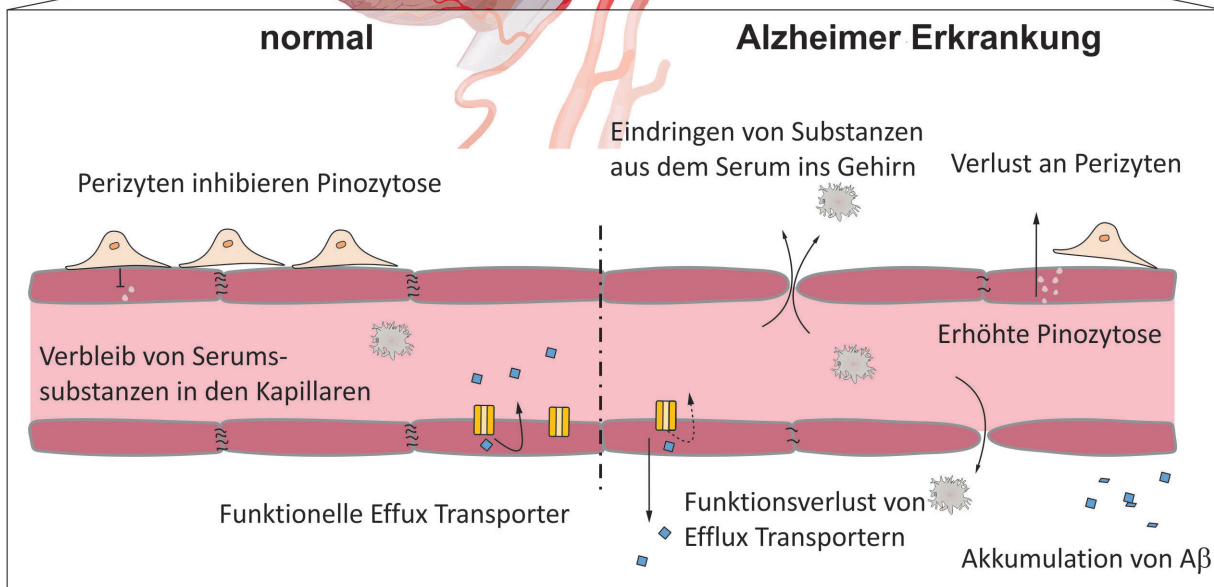
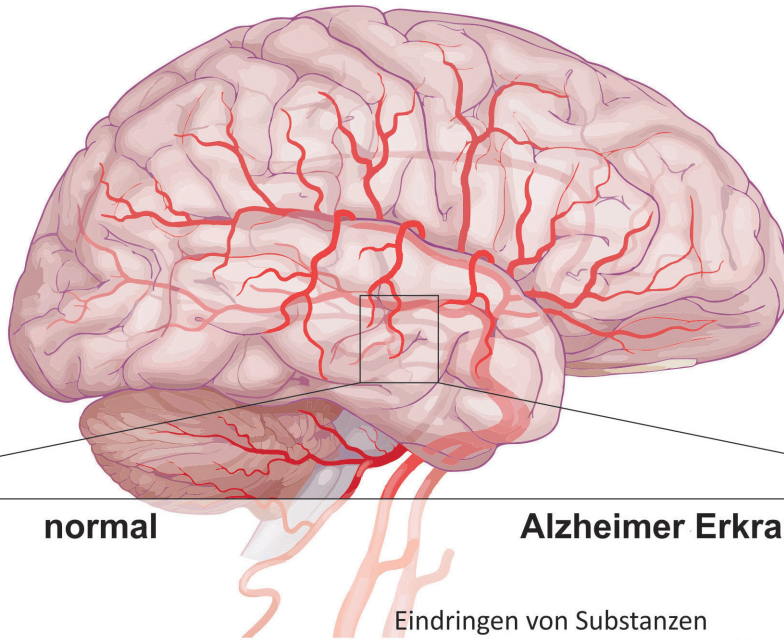


NEUROFORUM

ORGAN DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT



HERAUSGEGEBEN VON
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEUR
Petra Wahle, Bochum



F · S · T[®]

FINE SCIENCE TOOLS

**Unser neuer
Katalog 2018
ist da!**

Jetzt anfordern unter:
finescience.de

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

NEUROFORUM

HERAUSGEGEBEN VON

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEURIN

Petra Wahle, Bochum

REDAKTION

Susanne Hannig, Berlin

REDAKTIONSGREMIUM

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

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

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

ABSTRACTED/INDEXED IN Baidu Scholar · Case · Chemical Abstracts Service (CAS): CAPlus; SciFinder · CNKI Scholar (China National Knowledge Infrastructure) · CNPIEC · Dimensions · EBSCO Discovery Service · Elsevier: SCOPUS · Google Scholar · Japan Science and Technology Agency (JST) · J-Gate · JournalGuide · JournalTOCs · KESLI-NDSL (Korean National Discovery for Science Leaders) · Microsoft Academic · Naviga (Softweco) · Primo Central (ExLibris) · Publons · ReadCube · SCImago (SJR) · Summon (Serials Solutions/ProQuest) · TDNet · Ulrich's Periodicals Directory/ulrichsweb · WanFang Data · WorldCat (OCLC)

ISSN 0947-0875 · e-ISSN 2363-7013

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

HERAUSGEBER Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Kontakt: Meino Alexandra Gibson, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel.: +49 (0)30 9406 3336, gibson@mdc-berlin.de, www.nwg-info.de

CHEFREDAKTEURIN Chefredakteurin Petra Wahle, AG Entwicklungsneurobiologie, Fakultät für Biologie & Biotechnologie, Ruhr-Universität, ND 6/72, 44780 Bochum, Tel.: 0234-32-24367

REDAKTION Susanne Hannig, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin (Germany), Tel.: +49 (0)30 9406 3336, susanne.hannig@mdc-berlin.de

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

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

© 2018 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

COVER ILLUSTRATION Umschlagsbild aus dem Beitrag *Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Rolle in der Alzheimer – Krankheit* von Steffen E. Storck und Klaus Pietrzik, aus dieses Heft, Seite [291–300]; Die Blut-Hirn-Schranke bei der Alzheimer Erkrankung weist auf deutliche Veränderungen. Eine geringere Expression von Tight Junction Proteinen und Efflux-Transportern, also auch ein Funktionsverlust dieser Transporter ermöglicht die passive Diffusion von Substanzen aus dem Blut, welche, zusammen mit einer Anhäufung von A β Peptiden im Gehirn, Neurodegeneration fördern. Der Verlust und die Degeneration von Perizyten fördern – durch eine Zunahme transzellulärer Transportprozesse – zusätzlich die Aufnahme von Blutsstoffen ins Gehirn.

SATZ Dörlemann Satz, Lemförde

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



VORSTAND DER AMTSPERIODE 2017–2019

PRÄSIDENT

Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Klinische Neurowissenschaften

Ricarda Diem, Heidelberg

VIZEPRÄSIDENT

Albert Christian Ludolph, Ulm

Kognitive Neurowissenschaften

Hanspeter A. Mallot, Tübingen

GENERALSEKRETÄR

Christian Steinhäuser, Bonn

Molekulare Neurobiologie

Matthias Kneussel, Hamburg

SCHATZMEISTER

Ansgar Büschges, Köln

Neuropharmakologie/-toxikologie

Angelika Richter, Leipzig

SEKTIONSPRECHER

Computational Neuroscience

Stefan Rotter, Freiburg

Systemneurobiologie

Benedikt Grothe, Martinsried

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Petra Wahle, Bochum

Verhaltensneurowissenschaften

Christian Wegener, Würzburg

Zelluläre Neurowissenschaften

Christine R. Rose, Düsseldorf

Inhalt

Übersichtsartikel

Gundela Meyer

**Vom lateralen Rand ins Zentrum des Kortex:
Die Entwicklung der menschlichen Inselrinde — 237**

Gundela Meyer

**From the lateral edge to the center of the cortex:
The development of the human insula — A151**

Andreas Reiner

**Neurotransmittergesteuerte Rezeptoren in neuem Licht:
Optische Methoden zur Kontrolle physiologischer
Funktion — 247**

Andreas Reiner

**New light on neurotransmitter-gated receptors:
Optical approaches for controlling physiological
function — A159**

Uta Noppeney, Samuel A. Jones,
Tim Rohe und Ambra Ferrari

**Schauen Sie, was Sie hören – Wie das Gehirn mit allen
seinen Sinnen die Welt wahrnimmt — 257**

Uta Noppeney, Samuel A. Jones, Tim Rohe and Ambra
Ferrari

**See what you hear – How the brain forms representations
across the senses — A169**

Frederike D. Hanke und Guido Dehnhardt

**Unterwegs mit Seehunden – Wie deren Sinnes-
systeme zu Orientierung, Navigation und Futtersuche
beitragen — 273**

Frederike D. Hanke and Guido Dehnhardt

**On route with harbor seals – how their senses contribute
to orientation, navigation and foraging — A183**

Steffen E. Storck und Claus U. Pietrzik

**Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Rolle in der Alzheimer –
Krankheit — 287**

Steffen E. Storck and Claus U. Pietrzik

**The Blood brain-barrier and its role in Alzheimer's
disease — A197**

Nachrichten

FENS Forum 2018 – Neuer Teilnehmer-Rekord — 297

Methodenkursprogramm 2019 — 299

Dank an die Reviewer des Jahres 2018 — 301

Ausblick — 301

Neueintritte — 302

Corrigendum

Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G.M. Morris
and Klaus G. Reymann

**Langzeitpotenzierung im Hippokampus: Entdeckung,
Mechanismen und Funktion — 305**

Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G.M. Morris
and Klaus G. Reymann

**Corrigendum to: Long-term potentiation in the
hippocampus: discovery, mechanisms and
function — A207**

Übersichtsartikel

Gundela Meyer*

Vom lateralen Rand ins Zentrum des Kortex: Die Entwicklung der menschlichen Inselrinde

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0008>

Zusammenfassung: Die menschliche Inselrinde ist ein Hauptknotenpunkt in einem neuronalen Netzwerk, welches aus dem eigenen Körper stammende Erregungen mit Einflüssen aus der Umwelt integriert und dabei die autonome, emotionelle und sozial-kognitive Homöostase des Körpers erhält. Die Insel ist in den letzten Jahren ins Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt. Vergleichende anatomische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Insel in vielen Spezies am lateralen Rand des Neokortex liegt. Wenig erforscht ist die vorgeburtliche Entwicklung der menschlichen Insel, die sich als frühestes Kortexareal entwickelt. Ursprung der Pyramidalzellen der Insel ist ein kleiner Abschnitt der proliferativen Ventrikulär/Subventrikulärzone an der kortikostriatalen Grenze (KSG). Von den hier liegenden Zellen der radialen Glia, die als Stammzellen dienen, entspringt ein dichtgewebtes Faszikel aus Gliafortsätzen, welches durch die Capsula externa läuft und als Migrationssubstrat für die Neuroblasten aus der KSG in die Insel dient. Um die 10/11 Schwangerschaftswoche biegen sich der Lateralventrikel und die ihm anliegende KSG C-förmig um, sodass sich die Insel nun zwischen einer dorsalen fronto-parietalen und einer ventralen, temporalen KSG entwickelt und von diesen mit absteigenden bzw. aufsteigenden Migrationsströmen von Neuroblasten entlang des radialen Gliafaszikels versorgt wird. Als Folge der Ventrikelrotation wird die menschliche Insel während der Ontogenese vom lateralen Rand des Kortex in dessen Mittelpunkt verlagert, was im Einklang mit ihren integrativen Funktionen innerhalb der Hirnaktivität steht.

Schlüsselwörter: Radiale Glia; neuronale Migration; Seitenventrikel; Rindenschichten; Ontogenese.

Einführung

Die Inselrinde (Insel, Lobus der Insula) wurde erstmals 1809 von Reil in der Tiefe der Fissura Sylvii (Sylvische Furche, Sulcus lateralis) beschrieben. In den letzten zwei Dekaden ist die Insel in den Fokus der Forschung gerückt, weil sie an unerwartet vielen Bereichen menschlichen Denkens und Fühlens teilnimmt, und weil neue bildgebende Verfahren es uns ermöglichen, diese Bereiche zu erforschen. Eine kurze Aufzählung der Funktionen, die der Insel zugeschrieben werden, mag einen Einblick in ihre Bedeutung geben: Autonome Wahrnehmung (Interozeption), viszero-sensible, viszero-motorische und vestibuläre Funktionen, motorische Assoziation, Somatosensation, Chemosensation, Hören, Sprache, Emotionen, Schmerzempfindung, Empathie, Mitfühlen mit dem Schmerz Anderer, Zeitsinn, Aufmerksamkeit, Motivation, subjektive Musikwahrnehmung, Ästhetische Bewertung objektiver und subjektiver Schönheit, soziales Bewusstsein, Entscheidungsvorgänge, Suchtverhalten, Lust, Ekel, Riechen und Schmecken (zusammengefasst von (Nieuwenhuys, R., 2012) und (Kurth, F. et al., 2010)). Diese unterschiedlichen Funktionen werden bestimmten Subregionen der Insel zugeordnet, wobei der Informationsfluss von posterior nach anterior gerichtet ist. Als Beispiel mag die posteriore Insel dienen, die bei Wärme und Kältewahrnehmung, Hunger und Durst, sensorischer Stimulierung und Schmerz aktiviert wird (Craig, A.D., 2010, 2011). Die anteriore Insel hingegen ergänzt die Repräsentation des eigenen Körpers mit subjektiven Gefühlen und sozialen Interaktionen. Während der eigene Schmerz die posteriore Insel aktiviert, wird das Mitleiden mit dem Schmerz Anderer in der anterioren Insel wahrgenommen (Singer, T. et al., 2004). Hierbei zeigen rechte und linke Insel unterschiedliche Aktivationsmuster: Die rechte anteriore Insel steht unter sympathischem Einfluss und wird von Gefühlen mit negativem emotionalem Wert aktiviert; die linke anteriore Insel wird dagegen mit positiven Emotionen und parasympathischer Erregung assoziiert. Beide Inseln arbeiten dabei komplementär, nicht nur in dieser, sondern auch vielen anderen Funktionen (Craig, A.D., 2011; Medford, N. und

*Korrespondenzautor: Gundela Meyer, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Tenerife, Spanien, gundelam@aol.com

Critchley, H.D., 2010). Die Insel kalibriert kardiorespiratorische und kardiovaskuläre Erregungen als Antwort auf exterozeptive und interozeptive Einflüsse, wobei die anteriore rechte Insel eine wichtige Rolle spielt und als zentraler Knotenpunkt im interozeptiven Netzwerk dient. Als Ganzes integriert die Insel alle Einflüsse aus der Umwelt und aus dem eigenen Körper, um Überlebensstrategien zu entwickeln und gleichzeitig die emotionale und physiologische Homöostase zu erhalten (Oppenheimer, S. und Cechetto, D., 2016). Craig hat die menschlichen Insel als Teil des „empfindenden Selbst“ definiert (Craig, A.D., 2010). Hierbei ist die Insel nicht als „Sitz“ bestimmter Funktionen anzusehen, sondern als wichtiger Knotenpunkt (engl. hub) in einem funktionellen, dynamischen Netzwerk, das viele andere Kortexareale involviert.

Wo liegt die Insel im menschlichen Gehirn?

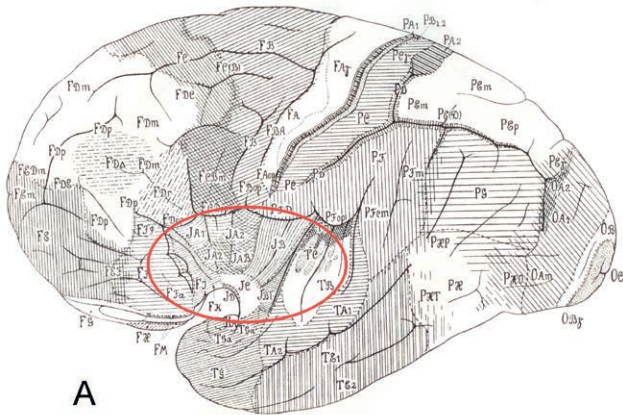
Die Inselrinde liegt im Fundus der Sylvischen Furche, vollkommen bedeckt von den Opercula (Operculum: kleiner Deckel) der frontalen, parietalen und temporalen Lobi. Sie ist daher nicht an der Hemisphärenoberfläche sichtbar. An ihrem rostralen Ende grenzt sie an präfrontale Areale, während ihr caudales Ende durch die Heschl'schen Windungen des auditorischen Temporalkortex definiert wird (Abb. 1A). Ein zirkulärer Sulcus (sulcus circularis anterior, superior und inferior) umgibt die anteriore, dorsale und posteriore Inselrinde und grenzt sie von den umgebenden Kortexarealen ab. An ihrer freien vorderen und basalen Oberfläche, dem *Limen insulae*, geht die Insel in den Paläokortex des primären olfaktorischen Kortex über, der seinerseits die laterale Grenze der Substantia perforata anterior bildet. In der Tiefe der grauen Substanz der Insel liegt ihre weiße Substanz, die Capsula extrema, die die Insel mit ihren Projektionszentren verbindet. Medial zur Capsula extrema schließt sich das Claustrum an, das in seiner Ausdehnung fast deckungsgleich mit der Inselrinde ist. Ähnlich deckungsgleich ist auch das Putamen, der äußere Teil des Nucleus lenticularis, welches vom Claustrum durch die Capsula externa abgegrenzt ist. Diese Lagebeziehungen sind wichtig für den chirurgischen Zugang durch die Sylvische Furche zu tieferen Hirnstrukturen, besonders im Hinblick auf die große Anzahl an wichtigen Blutgefäßen in dieser Region (hauptsächlich die Arteria cerebri media und ihre Hauptäste in der Sylvischen Furche). Dies kommt auch in den vielen ausführlichen Beschreibungen der Anatomie der menschlichen Insel zum Ausdruck (Naidich, T.P. et al., 2004; Tanriover, N. et al., 2004).

Zwischen Capsula extrema und Capsula externa liegt das Claustrum, dessen Zugehörigkeit zu einem Claustrinsulärem Komplex kontrovers ist. In vielen Mammaliern ist die Lagebeziehung zwischen Claustrum und Insel sehr unterschiedlich, und auch im Menschen ist die dorso-caudale Insel durchaus nicht von einem Claustrum unterlagert. In diesem Review nehmen wir keinen weiteren Bezug auf das Claustrum und halten uns an die Meinung, dass Insel und Claustrum beide abhängig sind von einer engen Lagebeziehung mit dem olfaktorischen Kortex, ohne dass sie funktionell oder ontogenetisch zusammengehören (Buchanan, K.J. und Johnson, J.I., 2011).

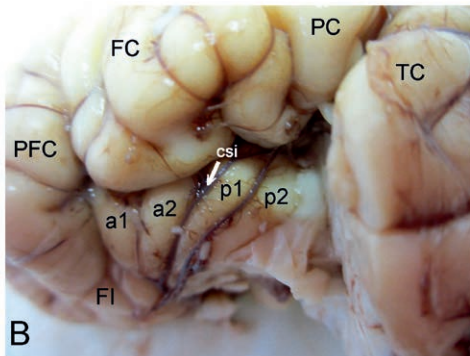
Makroskopische Anatomie, Zytoarchitektur und Konnektivität der menschlichen Insel

Die Insel wird in eine größere anteriore und eine kleinere posteriore Inselregion unterteilt, welche vom Sulcus centralis insulae abgegrenzt werden. Die vordere Insel weist für gewöhnlich drei kurze Gyri auf, manchmal auch einen kleinen akzessorischen Gyrus (Abb. 1A). Ihre Anzahl kann variabel ein, nicht nur zwischen verschiedenen Gehirnen, sondern auch zwischen beiden Hemisphären (Abb. 1B). Die hintere Insel wird von zwei langen Windungen gebildet. Alle Gyri konvergieren radiär zum vorderen und ventralen Inselpol hin. Im Menschen wird außerdem ein frontoinsuläres Übergangsfeld an der Grenze zum orbitofrontalen Kortex beschrieben (von Economo, C. und Koskinas, G.N., 1925). Dieses Feld ist reich an großen Spindelneuronen in der Schicht V, den „von Economo-Zellen“. Von-Economo-Zellen kommen auch im anterioren cingulären Kortex vor und haben weitreichende axonale Projektionen (Allman, J.M. et al., 2011).

Die zelluläre Architektur (Zytoarchitektur) der Insel im menschlichen und nicht-menschlichen Primaten hat seit jeher das Interesse der Forscher geweckt. Schon von Economo und Koskinas (von Economo, C. und Koskinas, G.N., 1925) unterteilten die Inselrinde des Menschen in einen vorderen agranulären Teil und einen hinteren granulären Teil, wobei in der mittleren Insel Zwischenstufen unterschieden wurden. Der Terminus „granulär“ oder „agranulär“ bezieht sich hierbei auf die Anwesenheit, Breite und Zelldichte der granulären Schichten II und IV des 6-schichtigen Isokortex, wobei besonders die Schicht IV entscheidend ist. Viele andere Autoren haben die zytoarchitektonischen Inseldfelder im Detail untersucht. Da in den verschiedenen Studien die resultierenden Kartierungen der Insel in mögliche Unterfelder stark variieren, verweisen wir auf ausführliche Revisionen und Metaanalysen (Nieuwenhuys, R., 2012; Kurth, F. et al., 2010). Eine allgemein akzeptierte Parzellierung der Inselrinde des Makaken und Menschen stammt von Mufson und Mesulam (Mesulam, M.M. und Mufson, E.J., 1985),



A



B

Abb. 1: A: Die Zytoarchitektur der lateralen Hemisphäre nach von Economo und Koskinas. Die Inselrinde in der aufgeklappten Sylvianischen Furche ist rot umrandet. Man erkennt die zentrale Lage der Insel und ihre Grenzen mit den benachbarten Kortexarealen. B: Die Insel in einem Neugeborenen, das schon das definitive Gyrierungsmuster aufweist. Der vordere Pol des Temporallappens (TC) wurde entfernt, um die vorderen kurzen Gyri, in diesem Fall nur 2 (a1 und a2), und die beiden hinteren Gyri (p1 und p2) in der Inselregion freizulegen. Der weiße Pfeil zeigt auf den Sulcus centralis insulae (csi), der rote Stern zeigt die Lage des Limen insulae an. FC: Frontaler Kortex; FI: Fronto-insuläre Rinde; PC: Parietalkortex; PFC: Präfrontalkortex.

obwohl weitere Unterteilungen durchaus möglich sind und auch vorgenommen wurden. Mufson und Mesulam unterscheiden eine vordere agranuläre Insel, in der eine Schicht IV nicht vorhanden ist, eine mittlere dysgranuläre Insel, in der eine Schicht IV unregelmäßig ausgebildet ist, und eine hintere granuläre Insel, die eine stark entwickelte Schicht IV aufweist. Wichtig ist der Umstand, dass die agranulären, dysgranulären und granulären Inselfelder fast konzentrisch von rostroventral nach caudodorsal um einen Orientierungspunkt herum angeordnet sind, der sich im vorderen und ventralen Inselepol befindet, und zwar dort, wo sich die Insel in den Paläokortex fortsetzt. Diese konzentrische Anordnung der Inselfelder gemäß der Ausbildung der Schicht IV wurde auch in anderen Spezies (Katze: 14, Ratte: 15) beobachtet, lässt sich aber durchaus



Thomas RECORDING GmbH

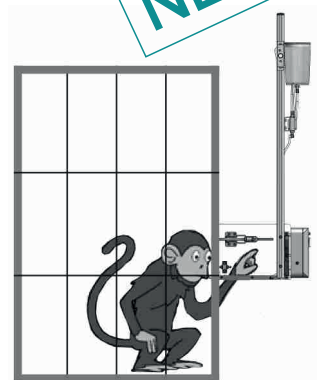
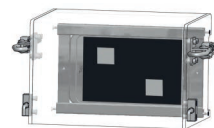
InCage Training System (ICTS) for Rodents

- Portable
- Tablet based
- Remote Access
- Reward Unit
- Training
- Enrichment
- Custom. Stimuli



InCage Training System (ICTS) for NHP

- Portable
- Tablet based
- Remote Access
- Reward Unit
- Training
- Enrichment
- Custom. Stimuli



TREC @ 13th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society
March 20 - 23 / Booth # 5

Visit our **website** for more information:
www.ThomasRECORDING.com

nicht verallgemeinern (Butti, C. und Hof, P.R., 2010, siehe unten).

Die Konnektivität der Insel ist äußerst komplex. Viele der kortikalen und subkortikalen Verbindungen wurden in nicht-menschlichen Säugetieren beschrieben (Butti, C. und Hof, P.R., 2010; zusammengefasst von Nieuwenhuys, R., 2012; Augustine, J.R., 1996); erst die modernen Verfahren der Bildgebung ermöglichen die genaue Bestimmung der Faserverbindungen auch in der menschlichen Insel (Ghaziri, J. et al., 2017; Ghaziri, J. et al., 2018). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Insel durch weitreichende kortiko-kortikale Verschaltungen mit praktisch allen Lobi vernetzt ist, auch mit weiter entfernten Rindengebieten im Okzipitalkortex und Entorhinalkortex. Besonders wichtig ist die gegenseitige funktionelle und strukturelle Verknüpfung mit dem cingulären Kortex, besonders dem anterioren cingulären Kortex, der ebenso wie die Insel von vielen kognitiven und affektiven Stimuli aktiviert wird (Medford, N. und Critchley, H.D., 2010). Weitere Verbindungen bestehen zwischen Insel und Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, Thalamus (insbesondere den Nuclei ventralis posterior inferior parvicellularis und ventralis posterior medialis parvicellularis, außerdem dem Nucleus dorsomedialis), aber auch zwischen Insel und Putamen, Globus pallidus, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens (Augustine, J.R., 1996; Ghaziri, J. et al., 2018).

Vergleichende Entwicklungsgeschichte der Inselrinde

Die Insel wird allgemein als entwicklungsgeschichtlich „alt“ und im engen Zusammenhang mit dem olfaktorischen Paläokortex und dem Claustrum betrachtet. Eine einflussreiche Theorie postulierte auf der Grundlage der gemeinsamen Expression von spezifischen Transkriptionsfaktoren in der proliferativen Ventrikulärzone während der Entwicklung, dass ein allgemeiner Bauplan der Hirnrinde (Pallium, Mantel), gültig für alle Amnioten ist (Puelles, L. et al., 2000). Dieser Bauplan hat vier Hauptregionen: 1) ein mediales Pallium, das den Hippocampus bildet, 2) ein dorsales Pallium, welches den zukünftigen Neokortex entstehen lässt, 3) ein laterales Pallium, das Insel, olfaktorischen Kortex und Claustrum bildet, und 4) ein ventrales Pallium als Ursprung der kortikalen Anteile der Amygdala. In Ratte und Maus liegt die Inselrinde als langgezogenes Band an der Oberseite des Sulcus rhinalis, wobei sie dorsal sukzessiv an den frontalen, parietalen und temporalen Kortex angrenzt, während sie ventral dem Paläokortex anliegt. Wie im Primaten lassen sich in der

Inselrinde der Nager agranuläre, dysgranuläre und granuläre Felder unterscheiden, die parallel zueinander von rostral nach caudal laufen (Fujita, S. et al., 2010). Auch in der Katze lassen sich agranuläre, dysgranuläre und granuläre Felder in Teilen des Sulcus rhinalis und des Gyrus orbitalis nachweisen (Clascá, F. et al., 1997). Mit dem Erscheinen der Sylvischen Furche und der Ausbildung des Temporallappens **ventral** zur Insel im Primaten ändert sich das Grundschema der Topografie der Inselrinde und der angrenzenden Lobi: Die Insel verlagert sich vom lateralen Rand des Kortex in dessen Zentrum.

Ist die menschliche Insel besonders prominent, was Größe und Struktur angeht? Dieser Frage sind Bauernfeind et al. (Bauernfeind, A.L. et al., 2013) nachgegangen, indem sie das Volumen der agranulären, dysgranulären und granulären Insel in 30 verschiedenen Primaten, einschließlich des Menschen, vermaßen. Tatsächlich ist der absolute allometrische Größenunterschied zwischen Mensch und Schimpansen in der linken und rechten agranulären Insel und dem linken frontoinsularem Kortex signifikant, und sogar stärker ausgeprägt als der Unterschied im präfrontalen Kortex. Diese Daten sprechen dafür, dass die anteriore Insel für soziales Bewusstsein und komplexe soziale Interaktionen wichtig ist, was im Falle des Menschen möglicherweise bedingt ist durch eine erhöhte Fähigkeit zur Empathie und zum Einfühlen in den Gefühlszustand Anderer.

Ein ganz anderer Aspekt der vergleichenden Anatomie der Insel wurde von Butti und Hof (Butti, C. und Hof, P.R., 2010) angesprochen. Sie untersuchten die Zytoarchitektur der Insel sehr unterschiedlicher Spezies, die normalerweise nicht im Labor eingesetzt werden, wie z. B. Belugawal, Manatee, verschiedene Artiodactyla, und als Vertreter der Karnivoren das Atlantische Walross. In diesen Spezies ist die Inselrinde sehr unterschiedlich angelegt, lässt aber in keinem Fall die agranuläre, dysgranuläre und granuläre Organisation erkennen, die typisch nicht nur für Primaten, sondern auch für Ratte, Maus und Katze ist. Die Autoren weisen darauf hin, dass viele Spezies gar keine granuläre Schicht IV aufweisen, weder in der Insel noch in irgend einem anderen Areal. Ein weitergehendes Verständnis für die Evolution des Kortex, nicht nur der Inselrinde, sollte sich daher nicht auf Studien in den üblichen Laborspezies beschränken, sondern auch andere, alternative Modelle der Kortexentwicklung in Betracht ziehen.

Die Ontogenese der menschlichen Insel

Angesichts der enormen Anzahl von makroskopischen, mikroskopischen, hodologischen und funktionellen Studien, die sich mit der Insel befassen, ist es erstaunlich, wie wenig wir über die vorgeburtliche Entwicklung der menschlichen Insel wissen. Eine erste Vertiefung einer Fossa Sylvii, zusammen mit dem ersten Auftreten der arteria cerebri media, erscheint in der 13. Schwangerschaftswoche (SW). Der Sulcus centralis insulae erscheint um die 18–21. SW, die weiteren insularen Sulci bilden sich um die 27–28. SW. Dabei ist die rechte Insel früher entwickelt als die linke (Afif, A. et al., 2007). Wichtig ist, dass Kortextentwicklung und Vaskularisierung der lateralen Hemisphäre ihren Ausgangspunkt in der Inselregion haben, die daher die ontogenetisch älteste Kortextanlage repräsentiert. Interessanterweise ist die Insel Ursprung früher neuraler (EEG) und hämodynamischer (fMRI) Spontanak-

tivität, die sich als sogenannte „delta bursts“ schon mit 32–36 SW nachweisen lässt (Arichi, T. et al., 2017). Diese transitorischen Delta-Wellen im Niedrigfrequenzbereich, kombiniert mit hochfrequenten Alpha-Beta-Spindeln, breiten sich von der linken Insel und der rechten Insel plus Temporalkortex auf andere Kortextbereiche aus und verschwinden um die Geburt herum. Sie werden als Ausdruck des vorgeburtlichen Reifegrades des Kortext interpretiert. Die Lokalisierung der „delta bursts“ in der Insel zeigt an, dass diese eine Schlüsselrolle in der Reifung des menschlichen Gehirns spielt.

Die Frage, wie sich eine komplexe heterogene Struktur wie die menschliche Insel bildet, wurde von uns (González-Arny et al., 2017) gestellt. Im Allgemeinen hat jedes Rindengebiet eine proliferative Ventrikulär- und Subventrikulärzone, aus der die postmitotischen Pyramidenzellen entlang der radialen Gliafortsätze zur Oberfläche migrieren, um sich in ihre endgültige Schicht im wachsenden Kortext eingliedern. Nach der „protomap“ Hypothese (Rakic, P., 1974) wird eine in der Ventrikulärzone vorgege-

FiberOptoMeter II

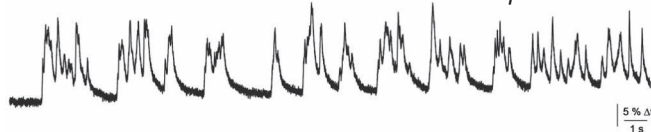
FOM-02M/FOM-02D

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

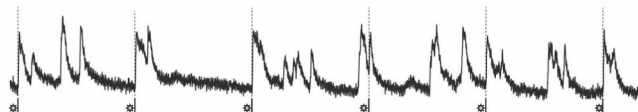


OGB-1 Fluorescence Measurement *via* a 200 μm Fiber

Slow calcium waves, spontaneous activity



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



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



npi
 Electronic Instruments
 for the Life Sciences
made to measure

npi electronic GmbH

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

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

Adelsberger et al. (2014), Cold Spring Harb Protoc. <http://dx.doi.org/10.1101/pdb.prof0845>

Stroh et al. (2013) Neuron, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.031>

bene, primordiale „Protokarte“ positional in Bezug auf regionale Identität auf den sich entwickelnden Kortex übertragen. Im Gegensatz zu den benachbarten Lobi verfügt die Insel nur über eine sehr beschränkte Ventrikeloberfläche, die genau an der kortikostriatalen Grenze (KSG) liegt. Die immunohistochemische Anfärbung der radialen Glia mittels spezifischer Antikörper (gegen Vimentin oder Nestin) erlaubte uns eine klare histologische Darstellung der Fortsätze der radialen Glia, die sich fächerförmig von ihrem Ursprung in der Ventrikulär- und Subventrikulärzone ausbreiten und mit ihren Endfüßen bis an die piale Oberfläche reichen. Diese radiale Glia-Architektur, kombiniert mit Pallium-spezifischen Antikörpern wie Tbr1, zeigt den Migrationsweg der zukünftigen, Tbr1-positiven Inselneuronen von der KSG in die Insel (Abb. 2A). Als Migrationssubstrat dient ihnen ein enggewebtes Faszikel aus den Fortsätzen der radialen Glia, das durch die Capsula externa läuft (Abb. 2B, Abb. 3) und sich dann graduell in der Inselrinde verzweigt (González-Arney et al., 2017).

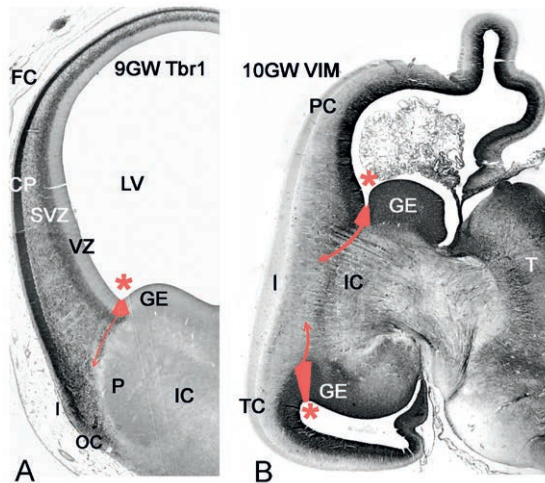


Abb. 2: A: Coronschnitt durch ein Fetalhirn mit 9 SW. Der kortikale Teil des Telencephalons ist mit einem anti-Tbr1 – Antikörper immunohistochemisch angefärbt und zeigt die korticostriatale Grenze (in rot ihre Ventrikulärzone, Stern). Die Richtung des lateralen kortikalen Migrationsstroms in die Insel und den benachbarten Paläokortex ist mit einem roten Pfeil angedeutet. CP: kortikale Platte, FC: Frontalkortex, I: Insel, IC: Interne Kapsel, GE: Ganglionäre Eminenz, LV: Lateralventrikel, OC: Olfaktorischer Kortex, P: Putamen, SVZ: Subventrikulärzone, V: Ventrikulärzone.

B: Coronschnitt auf einem etwas weiter posterior gelegenen Niveau eines 10 SW-alten Fetus, angefärbt mit einem Anti-Vimentin-Antikörper. Durch das Wachstum des Temporallappens ist die korticostriatale Grenze sowohl dorsal als auch ventral zu sehen. Die Insel liegt zwischen den dorsalen Frontal/Parietallappen und dem ventralen Temporallappen, und die Migrationsströme in die Insel folgen dem radialen Glia-Faserbündel, welches von der KSG abgeht (rote Pfeile).

Während der Fetalentwicklung definiert die KSG die Trennlinie zwischen den Rindengebieten und den Ganglienhügeln. Letztere sind subkortikale Strukturen, die die Basalganglien bilden, aber auch GABAerge Interneuronen für den Kortex hervorbringen. Die KSG wurde auch als „Anti-Hem“ bezeichnet, als ein mit bestimmten Entwicklungskontrollgenen (insbesondere Pax 6) angereichertes mögliches Signalzentrum, welches zusammen mit dem „kortikalen Hem“ am medialen Rande des Telencephalons die Regionalisierung des Neokortex instruiert (Assi-macopoulos, S. et al., 2003). Eine evolutionäre Bedeutung der KSG wurde darin gesehen, dass die laterale Grenze des Palliums der Ursprung des „lateralen kortikalen Zellstroms“ ist, welcher Neuroblasten in die Zentren führt, die dem lateralen und ventralen Pallium zugehörig sind: Der olfaktorische Kortex, der Endopyriforme Nucleus, das Claustrum und die kortikalen Anteile der Amygdala (Molnár, Z. und Butler, A.B., 2002). Ferner trägt die KSG zum sequenziellen Eintritt von thalamo-kortikalen und kortiko-thalamischen Fasern in die Capsula interna bei (González-Arney et al., 2017; Molnár, Z. und Butler, A.B., 2002). Da die Definitionen des Anti-Hems und der KSG von Mammaliern (Rodentia) und Sauropsiden (Vögel und Reptilien) abgeleitet wurden, ist es nicht erstaunlich, dass der Insel in diesen Modellen keine weitere Bedeutung geschenkt wurde; tatsächlich ist die Inselrinde der Maus sehr unauffällig und erscheint eher als ventrales Anhängsel des lateralen Neokortex.

In der Untersuchung von González-Arney et al. (González-Arney et al., 2017) geben wir der KSG eine andere Deutung: Sie ist hauptsächlich der Ursprung der menschlichen Insel. Es ist bekannt, dass das Ventrikelsystem im Menschen sehr verschieden von dem der Nager ist. In den kleinen ungefurchten Nagergehirnen ist der Seitenventrikel nur leicht nach caudal und ventral abgebogen. Im Gegensatz dazu ist der menschliche Seitenventrikel C-förmig umgebogen, wobei sich schon früh in der Fetalentwicklung ein Cornu inferius im Temporallappen erkennen lässt. Während mit 9 SW der Kortex glatt und eher nagerähnlich ist (Abb. 2A), erscheint mit 10/11 SW der laterale Ventrikel im sich entwickelnden Temporalkortex (Abb. 2B). Im Coronschnitt mit 10 SW erscheint die KSG praktisch spiegelbildlich verdoppelt (Abb. 2B), wobei die Insel zwischen der dorsalen frontalo-parietalen KSG und der ventralen temporalen KSG liegt und von beiden mit radialen Gliafasern durch das Gliafaszikel in der Capsula externa mit Neuroblasten versorgt wird (Abb. 3). Dieses Gliafaszikel ist besonders prominent mit 15–18 SW (González-Arney et al., 2017). Mit der Entwicklung des Temporallappens ist die Insel nicht länger der am weitesten lateral gelegene Kortexabschnitt, sondern verlagert sich

ins Zentrum des Kortex. Diese neue, zentrale Lage dieser phylogenetisch alten Struktur ist im Einklang mit den integrativen Funktionen der menschlichen Insel, die sie zu einem wichtigen Knotenpunkt in einem neuronalen Netzwerk mit homöostatischen, emotionalen und kognitiven Aktivitäten machen.

Ein weiterer Aspekt der KSG als klar definierter Teil der Ventrikulärzone ist ihre Lobus-überschreitende Lage. Sie folgt longitudinal von vorn nach hinten der Grenze zwischen den zukünftigen Basalganglien und dem jeweils angrenzenden Kortex und reicht so von den präfrontalen Arealen durch frontale und parietale Areale bis in den Temporallappen hinein, wo die Ganglienhügel weniger ausgeprägt sind. Die jeweilige Lage der KSG in den verschiedenen Lobi lässt sich in Einklang bringen mit der Granularität der entsprechenden Inselregion, die von ihr entspringt. So könnte ein Zusammenhang zwischen dem agranulären Charakter der anterioren Insel mit dem agranulären Charakter der Frontalrinde bestehen, die der frontalen KSG benachbart ist. Die parietale KSG schließt

sich ihrerseits an eine Ventrikulärzone an, die als Proliferationszone des somatosensorischen Kortex Ursprung eines extrem granulären Isokortex (von Economo, C. und Koskinas, G.N., 1925) ist. Entsprechend ist die dorsale und posteriore Insel des Menschen granulär und stellenweise sogar hypergranulär (Kurth, F. et al., 2010).

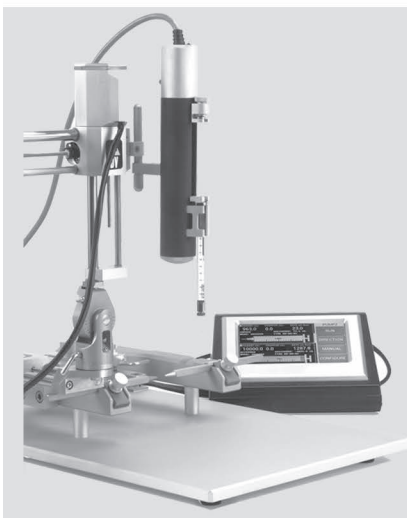
Interessanterweise ist das aufsteigende Gliafaszikel von der temporalen KSG in die Insel weniger stark ausgebildet, was mit den zwischen Insel und Temporalventrikel liegenden Fasertrakten (Commissura anterior) und Zellgruppen (Claustrum) zusammenhängen könnte. Diese Lagebeziehung und die damit verbundene erschwerte radiale Migration könnte den dysgranulären Charakter der mittleren und ventralen Insel erklären: Als Folge einer Vermischung von Migrationsströmen von Neuroblasten, die zum größeren Teil aus dem parietalen KSG, und zum geringeren Teil aus dem temporalen KSG einwandern.

Die Migrationsströme der menschlichen Insel wurden vor Kurzem mit „high-angular resolution diffusion magnetic resonance imaging“ Traktographie untersucht (Das,



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
Instrumenting scientific ideas

Discover our new Motorised Stereotaxic Frames with our UMP3 injector



MTM-3 Motorised Stereotaxic Frame:

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

UMP3 Micoinjection Pump:

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

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

World Precision Instruments Germany GmbH Tel. +49 (0)6031 1602171 E-Mail wpide@wpi-europe.com

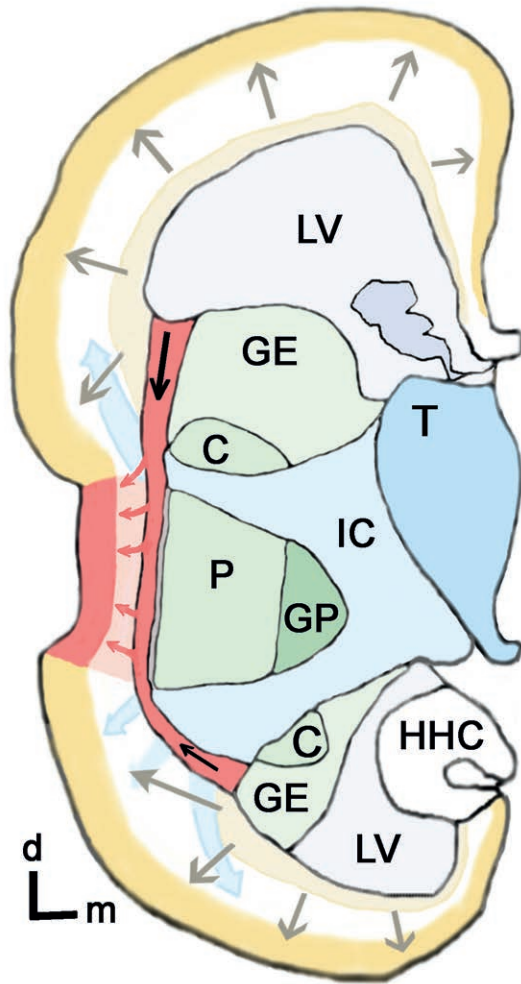


Abb. 3: Schematische Darstellung des Migrationsweges vom KSG des Frontal/Parietal- und Temporalappens in die Inselrinde (in rot), nach einem Coronalchnitt von einem 16 SW Fetus. Die Richtung der absteigenden und aufsteigenden Teile des radialen Gliafaszikelns (auch in rot) ist mit Pfeilen gekennzeichnet. Die vorherrschende Orientierung der radialen Glia in den Hauptloben ist mit grauen Pfeilen markiert. Die Capsula interna (IC) ist in Hellblau dargestellt; sie durchbricht die KSG auf ihrem Weg in die kortikale weiße Substanz. In Rosa: Subplate der Insel. C: Caudatus, GE: Ganglionäre Eminenz, GP: Globus pallidus, HHC: Kopf des Hippocampus, LV: Lateralventrikel, P: Putamen, T: Thalamus.

A. und Takahashi, E., 2017). Die Migrationsströme, die mit 15 SW erkennbar sind, sind kompatibel mit dem von uns vorgeschlagenen Ursprung der Projektionszellen von der KSG und ihrer Migration entlang des radialen Gliafaszikelns (González-Arney, E. et al., 2017) (Abb. 3).

Das begrenzte Wachstum der Insel ist im Einklang mit dem begrenztem Abschnitt der Ventrikulärzone an der KSG, die als Ursprung der insulären Neurogenese und Migrationen identifiziert wurde. Ebenso wichtig für die Neurogenese des Kortex ist auch die wenig entwickelte Subvent-

rikulärzone (SVZ) der Insel, deren Ausdehnung an der KSG von der Capsula interna begrenzt wird (González-Arney et al., 2017). Die SVZ wird mittels Antikörperfärbungen gegen den Transkriptionsfaktor *Tbr2* identifiziert (Betizeau, M. et al., 2013); sie wird in eine innere und äußere SVZ unterteilt, wobei letztere als Geburtsort vieler Neuronen der supra-granulären Schichten III und II angesehen wird. Leider ist der Ursprung der Schicht IV im Menschen bis jetzt wenig erforscht; sie könnte von Progenitorzellen sowohl in der inneren als auch äußeren SVZ gebildet werden. Des Weiteren bildet die Insel keine eigene Intermediärzone aus, und auch die Subplate zwischen Insel und Capsula extrema ist viel schmaler als in den benachbarten Kortexgebieten. Von daher ist es bemerkenswert, dass die Insel in der Lage ist, eigene Gyri und Sulci auszubilden. Die Gyrierung der Insel läuft allerdings in einem späteren Zeitfenster ab, und zwar in den letzten Monaten der Schwangerschaft, wenn die neuronalen Migrationen weitgehend abgeschlossen sind (González-Arney et al., 2017).

Abschließender Kommentar

Die Erforschung der Mechanismen, die zur architektonischen Differenzierung und zentralen Position der menschlichen Inselrinde führen, ist im Moment in den Anfängen. Experimentelle Strategien in Labortieren (z. B. genetische Modifikationen in der Maus) erscheinen wenig erfolgsversprechend angesichts der evolutionären Sonderstellung der menschlichen Insel. Wichtig ist auch der Umstand, dass viele Entwicklungsprozesse in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ablaufen, und damit im Labor experimentell (z. B. mithilfe von sogenannten „brain organoids“) kaum zu replizieren sind. Technische Verfeinerungen sowohl aktueller als auch die Entwicklung neuer bildgebender Methoden könnten helfen, die vorgeburtlichen Entwicklungsprozesse im Menschen weiter zu erforschen und besser zu verstehen, auch im Hinblick auf entwicklungsbedingte und neurodegenerative Pathologien.

So sind z. B. die agranulären Inselfelder stärker als die granulären Felder von fibrillären Ablagerungen in der Alzheimer-Krankheit betroffen (Bonthius, D.J. et al., 2005). Die Zahl der von Economo-Neuronen in der fronto-insulären Rinde ist in der frontotemporalen Demenz sehr stark reduziert (Santillo, A.F. et al., 2013). Bei Schizophrenie-Patienten wurde ein vermindertes Volumen insbesondere der anterioren Insel festgestellt (Shepherd, A. M. et al., 2012). Auch bei Autismus-Spektrum-Störungen fanden sich sehr komplexe Veränderungen der Inselaktivität, die

in Unterfeldern in der rechten und linken Hemisphäre unterschiedlich ausfielen (Yamada, T. et al., 2016). Wie zu erwarten bei einem Hirngebiet wie der Inselrinde, die so eng mit Emotionswahrnehmung und affektiver Kontrolle verbunden ist, lassen sich auch in Patienten mit bipolaren affektiven Störungen vielfältige funktionelle und strukturelle Veränderungen nachweisen. So wurden z. B. ein vermindertes Volumen der grauen Substanz in der rechten hinteren und linken ventralen anterioren Insel, zugleich aber auch ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz in der linken dorsalen anterioren Insel beschrieben (Tang, L.R. et al., 2014). Zusammengenommen zeigen diese Beispiele, dass die Insel in praktisch allen Fällen von psychischer Dysfunktion und psychiatrischen Krankheitsbildern in sehr verschiedener Art und Weise betroffen ist. Das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Unterfelder der Insel ist besonders auffallend, und es stellt sich die Frage, wieweit die funktionellen Felder mit den zytoarchitektonischen Arealen identifiziert werden können. Die Inselrinde bleibt also weiterhin ein wenig verstandenes Kortexareal, und künftige Untersuchungen sollten ihre Komplexität in Struktur, Konnektivität und Entwicklungsgeschichte in Betracht ziehen.

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A008>

Literaturverzeichnis

- Afif, A., Bouvier, R., Buenerd, A., Trouillas, J. and Mertens, P. (2007). Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct. Funct.* *212*, 335–346
- Allen, G.V., Saper, C.B., Hurley, K.M. and Cechetto, D.F. (1991). Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* *311*, 1–16.
- Allman, J.M., Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y., Manaye, K.F., Semendeferi, K., Erwin, J.M. et al. (2011). The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *1225*, 59–71.
- Arichi, T., Whitehead, K., Barone, G., Pressler, R., Padormo, F., Edwards, A.D. and Fabrizi, L. (2017). Localization of spontaneous bursting neuronal activity in the preterm human brain with simultaneous EEG-fMRI. *Elife* *6*, pii e27814.
- Assimacopoulos, S., Grove, E.A. and Ragsdale, C.W. (2003). Identification of a Pax6-dependent epidermal growth factor family signaling source at the lateral edge of the embryonic cerebral cortex. *J. Neurosci.* *23*, 6399–6403
- Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Brain Res. Rev.* *22*, 229–244
- Bauernfeind, A.L., de Sousa, A.A., Avasthi, T., Dobson, S.D., Raghanti, M.A., Lewandowski, A.H. et al., (2013). A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates. *J. Hum. Evol.* *6*, 263–279.
- Betizeau, M., Cortay, V., Patti, D., Pfister, S., Gautier, E. et al. (2013). Precursor diversity and complexity of lineage relationships in the outer subventricular zone of the primate. *Neuron* *80*, 442–457.
- Bonthuis, D.J., Solodkin, A. and Van Hoesen, G.W. (2005). Pathology of the insular cortex in Alzheimer disease depends on cortical architecture. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* *64*, 910–922.
- Buchanan, K.J. and Johnson, J.I. (2011). Diversity of spatial relationships of the claustrum and insula in branches of the mammalian radiation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *1225* Suppl.1, E30–63.
- Butti, C. and Hof, P.R. (2010). The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Struct. Funct.* *214*, 477–493.
- Clascá, F., Llamas, A. and Reinoso-Suárez, F. (1997). Insular cortex and neighboring fields in the cat: a redefinition based on cortical microarchitecture and connections with the thalamus. *J. Comp. Neurol.* *384*, 456–82
- Craig, A.D. (2010). The sentient self. *Brain Struct. Funct.* *214*, 563–577.
- Craig, A.D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *1225*, 72–82.
- Das, A. and Takahashi, E. (2017). Neuronal Migration and Axonal Pathways Linked to Human Fetal Insular Development Revealed by Diffusion MR Tractography. *Cereb. Cortex.* *31*, 1–9.
- Fujita, S., Adachi, K., Koshikawa, N. and Kobayashi, M. (2010). Spatiotemporal dynamics of excitation in rat insular cortex: intrinsic corticocortical circuit regulates caudal-rostral excitatory propagation from the insular to frontal cortex. *Neuroscience* *165*, 278–292.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippé, S., Rainville, P. and Nguyen, D.K. (2017). The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb. Cortex* *27*, 1216–1228.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Boucher, O., Houde, J.C., Descoteaux, M., Obaid, S., Gilbert, G., Rouleau, I. and Nguyen, D.K. (2018). Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci. Rep.* *8*, 8596.
- González-Arnay, E., González-Gómez, M. and Meyer, G. (2017). A Radial Glia Fascicle Leads Principal Neurons from the Pallial-Subpallial Boundary into the Developing Human Insula. *Front. Neuroanat.* *11*, 111.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P.T., Laird, A.R. and Eickhoff, S.B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* *214*, 519–534.
- Medford, N. and Critchley, H.D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct. Funct.* *214*, 535–549.
- Mesulam, M.M. and Mufson, E.J. (1985). The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity, and function. In: Peters, A., Jones, E., editors. *Cerebral cortex*. New York, USA and London, UK: Plenum Publishing Corporation: p 179–224.
- Molnár, Z. and Butler, A.B. (2002). The corticostriatal junction: a crucial region for forebrain development and evolution. *Bioessays* *24*(6), 530–541.
- Naidich, T.P., Kang, E., Fatterpekar, G.M., Delman, B.N., Gultekin, S.H., Wolfe, D., Ortiz, O., Yousry, I., Weismann, M. and Yousry,

- T.A. (2004). The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *Am. J. Neuroradiol.* 25, 222–232.
- Nieuwenhuys, R. (2012). The insular cortex: a review. *Prog. Brain Res.* 195, 123–163.
- Oppenheimer, S. and Cechetto, D. (2016). The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Compr. Physiol.* 6, 1081–133.
- Puelles, L., Kuwana, E., Puelles, E., Bulfone, A., Shimamura, K., Keleher, J. et al., (2000). Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. *J. Comp. Neurol.* 424, 409–438.
- Rakic, P. (1974). Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* 183, 425–427.
- Santillo, A.F., Nilsson, C. and Englund, E. (2013). von Economo neurones are selectively targeted in frontotemporal dementia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39(5), 572–9.
- Shepherd, A.M., Matheson, S.L., Laurens, K.R., Carr, V.J. and Green, M.J. (2012). Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 72, 775–784.
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J. and Frith, C.D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157–1162.
- Tang, L.R., Liu, C.H., Jing, B., Ma, X., Li, H.Y., Zhang, Y., Li, F., Wang, Y.P., Yang, Z. and Wang, C.Y. (2014). Voxel-based morphometry study of the insular cortex in bipolar depression. *Psychiatry Res.* 224(2), 89–95.
- Tanriover, N., Rhoton, A.L, Jr, Kawashima, M., Ulm, A.J. and Yasuda, A. (2004). Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J. Neurosur.* 100, 891–922.
- Von Economo, C. and Koskinas, G.N. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. J. Springer Berlin (1925).
- Yamada, T., Itahashi, T., Nakamura, M., Watanabe, H., Kuroda, M., Ohta, H., Kanai, C., Kato, N. and Hashimoto, R.I (2016). Altered functional organization within the insular cortex in adult males with high-functioning autism spectrum disorder: evidence from connectivity-based parcellation. *Mol. Autism* 5; 41.
- Zilles, K., Zilles, B. and Schleicher, A. (1980). A quantitative approach to cytoarchitectonics. VI. The areal pattern of the cortex of the albino rat. *Anat. Embryol. (Berl)* 159, 335–360

Autoreninformation



Gundela Meyer

Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna
Tenerife
Spain
E-Mail: gundelam@aol.com

Prof. Dr. med. em. Gundela Meyer studierte Medizin an den Universitäten Göttingen und Valencia (Spanien). Sie promovierte an der Universität La Laguna (Spanien). Es folgte die Facharztausbildung in Psychiatrie und der Ruf auf die Professur für Neuroanatomie an der Universität La Laguna. Hauptthema ihrer Forschung ist die Entwicklung der Großhirnrinde, insbesondere der des Menschen.

Gundela Meyer*

From the lateral edge to the center of the cortex: The development of the human insula

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-A008>

Abstract: The human insula is a key node in a neuronal network which integrates interoceptive stimuli from the own body, and exteroceptive stimuli from the environment, and thus maintains the autonomic, emotional and socio-cognitive homeostasis of the body. In the last years, the insula has come into the focus of attention. Comparative anatomical studies showed that in many species the insula forms the lateral edge of the cortex. Very little is known about the prenatal development of the human insula, which is the first cortical region to mature. The origin of the pyramidal neurons for the insula is a small sector of the proliferating ventricular/subventricular zone at the cortico-striatal boundary (CSB). The CSB contains the radial glia cells, which are stem cells and give rise to a dense fascicle of radial glia processes. This fascicle traverses the external capsule and serves as a migration substrate for the neuroblasts on their way from the CSB into the insula. Around the 10/11th week of gestation, the lateral ventricle and its adjacent structures including the CSB bend in a C-shaped fashion. The insula now develops between a dorsal, fronto-parietal and a ventral, temporal CSB, which provide descending and ascending streams of neuroblasts, respectively, migrating along the radial glia fascicle. As a consequence of the ventricular rotation during ontogenesis, the human insula changes its initial position at the lateral edge of the cortex to its final central location, which reflects its integrative functions in brain activity.

Keywords: Radial glia; neuronal migration; lateral ventricle; cortical layers; ontogenesis.

Introduction

The insular cortex (insula, insular lobe, island of Reil) was first described by Reil in 1809 in the depth of the Sylvian fissure (lateral sulcus). In the last two decades, the insula has come into the focus of research because of its involve-

ment in an unexpectedly wide array of activities related to of human cognition and emotions, to which novel imaging techniques provide access. A short list of the functions attributed to the insula may give a glimpse of its importance: Autonomic perception (interoception), viscerosensitive, visceromotor and vestibular functions, motor association, somatosensation, chemosensation, hearing, language, emotion awareness, pain perception, empathy, empathy for the pain of others, perception of time, attention, motivation, subjective music perception, aesthetic valuation of objective and subjective beauty, social consciousness, decision-making, craving and addiction, lust, disgust, smell and taste (summarized in 1,2). These many and varied activities are attributed to distinct subregions of the insular cortex, with the flow of information being directed from posterior to anterior. The posterior insula may serve as an example: it is activated by coldness, warmth, hunger and thirst, sensory stimulation and pain (3,4). In turn, the anterior insula complements the representation of one's own body with subjective feelings and social interactions. While the own pain activates the posterior insula, empathy with another's pain is processed in the anterior insula (5). In this, right and left insula show different activation patterns: the right anterior insula is under orthosympathetic control and activated by feelings of negative emotional value; by contrast, the left anterior insula is associated with positive emotions and parasympathetic stimulation. Both insulae work in concert also in other functional activities, complementing each other (4,6). The insula calibrates cardiorespiratory and cardiovascular activations in response to exteroceptive and interoceptive stimuli, with the right anterior insula playing the dominant role in an interoceptive network. As a whole, the insula integrates all the influences from the external world and from the own body in order to develop survival strategies and maintain at the same time an emotional and physiological homeostasis (7). Craig defined the human insula as part of the "sentient self" (3). The insula does, however, not represent the site of specific functions, but should rather be considered as an important hub in a functionally dynamic network, which involves many other cortical areas.

*Corresponding author: Gundela Meyer, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Tenerife, Spain, gundelam@aol.com

Where is the location of the human insula?

The insula lies in the depth of the Sylvian fissure, totally hidden by the opercula (operculum: little lid) of the frontal, parietal and temporal lobes, and is therefore not visible at the surface of the hemispheres. Its rostral end borders the prefrontal areas, while its caudal end is defined by Heschl's gyri in the auditory temporal lobe (Fig. 1A). Anterior, dorsal and posterior parts of the insula are surrounded by the circular sulcus (anterior, superior and inferior circular sulci) and thus delimited from the adjacent cortical areas. At its free rostral and basal surface, the *limen insulae*, the insula is transitional with the paleocortex of the primary olfactory cortex, which in turn represents the lateral boundary of the anterior perforated substance. Deep to the gray matter of the insular cortex is its white matter, known as the extreme capsule, which connects the insula with its afferent and efferent projection centers. The claustrum is medial to the extreme capsule, and almost co-extensive with the insula. Similarly co-extensive is the putamen that represents the external part of the lenticular nucleus, and is separated from the claustrum through the external capsule. These topographical relationships are important for surgical access to deep brain structures through the Sylvian fissure, in particular due to the large number of important blood vessels in this region (specifically, the middle cerebral artery and its main branches in the Sylvian fissure). This explains the many exhaustive descriptions of the anatomy of the human insula (8,9).

The claustrum lies between the external and the extreme capsules. A controversial question is whether the claustrum belongs to a claustrum-insular complex. In many mammals, the topographical relationships between insula and claustrum are quite diverse, and even in human the dorso-caudal insula has no underlying claustrum. In this review we will not mention the claustrum again, since we believe that insula and claustrum are both dependent on their close topographic relationship with the olfactory cortex, without being strongly interconnected functionally or ontogenetically (10).

Macroscopical anatomy, cytoarchitecture and connectivity of the human insula

The insula can be divided into a larger anterior and a smaller posterior region, which are separated by the central sulcus of the insula (Fig. 1A). The anterior insula usually displays 3 short gyri, sometimes also an accessory gyrus, although their number can vary across brains and even between hemispheres (Fig. 1B).

The posterior insula is formed by two long gyri. All gyri converge radially toward the rostral and ventral insular pole. In human, an additional fronto-insular transition field has been described, which is densely populated by large spindle neurons in layer V, the "von Economo neurons". Von Economo neurons are also found in the anterior cingulate cortex; they have extensive long-reaching axonal projections (12).

The cellular architecture (cytoarchitecture) of the primate and human insula has attracted the attention of many classical and recent researchers. Economo and Koskinas (11) divided the insula into an anterior agranular part, and a posterior granular part, with transitional forms in the intermediate insula. The term "granular" refers to the presence (or absence), width and cell density of granular layers II and IV, with particular emphasis on layer IV. Many other authors provided detailed studies of the cytoarchitectonic insular subfields. Since the resulting classifications of the insular fields are quite variable, we refer here to extensive reviews and meta-analyses (1,2). Mesulam and Mufson (13) provided a commonly accepted parcellation of the insula of the macaque monkey and human; additional subdivisions are possible, and have in fact been proposed. Mesulam and Mufson distinguish an anterior agranular insula, which lacks a layer IV, a middle dysgranular insula, where layer IV is irregularly formed, and a posterior granular insula, where layer IV is prominent. An important feature is the almost concentric arrangement of the agranular, dysgranular and granular fields from rostroventral to caudorostral around a reference point in the rostromedial insular pole, where the insula is continuous with the paleocortex. This concentric arrangement of the insular fields according to the presence and prominence of layer IV was reported in other species (cat, 14; rat, 15), but cannot be generalized (16, see below).

The connectivity of the insula is extremely complex. Many subcortical and cortical connections were described in non-human mammals (16; summarized by 1, 18), and now modern techniques of neuroimaging allow a precise determination of axonal connections also in the human

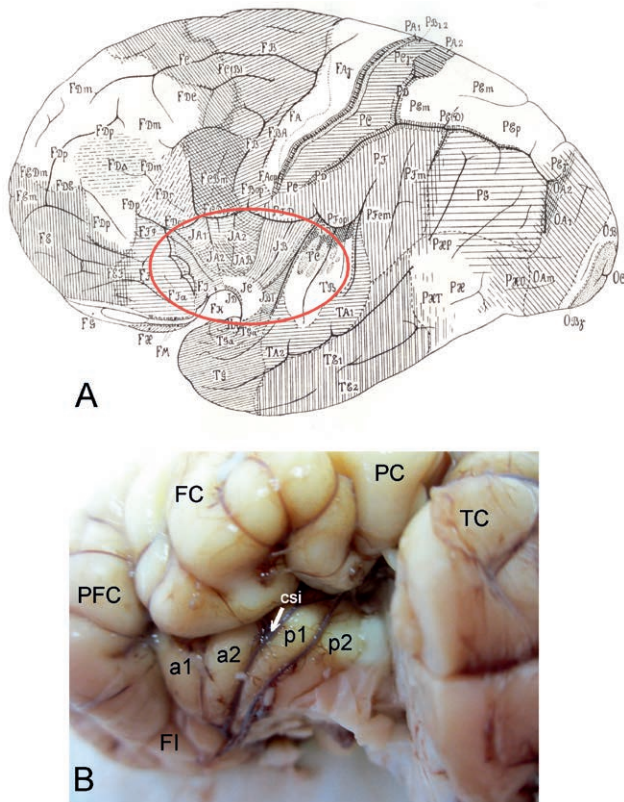


Fig.1: A: Cytoarchitecture of the lateral hemisphere according to von Economo and Koskinas (1925). The Sylvian fissure is opened and the insular region surrounded with a red circle, to show the central position of the insula, and its boundaries with the adjacent cortical areas. B: The insula in a newborn infant, already displaying the adult gyration pattern. The rostral pole of the temporal lobe (TC) was dissected out to show the gyri in the insular region. In this case there were only 2 short gyri (a1 and a2), and two posterior gyri (p1 and p2). The white arrow points to the central sulcus of the insula (csi), while the red asterisk indicates the position of the *limen insulae*. FC: frontal cortex; FI: fronto-insular cortex, PC: parietal cortex; PFC: prefrontal cortex.

insula (19, 20). We can summarize that the insula is connected through wide-range cortico-cortical fiber projections with practically all lobes, even with distant regions in the occipital and entorhinal cortex. The reciprocal functional and structural connections with the anterior cingulate cortex are particularly important, because both the anterior cingulate and insular cortices are activated by many cognitive and affective stimuli (6). Furthermore, connections with the insula are established with the hippocampus, amygdala, hypothalamus, thalamus (ventral posterior lateral parvocellular nucleus, ventral posterior medial parvocellular nucleus, and dorsomedial nucleus), and also with putamen, globus pallidus, nucleus caudatus and nucleus accumbens (18,20).

Comparative developmental history of the insula

The insula is commonly regarded as a phylogenetically “old” structure, in close relationship with the olfactory paleocortex and the claustrum. An influential theory postulated the existence of a general bauplan of the pallium or cortex valid for all amniotes, and based on the common expression of specific transcription factors during development (21). This bauplan has 4 main divisions: 1: A medial pallium as the origin of the hippocampus, 2: a dorsal pallium that would give rise to the neocortex, 3: a lateral pallium representing the future insula, olfactory cortex and claustrum, and a ventral pallium as the origin of the cortical parts of the amygdala. In rat and mouse, the insula forms a longitudinal strip of cortex along the upper bank of the rhinal sulcus, while its ventral border is bordering with the paleocortex. As in primates, the rodent insula displays agranular, dysgranular and granular fields, which extend in parallel from rostral to caudal (22). Also in the cat there are agranular, dysgranular and granular insular fields, located in parts of the sulcus rhinalis and the gyrus orbitalis (14).

With the appearance of the Sylvian fissure and the formation of the temporal lobe **ventral** to the insula in primates, the basic topographical relationships between the insula and its adjacent lobes have changed: opposed to its previous position at the lateral edge of the cortex, the insula now lies at its very center.

Are size and structure of the human insula particularly prominent? This question was addressed by Bauernfeind et al. (23) by measuring the volumes of the agranular, dysgranular and granular fields of the insula in 30 different primates including man.

The absolute allometric size difference between human and chimpanzee is in fact significant for the left and right anterior insula, and the left fronto-insular cortex; this difference is even larger than that observed in the prefrontal cortex. These data indicate that the anterior insula is important for social consciousness and complex social interactions; in the case of humans, this is possibly related to an increased capacity for empathy and the understanding of the emotional state of others.

A completely different aspect of the comparative anatomy of the insula was addressed by Butti and Hof (16). They looked at insular cytoarchitecture in a large variety of species, which are usually not examined in the laboratory, such as the Beluga whale, Florida Manatee, various artiodactyls, and the Atlantic walrus as a carnivore. Among these species, the structure of the insula was quite

diverse, but in no case was the organisation into agranular, dygranular and granular subfields recognizable, in contrast to the typical situation of primates, rodents and cat. The authors point out that many species do not have any granular layer IV at all, not only in the insula, but in no other cortical area. A comprehensive understanding of cortex evolution, including evolution of the insula, should thus not be limited to studies of common laboratory species, but take into account different, alternative models of cortex formation.

The ontogenesis of the human insula

In view of the vast amount of macroscopical, microscopical, hodological and functional studies on the insula, it is surprising how little we know about the prenatal development of the human insula. A first shallow Sylvian groove appears at 13 gestational weeks (GW), concurrent with the emergence of the middle cerebral artery. The central sulcus of the insula appears at 18–21 GW, the other insular sulci form at 27–28 GW. The right insula develops earlier than the left one (24). Importantly, cortical maturation and vascularization of the lateral hemisphere initially start in the insular region, which thus represents the ontogenetically oldest cortex. In this context it is interesting to note that the insula is the source of neural (EEG) and hemodynamic (fMRI) spontaneous activity, the “delta bursts”, which were detected in preterm infants at 32–36 GW (25). These are transient slow delta waves with superimposed fast frequency alpha-beta spindles, which appear in the right and left insula plus the right temporal pole, progress to other cortical locations, and disappear around birth. Their incidence and morphology indicate the degree of cortical maturation in preterm infants. The localization of delta bursts in the insula shows that this brain region plays a key role in the maturation of the human cortex.

The possible mechanisms that contribute to the formation of the complex, heterogeneous human insula were analyzed by our group (Gonzalez-Arnay et al. 2017) (26). In general, each cortical region has a proliferating ventricular and subventricular zone. From here, postmitotic pyramidal cells migrate along the basal processes of radial glia cells toward the surface, to settle down in their final layer of the growing cortex. According to the “protomap”-hypothesis (27), a primordial map in the ventricular zone provides positional information regarding regional specificity that is maintained in the future cortex. In contrast to its adjacent cortical lobes, the insula has a

spatially restricted ventricular zone, which is localized at the cortico-striatal boundary (CSB). Immunohistochemistry using specific antibodies against radial glia (anti-vimentin, anti-nestin) provided us with a clear histological demonstration of radial glia processes, which extend in a fan-like manner from their origin in the ventricular/subventricular zone to their end feet at the pial surface. This radial glia-architecture, combined with immunostaining using pallium-specific antibodies (anti-Tbr1), shows the migration pathway of the future, Tbr1-positive insular neurons from the CSB to their destination (Fig. 2A). Their migration substrate is a dense fascicle formed by the basal processes of the radial glia (Fig. 2B, Fig.3), which courses through the external capsule and then gradually ramifies within the insular cortex (26).

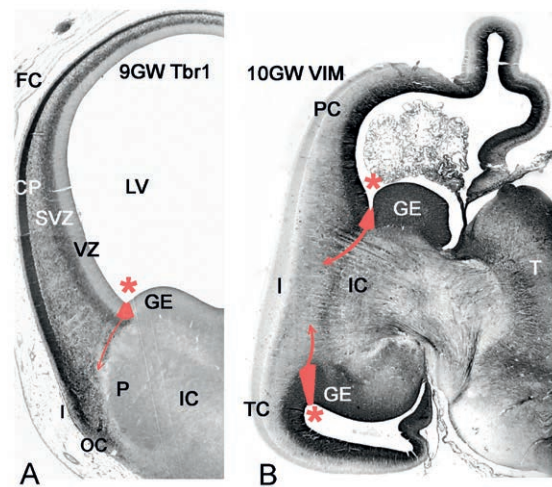


Fig. 2: A: Coronal section through a fetal brain at 9 GW. The cortical part of the telencephalon is immunostained with an anti-Tbr1 antibody and shows the cortico-striatal boundary (its ventricular zone is in red and marked with a red asterisk). The red arrow indicates the direction of the lateral cortical migration stream into the insula and the adjacent paleocortex. CP: cortical plate, FC: frontal cortex, I: insula, IC: internal capsule, GE: ganglionic eminences, LV: Lateral ventricle, OC: olfactory cortex, P: putamen, SVZ: subventricular zone, V: ventricular zone. B: Coronal section at a slightly more posterior level in a 10 GW fetus, immunostained with an anti-vimentin antibody. With the growth of the temporal lobe, the cortico-striatal boundary is visible both dorsally and ventrally. The insula is limited by the fronto/parietal lobes dorsally, and the temporal lobe ventrally. The migration streams into the insula (red arrows) follow the radial glia fascicle originating in the cortico-striatal boundary.

During fetal development, the CSB defines the border between the cortex and the ganglionic eminences. The latter are subcortical structures that give rise to the basal ganglia, but are also the origin of GABAergic interneurons

for the cortex. The CSB was also termed the “anti-hem”, a putative signaling center enriched with certain developmental control genes, such as Pax 6. The anti-hem was suggested to instruct the regionalization of the neocortex, working in concert with the cortical hem, located at the medial edge of the telencephalon (28). An evolutionary significance of the CSB was attributed to the fact that the lateral edge of the cortex is the source of the “lateral cortical stream” leading neuroblasts into those centers which derive from the lateral and ventral pallium. These are the olfactory cortex, endopiriform nucleus, claustrum and cortical parts of the amygdala (29). Furthermore, the CSB contributes to the sequential development of thalamocortical and corticothalamic fibers in the internal capsule (26,29). Since the definitions of the anti-hem and the CSB were established in mammals (rodents) and sauropsids (birds and reptiles), it is not surprising that the insula did not attract much attention in these models. In fact, the insula of mice is quite inconspicuous and rather appears as a ventral appendage of the lateral neocortex.

Our study (González-Arny et al. 2017) (26) proposed a different interpretation of the CSB: it is the main source of the human insula. It is known that the human ventricular system is very different from that of rodents. In the small smooth rodent brain, the lateral ventricle displays a slight ventral and caudal curve. By contrast, the human lateral ventricle is C-shaped, with an inferior horn in the temporal lobe appearing early in development. While the cortex at 9 GW is still smooth and rodent-like (Fig. 2A), at 10/11 GW the lateral ventricle extends into the developing temporal lobe (Fig. 2B). In a coronal section at 10 GW, the dorsal, fronto/parietal CSB appears almost like a mirror image of the ventral, temporal CSB, with both enclosing the insula and providing it with neuroblasts through the glia fascicle in the external capsule (Fig. 3). The radial glia fascicle is most prominent at 15–18 GW (Fig. 3). With the emergence of the temporal lobe, the insula is no longer the most lateral part of the cortex, but acquires a central position. This new, central position reflects the integrative functions of the human insula, a phylogenetically ancient structure that becomes an important hub in a neuronal network implicated in homeostatic, emotional and cognitive activities.

A further aspect of the CSB as a clearly defined part of the ventricular zone is its longitudinal course traversing several lobes. The CSB follows the border between the future basal ganglia and the adjacent cortical areas from rostral to caudal, and thus extends from prefrontal, frontal and parietal levels into the temporal lobe, where the ganglionic eminences are less prominent. The degree of granularity of each insular subregion may correlate with the rostro-caudal position of its source in the CSB.

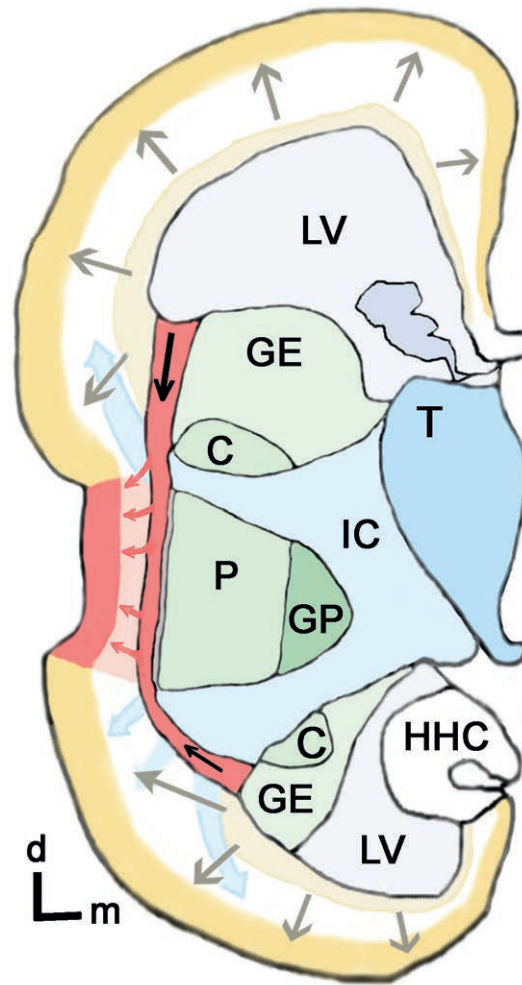


Fig. 3: Diagram of the migration pathways from the CSB of the frontal, parietal and temporal lobes into the insula (in red), drawn from a coronal section of a 16 GW fetus. The direction of the descending and ascending parts of the radial glia fascicle (also in red) is indicated by arrows. The dominant orientation of the radial glia in the main lobes is marked with gray arrows. The internal capsule (CI) is represented in clear blue; it traverses the CSB on its way into the cortical white matter. In pink, the subplate of the insula. C: caudate, GE: ganglionic eminence, GP: globus pallidus, HHC: head of the hippocampus, LV: lateral ventricle, P: putamen, T: thalamus. D: dorsal, m: medial.

This suggests a relationship between the agranular character of the anterior insula and the agranular character of the frontal areas adjacent to the frontal CSB. In turn, the parietal CSB is continuous with a proliferating ventricular zone, which is the origin of the somatosensory cortex, an extremely granular isocortex (11). The posterior and dorsal insular region deriving from this part of the CSB is granular and in some parts even hypergranular (2).

