

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

Perspektiven der Hirnforschung

Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Schalllokalisation mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht?

Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und Rehabilitation

Wie das Gehirn hören lernt – Gehörlosigkeit und das bionische Ohr

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT





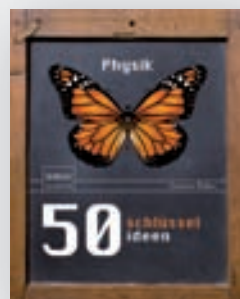
Die Bibliothek der Ideen

- 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



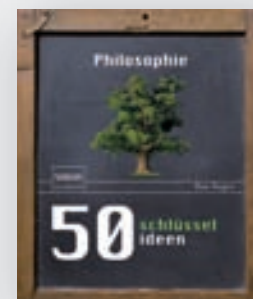
M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik

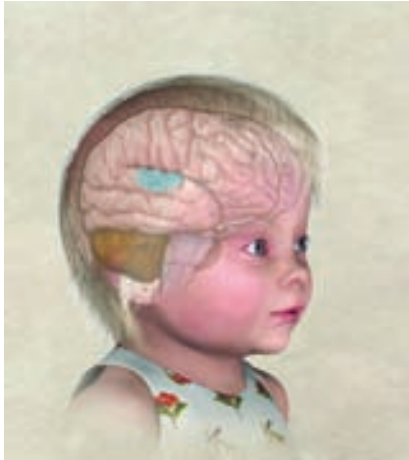


T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de



In Türkis: die Gehirnregion, die mit Hören assoziiert wird
(s. Artikel von A. Kral und T. Lenarz, S. 22)



**Vorstand der
Amtsperiode 2013/2015**

Präsident

Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Vizepräsident

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Schatzmeister

Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär

Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn

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/-toxikologie

Prof. Dr. Michael Koch, Bremen

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg

Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig

Editorial

- 1 **Neuroforum und e-Neuroforum – der nächste Schritt**

Übersichtsartikel

C. Leibold · B. Grothe

- 2 **Schalllokalisierung mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht?**

H. R. Dinse · M. Tegenthof

- 12 **Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und Rehabilitation**

A. Kral · T. Lenarz

- 22 **Wie das Gehirn hören lernt – Gehörlosigkeit und das bionische Ohr**

Forschungsförderung

- 30 **DFG-Schwerpunktprogramm 1738 – Neue Funktionen nicht-kodierender RNA während der Entwicklung, Plastizität und Erkrankungen des Nervensystems**

- 33 **Kavli Network of Excellence – Eine neue Initiative zur europaweiten Vernetzung junger PIs in den Neurowissenschaften**

Öffentlichkeitsarbeit

- 35 **Wir sind Hirnforscher! Herr Tie und seine Experimente. Neue Unterrichtsreihe der Hertie-Stiftung**

Nachrichten

- 36 **NWG-Wahlen**

- 37 **Forschungspreise 2015 der NWG**

- 38 **Programmübersicht 11. Göttinger Tagung der NWG, 17.-21. März 2015**

- 40 **Reisestipendien für Göttinger Tagung 2015 vergeben**

- 40 **Einladung zur Mitgliederversammlung**

- 41 **Neueintritte**

- 41 **Umfrage zu Neuroforum**

- 41 **Lesetipp**

Eigentümer und Herausgeber: Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,
http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Copyright: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Springer Spektrum/Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel.: +49 6221/487-0, www.springer-spektrum.de

Springer Spektrum ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

Geschäftsführung: Derk Haank, Martin Mos,
Peter Hendriks

Editor in Chief: Prof. Dr. Heiko Luhmann, Johannes-Gutenberg Universität Mainz,
Institut für Physiologie, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Tel.: +49 6131/39260-70,
luhmann@uni-mainz.de

Redaktion: Meino Alexandra Gibson, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10, 13125
Berlin,
Tel.: +49 30/9406-3336,
gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Prof. Dr. Mathias Baehr (Göttingen)
Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen)
Prof. Dr. Alexander Borst (Martinsried)
Dr. Sebastian Brandner (London, Großbritannien)
Prof. Dr. Katharina Braun (Magdeburg)
Prof. Dr. Nils Brose (Göttingen)
Prof. Dr. Ansgar Bueschges (Köln)
Prof. Dr. Thomas Deller (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin)
Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)
Prof. Dr. Jens Eilers (Leipzig)
Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)
Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)
Prof. Dr. Giovanni Galizia (Konstanz)
Prof. Dr. Magdalena Goetz (München)
Prof. Dr. Benedikt Grothe (München)
Prof. Dr. Sonja Gruen (Jülich)
Prof. Dr. Onur Guentuerkuen (Bochum)
Prof. Dr. Eckhart Gundelfinger (Magdeburg)
Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz (Hamburg)
Prof. Dr. Andreas Heinz (Berlin)
Prof. Dr. Charlotte Helfrich-Foerster (Würzburg)
Prof. Dr. Moritz Helmstaedter (Göttingen)
Prof. Dr. Michael Heneka (Bonn)
Prof. Dr. Anton Hermann (Salzburg, Österreich)
Prof. Dr. Andreas Herz (München)
Prof. Dr. Isabella Heuser (Berlin)
Prof. Dr. Sigismund Huck (Wien, Österreich)
Prof. Dr. Mark Huebener (Martinsried)
Prof. Dr. Reinhard Jahn (Göttingen)
Prof. Dr. Sabine Kastner (Princeton, USA)
Prof. Dr. Frank Kirchhoff (Homburg)
Prof. Dr. Christian Klaebmt (Münster)
Prof. Dr. Thomas Klockgether (Bonn)
Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)
Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

Prof. Dr. Arthur Konnerth (München)
Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)
Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg)
Prof. Dr. Trese Leinders-Zufall (Homburg)
Prof. Dr. Wolfgang Loescher (Hannover)
Prof. Dr. Sigrid Loewel (Göttingen)
Prof. Dr. Michael Madeja (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Bochum)
Ph. D. Thomas Moeller (Paramus, USA)
Prof. Dr. Ulrike Mueller (Heidelberg)
Prof. Dr. Thomas Munte (Lübeck)
Prof. Dr. Roger Nitsch (Zürich, Schweiz)
Prof. Dr. Christian Pape (Münster)
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflueger (Berlin)
Prof. Dr. Josef Rauschecker (Washington, USA)
Prof. Dr. Christine Rose (Düsseldorf)
Prof. Dr. Susanne Schoch-McGovern (Bonn)
Prof. Dr. Rainer Schwarting (Marburg)
Prof. Dr. Mikael Simons (Göttingen)
Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)
Prof. Dr. Monika Stengl (Kassel)
Prof. Dr. Christiane Thiel (Oldenburg)
Prof. Dr. Stefan True (Göttingen)
Prof. Dr. Bernd Weber (Bonn)
Prof. Dr. Florentin Woergoetter (Göttingen)

Herstellung: Holger Frey, Tel.: +49 6221/487-8827,
Fax: +49 6221/487-68827, holger.frey@springer.com

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

Anzeigenpreise: Es gelten die Medieninformationen vom 1.11.2014

Satz: Crest Premedia Solutions Pvt. Ltd., Pune, Indien

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg, Printed in Germany

Papierausgabe: ISSN 0947-0875

Bezugspreise: Preis für persönliches Abonnement: Euro 47,- (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und inkl. Versandkosten), Preis für Institute und Unternehmen: Euro 234,50 (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und zzgl. Versandkosten: Deutschland: Euro 25,68, Ausland Euro 29,96). Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraumes gekündigt werden.

Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. erhalten Neuroforum im Rahmen ihrer Mitgliedschaft kostenlos.

Bestellungen oder Rückfragen: Springer Customer Service Center GmbH,
Haberstr. 7, 69126 Heidelberg, Tel.: +49 6221/345-4303, Fax: +49 6221/345-4229,
Leserservice@springer.com, Mo. – Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

Copyright & allgemeine Hinweise: Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags bzw. der Autoren. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet:

TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn

Petra Ehling, Stefan Bittner, Sven G. Meuth und Thomas Budde

Welche Typen von kortikalen GABAergen Neuronen gibt es wirklich?

Jochen Staiger, Martin Möck, Alvar Prönncke und Mirko Witte

Modulation der Funktion von AMPA Rezeptoren durch auxiliäre Proteine

Jakob von Engelhardt und Hannah Monyer

Neuroforum und e-Neuroforum – der nächste Schritt

Seit 2010 sind alle Übersichtsartikel der Druckversion von Neuroforum ebenfalls in englischer Version auf der Springer Link Internetseite von e-Neuroforum verfügbar. Eine aktuelle Analyse des Springerverlags ergab, dass eine große Anzahl von Artikeln international sehr gut wahrgenommen und von der e-Neuroforum Internetseite heruntergeladen werden. Diese Entwicklung und der Wunsch der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft die internationale Sichtbarkeit unserer Zeitschrift zu erhöhen, war Anlass für den NWG-Vorstand und Chefredakteur darüber nachzudenken, e-Neuroforum als ein internationales Review Journal zu etablieren. Um dieses Ziel zu erreichen stellen wir mit dieser Ausgabe von Neuroforum das internationale Editorial Board vor, das aus mehr als 50 renommierten Neurowissenschaftlern besteht und alle wissenschaftlichen Sektionen unserer Gesellschaft abdeckt (siehe Impressum). Wir danken unseren Kollegen für ihre zukünftige Tätigkeit im Editorial Board und in ihrem Engagement, e-Neuroforum in den nächsten Jahren als Review Journal mit internationaler Sichtbarkeit und hoher Reputation zu positionieren.

Wie bereits in der Vergangenheit, so sollen auch zukünftig jährlich 4 Ausgaben von e-Neuroforum mit jeweils 3–5 Übersichtsartikeln publiziert werden. Einmal jährlich wird wie bisher ein Themenheft unter der Leitung eines Gast-Editors veröffentlicht. Zukünftig sollen weitere Materialien, wie z. B. Filme, kostenlos auf der Internetseite von e-Neuroforum verfügbar sein.

Beginnend mit dieser Ausgabe wird Neuroforum vom Springer Verlag produziert und erscheint in einem neuen

Format. Neuroforum wird sich inhaltlich jedoch nicht ändern und auch zukünftig neben den Übersichtsartikeln wichtige Informationen für die NWG-Mitglieder enthalten.

Wir hoffen, dass Sie, die Leser und möglichen Autoren von zukünftigen Neuroforum-Artikeln, uns bei diesem nächsten Schritt in der Entwicklung unseres Journals unterstützen werden.

Mit freundlichen Grüßen



Heiko J. Luhmann

Editor-in-Chief Neuroforum



Helmut Kettenmann

NWG-Präsident

Schalllokalisierung mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht?

Einleitung

Es gibt nur wenige Beispiele für neuronale Strukturen, bei denen das Zusammenspiel von der Biophysik einzelner Neurone, der Anatomie von Mikroschaltkreisen und der Hirnfunktion in großen Teilen bekannt sind. Die meisten dieser Beispiele finden sich in sensorischen Arealen wie der Retina, wo etwa das Antwortverhalten von ON- und OFF- Bipolarzellen über die speziellen Kanaleigenschaften erklärt werden kann, und auch relativ klare Vorstellungen vorhanden sind, wie Ganglion-Zellen Eingänge von Bipolarzellen verarbeiten und aus eben diesen Erkenntnissen Aspekte der visuellen Wahrnehmung erklärt werden können [3].

Ein weiteres Beispiel für ein weitgehendes mechanistisches Verständnis der Funktion eines neuronalen Schaltkreises scheinen die binauralen Koinzidenzdetektorneurone in der medialen oberen Olive (von Säugern) bzw. der Nucleus laminaris (von Vögeln und Reptilien) zu sein, die ein neuronales Abbild des akustischen Raumes anhand ihrer Sensitivität für interaurale Zeitdifferenzen (ITDs) generieren. Fast jedes Lehrbuch zur Neurobiologie greift auf dieses Modellsystem zurück und stellt dies in Verbindung mit dem theoretischen Modell von Jeffress [16] (Abb. 1). Dieser postulierte, dass Koinzidenzdetektorneuronen in einer Reihe entlang einlaufender Axone angeordnet sind und die geometrische Beziehungen ihrer Nachbarschaft es ihnen er-

möglicht, graduell anwachsende axonale Laufzeitunterschiede zu nutzen. Erhält jede dieser Koinzidenzdetektorzellen Input von beiden Hemisphären (Ohren) mit leicht anderer Kombination von axonalen Längen (und damit Verzögerungen), kann damit eine neuronale Karte erzeugt werden, in der jedes Neuron mit seiner Aktivität eine bestimmten azimuthale Richtung (ITD) encodiert. Das Modell von Jeffress ist einfach und verführerisch mächtig, da es alle algorithmischen Probleme der azimuthalen Lokalisation löst: i) Die Jeffresssche Idee bietet sowohl Mechanismus (neuronale Koinzidenzdetektion und axonale Verzögerung) als auch einen leicht lesbaren Code (eine systematische neuronale Raumkarte, die sogenannte „labeled line“). ii) Der Code ist invariant gegenüber allen offensichtlichen akustischen Parametern (Lautstärke, Frequenz). iii) Das Jeffress – Modell liefert klare experimentell überprüfbare Vorhersagen. Letzteres wird in den Lehrbüchern meist nicht erwähnt, denn wenngleich es bei Vögeln klare Evidenzen für Elemente des Jeffress – Modells, wie eine topografische Raumkarte [43] und gestaffelte axonale Verzögerungen [30] gibt, wurden bei Säugern bislang die meisten dieser Vorhersagen nicht bestätigt oder sogar falsifiziert.

Modelle sind aber insbesondere hilfreich, wenn manche ihrer Vorhersagen nicht zutreffen. Gerade die Diskrepanz zwischen den Vorhersagen des Jeffress – Modells und experimenteller Daten haben in den letzten Jahren (und Jahrzeh-

ten) eine Reihe von neuen Hypothesen generiert, die weit über den speziellen neuronalen Schaltkreis hinaus interessant sind und zu neuen grundsätzlichen Erkenntnissen geführt haben. In diesem Aufsatz werden wir anhand des Schaltkreises der Säugetiere aufzeigen, welche Befunde dem Jeffress – Modell widersprechen, welche Alternativvorschläge dazu diskutiert werden, in wieweit diese Ideen experimentell überprüft und bestätigt wurden.

Der Schaltkreis der binauralen Koinzidenzdetektion bei Säugern

Zunächst sollen die anatomischen Grundlagen beschrieben werden (Abb. 2), denn bereits hier gibt es mittlerweile wenig Zweifel, dass sie dem von Jeffress postulierten Schaltkreis nicht entsprechen.

Die Koinzidenzdetektorneurone der Säuger liegen im sogenannten oberen Olivenkomplex, einer Ansammlung von Neuronengruppen der aufsteigenden Hörbahn im Stammhirn der Säuger. Bei den Säugerarten, die gut tiefe Frequenzen (< 2000 Hz) hören können, ist dort in transversalen Hirnschnitten ein Zellband mit bipolaren Neuronen unübersehbar. Einer ihrer Dendriten weist nach medial, der andere nach lateral. Diese Neurone bilden die mediale obere Olive (MSO), in

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

denen ITDs auf Einzelzellebene mit einer Präzision von ca. 30 µs aufgelöst werden. Hierzu weisen sie sehr spezifische biophysikalische Eigenschaften auf, die weiter unten beschrieben werden. MSO – Zellen erhalten zwei Arten von direkten synaptischen, und mindestens einen modulierenden Eingang. Die weitläufig bekannten erregenden Eingänge erhält sie durch die Axone der spherical bushy cells, glutamatergen Neuronen im ventralen Nucleus cochlearis (VCN). Im ipsilateralen VCN liegende spherical bushy cells projizieren auf die ihnen zugewandten lateralen, contralateral liegende spherical bushy cells auf die ebenfalls ihnen zugewandten medialen Dendriten der MSO – Neurone. 3D-Rekonstruktionen einzelner dieser Axone z. B. in der Katze ergaben, dass hier keine systematischen axonalen Verzögerungsketten vorhanden sind [17]. Nur wenige der Projektionen der spherical bushy cells enden synaptisch auf den MSO – Zellkörpern. Diese sind überwiegend von im Jeffress – Modell nicht vorgesehenen hemmenden, glyzinergen synap-

tischen Eingängen besetzt [18], die sie von Neuronen des lateralen und des medialen Trapezkörperkerns erhalten (LNTB bzw. MNTB). Da der LNTB von globular bushy cells des ipsilateralen, der MNTB von denen des contralateralen VCN innerviert wird, erhält somit jedes MSO – Neuron nicht nur erregende, sondern auch hemmende Eingänge von beiden Seiten. Die globular bushy cells, deren Axone und Synapsen, wie auch die nachgeschalteten Neurone in MNTB und LNTB zeigen auffällige strukturell-anatomischen Anpassungen für besonders schnelle und zeitlich präzise Weiterleitung von Aktionspotenzialen und synaptische Übertragung [7, 41]. Besonders bekannt ist die Heldsche Bechersynapse (Calyx of Held) im MNTB, die eine 1:1 Umschaltung ihres erregenden (glutamatergen) Einganges in einen hemmendem (glyzinergen) Ausgang ermöglicht. Das exakte Zusammenspiel der vier Gruppen von synaptischen MSO – Eingängen ist seit zwei Jahrzehnten Gegenstand einer sehr kontrovers geführten Debatte [4, 33, 36].

Erst kürzlich beschrieben wurden zusätzliche GABAerge Eingänge in die MSO, die aus einer di-synaptischen Rückkoppelungsschleife kommen [42]. MSO-Neurone projizieren nicht nur als Teil der aufsteigenden Hörbahn ins Mittelhirn, sondern senden Kollateralen in eine GABAerge, benachbarte Neuronengruppe, den oberen paraolivären Kern (SPN). GABAerge Projektionen des SPN ziehen dann zurück in die MSO, wo sie präsynaptische GABA-B-Rezeptoren aktivieren. Diese reduzieren den Transmitterausstoß sowohl der erregenden, als auch der hemmenden MSO-Eingänge. Diese negative Rückkoppelungsschleife führt zu einer relativen Reduktion des MSO-Outputs, wenn diese bereits vorher aktiv war.

Charakteristische Phasen

Auf der physiologischen Seite gibt es eine zentrale Größe, die das Jeffress – Modell infrage stellt, die charakteristische Phase (CP). Sie beschreibt, grob gesagt, die frequenzabhängige Abweichung von der



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

Excellent Customer Service is Part of Every Instrument We Sell

If, for any reason, you are not completely satisfied with your purchase you may return it for a full refund. You deserve the best instruments, the most competitive prices, and you should always be satisfied with your purchase.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™
Visit us at finescience.de or call ++49 (0) 6221 905050

axonalen Laufzeit. Dass Jeffress – Modell sagt voraus, dass das Feuern des Koinzidenzdetektorneurons ausschließlich von der axonalen Laufzeitdifferenz der Zelle zum rechten und linken Innenohr bestimmt ist. Eine Laufzeitdifferenz ist aber eine frequenzunabhängige Größe und demnach muss die ITD, bei der eine Zelle feuert, immer dieselbe sein, unabhängig von der Frequenz des Stimulus. Bislang zeigen aber alle physiologische Messungen bei Säugetieren [34, 46], dass die sogenannte Beste ITD, bei der die Koinzidenzdetektorzelle die höchste Feuerrate zeigt, frequenzabhängig ist und zwar ungefähr nach dem Zusammenhang: Beste ITD = CP/Frequenz + CD.

Die Konstante CD heißt hierbei charakteristische Verzögerung (Characteristic Delay) und entspricht dem frequenzunabhängigen Anteil des Laufzeitunterschieds (■ **Abb. 3**). Die Verteilung der CPs variiert von Spezies zu Spezies, ist aber immer so breit, dass man sie nicht durch eine reine Messungenauigkeit erklären kann. Bei der Wüstenrennmaus zum Beispiel sind die CPs nahezu gleichverteilt zwischen $-1/4$ und $1/4$ Zyklen [34].

Wenn es nun aber die CPs gibt, wie kommen sie zustande? Was bedeuten sie? Werden sie gelernt? Sind sie plastisch? Was ist ihr evolutiver Ursprung? Die Antworten auf alle diese Fragen sind, trotz vieler spannender Erklärungsansätze und einer Fülle von exzellenten Daten, nach heutigem Stand nicht vollständig und zweifelsfrei bekannt und in diesem Sinne ist die binaurale Koinzidenzdetektion eine offene und weitgehend umstrittene neurobiologische Fragestellung. Im Gegensatz zu anderen neuronalen Mikroschaltkreisen ist allerdings die funktionale Relevanz des binauralen neuronalen Schaltkreises völlig unbestritten (die Verarbeitung von ITDs), und deshalb ist dieser ein hervorragendes Modellsystem, um alle Ebenen neurowissenschaftlicher Forschung zu verknüpfen, von der Psychophysik über zelluläre Fragen bis hin zur Evolution. In der Folge wollen wir zusammenfassen, was unserer Meinung nach gezeigt wurde, und welche offenen Hypothesen es gibt.

Neuroforum 2015 · 21:2–11 DOI 10.1007/s12269-015-0002-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Leibold · B. Grothe

Schalllokalisation mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht?

Zusammenfassung

Das Jeffress – Modell für die Berechnung und neuronale Repräsentation interauraler Zeitdifferenzen (ITDs) ist eines der bekanntesten theoretischen Modelle eines neuronalen Schaltkreises. In Archosauriern (Vögel und Reptilien) scheinen sich auch in der Tat einige Vorhersagen von Jeffress aus 1948 zu bestätigen, wie die topografische Raumkarte und axonale Verzögerungskaskaden. In Säugern sind allerdings die meisten Vorhersagen nicht bestätigt oder sogar widerlegt worden. Dies führte zu einem gegenwärtig andauernden Wettstreit alternativer Modelle und Hypothesen. Insbesondere die Rolle der direkten inhibitorischen Eingänge zu den binauralen Koinzidenzdetektorneuronen der medialen obe-

ren Olive (MSO) wird kontrovers diskutiert. Im vorliegenden Aufsatz fassen wir den gegenwärtigen Wissensstand zusammen und benennen die, unserer Meinung nach essenziellsten Lücken, die einem grundlegenden Verständnis des neuronalen Mikroschaltkreises bei Säugern noch entgegen stehen. Eine Klärung dieser Fragen verlangt einen integrativen Forschungsansatz der alle neurowissenschaftlichen Ebenen von der Zellbiophysik über das Verhalten bis hin zur Evolution umfasst.

Schlüsselwörter

Schalllokalisation · Mediale obere Olive · Binaurales Hören · Auditorischer Hirnstamm

Sound localisation with microsecond precision in mammals: what is it we do not understand?

Abstract

The Jeffress model for the computation and encoding of interaural time differences (ITDs) is one of the most widely known theoretical models of a neuronal microcircuit. In archosaurs (birds and reptiles) several features envisioned by Jeffress in 1948 seem to be implemented, like a topographic map of space and axonal delay lines. In mammals, however, most of the model predictions could not be verified or have been disproved. This led to an ongoing competition of alternative models and hypothesis, which is not settled by far. Particularly the role of the feed-forward inhibitory inputs to the binaural coinci-

dence detector neurons in the medial superior olive (MSO) remains a matter of debate. In this paper we review the present state of the field and indicate what in our opinion are the most important gaps in understanding of the mammalian circuitry. Approaching these issues requires integrating all levels of neuroscience from cellular biophysics to behavior and even evolution.

Keywords

Sound localization · Medial superior olive · Binaural hearing · Auditory brainstem

Problemfeld: Neuronale Repräsentation

Aufgrund des, dem Jeffress – Modell widersprechenden experimentellen Befundes relevanter charakteristischer Phasen, werden aktuell zwei unterschiedliche Ideen diskutiert, wie die azimutale Position einer Schallquelle alternativ zu einem „Labeled line code“ neuronal repräsentiert sein könnte. Die historisch ältere Idee war ein hemisphärischer Differenzcode [29, 40] in dem die (eventuell normierte) Differenz der gesamten neuronalen Aktivitäten der MSO

beider Hemisphären in einer mathematisch ein-eindeutigen Beziehung zur ITD steht und damit eine vollständige neuronale Darstellung des Stimulusortes realisiert (■ **Abb. 4**). Die zweite Idee ist ein Populationsmustercode [6, 9], in dem der Populationsvektor der Feuerraten aller MSO – Zellen eine hochdimensionale Signatur der ITD enthält, die über Mustererkennungsalgorithmen ausgelesen werden kann. Offensichtlich ist der hemisphärische Differenzcode ein Spezialfall eines Populationsmustercodes.

Im Weiteren sollen beide Ideen im Detail dargestellt und diskutiert werden.

i) Hemisphärisches Differenzmodell (2-Kanal-Modell)

Interessanterweise gehen die Ursprünge dieses Modells auf eine Zeit vor der Publikation des Jeffress – Modells zurück. So schlug von Bekesy in seiner fundamentalen Arbeit „Zur Theorie des Hörens; über das Richtungshören bei einer Zeitdifferenz oder Lautstärkenungleichheit der beiderseitigen Schallwirkungen“ bereits 1930 vor, dass die psychophysikalisch gemessene verbesserte Winkelauflösung bei 0 Grad (vorne) dadurch erklärt werden könnte, dass in diesem Winkelbereich die meisten Neurone ihren Aktivitätszustand verändern, was bedeutet, dass dort die meisten Neurone am sensitivsten auf ITD-Änderungen reagieren sollten und nicht ihre maximal Feuerrate haben können. Diese Ideen wurden erst Anfang der 0er Jahre dieses Jahrhunderts wiederbelebt, als McAlpine et al. [29] beim Meerschweinchen zeigen konnten, dass die meisten ITD-sensitiven Zellen im Mittelhirn ihre maximale Feuerrate außerhalb des durch den Kopfdurchmesser vorgegebene

ne „physiologischen“ ITD – Intervalls zu haben scheinen (auf der contralateralen Seite), statt dessen aber die größten Ratenänderungen der Einzelzellen um null Grad erfolgen. Ähnliche Daten gab es zuvor schon von der Katze und beinahe zeitgleich von der Wüstenrennmaus [4, 46]. Ein unmittelbar offensichtlicher Kritikpunkt des hemisphärischen Differenzcodes folgt aus der Periodizität der ITD-selektiven Antworten: Bei einer Reinton-Stimulation mit Frequenz f kann die Zelle offenbar nicht zwischen ITDs unterscheiden, die um Vielfaches der Periode $1/f$ auseinander liegen. Ähnliches gilt auch näherungsweise bei durch die cochleare Filterung erzeugtem Bandpassrauschen. Wenn nun die Periodizität $1/f$ in den Bereich des physiologischen ITD-Intervalls kommt, werden die Antwortkurven nicht-monoton und die Eineindeutigkeit zwischen ITD und Feuerraten-Differenz zerbricht (Abb. 4). Dies geschieht offenbar in besonderem Maße bei großen Kopfdurchmessern (großem physiologischem ITD – Intervall; 250 μ s bei der Wüstenrennmaus, 500 μ s bei der

Katze, 1,4 ms beim Menschen) und hohen Frequenzen. Damit bietet das einfache hemisphärische Differenzmodell nur eine Option für kleine Säugetiere mit Tieffrequenz-Hören wie zum Beispiel Wüstenrennmäuse. Wenn man Überlegungen zur optimalen ITD-Sensitivität auf größere Kopfdurchmesser erweitert, kann man zeigen, dass aus dem hemisphärischen Differenzcode ein mehrkanaliger und/oder komplexerer Code werden muss [9, 13], insbesondere wenn man in die Überlegungen auch die tieffrequenten Neurone der lateralen oberen Olive (LSO) mit CPs $> 0,25$ mit aufnimmt (Abb. 4).

ii) Populationsmustermodell

Die Grundidee beim Populationsmustermodell ist zunächst keine Annahmen zu machen, wie die Aktivität der Zellen beider Hirnhemisphären ausgelesen wird, sondern mithilfe von Mustererkennungsalgorithmen ein Netzwerk zu trainieren, das in der Lage ist, die ITD-spezifischen Spuren zu erkennen und auszulesen [6, 9, 26]. Tatsächlich gibt es schon länger so-



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Tetrodes

Heptodes



100 μ m

Microdrive Systems

Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

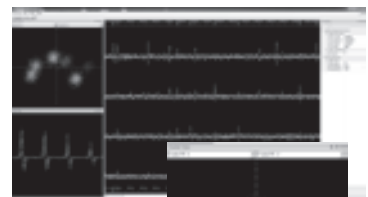
Power Supplies

Computer Control

Complete Solutions!

200 μ m

Thomas Spike Sorter



NEW!

easy to use offline spike sorting software for classifying action potentials previously collected with electrodes, stereotrodes, tetrodes, etc.

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

www.ThomasRECORDING.com

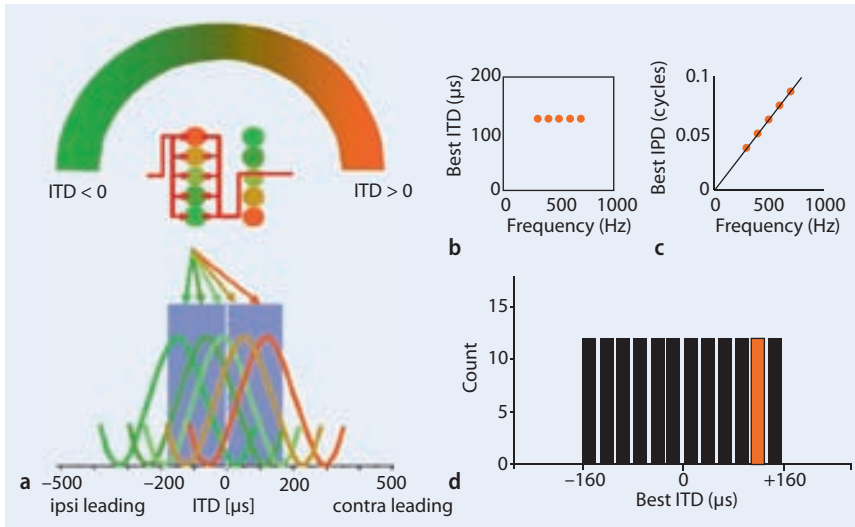


Abb. 1 ▲ Das Jeffress-Modell und seine Vorhersagen. (a oben): Der Jeffresssche Schaltkreis besteht aus Koinzidenzdetektorneuronen (farbige Kreise) die über Axone (rot) vom linken und rechten Innenohr getrieben werden. Sie sind dabei so entlang der Axone angeordnet, dass die binauralen Laufzeitdifferenzen (ITDs) räumlich angeordnet werden (Farbskala von grün bis orange). (a unten) Die Laufzeitdifferenz zwischen den Eingängen von beiden Ohren bestimmt, zu welcher ITD eine Zelle maximal feuert. So feuert z. B. die orange Zelle maximal bei einer besten ITD von 120 μs (senkrechte Linie). (b) Die beste ITD einer Zelle ist im Jeffress-Modell unabhängig von der Stimulusfrequenz, da sie ausschließlich über eine axonal zeitliche Verzögerung realisiert wird. (c) Das Produkt aus bester ITD und Stimulusfrequenz heißt beste interaurale Phasendifferenz (best IPD) und liegt auf einer Ursprungsgerade als Funktion der Frequenz. Die Steigung dieser Gerade entspricht der besten ITD. (d) Das Jeffress-Modell sagt vorher, dass alle ITDs im physiologischen Bereich (blauer Balken in A; hier $\pm 160 \mu\text{s}$) gleichmäßig vertreten sein sollten, da jede Zelle mit ihrer Aktivität genau eine ITD repräsentiert. © Mit freundlicher Genehmigung von Benedikt Grothe (A) und Christian Leibold (B-D).

