

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Themenheft: Hören

Riesensynapsen im zentralen Hörsystem

L-Typ-Kalzium-Kanäle im Hörsystem

Erbliche Hörstörungen des Menschen – die Bedeutung genetischer Ansätze für Medizin und grundlagenwissenschaftliches Verständnis

Drosophila Hören: Mechanismen und Gene



Spektrum Sachbücher

Aktuelle Neuerscheinungen und Highlights



2014. 208 S. 2 Abb. Geb.
ISBN 978-3-642-36262-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 | *sFr 25,00

Richard Restak
Die großen Fragen : Geist und Gehirn

Im vorliegenden Band Geist und Gehirn aus der Reihe „Die grossen Fragen“ geht Richard Restak 20 der spannendsten Fragen an der Schnittstelle von Hirnforschung, Psychologie und Philosophie nach. Kann der Geist ohne einen Körper existieren? – Können wir ein Superhirn entwickeln? – Wie werden wir aus unseren Sinneseindrücken klug? – Kann das Gehirn ohne Worte kommunizieren? – Was ist das „Ich“ in unserem Gehirn? – Was tut ein Gehirn, wenn es nichts tut? – Kann man an zwei Dinge gleichzeitig denken? – Spielt uns der Geist Streiche? – Verändern Maschinen unser Gehirn?

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.



2014. 215 S. 16 Abb. Geb.
ISBN 978-3-662-43401-7
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00

Gerald Lembke, Ingo Leipner
Zum Frühstück gibt's Apps

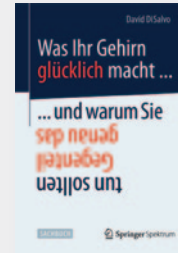
Das Buch hilft, die Digitale Ambivalenz erkennen und beherrschen zu lernen, Medienkompetenz zu erwerben, Vorurteile gegenüber digitalen Entwicklungen und Angst vor neuen Kommunikationstechnologien abzubauen.



2014. 144 S. 9 Abb. Geb.
ISBN 978-3-642-54973-1
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 |
* sFr 31,50

Stephen Joseph
Was uns nicht umbringt

Wie es Menschen gelingt, aus Schicksalsschlägen und traumatischen Erfahrungen gestärkt hervorzugehen. Ein Buch, das Mut macht, geschrieben von einem der international führenden Experten der Traumaforschung.



2014, 376 S. 1 Abb. Brosch.
ISBN 978-3-642-41711-5
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |
*sFr 19,00

David DiSalvo
Was Ihr Gehirn glücklich macht ... und warum Sie genau das Gegenteil tun sollten

Unterhaltsamer Überblick über die „einsamen Entscheidungen“ unseres Denkkorgans und die „tägliche Selbst-Sabotage“.



2014, XX, 325 S. 4 Abb. Br.
ISBN 978-3-642-41668-2
€ (D) 16,99 | € (A) 17,47 |
*sFr 21,50

Tali Sharot
Das optimistische Gehirn

Wie erzeugt unser Gehirn Hoffnung? Wie bringt es uns dazu, positiv in die Zukunft zu blicken? Tali Sharots These: Optimismus ist so überlebenswichtig für uns, dass er in unserem kompliziertesten Organ, dem Gehirn, fest verankert ist.

Jetzt bestellen: SpringerDE-service@springer.com



Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* kommuniziert akustisch und hört mit ihren Antennen (siehe Seite 264 ff, Cover © tomatito26 - Fotolia.com).

INHALT 237

EDITORIAL 238

HAUPTARTIKEL
Felix Felmy und Thomas Künzel 240
 Riesensynapsen im zentralen Hörsystem

Hans Gerd Nothwang, Jutta Engel, Marlies Knipper und Eckhard Friauf 250
 L-Typ-Kalzium-Kanäle im Hörsystem

Christian Kubisch 258
 Erbliche Hörstörungen des Menschen – die Bedeutung genetischer Ansätze für Medizin und grundlagenwissenschaftliches Verständnis

Maike Kittelmann und Martin C. Göpfert 264
 Drosophila Hören: Mechanismen und Gene

NACHRICHTEN AUS DER NWG
 „Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2014 270
 Kursprogramm 2015 der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs 272
 in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.
 Protokoll der Mitgliederversammlung 273
 am Sonntag, den 6. Juli 2014 von 18.30 – 19.30 Uhr beim FENS Forum in Mailand
 Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für Wahl des Vorstandes 2015-2017 273

AUSBLICK 276

IMPRESSUM 276



**Vorstand der
 Amtsperiode 2013/2015**

Präsident:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Vizepräsident:
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Generalsekretär:
Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

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

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Gerd Kempermann, Dresden

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Thomas F. Münte, Lübeck

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Michael Koch, Bremen

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig

Hören

Der Hörsinn ist für die Orientierung und das Überleben in der Umwelt sowie für die Kommunikation zwischen Artgenossen immens wichtig. Hören informiert, warnt, orientiert, ermöglicht akustischen Kontakt. Die Bedeutung des Hörsystems für uns Menschen wird am drastischsten durch seinen Ausfall klar. Der Philosoph Immanuel Kant (1724-1804) meinte dazu: „Nicht sehen trennt von den Dingen. Nicht hören trennt von den Menschen.“ Und für die amerikanische Schriftstellerin Helen Keller (1880-1968), die mit 19 Monaten – vermutlich infolge einer Meningitis- oder Scharlacherkrankung – sowohl erblindete als auch ertaubte, war der Verlust des Hörvermögens nach eigenem Bekunden viel schlimmer als der Verlust des Sehvermögens. Hörstörungen, d.h. der vollständige oder teilweise Verlust des Hörvermögens, stellen die häufigste Sinnesstörung dar. 14% unserer Bevölkerung sind davon betroffen, mit gravierenden volkswirtschaftlichen Auswirkungen.

Der menschliche Hörbereich ist enorm breit. Junge Menschen können Schallsignale mit Frequenzen von ca. 20 Hz bis ca. 20 kHz hören, das entspricht zehn Oktaven. Ein Konzertpiano reicht vom Subcontra A' (27,2 Hz) bis hinauf zum fünfgestrichenen c'''' (4.138 Hz), deckt also „nur“ etwas mehr als sieben Oktaven ab. Bei anderen Tierarten (Fledermäusen, Walen) kann sich der obere Frequenzbereich sogar bis auf über 100 kHz erstrecken. Auch bei den Schalldruckamplituden ergibt sich ein sehr großer dynamischer Bereich, der bei uns Menschen von ca. 20 μ Pa bei der Hörschwelle (gemessen bei 2 kHz) bis zu ca. 200 Pa bei der Schmerzschwelle reicht, also mehr als sechs Dekaden umfasst. Bezüglich der Schallintensitäten ergeben sich sogar Werte, die sich billionenfach unterscheiden (ca. 10^{-12} W/m² bei Hörschwelle, 1 W/m² bei Schmerzschwelle). An der menschlichen Hörschwelle bei 2 kHz vibrieren die Luftmoleküle mit Amplituden von etwa 1 nm und das Trommelfell schwingt mit unvorstellbar kleinen, subatomaren Amplituden von nur 10 pm. Auch bezüglich des Frequenzunterscheidungsvermögens werden Spitzenwerte erzielt. Trainierte Musiker können Töne mit einem winzigen Frequenzunterschied von 0.1% unterscheiden, z.B. einen 1000 Hz-Ton von einem 1001 Hz-Ton. Selbst bei Ungewübten sind Werte von 1% üblich. Zahlreiche Kommunikationslaute stellen extrem komplexe akustische Reize dar, in denen sich der Frequenzgehalt im Bereich von Millisekunden verändert und damit entscheidend zum informationstragenden Signal beiträgt. Solche Kommunikationslaute können von



einem Normalhörenden sehr gut ausgewertet werden, auch in verrauschter Umgebung. Diese und andere zeitliche Aspekte machen das Hörsystem besonders bemerkenswert.

Die für das Hören zuständige Struktur des Innenohres ist die Cochlea, auch Hörschnecke genannt. In ihr erfolgt die mechanoelektrische Transduktion, d.h. die Umwandlung der Schallreize in elektrische Antworten, innerhalb von Mikrosekunden, 1000-fach schneller als die photoelektrische Transduktion in der Netzhaut. Für die Lokalisation einer Schallquelle im Raum können Säugetiere und Vögel zeitliche Unterschiede zwischen den beiden Ohren bis hinunter zu 10 μ s auswerten. Dies ist frappierend und noch mysteriös, da die Dauer der Aktionspotenziale, mit denen das Nervensystem Informationen kodiert, im ms-Bereich liegt. Ausgangspunkt für das Hören sind die Haarsinneszellen, epitheliale Rezeptorzellen, deren mechanosensitive Haarbündel die Schallreize in elektrische Antworten umwandeln. Von diesen Haarsinneszellen gibt es in einer menschlichen Cochlea, in der das Sinnesepithel ca. 3,5 cm lang ist, nur ungefähr 16.000, und nur ein Viertel davon, die inneren Haarsinneszellen, sind für den eigentlichen Hörvorgang verantwortlich. Neurobiologisch von großem Interesse sind die Geschwindigkeit und die zeitliche Präzision, mit der die Informationsverarbeitung und –weiterleitung im Innenohr sowie in der zentralen Hörbahn vonstattengeht. Einige der speziellen und zum Teil extremen Anpassungen für diese exquisiten Leistungen hat man bereits in der Hörbahn gefunden, z.B. schnelle Glutamaterezeptoren und eine Vielzahl von spannungsabhängigen Kaliumkanälen, aber auch morphologische

Spezialisierungen wie Riesensynapsen. Ein Großteil der Anpassungen ist jedoch bislang unbekannt. Zur Untersuchung der Prozesse, die ultraschnelle und zeitlich präzise Informationsverarbeitung ermöglichen, einschließlich ihrer pathologischen Veränderungen, hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Jahr 2012 das *Schwerpunktprogramm 1608* mit dem Titel „*Ultrafast and temporally precise information processing: normal and dysfunctional hearing*“ eingerichtet (www.pp1608.com). Im Mittelpunkt des SPP1608 steht die Frage, wie zeitliche Präzision in der auditorischen Informationsverarbeitung durch die zugrunde liegenden molekularen und zellulären Substrate sowie die neuronalen Schaltkreise generiert wird. Im Konsortium sollen diese Substrate identifiziert und dann ihre Funktion und Fehlfunktion im peripheren wie auch im zentralen auditorischen System entschlüsselt werden. Vernetzt sind Wissenschaftler aus der Physiologie, Anatomie, Human- und Mausgenetik sowie aus Computational Neuroscience. Die beteiligten 20 Gruppen sind an folgenden Standorten angesiedelt: Aachen, Berlin, Göttingen, Hamburg, Hannover, Homburg/Saar, Kaiserslautern, Lausanne, Leipzig, Marburg, München, Oldenburg, Ulm, Würzburg. Der Fokus der Arbeiten des SPP1608-Konsortiums liegt auf dem Innenohr, dem Hörnerv und dem auditorischen Hirnstamm, bis hinauf zum Mittelhirn. Die Forschung wird vornehmlich an Säugetieren durchgeführt, einschließlich des Menschen. Aber auch die Fruchtfliege *Drosophila* wird als sehr gut etablierter Modellorganismus eingesetzt. Die Untersuchungen werden auf verschiedenen Komplexitätsniveaus durchgeführt, von komplexen Molekülen bis hin zu den Ebenen der Zellen und neuronalen Schaltkreise. Da bei der Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) neben der Beeinträchtigung der cochleären Mechanismen wahrscheinlich auch das Nachlassen der zeitlichen Präzision in der zentralen Hörbahn eine beträchtliche Rolle spielt, kann der SPP1608 auch auf diesem Gebiet gegebenenfalls zur Lösung dieses zunehmenden Problems beitragen. Ein wichtiger Aspekt des SPP ist die Förderung von jungen Wissenschaftlern. Zu diesem Zweck dienen nicht nur jährlich stattfindende Summerschools, sondern auch mehrere Workshops, die mitunter auch Doktoranden und Postdoktoranden außerhalb des Konsortiums zugänglich sind. Der nächste Workshop mit dem Titel „*Targeted protein expression and conditional gene deletion in the lower auditory brainstem*“ wird vom 30. November 2014 - 3. Dezember 2014 stattfinden.

Im vorliegenden Spezialheft von *Neuroforum* werden in vier Artikeln exemplarisch Themenbereiche vorgestellt, die im SPP1608 untersucht werden. „Erbliche Hörstörungen

des Menschen – die Bedeutung genetischer Ansätze für Medizin und grundlagenwissenschaftliches Verständnis“ ist der Titel des Beitrags von Christian Kubisch. In Deutschland werden pro Jahr etwa 1.100 Babys (ca. 1 von 600) mit einer ausgeprägten Hörstörung geboren, und bei etwa 2 Dritteln davon liegt eine genetische Ursache vor. Die Genforschung konnte in den vergangenen 20 Jahren eine Vielzahl dieser Hörstörungen ursächlich aufklären. Die Identifizierung der beteiligten Taubheits-Gene hat in großem Maß dazu beigetragen, auch die Physiologie des Hörprozesses in der Cochlea auf der molekularen und zellulären Ebene viel besser zu verstehen. Im zweiten Übersichtsartikel, von Hans Gerd Nothwang, Jutta Engel, Marlies Knipper und Eckhard Friauf mit dem Titel „L-Typ-Kalzium-Kanäle“, wird der aktuelle Kenntnisstand über die Rolle von zwei spannungsgesteuerten Kalzium-Kanälen dieses Typs, nämlich $Ca_v1.3$ und $Ca_v1.2$, in der Cochlea und bei der Reifung der Hörbahn zusammengefasst. $Ca_v1.3$ ist für die Transmitterfreisetzung von den inneren Haarsinneszellen auf die Axone des Hörnervs essenziell, kommt aber auch in auditorischen Zentren im Gehirn vor. Der Wegfall von $Ca_v1.3$ führt zu Taubheit. $Ca_v1.2$ dagegen kommt hauptsächlich im Hörnerv vor, ist aber offenbar unwichtig für die normale Hörfunktion. Die Auswirkungen von Mutationen in den für beide Kanaltypen kodierenden Genen, systemisch oder konditional (regionspezifisch), werden im Artikel detailliert behandelt. Der dritte Beitrag, von Felix Felmy und Thomas Künzel, trägt den Titel „Riesensynapsen im zentralen Hörsystem“ und beschäftigt sich mit morphologischen Spezialisierungen von Kontaktstellen zwischen Nervenzellen, die es an vier Stationen im auditorischen Hirnstamm von Säugern und bei Vögeln gibt. Solche Riesensynapsen, nach ihrem Entdecker Hans Held (1866–1942) Held'sche Endkolben oder Held'sche Kelche genannt, kontaktieren die Zellkörper der nachgeschalteten Neurone und bilden eine große Zahl von Zonen für die Neurotransmitterfreisetzung aus. Damit ermöglichen sie die präzise Übertragung von Aktionspotenzialen. Im Übersichtsartikel werden auch einige biophysikalische Eigenschaften angesprochen, die ebenfalls zur Reduzierung der zeitlichen Variabilität bei der Auslösung eines Aktionspotenzials beitragen. Der abschließende Beitrag, von Maike Kittelmann und Martin Göpfert, hat den Titel „*Drosophila* Hören: Mechanismen und Gene“. Bei den Insekten ist während der Evolution Hören vermutlich 20-mal unabhängig voneinander entstanden, und in den einzelnen Insektengruppen liegen tympanale Hörorgane unter anderem am Rüssel (Schwärmer), am Brustkorb (Gottesanbeterinnen, Käfer), den



Ultrafast and temporally precise information processing: Normal and dysfunctional hearing

Vorderflügel (Florfliegen, Tagfalter), den Vorderbeinen (Grillen, Laubheuschrecken) oder dem Hinterleib (Zikaden, Spanner). Die Fruchtfliege *Drosophila* perzipiert Kommunikationslaute mit antennalen Hörorganen an ihrem Kopf. Diese Hörorgane besitzen ca. 250 mechanosensitive Sinneszellen und sind Schallschnelle-Empfänger. Wegen der evolutiven Verwandtschaft dieser Sinneszellen mit den Haarsinneszellen von Wirbeltieren und der hochentwickelten Genetik eignet sich *Drosophila* hervorragend als Modellorganismus für die Erforschung der molekularen Grundlagen des Hörens.

Zusammenfassend ist das Ziel des SPP1608, ein umfassendes Wissen von den Mechanismen zu gewinnen, die ultraschnelle Informationsverarbeitung mit hoher Präzision ermöglichen. Dies betrifft auch die Mechanismen, deren Fehlfunktion zu zeitlichen Verarbeitungsstörungen führt, sei es in der Cochlea, dem Hörnerv oder dem Gehirn. Das Schwerpunktprogramm beabsichtigt, ein fundamental verbessertes Verständnis der Ursachen von Hörstörungen zu erhalten sowie Ansätze für bessere therapeutische Maßnahmen zu finden. Von der Aufklärung der oben genannten Aspekte durch die Grundlagenforschung versprechen wir uns einen maßgeblichen Beitrag, vor allem sensorineuronale Hörstörungen besser zu verstehen. Danken möchte ich daher an dieser Stelle der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle und ideelle Unterstützung unseres Schwerpunktprogramms. Gleichsam geht der Dank an alle Mitglieder des SPP1608 für ihre produktive Forschungsarbeit mit dem Wunsch, diese erfolgreich fortzusetzen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eckhard Friauf
Tierphysiologie - Biologie
 Technische Universität Kaiserslautern
 Erwin-Schroedinger-Straße 13/572
 67653 Kaiserslautern
 Tel.: +49 631 205 2424
 Fax: +49 631 205 4684
 E-Mail: eckhard.friauf@biologie.uni-kl.de
www.bio.uni-kl.de/tierphysiologie/agf-home

Neueintritte

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

Abele, Julia (Magdeburg)
 Afify, Ali (Konstanz)
 Alfonso, Dr. Julieta (Heidelberg)
 Badstübner, Kathrin (Rostock)
 Baufeld, Caroline (Berlin)
 Beyer, Linda (Essen)
 Bieler, Lara (Salzburg)
 Chongtham, Monika Chanu (Göttingen)
 Dieter, Alexander (Göttingen)
 Drebitz, Eric (Bremen)
 Drost, Natalia (Berlin)
 Duque Afonso, Carlos (Göttingen)
 Eltabbal, Mohamed (Magdeburg)
 Feyerabend, Michael (Göttingen)
 Franke, Robert (Berlin)
 Fulas, Ms Oli Abate (Göttingen)
 Gall, Dr. Carolin (Magdeburg)
 Genovesi, Federica (Heidelberg)
 Graf, Jasmine (Berlin)
 Hafner, Georg (Göttingen)
 Hoang, Frau Thu Huong (Bochum)
 Intveld, Rijk (Göttingen)
 Jaehne, Sebastian (Göttingen)
 Jaime Tobón, Lina Maria (Göttingen)
 Judkewitz, Prof. Dr. Benjamin (Berlin)
 Kaduk, Kristin (Göttingen)
 Kasper, Dr. Robert (Martinsried)
 Krauss, Patrick (Erlangen)
 Lohkamp, Dr. Laura-Nanna (Berlin)
 Lueckmann, Jan-Matthis (Berlin)
 Madencioglu, Deniz Ashan (Magdeburg)
 Moradi, Mehri (Würzburg)
 Obst, Juliane (Berlin)
 Oezcete, Frau Özge Demet (Göttingen)
 Offner, Thomas (Göttingen)
 Paraskevopoulou, Foteini (Göttingen)
 Prigge, Dr. Matthias (Rehovot, Israel)
 Ramos Traslosheros López, Luis Giordano (Göttingen)
 Richter, Cindy (Bochum)
 Rinaldi, Rafael Ferreira (Göttingen)
 Schilling, Achim (Erlangen)
 Schledde, Bastian (Bremen)
 Schoeneborn, Hendrik (Bochum)
 Schoensberg, Francesca (Göttingen)
 Seite, Saskia (Düsseldorf)
 Selcho, Dr. Mareike (Würzburg)
 Sen, Paromita (Göttingen)
 Simeonova, Ina K. (Heidelberg)
 Sonntag, Ivo (Heidelberg)
 Subhashini, Nidhi (Göttingen)
 Taylor, David (San Francisco, USA)
 Wagner, Lisa (Berlin)

Der Mitgliedsstand zum 31. Juli 2014 beträgt 2.148 Mitglieder.



► © Springer Verlag 2014

Riesensynapsen im zentralen Hörsystem

Felix Felmy und Thomas Künzel

Zusammenfassung

Riesensynapsen kommen in vier Kerngebieten im auditorischen Hirnstamm vor. Diese Synapsen sind durch die Lokalisation vieler aktiver Zonen auf den Zellkörper der postsynaptischen Nervenzelle und durch schnelle postsynaptische Ströme gekennzeichnet. An diesen Übertragungsstellen, im ventralen cochlearen Nucleus, im medialen und lateralen Nucleus des Trapezkörpers sowie im ventralen Nucleus des lateralen Lemniscus ist der exakte Erhalt der zeitlichen Abfolge der Aktionspotenziale in Bezug auf die auditorische Stimulation – die interzelluläre Präzision – von entscheidender Bedeutung für die neuronale Funktion. Die Präzision der Übertragung der Aktionspotenziale wird hier durch die fast ausschließlich unimodale Verrechnung und die Homogenität des postsynaptischen somatischen Einzelkompartiments unterstützt. Zudem dominiert aufgrund der vielfach schnelleren Zeitkonstante der synaptischen Ströme im Verhältnis zum postsynaptischen Potenzial die kapazitive, postsynaptische Integration, was die Präzision der Übertragung erhöht. Diese Eigenschaften der Riesensynapsen können die zeitliche Ungenauigkeit der Informationsübertragung in diesen auditorischen Schaltkreisen verringern und erlauben präzisen, systeminhärenten, erregenden und hemmenden Informationsfluss.

Abstract

Giant synapses in the central auditory system.

Giant synapses occur in four nuclei of the auditory brainstem. They are characterized by numerous active zones concentrated on the soma of the postsynaptic neuron and by rapid postsynaptic currents. At these sites, in the ventral cochlear nucleus, the medial and lateral nucleus of the trapezoid body and the ventral nucleus of the lateral lemniscus, faithful preservation of the temporal relation of action potentials to the sound – intercellular precision – is of uttermost importance for neuronal function. The precision of action potential transfer is supported by the largely unimodal integration and by the homogeneity of the single postsynaptic compartment. Due to the much more rapid time constant of the synaptic currents compared to the membrane time constant, membrane capacitance dominates postsynaptic integration, enhancing precision of action potential generation. Taken together, the properties of these giant synapses reduce the temporal jitter of the transmission of information in these auditory circuits.

Keywords: auditory brainstem; giant synapse; synaptic physiology; temporal precision

Einleitung

In den initialen auditorischen Schaltkreisen im Hirnstamm von Säugetieren kommen ungewöhnlich große Synapsen vor (Abbildung 1). Diese Riesensynapsen werden als zelluläre Anpassung für schnelle und zeitlich präzise Informationsübertragung verstanden. Die zeitliche Genauigkeit – Präzision – des Hörsystems ist in der Tat außerordentlich hoch. Besonders eindrucksvoll tritt dies bei der Schalllokalisation hervor, bei der Unterschiede der Signale zwischen den beiden Ohren vom zentralen Nervensystem für die Be-

rechnung der Richtung, aus der eine Schallquelle wahrgenommen wird, ausgenutzt werden (Grothe et al. 2010; Vonderschen und Wagner 2014). So kann der Mensch Unterschiede in der interauralen („zwischen den Ohren“) Ankunftszeit eines Schallsignals bis in einen Bereich von wenigen Mikrosekunden wahrnehmen. Ein weiteres Beispiel ist die Verarbeitung von zahlreichen Kommunikationslauten, welche einen extrem komplexen auditorischen Stimulus darstellt, in dem dynamische Veränderungen des Frequenzgehalts im Bereich von Millisekunden die informationstragenden Sig-

nale darstellen. In diesem Übersichtsartikel besprechen wir die Funktionsweise dieser Riesensynapsen im Rahmen der zeitlichen Präzision, welche im auditorischen System eine zentrale Rolle spielt. Wir definieren Riesensynapsen aufgrund ihrer anatomischen Gegebenheiten. Als Hauptmerkmal besitzen Riesensynapsen eine große axo-somatische Kontaktstelle. Das synapsen-bildende Axon umschließt hierbei das postsynaptische Soma mit einem Terminal, oder einer Axonkollaterale, welche viele somatische Kontaktstellen ausbildet (Abbildung 1). Gemeinsam ist diesen Riesensynapsen, dass dadurch eine Vielzahl von Freisetzungszonen an einem einzigen postsynaptischen Kompartiment, dem Soma, lokalisiert ist. Diese Form der Riesensynapse wurde dabei schon 1893 von Held am Anatomischen Institut der Universität Leipzig im auditorischen Hirnstamm beschrieben (Held 1893). Die Anzahl der Freisetzungszonen kann von mehreren Hundert in der Held'schen Kelchsynapse (*Calyx of Held*) (Sätzler et al. 2002; Oleskevich et al. 2004) bis einige Dutzend in einer Held'schen Endkolbensynapse (*Endbulb of Held*) reichen. Die genaue präsynaptische Struktur dieser Riesensynapsen variiert durchaus. So kommt es bei jungen Tieren zu axo-somatischen Kontakten, welche aus einer fast geschlossenen präsynaptischen Fläche bestehen. Diese präsynaptische Fläche kann im adulten Zustand verschieden stark aufgebrochen (fenestriert) und auch in distinkte Kontaktstellen am Soma aufgliedert sein. Die anatomische Definition der Riesensynapse basiert somit vor allem auf der Anzahl sowie der somatischen Lokalisation der Freisetzungszonen. Dabei werden in diesem Kontext große synaptische Verbindungen, die ihre Kontaktstellen entlang der Dendriten verteilt haben (wie z.B. retino-thalamische Relaysynapsen oder hippokampale Moosfasern), hier nicht berücksichtigt. Ebenso werden hier axo-somatische Riesensynapsen in anderen Hirnteilen, wie sie z.B. im Ciliarganglion der Vögel vorkommen, außen vor gelassen. Weiterhin ist unsere Definition der Riesensynapsen in der zentralen Hörbahn auf die Morphologie der synaptischen Struktur eingeschränkt. Sie basiert nicht auf funktionellen Eigenschaften wie der Stärke der synaptischen Ströme, der Effektivität der synaptischen Übertragung oder der Integrationsleistung. Jedoch ist aus *in vitro* Messungen eine funktionelle Gemeinsamkeit der Riesensynapsen ersichtlich, nämlich dass deren synaptische Ströme nicht nur relativ groß sind, sondern auch eine ähnlich schnelle Anstiegs- und Abfallszeitkonstante besitzen. Das funktionelle Zeitfenster dieser Synapsen, in welchem ein Großteil

der postsynaptischen Leitfähigkeit aktiviert wird, beträgt meist nur circa 500 μ s, was schnelle und präzise Informationsübertragung ermöglicht. Hier ist zu erwähnen, dass diese von AMPA-Rezeptoren getragenen glutamatergen, synaptischen Leitfähigkeiten in der Regel aus einer schnellen und einer langsamen Komponente bestehen. Innerhalb dieser 500 μ s wird der schnelle Anteil der synaptische Leitfähigkeit aktiviert und auch wieder deaktiviert. Insgesamt dominiert die schnelle Komponente mit bis zu 90% die Gesamtleitfähigkeit und gilt daher als funktionell relevanter Hauptbestandteil der synaptischen Übertragung.

Vorkommen von Riesensynapsen in der Hörbahn

Die beschriebene Form der schnellen, starken, glutamatergen und auf das postsynaptische Soma gerichteten Übertragung findet in mindestens vier verschiedenen Kerngebieten im auditorischen Hirnstamm statt (Abbildung 1). Im anterioren ventralen Nucleus cochlearis (AVCN) befinden sich die sogenannten Held'schen Endkolben, welche direkt aus den auditorischen Nervenfasern hervorgehen. In diesem Kerngebiet

lassen sich neben den klassischen, großen Held'schen Endkolben auf sphärischen „bushy“ Zellen (BZ) auch kleinere, sogenannte modifizierte Held'sche Endkolben auf globulären BZs finden. Bei den klassischen Held'schen Endkolben kommt es an einer einzelnen sphärischen BZ zu einer Konvergenz von wenigen (1-5) Held'schen Endkolben. Bei den globulären BZ hingegen kommt es zu einer Konvergenz einer größeren Anzahl (ca. 50) von modifizierten, kleineren Endkolben. Die Gesamtheit der Held'schen Endkolben zeigt also eine erhebliche strukturelle Diversität. Im medialen Kern des Trapezkörpers (MNTB), einem Kerngebiet im suparioren olivaren Komplex (SOC), liegen die Held'schen Kelchsynapsen, welche die wohl größten Riesensynapsen des auditorischen Systems sind. Sie bedecken oft mehr als die Hälfte der somatischen Oberfläche des postsynaptischen Neurons. Das Besondere an dieser Synapse ist, dass es pro postsynaptischem MNTB-Neuron nur eine Riesensynapse gibt. Es liegt hier also eine anatomische 1:1-Verschaltung vor. Ebenfalls im SOC, welcher essenziell für das Richtungshören ist, kommen vereinzelt auch im lateralen Nucleus des Trapezkörpers (LNTB) große somatische Synapsen vor. Die

anatomische Größe dieser Riesensynapsen erscheint ähnlich zu jener der Held'schen Endkolben, jedoch ist deren Konvergenz bislang nicht quantitativ erforscht. Beide Riesensynapsen im SOC gehen vermutlich aus Axonen der BZ hervor. Das genaue und gesamte Verschaltungsmuster ist auf Einzelzellebene ebenfalls noch ungeklärt. Zusätzlich findet man noch Riesensynapsen im ventralen Nucleus des lateralen Lemniscus (VNLL), welche ihren Ursprung in Zellen der Octopuszellregion, einem Teil des posterioren ventralen Nucleus cochlearis (PVCN), haben. Bei den Riesensynapsen im VNLL kommt es wahrscheinlich zu einer variablen Konvergenz, die vom Extremfall der 1:1-Verschaltung bis hin zu mehreren modifizierten Endkolben pro postsynaptischer Zelle reicht. Da der Octopus-VNLL-Inferior Colliculus Schaltkreis monaural stimulierbar ist und auf starke Transienten, also klickartige Schallsignale oder abrupte Intensitätswechsel effizient antwortet, lässt sich ableiten, dass er während der Verarbeitung von Sprache von großer Bedeutung ist.