Interestingly, the glia fascicle ascending from the temporal CSB into the ventral insula is less prominent,

which might be related to the fiber tracts (anterior commissure) and cell groups (claustrum) interposed between insula and temporal CSB. This topographical relationship might result in an impaired radial migration which in turn could explain the dysgranular character of the middle and ventral insula. Dysgranularity may be the result of an intermixture of migration streams of neuroblasts, which derive predominantly from the parietal, and to a lesser degree, from the temporal CSB.

The migration and fiber streams of the human insula were recently studied with high-angular resolution diffusion magnetic resonance imaging tractography (30). The course of the migration streams described in this study at 15 GW is compatible with our description of the origin of projection neurons from the CSB and their migration along the radial glia fascicle (26) (Fig. 3).

The limited growth of the insula is in accordance with the limited sector of the ventricular zone at the CSB, which is the source of insular neurogenesis and migrations. However, the poorly developed subventricular zone (SVZ) of the insula is equally important; its spatial extension at the CSB is limited by the internal capsule (26). The SVZ is identified immunohistochemically using specific antibodies against the transcription factor Tbr2 (31); it is subdivided into an inner and outer SVZ; the latter is considered the origin of many neurons in the supragranular layers II and III. Unfortunately, the origin of the granular layer IV in the human cortex is not yet well known, and layer IV may derive from progenitor cells in the inner and/or outer SVZ. Furthermore, the insula does not have an own intermediate zone, and also the subplate between insula and the extreme capsule is narrower than in the adjacent cortices. It is thus remarkable that the insula is able to form gyri and sulci. However, gyration of the insula takes place in a different time window, during the last months of pregnancy, when neuronal migrations are basically finished (26).

Final comments

The identification of the mechanisms leading to the architectonic differentiation and central position of the human insula is only just beginning. Experimental strategies in laboratory animals (e. g. genetic modifications in the mouse) do not appear very promising taking into account the evolutionary peculiarities of the human insula. An additional difficulty is the fact that many developmental events occur during the second half of pregnancy, and are therefore difficult to replicate in the laboratory (e. g. by using the so-called “brain organoids”). Technical im-

provement of existing methods, and the development of novel imaging strategies may help to further investigate the prenatal developmental processes, which is important for a better understanding of developmental and neurodegenerative pathologies.

Examples are Alzheimer’s disease, where the agranular insular fields are more affected by neurofibrillary tangles than the granular fields (32). The number of von Economo-neurons in the fronto-insular cortex is dramatically reduced in the frontotemporal dementia (33). Schizophrenia patients have a volume decrease especially of the anterior insula (34). Also in patients affected by autism spectrum disorder, there are complex alterations in the activity of the insula, with differences between subfields in the right and left hemispheres (35). As we would expect from a cortical region so closely related to the perception of emotions and affective control, the insula of patients with bipolar affective disorder displays a variety of functional and structural alterations. For instance, a reduced volume of the gray matter of the right posterior, and the left anterior and ventral insula was described together with an increased volume of the gray matter in the left anterior and dorsal insula (36).

Altogether, these examples show that the insula is affected in many diverse ways in practically all cases of mental dysfunctions and psychiatric diseases. Particularly striking is the variable behavior of the different subfields of the insula, which raises the question of whether the functional areas are correlated with the cytoarchitectonic areas. The insula thus remains a poorly understood cortical region, and future research should take into account its complex structure, connectivity and developmental history.

Article note: German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2018-0008>

Literature

- Nieuwenhuys, R. (2012) The insular cortex: a review. *Prog. Brain Res.* 195, 123–163.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P.T., Laird, A.R., Eickhoff, S.B. (2010) A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* 214, 519–534.
- Craig, A.D. (2010) The sentient self. *Brain Struct. Funct.* 214, 563–577.
- Craig, A.D. (2011) Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225, 72–82.

- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D. (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157–1162.
- Medford, N., Critchley, H.D. (2010) Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct. Funct.* 214, 535–549.
- Oppenheimer, S., Cechetto, D. (2016) The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Compr. Physiol.* 6, 1081–133.
- Naidich, T.P., Kang, E., Fatterpekar, G.M., Delman, B.N., Gultekin, S.H., Wolfe, D., Ortiz, O., Yousry, I., Weismann, M., Yousry, T.A. (2004) The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *Am. J. Neuroradiol.* 25, 222–232.
- Tanriover, N., Rhoton, A.L., Jr, Kawashima, M., Ulm, A.J., Yasuda, A. (2004) Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J. Neurosurg.* 100, 891–922.
- Buchanan, K.J., Johnson, J.I. (2011) Diversity of spatial relationships of the claustrum and insula in branches of the mammalian radiation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225 Suppl.1, E30–63.
- Von Economo, C., Koskinas, G.N. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* J. Springer Berlin (1925).
- Allman, J.M., Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y., Manaye, K.F., Semendeferi, K., Erwin, J.M., et al. (2011) The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225, 59–71.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J. (1985) The insula of Reil in man and monkey. *Architectonics, connectivity, and function.* In: Peters, A., Jones, E., editors. *Cerebral cortex.* New York, USA and London, UK: Plenum Publishing Corporation: p 179–224.
- Clascá, F., Llamas, A., Reinoso-Suárez, F. (1997) Insular cortex and neighboring fields in the cat: a redefinition based on cortical microarchitecture and connections with the thalamus. *J. Comp. Neurol.* 384, 456–82
- Zilles, K., Zilles, B., Schleicher, A. (1980) A quantitative approach to cytoarchitectonics. VI. The areal pattern of the cortex of the albino rat. *Anat. Embryol. (Berl)* 159, 335–360
- Butti, C., Hof, P.R. (2010) The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Struct. Funct.* 214, 477–493.
- Allen, G.V., Saper, C.B., Hurley, K.M., Cechetto, D.F. (1991) Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 311, 1–16.
- Augustine, J.R. (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 22, 229–244
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.C., Boucher, O., Gilbert, G., Descoteaux, M., Lippé, S., Rainville, P., Nguyen, D.K. (2017) The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb. Cortex.* 27, 1216–1228.
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Boucher, O., Houde, J.C., Descoteaux, M., Obaid, S., Gilbert, G., Rouleau, I., Nguyen, D.K. (2018) Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci. Rep.* 8, 8596.
- Puelles, L., Kuwana, E., Puelles, E., Bulfone, A., Shimamura, K., Keleher, J., et al. (2000) Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. *J. Comp. Neurol.* 424, 409–438.
- Fujita, S., Adachi, K., Koshikawa, N., Kobayashi, M. (2010) Spatio-temporal dynamics of excitation in rat insular cortex: intrinsic corticocortical circuit regulates caudal-rostral excitatory propagation from the insular to frontal cortex. *Neuroscience* 165, 278–292.
- Bauernfeind, A.L., de Sousa, A.A., Avasthi, T., Dobson, S.D., Raghanti, M.A., Lewandowski, A.H., et al. (2013) A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates. *J. Hum. Evol.* 6, 263–279.
- Afif, A., Bouvier, R., Buenerd, A., Trouillas, J., Mertens, P. (2007) Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct. Funct.* 212, 335–346
- Arichi, T., Whitehead, K., Barone, G., Pressler, R., Padormo, F., Edwards, A.D., Fabrizi, L. (2017) Localization of spontaneous bursting neuronal activity in the preterm human brain with simultaneous EEG-fMRI. *Elife* 6, pii e27814.
- González-Arnay, E., González-Gómez, M., Meyer, G. (2017) A Radial Glia Fascicle Leads Principal Neurons from the Pallial-Subpallial Boundary into the Developing Human Insula. *Front. Neuroanat.* 11, 111.
- Rakic, P. (1974) Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* 183, 425–427.
- Assimacopoulos, S., Grove, E.A., Ragsdale, C.W. (2003) Identification of a Pax6-dependent epidermal growth factor family signaling source at the lateral edge of the embryonic cerebral cortex. *J. Neurosci.* 23, 6399–6403
- Molnár, Z., Butler, A.B. (2002) The corticostriatal junction: a crucial region for forebrain development and evolution. *Bioessays.* 24(6), 530–541.
- Das, A., Takahashi, E. (2017) Neuronal Migration and Axonal Pathways Linked to Human Fetal Insular Development Revealed by Diffusion MR Tractography. *Cereb. Cortex.* 31, 1–9.
- Betizeau, M., Cortay, V., Patti, D., Pfister, S., Gautier, E., et al. (2013) Precursor diversity and complexity of lineage relationships in the outer subventricular zone of the primate. *Neuron* 80, 442–457.
- Bonthuis, D. J., Solodkin, A., Van Hoesen, G. W. (2005). Pathology of the insular cortex in Alzheimer disease depends on cortical architecture. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 64, 910–922.
- Santillo, A.F., Nilsson, C., Englund, E. (2013). von Economo neurones are selectively targeted in frontotemporal dementia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39(5), 572–9.
- Shepherd, A. M., Matheson, S. L., Laurens, K. R., Carr, V. J., and Green, M. J. (2012). Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 72, 775–784.
- Yamada, T., Itahashi, T., Nakamura, M., Watanabe, H., Kuroda, M., Ohta, H., Kanai, C., Kato, N., Hashimoto, R.I. (2016) Altered functional organization within the insular cortex in adult males with high-functioning autism spectrum disorder: evidence from connectivity-based parcellation. *Mol. Autism* 5; 41.
- Tang, L.R., Liu, C.H., Jing, B., Ma, X., Li, H.Y., Zhang, Y., Li, F., Wang, Y.P., Yang, Z., Wang, C.Y. (2014) Voxel-based morphometry study of the insular cortex in bipolar depression. *Psychiatry Res.* 224(2), 89–95.

Bionotes



Gundela Meyer

Facultad de Medicina, Universidad de La

Laguna

Tenerife

Spain

E-Mail: gundelam@aol.com

Prof. Dr. med. em. Gundela Meyer studied Medicine at the Universities of Göttingen and Valencia (Spain). She received her doctoral degree at the University of La Laguna (Spain). After completing the specialist training in Psychiatry she received the Professorship for Neuroanatomy at the University of La Laguna. The main focus of her research is the development of the cerebral cortex, in particular of the human.

Übersichtsartikel

Andreas Reiner*

Neurotransmittergesteuerte Rezeptoren in neuem Licht: Optische Methoden zur Kontrolle physiologischer Funktion

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0049>

Zusammenfassung: Neurotransmittergesteuerte Rezeptoren sind auf vielfältige Weise an der synaptischen Signalleitung und Modulation beteiligt. Am Beispiel der Glutamaterezeptoren wird schnell deutlich, dass diese Rezeptorfamilien eine enorme Diversität aufweisen und es daher eine große Herausforderung bleibt, die unterschiedlichen Funktionen nah miteinander verwandter Rezeptorsubtypen aufzuklären. Pharmakologische und genetische Methoden werden zunehmend durch optogenetische Ansätze ergänzt, welche es erlauben, das Rezeptorsignaling mit Licht zu manipulieren. Am Beispiel der Glutamaterezeptoren lege ich dar, wie kovalent verankerte photoschaltbare Liganden genutzt werden können, um einzelne Rezeptorsubtypen mit hoher räumlicher und zeitlicher Präzision in ausgewählten Zellen zu kontrollieren. Mit diesen und ähnlichen Techniken eröffnen sich neue, vielversprechende Möglichkeiten, die Funktion bestimmter Rezeptoren im Nervensystem zu untersuchen.

Schlüsselwörter: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren; Glutamaterezeptoren; ligandengesteuerte Ionenkanäle; Optogenetik; Optopharmakologie

Einleitung

Unser Nervensystem ist ein ausgesprochen komplexes und leistungsstarkes Organ. Seine Leistungsfähigkeit ist auf eine Vielzahl verschiedener molekularer Mechanismen, Zelltypen und Verbindungen zwischen spezialisierten Hirnregionen zurückzuführen. Diese Diversität zu erfassen und zu katalogisieren, dürfte ein wichtiger Schlüssel für das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Hirnfunktionen sein.

*Korrespondenzautor: Andreas Reiner, Fakultät für Biologie und Biotechnologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany, E-Mail: andreas.reiner@rub.de

Aktuelle experimentelle Ansätze zielen darauf ab, dieser Komplexität auf allen Organisationsebenen gerecht zu werden, beispielsweise indem man versucht, die verschiedenen Zelltypen und Verbindungen mithilfe genetischer Methoden genauer zu kartieren. Ein wichtiger Forschungsgegenstand bleiben auch die verschiedenen Formen der Signalprozessierung innerhalb einzelner Neurone und Synapsen. Zu diesem Zweck wäre es nicht nur hilfreich, die Transmission und Integration von Signalen auf der Ebene einzelner Synapsen messen und visualisieren zu können, d. h. im Größenbereich einzelner Dornenfortsätze ($<1 \mu\text{m}$) und auf schnellen Zeitskalen (Millisekunden), sondern auch, diese Prozesse mit hoher Präzision manipulieren zu können. In diesem Übersichtsartikel beschreibe ich, welche Herausforderungen mit der Untersuchung der an der synaptischen Transmission und Modulation beteiligten Rezeptoren einhergehen und erläutere, wie neue, lichtkontrollierte Werkzeuge genutzt werden können, um die Funktion einzelner Rezeptorsubtypen besser zu verstehen. Den Schwerpunkt lege ich auf lichtgesteuerte Glutamaterezeptoren (GluRs), die Fragestellungen und methodischen Ansätze sind jedoch allgemein auf neurotransmittergesteuerte Rezeptoren anwendbar.

Herausforderungen und klassische Methoden für die Funktionsuntersuchung neurotransmittergesteuerter Rezeptoren

Die molekularen Ereignisse, die der synaptischen Transmission, Integration und Plastizität zugrunde liegen, werden seit geraumer Zeit untersucht. Die Wirkung der verschiedenen chemischen Neurotransmitter wurde früh erkannt, und mittels intensiver Klonierungsstudien konnten die Rezeptoren identifiziert werden, die diese Signale dekodieren. Die meisten Neurotransmitter werden von zwei Rezeptorklassen detektiert: erstens, ionotropen Rezeptoren, bei

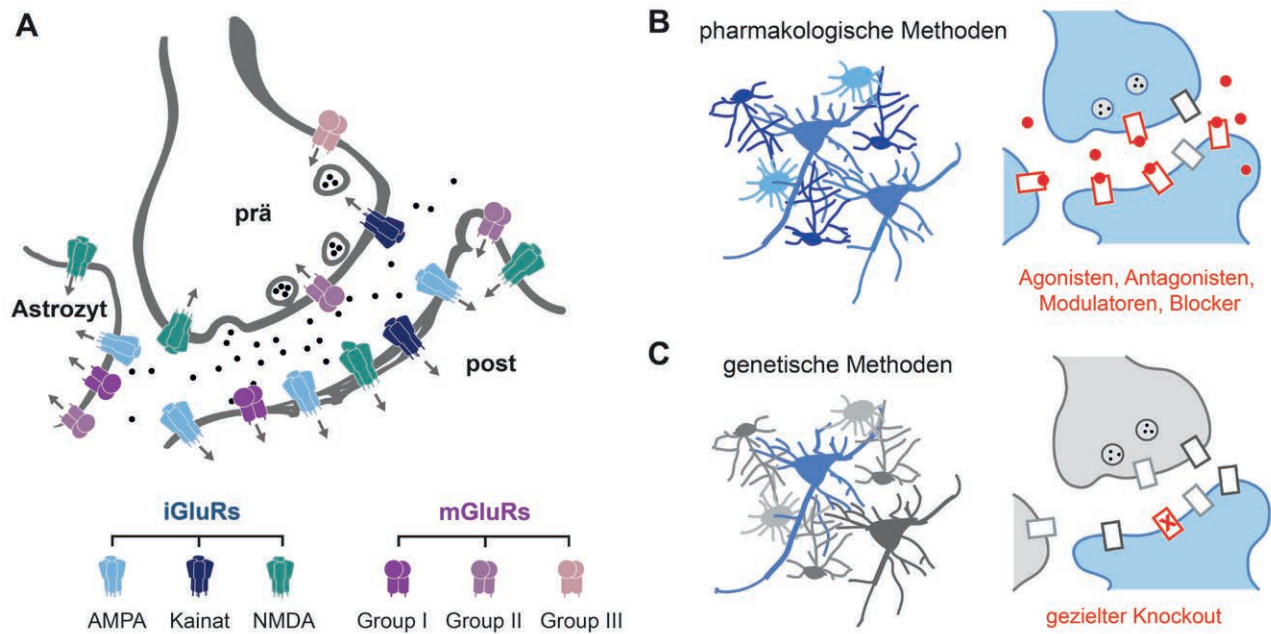


Abb. 1: Neurotransmittergesteuerte Rezeptoren am Beispiel einer glutamatergen Synapse und experimentelle Untersuchungsmöglichkeiten. A: Verschiedene ionotrope und metabotrope Glutamaterezeptorsubtypen, iGluRs (blau/grün) und mGluRs (violett), sind postsynaptisch, aber auch präsynaptisch und auf Gliazellen, hier einem Astrozyten, lokalisiert. Die Funktionen der einzelnen GluRs, die an der synaptischen Transmission, Homöostase und Plastizität beteiligt sind, sind daher nur schwer voneinander abzugrenzen. B: Pharmakologische Manipulationen können zwischen einem Teil der verschiedenen Rezeptorsubtypen unterscheiden, aber nicht zwischen Rezeptoren in verschiedenen Zellen und synaptischen Kompartimenten. C: Genetische Methoden, wie z. B. der Knockout von Rezeptoren, bieten hingegen höchstmögliche Spezifität, aber nur eine geringe Zeitauflösung.

denen es sich um ligandengesteuerte Ionenkanäle handelt, die einen Stromfluss vermitteln, und zweitens, metabotropen Rezeptoren, die zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) gehören, welche über die Aktivierung von G-Proteinen Sekundärbotenstoffe kontrollieren. Ein typisches Beispiel ist Glutamat, der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter und ein wichtiger Neuromodulator im zentralen Nervensystem von Wirbeltieren, das von ionotropen GluRs (iGluRs) und metabotropen GluRs (mGluRs) detektiert wird (Abbildung 1A). Beide Rezeptorklassen umfassen eine Vielzahl verschiedener Subtypen und Isoformen mit unterschiedlichen Eigenschaften (Monyer et al., 1991; Hollmann und Heinemann, 1994; Traynelis et al., 2010; Reiner und Levitz, 2018). Ihre funktionelle Diversität wird durch die Bildung von heteromeren Rezeptoren und die Assoziation mit akzessorischen Untereinheiten und Gerüstproteinen noch erhöht (Schwenk et al., 2012; Jacobi und von Engelhardt, 2017).

Die physiologischen Funktionen der einzelnen iGluR- und mGluR-Subtypen zu bestimmen, bleibt eine große Herausforderung. Viele Rezeptorsubtypen sind im Nervensystem weit verbreitet und die meisten Neurone exprimieren verschiedene Rezeptoruntereinheiten, die sich auch innerhalb einzelner Zellen unterschiedlich lokalisieren. So treten

beispielsweise iGluRs, die dafür bekannt sind, erregende postsynaptische Depolarisationen zu erzeugen, auch in präsynaptischen Endungen und in Gliazellen auf, was auf zusätzliche Funktionen im Bereich der Neuromodulation und Gliotransmission hindeutet (Reiner und Levitz, 2018). Komplex wird die Situation auch dadurch, dass die Rezeptorpopulationen und deren Zusammensetzung an den einzelnen Synapsen nicht statisch, sondern variabel ist. Diese Anpassungsmechanismen ermöglichen die Integration verschiedener Signale und bilden somit die Grundlage für die synaptische Homöostase und Plastizität. Eine solche Komplexität ist nicht nur bei GluRs, sondern auch bei den meisten anderen neurotransmittergesteuerten Rezeptoren zu finden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass wir oftmals keine genaue Kenntnis darüber haben, wie die einzelnen Subtypen einer Rezeptorfamilie zu den verschiedenen physiologischen Funktionen beitragen.

Für die funktionelle Analyse von neurotransmittergesteuerten Rezeptoren stehen im Wesentlichen pharmakologische und genetische Methoden zur Verfügung (Abbildung 1 B, C). Pharmakologische Wirkstoffe, also Agonisten, Antagonisten, allosterische Modulatoren und Blocker, erlauben es, die Rezeptoraktivierung zu beeinflussen und somit auf die physiologische Funktion zu schlie-

ßen. So wurden beispielsweise die iGluR-Agonisten AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure), Kainat und NMDA (*N*-Methyl-D-Aspartat) genutzt, um die entsprechenden iGluR-Unterfamilien zu unterscheiden und einzuteilen. Trotz intensiver Bemühungen, Substanzen mit hoher Selektivität für einzelne Rezeptorsubtypen zu entwickeln, ist es jedoch weiterhin nicht möglich, die verschiedenen iGluR-Subtypen getrennt voneinander zu aktivieren oder zu inhibieren (Traynelis et al., 2010). Ferner kann durch die Applikation pharmakologischer Substanzen nicht zwischen Rezeptoren in verschiedenen Zelltypen oder in verschiedenen synaptischen Kompartimenten unterschieden werden (Abbildung 1B), um z. B. prä- von postsynaptischen Effekten zu trennen.


Genetische Manipulationen stellen einen komplementären Ansatz dar, um die Rolle neurotransmittergesteuerter Rezeptoren zu untersuchen. Sie erlauben es, die Expression einzelner Rezeptoruntereinheiten zu unterbinden, zu verringern oder zu erhöhen, oder modifizierte Rezeptoruntereinheiten einzuführen (Luo et al., 2018). Die

genetische Manipulation beschränkt sich auf die jeweilige Rezeptoruntereinheit und kann z. B. durch Verwendung von bestimmten Treiberlinien, Promotoren oder stereotaktischen Injektionen auch auf ausgewählte Zellen oder Hirnareale beschränkt werden (Abbildung 1C). Transgene Tiere und virusbasierte Werkzeuge, die heute in großer Zahl zur Verfügung stehen, machen diesen Ansatz besonders attraktiv. Nachteilig ist, dass genetische Manipulationen oftmals relativ langsam sind, und damit auf der Zeitskala vieler physiologischer Prozesse nicht an- und abgeschaltet werden können.

Lichtbasierte Methoden und die Entwicklung der Optogenetik

Lichtbasierte Methoden bieten für die Untersuchung biologischer Systeme eine Reihe an Vorteilen. Licht im sichtbaren Bereich interferiert nur geringfügig mit den meisten

Electrophysiology
Electrochemistry



a division of **Harvard Bioscience, Inc.**

HEKA Product Portfolio:

- Patch Clamp Amplifiers
- Data Acquisition & Analysis Software
- Two-Electrode Voltage Clamp Systems
- Complete Patch Clamp Systems
- Potentiostats
- Scanning Electrochemical Microscope (SECM)

- Data Acquisition Interfaces
- Imaging Solutions
- Micromanipulators
- Micropipette Manufacturing
- Microelectrodes
- Perfusion Systems
- Temperatur Control Units



DocuLUX

Document your Experiment

Optical Documentation of your Specimen

Bundle including:

- **Compact CMOS camera**
(1600x1200 pixel, 8-bit, color or monochrome)
- **DocuLUX software**

DocuLUX software can be used with PATCHMASTER or as a stand-alone software.

sales@heka.com
www.heka.com

biologischen Prozessen und ist daher wenig invasiv. Rotes Licht und Licht im nahen Infrarotbereich kann dabei sogar tief in Gewebe eindringen. Ein vielleicht noch wichtigerer Vorzug lichtbasierter Methoden ist die hohe räumliche und zeitliche Auflösung, die im Vergleich zu pharmakologischen und genetischen Methoden erzielt werden kann. Diese Vorteile werden auch mit der umfassenden Anwendung fluoreszenzbasierter Imagingverfahren deutlich, welche heute u. a. *in vivo* genutzt werden, mittels Zwei-Photonen-Anregung eine hohe Auflösung in Geweben bieten, oder, im Falle super-auflösender Verfahren, Details im Bereich von zehn Nanometern auflösen können.

Licht erscheint daher nicht nur als ein ideales Werkzeug für die Beobachtung, sondern auch für die Manipulation biologischer Prozesse. Eine häufig genutzte Technik ist das Photouncaging (Ellis-Davies, 2007), das Mitte der 1980er zunächst auf Sekundärbotenstoffe und kurze Zeit später von George Hess auf Acetylcholin und Glutamat angewendet wurde. Die biologisch aktive Substanz wird dabei mit einer photoschaltbaren Schutzgruppe modifiziert (maskiert), in dieser inaktiven Form zum biologischen Präparat gegeben, und bei Bedarf mithilfe von Licht freigesetzt. Diese Methode ist mithilfe von Laserlichtquellen experimentell leicht zu implementieren und erlaubt es, Substanzen innerhalb von Millisekunden und im Bereich von Mikrometern freizusetzen. Für alle wichtigen neurotransmittergesteuerten Rezeptoren stehen gecagte Agonisten zur Verfügung, und zum Teil wurden auch gecagte Blocker und Neuropeptide entwickelt, oftmals mit unterschiedlichen spektralen Eigenschaften, z. B. um eine effiziente Zwei-Photonen-Anregung zu ermöglichen (Ellis-Davies, 2007; Reiner et al., 2015). Da das Photouncaging einen irreversiblen Schritt darstellt, bestimmt die Diffusion (oder die Aufnahme) der freigesetzten Substanz, wie schnell das Signal abklingt.

Eine Alternative zum Photouncaging von Neurotransmittern ist die Verwendung photoschaltbarer Analoga. Hierbei wird der gewünschte Ligand mit einer photoschaltbaren Gruppe modifiziert, zumeist einem Azobenzol. Azobenzole zeigen eine reversible, lichtinduzierte *trans-cis*-Isomerisierung, die in einer erheblichen Konformationsänderung des Liganden resultiert, und damit die Bindungsaffinität für den Zielrezeptor verändert. Licht bestimmter Wellenlängen kann somit genutzt werden, um den Liganden zwischen hoch- und niedrigaffinen Konfigurationen zu schalten. Photoschaltbare Agonisten, Antagonisten und Modulatoren wurden für eine Vielzahl an Rezeptoren entwickelt, so auch für iGluRs und mGluRs (Pittolo et al., 2014; Laprell et al., 2015; Barber et al., 2017).

Photouncaging und photoschaltbare Liganden bieten für die meisten Anwendungen eine ausreichend hohe

zeitliche Auflösung im Bereich weniger Millisekunden. Die räumliche Auflösung wird nur durch die Diffusion des Liganden beschränkt. Die Wirkung der Liganden kann jedoch nicht auf spezifische Zellen beschränkt werden, wodurch es beispielsweise nicht möglich ist, zwischen prä- und postsynaptischen Effekten zu unterscheiden. Nichtsdestoweniger werden gecagte und photoschaltbare Liganden gerne genutzt, um endogene Rezeptorpopulationen mit Licht zu aktivieren oder neuronale Schaltkreise funktionell zu kartieren.

Ein wichtiger konzeptioneller Schritt kam mit der Idee, genetische Methoden zu nutzen, um optische Kontrollwerkzeuge in ausgewählten Zellen zu exprimieren (Zemelman und Miesenböck, 2001), ein Konzept, das als Optogenetik bekannt geworden ist (Deisseroth und Hegemann, 2017; Kim et al., 2017; Reiner und Isacoff, 2013). Eine frühe Umsetzung dieses Konzeptes wurde durch Photouncaging von ATP oder Capsaicin in Kombination mit der heterologen Expression von ATP-gesteuerten P2X-Rezeptoren oder Capsaicin-sensitiven TRP-Kanälen erzielt (Zemelman et al., 2003). Kurze Zeit später wurden Opsine als ideale optogenetische Werkzeuge identifiziert, insbesondere, um die Aktivität von Neuronen zu kontrollieren (Boyden et al., 2005; Li et al., 2005; Nagel et al., 2005). Die Familie der Opsinproteine umfasst lichtgesteuerte GPCRs, z. B. Rhodopsine aus Vertebraten, lichtgetriebene Pumpen (Transporter) mikrobiellen Ursprungs, wie z. B. Halorhodopsin und Bakteriorhodopsin, sowie Kanalrhodopsine (channelrhodopsins), bei denen es sich um lichtgesteuerte Ionenkanäle handelt, die erstmals 2002 in Grünalgen identifiziert werden konnten (Nagel et al., 2002). Die Aktivierung wird in allen Fällen durch eine lichtinduzierte *cis-trans*- bzw. *trans-cis*-Isomerisierung des Retinalcofaktors vermittelt.

Viele Opsine werden in Neuronen gut exprimiert und können daher mit den vielfältigen genetischen *state-of-the-art* Methoden kombiniert werden. Ein besonders häufig verwendetes Werkzeug ist Kanalrhodopsin, das sich gut eignet, um ausgewählte Neurone mit Blaulichtpulsen zu depolarisieren (aktivieren), und daher in einer großen Breite an experimentellen Systemen zum Einsatz kommt, Experimente im lebenden Tier eingeschlossen (Kim et al., 2017). Kanalrhodopsin und andere Opsine wurden zudem gezielt modifiziert, um deren kinetische und spektrale Eigenschaften zu optimieren, oder deren Ionen-selektivität zu verändern (Deisseroth und Hegemann, 2017; Wietek et al., 2017). Mit diesen Werkzeugen ist die lichtinduzierte Stimulation von Neuronen, und im geringeren Maße auch die lichtinduzierte Inhibition (Wiegert et al., 2017), in vielen Teilgebieten der Neurowissenschaften zu einer Standardmethode geworden.

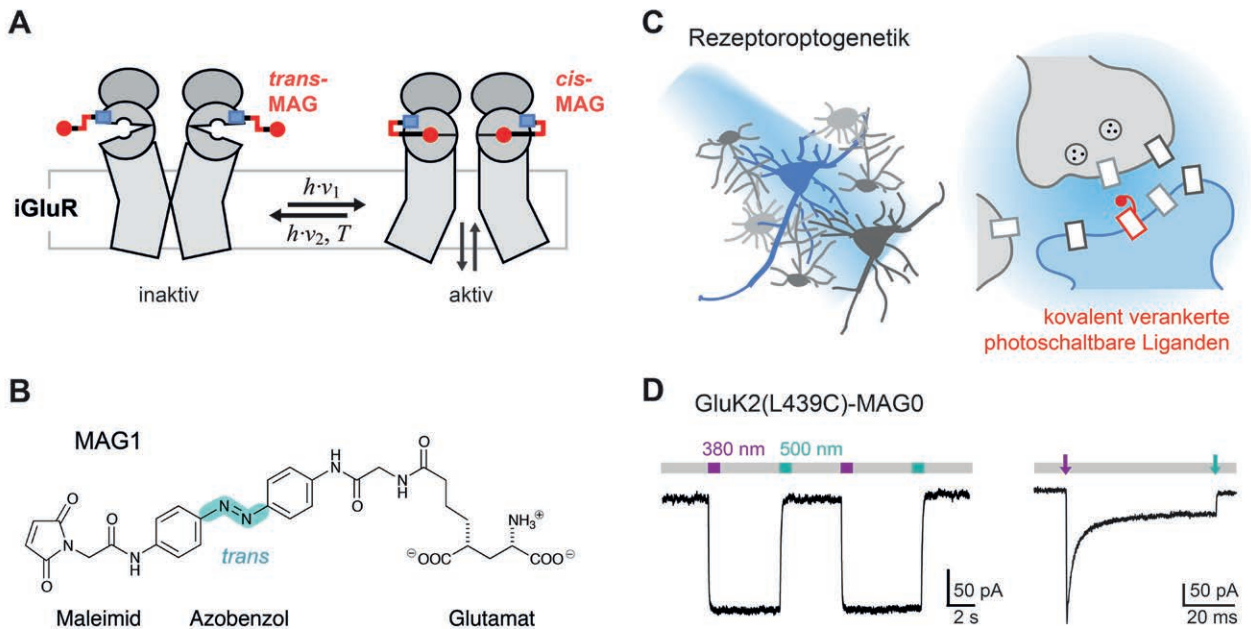


Abb. 2: Kovalent verankerte photoschaltbare Liganden ermöglichen es, Glutamaterezeptoren mit Licht zu kontrollieren. A: Schema, das die kovalente Kopplung photoschaltbarer Liganden (rot) an genetisch modifizierte Rezeptoruntereinheiten zeigt, die einen Cysteinrest (blau) in der Nähe der Ligandenbindetasche tragen. Durch Bestrahlung mit Licht kann der kovalent verankerte Ligand reversibel isomerisiert werden und somit den Rezeptor aktivieren (Photoagonismus). B: Chemische Struktur eines typischen MAG-Liganden (L-MAG1) der mit ~ 375 nm bzw. ~ 488 nm Licht isomerisiert werden kann. Andere MAG-Photoschalter reagieren auf andere Wellenlängen oder zeigen ein schnelle, spontane *cis*-zu-*trans* Umwandlung. C: Aufgrund der genetischen Kodierung der Anknüpfungsstelle ist die Manipulation selektiv für den modifizierten Rezeptorsubtyp und kann auf ausgewählte Zellpopulationen beschränkt werden. D: Beispiel für die Photoaktivierung von iGluRs (*voltage-clamp* Ableitungen). Links, reversibles An- und Abschalten von heterolog exprimierten GluK2(L439C) Kainatrezeptoren, die mit einem MAG0-Photoschalter modifiziert wurden. Bestrahlung mit 380 nm Licht (violette Balken) führt zu Photoagonismus (Einwärtsströme), der mit 500 nm Licht (grüne Balken) wieder abgeschaltet werden kann. Aufnahme in Gegenwart eines Desensitierungsblockers. Rechts, schnelles Photoschalten mit kurzen Lichtpulsen hoher Intensität (Pfeile) führt zu Aktivierungs- und Desensitierungskinetiken im Submillisekunden- bzw. Millisekundenbereich. Teilabbildung D wurde modifiziert aus Reiner und Isacoff, 2014a entnommen.

Optogenetische Kontrolle von neurotransmittergesteuerten Rezeptoren mithilfe kovalent verankerter photoschaltbarer Liganden

Opsine sind ideale Werkzeuge, um die neuronale Erregbarkeit zu modulieren. Parallel dazu wurden chemisch-optogenetische Ansätze entwickelt, die es erlauben, auch Proteine, die natürlicherweise im Nervensystem vorkommen, mit Licht zu kontrollieren (Banghart et al., 2004; Volgraf et al., 2006). Ein solcher Ansatz ist die Verwendung von photoschaltbaren Liganden, die kovalent an genetisch modifizierte Rezeptoruntereinheiten gebunden werden (Abbildung 2). Dieser Ansatz kann wahlweise für die Photoaktivierung oder die Photoinhibition von iGluRs und mGluRs verwendet werden (Reiner et al., 2015), und ist auch auf andere Rezeptorfamilien anwendbar (Fehrntz et al., 2011; Kramer et al., 2013).

Die synthetischen, photoschaltbaren Liganden werden kovalent an den ausgewählten Rezeptoren verankert (Abbildung 2). Sie umfassen eine funktionelle Gruppe, die die Kopplung an eine definierte Position auf der Rezeptoroberfläche ermöglicht, eine photoschaltbare Gruppe, die bei Bestrahlung mit Licht ihre Konformation ändert, und eine Kopfgruppe, die als Ligand dient. Für die optische Aktivierung von GluRs können beispielsweise Maleimid-Azobenzol-Glutamat- (MAG) Photoschalter genutzt werden (Abbildung 2 A, B) (Volgraf et al., 2006; Gorostiza et al., 2007; Levitz et al., 2013). Die Maleimidgruppe erlaubt es, den MAG-Photoschalter kovalent an eine genetisch kodierte Cysteinseitenkette in der Nähe der Bindungstasche zu koppeln. Azobenzol fungiert als photoschaltbare Gruppe, die mit Licht verschiedener Wellenlängen zwischen der *trans*- und *cis*-Konfiguration geschaltet werden kann, und die Glutamatkopfgruppe, im Fall von iGluRs ein 4-Alkylderivat in L-Konfiguration (D für mGluRs), dient als hocheffizienter Agonist.

Ein entscheidender Vorteil dieses Ansatzes ist, dass die Anknüpfungsstelle genetisch kodiert ist. Auf diese Weise wird unmittelbar Spezifität für den gewählten Rezeptorsubtyp erreicht, da nur Rezeptoren mit einer MAG-modifizierten Untereinheit durch Licht angesprochen werden. Ferner wird es dadurch möglich, die Manipulation auf bestimmte Zelltypen und synaptische Kompartimente zu beschränken (Abbildung 2C). Die räumliche Auflösung wird nur durch die Fokussierung des Lichtes auf die gewünschte Region beschränkt. Die Zeitauflösung wird im Wesentlichen durch die verwendete Lichtintensität bestimmt, wobei mit kurzen, intensiven Laserpulsen die Ligandenbindung und Dissoziation im Millisekundenbereich kontrolliert werden kann (Abbildung 2D) (Reiner und Isacoff, 2014a). Mit dieser Geschwindigkeit wird es möglich, synaptische Aktivierungen präzise nachzubilden, sie kann aber auch benutzt werden, um neue Informationen über den Schaltmechanismus von iGluRs und mGluRs zu erhalten (Reiner und Isacoff, 2014a; Levitz et al., 2016a).

Lichtgesteuerte GluRs, wie z. B. photoaktivierbare Varianten des Kainatrezeptors GluK2, wurden in einer Vielzahl von experimentellen Systemen erfolgreich eingesetzt. Diese umfassen kultivierte Zellen (Reiner und Isacoff, 2014b), primäre Neuronen- (Szobota et al., 2007) und Astrozytenkulturen (Li et al., 2012), Hirnschnitte (Berlin et al., 2016), Studien an der Retina *ex vivo* und *in vivo* (Gaub et al., 2014), an Fliegen (Kauwe et al., 2013), lebenden Zebrafischen (Wyart et al., 2009) und in Mäusen (Levitz et al., 2016b). In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet und die Photoaktivierung blieb über lange Zeiträume robust und reversibel. Die erste Generation an MAG-Photoschaltern kann effizient mit 375 nm und 488 nm Licht kontrolliert werden. Durch Modifikation des Azobenzolschalters konnten aber auch MAG-Varianten erzeugt werden, die auf einzelne Blaulichtpulse (MAG₄₆₀) (Kienzler et al., 2013) oder auf rotes Licht (Rullo et al., 2014) ansprechen. Einige MAG-Varianten sind auch für Zwei-Photon-Anregung geeignet (Carroll et al., 2015). Ein Überblick über die derzeit verfügbaren MAG-Photoschalter für iGluRs ist in Levitz et al., 2016b zu finden.

MAG-Photoschalter wurden an einer Reihe verschiedener iGluR und mGluR Untereinheiten eingesetzt. Ein aktuelles Beispiel ist die optische Kontrolle verschiedener NMDA-Rezeptoruntereinheiten, die, neben anderen Funktionen, postsynaptische Ca²⁺-Signale erzeugen und die Plastizität von Synapsen kontrollieren. Mehrere MAG-Anknüpfungspositionen wurden etabliert, um einerseits Photoagonismus (Aktivierung) an GluN2A- und GluN2B-Untereinheiten zu erzielen, und andererseits um Photoantagonismus (Inhibition) an der GluN2A-Untereinheit, oder auch der GluN1-Untereinheit, die allen NMDA-Rezeptoren

gemeinsam ist, zu erreichen. Berlin, Szobota et al. haben photoaktivierbare GluN2A-Untereinheiten in organotypischen Hippocampuskulturen exprimiert (Berlin et al., 2016), in welchen diese mit endogenen GluN1-Untereinheiten assemblieren und funktionelle NMDA-Rezeptoren bilden (Abbildung 3). Dabei zeigte sich, dass die lokale Lichtaktivierung der MAG-markierten GluN2A-Untereinheiten ausreichend war, um Ca²⁺-Signale in einzelnen, dendritischen Dornenfortsätzen zu erzeugen, und dass die Aktivierung dieser postsynaptischen GluN2A-Rezeptoren ausreichend war, um ein Anschwellen der Dorne zu induzieren (Abbildung 3 C, D), was als Hinweis auf eine erfolgte Langzeitpotenzierung gedeutet werden kann. Die Aktivierung von präsynaptischen NMDA-Rezeptoren und anderen GluRs war offenkundig nicht notwendig, um diese Antwort hervorzurufen. Auf ähnliche Weise hat die Verwendung photoantagonistischer Varianten gezeigt, dass eine partielle Inhibition der GluN1/GluN2A – Untereinheiten ausreichend ist, um ein Anschwellen der Dorne und die Induktion der Langzeitpotenzierung an hippocampalen CA3-CA1 – Synapsen zu unterbinden.

Der Erfolg der MAG-Liganden hat auch das Interesse an alternativen Markierungsstrategien geweckt. So wurde für mGluRs kürzlich ein SNAP-basierter Ansatz implementiert (Broichhagen et al., 2015). In diesem Ansatz wird extrazellulär an den gewünschten Rezeptor eine SNAP-Domäne fusioniert, die mit einem Benzylguanin-Azobenzol-Glutamat- (BGAG) Photoschalter modifiziert werden kann. Das SNAP-Labeling bietet, im Vergleich zu Cysteinmodifikationen, eine höhere Spezifität, erfordert geringere Ligandenkonzentrationen und ist möglicherweise einfacher auf neue Rezeptorsubtypen zu übertragen. Durch die Kombination von SNAP- und CLIP-Tags wird es auch möglich, zwei verschiedene Rezeptorpopulationen im gleichen Präparat zu steuern (Levitz et al., 2017). Alternativ wurde auch eine affinitätsbasierte Kopplung beschrieben, die nicht genetisch kodiert ist und es somit ermöglicht, endogene Rezeptoren zu manipulieren (Izquierdo-Serra et al., 2016).

Chemo-optogenetische Ansätze sind nicht auf die Kontrolle von GluRs beschränkt. Ähnliche photoschaltbare Liganden wurden auch für weitere Rezeptorfamilien entwickelt, einschließlich nikotinischer Acetylcholinrezeptoren (Tochitsky et al., 2012), GABA_A-Rezeptoren (Lin et al., 2015; Lin et al., 2018) und Dopaminrezeptoren (Donthamsetti et al., 2017). Auf ähnliche Weise erlauben es photoschaltbare Porenblocker, diverse Kaliumkanaltypen zu kontrollieren (Banghart et al., 2004; Sandoz und Levitz, 2013). Ferner können Azobenzolphotoschalter zur allosterischen Kontrolle von Rezeptoren genutzt werden, z. B. durch die Modifikation der Porenregion in Purin-sensitiven P2X Rezeptoren (Browne et al., 2014; Habermacher

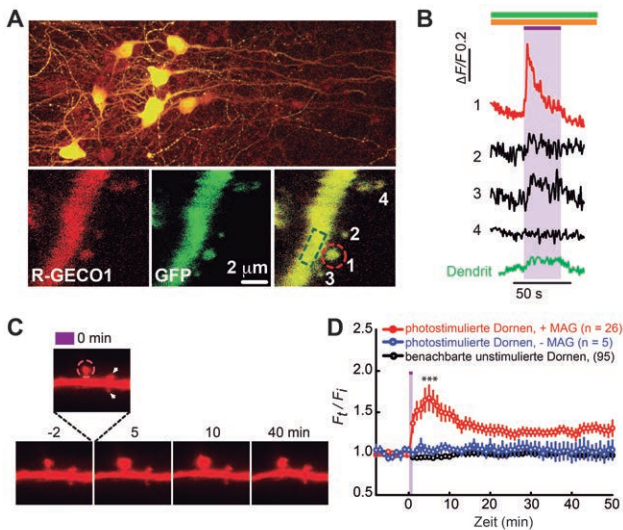


Abb. 3: Die Photoaktivierung postsynaptischer GluN2A NMDA-Rezeptoren führt zu einem Kalziumeinstrom und einem Anschwellen der Dornenfortsätze. A: Organotypischer Hirnschnitt des Hippocampus, in dem CA1-Neurone den rot-fluoreszierenden Calciumsensor R-GECO1 (rot), GFP (grün) und die photoaktivierbare NMDA-Rezeptoruntereinheit GluN2A(V713C) exprimieren. B: Markierung der GluN2A(V713C)-Untereinheiten mit einem MAG-Photoschalter und transiente Photoaktivierung mit 405 nm Licht führt im stimulierten Dorn (Region 1) zu einem ausgeprägten Kalziumeinstrom (Fluoreszenzzunahme von R-GECO1), aber nicht in den benachbarten Dornen (Region 2–4), und nur zu einem geringen Anstieg im Dendriten. C: Anschwellen eines einzelnen Dorns nach MAG-GluN2A(V713C) Photoaktivierung für 1–2 min ($t = 0$), sichtbar gemacht durch die Koexpression von rot-fluoreszierendem tdTomato. D: Das Anschwellen der Dorne ist auf die Photoaktivierung zurückzuführen, da dieses nicht in benachbarten Dornen und nicht unter Kontrollbedingungen beobachtet wird. Nach der initialen Expansion bleiben die Dorne für mind. 45 min vergrößert. Die Abbildung wurde modifiziert aus Berlin et al., 2016 entnommen.

et al., 2016), oder, im Falle von NMDA-Rezeptoren, durch den Einbau einer Azobenzolaminosäure mittels Stopcondon suppression (Klippenstein et al., 2017). Andere nicht-natürliche, photosensitive Aminosäuren wurden auch für die selektive Inaktivierung von Rezeptoren genutzt (Klippenstein et al., 2014).

Weitere Ansätze, um synaptische Signalleitungsproteine mit Licht zu kontrollieren

Zahlreiche weitere optogenetische Ansätze wurden entwickelt, die für die Manipulation synaptischer Signalleitungsprozesse genutzt werden können. Ein frühes und

wichtiges Beispiel ist die Kontrolle von Sekundärbotenstoffen mithilfe des Rhodopsins aus Wirbeltieren, einem GPCR, der durch die Aktivierung von $G_{i/o}$ -Proteinen spannungsgesteuerte Kalziumkanäle inhibiert und Kaliumkanäle der GIRK-Familie aktiviert (Li et al., 2005). Rhodopsine wurden zudem genutzt, um ligandengesteuerte GPCRs zu emulieren, indem chimäre Rezeptoren generiert wurden, die die intrazellulären Regionen umfassen, die die Signalleitungs- und Traffickingeigenschaften bestimmen. Dies wurde erstmals mit einer Chimäre aus Rhodopsin und einem β_2 -Adrenozeptor gezeigt (Kim et al., 2005), und später dann unter der Bezeichnung Opto-XRs auch für die Verwendung in Neuronen weiterentwickelt (Airan et al., 2009). Ein ähnliches Vorgehen wurde genutzt, um einen lichtgesteuerten GPCR zu konstruieren, der den Serotoninrezeptor 5-HT_{1a} nachbildet (Oh et al., 2010), ein Vorgehen, welches inzwischen auch auf weitere Serotoninrezeptorsubtypen und die Verwendung von Opsinen der Sehzäpfchen sowie Melanopsin ausgeweitet wurde (Masseck et al., 2014; Spoida et al., 2014). Dieser Ansatz wurde kürzlich auch genutzt, um die Signalleitung von „orphan GPCRs“ zu untersuchen, also solchen GPCRs, für die noch kein Ligand identifiziert werden konnte (Morri et al., 2018).

Zahlreiche weitere optogenetische Ansätze nutzen lichtempfindliche Proteindomänen, um zelluläre Prozesse zu kontrollieren. Viele dieser Ansätze greifen auf LOV-Domänen oder Phytochrome zurück, welche es erlauben, Konformationsänderungen zu induzieren, oder die Assoziation und Lokalisation von Proteinen zu kontrollieren (Möglich und Moffat, 2010). Beispiele dafür sind optogenetische Werkzeuge, die es ermöglichen, die Transkription, das Vesikeltrafficking (van Bergeijk et al., 2015), das Proteinscaffolding (Sinnen et al., 2017), oder die Aggregation (Lee et al., 2014), Inaktivierung und den Abbau von Proteinen zu kontrollieren, die alle auch für die Untersuchung des Rezeptorsignalings genutzt werden könnten.

Ausblick

Die Kombination von genetischen und optischen Methoden sollte es erlauben, einige der lange bestehenden Fragestellungen anzugehen, die mit dem Studium synaptischer Signalleitungsprozesse verbunden sind. Einige Beispiele: Die gezielte Anregung von Rezeptoren in den verschiedenen synaptischen Kompartimenten kann genutzt werden, um die Interaktion zwischen Neuronen und Gliazellen zu untersuchen. Die hohe Zeitauflösung optischer Methoden sollte es erlauben, die funktionellen

Konsequenzen verschiedener Aktivierungsmuster herauszuarbeiten, sowohl auf kurzen Zeitskalen, welche z. B. für die Spikezeit-abhängige Plastizität bedeutsam sind, als auch auf langen Zeitskalen, die für Entwicklungsprozesse von Bedeutung sind. Die Möglichkeit verschiedene Rezeptorsubtypen getrennt voneinander ansprechen zu können, ermöglicht es, deren individuelle Funktion, aber auch deren Zusammenspiel zu untersuchen (Reiner und Levitz, 2018). Die Manipulation von Rezeptoren in ausgewählten Zellpopulationen im lebenden Tier sollte es schließlich ermöglichen, genauer zu definieren, welche Rezeptorsubtypen und Hirnareale für therapeutische Interventionen in Betracht gezogen werden sollten. Die Entwicklung und Nutzung dieser Techniken dürfte uns somit spannende, neue Einblicke liefern – von einzelnen Synapsen, über die Funktion von Netzwerken, bis hin zu Kognition und Verhalten.

Glossar

5-HT_{1A}-Rezeptor	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)-Rezeptor 1A (G _i -gekoppelter GPCR)
AMPA-Rezeptoren	iGluR-Unterfamilie, benannt nach dem Agonisten α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
Azobenzol	eine chemische Gruppe, die einer lichtinduzierten <i>trans-cis</i> bzw. <i>cis-trans</i> -Isomerisierung unterliegt und häufig als Photoschalter Verwendung findet
BGAG-Photoschalter	Benzylguanin-Azobenzol-Glutamat-Photoschalter für die optische Kontrolle von iGluRs (ermöglicht die Anknüpfung an SNAP-Tags)
GABA_A-Rezeptor	γ -Aminobuttersäurerezeptor A (ligandengesteuerter Chloridkanal)
GIRK-Kanäle	<i>G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels</i> (G-Protein-gekoppelte einwärtsgleichrichtende Kaliumkanäle)
GluK2	Untereinheit 2 der Kainatrezeptorfamilie (ehemals iGluR6)
GluN_x	Untereinheiten der NMDA-Rezeptorfamilie
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
iGluR	ionotroper Glutamatrezeptor (ligandengesteuerter Ionenkanal)
LOV-Domänen	<i>light-oxygen-voltage-sensing</i> Domänen, eine Familie flavinhaltiger Proteindomänen, die bei Bestrahlung ihre Konformation ändern
MAG-Photoschalter	Maleimid-Azobenzol-Glutamat-Photoschalter für die optische Kontrolle von GluRs (ermöglicht die Anknüpfung an Cysteinreste)
mGluR	metabotroper Glutamatrezeptor (GPCR)

NMDA-Rezeptoren	iGluR-Unterfamilie, benannt nach dem Agonisten <i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
P2X-Rezeptoren	Bezeichnung für ionotrope, purinerge Rezeptoren (ATP-gesteuerte Kationenkanäle)
SNAP/CLIP-Tags	Proteintags, die mit <i>O</i> ⁶ -Benzylguaninderivaten (SNAP) bzw. <i>O</i> ² -Benzylcytosinderivaten (CLIP) reagieren, und daher zur kovalenten Anknüpfung entsprechender Farbstoffe und Photoschalter genutzt werden können
TRP-Kanäle	<i>transient receptor potential channels</i> , eine Klasse von Kationenkanälen, die u. a. durch Liganden aktiviert werden können

Literatur

- Airan, R.D., Thompson, K.R., Fenno, L.E., Bernstein, H. and Deisseroth, K. (2009). Temporally precise in vivo control of intracellular signalling. *Nature* 458, 1025–1029.
- Banghart, M., Borges, K., Isacoff, E., Trauner, D. and Kramer, R.H. (2004). Light-activated ion channels for remote control of neuronal firing. *Nat. Neurosci.* 7, 1381–1386.
- Barber, D.M., Liu, S.A., Gottschling, K., Sumser, M., Hollmann, M. and Trauner, D. (2017). Optical control of AMPA receptors using a photoswitchable quinoxaline-2,3-dione antagonist. *Chem. Sci.* 8, 611–615.
- Berlin, S., Szobota, S., Reiner, A., Carroll, E.C., Kienzler, M.A., Guyon, A., Xiao, T., Trauner, D. and Isacoff, E.Y. (2016). A family of photoswitchable NMDA receptors. *eLife* 5, e12040.
- Boyden, E.S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G. and Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat. Neurosci.* 8, 1263–1268.
- Broichhagen, J., Damijonaitis, A., Levitz, J., Sokol, K.R., Leippe, P., Konrad, D., Isacoff, E.Y. and Trauner, D. (2015). Orthogonal optical control of a G protein-coupled receptor with a SNAP-tethered photochromic ligand. *ACS Cent. Sci.* 1, 383–393.
- Browne, L.E., Nunes, J.P., Sim, J.A., Chudasama, V., Bragg, L., Caddick, S. and North, R.A. (2014). Optical control of trimeric P2X receptors and acid-sensing ion channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 521–526.
- Carroll, E.C., Berlin, S., Levitz, J., Kienzler, M.A., Yuan, Z., Madsen, D., Larsen, D.S. and Isacoff, E.Y. (2015). Two-photon brightness of azobenzene photoswitches designed for glutamate receptor optogenetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, E776–785.
- Deisseroth, K., and Hegemann, P. (2017). The form and function of channelrhodopsin. *Science* 357, eaan5544.
- Donthamsetti, P.C., Winter, N., Schönberger, M., Levitz, J., Stanley, C., Javitch, J.A., Isacoff, E.Y. and Trauner, D. (2017). Optical control of dopamine receptors using a photoswitchable tethered inverse agonist. *J. Am. Chem. Soc.* 139, 18522–18535.
- Ellis-Davies, G.C. (2007). Caged compounds: photorelease technology for control of cellular chemistry and physiology. *Nat. Methods* 4, 619–628.
- Fehrentz, T., Schönberger, M. and Trauner, D. (2011). Optochemical genetics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 50, 12156–12182.
- Gaub, B.M., Berry, M.H., Holt, A.E., Reiner, A., Kienzler, M.A., Dolgova, N., Nikonov, S., Aguirre, G.D., Beltran, W.A., Flannery,

- J.G. and Isacoff, E.Y. (2014). Restoration of visual function by expression of a light-gated mammalian ion channel in retinal ganglion cells or ON-bipolar cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *111*, E5574–5583.
- Gorostiza, P., Volgraf, M., Numano, R., Szobota, S., Trauner, D. and Isacoff, E.Y. (2007). Mechanisms of photoswitch conjugation and light activation of an ionotropic glutamate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *104*, 10865–10870.
- Habermacher, C., Martz, A., Calimet, N., Lemoine, D., Peverini, L., Specht, A., Cecchini, M. and Grutter, T. (2016). Photo-switchable tweezers illuminate pore-opening motions of an ATP-gated P2X ion channel. *eLife* *5*, e11050.
- Hollmann, M. and Heinemann, S. (1994). Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* *17*, 31–108.
- Jacobi, E. and von Engelhardt, J. (2017). Diversity in AMPA receptor complexes in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* *45*, 32–38.
- Izquierdo-Serra, M., Bautista-Barrufet, A., Trapero, A., Garrido-Charles, A., Díaz-Tahoces, A., Camarero, N., Pittolo, S., Valbuena, S., Pérez-Jiménez, A., Gay, M. et al. (2016). Optical control of endogenous receptors and cellular excitability using targeted covalent photoswitches. *Nat. Commun.* *7*, 12221.
- Kauwe, G. and Isacoff, E.Y. (2013). Rapid feedback regulation of synaptic efficacy during high-frequency activity at the *Drosophila* larval neuromuscular junction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *110*, 9142–9147.
- Kienzler, M.A., Reiner, A., Trautman, E., Yoo, S., Trauner, D. and Isacoff, E.Y. (2013). A red-shifted, fast-relaxing azobenzene photoswitch for visible light control of an ionotropic glutamate receptor. *J. Am. Chem. Soc.* *135*, 17683–17686.
- Kim, J.M., Hwa, J., Garriga, P., Reeves, P.J., RajBhandary, U.L. and Khorana, H.G. (2005). Light-driven activation of beta 2-adrenergic receptor signaling by a chimeric rhodopsin containing the beta 2-adrenergic receptor cytoplasmic loops. *Biochemistry* *44*, 2284–2292.
- Kim, C.K., Adhikari, A. and Deisseroth, K. (2017). Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* *18*, 222–235.
- Klippenstein, V., Ghisi, V., Wietstruk, M. and Plested, A.J. (2014). Photoinactivation of glutamate receptors by genetically encoded unnatural amino acids. *J. Neurosci.* *34*, 980–991.
- Klippenstein, V., Hoppmann, C., Ye, S., Wang, L. and Paoletti, P. (2017). Optocontrol of glutamate receptor activity by single side-chain photoisomerization. *eLife* *6*, e25808.
- Kramer, R.H., Mouro, A. and Adesnik, H. (2013). Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins. *Nat. Neurosci.* *16*, 816–823.
- Laprell, L., Repak, E., Franckevicius, V., Hartrampf, F., Terhag, J., Hollmann, M., Sumser, M., Rebola, N., DiGregorio, D.A. and Trauner, D. (2015). Optical control of NMDA receptors with a diffusible photoswitch. *Nat. Commun.* *6*, 8076.
- Lee, S., Park, H., Kyung, T., Kim, N.Y., Kim, S., Kim, J. and Heo, W.D. (2014). Reversible protein inactivation by optogenetic trapping in cells. *Nat. Methods* *11*, 633–636.
- Levitz, J., Pantoja, C., Gaub, B., Janovjak, H., Reiner, A., Hoagland, A., Schoppik, D., Kane, B., Stawski, P., Schier, A.F. et al. (2013). Optical control of metabotropic glutamate receptors. *Nat. Neurosci.* *16*, 507–516.
- Levitz, J., Habrian, C., Bharill, S., Fu, Z., Vafabakhsh, R. and Isacoff, E.Y. (2016a). Mechanism of assembly and cooperativity of homomeric and heteromeric metabotropic glutamate receptors. *Neuron* *92*, 143–159.
- Levitz, J., Popescu, A.T., Reiner, A. and Isacoff, E.Y. (2016b). A toolkit for orthogonal and in vivo optical manipulation of ionotropic glutamate receptors. *Front. Mol. Neurosci.* *9*, 2.
- Levitz, J., Broichhagen, J., Leippe, P., Konrad, D., Trauner, D. and Isacoff, E.Y. (2017). Dual optical control and mechanistic insights into photoswitchable group II and III metabotropic glutamate receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *114*, E3546–3554.
- Li, X., Gutierrez, D.V., Hanson, M.G., Han, J., Mark, M.D., Chiel, H., Hegemann, P., Landmesser, L.T. and Herlitze, S. (2005). Fast noninvasive activation and inhibition of neural and network activity by vertebrate rhodopsin and green algae channel-rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *102*, 17816–17821.
- Li, D., Héroult, K., Isacoff, E.Y., Oheim, M. and Ropert, N. (2012). Optogenetic activation of LiGluR-expressing astrocytes evokes anion channel-mediated glutamate release. *J. Physiol.* *590*, 855–873.
- Lin, W.C., Tsai, M.C., Davenport, C.M., Smith, C.M., Veit, J., Wilson, N.M., Adesnik, H. and Kramer, R.H. (2015). A Comprehensive optogenetic pharmacology toolkit for in vivo control of GABA(A) receptors and synaptic inhibition. *Neuron* *88*, 879–891.
- Lin, W.C., Tsai, M.C., Rajappa, R. and Kramer, R.H. (2018). Design of a highly bistable photoswitchable tethered ligand for rapid and sustained manipulation of neurotransmission. *J. Am. Chem. Soc.* *140*, 7445–7448.
- Luo, L., Callaway, E.M. and Svoboda, K. (2018). Genetic dissection of neural circuits: A decade of progress. *Neuron* *98*, 256–281.
- Masseck, O.A., Spoida, K., Dalkara, D., Maejima, T., Rubelowski, J.M., Wallhorn, L., Deneris, E.S. and Herlitze, S. (2014). Vertebrate cone opsins enable sustained and highly sensitive rapid control of Gi/o signaling in anxiety circuitry. *Neuron* *81*, 1263–1273.
- Monyer, H., Seeburg, P.H. and Wisden, W. (1991). Glutamate-operated channels: developmentally early and mature forms arise by alternative splicing. *Neuron* *6*, 799–810.
- Morri, M., Sanchez-Romero, I., Tichy, A.M., Kainrath, S., Gerrard, E.J., Hirschfeld, P.P., Schwarz, J. and Janovjak, H. (2018). Optical functionalization of human Class A orphan G-protein-coupled receptors. *Nat. Commun.* *9*, 1950.
- Möglich, A. and Moffat, K. (2010). Engineered photoreceptors as novel optogenetic tools. *Photochem. Photobiol. Sci.* *9*, 1286–1300.
- Nagel, G., Ollig, D., Fuhrmann, M., Kateriya, S., Musti, A.M., Bamberg, E. and Hegemann, P. (2002). Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science* *296*, 2395–2398.
- Nagel, G., Brauner, M., Liewald, J.F., Adeishvili, N., Bamberg, E. and Gottschalk, A. (2005). Light activation of channelrhodopsin-2 in excitable cells of *Caenorhabditis elegans* triggers rapid behavioral responses. *Curr. Biol.* *15*, 2279–2284.
- Oh, E., Maejima, T., Liu, C., Deneris, E. and Herlitze, S. (2010). Substitution of 5-HT1A receptor signaling by a light-activated G protein-coupled receptor. *J. Biol. Chem.* *285*, 30825–30836.
- Pittolo, S., Gómez-Santacana, X., Eckelt, K., Rovira, X., Dalton, J., Goudet, C., Pin, J.P., Llobet, A., Giraldo, J., Llebaria, A. and Gorostiza, P. (2014). An allosteric modulator to control endogenous G protein-coupled receptors with light. *Nat. Chem. Biol.* *10*, 813–815.

- Reiner, A. and Isacoff, E.Y. (2013). The Brain Prize 2013: The optogenetics revolution. *Trends Neurosci.* *36*, 557–560.
- Reiner, A. and Isacoff, E.Y. (2014a). Tethered ligands reveal glutamate receptor desensitization depends on subunit occupancy. *Nat. Chem. Biol.* *10*, 273–280.
- Reiner, A. and Isacoff, E.Y. (2014b). Photoswitching of cell surface receptors using tethered ligands. *Methods Mol. Biol.* *1148*, 45–68.
- Reiner, A., Levitz, J. and Isacoff, E.Y. (2015). Controlling ionotropic and metabotropic glutamate receptors with light: principles and potential. *Curr. Opin. Pharmacol.* *20*, 135–143.
- Reiner, A. and Levitz, J. (2018). Glutamatergic signaling in the central nervous system: Ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Neuron* *98*, 1080–1089.
- Rullo, A., Reiner, A., Reiter, A., Trauner, D., Isacoff, E.Y. and Woolley, G.A. (2014). Long wavelength optical control of glutamate receptor ion channels using a tetra-ortho-substituted azobenzene derivative. *Chem. Commun.* *50*, 14613–14615.
- Sandoz, G. and Levitz, J. (2013). Optogenetic techniques for the study of native potassium channels. *Front. Mol. Neurosci.* *6*, 6.
- Schwenk, J., Harmel, N., Brechet, A., Zolles, G., Berkefeld, H., Müller, C.S., Bildl, W., Baehrens, D., Haber, B., Kulik, A. et al. (2012). High-resolution proteomics unravel architecture and molecular diversity of native AMPA receptor complexes. *Neuron* *74*, 621–633.
- Sinnen, B.L., Bowen, A.B., Forte, J.S., Hiester, B.G., Crosby, K.C., Gibson, E.S., Dell'Acqua, M.L. and Kennedy, M.J. (2017). Optogenetic control of synaptic composition and function. *Neuron* *93*, 646–660.
- Spoida, K., Masseck, O.A., Deneris, E.S. and Herlitze, S. (2014). Gq/5-HT_{2c} receptor signals activate a local GABAergic inhibitory feedback circuit to modulate serotonergic firing and anxiety in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *111*, 6479–6484.
- Szobota, S., Gorostiza, P., Del Bene, F., Wyart, C., Fortin, D.L., Kolstad, K.D., Tulyathan, O., Volgraf, M., Numano, R., Aaron, H.L. et al. (2007). Remote control of neuronal activity with a light-gated glutamate receptor. *Neuron* *54*, 535–545.
- Tochitsky, I., Banghart, M.R., Mourot, A., Yao, J.Z., Gaub, B., Kramer, R.H. and Trauner, D. (2012). Optochemical control of genetically engineered neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Nat. Chem.* *4*, 105–111.
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K., Hansen, K.B., Yuan, H., Myers, S.J. and Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol. Rev.* *62*, 405–496.
- van Bergeijk, P., Adrian, M., Hoogenraad, C.C. and Kapitein, L.C. (2015). Optogenetic control of organelle transport and positioning. *Nature* *518*, 111–114.
- Volgraf, M., Gorostiza, P., Numano, R., Kramer, R.H., Isacoff, E.Y. and Trauner, D. (2006). Allosteric control of an ionotropic glutamate receptor with an optical switch. *Nat. Chem. Biol.* *2*, 47–52.
- Wietek, J., Rodríguez-Rozada, S., Tutas, J., Tenedini, F., Grimm, C., Oertner, T.G., Soba, P., Hegemann, P. and Wiegert, J.S. (2017). Anion-conducting channelrhodopsins with tuned spectra and modified kinetics engineered for optogenetic manipulation of behavior. *Sci. Rep.* *7*, 14957.
- Wiegert, J.S., Mahn, M., Prigge, M., Printz, Y. and Yizhar, O. (2017). Silencing neurons: Tools, applications, and experimental constraints. *Neuron* *95*, 504–529.
- Wyart, C., Del Bene, F., Warp, E., Scott, E.K., Trauner, D., Baier, H. and Isacoff, E.Y. (2009). Optogenetic dissection of a behavioural module in the vertebrate spinal cord. *Nature* *461*, 407–410.
- Zemelman, B.V. and Miesenböck, G. (2001). Genetic schemes and schemata in neurophysiology. *Curr. Opin. Neurobiol.* *11*, 409–414.
- Zemelman, B.V., Nesnas, N., Lee, G.A. and Miesenböck, G. (2003). Photochemical gating of heterologous ion channels: remote control over genetically designated populations of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *100*, 1352–1357.

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A014>

Autoreninformationen



Andreas Reiner

Fakultät für Biologie und Biotechnologie,
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum
E-Mail: andreas.reiner@rub.de

Andreas Reiner ist Juniorprofessor und Leiter der Nachwuchsgruppe Zelluläre Neurobiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Er hat Biochemie an der Universität Bayreuth studiert und bei Thomas Kiefhaber am Biozentrum der Universität Basel promoviert. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Technischen Universität München hat er als Postdoc im Labor von Ehud Y. Isacoff an der University of California Berkeley begonnen, neuronale Glutamat-rezeptoren mit opto-chemischen Methoden zu untersuchen. 2015 wurde er mit einem NRW-Rückkehrstipendium ausgezeichnet. Er ist insbesondere an der Umsetzung neuer optischer Techniken interessiert, um neue mechanistische und physiologische Aspekte der Funktion von Glutamat-rezeptoren zu untersuchen.

Andreas Reiner*

New light on neurotransmitter-gated receptors: Optical approaches for controlling physiological function

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A049>

Abstract: Neurotransmitter-gated receptors contribute to synaptic transmission and modulation in many ways. Considering glutamate receptors as an example, it becomes clear that these receptor families are highly diverse and that it is experimentally challenging to disentangle the different functional contributions of closely related receptor subtypes. Pharmacological and genetic methods are now complemented by optogenetic approaches, which allow for controlling receptor signaling with light. Using glutamate receptors as an example, I summarize how tethered photoswitchable ligands can be used to control individual receptor subtypes with high spatial and temporal precision, and in specific cells. These, and similarly exciting approaches, offer new possibilities for probing the function of individual receptors in the nervous system.

Keywords: G protein-coupled receptors, glutamate receptors, ligand-gated ion channels, optogenetics, optopharmacology

Introduction

Our nervous system is a powerful organ of remarkable complexity. Its capabilities arise from an enormous diversity of molecular mechanisms, cell types and connections between specialized brain regions. Cataloging and apprehending this diversity seems key for understanding brain function in health and disease.

Many current experimental efforts are aimed at addressing this diversity on all organizational levels, for instance by defining cell types or mapping connections more precisely, often using sophisticated genetic techniques. Another focus remains on probing the many forms of signal processing that occur within single neurons and

at individual synapses. For this, it would be desirable to measure or image transmission and signal integration at single synapses, that is in small spine regions ($<1\ \mu\text{m}$) and on fast, often millisecond timescales, but also to manipulate these processes with high precision. In this review I summarize the challenges that are associated with studying the role of different receptor subtypes involved in synaptic transmission and modulation, and I describe how the functions of these diverse receptor families might be disentangled by using novel, light-controlled tools. Particular emphasis will be given on light-controlled glutamate receptors (GluRs), but the questions and methodology are applicable to neurotransmitter-gated receptors in general.

Challenges and approaches for studying the physiological function of neurotransmitter-gated receptors

Studying the molecular events that underlie synaptic transmission, integration, and plasticity has a long history. The actions of chemical neurotransmitters were revealed early, and extensive cloning studies established the molecular identity of the receptors decoding these signals. Indeed, most common neurotransmitters are detected by two receptor classes, i) ionotropic receptors, which are ligand-gated ion channels that primarily facilitate the flow of ions, and ii) metabotropic receptors, which are G protein-coupled receptors (GPCRs) that control second messenger signaling cascades through G protein activation. A typical example is glutamate, which is the main excitatory neurotransmitter in the central nervous system of vertebrates and an important neuromodulator, and which is sensed by ionotropic GluRs (iGluRs) and metabotropic GluRs (mGluRs) (Figure 1A). Both receptor families encompass a wide repertoire of subtypes and isoforms with different properties (Monyer et al., 1991; Hollmann and Heinemann, 1994; Traynelis et al., 2010; Reiner and Levitz, 2018). Their functional diversity is further increased by the formation of heteromeric receptors, association with ac-

*Corresponding author: Andreas Reiner, Fakultät für Biologie und Biotechnologie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstraße 150, 44801 Bochum, E-Mail: andreas.reiner@rub.de

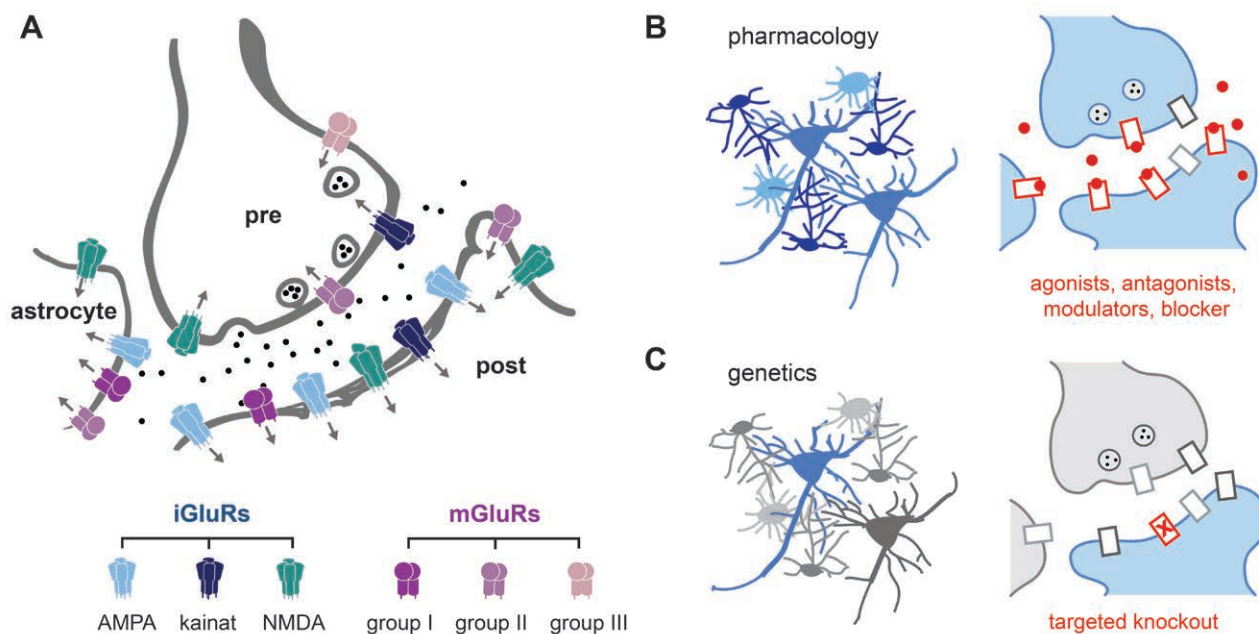


Fig. 1: Neurotransmitter-gated receptors at a glutamatergic synapse and experimental approaches to study them. **A:** Different ionotropic and metabotropic glutamate receptors, iGluRs (blue/green) and mGluRs (purple), are present in the postsynaptic neuron, but also presynaptically and on glia cells, in this case an astrocyte. It remains challenging to dissect the function of individual GluR subtypes, which contribute to synaptic transmission, homeostasis and plasticity. **B:** Pharmacological methods may be used to distinguish between different receptor subtypes, but they do not allow to discriminate between different cells and synaptic compartments. **C:** Genetic methods, e. g. receptor knockouts, provide ultimate specificity, but lack time-resolution.

cessory subunits and scaffolding proteins (Schwenk et al., 2012; Jacobi and von Engelhardt, 2017).

Dissecting the functional roles of the various iGluR and mGluR subtypes is, however, difficult. Many subtypes are widespread in the nervous system and most neurons express several subtypes, which also differs between cellular locations and individual synapses. For instance, iGluRs, which generate postsynaptic excitatory depolarizations, are also found in presynaptic terminals and glia cells, suggesting additional roles in neuromodulation and gliotransmission (Reiner and Levitz, 2018). To make things even more complex, the receptor composition at any given synapse is not static, but subject to change. These adaptations allow for the integration of diverse signals, which forms the basis for synaptic homeostasis as well as plasticity. This complexity is not unique to GluRs, but it is also encountered for many other neurotransmitter-gated receptors. Overall, in most cases we do not know precisely, how individual receptor subtypes contribute to the various physiological processes.

Two main methods have been used for studying the function of neurotransmitter-gated receptors – pharmacological methods and genetic methods (Figure 1B,C). Pharmacological agents, such as agonists, antagonists, allosteric modulators and blockers, allow to interfere with,

and to thereby deduce receptor function. For instance, the iGluR agonists AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), kainate and NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) were used to define the corresponding iGluR subfamilies. However, despite considerable efforts to develop substances with high subtype selectivity, it remains mostly impossible to activate or inhibit the different iGluR subtypes independently of each other (Traynelis et al., 2010). Moreover, the application of pharmacological agents cannot be used to distinguish between receptors that are present on different cell types or in different synaptic compartments (Figure 1B), e. g. to distinguish between effects that are mediated by activation of pre- or postsynaptic GluRs.

Genetic manipulations provide a complementary approach for studying the role of neurotransmitter-gated receptors, as they allow to abolish, reduce or increase the expression of specific receptor subunits, or to introduce modified receptor subunits (Luo et al., 2018). The genetic manipulation itself is confined to a specific receptor subtype, and it can be performed on selected cells, for instance by relying on specific driver lines, promoters or stereotactic injections (Figure 1C). The large number of transgenic animals and virus tools that has become available makes this a powerful approach. One drawback is that

genetic manipulations are slow and cannot be turned on or off within the timeframe of most physiological experiments.

Light-based methods and the rise of optogenetics

Light-based methods offer unique advantages for studying biological systems. Light in the visible range does not interfere with most biological processes and is therefore fairly non-invasive, with red- and near-IR-light penetrating deep into tissue. Maybe more important, light-based methods provide high spatial and temporal resolution compared to pharmacological and genetic manipulations. These advantages are evident from the extensive use of fluorescence-based imaging techniques, which now often include *in vivo* imaging, two-photon excitation for achieving high optical resolution in tissue, or super-resolution methods to work out details on the tens of nanometer scale.

Light seems not only an ideal tool for observing, but also for manipulating biological processes. A popular approach is photo-uncaging (Ellis-Davies, 2007), which was first applied to second messengers in the mid 1980s and soon after, by George Hess, to acetylcholine and glutamate. In this approach the biologically active compound is “caged” (masked) with a photo-labile protecting group, added in its inactive form to the biological preparation, and released on demand using light. Photo-uncaging allows to release compounds within milliseconds and on the scale of microns, and it became easy to implement with laser light sources being commonly available. Caged agonists for all major neurotransmitter-gated receptors have been developed, as well as some caged-blockers and neuropeptides, often with different optical properties, including efficient two-photon release (Ellis-Davies, 2007; Reiner et al., 2015). One limitation is that photo-uncaging is irreversible, that is the diffusion (or uptake) of the released compound determines, how fast the signal turns off.

An alternative approach, though less commonly used, are photoswitchable neurotransmitter analogues. In this case, the ligand of interest is modified with a photoswitchable group, typically an azobenzene. Azobenzenes undergo a reversible, light-induced *trans*-to-*cis* isomerization, which results in a significant conformational change of the ligand thereby modulating its binding affinity to the receptor. Light of certain wavelengths can then be used to switch the ligand back and forth between a high and low

affinity configuration. Photo-switchable agonists, antagonists and modulators have now been developed for a wide range of receptors, including iGluRs and mGluRs (Pittolo et al., 2014; Laprell et al., 2015; Barber et al., 2017).

