

SONDERFORSCHUNGSBEREICH 426

„LIMBISCHE STRUKTUREN UND FUNKTIONEN“ IM ZENTRUM DES GEHIRNS

Hans-Christian Pape, Bernhard Bogerts, Herbert Schwegler

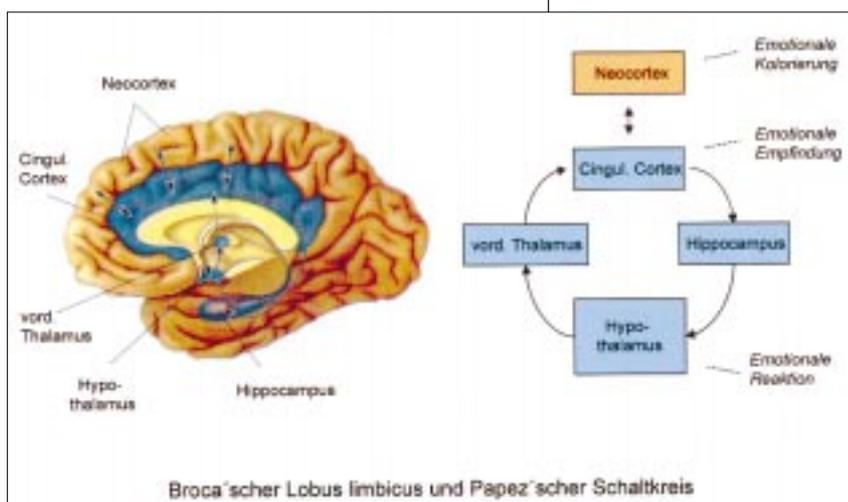
An das „Limbische System“ knüpfen viele jener ungelösten Fragen an, die von jeher als zentral für das Verständnis von Funktion und Dysfunktion des menschlichen Gehirns betrachtet werden. Hier sind molekulare Eigenschaften, lokale Organisationsformen, Systemfunktionen, die menschliche Empfindung und das Gedächtnis auf vielfältigste Art miteinander verknüpft, zu deren Erfassung interaktive und multidisziplinäre wissenschaftliche Ansätze mit unterschiedlichen Ebenen der Analyse in besonderer Weise geeignet sind.

Aus der alltäglichen Erfahrung wissen wir, daß unsere Reaktionen auf Wahrnehmungen aus der Umgebung und unser Antrieb zu bestimmten Handlungen stark von „inneren Zustandswerten“, wie zum Beispiel Aufmerksamkeit, Motivation oder Emotion, bestimmt werden. Wie sind diese inneren Zustandswerte definiert und welche Grundlagen besitzen sie? Warum gibt es Gemütschwankungen, die wir nicht näher erklären können? Was ist die neurobiologische Basis von krankhaften Verzerrungen der Wahrnehmung unserer Umwelt und der krankhaften Übersteuerung von Gemütschwankungen? Was überhaupt ist Erinnerung, und wie sind emotionale und rationale, bewußte und unbewußte Komponenten der Erinnerung zu differenzieren? Fragen dieser Art haben sich als unerwartet schwierig zu beantworten erwiesen und eine Reihe von Theorien hervorgebracht.

HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES LIMBISCHEN SYSTEMBEGRIFFES

In einer bereits 1878 veröffentlichten Arbeit bemerkte der französische Neurologe Paul Broca /1/, daß quasi alle Säugetiere an der zur Mittellinie orientierten Oberfläche des Gehirns eine Gruppe von Arealen besitzen, die in einer ringförmigen Anordnung untereinander verbunden zu sein scheinen. An den lateinischen Ausdruck „Limbus“ (Rand, Ring) angelehnt, nannte er diese Anordnung „Lobus limbicus“ (Abb. 1). Broca entwickelte allerdings keinerlei Vorstellungen über die mögliche funktionelle Bedeutung dieser Strukturen, und in der nachfolgenden Zeit wurde deren Funktion primär in Verbindung mit dem Geruchssinn vermutet. Ab etwa 1930 vermehrten sich jedoch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Strukturen des Lobus limbicus und emotionalem Verhalten. Zu dieser Zeit stellte der amerikanische Neurologe James Papez die Hypothese eines „Emotionssystems“ in Form eines Rückkopplungskreises, des sogenannten „Papez

Kreises“, auf /2/. Dieser Kreis repräsentiert anatomisch geschlossene Verbindungen zwischen Hirnstrukturen nahe der zur Mittellinie orientierten Oberfläche des Gehirns. Sie sollten die Hirnrinde (den Cortex), die höchste Integrationsstation des Gehirns, mit dem Hypothalamus, der zentralen Region für die Steuerung des vegetativen Nerven-



systems und des Hormonsystems, funktionell miteinander verknüpfen (Abb. 1). In diesem Modell fungiert ein definiertes Areal der Hirnrinde, der cinguläre Cortex, als das Areal für die Empfindung von Emotionen. Einer der Hauptgründe zur Aufstellung dieses Modells waren klinische Beobachtungen an Patienten, die nach Schädigung dieser und/oder benachbarter Areale des Gehirns ausgeprägte Defizite im Emotionalverhalten ohne erkennbare Veränderungen in kognitiven Leistungen, Intelligenz oder Wahrnehmungsvermögen zeigten. Dem Papez'schen Modell zufolge vermitteln wechselseitige Rückkopplungen zwischen dem cingulären Cortex und dem Hypothalamus die funktionelle Verbindung der emotionalen Empfindung mit der körperlich-vegetativen und

Abb. 1
Ursprünge des limbischen Systemkonzeptes.
Der Lobus limbicus von Broca (blau unterlegt) und der Schaltkreis von Papez (Pfeile und Schema rechts) in einer schematischen Mittellinienansicht des menschlichen Gehirns.
Cingul. Cortex = Cingulärer Cortex;
vord. Thalamus = vordere Kerngebiete des Thalamus.

hormonell vermittelten emotionalen Reaktion. Das Beispiel der emotionalen Reaktion beim unerwarteten Anblick einer Schlange, die als Schreck empfunden und in Form von erhöhtem Blutdruck bzw. gesteigerter Atmung ihren Ausdruck findet, verdeutlicht diese funktionellen Interaktionen. Als Strukturelemente dieser Rückkopplungen wurden zum einen Areale im Zwischenhirn definiert, insbesondere die vorderen Anteile des Thalamus, und zum anderen eine Struktur des Schläfenhirns, die aufgrund ihrer eigenartigen, einem Seepferdchen ähnelnden, Form den Namen Hippocampus (griechisch für Seepferdchen) erhalten hatte (Abb. 1). In diesen Funktionskreis einfließende Aktivität aus anderen Gebieten der Hirnrinde, dem Neocortex, sollte über Wechselwirkungen mit dem cingulären Cortex eine gewisse individuelle Kolorierung der emotionalen Empfindung vermitteln (Abb. 1).

Der Ausgestaltung des Papez'schen Modells durch den amerikanischen Physiologen Paul MacLean ab etwa 1952 verdanken wir den Begriff „Limbisches System“. Er erkannte die Korrelation zwischen den Elementen des Papez'schen Kreises und denen des Broca'schen Lobus limbicus. MacLean popularisierte die Vorstellung, daß dieses limbische System als integriertes System phylogenetisch alter Strukturen des Gehirns funktioniere, das viszerale oder emotionale Leben und Überleben des Individuums bestimme und damit phylogenetisch jüngeren, neocorticalen Arealen mit primär kognitiven oder intellektuellen Funktionen gegenüberstehe /3/. MacLean brachte vor allem auch eine weitere Struktur des Schläfenhirns in die Betrachtungen ein, die aufgrund ihrer mandelartigen Form als Mandelkern oder Amygdala (griechisch für Mandel) bezeichnet worden war, und die seitdem als ein zentrales Element für emotionale Verhaltensweisen gilt (siehe Abbildung 2) /4/.

