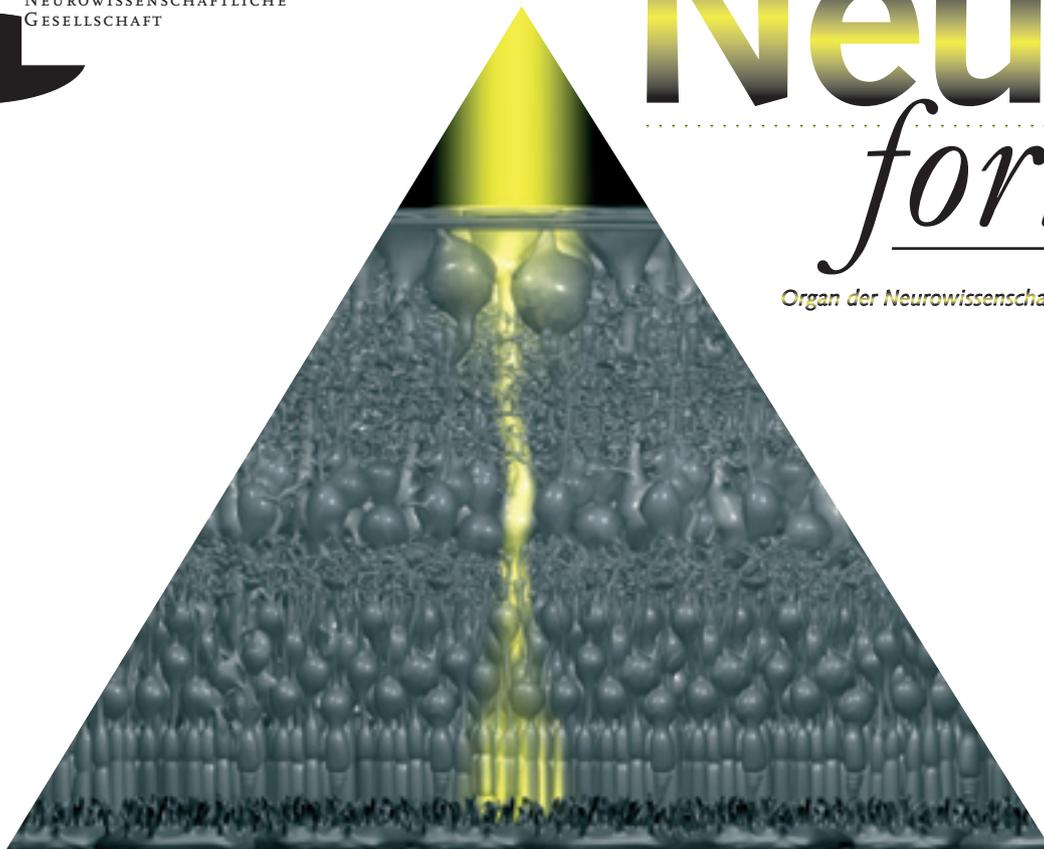


Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Optogenetische Analyse der Funktion neuronaler Netzwerke und der synaptischen Transmission in Caenorhabditis elegans

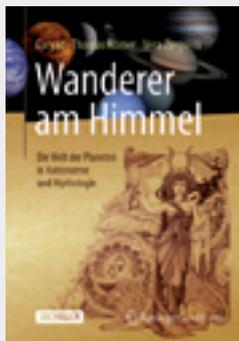
Die Taube (Columba livia) als Modellorganismus in der kognitiven Neurowissenschaft

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



Religion & Wissenschaft

Spektrum-Sachbücher zu Weihnachten



2014. 350 S. 400 Abb. in Farbe. Geb.
ISBN 978-3-642-55342-4
€ (D) 29,99 | € (A) 30,83 | *sFr 37,50

Vera Zingsem, Thomas Römer, Caryad
Wanderer am Himmel

Von der Venus über den ringgeschmückten Saturn und bis hinaus zu den Zwergplaneten jenseits der Neptunbahn begeben sich die Autoren auf eine spannende Reise durch unser Planetensystem. Jedem astronomischen Kapitel folgt ein Kapitel zu den Mythen der Göttergestalten, die den Himmelskörpern ihre Namen geben. Die Krönung des Buches sind nicht zuletzt die speziell für dieses Buch angefertigten Zeichnungen der beliebten Illustratorin Caryad. **Ein wundervoller Brückenschlag zwischen Astronomie und Mythologie**

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



2014. 130 S. Geb.
ISBN 978-3-642-55349-3
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 |
*sFr 31,50

Reiner Kümmel
Die vierte Dimension der Schöpfung

Ist Gott, wie ihn der christliche Glaube bekennt, vereinbar mit dem naturwissenschaftlichen Weltbild? Der Autor, Prof. der theoretischen Physik, setzt sich in seinem Buch unterhaltsam und tief-sinnig mit dieser Frage auseinander.



2014. 271 S. 110 Abb. Geb.
ISBN 978-3-642-55331-8
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 |
*sFr 31,50

I. Wunn, P. Urban, C. Klein
Götter – Gene – Genesis

Ist Gott in den Genen zu finden? Ist Religion göttlichen Ursprungs – oder doch ein natürliches, also biologisches Phänomen? Und wenn Religion in unserer Biologie angelegt ist, wie und warum ist sie entstanden? Dieses Buch liefert spannende Antworten!



2014. XXX, 143 S. 3 Abb.
Brosch
ISBN 978-3-642-37771-6
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |
*sFr 19,00

J. Anderson Thomson, Clare Aukofer
Warum wir (an Gott) glauben

Der Mensch ist Gottes Schöpfung? – Nein, sagen die Autoren: Der Mensch hat sich die Götter geschaffen! Sie liefern mit ihrem Buch eine kurze und präzise, leicht lesbare Einführung in die Wissenschaft der Religion.

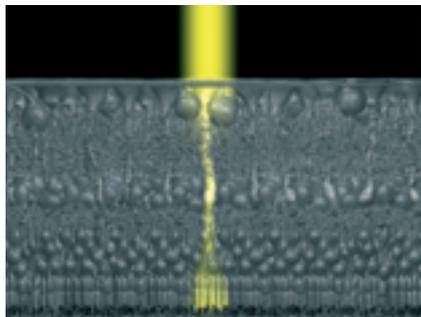


2014. XIII, 283 S. Brosch.
ISBN 978-3-642-41758-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
*sFr 25,00

Wolfgang Wickler
Die Biologie der Zehn Gebote und die Natur des Menschen

Können Biologen etwas dazu beitragen, die Grundlagen der zehn Gebote zu verstehen? Der Verhaltensforscher Wolfgang Wickler beleuchtet in seinem Buch theologische Fragen aus Sicht der Naturwissenschaften.

Einfach bestellen: SpringerDE-service@springer.com



Müllerzellen als Lichtleiter in der Wirbeltierretina - artist's view. (Siehe Artikel S. 296 ff. Jens Grosche, <http://www.effigos.de>)



**Vorstand der
Amtsperiode 2013/2015**

Präsident:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Vizepräsident:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn

Schatzmeister:

Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Sektionssprecher

Computational Neuroscience:

Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:

Prof. Dr. Gerd Kempermann, Dresden

Klinische Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Thomas F. Münte, Lübeck

Kognitive Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Molekulare Neurobiologie:

Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Neuropharmakologie und -toxikologie:

Prof. Dr. Michael Koch, Bremen

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg

Zelluläre Neurobiologie:

Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig

INHALT 277

HAUPTARTIKEL

Alexander Gottschalk 278

Optogenetische Analyse der Funktion neuronaler Netzwerke und der synaptischen Transmission in *Caenorhabditis elegans*

Onur Güntürkün, Maik C. Stüttgen und Martina Manns 287

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

Silke Agte, Mike Francke, Kristian Franze und Andreas Reichenbach 296

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

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

10 Jahre Nationales Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience 304

NACHRICHTEN AUS DER NWG

Vorstandswahlen der NWG 307

Tierversuche an Affen in der biomedizinischen Forschung 308

Aufruf zur Antragstellung im Schwerpunktprogramm „Hören“ und erste 309

Nachwuchsakademie „Neurosensorik“

Kognitive Kartographie: Die Neurophysiologen John O'Keefe, May-Britt Moser und 310

Edvard Moser erhalten den Nobel-Preis für Physiologie oder Medizin 2014

BÜCHER

Neurowissenschaften und Chirurgie: Über das Hirn des Chirurgen und sein Wachstum 311

AUSBLICK

312

IMPRESSUM

312

INDEX

313



► © Springer Verlag 2014

Optogenetische Analyse der Funktion neuronaler Netzwerke und der synaptischen Transmission in *Caenorhabditis elegans*

Alexander Gottschalk

Zusammenfassung

Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist aufgrund seiner Durchsichtigkeit sowie seines anatomisch sehr gut definierten Nervensystems aus 302 Neuronen, welche quantifizierbare Verhaltensweisen regulieren, ein ideales Modellsystem für die Entwicklung und Anwendung optogenetischer Methoden. Optogenetisch modifizierte Nervenzellen lassen sich akut durch Licht erregen oder hemmen und die Auswirkungen auf das Verhalten beobachten. Spezielle Beleuchtungssysteme erlauben die Manipulation mehrerer Nervenzellen an „Knotenpunkten“ der neuronalen Schaltkreise mit verschiedenen Lichtfarben, um somit unterschiedliche optogenetische Werkzeuge zu steuern. Zudem erlauben genetisch kodierte, optische Sensoren für neuronale Aktivität auch dann Rückschlüsse, wenn die optogenetische Intervention gar keine offensichtliche Verhaltensänderung hervorruft. Die Stimulation quantifizierbarer Verhaltensweisen erlaubt die Funktion von Genen zu analysieren, die in dem entsprechenden Neuron für Signalkodierung oder Verstärkung notwendig sind. Schließlich lässt sich auch die Funktion chemischer Synapsen sowie ihrer Proteine nach optogenetischer Stimulation durch elektrophysiologische oder elektronenmikroskopische Experimente analysieren.

Abstract

The transparent nematode *Caenorhabditis elegans* with its anatomically well-defined nervous system of 302 neurons that regulate quantifiable behaviors, is an ideal model system for the development and application of optogenetic methods. Optogenetically modified neurons can be acutely excited or inhibited by light, and the effects on a distinct behavior can be observed. Special lighting systems allow the manipulation of several nerve cells that act as „nodes“ of small neural circuits, with different colors of light, so as to control different optogenetic tools. In addition, genetically encoded optical sensors for neuronal activity allow drawing conclusions even when the optogenetic intervention causes no obvious behavioral change. The stimulation of quantifiable behaviors allows analyzing the function of genes that are necessary in the corresponding neuron for encoding or amplification of the primary signal. Finally, following optogenetic stimulation, also the function of chemical synapses and their proteins can be analyzed by electrophysiology or electron microscopy.

Keywords: Channelrhodopsin; Halorhodopsin; neural circuits; behavior; synaptic transmission

Caenorhabditis elegans ist ein beliebter Modellorganismus für die Neurobiologie (Bargmann und Kaplan 1998). Insbesondere zeichnet sich das Tier durch ein (scheinbar) einfaches Nervensystem von nur 302 Neuronen aus. Diese sind, basierend auf den fundamentalen Arbeiten von John White und Kollegen aus den 70er und 80er Jahren, in der Gesamtheit ihrer synaptischen Verbindungen (chemische wie elektrische Synap-

sen) exakt kartiert (White et al. 1986): So wurde durch serielle Elektronenmikroskopie das gesamte Nervensystem, Synapse für Synapse, in seinen anatomischen Verbindungen aufgeklärt. Da man bei *C. elegans* eine Eutelie (Zellkonstanz) in jedem Individuum findet und davon ausgegangen wird, dass die Synapsen genetisch determiniert und nicht durch Plastizität bzw. Erfahrung in ihrer Bildung bestimmt sind, geht man auch von einer

Konstanz der Synapsen von Individuum zu Individuum aus. Ein Beweis hierfür müsste allerdings erst noch geliefert werden, und zwar durch serielle Elektronenmikroskopie und *Connectomics* an mehreren Individuen; dies ist selbst mit modernen Methoden von *block-face imaging* und semi-automatischer Segmentierung ein enormer Aufwand. John White et al. haben insgesamt ca. 7000 Synapsen zwischen den 302 Nervenzellen und Muskelzellen kartieren können (White et al. 1986). In diesem neuronalen Netzwerk finden sich Elementarschaltkreise, die in analoger logischer Operationsweise auch im Nervensystem der höheren Tiere wiederzufinden sind (Chalasanani et al. 2007), nur dass sie dort 10.000-fach kopiert und parallelisiert vorliegen und nebeneinander her arbeiten, um komplexere Aufgaben zu erfüllen. Die meisten synaptischen Schlüsselproteine sind funktional zwischen Mensch und Fadenwurm hoch konserviert und wurden zumeist in *C. elegans* zum ersten Mal identifiziert (Brenner 1974; Miller et al. 1996). Das *C. elegans*-Nervensystem ist also nicht nur auf der Ebene der Proteine ein gutes Modell für höhere Nervensysteme, sondern auch auf der Ebene von Elementarschaltkreisen bzw. logischen Verschaltungsmodulen.

Einfaches Nervensystem, komplexe Verhaltensweisen

So einfach *C. elegans* als Tier erscheint, so vielfältig sind, bei näherer Analyse, die Verhaltensweisen, die dieses Tier hervorbringt (Sengupta und Samuel 2009). *C. elegans* vollführt verschiedene Arten von Bewegung sowie Navigation in zwei und drei Dimensionen und außerdem ein komplexes Paarungsverhalten (Barr und Garcia 2006). Der Nematode besitzt Sensoren für zahlreiche sensorische Modalitäten, etwa Temperatur, Chemorezeption, Geschmack, Sauerstoff und CO₂-Wahrnehmung, die Wahrnehmung von Licht und Magnetfeldern, bis hin zu verschiedenen Arten von Mechano- und Nozirezeption. Die meisten dieser sensorischen Modalitäten führen zu Taxis-, Flucht oder Navigationsverhaltensweisen, es kommt aber auch zu langfristigen Änderungen des Verhaltens und einem Alternieren von Verhaltensweisen (meist durch Neuromodulatoren reguliert). Das Tier zeigt verschiedene Arten von Ruheverhalten, die Charakteristika des Schlafes aufweisen (Nelson und Raizen 2013). Darüber hinaus finden sich in diesem Nervensystem Habituation sowie einfache Formen von (assoziativem) Lernen (Ardiel und Rankin 2010; Sasakura und Mori 2013). Einzelne Verhaltensweisen werden meist von wenigen

Neuronen reguliert, die kleine Schaltkreise bilden, d.h. die Kontrolle von Verhalten ist in den physiologischen Eigenschaften und in der synaptischen Verschaltung der 302 Nervenzellen festgelegt.

Die Kultivierung von *C. elegans* im Labor ist sehr einfach, das Genom ist sequenziert, genetische und transgene Methoden lassen sich vielfältig anwenden, oft mit vergleichsweise geringem Aufwand. Zudem ist das Tier transparent und somit für optogenetische Methoden wie kein anderer Modellorganismus prädestiniert (Xu und Kim 2011). Daher lässt sich die Funktion von einzelnen Neuronen oder von kleinen Nervenschaltkreisen sehr genau mit dem entsprechenden Verhalten korrelieren. Verhalten lässt sich durch *Tracking* und Videomikroskopie (Husson et al. 2012) sowie entsprechende Analyseprogramme meist sehr exakt quantifizieren (Yemini et al. 2013). Ausgeklügelte Analysealgorithmen erlauben eine Erfassung des Verhaltens in einfachen und komplexen Parametern (Stephens et al. 2008; Stephens et al. 2011a; Stephens et al. 2011b) oder z.B. durch Hauptkomponentenanalyse (*principal components analysis* – PCA) (Geng et al. 2003; Schrodell et al. 2013). Bei bestimmten Mutationen oder wenn einzelne Neurone entweder optogenetisch ruhig gestellt, oder durch Laserbeschuss ablatiert wurden, ergeben sich oft charakteristische Veränderung bestimmter Verhaltensparameter, die exakt vermessen werden können. Somit können gleichsam „zelluläre Epistaseanalysen“ durchgeführt werden: Welches Neuron interagiert funktionell in einer bestimmten Hierarchie mit anderen im gleichen, durch

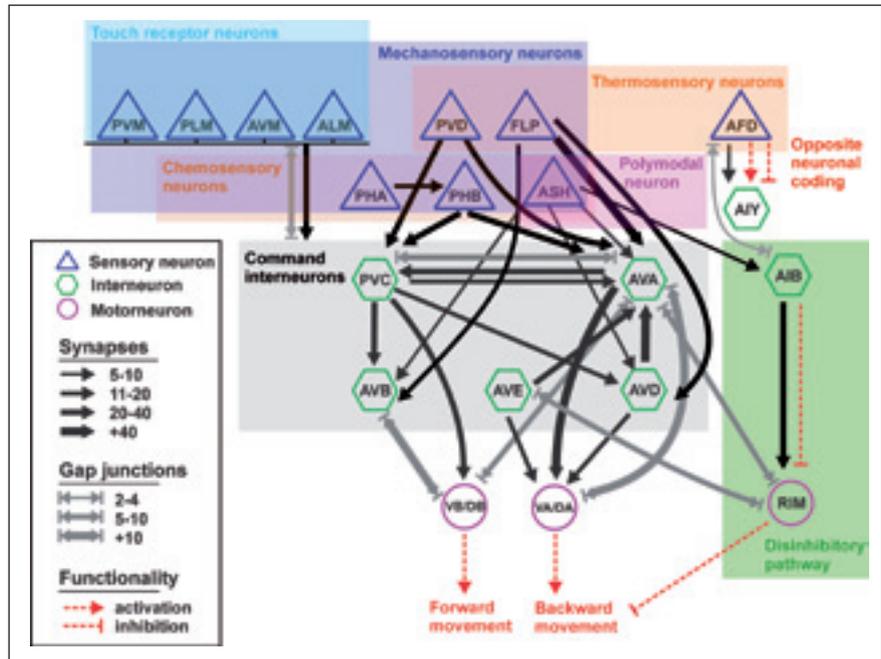


Abb. 1: Organisation und synaptische Verschaltung von sensorischen Neuronen, prä-motor (Kommando-) Interneuronen und Motoneuronen im Nervensystem von *C. elegans*. Im oberen Teil sind verschiedene sensorische Nervenzellen (mechanosensorische, thermosensorische, chemosensorische und polymodale) gezeigt, sowie deren Hauptverbindungen zu Neuronen des Motornervensystems. In der Mitte (grau unterlegt) finden sich die sogenannten Kommando-Interneuronen, die als prä-motor Interneurone für Vorwärts- oder Rückwärtsbewegung fungieren. Diese integrieren eingehende Signale von sensorischen Zellen, sodass eine der Umweltsituation angemessene Bewegungsantwort hervorgerufen wird. Die Kommando-Interneurone aktivieren dann Motoneurone (unten gezeigt) für die Vorwärts- bzw. die Rückwärtsbewegung (VB/DB bzw. VA/DA Neuronenklassen). Chemische sowie elektrische Synapsen, wie sie aus der elektronenmikroskopischen Rekonstruktion des *C. elegans*-Nervensystems hervorgehen (White et al. 1986), sind durch Pfeile angedeutet; die Dicke der Pfeile symbolisiert die Anzahl der jeweils vorhandenen Synapsen. Aus Husson et al. (2013).

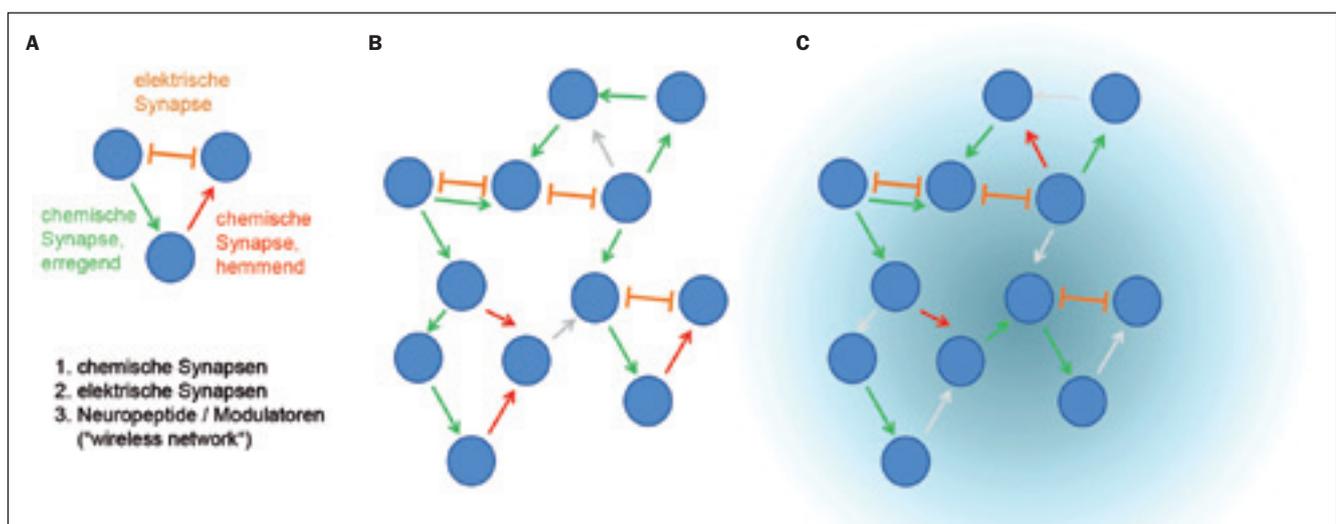


Abb. 2: Drei Arten von Netzwerken im Nervensystem von *C. elegans*. A) Anatomisch nachweisbare Verschaltungen erfolgen an inhibitorischen oder exzitatorischen chemischen Synapsen, sowie an elektrischen Synapsen (*gap junctions*). B, C) Diesem anatomischen Netzwerk ist ein weiteres Netzwerk aus Neuromodulatoren und Neuropeptiden überlagert (die blaue Wolke symbolisiert den endokrinen wirkenden Neuromodulator), wodurch sich anatomische Verschaltungen in anderer Funktionalität koppeln lassen.

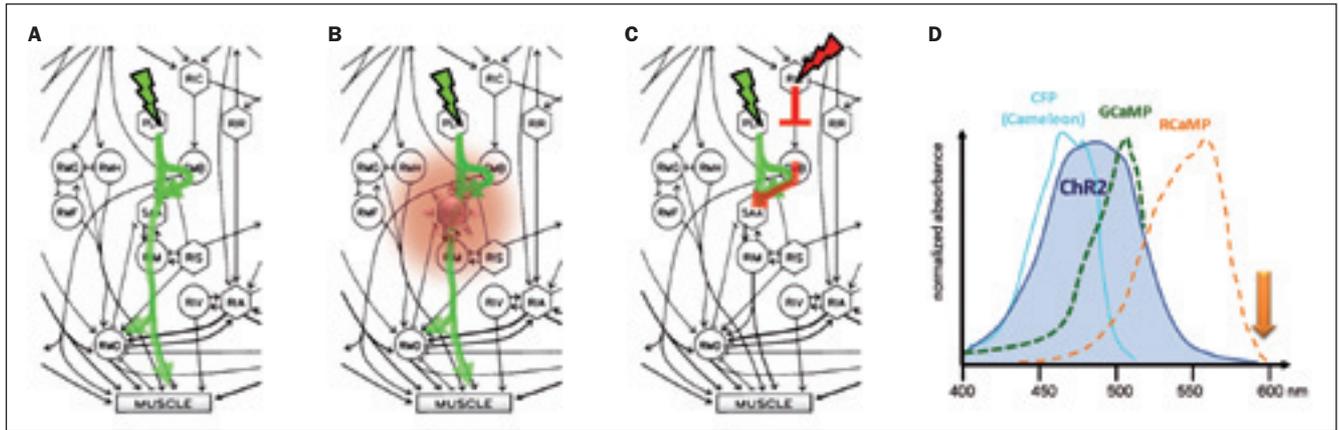


Abb. 3: Optogenetische Aktuatoren, Inhibitoren, und Sensoren erlauben neuronale Netzwerkanalyse im anatomisch definierten Nervensystem von *C. elegans*. A) ChR2 erlaubt die Stimulation eines Neurons (grüner Lichtblitz), Aktivität läuft durch das Netzwerk (fiktive Darstellung in A-C) bis zum muskulären System und erzeugt dort ein makroskopisch sichtbares Verhalten. B) Tritt kein Verhalten auf, lässt sich Netzwerkaktivität durch einen optisch kompatiblen (D) genetisch kodierten Sensor für neuronale Aktivität (rotes Sonnensymbol; hier, RCaMP; Akerboom et al. 2013) nachweisen. C) Optogenetisch induzierte Inhibition (roter Lichtblitz) kann den Fluss von optogenetisch induzierter Aktivität unterbinden, das Verhalten bleibt aus. D) Absorptionsspektren von ChR2 und verschiedenen Fluoreszenzreportern, die in genetisch kodierten Ca²⁺-Sensoren verwendet werden. Nur RCaMP weist ein Spektrum auf, das eine Sensorexzitiation erlaubt, die nicht gleichzeitig ChR2 aktiviert; somit können Aktuator und Sensor voneinander unabhängig mit Licht adressiert werden.

anatomische Konnektivität festgelegten Schaltkreis (Abbildung 1)? Oft zeigt sich zudem, dass Neuronen in dem kleinen *C. elegans*-Nervensystem „multitaskingfähig“ sind und trotz ihrer einfachen Anatomie mehrere Funktionen erfüllen. Seit Kurzem kann die Gesamtheit des Nervensystems durch Ca²⁺-Imaging erfasst werden, zunächst noch im immobilisierten Tier (Schrodel et al. 2013), jedoch deutet sich diese Möglichkeit auch für frei bewegliche Tiere an (Prevedel et al. 2014).

Drei Arten von Netzwerken im *C. elegans*-Nervensystem

Zusätzlich zu dem strukturell festgelegten Netzwerk aus chemischen und elektrischen Synapsen kommt noch ein drittes „drahtloses“ Netzwerk neuronaler Konnektivität hinzu (Bargmann 2012). Dieses wird durch Neuropeptide und Neuromodulatoren getragen, die parakrin oder endokrin wirken können. Dieses dritte Netzwerk erlaubt dem *C. elegans*-Nervensystem eine viel höhere

Komplexität zu erreichen, als man anhand der 7000 Synapsen erwarten würde: Strukturell vorhandene Synapsen können somit in ganz unterschiedliche funktionale Netzwerke eingebunden werden, je nachdem, ob sie durch einen Neuromodulator in ihrer Transmission verändert, oder gar an- oder abgeschaltet werden (Abbildung 2). So findet sich z.B. trotz gleicher Anatomie bei Hermaphroditen und Männchen in bestimmten Bereichen des Nervensystems eine hermaphroditische Variante der Netzwerkfunktionalität, die sich durch bestimmte Mutationen oder molekularbiologische Manipulationen jedoch maskulinisieren lässt. Tiere verhalten sich dann, trotz hermaphroditischer Anatomie (und Neuronenzahl – Männchen besitzen für das komplexe Paarungsprogramm 81 Nervenzellen mehr als die Hermaphroditen), wie Männchen und umgekehrt (Fagan und Portman 2014). Diese Netzwerkfunktionalität wird einerseits durch das unterschiedliche Geschlecht, andererseits durch Neuropeptide reguliert und verändert (Jang et al. 2012).

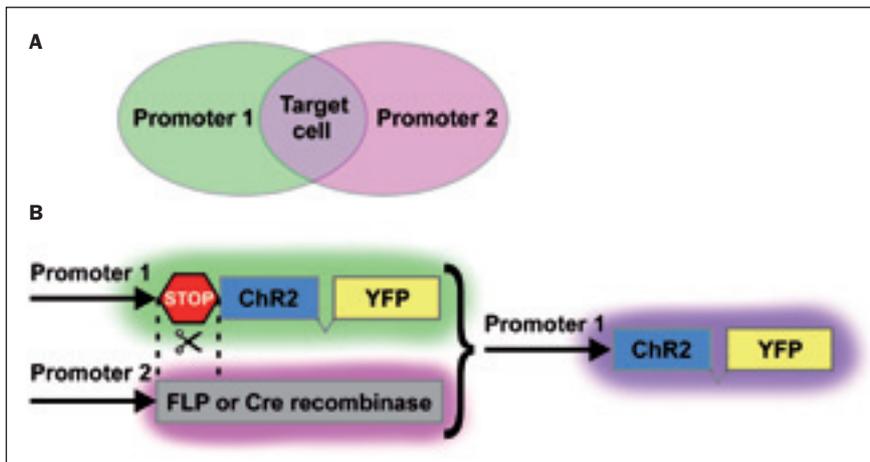


Abb. 4: Zellspezifische Expression von optogenetischen Werkzeugen in einzelnen Neuronen mithilfe von Rekombinasen und zwei Promotoren. A) Promotor 1 und 2 haben breite Expressionsdomänen, überlappen aber nur in dem gewünschten Neuron. B) ChR2 wird unter dem einen Promotor exprimiert, aber erst wenn eine Rekombinase (z.B. FLP oder CreRekombinase), deren Expression von dem zweiten Promotor kontrolliert wird, eine transkriptionale Stopp-Kassette aus dem ChR2-Konstrukt entfernt. Expression ergibt sich daher nur in der Schnittmenge der beiden Expressionsdomänen.