In most cases, photoswitching and photo-uncaging on the timescale of a few milliseconds is sufficiently fast, and the spatial resolution is only limited by ligand diffusion. However, the ligands cannot be targeted to specific cells, which means, for example, that it remains difficult to distinguish between pre- and postsynaptic effects. Nevertheless, caged and switchable ligands have become valuable tools for activating endogenous receptor populations or functional circuit mapping using light.

An important conceptual extension came with the idea to use genetic means to target optical control tools to specific cells (Zemelman and Miesenböck, 2001), a concept which became known as optogenetics (Deisseroth and Hegemann, 2017; Kim et al., 2017; Reiner and Isacoff, 2013). Indeed, an early implementation of this concept was achieved by combining ATP or capsaicin photo-uncaging with the heterologous expression of ATP-gated P2X receptors or capsaicin-sensitive TRP channels in selected cells (Zemelman et al., 2003). Soon after, opsins were recognized as ideal optogenetic tools, in particular for controlling neuronal activity (Boyden et al., 2005; Li et al., 2005; Nagel et al., 2005). The opsin protein family encompasses light-gated GPCRs, e.g. vertebrate rhodopsins, light-driven ion pumps, such as halorhodopsin and bacteriorhodopsin of microbial origin, and, channelrhodopsins, which are light-gated ion channels that were first identified in green algae in 2002 (Nagel et al., 2002). In all opsins the activation is controlled by a light-induced *cis*-to-*trans* or *trans*-to-*cis* photo-isomerization of a retinal cofactor.

Many opsins are expressed reasonably well in neurons and can therefore be easily combined with state-of-the-art genetic techniques. A particularly popular tool is channelrhodopsin, which can be used to depolarize (activate) selected neurons with short pulses of blue light, and which is now used in a wide range of experimental paradigms, including behavioral studies (Kim et al., 2017). Channelrhodopsin and many other opsins were further engineered to optimize their kinetic and spectral properties, or to alter their ion selectivity (Deisseroth and Hegemann, 2017; Wietek et al., 2017). These tools made light-induced stimulation, and to a lesser extent light-induced silencing (Wiegert et al., 2017) of neurons to standard methods across many fields in neuroscience.

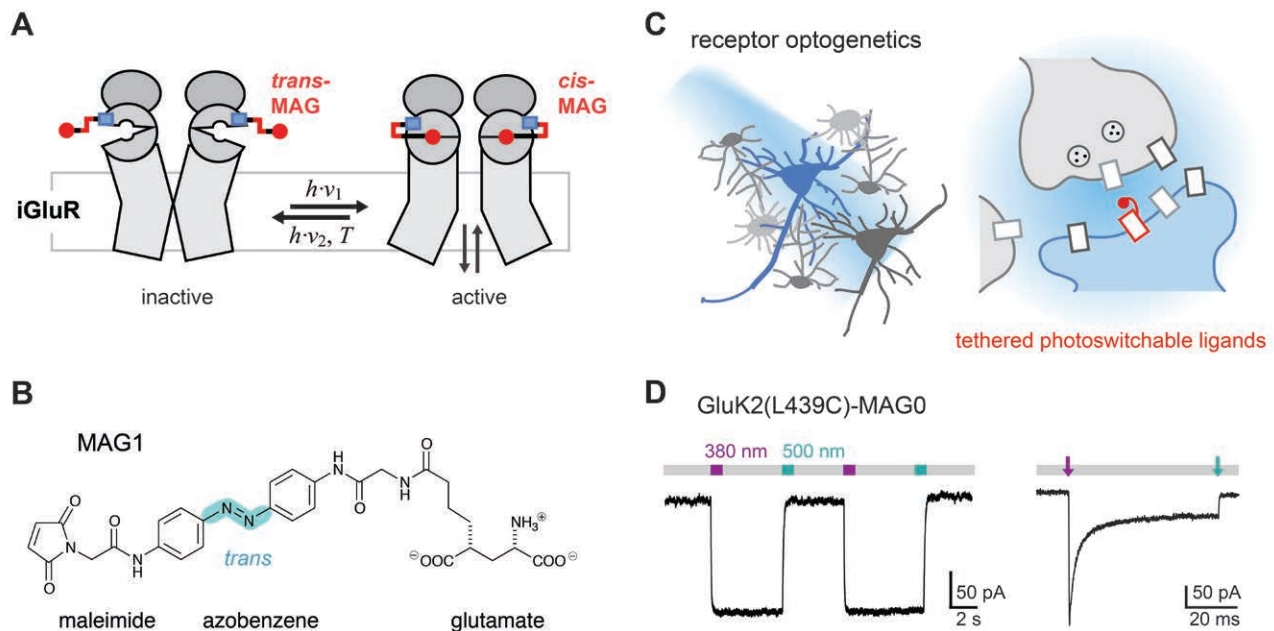


Fig. 2: Tethered photoswitchable ligands allow to control glutamate receptors with light. A: Scheme showing photoswitchable ligands (red) that are covalently attached to genetically modified receptor subunits carrying a cysteine residue (blue) close to the ligand binding pocket. Illumination with light allows to reversibly isomerize the ligand and to thereby activate the receptor (photo-agonism). B: Chemical structure of a typical MAG ligand (L-MAG1) that can be isomerized with ~ 375 nm / 488 nm light. Other MAG photoswitches respond to other wavelengths or show a fast spontaneous *cis*-to-*trans* relaxation. C: The genetically encoded attachment site makes this approach selective for the chosen receptor subtype and allows targeting to specific cells. D: Example of iGluR photoswitching demonstrated with voltage-clamp recordings. Left, reversible photoswitching of heterologously expressed GluK2(L439C) kainate receptors labeled with a MAG0 photoswitch. Illumination with 380 nm light (purple bars) yields photo-agonism (inward currents), which can be turned off with 500 nm light (green bars). Recorded in the presence of a desensitization blocker. Right, fast photoswitching with high intensity light pulses (arrows) yields submillisecond activation and millisecond desensitization kinetics. Panel D was adapted from Reiner and Isacoff, 2014a.

Optogenetic control of neurotransmitter-gated receptors with photoswitchable ligands

Opsins are ideal tools for controlling neuronal excitability. In parallel, chemo-optogenetic approaches have been developed that allow to light-control proteins that are native to the nervous system (Banghart et al., 2004; Volgraf et al., 2006). One example is the use of tethered photoswitchable ligands, which are covalently coupled to a genetically engineered receptor subunit (Figure 2). This approach has been applied to photo-activate or photo-inhibit iGluRs and mGluRs (Reiner et al., 2015), but has also been transferred to various other receptors (Fehrentz et al., 2011; Kramer et al., 2013).

Tethered photoswitchable ligands are synthetic compounds, which incorporate a functional group that allows to label a receptor of interest at a defined position, a photoswitchable group that elicits a large conformational change upon illumination, and a headgroup that serves

as ligand. In the case of GluRs optical activation can be achieved using maleimide-azobenzene-glutamate ligands, also called MAGs (Figure 2A,B) (Volgraf et al., 2006; Gorostiza et al., 2007; Levitz et al., 2013). The maleimide group is used to attach the MAG photoswitch to a genetically encoded cysteine side chain that is introduced in the desired receptor subunit close to the glutamate binding pocket. The azobenzene serves as photoswitch that can be isomerized between its *trans* and *cis* configuration using light of different wavelengths, and the glutamate headgroup, a 4-alkylglutamate derivative in L-configuration for iGluRs (D for mGluRs) works as high efficacy agonist.

A major advantage of this approach is that the attachment site on the receptor is genetically encoded. In this way, full subtype specificity is attained, since only receptors containing MAG-labeled subunits will respond to the light stimulus, and targeting to specific cell types and synaptic compartments becomes possible (Figure 2C). The spatial resolution is only limited by the ability to focus light to the region of interest. The temporal resolution is mostly determined by the light intensity, and short, high

intensity laser pulses can be used to control ligand binding and unbinding on the microsecond and millisecond timescale, respectively (Figure 2D) (Reiner and Isacoff, 2014a). This high temporal resolution allows to mimic various synaptic activation patterns, but also to infer new information on the gating mechanism of iGluRs and mGluRs (Reiner and Isacoff, 2014a; Levitz et al., 2016a).

Light-gated GluRs, such as the photo-activatable kainate receptor variant GluK2, have now been used in a large number of experimental preparations. This includes cultured cells (Reiner and Isacoff, 2014b), primary neuron (Szobota et al., 2007) and astrocyte cultures (Li et al., 2012), brain slices (Berlin et al., 2016), the retina *ex vivo* and *in vivo* (Gaub et al., 2014), as well as flies (Kauwe et al., 2013), living zebrafish (Wyart et al., 2009) and mice (Levitz et al., 2016b). In all cases, no side effects were observed and photoswitching was robust and repeatable over extended periods of time. The first generation MAG photoswitches are most efficiently switched with 375 nm and 488 nm light. Modifications to the azobenzene switch yielded MAG versions that can be controlled with single pulses of blue light (MAG₄₆₀) (Kienzler et al., 2013), or even with red light (Rullo et al., 2014). Some MAG versions are also suitable for two-photon excitation (Carroll et al., 2015). For an overview of the currently available iGluR MAG ligands see Levitz et al., 2016b.

MAG photoswitches have been used to control various iGluR and mGluR subtypes. One recent example is the optical control of different NMDA receptor subunits, which, among other functions, play an important role for postsynaptic Ca²⁺-signaling and plasticity. Different MAG attachment positions were established to achieve photo-agonism (activation) at GluN2A and GluN2B subunits, but also to achieve photo-antagonism (inhibition) at the GluN2A subunit, or the GluN1 subunit, which is common to all NMDA receptors. In a recent example Berlin, Szobota et al. expressed photo-activatable GluN2A subunits in cultured hippocampal slices (Berlin et al., 2016), where these subunits co-assemble with endogenous GluN1 subunits to form functional NMDA receptor complexes (Figure 3A,B). MAG labeling, followed by light activation of the GluN2A subunits in single dendritic spines allowed to produce local Ca²⁺-signals, and it was shown that this local activation of postsynaptic GluN2A subunits was sufficient to induce spine swelling, which is indicative of long-term potentiation (Figure 3C,D). The activation of presynaptic NMDA receptors, or any other iGluRs, was apparently not necessary for eliciting this response. Similarly, the use of photo-antagonistic versions revealed that partially inhibiting postsynaptic GluN1/GluN2A receptors is sufficient to

suppress spine swelling and induction of long-term potentiation at hippocampal CA3-CA1 synapses.

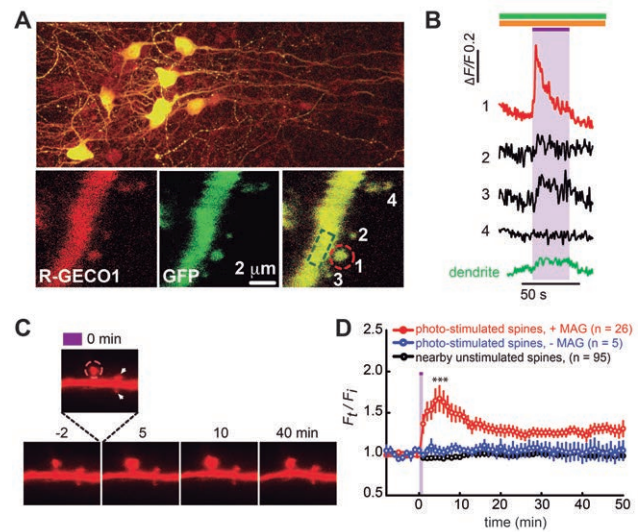


Fig. 3: Photo-activation of postsynaptic, GluN2A-containing NMDA receptors elicits Ca²⁺-influx and spine swelling. A: Organotypic hippocampal slice with CA1 neurons expressing the red fluorescent Ca²⁺-sensor R-GECO1 (red), GFP (green), and the photo-activatable NMDA receptor subunit GluN2A(V713C). B: Upon MAG labeling and transient photo-activation of the GluN2A(V713C) subunit with 405 nm light, a pronounced Ca²⁺-influx (increase in R-GECO1 fluorescence) is observed in the targeted spine (region 1), but not in the neighboring spines (region 2–4), and only weakly in the dendrite. C: Expansion of a single spine observed after MAG-GluN2A(V713C) photo-activation for 1–2 min ($t = 0$), visualized by co-expression of red-fluorescent tdTomato. D: Spine expansion is triggered by photo-activation, but not in neighboring spines nor in control conditions. After an initial swelling, spines stayed enlarged for at least 45 min. The figure was adapted from Berlin et al., 2016.

The success of this concept has triggered interest in alternative labeling schemes and for mGluRs a SNAP-based approach was implemented recently (Broichhagen et al., 2015). In this approach an extracellular SNAP domain is fused to the receptor of interest, which then can be labeled with a benzylguanine-azobenzene-glutamate (BGAG) photoswitch. SNAP-labeling provides higher specificity compared to cysteine labeling, requires lower ligand concentrations, and is potentially easier to transfer between different receptor subunits. A combination of SNAP- and CLIP-labeling can be even used to control two different receptor populations within the same preparation (Levitz et al., 2017). Alternatively, affinity labeling schemes have been developed, which lack genetic encoding but allow for targeting endogenous receptor populations (Izquierdo-Serra et al., 2016).

Chemo-optogenetic approaches are not limited to GluRs, but similar tethered photoswitchable ligands have been developed for numerous other receptor families, including nicotinic acetylcholine receptors (Tochitsky et al., 2012), GABA_A receptors (Lin et al., 2015; Lin et al., 2018) and dopamine receptors (Donthamsetti et al., 2017). Similarly, photoswitchable tethered pore blockers have been used to manipulate various potassium channel families (Banghart et al., 2004; Sandoz and Levitz, 2013). Furthermore, azobenzene photoswitches have been used to control receptor function allosterically, e.g. in the case of the purine-sensitive P2X receptors, where they were placed to bridge the pore region (Browne et al., 2014; Habermacher et al., 2016), or in the case of NMDA receptors, where photoswitchable azobenzene amino acids were incorporated by stop codon suppression (Klippenstein et al., 2017). Other non-natural, photo-sensitive amino acids have been used for selective receptor inactivation (Klippenstein et al., 2014).

Other strategies for controlling synaptic signaling proteins with light

Numerous other optogenetic approaches have been developed, which can be of use to manipulate synaptic signaling processes. An early and important example is the control of neuronal second messenger signaling by using vertebrate rhodopsin, a light-activated GPCR that, through G_{i/o} activation, inhibits voltage-gated calcium channels and activates GIRK (potassium) channels (Li et al., 2005). Furthermore, rhodopsins have been used to emulate ligand-gated GPCRs by constructing chimeras, which carry the intracellular regions that determine their signaling and trafficking properties. This was first demonstrated by creating a chimera of rhodopsin and a beta-2 adrenergic receptor (Kim et al., 2005), and similar chimeras were later developed to work in the nervous system, named opto-XRs (Airan et al., 2009). A similar strategy was used to construct a light-gated GPCR mimicking a serotonin receptor (5-HT_{1A}) (Oh et al., 2010), and has now been extended to other serotonin receptor subtypes and using cone opsins and melanopsins as alternative scaffolds (Masseck et al., 2014; Spoida et al., 2014). Recently, this approach has also been utilized to investigate the signaling properties of orphan GPCRs for which no ligand has yet been described (Morri et al., 2018).

Other optogenetic approaches rely on light-sensitive protein domains to control cellular processes, many of them using LOV domains or phytochromes to induce large

conformational changes, or to control protein association or localization (Möglich and Moffat, 2010). Examples include optogenetic tools to control transcription, vesicle trafficking (van Bergeijk et al., 2015), scaffolding (Sinnen et al., 2017), protein aggregation (Lee et al., 2014), inactivation and degradation, all of which could be applied to study receptor-mediated signaling.

Outlook

Combining genetics with optical techniques may help us to overcome some of the long-standing experimental challenges associated with studying the molecular mechanisms of synaptic signaling. For instance: The ability to target receptors in specific synaptic compartments should be well suited to study neuron-glia interactions. The high temporal precision should make it possible to probe the consequences of different activation patterns, e.g. on short timescales relevant to spike-timing-dependent plasticity, or, on long developmental timescales. The ability to address individual receptor subtypes should be of use to decipher their specific functions, but also to study the crosstalk between closely related receptors (Reiner and Levitz, 2018). Moreover, the possibility of performing these manipulations in distinct neuronal populations *in vivo* may help defining more precisely, which receptor subtypes and brain regions should be targeted for therapeutic interventions. Developing and using these techniques should thus yield exciting and new insights – starting at individual synapses, over circuit function to cognition and behavior.

Article note: German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0049>

References

- Airan, R.D., Thompson, K.R., Fenno, L.E., Bernstein, H., and Deisseroth, K. (2009). Temporally precise *in vivo* control of intracellular signalling. *Nature* 458, 1025–1029.
- Banghart, M., Borges, K., Isacoff, E., Trauner, D., and Kramer, R.H. (2004). Light-activated ion channels for remote control of neuronal firing. *Nat. Neurosci.* 7, 1381–1386.
- Barber, D.M., Liu, S.A., Gottschling, K., Sumser, M., Hollmann, M., and Trauner, D. (2017). Optical control of AMPA receptors using a photoswitchable quinoxaline-2,3-dione antagonist. *Chem. Sci.* 8, 611–615.
- Berlin, S., Szobota, S., Reiner, A., Carroll, E.C., Kienzler, M.A., Guyon, A., Xiao, T., Trauner, D., and Isacoff, E.Y. (2016). A family of photoswitchable NMDA receptors. *eLife* 5, e12040.

- Boyden, E.S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., and Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat. Neurosci.* 8, 1263–1268.
- Broichhagen, J., Damijonaitis, A., Levitz, J., Sokol, K.R., Leippe, P., Konrad, D., Isacoff, E.Y., and Trauner, D. (2015). Orthogonal optical control of a G protein-coupled receptor with a SNAP-tethered photochromic ligand. *ACS Cent. Sci.* 1, 383–393.
- Browne, L.E., Nunes, J.P., Sim, J.A., Chudasama, V., Bragg, L., Caddick, S., and North, R.A. (2014). Optical control of trimeric P2X receptors and acid-sensing ion channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 521–526.
- Carroll, E.C., Berlin, S., Levitz, J., Kienzler, M.A., Yuan, Z., Madsen, D., Larsen, D.S., and Isacoff, E.Y. (2015). Two-photon brightness of azobenzene photoswitches designed for glutamate receptor optogenetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, E776–785.
- Deisseroth, K., and Hegemann, P. (2017). The form and function of channelrhodopsin. *Science* 357, eaan5544.
- Donthamsetti, P.C., Winter, N., Schönberger, M., Levitz, J., Stanley, C., Javitch, J.A., Isacoff, E.Y., and Trauner, D. (2017). Optical control of dopamine receptors using a photoswitchable tethered inverse agonist. *J. Am. Chem. Soc.* 139, 18522–18535.
- Ellis-Davies, G.C. (2007). Caged compounds: photorelease technology for control of cellular chemistry and physiology. *Nat. Methods* 4, 619–628.
- Fehrentz, T., Schönberger, M., and Trauner, D. (2011). Optochemical genetics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 50, 12156–12182.
- Gaub, B.M., Berry, M.H., Holt, A.E., Reiner, A., Kienzler, M.A., Dolgova, N., Nikonov, S., Aguirre, G.D., Beltran, W.A., Flannery, J.G., and Isacoff, E.Y. (2014). Restoration of visual function by expression of a light-gated mammalian ion channel in retinal ganglion cells or ON-bipolar cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, E5574–5583.
- GORostiza, P., Volgraf, M., Numano, R., Szobota, S., Trauner, D., and Isacoff, E.Y. (2007). Mechanisms of photoswitch conjugation and light activation of an ionotropic glutamate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 10865–10870.
- Habermacher, C., Martz, A., Calimet, N., Lemoine, D., Peverini, L., Specht, A., Cecchini, M., and Grutter, T. (2016). Photo-switchable tweezers illuminate pore-opening motions of an ATP-gated P2X ion channel. *eLife* 5, e11050.
- Hollmann, M., and Heinemann, S. (1994). Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 31–108.
- Jacobi, E., and von Engelhardt, J. (2017). Diversity in AMPA receptor complexes in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 45, 32–38.
- Izquierdo-Serra, M., Bautista-Barrufet, A., Trapero, A., Garrido-Charles, A., Díaz-Tahoces, A., Camarero, N., Pittolo, S., Valbuena, S., Pérez-Jiménez, A., Gay, M., et al. (2016). Optical control of endogenous receptors and cellular excitability using targeted covalent photoswitches. *Nat. Commun.* 7, 12221.
- Kauwe, G., and Isacoff, E.Y. (2013). Rapid feedback regulation of synaptic efficacy during high-frequency activity at the *Drosophila* larval neuromuscular junction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 9142–9147.
- Kienzler, M.A., Reiner, A., Trautman, E., Yoo, S., Trauner, D., and Isacoff, E.Y. (2013). A red-shifted, fast-relaxing azobenzene photoswitch for visible light control of an ionotropic glutamate receptor. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 17683–17686.
- Kim, J.M., Hwa, J., Garriga, P., Reeves, P.J., RajBhandary, U.L., and Khorana, H.G. (2005). Light-driven activation of beta 2-adrenergic receptor signaling by a chimeric rhodopsin containing the beta 2-adrenergic receptor cytoplasmic loops. *Biochemistry* 44, 2284–2292.
- Kim, C.K., Adhikari, A., and Deisseroth, K. (2017). Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 222–235.
- Klippenstein, V., Ghisi, V., Wietstruk, M., and Plested, A.J. (2014). Photoinactivation of glutamate receptors by genetically encoded unnatural amino acids. *J. Neurosci.* 34, 980–991.
- Klippenstein, V., Hoppmann, C., Ye, S., Wang, L., and Paoletti, P. (2017). Optocontrol of glutamate receptor activity by single side-chain photoisomerization. *eLife* 6, e25808.
- Kramer, R.H., Mourot, A., and Adesnik, H. (2013). Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins. *Nat. Neurosci.* 16, 816–823.
- Laprell, L., Repak, E., Franckevicius, V., Hartrampf, F., Terhag, J., Hollmann, M., Sumser, M., Rebola, N., DiGregorio, D.A., and Trauner, D. (2015). Optical control of NMDA receptors with a diffusible photoswitch. *Nat. Commun.* 6, 8076.
- Lee, S., Park, H., Kyung, T., Kim, N.Y., Kim, S., Kim, J., and Heo, W.D. (2014). Reversible protein inactivation by optogenetic trapping in cells. *Nat. Methods* 11, 633–636.
- Levitz, J., Pantoja, C., Gaub, B., Janovjak, H., Reiner, A., Hoagland, A., Schoppik, D., Kane, B., Stawski, P., Schier, A.F., et al. (2013). Optical control of metabotropic glutamate receptors. *Nat. Neurosci.* 16, 507–516.
- Levitz, J., Habrian, C., Bharill, S., Fu, Z., Vafabakhsh, R., and Isacoff, E.Y. (2016a). Mechanism of assembly and cooperativity of homomeric and heteromeric metabotropic glutamate receptors. *Neuron* 92, 143–159.
- Levitz, J., Popescu, A.T., Reiner, A., and Isacoff, E.Y. (2016b). A toolkit for orthogonal and in vivo optical manipulation of ionotropic glutamate receptors. *Front. Mol. Neurosci.* 9, 2.
- Levitz, J., Broichhagen, J., Leippe, P., Konrad, D., Trauner, D., and Isacoff, E.Y. (2017). Dual optical control and mechanistic insights into photoswitchable group II and III metabotropic glutamate receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, E3546–3554.
- Li, X., Gutierrez, D.V., Hanson, M.G., Han, J., Mark, M.D., Chiel, H., Hegemann, P., Landmesser, L.T., and Herlitze, S. (2005). Fast noninvasive activation and inhibition of neural and network activity by vertebrate rhodopsin and green algae channel-rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 17816–17821.
- Li, D., Héroult, K., Isacoff, E.Y., Oheim, M., and Ropert, N. (2012). Optogenetic activation of LiGluR-expressing astrocytes evokes anion channel-mediated glutamate release. *J. Physiol.* 590, 855–873.
- Lin, W.C., Tsai, M.C., Davenport, C.M., Smith, C.M., Veit, J., Wilson, N.M., Adesnik, H., and Kramer, R.H. (2015). A Comprehensive optogenetic pharmacology toolkit for in vivo control of GABA(A) receptors and synaptic inhibition. *Neuron* 88, 879–891.
- Lin, W.C., Tsai, M.C., Rajappa, R., and Kramer, R.H. (2018). Design of a highly bistable photoswitchable tethered ligand for rapid and sustained manipulation of neurotransmission. *J. Am. Chem. Soc.* 140, 7445–7448.
- Luo, L., Callaway, E.M., and Svoboda, K. (2018). Genetic dissection of neural circuits: A decade of progress. *Neuron* 98, 256–281.
- Masseck, O.A., Spoida, K., Dalkara, D., Maejima, T., Rubelowski, J.M., Wallhorn, L., Deneris, E.S., and Herlitze, S. (2014). Vertebrate cone opsins enable sustained and highly sensitive

- rapid control of Gi/o signaling in anxiety circuitry. *Neuron* 81, 1263–1273.
- Monyer, H., Seeburg, P.H., and Wisden, W. (1991). Glutamate-operated channels: developmentally early and mature forms arise by alternative splicing. *Neuron* 6, 799–810.
- Morri, M., Sanchez-Romero, I., Tichy, A.M., Kainrath, S., Gerrard, E.J., Hirschfeld, P.P., Schwarz, J., and Janovjak, H. (2018). Optical functionalization of human Class A orphan G-protein-coupled receptors. *Nat. Commun.* 9, 1950.
- Möglich, A., and Moffat, K. (2010). Engineered photoreceptors as novel optogenetic tools. *Photochem. Photobiol. Sci.* 9, 1286–1300.
- Nagel, G., Ollig, D., Fuhrmann, M., Kateriya, S., Musti, A.M., Bamberg, E., and Hegemann, P. (2002). Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science* 296, 2395–2398.
- Nagel, G., Brauner, M., Liewald, J.F., Adeishvili, N., Bamberg, E., and Gottschalk, A. (2005). Light activation of channelrhodopsin-2 in excitable cells of *Caenorhabditis elegans* triggers rapid behavioral responses. *Curr. Biol.* 15, 2279–2284.
- Oh, E., Maejima, T., Liu, C., Deneris, E., and Herlitze, S. (2010). Substitution of 5-HT_{1A} receptor signaling by a light-activated G protein-coupled receptor. *J. Biol. Chem.* 285, 30825–30836.
- Pittolo, S., Gómez-Santacana, X., Eckelt, K., Rovira, X., Dalton, J., Goudet, C., Pin, J.P., Llobet, A., Giraldo, J., Llebaria, A., and Gorostiza, P. (2014). An allosteric modulator to control endogenous G protein-coupled receptors with light. *Nat. Chem. Biol.* 10, 813–815.
- Reiner, A., and Isacoff, E.Y. (2013). The Brain Prize 2013: The optogenetics revolution. *Trends Neurosci.* 36, 557–560.
- Reiner, A., and Isacoff, E.Y. (2014a). Tethered ligands reveal glutamate receptor desensitization depends on subunit occupancy. *Nat. Chem. Biol.* 10, 273–280.
- Reiner, A., and Isacoff, E.Y. (2014b). Photoswitching of cell surface receptors using tethered ligands. *Methods Mol. Biol.* 1148, 45–68.
- Reiner, A., Levitz, J., and Isacoff, E.Y. (2015). Controlling ionotropic and metabotropic glutamate receptors with light: principles and potential. *Curr. Opin. Pharmacol.* 20, 135–143.
- Reiner, A., and Levitz, J. (2018). Glutamatergic signaling in the central nervous system: Ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Neuron* 98, 1080–1089.
- Rullo, A., Reiner, A., Reiter, A., Trauner, D., Isacoff, E.Y., and Woolley, G.A. (2014). Long wavelength optical control of glutamate receptor ion channels using a tetra-ortho-substituted azobenzene derivative. *Chem. Commun.* 50, 14613–14615.
- Sandoz, G., and Levitz, J. (2013). Optogenetic techniques for the study of native potassium channels. *Front. Mol. Neurosci.* 6, 6.
- Schwenk, J., Harmel, N., Brechet, A., Zolles, G., Berkefeld, H., Mller, C.S., Bildl, W., Baehrens, D., Hber, B., Kulik, A., et al. (2012). High-resolution proteomics unravel architecture and molecular diversity of native AMPA receptor complexes. *Neuron* 74, 621–633.
- Sinnen, B.L., Bowen, A.B., Forte, J.S., Hiester, B.G., Crosby, K.C., Gibson, E.S., Dell'Acqua, M.L., and Kennedy, M.J. (2017). Optogenetic control of synaptic composition and function. *Neuron* 93, 646–660.
- Spoida, K., Masseck, O.A., Deneris, E.S., and Herlitze, S. (2014). Gq/5-HT_{2c} receptor signals activate a local GABAergic inhibitory feedback circuit to modulate serotonergic firing and anxiety in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 6479–6484.
- Szobota, S., Gorostiza, P., Del Bene, F., Wyart, C., Fortin, D.L., Kolstad, K.D., Tulyathan, O., Volgraf, M., Numano, R., Aaron, H.L., et al. (2007). Remote control of neuronal activity with a light-gated glutamate receptor. *Neuron* 54, 535–545.
- Tochitsky, I., Banghart, M.R., Mourot, A., Yao, J.Z., Gaub, B., Kramer, R.H., and Trauner, D. (2012). Optochemical control of genetically engineered neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Nat. Chem.* 4, 105–111.
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K., Hansen, K.B., Yuan, H., Myers, S.J., and Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol. Rev.* 62, 405–496.
- van Bergeijk, P., Adrian, M., Hoogenraad, C.C., and Kaptein, L.C. (2015). Optogenetic control of organelle transport and positioning. *Nature* 518, 111–114.
- Volgraf, M., Gorostiza, P., Numano, R., Kramer, R.H., Isacoff, E.Y., and Trauner, D. (2006). Allosteric control of an ionotropic glutamate receptor with an optical switch. *Nat. Chem. Biol.* 2, 47–52.
- Wietek, J., Rodriguez-Rozada, S., Tutas, J., Tenedini, F., Grimm, C., Oertner, T.G., Soba, P., Hegemann, P., and Wiegert, J.S. (2017). Anion-conducting channelrhodopsins with tuned spectra and modified kinetics engineered for optogenetic manipulation of behavior. *Sci. Rep.* 7, 14957.
- Wiegert, J.S., Mahn, M., Prigge, M., Printz, Y., and Yizhar, O. (2017). Silencing neurons: Tools, applications, and experimental constraints. *Neuron* 95, 504–529.
- Wyart, C., Del Bene, F., Warp, E., Scott, E.K., Trauner, D., Baier, H., and Isacoff, E.Y. (2009). Optogenetic dissection of a behavioural module in the vertebrate spinal cord. *Nature* 461, 407–410.
- Zemelman, B.V., and Miesenböck, G. (2001). Genetic schemes and schemata in neurophysiology. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 409–414.
- Zemelman, B.V., Nesnas, N., Lee, G.A., and Miesenböck, G. (2003). Photochemical gating of heterologous ion channels: remote control over genetically designated populations of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 1352–1357.

Glossary

5-HT_{1A} receptor	serotonin (5-hydroxytryptamine) receptor 1A (G _i -coupled GPCR)
AMPA receptors	iGluR subfamily, named after their agonist α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
azobenzene	a chemical group, which is often used as a photoswitch since it undergoes a light-induced <i>trans-cis</i> / <i>cis-trans</i> isomerization
BGAG photoswitch	benzylguanine-azobenzene-glutamate photoswitch for the optical control of iGluRs (for attachment to SNAP tags)

GABA_A receptor	γ -aminobutyric acid receptor A (ligand-gated chloride channel)	mGluR	metabotropic glutamate receptor (GPCR)
GIRK channels	G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels	NMDA receptors	iGluR subfamily, named after their agonist <i>N</i> -methyl-D-aspartate
GluK2	kainate receptor subunit 2 (formerly iGluR6)	P2X receptors	ionotropic purinergic receptors (ATP-gated cation channels)
GluNx	NMDA receptor subunits	SNAP/CLIP tags	protein tags, which react with <i>O</i> ⁶ -benzylguanine derivatives (SNAP) and <i>O</i> ² -benzylcytosine derivatives (CLIP), respectively, and which can be used for covalent attachment of dyes or photoswitches
GPCR	G protein-coupled receptor	TRP channels	<i>transient receptor potential channels</i> , a class of cation channels, some of which can be activated by ligands
iGluR	ionotropic glutamate receptor (ligand-gated ion channel)		
LOV domains	<i>light-oxygen-voltage-sensing</i> domains, a family of flavin-containing protein domains, which change their conformation upon illumination		
MAG photoswitch	<u>m</u> aleimide- <u>a</u> zobenzene-glutamate photoswitch for the optical control of iGluRs (for attachment to cysteine residues)		

Bionotes



Andreas Reiner

Fakultät für Biologie und Biotechnologie,
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum
E-Mail: andreas.reiner@rub.de

Andreas Reiner is Juniorprofessor and leads the research group “Cellular Neurobiology” at the Ruhr-University Bochum, Germany. He studied Biochemistry at the University of Bayreuth, Germany and obtained his PhD working with Thomas Kiefhaber at the Biozentrum Basel, Switzerland. After a research stay at the Technical University Munich, he joined the lab of Ehud Y. Isacoff at the University of California Berkeley, where he started studying neuronal glutamate receptors using optochemical approaches. In 2015 he was awarded with a stipend from the NRW Rückkehrerprogramm. His research focus is on using and developing optical approaches to address novel mechanistic and physiological aspects of glutamate receptor function.

Übersichtsartikel

Uta Noppeney*, Samuel A. Jones, Tim Rohe und Ambra Ferrari

Schauen Sie, was Sie hören – Wie das Gehirn mit allen seinen Sinnen die Welt wahrnimmt

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0066>

Zusammenfassung: Unsere Sinne werden fortwährend mit den unterschiedlichsten Signalen bombardiert. Um dieses Sinneschaos zu verstehen, muss das Gehirn Sinnesreize integrieren, wenn sie von einer Quelle kommen, aber separate verarbeiten, wenn sie von unterschiedlichen Quellen kommen. Somit beruht multisensorische Wahrnehmung entscheidend auf dem Erfassen der kausalen Struktur, die die Sinnesreize erzeugt hat. Verhaltensstudien legen nahe, dass das Gehirn zwischen Integration und Segregation wie von normativen Modellen der Bayesianischen kausalen Inferenz vorhergesagt abwägt. Neueste funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) und Elektroenzephalographie (EEG) Studien zeigten, dass das Gehirn Bayesianische kausale Inferenz durchführt, indem es mehrere Wahrnehmungsschätzwerte dynamisch auf verschiedenen Ebenen der corticalen Hierarchie der Sinnesverarbeitung enkodiert. Erst an der Spitze der Hierarchie in anterioren parietalen Arealen formt das Gehirn Wahrnehmungsschätzwerte, die die Ungewissheit des Beobachters über die kausale Struktur der Umgebung berücksichtigt, wie von Modellen der Bayesianischen kausalen Inferenz vorhergesagt.

Schlüsselwörter: Wahrnehmung, multisensorische Wahrnehmung, multisensorische Integration, audiovisuell, Bayesianisch, Computermodell, Modellierung, perzeptuelle Inferenz, Bindungsproblem, Kausale Inferenz

*Corresponding authors **Uta Noppeney**, Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre, University of Birmingham, UK, E-Mail: U.Noppeney@bham.ac.uk

Samuel A. Jones, Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre, University of Birmingham, UK, E-Mail: saj409@student.bham.ac.uk

Tim Rohe, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Germany, E-Mail: Tim.Rohe@med.uni-tuebingen.de

Ambra Ferrari, Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre, University of Birmingham, UK, E-Mail: axf548@student.bham.ac.uk

Herausforderungen in der multi-sensorischen Wahrnehmung

Im alltäglichen Leben werden unsere Sinne fortwährend mit den unterschiedlichsten Signalen bombardiert: Das Motorengeräusch eines Lastwagens, ein funkelnendes Motorrad, das mit hoher Geschwindigkeit an uns vorbeibraust, der Geruch von Rauch und Abgasen und der Anblick von anderen Fußgängern. Wie überträgt das menschliche Gehirn diese Kakophonie der Sinne in eine wahrheitsgetreue Repräsentation der Welt? Den plötzlich auftauchenden Lastwagen als sprechend und glänzend und Ihren Begleiter als tosend und stinkend wahrzunehmen, könnte katastrophale Folgen haben! Dies verdeutlicht, dass multisensorische Integration und Segregation essenziell für unsere täglichen Interaktionen sind.

Die Integration von Informationen erhöht die Salienz sensorischer Signale und ermöglicht uns dadurch, auf wichtige Ereignisse schneller und gezielter zu reagieren. Beispielsweise können wir schneller auf den Bürgersteig zurückspringen, um nicht von einem herannahenden Lastwagen erfasst zu werden (Diederich und Colonius, 2004; Frassinetti et al., 2002; Gillmeister und Eimer, 2007; Noesselt et al., 2008). Ferner ermöglicht die Kombination von komplementärer (zum Beispiel die Erkennung eines Objektes, indem man es von vorne betrachtet und an der Hinterseite berührt) oder redundanter Information (zum Beispiel die Lokalisierung eines Objektes mittels Seh- und Hörvermögens) über die Sinne hinweg eine robustere und präzisere Wahrnehmung (Ernst und Bühlhoff, 2004).

Eine einflussreiche Theorie in den Neurowissenschaften besagt, dass das Gehirn ein probabilistisches generatives Modell der sensorischen Inputs bildet, welches in der Wahrnehmung als Inferenz invertiert (d. h. umgekehrt vollzogen) wird (Kersten et al., 2004; Kersten und Yuille, 2003; Knill und Pouget, 2004). Die Bayesianische Theorie formuliert, wie der Beobachter unsichere Informationen miteinander kombinieren muss, um eine möglichst präzise Repräsentation von der Welt zu erhalten.

In der multisensorischen Wahrnehmung muss das Gehirn zwei grundlegende Herausforderungen lösen. Zum

einen stellt sich das Problem der sogenannten 'kausalen Inferenz' oder das 'Bindungsproblem'. Das Gehirn muss entscheiden, ob Signale von einer gemeinsamen Ursache stammen und in der Wahrnehmung integriert werden sollen (Shams und Beierholm, 2010). Zum anderen, sollte das Gehirn Signale, die von einer Quelle stammen, entsprechend ihren Verlässlichkeiten oder Präzisionen kombinieren, um so die genaueste (d. h. die am geringsten variable) Repräsentation der Umgebung zu bilden (Alais und Burr, 2004; Ernst und Banks, 2002). Das Bayesianische kausale Inferenz-Modell löst diese beiden Herausforderungen, indem es explizit die potenziellen kausalen Strukturen (z. B. ob die Signale von einer oder von mehreren Quellen stammen) unserer Welt modelliert (Körding et al., 2007; siehe auch Deroy et al., 2016; Rohe und Noppeney, 2015a, 2015b; Shams und Beierholm, 2010; Wozny et al., 2010).

Nehmen wir ein einfaches Beispiel: Stellen Sie sich vor, Sie sind ein begeisterter Ornithologe, der in der Morgendämmerung im Wald umherstreift, um die besten Fotos und Gesangsaufzeichnungen von Vögeln zu machen. Plötzlich entdecken Sie auf einem Ast ein kleines Rotkehlchen und hören gleichzeitig im Gebüsch ein Rotkehlchen zwitschern. Wie richten Sie nun Ihre Kamera und Ihr Mikrofon aus? Sollen Sie die Information Ihres Seh- und Hörvermögens miteinander kombinieren, um eine genauere Abschätzung des Aufenthaltsortes des Vogels zu erhalten? Oder sollen Sie allein die Information Ihres Sehvermögens nutzen, um die Kamera zu platzieren und dementsprechend allein die Ihres Hörvermögens, um Ihr Mikrofon anzubringen? Die Antwort auf diese Frage ist abhängig von der zugrunde liegenden kausalen Struktur der Welt. Es existieren zwei Hypothesen oder potenzielle kausale Strukturen:

Im ersten Szenario handelt es sich bei dem Vogel, den Sie auf dem Ast sitzen sehen, um denselben Vogel, den Sie im Busch zwitschern hören. In diesem Falle einer 'gemeinsamen Signalquelle' sollten Sie die Signale des Seh- und Hörvermögens miteinander kombinieren. Dieses Szenario folgt demnach dem klassischen Modell der 'obligatorischen Integration', welches das multisensorische Forschungsfeld über die letzten zwei Jahrzehnte hinweg dominiert hat (Alais und Burr, 2004; Ernst und Banks, 2002; Hillis et al., 2004). Wie durch das Modell der *Maximum Likelihood Estimation* (MLE) beschrieben wird, erhält ein Beobachter in diesem Falle den präzisesten Schätzwert für den Ort des Rotkehlchens, indem er die Signale gewichtet nach ihrer relativen Verlässlichkeit (i. e. Inverse von Varianz des Signals) integriert. Beispielsweise würden Sie einem schwachen, unverlässlichen visuellen Signal in der Dämmerung eine geringere Bedeutung beimessen als

einem deutlichen visuellen Signal bei Tageslicht. Gemäß der Prinzipien der MLE-Integration sollte multisensorische Integration zu einer verlässlicheren oder präziseren Wahrnehmung führen. Diese multisensorische Varianzreduktion relativ zu der am geringsten variablen unisensorischen Wahrnehmung ist mit dem Faktor 2 am größten, wenn die Varianzen der beiden unisensorischen Signale gleich sind. Tatsächlich zeigten psychophysische Studien, dass der menschliche Beobachter Signale, welche von einer gemeinsamen Quelle ausgehen, ungefähr wie vom MLE Modell vorhergesagt integriert (Alais und Burr, 2004; Bresciani et al., 2006; Ernst und Banks, 2002; Hillis et al., 2004; Jacobs, 1999; Knill und Saunders, 2003). Dennoch ist die Evidenz nicht eindeutig. Zunehmend weisen Studien auch auf Situationen hin, in denen der menschliche Beobachter eine geringere multisensorische Varianzreduktion erreicht, als vom MLE-Modell vorhergesagt wird (Battaglia et al., 2011; Bentvelzen et al., 2009). Gleichfalls gewichten Beobachter eine Sinnesmodalität stärker als erwartet nach dem MLE-Modell (Battaglia et al., 2003; Burr et al., 2009; Butler et al., 2010; Rosas et al., 2005). Im letzteren Fall ist die Gewichtung der Sinnessignale nicht adäquat für spezielle experimentelle Situationen, sondern entspricht einer Gewichtung, die für die meisten Alltagssituationen dienlich ist (Battaglia et al., 2003).

Im zweiten Szenario gibt es zwei Vögel, einen, den Sie auf dem Ast sehen und einen, den Sie im Gebüsch zwitschern hören. In diesem Falle von 'mehreren unabhängigen Ursachen' oder 'vollständiger Segregation' wäre es nachteilig, die visuellen und auditorischen Signale zu integrieren. Stattdessen sollten Sie allein die auditorische Information nutzen, um Ihr Mikrofon auszurichten und die visuelle, um Ihre Kamera korrekt zu platzieren.

Das Gehirn muss nun aktiv von verschiedenen multisensorischen Korrespondenzen ableiten, wie wahrscheinlich die beiden Szenarien (d. h. eine oder zwei Signalquellen) als kausale Strukturen der Sinnesreize sind. Wichtige multisensorische Korrespondenzen sind beispielsweise die zeitliche Koinzidenz oder Korrelation der Sinnessignale (Lee & Noppeney, 2011a; Lewis und Noppeney, 2010; Magnotti et al., 2013; Maier et al., 2011; Munhall et al., 1996; Noesselt et al., 2007; Parise und Ernst, 2016; Parise et al., 2012; van Wassenhove et al., 2007), oder ihre räumliche Kollokation (Lewald und Guski, 2003; Slutsky und Recanzone, 2011; Spence, 2013). Aber auch andere höher geordnete statistische oder erlernte Korrespondenzen von Reizen wie ihre semantische (Adam und Noppeney, 2010; Bishop und Miller, 2011; Kanaya und Yokosawa, 2011; Lee und Noppeney, 2011b; Noppeney et al., 2010) oder metaphorische (Sadaghiani et al., 2009; Parise und Spence, 2009) Kongruenz sind hilfreich, um zu entscheiden, ob

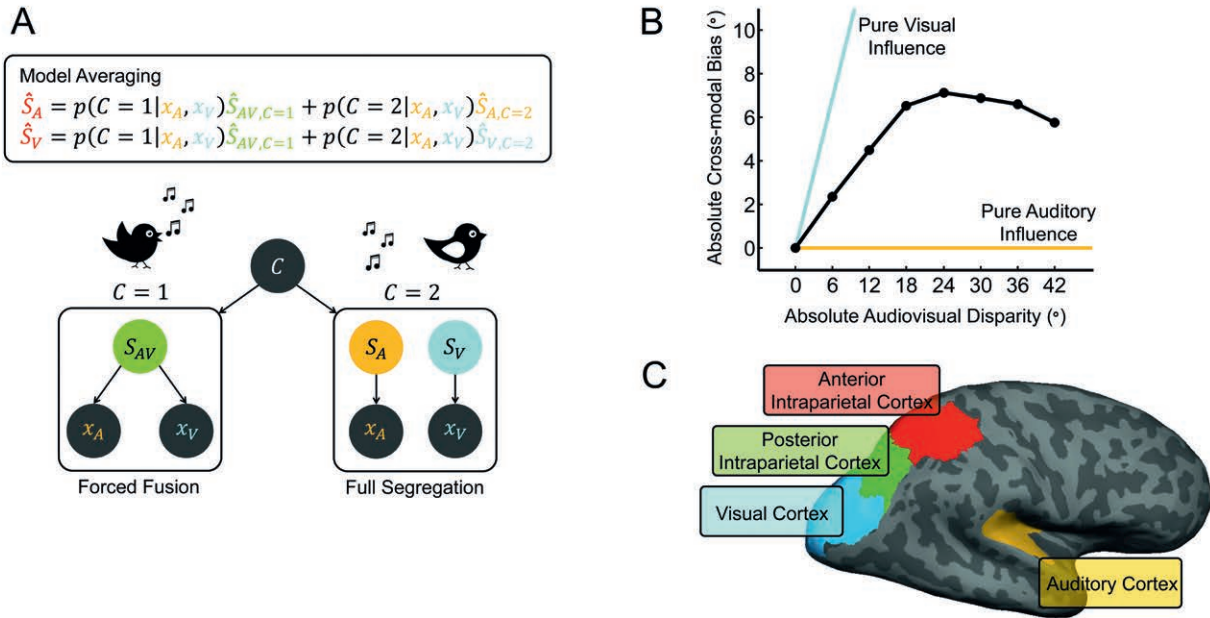


Abb. 1: A. Das Bayesianische kausale Inferenz Modell: Das generative Modell der Bayesianischen kausalen Inferenz modelliert explizit, ob die 'der gesehene Vogel' und das 'Zwitschern' auf einer gemeinsamen ($C=1$) oder zweier unabhängigen ($C=2$) Ursachen beruhen (Körding et al., 2007). Im Falle einer gemeinsamen Ursache wird ein einziger 'wahrer' audio-visueller Ort (S_{AV}) von einer 'prior' räumlichen Verteilung gewählt. Im Falle zweier unabhängiger Ursachen werden der 'wahre' auditorische (S_A) und der 'wahre' visuelle (S_V) Ort unabhängig voneinander von einer 'prior' räumlichen Verteilung gewählt. Schließlich werden unabhängige auditorische und visuelle Störsignale oder Rauschen eingeführt, um auditorische (x_A) und visuelle (x_V) Inputs zu generieren. **B.** Der visuelle 'bias' in der Wahrnehmung des Ortes eines Tones ist dargestellt als Funktion des räumlichen Abstands der auditorischen und visuellen Quellen voneinander. Wie von dem Bayesianischen kausalen Inferenz Modell vorhergesagt, integriert der Beobachter die geschätzten Orte der auditorischen und visuellen Quelle gewichtet proportional zu deren räumlichen Verlässlichkeiten. Dadurch, dass das visuelle Signal für räumliche Lokalisierung verlässlicher ist als das auditorische Signal, wird der Ort der auditorischen Quelle näher bei der visuellen Quelle wahrgenommen, i. e. eine sogenannter visuell induzierter Bias in der auditorischen Raumwahrnehmung. Dieser visuelle Bias nimmt zunächst zu, dann aber für größere räumliche Abstände zwischen der auditorischen und visuellen Quelle wieder ab. Mit anderen Worten audiovisuelle Interaktionen und Biases verringern sich, wenn es unwahrscheinlich ist, dass auditorische und visuelle Signale von einer einzigen Quelle stammen (Rohe und Noppeney, 2015b). **C.** Die Bayesianische kausale Inferenz innerhalb der corticalen Hierarchie. Primäre auditorische Areale enkodieren den Ort des Tones, primär visuelle Areale den Ort des Blitzes. Entsprechend dem Prinzip der obligatorischen Integration integriert der posteriore intraparietale Cortex sensorische Signale proportional zu ihrer Verlässlichkeit. Der anteriore sulcus intraparietalis berechnet schließlich die auditorischen und visuellen Orte gemäß Bayesianischer kausaler Inferenz. Mit anderen Worten anteriore parietale Areale integrieren Signale, wenn sie wahrscheinlich von einer Quelle kommen, aber segregieren sie, wenn sie eher von zwei Quellen kommen (Rohe und Noppeney, 2015a). Nur an der Spitze der Verarbeitungshierarchie berücksichtigt das Gehirn somit seine Ungewissheit über die kausale Struktur, wie beispielsweise die Anzahl der Quellen, in seinen Berechnungen.

auditorische und visuelle Signale von derselben Quelle oder Ereignis stammen. Dennoch bleibt eine gewisse Ungewissheit über die kausale Struktur der Welt bestehen. Um dieser kausalen Ungewissheit gerecht zu werden, berechnet das Gehirn einen letztendlichen Schätzwert, indem es die Schätzwerte, die für die verschiedenen kausalen Strukturen (oder Szenarien) berechnet wurden, kombiniert (siehe im Detail: Wozny et al., 2010). Gemäß der Berechnungsstrategie namens 'Model Averaging' sollte das Gehirn beispielsweise die Ausrichtung des Mikrofons berechnen, indem es die räumlichen Schätzwerte, die für die Szenarien einer gemeinsamen (i. e. Modell der 'obligatorischen Integration') und zweier unabhängiger

Ursachen (i. e. Modell der 'vollständigen Segregation') ermittelt wurden, gewichtet nach ihren posterioren Wahrscheinlichkeiten kombiniert (Körding et al., 2007).

Zunehmend legen Studien nahe, dass der menschliche Beobachter zwischen sensorischer Integration und Segregation abwägt wie qualitativ von dem Bayesianischen Modell der kausalen Inferenz vorhergesagt (Beierholm et al., 2009; Bertelson und Radeau, 1981; Landy et al., 1995; Roach et al., 2006; Shams und Beierholm, 2010; Wallace et al., 2004). In Laborexperimenten wurde dies primär für räumliche Lokalisation (Körding et al., 2007; Rohe und Noppeney, 2015a, 2015b; Wozny et al., 2010) und Spracherkennungsaufgaben (Magnotti und Beauchamp, 2017;

Magnotti et al., 2013) gezeigt. Bei räumlichen Lokalisierungsexperimenten werden dem Beobachter auditorische (z. B. ein kurzer Ton) und visuelle Signale (z. B. ein Blitz) gleichzeitig entweder an demselben oder an unterschiedlichen Orten präsentiert. Bei jedem Durchlauf muss der Beobachter den Ort des Blitzes und/oder den des Tones bestimmen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Beobachter einen Ton, der synchron aber an einem anderen Ort als der Blitz präsentiert wird, fehllokalisiert. In Abhängigkeit von den auditorischen und visuellen Verlässlichkeiten nimmt er den Ton näher beim Blitz und umgekehrt den Blitz näher beim Ton wahr. Wie vom Bayesianischen Modell der kausalen Inferenz vorhergesagt sind diese systematischen räumlichen Fehllokalisationen (sogenannte ‘crossmodale biases’) besonders ausgeprägt, wenn die auditorischen und visuellen Signale nahe beieinander sind. Sie vermindern sich mit zunehmendem audiovisuellen Abstand, bei dem es unwahrscheinlich ist, dass auditorische und visuelle Signale von einer gemeinsamen Quelle stammen (Körding et al., 2007; Rohe und Noppeney, 2015a, 2015b; Wozny et al., 2010).

Die Einflüsse eines visuellen Reizes auf die räumliche Wahrnehmung eines synchronen aber räumlich versetzten Geräusches sind auch die Grundlage für den Ventriquoist- oder auch Bauchredner-Effekt (Bertelson und Radeau, 1981; Bonath et al., 2007; Driver, 1996). Dieser beschreibt eine Wahrnehmungssillusion, die bereits in der Antike für religiöse Zwecke und später zu Unterhaltungszwecken auf Jahrmärkten genutzt wurde (Vox, 1981). Um die Illusion des Bauchredens zu erzeugen, spricht der Puppenspieler ohne seine Lippen zu bewegen. Gleichzeitig positioniert er die Puppe in der Nähe seines Gesichtes und bewegt die Lippen der Puppe synchron zu seinem eigenen Sprechen. Infolge der zeitlichen Korrelation zwischen dem auditorischen (i. e. Sprechsignal des Puppenspielers) und dem visuellen (i. e. Gesichtsbewegungen der Puppe) Signal schließt der Beobachter, dass die beiden Sinnessignale von einer gemeinsamen Ursache stammen, und integriert sie proportional zu ihren auditorischen und visuellen Verlässlichkeiten in eine kohärente Wahrnehmung. Da der Sehsinn präzisere räumliche Informationen liefert als der Hörsinn, fehllokalisiert der Betrachter das Sprechsignal des Puppenspielers und ordnet es der Puppe zu (Alais und Burr, 2004). Somit entsteht die Bauchredner-Illusion dadurch, dass das Gehirn Seh- und Hörsignale gemäß den Prinzipien der Bayesianischen kausalen Inferenz fälschlicherweise integriert, obwohl sie eigentlich von zwei verschiedenen Quellen kommen (siehe Exkurs 1 Box1 für Illusionen in der multisensorischen Wahrnehmung).

Multisensorische Interaktionen sind ubiquitär im Neocortex

Traditionell wurde angenommen, dass multisensorische Integration erst in höher geordneten Assoziationsarealen wie dem parietalen oder präfrontalen Cortex stattfindet (Avillac et al., 2007; Barraclough et al., 2005; Beauchamp et al., 2004; Calvert et al., 2000; Driver und Noesselt, 2008; Ghazanfar et al., 2008; Macaluso et al., 2003; Miller und D’Esposito, 2005; Sadaghiani et al., 2009; Schroeder und Foxe, 2002; Stevenson und James, 2009). Über die letzten beiden Jahrzehnte zeigte jedoch die Neuroimaging-Forschung am Menschen (Foxe et al., 2002; Lee und Noppeney, 2011a, 2014; Lehmann et al., 2006; Martuzzi et al., 2007; Molholm et al., 2002; Noesselt et al., 2007; Werner und Noppeney, 2010a), die Neurophysiologie an nicht-menschlichen Primaten oder Nagern (Atilgan et al., 2018; Bieler et al., 2017; Bizley et al., 2006; Bizley und King, 2009; Foxe und Schroeder, 2005; Ghazanfar et al., 2005; Ibrahim et al., 2016; Iurilli et al., 2012; Lakatos et al., 2007; Schroeder und Foxe, 2002; Kayser und Logothetis, 2007) und die Neuroanatomie (Falchier et al., 2002; Rockland und Ojima, 2003; Schroeder et al., 2003), dass multisensorische Integration bereits in frühen und sogar primär sensorischen Arealen stattfindet und dann progressiv entlang der corticalen Hierarchie zunimmt. Provokativ wurde sogar behauptet, dass ‘der gesamte Neocortex multisensorisch sei’ (Ghazanfar und Schroeder, 2006).

Zahlreiche fMRI – und EEG – Studien am Menschen zeigten, dass multisensorische Interaktionen in primär sensorischen Bereichen und in frühen Verarbeitungsstadien stattfinden und teilweise 100 ms nach dem Stimulus und sogar früher beobachtet werden können (Besle et al., 2008; Foxe et al., 2000; Molholm et al., 2002; Molholm et al., 2004). Gleichermaßen zeigten neurophysiologische Untersuchungen an nicht-humanen Primaten (Kayser et al., 2008, 2010; Lakatos et al., 2009; Schroeder und Foxe, 2005) oder Nagern (Atilgan et al., 2018; Bieler et al., 2017; Bizley und King, 2009; Bizley et al., 2007), dass die Antwort auf den präferierten (i. e. auditorischen) Stimulus im auditiven Cortex, durch einen synchronen Stimulus einer nicht-präferierten Sinnesmodalität (e. g. visuell) verstärkt oder auch unterdrückt werden kann. Diese frühen multisensorischen Interaktionen können auf Top-Down Einflüssen von höheren temporalen oder parietalen Cortices beruhen (Seltzer und Pandya, 1994) oder durch thalamo-corticale Mechanismen (zum Beispiel Pulvinar) oder direkte Verbindungen zwischen sensorischen Cortices (Mussacchia et al., 2014; Schroeder et al., 2003) vermittelt werden. In der Tat konnten neuroanatomische Tracer-Stu-

dien an nicht-menschlichen Primaten (Falchier et al., 2002; Rockland und Ojima, 2003) und Nagern (Bizley et al., 2007; Budinger et al., 2006; Campi et al., 2009; Ibrahim et al., 2016) direkte Verbindungen zwischen frühen oder sogar primären auditorischen und visuellen Arealen zeigen.

Die Allgegenwärtigkeit des multisensorischen Zusammenspiels auf allen Ebenen der corticalen Verarbeitung stellt das traditionelle, hierarchische Modell der späten Integration in Frage. Die vielseitigen multisensorischen Interaktionen in thalamo-corticalen, cortico-corticalen und höhergeordneten Assoziationscortices stattfindet (Musacchia und Schroeder, 2009; Schroeder et al., 2003) erfordern nun die genauere Charakterisierung ihrer funktionellen Eigenschaften und Verhaltensrelevanz.

Bisherige Studien haben in frühen sensorischen Cortices multisensorische Einflüsse beschrieben, in denen ein nicht-präferierter Reiz nicht nur die Antwort auf einen präferierten Reiz modulieren, sondern auch selbst eine Antwort auslösen kann (Atilgan et al., 2018; Bieler et al., 2017; Bizley und King, 2009; Bizley et al., 2007; Kayser et al., 2008; Lakatos et al., 2009; Meijer et al., 2017; Meredith und Allman, 2015). Sowohl Neuroimaging-Studien am Menschen (Leitão et al., 2012; Werner und Noppeney, 2011) als auch elektrophysiologische Untersuchungen an Nagern (Ibrahim et al., 2016; Iurilli et al., 2012) zeigten, dass nicht-präferierte Reize eine Deaktivierung oder synaptische Inhibition in sensorischen Cortices auslösen. Beispielsweise riefen visuelle Stimuli eine negative BOLD-Antwort in auditorischen Cortices hervor, während auditorische Stimuli synaptische Inhibition und fMRI-Deaktivierungen in visuellen Cortices erzeugten (Ibrahim et al., 2016; Iurilli et al., 2012; Leitão et al., 2012). Jedoch ruft ein Stimulus einer nicht-präferierten sensorischen Modalität nicht unbedingt eine verlässliche Antwort alleine hervor. In vielen Fällen moduliert er die Antwort auf einen Stimulus einer präferierten sensorischen Modalität. So moduliert ein synchroner visueller Input zum Beispiel die Antwort auf einen auditorischen Stimulus im primären und sekundären auditorischen Cortex (Kayser et al., 2010). Lakatos und Kollegen postulierten, dass diese modulatorischen Interaktionen auf Mechanismen des ‘Phase Resetting’ von Theta-Oszillationen beruhen (Lakatos et al., 2009; für relevante Forschung in Nagern siehe auch Sieben et al., 2012).

Da in unserer natürlichen Umgebung das visuelle Signal dem auditorischen oft vorangeht (z. B. artikulatorische Gesichtsbewegungen), kann dieses die auditorisch-induzierte Aktivität beeinflussen, indem es die Phase der neuronalen Oszillationen im auditorischen Cortex zurücksetzt (Lakatos et al., 2009; Schroeder et al., 2008). Dies könnte einen bedeutsamen Mechanismus darstellen,

durch welchen die Salienz von multisensorischen Ereignissen erhöht und deren Wahrnehmung erleichtert wird. Für zeitsensitive Mechanismen sprechen jüngste neurophysiologische (Kayser et al., 2010) und fMRI-Studien (Lewis und Noppeney, 2010; Werner und Noppeney, 2011), in denen audio-visuelle Interaktionen im Heschl’s Gyrus und dem Planum temporale von der temporalen Koinzidenz oder Korrelationen der auditorischen and visuellen Signale beeinflusst werden. Diese multisensorisch verstärkte Antwort in primär sensorischen Cortices wurde dann entsprechend ihrer Aufgabenrelevanz an höher geordnete Assoziationscortices weitergeleitet, beispielsweise an den ventralen temporalen Cortex zur Objekterkennung oder an hMT/V5 zur Bewegungswahrnehmung. Dies weist darauf hin, dass Integrationseffekte in frühen sensorischen Arealen höher geordnete Verarbeitungsprozesse und dadurch letztendlich das Verhalten beeinflussen (Lewis und Noppeney, 2010).

Höher geordnete Assoziationsareale wie der sulcus temporalis superior oder der parietale Cortex zeichnen sich durch größere zeitliche Integrationsfenster aus, so dass multisensorische Interaktionen geringer von der Synchronizität der sensorischen Inputs abhängen (Werner und Noppeney, 2011). Stattdessen integrieren diese Areale sensorische Signale in Repräsentationen (zum Beispiel Raum, Objekt, Sprache etc.), die wichtig für die jeweilige Aufgabe des Beobachters sind. In diesem Sinne präzisieren die Aktivierungsprofile in STS und IPS, ob der menschliche Beobachter durch multisensorische Integration seine Leistung verbessern kann: Je superadditiver die multisensorische Integration im sulcus temporalis superior, desto ausgeprägter verbesserte sich die Objektkategorisierungsleistung des Beobachters durch audiovisuelle Integration (Werner und Noppeney, 2010a, 2010b).

Selbst wenn sensorische Signale aufgrund ihrer Inkongruenz nicht in eine einheitliche Wahrnehmung integriert werden, so können sie doch auf der Ebene der Entscheidungsfindung interagieren. Zahlreiche Studien haben diese multisensorischen Interferenz-Effekte in Paradigmen der selektiven intersensorischen Aufmerksamkeit untersucht, in denen Versuchspersonen zwischen visuellen Reizen – beispielsweise den geschriebenen Wörtern ‘links’ oder ‘rechts’ unterscheiden müssen, während sie einen synchron präsentierten auditorischen Reiz (z. B. das gesprochene Wort ‘links’ oder ‘rechts’) ignorieren sollen. Die Versuchspersonen sind langsamer and machen häufiger Fehler, wenn der auditorische Reiz inkongruent zum visuellen Reiz ist (Noppeney et al., 2008) und vice versa (Krugliak und Noppeney, 2015; Marks, 1987). Wir konnten vor einigen Jahren in einer fMRI – Studie zeigen, dass der präfrontale Cortex – wie von einem Bayesianischen

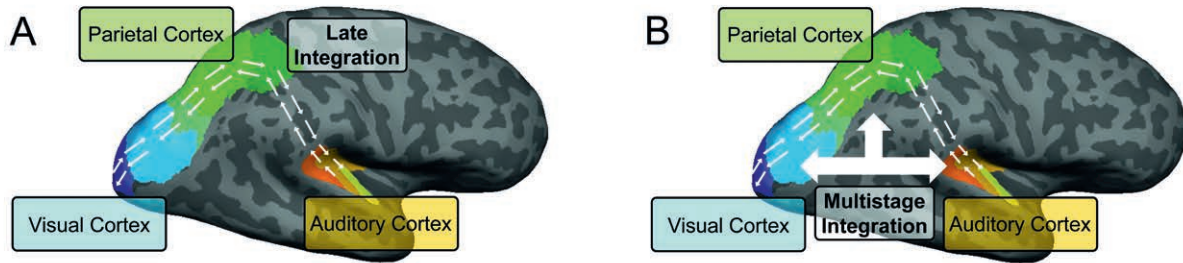


Abb. 2: Späte und mehrstufige Integrationsmodelle. Klassische Modelle nehmen an, dass multisensorische Integration in späten Phasen der Informationsverarbeitung in Assoziationsarealen stattfindet. Wir schlagen ein neues Modell vor, in dem unterschiedliche Arten von Informationen, die von den sensorischen Inputs abstrahiert wurden, auf verschiedenen Ebenen der corticalen Verarbeitungshierarchie integriert werden.

Kompatibilitätsmodell vorhergesagt – sensorische Informationen über die auditorischen und visuellen Stimuli akkumuliert bis ein Schwellenwert für eine Entscheidung erreicht und eine Antwort hervorgerufen wird (Noppeney et al., 2010). Ferner reagierte der präfrontale Cortex auf kongruente audiovisuelle Signale mit einer schwächeren Antwort als auf unisensorische Signale, was durch eine erleichterte und raschere Entscheidungsfindung erklärt werden kann (Sugihara et al., 2006; Werner und Noppeney, 2010a). Interessanterweise wurden die suppressiven Interaktionen vermehrt im Grenzbereich zwischen auditorisch und visuell dominanten Bereichen gefunden (Wallace et al., 2004). Dies konvergiert mit Studien an Nagern, die multisensorische Interaktionen überwiegend in den Transitionszonen zwischen sensorisch-dominanten Cortices zeigten.

Zusammengefasst zeigen diese Forschungsergebnisse, dass multisensorische Integration ein vielschichtiger Prozess ist, der sich auf mehreren Ebenen entlang der corticalen Hierarchie vollzieht. Während einige sensorische Interaktionen bereits früh und sogar in primären sensorischen Arealen beginnen, werden andere Informationen erst auf höheren corticalen Ebenen integriert. Möglicherweise dienen multisensorische Interaktionen in frühen sensorischen Arealen dazu, die Salienz von multisensorischen Ereignissen zu verstärken. Dies beeinflusst die repräsentationellen Integrationsprozesse und Prozesse der Entscheidungsfindung auf höheren Ebenen der corticalen Hierarchie (Werner und Noppeney, 2010a).

Wie das Gehirn kausale Inferenz und Verlässlichkeits-abhängige Integration vollzieht

Zu Beginn unseres Artikels erörterten wir, dass das menschliche Gehirn zwei entscheidende Herausforderungen in der multisensorischen Welt lösen muss. Zum einen muss es Signale, die von einer gemeinsamen Ursache ausgehen, identifizieren und integrieren, während es Signale von unterschiedlichen Ereignissen segregieren muss. Zum anderen müssen Signale, die von einer gemeinsamen Ursache ausgehen, proportional zu ihren Verlässlichkeiten oder Präzisionen integriert werden. Während der erste Teil des Artikels Evidenzen aus dem Bereich der Verhaltensforschung vorstellte, werden wir im Folgenden neueste Ergebnisse aus den Bereichen der Neurophysiologie und des Neuroimaging diskutieren, die wertvolle Einblicke in die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen geben.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Stein und Kollegen, die multisensorische Integration in den Colliculi superiores untersuchten (Meredith und Stein, 1983; Wallace et al., 1996; Stein und Meredith, 1993), konnten viele neurophysiologische und Neuroimaging-Studien zeigen, dass multisensorische Interaktionen und kausale Inferenz von Faktoren wie räumlicher Kolokalisation, zeitlicher Synchronizität und Korrelationen abhängen (Stein und Stanford, 2008). Im Detail zeigten Stein und andere Gruppen, dass audio-visuelle Interaktionen superadditiv für räumlich kolokalisierte audio-visuelle Signale sind (d. h. die neuronale Antwort auf den audio-visuellen Stimulus ist größer als die Summe der unisensorischen Antworten), sich jedoch in additive oder sogar suppressive Interaktionen verwandeln, wenn die auditorischen und

visuellen Signale an unterschiedlichen Orten präsentiert werden und ein Signal außerhalb des rezeptiven Feldes eines anderen Reizes fällt (Stanford, 2005; Stanford und Stein, 2007; Wallace et al., 1996). Die neuronale Organisation in rezeptive Felder ermöglicht somit kausale Inferenz durch räumliche Integration and Segregation von Sinnesignalen.

Gleichfalls müssen Signale in einem zeitlichen Fenster von ungefähr 500 ms eintreffen, um in den colliculi superiores integriert zu werden. Nach jüngsten Modellansätzen hängt das zeitliche Bindungsfenster für kontinuierliche Signale wie Sprache von den audiovisuellen Signalkorrelationen ab, die das Gehirn möglicherweise mittels eines Hassenstein-Reichardt-Detektors, einer relativ einfachen aber dennoch physiologisch plausiblen Modellkomponente, bestimmt (Parise und Ernst, 2016). Vor Kurzem wurde untersucht, ob dieses zeitliche Bindungsfenster durch die internen Rhythmen des Gehirns, d. h. die neuronalen Oszillationen, beeinflusst wird. Die Studien zeigten, dass ein Reiz in einer Sinnesmodalität die Verarbeitung eines Reizes in einer anderen Sinnesmodalität durch ‘Phase resetting’ von Oszillationen moduliert. Diese Modulation hängt von der oszillatorischen Zykluslänge und der audio-visuellen Asynchronizität ab (Lakatos et al., 2009). Darüberhinaus ließen jüngere Studien sogar vermuten, dass Änderungen in der Zykluslänge von Alpha-Oszillationen über die Zeit das sensorische Bindungsfenster dynamisch in einem Versuchsprobanden modulieren kann (Samaha und Postle, 2015). Gleichzeitig erklärte auch die Variabilität in der Alpha-Zykluslänge zwischen den Versuchsprobanden Unterschiede in der Weite ihres sensorischen Bindungsfenster. Schnellere Oszillationen waren mit kleineren zeitlichen Bindungsfenstern assoziiert (Cecere et al., 2015; Samaha und Postle, 2015). Die Vorstellung, dass Oszillationszyklen eine ähnliche Funktion für zeitliche Bindungsfenster erfüllen wie rezeptive Felder für räumliche Bindungsfenster, ist zwar faszinierend, jedoch sind weitere Studien und spezifischere Modelle nötig, um diese Hypothese zu festigen.

Jüngere neurophysiologische Studien an nicht-humanen Primaten untersuchten insbesondere, wie einzelne Neurone oder Neuronengruppen Signale proportional zu ihrer Verlässlichkeit oder Präzision integrieren. Fetsch und Kollegen zeigten, dass Makaken ähnlich wie menschliche Beobachter eine nahezu optimale multisensorische Varianzreduktion und Leistungsverbesserung zeigten, wenn sie die Richtung ihrer eigenen Bewegung auf Grund von visuellen und vestibulären Signalen beurteilten (Fetsch et al., 2012). Gleichzeitige neuronale Ableitungen im dorsalen Bewegungsareal MSTd konnten zeigen, dass kongruente Neurone visuelle und vestibuläre Inputs subadditiv

(Gu et al., 2008) und proportional zu ihrer jeweiligen Verlässlichkeit (Fetsch et al., 2012) kombinierten, wobei sie verlässlichere sensorische Signale stärker wichteten (Fetsch et al., 2002). Wie durch das Maximum Likelihood Estimation – Modell vorhergesagt reagierten Neurone unter visuo-vestibulärer Stimulierung präziser auf Eigenbewegung als unter unisensorischer Stimulierung (Gu et al., 2008), genauso wie die Makaken auf der Verhaltensebene besser in der Beurteilung ihrer Bewegungsrichtung waren (siehe auch Nikbakht et al., 2018 für analoge Ergebnisse in Nagern). Gleichfalls zeigten die Dekodierungsanalysen der neuronalen Gruppen in MSTd neuronalen Gruppen, dass die sensorischen Gewichtungen auf der neuronalen und Verhaltensebene sich entsprachen (Fetsch et al., 2012). Zusätzliche elektrische Mikrostimulierung und chemische Inaktivierung des Areals MSTd unterstützten ferner einen kausalen Zusammenhang zwischen der neuronalen Verarbeitung in MSTd und dem Verhalten der Makaken in einer Richtungsunterscheidungsaufgabe (Gu et al., 2012).

Zusammengefasst zeigt diese große Anzahl an exzellenten Studien, dass neuronale Populationen sowie Einzelneurone in MSTd visuelle und vestibuläre Signale proportional zu ihrer Verlässlichkeit in Repräsentationen der Eigenbewegung integrieren, welche relevant für die Wahrnehmung und Entscheidungen der nicht-humanen Primaten sind. Während diese Verarbeitung im Einklang mit dem Maximum Likelihood Estimation – Modell steht, können sie auch durch Mechanismen der divisiven Normalisierung erklärt werden (Ohshiro et al., 2011, 2017), eines kanonisch neuronalen Verarbeitungsmechanismus, der bereits für das visuelle System und Aufmerksamkeitsmodulierung vorgeschlagen wurde (Carandini und Heeger, 2012). Darüberhinaus kann die divisive Normalisierung auch eine Verstärkung der Antwort erklären, welche maximal ist, wenn die Stärke des individuellen Signals schwach ist – ein Prinzip, das seit den wegweisenden Studien von Stein und Kollegen als inverse Effektivität bekannt ist (Stein und Meredith, 1993). Wie vom Prinzip der inversen Effektivität beschrieben, zeigten Studien mittels vielfältiger Methoden und in unterschiedlichen Spezies, dass die Operationen (d. h. super- vs. subadditive) der multisensorischen Integration von der Signalstärke, sowie der Antwort eines Neurons oder Voxels (i. e. Volumenelement in Neuroimaging) auf unisensorische Stimuli abhängt (Kayser et al., 2008; Siemann et al., 2015; Stanford et al., 2005; Stein und Meredith, 1993; Stein et al., 2014; Werner und Noppeney, 2010b).

Auf neuronaler Systemebene demonstrierten funktionelle Bildgebungsstudien im Menschen, dass höhere Assoziationscortices wie der intraparietale sulcus oder der sulcus temporalis superior sensorische Signale pro-

portional zu ihrer Verlässlichkeit in der Spracherkennung (Nath und Beauchamp, 2011), bei räumlicher Lokalisierung (Rohe und Noppeney, 2018) sowie Formunterscheidungsaufgaben (Beauchamp et al., 2010; Helbig et al., 2012) integrieren. Vor Kurzem untersuchten zwei funktionelle Bildgebungsstudien, wie das menschliche Gehirn die Bayesianische kausale Inferenz in einem räumlichen Ventriloquist-Paradigma vollzieht (Rohe und Noppeney, 2015a, 2016). Im Magnetresonanztomografen wurden Probanden audio-visuelle Signale präsentiert, wobei der Abstand zwischen dem auditorischen und visuellen Signal und die visuelle Verlässlichkeit von Durchlauf zu Durchlauf variierten. Bei jedem Durchlauf mussten die Probanden entweder den Ton oder den visuellen Stimulus lokalisieren. Gemeinsam zeigten die Forschungsergebnisse mittels Psychophysik, fMRI, Bayesianischer Modellierung und multivariater Analysemethoden, dass das Gehirn Bayesianische kausale Inferenz berechnet, indem es multiple räumliche Schätzwerte auf mehreren Ebenen der corticalen Hierarchie encodiert. Am Fuße der Hierarchie kodierten auditorische Areale mehrheitlich Schätzwerte für den Ort des Tones und visuelle Areale überwiegend für den Ort des visuellen Stimulus (= Segregation, d. h. Signaltrennung). Im hinteren Sulcus intraparietalis wird der Stimulusort unter der Annahme geschätzt, dass die zwei Signale von einer gemeinsamen Quelle ausgehen (= obligatorische Integration). Nur an der Spitze der Hierarchie, im vorderen Sulcus intraparietalis, wird die Ungewissheit der kausalen Struktur der Welt mitberücksichtigt. Wie durch das Modell der Bayesianischen kausalen Inferenz vorhergesagt wird beispielsweise der Ort des Tones berechnet, indem die Schätzwerte, welche man mittels Signaltrennung und obligatorischer Integration erhalten hat, gemittelt in Abhängigkeit der posterioren Wahrscheinlichkeiten einer gemeinsamen oder zweier unabhängiger Quellen ermittelt werden. Somit berechnet der anteriore IPS einen Schätzwert des Stimulusortes, der elegant von Integration zu Segregation übergeht als Funktion der räumlichen Distanz zwischen den auditorischen und visuellen Signalen (Rohe und Noppeney, 2015a, 2016).

Zusammenfassung

In unserer natürlichen Umgebung werden unsere Sinne unaufhörlich mit den unterschiedlichsten Signalen bombardiert. Idealerweise sollte unser Gehirn die Signale proportional zu ihrer Verlässlichkeit integrieren, wenn sie von einer gemeinsamen Quelle stammen. Demgegenüber sollte es sie unabhängig voneinander verarbeiten, wenn

sie von unterschiedlichen Quellen kommen. Tatsächlich unterscheiden menschliche Beobachter zwischen Integration und Segregation wie vom Bayesianischen Modell der kausalen Inferenz vorhergesagt. Neurophysiologische Studien in nicht-humanen Primaten und anderen Spezies konnten auf neuronaler Ebene zeigen, dass das Gehirn Signale, die von gemeinsamen Quellen stammen, proportional zu ihrer relativen Verlässlichkeit in eine kohärente Repräsentation der Welt integriert. Erste Neuroimaging-Studien am Menschen zeigen, dass das Gehirn sensorische Signale, wie vom Bayesianischen Modell der kausalen Inferenz vorhergesagt, integriert, indem es mehrere perzeptuelle Schätzwerte für die Szenarien einer gemeinsamen oder zweier verschiedener Quellen entlang der corticalen Hierarchie bildet. Um unser Verständnis der neuronalen Mechanismen und Verarbeitungsprinzipien und ihrer Verhaltensrelevanz zu vertiefen, sind weitere Studien in unterschiedlichen Spezies erforderlich, die Psychophysik, Computermodelle, Neurophysiologie und Neuroimaging miteinander kombinieren.