DIE BEDEUTUNG LIMBISCHER FUNKTIONSSTÖRUNGEN FÜR NEUROLOGISCHE UND PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN

James Papez vermutete bereits 1937, daß Krankheiten mit starker emotionaler Komponente auf Störungen in limbischen Regionen beruhen könnten /2/. Seitdem haben sich die Hinweise darauf verdichtet, daß Funktionsstörungen limbischer Strukturen und ihrer Bezugssysteme die pathophysiologische Basis von häufigen Hirnkrankheiten darstellen /5/. Mehr als 20 % der Bevölkerung erkranken im Verlauf des Lebens an einer behandlungsbedürftigen neurologischen oder psychischen Erkrankung, bei der strukturelle oder funktionelle Beeinträchtigungen des limbischen Systems oder damit in engem Funktionszusammenhang stehender Hirnbereiche nachgewiesen sind oder vermutet werden. Hierzu gehören die sogenannten Neurosen (z. B. Angst- oder Zwangskrankheiten), Suchterkrankungen (z. B. Alkoholismus), Schizophrenien, depressive Syndrome, bestimmte Formen von Epilepsie und Hirnabbauerkrankungen

wie die Alzheimer'sche Krankheit. Fast allen Formen von Gedächtnisstörungen, von emotionalen Störungen, psychotischen Syndromen mit Realitätsverlust, Wahnideen und Halluzination liegen Störungen in einem oder mehreren Teilbereichen des limbischen Systems zugrunde. Diese Erkrankungen sind von außerordentlich großer volkswirtschaftlicher und gesundheitspolitischer Bedeutung. In der Bundesrepublik sind bis zu 5 Millionen Patienten aktuell erkrankt, und die Behandlung der Schizophrenien allein macht 2 bis 3 % der gesamten Kosten des Gesundheitswesens aus. Dabei bleibt die Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen außerordentlich schwierig. Wegen des Fehlens grundlegender Kenntnisse über die hirnbioologischen Grundlagen von Emotionalität, Gedächtnis, Wahrnehmungsbewertung und Verhaltenssteuerung wurden psychische Störungen bislang vorzugsweise mit psychodynamischen und verhaltenstheoretischen oder auch mit sozial-gesellschaftlichen Denkmodellen zu erklären versucht, was erhebliche Probleme in der diagnostischen Einordnung und der Entwicklung wirksamer Therapieverfahren mit sich brachte. Tatsächlich sind alle klassischen Psychopharmaka mehr oder weniger durch Zufall entdeckt worden. Entsprechend bleibt die Pharmakotherapie nur zum Teil erfolgreich. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten sind nur unzureichende, oft auch überhaupt keine Therapieerfolge zu verzeichnen, und nicht erwünschte Wirkungen von Pharmaka sind alltägliche Probleme. Erst die jüngere Zeit brachte einige gezieltere Entwicklungen.

AUSWEITUNG DES LIMBISCHEN SYSTEMKONZEPTE UND RESULTIERENDE PROBLEME DER LIMBISCHEN SYSTEMDEFINITION UND -ANALYSE

Daß eine Vielfalt neurologischer und psychischer Symptome mit limbischen Fehlfunktionen in Zusammenhang gebracht werden kann, wird bei Kenntnis der Verschaltung limbischer Schlüsselstrukturen mit den übrigen Hirnstrukturen verständlich. Diese Verschaltung ist in Abbildung 2 vereinfachend schematisch dargestellt. Das Schema betont zum einen den Ursprung des limbischen Systemkonzeptes, die Papez'sche Hypothese einer emotionellen Bewertungs- und Motivationsinstanz in Form eines Rückkopplungskreises zwischen dem Hypothalamus, thalamischen Kernen, dem cingulären Cortex und über den Hippocampus zurück auf den Hypothalamus. Das Schema betont zum anderen die erhebliche Ausdehnung dieses ursprünglichen Konzeptes, das bei höher entwickelten Arten – in Verbindung mit seiner anatomischen und funktionellen Ausgestaltung – einen umfassenden Einfluß auf die emotionale Bewertung aller Sinneserfahrungen bzw. eine Motivationskontrolle über das Verhalten ausübt.

Die durch die Sinnesorgane aufgenommenen Signale treffen über die spezifischen Sinnesbahnen zunächst auf Schaltstationen im Zwischenhirn (Thalamus). Hier erfolgt vor allem die Anpassung

des Signalfusses an die Stadien von Wachen und Schlafen /6, 7/. Bei Wachheit wird die Sinnesinformation in die primären Sinnesareale des Cortex (Hörinde, Sehrinde, somatosensible Rinde) weitergeschaltet. Von dort erreicht die Information aus der Umwelt über primäre, sekundäre und tertiäre Assoziationsareale in der Hirnrinde, in denen die eingehende Information auf komplexer Ebene mit bereits Erlerntem integriert und assoziiert wird, letztendlich die zentralen limbischen Schlüsselstrukturen des inneren Schläfenhirns (Hippocampus, Amygdala; Abb. 2). Den limbischen Strukturen wird eine zentrale Bedeutung vor allem auch in der Ausfilterung unwichtiger Informationen zugesprochen, indem sie in Zusammenarbeit mit dem vorgeschalteten Cortex und durch Vergleich vergangener mit der gegenwärtigen Erfahrung die eingehende Umweltinformation auf deren Relevanz hin bewerten. Was bedeutsam ist, beeinflusst weiter die Hirnaktivität und wird als neuer Gedächtnisinhalt gespeichert, was redundant ist wird gelöscht.

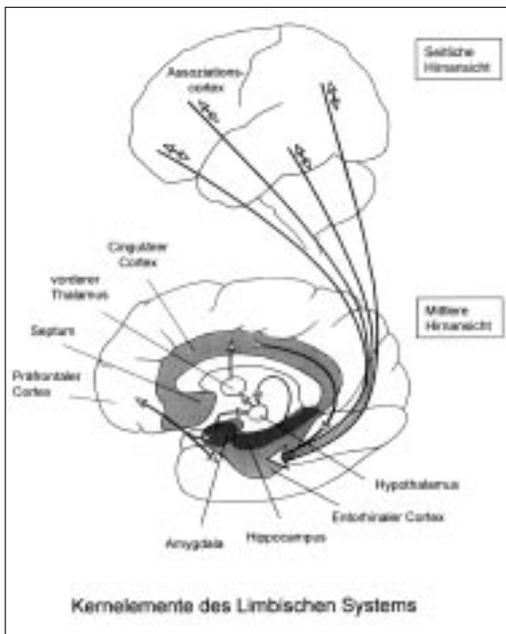


Abb. 2
Aktuelle Ausweitung des limbischen Systemkonzeptes. Schematische Darstellung wichtiger Kerngebiete und Verbindungen des limbischen Systems; oben in Seitenansicht, unten in Mittellinienansicht des menschlichen Gehirns. Details im Text beschrieben.

Diese limbischen Schlüsselstrukturen im Schläfenhirn, Zwischenhirn und cingulären Cortex stehen durch ausgeprägte Bahnen in Verbindung mit demjenigen Teil der Hirnrinde, der beim Menschen die bei weitem größte Ausdehnung erreicht hat und der maßgeblich in höhere geistige Prozesse wie Handlungsplanung und Verhaltenskoordination, Antizipation, Internalisierung ethisch-moralischer Normen sowie in die Steuerung komplexer sozialer Interaktionen involviert ist; dies ist der vordere Teil des Stirn-

hirns, der sogenannte präfrontale Cortex (Abb. 2). Durch diese Verbindungen wird die enge Verzahnung von Wahrnehmung, Kognition, Emotion und Gedächtnis ermöglicht. Erkrankungen des präfrontalen Cortex führen zu Persönlichkeitsveränderungen, gekennzeichnet durch Abbau sozial angepaßter bis hin zu kriminellen Verhaltensweisen, Enthemmung und Distanzlosigkeit, Planungsunfähigkeit, Interessen- und Motivationsverlust.

Darüber hinaus stimulieren oder hemmen die limbischen Strukturen des Schläfenhirns (Hippocampus, Amygdala) über mehrere Bahnen die Aktivitäten des Hypothalamus, in dem die neuronalen Generatoren der phylogenetisch alten Trieb- und Emotionalsphäre liegen. Elementare Triebe wie Aggression, Flucht, Sexualität, die im Hypothalamus-Bereich auch durch direkte Stimulierung aktivierbar sind, werden durch Bündel von Nervenfasern aus Amygdala und Hippocampus beeinflusst. Dieser Einfluß erfolgt in Abhängigkeit von derjenigen Information, die Amygdala und Hippocampus aus dem Assoziationscortex erhalten. Der Hypothalamus seinerseits reguliert über lange absteigende Bahnen zum einen die peripher-vegetativen Reaktionen, wie zum Beispiel Herzrhythmus und Atmung, und zum anderen das Hormonsystem.