Die transiente Aktivierung ist nicht nur im Octopus-VNLL-Schaltkreis gegeben, sondern sie besteht potenziell auch in den Schaltkreisen der Schalllokalisierung. Natürli-

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH[™]

Quality surgical instruments
as pure as gold.

Fine Science Tools has been shipping world-renowned surgical and microsurgical instruments globally since 1974. With offices and dealers throughout the world, FST conveys convenience, expedient and superb customer service with no boundaries.

Visit us at finescience.de to explore our complete product line, and to locate our offices and dealers around the world.



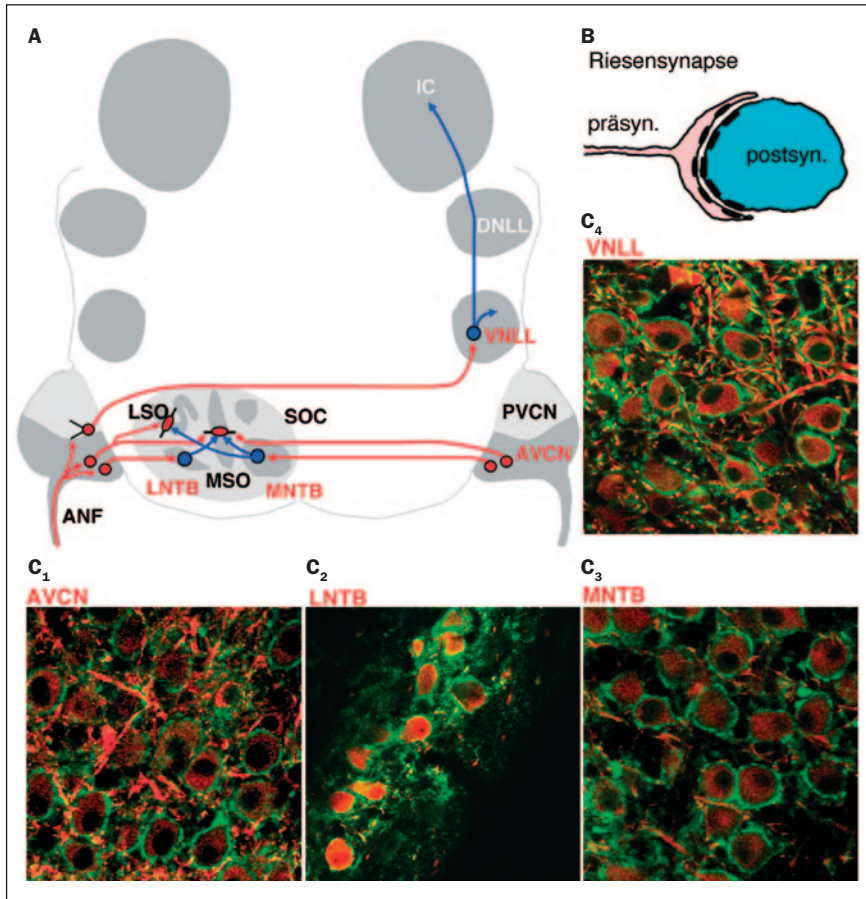


Abb. 1: Riesensynapsen im auditorischen Hirnstamm.

A) Schematische Darstellung der auditorischen Hirnstammschaltkreise, in denen Riesensynapsen vorkommen. Held'sche Endkolben und modifizierte Endkolben gehen aus den auditorischen Nervenfasern (ANF, auditory nerve fiber) hervor und liegen im AVCN (anterior ventral cochlear nucleus) wo sie „bushy“ Zellen (BZ) innervieren. Die erregenden (rot) BZ projizieren in den SOC (superior olivary complex). Im MNTB (medial nucleus of the trapezoid body) liegt die Held'sche Kelchsynapse. Die inhibitorischen MNTB-Neurone (blau) projizieren unter anderem in die LSO und MSO (lateral und medial superior olive). Im inhibitorischen LNTB (lateral nucleus of the trapezoid body) gibt es ebenso große somatische Synapsen, welche zumindest auf die MSO projizieren. Der zweite Schaltkreis, in dem Riesensynapsen vorkommen, nimmt Ursprung in der Octopuszellregion im PVCN (posterior ventral cochlear nucleus), von wo aus Axone in den VLL (ventral nucleus of the lateral lemniscus) projizieren und dort auf globulären Neurone somatische Riesensynapsen ausbilden. Diese inhibitorischen VLL-Neurone innervieren den Lateralen Lemniscus von ventral nach dorsal (DNLL: dorsal nucleus of the lateral lemniscus) bin hin zum IC (inferior colliculus). B) Schematische Darstellung einer somatischen Riesensynapse. Die präsynaptische Nervenendigung terminiert auf dem postsynaptischen Soma und beinhaltet eine Vielzahl von Freisetzungszonen zur Ausschüttung von Neurotransmitter. C_{1,4}) Immunhistochemische Analyse zeigt im AVCN, MNTB, LNTB und VLL große somatisch lokalisierte präsynaptische Kontaktstellen, welche mittels SV2 (synaptic vesicle 2)-Anfärbung visualisiert werden können. Die Zellkörper und Fortsätze sind durch MAP-2 (microtubule associated protein 2) im AVCN, MNTB und VLL und durch Calretinin im LNTB sichtbar gemacht.

che Geräusche erregen unsere Aufmerksamkeit in der Regel am Anfang der Simulation. Der Ort von Schallquellen fluktuiert zudem im Raum durch die Bewegungen von Objekt und Hörendem. Aus diesen Gründen sind bei der sensorischen Verarbeitung die An-

fangsphasen der Schallwahrnehmung wohl die entscheidenden. Da die Riesensynapsen mit hoher Wahrscheinlichkeit den Anfang einer Stimulation *in vivo* (auditorisch) sowie *in vitro* (Reizung afferente Faser) weiterleiten, wird der relevante Informa-

tionsanteil zuverlässig übertragen. Neben dieser Zuverlässigkeit scheint funktionell das zeitliche Zusammenspiel zwischen Erregung und Hemmung im auditorischen Hirnstamm von größter Relevanz zu sein, und auch hierbei spielen die Riesensynapsen eine wichtige Rolle. An drei der vier auditorischen Riesensynapsen (im MNTB, LNTB und VLL) findet nämlich eine Umkehr von der Erregung zur Hemmung statt. Dies ist so, weil die postsynaptischen Zellen im Trapezkörper und im lateralen Lemniscus glycinerg und somit inhibitorisch sind. Die zeitlich präzise Vorzeichenumkehr an diesen schnellen Riesensynapsen trägt dazu bei, dass inhibitorische Signale zu einem genau definierten Zeitpunkt an der Zielzelle eintreffen. Dabei wird erreicht, dass die Inhibition entweder vor oder zumindest zeitgleich zur Erregung an dem nachgeschalteten Neuron eintrifft. Nur so kann es zur mikro- und millisekunden-genaue Integration von Erregung und Hemmung kommen, wie zum Beispiel der medialen und lateralen superioren Olive (MSO und LSO) und dem inferioren Colliculus. Von den SOC-Kernen weiß man, dass diese zeitlich präzise Integration von Erregung und Hemmung für das Richtungshören essenziell ist. Diese vom MNTB zeitlich präzise generierte Inhibition interagiert im Fall der MSO-Neurone mit den erregenden Eingängen, um das Integrationszeitfenster so zu verfeinern, dass die geforderte zeitliche zellintrinsic Präzision entsteht. Im Fall der LSO kommt es durch die inhibitorische Wirkung von MNTB-Neuronen zu einer zeitlich abgestimmten generellen Gewichtung der erregenden und inhibitorischen Eingänge. Daher scheint die zeitliche Präzision der Übertragung an diesen Riesensynapsen, welche am Beginn einer Tonstimulation vorherrscht, von zentraler Rolle für die Funktionsweise der Hörbahnen zu sein. Dies wird im Weiteren näher erläutert.

Zeitliche Präzision im Hörsystem

Die neuronalen Strukturen und Funktionen in der Hörbahn haben insgesamt extreme Anpassungen in Bezug auf die zeitliche Genauigkeit hervorgebracht. Wir wollen in diesem Übersichtsartikel zunächst noch einmal den Begriff der zeitlichen Präzision, wie er im Hörsystem verwendet wird, betrachten.

Im einfachsten und extremsten Fall generiert die morphologische 1:1-Verschaltung eine 1:1-Übertragung von Aktionspotenzialen, wie im Falle der Held'schen Kelchsynapse im MNTB. Hier wird durch nur ein präsynaptisches Neuron genügend synaptische Erregung verursacht, um auf der postsynaptischen Seite wieder ein Aktionspotenzial

auszulösen. Daher wird in diesem Fall die zeitliche Präzision erreicht durch eine präzise Feinabstimmung der intrazellulären Abläufe für die Kopplung zwischen präsynaptischem Aktionspotenzial und Transmitterausschüttung, des postsynaptischen Stromverlaufs und der daraus resultierenden postsynaptischen Membranumladung. In anderen Fällen, meist bei kleineren Endkolbensynapsen, kommt es zu einer überschwelliger Antwort nur dann, wenn es zu einer zeitlich präzisen Co-Aktivierung von mehreren präsynaptischen Fasern kommt. Hier scheinen die postsynaptischen Neurone als synaptischer Koinzidenzdetektor zu fungieren (Berger et al. 2014). Aus diesen beiden Beispielen wird auch klar, dass die vier Typen von Riesensynapsen selbst auf zellulärer Ebene nicht notwendigerweise funktionell ähnlich oder gar identisch sind.


Wir halten also fest, dass der Begriff der zeitlichen Präzision, je nach betrachtetem System, in zweierlei Weise verwendet wird (Abbildung 2). Zum einen wird zeitliche Präzision für die *zellintrinsische* Integrationsleistung verwendet. Hier entsteht große zeitliche Präzision aus der Verarbeitung der

Eingangssignale im Neuron selbst. Daher werden wir sie im Folgenden als zellintrinsische Präzision bezeichnen. Zum anderen wird der Begriff der zeitlichen Präzision im Zusammenhang mit der relativen Zeit des Aktionspotenzials bezüglich der auditorischen Stimulation betrachtet. Hierbei ist es wichtig, wann ein Aktionspotenzial bezüglich des Stimulus entsteht und somit auch, wie es in diesen Schaltkreisen präzise weitergeleitet wird und es damit zum Erhalt der *interzellulären Präzision* kommt.

Zellintrinsische Präzision

Um diese beiden Betrachtungsweisen zu veranschaulichen, legen wir zuerst die zellintrinsische Präzision anhand von zwei Beispielzellen dar. Diese zellintrinsische Präzision der Verarbeitung ist besonders in den Octopuszellen im PVCN und in Zellen der MSO im SOC ausgeprägt. Hier fällt auf, dass beide Zelltypen biophysikalisch ähnliche Anpassungen hervorgebracht haben. In beiden Zellen ist der Eingangswiderstand mit 5-10 MΩ um mehr als 10-mal niedriger als üblicherweise sonst bei zentralen Neuronen.


Der niedrige Eingangswiderstand wird erreicht, indem spannungsaktive Kanäle bereits am Ruhepotenzial der Zellen geöffnet sind (Golding und Oertel 2012). Vor allem sind hierfür die hyperpolarisierend-aktivierbaren Kationenkanäle (I_h) und die nieder-spannungsaktivierbaren („*low voltage activated*“) Kaliumkanäle der $Kv_{1,x}$ -Subklasse von Bedeutung. Diese konstante Aktivierung am Ruhepotenzial führt dazu, dass die Membranzeitkonstante im Submillisekundenbereich liegt ($\tau_{\text{Membran}} = R_{\text{Eingangswiderstand}} \times C_{\text{Kompartimentkapazität}}$), was sehr schnelle Membranpotenzialveränderungen ermöglicht. Zudem sind in beiden Fällen die Dendriten einfach strukturiert und relativ dick, was eine schnelle Spannungsfortleitung ermöglicht. Die kurze Membranzeitkonstanten und das schnelle Spannungsfortleiten gelten als Voraussetzung für die extrem schnelle postsynaptische Integration, auf welcher die exquisite zeitliche intrinsische Präzision dieser Zellen beruht. Die schnelle Membranzeitkonstante bedingt, dass das postsynaptische Membranpotenzial den synaptischen Strömen rasch folgt und, ebenso wie diese, steil ansteigt und wieder




Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com


Electrodes



Tetrodes



Heptodes



100µm

Microdrive Systems

Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

Power Supplies

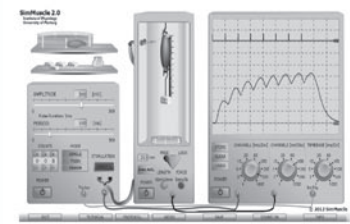
Computer Control

Complete Solutions!

200µm

Virtual Physiology Lab Software



NEW!



software tool for physiological & pharmacological experiments in virtual laboratories

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

www.ThomasRECORDING.com

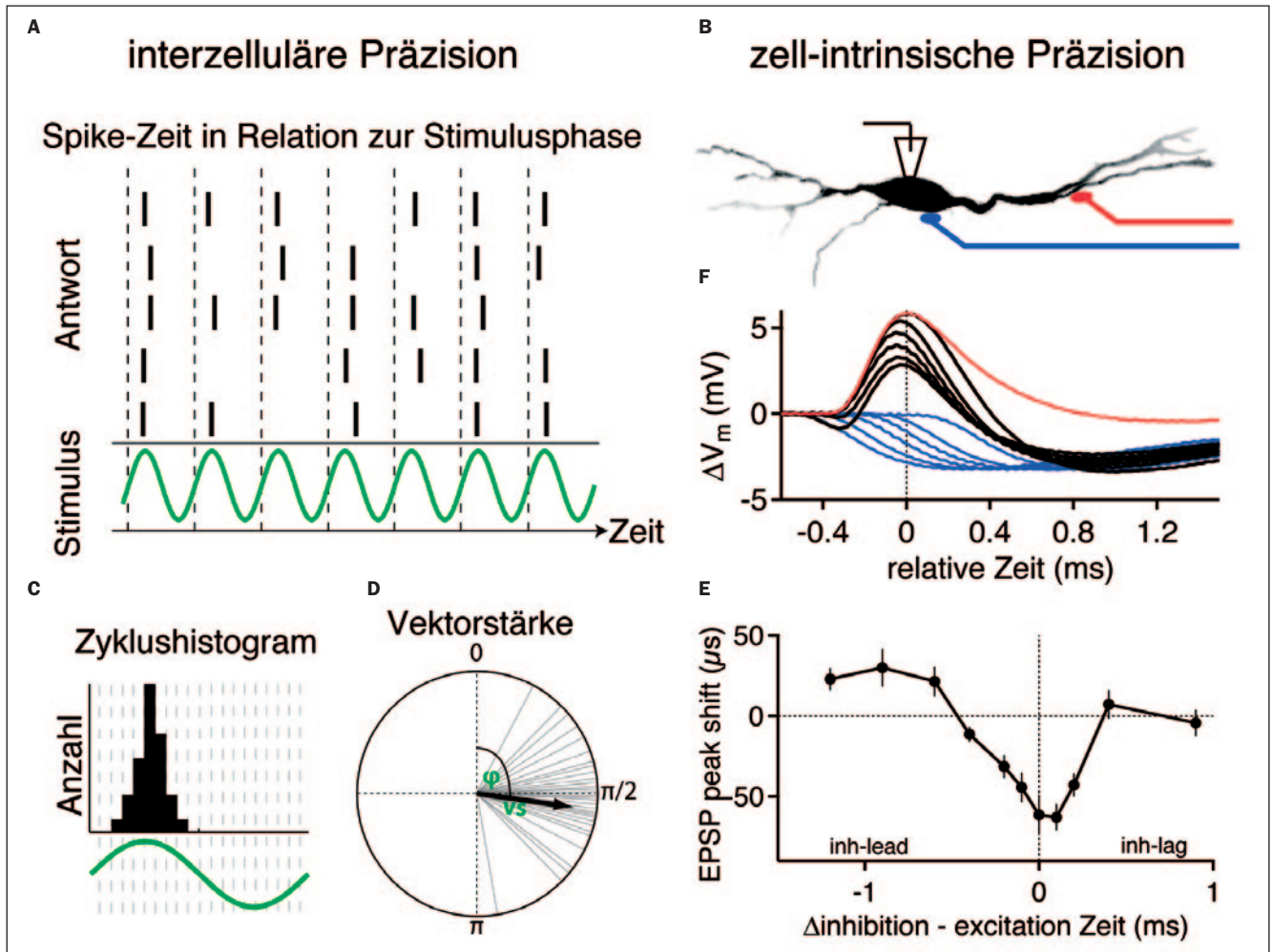


Abb. 2: Interzelluläre und intrinsische Präzision.
Interzelluläre Präzision: A) Phasengekoppeltes Feuern von Aktionspotentialen (AP; senkrechte schwarze Striche) als Antwort auf einen Reintonstimulus (grün). Die Antworten auf fünf wiederholte Präsentationen desselben Stimulus sind schematisch dargestellt. Die Aktionspotenziale treten in einer bestimmten zeitlichen Relation zur Phase der Sinusschwingung (senkrechte gestrichelte Linien) des Stimulus auf. In einigen Schwingungszyklen treten keine AP auf. B) Das Zusammenführen der Häufigkeit des Auftretens der AP über alle Schwingungszyklen des präsentierten Reintons ergibt ein Zyklushistogramm. Die Häufung des Auftretens von AP in einer bestimmten Phase des Schwingungszyklus zeigt die Phasenkopplung der AP an. C) Vektorstärke als Maß für die Genauigkeit der Phasenkopplung der AP. Für diese Analyse wird die relative zeitliche Position aller AP im Schwingungszyklus als Winkel ($0 < \varphi < 2\pi$) eines Vektors der Länge 1 angesehen (helle graue Linien) und der mittlere Vektor berechnet (schwarzer Pfeil). Dessen Länge ($VS = \text{Vektorstärke}$; $0 < VS < 1$) ist ein Maß für die Genauigkeit der Phasenkopplung. Der mittlere Winkel φ des Vektors zeigt die bevorzugte Phase der beobachteten Zelle.
Zellintrinsische Präzision: D) Beispiel der zellintrinsischen Präzision bei der Informationsverarbeitung in MS0-Neurone. Schematische Darstellung der Messkonfiguration und der erregenden (rot) und hemmenden (blau) Eingänge. E) Integration von erregenden (rot) und hemmenden (blau) Eingängen generiert ein Summenpotenzial (schwarz). Je nach zeitlicher Abfolge der Eingänge wird das Summenpotenzial schmaler und sein Maximum verschiebt sich in der Zeit. Hierbei ist der erregende Eingang konstant bei 0 ms und der inhibitorische Eingang wird zeitlich relativ dazu versetzt. F) Zeitliche Verschiebung des Maximums des Summenpotenzials der synaptischen Eingänge in Abhängigkeit der zeitlichen Abfolge von erregendem und hemmendem Eingang. Abbildung (D-F) ist adaptiert aus Myoga et al. 2014.

abfällt. Dies bedeutet, dass kurze synaptische Signale nur sehr wenig zeitlicher Summation unterliegen. Eine effektive Aufsummierung wird zudem durch die schnelle und starke Aktivierung der nieder-spannungsaktivierbaren Kaliumkanäle unterbunden.

Octopuszellen kodieren das Vorkommen von transienten, klickartigen Schallereignis-

sen, wie sie zum Beispiel beim plötzlichen Beginn eines Schallsignals auftreten, etwa beim Zerbrechen eines Astes oder bei der Erzeugung von Kommunikationslauten. Dieser Art von Schallereignissen ist gemein, dass sie akustische Energie in einem sehr breiten Frequenzbereich beinhalten. Die Octopuszellen erhalten dazu zahlreiche

synaptische Kontakte von Hörnervfasern aus einem weiten Bereich des Innenohrs. Die individuellen synaptischen Kontakte, die eine Octopuszelle erhält, sind jedoch schwach, d.h. deutlich unterschwellig. Erst die zeitgleiche Aktivität vieler, circa 20 Hörnervfasern regt die Octopuszelle zur Antwort an (Oertel et al. 2000). Das

Zeitfenster, indem die einlaufenden Signale eine Octopuszelle optimal erregen, muss sehr klein sein ($> 1\text{ms}$) und ist zudem mit der dendritischen Lokalisation der Synapsen so abgestimmt, dass die dendritischen Laufzeitunterschiede optimal an die einlaufenden Frequenzbereiche angepasst sind (McGinley et al. 2012). Die Octopuszelle ermöglicht also eine große Präzision in der Entscheidung über die Koinzidenz der einlaufenden Signale (Golding und Oertel 2012).

In Neuronen der MSO wird der relative Zeitunterschied zwischen den Signalen der beiden Ohren kodiert (Grothe et al. 2010; Ashida und Carr 2011). Dafür erhalten MSO-Neurone erregende Informationen von BZs aus dem AVCN beider Seiten des Gehirns, sowie inhibitorische Informationen aus dem MNTB und LNTB. Hierbei wird durch die zellintrinsic Interaktion von erregenden und hemmenden Eingängen zum einen das erregende Zeitfenster reduziert und zum anderen der Zeitpunkt der optimalen Integration von erregenden Eingängen verschoben. Diese Veränderung der intrinsischen opti-

malen Integrationszeit hilft die Präzision zu verfeinern und die interaurale Zeitdifferenz in einen physiologisch relevanten Bereich zu positionieren (Myoga et al. 2014). Mittels dieser zellintrinsic Präzision können die Laufzeitunterschiede des Schalls zwischen den beiden Ohren im Mikrosekundenbereich verrechnet werden. Basierend auf dieser exquisiten zellintrinsic zeitlichen Auflösung wird ein Ratencode erzeugt, der als Populationsantwort die Schallrichtung beschreibt.

Interzelluläre Präzision

Von der oben beschriebenen zellintrinsic Präzision abzugrenzen ist die im System enthaltene interzelluläre Präzision, mit der die relative zeitliche Position eines Aktionspotenzials in Bezug auf die Schallstimulation beibehalten wird (Abbildung 2). Aufgrund der Funktion der Haarsinneszellen im Innenohr ist die relative zeitliche Position der Aktionspotenziale in den Hörnervfasern nicht zufällig, sondern sie steht in einem festen Bezug zur Phase der erregenden

Schallwellen. Die inneren Haarsinneszellen der Cochlea reagieren auf eine Auslenkung in die eine Richtung mit gesteigerter Erregung, werden sie aber in die andere Richtung ausgelenkt, antworten sie mit geringerer Erregung (Fettiplace und Hackney 2006). Die Aktionspotenziale, welche in den ableitenden Hörnervfasern erzeugt werden, sind also gekoppelt an die Phase der Schwingungen, in welche das Schallsignal die Basilmembran der Cochlea versetzt. Die Zeitabstände der Aktionspotenziale sind dementsprechend ganzzahlige Vielfache der Dauer einer Schwingungsperiode der Basilmembran. Dies lässt sich quantifizieren, wenn man die Häufigkeit des Auftretens der Aktionspotenziale einer Hörnerfaser relativ zur Phase der Schwingung betrachtet (Rose et al. 1967), was als Phasenkopplung bezeichnet wird (Abbildung 2). Diese Phasenkopplung kann bis zu Schallfrequenzen von circa 3 kHz aufrechterhalten werden. Hierbei beträgt die Dauer einer Schwingung dann nur noch etwa 300 μs , sie ist also annähernd äquivalent mit der Dauer der kodierenden Aktionspotenzi-

Make reliable and healthy slices with **Campden** Instrument **7000smz** or **5100mz** vibrating microtomes...



npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

ALA Scientific perfusion systems and accessories
Burleigh micromanipulators and mounts
Campden vibrating microtomes
DragonFly commutators with up to 64 lines
Lumen Dynamics X-Cite fluorescence illumination
Molecular Devices Axon amplifiers and data acquisition
NeuroNexus acute and chronic electrodes
Scientifica micromanipulators, mounts, SliceScope
Sensapex piezo driven micromanipulator
TMC vibration isolation tables and Faraday cages

...and apply your drug with **npi** drug application instruments

PDES
Pneumatic Drug application



MVCS
Iontophoretic Drug Application



npi

Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

Phone: +49-(0)7141-97302-30; Fax: +49-(0)7141-97302-40
support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com



ale. Die äußerst kurzen Aktionspotenziale von 180-300 μ s im auditorischen Hirnstamm ermöglichen zudem eine sehr präzise, synchrone synaptische Übertragung, da der dafür notwendige präsynaptische Kalziumstrom auf einen sehr kurzen (\sim 200 μ s) Deaktivierungsstrom der Kalziumkanäle limitiert ist. Jedoch, erst die Information über die Phasenlage des Aktionspotenzials ermöglicht zum Beispiel den oben für die MSO-Neurone beschriebenen Mechanismus des Vergleichs der interauralen Zeitunterschiede bei anhaltenden Tönen (Goldberg und Brown 1969). Das bedeutet jedoch auch, dass die relative zeitliche Position der Aktionspotenziale bei der Übertragung auf nachgeschaltete Nervenzellen erhalten werden muss. Die Prozesse der synaptischen Übertragung unterliegen allerdings stochastischen Schwankungen. Demnach wird jedes präsynaptische Aktionspotenzial mit einer minimalen Zeitverzögerung durch die synaptische Übertragung plus einer zufallsabhängigen zeitlichen Ungenauigkeit von der

postsynaptischen Zelle weitergeleitet. Sollte die zufallsabhängige zeitliche Ungenauigkeit in der gleichen Größenordnung wie die Dauer einer Schwingung des Schallsignals liegen, ist die feste Kodierung in der Phasenlage der Schwingung des Schallsignals nicht mehr möglich und verliert damit die für die Schalllokalisierung benötigte Präzision. Daher muß die zeitliche Ungenauigkeit bei der synaptischen Übertragung minimiert werden.

BZs im AVCN werden nur von sehr wenigen Hörnervfasern kontaktiert. Die Phasenkopplung bleibt jedoch in den BZ im Vergleich zu den Hörnervfasern erhalten oder ist durch die Verhinderung der Weiterleitung zeitlich ungenauer Aktionspotenziale im Mittel sogar präziser als in den Axonen des Hörnervs (Kuenzel et al. 2011). Auch an die nachgeschalteten MNTB-Neurone wird die Phasenkopplung besonders präzise durch den Kontakt von nur einem Axon weitergegeben (Lorteije et al. 2009). Bei diesen hier angeführten Beispielen liegt das Hauptaugenmerk der zeitlichen Präzision also in

der genauen Übertragung der Erregung auf nachgeschaltete Neurone, ohne unvorhersehbare, stochastische Verzögerungen oder Schwankungen einzuführen, welche die Schalllokalisierung ungenau oder unmöglich machen würden. Hierbei ist eine synaptische Konfiguration nötig, die effizient und sicher Aktionspotenziale übertragen kann. Dazu ist es notwendig, möglichst große und rasch ansteigende sowie zeitlich scharf begrenzte postsynaptische Ströme zu erzeugen. So kann sichergestellt werden, dass die nachgeschaltete Nervenzelle rasch über die Feuerschwelle erregt wird. Dies lässt sich zum einen dadurch erreichen, dass möglichst viele synaptische aktive Zonen gleichzeitig durch das Aktionspotenzial zur Transmitterausschüttung angeregt werden. Des Weiteren ist eine räumliche, elektrische Nähe zum Ort der Initiation des Aktionspotenzials (Bender und Trussell 2012) von Vorteil, da sich die postsynaptischen Potenziale elektrotonisch in der neuronalen Membran ausbreiten und sowohl Abschwächung als auch Filterung unterworfen sind. Wir können also fordern, dass eine zeitlich besonders präzise synaptische Konfiguration möglichst viele aktive Zonen in möglichst großer Nähe zum Axon der postsynaptischen Zelle aktivieren muss. Die Riesensynapsen, die wir in der Hörbahn finden, erfüllen diese Kriterien. Bemerkenswerterweise sind offensichtlich nur für diese Art von interzellulärer Präzision extreme synaptische Spezialisierungen in der Evolution entstanden.

Vorteile von Riesensynapsen bei der interzellulären Präzision

Es stellt sich nun die Frage, warum es zu einer Ausbildung von Riesensynapsen in den genannten auditorischen Kernen kommt, wenn selbst deren zelluläre Funktionsweise nicht vollständig äquivalent ist, da diese Systeme unterschiedliche Konvergenzen ausbilden? Anders gefragt: Was bringt eine Riesensynapse an Vorteil und warum werden diese Eingänge nicht dendritisch integriert? Denn dendritische Integration kann, wie wir am Beispiel der Octopuszellen und der MSO-Neurone gesehen haben, ebenfalls extrem schnell und präzise sein. Es ist notwendig, diese Frage im funktionellen Zusammenhang, der schnellen, zuverlässigen Übertragung zu betrachten.