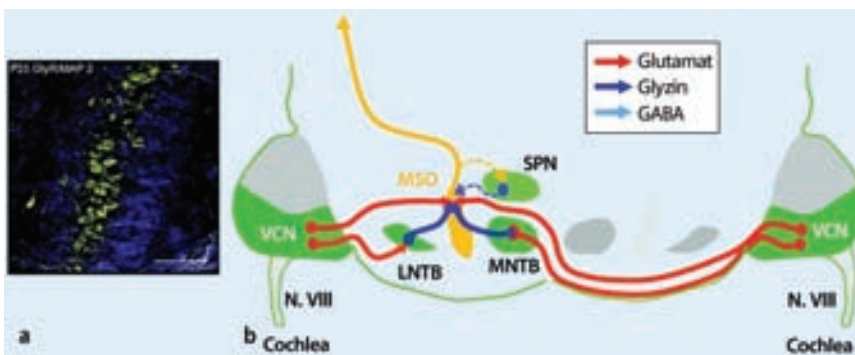


Abb. 2 ▲ Der neuronale Mikroschaltkreis. (a) Die MSO besteht aus einem Band bipolarer Neurone mit einer großen Dichte glyzinerge Rezeptoren (gelbe Färbung) auf dem Soma (aus [18]). (b) Die MSO (gelb) erhält vier Eingänge aus der aufsteigenden Hörbahn, zwei glutamaterge (rot) von den spherical bushy cells des ventralen cochlearen Nucleus (VCN, grün) und zwei glyzinerge (blau) vom LNTB (ipsilateral) und MNTB (contralateral). Sowohl LNT als auch MNTB werden glutamaterg über die globular bushy cells aus dem VCN getrieben. Zusätzlich erhalten MSO - Neurone einen rückgekoppelten modulatorischen Eingang aus dem SPN, der auf präsynaptische GABA-B-Rezeptoren wirkt. © Mit freundlicher Genehmigung von Benedikt Grothe.

gar Indizien für ein raum-positionsabhängiges zeitliches Aktivitätsmuster [20, 21, 31], wie auch umgekehrt die Struktur des Schalles die räumliche Selektivität einzelner Zellen beeinflusst [10]. Das elegante an diesem Ansatz ist, dass die Variabilität der Einzelzellen (unterschiedliche

Beste ITDs) die Qualität des Populationscodes dabei sogar unterstützt und insbesondere das Problem der Nicht-Monotonie der hemisphärischen Aktivitäten bei großem Kopfdurchmesser und höheren Frequenzen löst. Ein Nachteil dieser Idee ist jedoch, dass der eigentliche Code sehr

abstrakt bleibt und dadurch wenig Ein-sichten liefert, wie nachgeschaltete Struk-turen damit umgehen könnten. Auch ist das Populationsmustermodell letzt-endlich so allgemein, dass es alle möglichen Codes beinhaltet (auch das hemis-phärische Differenzmodell). Es ist somit eigentlich nicht falsifizierbar und damit, zumindest in voller Allgemeinheit, theo-retisch wie experimentell schwer greifbar.

Ein generelles Problem bei der Eva-luation von Codierungstheorien ist es, dass die Zielfunktion, der ein Code an-gepasst ist, in der Regel unbekannt ist. Selbst in einem so offensichtlichen Fall wie der akustischen Azimuth-Schätzung muss eine Minimierung des Ortungsfeh-lers nicht das wichtigste Ziel sein. Viel-mehr kann auch die Quelltrennung oder die Ortungsgeschwindigkeit relevant sein, oder die (wie auch immer geartete) „Les-barkeit“ des Codes für nachgeschaltete Areale, die flexible und kontextabhängig die räumliche Information nutzen [22].

Problemfeld: Psychophysik

Ein weiterer Hinweis der dem klassischen Jeffress – Code widerspricht, rührt aus psychophysikalischen Adaptionsexpe-rierten [8, 42, 45]. Die Grundidee bei diesen Studien ist, dass in einem spärli-chen Code, wie der Jeffressschen labelled line, in dem Neurone für nur wenige Stim-ulus-Orte codieren, einen lang anhan-tenden Schall aus einer Richtung nur die-se wenigen Neurone adaptiert und deren Erregbarkeit kurzfristig für darauffolgen-de Stimuli reduziert. Die Wahrnehmung von Schallen aus weit entfernten Richtun-gen sollten demnach, falls die Repräsen-tation spärlich ist, wenig von vorausgehen-den Adapterschallen betroffen sein. Im Gegensatz dazu zeigen alle Experimen-te (und entsprechende neurophysiologi-sche Messungen), dass es starke Einflüsse von Adaptern über eine Hemisphäre und sogar darüber hinaus gibt. Da MSO – Neurone bevorzugt auf Schallquellen in der contralateralen Hemisphäre antwor-ten, führen Stimuli in der contralateralen Hemisphäre zu einer geringeren Ant-wort auf Stimuli, die innerhalb weniger 100 ms bis wenige Sekunden später in der selben Hemisphäre auftreten. Dies führt bei menschlichen Probanden zu vorher-

sagbaren Fehlern bei der Lokalisation nachlaufender Schalle [42], was mechanistisch mit der Rückkopplung aus dem SPN verstanden werden kann. In wie weit die gefundenen Adaptionseffekte die unterschiedlichen nicht-spärlichen Codierungsmodelle eingrenzen, ist bislang nicht untersucht.

Problemfeld: Zellphysiologie und Mikro-Schaltkreis

Die psychophysisch gemessene zeitliche Auflösung der binauralen Koinzidenzdetektion beträgt etwa zehn μs „just noticeable difference in ITD“. Dieser Wert ist etwa derselbe in Menschen und Wüstenrennmäusen [15, 25, 32]. Der geometrische Abstand der Ohren, der bei der Wüstenrennmaus sehr viel kleiner ist, erklärt demnach wahrscheinlich den Großteil der Spezies-Unterschiede in der Genauigkeit der Azimutalortung in Winkelgraden, und nicht der unterliegende neuronale Mechanismus.

MSO – Neurone haben aufgrund ihrer enormen zeitlichen Präzisionsan-

forderungen sehr besondere Eigenschaften. Um Koinzidenzen auf dieser Mikrosekundenzeitskala detektieren zu können, muss das zelluläre zeitliche Gedächtnis (d. h. die Membranzeitkonstante) ungewöhnlich kurz sein. In der Tat misst man bei adulten MSO-Zellen *in vitro* Zeitkonstanten von nur etwa 300 μs (entsprechend einem Eingangswiderstand von fünf Mega Ohm und darunter) [5, 38]. Die dazu nötigen hohen Membran-Leitfähigkeiten rühren von der Expression mindestens zweier im Ruhezustand teilweise offener Kanäle her, dem HCN1 – Kanal [1, 19] und einem schnellen Kalium (Kv1) – Kanal [28, 44]. Die Expression dieser Kanäle erhöht sich während der Ontogenese und parallel dazu nimmt der Eingangswiderstand drastisch ab (von etwa 40 Mega Ohm bei P14 auf besagte fünf Mega Ohm bei P60) [38]. Die daraus erwachsende „Schnelligkeit“ der Neurone bringt aber auch das Problem mit sich, dass diese weniger erregbar werden, und so ist es nicht verwunderlich, dass die Aktionspotenziale der MSO-Zellen im Soma in der Amplitude kaum von synapti-

schon Potenzialen unterschieden werden können. Die Nachhyperpolarisation, die einem Aktionspotenzial folgt, ist oft sogar der verlässlichste Indikator für eine überschwellige Erregung [5]. Die starken synaptischen Leitfähigkeiten erschweren die Aktionspotenzial-Generierung zusätzlich. Dies wirft die Frage auf, wie MSO-Axone überhaupt Aktionspotenziale generieren können. Eine theoretische Studie [23] zeigt, dass dies durchaus möglich ist, aber wahrscheinlich in sehr weiter Entfernung vom Soma passiert (am ersten oder sogar zweiten Ranvierschen Schnürring). Eine experimentelle Überprüfung dieser Vorhersage fehlt bislang. Diese Überlegungen legen nahe, dass sich die extrazellulären Feuerraten-Messungen *in vivo* nicht somatische Aktivierung widerspiegeln, sondern von axonalen Strömen her rühren (siehe auch Yin und Chan [46]).

Eine weitere, besonders kontrovers geführte Frage ist, in wieweit zelluläre Prozesse zu den charakteristischen Phasen und Verzögerungen beitragen können. Im Prinzip ist es vorstellbar, dass die Zellen an sich asymmetrisch sind, d. h., dass die



Visit us and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive, microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, including Neurolucida®360, our new software that will change the way you trace neurons from image stacks.

Neurolucida® > Neuroanatomical Analysis

Stereo Investigator® > Unbiased Stereology

Neurolucida® 360 > Automated Neuron Tracing

Biolumucida® > Manage and Share Large Microscope Images



MicroBrightField Europe e.K.

web www.mbfioscience.com | email info@mbfioscience.com | phone +49 (0)391 732 6989

Providing solutions to neuroscience researchers for over 25 years

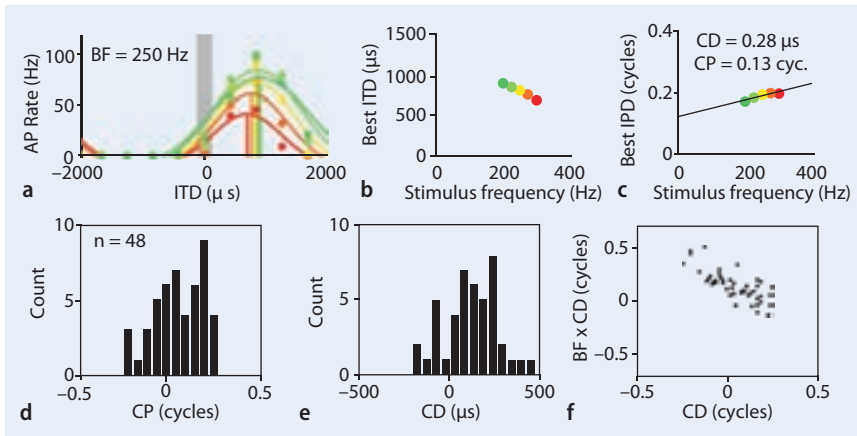


Abb. 3 ▲ Charakteristische Phasen, charakteristische Verzögerungen. (a) Feuerraten einer MSO-Beispiel-Zelle aus der Wüstenrennmaus (Gerbil) als Funktion der ITD für unterschiedliche Frequenzen (Farben) eines Reinton-Stimulus. (b) Im Gegensatz zur Jeffressschen Vorhersage (■ Abb. 1) variiert die beste ITD (senkrechte Linien in a) mit der Stimulusfrequenz. (c) Die beste IPD als Funktion der Frequenz liegt auf einer Geraden, die nicht durch den Ursprung läuft. Die Geradensteigung hat den Namen charakteristische Verzögerung (CD), der y-Achsenabschnitt hat den Namen charakteristische Phase (CP) und ist im Allgemeinen von 0 verschieden. (d, e) Verteilung der CPs und CDs in einer Population von 48 MSO-Zellen aus Pecka et al. [34]. (f) CPs und CDs sind negativ korreliert, was einen Bias der besten ITDs in Richtung contralateral-führenden (positiven) ITDs reflektiert. Um Zellen mit unterschiedlicher Bestfrequenz (BF) besser vergleichen zu können, wurden hier die CDs mit der Bestfrequenz der Zelle skaliert. Alle Graphen beruhen auf Daten von Michael Pecka – aus Pecka et al. [34]. © Mit freundlicher Genehmigung von Christian Leibold.

beiden Dendriten, die ipsi- bzw. contralaterale Eingänge aufnehmen, diese unterschiedlich verarbeiten, sei es aufgrund morphologischer (z. B. Dendritenlängen) oder physiologischer Unterschiede (z. B. unterschiedliche Kanalverteilungen). Bislang sind derartige systematische Asymmetrien der MSO-Neurone aber nicht gefunden worden. Insbesondere nicht für die dendritische Anatomie [35]. So scheint es plausibel anzunehmen, dass die synaptischen Eingänge der MSO-Zellen (also der Mikroschaltkreis) asymmetrisch sind.

Bereits früh postulierte Schroeder [37], dass charakteristische Phasen durch einen Stereausis-Effekt zustande kommen können, indem die Eingänge vom contralateralen Ohr von einem leicht unterschiedlichen Ort der Cochlea stammen als die Eingänge vom ipsilateralen Ohr. Die unterschiedlichen cochlearen Orte entsprächen unterschiedlichen Phasen der cochlearen Wanderwelle, und deren Differenz wäre dann die charakteristische Phase. Es ist für die Einzelzelle sogar sehr wahrscheinlich, dass die beidseitigen Eingänge in ihrer charakteristischen Frequenz (cochlearen Ort) leicht variieren und dadurch zu den charakteristischen Phasen beitragen. Das Stereausis-Modell

verlangt jedoch darüber hinaus, dass es einen systematischen binauralen Frequenz-Unterschied geben muss, um den *in vivo* über alle untersuchten Säugerarten beobachteten contralateralen Bias der besten ITDs erklären zu können. Experimentelle Evidenzen für eine derartige systematische Verschiebung existieren nicht. Auch ist es schwierig, wenn nicht gar unmöglich, auf Einzelzellebene Unterschiede in der charakteristischen Frequenz der Eingänge zu kartieren. Umfangreichere Analysen von vielen MSO-Zellen in ein und derselben Tierart ergaben jedoch keinerlei diesbezügliche Hinweise (z. B. Pecka et al. [34]). Das Stereausis-Modell wird uns somit noch lange als eine experimentell schwer greifbare, aber dennoch auf Einzelzellebenen nicht un-plausible mögliche Erklärung eines Teils der charakteristischen Phasen erhalten bleiben.

Ein zweites Modell, das den Ursprung der charakteristischen Phasen wie auch den contralateralen Aktivitäts-Bias über eine Mikroschaltkreis-Asymmetrie erklärt, stützt sich auf schnelle Phasengekoppelte Inhibition. Wie oben bereits erläutert, erhalten MSO-Zellen neben den beiden erregenden Afferenzen vom linken und rechten Ohr auch zwei glyziner-

ge, inhibitorisch Eingänge. *In vivo* zeigte sich, dass eine Blockade der glyzineren Inhibition die ITD der maximalen Erregung von der contralateralen Seite in Richtung Mittellinie (Null Grad Azimuth) schiebt und damit, dass diese Inhibition in den zeitlichen Koinzidenzmechanismus eingreift [4]. *In vitro* findet man synaptische inhibitorische Ströme in der MSO mit Zeitkonstanten von ein bis zwei Millisekunden [5, 27]. Dies ist zwar langsamer als die exzitatorischen Ströme, aber immer noch in einem Bereich, der Frequenzen unter 1 kHz auflösen bzw. die ITD-Präferenz von MSO-Neuronen verschieben kann [33]. Vom ipsilateralen Ohr her führt der inhibitorische Pfad zur MSO über den LNTB, vom contralateralen Ohr über den MNTB. Ein Asymmetrie dieser beiden inhibitorischen Eingänge in Latenz und Amplitude muss auf der Einzelzellebene im Normalfall eine charakteristische Phase und eine charakteristische Verzögerung erzeugen [24]. Dennoch bleibt die Idee, dass schnelle glyzinerge Inhibition eine wesentliche Rolle bei der Koinzidenzdetektion spielen, umstritten [14]. Ein wesentliches Gegenargument ist, dass die Inhibition die gemessenen charakteristischen Verzögerung bei hohen Frequenzen (800 bis 1500 Hz) aufgrund der langsameren synaptischen Kinetik nicht vollständig erklären kann [24, 33, 36] und deshalb weitere Mechanismen notwendig sind. Saubere Messungen der synaptischen Ströme *in vivo* sind jedoch bislang aus technischen und anatomischen Gründen nicht möglich, so dass diese Frage weiterhin einer finalen experimentellen Überprüfung harret. So bleibt festzuhalten, dass für Frequenzen um 500 Hz das Inhibitionsmodell den experimentell gemessenen Bereich an ITD-Antworten vollständig abdeckt [24, 33].

Unserer Meinung nach sind alle (gezeigten und noch nicht gezeigten) zellulären und anatomischen Asymmetrien in der Lage, zu den charakteristischen Phasen und charakteristischen Verzögerungen bei Säugern beizutragen, nicht zuletzt auch Jeffresssche axonale Verzögerungen (wenn auch nicht als topografische labelled lines). Die direkte Inhibition hat dabei aber die besondere Rolle, dass a) ihr Einfluss experimentell gezeigt ist [4] und b) sie einen effizienten Mechanismus der

plastischen Regulation darstellt [39], was man von cochlearen Innervationsmustern (bei der Stereausis) und auch zellulär-anatomischen Asymmetrien plausibel nicht erwarten kann. Plastizitätsmechanismen der Inhibition erscheinen dagegen in der Lage zu sein, kurzfristig die ITD-Kodierung der individuellen Zelle zustands- oder historienabhängig anzupassen und den Populationscode dynamisch der Situation entsprechend zu verändern. Warum dies so ist, welchen Zielen eine derartige Adaption folgt, und welche Auswirkungen dies genau auf den neuronalen Code hat, ist bislang offen. Die psychoakustischen Arbeiten von Getzmann [8] werfen die Möglichkeit auf, dass dadurch kurzfristig in der Hemisphäre, in der „die Musik spielt“ die Schallquellen-trennung (nicht die absolute Lokalisation) verbessert werden könnte.

Diskussion aus einem evolutionären Blickwinkel

Ein in der Literatur wie in der aktuellen Fachdiskussion meist nicht aufgelöstes

Problem ist die offensichtliche Diskrepanz zwischen Vögeln und einigen Reptilien einerseits, deren ITD – Verrechnung mit axonalen Verzögerungsketten und die daraus folgende Raumkarten den Ideen Jeffress zu großen Teilen zu entsprechen scheinen, und der Situation bei Säugern andererseits mit der umstrittenen Rolle der Inhibition sowie anderen Kodierungsstrategien. Allerdings werden die Dinge einfacher und klarer, wenn man sie aus einer phylogenetischen Perspektive betrachtet (wie so oft bei biologischen Fragestellungen) [12]. Hier sind zwei Befunde von Bedeutung:

1. Die Fossilien, die gerade für die Entstehung der Säuger und ihre unmittelbare Vorfahren recht umfangreich vorhanden sind, sprechen eine klare Sprache: Die gemeinsamen karbonischen Vorfahren von Vögeln und Säugern hatten keine tympanalen Organe, konnten also keinen Luftschall hören, und es ist schwer vorstellbar, dass ihnen eine so exakt arbeitender Koinzidenzdetektor wie Nucl. lam. oder MSO von Nutzen gewesen wäre. Tatsächlich sind tympanale Ohren erst im

Trias, rund 100 Mio. Jahre nach der Trennung der amniotischen Tetrapodenlinien aufgetreten, also unabhängig bei Reptilien (und deren Vogelnachfahren) einerseits und den frühesten Säugern andererseits. Zudem haben die tympanalen Ohren einen fundamentalen Unterschied: Reptilien und Vögel hatten und haben immer noch nur einen Mittelohrknochen und gekoppelte Mittelohre. Das limitiert den Frequenzbereich, der effektiv übertragen werden kann auf tiefe Frequenzen und erzeugt Interferenzen zwischen den beiden Ohren, was den Effekt von ITDs verstärkt. Zudem waren sie gerade im Trias vergleichsweise größere Tiere, bei denen signifikante ITDs auftraten. Säuger dagegen waren extrem klein (maximale ITDs unter 50µs), hatten entkoppelte Mittelohren (ob von Anfang an, ist nicht ganz klar) und verfügten seit Entstehung des tympanalen Ohrs über drei Mittelohrknochen (die immer noch allenthalben verbreitete Idee, zwei Knochen wären nachträglich hinzugekommen, ist ein nicht plausibler Mythos, der allen fossilen Belegen widerspricht). Das Vorhan-

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



npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

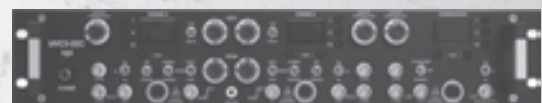
- ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- Burleigh** micromanipulators and mounts
- Campden** vibrating microtomes
- DragonFly** commutators with up to 36 lines
- Lumen Dynamics X-Cite** fluorescence illumination
- Molecular Devices** Axon amplifiers and data acquisition
- NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- Scientifica** micromanipulators, mounts, SliceScope, 2P-Scope
- 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

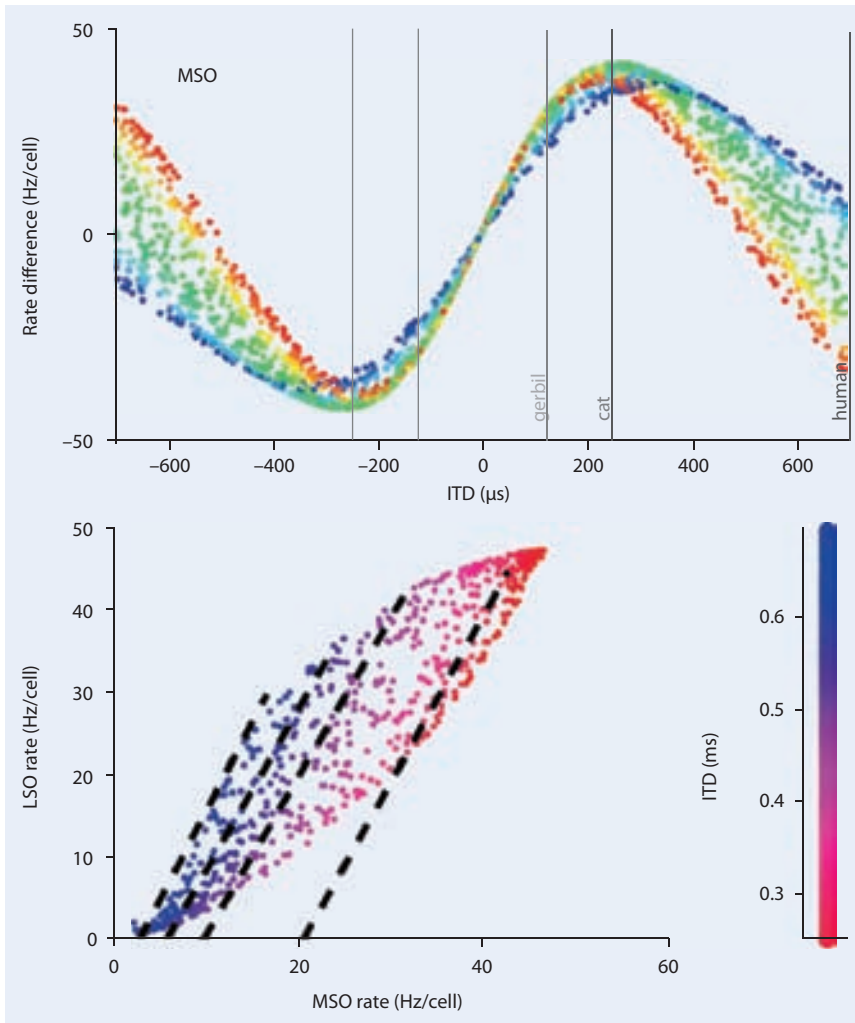


Abb. 4 ▲ Populationscodes für den Ort einer Schallquelle. Oben: Populationsantwort als Funktion der ITD einer simulierten Population von 48 MSO – Zellen mit CPs, CDs und Bestfrequenzen aus **Abb. 3d–3f**. Die Farben entsprechen unterschiedlichen Stimulusfrequenzen (blau 600 Hz, rot 1000 Hz). Aufgetragen ist die Ratendifferenz zwischen der ipsilateralen Population und der (gespiegelten aber sonst identischen) contralateralen Population. Die grauen vertikalen Linien markieren den vom Ohrenabstand bestimmten physiologischen ITD-Bereich. Für ITDs über etwa 250 µs ist der Populationscode nicht mehr eindeutig und nicht mehr frequenzinvariant. Unten: Hypothese zur Populationscodierung von ITDs 250 µs. Aufgetragen ist die Summenfeuerrate aller (ipsilateralen) MSO-Zellen von oben gegen die Summe einer „LSO“-Population mit identischen besten IPDs aber zufälligen CPs > 0,25 Zyklen. Punkte gleicher ITDs (Farben) liegen näherungsweise auf Geraden (gestrichelte schwarze Linien), die von einer auslesenden neuronalen Struktur (z. B. einem Perzeptron) leicht extrahiert werden können. © Mit freundlicher Genehmigung von Christian Leibold.

densein von drei Mittelohrknöchelchen ermöglichte bereits den frühen Säugern ein vergleichbar gutes Hören von hohen Frequenzen. Tatsächlich hören alle terrestrischen Säuger deutlich über 10 kHz und ist der von uns als „Ultraschall“ bezeichnete Frequenzbereich über 20 kHz ein für alle Kleinsäuger und fast alle größeren Säuger bestens hörbarer Bereich.

2. Die Tatsache, dass Reptilien/Vögel stets in einer akustischen „Tiefrequenz-Welt“ lebten, macht sie von ITDs abhän-

gig und deren Repräsentation ist bei diesen meist tagaktiven Tieren von Anfang an bestens als Karte an die visuelle Repräsentation von Raum angepasst. Bei kleinen Säugern spielen dagegen ITDs kaum eine Rolle. Bei hohen Frequenzen ist die Schalllokalisierung viel einfacher, denn der bei hohen Frequenzen auftretende Kopfschatten erzeugt massive interaurale Intensitätsdifferenzen (IID). Diese werden bei allen Säugern durch einen einfachen Subtraktionsmechanismus in der latera-

len oberen Olive (LSO) verrechnet. Spherical bushy cell Exzitation der ipsilateral Seite wird mit der aus der MSO uns nun schon bekannten, glyzinerger Inhibition vom MNTB, getrieben von der kontralateralen Seite verrechnet. Daraus resultiert ein Populationscode, der dem der MSO mehr als nur ähnlich ist. Es ist nicht überraschend, dass er bei den über Jahrmillionen nur kleinen und vermutlich nachtaktiven frühen Säugern nicht 1:1 als labeled-line code an das visuelle System angepasst ist. Sogar die GABAerge Rückkopplung via GABA-B-Rezeptoren ist in der LSO von gleicher Wirkung auf die Populationsantwort, wie wir es oben für die MSO beschrieben haben [12].

Aufgrund der evolutionären Aspekte ist es plausibel anzunehmen, dass ILD-Verrechnung der ursprüngliche Mechanismus der Schalllokalisierung bei Säugern ist und die später aufgrund der größeren Säugerköpfe zusätzlich genutzten ITDs nicht nach völlig neuen, sondern nach gleichen Prinzipien kodiert werden. Zudem liegt mit der LSO und ihren Verschaltungskomponenten, aus denen als Epiphänomen eine, wenn auch nicht ganz so präzise ITD – Sensitivität resultiert, quasi ein Muster für den Bau einer MSO vor (vgl. [11]). Wie MSO und LSO entwicklungsbiologisch und phylogenetisch genau zusammenhängen, bleibt zu klären. Konzeptionell scheinen sie aber mechanistisch sowie bezüglich der Kodierung ähnlich zu funktionieren. Das Verständnis des evolutionären Zusammenhangs beider Kerne wäre somit von grundlegender Bedeutung für das Verständnis der Schalllokalisierung bei Säugern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Leibold
 Computational Neuroscience
 Department Biology II
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Großhaderner Straße 2
 82152 Planegg-Martinsried
 leibold@bio.lmu.de

Prof. Dr. Christian Leibold. studierte Physik an der TU München, wo er bei Leo van Hemmen über theoretische Modelle zur neuronalen Verarbeitung von interauralen Zeitdifferenzen promovierte. Nach einer kurzen Postdocphase in München in der damaligen DFG-Forscherguppe Hörobjekte wechselte er nach Berlin in die Arbeitsgruppen

von Richard Kemper und Dietmar Schmitz. Seit 2006 ist er W2-Professor für Computational Neuroscience an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seine Forschung beschäftigt sich mit theoretischen und datenanalytischen Ansätzen zu neuronalen Repräsentationen des Raums in der hippocampalen Formation und in der Hörbahn.

Prof. Dr. Benedikt Grothe. studierte Biologie an der LMU München, wo er bei Gerhard Neuweiler und Marianne Vater mit einem Thema zur neuronalen Verarbeitung im auditorischen Stammhirn von Fledermäusen promovierte. Nach einem Jahr als Konservator am Museum Mensch und Natur in München ging er als Postdoc an die University of Texas at Austin und die New York University. 1996 habilitierte er an der Fakultät für Biologie der LMU. 1999–2003 leitete er eine unabhängige Arbeitsgruppe am MPI für Neurobiologie, ehe er auf den Lehrstuhl für Neurobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München berufen wurde. Dort gründete er unter anderem die Graduate School of Systemic Neurosciences (GSN-LMU) im Rahmen der Exzellenzinitiative und den SFB 870 „Neuronal Circuits“. Sein Lehrstuhl untersucht auditorische Verarbeitung bei Säugern auf unterschiedlichen Ebenen der aufsteigenden Hörbahn und beschäftigt sich hierbei von biophysikalischen Eigenschaften der Neurone über Struktur-Funktionsbeziehungen neuronaler Schaltkreise bis hin zur Psychoakustik.