Aufgrund der geschilderten Zusammenhänge kommt dem limbischen System eine Vermittlerfunktion zwischen Assoziationscortex, präfrontalem Cortex und phylogenetisch alten emotionsrelevanten Funktionen zu. Die limbischen Schaltkreise sind demzufolge für die Integration von kognitiven Funktionen, Lernen und Gedächtnis mit emotionalen und motivationalen Komponenten in bestimmten Verhaltensreaktionen verantwortlich /8/. Limbische Dysfunktionen machen sich klinisch deshalb häufig durch eine Dissoziation von Kognition und Emotion bemerkbar, weil diese Vermittlerfunktion gestört ist. Angst, Wahn, Zwang aber auch Manie, Affektverflachung, Realitäts- und Gedächtnisstörungen können die Folge sein.

Die Abbildung 2 verdeutlicht aber auch einen der ausschlaggebenden Gründe für das unzureichende Verständnis der hirnbio­logischen Grundlagen dieser Erkrankungen: die komplexe funktionelle Organisation des limbischen Systems, in der die molekularen, zellulären und systemischen Grundlagen der Pathologie häufig unbekannt oder unerkannt bleiben. Hier sind einfache morphologische und funktionelle Definitionen im Sinne eines homogenen Systems nicht anwendbar, und die präzise Definition bleibt schwierig /9/. So können wir die limbischen Strukturen mit ihrem hohen Anteil gemeinsamer Eingänge und reziproker Verbindungen nicht als ein integriertes System verstehen, sondern als eine Ansammlung multipler Subsysteme mit Interaktionen in wechselnden Kombinationen und Aktivitäten, in Abhängigkeit z. B. von der indivi-

duell erbrachten Leistung und der individuell verfolgten Strategie. Tatsächlich existiert hierzu eine ständig wachsende Fülle von Einzelbefunden, die jedoch ganz unterschiedliche experimentelle Ansätze oder Fragestellungen repräsentieren und dadurch kaum Möglichkeit zur konzeptionellen Integration bieten. Ein konzentriertes Vorgehen fehlte bislang.

ANSATZ DES SONDERFORSCHUNGSBEREICHES 426 „LIMBISCHE STRUKTUREN UND FUNKTIONEN“

Demzufolge waren die Entwicklung einer experimentellen Strategie und eines interaktiven Ansatzes erforderlich, die sich den Fragen der neuronalen Grundlagen der internen Kontrolle von Verhalten nicht nur punktuell sondern konzeptuell widmen, um damit ein verbessertes Verständnis der Pathologie zu entwickeln. In dieser Zielsetzung wurde der Sonderforschungsbereich (SFB) 426 an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg konzipiert und nach externer wissenschaftlicher Begutachtung im Januar 1997 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft eingerichtet. Der SFB konzentriert sich ganz bewußt auf zwei überlappende Schaltkreise, den sogenannten „Magdeburger Limbus“, die zu den limbischen Kernstrukturen gehören (Abb. 2):

- die Schaltkreise der Hippocampus-Formation über den Assoziationscortex und
- die Schaltkreise der Amygdala über den präfrontalen Cortex
- mit den jeweils assoziierten Bezugssystemen.

Mit dieser Konzentrierung auf definierte neuronale Schaltkreise und assoziierte Funktionseinheiten bzw. Verhaltensparameter wird sichergestellt, daß

1. Beobachtungen und deren Analyse mit hinreichender Spezifität und Komplementarität durchgeführt werden können, daß
2. gezielte inter- und multidisziplinäre Kooperationen etabliert werden können, so daß
3. adäquate erklärende Konzepte nicht allein aufgrund der Akkumulation detaillierter experimenteller Daten aufgestellt werden können, sondern durch die zusätzliche Erarbeitung der zugrundeliegenden biologischen Regeln.

Für eine solche interaktive Vorgehensweise bietet Magdeburg den besonders günstigen Umstand einer inhaltlich wie methodisch sehr breiten Ansammlung interdisziplinärer Komponenten, die in dieser Konstellation auf diesem Forschungsgebiet in Deutschland und möglicherweise weltweit einmalig sind. Molekularbiologisch-zellulär arbeitende Gruppen und Ansätze sind hier gleichermaßen vertreten wie Studien zur Funktion des intakten Gehirns, des Verhaltens und seiner klinisch manifestierten Aberration. Dieses aktive, hier konzentrierte Potential wird nun folgerichtig genutzt, um die vielschichtigen limbischen Schaltkreise auf mehreren Beschreibungsebenen zu durchdringen und damit grundlegende Prinzipien ihrer Funktion und Dysfunktion zu erkennen.

Im SFB 426 vertreten sind vorklinische, klinisch-theoretische und klinische Einrichtungen der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie Abteilungen des Leibniz-Institutes für Neurobiologie in Magdeburg. Das Fächerspektrum reicht von der Molekularbiologie, der Neurogenetik und der Neurobiochemie über die Anatomie, Physiologie und Pharmakologie bis hin zur Psychologie, Neurologie und Psychiatrie. Damit können Fortschritte im Bereich der molekularbiologischen Grundlagen mit der zellulären und systembezogenen Forschung verbunden werden. Letztere ermöglicht insbesondere mit Hilfe nicht-invasiver, struktur- und funktionsbildgebender Methoden neue Einsichten in die menschliche Hirnfunktion während komplexer Leistungen und in Dysfunktionen bei Erkrankungen wie z. B. Gedächtnisstörungen und Psychosen. Aus deren Synthese wird eines der langfristig angelegten Hauptziele des Sonderforschungsbereiches entwickelt werden können: eine hirnbilologisch besser objektivierbare Diagnose dieser Erkrankungen, eine verbesserte pharmakologische Beeinflussbarkeit und eine dauerhafte therapeutische Korrektur.

Der SFB 426 befindet sich aktuell in der zweiten Förderperiode (bis Ende 2002). Einige der Ergebnisse der wissenschaftlichen Arbeit der Teilprojekte aus der ersten Förderperiode (01/97-12/99) sind im folgenden zusammenfassend und nach inhaltlichen Themenkomplexen gegliedert dargestellt.

THEMENKOMPLEX 1:

SYNAPTISCHE PROTEINE UND SYNAPTISCHE PLASTIZITÄT IM HIPPOCAMPUS: MECHANISMEN DES DEKLARATIVEN GEDÄCHTNISSES

Nervenzellen besitzen besondere Kommunikationsstellen, an denen Signale von einer Nervenzelle zur nachfolgenden Zelle in Form chemischer Botenstoffe (sogenannter Transmitter) weitergeleitet werden. Diese Kontaktstellen nennt man Synapsen /10/. Sie bestehen aus der signalfreisetzenden Zelle (Präsynapse) und der Empfängerzelle (Postsynapse), die durch den synaptischen Spalt voneinander getrennt sind. Veränderungen und Umbauprozesse an ausgewählten Synapsen gelten als wichtige Grundelemente bei Lern- und Gedächtnisprozessen sowie bei Vorgängen der Wiederherstellung von Funktionen nach Schädigung.

Im Teilprojekt A1 (*E. Gundelfinger und S. tom Dieck; Abt. Neurochemie, Leibniz-Institut Neurobiologie*) wurden zwei neurartige, ungewöhnlich große Proteine der präsynaptischen Spezialisierung – Bassoon und Piccolo – entdeckt und die zugehörigen Gensequenzen entschlüsselt. Diese Proteine entstehen vor der Synapsenbildung während der Hirnentwicklung. Sie markieren exakt die Stellen in der Präsynapse, an denen die signalübertragenden Botenstoffe von der Nervenzelle ausgeschüttet werden (Abb. 3). Sie besitzen darüber hinaus eine Reihe von wahrscheinlichen

Andock- und Interaktionsstellen für andere Moleküle. Demzufolge scheinen diese Proteine besonders für die Strukturierung und die Organisation des Ausschüttungsvorganges der Synapse und damit auch für diejenigen Veränderungen von Bedeutung zu sein, die plastischen Änderungen der synaptischen Übertragung zum Beispiel bei Lern- oder Reparaturvorgängen zugrundeliegen. Tatsächlich existieren Bassoon und Piccolo in besonders hoher Dichte in Neuronen des Hippocampus, einer der Kernstrukturen des limbischen Systems (Abb. 3).