Homogenität des synaptischen Kompartiments

Ein Vorteil für die schnelle, zuverlässige Übertragung könnte die Konzentrierung der Kontaktstellen zwischen prä- und postsynaptischem Neuron auf nur ein postsynaptisches

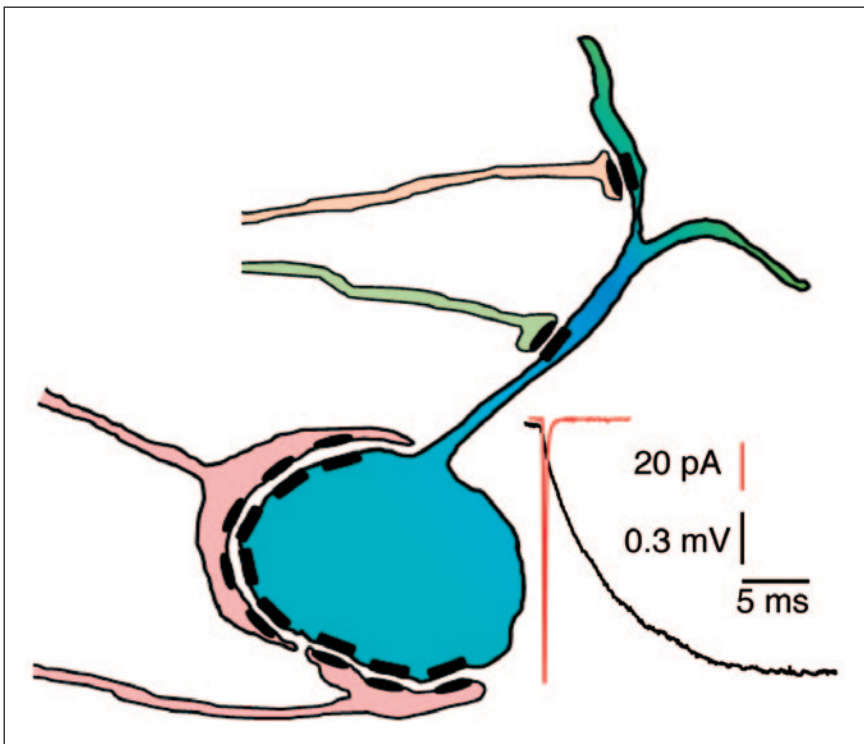


Abb. 3: Zelluläre Eigenschaften der Riesensynapsen. Das postsynaptische Riesensynapsenkompartiment ist somatische und weitgehend homogen (wenig Farbevariation). Die Riesensynapseneingänge beinhalten weitgehend den gleichen Informationsgehalt und sind erregend, während andere kleinere Eingänge davon verschieden sind. Es kann zur Koinzidenzdetektion von großen somatischen Synapsen kommen, in dem mehrere Eingänge auf das gleich Soma projizieren. Die Zeitdomäne der synaptischen Eingänge und der postsynaptischen Membranzeitkonstante im Ruhezustand sind um eine Größenordnung verschieden. Der erregende Eingang (rot, durchschnittliches quantales Miniaturereignis) ist im Vergleich zum Spannungsverlauf auf eine geringe hyperpolarisierende Strominjektion (schwarz) dargestellt.

Kompartiment, in diesem Fall das Soma, bedeuten. Dadurch fokussiert sich die synaptische Übertragung auf ein biochemisch homogenes, postsynaptisches Kompartiment, was eine größere Homogenität der synaptischen Übertragung fördert. Eine höhere Homogenität ist weniger anfällig für eine verlängerte synaptische Leitfähigkeit, die auf unterschiedliche biochemische Zustände zurückzuführen ist. Neben der Heterogenität durch eventuelle Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung von einzelnen Kompartimenten, führt ein einzelnes großes postsynaptisches Kompartiment auch zu einer verstärkten Isopotentialität. Das bedeutet, dass die anliegende postsynaptische Ruhespannung an allen Kontaktstellen der synaptischen Übertragung an diesen Riesensynapsen homogener als in einem weitverzweigten Dendritenbaum ist. Dadurch werden die einzelnen Rezeptorantworten in ihrer Leitfähigkeitsänderung zusätzlich homogenisiert. Zusammengefasst ermöglicht ein einzelnes großes, postsynaptisches Kompartiment eine physiologisch homogene postsynaptische Antwort. Die Homogenität

der postsynaptischen Antwort ist weniger anfällig für zeitliche Verzerrungen und bietet somit einen Vorteil in der zeitlich präzisen Informationsübertragung, welche auf geringe zell-intrinsische Integration angewiesen ist.

Qualitativ gleicher Informationsinhalt

In den hier besprochenen vier auditorischen Riesensynapsen beruht die Informationsübertragung auf weitgehend wohl definierter vorgeschalteter Information gleicher Qualität. Dies bedeutet, dass es bei der Übertragung zu keiner multimodalen Integration kommt. In den hier betrachteten Systemen des auditorischen Hirnstamms bedeutet dies zudem, dass zunächst nur die Intensität und der Frequenzgehalt des Schallsignals verarbeitet wird. Die in der Abfolge der Aktionspotenziale kodierte Frequenzinformation selbst bleibt in unseren Beispielen entweder über die Synapse weitgehend erhalten (AVCN, MNTB, LNTB), oder es besteht bereits ein Informationsgehalt, der einen breiten Frequenzbereich abdeckt (Breitbandinformation) wie es im VNLL der

Fall ist. Somit sind an diesen Übertragungsstellen kaum quantitative und qualitative Integrationsleistungen durchzuführen. Da die integrative Leistung an diesen Synapsen von geringer Bedeutung zu sein scheint, ist auch die Segregation der Eingänge auf einzelne Kompartimente, um diesen unterschiedliche und variable Gewichtung zu verleihen, nicht von Vorteil. Das bedeutet jedoch nicht, dass diese Synapsen starr verdrahtete Relais sind. Es kommt durch eine Vielzahl von Rezeptoren zu Neuromodulationen, welche für Frequenztonung und auch für die dynamische Adaptation an verschiedene Schallintensitäten von Bedeutung zu sein scheinen. Solche zellulären Anpassungen sind jedoch von der Integration unterschiedlicher sensorischer Qualitäten zu trennen.

Verringerter integrativer Jitter

Ein weiterer Vorteil eines einzelnen Kompartiments bezüglich der zeitlichen präzisen Übertragung ist, dass die Membranumladung durch die synaptische Leitfähigkeit keine weiteren Verzerrungen der eingehenden Information durch morphologische Gege-



Micromanipulators & Vibration Isolation

Sensapex Motorized Micromanipulators



The Sensapex Micromanipulators provide high precision movements for stable positioning of your probe in any sample. The excellent step resolution allows you to safely approach and target even the smallest structures. And its small size lets you position the micromanipulator right next to your sample and declutters your microscope stage.

MinusK Vibration Isolation Platforms



The MinusK Platforms offer better performance than a full size air table in a package only 4.6 inches tall, and without air! This vibration isolation platform reaches a new price point and is extremely easy to use. It offers a 1.5 Hz horizontal natural frequency and a 2.5 Hz vertical natural frequency. There is only one adjustment. And there is no need for air or electricity.

www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55
D-10961 Berlin, Germany

Tel +49 (0)30 6188845
Fax+49 (0)30 6188670
E-mail wpide@wpi-europe.com





benheiten zulässt. Einerseits führt diese spezielle anatomische Situation dazu, dass es keine dendritische Filterung der zu integrierenden Eingänge gibt. Andererseits scheint die zeitliche Abstimmung von synaptischer Leitfähigkeit und Membranzeitkonstante eine wichtige Rolle für die zeitliche Präzision zu spielen. Hier ist zumindest die schnelle Komponente der AMPA-Rezeptor-vermittelten synaptischen Leitfähigkeiten (500 μ s) in diesen Zellen, welche den stärksten initialen Ladungsteil bereitstellt, deutlich schneller als die Membranzeitkonstante (5 ms). Bei dieser zeitlichen Verteilung wird die, durch diese Leitfähigkeit generierte, postsynaptische Spannungsantwort hauptsächlich von der Kapazität des Kompartiments bestimmt. Dadurch wird das EPSP, zumindest dessen Anstieg und Amplitude, durch die zelluläre Kapazität kontrolliert. Bei dieser zeitlichen Verteilung ist der Einfluss des Membranwiderstandes, welcher seinen maximalen Einfluss im Gleichgewichtszustand erreicht, gering. Da der Einfluss des Membranwiderstandes gering für die Aktionspotential-generierende postsynaptische Integration ist, wird die zeitliche Variabilität bei der Auslösung des Aktionspotenzials (*integrativer Jitter*) reduziert und es kommt zu einer verbesserten zeitlichen Präzision der synaptischen, überschwelliger Informationsübertragung. Die oben erläuterten Gründe erlauben es diesen Zellen, für den primär zu übertragenden Informationsinhalt das Soma als Kontaktstelle und Einzelkompartiment dem Dendriten vorzuziehen.

Koinzidenz von wenigen großen Synapsen
Besonders effektiv sind die Mechanismen zur Erhöhung der Präzision sicherlich an der größten dieser Riesensynapsen, am Held'schen Kelch, da hier die schnelle Komponente ausreicht, um postsynaptisch ein Aktionspotenzial auszulösen. Warum sind dann aber bei den anderen drei Typen der vier Riesensynapsen Konvergenzen zu beobachten? Und weiter, bei Riesensynapsen wie den Held'schen Endkolben, wo eine Konvergenz vorliegt und mehrere vorgeschaltete Eingänge zur Aktionspotenzialauslösung aktiv sein müssen, ist die Frage, wie es zu einer synaptischen Koinzidenzdetektion mit sehr kleiner zeitlicher Variabilität oder Verzögerung kommt. Hier könnte das Zusammenspiel der langsamen und schnellen AMPA-Komponente neben der Abstimmung der synaptischen Dauer und der Membranzeitkonstante die zeitlich präzise Informationsübertragung gewährleisten. Es wird interessant sein, an diesen zellulären Systemen die Rolle der langsamen AMPA-Rezeptor - vermittelten synaptischen

Leitfähigkeitskomponente zu untersuchen. An Riesensynapsen, welche nicht instantan überschwellige Informationsweitergabe durchführen, wird durch die initiale schnelle AMPA-Komponente eine starke Depolarisation verursacht, auf welcher die Integration weiterer Eingänge stattfindet. Die langsame AMPA-Komponente des ersten Einganges kann dazu führen, dass das Depolarisationsniveau erhalten bleibt. Daraus resultieren zwei Konsequenzen. Als erstes wird, so wie bei anderen summierenden Eingängen, nur noch ein etwas kleinerer Eingang benötigt, um die Aktionspotenzialschwelle zu überschreiten. Auch wird die Zeit zum Erreichen dieser Schwelle, welche der summierende zweite Eingang benötigt, reduziert, da der zu überwindende Spannungsunterschied kleiner ist. Zum Zweiten werden durch die starke Depolarisation aus der schnellen AMPA-Komponente heraus in der Regel bereits starke Kaliumleitfähigkeiten aktiviert, welche die Membranzeitkonstante herabsetzen. Durch diesen Eingriff in die Membranzeitkonstante werden die Zellen „schneller“ und das Integrationszeitfenster wird kürzer, was wieder eine präzise Informationsübertragung unterstützt, so wie bei den oben genannten Beispielen zur zell-intrinsischen Präzision bei Octopus- und MSO -Neurone. Somit erlaubt eine Konvergenz von großen Synapsen eine sehr präzise synaptische Koinzidenzdetektion, bei der es nicht auf Integration von qualitativ verschiedenen Eingängen ankommt. Ein Grund für die Konvergenz könnte sein, dass es dadurch zur Unterdrückung falsch-positiver Information kommt, da überschwellige Informationsübertragung nicht durch Spontanaktivität erreicht wird. Somit wird ermöglicht, dass der Informationsgehalt auch tatsächlich der adäquaten Reizstimulation entspricht und dies mit nur minimaler zeitlicher Verzerrung. Da die nichtkonvergente Held'sche Kelchsynapse im MNTB den konvergenten Riesensynapsen im AVCN direkt nachgeschaltet ist, kann hier auf dieses Sicherheitsprinzip anscheinend verzichtet werden.

Fazit

Betrachten wir die Funktion der neuronalen Systeme im auditorischen Hirnstamm, wie zum Beispiel die Schalllokalisation, so erreichen die Riesensynapsen folgende Eigenschaften: Erstens erhalten sie die zeitliche Präzision im auditorischen System aufrecht, was zum Beispiel die Detektion von interauralen Zeitunterschieden im Mikrosekundenbereich im SOC erst ermöglicht. Wie diese genaue Feinabstimmung zwischen synaptischer Übertragung, postsynaptischer Integration

sowie Länge und Durchmesser der Axone zusammenspielt, ist im Gesamtbild noch unklar. Zweitens, ermöglichen sie eine verlässliche synaptische Übertragung während des systemrelevanten Stimulationsbeginns. Aus dieser Verlässlichkeit und der zeitlichen Präzision folgt die notwendige, zeitlich exakte Hemmung an wichtigen nachgeschalteten Integrationszentren. Drittens, übertragen diese Riesensynapsen durch ihre somatische Koinzidenzdetektion nur relevante, Informationen, in dem sie spontane, meist irrelevante Signale herausfiltern. Um diese Funktionsweise zu perfektionieren, scheinen schnelle, somatische Riesensynapsen eine optimale zelluläre Adaptation zu sein.

Literatur

- Ashida, G. und Carr, C.E. (2011): Sound localization: Jeffress and beyond. *Curr Opin Neurobiol*: 1-7.
- Bender, K.J. und Trussell, L.O. (2012): The physiology of the axon initial segment. *Annu Rev Neurosci* 35: 249-265.
- Berger, C., Meyer, E.M.M., Ammer, J.J. und Felmy, F. (2014): Large somatic synapses on neurons in the ventral lateral lemniscus work in pairs. *J Neurosci* 34: 3237-3246.
- Fettiplace, R. und Hackney, C.M. (2006): The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nat Rev Neurosci* 7: 19-29.
- Goldberg, J.M. und Brown, P.B. (1969): Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: some physiological mechanisms of sound localization. *J Neurophysiol* 32: 613-636.
- Golding, N.L. und Oertel, D. (2012): Synaptic integration in dendrites: Exceptional need for speed. *J Physiol*.
- Grothe, B., Pecka, M. und McAlpine, D. (2010): Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev* 90: 983-1012.
- Held, H. (1893): Die zentrale Gehörleitung. *Arch für Anat und Physiol* A3+4: 201-248.
- Kuenzel, T., Borst, J.G.G. und van der Heijden, M. (2011): Factors Controlling the Input-Output Relationship of Spherical Bushy Cells in the Gerbil Cochlear Nucleus. *J Neurosci* 31: 4260-4273.
- Lorteije, J.A.M., Rusu, S.I., Kushmerick, C. und Borst, J.G.G. (2009): Reliability and precision of the mouse calyx of Held synapse. *J Neurosci* 29: 13770-13784.
- McGinley, M.J., Liberman, M.C., Bal, R. und Oertel, D. (2012): Generating Synchrony from the Asynchronous: Compensation for Cochlear Traveling Wave Delays by the Dendrites of Individual Brainstem Neurons. *J Neurosci* 32: 9301-9311.
- Myoga, M.H., Lehnert, S., Leibold, C., Felmy, F. und Grothe, B. (2014): Glycinergic inhibition tunes coincidence detection in the auditory brainstem. *Nat Commun* 5: 3790.
- Oertel, D., Bal, R., Gardner, S.M., Smith, P.H. und Joris, P.X. (2000): Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells

of the mammalian cochlear nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 11773-11779.

Oleskevich, S., Youssoufian, M. und Walmsley, B. (2004): Presynaptic plasticity at two giant auditory synapses in normal and deaf mice. *J Physiol* 560: 709-719.

Rose, J.E., Brugge, J.F., Anderson, D.J. und Hind, J.E. (1967): Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. *J Neurophysiol* 30: 769-793.

Sätzler, K., Söhl, L.F., Bollmann, J.H., Borst, J.G.G., Frotscher, M., Sakmann, B. und Lübke, J.H.R. (2002): Three-dimensional reconstruction of a calyx of Held and its postsynaptic principal neuron in the medial nucleus of the trapezoid body. *J Neurosci* 22: 10567-10579.

Vonderschen, K. und Wagner, H. (2014): Detecting interaural time differences and remodeling their representation. *Trends Neurosci* 37: 289-300.

Kurzbiografien

Felix Felmy studierte Biologie in Tübingen und in Edinburgh. Seine Promotion erhielt er an der Eberhard Karls Universität Tübingen mit Arbeiten zu der Held'schen Kelchsynapse, die am Max-Planck-Institut für biophysika-

lische Chemie bei Prof. Erwin Neher und Prof. Ralf Schneggenburger angefertigt wurden. Nach einem kurzen Postdoc bei Prof. Ralf Schneggenburger arbeitete er für zwei Jahre am Vollum Institute in Portland, USA, in der Arbeitsgruppe von Prof. Wolfhard Almers. Er kehrte zurück nach München, wo er durch seine Arbeiten während der Assistenzzeit bei Prof. Benedikt Grothe an der Ludwig-Maximilians-Universität im Fach Neurobiologie habilitierte. Im Moment leitet Felix Felmy eine durch die Elisabeth und Helmut Uhl-Stiftung geförderte unabhängige Forschergruppe an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Thomas Künzel studierte Biologie an der Ruhr-Universität Bochum. Er promovierte an der RWTH Aachen über die Entwicklung von auditorischen Hirnstammneuronen, betreut von Harald Luksch. Er wurde dann zunächst Assistent am Lehrstuhl von Prof. Hermann Wagner an der RWTH in Aachen, ehe er für zwei Jahre als Postdoc am Erasmus Medical Center in Rotterdam bei Prof. Marcel van der Heijden und Prof. Gerard Borst beschäftigt

war. Seit 2011 ist er an die RWTH Aachen zurückgekehrt, wo er als Assistent von Prof. Hermann Wagner eine Arbeitsgruppe zur zellulären Physiologie von phasenkodierenden Neuronen im auditorischen Hirnstamm von Vögeln und Säugetieren leitet.

Korrespondenzadressen

Felix Felmy

Abteilung Neurobiologie, Department II
Ludwig-Maximilians-Universität München
Großhaderner Straße 2

82152 Planegg-Martinsried

Tel.: +49 89 218074368

Fax: +49 89 218074304

E-Mail: felmy@zi.biologie.uni-muenchen.de

Thomas Künzel

Institut für Biologie 2
Lehrstuhl für Zoologie/Tierphysiologie
RWTH Aachen

Worringer Weg 3, 52056 Aachen

Tel.: +49 241 8024852

Fax: +49 241 8022133

E-Mail: kuenzel@bio2.rwth-aachen.de



TIERÄRZTLICHE FAKULTÄT

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN



FELIX WANKEL TIERSCHUTZ-FORSCHUNGSPREIS 2015

Ausschreibung für den FELIX WANKEL TIERSCHUTZ-FORSCHUNGSPREIS 2015

Der Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis wird durch die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Regel alle zwei Jahre für hervorragende, experimentelle und innovative wissenschaftliche Arbeiten verliehen, deren Ziel bzw. Ergebnis es ist, Tierversuche zu ersetzen oder einzuschränken, den Tierschutz generell zu fördern, die Gesundheit und tiergerechte Unterbringung von Versuchs-, Heim- und Nutztieren zu gewährleisten oder die Grundlagenforschung zur Verbesserung des Tierschutzes zu unterstützen.

Der Preis ist mit maximal 30 000 EURO dotiert.

Eine Aufteilung des Preises auf mehrere Preisträger ist möglich. Die Verwendung des Preisgeldes ist nicht mit Auflagen verbunden. Vorschlagsberechtigt sind Wissenschaftler sowie Mitglieder zum Beispiel von wissenschaftlichen Institutionen, von Fachgesellschaften und von Behörden sowie von Wissenschaftsredaktionen. Vorgeschlagen werden können Personen und Gruppen, die in der Forschung im In- oder Ausland tätig sind. Die Arbeiten sollen neueren Ursprungs sein und eigene Forschungsergebnisse enthalten. Sie müssen im Druck vorliegen. Bereits anderweitig mit einem Tierschutzpreis ausgezeichnete Arbeiten werden in der Regel nicht berücksichtigt. Eine Eigenbewerbung ist ausgeschlossen.

Mit dem Vorschlag müssen die Arbeiten in dreifacher Ausfertigung eingereicht werden. Zusätzlich sind in elektronischer Form (PDF-Datei) auf CD-ROM Lebenslauf, Schriftenverzeichnis und eine maximal zweiseitige Kurzfassung in deutscher und/oder englischer Sprache vorzulegen, die den Stand des Wissens, den Forschungsansatz und die Ergebnisse darstellt. Ein Exemplar der vorgelegten Arbeiten bleibt bei den Akten des Kuratoriums.

Die Vorschläge mit den Arbeiten müssen bis 30. September 2014 bei der Geschäftsstelle für den Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vorliegen. Über die Zuerkennung des Preises entscheidet das Kuratorium des Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreises; sie erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges.

Informationen zum Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis auch im Internet über <http://www.felix-wankel-forschungspreis.de>

Weitere Auskünfte erteilt die Geschäftsstelle für den Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung, Veterinärwissenschaftliches Department der Tierärztlichen Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstr. 13/R, 80539 München; Tel. +49 89 2180 78300, Fax +49 89 2180 78333; Email: felix.wankel@tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de



► © Springer Verlag 2014

L-Typ-Kalzium-Kanäle im Hörsystem

Hans Gerd Nothwang, Jutta Engel, Marlies Knipper und Eckhard Friauf

Zusammenfassung

Die spannungsgesteuerten L-Typ-Kalzium-Kanäle $Ca_v1.2$ und $Ca_v1.3$ vermitteln in Neuronen Ca^{2+} -Einströme am Soma oder an Dendriten, nicht jedoch an Präsynapsen. Überraschenderweise ist $Ca_v1.3$ jedoch im Innenohr für die Erregungsübertragung von den inneren Haarsinneszellen der Cochlea auf die postsynaptischen Fasern des Hörnervs unabdingbar. Durch das Clustering der $Ca_v1.3$ -Kanäle an Ribbons, speziellen präsynaptischen Strukturen der Haarsinneszellen, sorgen sie für den Ca^{2+} -Einstrom, der die kalziumabhängige Fusion der synaptischen Vesikel mit der Plasmamembran auslöst. Mutationen im Gen *Cacna1d*, welches für $Ca_v1.3$ kodiert, führen daher zu Taubheit. Auch in der Hörbahn spielt $Ca_v1.3$ eine wichtige Rolle. Das Fehlen des Kanals führt zu starken Veränderungen der Zytoarchitektur der Hörbahn sowie zu anormalen elektrophysiologischen Eigenschaften auditorischer Neurone. Zudem unterbleibt die entwicklungsabhängige Verfeinerung tonotoper inhibitorischer Verbindungen in Schaltkreisen für die Schalllokalisierung. Mit diesen Veränderungen geht eine anormale Informationsverarbeitung in der Hörbahn einher. *Cacna1d* stellt somit den Prototyp eines mit Taubheit assoziierten Gens dar, bei dem Mutationen sowohl zu peripheren als auch zu zentralauditorischen Defiziten führen. Insbesondere von der Peripherie unabhängige zentralauditorische Defizite hätten Implikationen für die auditorische Rehabilitation durch Cochleaimplantate. Erste Untersuchungen der nahe verwandten Isoform $Ca_v1.2$ zeigen eine wichtige Rolle dieses Kanals bei akustischem Trauma. $Ca_v1.2$ ist vor allem im Hörnerv exprimiert, scheint aber für die normale Hörfunktion nicht wesentlich zu sein. Ein Funktionsverlust des Kanals beeinflusst jedoch die Wirkung traumatischer Lärmbelastung. Dabei führt sein Fehlen nach einem Lärmtrauma zu einer verminderten Hörschwellenerhöhung. Diese weist darauf hin, dass der $Ca_v1.2$ -vermittelte Ca^{2+} -Einstrom an der Schädigung nach Lärmtrauma beteiligt ist. Das Wissen um eine solche Funktion könnte in Zukunft therapeutisch nutzbar werden.

Abstract

The voltage-activated L-type calcium channels $Ca_v1.2$ and $Ca_v1.3$ mediate Ca^{2+} influx into neurons at the soma or at dendrites, whereas they are not observed at the presynapse. Surprisingly, in the inner ear, $Ca_v1.3$ is indispensable for signal transmission from the cochlear inner hair cells to the postsynaptic auditory nerve fibers. Due to $Ca_v1.3$ channel clustering at ribbons, i.e. specific presynaptic structures of the hair cells, they promote Ca^{2+} influx which triggers calcium-dependent fusion of synaptic vesicles with the plasma membrane. Consequently, mutations in *Cacna1d*, the gene that encodes $Ca_v1.3$, cause deafness. Additionally, $Ca_v1.3$ plays an important part in the central auditory system. Lack of the channel results in severe changes in auditory pathway cytoarchitecture and in abnormal electrophysiological performance of auditory neurons. Furthermore, developmental refinement of tonotopic inhibitory projections in sound localization circuits is disrupted. These aberrations are associated with abnormal sound processing in the auditory pathway. *Cacna1d* therefore represents a prototypal deafness associated gene, in which mutations result in both peripheral and central auditory deficiencies. This, in turn, has implications for auditory rehabilitation using cochlear implants which address only peripheral dysfunctions. Exploratory research into the closely related $Ca_v1.2$ isoform points to an important role of this channel in acoustic trauma. $Ca_v1.2$ is mainly expressed in the auditory nerve, but apparently not essential for normal auditory function. Rather, loss of function of the channel does influence the effects of traumatic noise exposure. Loss of this channel induced by noise trauma results in reduced auditory threshold increase. This phenomenon points to the fact that $Ca_v1.2$ -mediated Ca^{2+} influx is involved in noise trauma induced damage. Deeper insight into this function might result in new therapeutic approaches.

Keywords: L-type calcium channel; ribbon synapse; inner ear; auditory brainstem; cell death; refinement; tonotopy

Einleitung

Hören erfordert die korrekte mechanoelektrische Transduktion im Innenohr sowie die präzise Weiterleitung und Verarbeitung der neuronalen Signale entlang der Hörbahn. Das Hörorgan der Säuger im Innenohr, das Corti-Organ (Abbildung 1A), beherbergt zwei Typen von Sinneszellen, innere und äußere Haarsinneszellen (IHZ und ÄHZ). Während ÄHZ den Effekt leiser Schallreize durch ihre einzigartige Elektromotilität lokal verstärken, stellen die IHZ die eigentlichen Sinneszellen dar. Sie wandeln schallinduzierte Änderungen ihres Membranpotenzials in eine Freisetzung von Glutamat um (Abbildung 1B). Dadurch werden afferente Fasern des Hörnervs (Abbildung 1A, B) erregt und die neuronale Information aus dem Innenohr an die zentrale Hörbahn weitergeleitet. Eine Besonderheit des Hörsystems, im Vergleich zu anderen, anatomisch weniger komplexen Sinnessystemen, stellen die zahlreichen Umschaltstationen im Hirnstamm dar. Dies hängt sehr wahrscheinlich damit zusammen, dass das Hörsystem keine räumliche Abbildung der Außenwelt im Corti-Organ vornimmt, sondern den akustischen Raum erst zentralnervös berechnet. Hierzu werden zwischen beiden Ohren auftretende Intensitäts- und Laufzeitunterschiede im Hirnstamm ausgewertet. Die entsprechenden Schaltkreise zur Schalllokalisierung machen einen Großteil des auditorischen Hirnstamms aus.

Aufgrund der enormen Bedeutung des Hörens für uns Menschen sind in den letzten Jahren die molekularen Grundlagen der Entwicklung und Funktion des Hörsystems vermehrt in den Fokus der Forschung gerückt. Einen entscheidenden Beitrag haben dabei Untersuchungen an genetisch veränderten Mäusen geliefert. Diese Untersuchungen zeigten, dass zwei Isoformen von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen, $Ca_v1.3$ und $Ca_v1.2$, wichtige und z.T. überraschend vielfältige Rollen sowohl im peripheren als auch im zentralen auditorischen System ausüben. Im Folgenden wird die Funktion dieser beiden Isoformen für das Hören zusammengefasst. Die beiden anderen L-Typ-Isoformen, $Ca_v1.1$ und $Ca_v1.4$, sind im Skelettmuskel bzw. in der Retina ausgeprägt und bisher ohne bekannte Funktion im Hörsystem. Sie werden daher im Weiteren nicht behandelt.

Der multifunktionale L-Typ- Ca^{2+} -Kanal $Ca_v1.3$ im Innenohr

Die Umwandlung eines Rezeptorpotenzials in gradierte Transmitterausschüttung am

synaptischen Pol einer IHZ erfordert spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle, die schnell und schon bei kleinen Spannungsänderungen öffnen (bzw. schließen) sowie wenig ermüden. Im Gegensatz zu den bei Neuronen vorhandenen präsynaptischen Ca^{2+} -Kanälen $\text{Ca}_v2.1$ und $\text{Ca}_v2.2$ ist in den IHZ der L-Typ- Ca^{2+} -Kanal $\text{Ca}_v1.3$ für den Ca^{2+} -Einstrom verantwortlich (Platzer et al. 2000; Brandt et al. 2003). Der $\text{Ca}_v1.3$ -Kanal aktiviert bereits bei -65 mV und zeigt eine geringe spannungs- und Ca^{2+} -abhängige Inaktivierung. Im Vergleich zu den erst bei größeren Potenzialänderungen aktivierenden Kanälen $\text{Ca}_v2.1$ oder $\text{Ca}_v2.2$ ist der $\text{Ca}_v1.3$ -Kanal daher besser geeignet, bereits kleine Spannungsänderungen in Transmitterfreisetzung umzusetzen. Die geringe Inaktivierung der $\text{Ca}_v1.3$ -Kanäle sorgt dafür, dass Ca^{2+} -Ionen reizgekoppelt kontinuierlich ohne Minderung der Transmitterfreisetzung einströmen können; ihre schnelle Aktivierungskinetik garantiert eine schnelle Signalweiterleitung.

Mäuse mit einer Ablation des Gens *Cacna1d*, welches für $\text{Ca}_v1.3$ kodiert, sind taub (Platzer et al. 2000), und auch Menschen mit einer Mutation in der Poreregion von *Cav1.3*, die die Öffnung des Kanals verhindert, leiden unter angeborener Taubheit (Baig et al. 2011). Sowohl die *Cacna1d*^{-/-}-Mäuse als auch Menschen mit Mutationen in *Cacna1d* weisen zusätzlich eine Bradyarrhythmie auf, die auf eine Beteiligung von $\text{Ca}_v1.3$ an der Generierung des Rhythmus im Sinusknoten des Herzens hinweist. Diese genetische Erkrankung trägt daher die Bezeichnung SANDD-Syndrom (sinoatrial node dysfunction and deafness syndrome) (Baig et al. 2011).