Neuropeptide und Neuromodulatoren

Um das Neuropeptidnetzwerk zu verstehen, ist mehr Information notwendig, als das anatomische Verschaltungsdiagramm bereitstellt. Neuropeptide können an Synapsen verwendet werden und lokal wirken, sie können aber auch unspezifisch in das Pseudocoelom abgegeben werden und dann Neuronen im gesamten Tier erreichen und modifizieren. Daher muss man für ein Verständnis

von Neuropeptidsignalen sowohl die Zellen kennen, die das Neuropeptid freisetzen, als auch den oder die Neuropeptidrezeptoren (und ihren Expressionsort) identifizieren, die die Neuropeptide spezifisch binden (Husson et al. 2007). Hinzu kommt, dass Neuropeptidvorläuferproteine meist mehrere ähnliche Neuropeptide erzeugen, diese aber unterschiedliche Funktionalität haben können. Peptid-Rezeptor-Wechselwirkungen lassen sich z.B. in zell-basierten Assays nachweisen, in denen ein Rezeptor mit einem „promiskuitiven“ $G\alpha$ -Protein koexprimiert wird, was dann einen Aequorin-basierten Ca^{2+} -Imaging Assay als Ausleseparameter erlaubt (Mertens et al. 2006).

Ob ein bestimmtes Neuropeptid auch wirklich *in vivo* verwendet wird, lässt sich durch Massenspektrometrie nachweisen (Husson et al. 2010). *In vivo* kann man, sofern bekannt ist, welches Neuron das Neuropeptid erzeugt (z.B. durch einzelzell-spezifisches mRNA Profiling; von Stetina et al. 2007), das Neuropeptidgen ausschalten, z.B. durch zellspezifische RNA-Interferenz, durch Gendelektion oder durch gezielten Gen-Knockout, z.B. mit dem CRISPR/Cas9-System. Anschließend lässt sich un-

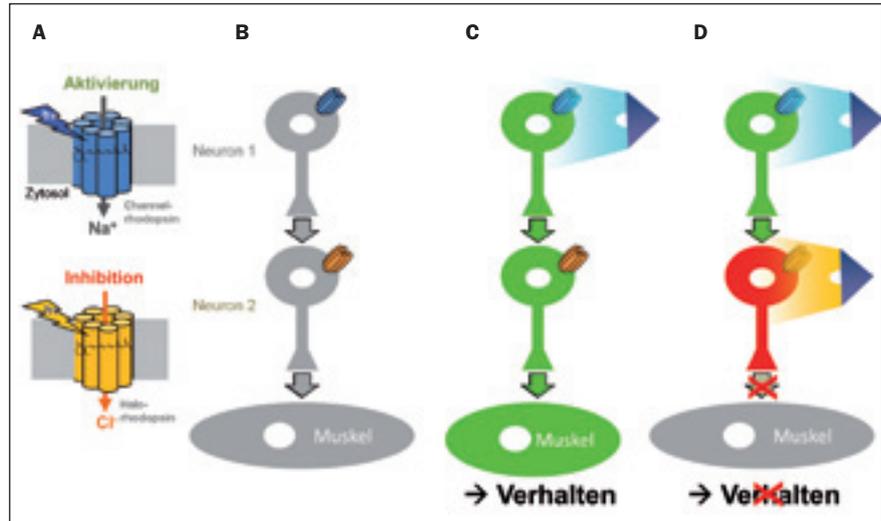


Abb. 5: Optogenetische Werkzeuge erlauben eine kausale Korrelation der Aktivität einzelner Neurone mit bestimmten Verhaltensweisen. A) Channelrhodopsin-2 (ChR2) ist ein durch blaues Licht aktivierter Kationenkanal, Halorhodopsin (NpHR) eine durch gelbes Licht angetriebene Chloridpumpe. Beide Proteine benötigen das Chromophor all-trans Retinal. B) Einfache lineare Abfolge von zwei exzitatorischen Neuronen, Neuron 1 exprimiert ChR2, Neuron 2 exprimiert NpHR. C) Photoaktivierung von Neuron 1 führt zur Aktivierung von Neuron 2 und dem stromabliegenden Muskel, was zu einem makroskopischen Verhalten führt. D) Gleichzeitige Photoinhibition von Neuron 2 unterbricht die Signalkette, es kommt nicht zur Ausbildung des Verhaltens.

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

Our Selection Speaks Volumes

- Scissors
- Retractors
- Magnifiers
- Probes & Hooks
- Bone Instruments
- Animal Identification
- Hemostats
- Forceps
- Surgical & Laboratory Equipment
- Feeding Needles
- Spatulae & Spoons
- Wound Closure
- Surgical Plates
- Instrument Care & Sterilization
- Rongeurs
- Scalpels & Knives
- Clamps
- Pins & Holders
- Needles & Needle Holders
- Student Quality Instruments & Much More

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

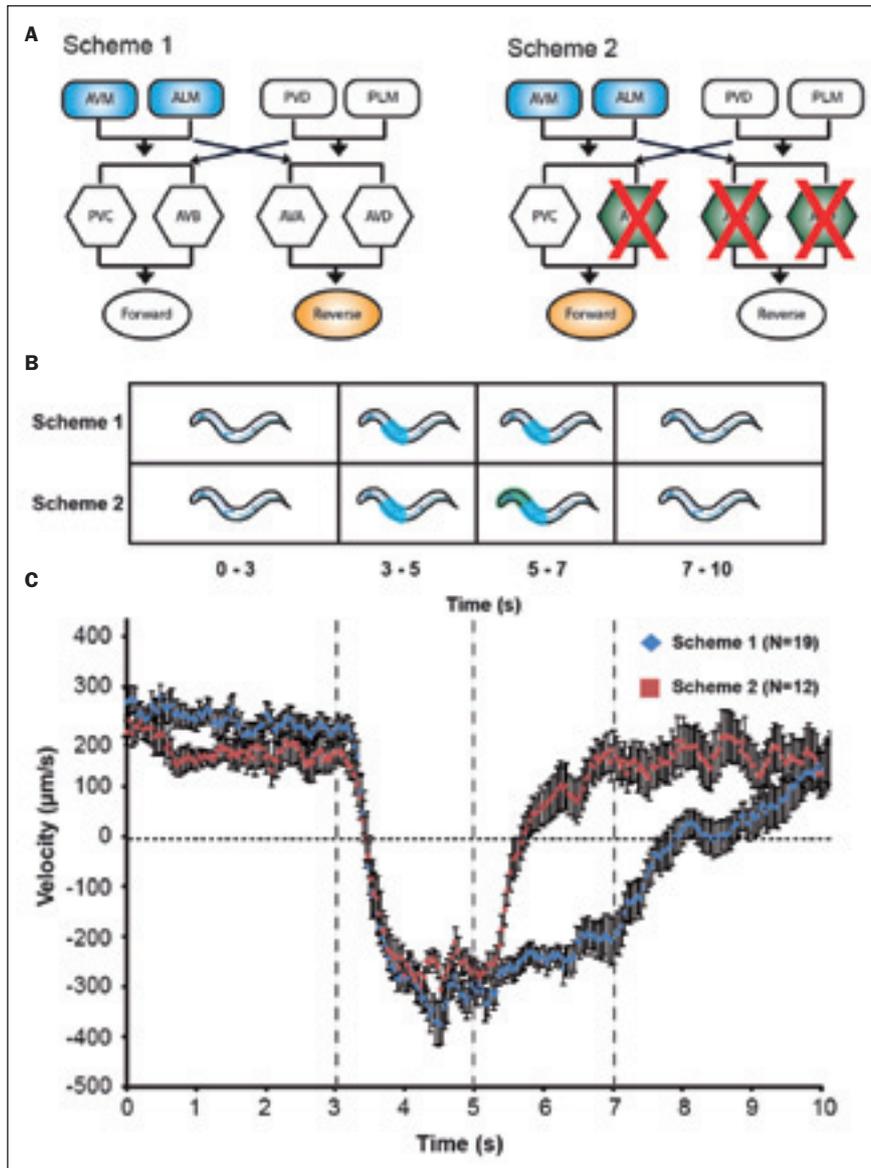


Abb. 6: Selektive Beleuchtung von Körpersegmenten in frei beweglichen Tieren, zur lokalisierten Stimulation einzelner Neurone mit optogenetischen Werkzeugen. **A)** Schematische Repräsentation des Netzwerkes aus mechanosensorischen Neuronen und Kommando-Interneuronen (vgl. Abb. 1). **Schema 1:** Expression und Aktivierung von ChR2 (blau) in anterioren Mechanorezeptorneuronen, die eine Rückwärtsbewegung auslösen. **Schema 2:** Gleichzeitige Inhibition von 3 der 4 Kommando-Interneurone (grün) durch Expression und Aktivierung der Protonenpumpe Mac. **B)** Beleuchtungsmuster schematisch anhand der Körpersilhouette. Diese Muster werden durch einen Videoprojektor erzeugt, der ein segmentiertes Livebild des Tiers, in den entsprechenden Farben durch das Mikroskop auf das Tier zurückprojiziert. **C)** Analyse der mittleren Bewegungsgeschwindigkeiten von Tieren in Abhängigkeit der blauen (Sekunde 3-7) und grünen Beleuchtung (Sekunde 5-7). Während die alleinige blaue Beleuchtung eine lang anhaltende Rückwärtsbewegung hervorruft (negative Geschwindigkeit), unterbindet die grüne Beleuchtung die Rückwärtsbewegung und kehrt sie in eine Vorwärtsbewegung um (positive Geschwindigkeit). Abbildung von Jeffrey Stirman zur Verfügung gestellt (Stirman et al. 2011).

tersuchen, ob der Verlust des Neuropeptids zu Verhaltensdefekten oder Änderungen des Verhaltens führt. Ist dies der Fall, kann man den vermuteten Wirkort des

Neuropeptids dadurch identifizieren, dass man das Expressionsmuster des Neuropeptidrezeptors charakterisiert. Die Rolle des jeweiligen Neurons oder Zelltyps lässt sich

dann wiederum durch zellspezifische RNAi des Rezeptors untersuchen. Bei 119 derzeit identifizierten Neuropeptid-Genen, die für >250 Neuropeptide kodieren, und 122 bekannten oder vermuteten Neuropeptid GPCRs ist dieser Abgleich von Peptid und Rezeptor jedoch ein beliebig schwieriger bzw. zeitaufwändiger Vorgang (Frooninckx et al. 2012). Die Charakterisierung der Phänotypen von Neuropeptid- oder Rezeptor-Mutationen kann erschwert sein, wenn diese sehr subtil sind, oder der richtige Kontext für deren Nachweis erst gefunden werden muss.

Optogenetische Werkzeuge und Methoden in *C. elegans*

Abhilfe kann hier z.T. die Optogenetik schaffen. Das erste Tier, in dem optogenetische Methoden basierend auf mikrobiellen Rhodopsinen getestet wurden, war *C. elegans*. Hier konnte erstmals mit Channelrhodopsin-2 (ChR2) koordiniertes Verhalten ausgelöst werden (Nagel et al. 2005), kurz darauf wurde auch die Verwendung von Halorhodopsin (NpHR) als inhibitorisches Rhodopsin in *C. elegans* gezeigt (Zhang et al. 2007). Seit diesen frühen Experimenten wurden eine ganze Reihe von optogenetischen Werkzeugen in *C. elegans* etabliert. Dazu gehören diverse Varianten von ChR2, welche unterschiedliche und für spezifische Anwendungen sehr nützliche Eigenschaften haben (Liu et al. 2009; Schultheis et al. 2011; Watanabe et al. 2011; Erbguth et al. 2012). Es wurden potente inhibitorische Rhodopsine etabliert, die als auswärts gerichtete Protonenpumpen agieren (Husson et al. 2012). Auch licht-induzierte Enzyme wie Adenylatzyklen werden verwendet (Weissenberger et al. 2011; Flavell et al. 2013), und licht-induzierte Protein-Protein-Interaktionen konnten realisiert werden (Ohno et al. 2014). GPCR-Signaltransduktion lässt sich mit Rhodopsinen aus Vertebraten (bovines iso-Rhodopsin, das an $G_{\alpha_{i/o}}$ koppelt und humanes Melanopsin, das an G_{α_q} koppelt) durch Licht induzieren; diese Systeme sind bislang jedoch nur unzureichend charakterisiert (Cao et al. 2012). Zuletzt wurden auch optogenetische Aktuatoren mit genetisch kodierten Sensoren für Ca^{2+} kombiniert, welche spektral kompatibel sind und eine unabhängige und simultane Verwendung der beiden Werkzeuge je nach verwendeter Lichtwellenlänge erlauben (Abbildung 3; Akerboom et al. 2013). Dies erlaubt zum Beispiel einfache Signalweitergabe an anatomisch definierten Synapsen, sowie deren „Vorzeichen“ (exzitatorisch oder inhibitorisch) zu verifizieren, indem eine

Zelle (z.B. ein nozizeptives Neuron) per ChR2 stimuliert wird und in einer von diesem Neuron innervierten Zelle der Ca^{2+} -Sensor (RCaMP) beobachtet wird (Husson et al. 2012).

Spezifische optogenetische Manipulation einzelner Nervenzellen im frei beweglichen Tier

Um optogenetische Werkzeuge zu ihrem vollen Potenzial einsetzen zu können müssen diese in die relevanten Neuronen eingebracht werden. Dies gelingt z.T. mit Einzelzellgenauigkeit durch spezifische Promotoren oder kombinatorische / konditionale Expression unter Verwendung zweier Promotoren mit entsprechend geringer Schnittmenge ihrer Expressionsdomänen und mit Rekombinasen (Abbildung 4), (Macosko et al. 2009; Schmitt et al. 2012).

Alternativ wurden Mikroskopsysteme entwickelt, die auch im sich frei bewegenden Tier eine spezifische Beleuchtung ausgewählter Körperregionen mit verschiedenen Lichtwellenlängen zulassen, sodass

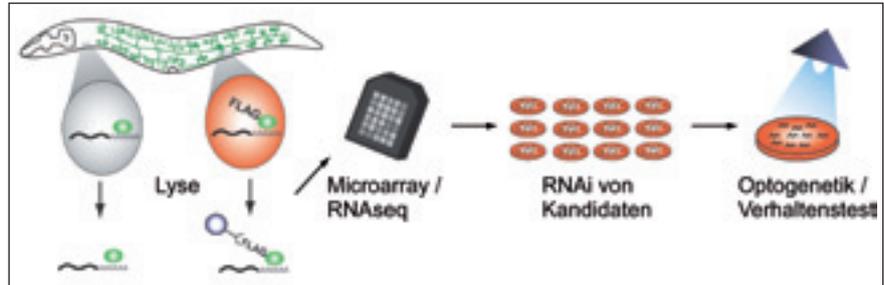


Abb. 7: Zellspezifisches mRNA-Profilierung des Nozizeptorneurons PVD, mit optogenetischer Analyse von PVD-Defekten nach *knockdown* der Kandidatengene. mRNAs aus PVD können spezifisch durch *pulldown* eines spezifisch in PVD exprimierten, FLAG-tag markierten polyA bindenden Proteins (grün) isoliert werden. Als Vergleich werden mRNAs aus anderen Geweben isoliert und beide per Microarray oder RNAseq analysiert und ermittelt, welche mRNAs im Vergleich zur Kontrolle signifikant in PVD angereichert sind. Diese Gene können durch RNAi transient in ihrer Expression unterdrückt werden, die resultierenden Tiere werden in einem optogenetischen Assay analysiert, um Defekte in PVD zu ermitteln. Positive Kandidaten werden dann weiter untersucht und z.B. spezifisch nur in PVD eliminiert. Aus Husson et al. (2012).

nur die gewünschten genetisch veränderten Neuronen photoaktiviert oder inhibiert werden (Leifer et al. 2011; Stirman et al. 2011; Stirman et al. 2012). Dies lässt eine funktionelle Sondierung unterschiedlicher

Knoten eines neuronalen Netzwerks zu (Abbildung 5).

So kann man einfache Experimente zur Funktion einzelner Neuronen durchführen, insbesondere ist dies für sensorische



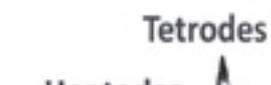
Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Tetrodes



Heptodes



Microdrive Systems

Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

Power Supplies

Computer Control

Complete Solutions!

Virtual Physiology Lab Software

NEW!



software tool for physiological & pharmacological experiments in virtual laboratories

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

www.ThomasRECORDING.com






Neuronen oder Prämotor-Interneuronen möglich, welche die ‚Basismaschinerie‘ des Lokomotionsnervensystems indirekt oder direkt aktivieren und somit koordiniertes Verhalten auslösen können. Hier können auch *circuit breaker* Experimente durchgeführt werden (Abbildung 5): Ein sensorisches Neuron, z.B. ein Mechanosensor oder ein Nozizeptor werden über ChR2 mit blauem Licht stimuliert, was eine schnelle Rückwärtsbewegung (Fluchtreflex) auslöst. Das sensorische Signal kann jedoch auf der Ebene der Prämotor-Interneuronen blockiert werden, indem in diesen Zellen eine photoaktivierte Protonenpumpe (Mac oder Arch3) exprimiert und durch grünes Licht aktiviert wird. Die Hyperpolarisation der Interneuronen verhindert die Aktivierung der Motorneuronen, sodass die Fluchreaktion ausbleibt (Abbildung 5, 6; Stirman et al. 2011; Husson et al. 2012).

Neueste Entwicklungen erlauben die Kombination von optogenetischer Manipu-

lation mit Ca^{2+} -imaging in frei beweglichen Tieren (Shipley et al. 2014). Ein anderer sehr interessanter Ansatz verwendet Algorithmen zur Interpretation des Tierverhaltens, die bestimmte Aspekte der Bewegung in Echtzeit auslesen können, z.B. Bewegung der Kopfspitze relativ zu einem im Kulturmedium erzeugten Gradienten aus Kochsalz. In geringen Konzentrationen stellt dies einen attraktiven Stimulus dar. Dies kann nun dazu genutzt werden, durch optogenetische Stimulation der salz-sensorischen Neuronen einen ‚virtuellen‘ Salzgradienten zu generieren; die Intensität des Lichtstimulus fluktuiert dabei entsprechend der Kopfbewegungen, die das Tier ausführt, so wie sich die Aktivität des Neurons in einem echten Salzgradienten ändern würde. Diese antizipierte Aktivität wurde hier aus vorher gewonnenen Ca^{2+} -imaging Daten abgeleitet (Kocabas et al. 2012). In Zukunft könnte solch ein System mit *live-Imaging* kombiniert werden (siehe Ausblick).

Optogenetische Analyse von Schmerzrezeptorgenen

Optogenetische Methoden können nicht nur dazu verwendet werden, Nervenschaltkreise in ihrer Funktion aufzuklären, sondern auch den Einfluss einzelner Gene auf die neuronale Kontrolle von Verhalten zu verstehen. Als Beispiel kann die Untersuchung von Genen dienen, die in einem polymodalen Nozizeptor-Neuron, PVD, für die intrazelluläre Reizverarbeitung und Weiterleitung verantwortlich sind (Husson et al. 2012; Smith et al. 2013; Cohen et al. 2014). Optogenetische Stimulation dieser Neuronen führt zu einem Fluchtreflex, dessen „Kinetik“ sowie Ausprägung (Andauern der Fluchbewegung, Promptheit der Fluchtantwort) durch Videoanalyse vermessen werden kann. Da der optogenetische Stimulus die endogene Signalzeugung (primäre Depolarisation) umgeht, kann hier untersucht werden, wie sich z.B.

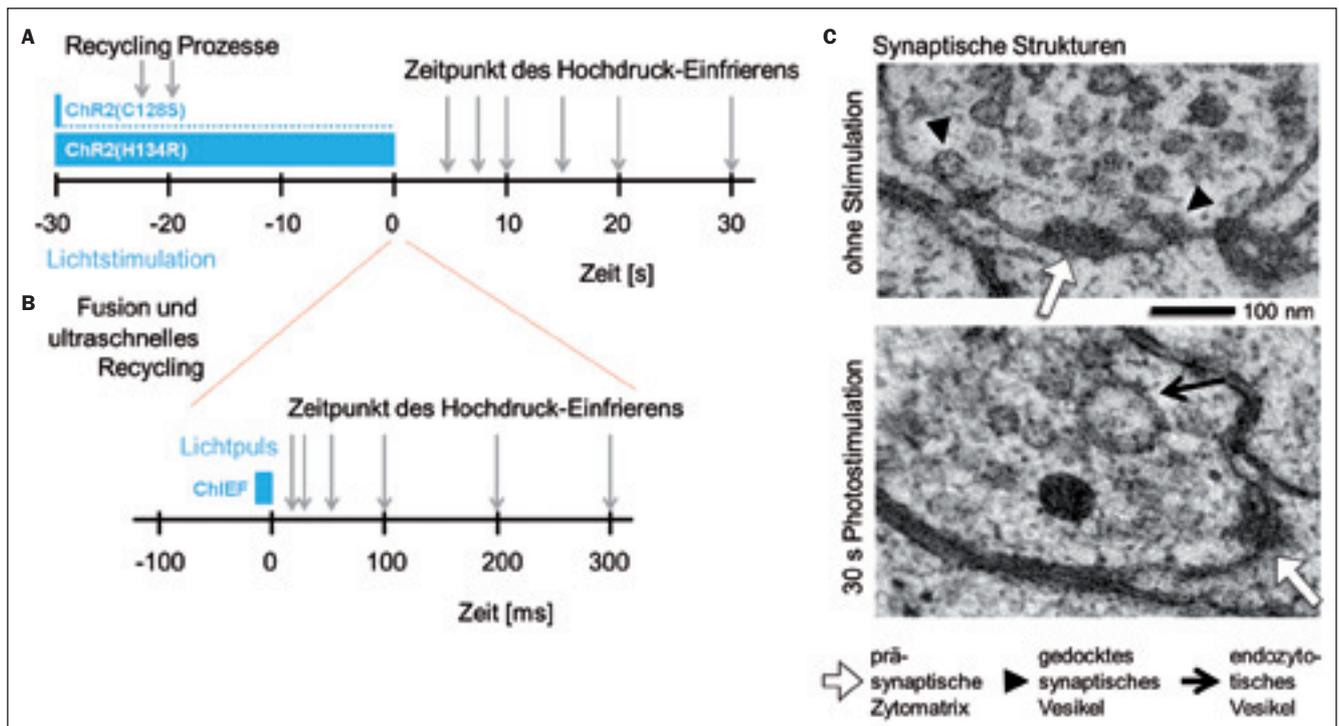


Abb. 8: *Flash and Freeze* Elektronenmikroskopie zur zeitaufgelösten Analyse der synaptischen Ultrastruktur nach optogenetischer Stimulation. **A)** Schema des Experiments für langsame, durch extreme Aktivität hervorgerufene Prozesse. Tiere, die ChR2 in cholinergen Neuronen exprimieren, werden für 30 s photostimuliert. Zu definierten Zeitpunkten nach Ende des Lichtstimulus (blauer Balken) werden die Tiere durch Hochdruckgefrieren in < 10 ms ultratiefgefroren und synaptische Strukturen fixiert. Diese werden in Folge durch Gefriersubstitution präpariert, mit Schwermetallionen angefärbt und in Dünnschnitten per Elektronenmikroskopie analysiert. Wird eine langsame Variante von ChR2 benutzt (die Mutation C128S führt zu einer anhaltenden Öffnung des Kanals bei kurzer Photostimulation; Schultheis et al. (2011)), so kann man die Tiere auch während der Stimulation der Zellen einfrieren. **B)** Experiment für die Analyse ultraschneller Vorgänge. Eine Variante von ChR2, ChIEF wird verwendet, welche sehr schnell schließt und somit eine sehr akzentuierte Depolarisation erlaubt. Das Experiment findet in einem Hochdruckgefrierer statt, bei dem Licht in die Gefrierkammer geleitet werden kann, sodass die Tiere bereits 20 ms nach dem Lichtstimulus fixiert werden können. **C)** Dünnschnitt (40 nm) Transmissionselektronenmikroskopie von cholinergen Synapsen. Oben: unstimuliert, unten nach 30 s Photostimulation. An die Plasmamembran gedockte synaptische Vesikel sind depletiert, und es haben sich große endozytotische Vesikel („100 nm Vesikel“) ausgebildet. Die Aufnahmen wurden von Szi-chieh Yu zur Verfügung gestellt.



die Mutation bestimmter Ionenkanäle auf die Erregbarkeit, Reizweiterleitung und Amplifikation des elektrischen Signals sowie auf den synaptischen Transmitterausstoß auswirkt. So könnten Gene identifiziert werden, die beim Menschen für chronischen Schmerz, Hyperalgesie oder das Entstehen von Allodynie verantwortlich sein könnten. Gene, die in dem PVD-Neuron exprimiert sind, konnten durch mRNA-Profilung identifiziert werden (Abbildung 7). RNAi von mehreren dieser Gene erzeugt klare Defekte in dem optogenetisch hervorgerufenen Verhalten: Für einen *acid-sensing ion channel* (ASIC-1) deuten diese auf Funktionen in der synaptischen Transmission durch PVD hin, und für einen TRPM-Kanal (GTL-1) lassen sie eine Funktion in der Erregbarkeit oder Verstärkung der primären Depolarisation der Zelle ableiten (Husson et al. 2012).

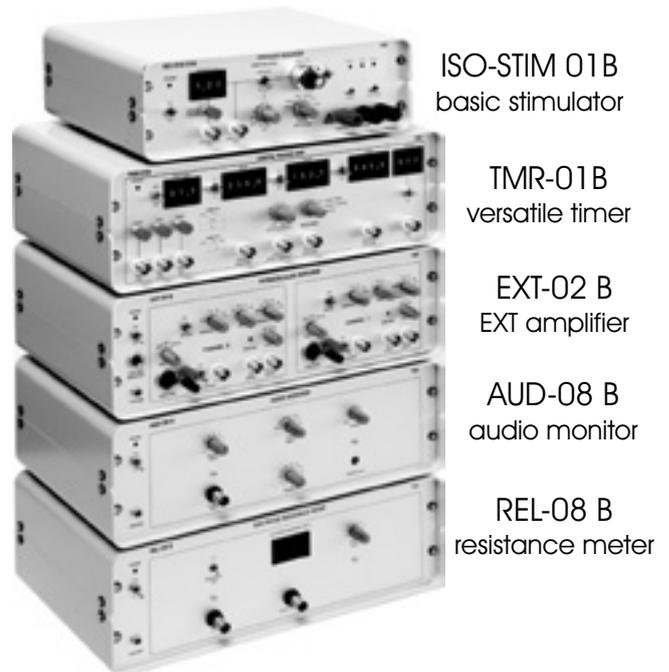
Optogenetische Analyse von synaptischer Transmission durch Quantifizierung von erzeugtem Verhalten, Elektrophysiologie und Elektronenmikroskopie

Neuronale Schaltkreise basieren zu einem großen Teil auf der chemischen synaptischen Transmission. Mechanismen der synaptischen Transmission können in *C. elegans* ebenfalls durch optogenetische Methoden untersucht werden (Optogenetic Investigation of Neurotransmission – OptIoN; Liewald et al. (2008)). Da *C. elegans*-Neuronen in der Regel graduierte Potenziale erzeugen und keine Aktionspotenziale, korreliert die Stärke der licht-induzierten Depolarisation weitgehend linear mit der Menge an ausgeschüttetem Neurotransmitter (Liu et al. 2009; Schulteis et al. 2011). Postsynaptische Effekte lassen sich anhand des ausgelösten Verhaltens quantifizieren (z.B. führt eine Depolarisation der cholinergen Neuronen zu einer starken Kontraktion des gesamten Tiers), oder auch durch elektrophysiologische Messung der postsynaptisch induzierten Ströme (Liewald et al. 2008; Liu et al. 2009). Somit können die Effekte von Mutationen im synaptischen Apparat in ihren Effekten auf die Freisetzung, aber auch auf das Recycling von Neurotransmitter(vesikeln) quantifiziert werden. Zuletzt lässt sich Neurotransmission auch per Elektronenmikroskopie untersuchen, welche Veränderungen der synaptischen Ultrastruktur abbilden kann, wie sie durch synaptische Aktivität hervorgerufen werden, z.B. die Fusion von synaptischen Vesikeln, Endozytose, Bildung von Endosomen, sowie die Bildung neuer synaptischer Vesikel (Kittlmann et al. 2013; Watanabe et al. 2013). Diese Vorgänge lassen sich nur schwer im elektronenmikroskopischen Präparat auffinden, jedoch können mithilfe optogenetischer Stimulation strukturelle Änderungen präzise angeregt und damit „angereichert“, sowie das Gewebe durch Hochdruckgefrieren ultraschnell fixiert werden (Abbildung 8). Außerdem lassen sich diese Vorgänge in einem gewissen Maße auch zeitaufgelöst analysieren, je nach dem zeitlichen Abstand von Lichtstimulus und Einfrieren (wenige Millisekunden bis mehrere Sekunden). Diese Methoden führten zum einen zur Aufdeckung einer vormals unbekannt, ultraschnellen Form der Endozytose (Watanabe et al. 2013), zum anderen konnten sehr lang andauernde Lichtstimuli Bedingungen hervorrufen, wie sie während eines epileptischen Anfalls denkbar sind (Kittlmann et al. 2013). Diese spiegeln sich auf der Ebene der synaptischen Ultrastruktur zum einen in der Depletion von synaptischen Vesikeln, zum anderen in der Bildung sehr großer, durch Endozytose hervorgerufener Vesikel wider, die im Zeitraum von bis zu 10 s wieder aufgelöst werden. Die Wiederherstellung normaler Mengen an gedockten synaptischer Vesikel, sowie das Erreichen normaler synaptischer Kapazität dauerte jedoch bis zu 20 s.