Der hippocampalen Formation wird eine wichtige Rolle für das deklarative Gedächtnis, der Speicherung von Informationen, zum Beispiel über Orte, Objekte und Fakten zuerkannt /11/. Tatsächlich finden sich gerade im Hippocampus sehr deutliche Beispiele synaptischer Plastizität, die als zelluläre Modelle für Lernen und Gedächtnisbildung etabliert sind. Ein Beispiel hierfür ist die Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP), bei der nach gezielter Aktivierung ausgewählter Synapsen deren Übertragungsstärke im Sinne eines Lernvorganges anhaltend erhöht wird /11/. Die langfristige Aufrechterhaltung dieser synaptischen Modifikation (die „Speicherung im Gedächtnis“) erfordert Mechanismen der Genregulation, wobei die beteiligten Gene und Genprodukte im Hippocampus jedoch weitgehend unbekannt bleiben. Im Teilprojekt A4 (J. U. Frey; *Abt. Neurophysiologie, Leibniz-Institut Neurobiologie*) wurden dünne Schnitte des Hippocampus von Ratten angefertigt, die unter kontrollierten Bedingungen einige Zeit am Leben erhalten werden können (Abb. 3). Diese Schnittpräparate ermöglichten die Identifizierung von Genen, die für synaptische Plastizität von Bedeutung sind. Dabei konnte insbesondere die Aktivierung des Gens eines bestimmten Enzyms, der Phosphodiesterase-4B3, nachgewiesen werden (Abb. 3). Dieses Enzym reguliert in den Nervenzellen den Spiegel von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), einem Molekül eines wichtigen intrazellulären Botensystems. Dieses Botensystem ist für die Aufrechterhaltung der synaptischen Plastizität im Hippocampus sowie für Lernen und Gedächtnis in verschiedenen anderen Spezies, wahrscheinlich auch im Menschen, relevant. Konvergierende Ergebnisse des Teilprojektes B1 (M. Krug/H. Schröder; *Institut Pharmakologie und Toxikologie; Medizinische Fakultät*) zeigten, daß ein bestimmter genetischer

Faktor mit Namen CREB (cAMP response element binding protein) in Verbindung mit Vorgängen der synaptischen Plastizität im Hippocampus aktiviert wird. Aufgabe dieses Faktors ist die Förderung der Synthese von Produkten derjenigen Gene, die durch cAMP aktiviert werden. In diesem Zusammenhang wiesen Ergebnisse einer Kooperation der Teilprojekte A3 (G. Reiser; *Institut Neurobiochemie, Medizinische Fakultät*) und B2 (K. G. Reymann, *PG Neuropharmakologie, Leibniz-Institut Neurobiologie*) auf die Beteiligung eines anderen Signalweges

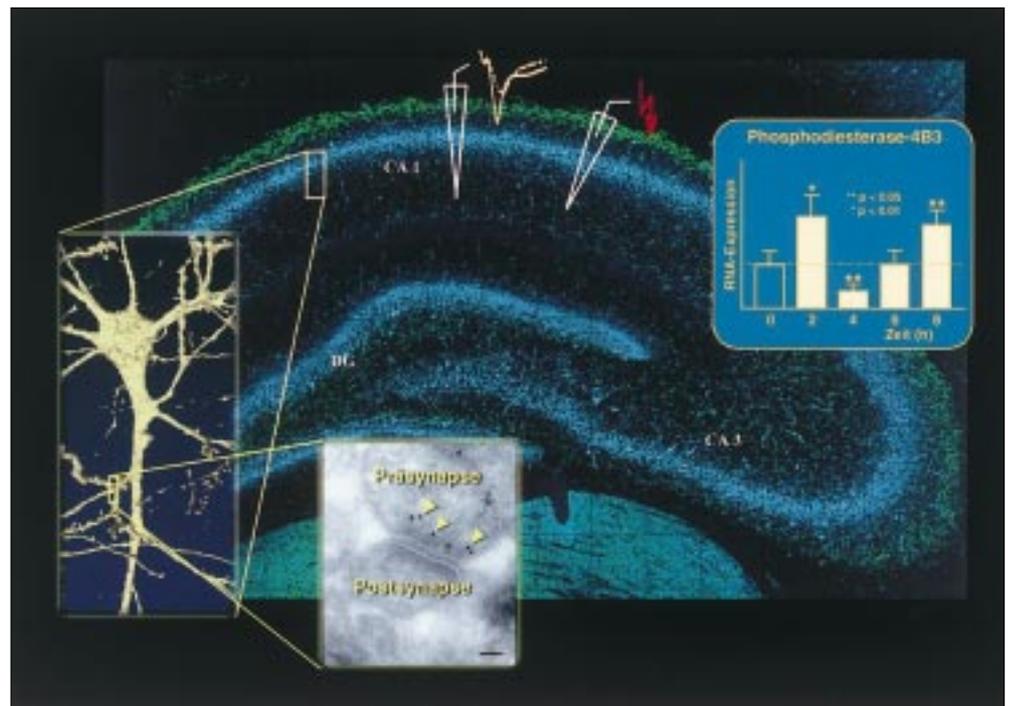


Abb. 3

Plastizität an Synapsen des Hippocampus. Aus dem Hippocampus können feine Schnitte angefertigt und unter kontrollierten Bedingungen einige Zeit am Leben erhalten werden. Im Hintergrund ist ein solches Schnittpräparat des Hippocampus dargestellt und in seiner Struktur durch Antikörperfärbung verdeutlicht. Im linken Block ist eine pyramidenförmige Nervenzelle vergrößert gezeigt. Die weitere Vergrößerung mit Hilfe des Elektronenmikroskopes (mittlerer Block) zeigt eine synaptische Verbindung, bestehend aus Präsynapse, Postsynapse und dem trennenden synaptischen Spalt. Mit Hilfe von goldmarkierten Antikörpern sind einzelne Synapsenproteine dargestellt, hier das ausschließlich in der Präsynapse lokalisierte Protein Bassoon (durch Pfeile markiert). Mit Hilfe feiner Mikroelektroden (Mitte oben) kann elektrische Aktivität im Schnittpräparat ausgelöst (rechte Elektrode) und registriert (linke Elektrode) werden. Bei wiederholter Reizung lassen sich an den gezeigten Synapsen zeitlich regulierte Veränderungen in der synaptischen Proteinzusammensetzung feststellen, hier von Phosphodiesterase-4B3 (rechter Block).

hin, in dessen Zentrum der Botenstoff Inositol-tetrakisphosphat in Verbindung mit einem neuartigen Bindungsmolekül steht. Dieser Botenstoff reguliert den Einstrom von Calcium in die Nervenzellen und kann dadurch einen Beitrag zur synaptischen Plastizität leisten.