$\text{Ca}_v1.3$ -Kanäle reifer IHZ sind in Clustern an den spezialisierten Ribbonsynapsen konzentriert (Fig. 1B). $\text{Ca}_v1.3$ -Kanäle vermitteln jedoch nicht nur den Ca^{2+} -Einstrom an den Synapsen der IHZ, sondern erfüllen weitere essenzielle Funktionen während der Entwicklung des Innenohrs, wie Studien an Mäusen aufdeckten. Als Nesthocker kommen Mäuse blind und taub auf die Welt und beginnen erst um den postnatalen Tag 12 (P12) zu hören. In der Phase zwischen Geburt (P0) und P12 werden die $\text{Ca}_v1.3$ -Ströme von IHZ auf ein transientes Maximum heraufreguliert, welches etwa 300% des Stromes in reifen IHZ hörender Mäuse entspricht (Abb. 1C) (Johnson et al. 2005; Beutner und Moser 2001). Zwischen P0 und dem Hörbeginn dienen die $\text{Ca}_v1.3$ -Ströme drei Funktionen: (1) Sie sind essenziell für die Generierung Ca^{2+} -basierter Aktionspotenziale, d.h. für die Spontanaktivität der IHZ (Abb. 1C); (2) Sie garantieren als präsynaptische Kanäle die Weiterleitung

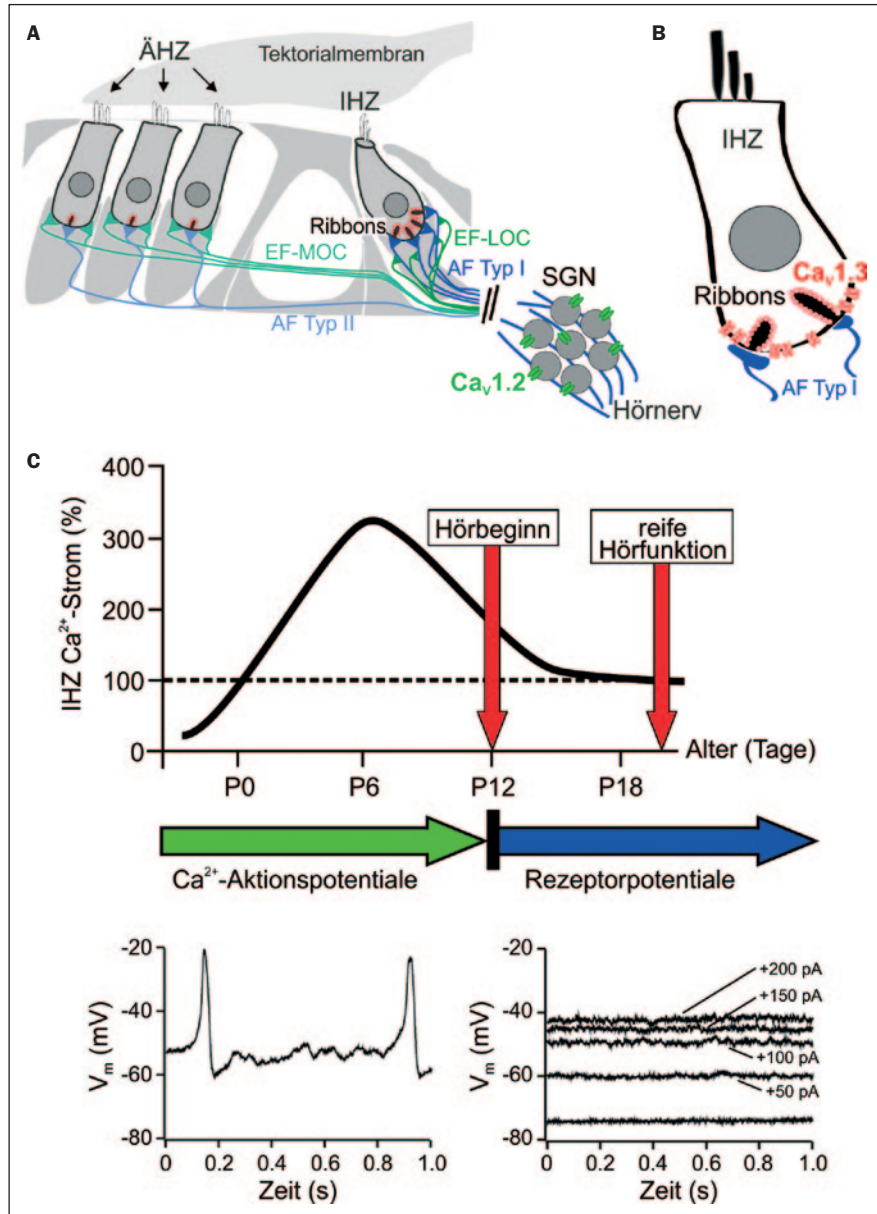


Abb. 1: $\text{Ca}_v1.3$ - und $\text{Ca}_v1.2$ -Kanäle in der Cochlea. **A)** Schematische Abbildung des reifen Cortischen Organs im Querschnitt mit drei Reihen äußerer (ÄHZ) und einer Reihe innerer Haarsinneszellen (IHZ) sowie der darüber liegenden Tektorialmembran. Jede IHZ wird durch zahlreiche (10-20) afferente Fasern vom Typ I innerviert (AF Typ I), während ÄHZ durch wenige Afferenzen vom Typ II konvergent innerviert werden. Die Axone der primären auditorischen Neurone des Spiralganglions (SGN) bilden den Hörnerv. Die Somata der Spiralganglienneurone enthalten $\text{Ca}_v1.2$ -Kanäle. Efferenzen des lateralen olivocochleären Bündels (EF-LOC) innervieren die Typ I-Afferenzen, wohingegen die Efferenzen des medialen olivocochleären Bündels (EF-MOC) direkten Kontakt zu den ÄHZ haben. **B)** IHZ mit basolateralen präsynaptischen Spezialisierungen (Ribbons) und den nahe bei ihnen lokalisierten präsynaptischen $\text{Ca}_v1.3$ -Kanälen. Jede Typ I-Afferenz koppelt an eine aktive Zone, d.h. an ein Ribbon mit synaptischen Vesikeln. **C)** Entwicklungsgang der $\text{Ca}_v1.3$ -Ströme der Maus, P0 ist der Tag der Geburt. Die $\text{Ca}_v1.3$ -Stromamplitude erreicht ein Maximum am Tag 6 und wird bis zum Tag 15 auf einen stabilen, kleineren Wert herunter geregelt (nach Johnson et al. 2005). Zwischen P0 und P12 erzeugen IHZ spontane Ca^{2+} -Aktionspotenziale (unten links), während sie ab P12, auch auf unterschiedlich starke Strominjektion hin, keine Aktionspotenziale, sondern graduierte Rezeptorpotenziale produzieren (unten rechts).



der Spontanaktivität der IHZ in die zentrale Hörbahn; (3) Sie steuern die Expression von Genen der reifen Haarsinneszelle (Brandt et al. 2003; Johnson et al. 2013), wie z.B. des Gens des Ca^{2+} - und spannungsgesteuerten K^+ -Kanals (BK-Kanals). Eine massive Expression von BK-Kanälen um den Tag P12 schaltet die Phase der Spontanaktivität ab und ermöglicht die Ausbildung schallgekoppelter, graduerter Rezeptorpotenziale (Abb. 1C) (Kros et al. 1998). Während der Phase der Spontanaktivität werden IHZ kurzzeitig efferent durch cholinerge Neurone des Olivenkomplexes (MOC-Neurone) innerviert (Simmons 2002). Der Transmitter cholinergischer Neurone, Acetylcholin, löst über die ungewöhnliche Kombination von postsynaptischen $\alpha 9/\alpha 10$ -Acetylcholinrezeptoren und SK2 K^+ -Kanälen inhibitorische postsynaptische Potenziale aus und unterbricht damit die Aktivität der IHZ (Glowatzki und Fuchs 2000). Dieses Wechselspiel aus Spontanaktivität der IHZ und efferenter Inhibition durch MOC-Neurone ist zur Reifung der Hörbahn vor dem Beginn sensorischer Erfahrung nötig (Clause et al. 2014). Bei $\text{Ca}_v 1.3$ -defizienten Mäusen wird die Expression der $\alpha 9/\alpha 10$ -Acetylcholinrezeptoren und der SK2-Kanäle, die sonst nur kurzzeitig in unreifen IHZ vorkommen, nicht abgeschaltet (Brandt et al. 2003). Es ist daher zu erwarten, dass das Fehlen von $\text{Ca}_v 1.3$ -Strömen in IHZ nicht nur die Transmitterfreisetzung und die Entwicklung der IHZ verhindert, sondern auch die Reifung der Hörbahn beeinträchtigt.

$\text{Ca}_v 1.3$ ist essenziell für die Zytoarchitektur der Hörbahn

Die essenzielle präsynaptische Funktion von $\text{Ca}_v 1.3$ für die Neurotransmission der inneren Haarsinneszellen im Innenohr überraschte, da $\text{Ca}_v 1.3$ – ebenso wie $\text{Ca}_v 1.2$ – dafür bekannt war, Ca^{2+} -Einstrome ins Soma und in die Dendriten von Neuronen zu vermitteln. Eine spannende Frage war daher, ob $\text{Ca}_v 1.3$ auch in der Hörbahn funktionell exprimiert wird und dort eine wichtige Rolle spielt. Experimente an organotypischen Schnittkulturen des auditorischen Hirnstamms hatten schon vor geraumer Zeit Hinweise auf eine essenzielle Funktion von L-Typ Ca^{2+} -Kanälen für das Überleben auditorischer Hirnstammneurone erbracht. Die Schnittkulturen überlebten nur bei erhöhter K^+ -Konzentration (25 mM KCl) im extrazellulären Medium, wodurch eine leichte Depolarisation ausgelöst wurde (Lohmann et al. 1998). Da der positive Effekt von KCl durch Zugabe von L-Typ- Ca^{2+} -Kanalblockern aufgehoben

Exkurs

Systematik spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle

Spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle bestehen aus einer porenbildenden α_1 -Untereinheit sowie den akzessorischen Untereinheiten β , $\alpha_2\delta$ und γ . Insgesamt kodieren 10 verschiedene Gene für die α_1 -Untereinheit, und je nach exprimierter Isoform bilden sich $\text{Ca}_v 1$ -, $\text{Ca}_v 2$ - und $\text{Ca}_v 3$ -Kanäle. Die Mitglieder der $\text{Ca}_v 1$ -Familie ($\text{Ca}_v 1.1$, $\text{Ca}_v 1.2$, $\text{Ca}_v 1.3$, $\text{Ca}_v 1.4$) stellen die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle dar, die vorrangig in Muskelzellen, endokrinen Zellen und im Gehirn exprimiert sind. Im Gehirn kommen die Isoformen $\text{Ca}_v 1.2$ und $\text{Ca}_v 1.3$ mit überwiegend somatischer oder dendritischer Lokalisation vor. Präsynaptische Ca^{2+} -Kanäle, die einen Ca^{2+} -Einstrom für die Transmitterfreisetzung in Neuronen bewirken, gehören hingegen allgemein der $\text{Ca}_v 2$ -Familie an. Hier sind vor allem die Isoformen $\text{Ca}_v 2.1$ und $\text{Ca}_v 2.2$ zu nennen, die P/Q-Typ bzw. N-Typ-Ströme leiten. Die sie aktivierenden Spannungssignale sind Aktionspotenziale. Die Kanäle der $\text{Ca}_v 1$ - und der $\text{Ca}_v 2$ -Familie werden allgemein HVA- Ca^{2+} -Kanäle (HVA für *high voltage-activated*) bezeichnet, da sie i. A. erst durch Depolarisationen auf mindestens -45 mV aktiviert werden. Dabei ist zu jedoch beachten, dass $\text{Ca}_v 1.3$ - und $\text{Ca}_v 1.4$ -Kanäle bereits ab -65 mV öffnen. Die $\text{Ca}_v 3$ -Familie beinhaltet Ca^{2+} -Kanäle, die bei noch niedrigeren Potenzialen öffnen (LVA-Kanäle für *low voltage activated*). Diese LVA- Ca^{2+} -Kanäle haben überwiegend Schrittmacherfunktion und sind nicht an Synapsen lokalisiert.

wurde, wurde die lebenserhaltende Rolle der L-Typ-Kanäle deutlich. Welche individuelle Rolle $\text{Ca}_v 1.3$ oder $\text{Ca}_v 1.2$ hierbei zukam und welche Rolle sie *in vivo* innehaben, blieb in dieser ersten Studie unklar. Eine große Schwierigkeit besteht nämlich darin, dass es keine selektiven Pharmaka gibt, die zwischen den Isoformen $\text{Ca}_v 1.3$ und $\text{Ca}_v 1.2$ unterscheiden. Alle L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle werden durch Dihydropyridine, zu denen das häufig verwendete Nifedipin oder Isradipin gehören, beeinflusst. Spezifische Antagonisten oder Agonisten für die einzelnen Isoformen konnten noch nicht identifiziert werden. Dies erschwert die Identifizierung der genauen Funktion der einzelnen Ca^{2+} -Kanalisoformen.

In solchen Fällen stellen genetisch veränderte Mauslinien wichtige Werkzeuge dar, und über das europäische Verbundprojekt CAVNET (MRTN-CT-2006-035367) verfügen wir über mehrere Mauslinien mit unterschiedlichen Mutationen in den Genen für die beiden Ca^{2+} -Kanalisoformen. Neben den schon erwähnten konstitutiven *Cacnal^{d/-}*-Mäusen gibt es auch eine Mauslinie, in der $\text{Ca}_v 1.2$ durch eine Punktmutation in der Dihydropyridin-Bindestelle nicht mehr durch diese Stoffklasse moduliert werden kann (Sinnegger-Brauns et al. 2004). Diese Maus wird als $\text{Ca}_v 1.2$ DHP-insensitiv bezeichnet. Durch Bestimmung der Ca^{2+} -Ströme in den beiden Mauslinien sowie in Wildtypmäusen kann durch mathematische Subtraktion der Beitrag von $\text{Ca}_v 1.2$ und $\text{Ca}_v 1.3$ bestimmt werden. Diese Analysen wurden an akuten Hirnschnitten exemplarisch an Neuronen der lateralen oberen Olive (LSO) durchgeführt, die eine wichtige Rolle bei der Schalllokalisierung spielen (Abb. 2A). Die Ergebnisse zeigten, dass $\text{Ca}_v 1.3$ -Kanäle sowohl eine Woche vor Hörbeginn als auch im Hörbeginn 30% zum gesamten Ca^{2+} -Einstrom in die Neurone beitragen (Jurkovicova-Tarabova et al. 2012). Es lag daher nahe, die Bedeutung dieses Ca^{2+} -Einstroms für die Entwicklung zu analysieren. Die immunhistochemische Analyse mit dem synaptischen Vesikel Markerprotein VGlut1 in jung-adulten Mäusen ergab Hinweise auf eine veränderte Form auditorischer Kerne bei Fehlen von $\text{Ca}_v 1.3$. So wies die LSO nicht mehr die typische Nierenform auf (Abbildung 2B). Die Volumenbestimmung einzelner auditorischer Kerne in jung-adulten Mäusen ergab zudem drastische Reduktionen zwischen 25% und 59% (Abb. 2C) (Hirtz et al. 2011). Dies war überwiegend auf eine reduzierte Neuronenzahl zurückzuführen, die in manchen Kernen um bis zu 35% verringert war. Interessanterweise war die Volumenreduktion überwiegend auf das auditorische System beschränkt; andere Gehirnbereiche mit geringerem oder keinem Anteil von auditorischen Neuronen (Neokortex, Tectum, Cerebellum) waren nicht verändert. Daher scheint $\text{Ca}_v 1.3$ insbesondere für die Entwicklung der Hörbahn wichtig zu sein (Hirtz et al. 2011).

Im Gegensatz zu den genannten drastischen anatomischen Effekten waren andere Parameter wie Neuronenmorphologie, Ruhemembranpotenzial sowie die Amplitude und Dauer des Aktionspotenzials der überlebenden Neurone nahezu unverändert. Ein bedeutsamer Unterschied fand sich jedoch im Feuerverhalten der LSO-Neurone. Während bei Wildtypmäusen die Mehrheit

nach Strominjektion mit einem einzigen Aktionspotenzial reagiert, feuert die Mehrheit der LSO-Neurone in *Cacnald^{-/-}*-Mäusen mehrmals (Abbildung 2D) (Hirtz et al. 2011). Da das Feuerverhalten stark von spannungsabhängigen K⁺-Strömen abhängt, untersuchten wir die LSO-Neurone auf eine veränderte Funktion von K⁺-Kanälen. Elektrophysiologische und pharmakologische Experimente zeigten Veränderungen bei der K_v1-Klasse niedrig spannungsaktivierter K⁺-Kanäle. Immunhistologische Untersuchungen ergaben schließlich eine verringerte Expression von K_v1.2 in auditorischen Hirnstammneuronen bei Abwesenheit von Ca_v1.3 (Hirtz et al. 2011).

Die Verfeinerung auditorischer Schaltkreise benötigt Ca_v1.3

Ein Grundprinzip sensorischer Systeme ist die geordnete Darstellung der Eigenschaften von Objekten. Dabei werden die im Sinnesorgan ausgewerteten Reizparameter geordnet in den nachfolgenden Zentren abgebildet. Im auditorischen System ist

das grundlegende Organisationsprinzip die spektrale Frequenzzusammensetzung des akustischen Signals. Benachbarte Haar-sinneszellen in der Cochlea werden von ähnlichen Frequenzen erregt. Dabei sind die IHZ an der Basis der Cochlea empfindlich für hochfrequente Signale, während jene am Apex für niederfrequente Signale empfindlich sind. Dieses cochleotop oder tonotop genannte Organisationsprinzip findet sich auch in der Hörbahn wieder, sodass benachbarte Neurone benachbarte Frequenzen verarbeiten. Die tonotopen Verbindungen werden während der frühen Hirnentwicklung zunächst grob angelegt und in einem zweiten Entwicklungsschritt aktivitätsabhängig verfeinert.

Viele Verfeinerungsprozesse sind in anderen Sinnessystemen gut untersucht, jedoch wurden dort bisher fast nur erregende Verbindungen analysiert, inhibitorische dagegen kaum. Der Grund dafür ist, dass inhibitorische Verbindungen häufig von verstreut liegenden Interneuronen ausgehen, die nur schwer zu untersuchen sind. Der auditorische Hirnstamm bildet

eine wichtige Ausnahme, denn dort gibt es eine experimentell sehr gut zugängliche inhibitorische Projektion zwischen zwei Kernen, dem medialen Nukleus des Trapezköpers (MNTB) und der schon erwähnten LSO. Einzelne LSO-Neurone erhalten in einem frühen Entwicklungsstadium schwache synaptische Verbindungen von mehr als zehn MNTB-Neuronen. Im Laufe der Verfeinerung werden zahlreiche synaptische Verbindungen gekappt, sodass ein einzelnes LSO-Neuron 75% seiner Eingänge verliert. Gleichzeitig nimmt die synaptische Stärke der verbleibenden Eingänge um ein 12-faches zu (*pruning and strengthening*) (Kim und Kandler 2003). Erstaunlicherweise findet diese Verfeinerung schon wenige Tage nach der Geburt statt, also zu einer Zeit, in der die Jungtiere noch taub sind.

Man könnte annehmen, dass die Verfeinerung in der Hörbahn ohne akustischen Eingang aktivitätsunabhängig verläuft und somit ausschließlich genetisch determiniert ist. Dies ist jedoch nicht der Fall, da die Cochlea in noch tauben Jungtieren

Gemeinnützige

Hertie-Stiftung 

Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung ist eine der größten deutschen Privatstiftungen. Mit ihrem Vermögen von rund 900 Mio. Euro engagiert sie sich sowohl fördernd als auch operativ in den Bereichen Vorschule und Schule, Hochschule und Neurowissenschaften. Sie vergibt Stipendien und setzt sich für die Vereinbarkeit von Beruf und Familie ein.

Zur Förderung der Forschung erfahrener Neurowissenschaftler und Neurowissenschaftlerinnen sowie als Auszeichnung für langjährige Spitzenleistung schreibt die Gemeinnützige Hertie-Stiftung die

Hertie-Senior-Forschungsprofessur Neurowissenschaften 2015

aus. Die Stiftungsprofessur ist für herausragende Neurowissenschaftler/-innen gedacht, welche die abschließenden Jahre ihrer beruflichen Laufbahn ausschließlich der Forschung widmen wollen und hat einen Förderumfang von bis zu 1 Mio. Euro. Sie hat eine Laufzeit von max. acht Jahren, ist bis zum Eintritt in den Ruhestand befristet und entsprechend den jetzigen Bezügen des Kandidaten dotiert (einschließlich der Leistungen für Pensionsansprüche, Krankenversicherung etc.). Weiterhin ist ein Zuschlag für außergewöhnliche Forschungsleistungen vorgesehen. Dem Inhaber der Stiftungsprofessur werden Arbeitsmöglichkeiten (Laborräume, Forschungsbudget etc.) nach dessen Vorstellungen und in Absprache mit der Universität bis zur Pensionierung sowie nach Antrag und Evaluation bis zu fünf Jahre danach zur Verfügung gestellt.

Bedingungen für Bewerber sind neben dem Nachweis der neurowissenschaftlichen Exzellenz ein Lebensalter von mindestens 59 Jahren und die Verpflichtung, mit Antritt der Stiftungsprofessur alle Leitungs- und Verwaltungsfunktionen an der von ihm bisher geleiteten Institution abzugeben, sich bis zur Pensionierung an der Lehre mit mindestens 3 Semesterwochenstunden zu beteiligen und neurowissenschaftliche Forschung zu betreiben. Bewerber sollten wünschenswerterweise noch mindestens drei Jahre bis zum geplanten Eintritt in den Ruhestand haben. Weitere Informationen sind unter www.ghst.de/seniorprofessur zu erhalten.

Der Kandidat für die Stiftungsprofessur wird zunächst in einem vertraulichen, personenbezogenen Verfahren durch eine Jury führender Neurowissenschaftler bestimmt. Danach werden in Absprache mit dem ausgewählten Kandidaten die Verhandlungen mit der Universität auf Realisierung der Stiftungsprofessur und ihre Ausstattung geführt. Die endgültige Entscheidung über die Vergabe der Professur trifft der Vorstand der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung. Die Verleihung erfolgt 2015 in Frankfurt.

Bewerbungen und Rückfragen sind bis 1. November 2014 an folgende Adresse zu richten:

Gemeinnützige Hertie-Stiftung
Dr. Stefanie Hennig
Grüneburgweg 105
60323 Frankfurt am Main
Tel.: +49 (69) 660 756 - 149 und
E-Mail: HennigS@ghst.de

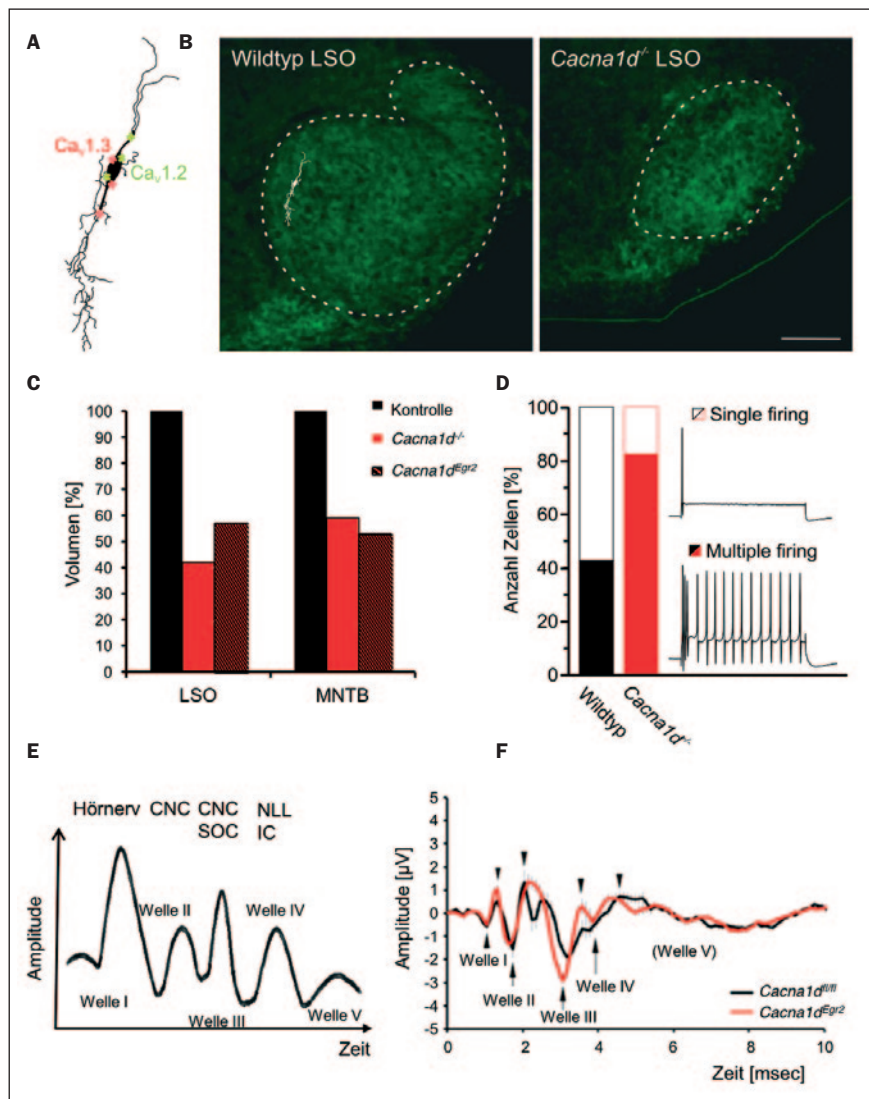


Abb. 2: $Ca_v1.3$ - und $Ca_v1.2$ -Kanäle im auditorischen Hirnstamm. **A)** Schematische Abbildung eines LSO-Neurons, welches $Ca_v1.3$ - und $Ca_v1.2$ -Kanäle im Soma und in den Dendriten exprimiert. **B)** Die Immunohistochemie gegen VGluT1 zeigt eine abnormale LSO in *Cacna1d^{-/-}*-Mäusen. Das weiße Neuron zeigt die Position des in (A) gezeigten Neurons. **C)** Drastische Volumenreduktion auditorischer Kerne in konstitutiven *Cacna1d^{-/-}*-Mäusen oder konditionalen *Cacna1d^{Eg2}*-Mäusen. **D)** Verändertes Feuerverhalten von LSO-Neuronen in *Cacna1d^{-/-}*-Mäusen. Geschlossene Balken geben den Anteil der Neurone mit multiple firing pattern an, offene Balken den Anteil der Neurone mit single firing pattern. Rechts sind Beispiele von Neuronen mit single oder multiple AP firing pattern gezeigt. **E)** Beitrag der verschiedenen auditorischen Strukturen zu den Wellen bei Hirnstammpotentialmessungen. **F)** Veränderte auditorische Hirnstammpotenziale in *Cacna1d^{Eg2}*-Mäusen. CNC; cochleärer Nucleuskomplex, IC; inferiorer Colliculus; NLL, Nuclei des lateralen Lemniscus; LSO, laterale obere Olive; MNTB; medialer Nucleus des Trapezkörpers. Der Balken in B entspricht 200 μ m.

spontanaktiv ist und diese Aktivität zur Freisetzung von Neurotransmittern im auditorischen Hirnstamm führt. Dabei hat sich gezeigt, dass die nach Hörbeginn hemmend wirkenden Synapsen zwischen MNTB-Neuronen und LSO-Neuronen während der frühen Phase der Verfeinerung erregend wirken. Dies ist darauf zurückzuführen,

dass der K-Cl Cotransporter KCC2, der für den Cl⁻-Einstrom durch GABA- und Glyzinrezeptoren verantwortlich ist, noch nicht aktiv ist (Balakrishnan et al. 2003). Der elektrische Gradient für Cl⁻ ist nach außen gerichtet und die Neurotransmitter GABA oder Glyzin lösen somit Depolarisationen aus. Zusätzlich schütten diese

Synapsen noch in den ersten postnatalen Tagen Glutamat aus (Gillespie et al. 2005). Postsynaptische Depolarisationen können durch Ca_v^{2+} -Kanäle zum Ca^{2+} -Einstrom führen. Das eingeströmte Ca^{2+} kann ein wichtiges Signalmolekül für den Verfeinerungsprozess darstellen. Um diese Hypothese zu überprüfen und gleichzeitig zu testen, ob $Ca_v1.3$ dabei eine entscheidende Rolle spielt, untersuchten wir den Verfeinerungsprozess in der MNTB-LSO-Verbindung von *Cacna1d^{-/-}*-Mäusen. In der Tat unterblieb die Verfeinerung (Hirtz et al. 2012). Noch können wir nicht ausschließen, dass die ausbleibende Verfeinerung zumindest teilweise auf das Fehlen der Spontanaktivität in der Hörbahn zurückzuführen ist. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass der durch $Ca_v1.3$ vermittelte Ca^{2+} -Einstrom vor Ort in den LSO-Neuronen ein für die Verfeinerung der synaptischen Verbindungen wichtiges Signal darstellt.

Der Verlust von $Ca_v1.3$ führt zur veränderten Verarbeitung akustischer Signale

Der Verlust peripherer neuronaler Aktivität in Sinnessystemen kann gravierende anatomische und funktionelle Veränderungen in den zentralnervösen Verarbeitungszentren auslösen (Katz und Shatz 1996). Daher war zunächst unklar, inwieweit die zahlreichen, oben beschriebenen zentralauditorischen Veränderungen auf den Verlust von $Ca_v1.3$ vor Ort, d.h. in den Kernen der Hörbahn, zurückzuführen sind oder auf die fehlende Aktivität im Hörnerven in der Peripherie aufgrund der fehlenden Erregungsüberleitung von den IHZ der Cochlea. Der Beantwortung dieser Frage kommt große biomedizinische Bedeutung zu. Cochleaimplantate können einen peripheren Hörverlust teilweise kompensieren, nicht jedoch zentralnervöse Beeinträchtigungen. Falls Mutationen in sogenannten Taubheitsgenen zusätzlich zum Innenohr auch zu Beeinträchtigungen der Hörbahn führen, könnte das einer der Gründe sein, warum Cochleaimplantate bei einem Teil der Träger keine Verbesserung hervorgerufen (Willaredt et al. 2014). Um die Vor-Ort-Funktion von $Ca_v1.3$ in der Hörbahn zu charakterisieren, nutzten wir das Cre-loxP-System, um ortsspezifisch die Kanalisiform im auditorischen Hirnstamm auszuschalten. Hierzu konnten wir auf ein elegantes konditionales *Cacna1d-eGFP(flex)* Allel zurückgreifen. In dieser Mauslinie wird durch die loxP-vermittelte Deletion eines essenziellen Teils des *Cacna1d*-Gens das Gen für das grün fluoreszierende Protein eGFP exprimiert (Satheesh et al. 2012).