Exkurs: Multisensorische Bindung als Mechanismus für perzeptuelle Illusion

Die Berechnungen unseres Wahrnehmungssystems sind optimiert, effektive Interaktionen mit unserer natürlichen Umgebung zu gewährleisten. Im Labor können wir die Wahrnehmung von Versuchspersonen täuschen, indem wir sie in Situationen versetzen, welche die natürliche Statistik, für welche ihre Wahrnehmungssysteme optimiert wurden, auf den Kopf stellt. So können wir multisensorische Wahrnehmungstäuschungen dadurch hervorrufen, dass wir sensorische Signale entlang einer bestimmten Dimension (zum Beispiel Raum, Zeit, Anzahl, Phonem) in Konflikt miteinander bringen und gleichzeitig genügend multisensorische Korrespondenzen und Kongruenzen entlang einer anderen Dimension liefern. Damit können wir das Gehirn dazu überlisten, Signale, die eigentlich im Widerspruch zueinander stehen, trotzdem in eine einheitliche illusorische Wahrnehmung zu verschmelzen. Multisensorische Integration liegt zahlreichen Wahrnehmungssillusionen zugrunde. Im Folgenden werden wir die bekanntesten Beispiele vorstellen:

In der Doppelblitz-Illusion (double flash illusion, Shams et al., 2000) werden Probanden mit einem einzelnen Lichtblitz konfrontiert, der zwischen zwei Piep-Tönen erscheint. In den meisten Fällen berichten die Versuchs-

personen, dass sie zwei Lichtblitze sahen. Ihre Wahrnehmung ist somit stärker durch die Anzahl der Tonsignale als den zeitlich unpräzisen Blitz beeinflusst. Während sich die Illusion des Bauchredners der räumlichen Ungewissheit des Gehörs bedient (in den meisten Fällen können wir ein Objekt besser durch unser Seh- als unser Hörvermögen lokalisieren), nutzt die Doppelblitz-Illusion die zeitliche Ungewissheit des Sehvermögens (die Ohren sind verlässlicher als die Augen, um zu entscheiden, wann etwas stattgefunden hat). Daher kann die Doppelblitz-Illusion als das zeitliche Äquivalent zu dem Bauchredner-Effekt angesehen werden. Aber selbstverständlich sind zeitliche und räumliche Dimensionen nicht völlig vergleichbar. Während der räumliche Bauchredner-Effekt zeigt, wie das Gehirn die räumliche Lokalisation eines Ereignisses abschätzt (d. h. Schätzaufgabe), verdeutlicht die Doppelblitz-Illusion, wie das Gehirn die Anzahl von Ereignissen bestimmt (d. h. Detektionsaufgabe).

Genauso können auch multisensorische Sprachsignale manipuliert werden, um illusorische Wahrnehmungen zu erzeugen. In der sogenannten McGurk-McDonald-Illusion (McGurk und MacDonald, 1976) wird dem Proband gleichzeitig eine Videoaufnahme der Lippenbewegungen eines Sprechers (e. g. /ga/) und die Tonaufnahme eines Phonems (e. g. /ba/) präsentiert. Da auditorische und visuelle Reize synchron präsentiert werden, integriert die Versuchsperson die widersprüchlichen audiovisuellen Signale in eine illusorische /da/ Wahrnehmung. Diese illusorische Wahrnehmung kann wiederum durch das Maximum Likelihood Estimation – Modell erklärt werden. Mithilfe eines Sprachgenerators lässt sich eine künstliche 'Phonem' Dimension schaffen, die ein /ba/ Phonem in ein /ga/ Phonem morphet. Die Wahrnehmung von 'ba' - 'da' - 'ga' Phonem-Kategorien entsteht als Folge menschlicher kategorischer Wahrnehmung (Liberman et al., 1957).

Die Gummihand-Illusion ('rubber hand illusion', Botvinick und Cohen, 1998) ist ein Beispiel dafür, wie unsere eigene Körperwahrnehmung getäuscht werden kann. Sie entsteht dadurch, dass der visuelle und der propriozeptive Sinn, der der Körperwahrnehmung im Raum zugrunde liegt, in Konflikt miteinander gebracht werden. Bei der Gummihand-Illusion legt der Teilnehmer beispielsweise die rechte Hand auf den Tisch. Die rechte Hand wird dann durch eine Trennwand optisch vor dem Blick der Versuchsperson verborgen. Statt auf seine rechte Hand blickt der Teilnehmer auf eine Ersatz-Gummihand, die vor ihm genau parallel zu seiner eigenen Hand gut sichtbar platziert wird. Der Versuchsleiter streicht dann sowohl die echte als auch die Gummihand gleichzeitig mit Pinseln. Dabei achtet er darauf, dass die Pinselstriche auf beiden Armen und Händen synchron so parallel wie möglich

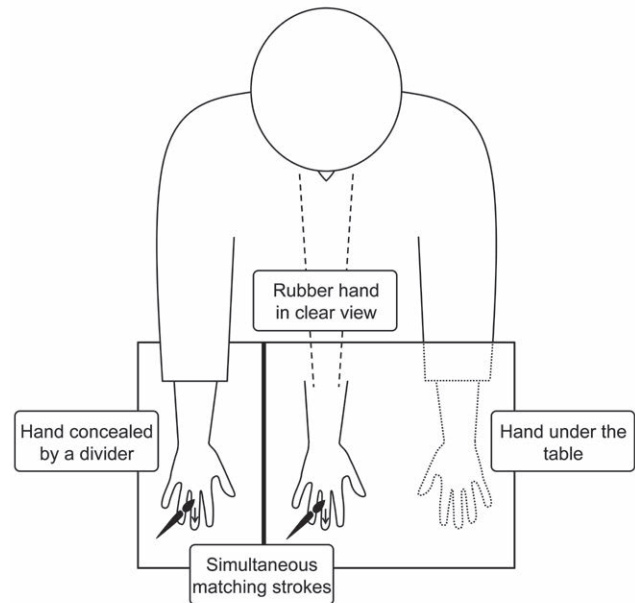


Abb. 3: Die Gummihand-Illusion. Der Teilnehmer wird an einen Tisch gesetzt. Während seine rechte Hand durch einen Schirm abgedeckt ist, blickt er auf eine Gummihand, die parallel zu seiner eigenen Hand liegt. Der Versuchsleiter streicht mit Pinseln gleichzeitig und parallel über die Hand des Teilnehmers und die Gummihand. Die meisten Versuchsteilnehmer nehmen dadurch die Gummihand als Teil ihres eigenen Körpers wahr.

[Übersetzt von Dr. Joo-Hee Wälzlein]

durchgeführt werden. Dadurch, dass der Teilnehmer die Striche nun gleichzeitig auf der Gummihand sieht, sie jedoch auf der eigenen Hand fühlt, erhält er bald den Eindruck, dass die sichtbare Gummihand seine eigene Hand sei. Der visuelle Sinn ist also dominanter und überschreibt die propriozeptive Wahrnehmung des eigenen Armes im Raum, sodass ein Transfer des taktilen Gefühls in der rechten Hand auf die Gummihand erfolgt. Diese gefühlte Körperschema-Illusion ist bei vielen Menschen sehr ausgeprägt, auch wenn der Verstand ihnen sagt, dass die Gummihand kein Teil ihres Körpers ist. Um den maximalen Effekt dieses Phänomens zu erzielen, werden solche Demonstrationen oft damit beendet, dass der Versuchsleiter unerwartet mit einem Hammer auf die Gummihand schlägt.

Letztlich ist selbst unser Geschmackssinn nicht von multisensorischen Illusionen ausgenommen. Professor Charles Spence hat sich auf sensorische Wahrnehmung von Speisen spezialisiert. Seine Gruppe konnte zeigen, dass andere Sinne mitbestimmen, wie uns Speisen schmecken. Gewicht, die Beschaffenheit von Besteck (Harrar und Spence, 2013), Farbe und Form des Tellers (Piqueras-Fizman et al., 2012) und die Beschaffenheit der Verpackung (Piqueras-Fizman et al., 2012) beeinflussen, wie

wir Speisen wahrnehmen. Im Jahre 2008 wurde Professor Spence (zusammen mit seinem Kollegen Massimiliano Zampini) mit dem Ig Nobelpreis für die Entdeckung ausgezeichnet, dass Kartoffelchips mittels digitaler Tonmanipulation als knuspriger wahrgenommen werden.

Danksagung: Diese Studie wurde vom ERC-2012-StG_20111109 multisens finanziert.

Literatur

- Adam, R. and Noppeney, U. (2010). Prior auditory information shapes visual category-selectivity in ventral occipito-temporal cortex. *Neuroimage*, 52 (4), 1592–1602. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.002>
- Alais, D. and Burr, D. (2004). The Ventriloquist Effect Results from Near-Optimal Bimodal Integration. *Curr. Biol.* 14 (3), 257–262. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2004.01.029>
- Atilgan, H., Town, S., Wood, K., Jones, G., Maddox, R., Lee, A. and Bizley, J.K. (2018). Integration of visual information in auditory cortex promotes auditory scene analysis through multisensory binding. *Neuron*. 97 (3), 640–655. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.034>
- Avillac, M., Ben Hamed, S. and Duhamel, J.-R. (2007). Multisensory Integration in the Ventral Intraparietal Area of the Macaque Monkey. *J. Neurosci.* 27 (8), 1922–1932. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2646-06.2007>
- Barracough, N.E., Xiao, D., Baker, C.I., Oram, M.W. and Perrett, D.I. (2005). Integration of Visual and Auditory Information by Superior Temporal Sulcus Neurons Responsive to the Sight of Actions. *J. Cogn. Neurosci.* 17 (3), 377–391. <http://doi.org/10.1162/0898929053279586>
- Battaglia, P.W., Jacobs, R.A. and Aslin, R.N. (2003). Bayesian integration of visual and auditory signals for spatial localization. *J. Opt. Soc. Am. A*. 20 (7), 1391–1397. <http://doi.org/10.1364/JOSAA.20.001391>
- Battaglia, P.W., Kersten, D. and Schrater, P.R. (2011). How haptic size sensations improve distance perception. *PLoS Comput. Biol.* 7 (6). <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002080>
- Beauchamp, M.S., Lee, K., Argall, B. and Martin, A. (2004). Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus. *Neuron*. 41, 809–823. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00070-4](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00070-4)
- Beauchamp, M.S., Pasalar, S. and Ro, T. (2010). Neural substrates of reliability-weighted visual-tactile multisensory integration. *Front. Syst. Neurosci.* 4, 1–11. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00025>
- Beierholm, U.R., Quartz, S.R. and Shams, L. (2009). Bayesian priors are encoded independently from likelihoods in human multisensory perception. *J. Vis.* 9 (5), 23. <http://doi.org/10.1167/9.5.23>
- Bentvelzen, A., Leung, J. and Alais, D. (2009). Discriminating audiovisual speed: Optimal integration of speed defaults to probability summation when component reliabilities diverge. *Perception*. 38 (7), 966–987. <http://doi.org/10.1068/p6261>
- Bertelson, P. and Radeau, M. (1981). Cross-modal bias and perceptual fusion with auditory-visual spatial discordance. *Percept. Psychophys.* 29 (6), 578–584. <http://doi.org/10.3758/BF03214277>
- Besle, J., Fischer, C., Bidet-Caulet, A., Lecaigard, F., Bertrand, O. and Giard, M.-H. (2008). Visual Activation and Audiovisual Interactions in the Auditory Cortex during Speech Perception: Intracranial Recordings in Humans. *J. Neurosci.* 28 (52), 14301–14310. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2875-08.2008>
- Bieler, M., Sieben, K., Cichon, N., Schildt, S., Röder, B. and Hanganu-Opatz, I.L. (2017). Rate and Temporal Coding Convey Multisensory Information in Primary Sensory Cortices. *eNeuro*. 4 (2), ENEURO-0037. <http://doi.org/10.1523/ENEURO.0037-17.2017>
- Bishop, C.W. and Miller, L.M. (2011). Speech cues contribute to audiovisual spatial integration. *PLOS ONE*. 6 (8). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0024016>
- Bizley, J.K. and King, A.J. (2009). Visual influences on ferret auditory cortex. *Hear. Res.* 258 (1–2), 55–63. <http://doi.org/10.1016/j.heares.2009.06.017>
- Bizley, J.K., Nodal, F.R., Bajo, V.M., Nelken, I. and King, A.J. (2006). Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. *Cereb. Cortex*. 17 (9), 2172–2189.
- Bonath, B., Noesselt, T., Martinez, A., Mishra, J., Schwiecker, K., Heinze, H.-J. and Hillyard, S. a. (2007). Neural Basis of the Ventriloquist Illusion. *Curr. Biol.* 17 (19), 1697–1703. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.050>
- Botvinick, M. and Cohen, J. (1998). Rubber hands “feel” touch that eyes see. *Nature*. 391 (6669), 756. <http://doi.org/10.1038/35784>
- Bresciani, J.-P., Dammeier, F. and Ernst, M.O. (2006). Vision and touch are automatically integrated for the perception of sequences of events. *J. Vis.* 6 (5), 2. <http://doi.org/10.1167/6.5.2>
- Budinger, E., Heil, P., Hess, A. and Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience*. 143 (4), 1065–1083. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.035>
- Burr, D., Banks, M.S. and Morrone, M.C. (2009). Auditory dominance over vision in the perception of interval duration. *Exp. Brain Res.* 198 (1), 49–57. <http://doi.org/10.1007/s00221-009-1933-z>
- Butler, J.S., Smith, S.T., Campos, J.L. and Bühlhoff, H.H. (2010). Bayesian integration of visual and vestibular signals for heading. *J. Vis.* 10 (11), 23. <http://doi.org/10.1167/10.11.23>
- Calvert, G.A., Campbell, R. and Brammer, M.J. (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr. Biol.* 10 (11), 649–657. [http://doi.org/10.1016/S0969-9822\(00\)00513-3](http://doi.org/10.1016/S0969-9822(00)00513-3)
- Campi, K.L., Bales, K.L., Grunewald, R. and Krubitzer, L. (2009). Connections of auditory and visual cortex in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): evidence for multisensory processing in primary sensory areas. *Cereb. Cortex*. 20 (1), 89–108. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp082>
- Carandini, M. and Heeger, D. (2012). Normalization as a canonical neural computation. *Nat. Rev. Neurosci.* 13 (1), 51–62. <http://doi.org/10.1038/nrn3136>. Normalization

- Cecere, R., Rees, G. and Romei, V. (2015). Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception. *Curr. Biol.* 25 (2), 231–235. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2014.11.034>
- Deroy, O., Spence, C. and Noppeney, U. (2016). Metacognition in Multisensory Perception. *Trends Cogn. Sci.* 20 (10), 736–747. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2016.08.006>
- Diederich, A. and Colonius, H. (2004). Bimodal and trimodal multisensory enhancement: Effects of stimulus onset and intensity on reaction time. *Percept. Psychophys.* 66 (8), 1388–1404. <http://doi.org/10.3758/BF03195006>
- Doehrmann, O. and Naumer, M.J. (2008). Semantics and the multisensory brain: How meaning modulates processes of audio-visual integration. *Brain Res.* 1242, 136–150. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.071>
- Driver, J. (1996). Enhancement of selective listening by illusory mislocation of speech sounds due to lip-reading. *Nature.* 381 (6577), 66. <http://doi.org/10.1038/381066a0>
- Driver, J. and Noesselt, T. (2008). Multisensory Interplay Reveals Crossmodal Influences on “Sensory-Specific” Brain Regions, Neural Responses, and Judgments. *Neuron.* 57 (1), 11–23. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.12.013>
- Ernst, M.O. and Banks, M.S. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature.* 415 (6870), 429–433. <http://doi.org/10.1038/415429a>
- Ernst, M.O. and Bühlhoff, H.H. (2004). Merging the senses into a robust percept. *Trends Cogn. Sci.* 8 (4), 162–169. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.002>
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P. and Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci.* 22 (13), 5749–5759. <http://doi.org/20026562>
- Fetsch, C.R., Pouget, A., Deangelis, G.C. and Angelaki, D.E. (2012). Neural correlates of reliability-based cue weighting during multisensory integration. *Nat. Neurosci.* 15 (1), 146–154. <http://doi.org/10.1038/nn.2983>
- Foxe, J.J., Morocz, I.A., Murray, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C. and Schroeder, C.E. (2000). Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Cogn. Brain Res.* 10 (1), 77–83. [http://doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00024-0](http://doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00024-0)
- Foxe, J.J. and Schroeder, C.E. (2005). The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing. *NeuroReport.* 16 (5), 419–423. <http://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00001>
- Foxe, J.J., Wylie, G.R., Martinez, A., Schroeder, C.E., Javitt, D.C., Guilfoyle, D., Ritter, W. and Murray, M.M. (2002). Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study. *J. Neurophysiol.* 88 (1), 540–543. <http://doi.org/10.1152/jn.00694.2001>
- Frassinetti, F., Bolognini, N. and Ládavas, E. (2002). Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Exp. Brain Res.* 147 (3), 332–343. <http://doi.org/10.1007/s00221-002-1262-y>
- Gepshtein, S. and Banks, M.S. (2003). Viewing Geometry Determines How Vision and Haptics Combine in Size Perception. *Curr. Biol.* 13 (6), 483–488. [http://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00133-7](http://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00133-7)
- Ghazanfar, A.A., Chandrasekaran, C. and Logothetis, N.K. (2008). Interactions between the Superior Temporal Sulcus and Auditory Cortex Mediate Dynamic Face/Voice Integration in Rhesus Monkeys. *J. Neurosci.* 28 (17), 4457–4469. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0541-08.2008>
- Ghazanfar, A.A., Maier, J.X., Hoffman, K.L. and Logothetis, N.K. (2005). Multisensory Integration of Dynamic Faces and Voices in Rhesus Monkey Auditory Cortex. *J. Neurosci.* 25 (20), 5004–5012. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0799-05.2005>
- Ghazanfar, A.A. and Schroeder, C.E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn. Sci.* 10 (6), 278–285. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2006.04.008>
- Giard, M.H. and Peronnet, F. (1999). Auditory-Visual Integration during Multimodal Object Recognition in Humans: A Behavioral and Electrophysiological Study. *J. Cogn. Neurosci.* 11 (5), 473–490. <http://doi.org/10.1162/089892999563544>
- Gillmeister, H. and Eimer, M. (2007). Tactile enhancement of auditory detection and perceived loudness. *Brain Res.* 1160 (1), 58–68. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.041>
- Gu, Y., Angelaki, D.E. and DeAngelis, G.C. (2008). Neural correlates of multisensory cue integration in macaque MSTd. *Nat. Neurosci.* 11 (10), 1201–1210. <http://doi.org/10.1038/nn.2191>
- Gu, Y., DeAngelis, G.C. and Angelaki, D.E. (2012). Causal Links between Dorsal Medial Superior Temporal Area Neurons and Multisensory Heading Perception. *J. Neurosci.* 32 (7), 2299–2313. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5154-11.2012>
- Harrar, V. and Spence, C. (2013). The taste of cutlery: how the taste of food is affected by the weight, size, shape, and colour of the cutlery used to eat it. *Flavour.* 2 (1), 21. <http://doi.org/10.1186/2044-7248-2-21>
- Helbig, H.B., Ernst, M.O., Ricciardi, E., Pietrini, P., Thielscher, A., Mayer, K.M., ... Noppeney, U. (2012). The neural mechanisms of reliability weighted integration of shape information from vision and touch. *NeuroImage.* 60 (2), 1063–1072. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.072>
- Hillis, J.M., Watt, S.J., Landy, M.S. and Banks, M.S. (2004). Slant from texture and disparity cues: Optimal cue combination. *J. Vis.* 4 (12), 1. <http://doi.org/10.1167/4.12.1>
- Hollensteiner, K.J., Pieper, F., Engler, G., König, P. and Engel, A.K. (2015). Crossmodal integration improves sensory detection thresholds in the ferret. *PLoS One.* 10 (5), e0124952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124952>
- Ibrahim, L.A., Mesik, L., Ji, X.Y., Fang, Q., Li, H.F., Li, Y.T., Zingg, B., Zhang, L.I. and Tao, H.W. (2016). Cross-modality sharpening of visual cortical processing through layer-1-mediated inhibition and disinhibition. *Neuron.* 89 (5), 1031–1045. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.027>
- Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., Tucci, V., Bonfenati, F. and Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron.* 73 (4), 814–828. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.026>
- Jacobs, R. A. (1999). Optimal integration of texture and motion cues to depth. *Vis. Res.* 39 (21), 3621–3629. [http://doi.org/10.1016/S0042-6989\(99\)00088-7](http://doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00088-7)
- Kanaya, S. and Yokosawa, K. (2011). Perceptual congruency of audio-visual speech affects ventriloquism with bilateral visual stimuli. *Psychon. Bull. Rev.* 18 (1), 123–128. <http://doi.org/10.3758/s13423-010-0027-z>
- Kayser, C. and Logothetis, N.K. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information? *Brain Struct. Funct.* 212 (2), 121–132. <http://doi.org/10.1007/s00429-007-0154-0>
- Kayser, C., Logothetis, N.K. and Panzeri, S. (2010). Visual Enhancement of the Information Representation in Auditory

- Cortex. *Curr. Biol.* 20 (1), 19–24. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2009.10.068>
- Kayser, C., Petkov, C.I. and Logothetis, N.K. (2008). Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb. Cortex.* 18 (7), 1560–1574. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm187>
- Kersten, D., Mamassian, P. and Yuille, A. (2004). Object Perception as Bayesian Inference. *Annu. Rev. Psychol.* 55, 271–304. <http://doi.org/10.1146/psych.2004.55.issue-1>
- Kersten, D. and Yuille, A. (2003). Bayesian models of object perception. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13 (2), 150–158. [http://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00042-4](http://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00042-4)
- Knill, D.C. and Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: The role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends Neurosci.* 27 (12), 712–719. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>
- Knill, D.C. and Saunders, J.A. (2003). Do humans optimally integrate stereo and texture information for judgments of surface slant? *Vis. Res.* 43 (24), 2539–2558. [http://doi.org/10.1016/S0042-6989\(03\)00458-9](http://doi.org/10.1016/S0042-6989(03)00458-9)
- Körding, K.P., Beierholm, U.R., Ma, W.J., Quartz, S.R., Tenenbaum, J.B. and Shams, L. (2007). Causal inference in multisensory perception. *PLoS One.* 2 (9), e943. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000943>
- Krugliak, A. and Noppeney, U. (2015). Synesthetic interactions across vision and audition. *Neuropsychologia.* 88, 65–73. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.027>
- Lakatos, P., Chen, C.M., O’Connell, M.N., Mills, A. and Schroeder, C.E. (2007). Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron.* 53 (2), 279–292. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.12.011>
- Lakatos, P., O’Connell, M.N., Barczak, A., Mills, A., Javitt, D.C. and Schroeder, C.E. (2009). The Leading Sense: Supramodal Control of Neurophysiological Context by Attention. *Neuron.* 64 (3), 419–430. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.10.014>
- Landy, M.S., Maloney, L.T., Johnston, E.B. and Young, M. (1995). Measurement and modeling of depth cue combination: in defense of weak fusion. *Vis. Res.* 35 (3), 389–412. [http://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00176-M](http://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00176-M)
- Lee, H. and Noppeney, U. (2011a). Long-term music training tunes how the brain temporally binds signals from multiple senses. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (51), E1441–50. <http://doi.org/10.1073/pnas.1115267108>
- Lee, H. and Noppeney, U. (2011b). Physical and Perceptual Factors Shape the Neural Mechanisms That Integrate Audiovisual Signals in Speech Comprehension. *J. Neurosci.* 31 (31), 11338–11350. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6510-10.2011>
- Lee, H. and Noppeney, U. (2014). Temporal prediction errors in visual and auditory cortices. *Curr. Biol.* 24 (8), R309–R310. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.007>
- Lehmann, C., Herdener, M., Esposito, F., Hubl, D., di Salle, F., Scheffler, K., ... Seifritz, E. (2006). Differential patterns of multisensory interactions in core and belt areas of human auditory cortex. *NeuroImage.* 31 (1), 294–300. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.038>
- Leitão, J., Thielscher, A., Werner, S., Pohmann, R. and Noppeney, U. (2012). Effects of parietal TMS on visual and auditory processing at the primary cortical level—a concurrent TMS-fMRI study. *Cereb. Cortex.* 23 (4), 873–884. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhs078>
- Lewald, J. and Guski, R. (2003). Cross-modal perceptual integration of spatially and temporally disparate auditory and visual stimuli. *Cogn. Brain Res.* 16 (3), 468–478. [http://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00074-0](http://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00074-0)
- Lewis, R. and Noppeney, U. (2010). Audiovisual Synchrony Improves Motion Discrimination via Enhanced Connectivity between Early Visual and Auditory Areas. *J. Neurosci.* 30 (37), 12329–12339. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5745-09.2010>
- Lieberman, A.M., Harris, K.S., Hoffman, H.S. and Griffith, B.C. (1957). The discrimination of speech sounds within and across phoneme boundaries. *J. Exp. Psychol.* 54 (5), 358–368. <http://doi.org/10.1037/h0044417>
- Macaluso, E., Driver, J. and Frith, C.D. (2003). Multimodal Spatial Representations Engaged in Human Parietal Cortex during Both Saccadic and Manual Spatial Orienting. *Curr. Biol.* 13 (12), 990–999. [http://doi.org/10.1016/S0960-9822\(03\)00377-4](http://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00377-4)
- Macaluso, E., Frith, C.D. and Driver, J. (2000). Modulation of human visual cortex by crossmodal spatial attention. *Science.* 289 (5482), 1206–1208. <http://doi.org/10.1126/science.289.5482.1206>
- Magnotti, J.F. and Beauchamp, M.S. (2017). A Causal Inference Model Explains Perception of the McGurk Effect and Other Incongruent Audiovisual Speech. *PLoS Comput. Biol.* 13 (2), e1005229. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005229>
- Magnotti, J.F., Ma, W.J. and Beauchamp, M.S. (2013). Causal inference of asynchronous audiovisual speech. *Front. Psychol.* 4, 1–10. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00854>
- Maier, J.X., Di Luca, M. and Noppeney, U. (2011). Audiovisual Asynchrony Detection in Human Speech. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 37 (1), 245–256. <http://doi.org/10.1037/a0019952>
- Marks, L.E. (1987). On Cross-Modal Similarity: Auditory-Visual Interactions in Speeded Discrimination. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 13 (3), 384–394. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.13.3.384>
- Martuzzi, R., Murray, M.M., Michel, C.M., Thiran, J.P., Maeder, P.P., Clarke, S. and Meuli, R.A. (2007). Multisensory interactions within human primary cortices revealed by BOLD dynamics. *Cereb. Cortex.* 17 (7), 1672–1679. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhl077>
- Mcgurk, H. and Macdonald, J. (1976). Hearing lips and seeing voices. *Nature.* 264 (5588), 746–748. <http://doi.org/10.1038/264746a0>
- Meijer, G.T., Montijn, J.S., Pennartz, C.M. and Lansink, C.S. (2017). Audiovisual Modulation in Mouse Primary Visual Cortex Depends on Cross-Modal Stimulus Configuration and Congruency. *J. Neurosci.* 37 (36), 8783–8796. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0468-17.2017>
- Meredith, M.A. and Allman, B.L. (2015). Single-unit analysis of somatosensory processing in the core auditory cortex of hearing ferrets. *Eur. J. Neurosci.* 41 (5), 686–698. <http://doi.org/10.1111/ejn.12828>
- Meredith, M. and Stein, B. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science.* 221 (4608), 389–391. <http://doi.org/10.1126/science.6867718>
- Miller, L.M. and D’Esposito, M. (2005). Perceptual Fusion and Stimulus Coincidence in the Cross-Modal Integration of Speech. *J. Neurosci.* 25 (25), 5884–5893. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0896-05.2005>
- Molholm, S., Ritter, W., Javitt, D.C. and Foxe, J.J. (2004). Multisensory Visual-Auditory Object Recognition in Humans: A High-density Electrical Mapping Study. *Cereb. Cortex.* 14 (4), 452–465. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhh007>

- Molholm, S., Ritter, W., Murray, M.M., Javitt, D.C., Schroeder, C.E. and Foxe, J.J. (2002). Multisensory auditory–visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Cogn. Brain Res.* 14 (1), 115–128. [http://doi.org/10.1016/S0926-6410\(02\)00066-6](http://doi.org/10.1016/S0926-6410(02)00066-6)
- Munhall, K.G., Gribble, P., Sacco, L. and Ward, M. (1996). Temporal constraints on the McGurk effect. *Percept. Psychophys.* 58 (3), 351–362. <http://doi.org/10.3758/BF03206811>
- Musacchia, G., Large, E.W. and Schroeder, C.E. (2014). Thalamo-cortical mechanisms for integrating musical tone and rhythm. *Hear. Res.* 308, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.09.017>
- Musacchia, G. and Schroeder, C.E. (2009). Neuronal mechanisms, response dynamics and perceptual functions of multisensory interactions in auditory cortex. *Hear. Res.* 258 (1–2), 72–79. <http://doi.org/10.1016/j.heares.2009.06.018>
- Nath, A.R. and Beauchamp, M.S. (2011). Dynamic Changes in Superior Temporal Sulcus Connectivity during Perception of Noisy Audiovisual Speech. *J. Neurosci.* 31 (5), 1704–1714. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4853-10.2011>
- Noesselt, T., Bergmann, D., Hake, M., Heinze, H.J. and Fendrich, R. (2008). Sound increases the saliency of visual events. *Brain Res.* 1220, 157–163. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.12.060>
- Noesselt, T., Rieger, J.W., Schoenfeld, M.A., Kanowski, M., Hinrichs, H., Heinze, H.-J. and Driver, J. (2007). Audiovisual Temporal Correspondence Modulates Human Multisensory Superior Temporal Sulcus Plus Primary Sensory Cortices. *J. Neurosci.* 27 (42), 11431–11441. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2252-07.2007>
- Noppeney, U., Josephs, O., Hocking, J., Price, C.J. and Friston, K.J. (2008). The effect of prior visual information on recognition of speech and sounds. *Cereb. Cortex.* 18 (3), 598–609. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm091>
- Noppeney, U., Ostwald, D. and Werner, S. (2010). Perceptual Decisions Formed by Accumulation of Audiovisual Evidence in Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 30 (21), 7434–7446. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0455-10.2010>
- Nikbakht, N., Tafreshi, A., Zoccolan, D. and Diamond, M.E. (2018). Supralinear and supramodal integration of visual and tactile signals in rats: psychophysics and neuronal mechanisms. *Neuron.* 97 (3), 626–639.e8. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.003>
- Ohshiro, T., Angelaki, D.E. and DeAngelis, G.C. (2011). A normalization model of multisensory integration. *Nat. Neurosci.* 14 (6), 775–782. <http://doi.org/10.1038/nn.2815>
- Ohshiro, T., Angelaki, D.E. and DeAngelis, G.C. (2017). A Neural Signature of Divisive Normalization at the Level of Multisensory Integration in Primate Cortex. *Neuron.* 95 (2), 399–411. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.043>
- Parise, C.V. and Spence, C. (2009). “When birds of a feather flock together”: Synesthetic correspondences modulate audiovisual integration in non-synesthetes. *PLoS One.* 4 (5), e5664. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0005664>
- Parise, C.V. and Ernst, M.O. (2016). Correlation detection as a general mechanism for multisensory integration. *Nature Commun.* 7 (12), 11543. <http://doi.org/10.1038/ncomms11543>
- Parise, C.V., Spence, C. and Ernst, M.O. (2012). When correlation implies causation in multisensory integration. *Curr. Biol.* 22 (1), 46–49. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.039>
- Piqueras-Fiszman, B., Alcaide, J., Roura, E. and Spence, C. (2012). Is it the plate or is it the food? Assessing the influence of the color (black or white) and shape of the plate on the perception of the food placed on it. *Food Qual. Pref.* 24 (1), 205–208. <http://doi.org/10.1016/j.foodqual.2011.08.011>
- Roach, N.W., Heron, J. and McGraw, P.V. (2006). Resolving multisensory conflict: a strategy for balancing the costs and benefits of audio-visual integration. *Proc. Biol. Sci.* 273 (1598), 2159–68. <http://doi.org/10.1098/rspb.2006.3578>
- Rockland, K.S. and Ojima, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int. J. Psychophysiol.* 50 (1–2), 19–26. [http://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00121-1](http://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00121-1)
- Rohe, T. and Noppeney, U. (2015a). Cortical Hierarchies Perform Bayesian Causal Inference in Multisensory Perception. *PLoS Biol.* 13 (2), e1002073. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002073>
- Rohe, T. and Noppeney, U. (2015b). Sensory reliability shapes Bayesian Causal Inference in perception via two mechanisms. *J. Vis.* 15, 1–38. <http://doi.org/10.1167/15.5.22>
- Rohe, T. and Noppeney, U. (2016). Distinct computational principles govern multisensory integration in primary sensory and association cortices. *Curr. Biol.* 1 (4), 509–514. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2015.12.056>
- Rohe, T. and Noppeney, U. (2018). Reliability-Weighted integration of audiovisual signals can be modulated by top-down control. *eNeuro.* <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0315-17.2018>
- Rosas, P., Wagemans, J., Ernst, M.O. and Wichmann, F.A. (2005). Texture and haptic cues in slant discrimination: reliability-based cue weighting without statistically optimal cue combination. *J. Opt. Soc. Am. A.* 22 (5), 801–809. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.22.000801>
- Ross, L.A., Saint-Amour, D., Leavitt, V.M., Javitt, D.C. and Foxe, J.J. (2007). Do you see what I am saying? Exploring visual enhancement of speech comprehension in noisy environments. *Cereb. Cortex.* 17 (5), 1147–1153. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhl024>
- Sadaghiani, S., Maier, J.X. and Noppeney, U. (2009). Natural, Metaphoric, and Linguistic Auditory Direction Signals Have Distinct Influences on Visual Motion Processing. *J. Neurosci.* 29 (20), 6490–6499. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5437-08.2009>
- Samaha, J. and Postle, B.R. (2015). The Speed of Alpha-Band Oscillations Predicts the Temporal Resolution of Visual Perception. *Curr. Biol.* 25 (22), 2985–2990. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.007>
- Schroeder, C.E. and Foxe, J.J. (2002). The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Cogn. Brain Res.* 14 (1), 187–198. [http://doi.org/10.1016/S0926-6410\(02\)00073-3](http://doi.org/10.1016/S0926-6410(02)00073-3)
- Schroeder, C.E. and Foxe, J.J. (2005). Multisensory contributions to low-level, “unisensory” processing. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15 (4), 454–458. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2005.06.008>
- Schroeder, C.E., Lakatos, P., Kajikawa, Y., Partan, S. and Puce, A. (2008). Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn. Sci.* 12 (3), 106–113. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.002>
- Schroeder, C.E., Smiley, J., Fu, K.G., McGinnis, T., O’Connell, M.N. and Hackett, T.A. (2003). Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early

- cortical processing. *Int. J. Psychophysiol.* 50 (1–2), 5–17. [http://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00120-X](http://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00120-X)
- Schwartz, J.L., Berthommier, F. and Savariaux, C. (2004). Seeing to hear better: Evidence for early audio-visual interactions in speech identification. *Cognition.* 93 (2), 69–78. <http://doi.org/10.1016/j.cognition.2004.01.006>
- Seltzer, B. and Pandya, D.N. (1994). Parietal, temporal, and occipital projections to cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey: A retrograde tracer study. *J. Comp. Neurol.* 343 (3), <http://doi.org/10.1002/cne.903430308>
- Shams, L. and Beierholm, U.R. (2010). Causal inference in perception. *Trends Cogn. Sci.* 14 (9), 425–432. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2010.07.001>
- Shams, L., Kamitani, Y. and Shimojo, S. (2000). What you see is what you hear. *Nature.* 408, 2000. <http://doi.org/10.1038/35048669>
- Sieben, K., Röder, B. and Hanganu-Opatz, I.L. (2013). Oscillatory entrainment of primary somatosensory cortex encodes visual control of tactile processing. *J. Neurosci.* 33 (13), 5736–5749. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-12.2013>
- Siemann, J.K., Muller, C.L., Bamberger, G., Allison, J.D., Veenstra-VanderWeele, J. and Wallace, M.T. (2015). A novel behavioral paradigm to assess multisensory processing in mice. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 456. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00456>
- Slutsky, D. and Recanzone, G. H. (2001). Temporal and spatial dependency of the ventriloquism effect. *NeuroReport.* 12 (1), 7–10. <http://doi.org/10.1097/00001756-200101220-00009>
- Soto-Faraco, S. and Alsius, A. (2009). Deconstructing the McGurk-MacDonald Illusion. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 35 (2), 580–587. <http://doi.org/10.1037/a0013483>
- Soto-Faraco, S., Kingstone, A. and Spence, C. (2006). Integrating motion information across sensory modalities: The role of top-down factors. *Progress Brain Res.* 155, 273–286. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)55016-2](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)55016-2)
- Spence, C. (2013). Just how important is spatial coincidence to multisensory integration? Evaluating the spatial rule. *Ann. NY Acad. Sci.* 1296 (1), 31–49. <http://doi.org/10.1111/nyas.12121>
- Stanford, T.R. (2005). Evaluating the Operations Underlying Multisensory Integration in the Cat Superior Colliculus. *J. Neurosci.* 25 (28), 6499–6508. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5095-04.2005>
- Stanford, T.R. and Stein, B.E. (2007). Superadditivity in multisensory integration: Putting the computation in context. *NeuroReport.* 18 (8), 787–792. <http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280c1e315>
- Stein, B.E. and Meredith, M.A. (1993). *The merging of the senses.* The MIT Press.
- Stein, B.E. and Stanford, T.R. (2008). Multisensory integration: Current issues from the perspective of the single neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 9 (4), 255–266. <http://doi.org/10.1038/nrn2331>
- Stein, B.E., Stanford, T.R. and Rowland, B.A. (2014). Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 15 (8), 520.
- Stevenson, R.A. and James, T.W. (2009). Audiovisual integration in human superior temporal sulcus: Inverse effectiveness and the neural processing of speech and object recognition. *NeuroImage.* 44 (3), 1210–1223. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.034>
- Sugihara, T., Diltz, M.D., Averbeck, B.B. and Romanski, L.M. (2006). Integration of Auditory and Visual Communication Information in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 26 (43), 11138–11147. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-06.2006>
- Van Atteveldt, N., Formisano, E., Goebel, R. and Blomert, L. (2004). Integration of letters and speech sounds in the human brain. *Neuron.* 43 (2), 271–282. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.025>
- van Wassenhove, V., Grant, K.W. and Poeppel, D. (2007). Temporal window of integration in auditory-visual speech perception. *Neuropsychologia.* 45 (3), 598–607. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.001>
- Vox, V. (1981). *I can see your lips moving: The history and art of ventriloquism.* Kaye & Ward.
- Vroomen, J. and Gelder, B. de. (2000). Sound enhances visual perception: Cross-modal effects of auditory organization on vision. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 26 (5), 1583–1590. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.26.5.1583>
- Wallace, M.T., Roberson, G.E., Hairston, W.D., Stein, B.E., Vaughan, J.W. and Schirillo, J. (2004). Unifying multisensory signals across time and space. *Exp. Brain Res.* 158 (2), 252–258. <http://doi.org/10.1007/s00221-004-1899-9>
- Wallace, M.T., Ramachandran, R. and Stein, B.E. (2004). A revised view of sensory cortical parcellation. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 101 (7), 2167–2172. <http://doi.org/10.1073/pnas.0305697101>
- Wallace, M.T., Wilkinson, L.K. and Stein, B.E. (1996). Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 76 (2), 1246–1266. <http://doi.org/10.1152/jn.1996.76.2.1246>
- Werner, S. and Noppeney, U. (2010a). Distinct functional contributions of primary sensory and association areas to audiovisual integration in object categorization. *J. Neurosci.* 30 (7), 2662–2675. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5091-09.2010>
- Werner, S. and Noppeney, U. (2010b). Superadditive responses in superior temporal sulcus predict audiovisual benefits in object categorization. *Cereb. Cortex.* 20 (8), 1829–1842. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp248>
- Werner, S. and Noppeney, U. (2011). The contributions of transient and sustained response codes to audiovisual integration. *Cereb. Cortex.* 21 (4), 920–931. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhq161>
- Wozny, D.R., Beierholm, U.R. and Shams, L. (2010). Probability Matching as a Computational Strategy Used in Perception. *PLoS Comput. Biol.* 6 (8), e1000871. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000871>
- Zampini, M. and Spence, C. (2004). The role of auditory cues in modulating the perceived crispness and staleness of potato chips. *J. Sens. Stud.* 19 (5), 347–363. <http://doi.org/10.1111/j.1745-459x.2004.080403.x>

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A066>

Autoreninformation



Uta Noppeney
 Computational Neuroscience and Cognitive
 Robotics Centre
 School of Psychology
 University of Birmingham
 Edgbaston
 Birmingham
 B15 2TT
 Großbritannien
 Tel. +44 121 414 7211

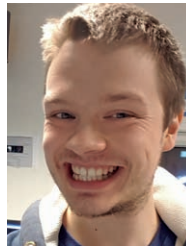
E-Mail: u.noppeney@bham.ac.uk

Uta Noppeney ist Professorin für Computational Neuroscience und Direktorin des Zentrums für Computational Neuroscience and Cognitive Robotics an der Universität Birmingham, Großbritannien. Sie studierte Medizin (1997, Universität Freiburg), promovierte in Medizin (1998, Universität Freiburg) und Neurowissenschaften (2004, University College London, UK). Nach einer Ausbildung in Neurologie am Universitätsklinikum Aachen forschte sie neurowissenschaftlich an der Universität Magdeburg und anschließend am Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London. 2005 wurde sie Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen. Sie kombiniert Psychophysik, funktionelle Bildgebung (M / EEG, fMRI, TMS) und Computermodellierung, um zu untersuchen, wie das menschliche Gehirn Informationen über die Sinne zu einer kohärenten Wahrnehmung der Umgebung integriert.



Tim Rohe
 Department of Psychiatry and
 Psychotherapy
 University of Tübingen
 Germany
E-Mail: Tim.Rohe@med.uni-tuebingen.de

Tim Rohe ist Postdoktorand an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen. Er promovierte zwischen 2010 und 2014 am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen. Zuvor studierte er Psychologie an der Universität Freiburg (2004–2010).



Samuel A. Jones
 Computational Neuroscience and Cognitive
 Robotics Centre
 School of Psychology
 University of Birmingham
 Edgbaston
 Birmingham
 B15 2TT
 Großbritannien

E-Mail: saj409@student.bham.ac.uk

Samuel A. Jones erhielt einen BSc in Psychologie und einen MSc in psychologischer Forschung von der Bangor University, Wales. Er ist jetzt im letzten Jahr seines PhD an der Universität von Birmingham. Er nutzt fMRT, Psychophysik und Computermodellierung, um den Einfluss von Gehirnalterung auf die multisensorische Integration zu untersuchen.



Ambra Ferrari
 Computational Neuroscience and Cognitive
 Robotics Centre
 School of Psychology
 University of Birmingham
 Edgbaston
 Birmingham
 B15 2TT
 Großbritannien

E-Mail: axf548@student.bham.ac.uk

Ambra Ferrari studierte Kognitive Neurowissenschaften und Neuropsychologie an der Universität von Trient, Italien. Sie promoviert derzeit an der University of Birmingham in Neurowissenschaften. Sie kombiniert Psychophysik, Computermodellierung und MRT-Techniken, um die Beziehung zwischen multisensorischer Integration und höheren kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit und Belohnungslernen zu untersuchen.

Uta Noppeney*, Samuel A. Jones, Tim Rohe and Ambra Ferrari

See what you hear – How the brain forms representations across the senses

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A066>

Abstract: Our senses are constantly bombarded with a myriad of signals. To make sense of this cacophony, the brain needs to integrate signals emanating from a common source, but segregate signals originating from the different sources. Thus, multisensory perception relies critically on inferring the world's causal structure (i. e. one common vs. multiple independent sources). Behavioural research has shown that the brain arbitrates between sensory integration and segregation consistent with the principles of Bayesian Causal Inference. At the neural level, recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG) studies have shown that the brain accomplishes Bayesian Causal Inference by dynamically encoding multiple perceptual estimates across the sensory processing hierarchies. Only at the top of the hierarchy in anterior parietal cortices did the brain form perceptual estimates that take into account the observer's uncertainty about the world's causal structure consistent with Bayesian Causal Inference.

Zusammenfassung: Unsere Sinne werden fortwährend mit den unterschiedlichsten Signalen bombardiert. Um dieses Sinneschaos zu verstehen, muss das Gehirn Sinnesreize integrieren, wenn sie von einer Quelle kommen, aber separate verarbeiten, wenn sie von unterschiedlichen Quellen kommen. Somit beruht multisensorische Wahrnehmung entscheidend auf dem Erfassen des kausalen Struktur, die die Sinnesreize erzeugt hat. Verhaltensstudien legen nahe, dass das Gehirn zwischen Integration und Segregation wie von normativen Modellen der Bayesianischen kausalen Inferenz vorhergesagt abwägt. Neueste funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)

*Corresponding authors **Uta Noppeney**, Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre, University of Birmingham, UK, E-mail: U.Noppeney@bham.ac.uk

Samuel A. Jones, Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre, University of Birmingham, UK, E-mail: saj409@student.bham.ac.uk

Tim Rohe, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Germany, E-mail: Tim.Rohe@med.uni-tuebingen.d

Ambra Ferrari, Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre, University of Birmingham, UK, E-mail: axf548@student.bham.ac.uk

und Elektroenzephalographie (EEG) Studien zeigten, dass das Gehirn Bayesianische kausal Inferenz durchführt, indem es mehrere Wahrnehmungsschätzwerte dynamisch auf verschiedenen Ebenen der corticalen Hierarchie der Sinnesverarbeitung enkodiert. Erst an der Spitze der Hierarchie in anterioren parietalen Arealen formt das Gehirn Wahrnehmungsschätzwerte, die die Ungewissheit des Beobachters über die kausal Struktur der Umgebung berücksichtigt, wie von Modellen der Bayesianischen kausalen Inferenz vorhergesagt.

Keywords: Perception, multisensory perception, multisensory integration, audiovisual, Bayesian, computational model, perceptual inference, binding problem, causal inference

Schlüsselwörter: Wahrnehmung, multisensorische Wahrnehmung, multisensorische Integration, audiovisuell, Bayesianisch, Computermodell, Modellierung, perzeptuelle Inferenz, Bindungsproblem, Kausale Inferenz

Computational challenges in multisensory perception

In everyday life our senses are constantly bombarded with many different signals: the motor noise of the trucks, a sparkling motor-bike passing by at high speed, the smell of smoke and fumes and the sight of other pedestrians. How does the human brain transform this sensory cacophony into a veridical percept of the world? To misperceive the looming truck as talking and shiny, and your companion as roaring and smelly could be disastrous! This illustrates that multisensory integration and segregation is critical for our daily interactions. Information integration increases the salience of sensory signals thereby allowing us to detect and respond faster and more accurately to important events, such as an approaching truck (Diederich & Colonius, 2004; Frassinetti et al., 2002; Gillmeister & Eimer, 2007; Noesselt et al., 2008). Further, combining complementary (for example object shape by viewing it from the front and touching it from the back) or redundant (for instance object location by vision and audition)

information across the senses enables a more robust and reliable percept (Ernst & Bühlhoff, 2004).

The Bayesian framework in neuroscience posits that the brain forms a probabilistic generative model of the sensory inputs that is inverted during perceptual inference (Kersten et al., 2004; Kersten & Yuille, 2003; Knill & Pouget, 2004). Bayesian probability theory offers a precise formulation of how observers should combine uncertain information to form a representation of the world. Critically, multisensory perception relies on solving two fundamental computational challenges. First, the brain needs solve the so-called ‘causal inference problem’ and infer whether or not signals come from a common source and should be integrated (Shams & Beierholm, 2010). Second, if signals come from a common source, the brain should integrate them into the most reliable or precise (i. e. least variable or noisy) percept of the environment by weighting them according to their relative reliabilities (Alais & Burr, 2004; Ernst & Banks, 2002). Bayesian Causal Inference models account for these two challenges by explicitly modelling the causal structure of the world (Körding et al., 2007; see also Deroy et al., 2016; Rohe & Noppeney, 2015a, 2015b; Shams & Beierholm, 2010; Wozny et al., 2010).

Let us focus on one simple example: Imagine you are an enthusiastic ornithologist prowling through the forest at dawn in order to gather the best photos and sound recordings of birds. Suddenly, you spot a little robin sitting on a branch and you hear a little robin singing in the bush. How should you direct your camera and your microphone? Should you integrate information from vision and audition in order to obtain a more reliable estimate of the bird’s location? Or should you use the information only from vision for directing your camera and only from audition when directing your microphone? The answer to this question depends on the hidden causal structure of the world. There are two hypotheses or models that the brain should entertain.

First, there may be one bird sitting on the branch that is the same bird that you hear singing in the bush. In this ‘common source’ case, you should indeed integrate signals from vision and audition weighted by their sensory reliabilities. This is the classical ‘forced or mandatory fusion’ model that has dominated the field of multisensory integration and cue combination over the past two decades (Alais & Burr, 2004; Ernst & Banks, 2002; Hillis et al., 2004). As described by maximum likelihood estimation (MLE) an observer obtains the most precise estimate in this common source case if s/he integrates signals weighted by their relative reliabilities, which is the inverse of variance or noise in the signal. For instance, you would assign a smaller weight to a weak unreliable visual signal

at dawn than to a strong and clear visual signal during daylight. Critically, multisensory integration according to MLE principles should lead to a variance reduction of the multisensory relative to the least variable unisensory percept, which is greatest (i. e. by a factor of 2) when the variances of the two unisensory signals are equal. Indeed, several psychophysics studies have shown that human observers integrate signals that are likely to come from a common source near-optimally, close to the predictions of maximum likelihood estimation (Alais & Burr, 2004; Bresciani et al., 2006; Ernst & Banks, 2002; Hillis et al., 2004; Jacobs, 1999; Knill & Saunders, 2003). Yet, evidence is not unequivocal. Accumulating research has also highlighted situations where human observers overweight the sensory modality (Battaglia et al., 2003; Burr et al., 2009; Butler et al., 2010; Rosas et al., 2005) that is usually more reliable in everyday life for a particular task and property (Battaglia et al., 2003) or show a smaller multisensory variance reduction than predicted by MLE (Battaglia et al., 2011; Bentvelzen et al., 2009).

Yet there is a second hypothesis about the signal’s causal structure: there may be two birds, one that you can see sitting on the branch and one that you can hear singing in the bush. In this ‘independent source’ or ‘full segregation’ case, information integration would be detrimental. Instead, you should use only the auditory information for directing your microphone and the visual information for directing your camera.

Critically, the individual sensory signals do not directly inform the brain whether they arise from common or independent events. Instead, we must actively infer the ‘hidden’ causal structure from a range of multisensory correspondences such as signals happening at the same time (‘temporal coincidence or correlations’: Lee & Noppeney, 2011a; Lewis & Noppeney, 2010; Magnotti et al., 2013; Maier et al., 2011; Munhall et al., 1996; Noesselt et al., 2007; Parise & Ernst, 2016; Parise et al., 2012; van Wassenhove et al., 2007), same space (‘spatial collocation’: Lewald & Guski, 2003; Slutsky & Recanzone, 2001; Spence, 2013), semantic (Adam & Noppeney, 2010; Bishop & Miller, 2011; Kanaya & Yokosawa, 2011; Lee & Noppeney, 2011b; Noppeney et al., 2010), metaphoric (Sadaghiani et al., 2009; Parise & Spence, 2009) and other higher-order statistical or learnt congruency cues. Yet some uncertainty about the world’s causal structure will remain. To account for this causal uncertainty, the brain computes a final spatial estimate by combining the estimates from the two causal structures using one of various decision functions (for details see: Wozny et al., 2010). For instance, using the computational strategy called model averaging, it should estimate the location for directing the microphone by com-

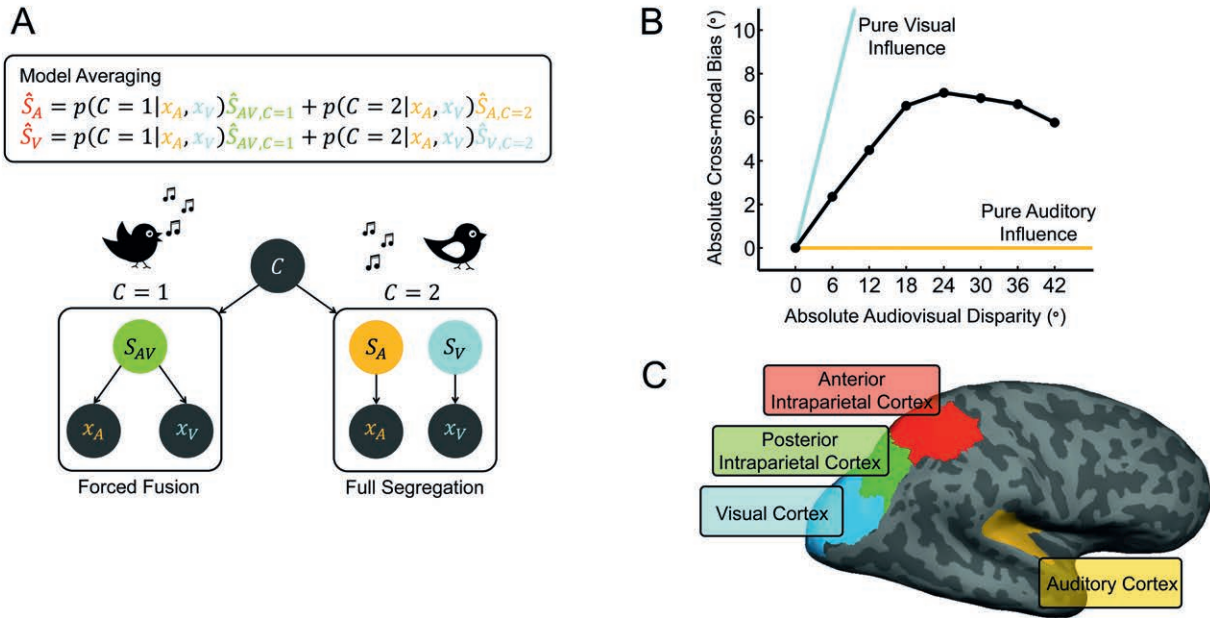


Figure 1: A. Bayesian Causal Inference model: The generative model of Bayesian Causal Inference for spatial localization determines whether the ‘sight of the bird’ and the ‘singing’ are generated by common ($C=1$) or independent ($C=2$) sources (Körding et al., 2007). For common source, the ‘true’ audio-visual location (S_{AV}) is drawn from one prior spatial distribution. For independent sources, the ‘true’ auditory (S_A) and ‘true’ visual (S_V) locations are drawn independently from this prior spatial distribution. We then introduce independent sensory noise to generate auditory (X_A) and visual (X_V) inputs.

B. Visual bias on perceived sound location as a function of audio-visual spatial disparity. As predicted by Bayesian Causal Inference the audio-visual spatial bias depends non-linearly on spatial location. For small spatial disparities, the observer integrates auditory and visual spatial estimates weighted approximately in proportion to their relative reliabilities. For large spatial disparities audio-visual interactions and biases are reduced (Rohe & Noppeney, 2015b).

C. Bayesian Causal Inference within the cortical hierarchy: Primary sensory areas represent predominantly the location of their preferred sensory signals (for example sound location in auditory regions). Posterior intraparietal cortex integrates sensory signals weighted by their reliabilities approximately according to forced fusion principles. Anterior intraparietal sulcus computes the final Bayesian Causal Inference estimate that takes into account the observer’s uncertainty about the causal structures that could have generated the sensory signals (Rohe & Noppeney, 2015a).

binning spatial estimates that are computed by the ‘forced fusion’ and the ‘full segregation’ models, weighted by the posterior probabilities that audio-visual signals were more likely caused by one single or two different birds (Körding et al., 2007).

Accumulating evidence suggests that human observers arbitrate between sensory integration and segregation qualitatively in line with the principles of Bayesian causal inference (Beierholm et al., 2009; Bertelson & Radeau, 1981; Landy et al., 1995; Roach et al., 2006; Shams & Beierholm, 2010; Wallace et al., 2004). In the laboratory this has been shown in particular for spatial localization (Körding et al., 2007; Rohe & Noppeney, 2015a, 2015b; Wozny et al., 2010) and speech recognition tasks (Magnotti & Beauchamp, 2017; Magnotti et al., 2013). In spatial localization experiments, observers are presented concurrently with auditory signals (for example, bursts of white noise) and visual signals (for instance flashes) at the same or different

locations with variable audio-visual spatial disparities. On each trial observers report the location of the flash and/or the location of the noise burst. The results show that an observer’s perceived sound location is shifted towards a spatially displaced but synchronous visual flash and vice versa depending on the relative auditory and visual reliabilities. In line with Bayesian Causal Inference these audio-visual spatial biases are attenuated or even abolished for large audio-visual spatial disparities when it is unlikely that auditory and visual signals come from a common source. In other words, audio-visual spatial disparity is a critical cue that observers use to determine whether or not to integrate sensory signals (Körding et al., 2007; Rohe & Noppeney, 2015a, 2015b; Wozny et al., 2010).

The audio-visual spatial bias that emerges for small spatial disparities is in fact the so-called ventriloquist effect (Bertelson & Radeau, 1981; Bonath et al., 2007; Driver, 1996), a perceptual illusion that was used for re-

religious purposes already in ancient times and later for entertainment at travelling fun fairs (Vox, 1981). To create the ventriloquist illusion the puppeteer speaks without making any articulatory movements. Further, he holds the puppet close to his own face and moves the lips of the puppet in synchrony with his own speech. As a result of the temporal correlations of the auditory (i. e. puppeteer's speech) and visual (i. e. puppet's facial movements) signals the observer infers that auditory and visual signals are generated by a common source and integrates them into a coherent percept weighted by the relative auditory and visual reliabilities. As the spatial reliability of sound perception is usually inferior to the precise visual spatial estimates, the observer most commonly misallocates the speech of the puppeteer to the puppet (Alais & Burr, 2004). In short, the ventriloquist illusion tricks the brain based on the computational principles of Bayesian Causal Inference: it artificially brings auditory and visual signals into spatial conflict while maintaining temporal synchrony to enable integration (see excursion box 1 for perceptual illusions in multisensory perception).

Multisensory interactions are ubiquitous in neocortex

Traditionally, it was thought that multisensory integration is deferred until later processing stages in higher order association areas such as parietal or prefrontal cortices (Avillac et al., 2007; Barraclough et al., 2005; Beauchamp et al., 2004; Calvert et al., 2000; Driver & Noesselt, 2008; Ghazanfar et al., 2008; Macaluso et al., 2003; Miller & D'Esposito, 2005; Sadaghiani et al., 2009; Schroeder & Foxe, 2002; Stevenson & James, 2009). However, over the past two decades neuroimaging in humans (Foxe et al., 2002; Lee & Noppeney, 2011a, 2014; Lehmann et al., 2006; Martuzzi et al., 2007; Molholm et al., 2002; Noesselt et al., 2007; Werner & Noppeney, 2010a), neurophysiology in non-human primates or rodents (Atilgan et al., 2018; Bieler et al., 2017; Bizley et al., 2006; Bizley & King, 2009; Foxe & Schroeder, 2005; Ghazanfar et al., 2005; Ibrahim et al., 2016; Iurilli et al., 2012; Lakatos et al., 2007; Schroeder & Foxe, 2002; Kayser & Logothetis, 2007); and neuroanatomical (Falchier et al., 2002; Rockland & Ojima, 2003; Schroeder et al., 2003) research have accumulated evidence suggesting that multisensory integration emerges already in early sensory and even primary sensory areas and then progressively increases across the cortical hierarchy. Provocatively, it was even proposed that 'the entire neocortex is multisensory' (Ghazanfar & Schroeder, 2006).

In support of low-level integration, numerous fMRI and EEG studies in humans have shown that multisensory interactions can be observed in primary sensory areas and at early processing stages even before 100 ms post-stimulus (Besle et al., 2008; Foxe et al., 2000; Molholm et al., 2002; Molholm et al., 2004). Likewise, neurophysiological recordings in non-human primates (Kayser et al., 2008, 2010; Lakatos et al., 2009; Schroeder & Foxe, 2005) or rodents (Atilgan et al., 2018; Bieler et al., 2017; Bizley & King, 2009; Bizley et al., 2007) revealed that the response to the preferred stimulus in sensory areas, for instance auditory belt and parabelt areas, can be enhanced or suppressed or gain in information content by a concurrent stimulus in a non-preferred sensory modality. While multisensory interactions in low-level sensory areas may be due to top-down influences from superior temporal or parietal cortices (Seltzer & Pandya, 1994), they may also be mediated via thalamo-cortical mechanisms (for example pulvinar) or direct connectivity between sensory areas (Musacchia et al., 2014; Schroeder et al., 2003). Indeed, neuroanatomical tracer studies have shown sparse direct connectivity from early or even primary auditory to visual cortices and vice versa in primates (Falchier et al., 2002; Rockland & Ojima, 2003) and rodents (Bizley et al., 2007; Budinger et al., 2006; Campi et al., 2009; Ibrahim et al., 2016).

This ubiquity of multisensory interplay at all stages of cortical processing challenges traditional hierarchical models of late integration. It suggests that multisensory interactions emerge at multiple cortical levels and within several circuitries including thalamo-cortical, cortico-cortical and higher order association cortices (Musacchia & Schroeder, 2009; Schroeder et al., 2003). Hence, we need to move beyond identifying multisensory regions towards characterizing their functional properties and behavioural relevance.

In primary and low-level sensory cortices, previous research has described driving and modulatory multisensory influences (Atilgan et al., 2018; Bieler et al., 2017; Bizley & King, 2009; Bizley et al., 2007; Kayser et al., 2008; Lakatos et al., 2009; Meijer et al., 2017; Meredith & Allman, 2015). First, both neuroimaging studies in humans (Leitão et al., 2012; Werner & Noppeney, 2011) and electrophysiology in rodents (Ibrahim et al., 2016; Iurilli et al., 2012) have suggested that unisensory stimuli induce deactivations or synaptic inhibition in non-corresponding sensory cortices. For instance, visual stimuli have been shown to elicit a negative BOLD-response in auditory cortices, while auditory stimuli induce synaptic inhibition and fMRI deactivations in visual cortices (Ibrahim et al., 2016; Iurilli et al., 2012; Leitão et al., 2012). Second, a stimulus of a

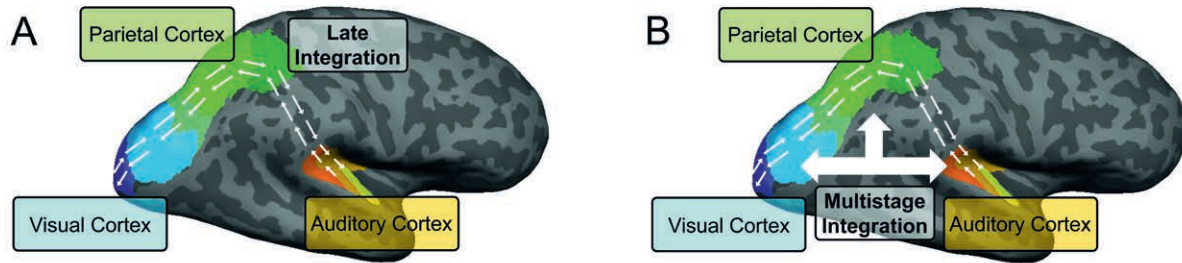


Figure 2: Late and multistage integration models: Traditionally it was thought that multisensory integration emerges at later processing stages in association cortices. We propose that different types of multisensory interactions occur at multiple stage of the cortical processing hierarchy.

non-preferred sensory modality may not necessarily elicit a reliable response in itself, but instead modulate the response to a stimulus of the preferred sensory modality. For instance, auditory core and belt areas are predominantly responsive to auditory rather than visual signals, yet their auditory response and information can be modulated by a concurrent visual input (Kayser et al., 2010). Lakatos and colleagues suggested that these modulatory interactions may rely on mechanisms of phase resetting of theta oscillations (Lakatos et al., 2009; see also Sieben et al., 2012 for related research in rodents). Because in our natural environment the visual signal often precedes the auditory signal (for instance facial articulatory movements often precede speech output), it can modulate the sound-induced activity by resetting the phase of ongoing oscillations (Lakatos et al., 2009; Schroeder et al., 2008). This may be an important mechanism whereby multisensory integration can increase the salience of multisensory events and facilitate their detection. In support of a temporally-sensitive mechanism, recent neurophysiological (Kayser et al., 2010) and fMRI studies (Lewis & Noppeney, 2010; Werner & Noppeney, 2011) have also shown that audio-visual interactions in Heschl's gyrus and planum temporale were sensitive to temporal coincidence or correlations over time. Critically, multisensory response enhancements at the primary cortical level were then gated into higher order association cortices (for instance ventral object vs. dorsal motion recognition system) depending on task context, suggesting that low-level integration effects can propagate to influence higher-order processing to guide behavioural responses (Lewis & Noppeney, 2010).

Multisensory interactions in higher-order association areas such as superior temporal or parietal sulcus are usually less sensitive to the exact timing of the sensory inputs and are characterized by larger temporal binding

windows (Werner & Noppeney, 2011). Rather than salience detection, these areas may thus be involved in integrating signals into task-relevant representations (for example spatial, object, speech etc.). In support of this conjecture, the profile of multisensory interactions in STS and IPS directly predicted whether human observers benefitted from multisensory integration: the greater their multisensory enhancement in superior temporal and parietal cortices, the greater was observers' audio-visual benefit for object categorization (Werner & Noppeney, 2010a, 2010b).

Finally, even if sensory signals cannot be integrated into a unified percept because they are incongruent, they can still interact at a decisional level and influence response selection. Using selective intersensory attention tasks a myriad of studies have demonstrated that a task-irrelevant yet incongruent visual stimulus can interfere with observers' decisions on a task-relevant auditory stimulus (Noppeney et al., 2008) and vice versa (Krugliak & Noppeney, 2015; Marks, 1987). Combining a Compatibility Bias model and fMRI we have previously suggested that the prefrontal cortex accumulates sensory evidence from multiple senses until a decisional threshold is reached and a response elicited (Noppeney et al., 2010). Further, in situations of congruent sensory signals the prefrontal cortex shows suppressed responses to audio-visual relative to unisensory signals in line with response facilitation at the decisional level (Sugihara et al., 2006; Werner & Noppeney, 2010a). Interestingly, in line with research in rodents showing multisensory interactions predominantly in transition zones between sensory cortices (Wallace et al., 2004), the suppressive interactions were predominantly found in border zone between auditory- and visual dominant regions (Werner & Noppeney, 2010a).

In summary, accumulating evidence suggests that multisensory integration is a multifaceted process emerg-

ing at multiple stages across the cortical hierarchy. While some sensory interactions take place early and even in primary sensory areas, it is likely that other information may also propagate to higher cortical levels prior to being integrated. Potentially, multisensory interactions in low-level sensory areas serve to amplify the signal strength and salience of multisensory events, which in turn impacts representational integration processes and decision-making in higher levels of the cortical hierarchy (Werner & Noppeney, 2010a).

How the brain performs causal inference and reliability weighted integration

At the beginning we discussed that the brain faces two critical challenges in a multisensory world. First, it needs to identify and bind signals that come from a common source based on a range of correspondence cues such as temporal coincidence or spatial colocation. Second, if signals come from a common source they should be integrated, weighted in proportion to their relative reliabilities. While section 1 summarized the behavioural evidence, in the following we will review neurophysiology and neuroimaging research that provides insight into the underlying neural basis.

Since the seminal work by Stein and colleagues on multisensory integration in the superior colliculus (Meredith & Stein, 1983; Wallace et al., 1996; Stein & Meredith, 1993) a vast number of neurophysiological and neuroimaging studies have shown that the multisensory interactions depend on spatial colocation, temporal synchrony and correlations, as expected for causal inference (Stein & Stanford, 2008). More specifically, Stein and others demonstrated that audio-visual interactions were superadditive (i.e. neural response for the audio-visual stimulus was greater than the sum of the unisensory responses) for spatially collocated audio-visual signals, but turned additive, subadditive or even suppressive when auditory and visual signals were presented at different locations and one signal fell outside the receptive field for the other signal (Stanford, 2005; Stanford & Stein, 2007; Wallace et al., 1996). Thus, organization into receptive fields may enable causal inference based on spatial correspondence cues.

Similar to the role of spatial concordance, audio-visual interactions of transient signals in superior colliculus were limited to a temporal window of approximately 500

ms. Recent modelling approaches suggest that temporal binding windows for naturalistic continuous signals such as speech may rely on detecting multisensory correlations based on the Hassenstein-Reichardt-detector as a relatively simple, yet physiologically plausible model component (Parise & Ernst, 2016). One interesting question that has recently been asked is whether temporal binding may be related to the brain's internal rhythms, i.e. neural oscillations. First, cross-modal phase resetting was put forward as a temporal mechanism that would allow a signal from one sensory modality to modulate the processing of another sensory signal as a function of oscillatory cycle length and audio-visual asynchrony (Lakatos et al., 2009). Second, more recent studies even suggested that the time-varying cycle length of the alpha oscillations in individual observers may determine their audio-visual binding window. Human observers with faster oscillations were associated with a smaller temporal binding window (Cecere et al., 2015; Samaha & Postle, 2015). While the idea that oscillation cycles may serve a similar function for temporal binding windows as receptive fields do for spatial binding windows is intriguing, future studies and more detailed and specific theoretical models are needed.

Recent neurophysiological studies in non-human primates focused on how single neurons and neuronal populations integrate signals weighted by their reliabilities. In a visuo-vestibular heading discrimination task Fetsch and colleagues demonstrated that macaques showed similar near-optimal performance to human observers (Fetsch et al., 2012). Concurrent recording from neurons in dorsal motion area MSTd showed that congruent neurons combined the visual and vestibular inputs subadditively (Gu et al., 2008) and weighted by their relative reliabilities (Fetsch et al., 2012), giving a higher weight to the more reliable sensory signal (Fetsch et al., 2012) on a trial-by-trial basis. As predicted by maximum likelihood estimation under forced fusion assumptions, neurons were more sensitive to heading direction under visuo-vestibular than unisensory stimulation (Gu et al., 2008) in line with behavioural performance (see also Nikbakht et al., 2018 for a related study in rodents). Further, neural population decoding revealed neural sensory weights that corresponded closely to the sensory weights computed from the monkeys' behavioural performance (Fetsch et al., 2012). Additional electrical microstimulation and chemical inactivation of MSTd provided a causal link between the neural computations in MSTd and behavioural performance in a heading discrimination task (Gu et al., 2012). Collectively, this elegant and extensive body of work suggests that neuronal populations and single neurons in MSTd integrate visual and vestibular signals weighted by their relative

reliabilities in representations of heading direction that guide behavioural decisions. While these computations are in line with maximum likelihood estimation, they can be obtained through mechanisms of divisive normalization (Ohshiro et al., 2011, 2017), a canonical neural computation that has previously been proposed for visual processing and attentional modulation (Carandini & Heeger, 2012). Moreover, divisive normalization can also explain a response enhancement that is maximal when the strength of individual signals is weak – a principle referred to as inverse effectiveness since the seminal studies by Stein and colleagues (Stein & Meredith, 1993). Consistently across species and methodologies research has shown that the operational (i. e. super- vs. subadditive) modes of multisensory integration depend on the signal strength as well as a neuron's or voxel's response to unisensory stimuli (Kayser et al., 2008; Siemann et al., 2015; Stanford et al., 2005; Stein & Meredith, 1993; Stein et al., 2014; Werner & Noppeney, 2010b).

At the neural systems level functional imaging studies in humans have shown that higher order association cortices such as parietal or superior temporal sulci integrate sensory signals weighted by their reliabilities in speech recognition (Nath & Beauchamp, 2011), spatial localization (Rohe & Noppeney, 2018) and shape discrimination tasks (Beauchamp et al., 2010; Helbig et al., 2012). Two recent studies moved beyond reliability-weighted integration and investigated how the human brain performs Bayesian Causal Inference in a spatial ventriloquist paradigm at the neural systems level using functional imaging (Rohe & Noppeney, 2015a, 2016). Inside the scanner, observers were presented with audio-visual signals that varied in the spatial disparity and visual reliability. On each trial, they either located the sound or the visual stimulus. Combining psychophysics, fMRI, Bayesian modelling and multivariate decoding the study showed that the brain accomplishes Bayesian Causal Inference by encoding multiple spatial estimates across the cortical hierarchy. At the bottom of the hierarchy, auditory areas encoded predominantly the location of the sound and visual areas the location of the visual stimulus (= segregation). In posterior intra-parietal sulcus, location is estimated under the assumption that the two signals are from a common source (= forced fusion). Only at the top of the hierarchy, in anterior intra-parietal sulcus, is the uncertainty about the world's causal structure taken into account. As predicted by Bayesian Causal Inference, location is estimated by combining the segregation and the forced fusion estimates weighted by the posterior probabilities of common and independent sources. Thus, anterior IPS forms a spatial estimate that gracefully transitions from integration to segregation as

a function of spatial disparity (Rohe & Noppeney, 2015a, 2016).

Conclusions

In our natural environment our senses are constantly bombarded with many different signals. Ideally, the brain should integrate signals weighted by their reliabilities when they come from a common source, but process them independently when they come from different sources. Human observers have been shown to arbitrate between integration and segregation in line with Bayesian Causal Inference. At the neural level neurophysiological studies in non-human primates and other species have unravelled how the brain integrates signals from common events weighted by their relative reliabilities into a unified representation. Initial neuroimaging studies in human observers suggest that the brain integrates sensory signals in line with Bayesian Causal Inference by encoding multiple perceptual estimates along the cortical hierarchy. Future research combining psychophysics, computational modelling, neurophysiology and neuroimaging across different species is needed to bridge the gap between neural mechanisms, computational operations and behaviour and explore the functional consequences of multisensory integration.

Excursion: Multisensory binding as a mechanism for perceptual illusions

The computations of our perceptual system are optimised for effective interactions with our natural environment. In the laboratory, we can play tricks on observers' perception by placing them in situations that violate the natural statistics for which their perceptual system has been optimized. Particularly, in multisensory integration we can bring sensory signals artificially into conflict along one particular dimension (for example space, time, number, phoneme), while providing sufficient multisensory correspondence cues along another dimension. Thereby, we can persuade the brain to integrate conflicting signals into one unified illusory percept. Multisensory integration has been used to create a myriad of perceptual illusions. In the following we will highlight the most prominent examples.

In the double-flash illusion (Shams et al., 2000) observers are presented with a single flash of light temporally

sandwiched between two beeps. In such cases observers will usually report seeing two flashes, indicating that their final percept placed more weight on the temporally-precise sound signal than on the relatively unreliable flash. Thus, while the ventriloquist illusion exploits the spatial uncertainty of hearing (we can in most circumstances locate an object better by vision than audition), the double-flash illusion exploits the temporal uncertainty of vision (the ears are more reliable than the eyes at determining when something happened). In that respect the double-flash illusion may be considered a temporal equivalent of the ventriloquist effect. But, of course, temporal and spatial dimensions are not quite comparable. While spatial ventriloquism illustrates how the brain estimates the spatial location of an event (i. e. estimation task), the double-flash illusion reveals how it determines the number of events (i. e. detection task).

Multisensory speech signals can also be manipulated to produce illusory percepts. In the so-called McGurk-McDonald illusion (McGurk & Macdonald, 1976) the observer is presented in synchrony with a video clip of a speaker articulating /ga/ and a sound recording of the phoneme /ba/. Because of the synchrony cues the observer integrates these conflicting audiovisual phonemes into an illusory /da/ percept. This illusory percept can again be explained by reliability-weighted integration. Using a speech synthesizer, one can generate an artificial ‘phoneme’ dimension and progressively morph from a /ba/ to a /ga/ phoneme. The perception of ‘ba’ – ‘da’ – ‘ga’ phoneme categories emerges as a result of human categorical perception (Liberman et al., 1957).

The rubber-hand illusion (Botvinick & Cohen, 1998) is an example of our own bodily perception being tricked. In order to track our body’s position in space, humans rely on proprioception – the sense that allows us to, for instance, clap with our eyes closed. The rubber-hand illusion overrides this sense by utilising visual and proprioceptive cues that conflict with our understanding of our body’s position. The participant is seated with one hand placed on a table. This hand is then concealed from them using a divider, and a replacement rubber hand placed in clear view. The person performing the illusion then proceeds to simultaneously stroke both real and rubber hands with paint brushes, taking care to match the strokes as closely as possible. As the participant continues to see the strokes on the rubber hand but feel them on their real hand, the brain is presented with increasing evidence that these signals are perfectly temporally matched and should be integrated, despite conflicting information from the proprioceptive system that their hand is actually far to the right. The result, in the majority of participants, is

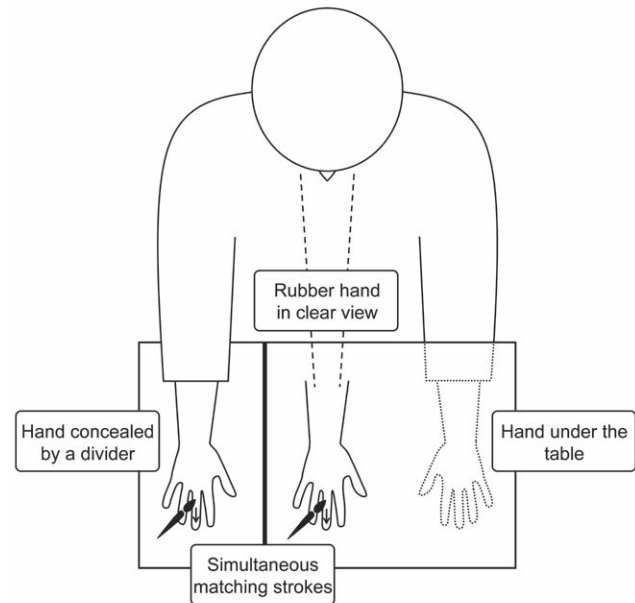


Figure 3: The rubber hand illusion. The participant is seated at a table, with their right hand obscured by a divider, and looks at a rubber hand. The experimenter strokes the participant’s hand and the rubber hand simultaneously with paintbrushes, using varied but matching strokes that suggest these haptic and visual signals have the same source and should be integrated. The resulting illusory percept usually manifests as a sense that the rubber hand is a part of one’s own body.

a growing belief that the rubber hand has replaced their real one. Such demonstrations often conclude with the experimenter unexpectedly hitting the rubber hand with a hammer.