Offensichtlich ermöglicht also die Aktivierung ausgewählter Gene in Verbindung mit einer fein abgestimmten Regulation von Stoffwechselfvorgängen eine dynamisch-adaptive Antwort ausgewählter Synapsen im Hippocampus, die wiederum eine wichtige Grundlage für Lern- und

Gedächtnisprozesse darstellt. Daraus ergeben sich unmittelbar Fragen zur Gedächtnisfunktion beim Menschen. Solche Fragen werden im Teilprojekt C5 (*H.-J. Heinze und H. Hinrichs, Klinik für Neurologie II, Medizinische Fakultät*) mit Hilfe der Kernspintomographie und der Elektrophysiologie untersucht. Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß die konkrete Erinnerung an ein Ereignis, das einige Minuten zuvor präsentiert wurde, mit einer Aktivierung im hinteren Hippocampus assoziiert ist. Dabei stellte sich heraus, daß die persönliche Einschätzung dieser Erinnerung als Vermutung oder als Gewißheit davon unabhängig mit Aktivierungen in anderen Hirnarealen zusammenhängt (Abb. 4). Offenbar ist entscheidend, mit welcher Strategie die Erinnerung durchgeführt wird. Die Einstellung auf Allgemeinwissen oder auf persönliche Erfahrungen impliziert unter-

und die Reaktion nimmt kontinuierlich ab (Habituation). In der Habituationsphase allerdings bewirken neuartige aversive Reize eine Potenzierung der Schreckreaktion auf das akustische Signal. Motorische und vegetative Reaktionen treten verstärkt auf, d. h. das Gehirn erkennt den akustischen Reiz in dieser Situation als bedeutsam, und der Organismus wird in einen Alarmierungszustand versetzt. Das Beispiel des Erschreckens beim Hören eines knackenden Geräusches, bei dessen Wiederholung man am helllichten Tage auf belebter Straße adaptiert, in dunkler Nacht auf einsamer Straße jedoch bei jedem Geräusch zusammenschrickt, mag das Phänomen der Furchtpotenzierung bzw. Sensibilisierung verdeutlichen. Als zentrales Integrationselement für die Furchtpotenzierung fungiert die Amygdala.

Dabei erreichen emotional relevante sensorische Signale die Amygdala über zwei strukturell und funktionell unterschiedliche Wege: Über Verbindungen aus dem Thalamus wird eine erste „schnelle“ Komponente der Furchtreaktion ausgelöst, die jedoch einen nur sehr ungenauen Sinesseindruck vermittelt, während über eine „langsame“ Bahn aus dem Cortex die sensorischen Einzelheiten in der gegebenen Situation analysiert werden. Allerdings war diese Dichotomie lediglich für das Hörsystem gut bekannt. Eine Kooperation der Teilprojekte B4 (*H.-C. Pape; Institut Physiologie, Medizinische Fakultät*) und B5 (*H. Schwegler und R. Linke; Abt. Neuroanatomie, Medizinische Fakultät*) erbrachte nun detaillierte Hinweise darauf, daß diese Vorstellungen auch für das Sehsystem zutreffen. Mit Hilfe des Licht- und des Elektronenmikroskopes wurden bislang nicht beschriebene anatomische Verbindungen innerhalb des Sehsystems zur Amygdala nachgewiesen, die als Substrate eines Pfades für die schnelle Komponente von visuell ausgelösten Furchtantworten genutzt werden können.

Wichtige synaptische Umschaltstation der visuellen Signale auf ihrem Weg von der Netzhaut des Auges zur Amygdala ist der Nucleus suprageniculatus, ein kleines Kerngebiet des Sehsystems im Bereich des Thalamus. Haupteingangsstation der sensorischen Signale in der Amygdala ist das laterale Kerngebiet. In weiterführenden Experimenten des Teilprojektes B3 (*H.-C. Pape; Institut Physiologie, Medizinische Fakultät*) wurden Schnittpräparate der Amygdala von Ratten entwickelt, in denen die Haupteingänge aus dem Thalamus und dem Cortex erhalten bleiben und die sich demzufolge hervorragend für das Studium synaptischer Prozesse eignen. In diesen Präparaten wurden im lateralen Kerngebiet der Amygdala solche Nervenzellen charakterisiert, die synaptischen Zustrom sowohl von der thalamischen Bahn als auch von der corticalen Bahn erhalten (Abb. 5). Dabei zeigte sich, daß die wiederholte Aktivierung der Bahnen zu einer anhaltenden Unterdrückung der Übertragung von synaptischen Signalen aus dem Thalamus, nicht aber aus dem Cortex führte (Abb. 5). Diese sogenannte Langzeitdepression stellt ein

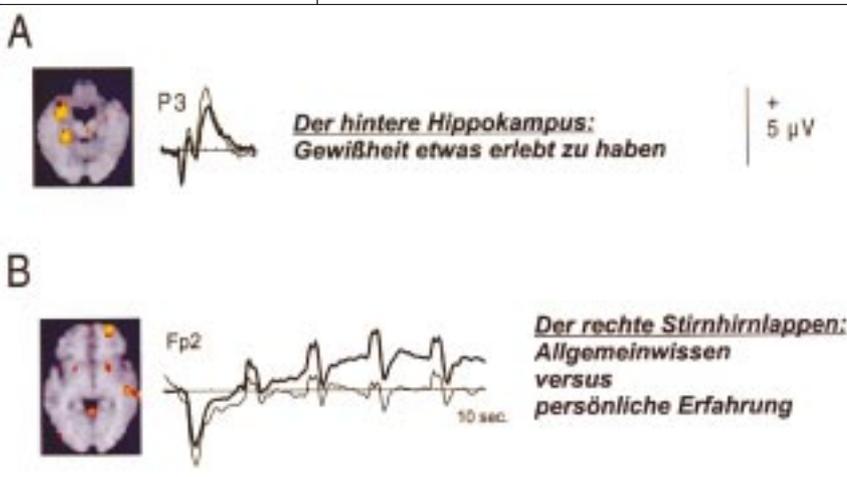


Abb. 4 Gedächtnisrepräsentation im limbischen System des Menschen. (A) Dargestellt ist die erhöhte Durchblutung (links im Bild) und die dazugehörige Veränderung der elektrischen Hirnaktivität (rechts im Bild) im linken Schläfenlappen, wenn sich eine Versuchsperson an Erlebtes mit Gewißheit wieder erinnert. Diese Veränderungen spielen sich innerhalb von 500 Millisekunden ab. (B) Wesentlich länger dauert es, zu persönlichen Erfahrungen zurückzudenken. Es ist erkennbar, daß der rechte Stirnhirnlappen eine höhere Durchblutung (links im Bild) über etwa 10 Sekunden (erkennbar am Verlauf der elektrischen Aktivität rechts im Bild) zeigt, wenn die Versuchsperson nicht an Allgemeinwissen, sondern an persönlich Erlebtes denkt.

schiedliche Muster neuraler Aktivierungen. Diese Ergebnisse unterstützen Modelle, die Gedächtnis nicht als unitäre Funktion, sondern als multimodales System begreifen, dessen limbische Komponenten eine zentrale Rolle für die persönliche bewußte Erfahrung spielen. Hier ist vor allem auch die Amygdala zu nennen, eine weitere Kernstruktur des limbischen Systems, die zu den emotionalen Komponenten des Gedächtnisses einen entscheidenden Beitrag liefert.

**THEMENKOMPLEX 2:
STRUKTUREN UND FUNKTIONEN DER AMYGDALA:
GRUNDLAGE FÜR EMOTIONALVERHALTEN UND
EMOTIONALES GEDÄCHTNIS**

Die Amygdala ist eine Struktur von zentraler Bedeutung für die Wahrnehmung emotional relevanter Ereignisse, das emotionale Gedächtnis und die Steuerung geeigneter Verhaltensantworten /4/. Ein gut untersuchtes Modell für emotionales Verhalten ist die furchtpotenzierte akustische Schreckreaktion, ein phylogenetisch alter Reflex, der bei allen Säugern nach gleichem Schema abläuft /12/. Auf ein scharfes akustisches Signal hin erfolgt eine Schreckreaktion, d. h. die somatische Muskulatur kontrahiert („der Schreck fährt in die Glieder“), Blutdruck und Herzschlagfrequenz steigen. Bei mehrfacher Reizwiederholung erkennt das Gehirn den Reiz als nicht bedeutsam,

weiteres Beispiel synaptischer Plastizität dar, die hier streng eingangsspezifisch stattfindet, d. h. nur die Signale aus dem Thalamus betrifft. Wichtige vermittelnde Elemente sind die signalempfangenden Nervenzellen der Amygdala, die räumliche Anordnung ihrer Rezeptoren für den chemischen Botenstoff Glutamat und dessen funktionelle Kopplung mit dem intrazellulären Calciumsystem. Mit Hilfe dieses Mechanismus „lernen“ die Nervenzellen der Amygdala offensichtlich, die schnelle thalamische Komponente zugunsten der langsameren corticalen Komponente zu reduzieren. Auf diese Weise scheinen emotional ausgelöste Verhaltensweisen sinnvoll gesteuert werden zu können, indem die schnellen unbewußten Elemente unterdrückt und die späten Elemente gefördert werden, in denen die Situation genauer analysiert werden kann. Zukünftig wird von besonderem Interesse sein, inwieweit diese Regulation bei emotionalen Störungen im Menschen verändert ist.