Durch die Verwendung einer *Egr2::Cre*-Treiberlinie konnten wir das Gen gezielt in weiten Teilen des auditorischen Hirnstamms früh embryonal ausschalten, während das Innenohr und der auditorische Kortex nicht betroffen waren.

Die anschließenden Untersuchungen dieser Mäuse (*Cacnald^{Egr2}*) ergaben, wie bei den *Cacnald^{-/-}*-Mäusen, erhebliche Volumenreduktionen auditorischer Kerne aufgrund des Verlustes zahlreicher Neurone (Abbildung 2C) (Satheesh et al. 2012). Ein interessanter Aspekt dieser regionspezifischen Knockoutmäuse ist, dass das Innenohr voll funktionsfähig ist. Dies ermöglichte uns, auditorische Hirnstammpotenziale zu messen. Dabei werden narkotisierte Mäuse beschallt und die Erregungsweiterleitung in der Hörbahn durch Elektroden auf dem Schädel erfasst, ähnlich einem Elektroenzephalogramm. Einzelne Ausschläge entsprechen dabei der Aktivität einzelner Gebiete der Hörbahn (Abbildung 2E). Diese Analyse zeigte, dass es zu erheblich veränderten Hirnstammpotenzialen bei den *Cacnald^{Egr2}*-Mäusen kommt (Abbildung 2F). Vor allem die Potenziale aus den Cochleariskernen und dem oberen Olivenkomplex, den ersten beiden Stationen der zentralen Hörbahn, hatten in *Cacnald^{Egr2}*-Mäusen signifikant erhöhte Amplituden (Satheesh et al. 2012). Somit ist $Ca_v1.3$ auch vor Ort für die Entwicklung und Funktion der Hörbahn essenziell. Dies ist biomedizinisch sehr interessant, da es taube Patienten mit Mutationen im *Cacnald*-Gen gibt (s.o.). Sollten unsere Ergebnisse von der Maus auf den Menschen übertragbar sein, woran wir nicht zweifeln, würden Cochleaimplantate bei diesen Patienten das Hörvermögen nur sehr eingeschränkt wieder herstellen können, da höchstwahrscheinlich große anatomische und funktionelle Defizite im auditorischen Hirnstamm vorliegen. Interessanterweise ergab eine Literaturrecherche auch für andere periphere Taubheitsgene eine über die Cochlea hinausgehende Funktion in der Hörbahn (Willaredt et al. 2014). Eine detaillierte Analyse der funktionellen zentralauditorischen Defizite bei Mutationen in diesen Genen ermöglicht in Zukunft eine bessere Vorhersage über den Nutzen von Cochleaimplantaten und gibt wichtige Hinweise, ob in solchen Fällen zentralnervöse Implantate Verwendung finden sollten.

$Ca_v1.2$ und das verletzte Hörorgan

Intensiver Lärm verursacht irreversible Schäden in der Cochlea und hat eine Erhöhung der Hörschwelle durch den Verlust von ÄHZ zur Folge. Mäßiger Lärm hingegen führt nicht unmittelbar zu einem messbaren

Hörverlust, jedoch zu einem mit der Zeit zunehmenden Verlust der präsynaptischen Ribbons der IHZ bzw. zum Verlust der an sie ankoppelnden Hörnervenfasern (Rütiger et al. 2013; Kujawa und Liberman 2009; Jaumann et al. 2012). Beide Phänomene nehmen im Alter zu und gehen z. B. mit einer Verschlechterung des Sprachverständnisses einher. Untersuchungen im Innenohr zeigten die Expression von $Ca_v1.2$ im Hörnerven und den hemmenden Efferenzen auf die ÄHZ (Green et al. 1996; Waka et al. 2003).

Im zentralen Nervensystem kann ein $Ca_v1.2$ -vermittelter Ca^{2+} -Einstrom u.a. an der Expression des Nervenwachstumsfaktors „*brain-derived neurotrophic factor*“ (BDNF) beteiligt sein. Kürzlich wurde für das somatosensorische System (Biggs et al. 2010) und das periphere auditorische System (Zuccotti et al. 2012) neben einer protektiven auch eine schädigende Wirkung von BDNF gezeigt. Da die systemische Deletion von $Ca_v1.2$ bei Mäusen zum embryonalen Tod führt (Seisenberger et al. 2000), wurde die Rolle von $Ca_v1.2$ für das Hörsystem an konditionalen Mausmodellen untersucht. Hierzu wurden Mäuse verglichen, bei denen $Ca_v1.2$ mithilfe des *Cre-loxP*-Systems entweder in der Cochlea oder den auditorischen Zentren, die für die efferente Rückkopplung aus dem Stammhirn zuständig sind, ausgeschaltet wurde. *Cacnald^{Egr2}*-Tiere mit spezifischer Deletion in auditorischen Hirnstammkernen zeigten die gleiche Erhöhung der Hörschwelle nach einem akustischen Trauma wie Kontrolltiere. In *Cacnald^{Pax2}*-Tieren mit spezifischer Deletion der $Ca_v1.2$ -Kanalisoform in der Cochlea beobachteten wir jedoch eine geringere Erhöhung der Hörschwelle als in den zugehörigen Kontrolltieren. Das zeigte, dass der Kanal in den Neuronen der Cochlea an der schädigenden Wirkung durch Lärmtrauma beteiligt ist. Dies ist ein Hinweis darauf, dass $Ca_v1.2$ analog zum somatosensorischen System, in dem für den Kanal eine Funktion bei der Schmerzwahrnehmung durch Hochregulation von BDNF diskutiert wird (Coull et al. 2005; Favereaux et al. 2011; Trang et al. 2011), auch in der Cochlea eine schädigende Funktion während eines Lärmtraumas vermittelt.

Fazit und Ausblick

Alle bisherigen Analysen zeigen eine essenzielle Rolle von $Ca_v1.3$ für das Innenohr und für die zentrale Hörbahn. *Cacnald* ist somit der Prototyp eines Taubheitsgens, bei dem Mutationen sowohl das Innenohr als auch die Hörbahn beeinträchtigen. Un-

geklärt bleibt, über welche Signalkaskaden $Ca_v1.3$ zum Überleben auditorischer Kerne beiträgt, und ob der Kanal vor Ort für die Verfeinerung inhibitorischer Neurone notwendig ist. Darüber hinaus scheint auch $Ca_v1.2$ eine wichtige Aufgabe im Hörsystem zu haben. Es ist daher interessant, seine Rolle weiter zu untersuchen, um herauszufinden, inwieweit die Funktionen dieser beiden sehr ähnlichen Isoformen überlappen oder getrennt voneinander sind.

Literatur

- Baig, S.M., Koschak, A., Lieb, A., Gebhart, M., Dafinger, C., Nurnberg, G., Ali, A., Ahmad, I., Sinnegger-Brauns, M.J., Brandt, N., Engel, J., Mangoni, M.E., Farooq, M., Khan, H.U., Nurnberg, P., Striessnig, J. und Bolz, H.J. (2011): Loss of $Ca_v1.3$ (*CACNAID*) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nat. Neurosci* 14: 77-84.
- Brandt, A., Striessnig, J. und Moser, T. (2003): $Ca_v1.3$ channels are essential for development and presynaptic activity of cochlear inner hair cells. *J. Neurosci* 23: 10832-10840.
- Hirtz, J.J., Boesen, M., Braun, N., Deitmer, J.W., Kramer, F., Lohr, C., Muller, B., Nothwang, H.G., Striessnig, J., Lohrke, S. und Friauf, E. (2011): $Ca_v1.3$ calcium channels are required for normal development of the auditory brainstem. *J. Neurosci* 31: 8280-8294.
- Hirtz, J.J., Braun, N., Griesemer, D., Hannes, C., Janz, K., Lohrke, S., Muller, B. und Friauf, E. (2012): Synaptic Refinement of an Inhibitory Topographic Map in the Auditory Brainstem Requires Functional $Ca_v1.3$ Calcium Channels. *J. Neurosci* 32: 14602-14616.
- Jurkovicova-Tarabova, B., Griesemer, D., Pirone, A., Sinnegger-Brauns, M.J., Striessnig, J. und Friauf, E. (2012): Repertoire of high voltage-activated calcium channels in lateral superior olive: functional analysis in wild-type, $Ca_v1.3^{-/-}$, and $Ca_v1.2DHP^{-/-}$ mice. *J. Neurophysiol* 108: 365-379.
- Platzer, J., Engel, J., Schrott-Fischer, A., Stephan, K., Bova, S., Chen, H., Zheng, H. und Striessnig, J. (2000): Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca^{2+} channels. *Cell* 102: 89-97.
- Satheesh, S.V., Kunert, K., Ruttiger, L., Zuccotti, A., Schonig, K., Friauf, E., Knipper, M., Bartsch, D. und Nothwang, H.G. (2012): Retrocochlear function of the peripheral deafness gene *Cacnald*. *Hum. Mol. Genet.* 21: 3896-3909.
- Seisenberger, C., Specht, V., Welling, A., Platzer, J., Pfeifer, A., Kuhbandner, S., Striessnig, J., Klugbauer, N., Feil, R. und Hofmann, F. (2000): Functional embryonic cardiomyocytes after disruption of the L-type $Ca_v1.2$ calcium channel gene in the mouse. *J. Biol. Chem.* 275: 39193-39199.
- Sinnegger-Brauns, M.J., Hetzenauer, A., Huber, I.G., Renstrom, E., Wietzorrek, G., Berjukov, S., Cavalli, M., Walter, D., Koschak, A., Waldschutz, R., Hering, S., Bova, S., Rorsman, P.,



Pongs, O., Singewald, N. und Striessnig, J.J. (2004): Isoform-specific regulation of mood behavior and pancreatic beta cell and cardiovascular function by L-type Ca^{2+} channels. *J. Clin. Invest* 113: 1430-1439

Willaredt, M.A., Ebbers, L. und Nothwang, H.G. (2014): Central auditory function of deafness genes. *Hear Res* 312C: 9-20.

Zuccotti, A., Kuhn, S., Johnson, S.L., Franz, C., Singer, W., Hecker, D., Geisler, H., Kopschall, I., Rohbock, K., Gutsche, K., Dlugaiczyk, J., Schick, B., Marcotti, W., Ruttiger, L., Schimmang, T. und Knipper, M. (2012): Lack of brain-derived neurotrophic factor hampers inner hair cell synapse physiology, but protects against noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 32: 8545-8553.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Unsere Arbeiten werden von der DFG (SPP 1608, Fr 1784, SFB 894 (A8)) unterstützt.

Kurzbiografien

Hans Gerd Nothwang studierte Biologie an der Universität Stuttgart. Er promovierte am Institut Jacques Monod (Paris) und an der Universität Stuttgart. Danach folgten Post-Doc-Zeiten an der Universität Tokushima (Japan), der Universitätskinderklinik Freiburg, dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik und der TU Kaiserslautern. 2005 erfolgte die Habilitation für Tierphysiologie und Neurobiologie an der TU Kaiserslautern. Im Jahre 2007 nahm er einen Ruf auf eine Professur für Neurogenetik an der Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg an. Er ist aktuell Direktor des Departments für Neurowissenschaften und Vorstandsmitglied des Forschungszentrums Neurosensorik. Seine Forschung beschäftigt sich mit den molekularen Grundlagen der Entwicklung und Evolution zentralauditorischer Strukturen und synaptischer Inhibition.

Jutta Engel studierte Biologie/Biophysik und promovierte am Institut für Biophysik der Humboldt-Universität zu Berlin. Es schlossen sich Post-Doc-Phasen am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen und am Physiologischen Institut der Universität Göttingen an. Seit dem Wechsel an das Physiologische Institut der Universität Tübingen und das Tübinger Hörforschungszentrum THRC beschäftigt sie sich mit der Physiologie des Innenohrs und von Ionenkanälen. Sie habilitierte sich im Jahr 2008 im Fach Physiologie an der

Universität Tübingen. Im Jahr 2009 folgte sie einem Ruf auf eine W3-Professur für Biophysik an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. Seit 2012 ist sie Stellvertretende Koordinatorin des DFG-Schwerpunktprogramms 1608 „Ultrafast and temporally precise information processing: normal and dysfunctional hearing“.

Marlies Knipper studierte Biologie an der Universität Osnabrück, wo sie auch promovierte. Danach erfolgten Post-Doc-Phasen in der Physiologie an der Universität Stuttgart Hohenheim, als DAAD-Stipendiat in Tuscon Arizona (USA) und als Alexander Humboldt-Stipendiat an der University of London Ontario (Kanada). 1993 wurde sie Projektleiterin der Forschergruppe Molekulare Neurobiologie im Hörforschungszentrum Tübingen, 1996 erfolgte die Habilitation. 2008 wurde sie auf die Professur Molekulare Hörphysiologie an der Universität Tübingen berufen. Seit 2009 ist sie Mitglied in der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und seit 2011 Vize-Sprecher des Zentrums für Neurosensorik (ZfN) Universität Tübingen.

Eckhard Friauf hat an der Universität Marburg Biologie studiert. Nach Erhalt des Diploms (1992) verbrachte er ein Jahr an der New York University in Manhattan (bei Robert Baker und Rodolfo Llinas) mit einem DAAD-Stipendium zur Vorbereitung einer Promotion. Er promovierte 1987 in Tübingen bei Hans Ulrich Schnitzler. Nach einem zweijährigen Post-Doc-Aufenthalt an der Stanford University in Kalifornien (bei Carla Shatz) kehrte er 1989 nach Tübingen zurück, wo er sich 1994 im Fach „Tierphysiologie“ habilitierte. Von 1995-1999 war er C3-Professor für Physiologie und Neurobiologie an der Universität Frankfurt/M. im Fachbereich Medizin. Dort war er ebenfalls Gründungssprecher des DFG-Graduiertenkollegs „Neuronale Plastizität: Moleküle, Strukturen, Funktionen“. 1999 nahm er die C4-Professur für Tierphysiologie im Fachbereich Biologie an der Universität Kaiserslautern an. Er war von 2000 bis 2006 Mitglied im Bewilligungs- und Senatsausschuss der DFG für Graduiertenkollegs und ist seit 2012 als Mitglied im DFG-Fachkollegium „Neurowissenschaften“ und beratend im Fachkollegium „Zoologie“ tätig. Seit 2012 ist er auch Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms 1608 „Ultrafast and temporally precise information proces-

sing: normal and dysfunctional hearing“. Auszeichnungen: Attempo-Preis der Universität Tübingen 1986; Landesakademiepreis Rheinland-Pfalz 2005.

Korrespondenzadressen

Prof. Hans Gerd Nothwang

AG Neurogenetik

Center of Excellence Hearing4All

Fakultät VI Medizin und

Gesundheitswissenschaften

Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg

Carl-von-Ossietzky-Str. 9-11

26129 Oldenburg

Tel: + 49 441 7983932

Fax: + 49 441 7985649

E-Mail: hans.g.nothwang@uni-oldenburg.de

Prof. Jutta Engel

FR 2.5 Biophysik, Gebäude 76

Universität des Saarlandes

Kirrberger Str. 100

66424 Homburg

Tel: + 49 6841 1626202

Fax: + 49 6841 1626211

E-Mail: jutta.engel@mx.uni-saarland.de

Prof. Marlies Knipper

Hörforschungszentrum Tübingen

Universität Tübingen

Elfriede-Aulhorn-Straße 5

72076 Tübingen

Tel: + 49 7071 2988244

Fax: + 49 7071 294950

E-Mail: marlies.knipper@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Eckhard Friauf

Abteilung Tierphysiologie

Fachbereich Biologie

Technische Universität Kaiserslautern

Postfach 3049

67653 Kaiserslautern

Tel: + 49 631 2052424

Fax: + 49 631 2054684

E-Mail: eckhard.friauf@biologie.uni-kl.de



Die Bibliothek der Ideen

- Die wichtigsten Konzepte und prägenden Ideen aus Wissenschaft, Technik, Kunst und Kultur
- Jede Schlüsselidee auf zwei Doppelseiten
- Leicht lesbar, unterhaltsam und informativ

Bisher 17 Bände – jeder Band nur € 16.99



M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik



T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de



► © Springer Verlag 2014

Erbliche Hörstörungen des Menschen – die Bedeutung genetischer Ansätze für Medizin und grundlagenwissenschaftliches Verständnis

Christian Kubisch

Zusammenfassung

Erbliche Hörstörungen zählen zu den häufigsten monogenen Erkrankungen des Menschen, wobei die Funktionsstörung eines wesentlichen Sinnessystems in Abhängigkeit von der Schwere der Symptomatik und dem Zeitpunkt des Auftretens zu maßgeblichen Problemen für den Betroffenen und sein soziales Umfeld führen kann. Die diagnostische Abklärung von Hörstörungen wird durch eine große phänotypische Variabilität und hochgradige genetische Heterogenität erschwert. Dennoch konnten genetische Forschungsansätze in den letzten Jahren eine Vielzahl monogener Hörstörungen ursächlich aufklären. Neben einer verbesserten medizinischen Beratung und Betreuung der Patienten bzw. Familien haben die genetischen Forschungsergebnisse maßgeblich dazu beigetragen, funktionell bedeutsame Moleküle des Innenohrs zu identifizieren und somit die molekulare Physiologie des Hörens bzw. pathophysiologische Grundlagen von Hörstörungen besser zu verstehen.

Abstract

Hereditary hearing loss in humans – the importance of genetic approaches for clinical medicine and basic science

Hereditary hearing loss belongs to the most common monogenic diseases in humans and, depending on the severity of symptoms and age of onset, the dysfunction of one of the main sensory systems can lead to major problems for the affected individual and his/her social environment. The diagnostic workup of hearing impairment is complicated by a pronounced phenotypic variability and extensive genetic heterogeneity. Nevertheless, many forms of monogenic hearing impairment have been elucidated during the last years by genetic approaches. In addition to improved counseling and medical management of patients and families, these scientific results have contributed significantly to the identification of functionally relevant molecules of the inner ear and have thus helped to better understand the molecular physiology of hearing and pathophysiology of hearing impairment.

Keywords: hereditary hearing loss; deafness; human genetics; positional cloning; inner ear physiology

Ursachen und Häufigkeit von Hörstörungen

Störungen des Hörvermögens im Sinne einer Schwerhörigkeit oder eines Hörverlusts gehören zu den häufigsten Erkrankungen eines Sinnessystems beim Menschen. Obwohl die Angaben über die Häufigkeit variieren und es abhängig von z. B. geografischen Faktoren Unterschiede gibt, wird davon ausgegangen, dass ca. 1 von 600 Kindern von einer kongenitalen, d. h. bereits bei Geburt bestehenden, ausgeprägten Hör-

störung betroffen ist (Morton und Nance 2006). Hiervon haben in medizinisch gut entwickelten Ländern wahrscheinlich mindestens 2/3 eine genetische Ursache, während Infektionen (z. B. Toxoplasmose, Röteln oder Zytomegalie-Virus-Infektionen) und perinatale Komplikationen als Ursache der Hörstörung relativ gesehen seltener werden. Unbehandelt oder zu spät erkannt können die Auswirkungen einer Hörstörung für ein Kind und sein Umfeld gravierend sein und zu einer Beeinträchtigung der kognitiven und sozialen

Entwicklung führen. Sowohl im Hinblick auf diese persönlichen Probleme als auch die Häufigkeit der Erkrankung ist es nachzuvollziehen, dass eine effektive und möglichst frühzeitige Diagnose von Hörstörungen wünschenswert ist - insbesondere auch deswegen, weil hinsichtlich der medizinischen Behandlung und Betreuung effektive Optionen existieren. Der zweite Altersgipfel von Hörstörungen findet sich im fortgeschrittenen Erwachsenenalter. So haben zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr ca. 2,5% der Bevölkerung eine hochgradige Schwerhörigkeit mit einem Hörverlust von mehr als 65 Dezibel (dB) (Davis 1989). Auch die Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) führt häufig zu Interaktionsproblemen, die bis zum weitgehenden Rückzug des Betroffenen aus seinem sozialen Umfeld führen können. Sie wird allerdings nicht - wie die meisten früher manifesten Hörstörungen - monogen vererbt, sondern gehört zu den multifaktoriellen Erkrankungen. Neben Umweltfaktoren, wie Lärm und ototoxischen Medikamenten, spielen jedoch auch bei der Presbyakusis genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Hinsichtlich der Aufklärung dieser beim Menschen bis jetzt nicht näher bekannten genetisch prädisponierenden Faktoren wird spekuliert, dass die Gene, die monogene Hörstörungen verursachen können, auch gute „Kandidaten-Gene“ für die Presbyakusis sind, wodurch der Erforschung der früher manifesten Formen auch im Hinblick auf die Volkskrankung „Altersschwerhörigkeit“ eine größere Bedeutung zukommt. Eine erste Unterstützung dieser Theorie erfolgte im Tiermodell, indem gezeigt werden konnte, dass ein funktionell wirksamer genetischer Polymorphismus im Cadherin 23-Gen (Cdh23), welches im Falle eines kompletten Funktionsverlustes zur Taubheit beim Menschen und in der Maus führt, für die Prädisposition zur altersabhängigen Hörstörung in verschiedenen Mausstämmen verantwortlich ist (Noben-Trauth et al. 2003).

Klassifikation von Hörstörungen

Eine besondere Herausforderung für eine frühzeitige genetische Diagnosestellung besteht in der großen genetischen und klinischen Komplexität von Hörstörungen, welche sich z. B. auch in der Vielzahl von Klassifikationsmöglichkeiten widerspiegelt. Nach klinischen Kriterien werden Einteilungen unternommen bezüglich (i) des Krankheitsbeginns, (ii) einer möglichen Progression der Symptomatik, (iii) der Qualität bzw. Lokalisierung der

Hörstörung (d.h. Schallleitungs- oder Schallempfindungs-Schwerhörigkeit) und (iv) des Ausmaßes der Hörstörung gemessen als Hörverlust in dB. Bei der genetischen Einteilung von Hörstörungen werden typischerweise „syndromale“ von „nicht-syndromalen“ Formen unterschieden. Bei den syndromalen Formen finden sich neben der Hörstörung noch weitere Anomalien und/oder Störungen anderer Organsysteme [z. B. zusätzlich eine Degeneration der Netzhaut im Auge (Retinitis pigmentosa) beim „Usher-Syndrom“ oder einer speziellen Herzrhythmusstörung beim „Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom“]. Mehrere hundert solcher z. T. sehr komplexen Syndrome sind bekannt (Toriello und Smith 2013), wobei die Hörstörung aus medizinischer Sicht oftmals nicht differential-diagnostisch wegweisend ist. Dennoch gibt es einige syndromale Formen, bei denen die zusätzlichen Symptome nicht primär offensichtlich aber doch prognostisch relevant sind (wie z. B. bei den o.g. beiden Syndromen). Im Gegensatz zu den syndromalen Hörstörungen spricht man von nicht-syndromalen Hörstörungen (NSHL, von „Non-Syndromic Hearing Loss“), wenn neben der Hörminderung keine weiteren, mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehenden Symptome auftreten. Bei einer NSHL handelt es sich überwiegend um eine Schallempfindungs-Schwerhörigkeit („senorineural hearing loss“). Es wird geschätzt, dass ca. 2/3 der frühkindlichen und der überwiegende Teil der spät manifesten Hörstörungen zu den nicht-syndromalen Formen gehören. Die Einteilung in nicht-syndromale und syndromale Hörstörungen ist jedoch nicht immer eindeutig. So sind einige Krankheits-Gene bekannt, deren Mutationen bzw. Funktionsveränderungen bei verschiedenen Familien entweder zu einer syndromalen oder nicht-syndromalen Hörstörung führen können (sog. allelische Erkrankungen). Exemplarisch seien hier die Allelie zwischen Formen der NSHL und dem Usher-Syndrom (Hörstörung, Retinitis pigmentosa und ggf. Gleichgewichtsstörung), dem Pendred-Syndrom (Hörstörung, Malformationen des Innenohrs, Struma) und dem Wolfram-Syndrom (Hörstörung, Optikusatrophie, Diabetes mellitus, Diabetes insipidus) erwähnt.

Monogene Erbgänge bei Hörstörungen

Für eine monogene Erkrankung gilt, dass eine genetische Veränderung einer einzelnen Erbanlage (Gen) zum entsprechenden Krankheitsbild führt. Eine solche Erkrank-

kung folgt innerhalb einer betroffenen Familie einem „Mendelschen Erbgang“ und hat aus medizinischer Sicht oft auch eine direkte Bedeutung für andere Familienmitglieder. Bei vollständiger Penetranz sind keine weiteren genetischen Faktoren oder Umweltbedingungen notwendig, damit sich der Phänotyp ausbildet, auch wenn der individuelle Erkrankungsbeginn und die Schwere sowie das Fortschreiten der Erkrankung unterschiedlich sein können (variable Expressivität). Es ist lange bekannt, dass die monogenen Formen der NSHL verschiedenen Erbgängen folgen können. Diese Tatsache ist wichtig, da je nach vorliegendem Erbgang unterschiedliche Wiederholungswahrscheinlichkeiten für das Auftreten der Hörstörung bei weiteren Kindern oder Nachkommen gelten, was im Rahmen einer individuellen Beratung von entscheidender Bedeutung sein kann. Bei den hereditären Hörstörungen sind nahezu alle möglichen Erbgänge beschrieben, und es gibt sowohl autosomal dominante, autosomal rezessive, X-chromosomal rezessive als auch mitochondriale Vererbungsmuster. Interessanterweise ist sogar eine Familie mit einer Y-chromosomal vererbten Form einer fortschreitenden Hörstörung beschrieben - ein Vererbungsmuster, das beim Menschen mit Ausnahme von bestimmten Formen der Infertilität sonst nicht bekannt ist. Allerdings zeigte sich in der weitergehenden Analyse der gekoppelten Y-chromosomalen Region, dass wahrscheinlich eine Insertion/Duplikation von chromosomalem Material, welches normalerweise auf Chromosom 1 liegt, für den ungewöhnlichen Befund verantwortlich ist (Wang et al. 2013). Somit handelt es sich im engeren Sinne doch nicht um eine Y-chromosomale Vererbung, da kein Gen auf dem Y-Chromosom ursächlich mutiert ist.

Bei den frühkindlichen NSHL-Formen sind 80 - 85% autosomal rezessiv, ca. 15% autosomal dominant und 1 - 3% X-chromosomal vererbt. Bei den später manifesten Formen gilt, dass der Anteil der autosomal dominanten und wahrscheinlich auch der mitochondrialen Formen höher ist. Insgesamt kann also vereinfachend gesagt werden, dass die autosomal rezessiven Formen in ihrer klinischen Symptomatik meist schwerer sind und einen Großteil der kongenitalen Fälle ausmachen. Demgegenüber sind die meisten autosomal dominanten Formen durch eine spätere Manifestation und einen oftmals fortschreitenden Symptomcharakter gekennzeichnet, wenngleich auch hier schwere, nicht-progrediente und kongenitale Formen vorkommen. Dies ist z. B. bei den Formen DFNA3 und DFNA8

bekannt. „DFNA“ steht in der international gängigen Nomenklatur für einen autosomal dominanten Genort (Locus) einer nicht-syndromalen Hörstörung (entsprechend ist DFNB die Abkürzung für eine autosomal rezessive und DFNX die Abkürzung für eine X-chromosomal rezessiv vererbte Form), während die nachfolgende, chronologisch vergebene Nummer den jeweiligen spezifischen Locus bezeichnet. Auch hinsichtlich der Klassifikation von Hörstörungen nach vorliegendem Erbgang muss eine Einschränkung gemacht werden, da Mutationen eines Gens bei einigen Familien zu einer autosomal rezessiv vererbten Hörstörung führen können, während andere Mutationen desselben Gens bei anderen Familien in einer autosomal dominant vererbten Form resultieren können (z. B. bei den Genen *MYO7A*, *GJB2* oder *TMCI*).

Genetische Veränderungen bei nicht-syndromalen Hörstörungen

Die NSHL ist durch eine extreme (Locus-) Heterogenie gekennzeichnet. Mit anderen Worten heißt dies, dass Veränderungen in unterschiedlichen Genen zu einer vergleichbaren oder identischen Symptomatik führen können. Wahrscheinlich sind Veränderungen in weit über 150 unterschiedlichen Genen für die Entwicklung einer nicht-syndromalen Hörstörung verantwortlich. Aktuell (Stand Juli 2014) sind über 100 autosomal rezessive, mehr als 60 autosomal dominante und 5 X-chromosomal rezessive Loci beschrieben worden. Das jeweils ursächlich mutierte Krankheitsgen innerhalb dieser chromosomalen Regionen ist dabei bereits in knapp 80 Fällen identifiziert worden, wobei dies im Wesentlichen durch positionelle Klonierungsansätze (Altschuler et al. 2008) und zunehmend auch durch den Einsatz neuer Hochdurchsatz-Sequenzierungen („Next Generation Sequencing“) gelungen ist (Boycott et al. 2013). Eine detaillierte Darstellung jedes einzelnen dieser Gene liegt außerhalb der Möglichkeiten eines einzelnen Übersichtsartikels, sodass für eine umfassende und ständig aktualisierte Auflistung aller Gene und Loci auf die „Hereditary Hearing Loss Homepage“ (<http://hereditaryhearingloss.org>) verwiesen wird.