Finally, even our sense of taste is not exempt from multisensory illusions. Professor Charles Spence specialises in the sensory perception of food, and his lab has demonstrated a variety of ways in which other senses can influence what we taste. The weight and material of cutlery (Harrar & Spence, 2013), the colour and shape of the plate (Piqueras-Fiszman et al., 2012), and the texture of packaging (Piqueras-Fiszman et al., 2012) have all been shown to influence our experience of food. In 2008, Professor Spence (alongside his colleague Massimiliano Zampini) was presented with the Ig Nobel prize for the novel demonstration that digital sound manipulations can make potato crisps seem crunchier (Zampini & Spence, 2004).

Acknowledgment: This research was funded by ERC-2012-StG_20111109 multisens.

References

- Adam, R., & Noppeney, U. (2010). Prior auditory information shapes visual category-selectivity in ventral occipito-temporal cortex. *NeuroImage*, *52* (4), 1592–1602.
- Alais, D., & Burr, D. (2004). The Ventriloquist Effect Results from Near-Optimal Bimodal Integration. *Curr. Biol.* *14* (3), 257–262.
- Atilgan, H., Town, S., Wood, K., Jones, G., Maddox, R., Lee, A., & Bizley, J. K. (2018). Integration of visual information in auditory cortex promotes auditory scene analysis through multisensory binding. *Neuron*, *97* (3), 640–655.
- Avillac, M., Ben Hamed, S., & Duhamel, J.-R. (2007). Multisensory Integration in the Ventral Intraparietal Area of the Macaque Monkey. *J. Neurosci.* *27* (8), 1922–1932.
- Barracough, N. E., Xiao, D., Baker, C. I., Oram, M. W., & Perrett, D. I. (2005). Integration of Visual and Auditory Information by Superior Temporal Sulcus Neurons Responsive to the Sight of Actions. *J. Cogn. Neurosci.* *17* (3), 377–391.
- Battaglia, P. W., Jacobs, R. A., & Aslin, R. N. (2003). Bayesian integration of visual and auditory signals for spatial localization. *J. Opt. Soc. Am. A*, *20* (7), 1391–1397.
- Battaglia, P. W., Kersten, D., & Schrater, P. R. (2011). How haptic size sensations improve distance perception. *PLoS Comput. Biol.* *7* (6).
- Beauchamp, M. S., Lee, K., Argall, B., & Martin, A. (2004). Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus. *Neuron*, *41*, 809–823.
- Beauchamp, M. S., Pasalar, S., & Ro, T. (2010). Neural substrates of reliability-weighted visual-tactile multisensory integration. *Front. Syst. Neurosci.* *4*, 1–11.
- Beierholm, U. R., Quartz, S. R., & Shams, L. (2009). Bayesian priors are encoded independently from likelihoods in human multisensory perception. *J. Vis.* *9* (5), 23.
- Bentvelzen, A., Leung, J., & Alais, D. (2009). Discriminating audiovisual speed: Optimal integration of speed defaults to probability summation when component reliabilities diverge. *Perception*, *38* (7), 966–987.
- Bertelson, P., & Radeau, M. (1981). Cross-modal bias and perceptual fusion with auditory-visual spatial discordance. *Percept. Psychophys.* *29* (6), 578–584.
- Besle, J., Fischer, C., Bidel-Caulet, A., Lecaigard, F., Bertrand, O., & Giard, M.-H. (2008). Visual Activation and Audiovisual Interactions in the Auditory Cortex during Speech Perception: Intracranial Recordings in Humans. *J. Neurosci.* *28* (52), 14301–14310.
- Bieler, M., Sieben, K., Cichon, N., Schildt, S., Röder, B., & Hanganu-Opatz, I. L. (2017). Rate and Temporal Coding Convey Multisensory Information in Primary Sensory Cortices. *eNeuro*, *4* (2), ENEURO-0037.
- Bishop, C. W., & Miller, L. M. (2011). Speech cues contribute to audiovisual spatial integration. *PLOS ONE*, *6* (8).
- Bizley, J. K., & King, A. J. (2009). Visual influences on ferret auditory cortex. *Hear. Res.* *258* (1–2), 55–63.
- Bizley, J. K., Nodal, F. R., Bajo, V. M., Nelken, I., & King, A. J. (2006). Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. *Cereb. Cortex*, *17* (9), 2172–2189.
- Bonath, B., Noesselt, T., Martinez, A., Mishra, J., Schwiecker, K., Heinze, H.-J., & Hillyard, S. a. (2007). Neural Basis of the Ventriloquist Illusion. *Curr. Biol.* *17* (19), 1697–1703.
- Botvinick, M., & Cohen, J. (1998). Rubber hands “feel” touch that eyes see. *Nature*, *391* (6669), 756.
- Bresciani, J.-P., Dammeier, F., & Ernst, M. O. (2006). Vision and touch are automatically integrated for the perception of sequences of events. *J. Vis.* *6* (5), 2.
- Budinger, E., Heil, P., Hess, A., & Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience*, *143* (4), 1065–1083.
- Burr, D., Banks, M. S., & Morrone, M. C. (2009). Auditory dominance over vision in the perception of interval duration. *Exp. Brain Res.* *198* (1), 49–57.
- Butler, J. S., Smith, S. T., Campos, J. L., & Bühlhoff, H. H. (2010). Bayesian integration of visual and vestibular signals for heading. *J. Vis.* *10* (11), 23.
- Calvert, G. A., Campbell, R., & Brammer, M. J. (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr. Biol.* *10* (11), 649–657.
- Campi, K. L., Bales, K. L., Grunewald, R., & Krubitzer, L. (2009). Connections of auditory and visual cortex in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): evidence for multisensory processing in primary sensory areas. *Cereb. Cortex*, *20* (1), 89–108.
- Carandini, M., & Heeger, D. (2012). Normalization as a canonical neural computation. *Nat. Rev. Neurosci.* *13* (1), 51–62.
- Cecere, R., Rees, G., & Romei, V. (2015). Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception. *Curr. Biol.* *25* (2), 231–235.
- Deroy, O., Spence, C., & Noppeney, U. (2016). Metacognition in Multisensory Perception. *Trends Cogn. Sci.* *20* (10), 736–747.
- Diederich, A., & Colonius, H. (2004). Bimodal and trimodal multisensory enhancement: Effects of stimulus onset and intensity on reaction time. *Percept. Psychophys.* *66* (8), 1388–1404.
- Doehrmann, O., & Naumer, M. J. (2008). Semantics and the multisensory brain: How meaning modulates processes of audio-visual integration. *Brain Res.* *1242*, 136–150.
- Driver, J. (1996). Enhancement of selective listening by illusory mislocation of speech sounds due to lip-reading. *Nature*, *381* (6577), 66.
- Driver, J., & Noesselt, T. (2008). Multisensory Interplay Reveals Crossmodal Influences on “Sensory-Specific” Brain Regions, Neural Responses, and Judgments. *Neuron*, *57* (1), 11–23.
- Ernst, M. O., & Banks, M. S. (2002). Humans integrate visual and haptic information in a statistically optimal fashion. *Nature*, *415* (6870), 429–433.
- Ernst, M. O., & Bühlhoff, H. H. (2004). Merging the senses into a robust percept. *Trends Cogn. Sci.* *8* (4), 162–169.
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., & Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci.* *22* (13), 5749–5759.
- Fetsch, C. R., Pouget, A., Deangelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2012). Neural correlates of reliability-based cue weighting during multisensory integration. *Nat. Neurosci.* *15* (1), 146–154.
- Foxe, J. J., Morocz, I. A., Murray, M. M., Higgins, B. A., Javitt, D. C., & Schroeder, C. E. (2000). Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Cogn. Brain Res.* *10* (1), 77–83.
- Foxe, J. J., & Schroeder, C. E. (2005). The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing. *NeuroReport*, *16* (5), 419–423.

- Foxe, J. J., Wylie, G. R., Martinez, A., Schroeder, C. E., Javitt, D. C., Guilfoyle, D., Ritter & W., Murray, M. M. (2002). Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study. *J Neurophysiol.* *88* (1), 540–543.
- Frassinetti, F., Bolognini, N., & Làdavas, E. (2002). Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Exp. Brain Res.* *147* (3), 332–343.
- Ghazanfar, A. A., Chandrasekaran, C., & Logothetis, N. K. (2008). Interactions between the Superior Temporal Sulcus and Auditory Cortex Mediate Dynamic Face/Voice Integration in Rhesus Monkeys. *J. Neurosci.* *28* (17), 4457–4469.
- Ghazanfar, A. A., Maier, J. X., Hoffman, K. L., & Logothetis, N. K. (2005). Multisensory Integration of Dynamic Faces and Voices in Rhesus Monkey Auditory Cortex. *J. Neurosci.* *25* (20), 5004–5012.
- Ghazanfar, A. A., & Schroeder, C. E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn. Sci.* *10* (6), 278–285.
- Giard, M. H., & Peronnet, F. (1999). Auditory-Visual Integration during Multimodal Object Recognition in Humans: A Behavioral and Electrophysiological Study. *J. Cogn. Neurosci.* *11* (5), 473–490.
- Gillmeister, H., & Eimer, M. (2007). Tactile enhancement of auditory detection and perceived loudness. *Brain Res.* *1160* (1), 58–68.
- Gu, Y., Angelaki, D. E., & DeAngelis, G. C. (2008). Neural correlates of multisensory cue integration in macaque MSTd. *Nat. Neurosci.* *11* (10), 1201–1210.
- Gu, Y., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2012). Causal Links between Dorsal Medial Superior Temporal Area Neurons and Multisensory Heading Perception. *J. Neurosci.* *32* (7), 2299–2313.
- Harrar, V., & Spence, C. (2013). The taste of cutlery: how the taste of food is affected by the weight, size, shape, and colour of the cutlery used to eat it. *Flavour.* *2* (1), 21.
- Helbig, H. B., Ernst, M. O., Ricciardi, E., Pietrini, P., Thielscher, A., Mayer, K. M., ... Noppeney, U. (2012). The neural mechanisms of reliability weighted integration of shape information from vision and touch. *NeuroImage.* *60* (2), 1063–1072.
- Hillis, J. M., Watt, S. J., Landy, M. S., & Banks, M. S. (2004). Slant from texture and disparity cues: Optimal cue combination. *J. Vis.* *4* (12), 1.
- Hollensteiner, K. J., Pieper, F., Engler, G., König, P., & Engel, A. K. (2015). Crossmodal integration improves sensory detection thresholds in the ferret. *PLoS One*, *10* (5), e0124952.
- Ibrahim, L. A., Mesik, L., Ji, X. Y., Fang, Q., Li, H. F., Li, Y. T., Zingg, B., Zhang, L. I., & Tao, H. W. (2016). Cross-modality sharpening of visual cortical processing through layer-1-mediated inhibition and disinhibition. *Neuron*, *89* (5), 1031–1045.
- Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., Tucci, V., Bonfenati, F., & Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron*, *73* (4), 814–828.
- Jacobs, R. A. (1999). Optimal integration of texture and motion cues to depth. *Vis. Res.* *39* (21), 3621–3629.
- Kanaya, S., & Yokosawa, K. (2011). Perceptual congruency of audio-visual speech affects ventriloquism with bilateral visual stimuli. *Psychon. Bull. Rev.* *18* (1), 123–128.
- Kayser, C., & Logothetis, N. K. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information? *Brain Struct. Funct.* *212* (2), 121–132.
- Kayser, C., Logothetis, N. K., & Panzeri, S. (2010). Visual Enhancement of the Information Representation in Auditory Cortex. *Curr. Biol.* *20* (1), 19–24.
- Kayser, C., Petkov, C. I., & Logothetis, N. K. (2008). Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb. Cortex.* *18* (7), 1560–1574.
- Kersten, D., Mamassian, P., & Yuille, A. (2004). Object Perception as Bayesian Inference. *Annu. Rev. Psychol.* *55*, 271–304.
- Kersten, D., & Yuille, A. (2003). Bayesian models of object perception. *Curr. Opin. Neurobiol.* *13* (2), 150–158.
- Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: The role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends Neurosci.* *27* (12), 712–719.
- Knill, D. C., & Saunders, J. A. (2003). Do humans optimally integrate stereo and texture information for judgments of surface slant? *Vis. Res.* *43* (24), 2539–2558.
- Körding, K. P., Beierholm, U. R., Ma, W. J., Quartz, S. R., Tenenbaum, J. B., & Shams, L. (2007). Causal inference in multisensory perception. *PLoS One.* *2* (9), e943.
- Krugliak, A., & Noppeney, U. (2015). Synesthetic interactions across vision and audition. *Neuropsychologia.* *88*, 65–73.
- Lakatos, P., Chen, C. M., O'Connell, M. N., Mills, A., & Schroeder, C. E. (2007). Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron.* *53* (2), 279–292.
- Lakatos, P., O'Connell, M. N., Barczak, A., Mills, A., Javitt, D. C., & Schroeder, C. E. (2009). The Leading Sense: Supramodal Control of Neurophysiological Context by Attention. *Neuron.* *64* (3), 419–430.
- Landy, M. S., Maloney, L. T., Johnston, E. B., & Young, M. (1995). Measurement and modeling of depth cue combination: in defense of weak fusion. *Vis. Res.* *35* (3), 389–412.
- Lee, H., & Noppeney, U. (2011a). Long-term music training tunes how the brain temporally binds signals from multiple senses. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* *108* (51), E1441–50.
- Lee, H., & Noppeney, U. (2011b). Physical and Perceptual Factors Shape the Neural Mechanisms That Integrate Audiovisual Signals in Speech Comprehension. *J. Neurosci.* *31* (31), 11338–11350.
- Lee, H., & Noppeney, U. (2014). Temporal prediction errors in visual and auditory cortices. *Curr. Biol.* *24* (8), R309–R310.
- Lehmann, C., Herdener, M., Esposito, F., Hubl, D., di Salle, F., Scheffler, K., ... Seifritz, E. (2006). Differential patterns of multisensory interactions in core and belt areas of human auditory cortex. *NeuroImage.* *31* (1), 294–300.
- Leitão, J., Thielscher, A., Werner, S., Pohmann, R., & Noppeney, U. (2012). Effects of parietal TMS on visual and auditory processing at the primary cortical level—a concurrent TMS-fMRI study. *Cereb. Cortex.* *23* (4), 873–884.
- Lewald, J., & Guski, R. (2003). Cross-modal perceptual integration of spatially and temporally disparate auditory and visual stimuli. *Cogn. Brain Res.* *16* (3), 468–478.
- Lewis, R., & Noppeney, U. (2010). Audiovisual Synchrony Improves Motion Discrimination via Enhanced Connectivity between Early Visual and Auditory Areas. *J. Neurosci.* *30* (37), 12329–12339.
- Liberman, A. M., Harris, K. S., Hoffman, H. S., & Griffith, B. C. (1957). The discrimination of speech sounds within and across phoneme boundaries. *J. Exp. Psychol.* *54* (5), 358–368.
- Macaluso, E., Driver, J., & Frith, C. D. (2003). Multimodal Spatial Representations Engaged in Human Parietal Cortex during

- Both Saccadic and Manual Spatial Orienting. *Curr. Biol.* *13* (12), 990–999.
- Macaluso, E., Frith, C. D., & Driver, J. (2000). Modulation of human visual cortex by crossmodal spatial attention. *Science*. *289* (5482), 1206–1208.
- Magnotti, J. F., & Beauchamp, M. S. (2017). A Causal Inference Model Explains Perception of the McGurk Effect and Other Incongruent Audiovisual Speech. *PLoS Comput. Biol.* *13* (2), e1005229.
- Magnotti, J. F., Ma, W. J., & Beauchamp, M. S. (2013). Causal inference of asynchronous audiovisual speech. *Front. Psychol.* *4*, 1–10.
- Maier, J. X., Di Luca, M., & Noppeney, U. (2011). Audiovisual Asynchrony Detection in Human Speech. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* *37* (1), 245–256.
- Marks, L. E. (1987). On Cross-Modal Similarity: Auditory-Visual Interactions in Speeded Discrimination. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* *13* (3), 384–394.
- Martuzzi, R., Murray, M. M., Michel, C. M., Thiran, J. P., Maeder, P. P., Clarke, S., & Meuli, R. A. (2007). Multisensory interactions within human primary cortices revealed by BOLD dynamics. *Cereb. Cortex.* *17* (7), 1672–1679.
- Mcgurk, H., & Macdonald, J. (1976). Hearing lips and seeing voices. *Nature*. *264* (5588), 746–748.
- Meijer, G. T., Montijn, J. S., Pennartz, C. M., & Lansink, C. S. (2017). Audiovisual Modulation in Mouse Primary Visual Cortex Depends on Cross-Modal Stimulus Configuration and Congruency. *J. Neurosci.* *37* (36), 8783–8796.
- Meredith, M. A., & Allman, B. L. (2015). Single-unit analysis of somatosensory processing in the core auditory cortex of hearing ferrets. *Eur. J. Neurosci.* *41* (5), 686–698.
- Meredith, M., & Stein, B. (1983). Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science*. *221* (4608), 389–391.
- Miller, L. M., & D’Esposito, M. (2005). Perceptual Fusion and Stimulus Coincidence in the Cross-Modal Integration of Speech. *J. Neurosci.* *25* (25), 5884–5893.
- Molholm, S., Ritter, W., Javitt, D. C., & Foxe, J. J. (2004). Multisensory Visual-Auditory Object Recognition in Humans: A High-density Electrical Mapping Study. *Cereb. Cortex.* *14* (4), 452–465.
- Molholm, S., Ritter, W., Murray, M. M., Javitt, D. C., Schroeder, C. E., & Foxe, J. J. (2002). Multisensory auditory–visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Cogn. Brain Res.* *14* (1), 115–128.
- Munhall, K. G., Gribble, P., Sacco, L., & Ward, M. (1996). Temporal constraints on the McGurk effect. *Percept. Psychophys.* *58* (3), 351–362.
- Musacchia, G., Large, E. W., & Schroeder, C. E. (2014). Thalamo-cortical mechanisms for integrating musical tone and rhythm. *Hear. Res.* *308*, 50–59.
- Musacchia, G., & Schroeder, C. E. (2009). Neuronal mechanisms, response dynamics and perceptual functions of multisensory interactions in auditory cortex. *Hear. Res.* *258* (1–2), 72–79.
- Nath, A. R., & Beauchamp, M. S. (2011). Dynamic Changes in Superior Temporal Sulcus Connectivity during Perception of Noisy Audiovisual Speech. *J. Neurosci.* *31* (5), 1704–1714.
- Noesselt, T., Bergmann, D., Hake, M., Heinze, H. J., & Fendrich, R. (2008). Sound increases the saliency of visual events. *Brain Res.* *1220*, 157–163.
- Noesselt, T., Rieger, J. W., Schoenfeld, M. A., Kanowski, M., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., & Driver, J. (2007). Audiovisual Temporal Correspondence Modulates Human Multisensory Superior Temporal Sulcus Plus Primary Sensory Cortices. *J. Neurosci.* *27* (42), 11431–11441.
- Noppeney, U., Josephs, O., Hocking, J., Price, C. J., & Friston, K. J. (2008). The effect of prior visual information on recognition of speech and sounds. *Cereb. Cortex.* *18* (3), 598–609.
- Noppeney, U., Ostwald, D., & Werner, S. (2010). Perceptual Decisions Formed by Accumulation of Audiovisual Evidence in Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* *30* (21), 7434–7446.
- Nikbakht, N., Tafreshiha, A., Zoccolan, D., & Diamond, M. E. (2018). Supralinear and supramodal integration of visual and tactile signals in rats: psychophysics and neuronal mechanisms. *Neuron*. *97* (3), 626–639.e8.
- Ohshiro, T., Angelaki, D. E., & DeAngelis, G. C. (2011). A normalization model of multisensory integration. *Nat. Neurosci.* *14* (6), 775–782.
- Ohshiro, T., Angelaki, D. E., & DeAngelis, G. C. (2017). A Neural Signature of Divisive Normalization at the Level of Multisensory Integration in Primate Cortex. *Neuron*. *95* (2), 399–411.
- Parise, C. V., & Spence, C. (2009). “When birds of a feather flock together”: Synesthetic correspondences modulate audiovisual integration in non-synesthetes. *PLoS One*. *4* (5), e5664.
- Parise, C. V., & Ernst, M. O. (2016). Correlation detection as a general mechanism for multisensory integration. *Nature Commun.* *7* (12), 11543.
- Parise, C. V., Spence, C., & Ernst, M. O. (2012). When correlation implies causation in multisensory integration. *Curr. Biol.* *22* (1), 46–49.
- Piqueras-Fiszman, B., Alcaide, J., Roura, E., & Spence, C. (2012). Is it the plate or is it the food? Assessing the influence of the color (black or white) and shape of the plate on the perception of the food placed on it. *Food Qual. Pref.* *24* (1), 205–208.
- Roach, N. W., Heron, J., & McGraw, P. V. (2006). Resolving multisensory conflict: a strategy for balancing the costs and benefits of audio-visual integration. *Proc. Biol. Sci.* *273* (1598), 2159–68.
- Rockland, K. S., & Ojima, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int. J. Psychophysiol.* *50* (1–2), 19–26.
- Rohe, T., & Noppeney, U. (2015a). Cortical Hierarchies Perform Bayesian Causal Inference in Multisensory Perception. *PLoS Biol.* *13* (2), e1002073.
- Rohe, T., & Noppeney, U. (2015b). Sensory reliability shapes Bayesian Causal Inference in perception via two mechanisms. *J. Vis.* *15*, 1–38.
- Rohe, T., & Noppeney, U. (2016). Distinct computational principles govern multisensory integration in primary sensory and association cortices. *Curr. Biol.* *1* (4), 509–514.
- Rohe, T., & Noppeney, U. (2018). Reliability-Weighted integration of audiovisual signals can be modulated by top-down control. *eNeuro*. *5* (1), ENEURO-0315.
- Rosas, P., Wagemans, J., Ernst, M. O., & Wichmann, F. A. (2005). Texture and haptic cues in slant discrimination: reliability-based cue weighting without statistically optimal cue combination. *J. Opt. Soc. Am. A*. *22* (5), 801–809.
- Sadaghiani, S., Maier, J. X., & Noppeney, U. (2009). Natural, Metaphoric, and Linguistic Auditory Direction Signals Have

- Distinct Influences on Visual Motion Processing. *J. Neurosci.* 29 (20), 6490–6499.
- Samaha, J., & Postle, B. R. (2015). The Speed of Alpha-Band Oscillations Predicts the Temporal Resolution of Visual Perception. *Curr. Biol.* 25 (22), 2985–2990.
- Schroeder, C. E., & Foxe, J. J. (2002). The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Cogn. Brain Res.* 14 (1), 187–198.
- Schroeder, C. E., & Foxe, J. J. (2005). Multisensory contributions to low-level, “unisensory” processing. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15 (4), 454–458.
- Schroeder, C. E., Lakatos, P., Kajikawa, Y., Partan, S., & Puce, A. (2008). Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn. Sci.* 12 (3), 106–113.
- Schroeder, C. E., Smiley, J., Fu, K. G., McGinnis, T., O’Connell, M. N., & Hackett, T. A. (2003). Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early cortical processing. *Int. J. Psychophysiol.* 50 (1–2), 5–17.
- Seltzer, B., & Pandya, D. N. (1994). Parietal, temporal, and occipital projections to cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey: A retrograde tracer study. *J. Comp. Neurol.* 343 (3), 445–463.
- Shams, L., & Beierholm, U. R. (2010). Causal inference in perception. *Trends Cogn. Sci.* 14 (9), 425–432.
- Shams, L., Kamitani, Y., & Shimojo, S. (2000). What you see is what you hear. *Nature.* 408, 2000.
- Sieben, K., Röder, B., & Hanganu-Opatz, I. L. (2013). Oscillatory entrainment of primary somatosensory cortex encodes visual control of tactile processing. *J. Neurosci.* 33 (13), 5736–5749.
- Siemann, J. K., Muller, C. L., Bamberger, G., Allison, J. D., Veenstra-VanderWee, J., & Wallace, M. T. (2015). A novel behavioral paradigm to assess multisensory processing in mice. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 456.
- Slutsky, D. a., & Recanzone, G. H. (2001). Temporal and spatial dependency of the ventriloquism effect. *NeuroReport.* 12 (1), 7–10.
- Soto-Faraco, S., Kingstone, A., & Spence, C. (2006). Integrating motion information across sensory modalities: The role of top-down factors. *Progress Brain Res.* 155, 273–286.
- Spence, C. (2013). Just how important is spatial coincidence to multisensory integration? Evaluating the spatial rule. *Ann. NY Acad. Sci.* 1296 (1), 31–49.
- Stanford, T. R. (2005). Evaluating the Operations Underlying Multisensory Integration in the Cat Superior Colliculus. *J. Neurosci.* 25 (28), 6499–6508.
- Stanford, T. R., & Stein, B. E. (2007). Superadditivity in multisensory integration: Putting the computation in context. *NeuroReport.* 18 (8), 787–792.
- Stein, B. E., & Meredith, M. A. (1993). *The merging of the senses* (The MIT Press).
- Stein, B. E., & Stanford, T. R. (2008). Multisensory integration: Current issues from the perspective of the single neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 9 (4), 255–266.
- Stein, B. E., Stanford, T. R., & Rowland, B. A. (2014). Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 15 (8), 520.
- Stevenson, R. A., & James, T. W. (2009). Audiovisual integration in human superior temporal sulcus: Inverse effectiveness and the neural processing of speech and object recognition. *NeuroImage.* 44 (3), 1210–1223.
- Sugihara, T., Diltz, M. D., Averbek, B. B., & Romanski, L. M. (2006). Integration of Auditory and Visual Communication Information in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 26 (43), 11138–11147.
- Van Atteveldt, N., Formisano, E., Goebel, R., & Blomert, L. (2004). Integration of letters and speech sounds in the human brain. *Neuron.* 43 (2), 271–282.
- van Wassenhove, V., Grant, K. W., & Poeppel, D. (2007). Temporal window of integration in auditory-visual speech perception. *Neuropsychologia.* 45 (3), 598–607.
- Vox, V. (1981). I can see your lips moving: The history and art of ventriloquism (Kaye & Ward).
- Wallace, M. T., Roberson, G. E., Hairston, W. D., Stein, B. E., Vaughan, J. W., & Schirillo, J. a. (2004). Unifying multisensory signals across time and space. *Exp. Brain Res.* 158 (2), 252–258.
- Wallace, M. T., Ramachandran, R., & Stein, B. E. (2004). A revised view of sensory cortical parcellation. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 101 (7), 2167–2172.
- Wallace, M. T., Wilkinson, L. K., & Stein, B. E. (1996). Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 76 (2), 1246–1266.
- Werner, S., & Noppeney, U. (2010a). Distinct functional contributions of primary sensory and association areas to audiovisual integration in object categorization. *J. Neurosci.* 30 (7), 2662–2675.
- Werner, S., & Noppeney, U. (2010b). Superadditive responses in superior temporal sulcus predict audiovisual benefits in object categorization. *Cereb. Cortex.* 20 (8), 1829–1842.
- Werner, S., & Noppeney, U. (2011). The contributions of transient and sustained response codes to audiovisual integration. *Cereb. Cortex.* 21 (4), 920–931.
- Wozny, D. R., Beierholm, U. R., & Shams, L. (2010). Probability Matching as a Computational Strategy Used in Perception. *PLoS Comput. Biol.* 6 (8), e1000871.
- Zampini, M., & Spence, C. (2004). The role of auditory cues in modulating the perceived crispness and staleness of potato chips. *J. Sens. Stud.* 19 (5), 347–363.

Bionotes



Uta Noppeney

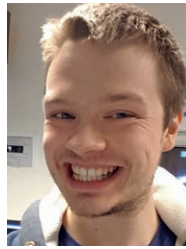
u.noppeney@bham.ac.uk
+44 121 414 7211
Computational Neuroscience and Cognitive
Robotics Centre
School of Psychology
University of Birmingham
Edgbaston
Birmingham
B15 2TT
UK

E-Mail: u.noppeney@bham.ac.uk

Uta Noppeney is Professor of Computational Neuroscience and director of the Computational Neuroscience and Cognitive Robotics Centre at the University of Birmingham, UK. She received a degree in medicine (1997, Freiburg University), a doctorate in medicine (1998, Freiburg University) and a PhD in neuroscience (2004, University College London, UK). After training in neurology at the University Hospital in Aachen, she conducted neuroscience research at Magdeburg University and subsequently at the Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London. In 2005, she became research group leader at the Max Planck Institute for Biological Cybernetics in Tübingen. She combines psychophysics, functional imaging (M/EEG, fMRI, TMS) and computational modelling to investigate how the human brain integrates information across the senses into a coherent percept of the environment.



Tim Rohe is a post-doctoral researcher at the clinic for psychiatry and psychotherapy of the University Hospital Tübingen. He obtained his PhD between 2010 and 2014 at the Max Planck Institute for biological cybernetics in Tübingen. Before this he studied psychology at the University of Freiburg (2004-2010).



Samuel A. Jones received a BSc in Psychology and an MSc in Psychological Research from Bangor University, Wales. He is now in the final year of a PhD at the University of Birmingham. He uses fMRI, psychophysics and computational modelling to explore the impact of brain ageing on multisensory integration.



Ambra Ferrari studied Cognitive Neuroscience and Neuropsychology at the University of Trento, Italy. She is currently undertaking a PhD in Neuroscience at the University of Birmingham. She combines psychophysics, computational modelling and MRI techniques to study the relationship between multisensory integration and high-level cognitive processes such as attention and reward learning.

Übersichtsartikel

Frederike D. Hanke* und Guido Dehnhardt

Unterwegs mit Seehunden – Wie deren Sinnessysteme zu Orientierung, Navigation und Futtersuche beitragen

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0012>

Zusammenfassung: Robben sind in ihrem Lebensraum, den Küstenregionen und Meeren, wohlorientiert und zeigen sich als erfolgreiche Jäger. Sowohl auf ihren Wanderungen zwischen Ruheplätzen und Futtergründen als auch beim Aufspüren von Beute leisten die Sinnessysteme der Robben gute Arbeit, obwohl sich die Robben und damit ihre Sinnessysteme in ihrem Lebensraum und aufgrund ihrer amphibischen Lebensweise mit einigen Herausforderungen konfrontiert sehen. In diesem Übersichtsartikel werden die bisher vorhandenen Informationen über die Sinnessysteme der Robben und über spezifische Anpassungen der Sinne an Lebensraum und -weise im ersten Kapitel zusammengetragen und im letzten Kapitel kritisch beleuchtet. Hierbei wird der Fokus auf die Erkenntnisse gelegt, die über die Sinne des Seehunds erhalten wurden, da der Seehund durch intensive Erforschung in den letzten Jahrzehnten zum Modellorganismus innerhalb der Robben hinsichtlich der Sinnesorgane wurde. Im zweiten und dritten Kapitel werden dann die sensorischen Grundlagen in Bezug zu Orientierung, Navigation und Futtersuche gesetzt. Dies ermöglicht auch das Aufzeigen von Fragenstellungen, z. B. wie und wo die Informationen einzelner Sinne integriert werden.

Schlüsselwörter: Sehen; Hören; Riechen; Schmecken; Fühlen

Robben besiedeln die Küstengebiete und Meere in weiten Teilen der Welt. An den deutschen Küsten finden sich Seehunde und Kegelrobben. Durch das Anbringen von

Sendern auf der Schulterregion der Tiere können deren Bewegungen zwischen Küste und offenem Meer nachvollzogen werden. Die so erhobenen Daten zeigen, dass Seehunde teils bis zu 50 km weit aufs offene Meer hinausschwimmen und auch mehrere Tage unterwegs sein können (Thompson und Miller, 1990). Ein interessantes Bewegungsmuster konnten Forscher bei einigen Kegelrobben im Ärmelkanal beobachten: Die Tiere überquerten den Kanal in knapp zwei Tagen auf direktem Weg (Chevallier et al., 2014). Ganz allgemein enthüllen diese Studien, dass die Robben in ihrem Lebensraum wohlorientiert sind; sie verlassen ihre Ruheplätze im Küstenbereich, schwimmen hinaus aufs offene Meer, wo sie ihre Beute jagen, und kehren gezielt zu ihren Ruheplätzen zurück. Obwohl diese Bewegungsmuster bereits seit Jahren aufgezeichnet werden, ist das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen der Orientierung und Navigation sowie der Futtersuche nach wie vor rudimentär. Die genannten Verhaltensleistungen erfordern Informationen über die Umwelt, die die Sinnessysteme liefern können. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahrzehnten die sensorischen Fähigkeiten der Robben intensiv erforscht. In diesem Übersichtsartikel sollen nun die Erkenntnisse dieser sensorischen Experimente zusammengefasst, diskutiert und im Hinblick auf Orientierung, Navigation und Futtersuche zusammengetragen und weitergedacht werden. Hierbei liegt der Fokus auf den Fähigkeiten der Seehunde, da sie durch die Forschung der letzten Jahrzehnte bezüglich der angesprochenen Themen zum Modellorganismus wurden.

*Korrespondenzautor: Frederike D. Hanke, University of Lund, Department of Biology, Lund Vision Group, Sölvegatan 35, 22362 Lund, Sweden, E-Mail: frederike.hanke@biol.lu.se, orcid.org/0000_0002_1737_3861

Guido Dehnhardt, Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften, Sensorische und kognitive Ökologie, Albert-Einstein-Str. 3, 18059 Rostock

1 Die Sinnessystemen der Seehunde

1.1 Visuelles System

Seehunde besitzen sehr große Augen mit einem Durchmesser von ~ 40 mm im erwachsenen Tier (Jamieson und Fisher, 1972; Abb.1a-c). Das menschliche Auge weist im Vergleich hierzu nur einen Durchmesser von ~ 24 mm auf (Augusteyn et al., 2012), es sitzt aber in einem im Vergleich zum Seehundschädel in Länge, Breite und Höhe etwas größeren Schädel. Die Augen der Seehunde zeigen spezifische Anpassungen an die amphibische Lebensweise, an den kontinuierlichen Wechsel zwischen Wasser und Land, sowie an den Wechsel zwischen hohen und niedrigen Umgebungshelligkeiten (Hanke et al., 2009a). Die Hornhaut (Cornea) des Seehundauges weist einen hohen Grad an Astigmatismus auf (Hanke et al., 2006a; Jamieson, 1971; Abb.1c), d. h., dass die Brechkraft im vertikalen und horizontalen Meridian nicht identisch ist. Dieser Astigmatismus liegt in einer Abflachung der Hornhaut in der Vertikalen begründet. Zusammen mit der vertikalen Spalt Pupille (Abb.1a) scheint diese corneale Abflachung das Hauptproblem der amphibischen Lebensweise zu lösen, den optischen Verlust der Brechkraft der Cornea unter Wasser. Bei hoher Umgebungshelligkeit, wenn die Spalt Pupille zu einem vertikalen Spalt geschlossen ist (Abb.1a), fällt nur Licht durch die corneale Abflachung ins Auge. Aufgrund der Abflachung wird dieses Licht nur schwach an der Cornea gebrochen, sodass diese optische Situation in Luft der unter Wasser gleicht. Messungen der Sehschärfe bestätigten in der Tat, dass bei hoher Umgebungshelligkeit in Luft eine Sehschärfe vorliegt, die mit 5,6 Zyklen/Grad mit der unter Wasser vergleichbar ist (Hanke und Dehnhardt, 2009; Jamieson und Fisher, 1970; Schusterman und Balliet 1970; Weiffen et al., 2006). Während in Luft die Sehschärfe vor allen Dingen durch die Umgebungshelligkeit bestimmt wird, unterliegt die Sehschärfe unter Wasser auch dem Einfluss der Trübheit; steigt die Trübheit, so nimmt die Sehschärfe deutlich ab (Weiffen et al., 2006).

Die Netzhaut (Retina) der Seehunde wird durch die Stäbchen dominiert (Jamieson und Fisher 1971; Landau und Dawson 1970; Peichl et al., 2001; Peichl und Moutairou, 1998). Die weniger lichtempfindlichen Photorezeptoren, die Zapfen, liegen nur in geringer Zahl vor; bei einer dem Seehund eng verwandten Robbenart, der Ringelrobbe (*Phoca hispida*), waren ca. 1,5 % der Photorezeptoren Zapfen (Peichl und Moutairou, 1998). Interessanterweise weisen alle Meeressäuger, bis auf die Seekühe (Cohen et al., 1982; Newman und Robinson, 2006), nur einen Zapfentyp

auf. Dieser wird von Licht im Grünbereich maximal erregt (Cognale et al., 1998; Fasick und Robinson, 2000; Lavigne und Ronald, 1975; Levenson et al., 2006; Newman und Robinson, 2005). Hieraus resultiert, dass die Seehunde zum zapfenbasierten Farbsehen, wie es der Mensch oder auch viele Säuger besitzen, nicht in der Lage sind. Auch ein Farbsehen, basierend auf Stäbchen und Zapfen unter mesopischen Helligkeiten, wenn sowohl Stäbchen als auch Zapfen aktiv sind, konnte experimentell nicht nachgewiesen werden (Scholtyssek et al., 2015). Demnach kann die Multifokalität der kugelförmigen Linse (Hanke et al., 2008b), d. h., dass die Linse distinkte Bereiche besitzt, die Licht unterschiedlicher Wellenlänge unterschiedlich stark bricht, keine Anpassung an das Farbsehen sein. Eine Multifokallinse könnte alternativ eine Erhöhung der Tiefenschärfe bei geringen Umgebungshelligkeiten, wenn die Pupille kreisrund geweitet ist (Abb. 1b), bewirken.

Der Vorteil einer stäbchendominierten Retina ist, dass sie das Auge sehr lichtempfindlich macht. Dies ist für die Seehunde unter Schwachlichtbedingungen entscheidend; eine Bedingung, die sie erfahren, wenn sie nachts unterwegs sind oder wenn sie in die Tiefe tauchen. Parameter, die zusätzlich die Empfindlichkeit des Auges erhöhen, sind: (a) Das hinter der Retina liegende Tapetum lucidum (Jamieson und Fisher, 1971; Johnson, 1901; Walls, 1942), welches Photonen, die bei der Passage der Retina nicht absorbiert wurden, reflektiert, und somit eine Absorption bei der zweiten Passage der Retina ermöglicht; (b) Die Pupille (Hanke et al., 2009a; Levenson und Schusterman, 1997), die sich von einer kleinen Lochblende über einen vertikalen Spalt (Abb. 1a) kreisrund (Abb. 1b) weiten kann. Hierüber kann während des Tauchens sehr schnell eine Anpassung an die Lichtverhältnisse in der Tiefe stattfinden (Levenson und Schusterman, 1999).

Auf der Ebene der retinalen Ganglienzellen, die Nervenzellen, die die optische Information an höhere Gehirnzentren weiterleiten, findet sich ein visueller Streifen (Abb. 1d), womit Ereignisse entlang einer Horizontalen, etwa der Wasseroberfläche oder des Meeresgrunds, mit erhöhter Auflösung abgebildet werden (Hanke et al., 2009b). Es findet sich jedoch auch eine Stelle schärfsten Sehens, über die den Seehunden eine Auflösung vermittelt wird, die mit der im Verhaltensexperiment bestimmten Auflösung recht gut übereinstimmt (Hanke und Dehnhardt, 2009; Hanke et al., 2009b; Jamieson und Fisher, 1970; Schusterman und Balliet, 1970; Weiffen et al., 2006). Im optischen Nerv, der von den Axonen der Ganglienzellen gebildet wird, finden sich bei Seehunden ~200.000 Axone (Pütter, 1903; Wohlert et al., 2016). Eine erste Untersuchung des Kreuzungsmusters der optischen Nerven des rechten und linken Auges

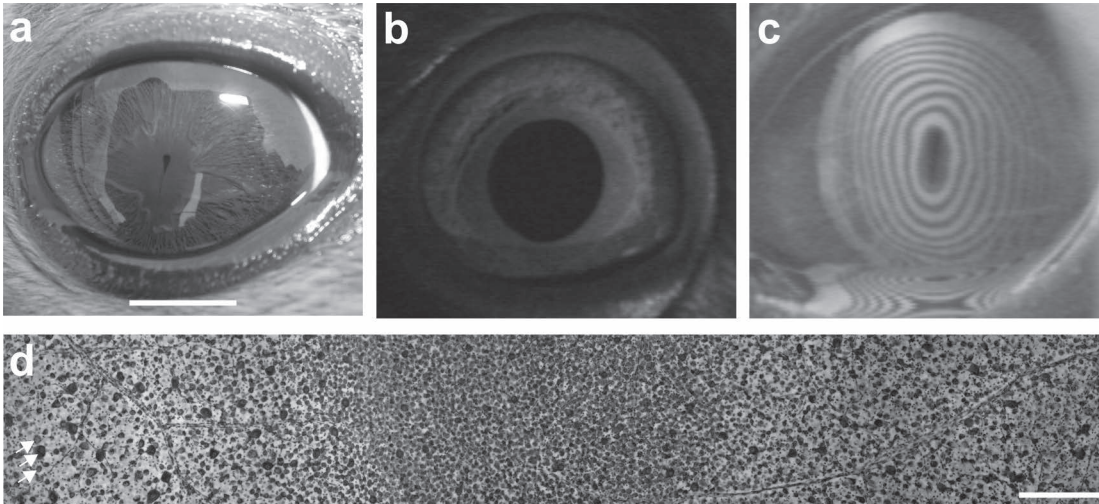


Abb. 1: Das visuelle System der Seehunde. a Ein Seehundauge mit geschlossener Pupille bei hohen Umgebungshelligkeiten. Maßstab 10 mm. b Ein Seehundauge mit geweiteter Pupille in Dunkelheit. c Visualisierung des Astigmatismus der Seehundhornhaut mit einer Placido-Scheibe, deren kreisrunde Ringe in der Reflektion aufgrund des starken Astigmatismus ellipsoid verzerrt sind. d Ganglienzellverteilung der Seehundretina. In einem zentralen horizontalen Streifen findet sich eine erhöhte Ganglienzellverteilung, eine hohe Zelldichte (visueller Streifen; in dieser Abbildung mittig zu sehen). Dorsal ist rechts, ventral links, temporal oben, nasal unten. Am linken Rand der Abbildung wurden drei Ganglienzellen mit Pfeilen markiert. Maßstab 250 μm .

am optischen Chiasma des Seehunds (Kröger, 2012) legt eine partielle Kreuzung ähnlich der der Klappmütze (*Cystophora cristata*), ebenfalls eine Hundstrobenart, nahe (*Cystophora cristata*; Dohmen et al., 2015).

Die Augen weisen eine beträchtliche Beweglichkeit auf, welche das visuelle Feld vor allen Dingen nach dorsal stark erweitert (Hanke et al., 2006b). Zusätzlich stabilisieren sie äußere Bewegung (Hanke et al., 2008a). Seehunde haben ein ausgeprägtes Bewegungssehen, sie sind sehr empfindlich für großflächig bewegte Reize (Weiffen et al., 2014), die z. B. auftreten, wenn sich ein Seehund durch eine Partikelwolke hindurch bewegt und damit ein optisches Flussfeld erzeugt. Für Seehunde konnte gezeigt werden, dass sie optischen Fluss wahrnehmen können (Gläser et al., 2014). Dies erfordert ein Umdenken hinsichtlich im Wasser gelöster Partikel, die bisher nur als Sicht einschränkend angesehen wurden. Entgegen dieser Meinung stellt eine Bewegung durch eine Partikelwolke den Tieren eine reiche Quelle an optischer Information, optischen Fluss, zur Verfügung, der für einen Vielzahl an Tätigkeiten genutzt werden kann. Hierzu zählt z. B. das Vermeiden von Kollisionen mit Objekten, eine Fähigkeit die z. B. bei Insekten dokumentiert wurde (Serres und Ruffier, 2017).

1.2 Mechanorezeption

1.2.1 Haptik und Hydrodynamik

Seehunde besitzen Vibrissen im Schnauzenbereich (mystaziale Vibrissen), auf der Nase (rhinale Vibrissen) und oberhalb der Augen (supraorbitale Vibrissen; Abb. 2a). Die Vibrissen der Seehunde, wie allgemein die Vibrissen der meisten Hundstroben, sind unduliert, d. h. das Haar weist eine Wellenstruktur auf (Hanke et al., 2010; Miersch et al., 2011). Aufgrund dieser Wellenstruktur lösen sich, wenn die Vibrisse durch das Wasser bewegt wird, Wirbel hinter der Vibrisse ab, diese werden jedoch bei Entstehung gleich wieder zerstört. Aus diesem Grund beginnt die Vibrisse nicht zu vibrieren (Hanke et al., 2010; Miersch et al., 2011). Dies ist bei der Detektion von äußeren Ereignissen durchaus von Vorteil; so muss die Eigenbewegung der Vibrisse, sprich des Sensors, nicht herausgerechnet werden, sondern das äußere Ereignis kann direkt gemessen werden.

Die Vibrisse ist in einem Follikel in der Haut inseriert. Der Follikel der Robbenvibrisse weist einige Spezifika auf, die als Anpassungen an den aquatischen Lebensraum interpretiert werden (Hyvärinen, et al., 2009; Hyvärinen, 1989; Hyvärinen und Katajisto, 1984): (a) Der Follikel besitzt im Vergleich zu landlebenden Säugetieren (Ebara et al., 2002) einen zusätzlichen cavernösen Blutsinus, der ungefähr 60 % der Länge des Gesamtfollikels ausmacht

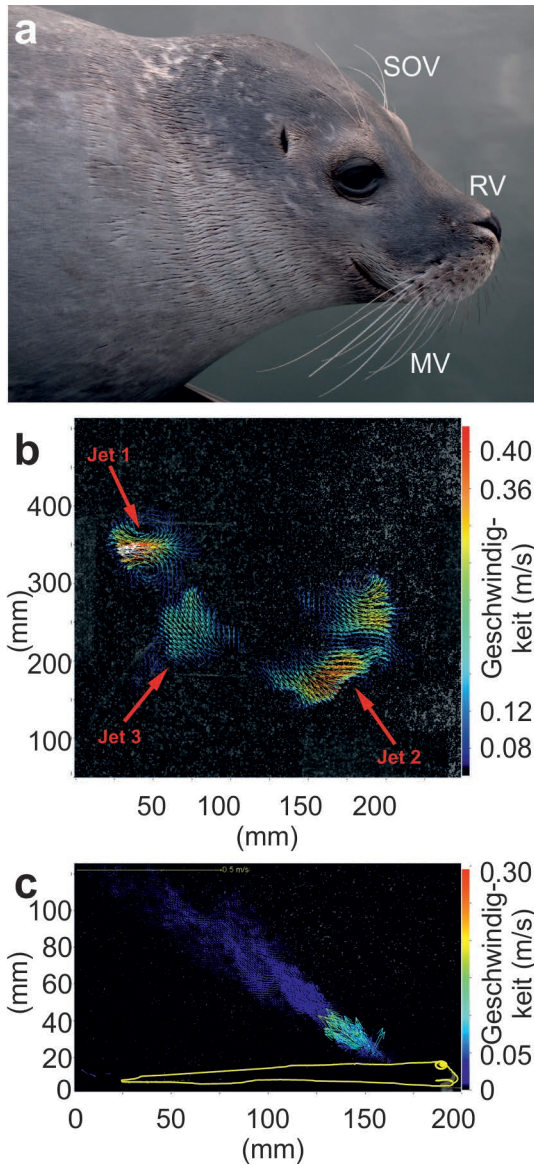


Abb. 2: Das Vibrissensystem der Seehunde. a Seehunde besitzen supraorbitale Vibrissen (SOV), ein paar rhinale Vibrissen (RV) und mystaziale Vibrissen (MV). b Fluchtreaktion eines Fisches. Die Wasserbewegungen werden visualisiert, indem die Bewegung von angestrahlten Partikeln im Wasser über die Zeit aufgezeichnet und ausgewertet wird. Die Pfeile geben die Richtung der Wasserbewegung an, die Farbe die Geschwindigkeit in m/s; diese Konventionen gelten auch für Teilabbildung c. Bei dieser Fluchtreaktion, einem C-Start, bei dem der Fisch mit einer C-förmigen Körperbewegung flüchtet, sieht man bei Jet 1 sehr deutlich, dass ein einzelner Wirbelring entsteht, der von den Seehunden wahrgenommen und hinsichtlich seiner Bewegungsrichtung und Größe ausgewertet werden kann. c Atemwasserstrom einer Flunder (Fischsilhouette in gelb). Die durch die Atmung der Flunder entstehenden Wasserbewegungen liegen im Wahrnehmungsbereich der Seehunde

und den oberen Teil des Follikels ummantelt. Die Region des Follikels, in dem die Mechanorezeptoren zu finden sind, ist dadurch tief in die Haut verlagert. Der Blutsinus heizt auch das Sinnessystem (Mauck et al., 2000), womit das Vibrissensystem und die durch die Vibrissen vermittelten Fähigkeiten weniger anfällig für die Temperatur des umgebenden Mediums sind (Dehnhardt et al., 1998b); (b) Die Follikel der Robben werden von einer sehr hohen Anzahl an Nervenfasern innerviert (siehe z. B. Hyvärinen, 1995; Marshall et al., 2006; McGovern et al., 2015), die die Innervierung der Follikel der landlebenden Säugetiere (Rice et al., 1986) um ein Zehnfaches oder mehr übersteigt; so z. B. werden die Vibrissen der Ringelrobbe von 160.000 Nervenfasern innerviert (Hyvärinen, 1995), die Bartrobben (*Erignathus barbatus*) dahingegen besitzen 320.000 Nervenfasern zur Innervierung der Vibrissen (Marshall et al., 2006).

Mithilfe ihrer Vibrissen können Seehunde Objekte aktiv ertasten (Haptik; Dehnhardt, et al., 2014; Dehnhardt und Kaminski, 1995; Dehnhardt et al., 1998b; Dehnhardt et al., 1997) sowie auch Wasserbewegungen wahrnehmen und interpretieren (Hydrodynamik; siehe z. B. Dehnhardt und Mauck, 2008; Dehnhardt et al., 1998a; Dehnhardt et al., 2001; Abb. 2b,c). Die Funktion der Vibrissen im Sinne eines haptischen und hydrodynamischen Sensors wird im Kapitel 3. Futtersuche ausführlich erläutert.

1.2.2 Audition

Das wohl auffälligste Merkmal aller Hundsrobben bezüglich des Ohres, allgemein und im Vergleich zu Ohrenrobber, ist das fehlende Außenohr (Abb. 3). Dies wurde vermutlich im Laufe der Evolution zur Erhöhung der Stromlinienförmigkeit des Körpers reduziert. Die sowohl in Luft wie auch unter Wasser nachgewiesene Schalllokalisationsfähigkeit in der Medianebene (Byl, 2017; Byl et al., 2016), also eine Unterscheidung, ob der Schall von oben oder unten bzw. exakt von vorne oder exakt von hinten auf das Ohr getroffen ist, kann dem entsprechend nicht wie z. B. beim Menschen über die Ohrmuschel erklärt werden (Blauert, 1997; Muller und Bovet 1999; Wightman und Kistler, 1997).

Das Ohr der Seehunde weist einige anatomische Veränderungen im Vergleich zu landlebenden Säugern auf (Nummela, 2008; Hemilä et al., 2006; Repenning, 1972; Wartzok und Ketten 1999). (a) Die Mittelohrknochen sind bei den Seehunden größer, zehnmal schwerer und auch dichter als bei Landsäugetern mit vergleichbarer Schädelgröße (Nummela, 1995). (b) Im Mittelohr und äußeren Gehörgang ist ein Schwellgewebe vorhanden, welches

sich wahrscheinlich beim Tauchen ausdehnt, um die u. U. großen Druckunterschiede während des Tauchens in die Tiefe auszugleichen (Mohl, 1967). (c) Trommelfell und ovales Fenster sind mit $82,9 \text{ mm}^2$ und $4,94 \text{ mm}^2$ vergrößert (Hemilä, et al., 1995). (d) Der äußere Gehörgang liegt der Schädeloberfläche an und verläuft somit von hinten nach vorne (Boenninghaus, 1903).

Ganz allgemein spiegeln die Erkenntnisse zum Hören der Seehunde die amphibische Lebensweise und zeigen, dass die Seehunde sowohl in Luft als auch unter Wasser gut hören können (Reichmuth et al., 2013). In Luft ist der äußere Gehörgang geöffnet, und der Schall wird über das Mittelohr zum Innenohr weitergeleitet, der allgemeine Weg der Schallweiterleitung der Säuger. Dies ermöglicht den Seehunden ein Hören im Bereich von $\sim 100 \text{ Hz}$ bis $\sim 30 \text{ kHz}$, wobei der Bereich des besten Hörens bei $2\text{--}12 \text{ kHz}$ liegt (Reichmuth et al., 2013; Kastak und Schusterman, 1998; Mohl, 1968; Terhune, 1974), und eine gute Schalllokalisationsfähigkeit (Holt et al., 2005; Holt et al., 2004) mit den niedrigsten Schwellenwerten von $4,1 \text{ Grad}$ bei 1 kHz und von $3,8 \text{ Grad}$ bei 16 kHz . Zur Bestimmung dieser Schwellenwerte musste das Versuchstier bestimmen, ob der Schall von links oder rechts kam; der Schwellenwert wurde dann berechnet als der Winkel (angegeben als Azimuth) der mit einer Leistung von 75% Richtigwahlen korrespondiert, wobei hier die Richtigwahlen für einen Winkel nach rechts und links zusammengefasst wurden.

Unter Wasser ist das Ohr muskulär geschlossen. In dieser Situation ist der Mechanismus der Schallübertragung aufs Innenohr ungeklärt. Meist wird eine Weiterleitung über die Knochen postuliert; hierzu steht jedoch z. B. die gute Schalllokalisationsfähigkeit der Seehunde unter Wasser im Widerspruch (Bodson et al., 2007; Bodson et al., 2006; Byl et al., 2016). Seehunde hören unter Wasser generell besser als in Luft (Watkins und Wartzok, 1985), der Hörbereich geht bis ca. 100 kHz mit einem Bereich besten Hörens zwischen $4\text{--}16 \text{ kHz}$ (Reichmuth et al., 2013; Kastak und Schusterman, 1998; Kastelein et al., 2009; Mohl, 1968; Southall et al., 2005; Terhune, 1988; Wolski et al., 2003). Die niedrigsten Hörschwellen von $\sim 2,5\text{--}5,5 \text{ Grad}$ aus Schalllokalisationsstudien finden sich zwischen $0,2\text{--}1 \text{ kHz}$ (Bodson et al., 2007; Bodson et al., 2006; Byl et al., 2016).

1.3 Chemorezeption

Dem Geruchs- und Geschmackssinn der Robben ist bisher recht wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Allgemein sind die Bedeutung von Olfaktorik und olfaktorische Diskriminationsleistungen bei Ohrenrobben besser als bei

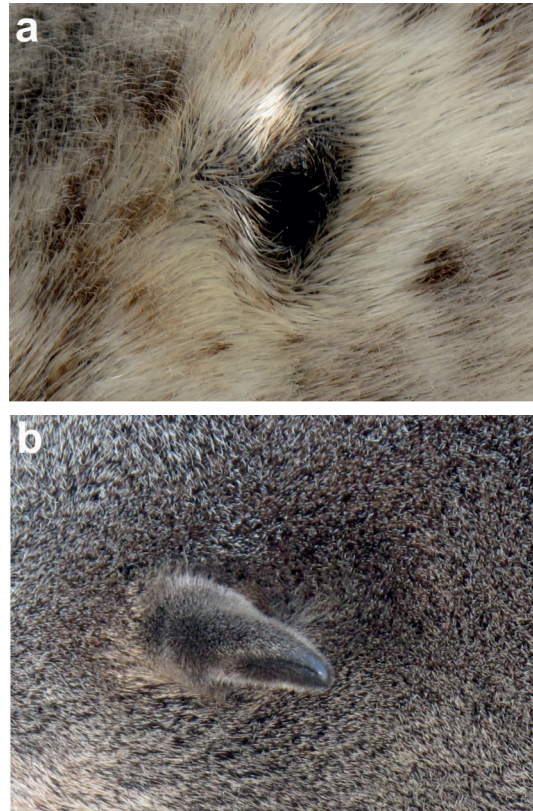


Abb. 3: Die Ohren der Robben. a Das Ohr eines Seehunds, einer Hundsrobbe, ist durch das Fehlen einer Ohrmuschel charakterisiert. b Das Ohr eines Seebärs, einer Ohrenrobbe, besitzt dahingegen eine zipfelförmige Ohrmuschel

den Hundsrobben untersucht (siehe z. B. Kim et al., 2013; Kishida et al., 2007; Laska et al., 2010; Laska et al., 2008; Pitcher et al., 2011). Bezüglich der Hundsrobben und speziell bezüglich der Seehunde gilt, dass sie in Luft, wo die Nase anders als unter Wasser geöffnet ist, riechen können. Die relativ zu terrestrischen Säugern geringere Größe des olfaktorischen Bulbus (Reep et al., 2006; Spitzka, 1890) suggeriert eine geringe Ausprägung des Geruchssinns. Dahingegen unterscheidet sich aber die Siebbeinplatte kaum in der Größe von der terrestrischer Säuger (Pihlström et al., 2005); hieraus könnte eine vergleichbare olfaktorische Sensitivität resultieren. Seehunde sind sehr empfindlich für Dimethylsulfid (DMS; Kowalewsky et al., 2006; Tab. 1), ein Abbauprodukt, welches entsteht, wenn Phytoplankton Zooplankton frisst; die Wahrnehmung von DMS wird im Hinblick auf das Auffinden von futterreichen Gegenden diskutiert (siehe Kapitel 2. Orientierung und Navigation). Bei Hundsrobben scheint der Geruch auch eine gewisse Rolle bei der Mutter-Kind-Interaktion (Burton et al., 1975; Kovacs, 1995) oder bei der Paarung (Hardy et al., 1991) zu spielen.

Bezüglich des Geschmacksinns der Robben beschrieb Sonntag (1923) die Anatomie der Zunge u. a. der Seehunde. Er schlussfolgerte, dass Seehunde innerhalb der Flossenfüßer die beste Ausstattung an gustatorischen Organen besitzen. Mit deren Hilfe können die Seehunde Unterschiede im Salzgehalt bestimmen; sie nehmen bei einem Salzgehalt von 30 Promille, der im Lebensraum der Tiere natürlicherweise vorkommt, bereits eine Abweichung von lediglich $\geq 4\%$ wahr (Sticken und Dehnhardt, 2000; Tab. 1). Dieser Fähigkeit wird im Hinblick auf Orientierungsleistungen und im Hinblick auf ein Auffinden von Frontensystemen Aufmerksamkeit geschenkt (siehe Kapitel 2. Orientierung und Navigation).

2 Orientierung und Navigation

Orientierung bezeichnet die Fähigkeit eines Individuums, eine Richtung zu erkennen und beizubehalten, während Navigation impliziert, dass das Tier eine Richtung relativ zu einem Ziel bestimmt und diese Richtung dann während der Bewegung auf das Ziel hin beibehält bzw. kontinuierlich anpasst. Für letzteres benötigt es auch Informationen über seine aktuelle Position in Relation zum Ziel.

Das visuelle System könnte auf vielfältige Art und Weise zu Orientierung und Navigation beitragen. Eine Orientierung am Sternenhimmel scheint denkbar, zumal erste Untersuchungen zeigten, dass Seehunde künstliche wie auch natürliche Sterne bis zu einer scheinbaren Helligkeit von 4,4 mag wahrnehmen (Mauck et al., 2005) und einen Stern in Anwesenheit des gesamten Sternenhimmels ähnlich einem Leitstern gezielt anschwimmen können (Mauck et al., 2008; Abb. 4). Während ihnen polarisiertes Licht nicht zugänglich zu sein scheint (Hanke et al., 2013), bleibt es zu untersuchen, ob entweder die Sonne oder der Mond selbst als Orientierungshilfe genutzt werden. Auch eine Orientierung mithilfe von Landmarken, die z. B. in Küstennähe zur Verfügung stehen, gilt es noch experimentell anzugehen.

Ein spannendes Arbeitsgebiet hinsichtlich visueller Navigation bietet die 2014 beschriebene Wahrnehmung von optischem Fluss (Gläser et al., 2014; Abb. 4). Über optischen Fluss könnten Seehunde bestimmen, wie weit sie geschwommen sind. Die Distanzabschätzung ist ein wichtiges Element u. a. der Wegintegration (Etienne und Jeffrey, 2004; Mittelstaedt und Mittelstaedt, 1982). Dieser Navigationsmechanismus würde es den Tieren ermöglichen, auf direktem Weg zum Ausgangspunkt der Reise oder zu einem beliebigen Punkt entlang der Reiseroute zurückzukehren. Hierzu müssten sie über alle bis zum Um-

kehrpunkt geschwommenen Richtungen und eingeschlagenen Winkel des Reisewegs integrieren. Wegintegration ist hinsichtlich der Meeressäuger sehr vielversprechend, da sie auf Basis von externen Informationen, aber auch allein auf Basis idiothetischer Informationen, also Informationen aus der Eigenbewegung, ablaufen kann, was in dem recht strukturlosen Lebensraum der Tiere von Bedeutung sein könnte.

In diesem Kontext ist anzumerken, dass bisher, was Orientierung und Navigation der Meeressäuger angeht, zumeist die klassischen Sinnessysteme berücksichtigt wurden. Jenseits dieser könnten für die Meeressäuger jedoch auch die Parameter Raum und Zeit eine entscheidende Rolle bei den Bewegungen in ihrem Lebensraum spielen. Eine erste Untersuchung offenbarte, dass Seehunde über einen gut ausgeprägten Zeitsinn verfügen und Zeitintervalle von wenigen Millisekunden bis zu einer halben Minute mit hoher Genauigkeit diskriminieren können (Heinrich et al., 2016; Heinrich et al., unpublizierte Daten). Angenommen, dass der Zeitsinn der Seehunde auch bei längeren Zeitintervallen zuverlässige Informationen liefert, wäre es für die Seehunde möglich, abzuschätzen, wie lange oder, unter Berücksichtigung der Schwimmgeschwindigkeit, wie weit sie bereits in eine Richtung geschwommen ist.

Über eine hydrodynamische bzw. auditorische Orientierung wird bisher nur spekuliert. Denkbar ist, dass Seehunde Strömungen unter Wasser nutzen, um ihre Bewegungsrichtung zu bestimmen oder zu modifizieren. Dies setzt voraus, dass diese Strömungen entweder einen zeitweisen oder permanent konstanten Verlauf aufweisen oder systematisch z. B. mit äußeren Parametern variieren. Im Wechselspiel der Gezeiten könnte das mit der Flut einlaufende bzw. mit der Ebbe auslaufende Wasser den Seehunden wichtige hydrodynamische Hinweise zur Orientierung liefern. Die unter Wasser vorherrschende akustische Landschaft könnte Äquivalentes leisten, wie bereits von Norris (1967) für Wale vorgeschlagen wurde.

Bezüglich einer chemosensorischen Orientierung wurden bereits sehr plausible Szenarien entwickelt und deren sensorische Grundlage erforscht. Eines der Szenarien basiert auf der Erkenntnis, dass Futtergründe, also Orte reichen Fischvorkommens, durch eine hohe Konzentration von DMS in der Atmosphäre gekennzeichnet sind (Andreae et al., 1994; Bürgermeister et al., 1990). An Orten hoher DMS-Konzentration finden sich entsprechend der Nahrungspyramide auch zahlreiche Fische ein. Da Fische von Seehunden gefressen werden, sind diese Orte wiederum auch für Seehunde interessant. Um fischreiche Gebiete anhand der erhöhten DMS-Konzentration lokalisieren zu können (Abb. 4), gilt es, DMS wahrzuneh-

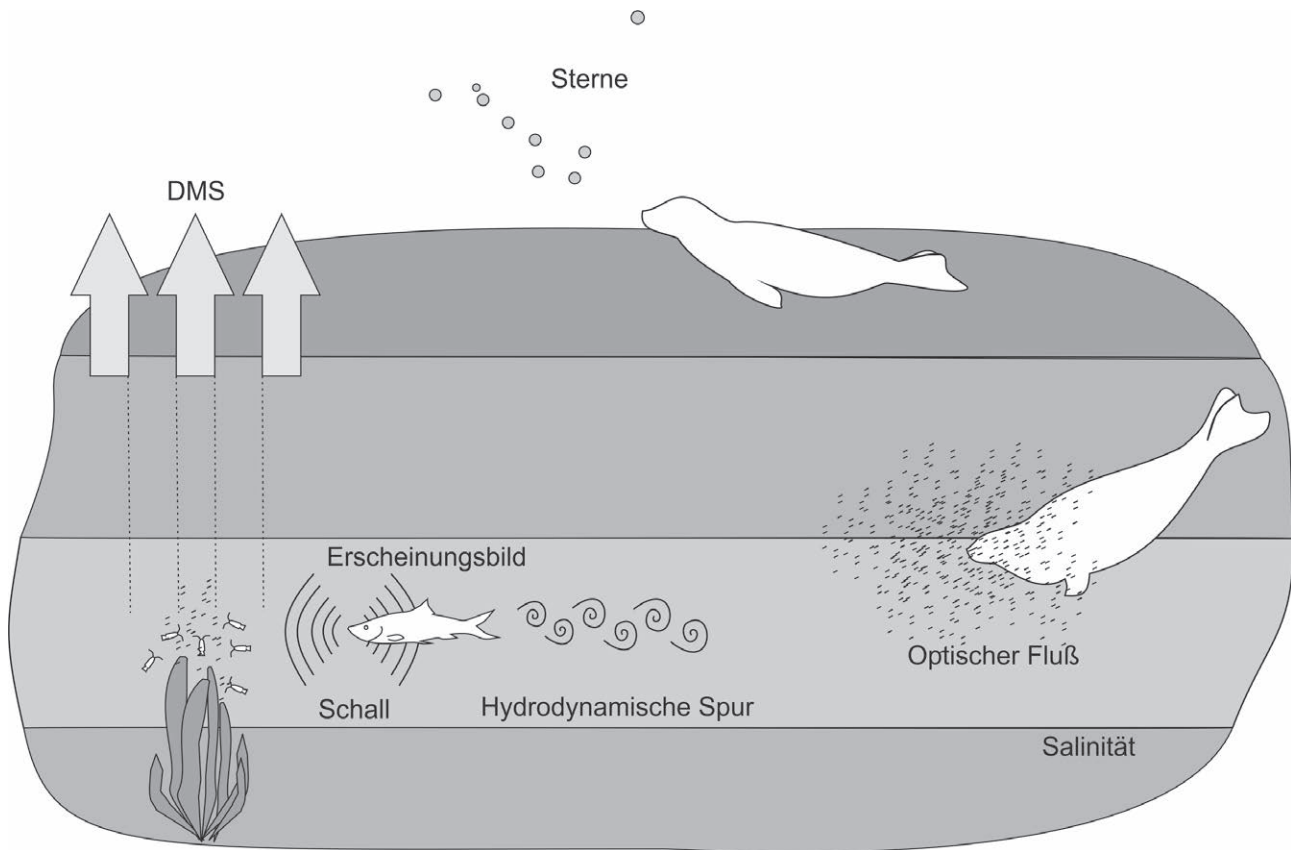


Abb. 4: Zusammenfassung der Mechanismen der Orientierung, Navigation und Futtersuche, deren sensorische Grundlage bei Seehunden bereits untersucht wurden. Hierzu zählen (a) die olfaktorische Wahrnehmung von Dimethylsulfat (DMS), welches als Abbauprodukt an Orten entsteht, an denen Zooplankton Phytoplankton grast, (b) die visuelle Wahrnehmung von Sternen, optischem Fluss hervorgerufen durch das Schwimmen durch partikelreiches Wasser oder direkt von Beutetieren, (c) die auditorische Wahrnehmung von Beutetieren, (d) die durch die Vibrissen vermittelte Wahrnehmung hydrodynamischer Spuren und Atemwasserströme hervorgerufen durch die Bewegung und Atmung von Beutetieren sowie (e) die gustatorische Wahrnehmung von Salinität (in dieser Abbildung werden Salinitätsunterschiede in horizontalen Schichten angenommen)

men; eine Fähigkeit, die bereits bei Seevögeln eingehend untersucht wurde (für eine Übersicht siehe Nevitt, 2008; Tab. 1). Kowalewsky und Koautoren (2006) zeigten, dass Seehunde diesen Geruchsstoff tatsächlich wahrnehmen können und darüber hinaus, dass Seehunde sehr empfindlich für geringe DMS-Konzentrationen sind. In einem zweiten Schritt müsste nun noch gezeigt werden, dass Seehunde auch DMS lokalisieren können und von DMS-Wolken angezogen werden.

Auch die Salinität charakterisiert teils Orte reichen Nahrungsvorkommens. Speziell an Salinitätsfronten (Abb. 4) charakterisiert durch starke Salinitätsgradienten konnten Areale großer biologischer Produktivität aufgefunden werden (Bowman und Esaias, 1978; Floodgate et al., 1981). Mithilfe ihrer hohen Empfindlichkeit für Salinitätsunterschiede (Sticken und Dehnhardt, 2000; Tab. 1) verfügen Seehunde über die sensorische Grundlage, um diese Gebiete zur Nahrungsaufnahme aufsuchen zu

können. Schichten unterschiedlicher Salinität werden von Fischen auch zur Langstreckenorientierung genutzt (Atema, 1988; Westerberg, 1984). Dementsprechend wäre es interessant, die Bewegungsmuster wilder Seehunde mit dem Parameter Salinität zu korrelieren, um einen eventuellen Einfluss der Salinität auf das Verhalten der Seehunde zu offenbaren.

Viele Organismen, wie z. B. Schildkröten, Nacktmulle, Haie und Vögel, orientieren sich am oder navigieren mit dem Erdmagnetfeld (Kalmijn, 1982; Kimchi und Terkel, 2001; Kirschvink et al., 2001; Lohmann und Lohmann, 1996; Mouritsen und Ritz, 2005; Wiltschko und Wiltschko, 2006). Bereits in den 1990er Jahren untersuchte Renouf (1991), ob Seehunde in der Lage sind, Magnetfelder wahrzunehmen, jedoch ohne Erfolg. Das Thema Magnetfeldorientierung wurde dann von Hanke und Koautoren (unpublizierte Daten) aufgegriffen. Obwohl eine Vielzahl an experimentellen Ansätzen mit großen und kleinen Spulen

sowie mit Stabmagneten zum Einsatz kam, konnte jedoch auch unsere Forschergruppe keinen Lernerfolg bezüglich der Wahrnehmung von Magnetfeldern oder bezüglich magnetischer Anomalien durch Seehunde verzeichnen. Dementsprechend muss gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass Seehunde nicht in der Lage sind, sich am Erdmagnetfeld zu orientieren oder dieses nicht zu Navigationszwecken einsetzen können.

3 Futtersuche

In vielen Fällen werden Seehunde aufs offene Meer hinausschwimmen, um nach Beute zu suchen. Sind die Seehunde in einem fischreichen Gebiet angekommen, so gilt es die Beute aufzuspüren. Bei guten Sichtverhältnissen können die Seehunde ihre Beute direkt sehen und jagen (Kilian et al., 2015). Jagd auf Sicht ist auch bei weniger guten Sichtverhältnissen in direkter Nähe, also kurz vorm Ergreifen der Beute, möglich. Hinweise, dass das visuelle System tatsächlich auf die Nähe eingestellt ist, wurden in einigen Studien zum visuellen System der Seehunde erhalten (Hanke et al., 2009a; Hanke et al., 2011; Scholtyssek et al., 2008; Weiffen et al., 2006).

Wenn die Sicht durch Trübung oder geringe Lichtverhältnisse eingeschränkt ist oder sich die Seehunde noch nicht in der Nähe ihrer Beute befinden, müssen andere Sinnessysteme das Aufspüren der Beute übernehmen. Viele Fische erzeugen Geräusche (Kasumyan, 2008; Wilson et al., 2004), sodass eine Lokalisation der Beute über das auditive System möglich scheint (Abb. 4).

Wenn ein Beutefisch im Freiwasser schwimmt, hinterlässt er eine hydrodynamische Spur, eine Wirbelstraße (Abb. 2b, 4). Seehunde können bei Auftreffen auf eine solche hydrodynamische Spur nicht nur erkennen, dass eine Wasserverwirbelung vorliegt (Dehnhardt et al., 1998a), sondern ihr auch aktiv folgen (Dehnhardt und Mauck, 2008; Dehnhardt et al., 2001). Diese hydrodynamische Spurverfolgung wurde im Experiment mit ferngesteuerten U-Booten (Dehnhardt et al., 2001), einem Artgenossen (Schulte-Pelkum et al., 2007) und künstlichen Fischen (Kilian, 2010) gezeigt. Die Versuchstiere konnten einer frischen Spur folgen. Sie erreichten jedoch auch ihr Ziel, wenn die hydrodynamische Spur über eine halbe Minute alt war, eine Simulation der Situation, in der ein Fisch bereits weitergeschwommen wäre, oder wenn die hydrodynamische Spur Gleitphasen aufwies (Wieskotten et al., 2010b). Eine hydrodynamische Spur scheint eine Vielzahl an weiterführenden Informationen wie die Richtung, in die der Spurgenerator geschwommen ist, sowie

seine Größe und Form zu tragen (Wieskotten et al., 2010a; Wieskotten et al., 2011). Selbst wenn nur einzelne Wirbelringe präsentiert werden, die in einer hydrodynamischen Spur enthalten sind oder auch bei Fluchtreaktionen von Fischen entstehen (Niesterok und Hanke, 2013; Tytell und Lauder, 2008; Abb. 2b), können Seehunde Bewegungsrichtung und Größe des Wirbelrings ablesen (Krüger, 2017; Krüger et al., 2018). Dies ermöglicht den Seehunden, bei Auftreffen auf eine solche hydrodynamische Spur Entscheidungen, z. B. hinsichtlich seiner weiteren Fortbewegungsrichtung, zu treffen. Es bleibt zu zeigen, dass Seehunde auch der hydrodynamischen Spur eines echten Fisches und dies unter Echtbedingungen, bei z. B. Vorliegen natürlicher Strömungen, folgen können.

Fische im Freiwasser machen oft nur einen geringen Anteil der Nahrung der Seehunde aus. Mageninhaltsanalysen zeigten, dass sich Seehunde mancherorts fast ausschließlich von Plattfischen ernähren (siehe z. B. Härkönen, 1987; Pierce et al., 1991; Tollit und Thompson, 1996). Plattfische liegen meist vergraben im Sand, an den sie zudem noch farblich angepasst sind. Eine visuelle Detektion erscheint darum fast undenkbar, auch wenn es möglich sein könnte, diese Fische über die kohärente Bewegung des Körpers zu detektieren (Lui et al., 2012; Weiffen et al., 2014). Auch ein elektrorezeptives Aufspüren der Fische wurde bislang ausgeschlossen, da elektrorezeptive Fähigkeiten bei Seehunden noch nicht nachgewiesen werden konnten. Bislang wurde angenommen, dass Seehunde die Plattfische durch direkten Kontakt mit den Vibrissen, also haptisch aufspüren. Haptisch könnte in der Tat die Anwesenheit eines Fisches sowie dessen Form, Größe oder Oberflächenbeschaffenheit bestimmt werden (Dehnhardt et al., 2014; Dehnhardt und Kaminski, 1995; Dehnhardt et al., 1998b; Dehnhardt et al., 1997). Ein direkter Kontakt der Vibrissen mit der Beute trat aber auf Videoaufzeichnungen, die Seehunde bei der Jagd zeigen, nicht zu Tage. Vielmehr schwimmen die Seehunde oftmals in deutlichem Abstand über den Meeresgrund. Dies berücksichtigend hypothetisierten Niesterok und Koautooren (Niesterok et al., 2017a; Niesterok et al., 2017b), dass Seehunde Plattfische über den Wasserstrom, der bei der Atmung der Fische entsteht (Bublitz, 2010; Abb. 2c), lokalisieren können. Diese Hypothese wurde untermauert durch: (a) Vermessungen der Atemwasserströme, die, was die Wassergeschwindigkeiten anbelangt, im Wahrnehmungsbereich der Seehunde liegen. (b) Verhaltensexperimente, in denen Seehunde einen künstlichen Atemwasserstrom mit vergleichbaren Eigenschaften wie dem Atemwasserstrom von Plattfischen in einem großen Areal aufspüren konnten. Somit wäre auch eine hydrodynamische Detektion von benthisch lebenden Fischen denkbar.

4 Diskussion und Ausblick

Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat das Verständnis der Sinnessysteme der Seehunde und allgemein der Robben stark verbessert. Dennoch gibt es, wie auch bereits in den vorherigen Kapiteln aufgezeigt, noch viel Forschungsbedarf, um die bestehenden Lücken hinsichtlich der Sinnessysteme selbst und hinsichtlich Mechanismen der Orientierung, Navigation und Futtersuche zu schließen.