Die Verhaltenskorrelate dieser zellulären Mechanismen werden im Teilprojekt B5 (*H. Schwegler und R. Linke; Abt. Neuroanatomie, Medizinische Fakultät*) mit Hilfe von Tiermodellen für emotio-

nales Verhalten untersucht, insbesondere in zwei Rattenlinien, die seit vielen Generationen auf emotionales Verhalten selektioniert wurden. Ratten der sogenannten RHA-Linie sind mutig und neugierig, wohingegen Ratten der RLA-Linie ängstlich und schreckhaft sind. Diese Unterschiede lassen sich anhand der Furchtpotenzierung quantifizieren, die bei RHA-Ratten signifikant geringer als bei RLA-Ratten ausgeprägt ist (Abb. 5). Dabei zeigte sich, daß die Verhaltensunterschiede mit Unterschieden in der Zahl von solchen Nervenzellen in der Amygdala korreliert sind, die Neuropeptide als Botenstoffe ausschütten. Besonders auffällig war der Corticotropin-Releasing-Factor (CRF), dem eine wichtige Rolle für Angst- und Streßverhalten zuerkannt wird, und der in den „emotionalen“ RLA-Ratten im Vergleich zu den „nicht-emotionalen“ Ratten signifikant erhöht ist. Dabei zeigten sich die Unterschiede im zentralen Kerngebiet der Amygdala, das als Hauptausgangsstation die vegetativen und motorischen Hirnzentren aktiviert und die entsprechenden Reaktionen, wie z. B. erhöhten Blutdruck, gesteigerte Atemfrequenz oder auch eine Kontraktion der Muskulatur auslöst.

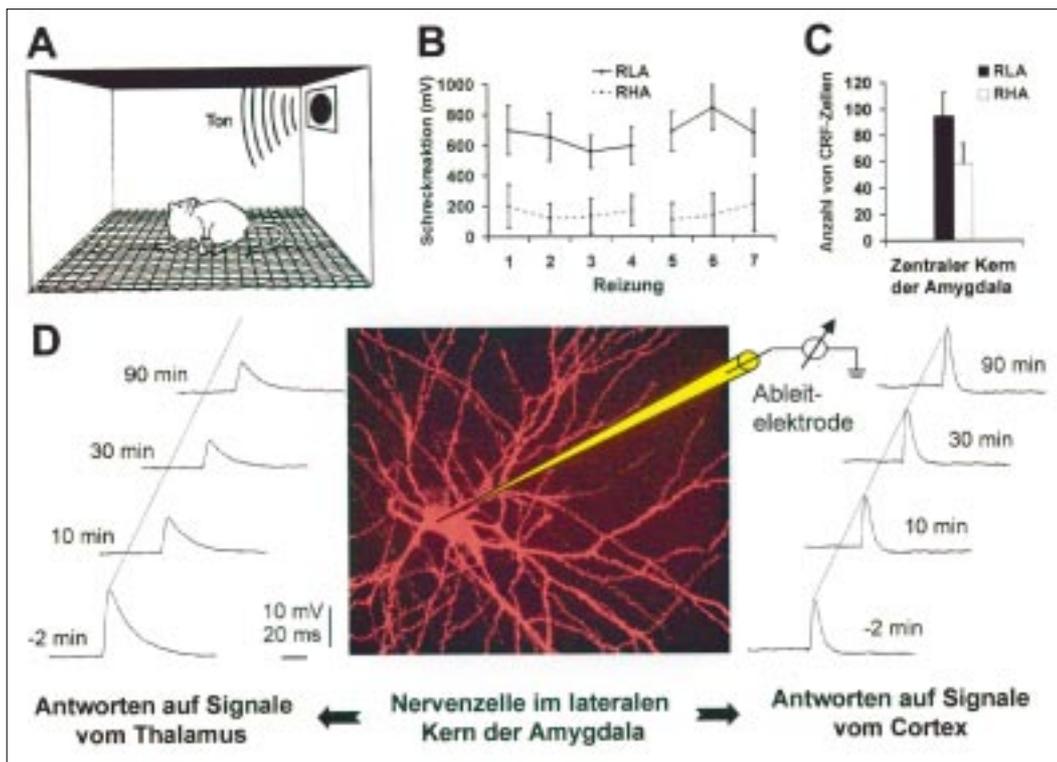


Abb. 5

Amygdaläre Elemente des emotionalen Lernens. In Konditionierungsexperimenten lernen Ratten, einen akustischen Reiz (Ton) mit einem aversiven Stimulus (milder elektrischer Fußschock) zu assoziieren, so daß bei Präsentation des akustischen Reizes eine potenzierte Schreckreaktion ausgelöst wird (A). Die Schreckreaktion ist in Rattenstämmen mit hoher Angstschwelle (RHA) signifikant geringer ausgeprägt als in Rattenstämmen mit niedriger Angstschwelle (RLA) (B). Diese Verhaltensunterschiede könnten in Zusammenhang mit einer Reduktion der Zahl von Neuronen in der zentralen Amygdala stehen, die Corticotropin-Releasing-Factor (CRF) enthalten (C). Eine einzelne Nervenzelle der lateralen Amygdala ist vergrößert dargestellt (D). Das Neuron antwortet auf synaptische Eingangssignale aus dem Thalamus (links) und dem Cortex (rechts) mit elektrischen Signalen; dabei lernt das Neuron nach wiederholter Aktivierung (zum Zeitpunkt „Null Minuten“, hier nicht gezeigt), die Antworten auf die Signale aus dem Thalamus anhaltend zu reduzieren, die Antworten auf die Signale aus dem Cortex jedoch aufrechtzuerhalten (markiert durch die durchbrochene Linie). Die Registrierungen erfolgten in vitro mittels einer Glasmikroelektrode in einem Schnittpräparat der Amygdala einer Ratte.

Zusammengefaßt zeigen sich hier zelluläre Eigenschaften, synaptisch-adaptive Prozesse und neurochemische Eigenschaften als Grundlage für die Steuerung von Emotionalverhalten und dessen Modifikation, woraus sich langfristig Korrelate für emotionales Verhalten im Menschen ableiten lassen.

Zum Beispiel zeigten Studien des Teilprojektes C4 (H. Scheich und D. Stiller; Abt. Akustik, Lernen, Sprache, Leibniz-Institut Neurobiologie) mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie in menschlichen Probanden erstmalig, daß die Amygdala durch nicht-sprachliche emotionale Lautäußerungen wie beispielsweise Lachen und Weinen aktiviert wird (Abb. 6). Diese amygdaläre Aktivierung erfolgt unabhängig von der Aufmerksamkeit des Probanden auf seine emotionale Verhaltensäußerung, ein weiterer Hinweis auf die Existenz separater Schaltkreise des Gehirns für Aufmerksamkeit und Emotion.

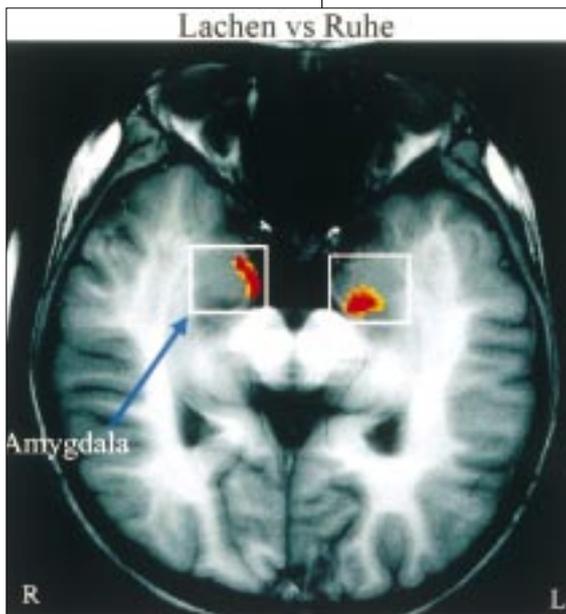


Abb. 6
Aktivierung der Amygdala im Menschen. Die akustische Präsentation von Lachen in einer Emotions-Induktionsaufgabe führt zur bilateralen Aktivierung der Amygdala (rote Farbcodierung). Funktionskernspintomographische Aufnahme, Schichtführung parallel zur linken Sylvischen Furche; R = rechte, L = linke Hirnhälfte.