Grundlagenwissenschaftliche Bedeutung

Für die Grundlagenwissenschaft bedeutet die Identifizierung dieser Vielzahl von NSHL-Genen eine enorme Wissenserweiterung. Der Aufbau des Innenohrs sowie die Physiologie des Hörens sind komplex. Auch



wenn viele Vorgänge des Hörprozesses physiologisch relativ gut verstanden sind, so war doch über lange Zeit die molekulare Identität der hieran beteiligten Moleküle weitestgehend unbekannt. Dies war insbesondere deswegen von Bedeutung, da „konventionelle“ biochemische Ansätze aufgrund von spezifischen Besonderheiten des auditiven Systems kaum in der Lage waren, die funktionell relevanten Proteine dieses Systems zu identifizieren. Zu den Besonderheiten gehören insbesondere (i) die relativ gesehen sehr niedrige Anzahl von Sinneszellen im Corti'schen Organ (einige tausend Haarzellen im Vergleich z. B. zu mehr als 100 Millionen Fotorezeptorzellen in der Retina) sowie (ii) die oftmals niedrige Abundanz der Moleküle in den Haarzellen und anderen Strukturen des Innenohrs. Insofern stellen genetische Ansätze, die unabhängig von der Zellzahl oder Molekülmenge sind, eine Erfolg versprechende Strategie zur Aufklärung der molekularen Physiologie des Hörens dar. Die genetischen Ansätze sind dabei „Phänotyp-getrieben“ und analysieren die Korrelation des Symptoms „Hörstörung“ auf Ebene des Gesamtorganismus mit dem Nachweis einer ursächlichen Mutation in einem einzelnen Gen. Dabei ist diese genetische Veränderung in allen Zellen des Individuums (und nicht nur in den betroffenen Zellen) gleichermaßen nachweis- und untersuchbar. Begünstigend für die genetischen Ansätze war zudem die hohe evolutionäre Konservierung der molekularen Mechanismen und der zellulären wie makroskopischen Strukturen des auditiven Systems, die es ermöglichte, neben humangenetischen Ansätzen auch die Analyse von erblichen Hörstörungen in Modellsystemen zu nutzen. Diese „Befruchtung“ und Verstärkung funktionierte in beide Richtungen. So konnten einerseits humangenetische Befunde in entsprechenden Modellsystemen wie der Maus, dem Zebrafisch oder der Fruchtfliege validiert und weitergehend mechanistisch analysiert werden. Andererseits konnten neue humane Krankheitsgene z. T. dadurch identifiziert werden, dass humane Orthologe von Genen, die in anderen Spezies zu einer Hörstörung führen, in entsprechenden Kollektiven von Patienten mit Hörstörungen analysiert wurden (Leibovici et al. 2008; Vrijens et al. 2008; Brown et al. 2008; Whitfield 2002).

Insgesamt gilt, dass die Erkenntnisse aus der genetischen Forschung maßgeblich dazu beigetragen haben, ein detailliertes Bild über die molekularen Grundlagen der Systeme und Signalwege zu erhalten, die sowohl für die spezifische Entwicklung

als auch die Funktionsweise des auditiven Systems notwendig sind. Hierbei wird die Komplexität des Hörvorgangs durch die genetischen Befunde reflektiert, und wir befinden uns in einem Prozess, der langfristig zu einem nahezu vollständigen Verständnis der molekularen Entwicklung und Physiologie des Hörens führen kann. Viele der notwendigen „physiologischen Systeme“ zeichnen sich klar ab. Hierzu gehören u. a. (i) die spezifische Genregulation während der Innenohrentwicklung, (ii) der Energiehaushalt im Innenohr, (iii) der spezifische Aufbau der Extrazellulärmatrix und des Zytoskeletts in den Haarzellen, (iv) die mechano-elektrische Transduktion und synaptische Transmission sowie (v) die endokochleäre Ionenhomöostase. Ohne dass diese Liste vollständig ist oder eines der genannten Systeme im Folgenden umfassend beschrieben werden könnte, soll noch exemplarisch auf einige Befunde oder Besonderheiten der genetischen Studien bzw. ihrer Implikationen für das Verständnis der molekularen Physiologie eingegangen werden.

Mutationen in Genen für Transkriptionsfaktoren sind bei einigen Formen der NSHL und noch häufiger bei syndromalen Hörstörungsformen gefunden worden. Da bei syndromalen Formen meist auch andere Organe oder anatomische Strukturen morphologisch auffällig sind, ist dieser Befund nicht unerwartet. Exemplarisch seien hier Mutationen von *PAX3*, *MITF* und *SOX10* erwähnt, die bei verschiedenen Subtypen des Waardenburg-Syndroms gefunden wurden, welches neben einer variablen Hörstörung auch durch Pigmentierungsstörungen und typische faziale Auffälligkeiten gekennzeichnet ist (Read und Newton 1997). Darüber hinaus finden sich Mutationen von Transkriptionsfaktor-Genen auch bei nicht-syndromalen Hörstörungen, wie z. B. in den Genen *EYAA*, *POU3F4*, *POU4F3*, *TFCP2L3* und *ESRRB*. Die jeweils ursächlich mutierten Transkriptionsfaktoren scheinen somit eine relativ spezifische Funktion für die Entwicklung und Differenzierung des Innenohrs zu besitzen, die im Einzelfall jedoch molekular nicht letztlich verstanden ist. Von besonderem genetischen, aber auch physiologischen Interesse in Bezug auf die Regulation der Genexpression im Innenohr ist des Weiteren der Nachweis, dass Keimbahnmutationen im Gen (nicht in der Bindungsstelle!) der microRNA miR-96 sowohl bei der Maus als auch beim Menschen zu einer nicht-syndromalen Hörstörung führen können (Lewis et al. 2009; Mencia et al. 2009). Tatsächlich handelt es sich hierbei um den erstmaligen Nachweis,

dass eine konstitutive Mutation einer spezifischen microRNA beim Menschen zu einer monogenen Erkrankung führen kann. Wiederum ist noch nicht gut verstanden, welche Ziel-Gene dieser regulatorischen RNA durch die Mutation in einem solchen Maße hoch- oder herunterreguliert werden, dass es zu einer Hörstörung kommt. Trotzdem verspricht die zukünftige Aufklärung der transkriptionellen und post-transkriptionellen Regulation der Innenohr-spezifischen Genexpression zumindest in einigen Fällen auch die Entwicklung von therapeutischen Ansätzen von Hörstörungen zu ermöglichen oder zu unterstützen.

Aufgrund des hohen Energiebedarfs des auditiven Systems kann auch eine mitochondriale Störung zum Hörverlust führen. Mutationen in mitochondrialen tRNA- und rRNA-Genen werden bei den früh manifesten Formen der NSHL relativ selten gefunden, sind jedoch aufgrund pharmakogenetischer Implikationen wichtig. Bekanntermaßen können Aminoglycosid-Antibiotika u. a. eine irreversible Ototoxizität mit Degeneration der Haarsinneszellen verursachen. Diese Nebenwirkung kann familiär auftreten, wobei in einigen Fällen eine maternale (mitochondriale) Vererbung vorliegt. Bereits 1993 konnte in drei solchen Familien eine ursächliche Punktmutation im Gen der mitochondrialen 12S rRNA identifiziert werden (Prezant et al. 1993). Die Untersuchung größerer Patientenkollektive zeigte später, dass mitochondriale Mutationen in bestimmten Populationen für einen größeren Anteil (bis zu 10%) der familiären spät manifesten Schwerhörigkeit verantwortlich sein könnten (Estivill et al. 1998; Jacobs et al. 2005). Diese weist eine altersabhängige Penetranz auf, die durch die Gabe von Aminoglycosiden verstärkt werden kann. Durch die Identifizierung solcher mitochondrialer Mutationen kann in den betroffenen Familien durch die Vermeidung von Aminoglycosiden eine gezielte Prophylaxe betrieben werden. Inzwischen sind mit *PNPT1* (von Ameln et al. 2012), *SMAC/DIABLO* (Cheng et al. 2011) und eventuell *MSRB3* (Ahmed et al. 2011) auch erste autosomale Gene identifiziert worden, die für Proteine mit Funktionen in den Mitochondrien kodieren und im Falle des Auftretens einer Mutation zu nicht-syndromalen Hörstörungen führen. Warum es in diesen spezifischen Fällen einer mitochondrialen Funktionsstörung ausschließlich zu einer Hörminderung kommt, aber nicht zu Symptomen in anderen Organsystemen mit hohem Energiebedarf (wie z. B. dem Gehirn, der Herz- oder Skelettmuskulatur oder der Retina), ist nicht bekannt. Insgesamt finden

Call for Abstracts

- ▶ Opening Lecture
Richard Morris (Edinburgh, UK)
Memory consolidation – synaptic tagging and schemas
- ▶ Zülch Lecture
Wolfram Schultz (Cambridge, UK)
Neuronal signals for reward, risk and economic decisions
- ▶ Hertie-Lecture
Tamás Freund (Budapest, Hungary)
Subcortical control of hippocampal electrical activity
- ▶ Elsner-Lecture
Michael Stryker (San Francisco, USA)
A neural circuit that controls plasticity and the gain of sensory responses in mouse visual cortex
- ▶ Roger Eckert Lecture
Eric Jorgensen (Salt Lake City, USA)
Ultrafast endocytosis: Revisiting Heuser and Reese in the 21st century
- ▶ Florey Lecture
Maiken Nedergaard (Copenhagen, Denmark)
Emerging concepts on the roles of astrocytes
- ▶ Creutzfeldt Lecture
Sabine Kastner (Princeton, USA)
Perceptual and cognitive functions of the thalamus

Deadline: October 1, 2014

Eleventh Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

www.nwg-goettingen.de/2015

March 18–21, 2015

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2015/>

The programmes of the last meetings are available at

<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>

Registration, Abstract Submission, and Exhibition

The Deadline for submission of poster abstracts and early registration is October 1, 2014. For information on abstract submission and registration please visit the meeting's website: <http://www.nwg-goettingen.de/2015>

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max Delbrück Center for Molecular Medicine
Stefanie Korthals / Meino Gibson
Robert Roessle Str. 10
D-13125 Berlin
Phone: +49 30 9406 3127
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de;
gibson@mdc-berlin.de
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Chair

Prof. Dr. Helmut Kettenmann

Local Organizer

Prof. Dr. Martin Göpfert
Zelluläre Neurobiologie
Universität Göttingen
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
mgoepfe@gwdg.de

Stipends

The German Neuroscience Society provides stipends for young qualified investigators. The deadline for application is October 1, 2014.

Applications must be submitted via the website of the German Neuroscience Society including

- a short CV
- a copy of the abstract
- a list of publications
- a letter of recommendation from a senior scientist





sich allerdings bei genetisch bedingten Funktionsstörungen der Mitochondrien deutlich häufiger syndromale Hörstörungen, wie dies bei der wichtigen Rolle der Mitochondrien für alle Organe eigentlich auch nicht anders zu erwarten ist.

Die zentrale Aufgabe des Innenohrs ist die mechanoelektrische Transduktion, also die Umwandlung mechanischer Impulse in elektrische Signale. Dieser Prozess ist abhängig von der strukturellen Integrität der Haarzellen einschließlich ihrer Stereozilien, welche wiederum von dem Aufbau des Zytoskeletts und der umgebenden Extrazellulärmatrix abhängt. Tatsächlich finden sich Mutationen in einer Vielzahl von kochleär exprimierten Genen, die für Proteine des Zytoskeletts und der Haarzellbündel [z. B. Aktine und Aktin-interagierende Proteine (wie ACTG1, Espin, TRIOBP, Diaphanous-1, Radixin, Taperin) und atypische Myosine (wie MYO3A, MYO6, MYO7A, MYO15A, MYH9)], für Proteine der Extrazellulärmatrix (z. B. COL11A2, Stereozilin und α -Tectorin) oder für Zelladhäsionsmoleküle (z. B. CDH23 und PCDH15) kodieren. Durch die genetischen Befunde ist es dabei z. B. gelungen, mit Cadherin-23 und Protocadherin-15 Moleküle von zentraler Bedeutung für die Funktion der sog. Tip-Links zu identifizieren, also den Verbindungsstrukturen zwischen dem größten Stereozilium und den direkt benachbarten Stereozilien derselben Zelle, die für die mechanoelektrische Transduktion essenziell sind. Von ähnlicher Bedeutung konnte durch die genetische Analyse des Usher-Syndroms ein ganzes Netzwerk von direkt interagierenden Proteinen (u.a. MYO7A, CDH23, Whirlin, USH2A, Harmonin, SANS) identifiziert werden, das für den Aufbau und die Funktion der Haarzellbündel unerlässlich ist. Die beiden letztgenannten Befunde sind in Übersichtsarbeiten detailliert beschrieben worden (Richardson et al. 2011; Dror und Avraham 2010; Petit und Richardson 2009). Nach Umwandlung des mechanischen Reizes in elektrische Signale werden diese in Form von Aktionspotenzialen über den Hörnerven an das Gehirn weitervermittelt. Tatsächlich haben genetische Ansätze dementsprechend auch solche Moleküle identifizieren können, die für die synaptische Transmission und die Funktion des Hörnervs notwendig sind (Dror und Avraham 2010; Safieddine et al. 2012; Moser et al. 2013). Insbesondere die Analyse von Patienten mit sog. auditorischer Neuropathie (Del Castillo 2012) konnte die zentrale Bedeutung von z. B. Otoferlin, Pejvakin und dem vesikulären Glutamat-transporter VGLUT3 für diese Weiterleitung nachweisen.

Letztlich spielt auch die Ionenhomöostase in Innenohr eine zentrale Rolle für das Hörvermögen. Die Endolymphe, die die Haarzellen apikal umgibt, ist eine extrazelluläre Flüssigkeit mit einzigartig hoher Kaliumkonzentration und mit ca. +80 mV stark positiv geladenem elektrischem Potenzial. Schon kleinere Veränderungen dieser Charakteristika führen zu einer Abnahme des Hörvermögens bzw. zur irreversiblen Schädigung. Mutationen in Genen, welche an der Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase beteiligt sind, resultieren daher in erblichen Hörstörungen (Zdebik et al. 2009). Unter anderem sind Gene identifiziert worden, die an der Kaliumsekretion durch Zellen der Stria vascularis und eventuell am Recycling des Kaliums beteiligt sind. Neben Pendrin (*SLC26A4*) und dem Bumetanide-sensitiven Na^+ - K^+ - 2Cl^- Ko-Transporter NKCC1 (*SLC12A2*) gehören die dabei betroffenen Gene zur Gruppe der spannungsabhängigen Kaliumkanäle (*KCNQ1*, *KCNQ4*, *KCNE1*, *KCNJ10*) und zu den Connexinen [Connexin 26 (*GJB2*), *GJB6* und *GJB3*]. Des Weiteren ist für die Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationen eine korrekte Kompartimentierung der unterschiedlichen flüssigkeitsgefüllten Räume im Innenohr notwendig. Mutationen in Genen, die für kochleäre „Tight-Junction“-Proteine kodieren (z. B. *CLDN14*, *TRIC*, *TJP2*, *ILDR1*) resultieren dementsprechend ebenfalls in erblichen Hörstörungen (Dror und Avraham 2010).

Klinische Implikationen der genetischen Befunde

Aufgrund der Vielzahl der Gene, die bei erblichen Hörstörungen verändert sein können, ist eine molekulargenetische „Standardtestung“ aller dieser Gene zu differenzialdiagnostischen Zwecken in der Vergangenheit nicht möglich gewesen. Allerdings ändert sich dies z. Zt. durch die Einführung von neuen Sequenzierungstechnologien (Alford et al. 2014). Dennoch haben sich auch bereits in der Vergangenheit durch die molekulargenetischen Befunde Fortschritte in der medizinischen Betreuung von hörgestörten Patienten/Familien ergeben. Ist innerhalb einer Familie mit genetisch bedingter Hörstörung die verursachende Mutation identifiziert, ist es möglich, eine molekulare Diagnostik bei weiteren Familienangehörigen durchzuführen. Dies gilt im Prinzip auch für die vorgeburtliche Diagnostik, wengleich diese bei der NSHL aufgrund ethischer Überlegungen sehr kritisch zu hinterfragen ist. Weiterhin ermöglicht die Aufklärung des Erbgangs eine gezielte humangenetische Beratung hinsichtlich der

Wiederholungsrisiken. Ein Vorteil des genetischen Nachweises einer NSHL besteht zudem in der Tatsache, dass auf weitere z. T. invasive und belastende Untersuchungen zum Ausschluss bestimmter syndromaler Formen verzichtet werden kann. Zusätzlich bedeutet die Aufschlüsselung des persönlichen Risikoprofils eine Optimierung der prophylaktischen Optionen, da Personen mit hohem Erkrankungsrisiko auf die Vermeidung weiterer potenziell hörschädigender Faktoren (z. B. Lärmbelastung oder ototoxische Medikamente wie die bereits erwähnten Aminoglykosid-Antibiotika oder das Chemotherapeutikum Cisplatin) hingewiesen werden können. Es muss jedoch gesagt werden, dass die Identifizierung der genetischen Veränderung innerhalb einer Familie mit erblicher Hörstörung bis vor Kurzem nur in einem geringeren Anteil gelingt. Dennoch gibt es einen Befund, der hinsichtlich der molekulargenetischen Diagnostik der NSHL von besonderer Relevanz ist.

Es konnte nämlich gezeigt werden, dass Mutationen im *GJB2*-Gen typischerweise zu einer autosomal rezessiven Hörstörung führen. Die besondere klinische Bedeutung beruht darauf, dass Veränderungen in diesem Gen trotz der extremen Heterogenität der NSHL bei einigen Populationen für bis zu 50% der Fälle der autosomal rezessiven Hörstörungen verantwortlich sind, wobei der Anteil der *GJB2*-bedingten Hörstörungen in Deutschland mit ca. 15-20% allerdings geringer zu sein scheint. Darüber hinaus ist eine der ursächlichen Veränderungen, die sog. 35delG (auch als 30delG bezeichnete) Mutation besonders häufig. Diese Mutation ist bei verschiedenen Populationen (gerade des Mittelmeerraums) bei 70-85% der Fälle zu finden und hat z. B. in Italien eine Heterozygotenfrequenz von ca. 1:31, womit die 35delG-Mutation eine der häufigsten krankheitsverursachenden Genveränderungen überhaupt ist. Diese Befunde ermöglichen es, für die *GJB2*-bedingte Hörstörung einen schnellen und relativ kostengünstigen genetischen Test mit hoher medizinischer Aussagekraft anzubieten, der dementsprechend in der klinischen Praxis häufig verwendet wird.

Zusammenfassend haben (human-)genetische Ansätze in den letzten 15 bis 20 Jahren maßgeblich dazu beigetragen, das Verständnis der molekularen Mechanismen des Hörens zu verbessern, sodass wir inzwischen ein sehr detailliertes Bild über die Moleküle haben, die für das Hören unerlässlich sind. Die Identifikation dieser „Key-Player“ wiederum ist insofern von Bedeutung, als sie attraktive „Ziele“

für therapeutische oder prophylaktische Maßnahmen darstellen, wie sich hoffentlich in Zukunft zeigen wird. Bereits jetzt allerdings haben die genetischen Befunde dazu geführt, dass die genetische Beratung und medizinische Betreuung von Patienten und Familien mit erblichen Hörstörungen erweitert und in vielen Fällen optimiert werden konnte.

Literatur

- Morton, C.C. und Nance, W.E. (2006): Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151-64.
- Davis, A.C. (1989): The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol* 18: 911-7.
- Noben-Trauth, K., Zheng, Q.Y. und Johnson, K.R. (2003): Association of cadherin 23 with polygenic inheritance and genetic modification of sensorineural hearing loss. *Nat Genet* 35: 21-3.
- Toriello, H.V. und Smith, S.D. (eds) (2013): *Hereditary hearing loss and its syndromes* (Oxford Monographs on Medical Genetics), 3rd edition. Oxford, UK; Oxford University Press.
- Wang, Q., Xue, Y., Zhang, Y. et al. (2013): Genetic basis of Y-linked hearing impairment. *Am J Hum Genet* 92: 301-6.
- Altshuler, D., Daly, M.J. und Lander, E.S. (2008): Genetic mapping in human disease. *Science* 322: 881-8.
- Boycott, K.M., Vanstone, M.R., Bulman, D.E. und MacKenzie, A.E. (2013): Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet* 14: 681-91.
- Leibovici, M., Safieddine, S. und Petit, C. (2008): Mouse models for human hereditary deafness. *Curr Top Dev Biol* 84: 385-429.
- Vrijens, K., Van Laer, L. und Van Camp, G. (2008): Human hereditary hearing impairment: mouse models can help to solve the puzzle. *Hum Genet* 124: 325-48.
- Brown, S.D., Hardisty-Hughes, R.E. und Mburu, P. (2008): Quiet as a mouse: dissecting the molecular and genetic basis of hearing. *Nat Rev Genet* 9: 277-90.
- Whitfield, T.T. (2002): Zebrafish as a model for hearing and deafness. *J Neurobiol* 53: 157-71.
- Read, A.P. und Newton, V.E. (1997): Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 34: 656-65.
- Lewis, M.A., Quint, E., Glazier, A.M. et al. (2009): An ENU-induced mutation of miR-96 associated with progressive hearing loss in mice. *Nat Genet* 41: 614-8.
- Mencía, A., Modamio-Høybjør, S. und Redshaw, N. et al. (2009): Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss. *Nat Genet* 41: 609-13.
- Prezant, T.R., Agopian, J.V., Bohlman, M.C. et al. (1993): Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4: 289-94.
- Estivill, X., Govea, N., Barcelo, E. et al. (1998): Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 62: 27-35.
- Jacobs, H.T., Hutchin, T.P., Kappi, T. et al. (2005): Mitochondrial DNA mutations in patients with postlingual, nonsyndromic hearing impairment. *Eur J Hum Genet* 13: 26-33.
- von Ameln, S., Wang, G., Boulouiz, R. et al. (2012): A mutation in PNPT1, encoding mitochondrial-RNA-import protein PNPase, causes hereditary hearing loss. *Am J Hum Genet* 91: 919-27.
- Cheng, J., Zhu, Y., He, S. et al. (2011): Functional mutation of SMAC/DIABLO, encoding a mitochondrial proapoptotic protein, causes human progressive hearing loss DFNA64. *Am J Hum Genet* 89: 56-66.
- Ahmed, Z.M., Yousaf, R., Lee, B.C. et al. (2011): Functional null mutations of MSRB3 encoding methionine sulfoxide reductase are associated with human deafness DFNB74. *Am J Hum Genet* 88: 19-29.
- Richardson, G.P., de Monvel, J.B. und Petit, C. (2011): How the genetics of deafness illuminates auditory physiology. *Annu Rev Physiol* 73: 311-34.
- Dror, A.A. und Avraham, K.B. (2010) Hearing impairment: a panoply of genes and functions. *Neuron* 68: 293-308.
- Petit, C. und Richardson, G.P. (2009): Linking genes underlying deafness to hair-bundle development and function. *Nat Neurosci* 12: 703-10.
- Safieddine, S., El-Amraoui, A. und Petit, C. (2012): The auditory hair cell ribbon synapse: from assembly to function. *Annu Rev Neurosci* 35: 509-28.
- Moser, T., Predoehl, F. und Starr, A. (2013): Review of hair cell synapse defects in sensorineural hearing impairment. *Otol Neurotol* 34: 995-1004.
- Del Castillo, F.J. und Del Castillo, I. (2012): Genetics of isolated auditory neuropathies. *Front Biosci* 17: 1251-65.
- Zdebik, A.A., Wangemann, P. und Jentsch, T.J. (2009): Potassium ion movement in the inner ear: insights from genetic disease and mouse models. *Physiology* 24: 307-16.
- Alford, R.L., Arnos, K.S. und Fox, M. (2014): ACMG Working Group on Update of Genetics Evaluation Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss; Professional Practice and Guidelines Committee, et al. American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med* 16: 347-55.
- Institut für Humangenetik der Universität Ulm, von Ende 2004 bis Mitte 2010 war er Professor für Medizinische Genetik an der Universität zu Köln. Er studierte von 1988 bis 1995 Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, wo er 1995 nach einem 6-monatigen Forschungsaufenthalt am INSERM U127 in Paris auch über molekulare Mechanismen der Herzhypertrophie promovierte. Als Post-Doktorand arbeitete er von 1995 bis 1999 am Zentrum für molekulare Neurobiologie Hamburg in der Arbeitsgruppe von Dr. Thomas J. Jentsch, wo er wesentlich an der Identifizierung und funktionellen Analyse von genetischen Formen der Epilepsie und Hörstörungen beteiligt war. Anschließend begann er als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Humangenetik der Universität Bonn seine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen, 2003 schloss er seine medizinische Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik ab. In den folgenden Jahren waren seine Arbeitsgruppe und er maßgeblich an der Identifizierung und weitergehenden Analyse einer Vielzahl ursächlicher Krankheitsgene für verschiedene monogene und genetisch-komplexe Erkrankungen beteiligt. Seine aktuellen Forschungsprojekte beschäftigen sich im Wesentlichen mit genetischen Analysen bei meist neurologischen und sensorischen Erkrankungen sowie Syndromen mit Zeichen einer vorzeitigen Alterung. Für seine wissenschaftlichen Arbeiten erhielt er 2000 den „Heinz-Maier-Leibnitz-Preis“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie 2010 den „Early Career Award“ der Deutschen Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christian Kubisch
 Institut für Humangenetik
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistraße 52
 20246 Hamburg
 Tel.: +49 40 741052120
 E-Mail: c.kubisch@uke.de

Kurzbiografie

Dr. Christian Kubisch ist seit April 2014 Professor für Humangenetik und Direktor des gleichnamigen Instituts am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Vorher leitete er von Mitte 2010 bis März 2014 das



► © Springer Verlag 2014

Drosophila Hören: Mechanismen und Gene

Maike Kittelmann und Martin C. Göpfert

Zusammenfassung

Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* kommuniziert akustisch und hört mit ihren Antennen. Diese antennalen Hörorgane eignen sich zur Analyse grundlegender Mechanismen des Hörens. Die auditorischen Sinneszellen im Ohr der Fliege sind evolutiv mit den sensorischen Haarzellen von Wirbeltieren verwandt, und ihre Entwicklung wird von homologen Transkriptionsfaktoren gesteuert. Ähnlich wie Haarzellen erzeugen auch die auditorischen Sinneszellen der Fliege aktiv Bewegungen und verstärken die mechanischen Schwingungen, die sie in elektrische Signale umwandeln. Auditorische Transduktion und Schwingungsverstärkung beruhen auf dem Zusammenspiel zwischen mechanisch aktivierten Ionenkanälen und Motorproteinen, deren Bewegungen sich im makroskopischen Verhalten des Fliegenhörorgans widerspiegeln. Erste molekulare Transduktionskomponenten wurden identifiziert und zahlreiche auditorisch relevante Proteine wurden beschrieben. Viele dieser Proteine sind evolutiv konservierte Bestandteile von Zilien, und das Fliegenohr kann entsprechend als Modellsystem für Ziliopathien dienen. Auch die Evolution sensorischer Signalkaskaden lässt sich im Fliegenohr untersuchen, denn viele der Gene, die die Fliege zum Hören benötigt, kodieren Chemo- und Photorezeptor-Proteine. Neuere Befunde zeigen zudem, dass das Hörorgan der Fliege nicht nur dem Hören dient, sondern auch Gravitation, Wind und vermutlich Temperatur misst.

Abstract

Drosophila hearing: mechanisms and genes.

The fruit fly *Drosophila melanogaster* communicates acoustically and hears with its antennae. Fundamental aspects of hearing can be studied in these antennal ears. Their auditory sensory cells are evolutionarily related with vertebrate hair cells and are developmentally specified by homologous transcription factors. Like vertebrate hair cells, *Drosophila* auditory sensory cells are also motile and actively amplify the mechanical vibrations that they transduce. This transduction and amplification rely on the interplay between mechanically activated ion channels and motor proteins, whose movement impacts on the macroscopic performance of the ear. First molecular transducer components have been identified and various auditory relevant proteins have been described. Several of these proteins are conserved components of cilia, putting forward the fly's ear as a model for human ciliopathies. Also the evolution of sensory signalling cascades can be studied using the fly's ear as the fly employs key Chemo- and Photoreceptor proteins to hear. Evidence is also accumulating that the fly's ear is a multifunctional sensory organ that, in addition to mediating hearing, serves the detection of wind and gravity and, presumably, temperature.

Keywords: insect hearing; mechanotransduction; primary cilia; TRP ion channels

Einleitung

Die Genomsequenz der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* wurde im Jahr 2000 publiziert. Ein Jahr später erschien eine Folgestudie – dort wurde das Fliegen-genom nach menschlichen Krankheitsgenen durchsucht. 548 Gene wurden gefunden, die in 714 menschliche Krankheiten impliziert sind. Der Erstautor der Studie, Laurence

Reiter, kommentierte „this came as a bit of a surprise as most people don't think to study hearing or cancer in *Drosophila*“. Im Hinblick auf das Hören trifft dies voll und ganz zu: Dass *Drosophila* hört, wissen wir seit den sechziger Jahren, doch lange haben sich nur wenige Wissenschaftler mit dem Hören der Fliege beschäftigt. Die Erkenntnisse waren jedoch sehr verblüffend, und die Fruchtfliegen-Hörforschung hat folglich

innerhalb der letzten Jahre einen erheblichen Zulauf erlebt und ist jetzt ein kompetitives Forschungsfeld. Entscheidend waren dabei einerseits neue genetische Methoden, um die Funktion von *Drosophila*-Sinneszellen zu analysieren und manipulieren. Andererseits waren es die zahlreichen funktionellen Parallelen zwischen dem Fliegen- und Wirbeltierhören, die identifiziert werden konnten. Auch die unmittelbare Kopplung zwischen molekularen Prozessen und dem systemischen Verhalten des Fliegenohrs, die eine nichtinvasive Untersuchung molekularer Mechanismen des Hörens ermöglicht, spielt eine große Rolle. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind Gegenstand dieses Artikels. Beginnend mit einer kurzen Einführung in die Anatomie des *Drosophila*-Ohrs diskutiert der Artikel, wie das Ohr funktioniert.