Danksagung. Wir danken Michael Pecka für die Bereitstellung der Daten aus **Abb. 3 und 4**. Die Arbeiten der Autoren wurden von der DFG (SFB 870) unterstützt.

Literatur

- Baumann VJ, Lehnert S, Leibold C, Koch U (2013) Tonotopic organization of the hyperpolarization-activated current (I_h) in the mammalian medial superior olive. *Front Neural Circuits* 7:117
- von Bekesy G (1930) Zur Theorie des Hörens; über das Richtungshören bei einer Zeitdifferenz oder Lautstärkenungleichheit der beiderseitigen Schallwirkungen. *Physik Zeitschr* 31:824–835, 857–868
- Borst A, Euler T (2011) Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71:974–994
- Brand A, Behrend O, Marquardt T, McAlpine D, Grothe B (2002) Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature* 417:543–547
- Couchman K, Grothe B, Felmy F (2010) Medial superior olivary neurons receive surprisingly few excitatory and inhibitory inputs with balanced strength and short-term dynamics. *J Neurosci* 30:17111–17121
- Day M.L., Delgutte B. (2013) Decoding sound source location and separation using neural population activity patterns. *J Neurosci* 33:15837–15847
- von Gersdorff H., Borst J.G. (2002) Short-term plasticity at the calyx of held. *Nat. Rev. Neurosci.* 3:53–64
- Getzmann S. (2004) Spatial discrimination of sound sources in the horizontal plane following an adapter sound. *Hear. Res.* (1-2):14–20
- Goodman DF, Benichoux V, Brette R (2013) Decoding neural responses to temporal cues for sound localization. *Elife* 2:e01312
- Grothe B, Covey E, Casseday JH. (1996) Spatial tuning of neurons in the inferior colliculus of the big brown bat: effects of sound level, stimulus type and multiple sound sources. *J Comp Physiol A* 179:89–102
- Grothe B, Pecka M, McAlpine D. (2010) Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev.* 90:983–1012
- Grothe B, Pecka M (2014) The natural history of sound localization in mammals – a story of neuronal inhibition. *Front Neural Circuits* 8:116
- Harper N.S., McAlpine D. (2004) Optimal neural population coding of an auditory spatial cue. *Nature* 430:682–686
- van der Heijden M., Lorteije J.A., Plauška A., Roberts M.T., Golding N.L., Borst J.G. (2013) Directional hearing by linear summation of binaural inputs at the medial superior olive. *Neuron* 78:936–948
- Heffner R.S., Heffner H.E. (1988) Sound localization and use of binaural cues by the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Behav. Neurosci.* 102:422–428
- Jeffress L (1948) A place theory of sound localization. *J Comp Physiol Psychol* 41:35–39
- Karino S., Smith P.H., Yin T.C., Joris P.X. (2011) Axonal branching patterns as sources of delay in the mammalian auditory brainstem: a re-examination. *J Neurosci.* 31: 3016–3031
- Kapfer C., Seidl A.H., Schweizer H., Grothe B. (2002) Experience-dependent refinement of inhibitory inputs to auditory coincidence-detector neurons. *Nat. Neurosci.* 5:247–253
- Khurana S., Liu Z., Lewis A.S., Rosa K., Chetkovich D., Golding N.L. (2012) An essential role for modulation of hyperpolarization-activated current in the development of binaural temporal precision. *J. Neurosci.* 32:2814–2823
- Koch U.; Grothe B. (1997) Azimuthal position affects analysis of complex sounds in the mammalian auditory system. *Naturwiss.* 84:160–162
- Koch U.; Grothe B. (2000) Interdependence of spatial and temporal coding in the auditory midbrain. *J. Neurophysiol.* 83:2300–2314
- Lee C.C.; Middlebrooks J.C. (2011) Auditory cortex spatial sensitivity sharpens during task performance. *Nat. Neurosci.* 14:108–114
- Lehnert S, Ford MC, Alexandrova O, Hellmund F, Felmy F, Grothe B, Leibold C (2014) Action potential generation in an anatomically constrained model of medial superior olive axons. *J Neurosci* 34:5370–5384
- Leibold C (2010) Influence of inhibitory synaptic kinetics on the interaural time difference sensitivity in a linear model of binaural coincidence detection. *J Acoust Soc Am* 127:931–942
- Lesica N, Lingner A, Grothe B (2010) Population coding of interaural time differences in gerbils and barn owls. *J Neurosci* 30:11696–11702
- Lüling H, Siveke I, Grothe B, Leibold C (2011) Frequency-invariant representation of interaural time differences in mammals. *PLoS Comput Biol* 7:e1002013
- Magnusson A.K., Kapfer C., Grothe B., Koch U (2005) Maturation of glycinergic inhibition in the gerbil medial superior olive after hearing onset. *J. Physiol.* 568(Pt 2):497–512
- Mathews PJ, Jercoc PE, Rinzel J, Scott LL, Golding NL (2010) Control of submillisecond synaptic timing in binaural coincidence detectors by K(v)1 channels. *Nat Neurosci* 13:601–609
- McAlpine D, Jiang D, Palmer AR (2001) A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nat Neurosci* 4:396–401
- McColgan T, Shah S, Köppl C, Carr C.E., Wagner H. (2014) A functional circuit model of interaural time difference processing. *J. Neurophysiol.* 112:2850–2864
- Middlebrooks J.C.; Clock A.E.; Xu L.; Green D.M. (1994) A panoramic code for sound location by cortical neurons. *Science* 264:842–844
- Mills AW (1958) On the minimum audible angle. *J Acoust Soc Am* 30:237–246
- Myoga M, Lehnert S, Leibold C, Felmy F, Grothe B (2014) Glycinergic inhibition tunes coincidence detection in the auditory brainstem. *Nat Commun* 5:3790
- Pecka M, Brand A, Behrend O, Grothe B (2008) Interaural time difference processing in the mammalian medial superior olive: the role of glycinergic inhibition. *J Neurosci* 28:6914–6925
- Rautenberg P.L., Grothe B., Felmy F. (2009) Quantification of the three-dimensional morphology of coincidence detector neurons in the medial superior olive of gerbils during late postnatal development. *J. Comp. Neurol.* 517:385–396
- Roberts M.T., Seeman S.C., Golding N.L. (2013) A mechanistic understanding of the role of feedforward inhibition in the mammalian sound localization circuitry. *Neuron* 78:923–935
- Schroeder M.R. (1977) New viewpoints in binaural interactions. In: *Psychophysics and physiology of hearing* (Evans, E.F., Wilson, J.P., eds), pp 455–467. New York: Academic
- Scott LL, Mathews PJ, Golding NL (2005) Posthearing developmental refinement of temporal processing in principal neurons of the medial superior olive. *J Neurosci* 25:7887–7895
- Siveke I, Leibold C, Schiller E, Grothe B (2012) Adaptation of binaural processing in the adult brainstem induced by ambient noise. *J Neurosci* 32:462–473
- Skottun BC, Shackleton TM, Arnott RH, Palmer AR (2001) The ability of inferior colliculus neurons to signal differences in interaural delay. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:14050–14054
- Spirou GA, Rowland KC, Berrebi AS (1998) Ultrastructure of neurons and large synaptic terminals in the lateral nucleus of the trapezoid body of the cat. *J Comp Neurol* 398:257–272
- Stange A, Myoga MH, Lingner A, Ford MC, Alexandrova O, Felmy F, Pecka M, Siveke I, Grothe B (2013) Adaptation in sound localization: from GABA(B) receptor-mediated synaptic modulation to perception. *Nat Neurosci* 16:1840–1847
- Sullivan W.E., Konishi M. (1986) Neural map of interaural phase difference in the owl's brainstem. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 83:8400–8404
- Svirskis G., Kotak V., Sanes D.H., Rinzel J. (2002) Enhancement of signal-to-noise ratio and phase locking for small inputs by a low-threshold outward current in auditory neurons. *J. Neurosci.* 22:11019–11025
- Vigneault-MacLean, B.K., Hall, S.E., Phillips, D.P. (2007) The effects of lateralized adaptors on lateral position judgements of tones within and across frequency channels. *Hear Res.* 224:93–100
- Yin TC, Chan JC (1990) Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J Neurophysiol* 64:465–488

Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und Rehabilitation

Einleitung

Die Grundlage aller Lernvorgänge sind Veränderungen in der Kommunikation zwischen Nervenzellen. Auf zellulärer Ebene erfolgt der Lernprozess, indem die Signalübermittlung an der Synapse, also der Kontaktstelle zweier Neurone, verändert wird. Diese Modifikation in der Synapsenstärke bezeichnet man als synaptische Plastizität. Eine Reihe von Modellen beschreibt, wie sich die synaptische Übertragung im Verlauf des Lernens nachhaltig ändert, zum Beispiel durch Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD). So löst hochfrequente elektrische Stimulation von Nervenzellen LTP aus, das heißt die Kommunikation zwischen den stimulierten Zellen verstärkt sich. Niederfrequente Stimulation verursacht hingegen LTD; die Effizienz der Kommunikation zwischen den Zellen nimmt ab [5]. LTD und LTP sind zwei exemplarische Mechanismen, von denen man annimmt, dass sie für Lernprozesse eine Rolle spielen.

Wie aber hängt die synaptische Plastizität mit Lernvorgängen zusammen, die für Menschen relevant sind? Spielen LTP und LTD im Alltag überhaupt eine Rolle? Eine Hauptschwierigkeit liegt in dem Problem, invasive „LTP“ – oder „LTD“ – Experimente beim Menschen durchzuführen. Stattdessen können im Gegensatz zu zellulären Studien beim Menschen Änderungen der Wahrnehmung untersucht werden. Bei perzeptuellem Lernen wird durch Training die Wahrnehmung verbessert, allerdings ist es schwierig zu beschreiben, welche Veränderungen der afferenten Eingänge in Hinblick auf Darbie-

tungsfrequenz und -häufigkeit, zeitliche Muster, Zahl der Reize, Darbietungsdauer, -größe, -form, oder -intensität genau für die Verbesserungen verantwortlich sind [7]. Daher ist es schwierig, eindeutige Beziehungen zwischen synaptischer Plastizität und systemische Lernvorgänge herzustellen.

Warum repetitive sensorische Stimulation?

Eine vielversprechende Alternative bildet der umgekehrte Weg: Unser Wissen über Neuroplastizität zum Design spezifischer Stimulationsprotokolle zu nutzen, die es dann erlauben, beim Menschen gezielt Wahrnehmung und Verhalten zu verändern. Die Idee ist also, die zeitliche Struktur synaptischer Plastizitätsprotokolle in sensorische Stimulationsprotokolle zu übersetzen. Dieser Ansatz bietet vollständige Kontrolle über die zeitliche und raumzeitliche Konfiguration sensorischer Reize und damit über die Wirksamkeit dieser Parameter zur Auslösung menschlicher Wahrnehmungs- und Verhaltensänderungen (■ **Abb. 1**). Er bietet damit nicht nur die Möglichkeit der Überprüfung der verhaltensmäßigen Relevanz synaptischer Plastizitätsprotokolle beim Menschen, sondern darüber hinaus Möglichkeiten, Zeitstrukturen und zeitliche Abfolgen auf ihre Relevanz und ihr Potenzial zur Veränderung menschlicher Wahrnehmung hin zu überprüfen, die bisher in synaptischer Plastizitätsforschung nicht berücksichtigt worden sind [1, 4]. Ein weiterer Vorteil liegt aufgrund des „passiven“ Charakters der Stimulation in der nahezu vollständigen Übersetzbar-

keit der Versuchsanordnung in Tierversuche. Dies ermöglicht weiterführende pharmakologische und molekularbiologische Untersuchungen, um die Mechanismen dieses Ansatzes zu untersuchen.

Terminologie

Das Konzept sensorischer Stimulation zur Auslösung von Lernprozessen wird von verschiedenen Labors untersucht, die unterschiedliche Begriffe nutzen wie beispielsweise „peripheral nerve stimulation“, „somatosensory stimulation“, „unattended-based learning“, „repetitive sensory stimulation“ oder „high-frequency stimulation“. Das Prinzip der „co-activation“ unterstreicht die Bedeutung des Hebb'schen Lernens, wonach im Gehirn synchrone neuronale Aktivität eine wichtige Voraussetzung zur Auslösung plastischer Veränderungen ist. Manche Labore nutzen „stimulus-selective response plasticity“ oder „tetanic stimulation“ in Anlehnung an das Konzept der tetanischen Stimulation im Rahmen synaptischer Plastizitätsuntersuchungen [2]. „Exposure-based learning“ soll deutlich zu machen, dass die bloße Darbietung von Reizen ausreicht, um Verhaltensänderungen zu induzieren. Als Vorschlag zur Vereinheitlichung wurde kürzlich der Begriff des „training-independent sensory learning“ eingeführt, der hier im Folgenden als TISL Verwendung findet [1]. Der häufig verwendete Begriff „passive Stimulation“ oder „passives Lernen“ soll deutlich machen, dass zeitlich strukturierte sensorischer Reize verwendet werden, ohne diese aktiv zu beachten oder beachten zu müssen.

Veränderung der taktilen und sensomotorischen Wahrnehmung

Der Tastsinn umfasst unterschiedliche Qualitäten. Unter praktischen Gesichtspunkten heißt das, die Leistungen und Funktionen des Tastsinns auf messbare Variablen zu reduzieren. Es erscheint sinnvoll, von einer Hierarchie von Aufgaben und Anforderungen auszugehen, die sich hinsichtlich der Beteiligung von Propriozeption, Motorik und kognitiver Anforderungen unterscheiden. Als sog. Nahsinn erfordert der Tastsinn den direkten Kontakt zwischen Sensor (Haut) und Reiz. Während bei der Untersuchung des visuellen Systems auf einem Bildschirm beliebige Reize einfach dargestellt und variiert werden können, ist zur Charakterisierung des Tastsinns stattdessen eine Batterie von mechanischen Devices erforderlich, die per Hand oder automatisiert in Kontakt mit der Haut gebracht werden. Auf diese Weise kann die Tastschärfe – analog zur Sehschärfe – als räumliche Diskrimina-

tionsschwelle bestimmt werden. Die Tastschärfe beschreibt also, wie gut ein Proband zwei dicht beieinander liegende taktiler Reize als zwei getrennte wahrnehmen kann.

Ein typisches Experiment besteht aus mehreren Komponenten. Als erstes wird die Ausgangsleistung der perzeptuellen und/oder sensomotorischen Fähigkeiten sowie kortikale Parameter gemessen (Prä-Bedingung). Danach erfolgt passive Stimulation (training independent learning – TISL), gefolgt von einer zweiten Untersuchung (Wiederholung der ersten Messungen), die der Quantifizierung der Effizienz der stimulations-induzierten Veränderungen dient (post-Bedingung). Zusätzliche Folgetests liefern Informationen über Stabilität und Dauer der induzierten Änderungen (recovery-Bedingung, follow-up).

Abhängig von der Fragestellung können entweder einzelne Finger oder alle Finger einer Hand stimuliert werden. Zur Applikation taktiler Stimulation werden kleine, mechanische Aktuatoren an der

Fingerspitze befestigt. Zur Applikation elektrischer Stimulation werden mithilfe eines Stimulators die Pulsfolgen über Oberflächenelektroden auf die Fingersegmente übertragen (Kathode proximal).

Die typischen Auswirkungen von TISL auf die taktiler Diskriminationsfähigkeit sind in **Abb. 2** dargestellt. In diesem Versuch wurden die Fingerkuppen der rechten Zeigefinger der Versuchsteilnehmer mithilfe einfacher beweglicher Membranen kutan, also mechanisch mit kurzen Pulsen, stimuliert. Alle Versuchspersonen (VP) zeigen über mehrere Messzeitpunkte eine stabile Performanz. Nach TISL sind die Diskriminationsschwellen deutlich erniedrigt, die VP können also enger nebeneinanderliegende Punkte noch getrennt wahrnehmen. Eine weitere Messung nach 24 Stunden zeigt eine Erholung auf die initiale Diskriminationsfähigkeit. Damit konnte das erste Mal gezeigt werden, dass es möglich ist, eine Verbesserung des menschlichen Tastsinnes alleine durch einige Stunden passiver, aber zeit-



www.wpi-europe.com

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.

Minus K Vibration Isolation Platforms



The Minus K 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.

See us at the 11th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society, March 18-21, Booth 23

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



lich strukturierter Stimulation auszulösen. Im oben beschriebenen Versuch veränderte sich die Diskriminationsschwelle um 15% – ist das viel oder wenig? Zum Vergleich: Es ist bekannt, dass Blinde oder Musiker einen wesentlich besseren Tastsinn haben als Sehende bzw. Nicht-Musiker, der Unterschied in der Diskriminationsschwelle beträgt in diesem Fall bis zu 20%. TISL-Protokolle bewirken also höchst relevante Änderungen der taktilen Wahrnehmung in nur kurzer Zeit.

Veränderung der neuronalen Verarbeitung

Was passiert nun während und nach TISL im Gehirn? Können beim Menschen die neuronalen Signaturen der ausgelösten Verhaltensveränderungen gemessen werden? Diese Fragen wurden unter Verwendung nicht-invasiver Methoden wie Kernspintomografie und EEG-Ableitungen untersucht. Ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung neuronaler Verarbeitung mittels nicht-invasiver Verfahren ist die Größe und Ausdehnung der kortikalen Aktivierung, was auch als Veränderung kortikaler Karten interpretiert wird. Verbesserte sich durch TISL der Tastsinn der Finger, waren in den somatosensorischen Cortices die Hirngebiete, die taktile Informationen im Finger/Handbereich verarbeiten, vergrößert (Abb. 3). Dies deutet darauf hin, dass zusätzliche Ressourcen rekrutiert wurden, um die Signale aus dem Handbereich effektiver zu verarbeiten. Wenn dies stimmt, sollten die Modifikation der Hirnkarten kausal mit der veränderten Diskriminationsfähigkeit zusammenhängen. Tatsächlich zeigen Probanden, bei denen sich diese Fähigkeit nur gering verbessert, auch nur eine geringe Veränderung der Hirnkarten. Umgekehrt findet bei den Teilnehmern, bei denen sich die Hirnkarten am stärksten verändern, auch die größte Verbesserung des Tastsinns statt [6].

Seit einiger Zeit steht die Untersuchung exzitatorischer und inhibitorischer Effekte auf kortikale Erregbarkeit mittels Doppelpuls-Stimulations-Techniken im Mittelpunkt vieler Studien. Das Doppelpulsverhalten (paired pulse behavior) ist dadurch gekennzeichnet, dass bei kurzen Interstimulusintervallen bei

Neuroforum 2015 · 21:12–21 DOI 10.1007/s12269-015-0003-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

H.R. Dinse · M. Tegenthof

Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und Rehabilitation

Zusammenfassung

Der Königsweg zur Verbesserung sensorischer, motorischer oder kognitiver Leistungen besteht in lang andauerndem Training und Übung. Neuere Studien zeigen jedoch, dass vergleichbare Leistungsverbesserungen auch ohne Training durch reine passive Darbietung sensorischer Reize erzielt werden können. Solches „trainingsunabhängiges Lernen“, das vor allem im somatosensorischen System ausführlich untersucht worden ist, löst nachhaltige Veränderungen der Wahrnehmung und der neuronalen Verarbeitung aus. Die Wirksamkeit dieses Ansatzes beruht

wahrscheinlich darauf, dass die verwendeten Stimulationsprotokolle nahezu optimal zur Auslösung synaptischer Plastizität sind. Auf diese Weise eröffnen sich neue Wege für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lernprozessen beim Menschen und zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sowie neue Ansätze für Intervention und Therapie.

Schlüsselwörter

Plastizität · Somatosensorik · Perzeptuelles Lernen · Therapie und Intervention · Altern

Evoking plasticity through sensory stimulation: implications for learning and rehabilitation

Abstract

The gold standard for improving sensory, motor and or cognitive abilities is long-term training and practicing. Recent work, however, suggests that intensive training may not be necessary. Improved performance can be effectively acquired by a complementary approach in which the learning occurs in response to mere exposure to repetitive sensory stimulation. Such training-independent sensory learning, which has been intensively studied in the somatosensory system, induces in humans lasting changes in perception and neural processing, without any explicit task training. It has been suggested that the

effectiveness of this form of learning stems from the fact that the stimulation protocols used are optimized to alter synaptic transmission and efficacy. Training-independent sensory learning provides novel ways to investigate in humans the relation between learning processes and underlying cellular and molecular mechanisms, and to explore alternative strategies for intervention and therapy.

Keywords

Plasticity · Somatosensory systems · Perceptual learning · Therapy and intervention · Aging

gleicher Reizstärke die zweite Reizantwort signifikant kleiner ist als die erste. Nach TISL war die Doppelpuls-Suppression abgeschwächt, wobei der Grad der Suppression positiv mit dem individuellen Zuwachs der Wahrnehmungsleistung korreliert.

Ein umfassendes Bild neuronaler Plastizität verlangt neben der Betrachtung der lokalen Verarbeitungseigenschaften auch Analyse der Reorganisation globaler Prozesse, wie dies beispielsweise durch Konnektivitätsanalysen auf der Basis von MR – oder EEG – Signalen möglich ist. Untersuchungen der sog. funktionellen Konnektivität spontaner mü-Rhythmen des sensomotorischen Systems zeigten, dass es nach TISL zu einer Erhöhung der Kon-

nektivität zwischen sensorischen und motorischen Arealen kommt.

Diese Befunde zeigen einerseits, dass TISL zu selektiver Reorganisation in somatosensorischen Arealen der Hirnrinde führt, wobei das Ausmaß der Reorganisation von Individuen, die nur wenig durch TISL profitieren, auch gering war und umgekehrt. Dass sich der Lernerfolg verschiedener Personen unterscheidet, ist eine typische Beobachtung. Interessant ist dabei, dass diese Unterschiede auf tatsächlichen Unterschieden in der individuellen Hirn-Reorganisation beruhen (siehe dazu auch „Prädiktion des Lernerfolgs“).

Darüber hinaus wird deutlich, dass nicht einzelne Parameter, sondern die Gesamtheit der sensomotorischen neuronalen

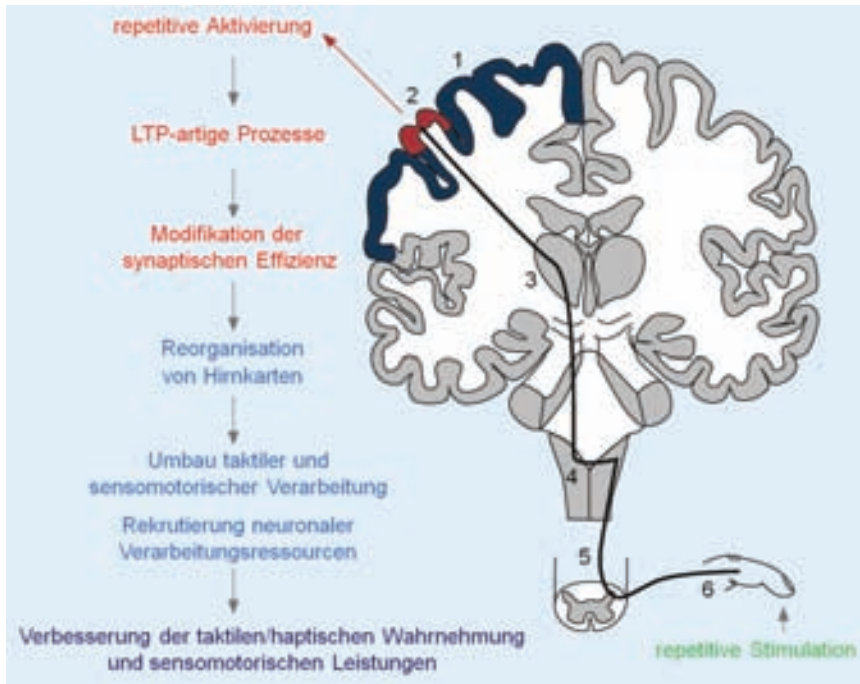


Abb. 1 ▲ Wirkungsschema des „training-independent sensory learnings“. Sensorische Stimulation der Finger löst eine Kaskade von funktionellen Veränderungen des somatosensorischen Systems aus. Im Mittelpunkt steht dabei die Annahme, dass die Art der sensorischen Stimulation plastische Prozesse induziert, die ihrerseits zu Verhaltensänderungen führen. 1) Somatosensorischer Kortex (SI), 2) Fingerrepräsentation in SI, 3) Thalamus, 4) Hirnstamm, 5) Rückenmark, 6) Mechanorezeptoren der Finger

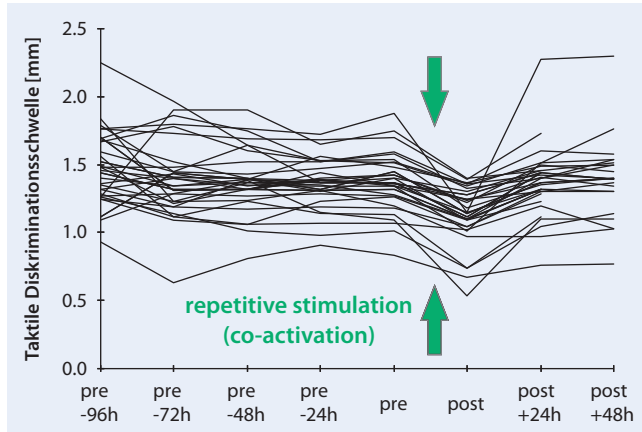


Abb. 2 ▲ Auswirkungen der Koaktivierung, eine Form des TISL, auf die taktile Diskriminationsfähigkeit. Jede Linie zeigt die Diskriminationsschwellen einer Versuchsperson (VP) über die Messzeitpunkte. Nach der Koaktivierung sind die Diskriminationsschwellen um etwa 15 % niedriger. Weitere Messungen nach 24 h zeigen eine Erholung auf die initiale Diskriminationsfähigkeit. (Reprinted with Permission from: Godde et al. (1996) Neuroreport 8, 281–285)

len Verarbeitung durch TISL nachhaltig verändert wird. Davon betroffen sind Größe und Stärke der Aktivierung, das Ausmaß der intrakortikalen Inhibition und funktionelle Konnektivität. Es erscheint plausibel, dass diese Signaturen die Grundlage der vielfältigen Verhaltensänderungen bildet.

Pharmakologische Grundlagen

Zelluläre Plastizitätsstudien legen nahe, dass nur wenige fundamentale Mechanismen die synaptische Übertragung kontrollieren. So spielt der N-methyl-D-aspartat (NMDA) – Rezeptor eine zentrale Rolle bei der Regulation synaptischer Plastizität. Um zu zeigen, dass auch TISL sol-

chen plastizitätsvermittelnden Mechanismen unterliegt, wurde die Abhängigkeit der Wirksamkeit der TISL von NMDA-Rezeptoren untersucht. Dazu erhielten Versuchspersonen eine einmalige Gabe von Memantin, einer Substanz, die selektiv NMDA-Rezeptoren blockiert. In dieser plazebo-kontrollierten Studie zeigte sich, dass Memantin den Lernerfolg nach TISL vollständig blockierte, sowohl auf perzeptueller als auch auf kortikaler Ebene (■ Abb. 4, [3]).

Ein weiterer zentraler „Player“ ist GABA. GABA spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Balance zwischen Erregung und Inhibition und ist dadurch bei allen Verarbeitungsprozessen als auch bei deren Änderungen aufgrund von Lernen beteiligt. Beim Menschen kann die Rolle von GABA durch Applikation von Medikamenten erfolgen, die GABA-Agonisten enthalten. Nach Gabe einer Einzeldosis eines solchen Medikaments (Lorazepam) vor TISL wird der typischerweise auftretende Lernerfolg in Form einer Verbesserung der Tastleistung vollständig blockiert. Diese Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass TISL synaptische Plastizität auslöst, die durch glutamaterge und GABAerge Rezeptoren kontrolliert wird.

Im Gegensatz zu Ansätzen, plastische Prozesse pharmakologisch zu blockieren, gibt es wenige Möglichkeiten, kortikale Plastizität pharmakologisch zu verstärken. So wird beispielsweise die Auslösung von LTP durch adrenerge Substanzen moduliert. Aus diesem Grund wurden einmalige Gaben von Amphetamin genutzt, um Lernprozesse beim Menschen, die durch TISL-Protokolle hervorgerufen wurden, zu verstärken. Es zeigt sich, dass nach Amphetamingabe die typischen Veränderungen der taktile Wahrnehmung als auch der kortikalen Reorganisation nahezu verdoppelt waren [3]. Diese Befunde zeigen, dass die Prozesse, die TISL zugrunde liegen, durch neuromodulatorische Systeme weiter verstärkt werden können (■ Abb. 4).