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

Low-Price Instrument Series



ISO-STIM 01B
basic stimulator

TMR-01B
versatile timer

EXT-02 B
EXT amplifier

AUD-08 B
audio monitor

REL-08 B
resistance meter

... highest Performance

**npi provides complete
rigs for electrophysiology**

npi is distributing:

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

npi electronic GmbH

Bauhofring 16, D-71732 Tamm

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



Ausblick

Caenorhabditis elegans ist ein erstaunlich vielfältiges Modellsystem für die molekularen, zellulären und Systemneurowissenschaften, welches in grundlegenden Mechanismen der Nervensystemfunktion als gutes Modell für höhere Organismen dienen kann. Anhand von *C. elegans* können aber auch spezielle Prinzipien der Funktion kleiner Invertebraten-Nervensysteme aufgeklärt werden, die mit einer sehr begrenzten Anzahl an Nervenzellen auskommen müssen, um komplexe Aufgaben zu lösen und Verhaltensweisen zu orchestrieren. Die Methoden, die sich in diesem System verwenden lassen, sind enorm vielfältig und werden durch die Optogenetik in noch nicht absehbarer Weise erweitert (werden). Die Kombination von optogenetischen Aktuatoren, Inhibitoren und Sensoren für Zellaktivität könnte eine „optogenetische Spannungsklemme“ zur vollständigen Kontrolle der Neuronaktivität erlauben. Zudem werden „closed-loop optogenetics“ Experimente denkbar, bei denen auch das Tierverhalten „online“ durch Tracking und Analyse einbezogen wird, um eine komplette „Fernsteuerung“ einzelner Neuronen des Tiers im Kontext von Verhalten zu ermöglichen.

Literatur

- Bargmann, C.I. (2012): Beyond the connectome: how neuromodulators shape neural circuits. *Bioessays* 34: 458-465.
- Chalasan, S.H., Chronis, N., Tsunozaki, M., Gray, J.M., Ramot, D., Goodman, M.B. und Bargmann, C.I. (2007): Dissecting a circuit for olfactory behaviour in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 450: 63-70.
- Husson, S.J., Costa, W.S., Wabnig, S., Stirman, J.N., Watson, J.D., Spencer, W.C., Akerboom, J., Looger, L.L., Treinin, M., Miller, D.M., 3rd, Lu, H. und Gottschalk, A. (2012): Optogenetic Analysis of a Nociceptor Neuron and Network Reveals Ion Channels Acting Downstream of Primary Sensors. *Curr Biol* 22: 743-752.
- Husson, S.J., Gottschalk, A. und Leifer, A.M. (2013): Optogenetic manipulation of neural activity in *C. elegans*: From synapse to circuits and behaviour. *Biol Cell* 105: 235-250.
- Kittlmann, M., Liewald, J.F., Hegermann, J., Schultheis, C., Brauner, M., Steuer Costa, W., Wabnig, S., Eimer, S. und Gottschalk, A. (2013): *In vivo* synaptic recovery following optogenetic hyperstimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: E3007-3016.
- Kocabas, A., Shen, C.H., Guo, Z.V. und Ramnathan, S. (2012): Controlling interneuron activity in *Caenorhabditis elegans* to evoke chemotactic behaviour. *Nature* 490: 273-277.
- Nagel, G., Brauner, M., Liewald, J.F., Adeishvili, N., Bamberg, E. und Gottschalk, A. (2005): Light activation of channelrhodopsin-2 in excitable cells of *Caenorhabditis elegans* triggers rapid behavioral responses. *Curr Biol* 15: 2279-2284.
- Stirman, J.N., Crane, M.M., Husson, S.J., Wabnig, S., Schultheis, C., Gottschalk, A. und Lu, H. (2011): Real-time multimodal optical control of neurons and muscles in freely behaving *Caenorhabditis elegans*. *Nat Methods* 8: 153-158.
- Yemini, E., Jucikas, T., Grundy, L.J., Brown, A.E. und Schafer, W.R. (2013): A database of *Caenorhabditis elegans* behavioral phenotypes. *Nat Methods* 10: 877-879.
- Zhang, F., Wang, L.P., Brauner, M., Liewald, J.F., Kay, K., Watzke, N., Wood, P.G., Bamberg, E., Nagel, G., Gottschalk, A. und Deisseroth, K. (2007): Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature* 446: 633-639.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden bzw. ist in der Online-Version des Artikels erhältlich.

Kurzbiografie

Alexander Gottschalk studierte Chemie (in Frankfurt/M., Edinburgh, Marburg) mit Schwerpunkt Molekularbiologie und Biochemie. In der Doktorarbeit (1999, bei R. Lührmann) isolierte er spleißosomale Ribonukleoprotein-Komplexe der Hefe und charakterisierte ihre Proteinkomponenten. Erst als Postdoktorand (2000-2003, bei W. Schafer, University of California, San Diego, USA) wandte er sich der Neurobiologie zu. Aus dem neuromuskulären System des Fadenwurms *C. elegans* isolierte er nAChR und identifizierte neue, nAChR-assoziierte Proteine. Ende 2003 nahm er eine Juniorprofessur an der Goethe-Universität an. Hier ergab sich eine bemerkenswerte Zusammenarbeit: Mit G. Nagel und E. Bamberg (MPIBP) zeigte er 2005 erstmals, dass in einem Tier mit Channelrhodopsin koordiniertes Verhalten ausgelöst werden kann. Die gleiche Konstellation führte dann 2007 zur Etablierung von Halorhodopsin als inhibitorisches optogenetisches Werkzeug im Nervensystem. Seitdem folgten mehrere Arbeiten zur Entwicklung optogenetischer Werkzeuge und Methoden zur Analyse kleiner neuronaler Netzwerke sowie der synaptischen Transmission. Seit 2010 ist Alexander Gottschalk Heisenberg-Professor für molekulare Zellbiologie und Neurobiochemie. Er ist Mitglied des Exzellenzclusters Makromolekulare Komplexe, der SFBs 807 und 1080, sowie der FOR 1279.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Alexander Gottschalk
 Heisenberg-Professor für molekulare Zellbiologie und Neurobiochemie
 Johann Wolfgang Goethe-Universität
 Frankfurt
 Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften (BMLS)
 Institut für Biochemie
 Max-von-Laue-Str. 15
 60438 Frankfurt/M.
 Tel.: +49 69 798 42518
 Fax: +49 69 798 763 42518
 E-Mail: a.gottschalk@em.uni-frankfurt.de

► © Springer Verlag 2014

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

Onur Güntürkün, Maik C. Stüttgen und Martina Manns

Zusammenfassung

Ein tieferes Verständnis der neuronalen Grundlagen von Verhalten und der Evolution kognitiver Fertigkeiten erfordert Untersuchungen an Modellorganismen aus mehreren taxonomischen Gruppen. Wie erfolgreich ein vergleichender Ansatz sein kann, zeigt Forschung mit Vögeln, deren kognitive Fähigkeiten lange unterschätzt wurden und die doch ganz grundlegende Erkenntnisse zur funktionalen Organisation des Gehirns geliefert haben. Insbesondere domestizierte Felsentauben (*Columba livia*) werden seit mehr als einem halben Jahrhundert zum Studium elementarer Lern-, Gedächtnis- und Entscheidungsprozesse herangezogen. Aus diesem Grund bilden an Tauben beschriebene Verhaltensphänomene das Rückgrat aktueller psychologischer Lerntheorien. Die große Fülle an Verhaltensbeobachtungen, detaillierten neuroanatomischen Befunden sowie die Verfügbarkeit eines exzellenten stereotaktischen Atlas haben die Taube zu einem zentralen Modellorganismus der Verhaltensneurobiologie gemacht. Dieser Artikel zeigt anhand ausgewählter Beispiele, welche grundlegenden Einsichten mit Tauben als Modellsystem gewonnen wurden.

Abstract

Deeper understanding of the neuronal basis of behavior and its evolution requires investigation of model organisms taken from different taxonomic groups. The merits of this comparative approach are highlighted by research on birds: while their cognitive capacities have long been underestimated, research on avian model systems more recently has begun to provide central insights into the functional organization of the brain. In particular, domesticated homing pigeons (*Columba livia*) have been used as a model for the study of the psychological processes underlying learning, memory, and choice behavior, and much of current animal learning theory is based on findings with pigeons. Moreover, the vast amount of available behavioral and anatomical data has rendered the pigeon one of the key model species of behavioral and comparative neuroscience. This article illustrates some insights gained from research with pigeons with applicability beyond the class of *aves*.

Keywords: cerebral asymmetry; executive function; prefrontal cortex; nidopallium caudolaterale; bird

Einleitung

(Felsen-)Tauben und Menschen teilen eine mehrere tausend Jahre umfassende Geschichte. So waren Tauben vermutlich die ersten domestizierten Vögel und wurden ursprünglich aufgrund ihres schmackhaften Brustmuskels gezüchtet. Aber bereits vor 4.000 Jahren wurde ein weiterer wichtiger Vorzug dieser Spezies entdeckt: Das Heimfindervermögen (*homing*) – also die Fähigkeit, von einem Ausgangspunkt zum Heimatschlag zurückzukehren, auch wenn dieser Hunderte Kilometer entfernt liegt.

Diese angeborene Eigenschaft wurde im alten Ägypten sowie im antiken Griechenland zur Nachrichtenübermittlung genutzt – beispielsweise zur landesweiten Verkündung der Sieger bei den Olympischen Spielen. Noch im zweiten Weltkrieg kamen Tausende von Brieftauben zum Einsatz. Viele von ihnen wurden sogar wegen ihres heldenhaften Einsatzes ausgezeichnet.

In der Grundlagenforschung wurden Tauben bereits im 19. Jahrhundert als Versuchstiere genutzt, unter anderem von Josef Breuer, einem Lehrer Freuds und Urvater der Psychoanalyse, welcher an seinen Tauben

die Grundlagen der Gleichgewichtswahrnehmung im Innenohr untersuchte. Charles Darwin zog die aus künstlicher Selektion entstandene Vielfalt von Zuchttauben als Parallele zur natürlichen Selektion heran, um seine Evolutionstheorie zu untermauern.

Ihre vielleicht größte Bedeutung für die Wissenschaft aber gewannen Tauben als Modelltiere in der experimentellen Psychologie. Der US-amerikanische Psychologe B.F. Skinner führte die Taube in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts als Modellorganismus für Lernexperimente ein. Skinner hatte zunächst mit Ratten die Grundlagen der operanten Konditionierung erforscht, wechselte dann aber zu Tauben, da diese sich durch eine ganze Reihe vorteilhafter Eigenschaften als Modelltiere auszeichnen:

Hohe Lebenserwartung. Dieser Vorteil gegenüber anderen Versuchstieren war für Skinner besonders entscheidend. Tauben werden deutlich älter als beispielsweise Ratten. Ratten leben etwa zwei bis drei Jahre und zeigen bereits nach etwa anderthalb Jahren erste Alterserscheinungen. Tauben hingegen können in Gefangenschaft bis zu 20 Jahre alt werden. Für mit elaborierten Verhaltensversuchen arbeitende Experimentalpsychologen wie Skinner bedeutet die kurze Lebenserwartung der Ratte eine empfindliche Einschränkung hinsichtlich der Komplexität und Dauer der möglichen Versuchsdesigns. Tauben hingegen können über längere Zeiträume hinweg trainiert und in vielen experimentellen Bedingungen wiederholt getestet werden.

Kognitive Leistungsfähigkeit. Tauben sind sehr lernfähig und können in kognitiv anspruchsvollen Verhaltensversuchen eingesetzt werden. Ihr visuelles Langzeitgedächtnis umfasst Hunderte von Bildern, an welche sie sich noch nach Jahren erinnern können. Sie bilden komplexe perzeptuelle Kategorien und unterscheiden anhand von Stilmerkmalen Bilder bekannter Künstler, beispielsweise von Monet und Picasso.

Hoch entwickeltes visuelles System. Wie die meisten Vögel besitzen Tauben ein hoch entwickeltes visuelles System. Ihre Netzhaut beherbergt fünf Zapfentypen, die zusätzlich mit verschiedenfarbigen Öltröpfchen kombiniert werden, welche als Bandpassfilter wirken. Jede Retina sendet ihre Informationen über jeweils 2-3 Millionen Nervenfasern an weitere Hirngebiete (Menschen haben pro Auge etwa eine Million Nervenfasern). Entsprechend ist ein sehr großer Teil des Taubenhirns mit der Verarbeitung visueller Informationen

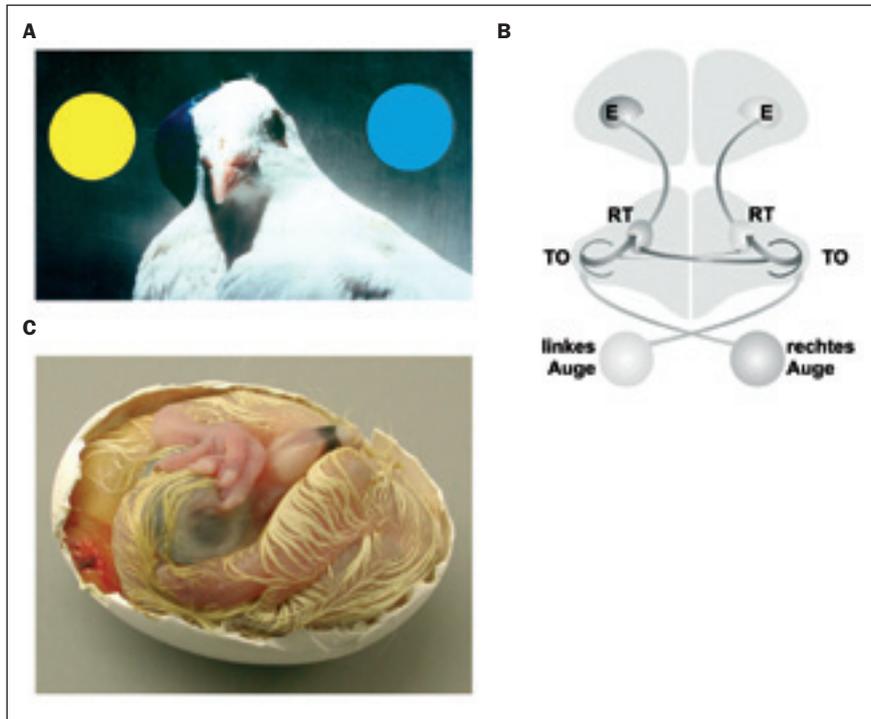


Abb. 1: **A)** Taube mit Augenklappe zur Testung hemisphärenspezifischer Leistungen. **B)** Das tectofugale System der Taube – retinale Fasern terminieren im kontralateralen Tectum opticum (TO = Colliculus superior); von dort projizieren Efferenzen bilateral in den Nucleus rotundus des Thalamus (RT ≈ Pulvinar), der ipsilateral das telencephale Entopallium (E) innerviert. Die Projektion vom rechten TO zum linken RT ist etwa doppelt so stark wie die vom linken TO zum rechten RT. **C)** Asymmetrische Position eines Taubenembryos – das rechte Auge ist der Eischale zugewandt und kann durch Licht stimuliert werden.

befasst. Ein so hoch entwickeltes visuelles System birgt gerade für Verhaltensversuche Vorteile, und aus diesen Gründen stellt das visuelle System der Vögel wohl auch ein besseres Modell zum Verständnis visueller Kognition dar als beispielsweise das von Ratten oder Mäusen.

Protestantische Arbeitsethik. Jeder Experimentator weiß kooperative Versuchstiere (oder -personen) zu schätzen. Tauben sind sehr stark fokussiert auf die ihnen gestellte Aufgabe und können mehrere Stunden ununterbrochen daran arbeiten. Wichtig hierfür ist ihre hohe Frustrationstoleranz: Auch wenn sie nur äußerst selten für ihre Handlungen belohnt werden, arbeiten sie stetig und zuverlässig. Skinner behauptete, er habe eine Taube dazu gebracht, 35.000 Mal auf eine Scheibe zu picken – für insgesamt gerade mal 20 Gramm Körnerfutter.

Zahmheit. Anders als andere Vogelarten gewöhnen sich auch erwachsene Tauben schnell an menschlichen Kontakt. Sie reagieren selten aggressiv und lassen sich von vertrauten Personen ohne weiteres anfassen. Elstern oder Krähen hingegen müssen von

Hand aufgezogen werden, um als Erwachsene menschlichen Kontakt zu tolerieren.

Die Kombination einiger der aufgezählten Vorteile lässt sich an einer in unserem Labor durchgeführten Studie illustrieren. Die Tauben lernen in jeder einzelnen experimentellen Sitzung, auf eine von zwei Antworttasten zu picken, wenn ihnen ein neuer visueller Reiz A dargeboten wird, und auf die andere Taste zu picken, wenn Ihnen ein ebenfalls neuer Reiz B dargeboten wird. Für jede richtige Reaktion erhält die Taube eine kleine Futterbelohnung (*Akquisition einer operant konditionierten Reaktion*). Hierfür benötigt die Taube etwas 100 bis 500 Trials. Nach dem Erlernen dieser beiden Reaktionen wird eine davon wieder „gelöscht“, da das Futter auch bei richtigen Reaktionen auf Reiz B ausbleibt – die Taube reagiert dann nicht mehr auf diesen Reiz (*Extinktion*). Schließlich wird die richtige Reaktion auf Reiz B erneut belohnt, bis die Taube wieder stabil antwortet (*Reakquisition*). Parallel dazu führt die Taube über alle Phasen hinweg eine visuelle Diskrimination mit bekannten Reizen als Kontrollaufgabe durch. In diesem Paradigma absolvieren Tauben konstant ca. 1.500 Trials pro Tag (Vorteil Arbeitsethik)

und schaffen es innerhalb dieser Zeitspanne, konditionierte Assoziationen zu bilden, zu verlernen und wieder neu zu erlernen (Vorteil kognitive Leistungsfähigkeit). Allerdings benötigt das Training der Aufgabe viele Monate, bis die Tiere bereit zur Implantation von Elektrodenanordnungen sind, mit denen die Aktionspotenziale einzelner Zellen über mehrere Monate hinweg parallel zur Durchführung dieser Aufgabe registriert werden können (Vorteil Langlebigkeit). Dieses neu entwickelte Paradigma erlaubt, einzelne Zellen während der Akquisition, Extinktion und Reakquisition einer konditionierten Reaktion zu beobachten.

Neurowissenschaftliche Forschung an Tauben hat einige zentrale Einsichten zur Organisation zielgerichteten Verhaltens und seiner neuronalen Grundlagen erbracht. Dies möchten wir anhand zweier Kernthemen unserer Forschung illustrieren: 1) die funktionale Organisation von Hirnasymmetrien, 2) die neuronalen Grundlagen exekutiver Funktionen. Hieraus lassen sich grundlegende Prinzipien der funktionalen Hirnorganisation ableiten und Einblicke in die Phylogenese kognitiver Strukturen und der sie ermöglichenden neuronalen Netzwerke gewinnen, welche wir anhand vergleichender neuroanatomische Studien in einem dritten Abschnitt diskutieren.

Die neuronalen Grundlagen von Hirnasymmetrien: Die linke und die rechte Seite des Vogelhirns

Ein grundlegendes Funktionsprinzip unseres Gehirns ist seine Lateralisation, also die funktionelle und strukturelle Asymmetrie der Hemisphären. Das augenfälligste Beispiel ist die Händigkeit, aber auch eine ganze Reihe weiterer Leistungen sind lateralisiert, wie z. B. Sprachverständnis und -produktion sowie räumliches Denken. Lange Zeit wurde vermutet, dass Hirnasymmetrien einzigartig für das menschliche Gehirn sind und einen entscheidenden Schritt in unserer kognitiven Evolution darstellen. Mittlerweile wissen wir aber, dass neuronale Lateralisation im Tierreich weit verbreitet ist. Affen, Mäuse oder Kängurus präferieren bei bestimmten Aufgaben eine Pfote und auch Kröten entfernen Objekte immer mit demselben Vorderbein von ihrer Schnauze. Sogar Fruchtfliegen, Bienen und selbst Fadenwürmer zeigen strukturelle und funktionale Asymmetrien. Beispielsweise lernen Bienen einen Duft mit einer Futterbelohnung deutlich besser zu assoziieren, wenn sie den Duft mit ihrer rechten statt ihrer linken Antenne wahrnehmen. Die weite Verbreitung von Hirnasymmetrien legt nahe, dass neuronale Lateralisation

Selektionsvorteile bietet. Tatsächlich sind lateralisierte Individuen symmetrischen in einigen perzeptuellen und kognitiven Funktionen überlegen. Eventuell erzeugen cerebrale Asymmetrien über Komplementarität von Hirnfunktionen eine Vermeidung computationaler Redundanzen.

Das visuelle System von Vögeln (beispielsweise von Tauben und Hühnerküken) ist ein zentrales Modell zur Untersuchung lateralisierter Informationsverarbeitung auf neurobiologischer und kognitiver Ebene (Vallortigara und Rogers 2005). Dabei ist es von großem Vorteil, dass visuelle Leistungen der einzelnen Hemisphären bei Vögeln (anders als bei Säugern) sehr einfach durch das Abdecken eines Auges separat getestet werden können (Abbildung 1A). Die Sehnerven kreuzen nahezu komplett, sodass Informationen eines Auges primär in die kontralaterale Hemisphäre gelangen. Über den Vergleich links- und rechtsäugiger Leistungen lassen sich dann Spezialisierungen einer Hemisphäre nachweisen. Beispielsweise zeigt sich bei Tauben und Hühnerküken eine linkshemisphärische Dominanz für

visuomotorische Kontrolle, während in der rechten Hemisphäre räumliche Aufmerksamkeitsprozesse dominieren.

Funktionale Asymmetrien gehen mit morphologischen und neurophysiologischen Links-Rechts-Unterschieden im tectofugalen visuellen System einher, welches dem extrageniculostriatalen System bei Säugern entspricht und bei Tauben visuell geleitetes Verhalten dominiert (Abbildung 1B). Aufgrund einer asymmetrischen Projektion aus dem Mittelhirn erhält die linke Hemisphäre mehr bilaterale Informationen aus beiden visuellen Halbfeldern als die rechte. Entsprechend gibt es mehr linkshemisphärische Neurone, die kontra- und ipsilaterale visuelle Eingänge integrieren. Entopalliale Neurone des Vorderhirns differenzieren nach dem Erlernen einer visuellen Diskrimination besser zwischen belohnten und unbelohnten Stimuli als rechtshemisphärische Zellen. Dies ist einer der Gründe dafür, dass Gedächtnisinformation besser durch die linke Hemisphäre abgerufen wird.

Determiniert werden Asymmetrien im visuellen System durch asymmetrische

Lichtstimulation während der embryonalen Entwicklung. Sie entstehen damit im Rahmen ontogenetischer Plastizität, auch wenn es Hinweise für endogen angelegte Lateralisation gibt. Tauben liegen (wie alle Vögel) asymmetrisch im Ei. Dabei drehen sie den Kopf so, dass das rechte Auge der Schale zugewandt ist und das linke Auge auf dem Körper ruht (Abbildung 1C). So kann Licht, welches durch die Eischale dringt, das rechte Auge aktivieren, während das linke durch den Körper abgeschirmt wird und so einer Art „natürlichen monokularen Deprivation“ unterliegt. Aktivitätsunterschiede zwischen Neuronen der linken und rechten Hirnseite führen zu asymmetrischen Differenzierungsprozessen, die letztendlich die adult beobachtbaren strukturellen und funktionalen Asymmetrien festlegen: Tauben, die sich embryonal im Dauerdunkel entwickelt haben, zeigen keine entsprechenden Asymmetrien. Auch nach dem Schlupf lassen sich bei der Taube, die als Nesthocker mit geschlossenen Augen und einem unreifen visuellen System schlüpft, durch Manipulation der Lichteinwirkung noch Veränderungen

Micromanipulators & Vibration Isolation

Sensapex Motorized Micromanipulators

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

Minus K Vibration Isolation Platforms

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

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

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

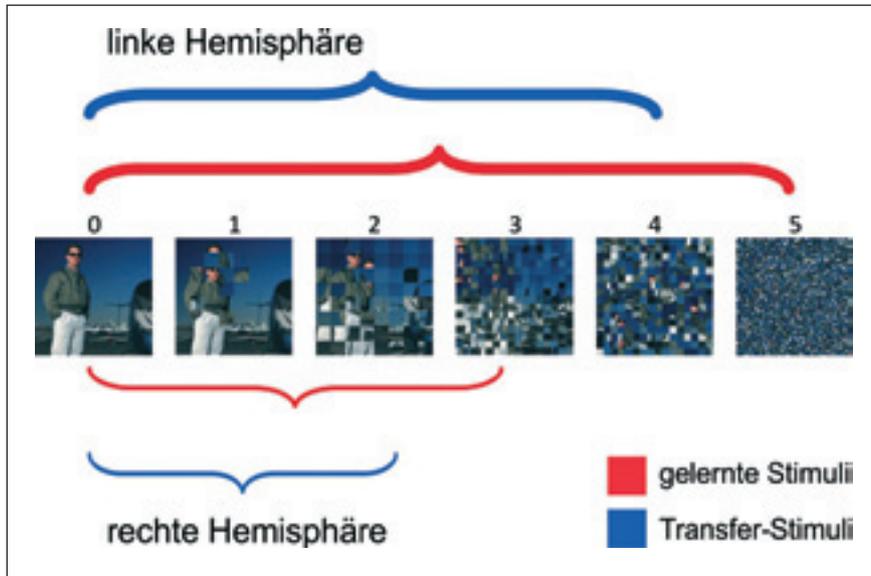


Abb. 2: Hemisphärenspezifische Analyse beim Kategorisieren – Tauben, die gelernt haben Bilder, auf denen Menschen abgebildet sind, von denen zu unterscheiden, auf denen keine Menschen abgebildet sind, werden Stimuli in fragmentierter (gescrambelter) Form präsentiert. In der stärksten Scramblingstufe 5 sind die Stimuli in 4096 Fragmente zergliedert. Dennoch gelingt es der linken Hemisphäre, diese Bilder korrekt zu diskriminieren, wenn sie bereits gelernt und damit bekannt sind. Neue, vorher niemals präsentierte Bilder können noch bis zur Scramblingstufe 4 korrekt kategorisiert werden. Die rechte Hemisphäre kann bekannte Stimuli dagegen nur bis zur Scramblingstufe 3 diskriminieren, unbekannte sogar nur bis zur Stufe 2. Die linke Hemisphäre extrahiert demnach noch aus stark fragmentierten Bildern diejenigen Details, die für eine korrekte Zuordnung zur Kategorie „Mensch“ relevant sind. Die rechte Hemisphäre ist stärker auf relationale Informationen angewiesen, die in den gescrambelten Bildern zunehmend verloren gehen.

des Lateralisationsmusters induzieren. Wird beispielsweise das normalerweise dominante rechte Auge für eine Woche mit einer Augenklappe verschlossen, kehrt sich das Lateralisationsmuster um und die rechte Hemisphäre erlangt verstärkte Kontrolle über visuomotorische Leistungen.

Die Taube ist eines der wenigen Versuchstiere, bei denen Lateralisationsmuster auch für „höhere“ kognitive Fertigkeiten untersucht wurden. Dies möchten wir anhand zweier Untersuchungen illustrieren, die zeigen, wie hemisphärische Spezialisierung und Kooperation zusammenhängen.

1. Hemisphärische Spezialisierung: Analyse und Kategorisierung visueller Stimuli

Bei Menschen ist die linke Hemisphäre auf die Analyse lokaler Bilddetails spezialisiert, während die rechte Hemisphäre eher globale bzw. konfigurale Eigenschaften berücksichtigt. Dies bedeutet beispielsweise für das Erkennen von Gesichtern, dass die linke Hemisphäre die Form und Farbe von Augen beachtet, die rechte Hemisphäre dagegen, wie weit die Augen relativ zur Breite des

Gesichtes auseinanderstehen. Dass diese grundlegende Dichotomie Hemisphärenspezifischer Strategien vermutlich eine lange evolutionäre Geschichte aufweist, zeigen Untersuchungen zum Kategorisierungslernen von Tauben.

In einer klassischen Studie konfrontierten Herrnstein und Loveland (1964) Tauben mit Hunderten von Fotos. Auf einigen von ihnen waren Menschen abgebildet, auf anderen nicht. Picken auf ein Foto mit Mensch wurde belohnt, nicht aber Picken auf eines ohne Mensch. Die Tauben lernten sehr schnell zwischen den positiven und negativen Bildern zu unterscheiden und konnten dieses Wissen auch auf neue, vorher niemals präsentierte Bilder übertragen. Solche Transferleistungen zeigen, dass die Tiere allgemeine Eigenschaften der trainierten Stimulusklasse und somit eine übergeordnete Kategorie gelernt hatten.