Dieser Übersichtsartikel hat sich in großen Teilen mit Erkenntnissen, die mit Seehunden erzielt wurden, befasst. Bevor der Seehund durch systematische Erforschung bezüglich seiner Sinnessysteme zum Modellorganismus wurde, waren nur Einzelinformationen über die Sinnessysteme unterschiedlicher Robbenarten vorhanden. Oftmals wurde dann von einer Robbenart auf die andere geschlossen. Diese Rückschlüsse sind jedoch nur bedingt sinnvoll, da alle Robbenarten sehr spezifische Anpassungen an ihren Lebensraum und ihre Lebensweise zeigen. Nun, da wir jedoch ein etwas detaillierteres Bild der Sinnessysteme einer Robbenart haben, wären Vergleichsstudien mit anderen Robben hinsichtlich ausgewählter Aspekte durchaus interessant. Beispielsweise birgt die unterschiedliche Struktur der Vibrissen innerhalb der Robben, undulierte oder glatte Vibrisse, viel Potenzial für weitere Vergleichsstudien (Gläser et al., 2011; Miersch et al., 2011). Oder auch die Tatsache, dass innerhalb der Robben vollständig und nur teilweise abgeflachte Corneae aufzufinden sind (Hanke et al., 2006a; Dawson et al., 1987), wirft die Frage auf, ob es weitere Ausprägungen gibt oder ob sich hier Ohren- von Hundsrobber systematisch unterscheiden.

Ein vergleichender Blick auf Tierarten, die z. B. den aquatischen Lebensraum teilen oder in einem Lebensraum mit ähnlichen Eigenschaften leben, kann ebenfalls zu spannenden Fragestellungen führen. Bezüglich des letztgenannten Aspekts ist z. B. ein Blick auf die Wüstenameise interessant, die in einem weitestgehend strukturlosen Lebensraum vergleichbar dem offenen Meer vorkommt. Die Wüstenameise betreibt Wegintegration, die unserer Meinung nach auch ein vielversprechender Navigationsmechanismus im Hinblick auf die Meeressäuger ist. In unebenem Terrain dokumentiert die Wüstenameise bei der Berechnung des Heimvektors, der sie nach erfolgreicher Futtersuche auf direktem Wege zu ihrem Nest zurückbringt, jedoch nicht die tatsächlich zurückgelegte Strecke. Die Wüstenameise berücksichtigt nur die Distanz, die mit der Projektion der Wegsegmente auf die Horizontale korrespondiert (Wohlgemuth et al., 2001). Vergleichbares könnte bei Meeressäugern auftreten, bei denen aufgrund von Tauchgängen die tatsächlich von der horizontal zurückgelegten Strecke ebenfalls abweichen kann.

Bisherige Studien zu den Sinnessystemen der Robben wurden Laborexperimenten vergleichbar durchgeführt. Die dadurch sehr kontrollierten Versuchsbedingungen sind essenziell für die Erlangung eines grundlegenden Verständnisses, z. B. der Funktionsweise der Sinnessysteme. Sie bilden aber nur bedingt die Situationen ab, die eine Robbe in ihrem natürlichen Lebensraum vorfindet. In Zukunft wäre es deshalb erstrebenswert, Experimente unter natürlichen Bedingungen, z. B. direkt im Lebensraum der Tiere, durchzuführen. Diese Freilandexperimente hätten zudem den Vorteil, dass Raum kein einschränkender Parameter darstellte; dies ist eine entscheidende Voraussetzung für Orientierungs- oder Navigationsexperimente, die auch u. a. aus diesem Grund noch nicht durchgeführt worden sind.

Während das Verständnis der Leistungen einzelner Sinnessysteme der Robben gewachsen ist, wurde bisher weitestgehend vernachlässigt, dass Sinnessysteme interagieren, sich ergänzen oder ersetzen. Daher sehen wir viel Potenzial in Studien, die Multimodalität und sensorische Integration zum Thema haben. Sensorische Integration könnte experimentell, z. B. mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie, angegangen werden. Diese Methode kann auch die Lücke zwischen den Sinnessystemen und dem Zentralnervensystem schließen, ein bislang stark vernachlässigtes Forschungsgebiet, was unseren Modelorganismus anbelangt. Ganz allgemein verspricht der Blick in ein komplexes Zentralnervensystem eines Säugers, welcher sich aber über ~ 30 Mio Jahre an den aquatischen Lebensraum angepasst hat, viele neuartige Erkenntnisse.

Zur Erlangung eines grundlegenden Verständnis der Orientierungs- und Navigationsleistungen der Robben ist es auch essenziell, die Lücke zwischen den sensorischen Fähigkeiten, die mit Labortieren ermittelt wurden, und dem tatsächlichen Verhalten von Wildtieren zu schließen. Beide Disziplinen können sich befruchten: Zum einen können sensorische Fähigkeiten helfen, das Verhalten von Wildtieren zu beschreiben. Zum anderen kann das Verhalten der Wildtiere zu neuen Hypothesen führen, die daraufhin mit Labortieren getestet werden können.

Danksagung

Die Autoren danken der VolkswagenStiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft, welche die diesem Übersichtartikel hauptsächlich zugrunde liegende Forschung finanziert haben.

Literatur

- Andreae, T.W., Andreae, M.O. and Schebeske, G. (1994). Biogenic sulfur emissions and aerosols over the tropical south Atlantic 1. Dimethylsulfide in seawater and the atmosphere boundary layer. *J. Geophys. Res.* **99**. 22819–22829.
- Atema, J. (1988). Distribution of chemical stimuli. In: Atema, J., Fay, R.R., Popper, A.N., Tavolga, W.N. (eds) *Sensory biology of aquatic animals*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 29–56.
- Augusteyn, R.C., Nankivil, D., Mohamed, A., Maceo, B., Pierre, F. and Parrel, J.-M. (2012). Human ocular biometry. *Exp. Eye Res.* **102c**. 70–75.
- Blauert, J. (1997). *Spatial hearing: the psychophysics of human sound localization*. MIT Press, Cambridge
- Belitz, H.-D. and Grosch, W. (1982). *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 260–307.
- Bodson, A., Miersch, L. and Dehnhardt, G. (2007). Underwater localization of pure tones by harbor seals (*Phoca vitulina*). *J. Acoustic Soc. Am.* **122**. 2263–2269.
- Bodson, A., Miersch, L., Mauck, B. und Dehnhardt, G. (2006). Underwater auditory localization by a swimming harbor seal (*Phoca vitulina*). *J. Acoustic Soc. Am.* **120**. 1550–1557.
- Boeninghaus, G. (1903). Das Ohr des Zahnwales, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Schalleitung. Eine biologische Studie. *Zoolog. Abt. Anat. Ont.* **19**. 1–175.
- Bonadonna, F., Caro, S., Jouventin, P. and Nevitt, G.A. (2006). Evidence that blue petrel, *Halobaena caerulea*, fledglings can detect and orient to dimethyl sulfide. *J. Exp. Biol.* **209**. 2165–2169.
- Bowman, M.J. and Esaias, W.E. (1978). *Oceanic fronts in coastal processes*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Bublitz, A. (2010). *Wasserbewegungen von stationären Fischen und ihre mögliche Bedeutung für fischfressende Tiere*. Diploma thesis, University of Rostock
- Bürgermeister, S., Zimmermann, R.L., Georgii, H.W., Bingemer, H.G., Kirst, G.O., Janssen, M. and Ernst, W. (1990). On the biogenic origin of dimethylsulfide: relation between chlorophyll, ATP, organismic DMS, phytoplankton species, and DMS distribution in Atlantic surface water and atmosphere. *J. Geophys. Res.* **95**. 20607–20615.
- Burton, R.W., Anderson, S. S. and Summers, C.F. (1975). Perinatal activities in the grey seal (*Halichoerus grypus*). *J. Zool.* **177**. 197–201.
- Byl, J.A. (2017). *Aerial and underwater sound localization abilities of harbor seals (Phoca vitulina) in the median plane*. PhD thesis, University of Rostock
- Byl, J.A., Miersch, L., Wieskotten, S. and Dehnhardt, G. (2016). Underwater sound localization of pure tones in the median plane by harbor seals (*Phoca vitulina*). *J. Acoustic Soc. Am.* **140**. 4490.
- Chevallier, D., Karyptchev, M., McConnell, B.J., Moss, S. and Vincent, C. (2014). Can gray seals maintain heading within areas of high tidal current? Preliminary results from numerical modeling and GPS observations. *Mar. Mamm. Sci.* **30(1)**. 374–380.
- Cohen, J.L., Tucker, G.S. and Odell, D.K. (1982). The photoreceptor of the West Indian manatee. *J. Morphol.* **173**. 197–202.
- Crognale, M.A., Levenson, D.H., Ponganis, P.J., Deegan II, J.F. and Jacobs, G.H. (1998). Cone spectral sensitivity in the harbor seal (*Phoca vitulina*) and implications for color vision. *Can. J. Zool.* **76**. 2114–2118.
- Dawson, W.W., Schroeder, J.P. and Sharpe, S. N. (1987). Corneal surface properties of two marine mammal species. *Mar. Mamm. Sci.* **3(2)**. 186–197.
- Dehnhardt, G., Hanke, W., Wieskotten, S., Krüger, Y. and Miersch, L. (2014). Hydrodynamic perception in seals and sea lions. In: Bleckmann, H. (ed) *Flow sensing in air and water*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 147–167.
- Dehnhardt, G. and Kaminski, A. (1995). Sensitivity of the mystacial vibrissae of harbour seals (*Phoca vitulina*) for size differences of actively touched objects. *J. Exp. Biol.* **198**. 2317–2323.
- Dehnhardt, G. and Mauck, B. (2008). Mechanoreception in secondarily aquatic vertebrates. In: Thewissen, J.G.M., Nummela, S. (eds) *Sensory evolution on the threshold: adaptations in secondarily aquatic vertebrates*. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, pp 295–314.
- Dehnhardt, G., Mauck, B. and Bleckmann, H. (1998a). Seal whiskers detect water movements. *Nature* **394**. 235–236.
- Dehnhardt, G., Mauck, B., Hanke, W. and Bleckmann, H. (2001). Hydrodynamic trail-following in harbor seals (*Phoca vitulina*). *Science* **293**. 102–104.
- Dehnhardt, G., Mauck, B. and Hyvärinen, H. (1998b). Ambient temperature does not affect tactile sensitivity of mystacial vibrissae in harbour seals. *J. Exp. Biol.* **201**. 3023–3029.
- Dehnhardt, G., Sinder, M. and Sachser, N. (1997). Tactile discrimination of size by means of mystacial vibrissae in harbor seals: in air versus underwater. *Zeitschr. Saugetierkd.* **62**. 40–43.
- Dohmen, M. et al. (2015). Understanding fiber mixture by simulation in 3D Polarized Light Imaging. *NeuroImage* **111**. 464–475.
- Ebara, S., Kumamoto, K., Matsuura, T., Mazurkiewicz, J.E. and Rice, F. (2002). Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissa follicle-sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. *J. Comp. Neurol.* **449**. 103–119.
- Etienne, A.S. and Jeffrey, K.J. (2004). Path integration in mammals. *Hippocampus* **14**. 180–192.
- Fasick, J.I. and Robinson, P.R. (2000). Spectral-tuning mechanisms of marine mammal rhodopsins and correlations with foraging depth. *Vis. Neurosci.* **17**. 781–788.
- Floodgate, G.D., Fogg, G.E., Jones, D.A., Lochte, K. and Turley, C.M. (1981). Microbiological and zooplankton activity at a front in Liverpool Bay. *Nature* **290**. 133–136.
- Friedl, W.A., Nachtigall, P. E., Moore, P.W.B., Chun, N.K.W., Haun, J.E., Hall, R.W. and Richards, J.L. (1990). Taste reception in the Pacific bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus gilli*) and the California sea lion (*Zalophus californianus*). In: Thomas, J., Kastelein, R. (eds), *Sensory abilities of cetaceans*. Plenum Press, New York, pp 447–454.
- Gläser, N., Mauck, B., Kandil, F., Lappe, M., Dehnhardt, G. and Hanke, F.D. (2014). Harbour seals (*Phoca vitulina*) can perceive optic flow underwater. *PLoS One* **9**: e103555.
- Gläser, N., Wieskotten, S., Otter, C., Dehnhardt, G. and Hanke, W. (2011). Hydrodynamic trail following in a California sea lion (*Zalophus californianus*). *J. Comp. Physiol. A* **197**. 141–151.
- Hanke, F.D. and Dehnhardt, G. (2009). Aerial visual acuity in harbor seals (*Phoca vitulina*) as a function of luminance. *J. Comp. Physiol. A* **195**. 643–650.

- Hanke, F.D., Dehnhardt, G., Schaeffel, F. and Hanke, W. (2006a). Corneal topography, refractive state, and accommodation in harbor seals (*Phoca vitulina*). *Vis. Res.* 46. 837–847.
- Hanke, F.D., Hanke, W., Hoffmann, K.-P. and Dehnhardt, G. (2008a). Optokinetic nystagmus in harbor seals (*Phoca vitulina*). *Vis. Res.* 48. 304–315.
- Hanke, F.D., Hanke, W., Scholtyssek, C. and Dehnhardt, G. (2009a). Basic mechanisms in pinniped vision. *Exp. Brain Res.* 199. 299–311.
- Hanke, F.D., Kröger, R.H.H., Siebert, U. and Dehnhardt, G. (2008b). Multifocal lenses in a monochromat: the harbour seal. *J. Exp. Biol.* 211. 3315–3322.
- Hanke, F.D., Miersch, L., Warrant, E.J., Mitschke, F.M. and Dehnhardt, G. (2013). Are harbour seals (*Phoca vitulina*) able to perceive and use polarised light? *J. Comp. Physiol. A* 199. 509–519.
- Hanke, F.D., Peichl, L. and Dehnhardt, G. (2009b). Retinal ganglion cell topography in juvenile harbor seals (*Phoca vitulina*). *Brain Behav. Evol.* 74. 102–109.
- Hanke, F.D., Scholtyssek, C., Hanke, W. and Dehnhardt, G. (2011). Contrast sensitivity in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *J. Comp. Physiol. A* 197. 203–210.
- Hanke, W., Römer, R. and Dehnhardt, G. (2006b). Visual fields and eye movements in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vis. Res.* 46. 2804–2814.
- Hanke, W. et al. (2010). Harbor seal vibrissa morphology suppresses vortex-induced vibrations. *J. Exp. Biol.* 213. 2665–2672.
- Hardy, M.H., Roff, E., Smith, T.G. and Ryg, M. (1991). Facial skin glands of ringed and gray seals, and their possible function as odoriferous organs. *Can. J. Zool.* 69. 189–200.
- Härkönen, T. (1987). Seasonal and regional variations in the feeding habits of the harbour seal, *Phoca vitulina*, in the Skagerrak and the Kattegat. *J. Zool.* 213. 535–543.
- Heinrich, T., Dehnhardt, G. and Hanke, F.D. (2016). Harbor seals (*Phoca vitulina*) are able to time precisely. *Anim. Cogn.* 19. 1133–1142.
- Hemilä, S., Nummela, S. and Reuter, T., (1995). What middle ear parameters tell about impedance matching and high frequency hearing. *Hear. Res.* 85. 31–44.
- Hemilä, S., Nummela, S., Berta, A. and Reuter, T. (2006). High-frequency hearing in phocid and otariid pinnipeds: an interpretation based on inertial and cochlear constraints (L). *J. Acoustic Soc. Am.* 120. 3463–3466.
- Holt, M.M., Schusterman, R.J., Kastak, D. and Southall, B.L. (2005). Localization of aerial pure tones by pinnipeds. *J. Acoustic Soc. Am.* 118. 3921–3926.
- Holt, M.M., Schusterman, R.J., Southall, B.L. and Kastak, D. (2004). Localization of aerial broadband noise by pinnipeds. *J. Acoustic Soc. Am.* 115. 2339–2345.
- Hyvärinen, H. (1989). Diving in darkness: whiskers as sense organs of the ringed seal (*Phoca hispida*). *J. Zool.* 218. 663–678.
- Hyvärinen, H. (1995). Structure and function of the vibrissae of the ringed seal (*Phoca hispida* Schr.). In: Kastelein, R.A., Thomas, J.A., Nachtigall, P. E. (eds) *Sensory systems of aquatic mammals*. De Spil, Woerden, pp 429–445.
- Hyvärinen, H. and Katajisto, H. (1984). Functional structure of the vibrissae of the ringed seal (*Phoca hispida* Schr.). *Acta Zool.* 171. 27–30.
- Hyvärinen, H., Palviainen, A., Strandberg, U. and Holopainen, I.J. (2009). Aquatic environment and differentiation of vibrissae: comparison of sinus hair systems of ringed seal, otter and pole cat. *Brain Behav. Evol.* 74. 268–279.
- Jamieson, G.S. (1971). The functional significance of corneal distortion in marine mammals. *Can. J. Zool.* 49. 421–423.
- Jamieson, G.S. and Fisher, H.D. (1970). Visual discrimination in the harbour seal *Phoca vitulina*, above and below water. *Vis. Res.* 10. 1175–1180.
- Jamieson, G.S. and Fisher, H.D. (1971). The retina of the harbour seal, *Phoca vitulina*. *Can. J. Zool.* 49. 19–23.
- Jamieson, G.S. and Fisher, H.D. (1972). The pinniped eye: a review. In: Harrison, R.J. (ed) *Functional anatomy of marine mammals*, vol 1. Academic Press, London, New York, pp 245–261.
- Johnson, G.L. (1901). Contributions to the comparative anatomy of the mammalian eye, chiefly based on ophthalmoscopic examination. *Phil. Trans. R. Soc. B* 194. 1–30.
- Kalmijn, A.J. (1982). Electric and magnetic field detection in elasmobranch fishes. *Science* 218. 916–918.
- Kastak, D. and Schusterman, R.J. (1998). Low-frequency amphibious hearing in pinnipeds: methods, measurements, noise, and ecology. *J. Acoustic Soc. Am.* 103. 2216–2228.
- Kastelein, R.A., Wensveen, P.J., Hoek, L., Verboom, W.C. and Terhune, J.M. (2009). Underwater detection of tonal signals between 0.25 and 100kHz by harbor seals (*Phoca vitulina*). *J. Acoustic. Soc. Am.* 125. 1222–1229.
- Kasumyan, A.O. (2008). Sounds and sound production in fishes. *J. Ichthyol.* 48. 981–1030.
- Kilian, M. (2010). Hydrodynamische Spurverfolgung beim Seehund (*Phoca vitulina*). Diploma thesis, University of Rostock
- Kilian, M., Dehnhardt, G. and Hanke, F.D. (2015). How harbor seals (*Phoca vitulina*) pursue schooling herring. *Mamm. Biol.* 80. 385–389.
- Kim, S.K., Amundin, M. and Laska, M. (2013). Olfactory discrimination ability of South African fur seals (*Arctocephalus pusillus*) for enantiomers. *J. Comp. Physiol. A* 199. 535–544.
- Kimchi, T. and Terkel, J. (2001). Magnetic compass orientation in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*. *J. Exp. Biol.* 204. 751–758.
- Kirschvink, J.L., Walker, M.M. and Diebel, C.E. (2001). Magnetite-based magnetoreception. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11. 462–467.
- Kishida, T., Kubota, S., Shirayama, Y. and Fukami, H. (2007). The olfactory receptor gene repertoires in secondary-adapted marine vertebrates: evidence for reduction of the functional proportions in cetaceans. *Biol. Lett.* 3. 428–430.
- Kovacs, K.M. (1995). Mother-pup reunions in harp seals, *Phoca groenlandica* – cues for the relocation of pups. *Can. J. Zool.* 73. 843–849.
- Kowalewsky, S., Dambach, M., Mauck, B. and Dehnhardt, G. (2006). High olfactory sensitivity for dimethyl sulphide in harbor seals. *Biol. Lett.* 2. 106–109.
- Kröger, J. (2012). Application of tracing methods for the staining of selected cranial nerves in mammals. Master thesis, University of Rostock
- Krüger, Y. (2017). Perception of single vortex rings by harbour seals (*Phoca vitulina*). PhD thesis, University of Rostock
- Krüger, Y., Hanke, W., Miersch, L. and Dehnhardt, G. (2018). Detection and direction discrimination of single vortex rings by harbour seals (*Phoca vitulina*). *J. Exp. Biol.* doi:10.1242/jeb.170753
- Landau, D. and Dawson, W.W. (1970). The histology of retinas from the pinnipedia. *Vis. Res.* 10. 691–702.

- Laska, M., Lord E., Selin, S. and Amundin, M. (2010). Olfactory discrimination of aliphatic odorants in South African fur seals (*Arctocephalus pusillus*). *J. Comp. Psychol.* 124. 187–193.
- Laska, M., Svelander, M. and Amundin, M. (2008). Successful acquisition of an olfactory discrimination paradigm by South African fur seals, *Arctocephalus pusillus*. *Physiol. Behav.* 93. 1033–1038.
- Lavigne, D.M. and Ronald, K. (1975). Pinniped visual pigments. *Comp. Biochem. Physiol.* 52. 325–329.
- Leonardos, G., Kendall, D. and Barnard, N. (1969). Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Contr. Assoc.* 19. 91–95.
- Levenson, D.H., Ponganis, P.J., Crognale, M.A., Deegan II, J.F., Dizon, A. and Jacobs, G.H. (2006). Visual pigments of marine carnivores: pinnipeds, polar bear, and sea otter. *J. Comp. Physiol. A* 192. 833–843.
- Levenson, D.H. and Schusterman, R.J. (1997). Pupillometry in seals and sea lions: ecological implications. *Can. J. Zool.* 75. 2050–2057.
- Levenson, D.H. and Schusterman, R.J. (1999). Dark adaptation and visual sensitivity in shallow and deep-diving pinnipeds. *Mar. Mam. Sci.* 15. 1303–1313.
- Lohmann, K.J. and Lohmann, C.M.F. (1996). Detection of magnetic field intensity by sea turtles. *Nature* 380. 59–61.
- Lui, L.L., Dobiecki, A.E., Bourne, J.A. and Rosa, M.G.P. (2012). Breaking camouflage: responses of neurons in the middle temporal area to stimuli defined by coherent motion. *Eur. J. Neurosci.* 36. 2063–2076.
- Marshall, C.D., Amin, H., Kovacs, K.M. and Lydersen, C. (2006). Microstructure and innervation of the vibrissal follicle-sinus complex in the bearded seal, *Erignathus barbatus* (Pinnipedia: Phocidae). *Anat. Rec.* 288A. 13–25.
- Mauck, B., Brown, D., Schlosser, W., Schaeffel, F. and Dehnhardt, G. (2005). How a harbour seal sees the night sky. *Mar. Mam. Sci.* 21. 646–656.
- Mauck, B., Eysel, U. and Dehnhardt, G. (2000). Selective heating of vibrissal follicles in seals (*Phoca vitulina*) and dolphins (*Sotalia fluviatilis guianensis*). *J. Exp. Biol.* 203. 2125–2131.
- Mauck, B., Gläser, N., Schlosser, W. and Dehnhardt, G. (2008). Harbour seals (*Phoca vitulina*) can steer by the stars. *Anim. Cogn.* 11. 715–718.
- McGovern, K.A., Marshall, C.D. and Davis, R.W. (2015). Are vibrissae viable sensory structures for prey capture in Northern elephant seals, *Mirounga angustirostris*? *Anat. Rec.* 298. 750–760.
- Miersch, L. et al. (2011). Flow sensing in pinniped whiskers. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 366. 3077–3084.
- Mittelstaedt, H. and Mittelstaedt, M.-L. (1982). Homing by path integration. In: Papi, F., Wallraff, H.G. (eds) *Avian Navigation – International Symposium on Avian Navigation (ISAN) held at Tirrenia (Pisa), September 11–14, 1981*. Springer, Berlin, pp 290–298.
- Mohl, B. (1967). Seal ears. *Science* 157. 99.
- Mohl, B. (1968). Auditory sensitive of the common seal in air and water. *J. Aud. Res.* 8. 27–38.
- Mouritsen, H. and Ritz, T. (2005). Magnetoreception and its use in bird navigation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15. 406–414.
- Muller, B.S. and Bovet, P. (1999). Role of pinnae and head movements in localizing pure tones. *Swiss J. Psychol.* 58. 170–179.
- Nevitt, G.A. (2008). Sensory ecology on the high seas: the odor world of the procellariiforms seabirds – review. *J. Exp. Biol.* 211. 1706–1713.
- Nevitt, G.A. and Bonadonna, F. (2005). Sensitivity to dimethyl sulphide suggests a mechanism for olfactory navigation by sea birds. *Biol. Lett.* 1. 303–305.
- Newman, L.A. and Robinson, P.R. (2005). Cone visual pigments of aquatic mammals. *Vis. Neurosci.* 22. 873–879.
- Newman, L.A. and Robinson, P.R. (2006). The visual pigments of the West Indian manatee (*Trichechus manatus*). *Vis. Res.* 46. 3326–3330.
- Niesterok, B., Dehnhard, G. and Hanke, W. (2017a). Hydrodynamic sensory threshold in harbour seals (*Phoca vitulina*) for artificial flatfish breathing currents. *J. Exp. Biol.* 220. 2364–2371.
- Niesterok, B. and Hanke, W. (2013). Hydrodynamic patterns from fast-starts in teleost fish and their possible relevance to predator-prey interactions. *J. Comp. Physiol. A* 199. 139–149.
- Niesterok, B., Krüger, Y., Wieskotten, S., Dehnhard, G. and Hanke, W. (2017b). Hydrodynamic detection and localization of artificial flatfish breathing currents by harbour seals (*Phoca vitulina*). *J. Exp. Biol.* 220. 174–185.
- Norris, K. (1967). Some observations on the migration and orientation of marine mammals. In: Storm, R.M. (ed) *Animal orientation and navigation*. Oregon State University Press, Corvallis, OR, pp 101–125.
- Nummela, S. (1995). Scaling of the mammalian middle ear. *Hear Res.* 85. 18–30.
- Nummela, S. (2008). Hearing in aquatic mammals. In: Thewissen, J.G.M., Nummela, S. (eds) *Sensory evolution on the threshold: adaptations in secondarily aquatic vertebrates*. University of California Press, Berkeley Los Angeles, London, pp 211–224.
- Peichl, L., Behrmann, G. and Kröger, R.H.H. (2001). For whales and seals the ocean is not blue: a visual pigment loss in marine mammals. *Eur. J. Neurosci.* 13. 1520–1528.
- Peichl, L. and Moutairou, K. (1998). Absence of short-wavelength sensitive cones in the retinae of seals (*Carnivora*) and African giant rats (*Rodentia*). *Eur. J. Neurosci.* 10. 2586–2594.
- Pfaffmann, C., Bartoshuk, L.M. and McBurney, D. (1971). Taste psychophysics. In: Beidler, L.M. (ed) *Handbook of sensory physiology. (Chemical senses, vol 4: Taste)*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 73–99.
- Pierce, G.J., Thompson, P.M., Miller, A., Diack, J.S.W., Miller, D. and Boyle, P.R. (1991). Seasonal variation in the diet of common seals (*Phoca vitulina*) in the Moray Firth area of Scotland. *J. Zool.* 223. 641–652.
- Pihlström, H., Fortelius, M., Hemilä, R., Forsman, R. and Reuter, T. (2005). Scaling of mammalian ethmoid bones can predict olfactory organ size and performance. *Proc. R. Soc. B* 272. 957–962.
- Pitcher, B.J., Harcourt, R.G., Schaal, B. and Charrier, I. (2011). Social olfaction in marine mammals: wild female Australian sea lions can identify their pup's scent. *Biol. Lett.* 7. 60–62
- Pütter, A. (1903). Die Augen der Wassersäugethiere. *Zoolog. Abt. Anat. Ont.* 17. 99–402.
- Reep, R.L., Finlay, B.L. and Darlington, R.B. (2006). The limbic system in mammalian brain evolution. *Brain Behav. Evol.* 70. 57–70.

- Reichmuth, C., Holt, M.M., Mulsow, J., Sills, J.M. and Southall, B.L. (2013). Comparative assessment of amphibious hearing in pinnipeds. *J. Comp. Physiol. A* 199. 491–507.
- Renouf, D. (1991). Sensory reception and processing in Phocidae and Otariidae. In: Renouf, D. (ed) *Behaviour in Pinnipeds*. University Press, Cambridge.
- Repenning, C.A. (1972). Underwater hearing in seals: functional morphology. In: Harrison, R.J. (ed) *Functional anatomy of marine mammals*. Academic Press, London, pp 307–331.
- Rice, F.L., Mance, A. and Munger, B.L. (1986). A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. i. Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes. *J. Comp. Neurol.* 252. 154–174.
- Scholtyssek, C., Kelber, A. and Dehnhardt, G. (2008). Brightness discrimination in the harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vis. Res.* 48. 96–103.
- Scholtyssek, C., Kelber, A. and Dehnhardt, G. (2015). Why do seals have cones? Behavioral evidence for colorblindness in harbor seals. *Anim. Cogn.* 18. 551–560.
- Schulte-Pelkum, N., Wieskotten, S., Hanke, W., Dehnhardt, G. and Mauck, B. (2007). Tracking of biogenic hydrodynamic trails in harbour seals (*Phoca vitulina*). *J. Exp. Biol.* 210. 781–787.
- Schusterman, R.J. and Balliet, R.F. (1970). Visual acuity of the harbour seal and the Stellar sea lion under water. *Nature* 226. 563–564.
- Serres, J.R. and Ruffier, F. (2017). Optic flow-based collision-free strategies: from insects to robots. *Arthropod. Struct. Dev.* 46. 703–717.
- Sonntag, C.F. (1923). The comparative anatomy of the tongues of the mammalia. VIII, Carnivora. *Proc. Zool. Soc. Lond.* 9. 129–153.
- Southall, B.L., Schusterman, R.J., Kastak, D. and Reichmuth Kastak, C. (2005). Reliability of underwater hearing thresholds in pinnipeds. *J. Acoustic Soc. Am.* 6. 243–249.
- Spitzka, E.C. (1890). Remarks on the brain of the seals. *Am. Nat.* 24. 115–122.
- Sticken, J. and Dehnhardt, G. (2000). Salinity discrimination in harbour seals: a sensory basis for spatial orientation in the marine environment? *Naturwissenschaften* 87. 499–502.
- Terhune, J.M. (1974). Directional hearing of a harbour seal in air and water. *J. Acoustic Soc. Am.* 56. 1862–1865.
- Terhune, J.M. (1988). Detection thresholds of a harbour seal to repeated underwater high-frequency, short-duration sinusoidal pulses. *Can. J. Zool.* 66. 1578–1582.
- Thompson, P.M. and Miller, D. (1990). Summer foraging activity and movements of radio-tagged common seals (*Phoca vitulina*) in the Moray Firth, Scotland. *J. Appl. Ecol.* 27. 492–501.
- Tollit, D.J. and Thompson, P.M. (1996). Seasonal and between-year variations in the diet of harbour seals in the Moray Firth, Scotland. *Can. J. Zool.* 74. 1110–1121.
- Tytell, E.D. and Lauder, G.V. (2008). Hydrodynamics of the escape response in bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus*. *J. Exp. Biol.* 211. 3359–3369.
- Walls, G.L. (1942). *The vertebrate eye and its adaptive radiation*. Hafner Press, New York
- Wartzok, D. and Ketten, D.R. (1999). Marine mammal sensory systems. In: Reynolds III, J.E., Rommel, S. A. (eds) *Biology of Marine Mammals*. Smithsonian Institution Press, Washington London, pp 117–175.
- Watkins, W.A. and Wartzok, D. (1985). Sensory biophysics of marine mammals. *Mar. Mam. Sci.* 1. 219–260.
- Weiffen, M., Mauck, B., Dehnhardt, G. and Hanke, F.D. (2014). Sensitivity of a harbor seal (*Phoca vitulina*) to coherent visual motion in random dot displays. *SpringerPlus* 3:688.
- Weiffen, M., Möller, B., Mauck, B. and Dehnhardt, G. (2006). Effect of water turbidity on the visual acuity of harbor seals (*Phoca vitulina*). *Vis. Res.* 46. 1777–1783.
- Westerberg, H. (1984). The orientation of fish and the vertical stratification at fine- and micro-structure scales. In: Arnold, G.P., Dodson, J.J., Neill, W.H. (eds) *Mechanisms of migration in fishes*. Plenum, New York, pp 179–203.
- Wieskotten, S., Dehnhardt, G., Mauck, B., Miersch, L. and Hanke, W. (2010a). Hydrodynamic determination of the moving direction of an artificial fin by a harbour seal (*Phoca vitulina*). *J. Exp. Biol.* 213. 2194–2200.
- Wieskotten, S., Dehnhardt, G., Mauck, B., Miersch, L. and Hanke, W. (2010b). The impact of glide phases on the trackability of hydrodynamic trails in harbour seals (*Phoca vitulina*). *J. Exp. Biol.* 213. 3734–3740.
- Wieskotten, S., Mauck, B., Miersch, L., Dehnhardt, G. and Hanke, W. (2011). Hydrodynamic discrimination of wakes caused by objects of different size or shape in a harbour seal (*Phoca vitulina*). *J. Exp. Biol.* 214. 1922–1930.
- Wightman, F.L. and Kistler, D.J. (1997). Monaural sound localization revisited. *J. Acoustic Soc. Am.* 101. 1050–1063.
- Wilson, B., Batty, R.S. and Dill, L.M. (2004). Pacific and Atlantic herring produce burst pulse sounds. *Biol. Lett.* 271. S95-S97.
- Wiltshko, R. and Wiltshko, W. (2006). Magnetoreception. *BioEssays* 28. 157–168.
- Wohlert, D. et al. (2016). A comparative morphometric analysis of three cranial nerves in two phocids: the hooded seal (*Cystophora cristata*) and the harbor seal (*Phoca vitulina*). *Anat. Rec.* 299. 370–378.
- Wohlgemuth, S., Ronacher, B. and Wehner, R. (2001). Ant odometry in the third dimension. *Nature* 411. 795–798.
- Wolski, L.F., Anderson, R.C., Bowles, A.E. and Yochem, P.K. (2003). Measuring hearing in the harbor seal (*Phoca vitulina*): comparison of behavioral and auditory brainstem response techniques. *J. Acoustic Soc. Am.* 113. 629–637.

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A012>

Anhang

Tab. 1: Übersicht über die chemosensorischen Schwellenwerte der Seehunde im Vergleich mit anderen Arten

Art	Schwellenwert für DMS	Quelle
Seehund	13–20 pmol/m ³	Kowalewsky et al. 2006
Blausturmvogel (<i>Halobaena caerulea</i>)	<10 pmol/l	Bonadonna et al. 2006
Taubensturmvogel (<i>Pachyptila desolata</i>)	~3–4 nM	Nevitt and Bonadonna 2005
Mensch	0,0026–1 µg/l	z. B. Leonardos et al. 1969 Belitz and Grosch 1982

Art	Schwellenwert für Meerwasser/NaCl	Quelle
Seehund	<4 % bei 30 Promille (beste Unterschiedschwelle)	Sticken and Dehnhardt 2000
Kalifornischer Seelöwe (<i>Zalophus californianus</i>)	3,6 Promille (absolute Schwelle)	Friedl et al. 1990
Pazifischer Grosser Tümmler (<i>Tursiops truncatus gilli</i>)	1,6 Promille (absolute Schwelle)	Friedl et al. 1990
Schwarzmeer Grosser Tümmler (<i>Tursiops truncatus ponticus</i>)	5,4 Promille (absolute Schwelle)	Kuznetsov 1978 (zitiert nach Friedl et al. 1990)
Mensch	18 % bei 20 Promille (beste Unterschiedschwelle) 0,18 Promille (absolute Schwelle)	Sticken and Dehnhardt 2000 Pffmann et al. 1971

Evolution, Genetik und Verhaltensbiologie/Psychologie spezialisierte. Ihren Dokortitel erhielt sie dann von der Internationalen Graduiertenschule für Biowissenschaften der Universität Bochum. Während ihrer Promotion sowie auch in der darauffolgenden Postdoktorandenzeit hatte sie die einmalige Gelegenheit, zahlreiche Projekte im In- und Ausland durchzuführen. Kürzlich vollendete sie erfolgreich ihre Habilitation an der Universität Rostock. Während ihrer wissenschaftlichen Karriere erfreute Frederike Hanke sich daran, mit den unterschiedlichsten und spannendsten Tieren wie Honigbienen, Rabenvögeln, Fischen und Bären zu arbeiten. Ihre Hauptversuchstiere sind jedoch Robben und Kopffüßer. In ihrer Forschung legt sie den Schwerpunkt auf deren Sinnessysteme, wobei hierbei hauptsächlich das visuelle System Beachtung findet. Frederike Hanke interessiert sich für vielerlei Aspekte des Sehens so z. B. die Anpassungen des visuellen Systems an die artspezifische Lebensweise und –art bis zu Bewegungs- und Polarisationssehen, visuelle Orientierung und Kognition sowie visuelle Neuroanatomie.



Guido Dehnhardt

Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften, Sensorische und kognitive Ökologie, Albert-Einstein-Str. 3, 18059 Rostock

Guido Dehnhardt studierte Biologie und Geografie an der Universität Münster. Bereits während seines Studiums fokuzierte er sich stark auf Meeressäuger und besuchte deshalb auch das Kewalo Basin Marine Mammal Laboratory, University of Hawaii, und das Naval Ocean Systems Center. Danach verfolgte er weiter seinen Weg im Rahmen einer Doktorarbeit auf dem Gebiet der Meeressäugerforschung. Seinen Dokortitel erhielt er ebenfalls von der Universität Münster. Nach einer Postdoktorandenzeit an der Universität Bielefeld wechselte Guido Dehnhardt an die Universität Bonn. Während der Bonner Zeit hatte er auch die Gelegenheit, Forschungsprojekte an der University of Joensuu, Finnland, und der University of Newfoundland, Kanada, durchzuführen, bevor er sich dann an der Universität Bonn habilitierte. Jahre intensiver Forschungstätigkeit an der Universität Bochum folgten, woraufhin er dann eine Lichtenberg-Professur der VolkswagenStiftung erhielt, die an der Universität Rostock etabliert wurde. In Rostock gründete er das weithin bekannte Marine Science Center, die größte Robbenforschungstation weltweit. Guido Dehnhardt interessiert sich in seiner Forschung für sensorische und kognitive Fähigkeiten als Grundlage der Orientierung mariner Säuger. Im Speziellen wurde er bekannt durch seine Erforschung der Funktion der Vibrissen als haptisches und hydrodynamisches System.

Autoreninformationen



Frederike D. Hanke

University of Lund, Department of Biology,
Lund Vision Group, Sölvegatan 35, 22362 Lund,
Sweden

E-Mail: frederike.hanke@biol.lu.se

Frederike D. Hanke studierte Biologie an der Universität Freiburg, wobei sie sich auf Tierphysiologie/Neurobiologie, Ökologie/

Frederike D. Hanke* and Guido Dehnhardt

On route with harbor seals – how their senses contribute to orientation, navigation and foraging

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-A012>

Summary: Seals and sea lions are well-oriented in their habitat, the coastal regions and oceans, and are, moreover, successful hunters. During their movements between haul-out places and foraging grounds as well as during foraging, the sensory systems of seals and sea lions provide useful information, although the animals, and thus their sensory systems, face considerable challenges in their habitat and due to their amphibious lifestyle. In this review, in the first chapter, we compiled and later (chapter 4) discuss the information on the senses of seals and sea lions in general and their specific adaptations to habitat and lifestyle in particular. We hereby focus on the senses of harbor seals. Harbor seals turned into a model organism regarding the sensory systems due to intensive sensory research of the last decades. In the second and third chapter, the sensory basics are put into the context of orientation, navigation, and foraging. This allows formulating new research questions, such as where and how the information from different senses is integrated.

Keywords: Vision; audition; olfaction; gustation; haptics; hydrodynamics

Seals and sea lions inhabit the coasts and oceans almost world-wide. At the German coasts, we can find harbor seals and gray seals. By the attachment of tags on to the shoulder region of these animals, their movements between the coast and the open ocean can be inferred. The tagging data reveal that harbor seals cover up to 50 km when moving towards the open ocean, and sometimes they even spend several days offshore (Thompson and Miller, 1990). Scientists also obtained interesting movement patterns from gray seals from the Channel; the seals crossed the Channel in slightly less than two days on a direct route (Chevaillier et al., 2014). Generally the tracks obtained from tagging

studies clearly demonstrate that the animals are well orientated in their habitat; they leave their haul-out places at or near the coast, swim towards the open ocean for foraging, and return straight to their haul-out places. Although these tracks were recorded over years, we still lack a profound understanding of the underlying mechanisms of orientation, and navigation as well as foraging. These behaviors require information from the environment that can be obtained from the sensory systems. Due to this reason, the sensory abilities of seals and sea lions were intensively investigated. In this review, the findings of these sensory experiments are summarized and discussed regarding orientation, navigation, and foraging. We will focus on harbor seals as they turned into model organisms regarding the bespoke behaviors as a result from research from the last decades.

1 The sensory systems of harbor seals

1.1 The visual system

Harbor seals possess large eyes with a diameter of ~40 mm in adult animals (Jamieson and Fisher, 1972; Fig.1a-c). For comparison, the human eye has a diameter of ~24 mm (Augusteyn et al., 2012); however it is inserted into a skull that is slightly larger in length, width, and height in comparison to the seal skull. The seal eyes show specific adaptations to the amphibious lifestyle, the continuous transition between water and air, as well as to the change between high and low ambient luminance (Hanke et al., 2009a). The cornea of the harbor seal eye displays a high degree of astigmatism (Hanke et al., 2006a; Jamieson, 1971; Fig.1c), the refractive powers of the vertical and horizontal meridian are different. This astigmatism has its origin in a corneal flattening in the vertical meridian. It is suggested that the combination of the slit-pupil (Fig.1a) with the corneal flattening solves the main problem of the amphibious lifestyle, the loss of the refractive power of the cornea underwater. If ambient luminance is high and the slit-pupil is closed to a vertical slit (Fig.1a), only light passing the corneal flattening is entering the eye. Due to

*Corresponding author: **Frederike D. Hanke**, University of Lund, Department of Biology, Lund Vision Group, Sölvegatan 35, 22362 Lund, Sweden, E-Mail frederike.hanke@biol.lu.se, ORCID orcid.org/0000_0002_1737_3861

Guido Dehnhardt, Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften, Sensorische und kognitive Ökologie, Albert-Einstein-Str. 3, 18059 Rostock

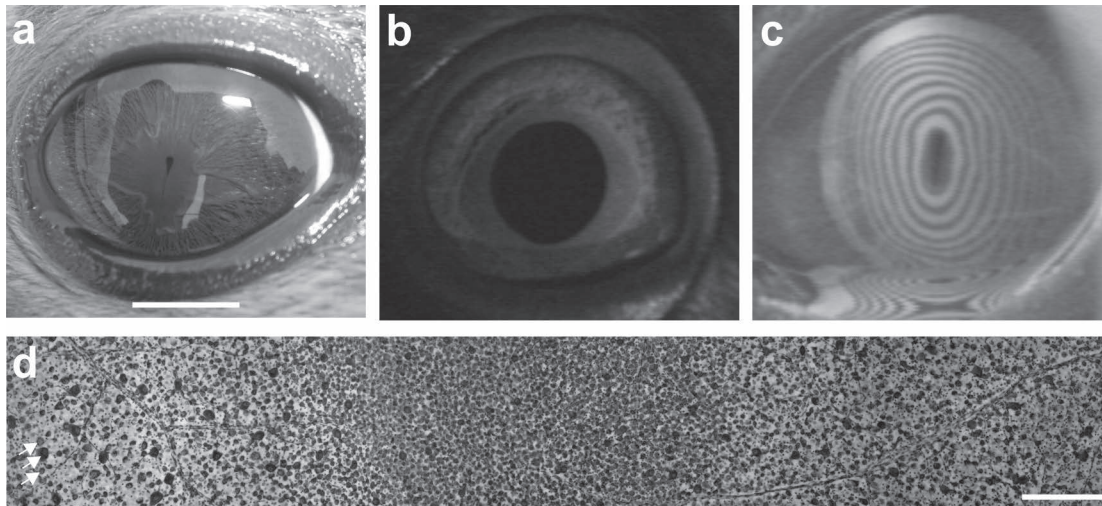


Fig. 1: The visual system of harbor seals. a The seal's pupil closes to a pinhole in bright light. Scale 10mm. b The seal eye with dilated pupil in darkness. c Visualisation of the astigmatism of the seal's cornea with a Placido's disc, the concentric rings are distorted when reflected on the cornea due to the astigmatism. d The distribution of ganglion cells of the seal retina. In a central horizontal streak, an increased ganglion cell density can be found (visual streak; central in this figure). Dorsal to the right, ventral to the left, temporal at the top, nasal at the bottom. At the very left of the figure, three ganglion cells were marked with arrows. Scale 250 μ m

the corneal flattening, this light is only weakly refracted at the cornea, thus the optical situation in air resembles the optical situation underwater. Measurements of visual acuity support the fact that the aerial visual acuity in bright light amounting to 5.6 cycles/deg is comparable to the underwater visual acuity (Hanke and Dehnhardt, 2009; Jamieson and Fisher, 1970; Schusterman and Balliet, 1970; Weiffen et al., 2006). In air, the visual acuity seems to be mainly affected by ambient luminance. Underwater the visual acuity is also affected by turbidity; if turbidity is increasing, visual acuity is drastically decreasing (Weiffen et al., 2006).

The retina of harbor seals is dominated by rods (Jamieson and Fisher, 1971; Landau and Dawson, 1970; Peichl et al., 2001; Peichl and Moutairou, 1998). The less light-sensitive photoreceptors, the cones, can only be found in low numbers; in ringed seals (*Phoca hispida*), a seal species closely related to harbor seals, 1.5% of the photoreceptors were found to be cones (Peichl and Moutairou, 1998). Interestingly all marine mammals, excluding manatees (Cohen et al., 1982; Newman and Robinson, 2006), possess only one cone type. This cone absorbs maximally in green light (Crognale et al., 1998; Fasick and Robinson, 2000; Lavigne and Ronald, 1975; Levenson et al., 2006; Newman and Robinson, 2005). Therefore harbor seals do not have cone-based color vision present in humans and many mammals. Even color vision on the basis of rods and cones under mesopic light conditions, under which rods and cones are active, could not be shown experimentally

(Scholtyssek et al., 2015). Thus the multifocal, spherical lens (Hanke et al., 2008b), meaning that the lens possesses distinct areas that refract light of different wavelength differently, cannot be considered an adaptation for color vision. Instead the multifocal lens could increase depth of focus in dim ambient light, when the pupil is circularly dilated (Fig.1b).

The advantage of a rod-dominated retina is that it renders the eye very light sensitive. High light sensitivity is important for harbor seals under low ambient luminance; a condition that they experience if they are active at night or when they are diving to deep waters. Parameters that additionally increase the sensitivity of the eye are: (a) The tapetum lucidum (Jamieson and Fisher, 1971; Johnson, 1901; Walls, 1942), which reflects back photons, that were not absorbed during the first passage of the retina, allowing absorbance during the second passage; (b) The pupil (Hanke et al., 2009a; Levenson and Schusterman, 1997), which can dilate from a vertical slit (Fig.1a) to a full circle (Fig.1b). Thereby a fast adaptation to the low light levels during descent can be achieved (Levenson and Schusterman, 1999).

On the level of the retinal ganglion cells, the neurons that are sending the optic information to higher brain centers, a visual streak (Fig.1d) can be found. This visual streak samples events occurring along the horizon, such as the water surface or the sea floor, with increased resolution (Hanke et al., 2009b). Furthermore an area centralis is present that mediates a visual resolution in good agree-

ment with the values obtained in the behavioral experiments (Hanke and Dehnhardt, 2009; Hanke et al., 2009b; Jamieson and Fisher, 1970; Schusterman and Balliet, 1970; Weiffen et al., 2006). In the optic nerve formed by the axons of the ganglion cells, $\sim 200,000$ axons were counted in harbor seals (Pütter, 1903; Wohlert et al., 2016). A first examination of the decussation pattern present at the optic chiasm of harbor seals (Kröger, 2012) is indicative of a partial decussation as was found in hooded seals (*Cystophora cristata*), another phocid species (Cystophora cristata; Dohmen et al., 2015).

The eyes are highly mobile; eye movements especially extend the dorsal visual field drastically (Hanke et al., 2006b). Moreover they stabilize external motion (Hanke et al., 2008a). Motion vision is well-developed in harbor seals. They are very sensitive to whole-field motion (Weiffen et al., 2014) occurring for example if a harbor seal is swimming through a cloud of particles generating optic flow. Optic flow perception was recently demonstrated in harbor seals (Gläser et al., 2014). Consequently the significance of particles dissolved in the water needs to be reassessed. In former times, particles were only referred to as visual limitations. Contrary to this opinion, harbor seals can rely on a rich source of optic information, optic flow, when swimming through water with particle load. Optic flow can potentially be used for numerous behaviors such as collision avoidance documented for example for insects (Serres and Ruffier, 2017).

1.2 Mechanoreception

1.2.1 Haptics and hydrodynamics

Harbor seals possess vibrissae at the snout (mystacial vibrissae), on top of the nose (rhinal vibrissae) and above the eyes (supraorbital vibrissae; Fig.2a). The vibrissae of harbor seals and generally the vibrissae of most phocids are undulated, meaning that the hair is showing a wave-like structure (Hanke et al., 2010; Miersch et al., 2011). Due to this undulation, vortices are shedding from the vibrissae if the vibrissae are moving through the water. However, these vortices are destroyed right after their generation, which allows the vibrissae to remain motionless (Hanke et al., 2010; Miersch et al., 2011). This fact is advantageous when external stimuli are to be detected. Then the movement of the vibrissae itself does not need to be considered, instead the external event can directly be measured.

The vibrissa is inserted into a dermal follicle. The follicles of seals show some specific adaptations to the aquatic medium (Hyvärinen, 1989; Hyvärinen and Kata-

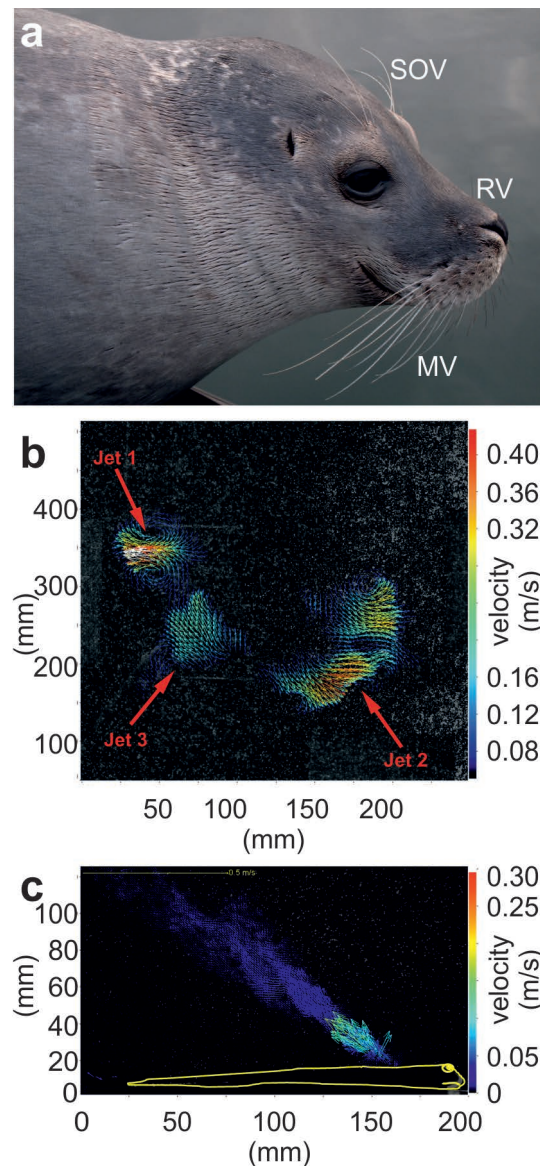


Fig. 2: The vibrissal system of harbor seals. a Harbor seals possess supraorbital vibrissae (SOV), a pair of rhinal vibrissae (RV) and mystacial vibrissae (MV). b Escape reaction of a fish. The water movements were visualized by recording and analyzing the movement of particles added to the water and illuminated with a laser over time. The arrows indicate the movement direction, the velocity of the water movement in m/s is color-coded; these conventions also apply for section c of this figure. During this escape reaction, a C-start, during which the fish escapes by bending its body in a C-shape, jet 1 for example is a single vortex ring. Such a single vortex ring can be perceived and interpreted regarding its movement direction and size by a harbor seal. c Breathing current of a flounder (fish drawn in yellow). The water movements elicited during breathing are within the detection threshold of harbor seals

jisto, 1984; Hyvärinen et al., 2009): (a) In comparison to terrestrial mammals (Ebara et al., 2002), the follicle possesses an additional blood sinus. This sinus amounts to ~ 60 % of the total length of the follicle and is surrounding the upper part of the follicle. Consequently, the region in which the mechanoreceptors can be found is inserted into the skin deeply. Additionally, the blood sinus is heating the sensory system (Mauck et al., 2000). Therefore the vibrissal system is less sensitive to temperature changes in the surrounding medium (Dehnhardt et al., 1998b); (b) The follicle of seals shows a dense innervation (see for example Hyvärinen, 1995; Marshall et al., 2006; McGovern et al., 2015). It augments the innervation density of the follicle of terrestrial mammals (Rice et al., 1986) tenfold or more; in ringed seals, the vibrissae are innervated by 160,000 nerves (Hyvärinen, 1995), whereas in bearded seals (*Erignathus barbatus*), 320,000 nerves innervating the vibrissae can be found (Marshall et al., 2006).

With the help of their vibrissae, harbor seals are able to actively touch upon objects (haptics; Dehnhardt and Kaminski, 1995; Dehnhardt et al., 1998b; Dehnhardt et al., 1997; Dehnhardt et al., 2014). Moreover they can perceive and interpret water movements via the vibrissae (hydrodynamics; see for example Dehnhardt et al., 1998a; Dehnhardt et al., 2001; Dehnhardt and Mauck, 2008; Fig.2b,c). The function of the vibrissae regarding haptics and hydrodynamics will be extensively described in chapter 3 Foraging.

1.2.2 Audition

Probably the most prominent characteristic of phocids in respect to their ears, generally and in comparison to eared seals, is the lack of an external ear (Fig.3). The external ear was most likely reduced during evolution to increase the streamlined shape of the body. Consequently, the well-documented sound localization abilities in the median plane, judging if a sound is reaching the ear from below or above or from exactly from behind or exactly from in front, in air as well as underwater (Byl, 2017; Byl et al., 2016) cannot be explained by mechanism involving the external ear as in humans (Blauert, 1997; Muller and Bovet, 1999; Wightman and Kistler, 1997).

The ear of harbor seals shows some clear anatomical differences in comparison to terrestrial mammals (Hemilä et al., 2006; Nummela, 2008; Repenning, 1972; Wartzok and Ketten, 1999): (a) The bones of the middle ear of harbor seals are larger, ten times more heavy and also more dense than those of land mammals with comparable skull size (Nummela, 1995). (b) A cavernous tissue is lining

the middle ear and the outer ear canal which most likely serves to equilibrate differences in pressure during diving (Mohl, 1967). (c) The tympanic membrane and the oval window with 82.5 mm² and 4.94 mm² are enlarged (Hemilä et al., 1995). (d) The outer ear canal is lying parallel to the skull which results in the ear canal being oriented backwards (Boenninghaus, 1903).

In general, the experimental evidence gathered in respect to hearing in harbor seals reflects the amphibious lifestyle, and demonstrates that harbor seals can hear well both in air and underwater (Reichmuth et al., 2013). In air, the ear canal is open, and sound is transmitted to the inner ear via the middle ear, which is the general sound transmission pathway in mammals. This enables harbor seals to hear from 100 Hz to ~ 30 kHz with the highest sensitivity at 2–12 kHz (Kastak and Schusterman, 1998; Mohl, 1968; Reichmuth et al., 2013; Terhune, 1974). They are also able to localize sound with the lowest thresholds of 4.1 deg at 1 kHz and of 3.8 deg at 16 kHz (Holt et al., 2005; Holt et al., 2004). To obtain these thresholds, the animal was asked to indicate if a sound was coming from the right or from the left; the threshold can then be calculated as the azimuth value of the angle corresponding to 75 % correct choices averaged from right and left angles.

Underwater, the ear is closed by muscles. In this medium, the mechanism of sound transmission to the inner ear is unresolved. Mostly scientists propose bone conduction, however, this is contradicted by for example the good sound localization abilities of harbor seals (Bodson et al., 2007; Bodson et al., 2006; Byl et al., 2016). Generally, harbor seals hear better underwater than in air (Watkins and Wartzok, 1985). Hearing ranges up to ~ 100 kHz with a range of best hearing between 4–16 kHz (Kastak and Schusterman, 1998; Kastelein et al., 2009; Mohl, 1968; Reichmuth et al., 2013; Southall et al., 2005; Terhune, 1988; Wolski et al., 2003). The lowest hearing thresholds in sound localization of ~ 2.5 – 5.5 deg can be found between 0.2–1 kHz (Bodson et al., 2007; Bodson et al., 2006; Byl et al., 2016).

1.3 Chemoreception

Up to now, chemoreception in seals and sea lions has not attracted much attention. Generally the significance of olfaction and olfactory discrimination abilities have been examined better in eared seals (see for example Kim et al., 2013; Kishida et al., 2007; Laska et al., 2010; Laska et al., 2008; Pitcher et al., 2011). Phocids and harbor seals in particular can smell in air, whereas the nose is closed underwater. The olfactory bulb being smaller relative to

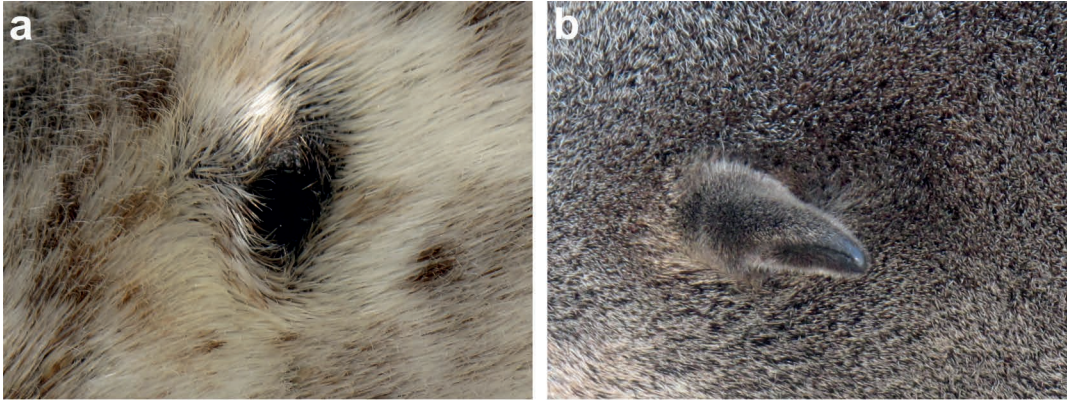


Fig.3: The ears of seals and sea lions. a The ear of the harbor seal, a phocid, lacks an external ear. b The ear of a fur seal, an otariid seal, possess a lappet-like external ear in contrast

the olfactory bulb in terrestrial mammals suggests less developed olfaction (Reep et al., 2006; Spitzka, 1890). In contrast, the ethmoid bone resembles that of terrestrial mammals (Philström et al., 2005); this good agreement could result in a comparable olfactory sensitivity. Harbor seals are very sensitive to dimethylsulfide (DMS; Kowalewsky et al., 2006; Tab.1) which is a byproduct produced when zooplankton is grazing phytoplankton; the perception of DMS will be discussed in the context of detecting foraging areas (see chapter 2 Orientation and navigation). In phocids, olfaction also seems to play a role in mother-pup-interaction (Burton et al., 1975; Kovacs, 1995) and in reproduction (Hardy et al., 1991).

Concerning gustation of seals, Sonntag (1923) describes, among others, the anatomy of the harbor seal's tongue. He resumes that, among the pinnipeds, harbor seals possess the best-developed taste buds. With their help, harbor seals are able to perceive salinity differences; at a salinity of 30 promille, which naturally occurs in their environment, they can detect a salinity difference of $\geq 4\%$ (Sticken and Dehnhardt, 2000; Tab.1). We will focus on this ability in the context of orientation and the detection of frontal systems (see chapter 2 Orientation and navigation).

2 Orientation and navigation

Orientation describes the ability of an individual to detect and keep a direction. Navigation implies that an animal is determining a direction relative to a goal and keeps or adjusts that direction during its movement towards the goal. For the latter, the animal needs information about its current position in relation to the goal.

The visual system could contribute to orientation and navigation manifold. Astronavigation seems plausible as studies could show that harbor seals can perceive artificial as well as natural stars down to 4.4 apparent stellar magnitude (Mauck et al., 2005) and that they can swim towards a single star comparable to a load star in the presence of the whole starry sky (Mauck et al., 2008; Fig.4). Harbor seals do not seem to have access to the polarization quality of light (Hanke et al., 2013). But it remains to be investigated if the sun or the moon itself can be used as orientation cue. Orientation based on landmarks as present close to the coast should also be investigated in future experiments.

A fascinating area of research in respect to visual navigation is optic flow perception described in 2014 (Gläser et al., 2014; Fig.4). Using optic flow, harbor seals could for example determine how far they have swum. The estimation of distances is an important element of path integration (Etienne and Jeffrey, 2004; Mittelstaedt and Mittelstaedt, 1982) among others. This navigation mechanism would allow the animals to return to the starting point or to any point along their journey by integrating over all distances swum and directions covered up to the point of return. Path integration is promising in respect to marine mammals as it can be based on external information, but also solely on the basis of idiothetic information, information derived from self-motion, which can be of significance in the seals' seemingly structureless environment.

So far only the classic sensory systems were focused on regarding orientation and navigation in marine mammals. Besides these, the parameters time and space could play a role during the movements in their habitat. A first examination revealed that harbor seals possess a well-developed sense of time and are able to discriminate time intervals ranging from a few milliseconds up to half a minute (Heinrich et al., 2016; Heinrich et al., unpublished

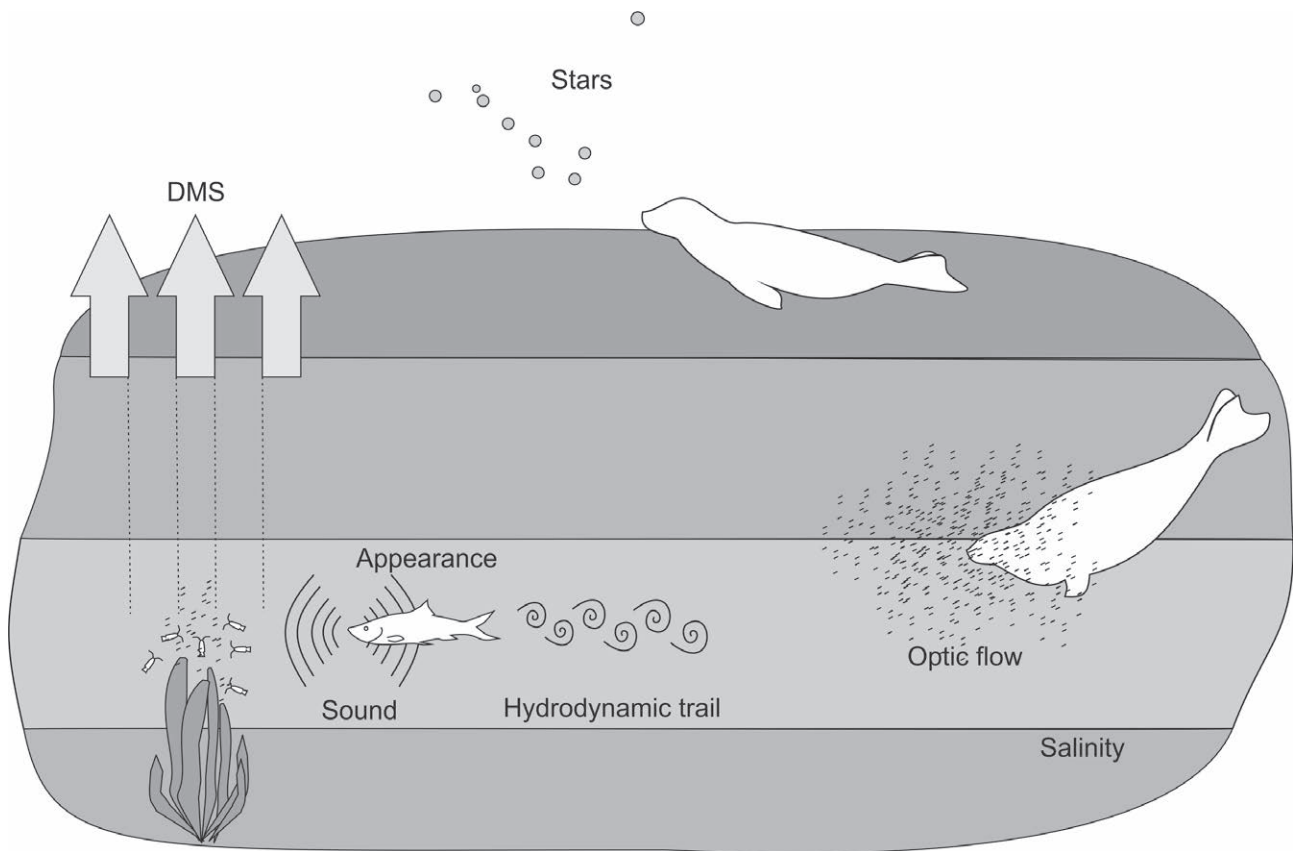


Fig.4: Overview of the mechanisms of orientation, navigation, and foraging of harbor seals with an already investigated sensory basis. These mechanisms include (a) olfactory perception of dimethyl sulphide (DMS), which is a byproduct produced where zooplankton grazes phytoplankton, (b) visual perception of stars, optic flow induced by swimming through particles or directly viewing of the prey, (c) auditory perception of prey, (d) the perception of hydrodynamic trails or breathing currents generated either during swimming or breathing of the prey as well as (e) gustatory perception of salinity with salinity varying in horizontal layers in this figure

data). Assuming that their sense of time is also providing reliable information for longer time intervals, harbor seals could judge how long or, considering additionally their swimming velocity, how far they have travelled in one direction.

So far scientists have only speculated about a hydrodynamic or acoustic orientation mechanisms. It is conceivable that harbor seals sense currents underwater to determine or modify their movement direction. The prerequisite would be that the ocean currents show a temporal or permanent course or change systematically with for example external parameters. The inflow and outflow of water with the tide could provide important hydrodynamic cues for orientation. The underwater acoustic landscape could fulfill the same task as already suggested by Norris (1967) for whales.

Regarding chemosensory orientation, plausible scenarios have already been developed. Even the sensory basis for these mechanisms was investigated. One scenario is based on the finding that foraging areas are character-

ized by high concentrations of DMS in the atmosphere (Andreae et al., 1994; Bürgermeister et al., 1990). Where there is a high DMS concentration, there are also many fishes according to the trophic pyramid. As fishes are the prey of harbor seals, these areas are in turn also interesting for harbor seals. To localize these areas rich in fish on the basis of their increased DMS concentration (Fig.4), DMS has to be perceived; a capability that has already been thoroughly investigated in sea birds (for review see Nevitt 2008; Tab.1). Kowalewsky et al. (2006) demonstrated that harbor seals are indeed able to perceive this odor and, moreover, are sensitive for very small DMS concentrations. In a second step, it would need to be demonstrated that harbor seals are able to localize DMS and accordingly are attracted by DMS plumes.

Foraging areas are also characterized by salinity. High productivity areas were found at salinity fronts (Bowman and Esaias, 1978; Floodgate et al., 1981; Fig.4) characterized by steep salinity gradients. With the help of their high sensitivity for salinity (Sticken and Dehnhardt, 2000;

Tab.1), harbor seals possess the sensory basis to locate the foraging areas at salinity fronts. It was shown for fishes that they use specific layers of salinity for long-distance orientation (Atema, 1988; Westerberg, 1984). Therefore it would be interesting to correlate the movement pattern of wild harbor seals with the parameter salinity to reveal a possible influence of salinity on the behavior of harbor seals.

Many organisms such as turtles, mole rats, sharks, and birds use the earth magnetic field for orientation and navigation (see for example Kalmijn, 1982; Kimchi and Terkel, 2001; Kirschvink et al., 2001; Lohmann and Lohmann, 1996; Mouritsen and Ritz, 2005; Wiltschko and Wiltschko, 2006). Already in the 1990ties, Renouf (1991) examined if harbor seals were able to perceive magnetic fields, however, without success. Hanke et al. (unpublished data) took on this topic. Although the topic was approached with a variety of experimental procedures including large and small coils as well as bar magnets, no learning effect could be documented regarding the perception of magnetic fields and magnetic anomalies by harbor seals in our research group. In conclusion, it has to be assumed at the moment that harbor seals are not able to orient or navigate with the help of the earth magnetic field.

3 Foraging

In many instances, harbor seals are swimming towards the open ocean in search for their prey. When the seals will have reached a foraging ground, their task is to localize their prey. Under good light conditions, harbor seals can directly see and hunt its prey (Kilian et al., 2015). Hunting based on vision is also possible if the lighting conditions are not optimal but if the seals are close to the prey item, meaning shortly before prey capture. Evidence that the visual system is indeed adapted to see objects at close vicinity has been gathered in many studies on the visual system of harbor seals (Hanke et al., 2009a; Hanke et al., 2011; Scholtyssek et al., 2008; Weiffen et al., 2006).

If, however, vision is limited due to turbidity or under low light conditions or if the seals are not close to the prey, other sensory systems have to fulfil the task of detecting prey. Many fish species emit sounds (Kasumyan, 2008; Wilson et al., 2004), thus a localization of fish could be possible via audition (Fig.4).

If a prey fish is swimming in the open water, it leaves a hydrodynamic trail, a trail of vortices, behind itself (Fig.4). When encountering such a hydrodynamic trail, harbor seals are able to not only detect this water disturbance

but also to actively follow the trail (Dehnhardt et al., 2001; Dehnhardt and Mauck, 2008). This so-called hydrodynamic trail-following was shown in experiments including remote-controlled submarines (Dehnhardt et al., 2001), a conspecific (Schulte-Pelkum et al., 2007), and artificial fish (Kilian, 2010) as trail-generators. The animals were able to follow the hydrodynamic trail right after generation. However, they also followed successfully, if the hydrodynamic trail was more than 30s old, which simulated a situation in which the fish has already passed the specific point in space, or if the trail included gliding phases (Wieskotten et al., 2010b). A hydrodynamic trail seems to convey additional information about the trail generator such as its size and form (Wieskotten et al., 2010a; Wieskotten et al., 2011). Even if single vortices, which every hydrodynamic trail contains or which are generated during escape reactions (Niesterok and Hanke, 2013; Tytell and Lauder, 2008; Fig.2b), are presented, a harbor seal can determine the movement direction and the size of the vortex ring (Krüger, 2017; Krüger et al., 2018). This ability would allow harbor seals to make decisions for example on its future swimming direction upon encountering a hydrodynamic trail. It remains to be investigated if harbor seals can follow the hydrodynamic trail of a real fish and under natural conditions, for example if natural currents are present.

Harbor seals, however, occasionally ingest only a very small percentage of pelagic fish. Examinations of the stomach content of dead harbor seals revealed that in some places they feed almost exclusively on flatfish (see for example Härkönen, 1987; Pierce et al., 1991; Tollit and Thompson, 1996). Flatfish mostly bury themselves in the sand to which they are perfectly camouflaged. Visual detection is not plausible, even if it was possible to detect these fish on the coherent movement of the various body parts (Lui et al., 2012; Weiffen et al., 2014). An electroreceptive detection of the fish was also excluded, as there is no evidence for electroreception in harbor seals up to date. So far it was assumed that harbor seals detect these flatfish when they are in direct contact with these with their vibrissae, meaning they detect the flatfish haptically. Via haptics, harbor seals could indeed infer the form, size or texture of a fish (Dehnhardt and Kaminski, 1995; Dehnhardt et al., 1998b; Dehnhardt et al., 1997). However, on videos recording the behavior of wild harbor seals during foraging, a direct contact of the vibrissae with the prey was not discernable. The seals are rather swimming at some distance to the sea floor. Taking this into account, Niesterok et al. (Niesterok et al., 2017a; Niesterok et al., 2017b) hypothesized that harbor seals are able to detect flatfish on the basis of the water currents generated during

breathing (Bublitz, 2010; Fig.2c). This hypothesis was supported by: (a) a detailed analysis of these breathing currents, which elicit water movements with velocities well within the detection range of harbor seals; (b) behavioral experiments, in which harbor seals were able to localize an artificial breathing current with characteristics similar to natural breathing currents spaced out in a large area. Thus a hydrodynamic detection of benthic fish seems possible.

4 Discussion and perspective

Research of the last decades has ameliorated our understanding of the sensory systems of harbor seals and of seals and sea lions in general. Nevertheless, as already indicated in the previous chapters, many aspects still need to be investigated to close existing gaps in our understanding of the sensory systems themselves and of the mechanisms of orientation, navigation, and foraging.

This review has largely focused on experimental evidence gathered in harbor seals. Before the harbor seal turned into a model organism concerning its sensory systems by systematic research in this field, only some information on the sensory systems of a multitude of pinniped species were available. Thus often researcher generalized across species. This generalization, however, carries risks as all pinnipeds show very specific adaptations to their habitat and lifestyle. However now that more detailed information on the sensory systems of one seal species is available, comparative studies regarding selected sensory aspects that include other pinnipeds would be interesting. To give an example, future studies could continue (Gläser et al., 2011, Miersch et al., 2011) to work on the structural difference of the vibrissae, undulated versus smooth. Moreover the finding of completely and partially flattened corneae in pinnipeds (Dawson et al., 1987, Hanke et al., 2006a) leads to the question if even other corneal types are present or if there is a systematic difference between otarid and phocid seals.

Exciting research questions could also be derived by having a comparative look at species that for examples share the aquatic environment or live in a habitat with comparable characteristics. Concerning the latter, it is interesting to look at for example the desert ant that inhabits a structurless environment comparable to the open ocean. The desert ant is a successful path integrator; in our opinion, path integration could be a navigational mechanism of marine mammals promising to investigate. In uneven terrain, the desert ant calculates its homing

vector guiding the ant back to its nest after foraging not on the basis of the distance actually travelled. Instead the ants take the distance into account that corresponds to the horizontal projection of the path segments (Wohlgemuth et al., 2001). Marine mammals could show a comparable behavior as, due to diving, the distance actually travelled can deviate from the ground distance.

Previous studies on the sensory systems of pinnipeds were conducted comparable to classical lab experiments. Therefore the experimental conditions were well-controlled which is a prerequisite to obtain a fundamental understanding of for example the function of the sensory systems. These lab experiments, however, only partially mimic the situation encountered by the animals in their natural habitat. In the future, it would be desirable to conduct experiments under natural conditions for example directly in the seals' habitat. An essential characteristic of these open-field experiments is that they are not space-limited; thus orientation and navigation experiments could be run without spatial limitations that prohibited the direct investigation of orientation and navigation in the past.

Although our knowledge of the pinnipeds' sensory abilities has increased over time, it has so far been neglected that the senses interact, they complement or substitute each other. Therefore we think that studies focusing on multimodality and sensory integration are promising. Sensory integration could be approached with functional magnetic resonance imaging. This technique can also close the gap between the sensory systems and the central nervous system, which has not been thoroughly worked on in our model animal. Generally, the examination of a complex central nervous system of a mammal that has adapted to the aquatic medium for ~ 30 Mio years, promises many new and interesting insights.

To obtain a fundamental understanding of the mechanisms of orientation and navigation of pinnipeds, it is essential to close the gap between the sensory abilities that were examined in laboratory animals and the behavior of wild animals. Both disciplines can grow together: on the one hand, the documented sensory abilities can help to describe the behavior of wild animals. On the other hand, the behavior of wild animals can lead to hypotheses to be tested in controlled laboratory experiments.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge the financial support of the VolkswagenStiftung and the German Research Foundation (DFG) that financed the research on which this review is mainly based on.