Bidirektionale Veränderungen sind frequenzabhängig

Um die Relevanz von LTP – und LTD – Mechanismen für Verhaltensänderun-

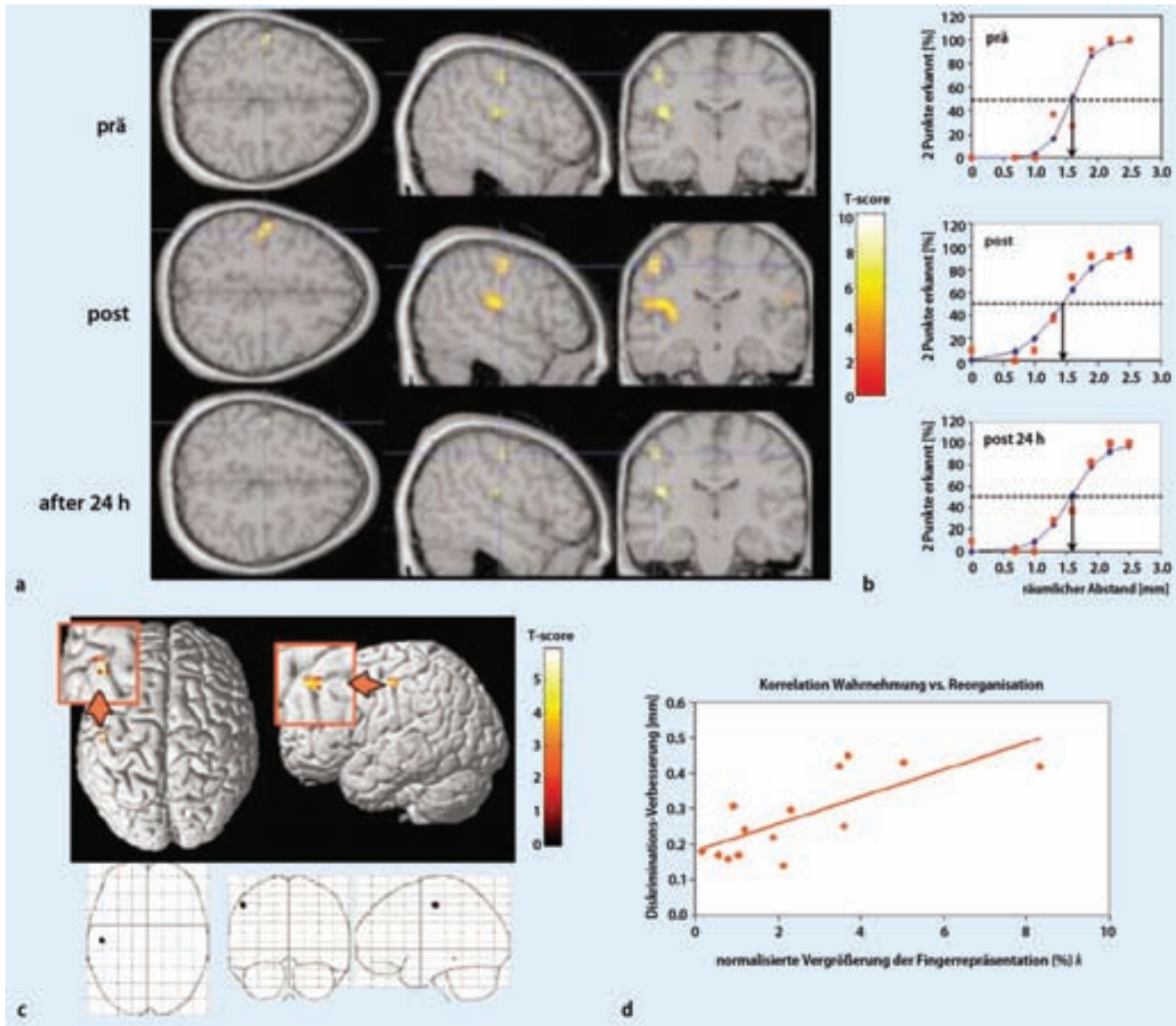


Abb. 3 ▲ Auswirkung der Koaktivierung auf Diskriminationsfähigkeit und kortikale Reorganisation. **a** BOLD-Signale einer VP gemessen prä, post und 24 h nach Koaktivierung im kontralateralen postzentralen Gyrus (SI) und im kontralateralen parietalen Operkulum (SII), projiziert auf axiale (links), sagittale (Mitte) und koronare (rechts) T1-gewichtete und normalisierte MR-Schnitte nach Stimulation des rechten Zeigefingers. Der Vergleich der prä- und post-Aktivierungen zeigt erhöhte BOLD-Signale in SI und SII kontralateral zur stimulierten Hand, die nach 24 h auf den Ausgangswert zurückgehen. **b** Psychometrische Kurven, die die veränderte Diskriminationsfähigkeit nach repetitiver sensorischer Stimulation für die in (a) gezeigte VP illustrieren (prä – oben, post – Mitte, nach 24 h – unten). Dargestellt sind richtige Antworten in Prozent (rote Quadrate) als Funktion der räumlichen Abstände sowie logistische Anpassungskurven (blaue Rauten). Eingezeichnet ist das Niveau für 50% korrekte Antworten sowie die individuell resultierenden Schwellenwerte. **c** Zusammenhang zwischen Veränderungen des BOLD-Signals und stimulationsinduzierter Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit. SPM-Korrelationsanalysen zeigen signifikante Korrelationen für SI im postzentralen Gyrus (siehe auch Ausschnittsvergrößerung), aber nicht für SII. **d** Lineare (Pearson) Korrelationsanalyse zwischen individuellen perzeptuellen und kortikalen Änderungen in SI. Die Anzahl aktivierter Voxel ($K = ((\text{rightpost} - \text{rightpre}) - (\text{leftpost} - \text{leftpre}))$) zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit den Änderungen der prä-post Änderungen der Diskriminierungsschwellen ($r = 0,744; p = 0,002$). (Reprinted with Permission from: Pleger et al. [6] *Neuron* 40: 643–653)

gen beim Menschen zu untersuchen, wurden diese in taktile hoch- oder niedrigfrequente Reizfolgen (tHFS und tLFS) übersetzt. Diese wurden dann als taktile oder elektrische Pulsfolgen auf die Finger übertragen, um Veränderungen der

taktilen Wahrnehmung auszulösen. tHFS bestand aus kurzen Pulsfolgen von jeweils 1 s Dauer, in denen die Einzelpulse mit 20 Hz appliziert wurden, das Intervall zwischen den Pulsfolgen betrug 5 s, tLFS bestand aus einer Serie von Einzelpul-

sen, die mit 1 Hz appliziert wurden. Beide Protokolle wurden jeweils für 20 min appliziert.

Bereits 20 min nach einer hochfrequenten Stimulation waren die Diskriminationsschwellen signifikant ernied-

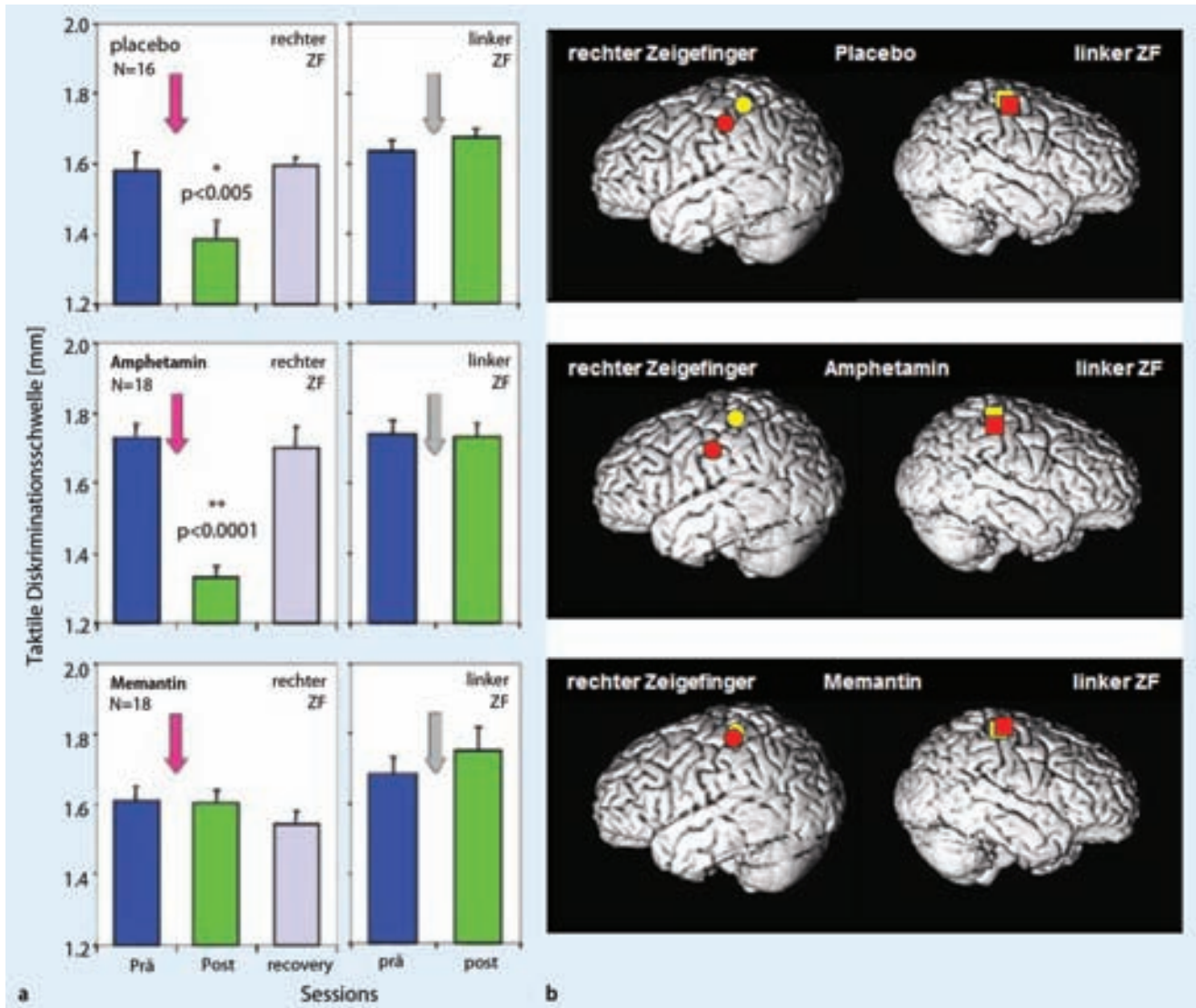


Abb. 4 ▲ Pharmakologische Beeinflussung von stimulationsinduzierten neuronalen Veränderungen durch Memantin (NMDA-Blocker) und Amphetamin. **a** Pharmakologische Modulationen der Veränderungen der Diskriminierungsleistung nach repetitiver Stimulation des rechten Zeigefingers (Mittelwerte und mittlerer Fehler). Pfeile zeigen Zeitpunkt der Stimulation. Während Memantingabe die lern-bedingten Verbesserungen blockiert, verdoppelt Amphetamingabe die unter Placebo beobachteten Verbesserungen. Die unveränderten Schwellen der nicht-stimulierten linken Hand deuten darauf, dass die applizierten Substanzen für sich keine Auswirkungen auf die Diskriminierungsleistungen hatten und keine unspezifischen Nebeneffekte bewirkten. **b** Ergebnisse der elektrischen Quellenlokalisation des stimulierten rechten (*obere Reihe*) und nicht-stimulierten linken (*untere Reihe*) Zeigefingers. Projektionen von „single equivalent N20-dipoles“ auf individuell rekonstruierte 3-d MR -Datensätze. Unter Placebobedingungen zeigt sich eine Verschiebung der Quelle in inferior-lateraler Richtung des postzentralen Gyrus, was zusammen mit der Erhöhung der Dipolstärke als Vergrößerung der Fingerrepräsentation interpretiert werden kann. Nach Memantingabe ist die Dipolposition unverändert, während sie nach Amphetamingabe im Vergleich zu Placebogruppe nahezu verdoppelt ist. Auf der nicht-stimulierten Hemisphäre sind keine vergleichbaren Effekte zu beobachten. (Reprinted with permission from: Dinse et al. [3] Science 301: 91–94)

rigt. Umgekehrt führte tLFS im gleichen Zeitraum zu einer Beeinträchtigung der Diskriminationsfähigkeit. Um zu zeigen, dass diese „LTP- und LTD-artigen“ taktilen Stimulationsprotokolle auch die kortikale Verarbeitung systematisch in reziproker Weise verändern, wurden SEP – Ableitungen nach Doppelpuls-Stimula-

tion des N. Medianus vor und nach tHFS und tLFS kombiniert. Dabei zeigten sich ebenfalls bi-direktionale Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit. So führte tHFS zu verringerter und tLFS zu verstärkter Doppelpuls-Suppression. Diese Ergebnisse zeigen, dass die kurze Applikation (< 30 min) von Stimulationspro-

tokollen, die denen der zellulär verwendeten LTP – und LTD – Studien analog sind, verhaltensrelevante und dauerhafte, frequenzabhängige und bidirektionale Veränderungen der menschlichen Wahrnehmung und kortikalen Erregbarkeit hervorruft.

Unabhängig von Aufmerksamkeit

Trainingsbasiertes Lernen hängt entscheidend von Aufmerksamkeit und Motivation der Teilnehmer ab. Stimmt die Ausgangshypothese für TISL, wonach diese direkt synaptische Plastizität auslöst, sollten Faktoren wie Aufmerksamkeit eine untergeordnete Rolle spielen. In einer Versuchsserie wurden VP aufgefordert, die Anzahl der Stimulusereignisse zu zählen und damit den stimulierten Finger mit Aufmerksamkeit zu belegen, während zwei andere Gruppen in ihrer Aufmerksamkeit von der Stimulation durch Beobachtung akustischer Ereignisse oder eine anspruchsvolle Kopfrechenaufgabe abgelenkt wurden. In allen drei Gruppen war der Lernerfolg vergleichbar hoch, was darauf hindeutet, dass Aufmerksamkeit bei TISL keine Rolle zu spielen scheint. Diese Beobachtungen bestätigen noch einmal die spezifischen Eigenschaften, die TISL zugrunde liegen. Insbesondere die Unabhängigkeit von Aufmerksamkeitsfaktoren macht den Ansatz der TISL für mögliche Interventionen interessant (siehe Abschnitt „Therapie“).

Kann der Lernerfolg vorhergesagt werden?

Es ist eine alltägliche Erfahrung, dass nicht jeder gleich gut lernt. Dies gilt genauso im Bereich des perzeptuellen Lernens: Es gibt gute und schlechte Lerner, warum das so ist, ist weitgehend unklar. Schlechtes Lernen kann viele Ursachen haben: Beeinträchtigungen der Sensorik, sodass bereits beim Aufnehmen des Lernstoffs Probleme entstehen oder mangelnde Aufmerksamkeit. Es können aber auch Defizite plastischer Mechanismen vorliegen. Ein Beispiel dafür ist der BDNF – Polymorphismus.

Da TISL aufmerksamkeitsunabhängig funktioniert, ist es ideal zur Untersuchung von Lernvariabilität geeignet, da dadurch Aufmerksamkeitsaspekte von vornherein ausgeschlossen werden können. In einer EEG – Studie konnte kürzlich gezeigt werden, dass Gehirnrhythmen des sensomotorischen Kortex (mürrhythmus) im alpha – Bereich, also etwa 10 Hz, ebenfalls einen wichtigen Prä-

dikator für den Lernerfolg darstellen. Dabei scheinen zwei unabhängige Prozesse eine Rolle zu spielen, die zusammen etwa Zweidrittel des induzierten Lernerfolgs vorhersagen. Hoher Lernerfolg war dann gegeben, wenn 1). die Baseline-Power des SI Alpha vor Beginn der Stimulation möglichst hoch war, und 2). die während der Stimulation einsetzende Desynchronisation (event-related desynchronisation) möglichst stark war. Demnach spielt auch der „state“ der Gehirnaktivität vor und während der Stimulation eine wichtige Rolle, die über den anschließenden Lernerfolg entscheidet. Eine offene Frage ist, in wie weit dieser „state“ eines hohen oder niedrigen Baseline-Alphas eine Momentaufnahme oder ein „fingerprint“ eines Individuums darstellt. Aus praktischer Sicht ergibt sich die Möglichkeit, durch gezielte Veränderung des Baseline-Alphas den Lernerfolg zu manipulieren, etwa durch Neurofeedback Methoden.

Lerntransfer Hand-Gesicht

Taktile Sinneseindrücke von benachbarten Hautbereichen werden im Gehirn ebenfalls in benachbarten Gebieten verarbeitet. So entsteht im menschlichen Gehirn eine vollständige Abbildung des menschlichen Körpers, der „Homunkulus“. Eine Ausnahme dieser Nachbarschaftsregel ist die Grenze zwischen Fingern und Gesicht, die im Homunculus direkt nebeneinander repräsentiert sind, obwohl sie im Körper weit voneinander entfernt liegen. Bei Verlust eines Armes werden die Nervenzellen der betroffenen Armrepräsentation nicht arbeitslos, sondern übernehmen Funktionen der Verarbeitung von Tastinformation der benachbarten Gesichtsrepräsentation. Dieses vielfach gezeigte Phänomen ist die Ursache von Phantomsensationen. Erklärt wird dieses Phänomen durch ein Modell, bei dem Nervenzellen kompetitiv um afferenten Input wetteifern.

Offen war die Frage, ob solche „cross-border“ Plastizitätseffekte nicht nur bei Wegnahme von afferentem Input wirksam werden, sondern auch bei Verstärkung des Inputs, wie es nach Lernprozessen der Fall ist. Um mögliche Transfereffekte nach TISL zu untersuchen, wurde zunächst der Zeigefinger mit einem plas-

tizitätsauslösenden Protokoll stimuliert, wodurch die Tastleistung des stimulierten Fingers verbessert wurde. Interessanterweise transferierten die Verbesserungen der Tastschärfe auf die Lippen und die rechte Wange.

Diese Befunde zeigen, „Cross Border“-Transfer auch ohne Beeinträchtigung afferenter Eingänge eintreten kann, nämlich, wenn Nervenzellen in einem Bereich verstärkt stimuliert werden. Dabei scheinen physische Gegebenheiten wie die Entfernung zwischen Hand und Gesicht irrelevant zu sein, entscheidend ist vielmehr die kortikale Nachbarschaft. Weitere Experimente müssen zeigen, ob dieser Transfer als neuartige Interventionsmaßnahme genutzt werden kann, beispielsweise zur Therapie der Gesichtsregion nach Schlaganfall mittels Fingerstimulation.

Generalisierung der TISL – Effekte

Das Training einer bestimmten Aufgabe verbessert diese, allerdings sind solche Verbesserungen immer spezifisch für die trainierte Aufgabe. Vor dem Hintergrund möglicher potenzieller Einsätze als Intervention wird gegenwärtig untersucht, diese oft als „Fluch der Spezifität“ bezeichnete Eigenheit zu überwinden, damit wie auch immer geartete Trainingsergebnisse auf breite Bereiche generalisieren, insbesondere weg von Laborbedingungen zu Alltagssituationen.

Ein zentraler Aspekt von TISL besteht darin, dass Verbesserungen des Verhaltens und der Wahrnehmung nicht durch Training einer bestimmten Aufgabe erzeugt werden, sondern durch die gezielte Modifikation synaptischer Übertragung in neuronalen Netzwerken. Vor diesem Hintergrund wurde die Hypothese aufgestellt, dass passive Stimulation alle neuronalen Prozesse umgestaltet, die mit taktile, haptischer und sensomotorischer Informationsverarbeitung zu tun haben. Eine sich direkt daraus ergebende Vorhersage ist die, dass TISL nicht nur die taktile Diskriminationsfähigkeit verändert, die in vielen Studien verwendet wird. In einer Serie von Untersuchungen wurden daher weitere taktile, haptische und sensomotorische Fähigkeiten

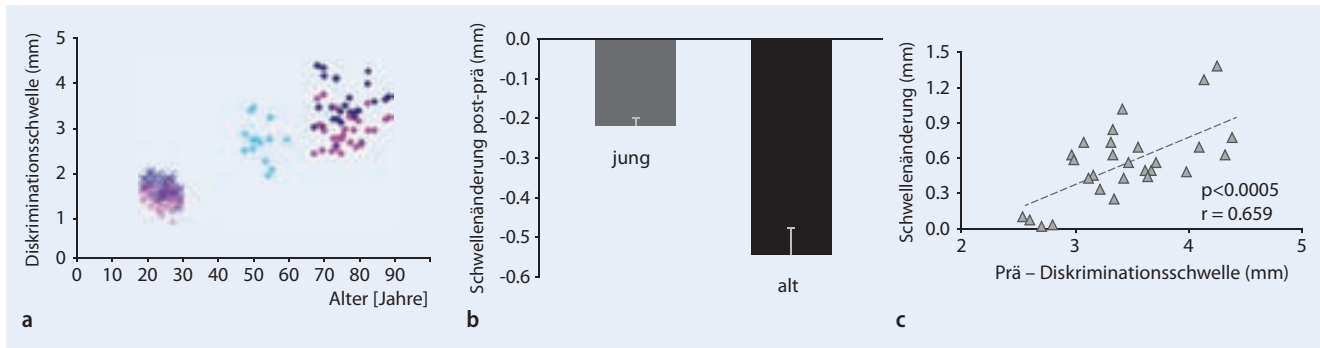


Abb. 5 ▲ Auswirkungen der repetitiven Stimulation auf altersbedingte Verschlechterungen der Diskriminationsfähigkeit alter Menschen. **a** Taktile räumliche Diskriminationsschwellen als Funktion des Alters ($n = 120$). Nach repetitiver Stimulation (*violette Symbole*) waren die Schwellen sowohl in jungen als auch in älteren VP erniedrigt. Dadurch erreichen die Diskriminationsschwellen in der Gruppe der 65- bis 90-jährigen die Werte, die typischerweise in der Gruppe der 50-jährigen zu finden sind. **b** Vergleich der stimulationsinduzierten Verbesserung in der Gruppe der jungen und der älteren VP (mittlere Differenzen post-prä \pm mittlerer Fehler). Die Verbesserungen sind in der Gruppe der älteren Teilnehmer deutlich größer. **c** Zusammenhang zwischen den Schwellenwerten unter prä-Bedingungen und der stimulationsbedingten Verbesserung (post-prä). Die lineare Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt, dass die Teilnehmer mit der schlechtesten Ausgangslage am meisten von der Stimulation profitierten. (Reprinted with Permission from: Dinse et al. (2006) *Ann Neurol* 60: 88–94)

ten auf ihre Veränderbarkeit durch TISL getestet, die die Ausgangshypothese bestätigten. So verbesserten sich die taktile Diskriminationsfähigkeit, die Frequenzdiskrimination, Punkt-Muster-Diskrimination, haptische Objektwahrnehmung, Reaktionszeiten bis hin zu sensomotorischem Verhalten wie beispielsweise Fingergeschicklichkeit [4]. Diese breite Generalisierung positiver Effekte macht den Einsatz von TISL – Protokollen naturgemäß besonders geeignet für Therapie und Intervention nach Hirnschädigungen.

Anderen Sinnesmodalitäten: Sehen und Hören

Wenn die Grundannahme stimmt, dass TISL unter Nutzung geeigneter zeitlicher Stimulationsprotokolle direkt synaptische Plastizitätsprozesse auslöst, sollte dies unabhängig vom taktilen System auch für andere Sinnesmodalitäten gelten. Neuere Studien im visuellen System haben gezeigt, dass TISL auf der Basis analoger LTP- und LTD-artiger Darbietung visueller Reize den im Tastsinn beschriebenen Befunden vergleichbare Verbesserungen der visuellen Wahrnehmung auslösen [1, 2]. Vergleichbare Effekte konnten im Hörsystem gezeigt werden, was darauf hindeutet, dass TISL eine universell, von der spezifischen Sinnesmodalität unabhängige Interventionsform darstellt.

Wirksamkeit von TISL bei älteren Menschen

Ein erster Schritt in die Richtung, TISL als Intervention zur Verbesserung sensomotorischer Leistungen einzusetzen, waren Untersuchungen an älteren Menschen mit dem Ziel der Reduktion altersbedingter Beeinträchtigungen. Grundsätzlich verschlechtern sich im Alter alle an der Wahrnehmung beteiligten Prozesse. Brillen und Hörgeräte sind übliche Hilfsmittel; etwas Vergleichbares für den Tastsinn gibt es jedoch nicht. Stattdessen verschlechtert sich dieser über die Lebensspanne dramatisch und nahezu unbemerkt. Die Folge ist, dass der Tastsinn und seine zentrale Rolle für das Alltagsleben massiv unterschätzt werden. Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels in den Industrienationen gibt es zurzeit große Anstrengungen, einen unabhängigen Lebensstil bis ins hohe Alter zu gewährleisten. Es herrscht Einigkeit darüber, dass ein aktiver Lebensstil, körperliche und geistige Fitness zusammen mit reichhaltigen sensorischen Anreizen eine Grundvoraussetzung für gesundes Altern bilden, weil sie neuroplastische Prozesse fördern.

Um die Wirksamkeit bei älteren Menschen zu testen, wurde TISL in einer Gruppe von 65- bis 89-jährigen als neuartige Form der Intervention eingesetzt, und die Ergebnisse, mit denen jüngerer Teilnehmern zwischen 45 und 60 Jahren verglichen. Vor der Stimulation war

die Diskriminationsleistung des Tastsinns der Finger bei Teilnehmern über 60 deutlich schlechter als die bei Teilnehmern unter 60 Jahren. Nach TISL verschwand der Unterschied: Die Leistung der älteren Versuchsteilnehmer erreichte die durchschnittliche Leistung der jüngeren (Abb. 5). Interessanterweise zeigten sich bei den Teilnehmern mit besonders schlechten Diskriminationsleistungen die stärksten Verbesserungen nach TISL, während Teilnehmer mit vergleichsweise geringen altersbedingten Verschlechterungen auch nur mäßige Veränderungen aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass ältere Individuen mit starken Störungen der taktilen Wahrnehmung am meisten von TISL profitieren. Die Arbeiten mit älteren Menschen zeigen, dass trotz der Akkumulation degenerativer Prozesse die typische Abnahme der taktilen und sensomotorischen Leistung nicht unvermeidlich und unumkehrbar ist, sondern durch TISL-Protokolle behandelbar ist.

TISL als Interventionstherapie nach Schlaganfall

Nach einem Schlaganfall können massive sensomotorische Beeinträchtigungen auftreten, die trotz vorhandener rehabilitativer Behandlungen weitreichende physische, psychologische, finanzielle und soziale Auswirkungen haben. Der Verlust sensorischer Fähigkeiten verstärkt die Komplikationen, trotz möglicher Erho-

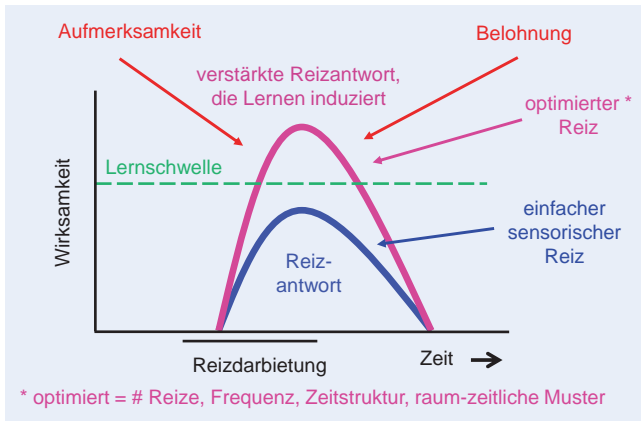


Abb. 6 ▲ Schematisches Modell der Faktoren, die Lernprozesse begünstigen. Sensorische Stimulation führt dann zu Lernvorgängen, wenn die vom Input ausgelösten Antworten eine „Lernschwelle“ überschreiten. Antworten, die durch normale Inputs erzeugt werden, sind zunächst nicht in der Lage, Lernen auszulösen. Faktoren, die Inputs „optimieren“ und dafür sorgen, dass Lernvorgänge ausgelöst werden, sind Aufmerksamkeit und Belohnung, die bei trainingsbasiertem Lernen eine zentrale Rolle spielen. Darüber hinaus können alle Faktoren, die die zeitliche Struktur des Inputs betreffen, Inputs optimieren, was beispielsweise für hochfrequente und/oder burst-artige Inputfolgen gilt. (Reprinted with Permission from: Seitz and Dinse (2007) *Curr Op Neurobiol* 17: 1–6)

lung motorischer Funktionen, die Hand für allgemeine Alltagstätigkeiten zu nutzen. Alle auf neuroplastischen Prinzipien basierende Rehabilitationsmaßnahmen nutzen aufgabenspezifisches Training in Verbindung mit erheblichem Übungsaufwand, um Plastizitätsprozesse auszulösen und damit sensomotorische Funktionen zu verbessern, trotzdem bleibt ein hoher Prozentsatz dauerhaft beeinträchtigt. Aus diesem Grund ist die Entwicklung zusätzlicher beziehungsweise alternativer Ansätze notwendig, die konventionelle Trainingsprozeduren ergänzen, verstärken oder sogar ersetzen können, um Behandlungen auch über längere Zeiträume sowohl unter Aufwands- als auch Kostenaspekten praktikabel machen.

In Kooperation mit verschiedenen Rehabilitationskliniken wurde die Machbarkeit und Effektivität von TISL als Intervention sowohl an subakuten als auch an chronischem Schlaganfallpatienten unter Langzeitbedingungen untersucht, um taktile, haptische und sensomotorische Leistungsfähigkeit der oberen Extremität zu verbessern. Dabei sollen durch die Stimulation plastische Prozesse in der unmittelbaren und weiteren Umgebung der vom Schlaganfall betroffenen Hirnbereiche ausgelöst werden, um dadurch die Funktionsrestauration zu beschleunigen und in nicht direkt betroffenen Gebieten Kompensationsprozesse zu unterstützen und zu verstärken [4].

Zur Stimulation kamen intermittierende hochfrequente elektrische Pulsfolgen zum Einsatz, die auf alle Finger der betroffenen Hand appliziert werden. In neueren Studien wurde ein spezieller Stimulationshandschuh mit eingearbeiteten Elektroden verwendet, was das Verfahren erheblich vereinfacht. Um die Effekte des Schlaganfalls als auch die der Therapie auf objektiver Basis zu evaluieren, wurden neben Fähigkeiten des Tastsinns und der Motorik auch propriozeptive Fähigkeiten und alltagsrelevante Situationen quantitativ erfasst.

In einer Gruppe subakuter Schlaganfallpatienten (Alter 55 bis 76 Jahre) nach links- oder rechtsseitigem Medianinfarkt, die durch unterschiedlich starke sensomotorische Beeinträchtigungen der oberen Extremität charakterisiert waren, wurden TISL-Protokolle täglich (40 min/Tag, 5 Tage pro Woche) über einen Zeitraum von zwei Wochen angewendet. Daneben erfolgte eine Physiotherapie, aber kein spezielles Armtraining. Im Vergleich zur Ausgangssituation waren nach der TISL-Behandlung taktile Fähigkeiten, aber auch sensomotorische Leistungen signifikant verbessert. Follow-up Messungen nach 3 Monaten zeigten, dass diese positiven Effekte entweder unverändert blieben oder sich sogar weiter verbesserten.

In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie wurde untersucht, wie sich bei subakuten Schlaganfallpatienten

(Alter 34 bis 89 Jahre) eine Kombination des TISL-Ansatzes zusammen mit Standardtherapie im Vergleich zur reinen Standardtherapie auswirkt. Letztere umfasste Ergotherapie, Training von Alltagsaktivitäten und Heilpädagogik. Behandlungszeitraum waren wiederum 2 Wochen, TISL-Applikation 40 min/Tag für 5 Tage pro Woche. Verglichen mit der Standardtherapie waren die Ergebnisse der Kombinationstherapie in allen Bereichen überlegen, insbesondere im Bereich der Sensorik und Propriozeption.