**THEMENKOMPLEX 3:
PATHOLOGISCHE ABERRATION LIMBISCHER
FUNKTIONEN: TIEREXPERIMENTELLE MODELLE
UND KLINISCHE SYNDROME**

Limbische Strukturen und die mit diesen in funktionellem Zusammenhang stehenden Hirnareale spielen eine zentrale Rolle bei abnormen Hirnfunktionen, die verschiedenen psychischen Störungen zu Grunde liegen /5/. Das mangelhafte Verständnis der hirnbioologischen Grundlagen erfordert vor allem auch die Einbeziehung und Neuentwicklung tierexperimenteller Modelle, die ausgewählte Symptome der Störungen im menschlichen Gehirn möglichst nahe imitieren.

Mit dieser Zielstellung wurde im Teilprojekt C3 (B. A. Sabel und U. Schröder; Institut Medizinische Psychologie, Medizinische Fakultät) in Kooperation mit B5 (H. Schwegler und R. Linke; Abt. Neuroanatomie, Medizinische Fakultät) ein experimentelles Tiermodell für „Psychose-ähnliche“ Zustände entwickelt, in dessen Zentrum die Substanz Phencyclidin (PCP) steht. PCP ist eine psychoaktive Droge, auch unter dem Namen „PC-Pille“ oder „Engelstaub (Angel-Dust)“ bekannt, die beim Menschen das gesamte Spektrum schizophrener Symptome (Wahn, Halluzination, emotionale Störungen, Denkstörungen) auslöst. Tatsächlich zeigten sich nach subchronischer Applikation in Ratten drastische Veränderungen in Verhalten und bestimmten Gedächtnisformen sowie ein Untergang definierter Populationen von Nervenzellen in limbischen Schaltkreisen, die in ähnlicher Form auch von Untersuchungen bei schizophrenen Patienten bekannt sind.

Die Fragen nach den molekularen Grundlagen von Abhängigkeit und Sucht werden im Teilprojekt A2 (V. Höllt, Institut Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät) anhand der Effekte von Morphin und Kokain untersucht. Charakteristisch für süchtiges Verhalten ist zum einen die Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen bei chronischer Applikation, zum anderen die gesteigerte Empfindlichkeit nach Absetzen der Droge (Sensibilisierung). Hier konnte nun in Versuchen an Ratten erstmalig eine Sensibilisierung auf genetischer Ebene nachgewiesen werden. Untersucht wurde der Faktor c-fos, ein empfindlicher Marker für eine Genaktivierung. In einem Langzeitversuch wurden Ratten mit Morphin vorbehandelt. Nach Absetzen der Drogen führte eine nachfolgende Einzelgabe von Morphin zu einer dramatisch erhöhten Expression von c-fos in limbischen Regionen, mit Schwerpunkten u. a. im cingulären Cortex (Abb. 7). Darüber hinaus wurde durch Vorbehandlung mit Morphin auch die Empfindlichkeit gegenüber Kokain gesteigert (Abb. 7). Sowohl Kokain als auch Morphin führen demzufolge zu einer bleibenden Aktivierung von Genen im Gehirn und damit zu wahrscheinlich bleibenden funktionellen und/oder strukturellen Veränderungen.

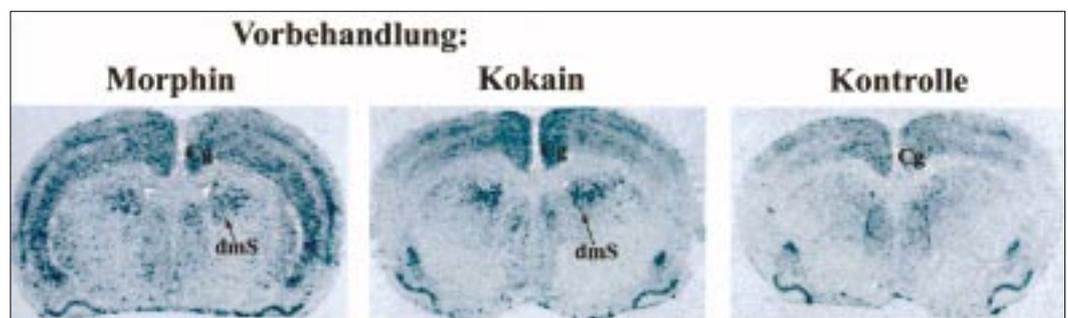
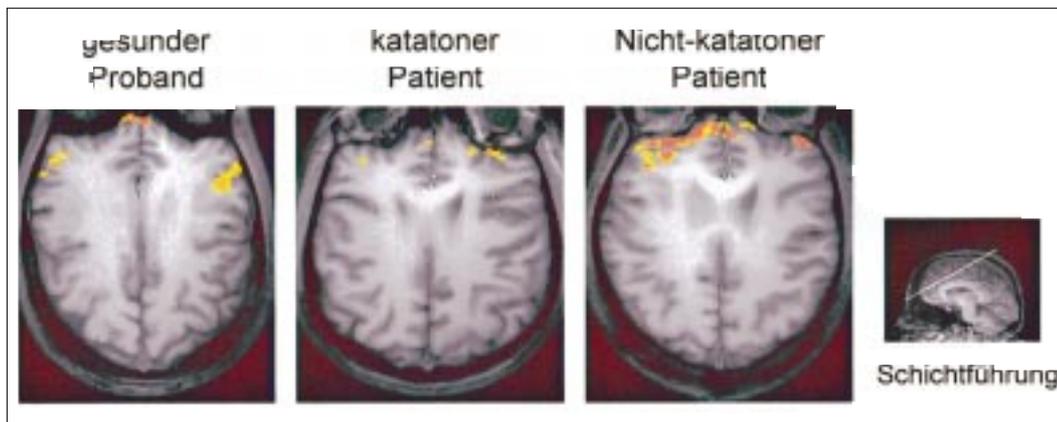


Abb. 7
Molekulare Grundlagen der Sensibilisierung nach Morphin- und Kokain-Applikation. In chronisch mit Morphin (links) oder Kokain (Mitte) vorbehandelten Ratten führt eine nachfolgende Einzelgabe von Morphin zu einer verstärkten Genaktivierung (markiert durch den Pfeil) in limbischen Strukturen (Cg = cingulärer Cortex, dmS = dorso-mediales Striatum), im Vergleich zu nicht-vorbehandelten Ratten (Kontrolle, rechts). Dargestellt ist hier der Faktor c-fos, ein Marker für Genaktivierung, mit Hilfe autoradiographischer Methoden.



Eine wichtige regulatorische Funktion bei der psychischen Reifung spielen erste emotionale Lernprozesse, wobei insbesondere die Entstehung der Kind-Mutter-Bindung prägend ist (Filialprägung). Klinische Studien zeigten, daß Vernachlässigung oder traumatische Erlebnisse in der Kindheit zu dauerhaften intellektuellen und sozio-emotionalen Störungen führen können, die zu psychischen Erkrankungen führen. Im Teilprojekt C2 (K. Braun; FG Neuromorphologie, Leibniz-Institut Neurobiologie) wurde ein tierexperimentelles Modell entwickelt, das die Untersuchung der Bedeutung früher emotionaler Erfahrungen auf zellulärer und Verhaltensniveau ermöglicht. Hierzu werden am Modell der Filialprägung in Strauchratten (*Octodon degus*) Verstärkungen der synaptischen Reifung in limbischen Schaltkreisen des Gehirns und ihre mögliche Bedeutung für emotionale Störungen untersucht. Zum Beispiel zeigten sich nach wiederholtem, stundenweisen Mutterentzug während der ersten beiden Lebenswochen auffällige Verhaltensveränderungen, die mit differenzierten Veränderungen von Gleichgewichten chemischer Transmitter (Dopamin, Serotonin, Stickstoffmonoxid) und einer veränderten Feinstruktur der beteiligten Nervenzellen im präfrontalen Cortex und in anderen limbischen Schlüsselarealen assoziiert waren. Offensichtlich können in Abhängigkeit von der individuellen Prägung während „sensibler“ Phasen Fehlentwicklungen physiologischer und struktureller Natur im limbischen System auftreten, die für die Entwicklung von späteren Störungen des Emotionalverhaltens eine entscheidende Rolle spielen.