Das *Drosophila*-Ohr

Drosophila-Männchen bezirzen ihre Weibchen mit „Liebesgesängen“. Sind Weibchen in der Nähe, strecken Männchen einen ihrer Flügel aus und lassen diesen in einem regelmäßigen Muster vibrieren. Die resultierenden Gesänge werden von Frequenzen um 200 Hz dominiert. Sie erhöhen die Paarungsbereitschaft der Weibchen und animieren andere Männchen zum „mitsingen“.

Sowohl Männchen als auch Weibchen detektieren die Gesänge mit ihren Antennen. Diese sitzen frontal am Fliegenkopf. Jede Antenne besteht aus drei Hauptkompartimenten – einem proximalen Scapus, einem daran ansetzenden Pedicellus und einem distalen Funiculus. Der keulenförmige Funiculus und seine federartige Arista bilden den Schallempfänger. Hinsichtlich ihrer auditorischen Funktion entsprechen sie unserem Trommelfell. Da die Arista steif an den Funiculus gekoppelt ist, schwingen beide gemeinsam bei Beschallung, wobei sie sich um die Längsachse des Funiculus hin und her drehen. Diese Funiculus-Rotationen werden direkt von den mechanosensorischen Sinneszellen des Johnstonschen Organs abgegriffen, dem Fliegenäquivalent des Cortischen Organs im menschlichen Ohr. Das Johnstonsche Organ sitzt im Pedicellus der Antenne und besteht aus ca. 200 chordotonalen Streckrezeptoren. Jeder dieser Rezeptoren umfasst zwei oder drei Sinneszellen und mehrere Hilfszellen, die durch mitotische Teilungen einer Vorläuferzelle entstehen. Die Spezifikation dieser Vorläuferzelle erfolgt über den Transkriptionsfaktor *atonal*, durch den auch die Entwicklung der sensorischen Haarzellen in Wirbeltierohren gesteuert wird. Trotz dieser Gemeinsamkeit unterscheiden sich die auditorischen Sinneszellen der Fliege und die

Dieser von FEI Company finanzierte Preis wird verliehen durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. für herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Technologien in der Hirnforschung.

Der Förderpreis von EUR 2.500,- soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen aus allen Gebieten der Neurowissenschaften sind willkommen. Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung.

Die Preisverleihung erfolgt auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015 vom 18.-21. März 2015.

FEI Technologiepreis 2015

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Die Bewerbung
muss bis spätestens

15. Oktober 2014

bei der Geschäftsstelle der

Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Max-Delbrück-Centrum für

Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Robert-Rössle-Str.10

13125 Berlin

E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

per E-Mail
(als Anhang, kombiniert zu einem PDF)
eingegangen sein.

Die Bewerbung muss folgende
Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (1 Seite)
4. Optional können Stellungnahme(n) renommierter Wissenschaftler beigefügt werden.

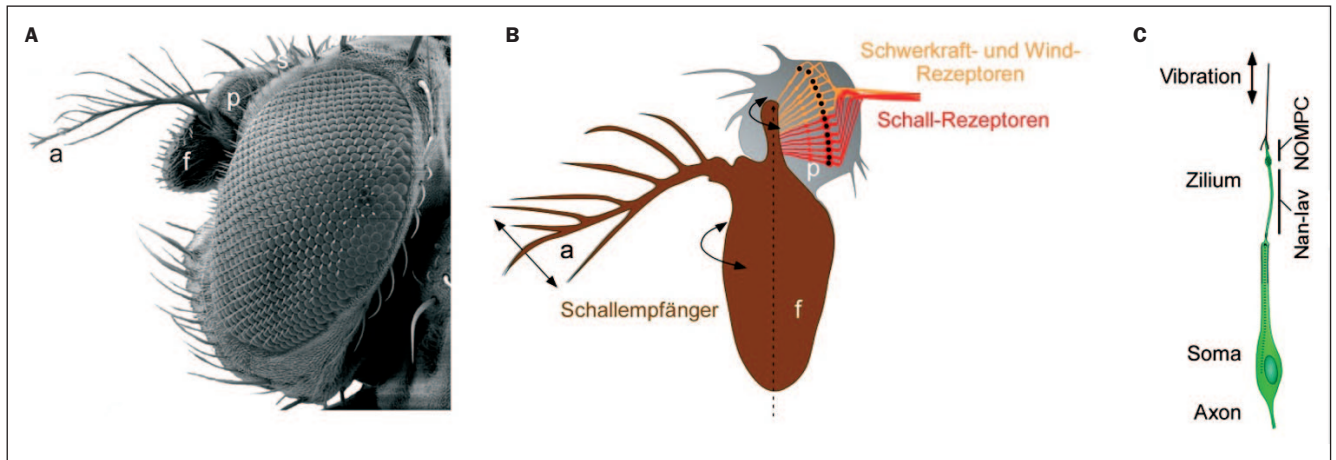


Abb. 1. Fliegen-Hörorgan. A) Seitenansicht des Fliegenkopfes. Die Antenne umfasst einen Scapus (s), einen Pedicellus (p) und einen Funiculus (f), an dem lateral die Arista (a) ansetzt. B) Schema des antennalen Hörorgans. Die Arista (a) und der Funiculus (b) bilden gemeinsam den Schallempfänger und schwingen bei Beschallung um die Längsachse des Letzteren (gestrichelte Linie und schwarze Pfeile). Schwingungen des Funiculus werden von den mechanosensorischen Neuronen des Johnstonschen Organs im Pedicellus abgegriffen. Diese fungieren als Schwerkraft und Wind-Rezeptoren bzw. auditorische Schall-Rezeptoren. C) Schema eines einzelnen mechanosensorischen Neuron des Johnstonschen Organs mit proximalem dendritischen Zilium, Soma und Axon. Die Nan-lav-TRP-Ionenkanäle sitzen proximal im Zilium, der NOMPC-TRP-Kanal distal in der Ziliuspitze.

Haarzellen anatomisch: Bei der Fliege handelt es sich um bipolare mechanosensorische Neurone mit einem proximalen Axon und einem distalen Dendriten. Der Dendrit ist ziliär und mittels einer extrazellulären Kappe direkt mit dem Funiculus verbunden. Hier werden Schwingungen des Funiculus in elektrische Signale umgewandelt. Die Neurone kodieren diese Signale in Aktionspotenzialen und übertragen diese mittels ihres Axons, welches in das „antennal mechanosensory motor centre“ im Fliegenhirn projiziert.

Hinsichtlich ihrer Projektion lassen sich die ca. 500 mechanosensorischen Neurone in die fünf Klassen A-E unterteilen, von denen offenbar nur die ersten beiden echte „Hörzellen“ sind: Mittels Kalzium-Imaging konnte gezeigt werden, dass die 250 Neurone der Klassen A und B sehr empfindlich auf Vibrationen des Funiculus reagieren. Die 200 Neurone der Klassen C und E reagieren dagegen vorzugsweise auf anhaltende mechanische Funiculus-Auslenkungen und dienen der Detektion von Schwerkraft und Wind. Sowohl anhaltende Funiculus-Auslenkungen als auch Vibrationen aktivieren die 50 Neurone, die zur Klasse D gehören, wobei offenbar sehr große Auslenk- und Schwingungsamplituden notwendig sind.

Auditorische Mechanik, aktive Schwingungsverstärkung und Transduktion

Im *Drosophila*-Ohr sind die Sinneszellen direkt an den Schallempfänger gekoppelt – ein Mittelohr gibt es bei der Fruchtfliege nicht. Infolgedessen beeinflussen die Neurone direkt

das mechanische Verhalten des Schallempfängers, das sich nichtinvasiv mithilfe eines Laser-Doppler-Vibrometers messen lässt. Untersuchungen des Schwingungsverhaltens des antennalen Schallempfängers haben gezeigt, dass dieser alle Merkmale des cochleären Verstärkers von Wirbeltierohren aufweist, eines aktiven Schwingungsverstärkers, der auf aktiven Bewegungen der Haarzellen beruht. Genetische Manipulationen ergaben, dass entsprechende aktive Bewegungen der mechanosensorischen Neurone des Johnstonschen Organs die aktive Schwingungsverstärkung im Fliegenohr bewirken, und dass für diese Verstärkung die auditorischen Neurone der Klassen A und B hinreichend sind: Ohne diese Zellen kommt die Verstärkung zum Erliegen, während sie bei Verlust der anderen Neuronenklassen unverändert fortbesteht.

Neben Merkmalen aktiver Schwingungsverstärkung lassen sich auch mechanosensorische Signaturen der Transduktion im Verhalten des antennalen Schallempfängers der Fliege nachweisen, ähnlich wie sie in der Mechanik der mechanosensorischen Haarbündel von Haarzellen nachweisbar sind. Diese Signaturen der Transduktion im Fliegenohr lassen sich quantitativ exzellent mit dem „Gating-Spring-Modell“ der Transduktion in Haarzellen beschreiben, welches eine serielle Anordnung mechanisch aktivierbarer Ionenkanäle, „gating springs“, und Motoren annimmt. Bei den „gating springs“ handelt es sich um elastische Komponenten, die Kräfte auf den Ionenkanal übertragen, wobei die Dehnung der Federn die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle bestimmt. Öffnen

sich die Kanäle, werden die „gating springs“ entlastet, was die Steifheit des antennalen Schallempfängers der Fliege reduziert. Bei anhaltender Auslenkung werden die Kanäle von den Motoren wieder geschlossen – und die ursprüngliche Steifheit des Fliegen-Schallempfängers wird wieder hergestellt.

Physikalische Simulationen haben gezeigt, dass das Zusammenspiel zwischen dem Öffnen der Ionenkanäle und den resultierenden Motorbewegungen ausreichend ist, um aktive Schwingungsverstärkung im Fliegenohr zu erklären. Das heißt, dass aktive Schwingungsverstärkung und Transduktion gekoppelt sind. Derselbe transduktionsgetriebene Verstärkungsmechanismus erklärt die aktive Beweglichkeit der sensorischen Haarbündel von Wirbeltier-Haarzellen, die vermutlich neben der Prestin-getriebenen somatischen Motilität von Haarzellen zur aktiven Schwingungsverstärkung in Wirbeltierohren beiträgt.

Kanäle, „gating springs“ und Motoren

Bei der Transduktion und Verstärkung im Fliegenohr sind mehrere Ionenkanäle der „transient receptor potential“ (TRP)-Familie beteiligt, unter anderem der TRPN1-Kanal „No Mechanoreceptor Potential C“ (NOMPC) und die TRPV-Kanäle-Nanchung (Nan) und Inactive (lav).

NOMPC ist ein Mechanotransduktionskanal, der mechanisch aktivierbar ist und im distalen ziliären Bereich der mechanosensorischen Neurone sitzt. Verlust des Kanals führt zum vollständigen Verlust der aktiven Verstärkung und empfindlichen Hörens. Ohne

NOMPC erzeugt nur noch lauter Schall elektrische Antworten des Fliegenohrs, die offenbar überwiegend von den Schwerkraft- und Wind-empfindlichen Neuronen der Klassen C und E stammen: Die Antworten persistieren, wenn man die Neurone der Klassen A und B genetisch ablatiert, und sie korrelieren mit Kalzium-Signalen in den Neuronen der Klassen C und E. Hinweise darauf, dass NOMPC der Transduktionskanal der auditorischen Neurone der Klassen A und B sein könnte, liefern Signaturen des Kanalöffnens in der Mechanik des antennalen Schallempfängers: Analysiert man die mechanischen Antworten des Schallempfängers über einen weiten Bereich von Reizamplituden, sind Signaturen des Öffnens von mindestens zwei Ionenkanal-Typen zu sehen. Ein Kanaltyp ist sehr empfindlich und assoziiert hauptsächlich mit auditorischen Neuronen der Klassen A und B. Der zweite Kanaltyp ist eher unempfindlich und ist überwiegend mit den Schwerkraft- und Wind-empfindlichen Neuronen der Klassen C und E affiliert. Letztere Kanäle funktionieren in einer NOMPC-unabhängigen Weise, aber für das mechanische Öffnen des empfindlichen Kanaltyps wird NOMPC gebraucht. Ohne NOMPC sind diese Kanäle mechanisch vom antennalen Schallempfänger entkoppelt, was darauf hindeutet, dass NOMPC die empfindlichen Kanäle bildet oder Schwingungen des Schallempfängers auf diese Kanäle überträgt.

Die beiden TRPV-Kanäle Nan und Iav sind im proximalenziliären Bereich der mechanosensorischen Neurone lokalisiert, wo sie möglicherweise heteromere Nan-Iav-Kanäle bilden. Verlust von Nan-Iav führt zum vollständigen Verlust elektrischer Antworten der Neurone, die aktive Schwingungsverstärkung bleibt jedoch erhalten und wird exzessiv. Der vollständige Verlust elektrischer Antworten deutet darauf hin, dass Nan-Iav den mechanosensorischen Transduktionskanal bilden könnte. NOMPC würde dann als Vorverstärker gemeinsam mit Motoren die Verstärkung bewirken, während Nan-Iav das Gros der Transduktionsströme generiert. Alternative könnte Nan-Iav als elektrischer Nachverstärker fungieren, der unterhalb von NOMPC und den molekular noch nicht charakterisierten, weniger empfindlichen Transduktionskanälen deren Transduktionsströme verstärkt. Eine Unterscheidung dieser beiden Möglichkeiten erfordert Informationen über den Aktivierungsmechanismus von Nan-Iav, da noch nicht sicher ist, ob diese Kanäle mechanisch aktivierbare Mechanotransduktionskanäle sind.

„Gating springs“, d.h. die elastischen Komponenten, die mechanische Kräfte

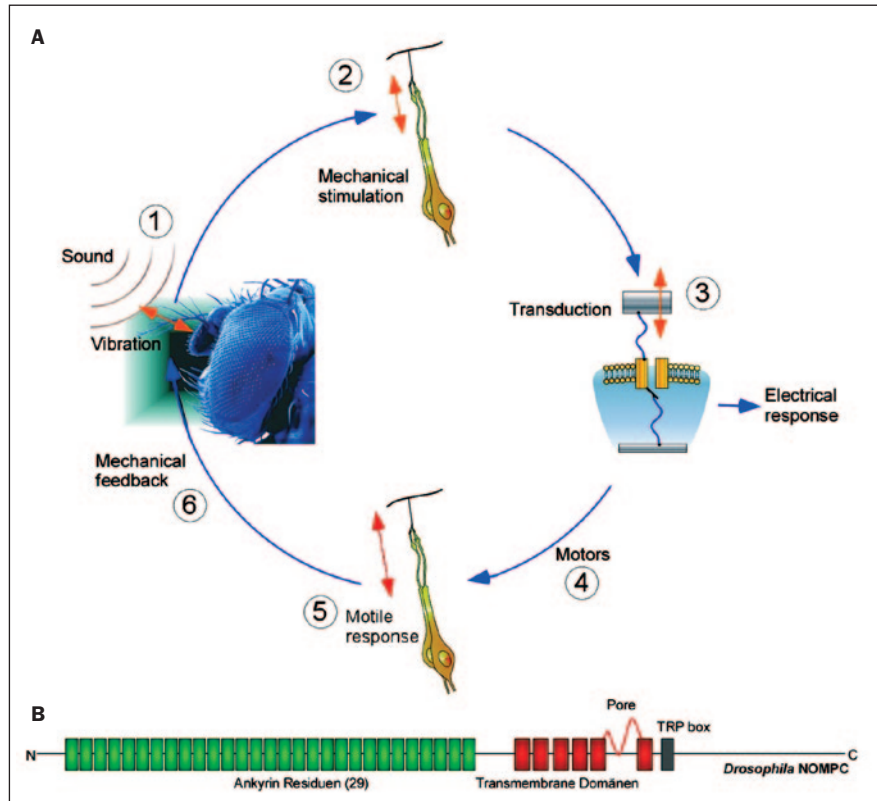


Abb. 2: A) Aktive Schwingungsverstärkung und Transduktion. Schall-induzierte Schwingungen des antennalen Schallempfängers (1) werden auf die Neurone des Johnston'schen Organs übertragen (2), die diese in elektrische Antworten wandeln (3). Diese Transduktion wird von mechanisch aktivierten Ionenkanälen vermittelt, wobei die Kopplung mechanischer Reize auf die Ionenkanäle über elastische Federn, die „gating springs“ erfolgt. Im Zusammenspiel mit Motoren (4) bewirkt das Öffnen der Ionenkanäle aktive Bewegungen der Neurone, die die schall-induzierten Schwingungen des Schallempfängers verstärken. B) Struktur des NOMPC -Proteins. Neben einer Kanalpore weist NOMPC 29 Ankyrin Restriktionen auf, die möglicherweise als „gating spring“ fungieren. Nach Göpfert (2007) (A) und Zanini und Göpfert (2013) (B).

auf Mechanotransduktionskanäle übertragen, wurden bislang molekular noch nicht identifiziert. Ein guter Kandidat scheint der NOMPC-Kanal selbst zu sein, da er an seinem Amino-Terminus eine molekulare Feder aufweist, die aus 29 Ankyrin-Untereinheiten besteht. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass diese Feder den NOMPC-Kanal an Mikrotubuli koppelt. Manipulationen der Anzahl dieser NOMPC-Ankyrin-Untereinheiten müssen zeigen, ob diese NOMPC-Feder als „gating spring“ fungiert. Alternativ könnte die Zellmembran, in der die Kanäle sitzen, selbst als „gating spring“ dienen – eine Möglichkeit, die derzeit für Haarzellen diskutiert wird.

Auch die Motoren, die offenbar gemeinsam mit NOMPC die aktive Verstärkung im Fliegenohr treiben, wurden molekular noch nicht identifiziert: Da die Zilien der mechanosensorischen Neurone im Fliegenohr Dynein-ähnliche Arme aufweisen,

scheinen axonemale Dyneine als Kandidaten prädestiniert. Im Rahmen eines genetischen Screens wurden kürzlich mehrere im Fliegenohr exprimierte axonemale Dyneingene identifiziert. Erste Experimente weisen darauf hin, dass einige dieser Gene für die aktive Schwingungsverstärkung notwendig sind. Sollten Dyneinmotoren die aktive Verstärkung im Fliegenohr treiben, würde dies bedeuten, dass die Sinneszellen im Fliegenohr Verstärkungs- und Transduktionsmechanismen benutzen, die sich auch in Wirbeltier-Haarzellen finden, die beteiligten Moleküle aber unterschiedlich sind. Während bei der Fliege voraussichtlich TRP Kanäle als auditorische Transduktionskanäle dienen, werden bei Haarzellen „Transmembrane Channel-Like“ (TMC)-Proteine als auditorische Transduktionskanäle diskutiert. Zur aktiven Verstärkung nutzen Haarzellen zudem Prestin und Myosin-Motoren. Prestin gibt es zwar im Fliegenohr, aber ob es dort



bei der Verstärkung eine Rolle spielt, ist noch ungewiss.

Ziliengene und Chemo- und Photorezeptor-Proteine

Obwohl die auditorischen Sinneszellen von Fliegen und Wirbeltieren offensichtlich unterschiedliche Proteine für die Verstärkung und Transduktion benutzen, scheint sich ihre evolutive Verwandtschaft in ihrer genetischen Ausstattung widerzuspiegeln. Von 274 kürzlich identifizierten Genen, die im Fliegenohr exprimiert werden, hat jedes Fünfte einen menschlichen Gegenpart, der in menschliche Hörstörungen involviert ist. Viele dieser Gene kodieren Motoren und Kanäle. Auch viele konservierte Ziliengene sind in das Hören der Fliege involviert: Mutationen in mehreren dieser Gene bewirken primäre ciliäre Dyskinesie und Kartagener-Syndrom beim Menschen. Diese erblichen Krankheiten werden durch Defekte primärer Zilien verursacht, also dem Typ von Zilien, den die Fliege zum Hören verwendet. Ausgehend vom Fliegenohr konnten neue, ursprünglich an diesen Krankheiten beteiligte Gene identifiziert werden, wodurch das Fliegenohr über das Hören hinaus zu einem interessanten Modellsystem wird.

Einige der 274 im Fliegenhörorgan identifizierten Gene kodieren überraschenderweise Chemo- und Photorezeptorproteine. Unter den im Fliegenohr exprimierten Genen fanden sich beispielsweise Ionotrope Rezeptoren, eine neue Familie von Chemorezeptor-Proteinen, die in bestimmten chemosensorischen Zellen der Fliege die Rezeptorproteine bilden. Auch nahezu alle Komponenten der Photo-Transduktionskaskade im Fliegenauge wurden im Fliegenohr gefunden, von visuellen Rhodopsinen bis hin zu den TRP-Kanälen, die in den Photorezeptoren der Fliege die Photo-Transduktionskanäle bilden. Funktionsanalysen haben gezeigt, dass Mutationen in nahezu allen diesen Genen Hörstörungen bei der Fliege bewirken. Selbst die visuellen Rhodopsine, die im Fliegenauge Photonen einfangen, erwiesen sich für das Fliegenhören als essenziell. Verschiedene visuelle Rhodopsine, die sich hinsichtlich ihrer spektralen Lichtempfindlichkeit unterscheiden, werden von den auditorischen Sinneszellen im Fliegenohr exprimiert. Die Rhodopsine lokalisieren in den sensorischen Zilien der Zelle und scheinen die Empfindlichkeit der Transduktionskanäle zu erhöhen, möglicherweise, indem sie die Steifheit der Zellmembran modulieren. Entsprechende Rhodopsin-abhängige Steifheitsänderungen wurden kürzlich auch für Fliegen-Photorezeptoren beschrieben, wo diese Änderungen vermutlich die Photo-Transduktionskanäle aktivieren. Anders als im Fliegenauge scheint die Funktion von Rhodop-

sinen im Fliegenohr allerdings lichtunabhängig, was die spannende Frage aufwirft, welcher Stimulus Rhodopsine im Fliegenohr aktiviert.

Evolution sensorischer Signalkaskaden

Die Funktion von Chemo- und Photorezeptorproteinen in den auditorischen Sinneszellen der Fliege ist evolutiv interessant: Wie diese Sinneszellen und Wirbeltier-Haarzellen werden auch die Chemo- und Photorezeptoren der Fliege, die mithilfe Ionotroper Rezeptoren und visueller Rhodopsine chemische Reize beziehungsweise Licht detektieren, durch den Transkriptionsfaktor *atonal* spezifiziert. Entsprechend scheinen all diese Zellen evolutiv verwandt zu sein und von einer gemeinsamen Vorläuferzellen abstammen. Diese Vorläuferzellen oder „Protosensorischen“ Zellen waren vermutlich seriell in jedem Segment der Fliege vorhanden. Diese serielle Anordnung findet sich heute noch bei den chordotonalen Streckrezeptoren, die die Fliege zum Hören verwendet, was darauf hindeutet, dass diese Rezeptoren den protosensorischen Zellen möglicherweise sehr ähnlich sind. Im Laufe der durch Hox-Gene vermittelten Segment-spezialisierung sind dann aus den protosensorischen Zellen in bestimmten Körperteilen Chemo- und Photorezeptor-Zellen hervorgegangen, während die Zellen in allen anderen Körperteilen chordotonale Streckrezeptoren blieben. Dass diese Streckrezeptoren Chemo- und Phototransduktionsproteine nutzen, deutet darauf hin, dass diese Proteine nicht mit der Entstehung von Chemo- und Photorezeptor-Zellen neu erfunden wurden, sondern bereits vorhanden waren - und eine sensorische Rolle spielten - ehe diese Zellen entstanden. Analysen der Funktion dieser Proteine im Fliegenohr versprechen damit Einblicke in die Evolution sensorischer Signalkaskaden und die möglicherweise ursprünglichen sensorischen Funktionen von Chemo- und Photorezeptorproteinen.

Das Fliegenhörorgan als Multifunktionsorgan

Wie bereits erwähnt dient das Hörorgan der Fliege nicht nur dem Hören, sondern auch der Detektion von Gravitation und Wind. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass die auditorischen Sinneszellen auch hinsichtlich der Temperaturwahrnehmung wichtig sind. Temperatur dient beispielsweise als Zeitgeber zur Einstellung der circadianen Uhr. Ein Gen, das hierfür entscheidend ist, wird speziell in chordotonalen Streckrezeptoren, inklusive derer im Fliegenohr, exprimiert. Auch bei Fliegenlarven wurde ein Zusammenhang

zwischen Temperatursinn und chordotonalen Streckrezeptoren gefunden. Außerdem werden TRP-Kanäle, die beim Temperatursinn eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen, in einigen Sinneszellen des Johnstonischen Organs der Fliege exprimiert. Noch ist offen, wie das Fliegenohr Temperatur detektiert, und wie es sowohl mechanische als auch thermische Reize kodiert. Untersuchungen am Fliegenohr bleiben damit ohne Zweifel sehr spannend, zumal es funktional sehr vielfältig zu sein scheint und viele seiner molekularen Schlüsselkomponenten noch nicht gefunden sind.

Literatur

- Boekhoff-Falk, G. und Eberl, D.F. (2014): The *Drosophila* auditory system. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 3: 179-191.
- Effertz, T., Nadrowski, B., Piepenbrock, D., Albert, J.T. und Göpfert, M.C. (2012): Direct gating and mechanical integrity of *Drosophila* auditory transducers require TRPN1. *Nat. Neurosci.* 15: 1198-1200.
- Gong, Z., Son, W., Chung, Y.D., Kim, J., Shin, D.W., McClung, C.A., Lee, Y., Lee, H.W., Chang, D.J., Kaang, B.K., Cho, H., Oh, U., Hirsh, J., Kernan, M.J. und Kim, C.: Two interdependent TRPV channel subunits, inactive and Nanchung, mediate hearing in *Drosophila*. *J. Neurosci.* 24: 9059-9066.
- Göpfert, M.C. (2007). Amplification and Feedback in Invertebrates. In: *The Senses, a Comprehensive Reference*, Vol. I (eds. Dallos, P. und Oertel, D.). Amsterdam: Elsevier, S. 293-299.
- Kamikouchi, A., Inagaki, H.K., Effertz, T., Hendrich, O., Fiala, A., Göpfert, M.C. und Ito, K. (2009): The neural basis of *Drosophila* gravity-sensing and hearing. *Nature* 458: 165-171.
- Moore, D.J., Onoufriadis, A., Shoemark, A., Simpson, M.A., zur Lage, P.I., de Castro, S.C., Bartoloni, L., Gallone, G., Petridi, S., Woolard, W.J., Antony, D., Schmidts, M., Didonna, T., Makrythanasis, P., Bevilard, J., Mongan, N.P., Djakov, J., Pals, G., Lucas, J.S., Marthin, J.K., Nielsen, K.G., Santoni, F., Guipponi, M., Hogg, C., Antonarakis, S.E., Emes, R.D., Chung, E.M., Greene, N.D., Blouin, J.L., Jarman, A.P. und Mitchison, H.M. (2013): Mutations in ZMYND10, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms in humans and flies, cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 93: 346-356.
- Nadrowski, B., Albert, J.T. und Göpfert, M.C. (2008). Transducer-based force generation explains active process in *Drosophila* hearing. *Curr. Biol.* 18: 1365-1372.
- Senthilan, P.R., Piepenbrock, D., Ovezmyradov, G., Nadrowski, B., Bechstedt, S., Pauls, S., Winkler, M., Möbius, W., Howard, J. und Göpfert, M.C. (2012): *Drosophila* auditory organ genes and genetic hearing defects. *Cell* 150: 1042-1054.
- Shadava, H., Glaser, F.T., Gentile, C., Simoni, A., Giesecke, A., Albert, J.T. und Stanewsky, R. (2009): Temperature entrainment of *Drosophi-*

Call for Symposium and Technical Workshop Proposals

10th FENS Forum of Neuroscience

July 2-6, 2016 | Copenhagen, Denmark

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Hosted by the Danish Society for Neuroscience

→ Submission of proposals: February 2 – March 2, 2015

The Programme Committee will establish the scientific programme of the FENS Forum 2016 on the basis of proposals from scientists from all over the world and all areas of neuroscience research.

For instructions and application for symposium and technical workshop proposals, please connect to <http://forum.fens.org/2016>



→ A must in Europe for neuroscientists all over the world

→ Federation of European Neuroscience Societies | FENS
<http://www.fens.org>





la's circadian clock involves the gene *nocte* and signaling from peripheral sensory tissues to the brain. *Neuron* 64: 251-266.

Zanini, D. und Göpfert, M.C. (2013): Mechano-sensation: tethered ion channels. *Curr. Biol.* 23: R349-351.

Danksagung

Unsere Arbeiten werden von der DFG im Rahmen des Schwerpunktprogramms SPP 1608 (Ultraschnelle Informationsübertragung und hohe zeitliche Präzision: normale und funktionsgestörte Hörmechanismen) sowie des Sonderforschungsbereichs SFB889 (Zelluläre Mechanismen Sensorischer Verarbeitung) gefördert.

Kurzbiografien

Maik Kittelmann studierte Biologie an der Universität Göttingen und promovierte dort 2012 über die synaptische Ultrastruktur und Regulation synaptischer Transmission

in *Caenorhabditis elegans*. Während der Promotion erhielt sie ein Stipendium des Education Abroad Programs für Graduierte und konnte an der University of California San Diego ihre elektronenmikroskopischen Studien für ein Jahr vertiefen. Während ihres Postdocs im Labor von Prof. Martin Göpfert (2012-2014) konzentrierte sie sich auf die Untersuchung ultrastruktureller Komponenten des *Drosophila* Hörens im Rahmen des SPP 1608.

Martin Göpfert studierte Biologie an der Universität Erlangen und promovierte dort 1998 über die akustische Detektion von Fledermäusen durch nachtaktive Insekten. Nach Postdocs an der Universität Zürich (1998-2001) und der Universität Bristol (2001-2003) im Labor von Prof. Daniel Robert hat er von 2003 bis 2008 die Volkswagen-Stiftungs-Nachwuchsgruppe „active auditory mechanics in insects“ am Tierphysiologischen Institut der Universität Köln

geleitet. Für seine Forschung zum Hören von Stechmücken und *Drosophila* wurde er mit Stipendien der Leopoldina, einem Royal Society University Research Fellowship, sowie dem Walther-Arndt-Preis der Deutschen Zoologischen Gesellschaft (2005) und dem Biologie-Preis der Göttinger Akademie der Wissenschaften (2006) ausgezeichnet. Seit 2008 ist er Professor an der Universität Göttingen, wo er die Abteilung für Zelluläre Neurobiologie leitet. Schwerpunkte seiner Forschung sind die genetischen und funktionalen Grundlagen des Hörens und der mechanosensorischen Signaltransduktion.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Martin Göpfert
Universität Göttingen
Abt. Zelluläre Neurobiologie
Julia-Lermontowa-Weg 3, 37077 Göttingen
Tel.: +49 551 39 177955
E-Mail: mgoepfe@gwdg.de

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2014



Die beiden Preisträgerinnen Carlotta Pribbenow und Elena Häring mit Prof. Dr. Carsten Duch, der den Sonderpreis für die NWG überreichte.