Der besondere Vorteil von TISL liegt in seiner passiven Natur: Es erfordert keine aktive Teilnahme oder besondere Aufmerksamkeit der Teilnehmer. Es ist daher möglich, die Stimulation während anderer Beschäftigungen wie beispielsweise Fernsehen oder Lesen anzuwenden, was die Akzeptanz dieses Verfahrens naturgemäß erhöht und niedrige Abbruchraten zur Folge hat. Es wurden daher in einer Reihe von Einzelfallstudien Patienten über lange Zeiträume (> 1 Jahr) behandelt, bei denen der Infarkt im Einzelfall mehr als 10 Jahre zurücklag. In allen Fällen wurde die Stimulation auf einer regelmäßigen Basis (45 bis 60 min/Tag, fünf oder sechs Tage/Woche) zu Hause beim Patienten angewendet. In allen Fällen zeigten sich deutliche positive Auswirkungen auf die taktile, haptische und sensomotorische Leistungsfähigkeit. Bemerkenswert war, dass im Einzelfall viele Wochen täglicher Stimulation notwendig waren, bis Verbesserungen erkennbar wurden, die sich dann über weitere Monate der Stimulation weiter verstärkten und manifestierten.

Bisherige Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die positiven Auswirkungen von TISL sowohl bei subakuten als auch bei chronischen Patienten persistieren, wenn die Stimulation über einen längeren Zeitraum regelmäßig angewendet wird. Darüber zeigen chronischen Langzeitpatienten positive Effekte, die sich nach Wochen der Behandlung einstellen. Aus diesen Gründen scheint das Prinzip von TISL besonders zur Intervention geeignet, sei es in Kombination mit Standardtherapieverfahren oder als alleinige Maßnahme. Ein besonderer Vorteil, neben dem Aspekt geringer Kosten, dürfte dabei die hohe Compliance sein, die sich aus

der Möglichkeit ergibt, die Stimulation zu Hause parallel zu anderen Beschäftigungen wie beispielsweise Lesen über lange Zeit anzuwenden. Gerade dieser Gesichtspunkt spielt bei der Behandlung chronischer Patienten eine wichtige Rolle.

Wirksamkeit kanonischer Plastizitätsprotokolle

Die beschriebene Effizienz und Effektivität von TISL -Protokollen mag überraschen. Die Grundannahme ist, dass TISL weitreichende synaptische Plastizitätsprozesse in den sensorischen und motorischen Gehirngebietern auslöst, die die stimulierten Hautbereiche repräsentieren. Zur Erklärung dieser Wirksamkeit wurde ein Modell vorgeschlagen, in dem ein durch sensorische Stimulation erzeugter Input dann zu Lernvorgängen führt, wenn die vom Input ausgelösten Antworten eine „Lernschwelle“ überschreiten. Antworten, die durch normale Inputs erzeugt werden, sind zunächst nicht in der Lage, Lernen auszulösen. Faktoren, die Inputs bei trainingsbasiertem Lernen „optimieren“ und daher dafür sorgen, dass sensorische Inputs Lernvorgänge auslösen, sind Aufmerksamkeit, Belohnung, Motivation oder Feedback. Im Fall von TISL spielen diese Faktoren keine oder eine untergeordnete Rolle. Es wurde daher angenommen, dass zusätzliche Faktoren eine Rolle spielen müssen, die die zeitliche Struktur des Inputs betreffen. Alle Stimulationsprotokolle, die auch zur Auslösung synaptischer Plastizität verwendet werden, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie hochfrequente oder/oder burst-artige Inputfolgen verwenden. Zusätzlich dürfte auch die Quantität der Stimulation eine Rolle spielen, also die Dauer und die Anzahl der verwendeten Stimuli. In dieser Modellvorstellung führt dies dazu, dass auf diese Weise Inputs verstärkt werden, die normalerweise zu schwach sind, um die Lernschwelle zu überschreiten (Abb. 6).

Die beschriebene Gültigkeit dieses Ansatzes in allen Sinnesmodalitäten spricht dafür, dass die zeitliche Struktur, die die verwendeten Protokolle auszeichnen, allgemeingültiger Natur ist. Es ist daher denkbar, dass es nur wenige – kanonische – Bedingungen gibt, die synaptische Plas-

tizität effektiv auslösen. Der TISL -Ansatz ist dadurch charakterisiert, gerade solche Protokolle einzusetzen, was seine erstaunliche Effizienz erklären könnte. Eine offene Frage ist, ob die immer wieder beobachtete Dichotomie in nieder- und hochfrequente Protokolle evolutionäre Vorteile hatte, etwa aufgrund des Vorliegens bestimmter Frequenzen in der Umwelt. Alternativ könnten molekulare Randbedingungen die spezifische Ausprägung dieser Protokolle bedingt haben.

Handelt es sich um „Lernen“?

Die Effekte von TISL werden oft als „Lernprozesse“ beschrieben. Argumente dafür waren empirische Daten, denen zufolge die TISL -Effekte von NMDA-Rezeptor-Aktivierung abhängig sind [3], darüber hinaus führt TISL zu einer Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit, beides grundlegende Prozesse, die „Lernen“ zugrunde liegen.

Aus einer etwas allgemeineren Sicht ist Lernen als Erwerb von neuem Wissen, Verhalten, Fähigkeiten, Inhalten, Vorlieben oder als Verstehen definiert und besteht oft aus einer Neubewertung unterschiedlicher Informationen. Menschliches Lernen erfolgt als Teil der Ausbildung, der persönlichen Entwicklung und Übung. Es erfolgt zielorientiert und wird durch Motivation gefördert. Dies macht deutlich, dass der Begriff „Lernen“ sehr breit definiert ist und nicht nur auf Alltagssituationen wie das schulische Lernen oder konkretes Aufgabenlernen beschränkt ist. Unter der Annahme einer so allgemein angelegten Definition erscheint es gerechtfertigt, Auswirkungen passiver Stimulationsprotokolle als „Lernen“ aufzufassen, was sich in dem Begriff „trainingsunabhängiges Lernen“ niederschlägt.

Korrespondenzadresse

H. R. Dinse
Neural Plasticity Lab, Institut für Neuroinformatik, Neurologische Klinik am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
Gebäude NB 3, 44780 Bochum
hubert.dinse@ruhr-uni-bochum.de

Martin Tegenthoff. studierte Medizin und Physik in Münster. Promotion in Medizin. Nach Facharztanerkennung für Neurologie und Psychiatrie Spezialisierung in spezieller Schmerztherapie und Rehabilitationswesen. Habilitation in Neurologie an der Ruhr-Universität Bochum. Aufbau einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zur neuronalen/kortikalen Plastizität (www.ruhr-uni-bochum.de/neuroplasticity/index.html), mit Schwerpunkten im Bereich der klinisch-experimentellen Neurophysiologie und des MR-Neuroimaging. Seit 2010 Ärztlicher Direktor der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik des BG-Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum.

Hubert R. Dinse. studierte Biologie und Chemie in Mainz und Marburg, Promotion und Habilitation für das Fach Zoologie. Postdoc an der Universität Pisa, Italien, freier Mitarbeiter am Battelle-Institut. Visiting Professor an der University of California San Francisco (UCSF). Seit 1990 Leiter des von ihm gegründeten „Neural Plasticity Lab“ (www.neuralplasticitylab.de) am Institut für Neuroinformatik der Ruhr-Universität Bochum, stellvertretender Leiter des Lehrstuhls Kognitive Systeme und Mitglied des Direktoriums. Geschäftsführer der Firma haptec Research & Technology GmbH und Senior Scientist an der Neurologische Klinik Bergmannsheil. Seine Hauptinteressen sind Tastsinn und Haptik, Lernen, Plastizität und Alterung, Wahrnehmung sowie die Entwicklung neuer Lern- und Therapieformen.

Danksagung. Wir danken für die Mitarbeit, den Einsatz und die Ideen unserer Mitarbeiter während der letzten zwei Jahrzehnte, ohne die die Entwicklung und Evaluation des Ansatzes der repetitiven Stimulation nicht möglich gewesen wäre.

Literatur

1. Beste C, Dinse HR (2013) Learning without training. *Curr Biol* 23:R489–99
2. Clapp WC, Hamm JP, Kirk IJ, Teyler TJ (2012) Translating long-term potentiation from animals to humans: a novel method for noninvasive assessment of cortical plasticity. *Biol Psychiatry* 71:496–502
3. Dinse HR, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Tegenthoff M (2003) Pharmacological modulation of perceptual learning and associated cortical reorganization. *Science* 301:91–94
4. Dinse HR, Kattenstroth JC, Gattica Tossi MA, Tegenthoff M, Kalisch T (2011) Sensory stimulation for augmenting perception, sensorimotor behavior and cognition. In: Idan Segev, Henry Markram (Hrsg) *Augmenting cognition*. EPFL Press, Lausanne, S 11–39
5. Malenka RC, Bear MF (2004) LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44:5–21
6. Pleger B, Foerster AF, Ragert P, Dinse HR, Schwenkreis P, Malin JP, Nicolas V, Tegenthoff M (2003) Functional imaging of perceptual learning in human primary and secondary somatosensory cortex. *Neuron* 40:643–653
7. Sasaki Y, Nanez JE, Watanabe T (2010) Advances in visual perceptual learning and plasticity. *Nat Rev Neurosci* 11:53–60

Wie das Gehirn hören lernt – Gehörlosigkeit und das bionische Ohr

Einführung

Die Hirnentwicklung ist ein komplexer Prozess von progressiven und regressiven Veränderungen, der zu einem funktionsfähigen und adaptablen Gehirn führt. Sie erstreckt sich über lange Zeitfenster, die beim Menschen bis in die späten Jahre der zweiten Lebensdekade hinreichen. Die Entwicklung kombiniert die Zellgeburt wie auch den programmierten Zelltod, die Entstehung wie auch die Eliminierung von Synapsen, Änderungen derer molekularer Zusammensetzung, Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeit von Axonen und vieles mehr. Manche dieser Veränderungen sind durch die Genetik vorbestimmt, andere sind durch Erfahrung mit geprägt („Nature“ und „Nurture“). Nur eine koordinierte Verzahnung beider Prozesse führt zu einem Gehirn, das optimal funktionsfähig ist.

Das Gehör entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten zu einem Modell-Sinnesystem, an dem Hirnentwicklung und deren Abhängigkeit von Erfahrung untersucht werden kann. Im Unterschied zu anderen Sinnessystemen besteht beim Gehör die Möglichkeit, auch hochgradige Gehörlosigkeit bei Menschen mit einer Neuroprothese, dem Cochlea-Implantat, effektiv zu therapieren. Dafür wird ein mit bis zu 24 Elektroden bestückter Träger in die scala tympani des Innenohres inseriert und von einem hinter dem Ohr platzierten Prozessor kontaktlos mit Strom und Steuersignalen ausgestattet (■ **Abb. 1**). Etwa 350.000 Patienten nutzen ein Cochlea-Implantat weltweit; bis August 2020 wird der millionste Patient mit einem Cochlea-Implantat versorgt. Etwa 100.000 Kinder weltweit nutzen dieses Gerät schon heute.

60–70 % der gehörlos geborenen Kinder lernen mit dem Cochlea-Implantat ihre Muttersprache auf einem Niveau, das ihnen später erlaubt, das Telefon zu nutzen (also ohne Lippenlesen und ohne den groben Inhalt im voraus zu kennen), erreichen also ein sog. „offenes Sprachverständnis“ [4, 8, 17]. Damit wird die Bedingung des sog. „verbotenen Experiments“, in dem bei modifizierter Hörfähigkeit in unterschiedlichen Altersstufen die Hör- und Sprachentwicklung untersucht wird, nicht nur medizinisch relevant, sie wird sogar integraler Teil einer Therapie mit dem Ziel, gehörlosen Kindern zur Sprache jenseits der Gebärde zu verhelfen. Durch moderne Technik können wir deren Gehirn mit bildgebenden Verfahren untersuchen und mit besser kontrollierten und genaueren tierexperimentellen Daten vergleichen.

Als anfänglich Cochlea-Implantate bei von Geburt gehörlosen Erwachsenen eingesetzt wurden, war der Erfolg sehr bescheiden. Im deutlichen Unterschied zu spät Ertaubten konnten diese Patienten kein Sprachverständnis erlangen, auch nicht nach Jahren der Nutzung des Implantats. Sie konnten akustische Reize zwar wahrnehmen, aber diese nicht den komplexen Analysen unterwerfen, die für Sprachverständnis unerlässlich sind. Auch einfachere auditorische Aufgaben wie das Zählen von akustischen Reizen war beeinträchtigt. Die (sensiblen) Phasen, in denen das Gehirn optimal geeignet für den Spracherwerb und für das auditorische Lernen ist, schließen und sind nicht einfach wieder zu öffnen (sind kritisch).

Welche Prozesse werden durch angeborene Gehörlosigkeit im Gehirn beein-

trächtigt und warum sind sie so schwer zu überwinden?

Schon Charles Darwin war aufgefallen, dass weiße Katzen mit blauen Augen häufig gehörlos sind. Ihr Innenohr zeigt eine Scheibe-Dysplasie: Die Haarzellen sind zwar nicht vorhanden (verlieren sich vor dem Höranfang), die Stützzellen und die Hörnervfasern bleiben jedoch erhalten. An diesem Gehörlosigkeitsmodell wurden viele Untersuchungen der letzten Jahre durchgeführt, da die feline Cochlea mit einem humanen Cochlea-Implantat versorgt werden kann.

Juvenile synaptische Plastizität

Die synaptische Plastizität verändert sich während der postnatalen Entwicklung. Sowohl die Rezeptoren wie die Ionenkanäle, die für die synaptische Übertragung zuständig sind, unterlaufen entwicklungsbedingten Veränderungen. Auch ihre Verbindung zu dem postsynaptischen Verankerungsapparat („postsynaptic density“) und dessen Zusammensetzung ändern sich während der Entwicklung. Die juvenilen postsynaptischen Rezeptoren und ihre Ionenkanäle bedingen eine längere Öffnungsphase und damit ein länger andauerndes postsynaptisches Potenzial. Deswegen können sich die postsynaptischen Potenziale leichter aufsummieren, auch bei nicht exakt synchronen Eingängen. Die Plastizität der juvenilen Synapsen ist wegen all dieser Um-

Unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Kr 3370 und Exzellenzcluster Hearing4all). Weitere Details, z. B. akustische Beispielen für filling-in Phänomene und Originalpublikationen sind auf der Webseite <http://www.neuroprostheses.com> zu finden.

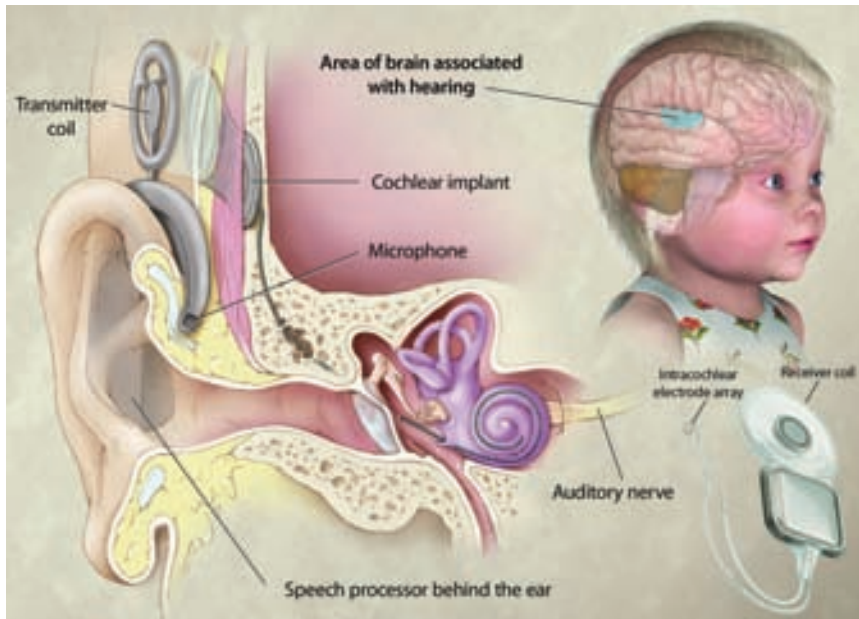


Abb. 1 ▲ Schematische Illustration eines eingesetzten Cochlea-Implantats beim Kind (mit freundlicher Genehmigung aus Kral und O'Donoghue [8]). Der Einsatz in der rechten unteren Ecke zeigt eine Fotografie eines Cochlea-Implantats, Bild von Cochlear Limited 2014, mit Erlaubnis zur Reproduktion. Der Sprachprozessor („speech processor“) besteht aus Batterien, einem Mikrofon und Elektronik. Er liegt in modernen Geräten hinter dem Ohr. Durch eine Spule werden sowohl Energie als auch die Steuersignale an die unter der Haut liegenden Spule des Implantats („receiver coil“) magnetisch (kontaktfrei) vermittelt. Diese führt dann die Signale an die Elektrodenkontakte („intracochlear electrode array“) im Ohr. Mit denen werden überlebende Hörnervfasern stimuliert

stände höher als beim erwachsenen Tier (Übersicht in [6]). Das könnte leicht zu der Vorstellung führen, dass die erwähnte sensible Phase für auditives Lernen nur durch die postnatalen Veränderungen der synaptischen Plastizität bedingt ist. Diese Schlussfolgerung wäre aber voreilig: Die synaptische Plastizität ist auch beim erwachsenen Tier in vielen Synapsen vorhanden, nur ihr Ausmaß ist reduziert. Folglich würde die synaptische Plastizität nur eine graduelle Reduktion der Anpassungsfähigkeit erklären. Ein kongenital ertaubter Erwachsener, der mit einem Cochlea-Implantat versorgt wurde, müsste dann grundsätzlich ähnliche sprachliche Kompetenzen erreichen können, wie ein Kind, das frühzeitig implantiert worden ist – der Erwachsene bräuchte lediglich viel mehr Zeit dazu. Dies widerspricht jedoch den oben erwähnten Daten von implantierten kongenital Gehörlosen [2, 4, 17]. Es müssen folglich zusätzliche Prozesse an den sensiblen Phasen beteiligt sein, die jenseits einzelner Synapsen liegen [6].

Wesentlich bei der Betrachtung der kritischen Phasen ist die systemische Per-

spektive [6]: Nicht die Synapse lernt, das Gehirn lernt. Damit synaptische Änderungen sinnvoll in informationsverarbeitende neuronale Netze integriert werden, müssen diese im Stande sein, sich in ein komplexes, informationsverarbeitendes Gefüge einzubinden um das Verhalten zu kontrollieren.

In früher Entwicklung entstehen viele neuronale Schaltkreise unabhängig von der Erfahrung. Im Hörsystem von Säugern wird z. B. die Extraktion von interauralen Zeit- und Lautheitsunterschieden in der oberen Olive grundsätzlich funktional, wenn die Cochlea ihre Funktionalität gewinnt. Die Synapsen des Hirnstamms sind bei Höranfang schon vorhanden, zeigen aber bei Gehörlosigkeit Veränderungen in ihrer Morphologie und Funktion (Übersicht in [9]). Im auditorischen Kortex entstehen die meisten Synapsen erst nach der Geburt und lange nach dem Höranfang, bei Menschen in den ersten 1–4 Jahren (Übersicht in [9]). Wie hoch ist also der Anteil dieser Synapsen, die sich mit der Hörerfahrung entwickeln, und wie viele sind davon unabhängig?

Unsere *in vivo* Untersuchungen konnten im Kortex von gehörlosen Katzen, die früh mit einem Cochlea-Implantat chronisch stimuliert wurden und mehr als 700–1100 Std. effektiver Hörerfahrung sammeln konnten, eine zentrale Reifung und eine kortikale Reorganisation zum elektrischen Hören hin nachweisen (Abb. 2a) [5, 13]. Zusätzlich zeigte sich, dass diese kortikale Reorganisation unterschiedliche sensible Phasen aufweist (Abb. 2b und c, vergl. [13–15]). Im Folgenden möchten wir die Mechanismen dieser Prozesse analysieren.

Merkmalsempfindlichkeit

Eine wesentliche Funktion eines Sinnessystems ist die Extraktion von Merkmalen, die für die Unterscheidung biologisch relevanter Reize notwendig ist. Dafür ist die grundsätzliche Funktionsweise genetisch vorgeprägt: Auch bei komplett gehörlosen Tieren ist die Hörbahn bis zum auditorischen Kortex angelegt und zeigt eine rudimentäre Funktionsfähigkeit, bis hin zur rudimentären Merkmalsrepräsentation (z. B. von cochleären Ort – Cochleotopie – oder binauralen Eigenschaften). Die Fähigkeit der Merkmalsextraktion ist jedoch im Vergleich zu hörenden Tieren deutlich reduziert (Abb. 3; Übersicht in [9]). Dies beweist, dass wesentliche Funktionen der Sinnessysteme zwar genetisch angelegt sind, die Erfahrung aber benötigen. Die Erfahrung ermöglicht dem Gehirn, die volle Leistungsfähigkeit zu erreichen, bzw. die genetisch durch die angeborene neuronale Struktur vorgegebene weiter zu verbessern. Sie verhindert eine Degeneration und durch Erfahrung nicht gesteuerte Entwicklungsprozesse, die sich auch „degenerativ“ auf die Funktionalität auswirken können. In der Entwicklung des „gehörlosen“ auditorischen Kortex konnten veränderte Entwicklungssequenzen und degenerative Veränderungen im Tierexperiment nachgewiesen werden [12].

Um Reize unterscheiden lernen zu können, ist die Repräsentation der sie unterscheidenden (distinktiver) Merkmale unerlässlich. Eine Reduktion der Merkmalsextraktion im Gehirn von gehörlos Geborenen verkompliziert den Anfang des Lernvorgangs und ist

aus unserer Sicht mit ein Grund für das Schließen von sensiblen Phasen für auditives Lernen.

Deprivationseffekte in der kortikalen Säule

Kortikale Interaktionen zeigen deutlich mehr Abhängigkeit von der Erfahrung als die allgemeine Verschaltung des afferenten Hörsystems. Einerseits ist zwar die generelle Funktion der kortikalen Säule im primären auditorischen Kortex gehörloser Tiere erhalten, zeigt aber eine signifikante Desynchronisation der evozierten Aktivität und eine Dysfunktion der tiefen Schichten V und VI (Abb. 3; [12, 13]). Da diese Schichten die Ausgangsschichten des auditorischen Kortex repräsentieren, wurde vermutet, dass eine Konsequenz die Reduktion der Funktion von thalamokortikalen Schleifen ist – was eine Verbindung zum Kurzzeitgedächtnis haben könnte. Zusätzlich empfangen diese Schichten modulatorische efferente Eingänge von höheren kortikalen Arealen, die dann den primären auditorischen Kortex in der Funktion modulieren. Die Gehörlosigkeit würde folglich diese Funktion beeinträchtigen. Tatsächlich konnte eine Reduktion solcher Feedback-Projektionen anatomisch bei gehörlosen Tieren nachgewiesen werden [1].

Beim Fehlen der Hörerfahrung ist der Entwicklungsprozess von funktionalen Synapsen im Kortex dramatisch beeinflusst (Abb. 4), sowohl in der Entstehung als auch in der späteren Abbauphase („Pruning“, [6]). Das beweist, dass die Etablierung von kortikalen Schaltkreisen durch Erfahrung stark geprägt ist und schon die Veränderungen von nicht funktionalen Synapsen in funktionsfähige z. T. durch den sensorischen Eingang bedingt ist.

„Bottom-Up“ und „Top-Down“ bei Gehörlosigkeit

Informationen werden im Gehirn auf unterschiedlichen Verarbeitungsstufen analysiert und gespeichert. Einerseits sind auditorische Merkmale der Reize wie Frequenz oder räumliche Position in topologischen Karten abgespeichert. Weiterhin arbeitet das Gehirn aber auch mit audi-

Neuroforum 2015 · 21:22–29 DOI 10.1007/s12269-015-0001-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Kral · T. Lenarz

Wie das Gehirn hören lernt – Gehörlosigkeit und das bionische Ohr

Zusammenfassung

In der Geschichte der Neurowissenschaft bietet das Hören die einmalige Gelegenheit, die menschliche Hirnentwicklung mit und ohne sensorische Reize zu untersuchen. Dies ist durch eine Neuroprothese, das Cochlea-Implantat, möglich. Das Implantat kann das nicht funktionierende Innenohr ersetzen. In den letzten Jahren wurden so die Grundlagen vom Lernen, sensiblen Entwicklungsphasen und cross-modaler Reorganisation parallel bei Menschen und im Tiermodell mit hoch konsistenten Ergebnissen untersucht. Dadurch lernten wir, dass das gehörlose Gehirn nach der Geburt eine komplexe Anpassung an die Gehörlosigkeit durchläuft, mit einer

Vielzahl von Veränderungen in auditiven und nicht-auditiven Funktionen. Diese passen das Gehirn an den Zustand der Gehörlosigkeit optimal an, reduzieren aber den späteren Erfolg der prothetischen Therapie des Hörens und schließen sensible Entwicklungsphasen. Solche kritische Phasen sind nicht nur die Folge einer reduzierten synaptischen Plastizität, sondern auch eine Folge von Veränderungen der integrativen Funktionen des Hörens und der höheren kognitiven Funktionen.

Schlüsselwörter

Entwicklung · Plastizität · Deprivation · Gehörlosigkeit · Cochlea-Implantat

How the brain learns to listen: deafness and the bionic ear

Abstract

For the first time in the history of neuroscience, hearing allows to systematically investigate brain development with and without sensory experience in humans. This is given by the clinical success of the cochlear implant, a neuroprosthesis that can replace the non-functional inner ear. In recent years auditory neuroscience investigated the neuronal mechanisms of learning, sensitive developmental periods and cross-modal reorganization in parallel in humans and animal models, with highly consistent outcomes. We learned that the brain undergoes a complex adaptation to deafness, both within and outside of the auditory system. These adaptations reor-

ganize the brain optimally to cope with deafness, but they negatively interfere with a later prosthetic therapy of hearing. They eventually close the sensitive developmental periods. The critical nature of sensitive periods is not only a consequence of a developmentally-reduced synaptic plasticity. It is due to the consequences of changes in central integrative functions and cognitive adaptations to deafness.

Keywords

Development · Plasticity · Deprivation · Deafness · Cochlearimplant

torischen Objekten, also komplexeren neuronalen Repräsentationen, die Subjekte einer Vordergrund/Hintergrund – Unterscheidung sein können: Habe ich ein Miauen einer Katze gehört, das Rauschen eines Wasserfalls, das Geräusch einer Glasflasche, die auf den Boden fiel? Solche Objekte werden durch wiederholte aktive Erfahrung im Gehirn aus sensorischen Merkmalen synthetisiert und basieren auf den individuellen Erfahrungen und Bedürfnissen des Subjekts, sind kontext- und handlungsbezogen.

Bis heute wissen wir nicht, wie und wo auditorische Objekte im Gehirn repräsentiert sind; wir nehmen an, dass dies in einer distribuierten Repräsentation

im größeren neuronalen Netz im Kortex stattfindet, wahrscheinlich im Verbund mehrerer kortikaler Felder. Unsere Wahrnehmung ist im Allgemeinen auf Objekte fokussiert. Häufig sind wir uns nicht bewusst, welche Merkmale der Objekte zu deren Unterscheidung herangezogen werden (distinktiv sind). Welches Merkmal distinktiv ist, kann situationsabhängig sein, d. h. es hängt auch davon ab, welche die anderen Objekte in der gegebenen Situation von dem gegebenen zu unterscheiden sind. Um das zu ermöglichen, müssen Merkmalsrepräsentationen und Objektrepräsentationen in ständiger Interaktion stehen, sodass sich die Objektwahrnehmung und die Merk-

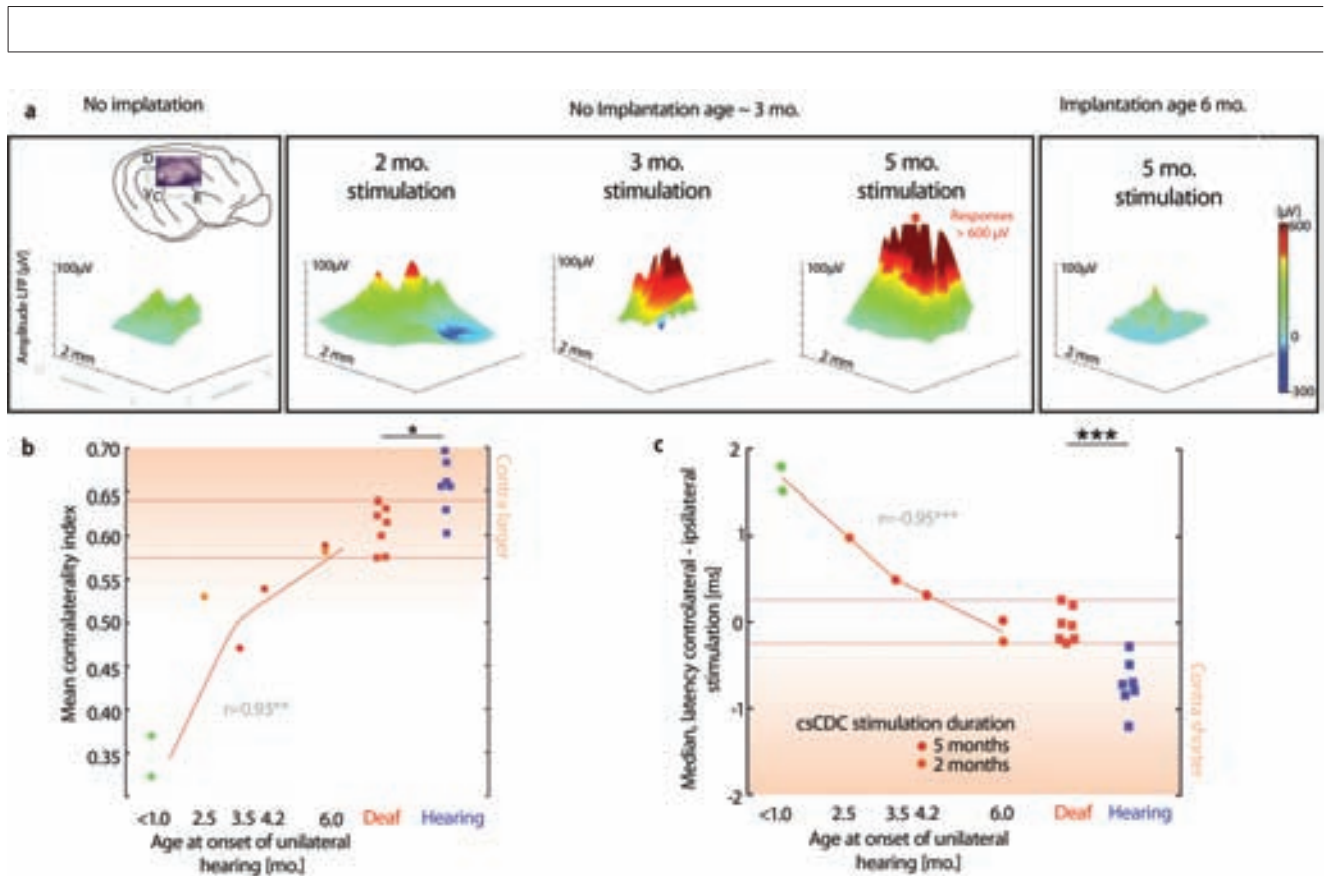


Abb. 2 **a** Resultate von kortikalen Kartierungsexperimenten, bei denen kortikale Feldpotenziale an der Oberfläche des Feldes A1 mit hoher räumlicher Auflösung registriert wurden. „No implantation“ bezeichnet einen Datensatz von einem gehörlosen Tier, welches keinerlei Hörerfahrung hatte. X-Y Koordinaten entsprechen der Position der Ableitung in rostrocaudaler (X) und dorsomedialer (Y) Richtung. Amplitude (Z-Achse) ist die Amplitude der ersten positiven Komponente des Feldpotenzials (P_a). Auch ein gehörloses Tier zeigt im primären auditorischen Kortex Antworten auf elektrische Stimulation des Hörnervs, was die grundlegende Funktionalität des Hörsystems ohne Hörerfahrung beweist. „Implantation age ~3 mo.“ bezeichnet die Gruppe der gehörlosen Tiere, die mit ca. 3 Monaten ein Cochlea-Implantat bekommen haben und 2-5 Monate lang stimuliert und trainiert wurden. Diese Tiere zeigten mit steigender Stimulationsdauer eine langsame Expansion des aktiven Areals und eine Vergrößerung der Amplituden der Feldpotenziale. Bei Tieren, die spät implantiert wurden („Implantation age 6 mo.“) haben sich zwar die Feldpotenziale durch die Stimulation verändert, aber die Expansion des aktiven Areals war geringer. Bild mit freundlicher Genehmigung aus Kral und Sharma [9]. **b, c** Als Beispiel quantitative Analyse der Antworten mit Vergleichen zwischen dem stimulierten und nichtstimulierten Ohr am Kortex ipsilateral zum implantierten Ohr, mit freundlicher Genehmigung aus Kral et al. [15], mit Erlaubnis zur Reproduktion. Gezeigt sind Amplitudenvergleiche (**b**) und Latenzvergleiche (**c**). Einseitig hörende (grüne Farbe) und einseitig implantierte gehörlose Tiere (rötliche Farbe) zeigen sowohl in Latenzen als auch in Amplituden eine Verschiebung zum hörenden Ohr (kürzere Latenzen, größere Amplituden) und auch eine Abhängigkeit vom Alter, bei dem das einseitige Hören einsetzte. Bei später Versorgung (6 Monate) zeigten sich nur geringe Veränderungen zu gehörlosen Tieren (rote Rechtecke)

malswahrnehmung gegenseitig beeinflussen. Interessanterweise sind kortikale Areale asymmetrisch miteinander verbunden, sodass man von „feedforward“ und „feedback“ Mustern sprechen kann – bei funktionalen Interaktionen dann von „bottom-up“ und „top-down“ Interaktionen. Nimmt man nun eine hierarchische Struktur der Repräsentationen als gegeben, kommt es zu Interaktionen in bottom-up Form (von Merkmal zum Objekt) und top-down Form (von Objekt zum Merkmal). Ein wesentlicher Bestandteil kortikaler Netzwerke ist die Fähigkeit, sogenannte top-down Informa-

tionen in die bottom-up Informationsverarbeitung einzugliedern. Im Falle vom Feld A1 bedeutet es, den kortikalen Eingang (bottom-up) mit dem top-down Eingang von höheren kortikalen Arealen zu verbinden. Dies erfolgt im Schaltkreis der kortikalen Säule.