Um herauszufinden, ob und wie sich die linke und rechte Hemisphäre hinsichtlich ihrer Analysestrategien unterscheiden, wurden Tauben im oben beschriebenen Paradigma trainiert und anschließend in monokularen Tests auf ihre Kategorisierungsleistung getestet. Dazu wurden neue Bilder zum Teil in verfremdeter Form dargeboten: Wenn

Bilder einer Kategorie in kleinere Fragmente zerlegt waren („scrambling“), gelang den Tieren mit dem rechten Auge (linke Hirnhälfte) auch weiterhin eine problemlose Diskrimination, während sie mit dem linken Auge stark beeinträchtigt waren (Abbildung 2). Diese unterschiedlichen Leistungen verdeutlichen, dass die linke Hemisphäre lokale Details der Stimuli analysiert und deren Konfiguration außer Acht lässt, und daher auch dann relevante Aspekte von Stimuli erkennen kann, wenn diese extrem zergliedert sind. Die rechte Hemisphäre hingegen nutzt die Konfiguration der Stimuluselemente und analysiert vorwiegend globale Aspekte. Entsprechend wählt sie keine Bilder in die „Mensch“-Kategorie, in denen die Arme und Beine der abgebildeten Menschen losgelöst vom Körper oder anatomisch falsch angeordnet sind. Diese und weitere Studien zeigen, dass die Dichotomie hemisphärenspezifischer Analyse bei Menschen und Tauben sehr ähnlich ist, was wiederum auf ein über die Evolution konserviertes Muster hindeutet und damit auf eine in der Wirbeltierevolution früh angelegte Asymmetrie.

2. Kooperation zwischen den Hemisphären

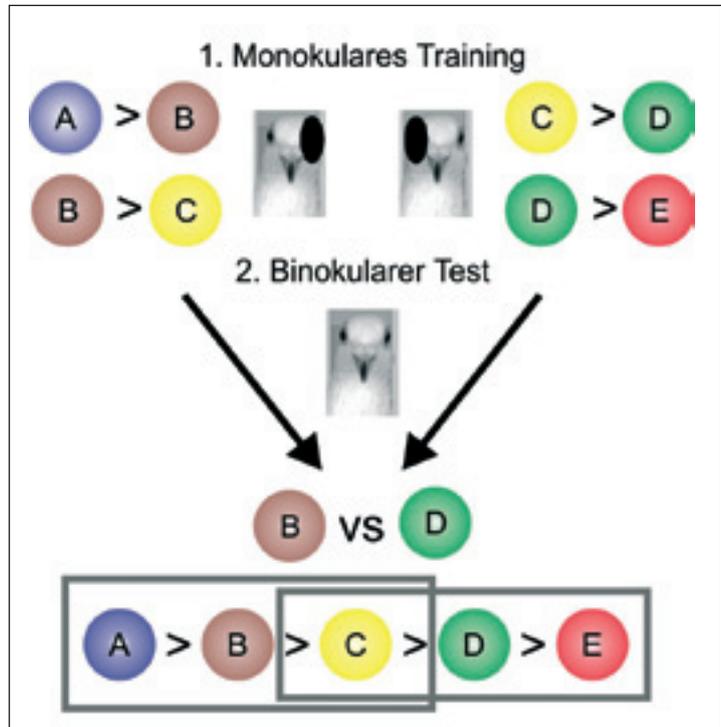
In einem lateralisierten Gehirn verarbeiten die beiden Hirnhälften Informationen nicht nur nach ihrer eigenen spezialisierten Strategie, für eine effiziente Verarbeitung müssen sie die Informationen auch austauschen und zusammenfügen, um eine einheitliche Verhaltensantwort zu generieren. Inwieweit lateralisierte intra- und interhemisphärische Verarbeitung dabei zusammenwirken, lässt sich ebenfalls an Tauben untersuchen. Vögel besitzen zwar keine dem Corpus callosum entsprechenden Vorderhirnkommissur, wohl aber palliale Kommissuren wie die Commissura anterior, die Interaktionen zwischen den Hemisphären ermöglichen. Entsprechend können einfache Informationen (ähnlich wie bei Split-Brain-Patienten) zwischen den Hirnhälften ausgetauscht werden. Aber können die beiden Hemisphären ihr spezielles Wissen auch kombinieren, um eine komplexe kognitive Ausgabe zu bewältigen?

Hühnerküken und Tauben sind wie Menschen und andere Säuger zu relationalem Lernen fähig. Sie können erkennen, dass, wenn A besser als B und B besser als C ist, auch A besser als C sein muss. Um dies zu untersuchen, trainiert man die Tiere in der Diskrimination von Stimuluspaaren (A+B-, B+C-, C+D-, D+E-), die eine transitive Reihe bilden (A>B>C>D>E; Abbildung 3). Die Belohnungskontingenzen der einzelnen Stimuli sind also abhängig von der präsentierten

Abb. 3: Hemisphärische Integrationsleistungen beim transitiven Schlussfolgern – Zuerst werden Tauben monokular sehend in Farbdiskriminationen trainiert, wobei die Farben durch unterschiedlich farbigen Aquariumkies repräsentiert sind. Nur auf den im jeweiligen Farbpaar positive Kies folgt ein Futterkorn als Belohnung. Jeweils eine Hemisphäre lernt die Diskrimination der Anfangspaare (A+B-, B+C-) und die andere Hemisphäre die Endpaare (C+D-, D+E-) der transitiven Reihe A>B>C>D>E. Im anschließenden binokularen Test werden die Tiere mit neuen, vorher niemals gemeinsam präsentierten Stimuluskombinationen konfrontiert. Das Pickverhalten der Tiere zeigt an, in welchem Kies die Tiere Futter erwarten. Für korrektes transitives Entscheidungsverhalten (z.B. B in der Paarung B vs. D) müssen die Tiere das hemisphärenspezifische Wissen über die relationalen Belohnungskontingenzen kombinieren.

Stimuluskombination und das Erkennen der relationalen Beziehungen ermöglicht die Einordnung einzelner Stimuli in die transitive Reihe.

Mittels dieses Paradigmas können interhemisphärische Integrationsleistungen von Tauben untersucht werden. Hierzu wurden Tauben in Farbdiskriminationen trainiert (Abbildung 3). Um hemisphärenspezifisches Wissen zu erzeugen lernte eine Hemisphäre allerdings nur die Diskrimination der Anfangspaare (A+B-, B+C-) und die andere Hemisphäre nur



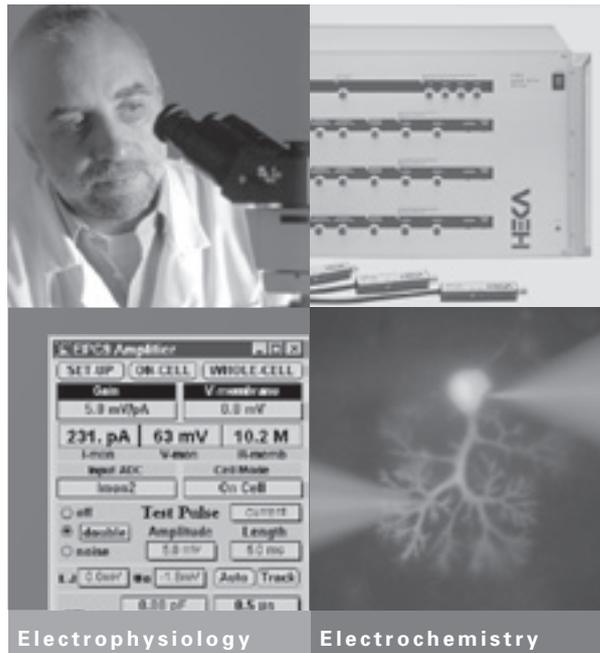
Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-510
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Incorporated
643 Highway #14
R.R. #2
Chester, NS B0J 1J0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
2128 Bellmore Avenue
Bellmore, New York 11710-5606
USA
phone +1 516 882 1155
fax +1 516 467 3125
eMail ussales@heka.com



Electrophysiology

Electrochemistry

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

www.heka.com

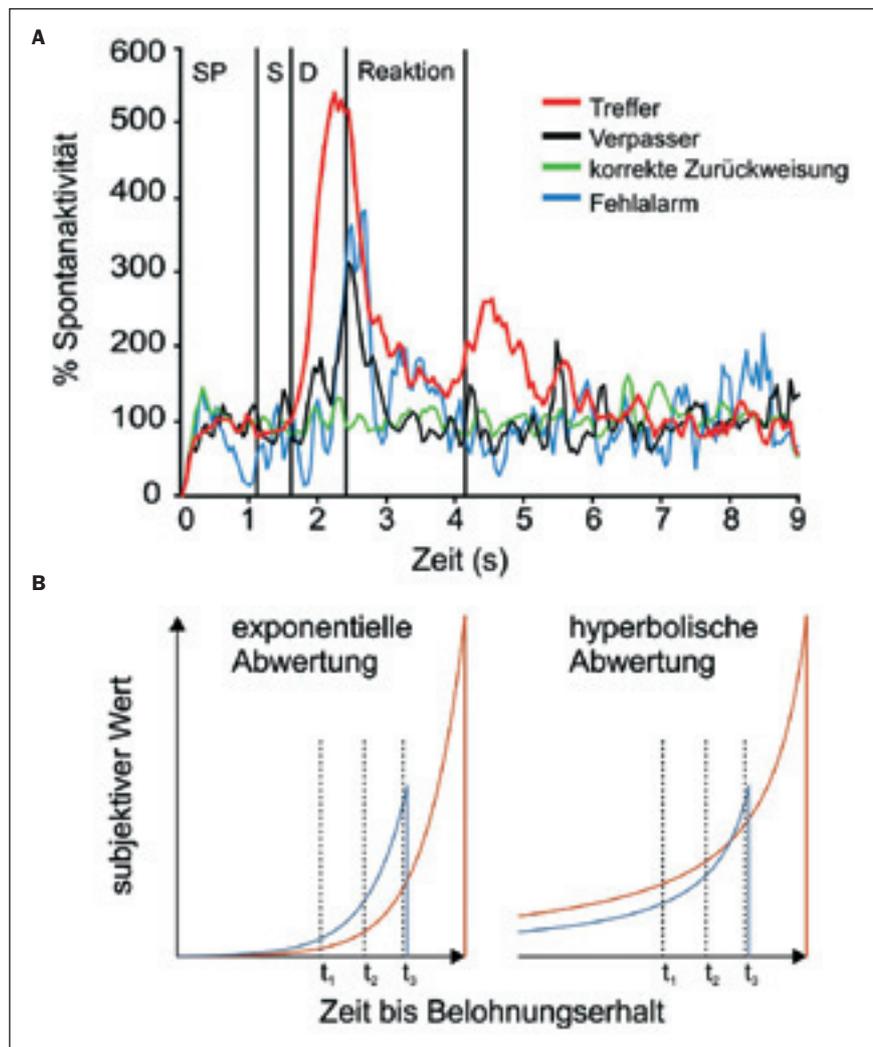


Abb. 4: A) Aktivität von Delay-Neuronen im NCL einer Taube während der Durchführung einer delayedgo/no-go-Aufgabe. Jede Linie repräsentiert die Feuerrate der Neuronen unter verschiedenen Bedingungen: rot, Darbietung von S+ gefolgt von einer Reaktion (Treffer, korrekt), schwarz, Darbietung von S+ gefolgt von keiner Reaktion (Verpasser, inkorrekt), grün, Darbietung von S- gefolgt von keiner Reaktion (korrekte Zurückweisung, korrekt), blau, Darbietung von S- gefolgt von einer Reaktion (Fehlalarm, inkorrekt). SP, Spontanaktivität, S, Stimulusdarbietung, D, Delay-Phase, Reaktion, Antwortphase. B) Schematische Darstellung eines Präferenzwechsels bei hyperbolischer, jedoch nicht exponentieller Abwertung. Beide Teile der Abbildung zeigen den Abfall des subjektiven Wertes (von rechts nach links) für zwei (bei sofortigem Erhalt) unterschiedlich attraktive Güter (blau und rot). Im linken Teil fällt der Wert mit zunehmender Wartezeit exponentiell ab. Eine Person, welche sich zu einem Zeitpunkt t_1 , t_2 oder t_3 für eine der beiden Alternativen entscheiden kann, wird stets die Alternative mit dem höheren subjektiven Wert nehmen, und dies ist zu allen drei Zeitpunkten die blaue. Im rechten Teil der Abbildung fällt der subjektive Wert mit der Zeit entsprechend einer hyperbolischen Funktion ab; hier entscheidet sich die Person zu Zeitpunkten t_1 und t_2 für die rote Alternative, zum Zeitpunkt t_3 jedoch für die blaue – ihre Präferenz hat gewechselt.

die Endpaare (C+D-, D+E-) der transitiven Reihe. Nach dem Training wurden die Tiere dann mit neuen Stimuluskombinationen konfrontiert, auf die sie nur korrekt entsprechend der transitiven Reihe reagieren konnten, wenn sie das hemisphärenspezifische Wissen über die relationalen Belohnungskontingenzen

kombinierten (Abbildung 3). Dies gelingt normal ausgebrüteten (lateralisierten) Tauben tatsächlich, während nicht-lateralisierte Tauben (ohne asymmetrische embryonale Lichterfahrung) diese Aufgabe nicht lösen können (Manns und Römmling 2012). Dies ist eine ganz wesentliche Erkenntnis, da immer

mehr Studien an Menschen dafür sprechen, dass für optimale kognitive Leistungen beide Hemisphären zusammenarbeiten müssen. Unsere Arbeit zeigt, dass Umwelterfahrungen hier eine entscheidende Rolle spielen können, weil sie nicht nur das Muster hemisphärischer Spezialisierungen determinieren, sondern auch die Effizienz der interhemisphärischen Kooperation beeinflussen.

Die neuronalen Grundlagen exekutiver Funktionen

Der Begriff „exekutive Funktionen“ bezeichnet eine lose Gruppe kognitiver Prozesse, welche die Planung und Ausführung zielgerichteter Handlungen ermöglichen, wie beispielsweise Aufmerksamkeitslenkung, Entscheidungsfindung und Informationsmanipulation im Arbeitsgedächtnis. Bei Säugetieren sind neuronale Substrate exekutiver Funktionen vor allem im präfrontalen Kortex (PFC) lokalisiert. Tauben haben – wie alle Vögel – zwar keinen cerebralen Kortex, wohl aber z. T. homologe (palliale) Strukturen (s.u.). Das funktionale Pendant der Taube zum PFC scheint das Nidopallium caudolaterale (NCL) zu sein. Genau wie der PFC erhält der NCL Afferenzen von sämtlichen sekundär-sensorischen Arealen, sendet Informationen an prämotorische Strukturen und empfängt massiven dopaminergen Input aus dem Mittelhirn, vorwiegend über D1-Rezeptoren. Läsionen des NCL resultieren nicht in offensichtlichen sensorischen oder motorischen Defiziten, vermindern aber – genau wie beim PFC – die Leistung bei einer Vielzahl exekutiver Aufgaben.

In einer klassischen Studie zum Arbeitsgedächtnis (Diekamp et al. 2002) wurde der Taube in jedem Durchgang einer von zwei möglichen Reizen dargeboten (Intervall „S“ in Abbildung 4A). Nach einer kurzen Delay-Phase „D“, in der kein Reiz präsentiert wird, soll die Taube bei vorheriger Darbietung eines der beiden Reize (S+) antworten („Response“, z.B. durch Bepicken einer Scheibe), bei vorheriger Darbietung des anderen Reizes (S-) jedoch nicht reagieren (delayed go/no-go task). Da die Verhaltensantwort erst einige Sekunden nach Darbietung des Reizes erfolgen soll, muss das Tier den Reiz (oder die zu generierende Verhaltensantwort) im Gedächtnis behalten. Tatsächlich finden sich im NCL, genau wie im PFC, sogenannte Delay-Neurone, welche durch ihr Feuern diese Periode überbrücken und neuronale Korrelate des Gedächtnisses darstellen könnten (siehe auch Legende zu Abbildung 4A).

Eine weitere wichtige exekutive Funktion ist die Impulskontrolle, d.h. die Bevorzugung einer großen, verzögert dargebotenen Beloh-

nung vor einer unmittelbar verfügbaren kleineren Belohnung. Klassische ökonomische Theorien postulieren, dass der subjektive Wert (SV) eines Guts (z.B. eine Tafel Schokolade, A) exponentiell über die Zeit (D) abfällt: $SV = A \cdot \exp(-kD)$, wobei k für jedes Individuum unterschiedlich groß sein kann. Anders ausgedrückt: Die Schokolade ist attraktiver, wenn ihr Genuss in wenigen Minuten (z.B. $D=10$) erfolgen kann, als wenn dieses Ereignis noch mehrere Stunden auf sich warten lässt (z.B. $D=1000$). Exponentielle Abwertung ist „rational“: Die Abwertung eines Guts innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit ist konstant (also bspw. 30% Verlust innerhalb von 8 Stunden). Experimente an Tauben haben gezeigt, dass die Reduktion des subjektiven Wertes über die Zeit jedoch noch besser durch eine hyperbolische Funktion beschrieben werden kann: $SV = A/(1+kD)$. Die Überlegenheit der hyperbolischen Formel ist mittlerweile auch bei anderen Spezies – unter anderem Affen und Menschen – nachgewiesen. Hyperbolische Abwertung ist nicht „rational“ im obigen Sinne: Am Anfang der Wartezeit fällt der subjektive Wert des Guts schneller ab als zu einem späteren Zeitpunkt. Dies ist keine mathematische Spitzfindigkeit, sondern geht mit einer interessanten Vorhersage einher: Bei der Entscheidung zwischen zwei später verfügbaren Gütern kann es zu einem Präferenzwechsel (preference reversal) kommen, je nachdem, wie lange die Wartezeit ist (siehe Abbildung 4B). Genau solche Präferenzwechsel wurden ebenfalls in mehreren Spezies nachgewiesen und zeigen, dass an Tauben etablierte Verhaltensbeschreibungen durchaus auf Säugetiere übertragbar sind. Und nicht nur das: Nervenzellen im NCL (wie auch in Teilen des PFC, bspw. dem orbitofrontalen Kortex) kodieren durch ihre Feuerraten den subjektiven Wert einer verzögert dargebotenen Belohnung! Die Ähnlichkeit der Impulskontrolle zwischen Tauben und Affen beschränkt sich also nicht nur auf die Phänomenologie des Verhaltens, sondern reicht tiefer bis hinein in die Feuermuster einzelner Zellen höherer Hirnareale, was bedeutende Implikationen für die Evolution kognitiver Fähigkeiten mit sich bringt.

Neben diesen Ähnlichkeiten auf physiologischer wie auf Verhaltenzebene existieren auch starke Parallelen in der Organisation des Vorderhirns, wie aktuelle vergleichende Studien zeigen.

Vergleichbarkeit von Vogel- und Säugerhirn

Unsere Vorstellungen von der Evolution und der Organisation des Gehirns der Wirbeltiere wurden maßgeblich von dem deutschen Neu-

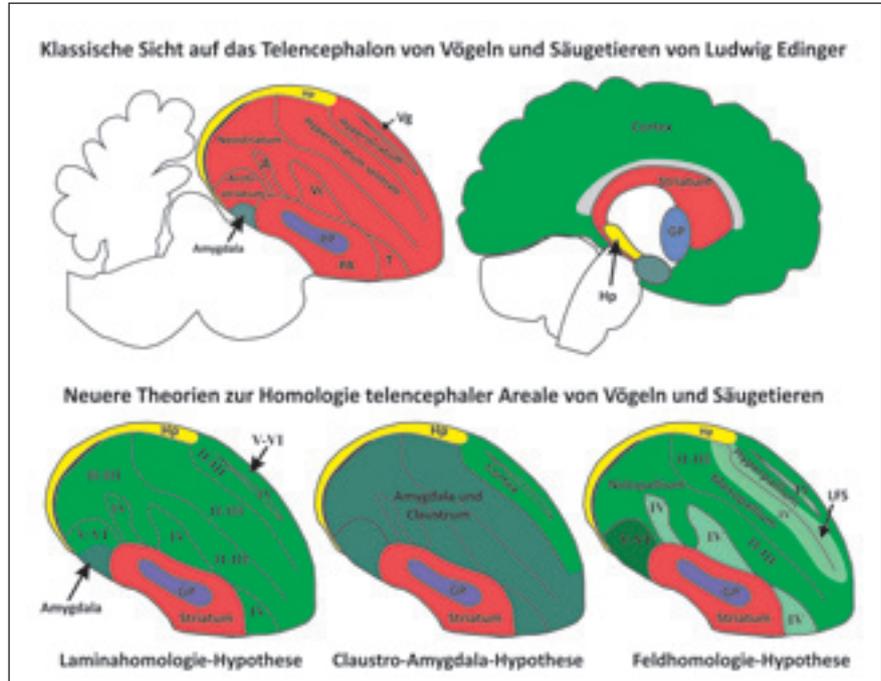


Abb. 5: Vergleichende Theorien zum Vogelvorderhirn. Gleiche Farben implizieren homologe Areale zwischen Vögeln (hier: Taube) und Säugetieren (hier: Mensch). Oben ist die theoretische Konzeption Ludwig Edingers aus dem Jahre 1902 dargestellt. Die unteren Abbildungen geben drei der vier derzeit diskutierten Modelle wieder.

roanatomen Ludwig Edinger (1855-1918) beeinflusst. Edinger nahm an, dass im Verlauf der Entstehung neuer Wirbeltierklassen von Fischen über Amphibien, Reptilien, Vögeln bis hin zu Säugetieren jeweils eine neue Hirnkomponente hinzukam, ohne dass die bereits bestehenden Gehirnstrukturen wesentlich verändert wurden. Der Kortex ist in diesem Schema die neueste Entwicklung und kommt entsprechend nur bei Säugetieren vor (daher „Neokortex“). Da höhere Kognitionen kortikal generiert werden, und da Vögel keinen Kortex besitzen, können sie entsprechend dieser Theorie keine komplexen kognitiven Leistungen erbringen. In der Abbildung 5 ist die theoretische Konzeption Edingers für Vögel und Säugetiere vereinfacht dargestellt.

Edingers Meinung nach besitzen Vögel ein extrem großes Striatum (rot), das sich in verschiedene Cluster subdifferenziert hat, welche er mit Namen wie Archistriatum, Neostriatum, Hyperstriatum und Paleostriatum augmentatum (PA) bezeichnete. Das Paleostriatum primitivum (PP, lila) und der Hippocampus (Hp, gelb) entsprechen dem Globus pallidus (GP) und dem Hippocampus der Säugetiere. Ein Neokortex (grün) hingegen fehlt nach Ludwig Edinger vollständig. Allenfalls konnte er bei Vögeln primitive Vorläufer eines Kortexes identifizieren.

In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden in den von Edinger als „striatal“

bezeichneten Regionen jedoch nach und nach sensorische Repräsentationsareale des auditorischen (A), trigeminalen (T) sowie des visuell-colliculothalamischen (Vc) und visuell-geniculären (Vg) Systems identifiziert. Die Entdeckung dieser sensorischen Systeme schürte Skepsis gegen Edingers Theorie, denn die Konnektivität der aufsteigenden sensorischen Verbindungen entsprach bis in die letzten Details denen der Säugetiere. Wie konnte es dann sein, dass sie bei Vögeln im „Striatum“ terminierten? Hatten Vögel etwa doch ein Äquivalent zum Kortex? Zunehmend brachten auch neurochemische und neurogenetische Studien Belege für eine Kortex-Äquivalenz des Vogeltelencephalons. Parallel hierzu erbrachten Verhaltensforscher eine ganze Reihe von Befunden, bspw. dass Krähen und Papageien zu höheren kognitiven Leistungen in der Lage sind, die denen von Menschenaffen gleichen. Die zunehmende Kumulation von Widersprüchen zu Edingers Theorie führte nach jahrelanger organisatorischer Vorarbeit im Jahre 2002 zur Ausrichtung eines Nomenklatur-Workshops an der Duke University in Durham, USA. Hier wurde nicht nur eine neue Nomenklatur für das Vogelvorderhirn entwickelt, sondern es wurden auch neue Konzepte für die Homologie des Telencephalons der Vögel und der Säugetiere formuliert (Jarvis et al. 2005). Unter weitgehender Beibehal-



tung der Anfangsbuchstaben wurden neue Termini formuliert, die statt mit dem Suffix -striatum mit -pallium endeten. Das wichtigste inhaltliche Ergebnis war, dass auf Grundlage Hunderte Einzelergebnisse aus verschiedensten Disziplinen geschlussfolgert wurde, dass das Telencephalon von Vögeln und Säugetieren homolog ist. Vögel besitzen also einen „Kortex“; dieser bildet aber keine geschichtete „Rinde“ sondern ist nucleär organisiert. Es besteht jedoch keine Einigkeit darüber, wie die Korrespondenz von telencephalen Teilkomponenten zwischen Vögeln und Säugetieren beschaffen ist. Hierzu gibt es vier verschiedene Theorien.

Die *Laminahomologie-Hypothese* bezieht sich primär auf Konnektivitätsdaten und besagt, dass einzelne Areale des Vogelvorderhirns den supragranulären Schichten II-III, der granulären Lamina IV oder den infragranulären Schichten V-VI des Kortex homolog sind. Die Amygdala der Vögel (dunkelgrün) entspricht bzgl. ihrer Konnektivität der gleichnamigen Struktur bei Säugetieren.

Die *Claustro-Amygdala-Hypothese* bezieht sich primär auf neurogenetische Daten und besagt, dass bei Vögeln die Amygdala und das Claustrum eine massive Expansion durchlaufen haben und den größten Teil des Vorderhirns einnehmen; Kortex-äquivalente Anteile machen dagegen nur einen kleinen Teil des Telencephalons aus. Ein Teil der aufsteigenden sensorischen Systeme entspricht somit den sensorisch-thalamischen Projektionen in die Amygdala. Ein anderer Teil (das visuell-geniculäre sowie das aufsteigende somatosensorische System) ist den entsprechenden Projektionen bei Säugetieren homolog.

Die *Feldhomologie-Hypothese* bezieht sich auf neurogenetische und ontogenetische Daten sowie Erkenntnisse mit Proto-Onkogenen. Sie besagt, dass das Vogelvorderhirn entlang der Lamina frontalis superior (LFS) „gespiegelt“ ist. Diese Hypothese ähnelt der Laminahomologie-Hypothese dahingehend, dass zumindest einzelne Cluster im Vogelvorderhirn den kortikalen Schichtungen II-III, IV und V-VI entsprechen sollen.

Nicht dargestellt ist eine vierte Hypothese, die besagt, dass zwar das Telencephalon von Säugetieren und Vögeln homolog ist, aber in 300 Millionen Jahren so massive Veränderungen durchlaufen hat, dass es nicht möglich ist, äquivalente Felder zu definieren.

Abschließende Betrachtung

Tauben eignen sich hervorragend als Modellorganismen zur Untersuchung von Lernverhalten, Kategorisierungsleistungen und Konzeptbildung, Entstehung und Bedeutung

cerebraler Lateralisation sowie als Referenzspezies zur Studie konvergenter Evolution und vergleichender Neuroanatomie im Hinblick auf die Evolution adaptiven Verhaltens (Striedter et al. 2014). Es existiert eine umfassende Datenbasis zum Verhalten dieser Tiere, ergänzt durch umfassende neuroanatomische Untersuchungen des Vorderhirns. Dem gegenüber finden sich relativ wenige Studien, in denen neurophysiologische und neuropharmakologische Methodik mit Verhaltensleistungen kombiniert wird. Die bisherige Datenlage deutet jedoch darauf hin, dass die neuronalen Mechanismen von Lernen und Handlungssteuerung im Vogelhirn denen im Säugetierhirn überraschend stark ähneln – zum Teil bis auf die Ebene der Aktivität einzelner Nervenzellen. Entweder können dann diese Mechanismen auf gemeinsame Vorfahren von Säugetieren und Vögeln zurückgeführt werden, die vor mindestens 300 Millionen Jahren lebten, oder aber sie entwickelten sich konvergent und unabhängig in einer äußerst ähnlichen Art und Weise in beiden Linien. Wenn letzteres zuträfe, würde die Natur nur über begrenzte Möglichkeiten verfügen, um komplexe Verhaltensmechanismen neuronal zu organisieren.

Literatur

- Diekamp, B., Kalt, T. und Güntürkün, O. (2002): Working memory neurons in pigeons. *J Neurosci* 22: RC210.
- Herrnstein, R.J. und Loveland, D.H. (1964): Complex visual concept in the pigeon. *Science* 146: 549-551.
- Jarvis, E.D., Güntürkün, O., Bruce, L., Csillag, A., Karten, H.J., Kuenzel, W., Medina, L., Paxinos, G., Perkel, D.J., Shimizu, T., Striedter, G., Wild, M., Ball, G.F., Dugas-Ford, J., Durand, S., Hough, G., Husband, S., Kubikova, L., Lee, D., Mello, C.V., Powers, A., Siang, C., Smulders, T.V., Wada, K., White, S.A., Yamamoto, K., Yu, J., Reiner, A. und Butler, A.B. (2005): Avian brains and a new understanding of vertebrate brain evolution. *Nat Rev Neurosci* 6: 151-159.
- Manns, M. und Römling, J. (2012): The impact of asymmetrical light input on cerebral hemispheric specialization and interhemispheric cooperation. *Nat Commun* 3: 696.
- Starosta, S., Stüttgen, M.C. und Güntürkün, O. (2014): Recording single neurons' action potentials in freely moving pigeons across three stages of learning. *J Vis Exp* 8: e51283.
- Vallortigara, G. und Rogers, L.J. (2005): Survival with an asymmetrical brain: advantages and disadvantages of cerebral lateralization. *Behav Brain Sci* 28: 575-589.