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 € dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“. Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung ein-

geladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträgerinnen 2014 sind Carlotta Pribbenow (17) von der Lise-Meitner-Schule und Elena Häring (18) vom Heinz-Berggruen-Gymnasium, beide aus Berlin.

Thema ihres Projektes ist „Power-Lieferant aus der Natur – Milch macht müde Männer munter? Eine Studie zur Wirkung von Milch auf die Aufmerksamkeit von Jugendlichen“.

Aus der Aminosäure Phenylalanin entsteht im menschlichen Gehirn Dopamin – ein Stoff, der nachweislich die Konzentration fördert. Carlotta Pribbenow und Elena Häring wollten wissen, ob Milch mit seinem hohen Gehalt an Phenylalanin müde Menschen tatsächlich munter macht, wie ein alter Werbespruch behauptet. Sie ließen Testpersonen täglich 400 Milliliter Milch trinken. Danach verglichen sie deren Phenylalaningehalt im Blut mit dem einer nicht milchtrinkenden Vergleichsgruppe. Darüber hinaus mussten die Probanden mehrmals Buchstabentests lösen. Die Jungbiologinnen stellten fest: Die „Milchtrinker“ hatten deutlich mehr Phenylalanin im Blut und sie schnitten beim Test auch wesentlich besser ab – die weiblichen Probanden lösten die Aufgaben übrigens schneller als die männlichen.

Der Preis wurde beim **49. Bundeswettbewerb** vom 29. Mai bis 1. Juni 2014 in Künzelsau von NWG-Mitglied und Jugend-forscht-Juror Carsten Duch, Mainz, überreicht.

Dieser Preis
wird verliehen durch
die Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V. für herausragende
Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung.

Der Förderpreis von **EUR 20.000,-** soll junge Wissenschaftler/
innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraus-
setzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervor-
ragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte
in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r
im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann ent-
weder direkt oder durch Vorschlag erfolgen.
Bewerbungen aus allen Gebieten der
Neurowissenschaften sind willkommen.
Mitgliedschaft in der NWG ist keine
Voraussetzung. Die NWG strebt
eine Erhöhung des Frauen-
anteils bei den Preisträgern
an, Bewerbungen von
Frauen sind des-
halb besonders
erwünscht.

Abb.: Dr. Thomas Müller, MDC Berlin

Schilling-Forschungspreis

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

2015

Die Preisverleihung erfolgt
auf der Göttinger Tagung der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015
vom 18.–21. März 2015.

Die Bewerbung muss bis spätestens
15. September 2014

per E-Mail (als Anhang, kombiniert zu einem PDF) bei der
Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
eingegangen sein.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (max. 2 Seiten)
4. Adressliste von renommierten Wissenschaftler/innen,
bei denen eine Stellungnahme bei Bedarf angefordert werden kann.





Kursprogramm 2015

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

▷ 23. - 25. Februar 2015

Transcranial magnetic and electrical stimulation

Anmeldeschluss: 10. Februar 2015

Ort der Veranstaltung: Klinik für Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Themen: transcranial magnetic-, direct current- alternating current and random noise stimulation, theoretical background of the electrical stimulation, animal models, clinical applications

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

▷ 27. - 28. April 2015

Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro Models

Anmeldeschluss: 2. März 2015

Ort der Veranstaltung: Abteilung für Experimentelle Neurologie und Zentrum für Schlaganfallforschung, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10098 Berlin
Themen: This course presents a compact introduction into the pathophysiology of cerebral ischemia and the preclinical methods used to study it. The seminars include video and live demonstrations of the most relevant *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia (in particular stroke), including behavioral analysis. Special focus will be on quality aspects, pitfalls, and clinical relevance

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

▷ 4. - 8. Mai 2015:

Detecting gene expression in the nervous system by in situ hybridisation

Anmeldeschluss: 31. März 2015

Ort der Veranstaltung: Department of Physiological Chemistry, Medical Centre of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55099

Themen: Tissue isolation and preparation for ISH, designing, cloning and generating an in situ probe, colorimetric, radioactive and fluorescent probe labeling methods, working on tissue sections and whole embryos, detecting two RNA at the same time

Organisation und Anmeldung: Krisztina Monory, Institute of Physiological Chemistry & Pathobiochemistry, Medical Centre

of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55099, Tel.: 06131 39 24 551, Fax.: 06131 39 23 536, E-Mail: monory@uni-mainz.de

▷ 9. - 10. Mai 2015

Smelling, tasting, learning: larval Drosophila as a study case

Anmeldeschluss: 10. April 2015

Ort der Veranstaltung: LIN - Leibniz Institute for Neurobiology, Department Genetics of Learning and Memory, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg

Themen: The course is intended for students, post-docs or lab technicians with a keen interest in the neurogenetics of learning and memory in *Drosophila*; interested school teachers may also apply. Brief introduction to the brain and behaviour of larval *Drosophila* (lecture), simple assay for odour-taste learning in larval *Drosophila* (hands-on), assays for smelling and tasting abilities in larval *Drosophila* (hands-on), behavioural and genetic controls needed for „learning mutants“ (seminar), data analysis and statistics for the introduced behavioural assays (seminar), dissecting brains from larval *Drosophila* (hands-on)

Organisation: Birgit Michels, Tel.: 0391 6263 93411, E-Mail: birgit.michels@lin-magdeburg.de; Timo Saumweber, Tel.: 0391 6263 92241, E-Mail: timo.saumweber@lin-magdeburg.de, Christian König, Tel.: 0391 6263 92211, E-Mail: christian.koenig@lin-magdeburg.de), Michael Schleyer, Tel.: 0391 6263 93421, E-Mail: michael.schleyer@lin-magdeburg.de

Anmeldung: Christina Kolbe; Tel.: 0391 6263 92251, Fax: 0391 6263 92259, E-Mail: christina.kolbe@lin-magdeburg.de

▷ 1.- 3. Juni 2015

Testing locomotor behavior of the rat: open field test, horizontal ladder walking (gridwalk) test and CatWalkgait analysis

Anmeldeschluss: 31. März 2015

Ort der Veranstaltung: Labor für Molekulare Neurobiologie, Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf, Geb. 22.22, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf

Themen: Analysis of locomotor function after traumatic CNS and PNS injury, ischemia, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. General motor behavior in the BBB

open field test, evaluation of precise hind limb movement control and forelimb-hindlimb coordination in the horizontal ladder walking test, detailed automated gait analysis in the CatWalk test, evaluation of test results.

Organisation und Anmeldung: Dr. Verónica Estrada, Tel.: 0211 8114437, Fax: 0211 8114437, E-Mail: veronica.estrada@uni-duesseldorf.de

▷ 17. - 19. September 2015

Augenbewegungen als Biosignal und Indikator psychologischer Konstrukte

Anmeldeschluss: 15. August 2015

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

Themen: Theorie und Praxis des Elektrokulogramms und anderer Registriermethoden. Phänomenologie okulomotorischer Aktivität (Sakkaden, Folgebewegungen, Drift, Lidschlag), Identifizierung durch den Computer, Artefakterkennung und -behandlung. Evolution und Physiologie der Augenbewegungen. Indikatorfunktion okulomotorischer Parameter (Ermüdung, Aufmerksamkeit, Interesse, Motivation). Praktische Übungen mit dem EOG: Ableitung von sakkadischen Augenbewegungen in verschiedenen Situationen (Bildbetrachten, Lesen, RAVEN, geschlossene Augen) Computer-Auswertung von EOG-Daten: Eichung der Blickbewegung, mittlere Fixationsdauer, Sakkaden-Amplitude, Sakkaden-Geschwindigkeit, mittleres Lidschlagintervall. Auswertung, statistische Bewertung und grafische Darstellung der okulomotorischen Daten.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Niels Galley, Tel.: 02275 1505 oder 0171 1934 291, E-Mail: nielsgalley@t-online.de

▷ 5.- 9. Oktober 2015

Imaging of the Synaptic Organization

Ort der Veranstaltung: LIN Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg

Anmeldeschluss: 1. Juni 2015

Themen: Live cell imaging of synaptic function, 2 channel TiSphr-STED, 3D, multichannel STED, FRAP, FLIP, single particle tracking-PALM, single particle tracking (Q-Dots), Ca-imaging (GCaMP), 3D image analysis, deconvolution



Organisation: Martin Heine, Molecular Physiology, Tel.: 0391 6263 93361, E-Mail: martin.heine@lin-magdeburg.de; Werner Zuschratter, Special Laboratory Electron- & Laserscanning Microscopy, Tel.: 0391 6263 92441, E-Mail: zuschratter@lin-magdeburg.de

Anmeldung: Ines Kaiser, Combinatorial NeuroImaging Core Facility (CNI), Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg, Tel.: 0391 6263 92182, E-Mail: ines.kaiser@lin-magdeburg.de

▷ **4. - 9. Oktober 2015**
Analysis and Models in Neurophysiology

Anmeldeschluss: 30. Juni 2015

Ort der Veranstaltung: Bernstein Center Freiburg, Hansastraße 9a, 79104 Freiburg

Themen: Lectures and exercises in Mathematics, Python and Matlab about: neuron

models and point processes, local field potentials, neural coding, neural decoding
Organisation und Anmeldung: Dr. Birgit Ahrens, Tel.: 0761 203 9575, Fax: 0761 203 9559, E-Mail: nwg-course@bcf.uni-freiburg.de

▷ **12 - 13. Oktober 2015**
2015 Tübingen MEG Symposium
Anmeldeschluss: 31. August 2015

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

Themen: theoretische Vorträge zu Physiologischen Grundlagen und Auswertungsmethoden, anwendungsbezogene Vorträge, fetale MEG, praxisorientierte Sitzungen am adulten MEG, <http://meg.medicin.uni-tuebingen.de/2015/>

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Christoph Braun, MEG-Center, Otfried-

Müller-Straße 47, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 2987705, Fax: 07071 295706, E-Mail: christoph.braun@uni-tuebingen.de

Details unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/courses/method/2014/>

Kontaktadressen

Für die neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs:

Prof. Dr. Andreas Reichenbach
Universität Leipzig, Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung

Jahnallee 59, 04109 Leipzig,

Tel.: 0341 972 5731

E-Mail: reia@medizin.uni-leipzig.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.: MDC

Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin

Tel.: 030 9406 3336

E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Protokoll der Mitgliederversammlung

am Sonntag, den 6. Juli 2014 von 18.30 – 19.30 Uhr beim FENS Forum in Mailand

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Helmut Kettenmann.

Protokollführer ist der Schatzmeister der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Andreas Draguhn.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 9.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den

Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

Beginn: 18.30 Uhr
Ende: 19.30 Uhr

Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen



5. Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2015
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

1. Begrüßung durch den Präsidenten

H. Kettenmann begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

>>>

Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für Wahl des Vorstandes 2015-2017

Liebe NWG-Mitglieder,

laut Satzung ist im Januar 2015 die Wahl des NWG-Vorstandes für die Amtsperiode 2015-2017, die mit dem Ende der Göttinger Tagung am 21. März 2015 beginnen wird, fällig.

Alle Mitglieder sind aufgefordert, Vorschläge für die Positionen der Sektionsprecher, des Schatzmeisters, des Generalsekretärs und des Vizepräsidenten bei der Geschäftsstelle einzureichen. Das

Amt des Präsidenten steht nicht zur Wahl, laut Satzung wird der Vizepräsident der vorangegangenen Amtsperiode automatisch Präsident der nächsten Amtsperiode.

Der Stichtag für die Einsendung von Vorschlägen ist der

15. September 2014

Es können nur Vorschläge berücksichtigt werden, die die komplette postalische



Adresse, die Telefonnummer und die E-Mail-Adresse des Kandidaten enthalten. Bitte schicken Sie diese per E-Mail an gibson@mdc-berlin.de.

Die Vorschläge werden von der Wahlkommission der NWG bestehend aus Herbert Zimmermann (Vorsitz), Michael Frottscher, Eckart Gundelfinger und Sigrun Korsching für die endgültige Wahlliste gesichtet und bei Bedarf ergänzt werden.



2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 14. März 2013 ist in Ausgabe 2/2013 von *Neuroforum* erschienen. Es wird mit 9 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 0 Enthaltung angenommen.

3. Bericht des Schatzmeisters

Andreas Draguhn erläutert die Jahresabrechnung 2013. Bei den Einnahmen und Ausgaben gibt es keine nennenswerten Veränderungen im Vergleich zu den Vorjahren, die Finanzlage der Gesellschaft ist stabil, die Rücklagen in Höhe von ca. 180.000 Euro blieben unangetastet. Die Einnahmen aus der Göttinger Tagung betragen 50.000 Euro und es ist zu erwarten, dass auch die Tagung 2015 vergleichbare Einnahmen für die Gesellschaft bringen wird.

2015 wird die Zuwendung von FENS wegfallen, da der Vertrag über die Bürokooperation auf Wunsch der NWG nicht verlängert wurde. Dafür werden aber auch die Personalkosten für die FENS-Mitarbeiter wegfallen.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer Prof. Dr. Rüdiger Veh und Prof. Dr. Constance Scharff mit 8 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

H. Kettenmann schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2014 nochmals Rüdiger Veh und Constance Scharff, beide Berlin, vor. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 9 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

4. Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Entwicklung der Mitgliederzahlen stagniert, was hauptsächlich aus einer Bereinigung der Mitgliederdatei zum Jahresbeginn 2014 resultiert. Es ist zu erwarten, dass dies durch Neueintritte in Zusammenhang mit der Registrierung für die Göttinger Jahrestagung im Spätsommer 2014 kompensiert werden wird. Die Verteilung der Mitglieder auf die neun verschiedenen Sektionen ist weitgehend unverändert.

Bericht FENS

H. Flor hat die NWG beim ersten Teil des FENS Governing Council Meeting in Mailand am Vortrag vertreten, da der Präsident H. Kettenmann als Chair des FENS

History Committees nicht als Repräsentant der NWG auftreten konnte. Wichtigster Punkt auf der Tagesordnung dieser Sitzung waren die Neuwahlen des FENS Executive Committees. Als Präsident für die Amtsperiode 2016 – 2018 wurde Barry Everitt gewählt. Damit ist er der für das FENS Forum 2018, das in Berlin mit der NWG als Host Society stattfinden wird, zuständige FENS-Präsident. Als Schatzmeister von FENS für die Amtsperiode 2017 – 2019 wurde Andreas Draguhn gewählt, der damit für die nächste NWG-Vorstandswahl nicht mehr zur Verfügung stehen kann, da er als Treasurer-elect bereits ab 2015 dem FENS Advisory Board angehören wird.

5. Bericht zur Göttinger Tagung

Martin Göpfert von der Abteilung Zelluläre Neurobiologie am Schwann-Schleiden-Forschungszentrum in Göttingen konnte als neuer lokaler Organisator für die Göttinger Tagung 2015 gewonnen werden. Um den lokalen Organisator möglichst weitgehend zu entlasten, wurden weitere organisatorische Aufgaben für die Tagung in die Berliner Geschäftsstelle der NWG verlagert.

Das Programmkomitee hatte sich Ende Februar 2014 getroffen und Hauptredner und Symposien ausgewählt. Dem bei der letzten Mitgliederversammlung gefassten Beschluss, die Zahl der Symposien auf 36 anzuheben, konnte nicht ganz entsprochen werden, da die Zahl der eingegangenen Vorschläge dafür zu gering war. Daher wurden erstmals zusätzlich zu den vorgeschlagenen Symposien zwei „Breaking News“-Symposien eingeführt, in denen Studenten Kurzvorträge halten können. Wie schon 2013 wird auch jedes Symposium zwei Slots für studentische Kurzvorträge anbieten. Studentische Teilnehmer können bei der Registrierung angeben, ob sie einen solchen Vortrag halten möchten. 35 Symposien wird es somit auf der Göttinger Tagung 2015 geben.

Alle eingeladenen Hauptredner haben zugesagt.

6. Wahl des neuen NWG-Vorstands

Die Wahlkommission der NWG (Herbert Zimmermann (Vorsitz), Michael Frotscher, Eckart Gundelfinger und Sigrun Korsching) wird eine Kandidatenliste für die Wahlen des NWG-Vorstandes, die im Januar 2015 stattfinden wird, zusammenstellen. Die Mitglieder der NWG sind aufgefordert, Vorschläge einzubringen. Ein Aufruf dazu wird über *Neuroforum*, die NWG-Homepage und die Rund-E-

Mail erfolgen. Ein besonderes Augenmerk soll auf ein ausgewogenes Verhältnis von weiblichen und männlichen Kandidaten gerichtet werden.

Frank Kirchhoff (Homburg) erklärte sich bereit, das Amt der Wahlleiterin zu übernehmen.

7. Aktivitäten der Gesellschaft

Neuroforum

Heiko Luhmann hat ab Anfang 2013 die Nachfolge von Helmut Kettenmann als Editor-in-Chief von *Neuroforum* angetreten und leitet seitdem *Neuroforum*. *Neuroforum* läuft weiterhin stabil, Vorschläge für neue Reviewartikel sind aber immer willkommen, ebenso Vorstellungen neuer Forschungsverbände.

Die Zusammenarbeit der NWG mit dem Springer-Verlag wird kritisch beleuchtet. Seit der Einführung von *eNeuroforum* im Jahr 2010 sind vier Jahre vergangen, ohne dass dieses neue Produkt zwischen NWG und Springer-Verlag vertraglich geregelt ist und ohne dass die NWG davon einen finanziellen Nutzen hat. Vielmehr beteiligt sich die NWG an den Übersetzungskosten mit ca. 3.000 Euro pro Jahr. Das ursprüngliche Ziel, nämlich *Neuroforum* mit einer englischen Online-Version in ISI zu bringen, wurde nicht erreicht.

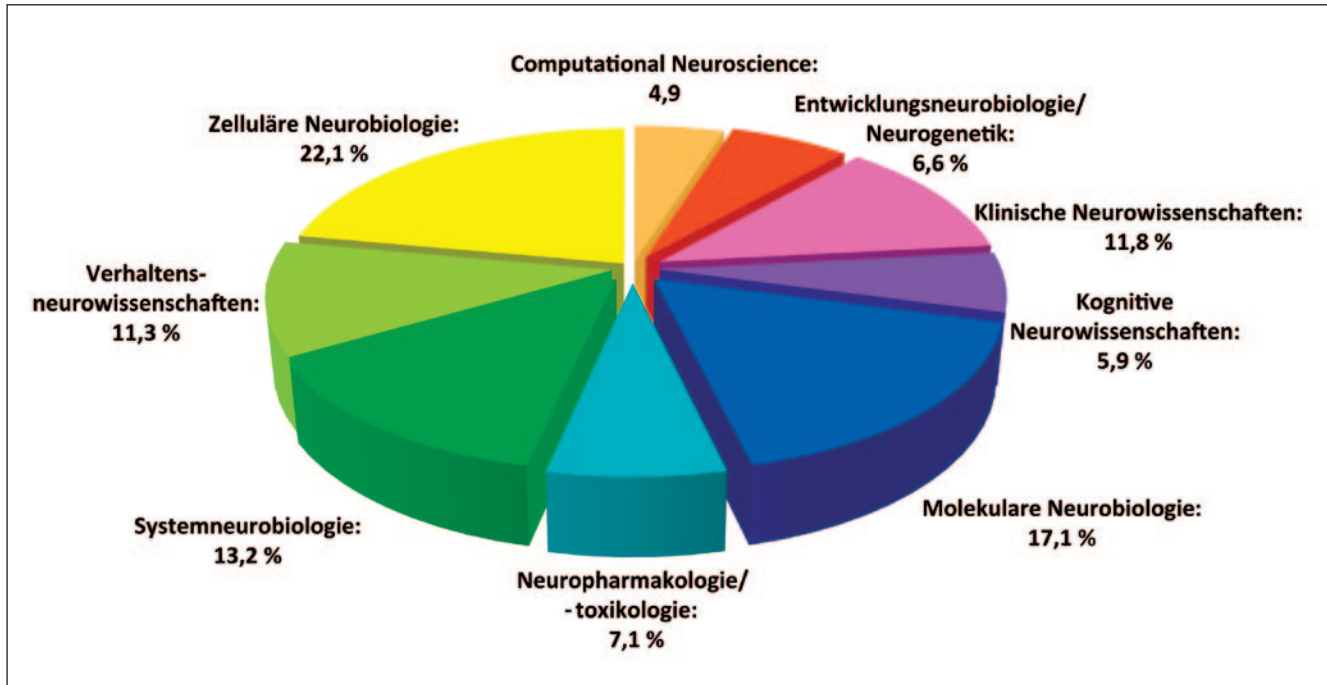
Es wird diskutiert, den Verlag zu wechseln. Dies wäre mit einer Kündigungsfrist von einem Jahr zum Ende 2016 möglich. Das deutsche gedruckte *Neuroforum* könnte im Eigenverlag herausgegeben werden, was sehr wahrscheinlich gewinnbringender für die NWG wäre als die Produktion durch Springer. Für die Online-Version müsste allerdings ein neuer Verlag gefunden werden, damit das Produkt in ein Konsortium aufgenommen wird. Als mögliche Partner werden Wiley/VHS, Elsevier oder Karger genannt. Der NWG-Vorstand wird mit diesen Verlagen Kontakt aufnehmen. Eine Entscheidung soll vor Jahresende 2014 fallen.

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildungen sind ein guter Multiplikationsfaktor und immer gut besucht. Die Vorschläge für Veranstaltungen im Schuljahr 2014/2015 werden im Moment gesammelt. In jedem Jahr können 10 – 15 Veranstaltungen angeboten werden, die jeweils mit einem Unkostenbeitrag bis zu maximal 250 Euro unterstützt werden.

Methodenkurse

Diese Kurse werden ebenfalls sehr gut angenommen. Auch hier ist das Programm



Sektionszugehörigkeit der NWG-Mitglieder (Stand: 1. Juli 2014)

für 2015 in Arbeit und die Angebote an Kursen werden gesammelt. Andreas Reichenbach, der das Programm bisher koordiniert hat, muss gefragt werden, wie lange er diese Aufgabe noch wahrnehmen möchte, da er im kommenden Jahr emittiert wird.

Preise der NWG

Wie in der Vergangenheit wird die NWG bei der Göttinger Tagung 2015 wieder den Schilling - Forschungspreis verleihen. Ob auch der Till Photonics - Technologiepreis nochmals ausgeschrieben wird, ist gerade in der Verhandlung*. Der Sonderpreis „Jugend forscht“ 2014 wurde bereits im Mai vergeben. Carsten Duch, der die NWG in der Jury von „Jugend forscht“ vertritt, hat den Preis überreicht.

NWG - Homepage

Der Vorstand hatte bei seiner Sitzung im Februar 2014 beschlossen, 10.000 Euro für die Grunderneuerung der NWG-Homepage bereitzustellen. Diese ist seit ihrer Inbetriebnahme vor über 10 Jahren kontinuierlich gewachsen und bedarf deshalb einer generellen Neustrukturierung sowie einer Umstellung auf technologische Plattformen, die sowohl für Nutzer wie auch für Administration anwenderfreundlicher sind.

*Anmerkung der Redaktion: Inzwischen steht fest, dass der Preis für 2015 als FEI Technologiepreis 2015 ausgelobt wird (s. S. 265 in dieser Ausgabe).

Hertie-Projekte

Die Gemeinnützige Hertie - Stiftung hat zugesichert, dass sie die Finanzierung des Internetportals dasGehirn.info ab September 2014 für ein weiteres Jahr mit einem reduzierten Budget (300.000 Euro Sachmittel und 90.000 Euro Personalmittel) fortführen will, da die NWG alleine nicht in der Lage wäre, das Projekt weiterhin zu finanzieren. Die NWG wird allerdings eine Halbtagsstelle für die Verwaltung des Projektes einrichten. Diese wird in der Geschäftsstelle der NWG angesiedelt sein, während das bisher in den Räumlichkeiten der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung in Berlin angesiedelte Büro zur Hertie-Zentrale nach Frankfurt/M. umziehen wird.

Es wird betont, dass das Portal sehr gut angenommen wird, vor allem bei Lehrern. Die neurowissenschaftlichen Abiturthemen werden auf der Internetplattform abgehandelt.

Tierschutz

Die von C. Steinhäuser koordinierte Reaktion der NWG auf die Diffamierungskampagne gegen Andreas Kreiter war sehr effektiv und führte zu einem positiven Feedback bei fast allen betroffenen Zeitungen.

VBIO

Der NWG-Vorstand steht einer Mitgliedschaft der NWG im VBIO nach wie vor kritisch gegenüber, da erstens der Mitglieds-

beitrag bei unvergleichlich geringerem Nutzen höher als für FENS ist und zweitens der VBIO in sich gespalten ist, sodass sich die NWG nicht gut vertreten sieht. Eine Entscheidung, ob die NWG weiterhin dem VBIO angehören will oder nicht, soll nach der Bundesdelegiertenversammlung des VBIO am 21. November 2014 fallen.

Verschiedenes

Entfällt.

Prof. Dr. Helmut Kettenmann
(Präsident)

Protokollführer
Prof. Dr. Andreas Draguhn
(Schatzmeister)



www.dasgehirn.info sucht Bildmaterial für neue Rubrik



Die Informationsplattform *www.dasgehirn.info* läßt zukünftig noch mehr Bilder sprechen. Ob Neuronenfeuer oder das Riechsystem einer Maus – viele Erkenntnisse der Hirnforschung lassen sich auch in eindrucksvollen Bildern vermitteln. Das ermöglicht „neurointeressierten“ Nutzerinnen und Nutzern einen lebendigen Zugang zu oft trockenem Wissen.

Aus diesem Grund startet *www.dasgehirn.info* in Kürze eine neue Rubrik: das Bild der Woche. Wöchentlich wechselnde „Hirn-Bilder“ sollen auf ein Themengebiet der Neurowissenschaft aufmerksam machen. Ein kurzer Begleittext bietet darüber hinaus weiterführende Information.

Wie es aussehen kann, zeigt bereits *www.BrainFacts.org*.

Um dieses Projekt umzusetzen, benötigen wir Ihre Unterstützung. Wenn Sie Ihr Bildmaterial auf *www.dasgehirn.info* veröffentlichen möchten, senden Sie uns bitte an die Email-Adresse info@dasgehirn.info ein Foto mit Titel zu.

Bei Fragen bezüglich Copyright steht Ihnen das *dasGehirn.info*-Team gerne zur Verfügung

Dr. Katja Naie

Tel.: +49 30 259 219 364

E-Mail: NaieK@ghst.de

Ausblick

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

Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und Rehabilitation

Jan-Christoph Kattenstroth, Tobias Kalisch, Martin Tegenthof und Hubert Dinse

Die Taube (*Columba livia*) als Modellorganismus in der kognitiven Neurowissenschaft

Onur Güntürkün, Maik C. Stüttgen und Martina Manns

Kein Irrtum der Natur: Wie Licht durch die umgekehrte Retina von Wirbeltieren gelangt

Silke Agte, Mike Francke, Kristian Franze und Andreas Reichenbach

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 03/2014, 20. Jahrgang
ISSN 0947-0875

Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
www.springer-spektrum.de

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

Geschäftsführer

Derk Haank,
Martin Mos, Peter Hendriks

Herausgeber

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Bankverbindung: Berliner Bank AG
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Editor in Chief

Prof. Dr. Heiko J. Luhmann
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Physiologie
Duesbergweg 6
55099 Mainz
Tel.: +49 (0)6131-39260-70
Fax: +49 (0)6131-39260-71
luhmann@uni-mainz.de, www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift

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

Redaktionsgremium

Andreas Draguhn, Heidelberg
Herta Flor, Mannheim
Charlotte Förster, Würzburg
Eckhard Friauf, Kaiserslautern
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Gerd Kempermann, Dresden
Helmut Kettenmann, Berlin

Michael Koch, Bremen
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, München
Thomas F. Münte, Lübeck
Wolfgang Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Andreas Reichenbach, Leipzig
Christian Steinhäuser, Bonn
Petra Störig, Düsseldorf
Fred Wolf, Göttingen

Anzeigenleitung

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

Satz und Layout

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

Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice

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

Titelgestaltung

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise

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

Anzeigenpreise

Es gelten die Mediainformationen vom 01.11.2013.

© Springer Verlag GmbH

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen: (bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

Ich bin

ja nein

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: DEUTDEDB110

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Glass Capillary Nanoinjector



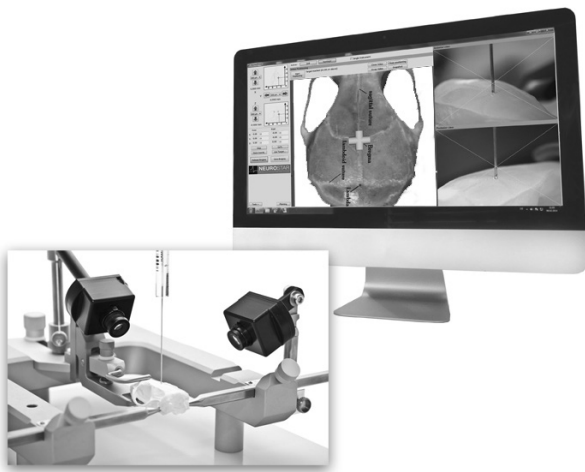
- Ultraprecise Nanoinjection
- Wireless Injection Control
- *In Vitro* or *In Vivo* Experiments
- PC and Smartphone Control

Wireless Digital Stereotaxic



- Atlas Integration
- Wireless Monitoring of the Probe
- Individual Atlas Adaptation
- Angled Trajectories

Smart BregmaFinder



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

Drill and Injection Robot



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