References

- Andreae TW, Andreae MO, Schebeske G (1994) Biogenic sulfur emissions and aerosols over the tropical south Atlantic 1. Dimethylsulfide in seawater and the atmosphere boundary layer. *J Geophys Res* 99:22819–22829
- Atema J (1988) Distribution of chemical stimuli. In: Atema J, Fay RR, Popper AN, Tavolga WN (eds) *Sensory biology of aquatic animals*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 29–56
- Augusteyn RC, Nankivil D, Mohamed A, Maceo B, Pierre F, Parrel J-M (2012) Human ocular biometry. *Exp Eye Res* 102c:70–75
- Blauert J (1997) *Spatial hearing: the psychophysics of human sound localization*. MIT Press, Cambridge
- Belitz H-D, Grosch W (1982) *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 260–307
- Bodson A, Miersch L, Dehnhardt G (2007) Underwater localization of pure tones by harbor seals (*Phoca vitulina*). *J Acoustic Soc Am* 122:2263–2269
- Bodson A, Miersch L, Mauck B, Dehnhardt G (2006) Underwater auditory localization by a swimming harbor seal (*Phoca vitulina*). *J Acoustic Soc Am* 120:1550–1557
- Boenninghaus G (1903) Das Ohr des Zahnwales, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Schalleitung. Eine biologische Studie. *Zoolog Abt Anat Ont* 19:1–175
- Bonadonna F, Caro S, Jouventin P, Nevitt GA (2006) Evidence that blue petrel, *Halobaena caerulea*, fledglings can detect and orient to dimethyl sulfide. *J Exp Biol* 209:2165–2169
- Bowman MJ, Esaias WE (1978) *Oceanic fronts in coastal processes*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Bublitz A (2010) *Wasserbewegungen von stationären Fischen und ihre mögliche Bedeutung für fischfressende Tiere*. Diploma thesis, University of Rostock
- Bürgermeister S, Zimmermann RL, Georgii HW, Bingemer HG, Kirst GO, Janssen M, Ernst W (1990) On the biogenic origin of dimethylsulfide: relation between chlorophyll, ATP, organismic DMSP, phytoplankton species, and DMS distribution in Atlantic surface water and atmosphere. *J Geophys Res* 95:20607–20615
- Burton RW, Anderson SS, Summers CF (1975) Perinatal activities in the grey seal (*Halichoerus grypus*). *J Zool* 177:197–201
- Byl JA (2017) *Aerial and underwater sound localization abilities of harbor seals (Phoca vitulina) in the median plane*. PhD thesis, University of Rostock
- Byl JA, Miersch L, Wieskotten S, Dehnhardt G (2016) Underwater sound localization of pure tones in the median plane by harbor seals (*Phoca vitulina*). *J Acoustic Soc Am* 140:4490
- Chevallier D, Karyptchev M, McConnell BJ, Moss S, Vincent C (2014) Can gray seals maintain heading within areas of high tidal current? Preliminary results from numerical modeling and GPS observations. *Mar Mamm Sci* 30 (1):374–380
- Cohen JL, Tucker GS, Odell DK (1982) The photoreceptor of the West Indian manatee. *J Morphol* 173:197–202
- Crognale MA, Levenson DH, Ponganis PJ, Deegan II JF, Jacobs GH (1998) Cone spectral sensitivity in the harbor seal (*Phoca vitulina*) and implications for color vision. *Can J Zool* 76:2114–2118
- Dawson WW, Schroeder JP, Sharpe SN (1987) Corneal surface properties of two marine mammal species. *Mar Mamm Sci* 3 (2):186–197
- Dehnhardt G, Hanke W, Wieskotten S, Krüger Y, Miersch L (2014) Hydrodynamic perception in seals and sea lions. In: Bleckmann H (ed) *Flow sensing in air and water*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 147–167
- Dehnhardt G, Kaminski A (1995) Sensitivity of the mystacial vibrissae of harbour seals (*Phoca vitulina*) for size differences of actively touched objects. *J Exp Biol* 198:2317–2323
- Dehnhardt G, Mauck B (2008) Mechanoreception in secondarily aquatic vertebrates. In: Thewissen JGM, Nummela S (eds) *Sensory evolution on the threshold: adaptations in secondarily aquatic vertebrates*. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, pp 295–314
- Dehnhardt G, Mauck B, Bleckmann H (1998a) Seal whiskers detect water movements. *Nature* 394:235–236
- Dehnhardt G, Mauck B, Hanke W, Bleckmann H (2001) Hydrodynamic trail-following in harbor seals (*Phoca vitulina*). *Science* 293:102–104
- Dehnhardt G, Mauck B, Hyvärinen H (1998b) Ambient temperature does not affect tactile sensitivity of mystacial vibrissae in harbour seals. *J Exp Biol* 201:3023–3029
- Dehnhardt G, Sinder M, Sachser N (1997) Tactile discrimination of size by means of mystacial vibrissae in harbor seals: in air versus underwater. *Zeitschr Saugetierkd* 62:40–43
- Dohmen M et al. (2015) Understanding fiber mixture by simulation in 3D Polarized Light Imaging. *NeuroImage* 111:464–475
- Ebara S, Kumamoto K, Matsuura T, Mazurkiewicz JE, Rice F (2002) Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissae follicle-sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. *J Comp Neurol* 449:103–119
- Etienne AS, Jeffrey KJ (2004) Path integration in mammals. *Hippocampus* 14:180–192
- Fasick JL, Robinson PR (2000) Spectral-tuning mechanisms of marine mammal rhodopsins and correlations with foraging depth. *Visual Neurosci* 17:781–788
- Floodgate GD, Fogg GE, Jones DA, Lochte K, Turley CM (1981) Microbiological and zooplankton activity at a front in Liverpool Bay. *Nature* 290:133–136
- Friedl WA, Nachtigall PE, Moore PWB, Chun NKW, Haun JE, Hall RW, Richards JL (1990) Taste reception in the Pacific bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus gilli*) and the California sea lion (*Zalophus californianus*). In: Thomas J, Kastelein R (eds), *Sensory abilities of cetaceans*. Plenum Press, New York, pp 447–454
- Gläser N, Mauck B, Kandil F, Lappe M, Dehnhardt G, Hanke FD (2014) Harbour seals (*Phoca vitulina*) can perceive optic flow underwater. *PLoS One* 9:e103555
- Gläser N, Wieskotten S, Otter C, Dehnhardt G, Hanke W (2011) Hydrodynamic trail following in a California sea lion (*Zalophus californianus*). *J Comp Physiol A* 197:141–151
- Hanke FD, Dehnhardt G (2009) Aerial visual acuity in harbor seals (*Phoca vitulina*) as a function of luminance. *J Comp Physiol A* 195:643–650
- Hanke FD, Dehnhardt G, Schaeffel F, Hanke W (2006a) Corneal topography, refractive state, and accommodation in harbor seals (*Phoca vitulina*). *Vis Res* 46:837–847
- Hanke FD, Hanke W, Hoffmann K-P, Dehnhardt G (2008a) Optokinetic nystagmus in harbor seals (*Phoca vitulina*). *Vis Res* 48:304–315
- Hanke FD, Hanke W, Scholtyssek C, Dehnhardt G (2009a) Basic mechanisms in pinniped vision. *Exp Brain Res* 199:299–311

- Hanke FD, Kröger RHH, Siebert U, Dehnhardt G (2008b) Multifocal lenses in a monochromat: the harbour seal. *J Exp Biol* 211:3315–3322
- Hanke FD, Miersch L, Warrant EJ, Mitschke FM, Dehnhardt G (2013) Are harbour seals (*Phoca vitulina*) able to perceive and use polarised light? *J Comp Physiol A* 199:509–519
- Hanke FD, Peichl L, Dehnhardt G (2009b) Retinal ganglion cell topography in juvenile harbor seals (*Phoca vitulina*). *Brain Behav Evol* 74:102–109
- Hanke FD, Scholtyssek C, Hanke W, Dehnhardt G (2011) Contrast sensitivity in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *J Comp Physiol A* 197:203–210
- Hanke W, Römer R, Dehnhardt G (2006b) Visual fields and eye movements in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vis Res* 46:2804–2814
- Hanke W et al. (2010) Harbor seal vibrissa morphology suppresses vortex-induced vibrations. *J Exp Biol* 213:2665–2672
- Hardy MH, Roff E, Smith TG, Ryg M (1991) Facial skin glands of ringed and gray seals, and their possible function as odoriferous organs. *Can J Zool* 69:189–200
- Härkönen T (1987) Seasonal and regional variations in the feeding habits of the harbour seal, *Phoca vitulina*, in the Skagerrak and the Kattegat. *J Zool* 213:535–543
- Heinrich T, Dehnhardt G, Hanke FD (2016) Harbor seals (*Phoca vitulina*) are able to time precisely. *Anim Cogn* 19:1133–1142
- Hemilä, S, Nummela, S, Reuter, T (1995) What middle ear parameters tell about impedance matching and high frequency hearing. *Hear Res* 85:31–44
- Hemilä S, Nummela S, Berta A, Reuter T (2006) High-frequency hearing in phocid and otariid pinnipeds: an interpretation based on inertial and cochlear constraints (L). *J Acoustic Soc Am* 120:3463–3466
- Holt MM, Schusterman RJ, Kastak D, Southall BL (2005) Localization of aerial pure tones by pinnipeds. *J Acoustic Soc Am* 118:3921–3926
- Holt MM, Schusterman RJ, Southall BL, Kastak D (2004) Localization of aerial broadband noise by pinnipeds. *J Acoustic Soc Am* 115:2339–2345
- Hyvärinen H (1989) Diving in darkness: whiskers as sense organs of the ringed seal (*Phoca hispida*). *J Zool* 218:663–678
- Hyvärinen H (1995) Structure and function of the vibrissae of the ringed seal (*Phoca hispida* Schr.). In: Kastelein RA, Thomas JA, Nachtigall PE (eds) Sensory systems of aquatic mammals. De Spil, Woerden, pp 429–445
- Hyvärinen H, Katajisto H (1984) Functional structure of the vibrissae of the ringed seal (*Phoca hispida* Schr.). *Acta Zool* 171:27–30
- Hyvärinen H, Palviainen A, Strandberg U, Holopainen IJ (2009) Aquatic environment and differentiation of vibrissae: comparison of sinus hair systems of ringed seal, otter and pole cat. *Brain Behav Evol* 74:268–279
- Jamieson GS (1971) The functional significance of corneal distortion in marine mammals. *Can J Zool* 49:421–423
- Jamieson GS, Fisher HD (1970) Visual discrimination in the harbour seal *Phoca vitulina*, above and below water. *Vis Res* 10:1175–1180
- Jamieson GS, Fisher HD (1971) The retina of the harbour seal, *Phoca vitulina*. *Can J Zool* 49:19–23
- Jamieson GS, Fisher HD (1972) The pinniped eye: a review. In: Harrison RJ (ed) Functional anatomy of marine mammals, vol 1. Academic Press, London, New York, pp 245–261
- Johnson GL (1901) Contributions to the comparative anatomy of the mammalian eye, chiefly based on ophthalmoscopic examination. *Phil Trans R Soc B* 194:1–30
- Kalmijn AJ (1982) Electric and magnetic field detection in elasmobranch fishes. *Science* 218:916–918
- Kastak D, Schusterman RJ (1998) Low-frequency amphibious hearing in pinnipeds: methods, measurements, noise, and ecology. *J Acoustic Soc Am* 103:2216–2228
- Kastelein RA, Wensveen PJ, Hoek L, Verboom WC, Terhune JM (2009) Underwater detection of tonal signals between 0.25 and 100kHz by harbor seals (*Phoca vitulina*). *J Acoustic Soc Am* 125:1222–1229
- Kasumyan AO (2008) Sounds and sound production in fishes. *J Ichthyol* 48:981–1030
- Kilian M (2010) Hydrodynamische Spurverfolgung beim Seehund (*Phoca vitulina*). Diploma thesis, University of Rostock
- Kilian M, Dehnhardt G, Hanke FD (2015) How harbor seals (*Phoca vitulina*) pursue schooling herring. *Mamm Biol* 80:385–389
- Kim SK, Amundin M, Laska M (2013) Olfactory discrimination ability of South African fur seals (*Arctocephalus pusillus*) for enantiomers. *J Comp Physiol A* 199:535–544
- Kimchi T, Terkel J (2001) Magnetic compass orientation in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*. *J Exp Biol* 204:751–758
- Kirschvink JL, Walker MM, Diebel CE (2001) Magnetite-based magnetoreception. *Curr Opin Neurobiol* 11:462–467
- Kishida T, Kubota S, Shirayama Y, Fukami H (2007) The olfactory receptor gene repertoires in secondary-adapted marine vertebrates: evidence for reduction of the functional proportions in cetaceans. *Biol Lett* 3:428–430
- Kovacs KM (1995) Mother-pup reunions in harp seals, *Phoca groenlandica* – cues for the relocation of pups. *Can J Zool* 73:843–849
- Kowalewsky S, Dambach M, Mauck B, Dehnhardt G (2006) High olfactory sensitivity for dimethyl sulphide in harbor seals. *Biol Lett* 2:106–109
- Kröger J (2012) Application of tracing methods for the staining of selected cranial nerves in mammals. Master thesis, University of Rostock
- Krüger Y (2017) Perception of single vortex rings by harbour seals (*Phoca vitulina*). PhD thesis, University of Rostock
- Krüger Y, Hanke W, Miersch L, Dehnhardt G (2018) Detection and direction discrimination of single vortex rings by harbour seals (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol* doi:10.1242/jeb.170753
- Landau D, Dawson WW (1970) The histology of retinas from the pinnipedia. *Vis Res* 10:691–702
- Laska M, Lord E, Selin S, Amundin M (2010) Olfactory discrimination of aliphatic odorants in South African fur seals (*Arctocephalus pusillus*). *J Comp Psychol* 124:187–193
- Laska M, Svelander M, Amundin M (2008) Successful acquisition of an olfactory discrimination paradigm by South African fur seals, *Arctocephalus pusillus*. *Physiol Behav* 93:1033–1038
- Lavigne DM, Ronald K (1975) Pinniped visual pigments. *Comp Biochem Physiol* 52:325–329
- Leonardos G, Kendall D, Barnard N (1969) Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. *J Air Pollut Control Assoc* 19:91–95
- Levenson DH, Ponganis PJ, Crognale MA, Deegan II JF, Dizon A, Jacobs GH (2006) Visual pigments of marine carnivores: pinnipeds, polar bear, and sea otter. *J Comp Physiol A* 192:833–843

- Levenson DH, Schusterman RJ (1997) Pupillometry in seals and sea lions: ecological implications. *Can J Zool* 75:2050–2057
- Levenson DH, Schusterman RJ (1999) Dark adaptation and visual sensitivity in shallow and deep-diving pinnipeds. *Mar Mam Sci* 15:1303–1313
- Lohmann KJ, Lohmann CMF (1996) Detection of magnetic field intensity by sea turtles. *Nature* 380:59–61
- Lui LL, Dobiecki AE, Bourne JA, Rosa MGP (2012) Breaking camouflage: responses of neurons in the middle temporal area to stimuli defined by coherent motion. *Eur J Neurosci* 36:2063–2076
- Marshall CD, Amin H, Kovacs KM, Lydersen C (2006) Microstructure and innervation of the vibrissal follicle-sinus complex in the bearded seal, *Erignathus barbatus* (Pinnipedia: Phocidae). *Anat Rec* 288A:13–25
- Mauck B, Brown D, Schlosser W, Schaeffel F, Dehnhardt G (2005) How a harbour seal sees the night sky. *Mar Mam Sci* 21:646–656
- Mauck B, Eysel U, Dehnhardt G (2000) Selective heating of vibrissal follicles in seals (*Phoca vitulina*) and dolphins (*Sotalia fluviatilis guianensis*). *J Exp Biol* 203:2125–2131
- Mauck B, Gläser N, Schlosser W, Dehnhardt G (2008) Harbour seals (*Phoca vitulina*) can steer by the stars. *Anim Cogn* 11:715–718
- McGovern KA, Marshall CD, Davis RW (2015) Are vibrissae viable sensory structures for prey capture in Northern elephant seals, *Mirounga angustirostris*? *Anat Rec* 298:750–760
- Miersch L et al. (2011) Flow sensing in pinniped whiskers. *Phil Trans R Soc Lond B* 366:3077–3084
- Mittelstaedt H, Mittelstaedt M-L (1982) Homing by path integration. In: Papi F, Wallraff HG (eds) *Avian Navigation – International Symposium on Avian Navigation (ISAN) held at Tirrenia (Pisa), September 11–14, 1981*. Springer, Berlin, pp 290–298
- Mohl B (1967) Seal ears. *Science* 157:99
- Mohl B (1968) Auditory sensitive of the common seal in air and water. *J Aud Res* 8:27–38
- Mouritsen H, Ritz T (2005) Magnetoreception and its use in bird navigation. *Curr Opin Neurobiol* 15:406–414
- Muller BS, Bovet P (1999) Role of pinnae and head movements in localizing pure tones. *Swiss J Psychol* 58:170–179
- Nevitt GA (2008) Sensory ecology on the high seas: the odor world of the procellariiform seabirds – review. *J Exp Biol* 211:1706–1713
- Nevitt GA, Bonadonna F (2005) Sensitivity to dimethyl sulphide suggests a mechanism for olfactory navigation by sea birds. *Biol Lett* 1:303–305
- Newman LA, Robinson PR (2005) Cone visual pigments of aquatic mammals. *Visual Neurosci* 22:873–879
- Newman LA, Robinson PR (2006) The visual pigments of the West Indian manatee (*Trichechus manatus*). *Vis Res* 46:3326–3330
- Niesterok B, Dehnhardt G, Hanke W (2017a) Hydrodynamic sensory threshold in harbour seals (*Phoca vitulina*) for artificial flatfish breathing currents. *J Exp Biol* 220:2364–2371
- Niesterok B, Hanke W (2013) Hydrodynamic patterns from fast-starts in teleost fish and their possible relevance to predator-prey interactions. *J Comp Physiol A* 199:139–149
- Niesterok B, Krüger Y, Wieskotten S, Dehnhardt G, Hanke W (2017b) Hydrodynamic detection and localization of artificial flatfish breathing currents by harbour seals (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol* 220:174–185
- Norris K (1967) Some observations on the migration and orientation of marine mammals. In: Storm RM (ed) *Animal orientation and navigation*. Oregon State University Press, Corvallis, OR, pp 101–125
- Nummela S (1995) Scaling of the mammalian middle ear. *Hear Res* 85:18–30
- Nummela S (2008) Hearing in aquatic mammals. In: Thewissen JGM, Nummela S (eds) *Sensory evolution on the threshold: adaptations in secondarily aquatic vertebrates*. University of California Press, Berkeley Los Angeles, London, pp 211–224
- Peichl L, Behrmann G, Kröger RHH (2001) For whales and seals the ocean is not blue: a visual pigment loss in marine mammals. *Eur J Neurosci* 13:1520–1528
- Peichl L, Moutairou K (1998) Absence of short-wavelength sensitive cones in the retinae of seals (*Carnivora*) and African giant rats (*Rodentia*). *Eur J Neurosci* 10:2586–2594
- Pfaffmann C, Bartoshuk LM, McBurney D (1971) Taste psychophysics. In: Beidler LM (ed) *Handbook of sensory physiology*. (Chemical senses, vol 4: Taste). Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 73–99
- Pierce GJ, Thompson PM, Miller A, Diack JSW, Miller D, Boyle PR (1991) Seasonal variation in the diet of common seals (*Phoca vitulina*) in the Moray Firth area of Scotland. *J Zool* 223:641–652
- Pihlström H, Fortelius M, Hemilä R, Forsman R, Reuter T (2005) Scaling of mammalian ethmoid bones can predict olfactory organ size and performance. *Proc R Soc B* 272:957–962
- Pitcher BJ, Harcourt RG, Schaal B, Charrier I (2011) Social olfaction in marine mammals: wild female Australian sea lions can identify their pup's scent. *Biol Lett* 7:60–62
- Pütter A (1903) Die Augen der Wassersäugethiere. *Zoolog Abt Anat Ont* 17:99–402
- Reep RL, Finlay BL, Darlington RB (2006) The limbic system in mammalian brain evolution. *Brain Behav Evol* 70:57–70
- Reichmuth C, Holt MM, Mulow J, Sills JM, Southall BL (2013) Comparative assessment of amphibious hearing in pinnipeds. *J Comp Physiol A* 199:491–507
- Renouf D (1991) Sensory reception and processing in Phocidae and Otariidae. In: Renouf D (ed) *Behaviour in Pinnipeds*. University Press, Cambridge,
- Repenning CA (1972) Underwater hearing in seals: functional morphology. In: Harrison RJ (ed) *Functional anatomy of marine mammals*. Academic Press, London, pp 307–331
- Rice FL, Mance A, Munger BL (1986) A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. i. Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes. *J Comp Neurol* 252:154–174
- Scholtyssek C, Kelber A, Dehnhardt G (2008) Brightness discrimination in the harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vis Res* 48:96–103
- Scholtyssek C, Kelber A, Dehnhardt G (2015) Why do seals have cones? Behavioral evidence for colorblindness in harbor seals. *Anim Cogn* 18:551–560
- Schulte-Pelkum N, Wieskotten S, Hanke W, Dehnhardt G, Mauck B (2007) Tracking of biogenic hydrodynamic trails in harbour seals (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol* 210:781–787
- Schusterman RJ, Balliet RF (1970) Visual acuity of the harbour seal and the Stellar sea lion under water. *Nature* 226:563–564
- Serres JR, Ruffier F (2017) Optic flow-based collision-free strategies: from insects to robots. *Arthropod Struct Dev* 46:703–717

- Sonntag CF (1923) The comparative anatomy of the tongues of the mammalia. VIII, Carnivora. *Proc Zool Soc Lond* 9:129–153
- Southall BL, Schusterman RJ, Kastak D, Reichmuth Kastak C (2005) Reliability of underwater hearing thresholds in pinnipeds. *J Acoustic Soc Am* 6:243–249
- Spitzka EC (1890) Remarks on the brain of the seals. *American Naturalist* 24:115–122
- Sticken J, Dehnhardt G (2000) Salinity discrimination in harbour seals: a sensory basis for spatial orientation in the marine environment? *Naturwissenschaften* 87:499–502
- Terhune JM (1974) Directional hearing of a harbour seal in air and water. *J Acoustic Soc Am* 56:1862–1865
- Terhune JM (1988) Detection thresholds of a harbour seal to repeated underwater high-frequency, short-duration sinusoidal pulses. *Can J Zool* 66:1578–1582
- Thompson PM, Miller D (1990) Summer foraging activity and movements of radio-tagged common seals (*Phoca vitulina*) in the Moray Firth, Scotland. *J Appl Ecol* 27:492–501
- Tollit DJ, Thompson PM (1996) Seasonal and between-year variations in the diet of harbour seals in the Moray Firth, Scotland. *Can J Zool* 74:1110–1121
- Tytell ED, Lauder GV (2008) Hydrodynamics of the escape response in bluegill sunfish, *Lepomis macrochirus*. *J Exp Biol* 211:3359–3369
- Walls GL (1942) The vertebrate eye and its adaptive radiation. Hafner Press, New York
- Wartzok D, Ketten DR (1999) Marine mammal sensory systems. In: Reynolds III JE, Rommel SA (eds) *Biology of Marine Mammals*. Smithsonian Institution Press, Washington London, pp 117–175
- Watkins WA, Wartzok D (1985) Sensory biophysics of marine mammals. *Mar Mam Sci* 1:219–260
- Weiffen M, Mauck B, Dehnhardt G, Hanke FD (2014) Sensitivity of a harbor seal (*Phoca vitulina*) to coherent visual motion in random dot displays. *SpringerPlus* 3:688
- Weiffen M, Möller B, Mauck B, Dehnhardt G (2006) Effect of water turbidity on the visual acuity of harbor seals (*Phoca vitulina*). *Vis Res* 46:1777–1783
- Westerberg H (1984) The orientation of fish and the vertical stratification at fine- and micro-structure scales. In: Arnold GP, Dodson JJ, Neill WH (eds) *Mechanisms of migration in fishes*. Plenum, New York, pp 179–203
- Wieskotten S, Dehnhardt G, Mauck B, Miersch L, Hanke W (2010a) Hydrodynamic determination of the moving direction of an artificial fin by a harbour seal (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol* 213:2194–2200
- Wieskotten S, Dehnhardt G, Mauck B, Miersch L, Hanke W (2010b) The impact of glide phases on the trackability of hydrodynamic trails in harbour seals (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol* 213:3734–3740
- Wieskotten S, Mauck B, Miersch L, Dehnhardt G, Hanke W (2011) Hydrodynamic discrimination of wakes caused by objects of different size or shape in a harbour seal (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol* 214:1922–1930
- Wightman FL, Kistler DJ (1997) Monaural sound localization revisited. *J Acoustic Soc Am* 101:1050–1063
- Wilson B, Batty RS, Dill LM (2004) Pacific and Atlantic herring produce burst pulse sounds. *Biol Lett* 271:S95–S97
- Wiltshcko R, Wiltshcko W (2006) Magnetoreception. *BioEssays* 28:157–168
- Wohlert D et al. (2016) A comparative morphometric analysis of three cranial nerves in two phocids: the hooded seal (*Cystophora cristata*) and the harbor seal (*Phoca vitulina*). *Anat Rec* 299:370–378
- Wohlgemuth S, Ronacher B, Wehner R (2001) Ant odometry in the third dimension. *Nature* 411:795–798
- Wolski LF, Anderson RC, Bowles AE, Yochem PK (2003) Measuring hearing in the harbor seal (*Phoca vitulina*): comparison of behavioral and auditory brainstem response techniques. *J Acoustic Soc Am* 113:629–637

Article note: German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2018-0012>

Appendix

Tab.1: Overview of the chemosensory thresholds of harbor seals in comparison to other species

Species	Threshold for DMS	Reference
Harbor seal	13–20 pmol/m ³	Kowalewsky et al. 2006
Blue petrel (<i>Halobaena caerulea</i>)	<10 pmol/l	Bonadonna et al. 2006
Antarctic prion (<i>Pachyptila desolata</i>)	~3–4 nM	Nevitt and Bonadonna 2005
Human	0.0026–1 µg/l	e. g. Leonardos et al. 1969 Belitz and Grosch 1982
Species	Threshold for seawater/NaCl	Reference
Harbor seal	<4 % bei 30 ppt (best difference threshold)	Sticken and Dehnhardt 2000
California sea lion (<i>Zalophus californianus</i>)	3.6 ppt (absolute threshold)	Friedl et al. 1990
Pacific bottlenose dolphin (<i>Tursiops truncatus gilli</i>)	1.6 ppt (absolute threshold)	Friedl et al. 1990
Black sea bottle-nose dolphin (<i>Tursiops truncatus ponticus</i>)	5.4 ppt (absolute threshold)	Kuznetsov 1978 (cited after Friedl et al. 1990)
Human	18 % bei 20 ppt (best difference threshold)	Sticken and Dehnhardt 2000
	0.18 ppt (absolute threshold)	Pfaffmann et al. 1971

Bionotes



Frederike D. Hanke
University of Lund, Department of Biology,
Lund Vision Group, Sölvegatan 35, 22362
Lund, Sweden
E-Mail frederike.hanke@biol.lu.se

Frederike D. Hanke studied biology at the University of Freiburg with majors in Animal physiology/Neurobiology, Ecology/Evolution, Genetics and Animal Behavior/Psychology. She was awarded a PhD from the International Graduate School of Biosciences of the University of Bochum. During her PhD as well as during the subsequent postdoctoral phase, she has had the opportunity to conduct research projects at many research institutions in Germany and abroad. Just recently, she successfully completed her habilitation at the University of Rostock. During her scientific career, Frederike Hanke enjoyed working with many different and exciting species such as honeybees, corvids, fish, and bears. However, her main experimental animals are pinnipeds and cephalopods. In her research, she is focusing on their sensory systems, mainly on vision. Frederike Hanke is interested in all kinds of aspects of vision including the adaptation of the visual system to the species-specific lifestyle and habitat up to motion and polarization vision, visual orientation and visual cognition as well as visual neuroanatomy.



Guido Dehnhardt
Universität Rostock, Institut für Biowissenschaften,
Sensorische und kognitive Ökologie,
Albert-Einstein-Str. 3, 18059 Rostock

Guido Dehnhardt studied Biology, and Geography at the University of Münster. Already during his studies, he focused on marine mammals and therefore also visited the Kewalo Basin Marine Mammal Laboratory, University of Hawaii, and the Naval Ocean Systems Center. He continued with a PhD in marine mammal science that he was awarded from the University of Münster. After a postdoc at the University of Bielefeld, Guido Dehnhardt changed to the University of Bonn. During his time in Bonn, he also stayed for research projects at the University of Joensuu, Finland, and at the University of Newfoundland, Canada, before he successfully completed his habilitation. Very intensive years of research at the University of Bochum followed before he was awarded a Lichtenberg professorship from the VolkswagenStiftung to be realized at the University of Rostock. In Rostock, he founded the well-known Marine Science Center, the largest seal research station worldwide. Guido Dehnhardt's research interests are sensory and cognitive abilities in the context of marine mammal orientation. He is famous in particular for his research on the function of vibrissae as a haptic and hydrodynamic system.

Übersichtsartikel

Steffen E. Storck* und Claus U. Pietrzik*

Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Rolle in der Alzheimer – Krankheit

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0014>

Zusammenfassung: Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) wird durch die Interaktion verschiedener Zelltypen in zerebralen Gefäßen gebildet und übernimmt eine zentrale Rolle in der Homöostase des Gehirns. Als Pfortner des Zentralen Nervensystems (ZNS) kontrolliert sie ständig den Austausch von Stoffen zwischen Blut und Gehirn. In vielen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz (AD), weist die BHS Veränderungen auf, welche die Funktion des Gehirns stören und eine Degeneration dessen fördern. Die BHS ist somit essenziell für das gesunde Gehirn. Durch Abtransport potenziell toxischer Amyloid-beta Peptide (A β) reguliert die BHS die Konzentration von löslichem A β in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) des Gehirns und ist somit ein wichtiger Beseitigungsmechanismus, um diese loszuwerden. In diesem Artikel sollen sowohl Aufbau als auch die physiologischen Besonderheiten der zerebralen Gefäße besprochen werden, sowie auf die pathologischen Veränderungen eingegangen werden, die bei der AD auftreten und somit die Funktion der BHS stören.

Schlüsselwörter: A β ; Endothelzellen; LRP1; Neurodegeneration; Neurovaskuläre Einheit

Einleitung

Das Gehirn ist das zentrale Organ unseres Nervensystems. Es empfängt, reflektiert und verarbeitet Reize unserer Umgebung und kontrolliert dabei zugleich alle nötigen Körperfunktionen. Selbst im Ruhezustand werden 20–25 % unseres Blutes ins Gehirn geleitet und dabei 20 % des

gesamten Sauerstoffs und der Glukose unseres Organismus verbraucht. Beachtlich, wenn man bedenkt, dass unser Gehirn nur zwei Prozent unseres gesamten Körpergewichts ausmacht (Mergenthaler, Lindauer et al., 2013). Die Durchblutung und Sauerstoffversorgung der aktivierten Hirnareale kann unser Gehirn durch einen Prozess, der neurovaskuläre Kopplung genannt wird, sehr schnell regulieren (Zlokovic, 2005). Die Energieversorgung in die verschiedenen Bereiche des Gehirns wird durch ein dichtes Geäst von großen und kleinen Arterien, Arteriolen und kleinsten Kapillaren gewährleistet, die sich bis in jede Ecke unseres Gehirns verzweigen. Die kleinsten Gefäße, die Kapillaren, machen dabei 85 % der Gefäße aus. Insgesamt durchdringen etwa 644 Kilometer von Gefäßen unser Gehirn (Pardridge, 2003). Dabei ist jede zerebrale Zelle nicht mehr als ca. 10 μ m vom nächsten Gefäß entfernt (Bovetti, Hsieh et al., 2007). Über solch geringe Entfernungen geschieht Diffusion sehr schnell, selbst bei größeren Molekülen. Somit ist quasi jedes Neuron mit seiner eigenen Kapillare ausgestattet, welche die Energie- und Sauerstoffversorgung und den Abtransport von Stoffwechselprodukten übernimmt (Pardridge, 2002; Pardridge, 2003; Meyer, Ulmann-Schuler et al., 2008).

Als zentrales Kontrollorgan des Organismus ist unser Gehirn vor internen und externen Gefahren besonders geschützt. Dicke Schädelknochen und eine das Gehirn umgebende Flüssigkeit (Zerospinalflüssigkeit, ZSF), schützen unser Gehirn vor mechanischen Einwirkungen von außen (Oldendorf, 1972; Pardridge, 2002; Pardridge, 2003). Doch auch vor internen Gefahren aus dem Blut ist das Gehirn abgesichert. Durch die Kommunikation verschiedener Zellen innerhalb der neurovaskulären Einheit (Abbildung 1A) wird die sogenannte Blut-Hirn-Schranke gebildet, ein Begriff der benutzt wird, um die einzigartigen Eigenschaften der zerebralen Gefäße zu beschreiben (Daneman und Prat, 2015). Das Zusammenspiel dieser verschiedenen Zelltypen um die Gefäße sorgt dafür, dass Kapillaren im Gehirn den Molekülaustausch zwischen Gehirn und Blut stark regulieren und dadurch die Homöostase des Gehirns aufrechterhalten. Im gesunden Gehirn verhindern die Gehirnkapillaren den Eintritt ungewünschter Substanzen, wie etwa Xenobiotika, Pathogene oder Immunzellen, aus dem

*Korrespondenzautoren: Claus U. Pietrzik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathobiochemie, Molekulare Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Deutschland, E-mail: pietrzik@uni-mainz.de

Steffen E. Storck, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathobiochemie, Molekulare Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Deutschland, E-mail: storck@uni-mainz.de

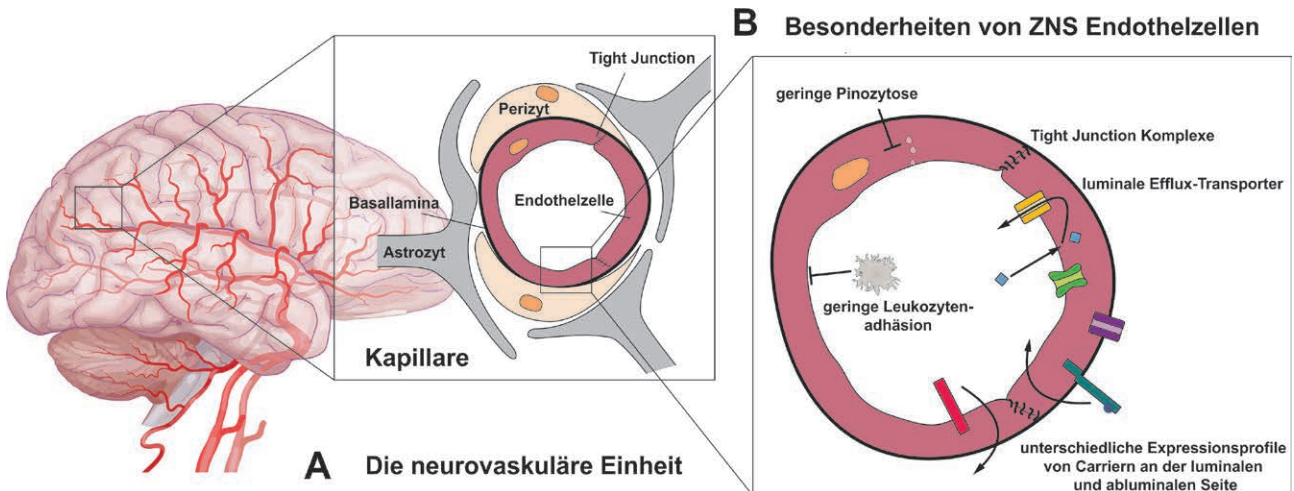


Abb. 1: (A) Hirnkapillaren weisen aufgrund des Zusammenspiels verschiedener Zelltypen innerhalb der neurovaskulären Einheit besondere Eigenschaften auf. Endothelzellen bilden die Grundstruktur dieser Kapillaren; Perizyten sitzen auf den Endothelzellen und kontrollieren deren Barriereigenschaften. Astrozyten umschließen die Kapillaren und tragen zu den Barriereigenschaften der Kapillaren bei. (B) Endothelzellen des zentralen Nervensystems weisen sowohl geringe Pinozytoseraten als auch geringe Leukozytenadhäsion auf. Als polarisierte Zellen besitzen sie unterschiedliche Transporter- und Rezeptorprofile an der luminalen und abluminalen Membran. Der Eintritt von Substanzen aus dem Blut wird durch *Tight Junction* Komplexe verhindert, welche zwei Endothelzellen miteinander verbinden. Efflux-Transporter an der luminalen Seite verhindern, dass lipophile Substanzen die Zellmembran passieren können.

Blut. Diese stellen nämlich potenzielle interne Gefahren dar, da sie bei Eintritt ins Gehirn Entzündungsreaktionen und Antworten des Immunsystems auslösen und somit eine Schädigung des Gehirns bewirken können (Pardridge, 2003). Die Barriereigenschaften der Hirngefäße sind jedoch nicht überall gleich. Kleine Kapillaren scheinen stärkere biochemische und physiologische Barriereigenschaften zu besitzen als Größere. Des Weiteren gibt es sensorische Organe oder solche, die an der Sekretion von Neurohormonen beteiligt sind, die die passive Diffusion von Molekülen erlauben und somit durchlässig für Substanzen sind. Hierzu gehören zum Beispiel die *area postrema*, das Subfornikalorgan, das *organum vasculosum laminae terminalis*, die Zirbeldrüse, die *posterior pituitary*, der intermediäre Lappen der Hypophyse, *median eminence* und das *organum subcommissurale* (Wilhelm, Nyul-Toth et al., 2016, Noubissi, Galasso et al., 2018). Abhängig von ihrer Funktion ist somit der Durchtritt von Substanzen durch Gefäße der verschiedenen Hirnareale möglich.

Die einzigartige Zusammensetzung und Physiologie der Hirnkapillaren, welche durch das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen bestimmt wird, erhalten ein Milieu, welches für die Funktion des Gehirns essenziell ist. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa der Alzheimer-Demenz (AD), Multiplen Sklerose, der Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, sind Veränderungen an der Hirngefäßen zu erkennen, welche dazu führen, dass das Milieu gestört und somit die Funktion des Gehirns

beeinflusst wird (Iadecola, 2004; Zlokovic, 2011). In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass man den Einfluss, welcher das Gefäßsystems des Gehirns auf die Entstehung und den Verlauf vieler Krankheiten hat, viel zu lange unterschätzt hat (Bell und Zlokovic 2009; Zlokovic, 2011; Campos-Bedolla, Walter et al., 2014; Daneman und Prat, 2015). Um den Einfluss der Hirngefäße auf den Verlauf von Krankheiten besser verstehen zu können, muss man sich erst den Besonderheiten der BHS bewusst machen.

Zusammensetzung der Blut Hirn-Schranke

Die besondere Funktion der Hirngefäße ist essenziell für die Hirnhomöostase und somit auch für die Funktion von Synapsen und neuronaler Konnektivität. Die Gefäße im ZNS besitzen dabei besondere Eigenschaften und eine andere Physiologie als die Gefäße im Rest unseres Körpers. Hirngefäße sind zumeist undurchlässig für den passiven Durchtritt von Molekülen, wobei Gefäße in der Peripherie, also außerhalb des ZNS, Diffusion von Substanzen zwischen Blut und dem angrenzenden Gewebe erlauben (Daneman und Prat, 2015). Durch die Barrierefunktion der Hirngefäße wird somit der Eintritt unerwünschter Zellen oder Substanzen aus dem Blut, wie etwa Gifte oder Xenobiotica, verhindert und dadurch das ZNS geschützt.

Der zentrale Zelltyp der neurovaskulären Einheit sind die Endothelzellen, welche die Grundstruktur der Gefäße bilden (Abbildung 1A). Diese Zellen stehen mit einer Seite im direkten Kontakt zum Blut und viele der Barriereigenschaften der BHS sind auf die Eigenschaften dieses Zelltyps zurückzuführen. Endothelzellen sind polarisierte Zellen und weisen ein unterschiedliches Muster von Transportern und Rezeptoren an ihren jeweiligen Seiten auf (Abbildung 1B). Diese unterschiedlichen Membrankompartimente, einmal zum Gehirn gewandt, einmal zum Blut gerichtet, übernehmen somit den kontrollierten Transport von Molekülen ins Gehirn oder dort heraus. Durch Interaktion und Kommunikation von benachbarten Perizyten und Astrozyten sind Endothelzellen im ZNS, besonders dicht, da Perizyten und Astrozyten viele Barriereigenschaften in Endothelzellen induzieren. Im ZNS sind benachbarte Endothelzellen zudem durch *Tight Junctions* verbunden (Abbildung 1B). Diese mit einander verflochtenen Proteinnetzwerke zweier Endothelzellen verschließen den Raum zwischen den Zellen und begrenzen somit die passive Diffusion durch diesen (Reese und Karnovsky, 1967; Brightman und Reese, 1969; Westergaard und Brightman, 1973). *Tight Junction* Komplexe bestehen aus verschiedenen Claudinen, Occludinen, Zona Occludens Proteinen und Verbindungsadhäsionsmolekülen (Huber, Egleton et al., 2001). Daneben gibt es noch Zellverbindungen, welche *Adherens Junctions* genannt werden und essenziell für die Entstehung neuer und das Überleben bereits gebildeter Blutgefäße sind (Carmeliet und Collen, 1999).

Die physiologische Barriere in ZNS-Endothelzellen wird außerdem von sehr geringen Pinozytoseraten verstärkt (Abbildung 1B). Dadurch wird der Transport von Molekülen durch die Zelle verringert. Diese Eigenschaft wird vor allem von Perizyten bestimmt, welche auf den Endothelzellen sitzen (Daneman und Prat, 2015). Doch auch Astrozyten tragen zu diesem Phänotyp bei (Abbott, 2002). Im Vergleich zu Endothelzellen aus der Peripherie sind ZNS-Endothelzellen sehr dünn (110–300 nm) und ermöglichen den schnellen und effizienten Transport von Molekülen (z. B. Glukose, Aminosäuren, etc.) welche die Schranke passieren müssen (Coomer und Stewart, 1985; Pardridge, 2003; Wilhelm, Nyul-Toth et al., 2016). Um Energie für die ATP-abhängigen Transportprozesse bereitzustellen, sind Hirnendothelzellen mit einer Vielzahl von Mitochondrien ausgestattet. Große Moleküle und Hormone wie Insulin, Leptin oder Transferrin werden über rezeptorvermittelte Transzytose in beide Richtungen über das Endothel transportiert (Pardridge, 2005).

Auf der luminalen Seite der Endothelzellen beschränken die dort lokalisierten Efflux-Transporter den Eintritt von Substanzen aus dem Blut ins Gehirn (Daneman und

Prat, 2015). Diese Transmembranproteine transportieren lipophile Moleküle, welche die Zellmembran passieren können, zurück ins Blut (Abbildung 1B). Der Funktion dieser Efflux-Transporter ist es geschuldet, dass viele potenzielle ZNS aktive Medikamente nicht die BHS passieren können und nicht an ihren Wirkungsort gelangen.

Endothelzellen übernehmen auch die Immunüberwachung, in dem sie im ZNS nur geringe Mengen von Leukozytenadhäsionsmoleküle besitzen (Abbildung 1B), wodurch die Bindung von Leukozyten und deren Eintritt ins Gehirn begrenzt wird (Henninger, Panes et al., 1997). Bei Alterungsprozessen, sowie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie AD, Amyotrophe Lateralsklerose oder der Parkinson-Krankheit kommt es zu Veränderungen an den Gefäßsystemen des Gehirns. Dazu gehören die veränderte Expression von Rezeptoren, Transporter und *Tight Junction* Proteinen oder auch die Zunahme transzellulärer Transportprozesse, welche die BHS permeabel machen und das Eindringen von Molekülen und Immunzellen aus der Peripherie ermöglichen (Silverberg, Messier et al., 2010; Garbuzova-Davis, Hernandez-Ontiveros et al., 2012; Elahy, Jackaman et al., 2015; Montagne, Barnes et al., 2015; Osgood, Miller et al., 2017).

Die Alzheimer-Krankheit als neurovaskuläre Erkrankung

AD ist eine neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Form von Demenz (Prince, Bryce et al., 2013). Seit der erstmaligen Beschreibung 1906 wurde ein großer Forschungsaufwand betrieben, um die Entstehung der Krankheit zu verstehen. Trotzdem verstehen wir noch immer sehr wenig von den pathophysiologischen Mechanismen dieser Erkrankung. Bisher gibt es keine Möglichkeit, die Krankheit zu heilen oder deren Verlauf zu beeinflussen (Iadecola, 2016). Bei AD-Patienten kommt es im Gehirn zu Ablagerungen von intrazellulären hyper-phosphoryliertem Tau-Proteinen und extrazellulären Aggregaten von potenziell neurotoxischen Amyloid-beta (A β) Proteinen (Selkoe, 2001; Bloom, 2014). Viele Studien weisen darauf hin, dass beide Proteine eine zentrale Rolle in der Pathogenese von AD einnehmen. Da im Krankheitsverlauf A β oberhalb von Tau zu wirken scheint (Bloom, 2014), wird die Rolle von A β im Krankheitsverlauf bevorzugt untersucht. Verschiedene epidemiologische Studien zeigen zudem, dass kardiovaskuläre Faktoren eng mit AD assoziiert sind (Iadecola, 2004). Vaskuläre Veränderungen scheinen zudem eines der ersten Auffälligkeiten der AD zu sein, viel früher als etwa A β -Ablagerungen (Iturria-Medina,

Sotero et al., 2016). Es gibt keine allgemein anerkannte Hypothese, wie es zur Entwicklung von AD kommt oder wie die Krankheit fortschreitet. Da aber vaskuläre Veränderungen oft mit A β - und Tau-Pathologie einhergehen, wurde eine sogenannte Vaskuläre-Zwei-Hit-Hypothese erstellt, welche besagt, dass es zur zerebrale Ablagerung von A β -Peptiden (Hit 2) nach einer initialen vaskulären Veränderung (Hit 1) kommt (Zlokovic, 2011). Es scheint, als würde diese Hypothese auch die Ergebnisse einer kürzlich erschienenen klinischen Studie widerzuspiegeln (Iturria-Medina, Sotero et al., 2016). Humanstudien belegen, dass es bei den meisten Fällen von AD nicht zu einer Überproduktion von A β kommt, sondern, dass die Anreicherung von A β im Gehirn das Resultat eines verminderten Abbaus oder Abtransport der A β -Peptide ist (Bateman, Munsell et al., 2006; Mawuenyega, Sigurdson et al., 2010). In den letzten Jahren wurde mehrfach gezeigt, dass die BHS eine wichtige Rolle in der AD-Pathologie einnimmt, da sie nicht nur die Beseitigung von A β – Peptiden übernimmt, sondern auch Entzündungsreaktionen vermittelt und das Eindringen von Makrophagen aus dem Blut ins Gehirn ermöglichen kann (Zlokovic, 2005).

Transport von Amyloid-beta Peptiden über die Blut-Hirn-Schranke

Mit einer Fläche von ca. 20 Quadratmeter nimmt die BHS eine große Fläche ein, über die ein schneller Abtransport von neurotoxischen A β geschehen kann. Studien in Mäusen zeigen, dass die BHS bis zu 75 % des gesamten A β im Gehirn beseitigt (Tarasoff-Conway, Carare et al., 2015). Bisher wurden zahlreiche Transporter und Rezeptoren beschrieben, welche die Translokation von A β aus dem Gehirn ins Blut bewerkstelligen (Abbildung 2).

Viele dieser Rezeptoren und Transporter scheinen im Alter oder in AD-Mausmodellen dysreguliert zu sein (Hartz, Miller et al., 2010; Silverberg, Messier et al., 2010; Osgood, Miller et al., 2017). Sobald A β im Blutstrom angekommen ist, kann es von dort über Leber, Nieren und Milz schnell beseitigt werden (Shibata, Yamada et al., 2000). Eine zentrale Rolle im Transport von A β über die BHS scheinen Rezeptoren der Low-Density Lipoprotein-Rezeptor-Familie (LDLR) zu spielen (Shibata, Yamada et al., 2000; Storck, Meister et al., 2016). Low-Density Receptor-Related Protein 1 (LRP1) transportiert etwa rasch lösliches A β vom Gehirn ins Blut (Shibata, Yamada et al., 2000; Storck, Meister et al., 2016). In Mäusen, die eine hir-

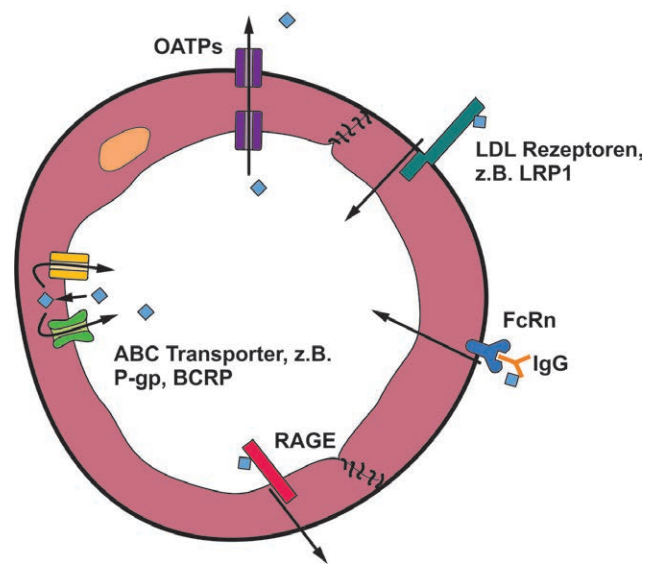


Abb. 2: Verschiedene Carrier für Amyloid-beta (A β) wurden bisher in Hirnendothelzellen beschrieben. Sowohl Organo-Anion-Transporter (OATPs), als auch der *Receptor for advanced glycosylation end products* (RAGE) wurden als Carrier beschrieben, die A β vom Blut ins Gehirn transportieren können. Low-Density Lipoprotein Rezeptoren wie LRP1 und ABC Transporter wie P-Glykoprotein (P-gp) oder *Breast cancer-resistant protein* (BCRP) sind am Efflux von A β aus dem Gehirn beteiligt.

nendothelspezifische Inaktivierung von LRP1 aufweisen, ist der Efflux von injiziertem A β aus dem Gehirn deutlich vermindert. Außerdem wurde gezeigt, dass eine hirnenotheliale Inaktivierung von LRP1 in einem AD – Mausmodell zwar keinen Effekt auf die Plaquepathologie hat, wohl aber das lösliche A β in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) anstiegen lies und dadurch die Lern- und Gedächtnisleistung der Mäuse verschlechterte (Storck, Meister et al., 2016). Dies steht im Einklang mit humanen Studien, die wiederum zeigten, dass Plaquepathologie nicht mit AD korrelierte, die Konzentration löslicher A β – Oligomere aber den Verlauf der Krankheit widerspiegelte (McLean, Cherny et al., 1999; Bao, Wicklund et al., 2012; Ferreira, Lourenco et al., 2015). Da die Expression von LRP1 im Alter und bei AD abnimmt (Kang, Pietrzik et al., 2000; Shibata, Yamada et al., 2000; Silverberg, Messier et al., 2010), ist somit LRP1 im Endothel der BHS ein möglicher therapeutischer Parameter, um die Ablagerung von A β in AD zu verhindern (Storck und Pietrzik, 2017). Sobald A β an Apolipoprotein J gebunden ist, wird der Komplex von LRP2 aus dem Gehirn transportiert (Bell, Sagare et al., 2007). Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) ist ebenfalls am Transport von A β über die BHS beteiligt, indem er an A β gebundene Immunglobuline über die BHS transportiert (Deane, Sagare et al., 2005). Neben rezeptorvermittelter

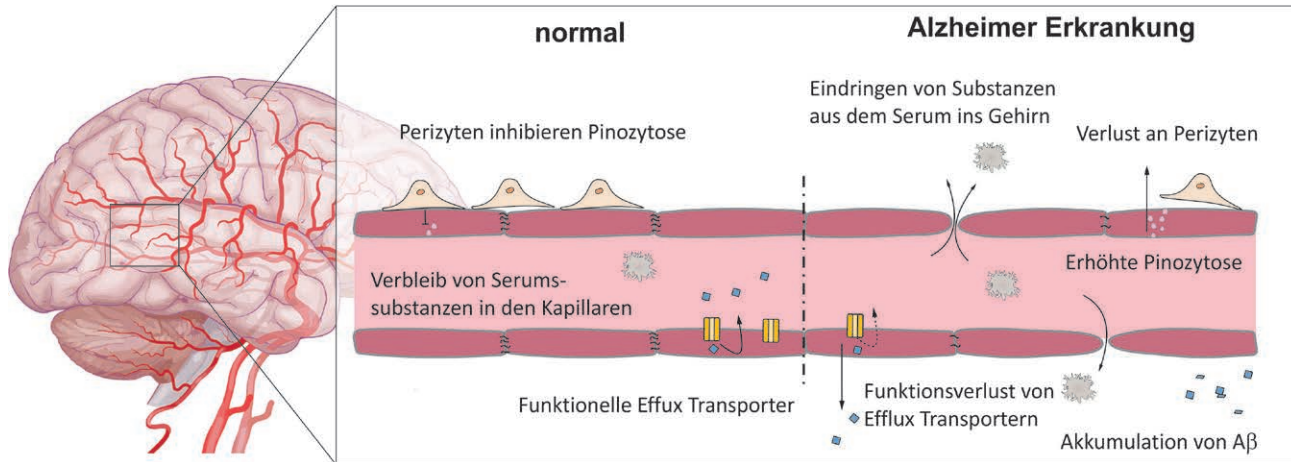


Abb. 3: Die Blut-Hirn-Schranke bei der Alzheimer-Erkrankung besitzt deutliche Veränderungen. Eine geringere Expression von *Tight Junction* Proteinen und Efflux-Transportern, also auch ein Funktionsverlust dieser Transporter, ermöglicht die passive Diffusion von Substanzen aus dem Blut, welche, zusammen mit einer Anhäufung von Aβ-Peptiden im Gehirn, Neurodegeneration fördern. Der Verlust und die Degeneration von Perizyten fördern – durch eine Zunahme transzellulärer Transportprozesse – zusätzlich die Aufnahme von Blutsubstanzen ins Gehirn.

Transzytose kann Aβ auch über Transmembrankanäle transportiert werden. So wurde zum Beispiel gezeigt, dass viele ABC-Transporter am Efflux von Aβ aus dem Gehirn beteiligt sind (Hartz, Miller et al., 2010; Dodacki, Wortman et al., 2017). Der wohl bekannteste Vertreter dieser Proteinfamilie stellt vermutlich P-Glykoprotein (P-gp) dar. P-gp ist an der luminalen Seite der Endothelzellen lokalisiert und lange wurde spekuliert, wie P-gp Zugang zu Aβ hat, welches vor allem im Gehirn gebildet wird. Eine mögliche Verbindung zu LRP1 wurde diskutiert, aber bisher fehlen eindeutige Studien, die diese Verbindung belegen (Hartz, Miller et al., 2010).

Neben Efflux-Transportern und -Rezeptoren wurden andere Carrier beschrieben, welche am Import von Aβ aus dem Blut beteiligt sind. So wurde zum Beispiel in Mäusen gezeigt, dass der Rezeptor für *Advanced Glycation Endproducts* (RAGE) von Endothelzellen exprimiert und Aβ aus dem Blut ins Gehirn aufnehmen kann. Zudem konnten spezifische RAGE-Inhibitoren in einem AD-Mausmodell die Aβ-Pathologie deutlich reduzieren (Deane, Du Yan et al., 2003). Des Weiteren wurden Organo-Anion-Transporter (OATPs) beschrieben, die Aβ aus der Peripherie ins Gehirn transportieren können (Do, Bedussi et al., 2013). Bei Alterungsprozessen und in Krankheitsmodellen kommt es oft zu einer Dysregulation vieler dieser Transporter, was dafür spricht, dass bei AD der BHS-vermittelter Transport von Aβ betroffen ist. Doch wie beeinflusst die Akkumulation von Aβ das Gefäßsystem des Gehirns? Aβ löst neurovaskulären Stress aus (Deane, Singh et al., 2012), vermindert die Expression von *Tight Junction* Proteinen (Park, Kim et

al., 2014; Keaney, Walsh et al., 2015), welche den parazellulären Raum zwischen den Endothelzellen verschließen. Die Öffnung dieser *Tight Junction* Komplexe wiederum, ermöglicht es, dass Substanzen aus dem Blut ins Gehirn eindringen und dort das kontrollierte Milieu des Gehirns stören können.

In Mausmodellen wurde zudem gezeigt, dass Aβ-Ablagerungen an Hirngefäßen, dazu führen, dass diese absterben, somit der Blutfluss gestört wird und es zu strukturellen Veränderungen des Gefäßsystems im Gehirn kommt (Meyer, Ulmann-Schuler et al., 2008). Dadurch hat also die Ansammlung von Aβ im Gehirn aufgrund eines verminderten Abtransports über die BHS eine enorme Wirkung auf die Funktion und Verteilung der zerebralen Gefäße.

Der Plexus choroideus bei AD

Eine weitere Grenzfläche, zwischen Peripherie und Gehirn, welche Veränderungen während des Alterns und bei Krankheit aufweist, ist der *Plexus choroideus* (englisch: choroid plexus, CP). Der CP, der Hauptproduktionsort von ZSF, ist ein vaskuläres Gewebe, welches in allen Hirnventrikeln vorkommt. Im gesunden menschlichen Gehirn ist der Umsatz von ZSF sehr hoch. 140 ml ZSF füllen alle vier Ventrikel (20 ml), den spinalen Subarachnoidalraum (30 ml) und den kranialen Subarachnoidalraum (90 ml). 20 ml ZSF werden pro Stunde produziert (Oldendorf, 1972; Pardridge, 2011). Im Vergleich zur BHS erscheint der CP relativ klein: Mit einer Fläche von etwa 210 Quadratzentimeter

metern nimmt der CP nur etwa 0,1 % der Fläche der Hirnkapillaren ein (Dohrmann und Bucy, 1970; Damkier, Brown et al., 2013). Anders als in der Blut-Hirn-Schranke wird die Blut-Liquor-Schranke am CP durch Epithelzellen und ihre epithelialen Tight Junctions gebildet. Um die Oberfläche der apikalen Membran zu vergrößern, sind Mikrovilli vorhanden, welche die der ZSF zugewandten Oberfläche der CP-Epithelzellen vergrößern. Diese Mikrovilli regulieren nicht nur die Zusammensetzung des ZSF, sondern sind auch an der Flüssigkeitssekretion beteiligt. Die Kapillaren des CP bilden keine Diffusionsbarriere; ihnen fehlen endotheliale Tight Junctions und sie sind stark fenestriert. Das Hirnendothel und das CP-Epithel sind sowohl anatomisch unterschiedlich als auch Membranbarrieren mit unterschiedlicher Permeabilität. Im Vergleich zu Hirngefäßen ist der CP hinsichtlich des elektrischen Widerstands und des Eintritts von Plasmaproteinen in das ZNS mehr durchlässig (Pardridge, 2016). Der CP spielt allerdings auch eine wichtige Rolle bei der Homöostase des Gehirns, z. B. durch Regulierung der Zusammensetzung des ZSF. Zudem ist er an Immunantworten beteiligt, übernimmt Signalfunktionen und die Beseitigung von Abfallprodukten (Oldendorf, 1972; Deane, Zheng et al., 2004; Crossgrove, Li et al., 2005; Fujiyoshi, Tachikawa et al., 2011; Damkier, Brown et al., 2013; Balusu, Van Wonterghem et al., 2016; Gorle, Blaecher et al.; 2018). Es wird vermutet, dass A β , ähnlich wie an der BHS, über Rezeptor- und transportervermittelte Prozesse auch über die Blut-ZSF-Schranke beseitigt werden kann (Fujiyoshi, Tachikawa et al., 2011). Man weiß jedoch nur sehr wenig über exakte Beseitigungsmechanismen oder die Menge an A β , die über die Blut-ZSF-Schranke des CP beseitigt wird. Ein Grund dafür ist, dass genetische Knockout-Studien, die sich mit der Blut-ZSF-Schrankevermittelten A β -Beseitigung befassen, bislang fehlen. Ähnlich wie das Gefäßsystem des Gehirns, weist der CP Veränderungen während des Alterns und bei Krankheiten auf (Pascale, Miller et al., 2011). Diese Veränderungen beeinflussen die korrekte Funktion des CP, beispielsweise den Fluss von Molekülen, dessen metabolische Aktivitäten oder die Produktion von ZSF. Obwohl physiologische und ultrastrukturelle Unterschiede in Blut-Barrieren im ZNS bestehen, sind beide für die Homöostase des Gehirns enorm wichtig und können einen entscheidenden Einfluss auf das Fortschreiten oder den Beginn pathophysiologischer Erkrankungen wie AD haben.

Pathologische Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke in der Alzheimer-Erkrankung

Eine gestörter Abtransport von A β ist nicht die einzige pathologische Veränderung, die man bei AD-Patienten und in Tiermodellen finden kann. Klinische Studien zeigen, dass eine verminderte Funktion von P-gp (Deo, Borson et al., 2014) nicht nur eine Reduktion des A β -Efflux aus dem Gehirn bewirkt, sondern auch die Passage von Xenobiotika aus Plasma ins Gehirn erlaubt. In Humanstudien wurde zudem gezeigt, dass die BHS durchlässig wird, noch bevor eine hippocampale Atrophie, also eine typische Veränderung zu einem frühen Stadium von AD, zu beobachten ist (Montagne, Barnes et al., 2015). Dies spricht dafür, dass bei Neurodegeneration in AD-Patienten eine vaskuläre Veränderung vorausgeht. Oft treten Mikroblutungen an den Gefäßen im Gehirn von AD-Patienten auf. Durch das Eindringen von Substanzen aus dem Blut ins Gehirn werden Entzündungsprozesse und Immunreaktionen ausgelöst, welche das Gehirn schädigen können (Cullen, Kocsi et al., 2005). Zusätzlich konnte bei AD-Patienten eine verminderte Aufnahme von Glukose, dem wichtigsten Energielieferanten des Gehirns, festgestellt werden. Grund dafür scheint ein verminderter Blutfluss und eine geringere Expression von Glukose-Transportern im Endothel zu sein (Kalaria und Harik, 1989). Auch eine Degeneration von Perizyten wurden bei AD-Patienten festgestellt (Sengillo, Winkler et al., 2013; Halliday, Rege et al., 2016). Da diese unter anderem wichtig für die Barriereigenschaften der Endothelzellen sind, ist die BHS unter solchen Umständen auch stark beeinträchtigt.

Therapeutische Ansätze bei AD

Trotz umfangreicher Forschung zu den pathologischen Veränderungen bei AD in den letzten Jahrzehnten, wurde bislang bei der Entwicklung von wirksamen Behandlungsstrategien wenig erreicht. Der Hauptgrund dafür ist, dass unsere Forschung auf Hypothesen basiert (Hardy, 2006). Bisher kennen wir die Ursachen von AD nicht. Um effiziente Behandlungsstrategien zu entwickeln, sollte es unser Ziel sein, die pathophysiologischen Wege und Zusammenhänge während des Krankheitsverlaufs besser zu verstehen. AD ist eine vielschichtige Erkrankung und die Komplexität und die verschiedenen zellulären Veränderungen, die während des Fortschreitens der Krankheit auftreten, liegen bisher außerhalb unseres derzeitigen Verständnis-

ses. Da vor einigen Jahrzehnten AD verursachende Mutationen in den Stoffwechselwegen der A β -Produktion gefunden wurden, versuchte die Industrie lange, Strategien zu entwickeln, um die Produktion von A β zu senken – leider mit wenig Erfolg (Abbott und Dolgin, 2016). In den letzten Jahren wurde nicht nur gezeigt, dass in den meisten Fällen von AD-Erkrankungen nicht die Produktion, sondern die Beseitigung von A β vermindert ist, es wurden zudem viele neue AD-Risikofaktoren beschrieben, die Beseitigung von A β , einschließlich des Transports über die BHS, beeinflussen (Jun, Naj et al., 2010; Kamboh, Minster et al., 2012; Apostolova, Risacher et al., 2018).

Es bleibt ungewiss, ob die Regulierung der BHS zur Behandlung, zur Vorbeugung oder zur Verlangsamung der Pathologie bei AD beitragen wird. Die Funktion der Barrieren des ZNS ist jedoch entscheidend für eine korrekte Funktion unseres Gehirns. Daher wäre es vermutlich sowohl für unsere Gesundheit als auch die kognitive Leistung von Vorteil, wenn wir den Veränderungen der Blut-Hirn-Barrieren, die während des Alterns und bei Krankheit auftreten, entgegen wirken.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die BHS als Pförtner der Homöostase des Gehirns fungiert und essenziell für die Informationsverarbeitung, die neuronale Konnektivität und die Funktion der Synapsen unseres Gehirns ist. Auch wenn wir heutzutage noch nicht im Detail verstanden haben, ob der Zusammenbruch der BHS der Grund oder eine Begleiterscheinung von AD ist, so weisen viele Indizien darauf hin, dass bei Neurodegeneration vaskuläre Veränderungen vorausgehen. Deswegen ist es umso wichtiger, Strategien zu entwickeln, die in Kombination mit anderen Therapiemöglichkeiten, auch das Ziel haben, die Veränderungen der BHS zu behandeln, damit zukünftig Ansatzpunkte entwickelt werden können, die Neurodegeneration bei AD vermindern, behandeln und vielleicht sogar umkehren können.

Danksagungen: Wir danken Michael Plenikowski und Dr. Sabrina Meister für ihre Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen. Dieser Artikel wurde gefördert von der DFG (PI 379/8-1), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (01ED1605), weiterhin wurden C.U.P., S.E.S. vom inneruniversitärem Förderungsprogramm der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gefördert.

Literatur

- Abbott, A. and E. Dolgin (2016). Failed Alzheimer's trial does not kill leading theory of disease. *Nature* 540 7631, 15–16.
- Abbott, N. J. (2002). Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J. Anat.* 200 (6), 629–638.
- Apostolova, L. G., S. L. Risacher, T. Duran, E. C. Stage, N. Goukasian, J. D. West, T. M. Do, J. Grotts, H. Wilhalme, K. Nho, M. Phillips, D. Elashoff, A. J. Saykin and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2018). Associations of the Top 20 Alzheimer Disease Risk Variants With Brain Amyloidosis. *JAMA Neurol.*
- Balusu, S., E. Van Wonterghem, R. De Rycke, K. Raemdonck, S. Stremersch, K. Gevaert, M. Brkic, D. Demeestere, V. Vanhooren, A. Hendrix, C. Libert and R. E. Vandenbroucke (2016). Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles. *EMBO Mol. Med.* 8 (10), 1162–1183.
- Bao, F., L. Wicklund, P. N. Lacor, W. L. Klein, A. Nordberg and A. Marutle (2012). Different beta-amyloid oligomer assemblies in Alzheimer brains correlate with age of disease onset and impaired cholinergic activity. *Neurobiol. Aging* 33 (4), 825 e821–813.
- Bateman, R. J., L. Y. Munsell, J. C. Morris, R. Swarm, K. E. Yarasheski and D. M. Holtzman (2006). Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat. Med.* 12 (7), 856–861.
- Bell, R. D., A. P. Sagare, A. E. Friedman, G. S. Bedi, D. M. Holtzman, R. Deane and B. V. Zlokovic (2007). Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27 (5), 909–918.
- Bell, R. D. and B. V. Zlokovic (2009). Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 118 (1), 103–113.
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 71 (4), 505–508.
- Bovetti, S., Y. C. Hsieh, P. Bovolin, I. Perroteau, T. Kazunori and A. C. Puche (2007). Blood vessels form a scaffold for neuroblast migration in the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* 27 (22), 5976–5980.
- Brightman, M. W. and T. S. Reese (1969). Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell Biol.* 40 (3), 648–677.
- Campos-Bedolla, P., F. R. Walter, S. Veszelka and M. A. Deli (2014). Role of the Blood-Brain Barrier in the Nutrition of the Central Nervous System. *Arch. Med. Res.*
- Carmeliet, P. and D. Collen (1999). Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 237, 133–158.
- Coomber, B. L. and P. A. Stewart (1985). Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc. Res.* 30 (1), 99–115.
- Crossgrove, J. S., G. J. Li and W. Zheng (2005). The choroid plexus removes beta-amyloid from brain cerebrospinal fluid. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 230 (10), 771–776.
- Cullen, K. M., Z. Kocsi and J. Stone (2005). Pericapillary haem-rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 25 (12), 1656–1667.

- Damkier, H. H., P. D. Brown and J. Praetorius (2013). Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol. Rev.* 93 (4), 1847–1892.
- Daneman, R. and A. Prat (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7 (1), a020412.
- Deane, R., S. Du Yan, R. K. Subramanian, B. LaRue, S. Jovanovic, E. Hogg, D. Welch, L. Manness, C. Lin, J. Yu, H. Zhu, J. Ghiso, B. Frangione, A. Stern, A. M. Schmidt, D. L. Armstrong, B. Arnold, B. Liliensiek, P. Nawroth, F. Hofman, M. Kindy, D. Stern and B. Zlokovic (2003). RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat. Med.* 9 (7), 907–913.
- Deane, R., A. Sagare, K. Hamm, M. Parisi, B. LaRue, H. Guo, Z. Wu, D. M. Holtzman and B. V. Zlokovic (2005). IgG-assisted age-dependent clearance of Alzheimer's amyloid beta peptide by the blood-brain barrier neonatal Fc receptor. *J. Neurosci.* 25 (50), 11495–11503.
- Deane, R., I. Singh, A. P. Sagare, R. D. Bell, N. T. Ross, B. LaRue, R. Love, S. Perry, N. Paquette, R. J. Deane, M. Thiyagarajan, T. Zarcone, G. Fritz, A. E. Friedman, B. L. Miller and B. V. Zlokovic (2012). A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid beta-mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 122 (4), 1377–1392.
- Deane, R., W. Zheng and B. V. Zlokovic (2004). Brain capillary endothelium and choroid plexus epithelium regulate transport of transferrin-bound and free iron into the rat brain. *J. Neurochem.* 88 (4), 813–820.
- Deo, A. K., S. Borson, J. M. Link, K. Domino, J. F. Eary, B. Ke, T. L. Richards, D. A. Mankoff, S. Minoshima, F. O'Sullivan, S. Eyal, P. Hsiao, K. Maravilla and J. D. Unadkat (2014). Activity of P-Glycoprotein, a beta-Amyloid Transporter at the Blood-Brain Barrier, Is Compromised in Patients with Mild Alzheimer Disease. *J. Nucl. Med.* 55 (7), 1106–1111.
- Do, T. M., B. Bedussi, S. Chasseigneaux, A. Dodacki, C. Yapo, H. Chacun, J. M. Scherrmann, R. Farinotti and F. Bourasset (2013). Oatp1a4 and an L-thyroxine-sensitive transporter mediate the mouse blood-brain barrier transport of amyloid-beta peptide. *J. Alzheimers Dis.* 36 (3), 555–561.
- Dodacki, A., M. Wortman, B. Saubamea, S. Chasseigneaux, S. Nolic, N. Prince, M. Lochus, A. L. Raveu, X. Declèves, J. M. Scherrmann, S. B. Patel and F. Bourasset (2017). Expression and function of Abcg4 in the mouse blood-brain barrier: role in restricting the brain entry of amyloid-beta peptide. *Sci. Rep.* 7 (1), 13393.
- Dohrmann, G. J. and P. C. Bucy (1970). Human choroid plexus: a light and electron microscopic study. *J. Neurosurg.* 33 (5), 506–516.
- Elahy, M., C. Jackaman, J. C. Mamo, V. Lam, S. S. Dhaliwal, C. Giles, D. Nelson and R. Takechi (2015). Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun. Ageing* 12, 2.
- Ferreira, S. T., M. V. Lourenco, M. M. Oliveira and F. G. De Felice (2015). Soluble amyloid-beta oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 191.
- Fujiyoshi, M., M. Tachikawa, S. Ohtsuki, S. Ito, Y. Uchida, S. Akanuma, J. Kamiie, T. Hashimoto, K. Hosoya, T. Iwatsubo and T. Terasaki (2011). Amyloid-beta peptide(1–40) elimination from cerebrospinal fluid involves low-density lipoprotein receptor-related protein 1 at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J. Neurochem.* 118 (3), 407–415.
- Garbuzova-Davis, S., D. G. Hernandez-Ontiveros, M. C. Rodrigues, E. Haller, A. Frisina-Deyo, S. Mirtyl, S. Sallot, S. Saporta, C. V. Borlongan and P. R. Sanberg (2012). Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res.* 1469, 114–128.
- Gorle, N., C. Blaecher, E. Bauwens, C. Vandendriessche, S. Balusu, J. Vandewalle, C. Van Cauwenberghe, E. Van Wonterghem, G. Van Imschoot, C. Liu, R. Ducatelle, C. Libert, F. Haesebrouck, A. Smet and R. E. Vandenbroucke (2018). The choroid plexus epithelium as a novel player in the stomach-brain axis during Helicobacter infection. *Brain Behav. Immun.* 69, 35–47.
- Halliday, M. R., S. V. Rege, Q. Ma, Z. Zhao, C. A. Miller, E. A. Winkler and B. V. Zlokovic (2016). Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36 (1), 216–227.
- Hardy, J. (2006). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J. Alzheimers Dis.* 9 (3 Suppl), 151–153.
- Hartz, A. M., D. S. Miller and B. Bauer (2010). Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain amyloid-beta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Pharmacol.* 77 (5), 715–723.
- Henninger, D. D., J. Panes, M. Eppihimer, J. Russell, M. Gerritsen, D. C. Anderson and D. N. Granger (1997). Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J. Immunol.* 158 (4), 1825–1832.
- Huber, J. D., R. D. Egleton and T. P. Davis (2001). Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci.* 24 (12), 719–725.
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (5), 347–360.
- Iadecola, C. (2016). Vascular and Metabolic Factors in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Introduction. *Cell Mol. Neurobiol.*
- Iturria-Medina, Y., R. C. Sotero, P. J. Toussaint, J. M. Mateos-Perez, A. C. Evans and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat. Commun.* 7, 11934.
- Jun, G., A. C. Naj, G. W. Beecham, L. S. Wang, J. Buros, P. J. Gallins, J. D. Buxbaum, N. Ertekin-Taner, M. D. Fallin, R. Friedland, R. Inzelberg, P. Kramer, E. Rogaeva, P. St George-Hyslop, C. Alzheimer's Disease Genetics, L. B. Cantwell, B. A. Dombroski, A. J. Saykin, E. M. Reiman, D. A. Bennett, J. C. Morris, K. L. Lunetta, E. R. Martin, T. J. Montine, A. M. Goate, D. Blacker, D. W. Tsuang, D. Beekly, L. A. Cupples, H. Hakonarson, W. Kukull, T. M. Foroud, J. Haines, R. Mayeux, L. A. Farrer, M. A. Pericak-Vance and G. D. Schellenberg (2010). Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PIC1L as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. *Arch. Neurol.* 67 (12), 1473–1484.
- Kalaria, R. N. and S. I. Harik (1989). Reduced glucose transporter at the blood-brain barrier and in cerebral cortex in Alzheimer disease. *J. Neurochem.* 53 (4), 1083–1088.
- Kamboj, M. I., R. L. Minster, F. Y. Demirci, M. Ganguli, S. T. Dekosky, O. L. Lopez and M. M. Barmada (2012). Association of CLU and PIC1L variants with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 33 (3), 518–521.

- Kang, D. E., C. U. Pietrzik, L. Baum, N. Chevallier, D. E. Merriam, M. Z. Kounnas, S. L. Wagner, J. C. Troncoso, C. H. Kawas, R. Katzman and E. H. Koo (2000). Modulation of amyloid beta-protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J. Clin. Invest.* *106* (9), 1159–1166.
- Keaney, J., D. M. Walsh, T. O'Malley, N. Hudson, D. E. Crossley, T. Loftus, F. Sheehan, J. McDaid, M. M. Humphries, J. J. Callanan, F. M. Brett, M. A. Farrell, P. Humphries and M. Campbell (2015). Autoregulated paracellular clearance of amyloid-beta across the blood-brain barrier. *Sci. Adv.* *1* (8), e1500472.
- Mawuenyega, K. G., W. Sigurdson, V. Ovod, L. Munsell, T. Kasten, J. C. Morris, K. E. Yarasheski and R. J. Bateman (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* *330* (6012), 1774.
- McLean, C. A., R. A. Cherny, F. W. Fraser, S. J. Fuller, M. J. Smith, K. Beyreuther, A. I. Bush and C. L. Masters (1999). Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* *46* (6), 860–866.
- Mergenthaler, P., U. Lindauer, G. A. Dienel and A. Meisel (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* *36* (10), 587–597.
- Meyer, E. P., A. Ulmann-Schuler, M. Staufenbiel and T. Krucker (2008). Altered morphology and 3D architecture of brain vasculature in a mouse model for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *105* (9), 3587–3592.
- Montagne, A., S. R. Barnes, M. D. Sweeney, M. R. Halliday, A. P. Sagare, Z. Zhao, A. W. Toga, R. E. Jacobs, C. Y. Liu, L. Amezcua, M. G. Harrington, H. C. Chui, M. Law and B. V. Zlokovic (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* *85* (2) 296–302.
- Noumbissi, M. E., B. Galasso and M. F. Stins (2018). Brain vascular heterogeneity: implications for disease pathogenesis and design of in vitro blood-brain barrier models. *Fluids Barriers CNS* *15* (1), 12.
- Oldendorf, W. H. (1972). Cerebrospinal fluid formation and circulation. *Prog. Nucl. Med.* *1*, 336–358.
- Osgood, D., M. C. Miller, A. A. Messier, L. Gonzalez and G. D. Silverberg (2017). Aging alters mRNA expression of amyloid transporter genes at the blood-brain barrier. *Neurobiol. Aging* *57*: 178–185.
- Pardridge, W. M. (2002). Drug and gene delivery to the brain: the vascular route. *Neuron* *36* (4), 555–558.
- Pardridge, W. M. (2003). Molecular biology of the blood-brain barrier. *Methods Mol. Med.* *89*, 385–399.
- Pardridge, W. M. (2005). The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. *2* (1), 3–14.
- Pardridge, W. M. (2011). Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids Barriers CNS* *8* (1), 7.
- Pardridge, W. M. (2016). CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert. Opin. Drug. Deliv.*
- Park, S. W., J. H. Kim, I. Mook-Jung, K. W. Kim, W. J. Park, K. H. Park and J. H. Kim (2014). Intracellular amyloid beta alters the tight junction of retinal pigment epithelium in 5XFAD mice. *Neurobiol. Aging* *35* (9), 2013–2020.
- Pascale, C. L., M. C. Miller, C. Chiu, M. Boylan, I. N. Caralopoulos, L. Gonzalez, C. E. Johanson and G. D. Silverberg (2011). Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS* *8*, 21.
- Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro and C. P. Ferri (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dementia* *9* (1), 63–75 e62.
- Reese, T. S. and M. J. Karnovsky (1967). Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.* *34* (1), 207–217.
- Selkoe, D. J. (2001). Clearing the brain's amyloid cobwebs. *Neuron* *32* (2), 177–180.
- Sengillo, J. D., E. A. Winkler, C. T. Walker, J. S. Sullivan, M. Johnson and B. V. Zlokovic (2013). Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* *23* (3), 303–310.
- Shibata, M., S. Yamada, S. R. Kumar, M. Calero, J. Bading, B. Frangione, D. M. Holtzman, C. A. Miller, D. K. Strickland, J. Ghiso and B. V. Zlokovic (2000). Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J. Clin. Invest.* *106* (12), 1489–1499.
- Silverberg, G. D., A. A. Messier, M. C. Miller, J. T. Machan, S. S. Majmudar, E. G. Stopa, J. E. Donahue and C. E. Johanson (2010). Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* *69* (10), 1034–1043.
- Storck, S. E., S. Meister, J. Nahrath, J. N. Meissner, N. Schubert, A. Di Spiezo, S. Baches, R. E. Vandenbroucke, Y. Bouter, I. Prikulis, C. Korth, S. Weggen, A. Heimann, M. Schwaninger, T. A. Bayer and C. U. Pietrzik (2016). Endothelial LRP1 transports amyloid-beta1–42 across the blood-brain barrier. *J. Clin. Invest.* *126* (1), 123–136.
- Storck, S. E. and C. U. Pietrzik (2017). Endothelial LRP1 – A Potential Target for the Treatment of Alzheimer's Disease: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm. Res.* *34* (12), 2637–2651.
- Tarasoff-Conway, J. M., R. O. Carare, R. S. Osorio, L. Glodzik, T. Butler, E. Fieremans, L. Axel, H. Rusinek, C. Nicholson, B. V. Zlokovic, B. Frangione, K. Blennow, J. Menard, H. Zetterberg, T. Wisniewski and M. J. de Leon (2015). Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* *11* (8), 457–470.
- Westergaard, E. and M. W. Brightman (1973). Transport of proteins across normal cerebral arterioles. *J. Comp. Neurol.* *152* (1), 17–44.
- Wilhelm, I., A. Nyul-Toth, M. Suci, A. Hermenean and I. A. Krizbai (2016). Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers* *4* (1), e1143544.
- Zlokovic, B. V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci.* *28* (4), 202–208.
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* *12* (12), 723–738.