Kurzbiografien

Onur Güntürkün erwarb das Abitur in Izmir (Türkei) und studierte Psychologie in Bochum und promovierte dort 1984. Nach

Postdoktorandaufenthalten in Homburg (Saarland), CNRS Neurosciences (Paris), UCSD Medical School (San Diego) und Konstanz erhielt er 1993 einen Ruf an die Biopsychologie der Ruhr-Universität Bochum. Danach führten ihn längere Forschungsaufenthalte nach Brisbane (Australien), Izmir (Türkei) und Antwerpen (Belgien). Er erhielt zwei Ehrendokortitel und bekam verschiedene Auszeichnungen wie z. B. den Alfred-Krupp-Preis (1995), die Wilhelm-Wundt-Medaille (2006), die Verdienstauszeichnung der Türkischen Republik (2009), den Leibniz-Preis (2013) sowie den Communicator-Preis (2014).

Maik C. Stüttgen studierte Psychologie und Neurowissenschaften an den Universitäten Gießen und Tübingen. Er promovierte bei Cornelius Schwarz in Tübingen zur Psychophysik und Neurophysiologie des Vibrissensystems der Ratte. Anschließend arbeitete er bei Onur Güntürkün in Bochum und untersuchte mit elektrophysiologischen Methoden die Funktion des Nidopallium caudolaterale. Im Jahr 2013 verbrachte er sechs Monate am Erasmus Medical Center Rotterdam, wo er mittels Nanostimulation den Einfluss einzelner Zellen auf das neuronale Netzwerk untersuchte. Kurz nach der Rückkehr nach Bochum erhielt er einen Ruf auf eine W1-Professur an die Universitätsmedizin Mainz, wo er seit Juni 2014 seine eigene Arbeitsgruppe leitet.

Martina Manns studierte Biologie an den Universitäten von Bochum und Bielefeld. Sie promovierte bei Onur Güntürkün in Konstanz und Bochum zur Entwicklung visueller Asymmetrien bei der Taube. Als Postdoktorandin hat sie in Bochum bei Onur Güntürkün zu cerebralen Asymmetrien und bei Rolf Heumann über adulte Neurogenese im Hippocampus gearbeitet. Sie hat 2007 in „Kognitiven Neurowissenschaften“ habilitiert und ist seit 2013 außerplanmäßige Professorin der Fakultät für Psychologie an der Ruhr-Universität Bochum. Aktuell ist sie Lehrgebietsvertretung für Allgemeine Psychologie: Lernen, Motivation, Emotion an der Fern-Universität in Hagen.

Korrespondenzadresse

Onur Güntürkün
Ruhr-Universität Bochum
Fakultät für Psychologie
AE Biopsychologie
44780 Bochum
Tel.: +49 234 32 26213
Fax: +49 234 32 14377
E-Mail: onur.guentuerkuen@rub.de

Call for Symposium and Technical Workshop Proposals

10th FENS Forum of Neuroscience

July 2-6, 2016 | Copenhagen, Denmark

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Hosted by the Danish Society for Neuroscience

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

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

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



→ A must in Europe for neuroscientists all over the world

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





► © Springer Verlag 2014

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

Silke Agte, Mike Francke, Kristian Franze und Andreas Reichenbach

Zusammenfassung

Wie in den Augen aller Wirbeltiere werden in unserem Auge Bilder der Umwelt auf eine „umgekehrte“ (invertierte) Netzhaut projiziert, wo die Lichtquanten zahlreiche Netzhautschichten durchdringen müssen, bevor sie von den Lichtsinneszellen aufgefangen werden. Die Lichtstreuung in diesen Schichten muss das Signal-Rausch-Verhältnis der Bilder verringern und somit das scharfe Sehen beeinträchtigen. Überraschenderweise ist das Sehvermögen unserer Augen jedoch hervorragend. Dieser scheinbare Widerspruch könnte aufgelöst werden, wenn die Lichtstreuung durch „eingebaute“ optische Elemente minimiert würde, die die Lichtleitung durch die Dicke des Netzhautgewebes hindurch erleichtern. Tatsächlich konnten wir zeigen, dass eine Funktion der Müllerschen Radialgliazellen darin besteht, als lichtleitende Fasern innerhalb der Netzhaut die lichtstreuenden Elemente in den (den Lichtsinneszellen vorgelagerten) Netzhautschichten zu umgehen. Dabei dient jede Müllerzelle als „privates“ Lichtkabel für eine individuelle Zapfen-Photorezeptorzelle und leitet dieser den „zugehörigen“ Bildpunkt des Umweltbildes zu; das optimiert räumliches Auflösungsvermögen und Sehschärfe.

Abstract

How Light Traverses the Inverted Vertebrate Retina: No Flaw of Nature.

In our eyes, as in the eyes of all vertebrates, images of the environment are projected onto an inverted retina where photons must pass through most of the retinal layers before they are captured by the light-sensitive cells. Light scattering in these retinal layers should decrease the signal-to-noise ratio of the images, and interfere with clear vision. Strikingly, however, our eye displays splendid visual abilities. This apparent contradiction could be resolved if intraretinal light scatter was minimized by the installation of optical elements facilitating light transmission through the tissue. Indeed, we have shown that one function of radial glial (Müller) cells is to act as effective optical fibers in the living retina, bypassing the light-scattering structures in front of the light-sensitive cells. Noteworthy, each Müller cell serves as a ‘private’ light guide towards one individual cone photoreceptor cell, providing it with ‘its’ appropriate pixel of the environmental image.

Keywords: vision; inverted retina; Müller glial cells; light guidance; tissue optics

Einleitung

Das Wirbeltierauge ist wie eine Kamera aufgebaut, in der der optische Apparat das Bild der Umgebung auf eine Sensorplatte projiziert. In der Kamera ist dies entweder ein Film oder ein CCD-Chip, im Auge wird diese Funktion von der Netzhaut übernommen. Die lichtempfindlichen Photorezeptoren dieses dünnen Nervengewebeblattes geben die visuelle Information über die nachgeschalteten Nervenzellen der Netzhaut schließlich zum Gehirn weiter, ähnlich wie sie in der

Kamera von den Sensoren zur Speicherkarte übertragen wird. Bei aller Ähnlichkeit mit einer wohldurchdachten Kamera scheint aber unser Auge eine „Fehlkonstruktion“ zu beinhalten: In der invertierten Wirbeltiernetzhaut befinden sich die Sensoren – die Photorezeptorzellen – auf der lichtabgewandten Seite des Gewebes. Licht muss daher zunächst alle vorgelagerten Zellschichten durchdringen, bevor es detektiert werden kann (Exkurs 1 zum phylogenetischen Ursprung der Netzhautinversion bei den Wirbeltieren). Diese Situation ist mit einer Kamera vergleichbar,

in der ein Blatt Butterbrotpapier direkt über den Film gelegt wurde. Tatsächlich sind alle biologischen Zellen aufgrund der unregelmäßigen Verteilung ihrer intrazellulären Bestandteile Phasenobjekte mit einer räumlich inhomogenen Anordnung von unterschiedlichen Brechungsindizes, also lichtstreuende Elemente (Abbildung 1A, B). Das gilt auch für die Zellen der Netzhaut. Diese ist dünnes transparentes Gewebe, das jedoch nicht mit einer Glasplatte verglichen werden kann, da sie eine beträchtliche Rückstreuung von Licht aufweist (Abbildung 1C). Diese Eigenschaft wird heutzutage von den Augenärzten verwendet, um die Netzhaut von Patienten mit einer nicht-invasiven Methode zu untersuchen, der optischen Kohärenztomografie (OCT) (Abbildung 1D, 4A, B). Da die verschiedenen Netzhautschichten Licht in unterschiedlichem Maße zurückstreuen, stellt diese Technik die Netzhaut mit ihren Schichten in ähnlicher Weise dar wie ein histologischer Schnitt. In besonderem Maße erfolgt die Lichtstreuung innerhalb der synaptischen („plexiformen“) Schichten (Abbildung 1D; Exkurs 2 Abb. B). Das hängt damit zusammen, dass die Größe der synaptischen Elemente mit etwa 0,5 µm in der gleichen Größenordnung liegt wie der Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichtes (etwa 400 – 700 nm), sodass die Lichtstreuungseffizienz maximiert wird. Auf seinem Weg zu den Photorezeptoren muss das Licht somit zahlreichen Streuprozessen unterliegen, was zu starkem Hintergrundrauschen und damit zu einer unerwünschten Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses führen sollte. Diese Schlussfolgerung steht jedoch im Widerspruch zu dem beeindruckenden Sehvermögen der meisten Wirbeltiere, die über ein hervorragendes Kontrastsehen bei Tageslicht und/oder eine exzellente Lichtempfindlichkeit bei Nacht verfügen. Dieser offensichtliche Widerspruch wäre erklärbar, wenn die Netzhaut von zahlreichen optischen Elementen durchzogen wäre, die die intraretinale Lichtstreuung minimieren. In diesem Artikel sollen neuere Daten vorgestellt werden, die diese Hypothese unterstützen (Ausführlicheres findet sich bei Reichenbach et al. 2012).

Aufbau der invertierten Wirbeltiernetzhaut

Die Netzhaut zeigt einen wohlgeordneten Aufbau mit sieben Hauptschichten (Abbildung 1D-F). Drei dieser Schichten enthalten die Zellkörper mit den Zellkernen (äußere Körnerschicht, ÄKS; innere Körnerschicht, IKS und Ganglienzellschicht, GZS), zwei Schichten bestehen aus den Zellfortsätzen

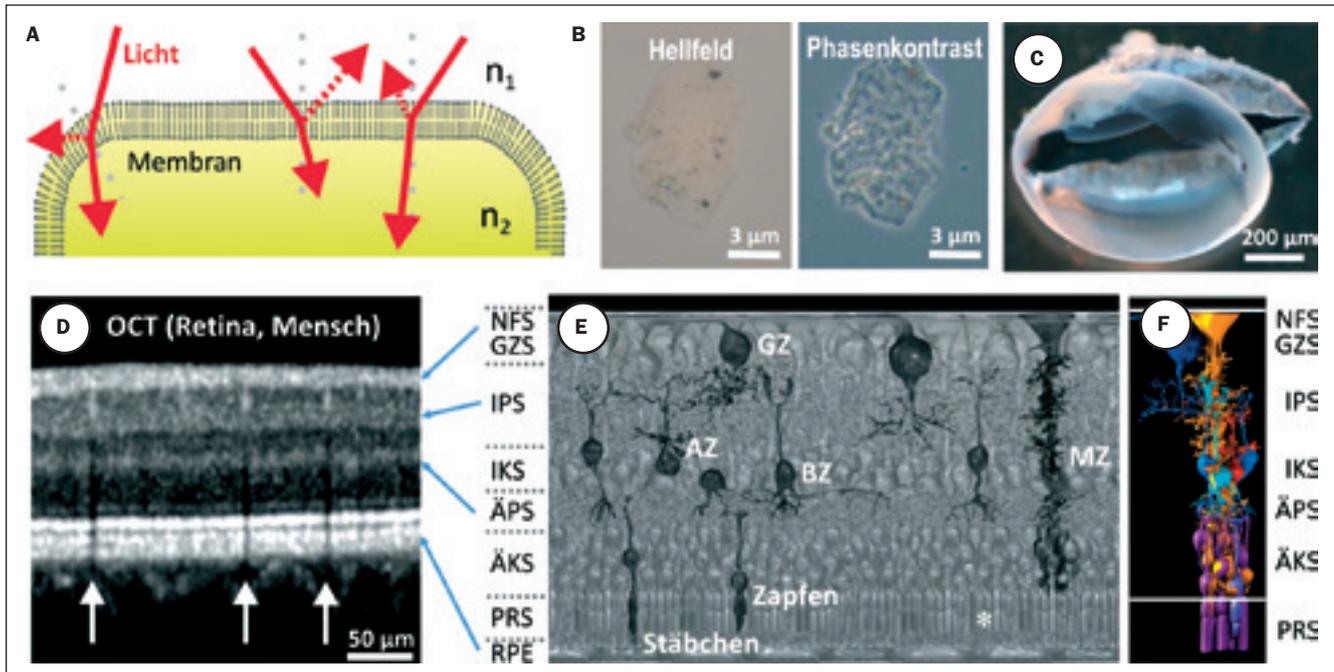


Abb. 1: Streuung von Licht in biologischem Gewebe. **A)** Schematische Darstellung des Auftreffens von Licht (rot) an einer biologischen Membran, die als eine Barriere zwischen zwei Kompartimenten mit unterschiedlichen Lichtbrechungsindizes (n_1 , n_2) betrachtet werden kann. Passiert das Licht diese Barriere, erfährt es eine Phasenverschiebung und wird reflektiert und gestreut. **B)** Biologische Zelle im Durchlicht- und Phasenkontrastmodus eines Lichtmikroskops. Da biologische Zellen Phasenobjekte sind, wird die resultierende Phasenverschiebung im Phasenkontrastmodus in Helligkeitsunterschiede konvertiert, wodurch sich der Bildkontrast erhöht. **C)** Eine akut aus dem Auge isolierte Meerschweinchen-Netzhaut (die Sklera ist im Hintergrund sichtbar) schwimmt frei in einer Pufferlösung. Im Gegensatz zum Glaskörper, der transparent und daher in der Lösung nicht sichtbar ist, streut die Retina Licht und ist sichtbar. **D)** Die optische Kohärenztomografie (OCT) nutzt die oben beschriebenen Wechselwirkungen von Laserlicht mit dem biologischen Gewebe. Das OCT-Bild, aufgenommen an einem menschlichen Auge, zeigt die einzelnen Netzhautschichten, die rechts schematisch dargestellt sind (**E**). Die dunklen Streifen zeigen sogenannte „Schatten“ von Blutgefäßen (weiße Pfeile). **F)** Schematische Darstellung einer säulenförmigen Einheit der Netzhaut. NFS, Nervenfaser-schicht; GZS, Ganglienzellschicht; IPS, Innere Plexiforme Schicht; IKS, Innere Körnerschicht; ÄPS, Äußere Plexiforme Schicht; ÄKS, Äußere Körnerschicht; PRS, Photorezeptorsegmente; RPE, Retinales Pigmentepithel; AZ, amakrine Zelle; BZ, bipolare Zelle; GZ, Ganglienzelle; MZ, Müllerzelle.

und den Synapsen der Neuronen (äußere plexiforme Schicht, ÄPS; innere plexiforme Schicht, IPS); die innerste Schicht enthält die Axone der Ganglienzellen (Nervenfaser-schicht, NFS) und die äußerste Schicht wird von den inneren und äußeren Segmenten der Photorezeptoren eingenommen (Photorezeptorschicht, PRS), die an das retinale Pigmentepithel (RPE) angrenzen. Licht erreicht die Netzhaut an der glaskörperwärtigen Oberfläche der NFS („von oben“ in Abbildung 1D-F). Allerdings wird das einfallende Licht erst mittels der Sehpigmente in den Außensegmenten der Photorezeptoren detektiert, also in der –lichtabgewandten– PRS (Stern in Abbildung 1E). Von da wird die visuelle Information synaptisch zu den Bipolarzellen übertragen, die ihrerseits Informationen zu den Ganglienzellen senden; die von letzteren ausgehenden Axone steuern schließlich die Sehzentren des Gehirns an (eine zusätzliche Informationsverarbeitung erfolgt in den

„lateral“ verschalteten Horizontal- und Amakrinzellen). Ein wesentliches Merkmal der Wirbeltierretina ist, dass für verschiedene Belichtungs-niveaus der Umwelt zwei verschieden spezialisierte Photorezeptortypen als Detektoren eingesetzt werden: Stäbchen sind für hochempfindliche Lichtwahrnehmung in dunkler Umgebung verantwortlich, Zapfen für Kontrast- und Farbwahrnehmung bei hellem Tageslicht.

Zusätzlich zu diesen auf die Lichtwahrnehmung spezialisierten Nervenzelltypen enthält die Netzhaut lange Radialgliazellen, die die gesamte Dicke des Gewebes durchziehen – die Müllerzellen. Die innere (glaskörperwärtige) Oberfläche der Netzhaut wird von den zahlreichen aneinandergrenzenden Endfüßen der Müllerzellen gebildet. Von da aus sendet jede Müllerzelle einen inneren Stammfortsatz zu ihrem Zellkörper in der IKS; von da zieht ein äußerer Zellfortsatz zur äußeren Oberfläche des Netzhautgewebes (zur Grenze zwischen ÄKS und PRS). Ab-

bildung 1F zeigt, dass um jede Müllerzelle ein bestimmter „Satz“ von Nervenzellen zu einer säulenförmigen Einheit angeordnet ist. Man kann sich die Netzhaut daher als eine aus zahlreichen (etwa 10 Millionen im menschlichen Auge) solchen säulenförmigen Einheiten zusammengesetzte Platte vorstellen, wobei jede dieser Einheiten ihren Beitrag zur visuellen Information liefert. Dabei drängt sich die Spekulation auf, dass jede Müllerzelle als „lichtleitendes Kabel“ für die Photorezeptoren „ihrer“ Einheit dienen könnte, wodurch die reguläre Anordnung der Müllerschen Radialgliazellen mit einer „natürlichen optischen Faserplatte“ vergleichbar würde. Diese Hypothese wurde mittels verschiedener experimenteller Ansätze getestet.

Einzelne isolierte Müllerzellen als Lichtleiter

Für eine klassische optische Faser kann die Fähigkeit zur Lichtleitung mittels des sog.

Exkurs 1

Entwicklung der Wirbeltiernetzhaut

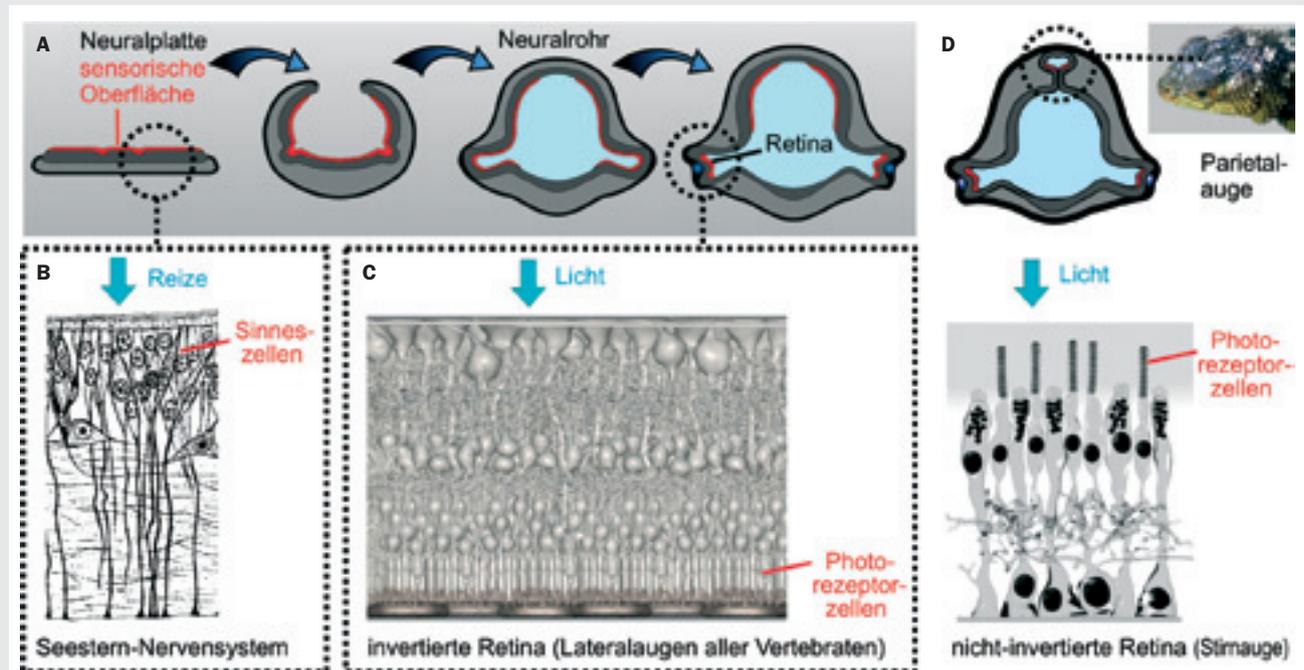
Sowohl in der Phylogenese als auch während der Embryogenese entsteht die Netzhaut aller Vertebraten vom gleichen primitiven Nervengewebe (der „Neuralplatte“) wie das Gehirn (Abbildung E1A); sie kann daher als „vorgeschobener“ Hirnteil verstanden werden. Um die Inversion der Wirbeltiernetzhaut zu verstehen, muss man sich an die Herkunft unserer Vorfahren aus Tieren, die Seesternen und Seegurken ähnelten, erinnern. Der Seestern besitzt ein epitheliales Nervensystem an der äußeren Körperoberfläche, wo es direkten Kontakt mit dem Seewasser hat (Abbildung E1B). Die sensorischen Fortsätze der Sinneszellen ragen in das Seewasser als Quelle der relevanten Reize, während die Axone zu den informationsverarbeitenden Ganglienzellen laufen; diese Polarität ist offensichtlich „korrekt“ und leicht zu verstehen.

Im weiteren Verlauf der Evolution wurde jedoch das epitheliale Nervensy-

stem zu einem Rohr umgeformt und unter die Körperoberfläche verlegt; ähnliches geschieht gegenwärtig im Verlauf der Embryonalentwicklung aller Wirbeltiere, wobei die Neuralplatte im Prozess der „Neurulation“ zum Neuralrohr eingerollt wird (Abbildung E1A). Das führt naturgemäß zu einer „Umstülpung“ des Epithels: Die Sinneszellen entsenden ihre sensorischen Fortsätze nun in das Lumen (also die innere Oberfläche) des Neuralrohres. Das erklärt auch die Inversion der Wirbeltiernetzhaut, in der die Photorezeptoren dem einfallenden Licht abgewandt sind (Abbildung E1C), da während der Ausstülpung des Augenbläschens aus dem Neuralrohr die „sensorische Oberfläche“ an der Innenseite verbleibt (Abbildung E1A). Offenbar führen also die normalen Entwicklungsmechanismen unserer Augen unvermeidlich zur Inversion der Retina.

Allerdings soll nicht unerwähnt bleiben, dass in Gestalt des dritten (Scheitel-) Auges vieler Fische, Amphibien und Reptilien eine Ausnahme existiert: In diesem ist die Netzhaut nicht invertiert (Abbildung E1D).

Diese Netzhaut besteht nur aus drei Zelltypen (Photorezeptoren, Ganglienzellen und Radialgliazellen), ähnlich wie das primitive Neuroepithel des Seesterns (Abbildung E1B). Bedingt durch diesen einfachen Aufbau ist die Funktion des Scheitel Auges beschränkt; es dient der Unterscheidung zwischen hell und dunkel (zur Kontrolle des circadianen Rhythmus) und zur Wahrnehmung der Bewegung großer Fressfeinde (z. B. Raubvögel am Himmel). Immerhin zeigt dieser Ausnahmefall die Möglichkeit zur Generierung einer nicht-invertierten Wirbeltiernetzhaut trotz des Neurulationsprozesses – allerdings auf Kosten einer beschränkten Blutversorgung (es kann keine Chorioidea vor die Photorezeptoren gelegt werden). Das verhindert eine hohe Dichte von Photorezeptoren sowie eine komplexere Informationsverarbeitung innerhalb der Netzhaut. Vermutlich sind diese Funktionseinschränkungen der Grund dafür, dass die Evolution offensichtlich die invertierte Anordnung der Wirbeltiernetzhaut bevorzugt hat.



Exkurs 1 Abb.1: Entwicklung der Wirbeltiernetzhaut. A, C) Effekt des Neurulationsprozesses des zentralen Nervensystems. A) Die Embryonalentwicklung der Retina beginnt mit einer Ausstülpung der Augenanlage aus dem Neuroepithel (Abbildung e1A, von links nach rechts). Später wird die äußere Wand des Augenbläschens durch die wachsende Linse eingestülpt; sie entwickelt sich zur neuralen Netzhaut, während die innere Wand zum retinalen Pigmentepithel wird (aus dem Stiel entsteht der Sehnerv). Ursprünglich bildet die „sensorische Oberfläche“ (rot in Abbildung E1A, D) die äußere Oberfläche der Neuralplatte und des Embryos – was bedeutet, dass sie zur Umgebung als der Quelle relevanter Außenreize weist, so wie im epithelialen Nervensystem der Wirbeltier-Vorfahren, wie beispielsweise beim Seestern (B). Später befinden sich die Sinneszellen - die Photorezeptorzellen - auf der Rückseite der Netzhaut, die dem Licht abgewandt ist (C); das ist bei den Lateralaugen aller Wirbeltiere der Fall. D) Im Gegensatz dazu weisen die Scheitelaugen einiger Fische, Amphibien und Reptilien eine nicht-invertierte Netzhaut auf.

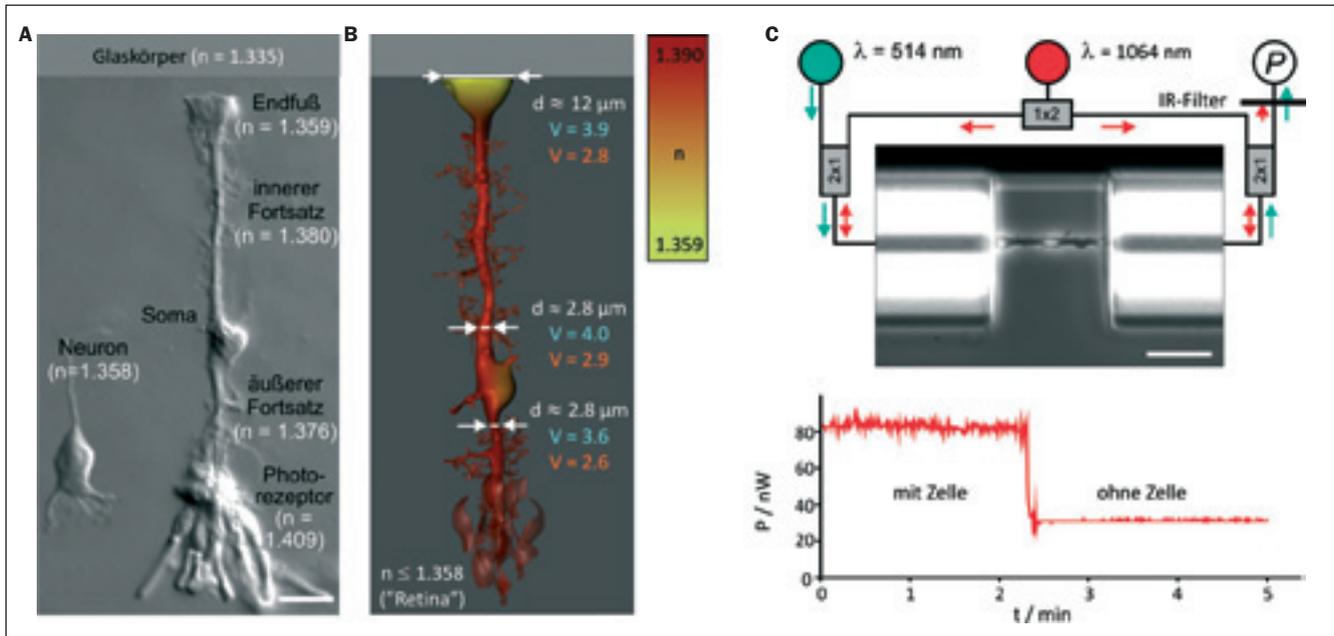


Abb. 2: Lichtleitfähigkeit isolierter Müllerzellen. **A)** (Lokale) Lichtbrechungsindizes entlang einer Müllerzelle, an den anhaftenden Photorezeptorsegmenten und einer Nervenzelle, gemessen mittels quantitativer Phasenkontrastmikroskopie. Maßstab 25 μm . **B)** Schematische Darstellung einer Müllerzelle mit farblich kodiertem lokalem Brechungsindex. Trotz der Brechungsindexunterschiede und veränderlichem Zelldurchmesser d bleibt der V -Parameter – also die Fähigkeit zur Lichtleitfähigkeit – für 500 nm (blau) und 700 nm (rot) entlang der gesamten Zelle vom Endfuß (oben) bis zu den äußeren Fortsätzen, die die Photorezeptorkerne umgeben (unten) nahezu konstant. Die abgebildeten Werte wurden an Netzhautzellen des Meerschweinchens ermittelt. **C)** Modifizierte optische Falle zur Messung der Lichttransmission durch einzelne enzymatisch dissoziierte Müllerzellen. (P, Leistungsmessgerät; IR-Filter, Infrarotfilter) Die Intensität des sichtbaren Lichtes ($\lambda = 514 \text{ nm}$), die an der gegenüberliegenden Glasfaser ankommt, ist mit einer in der Falle gefangenen Zelle höher als ohne eine Zelle. Maßstab 50 μm . Bild bearbeitet nach Franze et al. 2007.

V -Parameters berechnet werden, entsprechend

$$V = (\pi d / \lambda) (n_1^2 - n_0^2)^{1/2},$$

wobei d den Durchmesser der Faser angibt, λ die Wellenlänge des Lichtes im Vakuum und n_1 und n_0 die Lichtbrechungsindizes des Faserkerns und seiner Umgebung. Eine Faser kann als effizienter Lichtwellenleiter betrachtet werden, wenn V größer als 2 ist. Wie in Abbildung 2 gezeigt wird, erfüllt der berechnete V -Parameter entlang der gesamten Länge einer Müllerzelle diese Bedingung, sodass zumindest theoretisch die Müllerzellen zu effizienter Lichtleitung fähig sein sollten.