Im Verhalten beziehen sich top-down Effekte z. B. auf die Fähigkeit, kontextbedingt die Verarbeitungsweise im Kortex zu modulieren [7]. Eine solche Modulation findet zusätzlich durch Aufmerksamkeitsprozesse statt. Die Verarbeitung der afferenten Reize erfolgt dort in der umgekehrten Reihenfolge der Hierarchie

der kortikalen Felder. Wir erkennen erst den Wald, dann die Bäume; den Baum (das Objekt, wofür wahrscheinlich höhere Areale verantwortlich sind), bevor wir die Details der Farbe der Blätter des Baumes betrachten (wofür frühe Areale verantwortlich sind); wir erkennen erst die Gesamtsituation der visuellen Szene und erst dann ihre Details, eingegliedert in die Gesamtsituation [3].

Die Fußspuren der Existenz von sensorischen Objekten und von top-down Effekten findet man bei sogenannten „filling-in“ (oder Kontinuitätsillusions-) Phänomenen, wie z. B. wenn ein Objekt

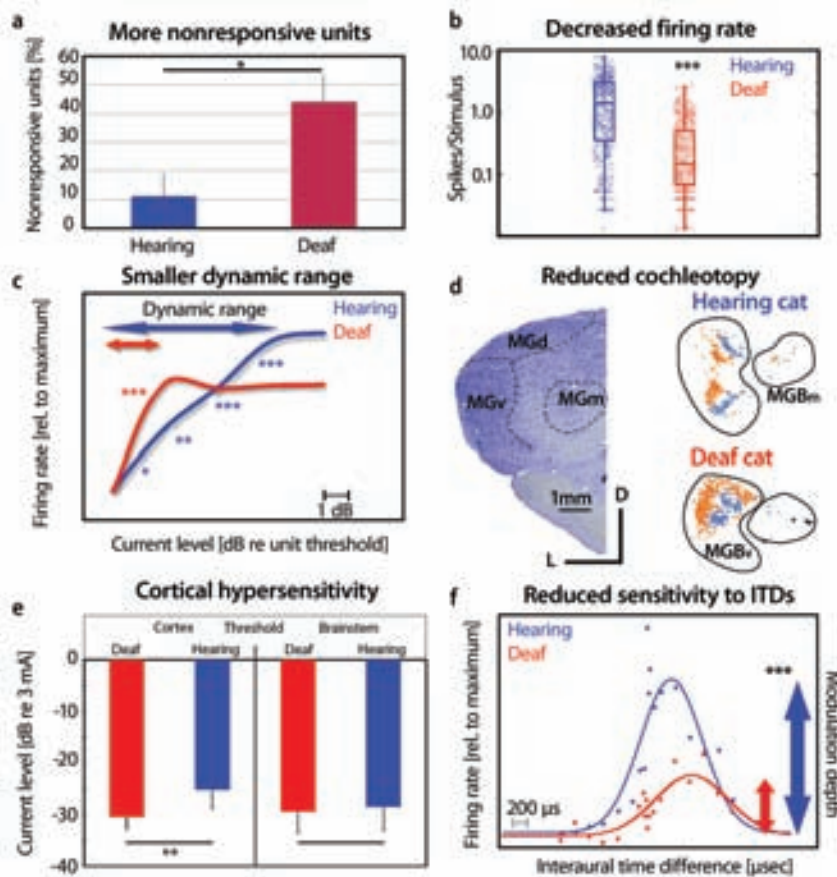


Abb. 3 ▲ Auditorische Sensitivität im auditorischen Kortex (primäres Feld A1) im Erwachsenenalter untersucht mit elektrischer Stimulation des Hörnervs und elektrophysiologischen Untersuchungen oder mit histologischen Analysen mit retrograden Tracern. **a** Die Anzahl der kortikalen Neurone, die im best-aktivierten Bereich des primären auditorischen Kortex nicht auf die Stimulation mit einem Cochlea-Implantat antworten, ist bei Gehörlosigkeit erhöht. **b** Die Feuerrate der Neurone, die auf die Reizung antworten, ist bei gehörlosen Tieren signifikant reduziert. **c**: Der Dynamikbereich der Antworten ist bei gehörlosen Tieren auf nur wenige dB reduziert. **d**: Die Konvergenz/Divergenz der Projektion von Thalamus in den Kortex war bei gehörlosen Tieren erhöht, d.h. die Cochleotopie war „verwaschen“. **e**: Die kortikalen Antworten zeigten in einigen Parametern geringere Schwelle bei gehörlosen Tieren, wobei die Erregungsschwelle der Hirnstammantworten nicht unterschiedlich zu hörenden Tieren war. Dies zeigt eine zentrale Hypersensitivität bei Gehörlosigkeit. **f**: Auch Merkmale, die im zentralen auditorischen System aus dem Höreingang extrahiert werden, waren betroffen: Die kortikale Empfindlichkeit auf interaurale Zeitdifferenzen („interaural time differences“, ITDs), die von der oberen Olive im Kortex „vererbt“ wird, war bei Gehörlosigkeit deutlich reduziert. Diese Daten belegen eine reduzierte Empfindlichkeit des gehörlosen Hörsystems auf Merkmale der auditiven Reize wie Intensität, Position der Erregung in der Cochlea und Position der Schallquelle in Raum. Abbildung modifiziert mit freundlicher Genehmigung aus Barone et al. [1] und Kral und Sharma [9]

von einem anderen zeitlich oder räumlich teilweise überdeckt ist. Wenn man im Sprachsignal ein einzelnes Phonem durch Rauschen ersetzt, ist es normalhörenden Probanden gar nicht möglich, die Position des ersetzten Phonems zu identifizieren („phonemic restoration effect“). Statt dessen füllen die Probanden die „Lücken“ sinnvoll, ohne sich dabei des Effekts bewusst zu sein. Es gibt eine ganze Vielzahl von weiteren dokumentierten Phänomenen, bei denen top-down Einflüsse maß-

geblich beteiligt sind [7]. Top-down Verarbeitung wird auch beim gezielten Lernen, fokussiert auf bestimmte sensorische Reize, eingesetzt. Lernen beim Erwachsenen wird auf diese Weise gesteuert.

Beim Neugeborenen ist dies alles jedoch nicht möglich: Kinder müssen erst die Repräsentationen auf hohen hierarchischen Ebenen (die sensorischen Objekte) konstruieren. Sie müssen erst lernen, was eine Katze ist, was ein „Miau“ ist, was ein Wasserfall. Bei ihnen kann

ein top-down Einfluss nicht stattfinden. Nach einer Theorie ändert sich während der postnatalen Entwicklung die Verarbeitung von Informationen von einem bottom-up getriebenen Prozess in einen kombinierten bottom-up und top-down Prozess [7]. Gehörlosigkeit wird mit diesem Prozess stark interferieren, da sie die Entwicklung von höheren kognitiven Repräsentationen verhindert.

Das neurophysiologische Substrat eines top-down Einflusses sind Projektionen, die von höheren sensorischen Arealen in die hierarchisch untergeordneten Arealen zielen. Hierbei ist zu beachten, dass die hierarchische Anordnung von kortikalen Arealen faktisch eher einer funktionalen Einheit vieler Arealen entspricht. Dennoch ist eine hierarchische Betrachtung wegen der unterschiedlichen Funktionen dieser Arealen sinnvoll. Die Projektionen, die von sekundären in die primären sensorischen Arealen gerichtet sind, sind schichtspezifisch und zielen hauptsächlich in Schicht I/II und die infragranulären Schichten V und VI (Abb. 2). Die infragranulären Schichten projizieren dann in die supragranuläre und granuläre Schicht (Schichten II, III und IV) und wirken dort modulierend (nicht „treibend“ wie der Thalamus). Der Einfluss dieser Schichten könnte eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung der top-down Information spielen (sog. kognitive Modulation, [7]).

Ein wesentlicher Effekt der Gehörlosigkeit im primären auditorischen Kortex liegt in den infragranulären Schichten, die eine geringere synaptische Aktivität aufweisen [10]. Infragranuläre Aktivität ist bei hörenden Tieren zum ersten Mal zwischen dem 2. und 3. Lebensmonat zu beobachten, wobei diese strukturiert erst im 3. Lebensmonat auftritt. Ihr Ausmaß verstärkt sich bis ins Erwachsenenalter (Abb. 4; [12]). Bei Gehörlosigkeit kann man infragranuläre Aktivität um den 2.–3. Lebensmonat beobachten, danach schwindet sie jedoch (ibid.). Frühe chronische elektrische Reizung bei gehörlosen Tieren konnte diese Aktivität erhalten, bzw. entstehen lassen [13]. Die deutliche Reduktion der infragranulären Aktivität durch das Fehlen von Hörerfahrung ließ uns vermuten, dass einerseits die Grundlage für Kurzzeitgedächtnis-relevante Schaltkreise durch Gehörlosigkeit beeinträchtigt ist, anderer-

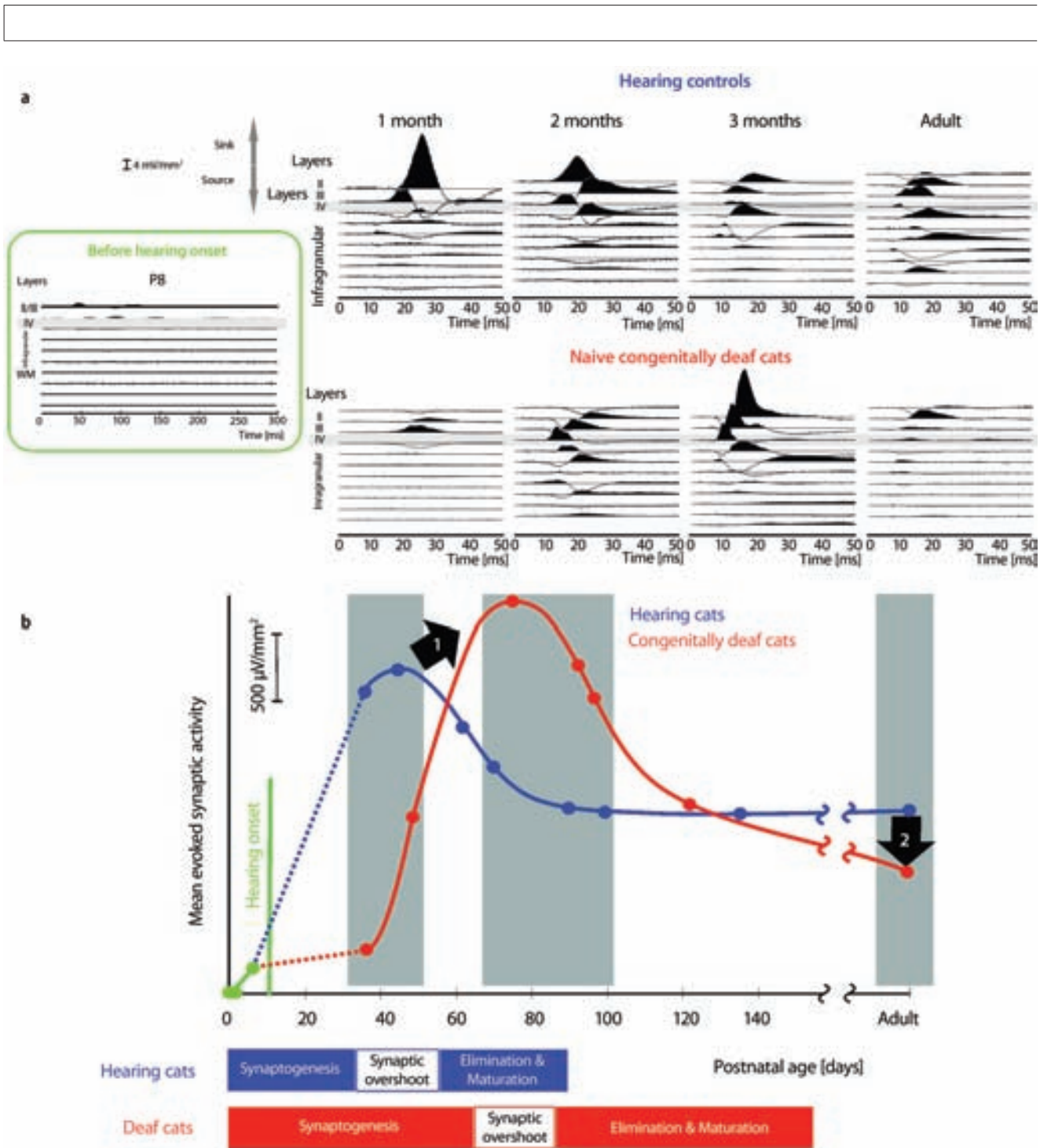


Abb. 4 ▲ Funktionale Entwicklung des auditorischen Kortex mit und ohne Hörerfahrung. **a** Stromquellendichteanalysen von Feldpotentialen können synaptische Prozesse um die Messelektrode bestimmen. Vor dem 10. Lebenstag, wenn Hörschwellen unter 100 dB SPL fallen, konnten trotz vorhandener auditorisch (elektrisch) evozierten Hirnstammantworten nur geringe kortikale Antworten mit langen Latenzen ab Tag 8 nach Geburt gemessen werden. Diese nahmen mit dem Alter bei hörenden Tieren zu, deren Latenz verkürzte sich. Die evozierten Amplituden erreichten ein Maximum zwischen der 4. und 6. Woche, danach folgte ein Abfall auf das Erwachsenenalter um den 3. Lebensmonat. Auch das Muster der Aktivität veränderte sich, die Aktivität nahm besonders spät in den tiefen Schichten V und VI zu. Bei gehörlosen Tieren war dieser Prozess deutlich anders: Die Zunahme der Erregbarkeit war verlangsamt und die Abnahme war verstärkt. **b** Mittelwerte von Peak-Amplituden der Stromquellendichten bei einzelnen Tieren im Vergleich; im Erwachsenenalter zeigen die Markierungen einen Mittelwert von jeweils 4 Tieren. *Pfeil (1)* zeigt die verzögerte funktionale Synaptogenese, *Pfeil (2)* auf die Reduktion der evozierten Aktivität im Erwachsenenalter. Abbildung nach Kral und Sharma [9] Abbildung mit freundlicher Genehmigung aus Kral und Sharma [9]

seits die kongenitale auditorische Deprivation zu einer Entkopplung der frühen Areale von kognitiven top-down Einflüssen führt [7, 12, 13].

Eine solche Entkopplung der primären auditorischen Areale von den höheren Arealen führt zur Unfähigkeit einer kognitiven Modulation der frühen sensorischen Aktivität. Ein Abfall der synaptischen Plastizität mit steigendem Alter führt gleichzeitig zu einer Reduktion der (ungesteuerten) bottom-up Plastizität. Im Komplex entsteht so ein kortikales Areal, welches nicht genug Plastizität besitzt, um höhere Repräsentationen auszubilden, und keine top-down Modulation besitzt, um kortikale Plastizität kognitiv zu steuern. Die Fähigkeit gezielt zu lernen wird dadurch stark vermindert. Wir denken, dass darin ein weiterer Grund für die finale Schließung von sensiblen Phasen liegt [6].

Cross-modale Reorganisation bei Gehörlosigkeit

Hirnareale, die in frühen Phasen der postnatalen Entwicklung nicht genutzt werden, werden zum Teil neuen Funktionen zugeführt. Falls die neue Funktion mit einem anderen Sinnessystem zusammenhängt, sprechen wir von cross-modaler Plastizität.

Viele Neurowissenschaftler nehmen an, dass kein Teil des Gehirns langfristig ohne Funktion bleibt. Diese Annahme ist jedoch falsch. Bei Gehörlosigkeit können umfangreiche degenerative Veränderungen im auditorischen Hirnstamm und Mittelhirn beobachtet werden, die auf ein Fehlen adäquater Eingänge schließen lässt. Obwohl supranormale visuelle Fähigkeiten bei Gehörlosen lange bekannt sind, konnte im primären auditorischen Kortex (Feld A1) keine visuelle Reorganisation neurophysiologisch [11], anatomisch [1] und behavioral [16] nachgewiesen werden. Dies war jedoch für das sekundäre Areal DZ anders: Hier konnten anatomisch eine visuelle und somatosensorische Reorganisation nachgewiesen werden [1]. Auch konnte mit behavioralen Experimenten bewiesen werden, dass dieses Areal für eine supranormale visuelle Bewegungsdetektion verantwortlich ist [16]. Dem sekundären Areal PAF konnten visuelle Aufgaben bei räumlicher Lokalisa-

tion zugeordnet werden [16]. Diese Daten belegen also, dass die cross-modale Reorganisation bei Gehörlosigkeit eine hohe Spezifität für das betroffene Areal zeigt.

Die cross-modale Reorganisation kann ein weiterer Grund für die Schließung der sensiblen Phasen sein, weil sie neuronale Ressourcen des Hörsystems umwidmet. Diese experimentellen Daten belegen aber auch, dass die cross-modale Reorganisation des Gehirns bei sensorischer Deprivation spezifischer ist als früher angenommen.

Kognitive Konsequenzen

Die umfangreichen Veränderungen, die kongenitale Gehörlosigkeit im Kortex mit sich bringt, hat Folgen nicht nur für sensorische Funktionen. Der sensorische Kortex dient der Kognition als Tor für sensorische Informationen. Der auditorische Kortex hat aber auch die Funktion als eine Art Tafel mit hoher zeitlicher Auflösung, die die Kognition als „Schreibbrett“ nutzen kann (Übersicht in [6]). Eine Reduktion des top-down Zugriffs auf diese Tafel, verbunden mit seiner abnormalen Funktionalität, könnte folglich zeitliche Verarbeitung im Allgemeinen beeinträchtigen. Defizite im visuellen Sequenzlernen bei kongenital Gehörlosen bestätigen diese Hypothese. Das Hörsystem hat weiterhin wichtige Funktionen bei der Aufmerksamkeitssteuerung – es kann z. B. den Aufmerksamkeitsschwerpunkt auch jenseits des Blickfeldes verlagern und warnt auch vor unsichtbaren Schallquellen. Ein Ausfall des Hörsinns führt zur Reduktion der Konzentrationsfähigkeit auf einen Sachverhalt oder Ort im Raum („sustained attention“) und verlagert die (visuelle) Aufmerksamkeit in die Peripherie des Gesichtsfeldes, um sozusagen die Umgebung auf Gefahren „abzuscannen“. Das reduziert beim Kind die Zeitspanne der gemeinsamen Aufmerksamkeit mit der Mutter auf den gleichen Gegenstand („joint attention“) und beeinflusst dadurch lernbasierte Entwicklungsprozesse. Viele weitere kognitive Veränderungen konnten als Folge der angeborenen Gehörlosigkeit identifiziert werden, die mit den hier vorgestellten neuronalen Befunden im Einklang stehen. Vom klinischen Relevanz ist die Konsequenz für das

Lesen vielleicht die wichtigste: Angeboren gehörlose 18-Jährige zeigen im Vergleich zu altersgleichen Hörenden im Mittel eine Verzögerung der Lesefähigkeit von mehr als 7–8 Jahren (Übersicht in [8]).

Die angeborene Hörstörung, die jedes 1000. Neugeborene betrifft, ist zusammen mit angeborenen Herzfehlern und der Trisomie 21 die häufigste angeborene Störung. Der Erfolg der Therapie von Hörschäden ist kritisch abhängig vom Alter [4, 17], die Therapie der Hörstörung sollte innerhalb der ersten 3,5 Jahre, optimal aber innerhalb des ersten Lebensjahres erfolgen. Die möglichen therapeutischen Maßnahmen beinhalten vor allem die Versorgung mit Hörgeräten und neuroprothetischer Therapie mit Cochlea-Implantaten. Für die wenigen Patienten, bei denen ein Cochlea-Implantat nicht eingesetzt werden kann, sind die Hirnstammimplantate eine mögliche Alternative. Unterstützung bei der kognitiven und sprachlichen Entwicklung nach der Kompensation der Hörstörung ist wegen der oben erwähnten kognitiven Folgen sensorischer Deprivation unerlässlich.

Die Zukunft

Hören über ein Implantat ermöglicht zwar die Kommunikation, ersetzt aber das Innenohr nicht vollständig. Das Hören in komplexen Umgebungen mit vielen Schallquellen, die Wahrnehmung von Musik und einiges mehr bleiben offene Forschungsthemen, um die erfolgreichste Neuroprothese weiter zu verbessern. Die Zukunft muss vor allem die interindividuellen Unterschiede im Erfolg der Versorgung aufklären: Etwa 30 % der frühzeitig implantierten Kinder ohne zusätzliche Behinderung erreichen die erwarteten Sprachergebnisse nicht; die Gründe dafür sind unklar. Die Aufklärung der Schlüsselfaktoren dieser Variabilität ist der Auftrag unserer Forschung in der Zukunft.

Korrespondenzadresse



A. Kral
Institut für
Audioneurotechnologie
(VIANNA)
Feodor-Lynen-Str. 35
30625 Hannover
kral.andrej@mh-hannover.de

Prof. Dr.med. Thomas Lenarz. ist durch zahlreiche Beiträge zur Hörforschung, insbesondere auf dem Gebiet der auditorischen Implantate und der Audiologie ausgezeichnet, deren Großteil an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, erarbeitet wurde, die er seit 1993 leitet und zu einer Institution von Weltrang führte. Er ist durch wichtige Forschungen auf dem Gebiet der Cochlea-Implantate, des Neugeborenen-Hörscreenings, der implantierbaren Hörgeräte, der Biomaterialien für medizinische Implantate und der Audiobionik bekannt. Zukunftsweisende Arbeiten entstanden auch auf dem Gebiet der elektroakustischen Stimulation, des Local Drug Delivery in der Cochlea sowie zentral auditorischer Prothesen. Lenarz baute das Cochlea-Implantat- Programm in Hannover zu dem weltweit führenden Zentrum aus. 2003 wurde das Deutsche Hörzentrum Hannover zur integrierten Versorgung von Patienten mit Schwerhörigkeiten und für die klinische Forschung gegründet. 2009 eröffnete er das Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nano-Biomaterialien Hannover (VIANNA). Er ist Sprecher des Sonderforschungsbereiches 599 „Biomedizintechnik“ und stellvertretender Sprecher des Exzellenzclusters „Hearing4all“. Thomas Lenarz hat mehr als 400 wissenschaftliche Publikationen verfasst und mehrere Millionen Euro für Projekte eingeworben. Seine Aktivitäten wurden durch Preise und zahlreiche Präsidentenämter in verschiedenen Gesellschaften gewürdigt.

Prof. Dr. Andrej Kral. studierte Allgemeinmedizin an der Comenius Universität, Bratislava (Promotion summa cum laude 1993, Approbation als Arzt 1993, PhD in pathologischer Physiologie 1998). Er arbeitete am Institut für pathologische Physiologie, Comenius Universität (1992–1995, Prof. I. Hulin) und am Mathematischen Institut der Akademie der Wissenschaften (Prof. V. Majernik). Sein Fachgebiet waren künstliche neuronale Netzwerke. 1995 wechselte er zum Institut für sensorische Physiologie und Neurophysiologie (J.W.Goethe – Universität, Frankfurt am Main, Direktor: Prof. R. Klinke), um auf dem Gebiet der Neurophysiologie von Cochlea-Implantaten und auditorischen Plastizität zu arbeiten. Er habilitierte im Fach Physiologie (J.W.Goethe – Universität) 2002. 2004 folgte er einem Ruf auf die C3- Professor für Neurophysiologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Institut für Neurophysiologie). 2009 folgte er dem Ruf auf die W3-Professur für auditorische Neurophysiologie an die Medizinische Hochschule Hannover. Er ist Direktor für Forschung der HNO-Klinik der MHH (DUO-Konzept), Direktor des Instituts für Audioneurotechnologie (VIANNA) und der Abteilung für experimentelle Otologie der HNO-Klinik. Seit 2004 ist er „adjunct professor of neuroscience and cognition“ an der Universität Texas, Dallas, USA. Seine Interessensgebiete sind Neurophysiologie von Gehörlosigkeit, Cochlea-Implantate, auditorische Entwicklung, neuronale Plastizität und neuroprothetische Stimulation des Gehirns. Seine wissenschaftlichen Veröffentlichungen erschienen unter anderen in *New Engl J Med*, *Science*, *Nat Neuroscience*, *Trends Neurosci*, *Brain*, *J Neurosci* und *Cereb Cortex*.

Literatur

1. Barone P, Lacassagne L, Kral A (2013) Reorganization of the connectivity of cortical field DZ in congenitally deaf cat. *PLoS ONE* 8(4):e60093

2. Busby PA, Tong YC, Clark GM (1992) Psychophysical studies using a multiple-electrode cochlear implant in patients who were deafened early in life. *Audiology* 31(2):95–111
3. Hochstein S, Ahissar M (2002) View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron* 36:791–804
4. Ilig A, von der Haar-Heise S, Goldring JE, Lesinski-Schiedat A, Battmer RD, Lenarz T (1999) Speech perception results for children implanted with the CLARION cochlear implant at the medical university of hannover. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 177:93–98
5. Klinke R, Kral A, Heid S, Tillein J, Hartmann R (1999) Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science* 285(5434):1729–1733
6. Kral A (2013) Auditory critical periods: a review from system's perspective. *Neuroscience* 247:117–133
7. Kral A, Eggermont JJ (2007) What's to lose and what's to learn: development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Res Rev* 56(1):259–269
8. Kral A, O'Donoghue GM (2010) Profound deafness in childhood. *N Engl J Med* 363(15):1438–1450
9. Kral A, Sharma A (2012) Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci* 35(2):111–122
10. Kral A, Hartmann R, Tillein J, Heid S, Klinke R (2000) Congenital auditory deprivation reduces synaptic activity within the auditory cortex in a layer-specific manner. *Cereb Cortex* 10(7):714–726
11. Kral A, Schroder JH, Klinke R, Engel AK (2003) Absence of cross-modal reorganization in the primary auditory cortex of congenitally deaf cats. *Exp Brain Res* 153(4):605–613
12. Kral A, Tillein J, Heid S, Hartmann R, Klinke R (2005) Postnatal cortical development in congenitally auditory deprivation. *Cereb Cortex* 15:552–562
13. Kral A, Tillein J, Heid S, Klinke R, Hartmann R (2006) Cochlear implants: cortical plasticity in congenital deprivation. *Prog Brain Res* 157:283–313
14. Kral A, Heid S, Hubka P, Tillein J (2013a) Unilateral hearing during development: hemispheric specificity in plastic reorganizations. *Front Syst Neurosci* 7:93
15. Kral A, Hubka P, Heid S, Tillein J (2013b) Single-sided deafness leads to unilateral aural preference within an early sensitive period. *Brain* 136:180–193
16. Lomber SG, Meredith MA, Kral A (2010) Cross-modal plasticity in specific auditory cortices underlies visual compensations in the deaf. *Nat Neurosci* 13(11):1421–1427
17. Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, Eisenberg LS, Wang NY, Quittner AL et al (2010) Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA* 303(15):1498–1506

Schilling-Professur und Forschungsgruppe Translationale Neurowissenschaften

Gemeinsame Initiative der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung für medizinische Forschung und des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft

Herausforderung:

Trotz großer Fortschritte im Verständnis der molekularen und physiologischen Mechanismen einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen gelingt die Übertragung von Grundlagenergebnissen in neue, effektive Behandlungsstrategien nur selten. Diese Herausforderung will das Programm durch die Förderung wissenschaftlich exzellenter, innovativer und strukturell wegweisender Forschungsvorhaben an der Schnittstelle von präklinischer und klinischer Forschung in den Neurowissenschaften aufgreifen.