Tatsächlich konnten im Teilprojekt C6 (B. Bogerts und A. Leschinger; Klinik für Psychiatrie, Medizinische Fakultät) geringgradige Hirnstrukturveränderungen in limbischen Arealen bei „endogen depressiven“ sowie schizophrenen Patienten nachgewiesen werden. Allerdings blieb der genaue Einfluß dieser strukturellen Anomalien auf die Hirnfunktion bislang ungeklärt. Andererseits dokumentierte eine Kooperation des Leibniz-Institutes für Neurobiologie (C4, H. Scheich und D. Stiller) mit der Klinik für Neurologie II (C5, H.-J. Heinze und H. Hinrichs) und der Klinik für Psychiatrie (C6, B. Bogerts und A. Leschinger) mit Hilfe von kernspintomographischen

Untersuchungen an psychisch kranken Patienten eine Minderaktivierung in mehreren Regionen des Stirnhirns, die eng mit Hippocampus und Amygdala zusammenarbeiten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mittels der Positronenemissionstomographie gefunden und unterstreichen die Bedeutung dieser Hirnareale in der Pathogenese depressiver und schizophrener Symptome. Patienten mit einem katatonen Syndrom (einer schizophrenieähnlichen Psychose, die durch abnorme Bewegungsabläufe kombiniert mit extremer Angst gekennzeichnet ist) zeigten im Kernspintogramm im Vergleich zu gesunden Probanden eine statistisch signifikant geringere Aktivierung in basalen Teilen des Stirnhirns in einem Test, in dem bildlich dargestellte Emotionen bewertet werden; das heißt, die Hirnareale, die in die Kognition von Emotionen einbezogen sind, funktionieren bei solchen Patienten nur unzureichend (Abb. 8).

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, daß erstens früher postnataler Zuwendungsentzug zu einer nachhaltigen Dysfunktion neuronaler limbischer Strukturen führen kann, die sich beim Menschen in psychischen Störungen manifestieren, daß zweitens die neurobiologischen Grundlagen süchtigen und psychotischen Verhaltens sowohl auf zellulärer wie auch tierexperimenteller Ebene besser definierbar werden und daß drittens bei psychisch kranken Patienten hirnbiochemische Korrelate der Erkrankung im limbischen System mit modernen struktur- und funktionsbildgebenden Verfahren diagnostizierbar werden.

AUSBLICK: VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG ZUR THERAPIE

Von der weiteren Aufklärung der zellulären und synaptischen Funktionen sowie der Plastizität im limbischen System, in denen die Grundlage jeglicher therapeutischer Beeinflussbarkeit zu sehen ist, von der Erforschung der Interaktion zwischen einzelnen limbischen Zellverbänden und Subsystemen sowie von der direkten Diagnostizierbarkeit der vielfältigen limbischen Struktur- und Funktionsstörungen bei psychiatrischen und neurologischen Syndromen mit modernen apparativen Verfahren können erhebliche Fortschritte in Ursachenforschung und Behandlung psychischer Störungen erwartet werden.

Abb. 8
Minderaktivierung limbischer Strukturen in Patienten mit einem katatonen Syndrom (Unterform der Schizophrenie). Dargestellt ist die corticale Aktivierung im Frontallappen während der Durchführung eines Arbeitsgedächtnistests im Funktionskernspintogramm, in einem gesunden Probanden (links), einem katatonen (Mitte) und einem nicht-katatonen Patienten (rechts). Von gelb nach rot nimmt die Stärke der Aktivierung zu. Die mittlere Hirnan-sicht (kleine Abbildung rechts) zeigt die Lage der Schnitt-ebene für die funktionelle Bildgebung. Zu beachten ist die verminderte frontale Aktivierbarkeit in katatonen Patienten im Vergleich sowohl mit gesunden Probanden als auch mit nicht-katatonen Patienten.

Quellennachweis

- /1/ Broca, P.: Anatomie comparé de circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans le série des mammifères. Revue d'Anthropologie 1, 385-498 (1878).
- /2/ Papez, J. W.: A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology and Psychiatry 38, 725-743 (1937).
- /3/ MacLean, P. D.: The limbic system („visceral brain“) and emotional behavior. Archives of Neurology and Psychiatry 73, 130-134 (1955).
- /4/ Aggleton, J. P.: The amygdala. Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. 2nd edition. Wiley-Liss, New York 1992.
- /5/ Bogerts, B.: Funktionell-neuroanatomische und neuropathologische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen. In: Möller H.-J., Laux, G., Kapfhammer H.-P. Psychiatrie und Psychotherapie. Springer, Berlin 2000, pp. 102-117.
- /6/ Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T. J.: Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262, 679-685 (1993).
- /7/ Pape, H.-C.: Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. Annual Review of Physiology 58, 299-327 (1996).
- /8/ Schwegler, H. und Crusio, W. E.: Covariations between structural variations of septum and hippocampus and radial maze learning in rats and mice. Behavioural Brain Research 67, 29-41 (1995).
- /9/ Kötter, R. und Meyer, N.: The limbic system: a review of its empirical foundation. Behavioural Brain Research 52, 105-127 (1992).
- /10/ Kandel, E. R., Schwartz, J. H. und Jessell, T. M.: Principles of neural science. 4th edition, McGraw-Hill, New York 2000.
- /11/ Squire, L. R. und Kandel, E. R.: Memory: from mind to molecules. Freeman, New York 1999.
- /12/ LeDoux, J. E.: Emotion: clues from the brain. Annual Reviews of Psychology 46, 209-235 (1995).

Literatur zu den Arbeiten des SFB 426 kann der Internet-Seite entnommen werden: <http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/iphy/sfb>

**Die Autoren**

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian Pape (Mi.)

ist seit 1994 Professor für Physiologie und Direktor des Institutes für Physiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Er ist Sprecher des Sonderforschungsbereiches 426 „Limbische Strukturen und Funktionen“, Fachstudienberater „Neurobiologie/Neurowissenschaften“ und Senator und Mitglied des Kuratoriums der DFG; Auszeichnungen: 1990 Bennisgen-Förderpreis NRW, 1993 Heisenberg Stipendium der DFG, 1997 Forschungspreis der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1999 Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG; Arbeitsgebiete: molekulare und zelluläre Grundlagen von Funktionen und Dysfunktionen des Gehirns; thalamocorticales System, limbisches System; Mechanismen der Regulation von Wachen/Schlafen, Emotionalverhalten und emotionalem Gedächtnis; experimentelle Epilepsieforschung.

Prof. Dr. med. Bernhard Bogerts (re.)

ist seit Februar 1994 Ordinarius für Psychiatrie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; er ist Sprecher des BMBF-Neuroverbundprojektes „Exogene und endogene Störungen des ZNS – Grundlagen, Diagnose, Therapie“. Auszeichnungen: Kurt-Schneider-Preis 1984; Scottish Rite Schizophrenia Grant 1989; Stanley Foundation Research Award 1992, Kraepelin-Preis 1998. Arbeitsgebiete: Hirnbiologische Grundlagen von psychiatrischen Erkrankungen.

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Schwegler (li.)

ist seit 1995 Professor für Neuroanatomie am Institut für Anatomie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Auszeichnungen: 1981 Hans-Nachtsheim-Preis der Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik, 1987 Julius-Redel-Preis der Medizinischen Gesamtfakultät der Universität Heidelberg. Arbeitsgebiete: funktionelle Anatomie von Hippocampus und Amygdala, Effekte von Hormonen auf die frühe postnatale Entwicklung von Amygdala und Hippocampus, kognitive und emotionale Aspekte des Lernens.