Um diese Annahme experimentell zu überprüfen, wurde ein Messplatz entwickelt, mit dem der Lichttransport durch individuelle Müllerzellen untersucht werden kann (Franze et al. 2007; Abbildung 2C). Enzymatisch dissoziierte, lebende Zellen wurden optisch „eingefangen“ von den gegeneinander gerichteten Infrarot-Laserstrahlen zwischen zwei gegenüberliegenden Lichtfasern. Der Lichtbrechungsindex des umgebenden Mediums wurde so eingestellt, dass er dem von Netzhautnervenzellen (Abbildung 2A) entsprach. Zusätzlich wurde sichtbares Laserlicht ($\lambda = 514 \text{ nm}$) in eine der beiden

Fasern eingespeist und die Intensität des in die gegenüberliegende Faser gelangenden Lichtes wurde gemessen. Wenn sich die beiden Faser nicht berühren, erreicht nur ein Teil des von einer Faser ausgesandten sichtbaren Lichtes die gegenüberliegende Faser, da der Lichtstrahl divergiert. Wenn jedoch eine zur Lichtleitung fähige Struktur zwischen den Fasern eingefangen und dadurch die Divergenz des Lichtstrahls verhindert wird, wird der Lichtverlust minimiert. In der Tat wurde dieser Lichtleitereffekt von lebenden isolierten Müllerzellen nachgewiesen (Franze et al. 2007; Abbildung 2C).

Müllerzell-vermittelte Lichtleitung im nativen Netzhautgewebe

Nachdem wir gezeigt hatten, dass einzelne isolierte Müllerzellen Eigenschaften von Lichtleiterfasern aufweisen, wollten wir prüfen, ob sich diese Funktion auch in der intakten vitalen Netzhaut nachweisen lässt. Zu diesem Zweck wurden mehrere verschiedene experimentelle Ansätze entwickelt, um Licht auf die glaskörperwärtige Oberfläche von intakten Präparationen der Meerschweinchennetzhaut zu projizieren. Zunächst wurden Netzhautschnitte („sli-

ces“) an einer Filtermembran angeheftet und so auf den Tisch eines konfokalen Mikroskops gelegt, dass die Endfüße individueller Müllerzellen mittels einer dünnen optischen Faser einem Laserlichtstrahl ausgesetzt werden konnten (Abbildung 3A, B). Dabei waren alle Müllerzellen im Gewebsschnitt ebenso wie die Filtermembran mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert; die Membran diente als „Bildschirm“ zur Darstellung des durch die Netzhaut hindurch auf die Ebene der Photorezeptor-Außensegmente projizierten Lichtes. Insgesamt ermöglichte dieser experimentelle Aufbau die simultane Beobachtung (1.) der Position der optischen Faser, (2.) der Müllerzellen im Netzhautgewebe, (3.) der Laserlichtstreuung innerhalb des Gewebes und (4.) des transmittierten Lichtes (Agte et al. 2011). Wenn dabei der Laserstrahl nicht direkt auf eine Müllerzelle gerichtet war, war in der Netzhaut (hauptsächlich in der IKS) eine Streuung des Laserlichtes sichtbar und das auf der Membran eintreffende Licht bildete einen großen, unscharf begrenzten Leuchtfleck (Abbildung 3A). Wenn hingegen der Lichtstrahl auf einen Müllerzellendfuß zentriert wurde, wurde die vorher beobachtete Lichtstreuung in-

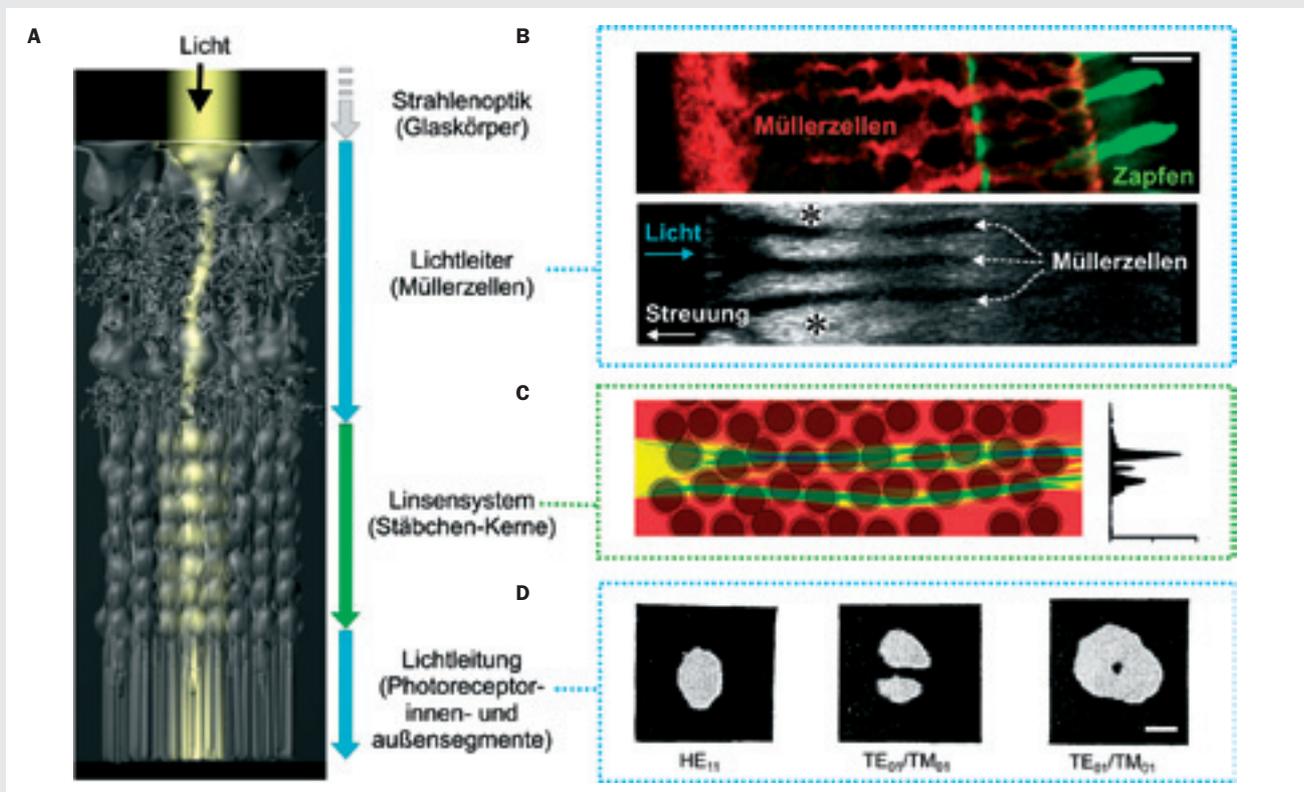
Exkurs 2

Lichtleitende Strukturen in der Wirbeltiernetzhaut

Unsere Ergebnisse und Hypothesen legen zusammen mit den von anderen Autoren veröffentlichten Daten den Schluss nahe, dass außer den Müllerzellen auch andere Netzhautzellen eine Funktion als optische Elemente haben. Anscheinend besteht die Wirbeltiernetzhaut aus mehreren aufeinanderfolgenden Anordnungen von lebenden lichtleitenden „optischen Fasern“ oder anderen optischen Elementen, die die Nachteile ihres invertierten Aufbaus kompensieren (Abbildung E2A). Zunächst muss das durch den Glaskörper ankommende

Licht in die Netzhaut eindringen; das muss über die Endfüße der Müllerzellen geschehen, da die innere Netzhautoberfläche von diesen gebildet wird. Das Licht wird dann über die Müllerzellfortsätze zu den äußeren (dem Licht abgewandten) Netzhautschichten geleitet (Franze et al. 2007; Agte et al. 2011) (Abbildung E2B). Nach neueren Ergebnissen (Solovei et al. 2009) erfolgt dort, am Übergang zwischen ÄPS und ÄKS, ein Übertritt des Lichtes aus den dünner werdenden Müllerzellfortsätzen in die Kerne bzw. Zellkörper der Stäbchen; dies gilt zumindest für die Netzhaut nachaktiver Säugetiere mit ihrer dicken, aus zahlreichen Lagen bestehenden äußeren Körnerschicht. Diese Stapel von Zellkernen, die übereinander angeordnet sind und in diesen Netzhäuten eine spezielle

Anordnung ihres Chromatins aufweisen, wirken offenbar als „Linsen-Ketten“, die das Licht zu den inneren Segmenten der Photorezeptorzellen transportieren (Abbildung E2C) (Solovei et al. 2009). Der notwendige Übergang des Lichtes von den Zellkernstapeln zu den inneren Segmenten wird wahrscheinlich dadurch erleichtert, dass die inneren Segmente die Eigenschaften von idealen Lichtkollektoren aufweisen. Schließlich muss das Licht entlang der inneren und äußeren Segmente der Photorezeptoren zu den lichtabsorbierenden Photopigmentmolekülen geleitet werden; die dafür erforderliche Natur dieser Strukturen als Lichtwellenleiter wurde bereits vor längerer Zeit nachgewiesen (Abbildung E2D) (Enoch 1963).



Exkurs 2 Abb. 1: Weg des Lichtes durch die umgekehrte Wirbeltiernetzhaut. A, B) Nachdem das Licht den optischen Apparat des Auges passiert hat, gelangt es über einen Müllerzellendfuß in das Netzhautgewebe hinein. Dort wird es durch den dicken Fortsatz der Gliazelle geleitet, weshalb Müllerzellen in Lichtstreuungsexperimenten (ähnlich wie in Abbildung 3) als dunkle längliche Strukturen mit geringer Streuung innerhalb der stark streuenden plexiformen Schichten (Sterne) erscheinen (B, unten). Maßstab 10 μm . Im Lichtweg jeder „Müllerzell-Lichtfaser“ (rot) befindet sich gerade ein Zapfen-Photorezeptor (grün) (B, oben). (A, C) Danach wird das Licht durch ein Linsensystem, bestehend aus aufeinanderfolgenden Stäbchenphotorezeptorkernen, durch die äußere Körnerschicht transportiert, die bei nachaktiven Säugern besonders dick ist. Die Wirksamkeit des Linsensystems wurde kürzlich durch FDTD-Simulationen demonstriert (Solovei et al. 2009). A, D) In früheren Experimenten gelang Enoch der direkte Beweis für die Lichtleitfähigkeit der inneren und äußeren Photorezeptorsegmente, indem er zeigen konnte, dass die Lichttransmission dort in typischen - den Lichtleitmoden entsprechenden - Mustern erfolgt (Enoch 1963); Eichbalken 1 μm . Entlang der Kaskade von lichtleitenden Strukturen hinter einem Müllerzellendfuß (A) gelangt das Licht schließlich zu den Sehpigmentmolekülen eines einzelnen Zapfens (B, oben) und einer tierartspezifischen Anzahl von Stäbchen, wo es in ein elektrochemisches Signal umgewandelt wird, das weiter zum Gehirn übertragen werden kann. Bilder bearbeitet nach Enoch 1963, Franze et al. 2007, Solovei et al. 2009 und Agte et al. 2011.

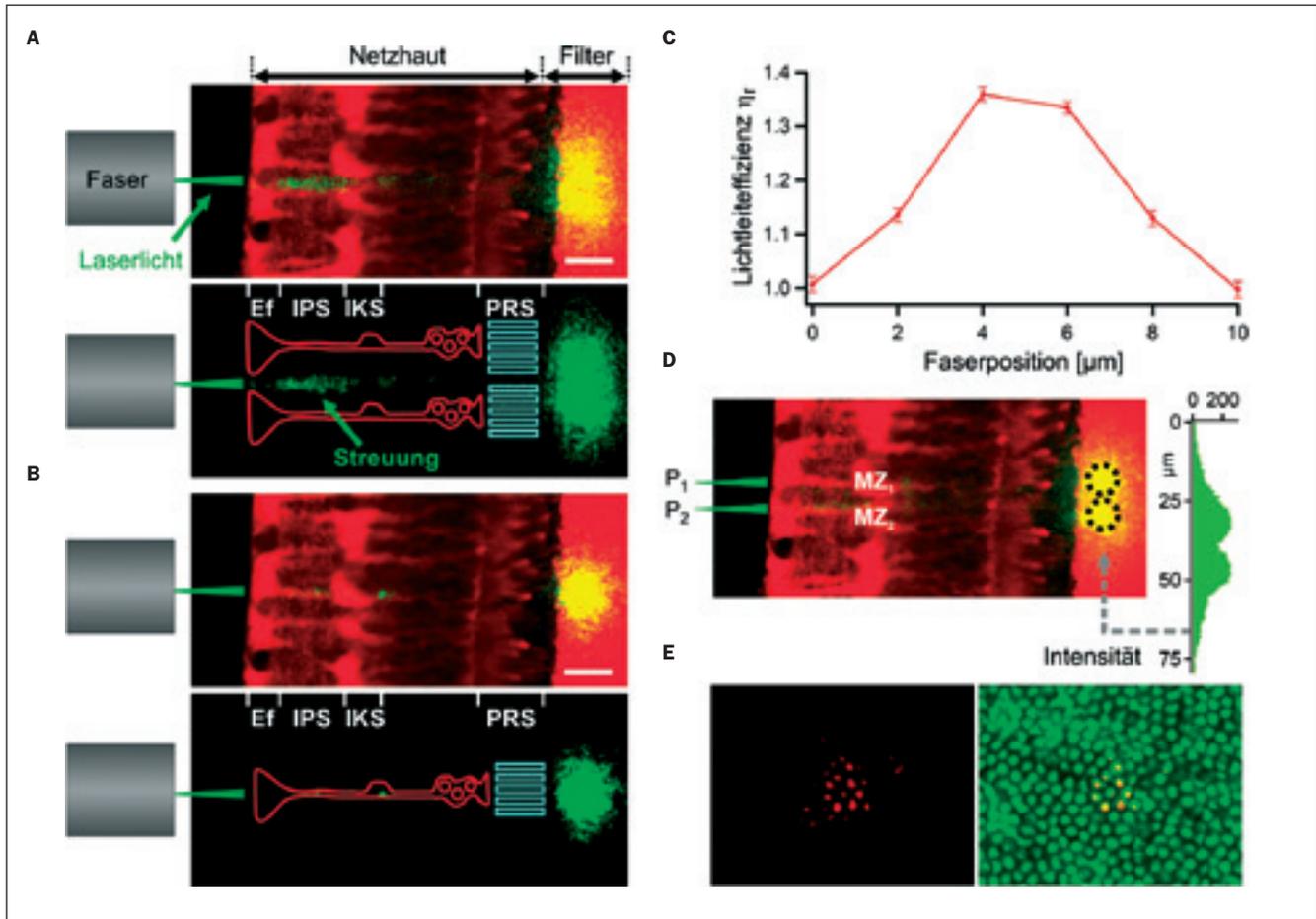


Abb. 3: Lichtleitfähigkeit von Müllerzellen innerhalb des Netzhautgewebes. **A)** Das Laserlicht (grün) einer dünnen Glasfaser wurde genutzt, um die glaskörperwärtige Oberfläche (mit den Müllerzellendfüßen, Ef) eines Netzhautschnittes, der zuvor auf eine Membran aufgebracht wurde, zu beleuchten. Die Müllerzellen und die Membran wurden mit einem fluoreszierenden Farbstoff (rot) eingefärbt. Ein Laserrastermikroskop registriert diese Fluoreszenz ebenso wie die Streuung des Laserlichtes (grün; gelb bei Überlagerung mit rot fluoreszierenden Strukturen). Wurde die Netzhaut entlang der optischen Faser bewegt, änderte sich sowohl die Lichtstreuung innerhalb des Netzhautgewebes als auch die Streuung des transmittierten Lichtes an der Membran, und zwar in Abhängigkeit von der Anwesenheit einer Müllerzelle im Lichtweg. Wenn das Laserlicht einen Bereich zwischen zwei Müllerzellen beleuchtet, wird ein großer Anteil des Lichtes innerhalb der Netzhaut gestreut (Pfeil) und der Lichtfleck an der künstlichen Membran ist groß, unscharf begrenzt und wenig intensiv. Zur besseren Visualisierung wurde im darunterliegenden Bild die Streuung des Laserlichtes mit einer schematischen Darstellung der Müllerzellen (rot) und der Photorezeptorschicht (PRS, hellgrün) kombiniert. **B)** Wird eine Müllerzelle direkt vor die Faser positioniert, reduziert sich das gestreute Licht im Netzhautgewebe und das transmittierte Licht an der Membran erscheint als ein kleiner deutlich abgegrenzter Lichtfleck hoher Intensität. Maßstab 20 μm . **C)** Lichtleitfähigkeit unterschiedlicher Kopplungsbedingungen während der schrittweisen Bewegung der Faser entlang einer Müllerzelle. Für ideale Kopplungsbedingungen ist η_r maximal. **D)** Überlagerung der Fluoreszenz zweier benachbarter Müllerzellen (MZ1 und MZ2) mit dem gestreuten Laserlicht zweier Faserpositionen (P1 und P2), die jeweils ähnliche optimale Kopplungsbedingungen aufweisen. An der Membran sind zwei Spots mit einer geringen Überlappung erkennbar (schwarze Kreise). Das Intensitätsprofil der Streuintensität an der Membran zeigt zwei Maxima mit einer ähnlichen Breite und Intensität. **E)** Eine Retina ist auf den Tisch eines umgekehrten Mikroskops gelegt; ein dünner Laserstrahl wird auf die glaskörperwärtige Netzhautoberfläche (oben) gelenkt und die Photorezeptorseite der Netzhaut wird im Mikroskop betrachtet (links: nur das ankommende Laserlicht wird gezeigt, in rot; rechts: zusätzliche Helfeldbeleuchtung der Photorezeptorzellen, grün). Wenn ein Müllerzellendfuß vom Laserlichtstrahl getroffen wird, wird eine kleine Gruppe von Photorezeptorzellen beleuchtet. Bilder bearbeitet nach Agte et al. 2011.

nerhalb der Netzhaut dramatisch reduziert und auf der Membran erschien ein kleiner, sehr heller Leuchtfleck; offenbar wurde jetzt das Licht auf seinem Weg zu den Photorezeptoren viel weniger gestreut und die Divergenz des Strahles wurde minimiert (Abbildung 3B). Eine solche Lichtleitung

durch eine Müllerzelle konnte auch noch beobachtet werden, wenn die Position des Lichtstrahls gegenüber dem Zentrum ihres Endfußes verschoben wurde; insgesamt betrug der „wirksame“ Verschiebungsbereich 10 μm (was etwa dem Durchmesser eines Endfußes entspricht) und eine optimale

Lichtleitung war noch bei einer Verschiebung von 2 μm (ähnlich dem Durchmesser des Stammfortsatzes) möglich (Abbildung 3C). Wenn zwei benachbarte Müllerzellen nacheinander durch den Laserstrahl belichtet wurden, zeigte sich folgender Effekt: Jede Müllerzelle leitet das Licht spezifisch



– das heißt mit minimaler Überlappung – zu einem „ihr zugeordneten“ Areal von etwa 10 µm Durchmesser, also zu der Fläche, in der sich die Photorezeptorzellen „ihrer“ säulenförmigen Einheit befinden (Abbildung 3D).

Um die Verteilung des von den Müllerzellen zu den Photorezeptorzellen geleiteten Lichtes genauer zu untersuchen, wurden die beleuchteten Photorezeptoren von der dem Lichteintritt gegenüberliegenden Netzhautseite aus beobachtet (Abbildung 3E). Dabei bestätigte sich, dass Licht, das in eine bestimmte Müllerzelle eintritt, klar einer kleinen Gruppe von benachbarten Photorezeptoren zugeleitet wird (rote „Punkte“ in Abb. 3E) (Franze et al. 2007; Agte et al. 2011). Wenn die optische Faser entlang der (glaskörperwärtigen) Oberfläche der Netzhaut bewegt wurde, bewegten sich die Areale mit beleuchteten Photorezeptorgruppen in die gleiche Richtung; es waren jedoch mehrere (2 µm lange) Schritte der Faserbewegung nötig, um einen „Sprung“ des beleuchteten Areals in der Photorezeptorschicht zu erreichen. An manchen Positionen der optischen Faser wurden zwei oder gar drei Gruppen von Photorezeptoren gleichzeitig beleuchtet – wahrscheinlich dann, wenn der Laserlichtstrahl zwei oder drei aneinandergrenzende Müllerzellendfüße gleichzeitig erfasste. Die weitere quantitative Analyse

der Daten zeigte, dass die Distanz zwischen den Intensitätsmaxima der beleuchteten Rezeptorareale (Abbildung 3D) dem mittleren Abstand zwischen den „Achsen“ zweier benachbarter Müllerzellen entsprach (Agte et al. 2011). Insgesamt erwiesen die Ergebnisse aller Experimente, dass jede Müllerzelle mit einem definierten kleinen Gewebsareal in der Photorezeptorschicht optisch gekoppelt ist.

Die funktionelle Relevanz dieser Beobachtung erhellt aus den Ergebnissen quantitativer Untersuchungen „typischer“ Säugetierretinas wie der des Menschen (außerhalb der Fovea centralis) und des Meerschweinchens; diese haben gezeigt, dass zu jeder Müllerzelle eine Photorezeptorgruppe mit einem Zapfen und etwa 10 Stäbchen gehört. Die „Beleuchtung“ dieser Gruppe durch die Müllerzelle legt den Schluss nahe, dass die Lichtleiterfunktion der Müllerzellen sowohl bei Tageslicht als auch beim Sehen in der Dämmerung eine zentrale Rolle spielt: In dunkler Umgebung wird die geringe Menge verfügbaren Lichtes effizient den hochempfindlichen Stäbchen zugeleitet. Bei Tag ist die Bildauflösung der Netzhaut durch den „Rasterpunkteabstand“ der Zapfen limitiert. Die Ausstattung jedes Zapfens mit seinem eigenen Lichtleiter (Abbildung E2B) garantiert hochaufgelöstes Sehen bei Tageslicht.

Ist die Fovea centralis ein optisches Element (eine Linse)?

Bezogen auf die Funktion der Netzhaut liegt die Annahme nahe, dass die optischen Bedingungen in der *Fovea centralis* optimal sein sollten – immerhin ist es dieses kleine Areal, das für das scharfe zentrale Sehen verantwortlich ist. Bei genauerem Hinsehen zeigt sich überraschenderweise, dass die bisher besprochenen Regeln der verbesserten Lichtzuleitung zu den Photorezeptoren für dieses spezialisierte Gebiet nicht zutreffen. So sind die (para-)fovealen Müllerzellen so lang und dünn, dass ihr V-Parameter nicht hoch genug ist, um eine effiziente Lichtwellenleitung zu erlauben. Wie hat die Evolution dieses Problem gelöst? Bereits vor fast hundert Jahren wurde die Hypothese aufgestellt, dass die „convexiclimate“ Fovea einiger Raubvögel (Abbildung 4A) als Konkavlinse funktioniert und dadurch eine lokale Bildvergrößerung ermöglicht (Abbildung 4C). Als Voraussetzung dafür muss das Netzhautgewebe einen höheren Lichtbrechungsindex haben als der Glaskörper; das wurde tatsächlich schon vor langer Zeit nachgewiesen (vergl. Abbildung 2A). Die aus dem vermuteten „Linseneffekt“ resultierende Bildvergrößerung würde es einer erhöhten Anzahl von (Zapfen-) Photorezeptoren ermöglichen, sich an der

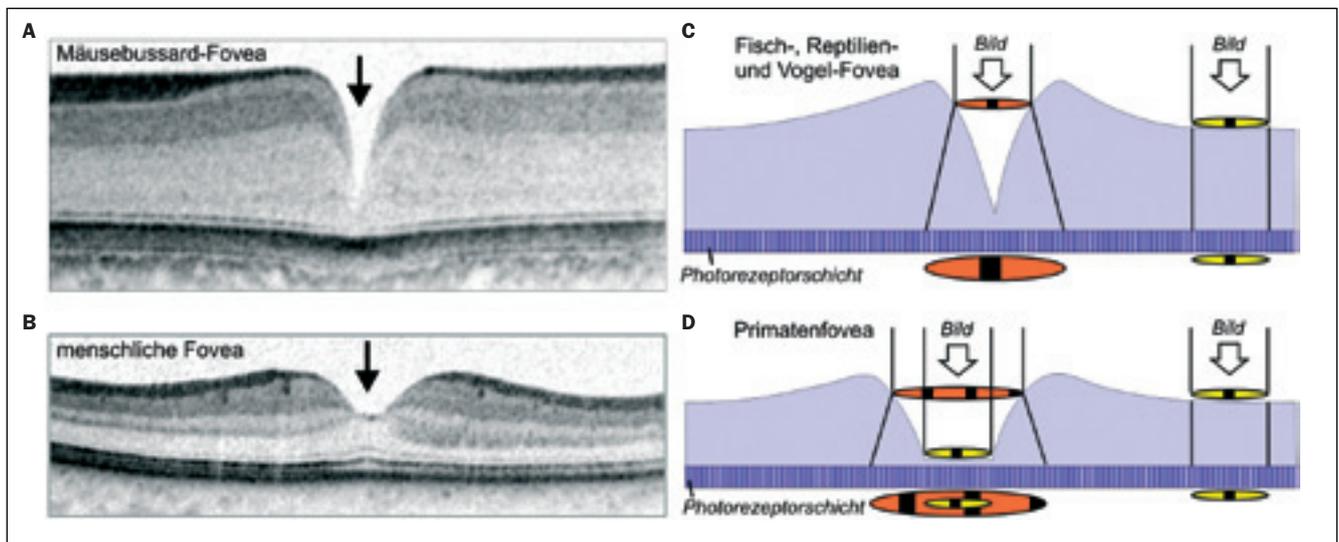


Abb. 4: Die Fovea von Vögeln (A, C) und Menschen (B, D) im Vergleich. **A)** Original-OCT-Scan der Fovea eines Bussards (Pfeil). **C)** Schematische Darstellung der putativen Optik der Vogel-Fovea (ähnlich auch für einige Fische und Reptilien). Der foveale Bereich weist die Form einer konischen Grube auf, während das umgebende Gewebe etwas erhöht ist. Diese charakteristische Form erinnert an eine konkave Linse, die die Bildauflösung durch Vergrößerung des einfallenden Bildes (orange) verbessert. Im Gegensatz dazu erfährt ein Bild (gelb), das auf einen Bereich außerhalb der Fovea projiziert wird, keine Vergrößerung. **B)** Original-OCT-Scan der Fovea eines Menschen (Pfeil). **D)** Schematische Darstellung der putativen Optik der Primatenfovea. Der foveale Bereich entspricht einer flachen Grube, wobei alle Schichten vor den Photorezeptorzellen seitlich verschoben sind. Wird ein Bild (gelb) auf diesen zentralen Bereich projiziert, erscheint dieses als scharfe Abbildung an der Photorezeptorschicht. Da jedoch die Form des umgebenden Bereiches einer konischen Grube ähnelt, könnte das Bild (orange) dort eine Vergrößerung erfahren – ähnlich wie in B). Das hoch entwickelte Primatenhirn wäre in der Lage, eine in einigen Arealen resultierende Überlagerung von Bildern zu verarbeiten.

Wahrnehmung des gleichen Bildanteils zu beteiligen und damit die Erkennung von Bilddetails mit erhöhter räumlicher Auflösung erlauben.

Dagegen wurde der Primatenfovea aufgrund ihrer eher flachen Form bisher keine ähnliche Funktion zugeschrieben. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass die inneren – lichtstreuenden – Netzhautschichten lateral aus der Fovea hinaus verschoben sind; dadurch kann das Licht hier fast direkt auf die Zapfen projiziert werden und diese erhalten somit ein fast unverzerrtes Bild (Abbildung 4D). Allerdings hat die Anwendung der optischen Kohärenztomografie an den Augen menschlicher Patienten und Probanden gezeigt, dass die Form der Primatenfovea komplexer sein kann als die einer „flachen Delle“ (Abbildung 4B, D); zumindest bei einigen Menschen ähnelt sie einer Schüssel mit flachem Boden und steil ansteigenden Wänden. In Hinsicht auf die optische Funktion könnten diese steilen Wände eine ähnliche Rolle spielen wie die „convexiculate“ Fovea der Vögel: Sie könnten eine Bildvergrößerung für das Zapfenmosaik am Rand der Fovea bewirken. Ein solcher Mechanismus könnte die besonderen optischen Probleme dieser Region kompensieren, in der die Netzhaut besonders dick ist (und also vermehrt lichtstreuende Elemente vor die Zapfen gelagert sind) und wo die Müllerzellen zu lang und zu dünn sind, um als optische Fasern zu fungieren. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass bei den Primaten nicht nur die eigentliche Fovea (Foveola), sondern auch die angrenzenden zentralen Netzhautareale eine höhere Bildqualität vermitteln als die Netzhautperipherie.

Zusammenfassung und Ausblick

Unter Einsatz verschiedener Methoden wie Einzelzellspektroskopie, Reflektionsmessungen und unterschiedlicher glasfaseroptischer Versuchsanordnungen sowie mathematischer Modellierungen an isolierten Netzhautzellen und an Netzhautgewebe konnte nachgewiesen werden, dass Licht nicht homogen durch die Netzhaut hindurchtritt. Es zeigte sich vielmehr, dass die Müllerschen Radialgliazellen das Licht von der inneren Netzhautoberfläche zu den Photorezeptoren leiten - unter Umgehung der lichtstreuenden zellulären Elemente in den dazwischenliegenden Netzhautschichten (insbesondere der plexiformen Schichten und der Axonbündel in der Nervenfaserschicht). Jede Müllerzelle „beleuchtet“ eine zur gleichen funktionellen säulenförmigen Einheit gehörende Gruppe

von Photorezeptoren, die aus einem Zapfen und mehreren Stäbchen besteht. Diese Funktion der Müllerzellen als Lichtleiter, die die Lichtstreuung innerhalb des Netzhautgewebes minimieren, kompensiert effektiv ein kritisches optisches Problem der invertierten Wirbelnetzhaute.