Programm:

Das Programm versteht sich als personenbezogene Förderung mit einem strukturierten innovativen Ansatz. Antragsberechtigt sind berufungsfähige Grundlagenwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler aus der Medizin und den Naturwissenschaften. Fördermittel werden für die Einrichtung einer Stiftungsprofessur mit der zugehörigen Arbeitsgruppe über einen Zeitraum von acht Jahren zur Verfügung gestellt. Es können bis zu zwei Stiftungsprofessuren gefördert werden. Für jede Förderung stellt die Schilling-Stiftung bis zu 3 Mio. EUR bereit. Von Seiten der aufnehmenden Universität werden zusätzlich substantielle Eigenleistungen erwartet. Es ist darzulegen, wie die Professur nach Ablauf der Förderung verstetigt werden soll.

Die Schilling-Stiftung hält an ihrem erfolgreichen Tandem-Konzept fest. Demnach sind die Vorhaben in enger Kooperation mit einem Partner aus der Klinik mit Forschungserfahrung und -verständnis zu konzipieren. Die Stiftung geht davon aus, dass dieses Tandem eine enge wissenschaftliche Zusammenarbeit anstrebt und sich durch wechselseitige Rotation von Mitarbeitern zur besseren Verknüpfung von Forschung und Krankenversorgung und schnellerem Transfer der Ergebnisse in die angewandte Medizin verpflichtet.

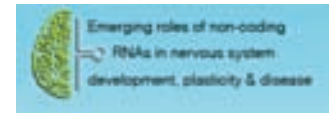
Antragsverfahren:

Das Antragsverfahren erfolgt zweistufig. Konzeptskizzen sind bis zum **30. April 2015** einzureichen. Informationen über Antragsberechtigung, Antrags- und Auswahlverfahren erhalten Sie unter www.schilling-stiftung.de sowie bei der

Hermann und Lilly Schilling-Stiftung für medizinische Forschung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

z.Hd. Karsten Krüger
Barkhovenallee 1, 45239 Essen
Tel.: 0201 8401 193, Fax: 0201 8401 255, e-mail: karsten.krueger@stifterverband.de

DFG-Schwerpunktprogramm 1738



Neue Funktionen nicht-kodierender RNA während der Entwicklung, Plastizität und Erkrankungen des Nervensystems

Gerhard Schratt

Mitte Oktober dieses Jahres nahm das neue Schwerpunktprogramm SPP1738 „Emerging roles of non-coding RNAs in nervous system development, plasticity and disease“ mit einem zweitägigen Auftaktsymposium in Marburg offiziell seine Arbeit auf. Im Rahmen dieses zunächst für drei Jahre bewilligten, deutschlandweiten Forschungsverbunds soll die Funktion von sogenannten nicht-kodierenden Ribonukleinsäuren (ncRNAs) im Kontext des Nervensystems charakterisiert werden. Für die geplanten Untersuchungen stellt die DFG rund 5,5 Mio. € bereit, die sich auf insgesamt 17 Teilprojekte sowie einen Koordinationsfonds verteilen. Letzterer soll u. a. die Ausrichtung von Konferenzen und Workshops, den Austausch von Forschern zwischen den Teilprojekten, Ansubfinanzierungen für Nachwuchswissenschaftlerinnen und Gleichstellungsmaßnahmen ermöglichen.

Überraschend war die Erkenntnis nach Entschlüsselung des menschlichen Genoms, dass nur ein Bruchteil (<5%) unserer genomischen Information letztlich in Proteine – die bedeutendsten molekularen Maschinen einer Zelle – übersetzt wird. Noch zu Beginn dieses Jahrtausends wurde die übrige DNA despektierlich als „Schrott-DNA“ (englisch „junk DNA“) bezeichnet, was die Funktionslosigkeit dieser DNA-Abschnitte unterstreichen sollte. Dieses Bild änderte sich schlagartig mit der Entwicklung neuartiger Hochdurchsatzverfahren, die eine genomweite Kartierung von funktionellen Elementen in unserer Erbsubstanz ermöglichten und u. a. im Rahmen des multinationalen ENCODE-Pro-

jekts zur Anwendung kamen. Die Analyse von hunderten Millionen von Datenpunkten legte den Schluss nahe, dass fast die gesamte Erbinformation (ca. 93%) transkribiert, d. h. in RNA übersetzt wird, wenn man unterschiedliche Entwicklungsstadien und Zelltypen berücksichtigt. Geht man davon aus, dass Zellen den für die Synthese dieser enormen RNA-Mengen nötigen hohen energetischen Aufwand nicht umsonst betreiben, dann liegt die Vermutung nahe, dass auch ncRNA-Moleküle, die nicht in Proteine übersetzt werden, wichtige biologische Funktionen wahrnehmen.

Die Familie der ncRNAs ist sehr heterogen und kann aufgrund der Größe, Biogenese und zellulären Funktionen weiter untergliedert werden. Schon seit Langem bekannt und gut untersucht sind Vertreter der ncRNAs, die essenzielle Funktionen beim Aufbau von makromolekularen Komplexen spielen, beispielsweise ribosomale RNA (rRNA) und transfer RNA (tRNA) in Ribosomen sowie small nuclear RNA (snRNA) in Spleißosomen. Das Hauptaugenmerk des SPP1738 hingegen liegt auf den sogenannten „emerging ncRNAs“, welche erst kürzlich in den Fokus molekularbiologischer und biochemischer Forschung kamen, und deren Funktion im vertebraten Nervensystem bislang gänzlich unbekannt ist. Die prominentesten und wohl am besten charakterisierten Vertreter sind mikro RNAs (miRNAs), kurze einzelsträngige RNA-Moleküle (18–26 Nukleotide) die eine regulatorische Funktion bei der Translation, d. h. der Übersetzung der genetischen Information in Proteine, haben. Die grundlegenden Mechanismen, welche der miRNA vermittelten Genregulation zugrun-

de liegen, konnten mithilfe von *in vitro* und einfachen zellulären Systemen biochemisch bereits sehr detailliert beschrieben werden. Dagegen ist über die Funktion und spezifische Regulation von miRNAs im Nervensystem noch relativ wenig bekannt. Small nuclear and cytoplasmic RNAs (sncRNAs) sind weitere Vertreter kurzer ncRNAs, die sich jedoch in der Biogenese grundlegend von miRNAs unterscheiden. Im Gegensatz zu miRNAs ist über Wirkort und –mechanismus der sncRNAs wenig bekannt. Die Expression einzelner Vertreter in Zellen des Nervensystems, insbesondere in Gliazellen, lässt jedoch wichtige Funktionen vermuten. Einen regelrechten Quantensprung gab es in den letzten Jahren bei der Erforschung von langen ncRNAs (lncRNAs, >200 Nukleotide). LncRNAs rekrutieren sich zum einen aus Transkripten, die mit protein-kodierenden Genprodukten in sense oder antisense Richtung überlappen, zum anderen aus sogenannten long intergenic RNAs (lincRNAs). Letztere werden von unabhängigen Genloci exprimiert, oft in einer gewebs- und zelltypspezifischen Art und Weise. Über die Funktion von lncRNAs, insbesondere im Nervensystem, ist noch wenig bekannt. Ein Großteil der lncRNAs scheint jedoch im Zellkern lokalisiert zu sein, wo sie Einfluss auf die Transkriptionsregulation sowie die nukleäre Organisation und Struktur nehmen. Es wurden jedoch kürzlich auch lncRNAs beschrieben, die im Zytoplasma lokalisiert sind und dort z. B. als Bindungspartner für miRNAs fungieren und deren repressorische Aktivität modulieren.

Im Rahmen der ersten dreijährigen Förderperiode des SPP1738 sollen im Wesentlichen die Funktionen zweier gro-



▲ Teilnehmer des SPP1738 „Kick-off-meeting“ Mitte Oktober in Marburg. Quelle: Uni Marburg

ßer Gruppen von ncRNAs im Nervensystem näher charakterisiert werden: miRNAs und lncRNAs. Mit dem Fokus auf diese Molekülgruppen wurde gewährleistet, dass die Projekte neben ihrem innovativen Charakter auch auf solide biochemische und molekularbiologische Grundlagen zurückgreifen können, die sowohl im Nervensystem als auch insbesondere in nicht-neuronalen Systemen bereits

erarbeitet wurden. An bestimmten Vertretern sollen nicht nur spezifische Funktionen, sondern auch Regulationsmechanismen exemplarisch untersucht werden. Die Funktionsanalyse erstreckt sich hierbei auf das gesamte Spektrum der neuronalen Entwicklung – Neurogenese, Differenzierung, Migration, Plastizität (synaptische Plastizität, adulte Neurogenese), Regeneration/Altern – sowie be-

stimmte Aspekte nicht-neuronaler Zellen des Nervensystems (Myelinisierung von Schwann-Zellen). Neben klassischen genetischen Modellen kommen hierbei auch neuartige antisense Technologien zur Anwendung, um bestimmte ncRNAs auszuschalten. Eine Stärke ist sicherlich die Einbeziehung unterschiedlicher Modellsysteme (Taufeliege, Zebrafisch, Maus, Ratte), wodurch Rückschlüsse auf Evolution bzw. Konservierung der untersuchten Mechanismen ermöglicht werden. Die präzise Regulation der ncRNA-Funktion spielt insbesondere im Hinblick auf adaptive Leistungen des Nervensystems als Antwort auf physiologische oder pathologische Reize eine große Rolle. Hier liegt der Schwerpunkt auf dem Wechselspiel zwischen miRNAs und RNA-bindenden Proteinen im Kontext synaptischer Plastizität sowie der Dynamik von lncRNA-Transkriptionskomplexen während neuronaler Entwicklungsprozesse. Schließlich soll die Bedeutung von ncRNAs für Erkrankungen des Nervensystems untersucht werden, darunter neurodegenerative Erkrankungen (Alzheimer-Demenz, Motoneuronen-Erkrankungen), Entwicklungsstörungen (Rett-Syndrom) und psychiatrische Erkrankungen (Schizophrenie). Neben themati-

SCIENCE PRODUCTS GmbH

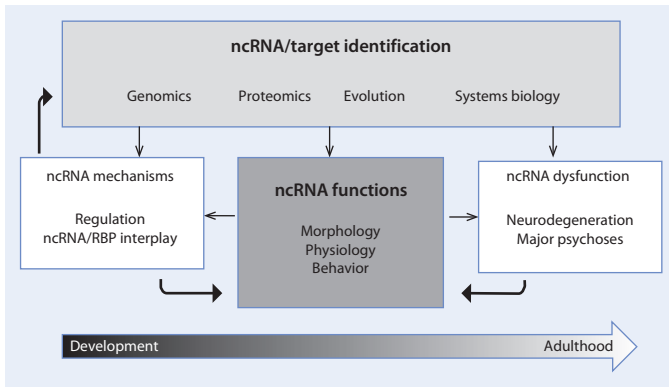
for Research in Life Sciences



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



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



◀ Schema der Forschungsstrategie des SPP1738

schen Verknüpfungen unter den Projekten ist auch das Vorhandensein von „state-of-the-art“-Technologien innerhalb des Konsortiums ein wichtiger Faktor, um Synergien zu schaffen und Mehrwert zu generieren. Dies wird z. B. durch die Verfügbarkeit moderner Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren, neuartiger genetischer Modelle (z. B. transgene Ratten), systembiologischer Ansätze und nicht zuletzt einer breiten Palette bioinformatischer Expertise erreicht. Beispielhaft sollen durch die Ausrichtung eines Workshops im Frühsommer 2015 Wissenschaftler in Grundlagen der bioinformatischen Auswertung von Hochdurchsatz-Sequenzierungsdaten geschult werden. Im Folgenden werden die 17 Teilprojekte, die aus den insgesamt 45 eingegangenen Anträgen ausgewählt wurden, kurz skizziert.

Im Bereich miRNAs versuchen die AGs **H.W.Müller/Stühler/Trompeter (Düsseldorf)** miRNA – Netzwerke in Zellmodellen mit limitiertem und vollständigem Differenzierungsvermögen zu charakterisieren und dadurch spezifische miRNAs zu identifizieren, die an der Kontrolle von Checkpoints während der Differenzierung von neuronalen Stammzellen beteiligt sein könnten. Die AGs **U. Fischer/A. Müller (Würzburg)** fokussieren sich auf die Funktion der miRNA miR-26b während der neuronalen Differenzierung in *Xenopus laevis* und *Danio rerio*. In diesem Projekt sollen insbesondere die Mechanismen der miR-26b Biogenese und das Zeitfenster, in dem miR-26b die Differenzierung beeinflusst, charakterisiert werden. Die Aufklärung der miRNA – Biogenese steht auch im Vordergrund des Projekts der AG **Wulczyn (Berlin)**, wobei hier exemplarisch die Rolle der

miR-128 bei der Regulation neuronaler Migration und des dendritischen Wachstums im Kortex der Maus untersucht wird. Im Bereich synaptischer Plastizität versuchen die AGs **Kiebler (München)** und **Schratt/Dieterich (Marburg/Köln)**, die Bedeutung von RNA-bindenden Proteinen für die Regulation der miRNA Aktivität im synapto-dendritischen Kompartiment von hippocampalen Neuronen zu entschlüsseln. Hierbei stehen genomweite Kartierungen von Zielgenen sowie bioinformatische Analytik im Mittelpunkt. Schließlich adressieren zwei Teilprojekte mögliche Funktionen von miRNAs im Nagermodell auf organischer Ebene. Die AG **Bartsch (Mannheim)** benutzt Verhaltensexperimente in einem transgenen Rattenmodell, um die Relevanz des Schizophrenie-Kandidatengens MIR137 für Lern- und Gedächtnisvorgänge zu verifizieren. Die AG **A. Fischer (Göttingen)** wird mithilfe moderner Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren miRNA-Signaturen bestimmen, die mit gesundem Altern im Maus-Hippokampus korrelieren. Anschließende funktionelle Experimente sollen die Bedeutung ausgewählter miRNA-Kandidaten für synaptische Plastizität und Gedächtnisleistungen untermauern. Neben Neuronen spielen kleine regulatorische RNAs zweifellos auch in Gliazellen eine wichtige Rolle. Die AG **White (Mainz)** trägt dem Rechnung, indem sie sncRNA715 in Oligodendrozyten und deren mögliche Relevanz für die Myelinisierung genauer unter die Lupe nimmt.

Die Funktion von lncRNAs wird ebenfalls auf unterschiedlichen Ebenen der Nervensystementwicklung untersucht. Die AG **Calegari (Dresden)** nutzt trans-

gene Mauslinien in Kombination mit Transkriptom-Sequenzierung, um die Expression von lncRNAs in neuronalen Stammzellen zu untersuchen. Ein Fokus liegt hier auf der lncRNA-vermittelten Regulation von alternativem Spleißen und deren Bedeutung für die Entwicklung des Kortex. Im Projekt der AGs **Hackermüller/Karl (Leipzig/Dresden)** sollen ebenfalls lncRNAs mit einer Funktion während der neuronalen Differenzierung charakterisiert werden, wobei hier der Fokus auf der Entwicklung und Regeneration der Retina in verschiedenen Modellsystemen liegt. Eine mögliche Rolle von lncRNAs in der Evolution des Primatengehirns ist das Ziel der Untersuchungen im Projekt der AGs **Nowick/Stadler (Leipzig)**. Schließlich soll auch im Kontext der lncRNAs ein möglicher Krankheitsbezug im Rahmen von vier Teilprojekten hergestellt werden. Die AGs **Briese/Sendtner (Würzburg)** untersuchen eine mögliche Funktion der lncRNAs Malat1 und 7SK bei Motoneuronenerkrankungen. Dem liegen Hinweise zugrunde, dass diese lncRNAs Einfluss auf die Regulation des axonalen Transkriptoms nehmen könnten. Die AG **Arendt (Leipzig)** dagegen charakterisiert lncRNAs bei einer weiteren wichtigen neurodegenerativen Erkrankung, dem Morbus Alzheimer. Im Projekt der AGs **Backofen/Vogel (Freiburg)** steht die funktionelle Charakterisierung von lncRNAs im Rett-Syndrom, einer Entwicklungsstörung, die durch dysfunktionale neuronale Transkription hervorgerufen wird, im Vordergrund. Die AGs **Orom/Schrewe (Berlin)** gehen schließlich der Funktion einer bestimmten Klasse von lncRNAs, sogenannter enhancer-like RNAs (eRNAs), nach. Speziell soll die Rolle der Interaktion von eRNAs mit Mediator-abhängigen Transkriptionskomplexen bei neurologischen Erkrankungen, wie z. B. seltenen Formen der mentalen Retardierung, aufgeklärt werden.

Zusätzlich zu diesen Kandidatenansätzen werden im Rahmen des SPP1738 auch vermehrt explorative Ansätze verfolgt, um das Repertoire der ncRNAs in bislang wenig untersuchten Systemen zu kartieren. Die AGs **Ninkovic/Götz (München)** charakterisieren ncRNAs in adulten neuronalen Stammzellen, um de-

ren Funktion bei der adulten Neurogenese, einer wichtigen Form der neuronalen Plastizität, besser zu verstehen. Analog werden im Teilprojekt der AGs **Rajewsky/Zinzen (Berlin)** ncRNAs in unterschiedlichen Stadien des sich entwickelnden Nervensystems der Tauflege katalogisiert. Hier ist das Ziel, zelltyp- und entwicklungspezifisch exprimierte Kandidaten für eine anschließende funktionelle Charakterisierung in diesem aus genetischer Sicht äußerst attraktiven System zu etablieren.

Nach erfolgreichem Start des SPP1738 ist nun das primäre Ziel, Interaktionen zwischen den Projekten zu fördern, um dadurch nachhaltige Synergien in der deutschen Forschungslandschaft im Bereich der nicht-kodierenden RNAs zu erreichen. Dies soll insbesondere auf der Ebene des wissenschaftlichen Nachwuchses erfolgen. Bereits 2015 wird hierfür die Grundlage gelegt durch die Ausrichtung eines ersten Workshops und den Austausch von Post-DoktorandInnen zwischen den beteiligten Laboren zum Erlernen bestimmter Methoden. Langfristig ist die Hoffnung, den ncRNAs einen zentralen Platz in der neurobiologischen Forschung in Deutschland zu verschaffen, was zweifellos zu einem besseren

Verständnis der molekularen Grundlagen der neuronalen Entwicklung und Plastizität beitragen wird. Dies wiederum könnte neue RNA-basierte Therapiekonzepte im Bereich neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen eröffnen.

Projektliste

- Thomas Arendt (Leipzig): non-coding RNA and Alzheimer's
- Rolf Backofen/Tanja Vogel (Freiburg): non-coding RNAs in Rett syndrome
- Dusan Bartsch (Mannheim): miRNAs in psychiatric disorders
- Michael Briese/Michael Sendtner (Würzburg): Malat1 and 7SK in motor neuron disease
- Federico Calegari (Dresden): lncRNAs and alternative splicing
- Christoph Dieterich/Gerhard Schrott (Köln/Marburg): Ncoa3 regulation of neuronal miRNAs
- André Fischer (Göttingen): miRNA networks in healthy ageing
- Utz Fischer/Albrecht Müller (Würzburg): miR-26b in neurogenesis
- Magdalena Götz/Jovica Ninkovic (München): non-coding RNAs in adult neural stem cells

- Jörg Hackermüller/Mike Karl (Leipzig/Dresden): lncRNAs in the retina
- Michael Kiebler (München): RBPs as regulators of ncRNAs at the synapse
- Hans Werner Müller/Kai Stühler/Hans-Ingo Trompeter (Düsseldorf): miRNA networks in neuronal differentiation
- Katja Nowick/Peter Stadler (Leipzig): lncRNAs in primate brain evolution
- Ulf Orom/Heiner Schrewe (Berlin): lncRNA-mediator complexes in neurological disease
- Nikolaus Rajewsky/Robert Zinzen (Berlin): ncRNAs in the developing Drosophila nervous system
- Robin White (Mainz): sncRNA715 in oligodendrocytes
- Gregory Wulczyn (Berlin): miR-128 in neuronal migration and dendrite growth

Prof. Dr. Gerhard Schrott

Institut für Physiologische Chemie
Philipps-Universität Marburg
Karl-von-Frisch Str. 1
35032 Marburg
Tel.: +49 6421 2865020 (Büro);
–21 (Sekretariat)

FENS Kavli Network of Excellence

Eine neue Initiative zur europaweiten Vernetzung junger PIs in den Neurowissenschaften

THE  KAVLI FOUNDATION

FENS | Federation of European Neuroscience Societies

Zusammen mit der Kavli Foundation hat FENS im Herbst 2014 das FENS Kavli Network of Excellence ins Leben gerufen. Diese Initiative nach dem Muster anderer, bereits existierender „Junger Akademien“ richtet sich an herausragende, besonders talentierte junge Neurowissenschaftler, die in Europa arbeiten, forschen und sich hier weiterentwickeln wollen. Sie sollen sich schon in den ersten Jahren ihrer Unabhängigkeit vernetzen, um einen interdisziplinären neurowissenschaftlichen Diskurs zu führen und dabei auch politische und gesellschaftliche Aspekte mit einzubeziehen. Das Engagement der Mitglie-

der des Netzwerks soll sich nicht nur auf wissenschaftliche Themen beschränken, sondern auch Fragen der Wissenschafts- und Gesellschaftspolitik berücksichtigen. Die Ziele und Aktivitäten des Netzwerks werden von den Mitgliedern selbst strukturiert und es soll seine eigene Agenda entwickeln. Als wissenschaftliche Elite werden seine Mitglieder dazu beitragen, ein positives Bild der neurowissenschaftlichen Forschung in der Bevölkerung zu schaffen und zu festigen.

Die Wahl in diese Akademie wird als eine Auszeichnung für die Mitglieder verstanden, die ihnen bei ihrer weiteren wis-

senchaftlichen Karriere hilft und es ihnen erleichtert, eigene Initiativen zu starten. Die Zugehörigkeit zum Network soll zudem dazu dienen, den Zugang zu führenden Persönlichkeiten in Politik und Wissenschaft zu ebnet.

Der erste Aufruf zur Nominierung von Kandidaten erging im September 2014. Vorschlagsberechtigt waren die Mitgliedsgesellschaften von FENS, aber auch die Selbstnominierung war möglich. Gesucht wurden vorzugsweise junge Wissenschaftler ca. vier bis zehn Jahre nach Abschluss der Promotion, die am Anfang einer unabhängigen Wissenschaftlerlauf-



bahn stehen. Auszeichnungen für besondere wissenschaftliche Leistungen, Mitarbeit in Gremien, Initiativen zur Wissenschaftsvermittlung und Mobilität waren wichtige Kriterien.

Im November wurden aus den 51 Bewerbern die ersten 20 Mitglieder des neuen Netzwerks für zwei Jahre ausgewählt mit der Möglichkeit einer Wiederwahl für nochmals zwei Jahre. Alle zwei Jahre, in den geraden Jahren, werden 15 neue Mitglieder dazu gewählt, sodass letztendlich das Netzwerk aus 35 Personen bestehen wird.

Drei NWG-Mitglieder wurden in der ersten Runde ausgewählt: Ileana Hanganu-Opatz (Hamburg), Johannes Letzkus (Frankfurt/M.) und Kristin Tessmar-Raible (Wien) (www.fens.org/Outreach/FENS-Kavli-Network-of-Excellence/FENS-Kavli-Scholars-2014-2018/). Diese kommentieren ihre Wahl wie folgt:

Ileana Hanganu Opatz

„Die Weiterentwicklung der neurowissenschaftlichen Forschung in Europa kann nur durch die Nutzung der Vielfalt der europäischen Forschungskulturen und –expertisen gelingen. Das FENS Kavli Network of Excellence wird mit seiner Zielsetzung, der Förderung talentierter junger Neurowissenschaftler in Europa, einen wichtigen Beitrag dazu leisten.

Ich selbst habe durch meine Ausbildung in Rumänien und Deutschland, einen Postdoc-Aufenthalt in Frankreich und den anschließenden Aufbau meiner Gruppe in Deutschland einen guten Überblick über die Bedeutung – aber auch die Probleme – gewonnen, die mit den unterschiedlichen (teils kulturbedingten) Forschungs-

methoden und –ansätzen im europäischen Kontext der Neurowissenschaften verbunden sind. Diese Einblicke sowie meine weiteren Erfahrungen mit Verbundprojekten und Mentoring möchte ich als Mitglied der Akademie für das FENS Kavli Network of Excellence nutzbar machen, um die Zusammenarbeit auf intereuropäischer Ebene zu stärken, die politische Unterstützung für Forschungsprojekte zu erhöhen und die Perspektiven für den wissenschaftlichen Nachwuchs nachhaltig und langfristig zu verbessern.“

Johannes J. Letzkus

„Das Ziel, europäische Neurowissenschaftler stärker zu vernetzen, ist mir sehr wichtig, da für mich Internationalität und offener Austausch grundlegende Voraussetzungen für gute Forschung sind. Neben den wissenschaftlichen Interaktionen mit exzellenten Forschern sehe ich das Netzwerk auch als ein ausgezeichnetes Instrument, um die Akzeptanz der Neurowissenschaften in der Bevölkerung sowie der Politik weiter zu steigern und somit dafür zu sorgen, dass Europa auch in Zukunft ein ideales Umfeld für innovative Neuroforschung bietet.“

Kristin Tessmar-Raible

„Ich sehe das FENS-KAVLI Netzwerk in einer Linie mit internationalen Netzwerken wie z. B. dem EMBO-YIP. Länderübergreifend, mit English als gemeinsamer Sprache und dem Fokus auf einer bestimmten Fachrichtung – Neurobiologie (vergleichbar mit der molekularen Biologie beim EMBO-YIP).

Ich freue mich schon sehr auf die Diskussionen mit dieser interessanten Grup-

pe von Wissenschaftlern. Wenn wir spannende und innovative Ideen haben, auf die wir uns einigen können, dann kann ich mir gut vorstellen, dass wir mit geeinten Kräften auch die Energie haben werden, sie umzusetzen.“

Das Kavli Network of Excellence trifft sich einmal im Jahr im Kavli Royal Society International Centre in Chicheley Hall in der Nähe von Milton Keynes, ca. 70 km nördlich von London. Das erste Meeting ist für den 29./30. April 2015 geplant. Im Frühjahr 2016 ergeht dann der zweite Aufruf zur Nominierung bzw. Bewerbung.

Das Netzwerk wird finanziell von der Kavli Foundation unterstützt. Die Kavli Foundation ist in Oxnard, California, ansässig und unterstützt sowohl Wissenschaft als auch Initiativen, die die Akzeptanz für Wissenschaft in der Bevölkerung erhöhen. Neurowissenschaft ist neben vielen anderen einer der Interessenschwerpunkte dieser privaten Stiftung. Die Kavli Stiftung wurde 2000 von dem in Norwegen geborenen, amerikanischen Physiker Fred Kavli gegründet.

www.fens.org

Wir sind Hirnforscher! Herr Tie und seine Experimente

Neue Unterrichtsreihe der Hertie-Stiftung



Neben der Förderung von Wissenschaftlern und Forschungsvorhaben ist es ein Anliegen der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, neurowissenschaftliche Erkenntnisse in die Öffentlichkeit zu bringen, Wirkungsweisen des Gehirns aufzuzeigen und die Bedeutung der Fortschritte der Hirnforschung für unsere Gesellschaft sichtbar zu machen.

Mit dieser Aufgabe kann man nicht früh genug beginnen. So hat die Hertie-Stiftung in enger Zusammenarbeit mit Neurowissenschaftlern, Didaktikern, Lehrern und auch Schülern die Unterrichtsreihe „Wir sind Hirnforscher!“ für Kinder in der 3. oder 4. Klasse der Grundschule entwickelt. Bisher gab es für acht- bis zehnjährige Schüler kaum Lehrmaterial, das den Aufbau und die grundlegenden Funktionen des Gehirns altersgerecht behandelt.

In der neuen Unterrichtsreihe führen die Schüler gemeinsam Experimente durch und finden so selbstständig Antworten auf Fragen wie „Warum hat das Gehirn Falten?“ oder „Wie kommunizieren Nervenzellen?“. Durch das eigene Ausprobieren wird die faszinierende, aber auch abstrakte Thematik für sie greifbarer. Zugleich machen sie erste positive Erfahrungen mit naturwissenschaftlichen Fragestellungen und Methoden. Weiterer gewünschter Nebeneffekt: Wenn die Kinder mehr über das Gehirn wissen, können sie besser nachvollziehen, warum sie es schützen müssen. Beispielsweise einen Fahrradhelm zu tragen, liegt dann sehr viel näher.

Zu einem besonderen Höhepunkt der Reihe gehört Herr Tie – ein Roboter, dem

die Kinder direkt ins Gehirn sehen können. Herr Tie kann sehen, hören, tasten und sich frei im Raum bewegen. Die Schüler schalten am Roboter die Regionen der Hirnrinde an und aus und finden so heraus, welche Teile des Kortex für diese Aufgaben primär zuständig sind.

Lehrer können die fünf- bis neunstündige Reihe selbstständig im Sachkundeunterricht durchführen. Sie erhalten dafür Hirnforscher-Boxen mit Materialien, Arbeitsblättern und Anleitungen. Die Resonanz in der ersten Testphase des Projektes war sehr positiv: Die Schüler schlüpfen mit großer Begeisterung in die Rolle von Hirnforschern und bewiesen, wie gut sich auch Kinder ein so komplexes Thema wie das Gehirn erschließen können.