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A014>

Autoreninformationen

**Claus U. Pietrzik**

Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz, Institut für
Pathobiochemie, Molekulare Neurodege-
neration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz
Tel.: +49 6131 3925390
Fax: +496131 3926488
E-Mail: pietrzik@uni-mainz.de

Prof. Dr. Claus Pietrzik erhielt seinen Doktorgrad an der Universität Bonn 1998 und ging dann als Post-Doc an die School of Medicine der University of California in San Diego. 2003 kam er zurück nach Deutschland und ist seit dem Professor für Pathobiochemie, an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

**Steffen E. Storck**

Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz, Institut für
Pathobiochemie, Molekulare Neurodege-
neration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz
Tel.: +49 6131 3926692
Fax: +49 6131 3926488
E-Mail: storck@uni-mainz.de

Steffen Storck studierte Englisch und Biologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und untersuchte in seiner Abschlussarbeit die Funktion des Pigments Loroxanthin im Lichtsammelkomplex von Grünalgen bei Prof. Harald Paulsen und Dr. Martin Lohr. 2016 promovierte er in Mainz in der Arbeitsgruppe von Prof. Claus Pietrzik. Zurzeit setzt er seine Studien über die Funktion von Barrieren im Gehirn bei neurodegenerativen Erkrankungen als Post-Doc im Labor von Prof. Pietrzik fort.

Steffen E. Storck* and Claus U. Pietrzik*

The Blood brain-barrier and its role in Alzheimer's disease

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-A014>

Abstract: The blood brain-barrier (BBB), built up by the interaction of different cell types in vessels of the brain, is essential for brain homeostasis. As a gatekeeper of the central nervous system (CNS), the BBB controls the exchange of molecules between brain and blood. In many neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD) the BBB show alterations which impair brain function and promote neurodegeneration. As an important elimination route for neurotoxic amyloid-beta ($A\beta$), the BBB is crucial for the healthy brain by regulating the concentration of soluble $A\beta$ in the interstitial fluid (ISF) in the brain. Here, we discuss the composition and distinctive physiological features of CNS vasculature and the pathological alterations that are present in AD and disturb BBB function.

Keywords: $A\beta$; endothelial cells; LRP1; neurodegeneration; neurovascular unit

Introduction

Our brain is the central organ of the human nervous system. It controls all necessary body functions whilst constantly receiving, processing and reflecting stimuli from the outside environment. About 20 to 25 % of the body's blood is constantly pumped into the brain which used about 20 % of all oxygen and glucose even when our body is in a state of rest. And yet, our brain makes out only two percent of our total body weight (Mergenthaler, Lindauer et al. 2013). By a process called neurovascular coupling the brain can rapidly increase blood flow and oxygen supply to the activated regions of the brain (Zlokovic 2005). Energy supply in different brain regions is fa-

cilitated by a dense vascular tree of large arteries, smaller arteries, arterioles and tiny capillaries that branch into every inch of the brain. Capillaries make up 85 % of the vasculature and are the smallest blood vessels in our brain. Altogether, approximately 644 kilometers of brain vessels run through the human brain (Pardridge 2003). It has been determined that any cerebral cell is situated no more than approximately 10 μm away from the next blood vessel (Bovetti, Hsieh et al. 2007). Diffusion across these distances, even for large molecules, is instantaneous. Thus, in principle, every neuron has its own capillary for oxygen supply and the elimination of metabolic waste products (Pardridge 2002, Pardridge 2003, Meyer, Ulmann-Schuler et al. 2008).

As the central controlling element of the organism, the human brain is well-protected from exogenous and endogenous hazards. The thick bones of our skull and the suspension of cerebrospinal fluid (CSF) that surrounds our brain tissue mechanically protect our brain from external damages by alleviating potential impacts on our head (Oldendorf 1972, Pardridge 2002, Pardridge 2003). However, our brain is also safeguarded from endogenous, blood-derived hazards by a composition of different cell types that form the neurovascular unit that forms the so called blood-brain barrier, a term used to describe these unique characteristics of the cerebrovasculature (Daneman and Prat 2015). The functional interplay of the different cell types (Figure 1A) around the blood vessels in the brain dictates the capillaries to maintain a highly controlled microenvironment by tightly regulating the exchange of molecules between the blood and the brain. Thereby, in the healthy brain, cerebral capillaries prevent the entry of unwanted blood-derived products, xenobiotics, pathogens, and immune cells that are associated with inflammatory and immune responses that initiate neurodegeneration and by that, control internal hazards (Pardridge 2003). However, the barrier characteristics of the vessels in the central nervous system (CNS) are not homogenous throughout the brain. Small capillaries seem to show higher biochemical and physiological properties related to the barrier functions than larger vessels. Moreover, sensory organs or elements of the neuroendocrine system involved in secretion such as *area postrema*, the subfornical organ and the *organum vasculosum laminae terminalis*,

*Corresponding author: Claus. U. Pietrzik, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Institute for Pathobiochemistry, Molecular Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Germany, E-mail: pietrzik@uni-mainz.de

Steffen E. Storck, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Institute for Pathobiochemistry, Molecular Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Germany, E-mail: storck@uni-mainz.de

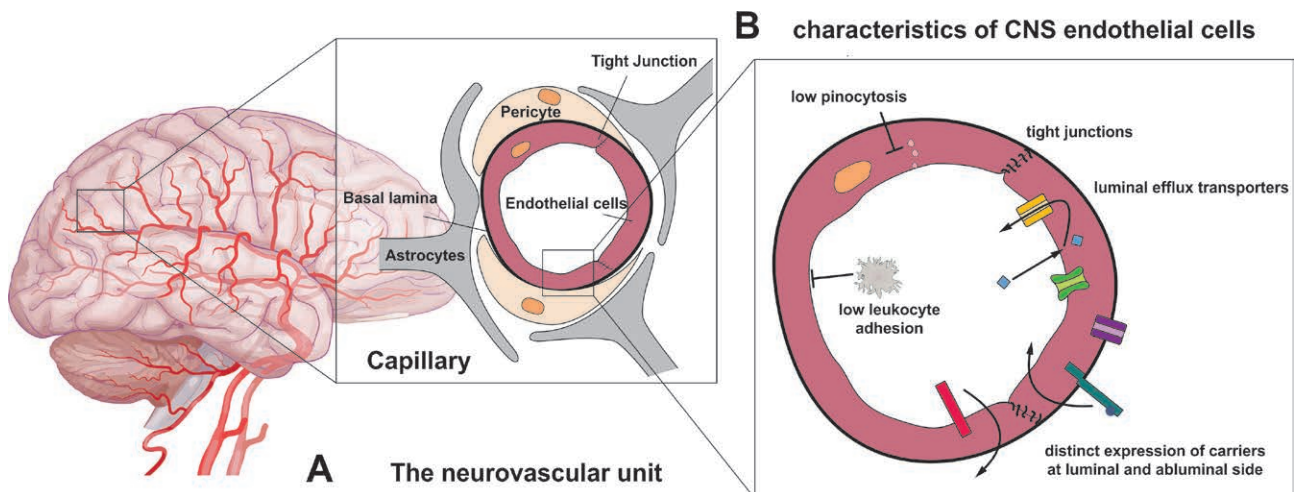


Figure 1: (A) Capillaries of the brain show distinct characteristics because of the interplay of the different cells of the neurovascular unit. Endothelial cells built up tube-like structures for blood flow. Pericytes sit on top of endothelial cells and control barrier characteristics. Astrocytes ensheet the capillary and contribute to the barrier phenotype.

(B) Endothelial cells of the central nervous system exhibit low rates of pinocytosis, low leukocyte adhesion. As polarized cells they show distinct profiles of receptor and transporter expression on the luminal and abluminal side. Brain entry of blood-derived substances is restricted by the presence of tight junctions that connect two endothelial cells. Efflux transporters at the luminal side prevent lipophilic molecules from passing through the cell membrane.

the pineal gland, the *posterior pituitary*, the intermediate lobe of the pituitary gland, the *median eminence* and the subcommissural organ allow the passive diffusion of molecules and are therefore leaky (Wilhelm, Nyul-Toth et al. 2016, Noubissi, Galasso et al. 2018). Consequently, the different areas of the brain allow their blood vessels molecule permeability depended of the regional requirements.

The unique composition and physiology of brain capillaries along with the functional interplay of different cell types maintain a milieu of proper brain function. It has become evident that in many neurodegenerative diseases or neurological disorders such as Alzheimer's disease (AD), multiple sclerosis, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, or huntingtin's disease, alterations at the brain vasculature lead to insufficiencies in maintaining proper brain homeostasis (Iadecola 2004, Zlokovic 2011). In recent years, more and more reports illuminate that the impact of cerebrovascular function on progression and onset of many diseases that affect the brain has been underestimated for the longest time (Zlokovic 2005, Bell and Zlokovic 2009, Campos-Bedolla, Walter et al. 2014, Daneman and Prat 2015). In order to understand cerebrovascular impact on health and disease, one has to look closely at the underlying physiological mechanisms and unique characteristics of the brain-blood interfaces that separate the CNS from the periphery.

Composition of the blood brain-barrier

The specialized function and composition of the cerebrovasculature is essential for the regulation of the brain homeostasis and thus, synaptic function and neuronal connectivity. Unlike vasculature from the periphery, the vasculature of the CNS possesses unique characteristics and an entirely different physiology (Figure 1B). As such, the vasculature in neuronal tissues is mostly impermeable for passive diffusion whereas peripheral vasculature mostly allows the passive exchange of molecules from the blood stream and adjacent tissues). The barrier function of the cerebral vasculature restricts the uncontrolled entry of blood-derived toxins, xenobiotics or cells from entering the brain and has a crucial protective function for the CNS.

Endothelial cells form the tube-like structure for blood flow and are the central element of the vessels and the neurovascular unit (Figure 1A). They are in direct contact with the blood and many restrictive functions of the BBB are due to their unique characteristics. Endothelial cells are polarized cells have luminal side facing the blood stream as well as the abluminal side facing the brain parenchyma show distinct receptor and transporter expression. These different membrane compartments facilitate the regulated transport of molecules from and into the brain. Through physical interaction and communication

with neighboring pericytes and astrocytes, endothelial cells in CNS tissue become very tight as the adjacent cells induce barrier function in the endothelium. In the CNS, adjacent endothelial cells restrict the diffusion of molecules through the paracellular space by the presence of endothelial tight junctions (Figure 1B), interweaving protein networks consisting of different claudins, occludins, zona occludens and junctional adhesion molecules (Huber, Egleton et al. 2001). These interconnected protein strands seal the paracellular space between two endothelial cells (Reese and Karnovsky 1967, Brightman and Reese 1969, Westergaard and Brightman 1973) to restrict passive diffusion. Besides tight junctions additional junctional complexes are present in the paraendothelial space: With their major component vascular endothelial-cadherin adherens junctions are essential for endothelial survival and angiogenesis (Carmeliet and Collen 1999).

The barrier phenotype in CNS endothelial cells is further enhanced by extremely low rates of pinocytosis (Figure 1B). Therefore, transcellular movement of molecules through the cell is limited. It has been shown that this feature is mainly induced by pericytes that are in direct contact with cerebrovascular endothelium and sit on top of them (Daneman and Prat 2015). However, also astrocytes contribute to this phenotype (Abbott 2002). Compared to peripheral endothelial cells, CNS microvascular endothelial cells are extremely thin (110–300 nm) and enable short transport routes for molecules (e. g. glucose, amino acids, etc.) that need to be transported into and out of the brain (Coomber and Stewart 1985, Pardridge 2003, Wilhelm, Nyul-Toth et al. 2016). Thus, brain endothelial cells show a high amount of mitochondria which are believed to be critical for providing energy for ATP-dependent transport functions. Large essential molecules and hormones such as insulin, leptin or transferrin are transported via rapid receptor-mediated transcytosis processes in both directions across the endothelium (Pardridge 2005).

The entry of molecules from blood into the brain is further restricted by the expression of efflux transporters at the luminal side of endothelial cells (Daneman and Prat 2015). These transmembrane proteins shuffle lipophilic molecules that pass the cell membrane back into the bloodstream (Figure 1B). The function of these efflux carriers are the main reason why many potentially CNS-active drugs do not reach their site of action.

Also, endothelial cells control immune surveillance. Due to their low expression of leukocyte adhesion molecules (Figure 3D) in CNS endothelial cells, compared to endothelial cells of the periphery, the binding and brain entry of leukocytes is limited (Henninger, Panes et al. 1997). During aging and in neurodegenerative diseases like

AD, amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease, we see an alteration of the brain vasculature. Transporter, receptor and tight junction protein expression changes, transcellular transport processes increase, thus making the BBB more permeable and allowing the brain extravasation of molecules and immune cells from the periphery (Silverberg, Miller et al. 2010, Garbuzova-Davis, Hernandez-Ontiveros et al. 2012, Elahy, Jackaman et al. 2015, Gray and Woulfe 2015, Montagne, Barnes et al. 2015, Osgood, Miller et al. 2017).

Alzheimer's disease as neurovascular disorder

AD is a neurodegenerative disorder and the most common form of dementia (Prince, Bryce et al. 2013). Although much research has been done since its initial description in 1906 little is known about the pathophysiological mechanisms underlying the disease. Therefore, there is no available treatment that cures or even slows down the progression of the disease (Iadecola 2016). In the brains of AD patients, intracellular hyper-phosphorylated tau protein and extracellular aggregates of the potential neurotoxic amyloid-beta ($A\beta$) protein can be detected (Selkoe 2001, Bloom 2014). Consequently, much data suggests both proteins play a central role in AD pathogenesis. $A\beta$ seems to act upstream of tau in AD (Bloom 2014) pathogenesis and therefore the role of $A\beta$ in the pathophysiological processes is extensively studied. Besides, various epidemiological studies have shown that cardiovascular factors are closely associated with AD (Iadecola 2016). Moreover, it seems vascular alterations are one of the earliest events in AD pathology even earlier than $A\beta$ pathology (Iturria-Medina, Sotero et al. 2016). There is no general accepted hypothesis how AD develops or progresses. However, since vascular pathology often coincides with $A\beta$ and tau pathology, a two-hit vascular hypothesis of AD was developed that states that $A\beta$ accumulation in the brain is a second insult (*hit 2*) that is initiated by vascular damage (*hit 1*) (Zlokovic 2011) which seems to be consistent with recent clinical findings (Iturria-Medina, Sotero et al. 2016). Studies in humans have shown that in most AD cases $A\beta$ accumulation is not the result of an overproduction but due to insufficient clearance (Bateman, Munsell et al. 2006, Mawuenyega, Sigurdson et al. 2010).

Over the years, it has been shown that the BBB plays a major role in AD pathology by clearance of brain $A\beta$, infiltration of macrophages into the brain and mediating inflammation (Zlokovic 2005).

Blood brain-barrier transport of amyloid-beta

With a surface area of approximately 20 square meters, the BBB proves a large surface area for the rapid removal of neurotoxic A β from brain. Studies in mice have shown that the BBB clears up to 75 % of all brain A β (Tarasoff-Conway, Carare et al. 2015). In endothelial cells, several receptors and transporters have been described to be involved in the translocation of A β from brain into the periphery (Figure 2).

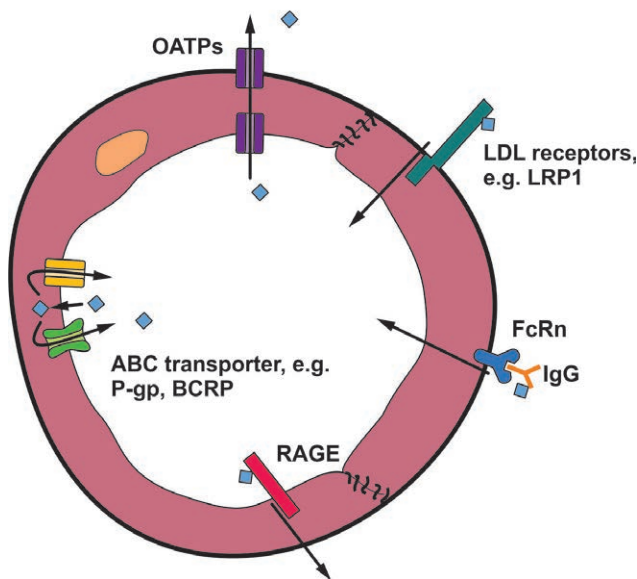


Figure 2: Various carriers for amyloid-beta (A β) have been described in brain endothelial cells. Organic-anion-transporting polypeptide transporters (OATPs) have been reported to transport A β from the periphery into the brain as well as the receptor for advanced glycosylation end products (RAGE). Low-density lipoprotein receptors like LRP1 and ABC transporters like P-glycoprotein or breast cancer-resistant protein (BCRP) have been shown to be involved in A β efflux from brain.

Many of them show altered protein expression during aging or in mouse models of AD (Hartz, Miller et al. 2010, Silverberg, Miller et al. 2010, Osgood, Miller et al. 2017). Once in the blood stream, A β seems to be rapidly degraded by liver, spleen and kidneys (Shibata, Yamada et al. 2000). Receptors from the low density receptor family (LDLR) have been implicated to play a crucial role in the clearance of A β from brain (Shibata, Yamada et al. 2000, Storck, Meister et al. 2016). The low-density receptor-related protein 1 (LRP1) rapidly effluxes soluble A β from brain interstitial fluid and thereby tightly regulates the levels of soluble A β in brain (Storck, Meister et al. 2016). It has been

shown that brain endothelial-specific inactivation of LRP1 in mice significantly reduced the brain efflux of injected A β . Moreover, in a mouse model of AD brain endothelial inactivation of LRP1 did not influence plaque pathology but elevated soluble A β in the interstitial fluid (ISF) and aggravated learning and memory deficits (Storck, Meister et al. 2016). Studies in humans have shown that soluble oligomeric A β levels correlate with AD (McLean, Cherny et al. 1999, Bao, Wicklund et al. 2012, Ferreira, Lourenco et al. 2015) however plaque pathology does not. As LRP1 expression decreases with aging and in AD (Kang, Pietrzik et al. 2000, Shibata, Yamada et al. 2000, Silverberg, Messier et al. 2010), brain endothelial LRP1 might be potential candidate to target A β accumulation in AD (Storck and Pietrzik 2017). A β bound to Apolipoprotein J is transported via LRP2 out of the brain (Bell, Sagare et al. 2007). The neonatal Fc receptor (FcRn) has also been described to assist in A β clearance by transcytosis of A β bound to immunoglobulins (Deane, Sagare et al. 2005). Besides receptor-mediated transcytosis, A β can be transported by several transmembrane channels. For example, it has been shown that many ABC transporters are involved in the efflux of A β (Hartz, Miller et al. 2010, Elali and Rivest 2013, Dodacki, Wortman et al. 2017). The most prominent member of this family is probably Abcb1 also known as P-glycoprotein (P-gp). As P-gp is located at the luminal side of endothelial cells is has long been discussed how P-gp gets access to a protein that is mainly produced in the brain. A potential LRP1-dependend mechanism has been suggested, however, conclusive studies are still lacking (Hartz, Miller et al. 2010).

In addition to receptors and transporters involved in A β efflux from brain, other receptors have been described that are involved in an uptake of A β from the periphery. For example, it has been shown in mice that the receptor for advanced glycosylation end products (RAGE), expressed in endothelial cells can take up A β from the blood and specific RAGE inhibitors were able to block that transport and reduce amyloid pathology in an mouse model of AD (Deane, Du Yan et al. 2003, Deane, Singh et al. 2012). Also, some organic-anion-transporting polypeptide transporters (OATPs) have been reported to transport A β from the periphery into the brain (Do, Bedussi et al. 2013). Aging and disease models show a dysregulation of many of these receptors and carrier. This suggests that BBB-mediated A β clearance is affected in AD. But how does the accumulation of A β affect the vasculature of the brain? A β induces neurovascular stress (Deane, Singh et al. 2012) and has a direct effect on the downregulation of tight junction proteins (Park, Kim et al. 2014, Keaney, Walsh et al. 2015) that seal the space between adjacent endothe-

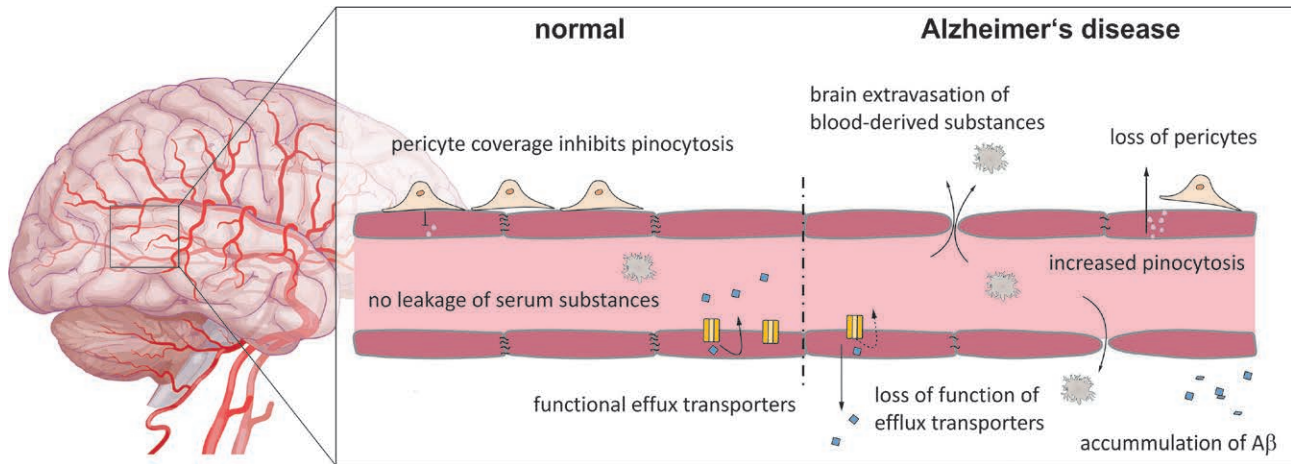


Figure 3: The blood brain barrier in Alzheimer's disease shows alterations to normal conditions. Decreased expression of tight junction proteins and efflux transporters, as well as a loss of function, promote the passive diffusion of blood-borne molecules into brain triggering neurodegeneration and the accumulation of A β . The loss and degeneration of pericytes furthermore promotes brain extravasation of plasma substances through the upregulation of transcellular transport processes.

lial cells. The opening of junctions, however, allows the entry of blood-derived molecules in the brain and disturbs the tightly controlled environment of the CNS. Moreover, in mouse models it has been shown that the deposition of A β causes the vessels to degenerate resulting in blood flow alterations and structural modifications of vessels throughout the brain (Meyer, Ulmann-Schuler et al. 2008). In principle, the accumulation of A β due to a reduction of clearance has a huge impact on vessel function and distribution.

The Choroid plexus in AD

Another interface that separates the periphery from the brain and shows alterations during aging and in disease is the choroid plexus (CP). The CP is vascular tissue found in all cerebral ventricles and the major site of CSF production. There is a high of turnover CSF in the healthy human brain. The 140 mL of CSF fill up four ventricles (20 mL), the spinal sub-arachnoid space (30 mL), and the cranial sub-arachnoid space (90 mL) and is produced at a rate of approximately 20 mL per hour (Oldendorf 1972, Pardridge 2011). Compared to the BBB, the CP seems relatively small: with a surface area of about 210 square centimeters the CP is roughly 0.1% of the brain capillaries' surface (Dohrmann and Bucy 1970, Damkier, Brown et al. 2013). Different from the BBB, the blood-CSF barrier at the CP is formed by epithelial cells and their epithelial tight junctions. To increase the surface area of the apical membrane, micro-

villi are present on the CSF-facing surface of CP epithelial cells. These microvilli regulate CSF composition and are believed to be involved in fluid secretion. The capillaries of the CP do not form a diffusion barrier; they lack endothelial tight junctions and are highly fenestrated. The brain endothelium and the CP epithelium are anatomically distinct membrane barriers with different permeability profiles. The CP is leaky with respect of electrical resistance across the barrier and entry of plasma protein into the CNS compared to brain vasculature (Pardridge 2016). However, the CP plays an important role in brain homeostasis by regulating CSF composition, immune responses, its signaling function and clearance of metabolites (Oldendorf 1972, Deane, Zheng et al. 2004, Crossgrove, Li et al. 2005, Fujiyoshi, Tachikawa et al. 2011, Damkier, Brown et al. 2013, Balusu, Van Wonerghem et al. 2016, Gorle, Blaecher et al. 2018). It has been suggested that A β is cleared across the blood-CSF barrier via receptor- and transporter mediated processes, similar to the BBB (Fujiyoshi, Tachikawa et al. 2011). However, exact clearance mechanisms or the capacity of A β clearance across the blood-CSF-barrier of the CP is still poorly understood. One reason for this is that genetic knockout studies addressing blood-CSF-barrier-mediated A β clearance across are still lacking. Similar to the vasculature of the brain, the CP shows alterations during ageing and in disease (Pascale, Miller et al. 2011). These changes affect proper CP function, for example the flux of molecules, metabolic activities or CSF production. Although physiological and ultrastructural differences at blood facing barriers in the CNS exist, they both are im-

portant for brain homeostasis and may have an impact on disease progression or onset in pathophysiological conditions like AD.

Pathological blood brain-barrier aberrations in Alzheimer's disease

However, diminished clearance of A β is not the only pathological abnormality that is found in patients and AD models (Figure 3). Clinical studies in AD patients have also shown an impaired function of P-gp (Deo, Borson et al. 2014) not only leading to a reduction in efflux but also allowing the passage of xenobiotics from plasma into brain. In humans it has been shown that the BBB becomes leaky even before hippocampal atrophy (Montagne, Barnes et al. 2015) which is usually seen in early AD. This suggests that vascular abnormality precede neurodegeneration. Also, microbleeds or microhaemorrhages often coincide with AD leading to an extravasation of blood-derived substances into the brain causing inflammation and immune responses (Cullen, Kocsi et al. 2005). In addition, impaired transport of glucose, the most important energy source of the brain, across the BBB has been reported in AD due to a lower endothelial expression of glucose transporters and reduced blood flow (Kalara and Harik 1989). Moreover, a degeneration of pericytes has been found in AD (Sengillo, Winkler et al. 2013, Halliday, Rege et al. 2016). As these cells are critical for the barrier characteristics of brain endothelial cells, the BBB is compromised under these conditions as well.

Therapeutic approaches to AD

Despite extensive research on the pathological features of AD in the last decades, little has been achieved in term of developing effective treatment strategies. The major reason for that is that the research we do is based on hypotheses (Hardy 2006). Up to now, we do not know the causes of AD. In order to develop efficient treatment strategies, our goal should be to better understand the pathophysiological pathways and connection during disease progression. AD is a multifaceted disease and, to date, the complexity and the various pathways that go wrong during disease progression are beyond our current understanding. As AD-causing mutations in the A β production pathways have been discovered some decades ago, industry has tried to develop strategies to lower A β production

with little success (Abbott and Dolgin 2016). In recent years, it has not only been shown that in most AD cases clearance pathways are affected. Also, many novel AD risk factor genes have been discovered that affect A β clearance mechanisms including transport across the BBB (Jun, Naj et al. 2010, Kamboh, Minster et al. 2012, Apostolova, Risacher et al. 2018).

It remains uncertain whether targeting the BBB will help to treat, prevent or slow down AD pathology. However, the barriers of the CNS are crucial mediators for proper brain function. Therefore, neutralizing the alterations during aging and disease progression would probably be beneficial for our health and cognition.

Conclusion

In conclusion, one can say that the BBB is the gatekeeper for brain homeostasis and important for information processing, neuronal connectivity and synaptic functioning. Although, to date, we do not know if BBB dysfunction is cause or consequence of AD, many lines of evidence suggest that vascular impairment precedes neurodegeneration. Therefore, therapeutic strategies should target BBB breakdown in combination with other approaches in order to prevent, treat and reverse neurodegeneration in AD.

Acknowledgements: We thank Michael Plenikowski and Dr. Sabrina Meister for contributing to the illustrations. This article was funded in part by DFG (PI 379/8-1), Bundesministerium für Bildung und Forschung (01ED1605) to C.U.P., S.S. was supported by the intramural funding program of the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.

References

- Abbott, A. and E. Dolgin (2016). Failed Alzheimer's trial does not kill leading theory of disease. *Nature* 540 7631: 15–16.
- Abbott, N. J. (2002). Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat* 200 (6): 629–638.
- Apostolova, L. G., S. L. Risacher, T. Duran, E. C. Stage, N. Goukasian, J. D. West, T. M. Do, J. Grotts, H. Wilhalme, K. Nho, M. Phillips, D. Elashoff, A. J. Saykin and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2018). Associations of the Top 20 Alzheimer Disease Risk Variants With Brain Amyloidosis. *JAMA Neurol.*
- Balusu, S., E. Van Wonterghem, R. De Rycke, K. Raemdonck, S. Stremersch, K. Gevaert, M. Brkic, D. Demeestere, V. Vanhooren, A. Hendrix, C. Libert and R. E. Vandenbroucke (2016). Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid

- plexus-derived extracellular vesicles. *EMBO Mol Med* 8 (10): 1162–1183.
- Bao, F., L. Wicklund, P. N. Lacor, W. L. Klein, A. Nordberg and A. Marutle (2012). Different beta-amyloid oligomer assemblies in Alzheimer brains correlate with age of disease onset and impaired cholinergic activity. *Neurobiol Aging* 33 (4): 825 e821–813.
- Bateman, R. J., L. Y. Munsell, J. C. Morris, R. Swarm, K. E. Yarasheski and D. M. Holtzman (2006). Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med* 12 (7): 856–861.
- Bell, R. D., A. P. Sagare, A. E. Friedman, G. S. Bedi, D. M. Holtzman, R. Deane and B. V. Zlokovic (2007). Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 27 (5): 909–918.
- Bell, R. D. and B. V. Zlokovic (2009). Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 118 (1): 103–113.
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol* 71(4): 505–508.
- Bovetti, S., Y. C. Hsieh, P. Bovolin, I. Perroteau, T. Kazunori and A. C. Pucho (2007). Blood vessels form a scaffold for neuroblast migration in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 27 (22): 5976–5980.
- Brightman, M. W. and T. S. Reese (1969). Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol* 40 (3): 648–677.
- Campos-Bedolla, P., F. R. Walter, S. Veszelka and M. A. Deli (2014). Role of the Blood-Brain Barrier in the Nutrition of the Central Nervous System. *Arch Med Res*.
- Carmeliet, P. and D. Collen (1999). Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. *Curr Top Microbiol Immunol* 237: 133–158.
- Coomber, B. L. and P. A. Stewart (1985). Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc Res* 30 (1): 99–115.
- Crossgrove, J. S., G. J. Li and W. Zheng (2005). The choroid plexus removes beta-amyloid from brain cerebrospinal fluid. *Exp Biol Med* (Maywood) 230 (10): 771–776.
- Cullen, K. M., Z. Kocsi and J. Stone (2005). Pericapillary haem-rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 25 (12): 1656–1667.
- Damkier, H. H., P. D. Brown and J. Praetorius (2013). Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev* 93 (4): 1847–1892.
- Daneman, R. and A. Prat (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7 (1): a020412.
- Deane, R., S. Du Yan, R. K. Subramanian, B. LaRue, S. Jovanovic, E. Hogg, D. Welch, L. Manness, C. Lin, J. Yu, H. Zhu, J. Ghiso, B. Frangione, A. Stern, A. M. Schmidt, D. L. Armstrong, B. Arnold, B. Liliensiek, P. Nawroth, F. Hofman, M. Kindy, D. Stern and B. Zlokovic (2003). RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med* 9 (7): 907–913.
- Deane, R., A. Sagare, K. Hamm, M. Parisi, B. LaRue, H. Guo, Z. Wu, D. M. Holtzman and B. V. Zlokovic (2005). IgG-assisted age-dependent clearance of Alzheimer's amyloid beta peptide by the blood-brain barrier neonatal Fc receptor. *J Neurosci* 25 (50): 11495–11503.
- Deane, R., I. Singh, A. P. Sagare, R. D. Bell, N. T. Ross, B. LaRue, R. Love, S. Perry, N. Paquette, R. J. Deane, M. Thiagarajan, T. Zarcone, G. Fritz, A. E. Friedman, B. L. Miller and B. V. Zlokovic (2012). A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid beta-mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 122 (4): 1377–1392.
- Deane, R., W. Zheng and B. V. Zlokovic (2004). Brain capillary endothelium and choroid plexus epithelium regulate transport of transferrin-bound and free iron into the rat brain. *J Neurochem* 88 (4): 813–820.
- Deo, A. K., S. Borson, J. M. Link, K. Domino, J. F. Eary, B. Ke, T. L. Richards, D. A. Mankoff, S. Minoshima, F. O'Sullivan, S. Eyal, P. Hsiao, K. Maravilla and J. D. Unadkat (2014). Activity of P-Glycoprotein, a beta-Amyloid Transporter at the Blood-Brain Barrier, Is Compromised in Patients with Mild Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 55 (7): 1106–1111.
- Do, T. M., B. Bedussi, S. Chasseigneaux, A. Dodacki, C. Yapo, H. Chacun, J. M. Scherrmann, R. Farinotti and F. Bourasset (2013). Oatp1a4 and an L-thyroxine-sensitive transporter mediate the mouse blood-brain barrier transport of amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis* 36 (3): 555–561.
- Dodacki, A., M. Wortman, B. Saubamea, S. Chasseigneaux, S. Nolic, N. Prince, M. Lochus, A. L. Raveu, X. Declèves, J. M. Scherrmann, S. B. Patel and F. Bourasset (2017). Expression and function of Abcg4 in the mouse blood-brain barrier: role in restricting the brain entry of amyloid-beta peptide. *Sci Rep* 7 (1): 13393.
- Dohrmann, G. J. and P. C. Bucy (1970). Human choroid plexus: a light and electron microscopic study. *J Neurosurg* 33 (5): 506–516.
- Elahy, M., C. Jackaman, J. C. Mamo, V. Lam, S. S. Dhaliwal, C. Giles, D. Nelson and R. Takechi (2015). Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun Ageing* 12: 2.
- Elali, A. and S. Rivest (2013). The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease. *Front Physiol* 4: 45.
- Ferreira, S. T., M. V. Lourenco, M. M. Oliveira and F. G. De Felice (2015). Soluble amyloid-beta oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* 9: 191.
- Fujiyoshi, M., M. Tachikawa, S. Ohtsuki, S. Ito, Y. Uchida, S. Akanuma, J. Kamiie, T. Hashimoto, K. Hosoya, T. Iwatsubo and T. Terasaki (2011). Amyloid-beta peptide(1–40) elimination from cerebrospinal fluid involves low-density lipoprotein receptor-related protein 1 at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Neurochem* 118 (3): 407–415.
- Garbuzova-Davis, S., D. G. Hernandez-Ontiveros, M. C. Rodrigues, E. Haller, A. Frisina-Deyo, S. Mirtyl, S. Sallot, S. Saporta, C. V. Borlongan and P. R. Sanberg (2012). Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res* 1469: 114–128.
- Gorle, N., C. Blaecher, E. Bauwens, C. Vandendriessche, S. Balusu, J. Vandewalle, C. Van Cauwenberghe, E. Van Wonterghem, G. Van Imschoot, C. Liu, R. Ducatelle, C. Libert, F. Haesebrouck, A. Smet and R. E. Vandenbroucke (2018). The choroid plexus epithelium as a novel player in the stomach-brain axis during *Helicobacter* infection. *Brain Behav Immun* 69: 35–47.

- Gray, M. T. and J. M. Wolfe (2015). Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 35 (5): 747–750.
- Halliday, M. R., S. V. Rege, Q. Ma, Z. Zhao, C. A. Miller, E. A. Winkler and B. V. Zlokovic (2016). Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 36 (1): 216–227.
- Hardy, J. (2006). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 9 (3 Suppl): 151–153.
- Hartz, A. M., D. S. Miller and B. Bauer (2010). Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain amyloid-beta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol* 77 (5): 715–723.
- Henninger, D. D., J. Panes, M. Eppihimer, J. Russell, M. Gerritsen, D. C. Anderson and D. N. Granger (1997). Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J Immunol* 158 (4): 1825–1832.
- Huber, J. D., R. D. Egleton and T. P. Davis (2001). Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 24 (12): 719–725.
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5 (5): 347–360.
- Iadecola, C. (2016). Vascular and Metabolic Factors in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Introduction. *Cell Mol Neurobiol*.
- Iturria-Medina, Y., R. C. Sotero, P. J. Toussaint, J. M. Mateos-Perez, A. C. Evans and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun* 7: 11934.
- Jun, G., A. C. Naj, G. W. Beecham, L. S. Wang, J. Buros, P. J. Gallins, J. D. Buxbaum, N. Ertekin-Taner, M. D. Fallin, R. Friedland, R. Inzelberg, P. Kramer, E. Rogava, P. St George-Hyslop, C. Alzheimer's Disease Genetics, L. B. Cantwell, B. A. Dombroski, A. J. Saykin, E. M. Reiman, D. A. Bennett, J. C. Morris, K. L. Lunetta, E. R. Martin, T. J. Montine, A. M. Goate, D. Blacker, D. W. Tsuang, D. Beekly, L. A. Cupples, H. Hakonarson, W. Kukull, T. M. Foroud, J. Haines, R. Mayeux, L. A. Farrer, M. A. Pericak-Vance and G. D. Schellenberg (2010). Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. *Arch Neurol* 67 (12): 1473–1484.
- Kalaria, R. N. and S. I. Harik (1989). Reduced glucose transporter at the blood-brain barrier and in cerebral cortex in Alzheimer disease. *J Neurochem* 53 (4): 1083–1088.
- Kamboh, M. I., R. L. Minster, F. Y. Demirci, M. Ganguli, S. T. Dekosky, O. L. Lopez and M. M. Barmada (2012). Association of CLU and PICALM variants with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33 (3): 518–521.
- Kang, D. E., C. U. Pietrzik, L. Baum, N. Chevallier, D. E. Merriam, M. Z. Kounnas, S. L. Wagner, J. C. Troncoso, C. H. Kawas, R. Katzman and E. H. Koo (2000). Modulation of amyloid beta-protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J Clin Invest* 106 (9): 1159–1166.
- Keaney, J., D. M. Walsh, T. O'Malley, N. Hudson, D. E. Crossbie, T. Loftus, F. Sheehan, J. McDaid, M. M. Humphries, J. J. Callanan, F. M. Brett, M. A. Farrell, P. Humphries and M. Campbell (2015). Autoregulated paracellular clearance of amyloid-beta across the blood-brain barrier. *Sci Adv* 1 (8): e1500472.
- Mawuenyega, K. G., W. Sigurdson, V. Ovod, L. Munsell, T. Kasten, J. C. Morris, K. E. Yarasheski and R. J. Bateman (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 330 (6012): 1774.
- McLean, C. A., R. A. Cherny, F. W. Fraser, S. J. Fuller, M. J. Smith, K. Beyreuther, A. I. Bush and C. L. Masters (1999). Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 46 (6): 860–866.
- Mergenthaler, P., U. Lindauer, G. A. Dienel and A. Meisel (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* 36 (10): 587–597.
- Meyer, E. P., A. Ulmann-Schuler, M. Staufenbiel and T. Krucker (2008). Altered morphology and 3D architecture of brain vasculature in a mouse model for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (9): 3587–3592.
- Montagne, A., S. R. Barnes, M. D. Sweeney, M. R. Halliday, A. P. Sagare, Z. Zhao, A. W. Toga, R. E. Jacobs, C. Y. Liu, L. Amezcua, M. G. Harrington, H. C. Chui, M. Law and B. V. Zlokovic (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 85 (2): 296–302.
- Noubissi, M. E., B. Galasso and M. F. Stins (2018). Brain vascular heterogeneity: implications for disease pathogenesis and design of in vitro blood-brain barrier models. *Fluids Barriers CNS* 15 (1): 12.
- Oldendorf, W. H. (1972). Cerebrospinal fluid formation and circulation. *Prog Nucl Med* 1: 336–358.
- Osgood, D., M. C. Miller, A. A. Messier, L. Gonzalez and G. D. Silverberg (2017). Aging alters mRNA expression of amyloid transporter genes at the blood-brain barrier. *Neurobiol Aging* 57: 178–185.
- Pardridge, W. M. (2002). Drug and gene delivery to the brain: the vascular route. *Neuron* 36 (4): 555–558.
- Pardridge, W. M. (2003). Molecular biology of the blood-brain barrier. *Methods Mol Med* 89: 385–399.
- Pardridge, W. M. (2005). The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* 2 (1): 3–14.
- Pardridge, W. M. (2011). Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids Barriers CNS* 8 (1): 7.
- Pardridge, W. M. (2016). CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*.
- Park, S. W., J. H. Kim, I. Mook-Jung, K. W. Kim, W. J. Park, K. H. Park and J. H. Kim (2014). Intracellular amyloid beta alters the tight junction of retinal pigment epithelium in 5XFAD mice. *Neurobiol Aging* 35 (9): 2013–2020.
- Pascale, C. L., M. C. Miller, C. Chiu, M. Boylan, I. N. Caralopoulos, L. Gonzalez, C. E. Johanson and G. D. Silverberg (2011). Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS* 8: 21.
- Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro and C. P. Ferri (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9 (1): 63–75 e62.
- Reese, T. S. and M. J. Karnovsky (1967). Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 34 (1): 207–217.
- Selkoe, D. J. (2001). Clearing the brain's amyloid cobwebs. *Neuron* 32 (2): 177–180.

- Sengillo, J. D., E. A. Winkler, C. T. Walker, J. S. Sullivan, M. Johnson and B. V. Zlokovic (2013). Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 23 (3): 303–310.
- Shibata, M., S. Yamada, S. R. Kumar, M. Calero, J. Bading, B. Frangione, D. M. Holtzman, C. A. Miller, D. K. Strickland, J. Ghiso and B. V. Zlokovic (2000). Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 106 (12): 1489–1499.
- Silverberg, G. D., A. A. Messier, M. C. Miller, J. T. Machan, S. S. Majmudar, E. G. Stopa, J. E. Donahue and C. E. Johanson (2010). Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 69 (10): 1034–1043.
- Silverberg, G. D., M. C. Miller, A. A. Messier, S. Majmudar, J. T. Machan, J. E. Donahue, E. G. Stopa and C. E. Johanson (2010). Amyloid deposition and influx transporter expression at the blood-brain barrier increase in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 69 (1): 98–108.
- Storck, S. E., S. Meister, J. Nahrath, J. N. Meissner, N. Schubert, A. Di Spiezio, S. Baches, R. E. Vandenbroucke, Y. Bouter, I. Prikulis, C. Korth, S. Weggen, A. Heimann, M. Schwaninger, T. A. Bayer and C. U. Pietrzik (2016). Endothelial LRP1 transports amyloid-beta1–42 across the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 126 (1): 123–136.
- Storck, S. E. and C. U. Pietrzik (2017). Endothelial LRP1 – A Potential Target for the Treatment of Alzheimer's Disease: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm Res* 34 (12): 2637–2651.
- Tarasoff-Conway, J. M., R. O. Carare, R. S. Osorio, L. Glodzik, T. Butler, E. Fieremans, L. Axel, H. Rusinek, C. Nicholson, B. V. Zlokovic, B. Frangione, K. Blennow, J. Menard, H. Zetterberg, T. Wisniewski and M. J. de Leon (2015). Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 11 (8): 457–470.
- Westergaard, E. and M. W. Brightman (1973). Transport of proteins across normal cerebral arterioles. *J Comp Neurol* 152 (1): 17–44.
- Wilhelm, I., A. Nyul-Toth, M. Suci, A. Hermenean and I. A. Krizbai (2016). Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers* 4 (1): e1143544.
- Zlokovic, B. V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 28 (4): 202–208.
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 12 (12): 723–738.

Bionotes



Claus U. Pietrzik

University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Institute for Pathobiochemistry, Molecular Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Germany
 phone: +49-6131-39-25390
 fax: +49-6131-39-26488
 E-mail: pietrzik@uni-mainz.de

Prof. Dr. Claus Pietrzik obtained his PhD at the University of Bonn in 1998 and went to the School of Medicine, University of California San Diego for his postdoctoral studies. He returned to Germany in 2003 where holds a position as a Professor for Pathobiochemistry, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz



Steffen E. Storck

University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University of Mainz, Institute for Pathobiochemistry, Molecular Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Germany
 phone: +49-6131-39-26692
 fax: +49-6131-39-26488
 E-mail: storck@uni-mainz.de

Steffen Storck studied English and Biology at the Johannes Gutenberg-University in Mainz. He studied the function of the pigment loraxanthin in the light-harvesting complex of green algae with Prof. Harald Paulsen and Dr. Martin Lohr during his undergraduate studies.

Nachrichten



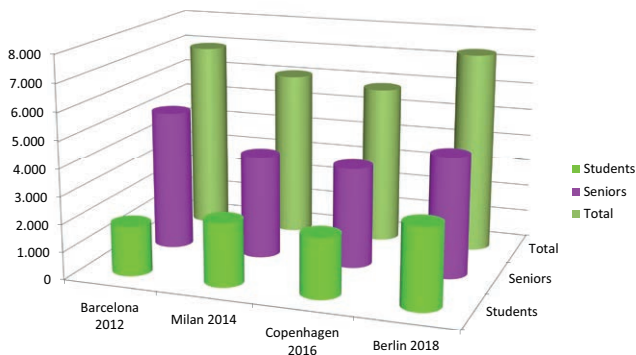
<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0022>

FENS Forum 2018 – Neuer Teilnehmer-Rekord

Eckhard Friauf und Helmut Kettenmann

Vom 7. – 11. Juli 2018 fand im Berliner City Cube auf dem Messegelände das 11. FENS Forum of Neuroscience statt. Das FENS Forum ist der größte Kongress für Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften in Europa. Organisiert wird er von der Federation of European Neuroscience Societies (FENS). Diese wurde 1998 gegründet und hat 43 Mitgliedsgesellschaften in 33 europäischen Ländern. FENS repräsentiert 24.000 europäische Neurowissenschaftler.

Als der Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2012 beschloss, sich um die Ausrichtung des FENS Forum 2018 in Berlin zu bewerben, geschah das mit der Zielsetzung, dieses Forum zu einem Erfolg zu machen und die sich abzeichnende Tendenz eines Rückgangs der Teilnehmerzahlen zu stoppen. Das 11. FENS Forum würde nach 20 Jahre an den Ort seiner Geburtsstunde 1998 zurückkehren. Zudem ist Berlin bei jungen Leuten eine der beliebtesten Städte der Welt. The Telegraph hat Berlin auf Platz 3 der „17 most exciting party cities in the world“ gesetzt (6. Dezember 2017). Deutschland im Allgemeinen und Berlin im Besonderen hat eine starke Neurowissenschaftlergemeinschaft und die Neurowissenschaftliche Gesellschaft, in diesem Fall lokaler Gastgeber, verfügt über langjährige Erfahrungen bei der Ausrichtung von Kongressen. Das in 2012 gesteckte Ziel schien also erreichbar zu sein. Dass das FENS Forum 2018 dann mit 7.350 Teilnehmern das bis dato größte überhaupt werden würde, übertraf allerdings alle Erwartungen.



	Barcelona 2012	Milan 2014	Copenhagen 2016	Berlin 2018
Seniors	5.145	3.793	3.662	4.413
Students	1.808	2.298	2.170	2.937
Total	6.953	6.091	5.832	7.353

Abb. 1: Entwicklung der Teilnehmerzahlen 2012–2018

Dazu hat die nationale neurowissenschaftliche Gemeinde einen wesentlichen Beitrag geleistet:

- 17 der 56 Symposien hatten einen deutschen Organisator
- 41 der 240 Symposiumsprecher waren aus Deutschland
- 969 der 4.370 Poster hatten einen deutschen Erstautor
- 1.934 der 7.353 Teilnehmer kamen aus Deutschland

Die Teilnehmer kamen aus insgesamt 75 Ländern. Nach Deutschland waren Großbritannien (684), USA (479), Spanien (411), Italien(378) und die Schweiz (307) am stärksten vertreten.

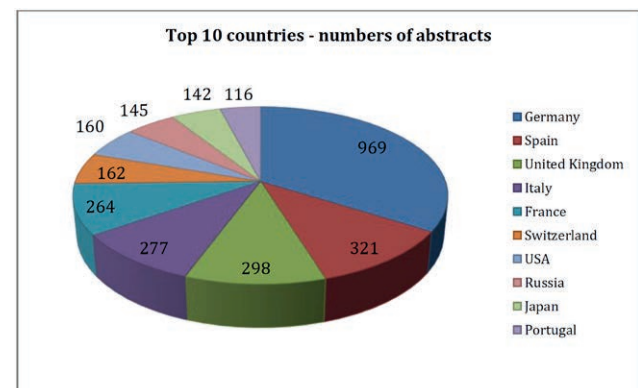


Abb. 2: Die Top 10 Länder bei den Posterpräsentationen

Wie auch die Göttinger Jahrestagung will das FENS Forum eine Plattform für alle Themen in den Neurowissenschaften sein. Verglichen mit der Göttinger Tagung liegt aber die thematische Gewichtung der Posterbeiträge beim FENS Forum etwas anders: bei der Göttinger Tagung sind die Zellulären Neurowissenschaften die am stärksten vertretene Fachrichtung, gefolgt von den Verhaltensneurowissenschaften, der Molekularen Neurobiologie, der System-

biologie und Computational Neuroscience. Beim FENS Forum hingegen dominieren die Klinischen Neurowissenschaften, die bei der Göttinger Tagung bislang noch an zweitletzter Stelle liegen. Die Verhaltensneurowissenschaften stehen auch beim FENS Forum an zweiter Stelle, gefolgt von molekularen und zellulären Fragestellungen. Stark unterrepräsentiert ist bisher der Bereich Computational Neuroscience.

Themes	Total abstracts in theme
A Development	320
B Excitability, synaptic transmission, network functions	763
C Disorders of the nervous system	1342
D Sensory and motor systems	639
E Sleep, autonomic and neuroendocrine systems	165
F Cognition and behaviour	890
G Computational Neuroscience	81
H Novel Methods and Technology Development	170
	4370

Abb. 3: Anzahl der Poster nach Themengebieten

Die von der NWG vorgeschlagene Host Society Lecture wurde von Hans Lassmann (Wien) gehalten: „Value and limits of experimental models for human disease research: Examples from inflammatory brain diseases“.

Das FENS Forum ist wie die Göttinger Tagung eine „junge“ Tagung: 61 % der Teilnehmer sind 34 Jahre alt und jünger. In puncto Gleichstellung war das FENS Forum nahezu perfekt: 51 % waren Teilnehmerinnen.

Eine feste Einrichtung beim FENS Forum ist das von IBRO (International Brain Research Organisation) finanzierte Young Investigator Training Program (YITP). In 2018 sollte dieses jungen ausländischen Tagungsteilnehmern einen 2 – 3-wöchigen Aufenthalt in deutschen Laboren vor oder nach dem FENS Forum ermöglichen. Die jungen ausländischen Gastwissenschaftler sollen dort neue Erfahrungen sammeln, mit den dortigen Wissenschaftlern Kontakt aufnehmen und neue Techniken kennenlernen, im besten Fall sollen sich daraus Kooperationen oder Netzwerke ergeben, oder das Gastlabor auch einen interessierten und begabten Doktoranden finden. Diesmal haben 27 NWG-Mitglieder in ihren Laboren insgesamt 41 ausländische Studenten aus 22 verschiedenen Ländern aufgenommen. IBRO hat die Gaststudenten mit 47.400 Euro für Aufenthaltskosten und zum Teil Reisestipendien unterstützt.

Erstmals fanden bei einem FENS Forum am Vortag des Meetings acht parallele, eintägige „Introductory Courses“ statt. Sie wurden von dem Local Organizing Committee initiiert und von Berliner Wissenschaftlern organisiert. Diese Kurse hatten das Ziel, jungen Studierenden oder auch Wis-

senschaftlern, die sich in ein bisher unbekanntes Arbeitsgebiet einarbeiten möchten, eine breite und gut verständliche Einführung in eine Thematik zu geben. Jeder Kurs hatte zwischen fünf und acht Rednern, die entweder aus der Berliner Neuroscience Community kamen oder Sprecher des FENS Forum waren. Die Kurse wurden nach dem Motto „Everything you always wanted to know about ...“: am Institut des jeweiligen Organizers abgehalten. Themen waren Computational Neuroscience, Glial Cell Biology, Pain, Synaptic Transmission, Retina, Psychiatric Diseases und Alzheimer’s Disease. Da diese Kurse von der Gemeinnützigen Hertie Stiftung finanziell unterstützt wurden, war die Anmeldegebühr mit 10 Euro für Studenten und 30 Euro für Seniors sehr moderat. Über 600 Teilnehmer des FENS Forums hatten sich für einen dieser Kurse angemeldet.

Eine andere Aktivität, die von der NWG organisiert wurde, war eine interaktive Ausstellung zum Thema Wahrnehmung im Ottobock Science Center Berlin mit Exponaten aus der Wanderausstellung des Turms der Sinne in Nürnberg. Sie fand vom 15. Juni bis 11. Juli 2018 statt und hatte 3.700 Besucher, vor allem Schulklassen, die insgesamt 60 Führungen gebucht hatten. Diese Ausstellung konnte mit der finanziellen Unterstützung der Schering Stiftung verwirklicht werden.

Zudem wurden den FENS Forum Teilnehmern Führungen hinter die Kulissen des Naturkundemuseums in die ansonsten nicht öffentlichen Sammlungen angeboten.

Auch für die Studentenparty „Jump the FENS“ war das Host Society Committee zuständig. Die trendige Location in der Kulturbrauerei im Prenzlauer Berg und die Tatsache, dass es in Berlin keine Sperrstunde gibt, ließen die Party bis in die Morgenstunden dauern und führten zu einem Besucherrekord von fast 1.850 Personen, aber auch zu einem leichten Einbruch der Zuhörerzahlen bei der ersten Plenary Lecture am Morgen danach.

Alles in allem kann das FENS Forum 2018 als sehr großer Erfolg für alle Beteiligten gewertet werden. Die Präsidentin der irischen Gesellschaft, Neuroscience Ireland, schrieb zum Beispiel in einer Mail: „It was a terrific conference - all of you in the German Neuroscience Community must be very proud“. Den Erfolg des Forums bestätigt auch die Teilnehmerumfrage, bei der 64 % der Teilnehmer angegeben haben, dass sie das nächste FENS Forum wieder besuchen möchten. Nur 5 % wissen, dass sie nicht noch einmal kommen werden, der Rest ist sich noch unsicher oder ließ die Antwort offen. Wissenschaftliches Programm, Organisation und elektronische Medien wie Website, mobile App

und Online Schedule Planner wurden überwiegend mit sehr gut und gut bewertet, lediglich das Catering im City Cube erhielt schlechte Noten. Aber das ist ja bekanntlich Geschmacksache...

Prof. Dr. Eckhard Friauf
Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.
Tierphysiologie - Biologie
Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schroedinger-Straße 13/572
67653 Kaiserslautern

Prof. Dr. Helmut Kettenmann
Chair Host Society Committee FENS Forum 2018
Zelluläre Neurowissenschaften
Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert Rössle Str. 10
13125 Berlin

Eine Mitteilung der Pressestelle des FENS Forums enthielt einige interessante Zahlen zur Förderung der Neurowissenschaften in Deutschland und in der EU:

„In Deutschland fördert die Bundesregierung 770 neurowissenschaftliche Projekte aus der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung mit insgesamt 560 Millionen Euro, die mehrere Jahre laufen. In diesem Jahr fließen 55 Millionen Euro in solche Projekte. Hinzu kommen jährlich 180 Millio-

nen Euro von Bund und Ländern, die in Instituten und Forschungszentren für den Bereich Neurowissenschaften aufgewendet werden. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat darüber hinaus zwischen 2015 und 2017 insgesamt 2706 Projekte mit 518 Millionen Euro gefördert. Im vergangenen Jahr wurden 1752 Projekte mit 175,6 Millionen Euro unterstützt. Auch die Europäische Union fördert die Neurowissenschaften. Zwischen 2007 und 2015 betragen die Aufwendungen auf diesem Gebiet 3,1 Milliarden Euro.“

(Quelle: FENS-Pressemitteilung vom 8.7.2018; <https://idw-online.de/de/news699068>)

Mitglieder des Host Society Committees

Helmut Kettenmann, MDC (Chair)
Ulrich Dirnagl, Charité
Matthias Endres, Charité
Verena Haage (student member)
Volker Haucke, FMP
Christine Heim, Charité
Andreas Heinz, Charité
Frank Heppner, Charité
Constance Holman (student member)
Hans-Joachim Pflüger, FU
Christian Rosenmund, Charité
Constance Scharff, FU
Dietmar Schmitz, Charité
Stephan Sigrist, FU

Methodenkursprogramm 2019

Februar 12–14, 2019: Transcranial Stimulation and its Applications: Best Practice

Registration deadline: Februar 1, 2019

Venue: Klinik Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Topics: Transcranial magnetic-, direct current- alternating current and random noise stimulation, theoretical background of the stimulation, animal models, modelling of current flow in the brain, research and clinical applications; neuronavigation, neuronal oscillations, cognition, ethical aspects of transcranial stimulation

Organisation and registration: apl. Prof. Andrea Antal, Tel.: 0551 398461, Fax: 0551 398126, AAntal@gwdg.de

February 25–27, 2019: Translational Neuroanatomy and Pathology

Registration deadline: February 17, 2019

Venue: Section Clinical neuroanatomy, Neurology, Center for Biomedical Research (ZBF), Helmholtzstr. 8/1, 89081 Ulm

Topics: Overview of the anatomy of the rodent and human brain and spinal cord. Hands-on-lab sessions for introduction into neuroanatomical techniques to study the human brain. Comparative pathoanatomy of neurodegenerative disorders in humans and in rodent models including but not limited to Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis.

Organisation and registration: Prof. Dr. Deniz Yilmazer-Hanke, Tel.: (Office): 0731/500-63157, Tel.: (Lab): 0731/500-63158, deniz.yilmazer-hanke@uni-ulm.de

February 28–March 1, 2019: Pathoanatomy of the Human Central Nervous System**Registration deadline:** February 17, 2019**Venue:** Section Clinical neuroanatomy, Neurology, Center for Biomedical Research (ZBF), Helmholtzstr. 8/1, 89081 Ulm**Topics:** Introduction into neuroanatomical techniques to study the neuroanatomy of the human brain including hands-on laboratory sessions. Pathological anatomy, histology and histopathology of the human brain and spinal cord in neurodegenerative diseases. Staging of pathological changes in Alzheimer's and Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in the human central nervous system.**Organisation and registration:** Prof. Dr. Deniz Yilmazer-Hanke, Tel.: (Office): 0731/500-63157, Tel.: (Lab): 0731/500-63158, deniz.yilmazer-hanke@uni-ulm.de**March 28–29, 2019: Behavioral Testing in Rodents****Registration deadline:** February 28, 2019**Venue:** Interdisciplinary Neurobehavioral Core INBC, University of Heidelberg INF 515; 69120 Heidelberg**Topics:** Behavioral testing in rodents: from cognition, motor function, emotion, anxiety to pain. A hands-on course.**Organisation and registration:** Dr. Claudia Pitzer, Tel.: 06221 1858504, Claudia.Pitzer@Pharma.uni-Heidelberg.de, <http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/Home.111344.0.html>**April 8–12, 2019: Neurobiological Practical Course – HEARING****Registration deadline:** March 5, 2019**Venue:** Universitäts-HNO-Klinik, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen**Topics:** In-vivo electrophysiology of the cochlea, in-vitro patch clamping of outer hair cells, in-situ hybridisation, microdissection of the cochlea, otoacoustic emissions**Organisation and registration:** Univ.-Prof. Dr. A. W. Gummer, Universitäts-HNO-Klinik, Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 2988191, Fax: 07071 294174, anthony.gummer@uni-tuebingen.de, <http://www.cochlea.uni-tuebingen.de/>**April 29–30, 2019: Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro Models****Registration deadline:** March 4, 2019**Venue:** Abteilung für Experimentelle Neurologie/Zentrum für Schlaganfallforschung, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin**Topics:** Compact introduction to the pathophysiology of cerebral ischemia and the preclinical methods used to study it, including video and live demonstrations of the most relevant in vitro and in vivo models of cerebral ischemia (in particular stroke), and behavioral analysis, with a special focus on quality aspects, pitfalls, and clinical relevance.**Organisation and registration:** Gabriela Seidel-Hart, Tel.: 030 4505 60122, Fax: 030 4505 60942, gabriela.seidel@charite.de**June 27–28, 2019: Functional Anatomy of the Mouse III. Amygdala, Olfactory System and Caudate Putamen****Registration deadline:** April 1, 2019**Venue:** Zentrum Anatomie, Universitätsklinik Köln, Gebäude 35, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln**Topics:** Introduction into the functional anatomy of the mouse amygdala, olfactory system and the caudate putamen with excursus to relevant human disorders related to these structures.**Organisation and registration:** Frau Petra Lück, Tel.: 0221 478-5000, petra.lueck@uk-koeln.de**September 8–13, 2019: Analysis and Models in Neurophysiology****Registration deadline:** May 31, 2019**Venue:** Bernstein Center Freiburg, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg**Topics:** Lectures and exercises in Mathematica and Matlab about: neuron models and point processes, local field potentials, functional Imaging; neural decoding**Organisation and registration:** Dr. Birgit Ahrens, Tel.: 0761 203 9575, Fax: 0761 203 9559, nwg-course@bcf.uni-freiburg.de**September 23–27, 2019: Imaging of the Synaptic Organization****Registration deadline:** June 30, 2019**Venue:** LIN Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg**Topics:** Live cell Imaging, Metabolic Imaging (NADH), Multi-channel 3D-STED, Lightsheet Microscopy, Ca-Imaging (GCaMP), FLIM/FRET & MIET of Biosensors, 3D Image Analysis, Deconvolution**Organisation:** Werner Zuschratter, Oliver Kobler, Torsten Stöter, André Weber, Special Laboratory Electron- & Laser-scanning Microscopy, Rodrigo Herrera-Molina, RG Neuronal and Synaptic Signals; **Registration:** Torsten Stöter, Combinatorial NeuroImaging Core Facility (CNI), Leibniz Institute for Neurobiology, Tel.: 0391 6263 92171, cni-reg@lin-magdeburg.de

September 26–27, 2019: Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2019

Registration deadline: September 1, 2019

Venue: MEG-Zentrum der Universität Tübingen, Otfried-Müller-Straße 47, 72072 Tübingen

Topics: The 2019 Tübingen Systems Neuroscience Symposium brings together leading international researchers in the field of systems neuroscience. Topics range from neurophysiological testing in animals to functional imaging in humans (MEG, EEG, fMRI). One focus of the symposium is the presentation of state of the art methods. The talk target students and researches with profound previous knowledge.

Organisation and Registration: Prof. Dr. Christoph Braun, Tel: 07071 29 87706, Fax: 07071 29 5706, E/Mail: christoph.braun@uni-tuebingen.de

Details unter http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019

Wissenschaftlicher Koordinator: Prof. Dr. Hans Werner Müller, Labor für Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf, E-Mail: HansWerner.Mueller@uni-duesseldorf.de

Dank an die Reviewer des Jahres 2018

Alexander Borst, Martinsried
Nils Brose, Göttingen
Ansgar Büschges, Köln
Ricarda Diem, Heidelberg
Alexander Dityatev, Magdeburg
Jens Eilers, Leipzig
Eckhard Friauf, Kaiserslautern
Giovanni Galizia, Konstanz
Kurt Gottmann, Düsseldorf
Magdalena Götz, München
Eckart Gundelfinger, Magdeburg
Onur Güntürkün, Bochum
Ileana Hanganu-Opatz, Hamburg

Oliver Hardt, Montreal
Martin Heine, Magdeburg
Mark Hübener, Martinsried
Frank Kirchhoff, Homburg
Christian Klämbt, Münster
Heiko Luhmann, Mainz
Denise Manahan-Vaughan, Bochum
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Christine Rose, Düsseldorf
Mikael Simons, Göttingen
Christine Thiel, Oldenburg
Andreas Vlachos, Freiburg
Oliver von Bohlen und Halbach, Greifswald

Ausblick

Markus Rothermel, Daniela Brunert
Neuromodulation of early sensory processing

Winnie Wefelmeyer, Maren Engelhardt
Small domain, large consequences: the AIS as a key player in neuronal excitability

Aiden Haghikia
Impact of diet and the gut microbiome on neurodegeneration and regeneration in neurological disorders

Patrick Kanold
The first cortical circuits: subplate neurons lead the way and shape cortical organization

Paul Stevenson, Jan Rillich
Fight or flee? Lessons from insects on aggression

Neueintritte

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

Arikan, Dr. Belkis Ezgi (Marburg)
 Azmitia, Luis (Kiel)
 Bargfeld, Felix (Berlin)
 Baumann, Jill (Bochum)
 Beckmann, Daniela Waltraud (Bochum)
 Beirowski, Ass. Prof. Bogdan (Buffalo, USA)
 Berg, Laura (Bochum)
 Biller, Arndt Lucas (Göttingen)
 Bokharaie, Dr. Vahid (Tübingen)
 Born, Gregory (Planegg-Martinsried)
 Bracke, Katharina (Greifswald)
 Buchsbaum, Isabel (München)
 Chang, Prof. Dr. Steve W.C. (New Haven, USA)
 Clemens, Dr. Jan (Göttingen)
 Ding, Ke (München)
 Ewell, Prof. Dr. Laura (Bonn)
 Fenselau, PhD Henning (Köln)
 Fiedler, Dominik (Münster)
 Gutmann, Prof. David (St. Louis, USA)
 Hammes-Lewin, Dr. Annette (Berlin)
 Haugg, Elena (Ulm)
 Heiser, Hendrik (Göttingen)
 Helmschrodt, Dr. Christin (Leipzig)
 Henis, Melad (Hamburg)
 Ho, Prof. Dr. Won-Kyung (Seoul, South Korea)
 Huber, Judita (München)
 Jahreis, Ina (Hannover)
 Jendritza, Patrick (Frankfurt/Main)
 Kaminski Schierle, Dr. Gabriele (Cambridge, UK)
 Klijn, Wouter (Jülich)
 Kraus, Larissa (Berlin)
 Leva, Tobias (Berlin)
 Lipstein, Dr. Noa (Göttingen)
 Meinert, Lena Johanna (Hamburg)
 Mihai, Dr. Paul Glad (Leipzig)

Moreno Ruiz, Beatriz (Köln)
 Nardi, Leonardo (Magdeburg)
 Nelson, Joel (Düsseldorf)
 Nerlich, Dr. Jana (Leipzig)
 Neufeld, Sebastian (Freiburg)
 Nicacio de Oliveira Podgurski, Edjailma (Fortaleza, Brazil)
 Nowakowska, Marta (München)
 Oraby, Hatem (Berlin)
 Palieri, Virginia (Freising-Weißenstephan)
 Pecka, PD Dr. Michael (Martinsried)
 Penner-Goeke, Signe (München)
 Petrucco, Luigi (Planegg-Martinsried)
 Pismenyuk, Tatyana (Erlangen)
 Psarou, Eleni (Frankfurt am Main)
 Rahman, Kazi Atikur (Berlin)
 Rathi, Sanchit (Magdeburg)
 Rizo Garza, Tania Gabriela (Erlangen)
 Robalo de Azevedo Aleixo Pereira, Mafalda Maria (Köln)
 Rojas Charry, Liliana Alexandra (Hamburg)
 Salihoglu, Arif Kamil (Trabzon, Turkey)
 Schmidt, Prof. Dr. Mirko (Mainz)
 Schwarz, Dr. Martin K. (Bonn)
 Schweda, Vanessa (Aachen)
 Shahbazi, Dr. Ali (Tehran, Iran)
 Siffrin, Dr. Volker (Berlin)
 Simmnacher, Katrin (Erlangen)
 Sulger, Julia (München)
 Thome, Dr. Christian (Heidelberg)
 von Philipsborn, Dr. Anne C. (Aarhus, Denmark)
 Vutukuri, Rajkumar (Frankfurt/Main)
 Wallhorn, Lutz (Aachen)
 Wilczek, Stefan (Berlin)
 Wolf, Bettina Julia (Hannover)
 Zampieri, Dr. Niccolo (Berlin)
 Zimmermann, Silke (Magdeburg)

Der Mitgliedsstand zum 26. September 2018 beträgt 2.287 Mitglieder.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe

Schuljahr

2018/2019

<http://nwg-info.de/>



Programmübersicht

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) bietet bundesweit kostenlose

Fortbildungsveranstaltungen für (Oberstufen-)lehrerInnen an.

Interessierte LehrerInnen sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

24. September 2018 | Kaiserslautern

Über das Vergessen lernen – Alzheimer im Biologie-Unterricht

Kontakt: Prof. Dr. Stefan Kins
Tel.: 0631 2052106/2107
E-Mail: l.hanke@biologie.uni-kl.de

25. September 2018 | Freiburg
Moderne bildgebende Verfahren
und ihre Anwendung in den
Neurowissenschaften

Kontakt: Dr. Birgit Ahrens
Tel.: 0761 203-9575
E-Mail: birgit.ahrens@bcf.uni-freiburg.de

2. November 2018 | Bielefeld

Über das Vergessen lernen – Alzheimer im Biologie-Unterricht

Kontakt: Stephanie Weick
E-Mail: stephanie.weick@kt.nrw.de

14. November 2018 | Berlin
Neues aus der Hirnforschung

Kontakt: Helga Fenz
Tel.: 030 94892931
E-Mail: h.fenz@campusberlinbuch.de

15. Februar 2019 | Heidelberg

Struktur bestimmt Funktion: Mikroskopie in der Hirnforschung

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn / Susanne Bechtel
Tel.: 06221 544056
E-Mail: susanne.becht@physiologie.uni-heidelberg.de

21. Februar 2019 | Tübingen

Sehen: Menschen, Algorithmen und Maschinen

Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg
Tel.: 07071 2987602 (Hertie-Institut)
07071 2982377 (Schülerlabor)
E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

12. März 2019 | Magdeburg

16. Magdeburger Tag der Erziehung: Mein Gehirn – Dein Gehirn: angeboren oder erlernt?

Kontakt: Prof. Dr. Katharina Braun
Tel.: 0391 6755001
E-Mail: madeleine.stiefel@ovgu.de

20. März 2019

Tumoren des Gehirns: Klassifizierung, Pathogenese und Therapie

Kontakt: Prof. Dr. Steffen Rossner / Dr. Max Holzer
Tel.: 0341 9725758 / 0341 9725759
E-Mail: rossn@medizin.uni-leipzig.de oder
holm@medizin.uni-leipzig.de

23. November 2018 | Berlin

Neurodegenerative Krankheiten verstehen

Kontakt: Dr. Luiza Bengtsson
Tel.: 030 94062513
E-Mail: LaborTriffLehrer@mdc-berlin.de

12. Dezember 2018 | Berlin

Maschinelles Lernen und KI – Welche aktuellen Möglichkeiten gibt es?

Kontakt: Dr. Luiza Bengtsson
Tel.: 030 94062513
E-Mail: LaborTriffLehrer@mdc-berlin.de

14. Februar 2019 | Oldenburg

Neurosensorik und Neurodegeneration »Neue Erkenntnisse von Fetten, Sinnen und dem Zelltod«

Kontakt: Prof. Dr. Anja Bräuer
Tel.: 0441 798 3995
E-Mail: silvia.ellinghaus@uni-oldenburg.de

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e. V.
Geschäftsstelle

Max Delbrück Centrum für
Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin

Tel.: +49 30 94063127

Fax: +49 30 94062813

E-Mail: v.heinemann@mdc-berlin.de

Für die Anmeldung zur jeweiligen Veranstaltung
wenden Sie sich bitte an den lokalen Kontakt.

Weiteres Informationsmaterial für Lehrer
finden Sie auf der Homepage der NWG:

> Kosmos Gehirn als Download

<http://nwg-info.de/sites/nwg-info.de/files/media/pdf/kosmos-gehirn.pdf>

> Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften

<http://nwg-info.de/aktivitaeten/lehrerfortbildung/links/glossar>

> Unterlagen zur Lehrerfortbildung

<http://nwg-info.de/aktivitaeten/lehrerfortbildung/links/skripte>

Das Internetportal zum Thema
Neurowissenschaften:

<http://www.dasGehirn.info>

Ein Projekt der Gemeinnützigen
Hertie-Stiftung,
der Neurowissenschaftlichen
Gesellschaft e.V.
in Zusammenarbeit
mit dem ZKM
Zentrum für Kunst und
Medientechnologie
Karlsruhe.

Corrigendum

Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G.M. Morris and Klaus G. Reymann

Corrigendum zu: Langzeitpotenzierung im Hippokampus: Entdeckung, Mechanismen und Funktion

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-3002>

Corrigendum to: Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G. M. Morris and Klaus G. Reymann. 2018. Langzeitpotenzierung im Hippokampus: Entdeckung, Mechanismen und Funktion *Neuroforum*. Volume 24, Issue 3, pages 163–185. (DOI <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0059>):

Die folgende historisch bedeutende Referenz fehlt in der originalen Referenzliste:

Bliss, T.V.P. and Gardner-Medwin, A.R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232, 357–374.

***Korrespondenzautoren: Tim V.P. Bliss**, The Frances Crick Institute, London, UK, tim.bliss@crick.ac.uk

***Graham L. Collingridge**, Department of Physiology, University of Toronto, Canada, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, Centre for Synaptic Plasticity, University of Bristol, UK, gcollingridge@gmail.com

***Richard G.M. Morris**, Centre for Discovery Brain Sciences, Edinburgh Neuroscience, University of Edinburgh, UK, R.G.M.Morris@ed.ac.uk

***Klaus G. Reymann**, Leibniz Institute for Neurobiology and Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany, klaus.reymann@t-online.de

Corrigendum

Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G.M. Morris and Klaus G. Reymann

Corrigendum to: Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-2002>

Corrigendum to: Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G. M. Morris and Klaus G. Reymann. 2018. Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function. *Neuroforum*. Volume 24, Issue 3, pages A103–A120. (DOI: <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A059>)

The following historically important reference is missing in the reference list of the original articles:

Bliss, T.V.P. and Gardner-Medwin, A.R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232, 357–374.

*Corresponding authors: **Tim V.P. Bliss**, The Frances Crick Institute, London, UK, tim.bliss@crick.ac.uk

***Graham L. Collingridge**, Department of Physiology, University of Toronto, Canada, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, Centre for Synaptic Plasticity, University of Bristol, UK, gcollingridge@gmail.com

***Richard G.M. Morris**, Centre for Discovery Brain Sciences, Edinburgh Neuroscience, University of Edinburgh, UK, R.G.M.Morris@ed.ac.uk

***Klaus G. Reymann**, Leibniz Institute for Neurobiology and Center for Behavioral Brain Sciences, Neuropharmacology, Magdeburg, Germany, klaus.reymann@t-online.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./E-Mail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel. _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds _____

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

Datum/Unterschrift _____

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

Datum/Unterschrift _____

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

13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student ja nein
(Bescheinigung anbei)

Ich bin weiblich männlich

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

Bankeinzugsermächtigung:

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

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

12th FENS Forum of Neuroscience

11-15 July 2020 | Glasgow, UK

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Hosted by The British Neuroscience Association (BNA)



Where European neuroscience
meets the world

SAVE THE DATE

Call for symposium and technical workshop proposals

25 March 2019 - 20 May 2019


The Programme Committee will establish the scientific programme for the FENS Forum 2020 on the basis of proposals from scientists from all over the world and all areas of neuroscience research. For instructions and guidelines for symposium and technical workshops proposals, please visit www.fens.org/2020.

FENS Federation of
European
Neuroscience
Societies

BNA British
Neuroscience
Association

www.fens.org/2020





Dr. Svenja Möllgaard,
Lab Managerin,
Beiersdorf

Jessica Schäfer,
Lab Managerin,
Beiersdorf

„academics vereint das Beste, was Wissenschaft
und Wirtschaft bieten: Jobs für alle, die für
die Forschung brennen und Lust haben, an der
Entwicklung neuer Produkte mitzuwirken.“

academics – wo sich Wissenschaft und Wirtschaft treffen!

Der führende Stellenmarkt und Karrierebegleiter aus der ZEIT-Verlagsgruppe bietet für alle, die Lust auf Wissenschaft und forschungsnahe Aufgaben haben, die größte Auswahl individuell passender Stellenangebote an Hochschulen, Forschungseinrichtungen und in Unternehmen. Ergänzend dazu: Beiträge zu Themen wie berufliche Weiterentwicklung, Bewerbung und Gehalt.

Jetzt registrieren und vom kostenfreien Job- und Beratungsangebot profitieren:
www.academics.de