Die Lichtleitung innerhalb der Netzhaut wird zudem durch (mindestens zwei) weitere Mechanismen komplettiert. So funktionieren die säulenförmig aufgereihten Photorezeptorkerne in der besonders dicken äußeren nukleären Schicht nachaktiver Säugetiere als Mikro-Linsen und tragen so dazu bei, das Licht effektiv zu den lichtempfindlichen Photorezeptoraussensegmenten zu transportieren (Solovei et al. 2009). Schon lange ist bekannt, dass die Photorezeptorzellen selbst zu effektiver Lichtleitung zu den – und innerhalb der – Außensegmente fähig sind, wo die ankommenden Photonen absorbiert werden (Enoch 1963).

Obwohl noch viele Fragen geklärt werden müssen, zeigen diese Ergebnisse überzeugend, dass Müllerzellen und Photorezeptorzellen optimal daran angepasst sind, den Hauptnachteil der invertierten Wirbeltiernetzhaute zu kompensieren: die Lichtstreuung auf dem Weg des Bildes zu den Sensoren. Das kann als wichtige evolutionäre Errungenschaft betrachtet werden, da die Netzhautinversion die Voraussetzung für eine ausreichende Versorgung der Photorezeptorzellen mit ihrem enormen Energie- und Sauerstoffverbrauch ist. Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die Netzhaut als Gewebe ein optisches Gesamtsystem darstellt. Zusätzlich wird dies auch am Beispiel der trichterförmigen Fovea vieler Vögel erkennbar, die wahrscheinlich als Vergrößerungslinse funktioniert und dadurch die Sehschärfe optimiert.

Literatur

- Agte, S., Junek, S., Matthias, S., Ulbricht, E., Erdmann, I., Wurm, A., Schild, D., Käs, J.A. und Reichenbach, A. (2011): Müller glial cell-provided cellular light guidance through the vital guinea-pig retina. *Biophys J* 101: 2611-2619.
- Enoch, J. M. (1963): Optical properties of the retinal receptors. *J Opt Soc Am* 53: 71–85.
- Franze, K., Grosche, J., Skatchkov, S.N., Schinkinger, S., Foja, C., Schild, D., Ucker-mann, O., Travis, K., Reichenbach, A. und Guck, J. (2007): Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 8287-8292.
- Reichenbach, A., Franze, K., Agte, S., Junek, S., Wurm, A., Grosche, J., Savvinov, A., Guck, J. und Skatchkov, S.N. (2012): Live cells as optical fibers in the vertebrate retina. In: Yasin, M., Arof, H. and Harun, S.W. (Hrsg.) *Selected*

topics on optical fiber technology. Rijeka: InTech 247-270.

- Solovei, I., Kreysing, M., Lanctôt, C., Kösem, S., Peichl, L., Cremer, T., Guck, J. und Joffe, B. (2009): Nuclear architecture of rod photoreceptor cells adapts to vision in mammalian evolution. *Cell* 137: 356-368.

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

Kurzbiografien

Andreas Reichenbach wurde 1950 in Leipzig geboren, wo er auch Medizin studierte, eine Ausbildung zum Facharzt für Physiologie absolvierte und sich mit Struktur und Funktion der Netzhaut beschäftigte. Seit 30 Jahren fokussiert er seine Arbeit – und die zahlreicher Doktoranden und Mitarbeiter, sowie mehrerer Kooperationspartner weltweit – auf die Gliazellforschung, speziell auf die Aufklärung der vielfältigen Funktionen der Müllerschen Radialgliazellen in der Netzhaut. Um Nachwuchswissenschaftler für die Gliazellforschung zu begeistern, organisierte er zwei Graduiertenkollegs der Deutschen Forschungsgemeinschaft und ein Europäisches Marie Curie Initial Training Network. Seit 1994 ist er Professor für Pathophysiologie der Neuroglia an der Universität Leipzig.

Mike Francke wurde 1965 in Rostock geboren und studierte Biologie in Leipzig mit den Hauptfachgebieten Tierphysiologie, Neurophysiologie und Immunologie. Seit 1993 forscht er im Labor von Prof. Andreas Reichenbach über Gliazellen und ihre Interaktionen mit Neuronen in der gesunden und vor allem pathologischen Netzhaut. In diesen Jahren war er Mitglied zweier DFG-Graduiertenkollegs (“Intercell” und “Interneuro” als Postdoc). 2008 ging er ans Cavendish Physikinstitut nach Cambridge (UK) für interdisziplinäre Forschungsprojekte über biomechanische und optische Eigenschaften von Netzhautgewebe und Krebsstammzellen. Seit 2010 ist er selbständiger Projektleiter am Translationszentrum für regenerative Medizin der Universität Leipzig und interessiert sich dort, neben der Etablierung eines neuen Therapieansatzes zur Behandlung der progressiven Myopie, für bildgebende Verfahren und speziesspezifische Formen und Strukturen der Fovea.

Silke Agte, 1980 in Halle/Saale geboren, studierte Medizinische Physik an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Anschließend erarbeitete sie ihre



Promotion „Lichtleitung der Müllerzellen in der Wirbeltiernetzhaut“ am Lehrstuhl für Experimentelle Physik I an der Universität Leipzig (Abteilung *Physik der weichen Materie*, Prof. Josef Käs) in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Pathophysiologie für Neuroglia* am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung (Prof. Reichenbach). Diese interdisziplinäre Kooperation wurde maßgeblich durch das DFG-Graduiertenkolleg „InterNeuro“ (GRK 1097) ermöglicht, in dem Silke Agte während Ihrer Promotion Mitglied war. Seit 2013 arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung und führt dort ihre Forschungen zur Biophysik der Netzhaut weiter.

Kristian Franze wurde 1976 in Halle/Saale geboren. In Leipzig studierte er zunächst Tiermedizin, bevor er im Fachbereich Physik promovierte. Seine Doktorarbeit in den Laboratorien von Josef Käs (Fakultät für Physik) und Andreas Reichenbach (Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung) wurde durch das DFG-Graduiertenkolleg „InterNeuro“ unterstützt. Anschließend ermöglichte ihm ein Stipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung einen Ortswechsel nach Cambridge (UK), wo er als Postdoc abermals gleichzeitig in der Physik und den Neurowissenschaften tätig war. Seit 2011 leitet er seine eigene Gruppe als University Lecturer am Department of Physiology, Development and Neuroscience in Cambridge,

wo er weiterhin untersucht, wie Mechanik und Optik zur Physiologie und Pathologie des Nervensystems beitragen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas Reichenbach
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung
Abt. Pathophysiologie der Neuroglia
Universität Leipzig
Jahnallee 59
04109 Leipzig
Tel.: +49 341 9725731
Fax: +49 341 9725739
E-Mail: reia@medizin.uni-leipzig.de

10 Jahre Nationales Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience

Mareike D. Kardinal und Andrea B. Huber Brösamle

In unserem Gehirn werden riesige Informationsmengen in Form von elektrischen Impulsen verarbeitet. Wie aber entstehen daraus Wahrnehmungen und Gedanken, Emotionen und Gedächtnis? Wie werden Sinneseindrücke mit inneren Repräsentationen verknüpft und daraus Interaktionen mit unserer Umwelt gesteuert? Diese Fragen zur Funktion unseres Gehirns gehören zu den großen Herausforderungen unserer Zeit. Kein anderes Organ spielt eine derart wichtige Rolle für unser Wohlbefinden und unser

selbstbestimmtes Handeln – umgekehrt führen alters-, unfall- oder krankheitsbedingte Einschränkungen kognitiver Funktionen zu erschütternden Leiden und verursachen enorme volkswirtschaftliche Kosten. Ein besseres Verständnis des Gehirns ist deshalb von größter medizinischer Bedeutung. Daneben wird die Aufklärung grundlegender neuronaler Funktionsprinzipien aber auch in unterschiedlichste Anwendungsfelder ausstrahlen und wesentliche Impulse in Bereichen wie der Informationstechnologie

oder der autonomen Steuerung komplexer technischer Systeme liefern.

Aufgrund der Komplexität des Gehirns stoßen traditionelle neurowissenschaftliche Ansätze zunehmend an grundlegende konzeptionelle und methodologische Grenzen. Bei der Lösung dieses Problems spielt die Computational Neuroscience eine entscheidende Rolle (siehe Exkurs: Was ist Computational Neuroscience?). In diesem jungen Forschungsfeld werden neurowissenschaftliche Experimente eng mit computergestützter Datenanalyse und mathematischer Modellierung verzahnt. Das ermöglicht die Erforschung komplexer neurologischer Erkrankungen, die Entwicklung ganz neuartiger Therapieansätze und die Anwendung von theoretischen Modellen der Dynamik und Funktion des Gehirns in leistungsfähigen Hightech-Systemen.

Was ist Computational Neuroscience?

Computational Neuroscience beschäftigt sich mit der Informationsverarbeitung im Nervensystem, von einzelnen synaptischen Verbindungen über kleine und mittlere neuronale Verbände bis zu ganzen Systemen. Dazu vereint dieser interdisziplinäre Forschungsansatz die Kompetenzen von experimentell arbeitenden Wissenschaftlern aus der Biologie, Medizin und Psychologie mit den theoretischen Ansätzen aus der Mathematik, Physik und Informatik und anwendungsorientierten Zugängen der Ingenieurwissenschaften. Dadurch wird es möglich, Hypothesen in mathematische Modelle zu fassen, die am Computer simuliert und schließlich wieder experimentell

überprüft werden können. Zudem entwickelt die Computational Neuroscience auch neue Analysemethoden für komplexe experimentelle Daten.

Damit steht eine gemeinsame wissenschaftliche Sprache und ein umfangreiches Methodenrepertoire zur Verfügung, das fach- und ebenenübergreifend von der Neurobiologie, Kognitionsforschung, Systembiologie und Informationstechnologie, aber auch von klinisch orientierter Neurologie und Psychiatrie zur Entwicklung innovativer Therapien und intelligenter Technologien genutzt werden kann. So kann die Computational Neuroscience auch einen wertvollen Beitrag zu einem tiefgreifenden Verständnis komplexer kognitiver Leistungen wie Wahrnehmung, Lernen oder Handeln leisten. In den Gebieten der Medizin und Technologie

erschließt die Computational Neuroscience ein enormes Innovationspotenzial. Pathologische Veränderungen bei neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Epilepsie, werden am Computer nachgeahmt. An diesen Simulationen können Hypothesen zu ihrer Entstehung, sowie Diagnose- und Therapieansätze getestet werden. Im Zusammenspiel mit den Informationstechnologien eröffnen sich damit weitreichende Anwendungsfelder. Schon heute ermöglichen neuronale Implantate Gehörlosen eine akustische Wahrnehmung. Gleichzeitig werden künstliche, mit der „Kraft der Gedanken“ gesteuerte Gliedmaßen bereits in der Klinik getestet. Intelligente Computersysteme und autonome Roboter werden in Zukunft Kranken und Gesunden das Leben erleichtern.

Bereits seit 2004 unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) diese Forschungsrichtung mit der Förderinitiative „Nationales Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience“, um das Feld in Deutschland langfristig zu etablieren und Innovationsperspektiven zu erschließen. Das Netzwerk ist benannt nach dem deutschen Physiologen Julius Bernstein (1839–1917), der mit seiner „Membrantheorie“ die erste biophysikalische Erklärung für die Ausbreitung von Nervenimpulsen entlang der Nervenfasern geliefert hat.

Entwicklung und Struktur des Bernstein Netzwerks

Das Netzwerk ist dezentral organisiert und besteht aus lokalen Forschungszentren und Gruppen an öffentlichen Forschungseinrichtungen (Abbildung 1), ergänzt durch überregionale thematische Kooperationen. Innerhalb des Netzwerks pflegen die einzelnen Netzwerkpartner den Austausch von Ergebnissen, Analysemethoden, Computermodellen und theoretischen Ansätzen. Wesentliche Elemente des Netzwerks sind die Ausbildung und Förderung junger Wissenschaftler sowie die Integration der Fachdisziplin „Computational Neuroscience“ in die universitäre Ausbildung durch die Einrichtung interdisziplinärer Trainingsprogramme. Eine an der Universität Freiburg angesiedelte Koordinationsstelle (Bernstein Coordination Site, BCOS) sorgt für reibungslose Abläufe innerhalb des Netzwerkes, unterstützt die Organisation der Bernstein Konferenz und macht die wissenschaftliche Kompetenz Deutschlands in den Bereichen Computational Neuroscience, Neuroinformatik und Neurotechnologie über eine intensive Öffentlichkeitsarbeit weltweit sichtbar.

Zentrale Elemente des Netzwerks sind die sechs Bernstein Zentren für Computational Neuroscience (BCCN) – lokale Zusammenschlüsse mehrerer Forschungsgruppen, welche das Forschungsfeld langfristig an den einzelnen Standorten verankern und ihren wissenschaftlichen Ansatz auf ein spezifisches Thema fokussieren. So widmet sich das BCCN Berlin Fragen von Präzision und Variabilität neuronaler Prozesse: „Wie ist es möglich, dass wir auf Sinnesreize mit höchster Genauigkeit reagieren können, obwohl neuronale Prozesse in unserem Gehirn auf allen Ebenen – Synapsen, Neuronen, lokale Netzwerke und sogar ganze neuronale Systeme – sehr unterschiedlich auf denselben Stimulus reagieren?“ Über bildgebende Verfahren, mathematische Modellierungen und neurophysiologischen Ableitungen haben Berliner Forscher etwa

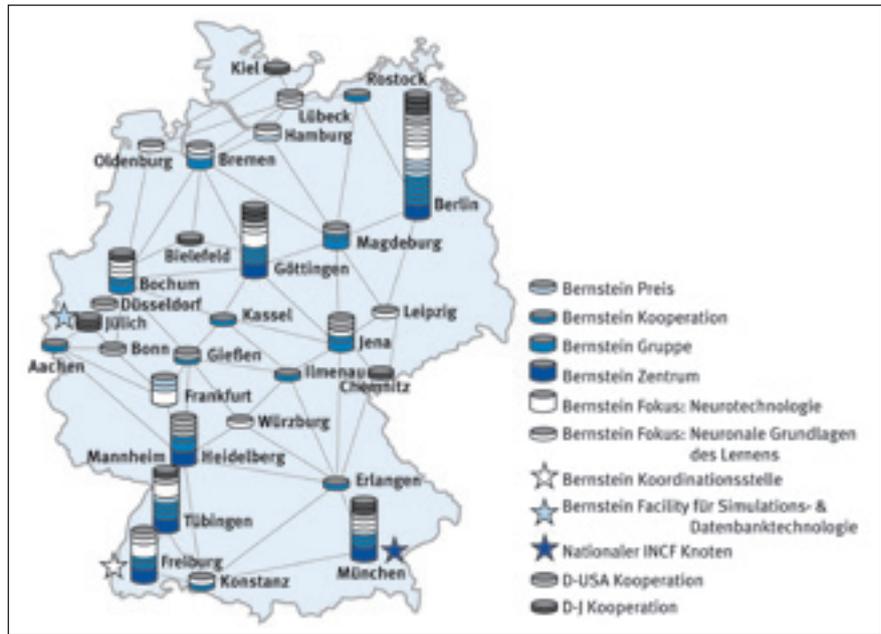


Abb 1: Übersicht über die lokalen Standorte mit den jeweiligen Fördermaßnahmen des Bernstein Netzwerks Computational Neuroscience.

vor Kurzem ein neuronales Netzwerk im entorhinalen Kortex identifiziert, das für die räumliche Orientierung eine wichtige Rolle spielen könnte (Abbildung 2A, Ray et al. 2014). Gemeinsam mit Kollegen aus Heidelberg wurden Methoden des „Neuromorphic Computing“ weiterentwickelt, einer Technologie, die auf parallele Datenverarbeitung beruht und die in ihren Prinzipien dem olfaktorischen Nervensystem der Insekten nachempfunden ist (Abbildung 2B, Schumker et al. 2014). Das Gehirn ermöglicht uns die aktive Interaktion mit unserer Umwelt, wobei Geschwindigkeit, Zuverlässigkeit, Anpassungsfähigkeit und Kreativität die normale Funktion kennzeichnen. Die Dynamik des Gehirns als ein überragendes Merkmal auf allen Ebenen der Betrachtung, ihre zugrunde liegenden Mechanismen und ihre funktionelle Bedeutung sind zentrale Themen des BCCN Freiburg. Da sich viele Krankheiten des Gehirns auf pathologische Veränderungen der dynamischen Aktivität in spezifischen neuronalen Schaltkreisen zurückführen lassen, legt das BCCN Freiburg einen neuen Schwerpunkt auf die Erforschung von Hirnerkrankungen und wagt sich an den essenziellen Brückenschlag zwischen klinischer und Grundlagenforschung. Im BCCN Göttingen beschäftigen sich Forscher mit der beeindruckenden Adaptivität des Nervensystems. Um diejenigen Mechanismen zu identifizieren, welche die hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit und große Genauigkeit neuronaler Prozesse gewährleisten, werden mathematische Mo-

dellierungen und Computersimulationen mit hoch entwickelten experimentellen Methoden verbunden. Mit diesem Ansatz haben Göttinger Theoretiker eine besondere Form von Zusammenarbeit zwischen Kalziumkanal und Glutamatfreisetzung in den sogenannten Bandsynapsen des auditorischen Systems bestätigt: Erst nach einem entsprechenden Reifungsprozess während der Entwicklung können die beteiligten Synapsen Schallsignale effizient und präzise in Nervensignale übersetzen und das Hören beginnt (Abbildung 2C, Wong et al. 2014). Der grundlegende Aufbau des Gehirns wird während der Entwicklung durch die im Genom codierte Information bestimmt. Das BCCN Heidelberg-Mannheim untersucht Auswirkungen genetischer Variation auf die neuronale Informationsverarbeitung. Dabei stehen insbesondere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie und Depression im Blickfeld: Mannheimer Wissenschaftler fanden heraus, dass das genetische Risiko für Schizophrenie und Autismus mit Veränderungen in Gehirnstruktur und Kognition verknüpft ist (Abbildung 2D, Stefansson et al. 2014). Räumliche, zeitliche und raum-zeitliche neuronale Repräsentationen der Umwelt stehen im Fokus des BCCN München. So zeigten Münchner Forscher mittels auf anatomischen Daten basierenden Computermodellen, dass Nervenzellen im medialen superioren Olivenkern der Hörbahn den Ort der Generierung von Aktionspotenzialen am Axon variieren und damit ihren dynamischen Bereich wesentlich

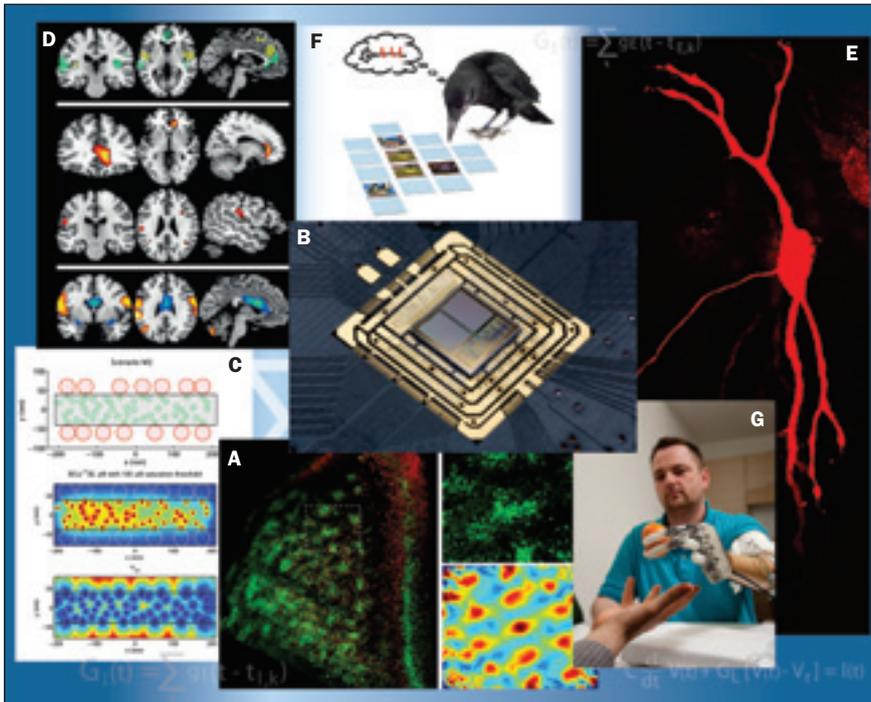


Abb. 2: A) Ein gitterartiges Nervenzell-Netzwerk (links, vergrößert rechts oben), das in seiner hexagonalen Struktur (rechts unten) den räumlichen Gittermustern ähnelt, die man bei Nervenzellen beobachtet hat (Copyright: Science, 2014). B) Der neuromorphe Chip mit Neuronen aus Silizium, auf denen die Forscher ihr Netzwerk zur Klassifikation von Daten entwickelt haben (Copyright: Kirchhoff-Institut für Physik, Uni Heidelberg, 2014). C) Modellierung eines Szenarios der Kopplung von Ca^{2+} -Zustrom und Exozytose in der Reifung der inneren Haarzellen der Cochlea (Copyright: Developmental refinement of hair cellsynapses tightens the coupling of Ca^{2+} influx to exocytosis/Wong et al./The EMBO Journal, 33(3), 2014). D) Magnetresonanztomografie zeigt dosisabhängige Veränderungen der Gehirnstrukturen (Nachdruck mit Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nature, Stefansson et al.: CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls, 2014). E) Eine Nervenzelle im Hirnstamm, die akustische Informationen verarbeitet. Je nach Situation lässt sie die Aktionspotenziale am Axon nah oder entfernt vom Zellkörper entstehen (Copyright: Felix Felmy, 2014). F) Spielen Krähen eine Art „Memory“, sind Gedächtniszellen während der Erinnerungsphase aktiv und halten so die Information über das passende Bild im Arbeitsspeicher, bis der Vogel die richtige Auswahl treffen kann. Copyright: LS Tierphysiologie, Universität Tübingen, 2014. G) Der Patient greift mit seiner künstlichen Hand eine Mandarine (Copyright: LifeHand2 Project, 2014).

erweitern können (Abbildung 2E, Lehnert et al. 2014). Prozesse, bei denen Sinnesreize mit im Gehirn vorhandenem spezifischen Vorwissen wechselwirken, als Grundlage von Wahrnehmung werden am BCCN Tübingen in einem interdisziplinären Ansatz von Wissenschaftlern aus theoretischer und experimenteller Neurobiologie, Maschinellem Lernen und Medizin erforscht. Tierphysiologen aus Tübingen identifizierten Gedächtniszellen, mit denen Rabenvögel Gesehenes im Arbeitsgedächtnis speichern (Abbildung 2F, Veit et al. 2014).

Das Spektrum der Forschungsansätze der Bernstein Zentren wird durch fünf Bernstein Gruppen in Regionen erweitert, in denen keine Bernstein Zentren angesiedelt sind. In

den 11 Bernstein Kooperationen zwischen Arbeitsgruppen innerhalb und außerhalb der Bernstein Zentren werden über einen intensiven Austausch theoretische und experimentelle Herangehensweisen miteinander verzahnt und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von experimentell arbeitenden Wissenschaftlern mit Theoretikern aus Physik, Mathematik und Informatik gefördert und in das Netzwerk eingebunden. So untersuchen etwa Wissenschaftler aus Aachen und Berlin in der Kooperation „Zeitliche Präzision“ die Mechanismen der Repräsentation von zeitlichen Vorgängen im Mikrosekundenbereich anhand des Hörsystems der Vögel (Kuokkanen et al. 2013). Für jede junge Forschungsrichtung ist es

von grundlegender Wichtigkeit, talentierte Nachwuchswissenschaftler anzuwerben. Deshalb wurde im Jahr 2006 der Bernstein Preis ins Leben gerufen. Mit dem Preisgeld von bis zu 1,25 Mio. Euro wird den geförderten Hirnforschern über fünf Jahre die Gelegenheit geboten, eine eigene Arbeitsgruppe an einer deutschen Forschungseinrichtung zu etablieren, ihr Forschungsprofil auszubauen und wissenschaftliche Eigenständigkeit zu entwickeln. Der Erfolg dieser Fördermaßnahme zeigt sich auch darin, dass von den Preisträgern der vergangenen acht Jahre bereits fünf einen Ruf auf eine W3-Professur erhalten haben.

Um Brücken aus der Grundlagenforschung in neurotechnologische Anwendungen zu schlagen und den benötigten Zeitraum zu verkürzen, um Forschungsergebnisse in marktfähige Produkte zu überführen, wurden in den Jahren 2008 und 2009 zwei weitere Instrumente, der Bernstein Fokus Neurotechnologie und der Bernstein Fokus Neuronales Lernen, im Rahmen des Netzwerkes etabliert. Dies hat Kooperationen mit mehr als 20 Industriepartnern angestoßen, unter anderem mit Telekommunikationsfirmen, Automobilherstellern und international führenden Herstellern für Forschungsgeräte und Medizintechnik. So haben beispielsweise Freiburger Forscher in diesem Rahmen neuartige Elektroden entwickelt, die mit elektrischen Impulsen Sensordaten einer künstlichen Hand über das periphere Nervensystem direkt ins Gehirn übermitteln und so Patienten ermöglichen, ähnlich wie mit einer echten Hand zu greifen und zu fühlen (Abbildung 2G, Raspopovic et al. 2014).

Ein wichtiger Aspekt einer lebendigen und dynamischen Wissenschaftsdisziplin ist die aktive Vernetzung auch auf internationaler Ebene. Dazu unterhalten Mitglieder des Bernstein Netzwerkes vielfältige weltweite Kontakte zu anderen führenden Wissenschaftlern und Forschungszentren im Bereich Computational Neuroscience. Durch zwei transnationale Förderlinien wird seit 2010 die Internationalisierung innerhalb des Netzwerkes besonders gefördert: Kooperationen zwischen Deutschland und den USA bzw. Deutschland und Japan helfen bereits, bestehende Zusammenarbeiten zwischen Forschern dieser Länder zu vertiefen und auf eine neue Ebene zu heben. Durch das langjährige Austauschprogramm zwischen dem Bernstein Netzwerk und den Sloan-Swartz-Zentren für Theoretische Neurobiologie in den USA hatten seit 2008 34 Postdocs und Studenten des Netzwerkes die Gelegenheit, an den Sloan-Swartz Summer Meetings teilzunehmen und umgekehrt haben 33 Nachwuchswissenschaftler aus den USA an

den Bernstein Konferenzen teilgenommen. Diese Konferenz – zunächst als internes Symposium begonnen – hat sich inzwischen zur größten jährlich in Europa stattfindenden Konferenz in Computational Neuroscience mit rund 500 Teilnehmern entwickelt. Sie bietet vielfältige Gelegenheiten zu intensivem wissenschaftlichen Austausch und zum Knüpfen neuer Kontakte mit Mitgliedern des Bernstein Netzwerks und weiteren nationalen und internationalen Forschern in Computational and Systems Neuroscience. Seit zwei Jahren finden zusätzlich zur Hauptkonferenz im Vorfeld Satelliten-Workshops statt. Hier können aus der Community vorgeschlagene kontroverse Themen und offene Fragen und Herausforderungen diskutiert werden. Direkt im Anschluss an die Konferenz bietet ein von Promotionsstudenten des Netzwerks organisiertes Symposium Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit, in lockerer Atmosphäre Ideen untereinander und mit eingeladenen Rednern auszutauschen.

Ausblick

Seit der Gründung ist das Bernstein Netzwerk auf mehr als 250 Arbeitsgruppen angewachsen. Im Rahmen seiner Hightech-Strategie hat das BMBF das Netzwerk mit einem Gesamtvolumen von rund 180 Millionen Euro unterstützt, dazu kamen viele flankierende Maßnahmen durch lokale Institutionen. Mit diesem starken Engagement von Bund, Ländern, Universitäten, außeruniversitären Forschungsinstitutionen und der Industrie ist damit eine beachtliche Konstellation an Infrastrukturen für Computational Neuroscience, Neuroinformatik und Neurotechnologie entstanden, die Deutschland hervorragend im internationalen Wettbewerb positioniert. Mit dem Auslaufen der Fördermaßnahmen wird die Bernstein Association for Computational Neuroscience e.V. zunehmend die verbindende Rolle übernehmen: Wir hoffen, dass sich die Wissenschaftler in der Bernstein Association engagieren und das Netzwerk gemeinsam weiterentwickeln.

Durch eine dauerhafte universitäre Anbindung und mehr als 25 neu eingerichtete Professuren wurde die Basis für eine nachhaltige Entwicklung der Computational Neuroscience geschaffen. Zahlreiche Master- und PhD-Programme unter Beteiligung von Mitgliedern des Bernstein Netzwerks zeugen davon und sollen in Zukunft weiter ausgebaut werden.