Im laufenden Schuljahr wird die Reihe im Großraum Frankfurt an zehn Grundschulen in insgesamt 29 Klassen durchgeführt, nachdem sich fast 20 % aller informierten Grundschulen beworben hatten. Die hohen Bewerberzahlen zeigen das große Interesse der Lehrkräfte, sowohl dem Thema als auch der Methodik im Unterricht Raum zu geben. Bei weiterhin positivem Verlauf ist danach die Ausweitung auf das Bundesgebiet geplant. So könnte es schon bald einige Grundschüler geben, die mehr über das Gehirn wissen als ihre Eltern.

Weitere Informationen unter www.ghst.de

Ansprechpartner für das Projekt:

Dr. Alexander Lehmann (LehmannA@ghst.de)
Laura Pittroff (PittroffL@ghst.de)
Gemeinnützige Hertie-Stiftung
Grüneburgweg 105
60323 Frankfurt/M.



Der Versuch beweist: Gefaltet passt mehr Hirnrinde hinein.

(Bildnachweis: Gemeinnützige Hertie-Stiftung/ Andreas Reeg)



Welcher Teil des Gehirns macht was? Herr Tie zeigt es.

(Bildnachweis: Gemeinnützige Hertie-Stiftung/ Andreas Reeg)

Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2015–2017



Zum Stichtag 31. Januar 2015 wurden 677 Wahlzettel eingesandt. Das entspricht einer Wahlbeteiligung von 31,5%. Davon waren 618 Wahlzettel gültig, 59 mussten als ungültig gewertet werden und sind nicht in das Abstimmungsergebnis eingegangen. Die ordnungsgemäße Durchführung der Wahl wurde vom Wahlleiter, Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Homburg/Saar, bestätigt.

Präsident	Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)	
	Ja: 585	Nein: 22
Vizepräsident	Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)	
	Ja: 578	Nein: 24
Generalsekretär	Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)	
	Ja: 588	Nein: 15
Schatzmeister	Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)	
	Ja: 591	Nein: 9

Damit setzt sich der Vorstand der Amtsperiode 2015 – 2017 wie folgt zusammen:

Präsident;

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)

Vizepräsident:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

Schatzmeister:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

Sektionssprecher

Computational Neuroscience	Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)	56
	Prof. Dr. Frank Bremmer (Marburg)	44
Entwicklungsneurobiologie/ Neurogenetik	Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)	85
	Prof. Dr. Michael Sendtner (Würzburg)	78
Klinische Neurowissenschaften	Prof. Dr. Albert Ludolph (Ulm)	68
	Prof. Dr. Thomas F. Münte (Lübeck)	61
Kognitive Neurowissenschaften	Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)	90
	Prof. Dr. Hanspeter Mallot (Tübingen)	47
Molekulare Neurobiologie	Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)	75
	Prof. Dr. Amparo Acker-Palmer (Frankfurt)	48
Neuropharmakologie/-toxikologie	Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)	45
	Prof. Dr. Jochen Klein (Frankfurt)	24
Systemneurobiologie	Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)	101
	Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz (Hamburg)	63
Verhaltensneurowissenschaften	Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)	91
	Prof. Dr. Inga Neumann (Regensburg)	38
Zelluläre Neurowissenschaften	Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)	125
	Prof. Dr. Peter Jonas (Klosterneuburg)	92

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Albert Ludolph (Ulm)

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)

Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

Forschungspreise 2015 der NWG

Der Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015 geht an Marion Silies

Dieser Preis wird durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V. für herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung 2015 zum fünften Mal verliehen. Er wird von der Herrmann und Lilly Schilling Stiftung für medizinische Forschung finanziert. Der Förderpreis von EUR 20.000 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 Neurowissenschaft sind willkommen.

Der Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015 wurde an Marion Silies vom European Neuroscience Institute in Göttingen (ENI-G) verliehen. Sie arbeitet an der Verarbeitung von visuellen Reizen in Gehirn der Fruchtfliege *Drosophila*. Im Speziellen zielt Ihre Forschung darauf, zu verstehen, wie Bewegungsreize im Gehirn verarbeitet werden. Dies ist insbesondere interessant, da mathematische Modelle existieren, die beschreiben, wie Bewegungsinformation extrahiert werden kann. Ein Verständnis der zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke und zellulären Mechanismen sollte also zu einem besseren Verständnis führen, wie die entsprechenden Rechenoperationen im Gehirn ausgeführt werden können.

Um die neuronalen Netzwerke des Bewegungssehens zu kartieren und zu charakterisieren, hat Marion Silies während ihrer Postdoc-Zeit in Stanford zunächst an der Entwicklung von genetischen Werkzeugen mitgearbeitet, die es erlauben, einzelne Zellen oder Zelltypen gewebespezifisch anzusprechen. Dies hat sie dann zur Expression von Transgenen benutzt, die neuronale Aktivität blockieren. In Kombination mit einem Verhaltenstest konnte sie somit Neurone identifizieren, die für Verhaltensantworten



auf Bewegungsreize notwendig sind. Mit den gleichen genetischen Tricks wurden dann in den entsprechenden, verhaltensrelevanten Neuronen genetisch kodierte Kalzium-Indikatoren exprimiert und *in vivo* visuell induzierte Signale gemessen, um die physiologischen Eigenschaften der Neurone zu beschreiben.

Dies hat zu einem besseren Verständnis geführt, wie bestimmte Rechenoperationen im neuronalen Netzwerk und auf zellulärer Ebene implementiert werden.



Den FEI Technologiepreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015 erhält Benjamin Judkewitz

Dieser Preis wird ebenfalls alle zwei Jahre durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V. vergeben, und zwar für die herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Technologien in der Hirnforschung. Die Firma FEI Munich GmbH stiftet diesen Förderpreis in Höhe von 2.500 €. Auch hier ist das Höchstalter 35 Jahren. Ebenso ist eine der Voraussetzungen eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungstätigkeit und der/die BewerberIn sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutscher im Ausland tätig sein.

Benjamin Judkewitz wurde im Sommer 2014 auf eine tenure-track W2-Professur im Exzellenzcluster NeuroCure an der Charité berufen, um an der Schnittstelle zwischen Neurobiologie und Photonik zu forschen. Nach seiner Promotion als Neurobiologe am University College London erhielt er das Sir Henry Wellcome Fellowship und wählte das Department of Electrical Engineering and Bioengineering des California Institute of Technology (Caltech) für seine Postdoc-Zeit. Am Caltech arbeitete Benjamin Judkewitz gemeinsam mit Physikern und Ingenieuren und entwickelte neue Verfahren, die basierend auf der sogenannten optischen Zeitumkehr (optical time reversal) die optische Streuung überwinden und mehrere Millimeter tief in streuende Gewebe vorzudringen vermögen. Das Ziel seiner Arbeitsgruppe im Exzellenzcluster NeuroCure ist es, diese Methode weiter zu entwickeln und sie zur Anwendung in der Neurobiologie zu führen. Durch die Kombination der optischen Zeitumkehr mit elektrophysiologischen Methoden hat er vor, in tiefe Schichten des Gehirns vorzudringen, die bisher optisch unerreichbar waren, und dort den Zusammenhang zwischen neuronaler Funktion und Netzwerkarchitektur zu erforschen. Eine Überwindung der optischen Streuung würde nicht nur zu neuen Erkenntnissen in der Neurobiologie führen, sondern das Studium einer Vielzahl bisher unzugänglicher biologischer Gewebe ermöglichen.



Die Verleihung beider Preise erfolgt auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft vom 18.–21. März 2015, wo beide Preisträger einen Vortrag über ihre Arbeiten halten werden.

Programmübersicht 11. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



17.–21. März 2015

Dienstag, 17. März 2015

13:00–19:00 *Satellite Symposium, 4th Schram Foundation Symposium*
 „The molecular basis of neuronal circuit formation and function“
Chair: Dorothea Schulte and Marlene Bartos, Frankfurt/Main and Freiburg

Mittwoch, 18. März 2015

12:00–13:00 *Plenary Lecture*
 Opening Lecture
 Richard Morris, Edinburgh (UK)
Memory consolidation – synaptic tagging and schemas
Chair: Helmut Kettenmann, Berlin

13:00–14:30 *Poster Session I: Posters A*

13:00–13:45 *Odd serial numbers*

13:45–14:30 *Even serial numbers*

14:30–16:30 *Symposia I (S1–S6)*

14:30–16:30 *Symposium 1*
Astrocytes as new targets for antiepileptic drugs
Chair: Peter Bedner and Kjell Heuser, Bonn and Oslo (Norway)

14:30–16:30 *Symposium 2*
Neuronal basis of vocal communication in vertebrates – from genes to physiology to behavior
Chair: Boris Chagnaud and Steffen R. Hage, Planegg-Martinsried and Tübingen

14:30–16:30 *Symposium 3*
DBS – underlying mechanisms
Chair: Anais Djodari-Irani and Christine Winter, Berlin and Dresden

14:30–16:30 *Symposium 4*
Timing and valence in associative learning
Chair: Markus Fendt, Ayse Yarali and Bertram Gerber, Magdeburg

14:30–16:30 *Symposium 5*
When the effect determines the cause – sensory consequences of self-action and their relevance for planning, control, and perceptual interpretation of one’s behavior
Chair: Alexander Gail and Axel Lindner, Göttingen and Tübingen

14:30–16:30 *Symposium 6*
Neural mechanisms underlying spatial orientation in insects
Chair: Uwe Homberg and Keram Pfeiffer, Marburg

16:30–17:30 *Cold Buffet in the Foyer*

17:30–19:00 *Poster Session II: Posters A*

17:30–18:15 *Odd serial numbers*

18:15–19:00 *Even serial numbers*

19:00–20:00 *Plenary Lecture*
Zülch Lecture
 Wolfram Schultz, Cambridge (UK)
Neuronal signals for reward, risk and economic decisions
Chair: Mathias Bähr, Göttingen

Donnerstag, 19. März 2015

9:00–10:00 *Awarding and Lectures*

9:00–9:30 *Schilling Award Lecture*
 Marion Silies, Göttingen
A neurogenetic approach to understanding motion computation
Chair: Gerd Kempermann, Dresden

9:30–10:00 *FEI Technology Award Lecture*
 Benjamin Judkewitz, Berlin
Imaging deep with time-reversed light
Chair: Heiko Luhmann, Mainz

10:00–11:30 *Poster Session III: Posters B*

10:00–10:45 *Odd serial numbers*

10:45–11:30 *Even serial numbers*

11:30–13:30 *Symposia II (S7–S12)*

11:30–13:30 *Symposium 7*
Contribution of astrocyte connexins to neuroglial interaction in the healthy and diseased brain

Chair: Christian Steinhäuser, Bonn

11:30–13:30 *Symposium 8*
The ontogeny of entorhinal circuitry and function
Chair: Ileana Hanganu-Opatz and Dietmar Schmitz, Hamburg and Berlin

11:30–13:30 *Symposium 9*
Processing of acoustic pulse patterns: Common themes in different brains?
Chair: Berthold Hedwig and Stefan Schöneich, Cambridge (UK)

11:30–13:30 *Symposium 10*
Microcephaly and developmental defects of the brain
Chair: Angela M. Kaindl, Berlin

11:30–13:30 *Symposium 11*
Ultramicroscopy for imaging the central nervous system and its pathological alterations
Chair: Edgar R. Kramer, Hamburg

11:30–13:30 *Symposium 12*
Breaking News
Chair: Carmen Smarandache-Wellmann, Köln

13:30–14:30 *Lunch Break*

13:30–14:30 *Annual General Meeting of the NWG*

13:30–14:30 *DFG-Seminar (with interviews)*
 Jan Kunze und Roland Krüppel, DFG
Starting your research career – DFG funding programmes and application procedures

13:30–14:30 *CARE Workshop*
 Stefan Treue, Göttingen
Neuroscience research using animals: The legal, ethical and political situation

14:30–16:30 *Symposia III (S13–S17)*

14:30–16:30 *Symposium 13*
Functional consequences of sensory loss and restoration
Chair: Stephen Lomber, London (UK)

- 14:30–16:30 *Symposium 14*
Recent advances in basal ganglia research: action-selection, movement and pathologies
Chair: Robert Schmidt and Arvind Kumar, Freiburg
- 14:30–16:30 *Symposium 15*
Is insect odor transduction primarily based upon an or-codependent ionotropic mechanism or on metabotropic cascades?
Chair: Monika Stengl, Kassel
- 14:30–16:30 *Symposium 16*
Molecular, neuronal and behavioral effects of oxytocin: a translational approach
Chair: Inga D. Neumann and Valery Grinevich, Regensburg and Heidelberg
- 14:30–16:30 *Symposium 17*
Regeneration in the injured spinal cord – hopes and perspectives
Chair: Antal Nógrádi, Szeged (Hungary)
- 16:30–18:00 Poster Session IV: Posters B
16:30–17:15 Odd serial numbers
17:15–18:00 Even serial numbers
18:00–19:00 Cold Buffet in the Foyer
19:00–20:00 *Plenary Lecture*
Hertie Foundation Lecture
Tamás Freund, Budapest (Hungary)
The reciprocal GABAergic septohippocampal connection: target selectivity and function
Chair: Andreas Draguhn, Heidelberg
- Freitag, 20. März 2015**
9:00–10:00 *Plenary Lecture*
Norbert Elsner Lecture
Michael Stryker, San Francisco (USA)
A neural circuit that controls plasticity and the gain of sensory responses in mouse visual cortex
Chair: Charlotte Förster, Würzburg
- 10:00–11:30 Poster Session V: Posters C
10:00–10:45 Odd serial numbers
10:45–11:30 Even serial numbers
- 11:30–13:30 *Symposia IV (S18–S23)*
11:30–13:30 *Symposium 18*
Cellular adaptations for temporal precision in the auditory system
Chair: Felix Felmy, Thomas Künzel and Ivan Milenkovic, Planegg-Martinsried, Aachen and Leipzig
- 11:30–13:30 *Symposium 19*
Novel mechanisms influencing synaptic plasticity at GABAergic synapses
Chair: Shiva Tyagarajan and Anne McKinney, Zurich (Switzerland) and Montreal (Canada)
- 11:30–13:30 *Symposium 20*
Actin cytoskeleton in neuronal morphogenesis and plasticity
Chair: Britta Qualmann and Michael Kessels, Jena
- 11:30–13:30 *Symposium 21*
Neuronal mechanisms of behavioral timing
Chair: Christian Wegener and Wolfgang Rössler, Würzburg
- 11:30–13:30 *Symposium 22*
Recognition molecule-associated glycans in synaptic plasticity and regeneration after trauma
Chair: Melitta Schachner, Hamburg
- 11:30–13:30 *Symposium 23*
Breaking News
Chair: Marc Spehr, Aachen
- 13:30–14:30 Lunch Break
13:30–14:30 *Publishing Workshop, Hall 103*
Helmut Kettenmann and Werner Paulus, Berlin and Münster
How to publish in neuroscience journals?
- 14:30–16:30 *Symposia V (S24–S28/2)*
14:30–16:30 *Symposium 24*
The emerging etiopathogenic role of infections and inflammation in chronic CNS diseases
Chair: Wolfgang Löscher and Wolfgang Baumgärtner, Hannover
- 14:30–16:30 *Symposium 25*
Regulation of normal and impaired sleep
Chair: Axel Steiger and Mayumi Kimura, München
- 14:30–16:30 *Symposium 26*
Nanostructure and function of presynaptic active zones
Chair: Tobias Moser and Carolin Wichmann, Göttingen
- 14:30–16:30 *Symposium 27*
Brain tumors strongly interact with different cell-types in the CNS: biological mechanisms and therapeutic impact
Chair: Michael Synowitz, Berlin
- 14:30–16:30 *Symposium 28*
Processing of temporal stimulus cues in the insect olfactory system
Chair: Paul Szyszka, Konstanz
- 14:30–16:30 *Symposium 28/2*
Role of glial heterogeneity in brain function
Chair: Frank Kirchhoff and Christine Rose, Homburg and Düsseldorf
- 16:30–18:00 Poster Session VI: Posters C
16:30–17:15 Odd serial numbers
17:15–18:00 Even serial numbers
18:00–19:00 Cold Buffet in the Foyer
19:00–20:00 *Plenary Lecture*
Roger Eckert Lecture
Eric Jorgensen, Salt Lake City (USA)
Ultrafast endocytosis: Revisiting Heuser and Reese in the 21st century
Chair: Erwin Neher, Göttingen
- Samstag, 21. März 2015**
8:30–10:30 *Symposia VI (S29–S34)*
8:30–10:30 *Symposium 29*
Mechanisms of synchronization and coordination of neural oscillators
Chair: Carmen Smarandache-Wellmann, Köln
- 8:30–10:30 *Symposium 30*
Adaptation and plasticity in a distorted sense of hearing during tinnitus and hyperacusis
Chair: Manuela Nowotny and Marlies Knipper, Frankfurt/Main and Tübingen

8:30–10:30 Symposium 31

Integrative study of the social insect brain – combining neuroethological and computational approaches

Chair: Hiroyuki Ai, Hidetoshi Ikeno and Thomas Wachtler, Fukuoka and Hyogo (Japan) and Martinsried

8:30–10:30 Symposium 32

Microglia and brain tumors: friends or foes?

Chair: Nicolai Savaskan, Erlangen

8:30–10:30 Symposium 33

Balancing change and stability: homeostatic plasticity in the central nervous system

Chair: Corette Wierenga and Andreas Vlachos, Utrecht (The Netherlands) and Frankfurt/Main

8:30–10:30 Symposium 34

Modeling evolution, neuronal development and neurodegenerative disorders using mammalian induced pluripotent stem cells

Chair: Marisa Karow, Beate Winner and Jürgen Winkler, München and Erlangen

10:30–12:00 Poster Session VII: Posters D

10:30–11:15 Odd serial numbers

11:15–12:00 Even serial numbers

12:00–12:30 Lunch Break

12:30–13:30 Plenary Lecture

Ernst Florey Lecture

Maiken Nedergaard, Copenhagen (Denmark)

Emerging concepts on the roles of astrocytes

Chair: Christian Steinhäuser, Bonn

13:30–15:00 Poster Session VIII: Posters D

13:30–14:15 Odd serial numbers

14:15–15:00 Even serial numbers

15:00–16:00 Plenary Lecture

Otto Creutzfeldt Lecture

Sabine Kastner, Princeton (USA)

Perceptual and cognitive functions of the thalamus

Chair: Jochen Pflüger, Berlin

Reisestipendien für Göttinger Tagung 2015 vergeben



Die Stipendenauswahl für die Teilnahme an der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015 ist abgeschlossen. 21 Bewerber wurden für die Vergabe eines Stipendiums in Höhe von 300 € ausgewählt. Das Stipendium wird in bar am Stand der NWG vor Ort in Göttingen ausbezahlt und kann nach freiem Ermessen des Stipendiaten für die Teilnehmergebühr, Reisekosten oder Unterkunft verwendet werden.

1. Tobias Ackels (Deutschland)

2. Teodora Alexa (Rumänien)

3. Alexandra Antonides (Niederlande)

4. Anthi A. Apostolopoulou (Deutschland)

5. El-Sayed Baz (Deutschland)

6. Weronika Duda (Polen)

7. Andreas Görlich (USA)

8. Stephanie Griemsmann (Deutschland)

9. Alenka Gucek (Slovenien)

10. Konstantin Hartmann (USA)

11. Afshin Khalili (Deutschland)

12. Nele Lefeldt (Deutschland)

13. Yu Liu (Deutschland)

14. Gemma Navarro Brugal (Spanien)

15. Lei Pei (China)

16. Alberto Perez Alvarez (Deutschland)

17. Alexander Schulz (Deutschland)

18. Caspar Schwiedrzik (USA)

19. Carola Staedele (Deutschland)

20. Josine Verhaal (Deutschland)

21. Katrin Vogt (Deutschland)

Herzlichen Glückwunsch!

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 11. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (18.–21. März 2015)



Termin: Donnerstag, 19. März 2015, 13:30–14:30 Uhr

Ort: Zentrales Hörsaalgebäude, Hörsaal 11

Vorläufige Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Tagung
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte **bis spätestens 9. März 2015** bei der Geschäftsstelle ein.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin

E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Neueintritte

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

Alt, Joscha Arne (Gießen)
Betz, M. Jerome (Frankfurt)
Britsch, Prof. Dr. Stefan M. (Ulm)
Can, Karolina (Göttingen)
Deisig, Nina (Versailles, France)
Flanagin, Dr. Virginia (München)
Gerbilsky, Prof. Dr. Leo (Kiel)
Götz, Torsten (Berlin)
Guenther, Katharina (Würzburg)
Hauke, PD Dr. Werner (Göttingen)

Helmstaedter, Dr. Moritz (Frankfurt/Main)
Heneka, Prof. Dr. Michael (Bonn)
Homeyer, Sophie Luise Christine (Berlin)
Kälin, Dr. Roland (München)
Kaindl, PD Dr. Angela (Berlin)
Kisko, Theresa (Marburg)
Kleinert, Maria-Lisa (Berlin)
Kleinhans, Christian (Düsseldorf)
Meyer, Sophie (Marburg)
Moll, Felix (Tübingen)
Mondragao, Miguel (Düsseldorf)
Protopapa, Foteini (Athens)
Rahman, Saddam Mayazur (Leipzig)

Renner, Alpha (Hilzingen)
Rumpel, Prof. Dr. Simon (Mainz)
Schläger, Laura (Köln)
Silies, Dr. Marion (Göttingen)
Stenner, Dr. Max-Philipp (Magdeburg)
Swirski, Sebastian (Oldenburg)
Weidel, Philipp (Jülich)
Weise, Elisabeth (Planegg-Martinsried)
Westphal, Nina (Hamburg)
Yang, Yiling (Tübingen)

Der Mitgliedsstand zum 31. Januar 2015 beträgt 2.133 Mitglieder.

Umfrage zu Neuroforum

Liebe Neuroforum-Leserinnen und -Leser,

Neuroforum erscheint jetzt schon seit über 20 Jahren. Die Zeitschrift ist in dieser Zeit ihrem Konzept treu geblieben, wichtige Themen der Neurowissenschaft in Übersichtsartikeln vorzustellen, Einblicke in aktuelle Trends zu liefern und Informationen zu neuen Förderprogrammen, Preisen usw. zu geben. Wir wünschen uns diese Zeitschrift als lebendiges Spiegelbild einer dynamischen Forschungsrichtung. Le-

bendig sein heißt aber vor allem auch sich wandeln, und Verlag und Redaktion sind daher daran interessiert, von Ihnen, den Lesern, Anregungen und Verbesserungsvorschläge für Neuroforum zu erhalten.

Wir möchten Sie daher um Ihre Meinung zu Neuroforum bitten. Nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit und füllen Sie den Fragebogen auf der NWG-Homepage aus. Unter allen Einsendern, die sich

bis zum 31. März 2015 an der Umfrage beteiligen, verlosen wir ein iPad Mini Wi-Fi 16 GB Silver.

Die Auswertung Ihrer Antworten erfolgt selbstverständlich anonym. Wenn Sie an der Verlosung teilnehmen möchten, geben Sie bitte hier Ihre Postanschrift an.

Link zur Umfrage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/neuroforum/umfrage.php>.

Lesetipp

Biologie des Geistesblitzes – Speed up your mind!



Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Pharma AG, Clinical Sciences, 13353 Berlin

Science Slam in Buchform hat im vergangenen Jahr einige Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Das Buch „Darm mit Charme“ hat es nicht nur auf die Bestsellerlisten geschafft, sondern führte die Sparte Sachbuch Anfang 2015 immer noch an. Auch im Bereich der Neurowissenschaften gibt es Werke, die ihre Entstehung dem Science Slam verdanken. Henning Beck, promovierter Neurobiologe, deutscher Meister im Science Slam 2012, Vortragsredner und Autor möchte laut seiner Homepage „komplexe Wissenschaft unterhaltsam, verständlich und fachlich korrekt“ vermitteln. So ist 2013 „Biologie des Geistesblitzes – Speed up your mind“, sein erstes Buch, entstanden.

In diesem „wissenschaftlichen Vortrag, ein(em) Science Slam, der sich nur als Buch verkleidet (hat)“ beschäftigt Beck

sich mit den biologischen Grundlagen der Hirnfunktion und den Voraussetzungen für Kreativität. Der folgende Auszug aus dem Klappentext gibt Fokus und Stil des Buches sehr gut wieder: „Denken Sie, das Gehirn ist eine perfekte Rechenmaschine, die evolutionäre Krone aller Informationssysteme, die komplexeste Struktur des Universums, präziser und leistungsfähiger als jeder Computer? Vergessen Sie das sofort. Das Gehirn ist ein Haufen eitler, fauler und selbstverliebter Zellen, die sich ständig verrechnen und dabei permanent von ihren Nachbarn abgelenkt werden. Man hält es kaum für möglich und doch geschieht das Wunder: Das Gehirn funktioniert!“

Das 243-seitige Sachbuch, das bei Springer Spektrum erschienen ist, gibt in vier Kapiteln eine kurzweilige Einführung

in die Neurobiologie. Dabei dienen die ersten drei Kapitel („Das Gehirn“, „Die Zellen“ und „Der Nervenimpuls“) dazu, die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Hirnfunktionen zu schildern. So werden die verschiedenen Strukturen des Gehirns und ihre spezifischen Aufgaben besprochen (z. B. Kap. 1.3 „Kabel, Versorgungsleitungen, Sicherungskästen: Willkommen im Hirnstamm“), sowie die zellulären Grundelemente Nervenzellen und Gliazellen mit ihren spezifischen Organellen und Aufgaben vorgestellt. Als nächstes wird die Funktionsweise eines Nervenimpulses erklärt (z. B. Kap. 3.3 „An der Synapse springt der Funke über“). In diesem Zusammenhang werden die verschiedenen Neurotransmitter eingeführt und die Informationsverarbeitung in der Nervenzelle erklärt. Erst im vierten Kapitel „Der Geistesblitz“ kommt der Autor schließlich auf das Thema des Titels, die Neurobiologie der Kreativität, zu sprechen. Er beleuchtet die Arbeitsweise des Gehirns als Ganzes, definiert Kreativität und bringt diese zuletzt mit verschiedenen Hirnfunktionen zusammen.

Beck spannt somit einen großen Bogen von einzelnen Organellen zur Funktionsweise von neuronalen Netzwerken. Die Sprache, die er dabei verwendet, ist lebendig und humorvoll. Oft findet er ungewöhnliche, aber umso eindrucklichere Vergleiche, wie die erwähnten Kapitelüberschriften oder der Ausschnitt aus dem Klappentext zeigen. Die vorhandene Komplexität wird hierbei zugunsten der Verständlichkeit vereinfacht. Zum guten Verständnis tragen auch die farbigen Schemazeichnungen bei, die eine ganze Reihe von Aspekten illustrieren und die passend in den Text eingebettet sind. Die Zwischenrufe, die die Atmosphäre des

Science Slams in der Buchform sichtbar/hörbar machen sollen, gefallen mir persönlich nicht so sehr, aber dies ist eine Geschmacksfrage.

Für den uninformierten Leser, der sich zum ersten Mal über das Thema Neurobiologie informieren möchte, kann das Buch somit ein abwechslungsreicher Einstieg in die Thematik sein. Drei Kritikpunkte gibt es allerdings für mich:

Auch wenn sich der Autor „(b)ei jedem kritischen Wissenschaftler, der dieses Buch gelesen hat, (...) für die manchmal doch recht drastischen Simplifizierungen“ entschuldigt: An manchen Stellen, wie z. B. im Glossar bei der Beschreibung des Limbischen Systems („Irgendetwas in der Mitte des Gehirns, das mit Erinnerungen und Gefühlen zu tun hat ...“) hätte ich mir etwas mehr Präzision und nicht ganz so lapidare Aussagen gewünscht. Das wäre nicht zwingend zulasten der Allgemeinverständlichkeit gegangen.

Was mich deutlich gestört hat, ist die Tatsache, dass Titel und Inhalt des Buches nur begrenzt zusammen passen, und dass diese Diskrepanz bewusst erzeugt wurde, um Leser zu anzulocken: „Natürlich habe ich versucht, den Titel dieses Buches etwas reißerisch zu formulieren, und gleich zu Beginn versprochen, dass ich erkläre, was es mit der „Biologie des Geistesblitzes“ auf sich hat. (...) Mein Kalkül dabei (ich kann es ja jetzt zugeben): Ich wollte den einen oder anderen Leser durch diesen Titel ködern und anschließend von der Schönheit und Raffinesse der Zellbiologie der Neurone überzeugen.“ Für einen Leser mit biologischen Vorkenntnissen, der sich „nur“ für das Thema Kreativität interessiert, sind die Kap. 1 bis 3, die im Prinzip einer etwas erweiterten Oberstufenbiologie entsprechen, eine lange,

wenn auch amüsante Durch-Durchhaltestrecke. Zudem wird diese Lesergruppe vermutlich verhältnismäßig wenig Neues über das Thema Kreativität entdecken. Ähnliche Informationen lassen sich in Texten aus der Reihe „Gehirn und Geist“ finden (z. B. Gehirn und Geist – Dossier „Wer bin ich? – Persönlichkeit, Kreativität, Intelligenz“, 1/2008).

In diesen Kontext gehört auch der letzte Kritikpunkt, der den Umgang mit der zugrunde liegenden Literatur betrifft. Es gibt zwar ein Verzeichnis mit Angaben zu weiterführender Literatur, das die ganze Bandbreite von populärwissenschaftlichen Einsteigerwerken bis hin zu Facharbeiten und Fachbüchern umfasst. Aber ein dezidiertes, auf den Text bezogenes Quellenverzeichnis fehlt. So hat der interessierte Fachleser nur begrenzt die Möglichkeit nachzuvollziehen, aus welcher Arbeit die Aussagen stammen und sich gegebenenfalls detaillierter zu diesem Aspekt zu informieren. Sprich: Wer sich gezielt zum Thema „Neurobiologie der Kreativität“ genauer informieren möchte, ist hier nicht ganz an der richtigen Stelle.

Der angedachte Leser ist – das muss man fairerweise sagen – im Klappentext korrekt angegeben, denn es werden konkret „wissenschaftlich (Interessierte) ohne große Vorkenntnisse“ angesprochen. Für diese Zielgruppe kann „Biologie des Geistesblitzes“ als Einsteigerbuch in die spannende Welt der Neurowissenschaften empfohlen werden.

Biologie des Geistesblitzes – Speed up your mind!

Henning Beck

243 S., 63 Abb. in Farbe.

Springer Spektrum, Springer-Verlag, 2013

ISBN: 9783642365324

14,99 €

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

13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Ich bin

weiblich männlich

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33110

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

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

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von
€ _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____