Eine Hauptaufgabe für die Zukunft wird es sein, Wissen und Methoden aus der Computational Neuroscience in die klassischen Neurowissenschaften zu transportieren und

neue Anwendungsfelder zu erschließen. Dies wird maßgeblich dazu beitragen, die herausragende Position Deutschlands zu festigen und nachhaltig auszubauen. Von der Helmholtz-Gemeinschaft wurde am Forschungszentrum Jülich mit der Bernstein Facility for Simulation and Database Technology (BFSD) ein wegweisendes Ressourcenzentrum innerhalb des Bernstein Netzwerks etabliert, das Neurowissenschaftler im Bereich Simulations- und Datenbanktechnologie mit umfangreicher personeller und technischer Ausstattung unterstützt. Zusammen mit 16 anderen Staaten ist Deutschland an der International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF) beteiligt und hat 2008 einen nationalen Knoten (German Neuroinformatics Node, G-Node) mit Schwerpunkt Neurophysiologie eingerichtet. G-Node stellt Software für Datenspeicherung, -zugang und -analyse zur Verfügung und entwickelt gemeinsam mit anderen INCF-Partnern internationale Standards für Datenformate, um den Austausch und die Analyse neurophysiologischer Daten zu verbessern. Gemeinsam mit der Bernstein Koordinationsstelle (BCOS) besteht damit die notwendige Kompetenz, um für die Neurowissenschaften einen entscheidenden Mehrwert zu generieren und zu Durchbrüchen beim Verständnis des Gehirns, seiner Leistungen und seiner Erkrankungen beizutragen, sowie die Entwicklung von neurobiologisch inspirierten und wirtschaftlich attraktiven neuen Technologien weiter zu befördern.

Literatur

- Ray, S., Naumann, R., Burgalossi, A., Tang, Q., Schmidt, H. und Brecht, M. (2014): Grid-layout and theta-modulation of layer 2 pyramidal neurons in medial entorhinal cortex. *Science* 343 (6173): 891-6. doi: 10.1126/science.1243028.
- Schmuker, M., Pfeil, T. und Nawrot, M.P. (2014): A neuromorphic network for generic multivariate data classification. *Proc Nat Acad Sci USA* 111(6): 2081-6. doi: 10.1073/pnas.1303053111.
- Wong, A.B., Rutherford, M.A., Gabrielaitis, M., Pangrsic, T., Göttfert, F., Frank, T., Michanski, S., Hell, S., Wolf, F., Wichmann, C. und Moser, T. (2014): Developmental refinement of hair cell synapses tightens the coupling of Ca²⁺ influx to exocytosis. *EMBO J* 33(3): 247-64. doi: 10.1002/emboj.201387110.
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., Bjornsdottir, G., Walters, G.B., Jonsdottir, G.A., Doyle, O.M., Tost, H., Grimm, O., Kristjansdottir, S., Snorrason, H., Davidsdottir, S.R., Gudmundsson, L.J., Jonsson, G.F., Stefansson, B., Helgadóttir, I., Haraldsson, M., Jonsdottir, B., Thygesen, J.H., Schwarz, A.J., Didriksen, M., Stensbøl, T.B., Brammer, M., Kapur, S., Halldorsson, J.G., Hreidarsson, S.,

Saemundsen, E., Sigurdsson, E. und Stefansson, K. (2014): CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* 16;505 (7483): 361-6. doi: 10.1038/nature12818.

- Lehnert, S., Ford, M.C., Alexandrova, O., Hellmundt, F., Felmy, F., Grothe, B. und Leibold, C. (2014): Action potential generation in an anatomically constrained model of medial superior olivary axons. *J Neurosci* 9;34 (15): 5370-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4038-13.2014.
- Veit, L., Hartmann, K. und Nieder, A. (2014): Neuronal correlates of visual working memory in the rodent endbrain. *J Neurosci* 4;34 (23): 7778-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0612-14.2014.
- Kuokkanen, P.T., Ashida, G., Carr, C.E., Wagner, H. und Kemper, R. (2013): Linear summation in the barn owl's brainstem underlies responses to interaural time differences. *J Neurophysiol* 110(1): 117-30. doi: 10.1152/jn.00410.2012.
- Raspopovic, S., Capogrosso, M., Petrini, F.M., Bonizzato, M., Rigosa, J., Di Pino, G., Carpaneto, J., Controzzi, M., Boretius, T., Fernandez, E., Granata, G., Oddo, C.M., Citi, L., Ciancio, A.L., Cipriani, C., Carrozza, M.C., Jensen, W., Guglielmelli, E., Stieglitz, T., Rossini, P.M. und Micera, S. (2014): Restoring natural sensory feedback in real-time bidirectional hand prostheses. *Sci Transl Med* 5;6 (222): 222ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3006820.

Korrespondenzadresse

Dr. Andrea Huber Brösamle
 Computational Neuroscience
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Hansastr. 9A
 79104 Freiburg
 Tel: +49 761 203 9583
 Fax: +49 761 203 9585
 E-Mail: andrea.huber@bcos.uni-freiburg.de

Vorstandswahlen der NWG

Wie schon mehrfach angekündigt, finden im Januar 2015 die Wahlen zum neuen Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) statt. Laut Satzung müssen diese in Briefwahl durchgeführt werden. Damit die Briefe mit den Wahlunterlagen die Mitglieder in In- und Ausland erreichen, benötigt die Geschäftsstelle die aktuelle Postadresse aller NWG-Mitglieder. Deshalb sind alle Mitglieder, die kürzlich umgezogen sind, aufgefordert, der Geschäftsstelle (korthals@mdc-berlin.de) bis spätestens 15. Dezember 2014 ihre neue Adresse mitzuteilen, sofern dies noch nicht geschehen ist.



Tierversuche an Affen in der biomedizinischen Forschung



Die europäische Federation of European Neuroscience Societies (FENS) und die US-amerikanische Society for Neuroscience (SfN) positionieren sich zum Thema Tierversuche mit nicht-humanen Primaten (Affen) und formulieren eine gemeinsame Stellungnahme zur Bedeutung dieser Versuche in der biomedizinischen Forschung. Nachdem im Laufe dieses Jahres mehrfach kontrovers darüber in den Medien berichtet wurde und Neurowissenschaftler, die solche Versuche durchführen, diffamiert worden waren, haben FENS und SfN nun mit einer Stellungnahme reagiert, in der ein sachlicher und demokratischer Umgang mit diesem Thema gefordert wird:

„Gemeinsame Stellungnahme der Federation of European Neuroscience Societies (FENS) und der US-amerikanischen Society for Neuroscience (SfN) zur Bedeutung nicht-humaner Primaten in der biomedizinischen Forschung“

Unser Standpunkt

Die europäische Federation of European Neuroscience Societies (FENS) und die US-amerikanische Society for Neuroscience (SfN) befürworten nachdrücklich den verantwortungsbewussten Einsatz von Tieren in der biomedizinischen Forschung. Nagetiere, Insekten, Fische und nicht-humane Primaten

(Affen) sowie auch andere Tiermodelle sind wichtig und unersetzlich für den wissenschaftlichen Fortschritt. Diese Forschung ist unverzichtbar: Sie hilft im Kampf gegen neurologische und psychiatrische Krankheiten, unter denen weltweit mehr als eine Milliarde Menschen leiden; und sie bringt auch Fortschritte in der Veterinärmedizin mit sich.

Diffamierungen und Falschdarstellungen müssen aufhören

Wir verurteilen Vorgehensweisen wie zum Beispiel jene im Jahr 2014 gegen Nikos Logothetis. Nikos Logothetis ist Mitglied der beiden Gesellschaften FENS und SfN und Direktor am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen. Im Jahr 2013 filmte ein Tierpfleger, der für sechs Monate am Institut gearbeitet hatte, dort heimlich Affen. Ein zehnminütiger Film, der den vermeintlichen Missbrauch von Affen zeigt, wurde im deutschen Fernsehen ausgestrahlt. Wir verurteilen jegliche Maßnahme, die die Methoden und den Nutzen der Forschung mit Tieren falsch darstellt. Eine unabhängige Untersuchung der Max-Planck-Gesellschaft hat inzwischen bestätigt, dass es am Institut keinerlei systematische Probleme im Umgang mit Tieren gab, also Tiere weder vernachlässigt oder missbräuchlich eingesetzt worden waren.

Eine Herangehensweise auf der Grundlage von Tatsachen ist nötig

Forschung mithilfe von Tiermodellen war und ist die Grundlage für medizinischen Fortschritt. Medizinischer Fortschritt erhöht unsere Lebenswartung und ermöglicht es uns inzwischen, viele lebensbedrohliche Krankheiten zu überstehen oder Behinderungen zu mildern. Biomedizinische Forschung mit Tierversuchen hilft uns im Kampf gegen Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen (etwa mit Grippe-Viren, dem Immunschwäche-Virus HIV und ganz aktuell Ebola-Viren) sowie gegen neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie Parkinson, Schlaganfall, Taubheit, Querschnittslähmung und Drogenabhängigkeit. Die Forschung mit nicht-humanen Primaten ist ein Eckpfeiler der Grundlagenforschung, weil diese Tiere dem Menschen physiologisch besonders ähneln.

So wurden zum Beispiel Dr. Mahlon R. DeLong und Dr. Alim-Louis Benabid 2014 mit dem renommierten Lasker-DeBakey-Preis für klinische medizinische Forschung ausgezeichnet. Beide haben eine Technik, die tiefe Hirnstimulation, entwickelt, um in nicht-menschlichen Primaten die Bedeutung der Basalganglien für die Bewegung zu erforschen. Diese Technik wird nun auch in der Parkinson-Behandlung eingesetzt und hat tausenden Parkinson-Patienten geholfen. Ebenso bahnbrechend war die Forschung von Nikos Logothetis mit nicht-humanen Primaten, die dazu beigetragen hat, die in vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen betroffenen höheren Gehirnfunktionen besser zu verstehen. Zugleich wurde durch seine Forschung unser Wissen zu nicht-invasiven bildgebenden Verfahren vorangebracht, welche weltweit für die Diagnose neurologischer Erkrankungen sowie für die Erforschung der menschlichen Gehirnfunktionen genutzt werden.

Forschung mit Tieren muss verantwortungsbewusst durchgeführt werden

Forschung, in der Tiere zum Einsatz kommen, muss sachgemäß und im Rahmen entsprechender Richtlinien erfolgen, um maximalen wissenschaftlichen Nutzen bei geringstmöglichem Leid für das Tier zu gewährleisten. Tierversuche müssen verantwortungsbewusst und ohne unnötige Qual

für die Tiere durchgeführt werden; Forscher müssen sich dazu sowohl an den höchsten wissenschaftlichen Standards als auch an den strengsten Regeln im Umgang mit Tieren orientieren. Bei unserem Streben nach wissenschaftlichem Fortschritt versuchen wir, wo immer dies wissenschaftlich zu rechtfertigen ist, Tierversuche durch Alternativen zu ersetzen und die Anzahl von Versuchstieren zu reduzieren. Außerdem verbessern wir das experimentelle Vorgehen kontinuierlich zum Wohl der Tiere.

Forschung an Tieren unterliegt strengen Vorschriften

Ein jeder von uns betrachtet die Errungenschaften der modernen Medizin als selbstverständlich. Radikale Organisationen, die jegliche Tierversuche ablehnen, ignorieren indessen die Tatsache, dass moderne, demokratische Gesellschaften, die sich an Wissen und Wissenschaft orientieren, stringente und weitreichende Gesetze und Vorschriften entwickelt haben, Tiere in der Forschung zu schützen. Diese Tierschutzregeln reflektieren den demokratischen Konsens, der befürwortet, den als notwendig erachteten biomedizinischen Fortschritt mit dem Wohlergehen der Versuchstiere zu vereinbaren. Dazu gehört die Bedingung,

dass ein Tierversuch nur dann durchgeführt wird, wenn er nicht durch eine alternative Methode ersetzt werden kann; außerdem überwachen Behörden die Durchführung von Tierversuchen und die durchführenden Einrichtungen. Darüber hinaus haben Fachgesellschaften und Organisationen zur Forschungsförderung hochselektive Auswahlverfahren entwickelt, um nur die besten und aussichtsreichsten Forschungsvorhaben zu finanzieren.

Ein faktenbasierter öffentlicher Diskurs ist nötig

Demokratisch geführte Diskussionen haben zu nationalen und internationalen rechtlichen Rahmenbedingungen für die Durchführung von Forschung geführt und sollten auch weiterhin die Grundlage für alle Entwicklungen in diesem Bereich sein. Wir unterstützen Redefreiheit und friedliche Meinungsäußerungen. Wir nehmen es nicht hin, dass Forscher und deren Familien oder auch Unternehmen und Gemeinden von radikalen Tierschutzorganisationen diffamiert, bedroht und eingeschüchert und damit in ihrem Streben nach einer Verbesserung der öffentlichen Gesundheit, nach dem Verständnis von Erkrankungen und nach wissenschaftlichem Fortschritt behindert werden.

Die wissenschaftliche Gemeinschaft setzt sich für demokratisch geführte Diskussionen und Dialoge ein. Sie will das Bewusstsein der Öffentlichkeit schärfen, Informationen über die Methoden verantwortungsbewusster Forschung mit Tieren und deren historische Bedeutung verbreiten und über die unverzichtbare Rolle moderner Tierversuchsforschung für den wissenschaftlichen und medizinischen Fortschritt aufklären. Wir möchten die Öffentlichkeit, die Medien und die Politiker ermutigen, die Sensationshascherei von radikalen Organisationen kritisch zu durchleuchten und sich eine differenzierte, faktenbasierte Meinung darüber zu bilden, wie sowohl Tierschutz als auch biomedizinischer Fortschritt vorangebracht werden können.“

Die englische Originalversion ist unter www.fens.org/About-Neuroscience/News/2014/10/FENS-SfN-JOINT-STATEMENT/ zu finden.

Zudem erschien im Online-Feuilleton der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (FAZ) am 22. Oktober 2014 ein Gastbeitrag zum Thema Tierversuche von Gerhard Heldmaier und Stefan Treue mit dem Titel „Das muss uns die Gesundheit des Menschen wert sein“.

Link: www.faz.net/aktuell/feuilleton/forschung-und-lehre/warum-tierversuche-unverzichtbar-sind-13220336.html

Aufruf zur Antragstellung im Schwerpunktprogramm „Hören“ und erste Nachwuchsakademie „Neurosensorik“

Aufruf der DFG zur zweiten Förderperiode des SPP „Hören“

Der Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hatte im April 2012 ein Schwerpunktprogramm zum Thema „Ultrafast and Temporally Precise Information Processing: Normal and Dysfunctional Hearing“ (SPP 1608) für eine Laufzeit von sechs Jahren eingerichtet. Nun wird zur Antragstellung für die zweite Förderperiode mit einer Dauer von drei Jahren aufgerufen.

Das Programm zielt darauf ab, Substrate im peripheren und zentralen Hörsystem zu identifizieren, die eine präzise Informationsverarbeitung im Bereich von Millisekunden und darunter ermöglichen.

Fehlt auch nur ein einziges Substrat oder arbeitet es fehlerhaft, egal an welcher Stelle, ist der Hörvorgang gestört und die Entwicklung des gesamten Hörgans beeinträchtigt oder gar unmöglich. Ziel des Schwerpunktprogramms ist die Erforschung des normalen und gestörten Hörens. Das Programm soll Grundlagenforschung und die Erforschung von Krankheiten verbinden. Forschungsgegenstand sollen das Innenohr, der Hörnerv oder der auditorische Hirnstamm sowie das Mittelhirn sein. Physiologische, biophysikalische, histologische, morphologische, genetische oder verhaltensorientierte Herangehensweisen sollten fachübergreifend zum Einsatz kommen.

Anträge müssen bis zum 4. Februar 2015 über das elektronische DFG-Portal „elan“ eingereicht werden.

Auskünfte zu wissenschaftlichen Fragen erteilen die Koordinatoren des Programms:

Prof. Dr. Jutta Engel, Saarland University, Homburg, jutta.engel@mx.uni-saarland.de

Prof. Dr. Eckhard Friauf, TU Kaiserslautern, eckhard.friauf@biologie.uni-kl.de

Für Fragen zur Antragstellung steht bei der DFG zur Verfügung:

Dr. Christoph Limbach, DFG

Tel.: +49 228 885 2895

christoph.limbach@dfg.de

Website des SP 1608: www.pp1608.com



Ausschreibung der zweiten Förderperiode: http://www.dfg.de/foerderung/info_wissenschaft/info_wissenschaft_14_63/index.html

DFG startet erste Nachwuchsakademie im Bereich Neurosensorik

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) startet zur Thematik „Neurosensorik: Protektion – Regeneration – Restitution“ die erste Nachwuchsakademie in diesem Fachgebiet. Der Fokus der Initiative liegt auf neurodegenerativen Erkrankungen von Auge und Ohr.

Im Rahmen der ersten Nachwuchsakademie „Neurosensorik“ soll hervorragend qualifizierten jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit geboten werden, in diesem innovativen, interdisziplinären und organübergreifenden Feld ihre persönlichen Forschungsthemen zu entwickeln, mit beratender Unterstützung erfahrener Wissenschaftler ihr Forschungsvorhaben auszuarbeiten und für einen DFG-Erstantrag vorzubereiten.

Die Nachwuchsakademie Teil I findet vom 9. bis 13. März 2015 an der Universität Tübingen statt. Im Rahmen der

einwöchigen Nachwuchsakademie stellen die 20 ausgewählten Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler ihre Projektideen vor. Eine Gruppe von nationalen und internationalen Experten hält Vorträge und steht in Arbeitskreisen zur Diskussion der Projektskizzen und für weiterführende Beratung zur Verfügung.

Im 2. Teil der Nachwuchsakademie wird den Teilnehmenden der ersten Phase angeboten, ihre selbstständig ausgearbeiteten Projektskizzen für eine erste Finanzierung bei der DFG als Sachbeihilfe einzureichen.

Antragsberechtigt ist promovierter wissenschaftlicher Nachwuchs aus den Ingenieur-, Natur- und Biowissenschaften (einschließlich Medizin und Pharmazie), dessen Promotion nicht länger als sechs Jahre zurückliegt, mit Erfahrung auf dem Gebiet der Hörforschung, Sehforschung, Ophthalmologie, HNO-Heilkunde, Neurowissenschaften, Biochemie, Pharmakologie, Medizintechnik oder Mikrochirurgie, aber ohne bisherige Erfahrung in der Drittmittelinwerbung.

Bewerbungsschluss ist der **30. November 2014 (17 Uhr)**.

Fachliche Fragen beantwortet der Leiter der Nachwuchsakademie:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Eberhart Zrenner, Universität Tübingen
Tel.: +49 7071 29-84786
E-Mail: ezrenner@uni-tuebingen.de

Bei organisatorischen Fragen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Michaela Bitzer, Universität Tübingen
Tel.: +49 7071 29-87099
E-Mail: michaela.bitzer@klinikum.uni-tuebingen.de

Ansprechpartnerin in der DFG-Geschäftsstelle:

Dr. Britta Mäde
Tel.: +49 228 885-2453
E-Mail: britta.maedge@dfg.de

Weitere Informationen sind auf der Website der Nachwuchsakademie „Neurosensorik“ zu finden unter: <http://www.neurosensorik.de/> und bei der DFG: http://www.dfg.de/foerderung/info_wissenschaft/ausschreibungen/info_wissenschaft_14_60/index.html

Kognitive Kartographie: Die Neurophysiologen John O'Keefe, May-Britt Moser und Edvard Moser erhalten den Nobel-Preis für Physiologie oder Medizin 2014

Michael Brecht

Der Wendepunkt in der Gedächtnisforschung war der letzte Dienstag im August 1953. An diesen Tag entfernte der Neurochirurg Scoville beidseitig Schläfenlappen und Hippocampi seines Patienten Henry Gustav Molaison, später bekannt unter den Initialen H.M. Der Eingriff, der durchgeführt wurde, um eine anderweitig unheilbare Epilepsie zu therapieren, verringerte erfolgreich die Anfallsneigung des Patienten, hatte aber gravierende Nebenwirkungen. H.M. war nicht mehr in der Lage, neue Erinnerungen zu bilden (Scoville und Milner 1957). Die Befunde zeigten, dass der Hippocampus eine Schlüsselrolle in der Gedächtnisbil-

dung spielt, aber es war nicht klar, wie hippocampale Schaltkreise diese Funktion erfüllen.

Um diese Frage zu beantworten, wurden zunächst Ableitungen an Affen und Ratten durchgeführt, die auf verschiedene Gedächtnisaufgaben trainiert wurden, aber in diesen Versuchen konnten keine systematischen Antwortmuster hippocampaler Nervenzellen identifiziert werden. Der Durchbruch im Verständnis zellulärer hippocampaler Aktivität kam erst, als John O'Keefe einen neuen neuroethologisch motivierten Untersuchungsansatz erarbeitete. Anstatt seine Experimentaltiere zu trainieren und den üblichen Aufgabenstellungen

auszusetzen, ließ er seine Ratten sich frei bewegen und hoffte, beim gleichzeitigen Registrieren zellulärer Aktivität im Hippocampus ein Korrelat räumlicher Aktivität zu identifizieren.

Schon nach wenigen so untersuchten hippocampalen Zellen entdeckte O'Keefe, was wir heute als fundamentale Antworteigenschaft von Zellen im dorsalen Hippocampus kennen: Die Zellen antworten als Funktion des Aufenthaltsorts des Tieres und werden seither als Orts- oder Platzzellen, engl. *placecells* bezeichnet (O'Keefe und Dostrovsky 1971). Ausgehend von dem Ortszellenergebnis entwickelte O'Keefe zusammen mit seinem Kollegen Nadel eine bahnbrechende Hypothese zur Funktion des Hippocampus (O'Keefe und Nadel 1978). Gemäß der Theorie von O'Keefe und Nadel bildet der Hippocampus eine ‚kognitive Karte‘, eine mentale zweidimensionale Repräsentation des Raumes, in der das Gehirn Erfahrungen und Erinnerungen organisiert. Die Hypothese einer kognitiven Karte hat sich in den darauf folgenden Jahren als wegweisend für immer neue Entdeckungen erwiesen, ein einzigartiger Umstand in der Neurophysiologie, in der wichtige Befunde fast nie vorausgesagt werden.

Ein Ergebnis, das der ‚cognitive map theory‘ folgte, war die Entdeckung von Kopfrichtungszellen durch Taube, Muller und Ranck (1990). Diese Neurone, deren Feuerrate als Funktion der Kopfrichtung variiert, wirken in vielerlei Hinsicht wie der Kompass zu der O’Keefe-schen Karte. Ein weiteres bemerkenswertes Resultat aus dieser Forschung war die Reaktivierung von Sequenzen von Ortszellaktivität im Schlaf, das sogenannte *hippocampal replay* (Wilson und McNaughton 1994). Diese Befunde überzeugten die Wissenschaftsgemeinde, dass die Untersuchung hippocampaler Aktivität den Weg zum Verständnis der Gedächtnisbildung ebnet.

Die komplexe Phänomenologie von Ortszellantworten überdeckte viele Jahre die Frage, wie Ortszellantworten eigentlich zustande kommen. An dieser Problematik setzen die Arbeiten von May-Britt und Edvard Moser an. In einer ersten Serie von Studien zeigten sie, dass der dorsale Teil des Rattenhippocampus sowohl notwendig als auch hinreichend für räumliche Orientierung ist. In den darauf folgenden Jahren untersuchte das Moser-Labor dann sehr systematisch den entorhinalen Kortex, eine zentrale Eingangsstruktur zum Hippocampus. Ihre Arbeiten bestätigten zunächst frühere Beobachtungen (Quirk et al. 1992), dass viele entorhinale Zellen in räumlichen Mustern antworten (Fyhn et al. 2004). Nach Hinweisen des Anatomen Menno Witter konzentrierten sie ihre Messungen zellulärer Aktivität auf den dorsalen entorhinalen Kortex, dem Teil des entorhinalen Kortex, der zum dorsalen Hippocampus projiziert, wo Ortszellen zuerst beschrieben wurden.

In diesen Ableitungen vom dorsalen medialen entorhinalen Kortex gelang Torkel Hafting, Marianne Fyhn und ihren Kollegen im Moser-Labor eine frappe Entdeckung (Hafting et al. 2005). Sie beobachteten Gitterzellen (engl. *grid-cells*), die in einem hexagonalen Muster im Raum feuerten. Aus mehreren Gründen war die Entdeckung der Gitterzellen ein bahnbrechendes Ergebnis: (i) Die Feuermuster der Gitterzellen sehen aus, wie ein Koordinatensystem ähnlich den Gitterlinien auf Stadtplänen. (ii) Durch die strenge Hexagonalität der Gitterzellfeuermuster wurde vollständig klar, dass räumliche Feuermuster als Konstruktion des Gehirns entstehen können, da man diese Muster in allen Ratten findet, d.h. ohne irgendwelche Erfahrung mit hexagonalen räumlichen Mustern in der Umwelt. (iii) Die Entdeckung der Gitterzellen löste eine Lawine von Arbeiten zum entorhinalen Kortex aus, so wurden z.B. in der gleichen Hirnregion



Edvard I. Moser (PhD), May-Britt Moser, PhD und John O’Keefe (PhD)

später Zellen gefunden, die nur entlang der Wände von Räumen aktiv sind, die Grenz-zellen (engl. *bordercells*).

Die Arbeiten von John O’Keefe, May-Britt und Edvard Moser haben unser Verständnis von räumlicher Kognition revolutioniert. Ähnlich den Arbeiten von Hubel und Wiesel zur visuellen Informationsverarbeitung haben sie die Untersuchung des räumlichen Gedächtnis aus dem ‚Ungefähren‘ herausgeführt und auf den festen Boden der zellulären Neurobiologie gestellt. Die unerwartet elaborierten, abstrakten und zugleich intuitiv verständlichen Feuermuster von Orts- und Gitterzellen zeigen, dass kognitive Karten als Konstruktion des Gehirns entstehen. Die Auszeichnung dieser Arbeiten mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ist eine große Ermutigung für die neurobiologische Grundlagenforschung.

Literatur

- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B. und Moser, E.I. (2005): Microstructure of a spatialmap in the entorhinal cortex. *Nature* 436: 801-806.
- O’Keefe, J. und Nadel, L. (1978): *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press.

O’Keefe, J. und Dostrovsky, J. (1971): The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34: 171-175.

Quirk, G.J., Muller, R.U., Kubie, J.L. und Ranck, J.B. Jr. (1992): The positional firing properties of medial entorhinal neurons: description and comparison with hippocampal place cells. *J Neurosci.* 12: 1945-63.

Scoville, W.B. und Milner, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 20 (1): 11-21.

Taube, J.S., Muller, R.U. und Ranck, J.B. Jr. (1990): Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci.* 10: 420-35

Wilson, M.A. und McNaughton, B.L. (1994): Re-activation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science.* 265: 676-9.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Brecht
Humboldt-Universität zu Berlin
Bernstein Center for Computational Neuroscience
Philippstr. 13 Haus 6, 10115 Berlin
Tel.: +49 30 20936772
Fax: +49 30 20936771
E-Mail: michael.brecht@bccn-berlin.de

Neurowissenschaften und Chirurgie: Über das Hirn des Chirurgen und sein Wachstum

Besprochen von Michael Synowitz, Charité – Universitätsmedizin Berlin, CVK, Klinik für Neurochirurgie, 13353 Berlin

In diesem Essay hinterfragt der Autor, Ernst Gemenjäger, seine eigene zurückliegende Tätigkeit als Chirurg, den Lernprozess während der Aus- und Weiterbildung und die Ausübung dieses (seines) ärztlichen

Berufes bis ins pensionsnahe Lebensalter unter Zuhilfenahme neurowissenschaftlicher Erkenntnisse. Erfahrungswerte wie „dass das Lernen durch Nachahmen erfolgt“ sind uns nicht nur für den Beruf des Chirurgen



bekannt und dass der Erfolg hierbei wesentlich vom Lehrmeister abhängt, ist einleuchtend – eine neurowissenschaftliche Bestätigung, für den Laien verständlich, liefert Ernst Gemsenjäger aus seiner Sicht dann in dieser Abhandlung. Einführende strukturelle Erklärungen zum Aufbau von Neuronen, deren Verschaltung, Integration und Funktionsweise in der Organisation von Funktionsarealen unterlegt der Autor bildhaft mit Erfahrungswerten aus seinem chirurgischen Alltag. „... Noch heute kann ich mental Ring- und Mittelfinger beider Hände ... tastend den Nervus-vagus-Strang identifizieren ...“ (der Nervus vagus ist ein großer Nerv, der an der Regulation fast aller inneren Organe beteiligt ist). Über einen kurzen Einblick in moderne bildgebende Verfahren wie z.B. die funktionale Magnetresonanztomografie (fMRT), die Genetik und die Rolle und Bedeutung von Spiegelneuronen gelangt Ernst Gemsenjäger zum Fazit „Kompetenz und Exzellenz des Operierens ... werden durch Nachahmen, Training, Üben und durch Erleben der Realität im Operationssaal vermittelt.“ Diese Einschätzung kann nur unterstützt werden und „man lernt nie aus“.

Neurowissenschaften und Chirurgie: Über das Hirn des Chirurgen und sein Wachstum
Ernst Gemsenjäger

Mit einem Vorwort von Gottfried Schatz
67 Seiten, 9 Abbildungen, davon 7 in Farbe,
2 Grafiken, broschiert
EMH Schweizer Ärzteverlag 2014
ISBN 978-3-03754-079-4
CHF 19.50 / EUR (D) 16.50 / EUR (A) 17.-

Ausblick

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

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

Christian Leibold und Benedikt Grothe

Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und rehabilitation

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

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

Gerhard Schratt

Wie das Gehirn hören lernt: Gehörlosigkeit und das bionische Ohr

Andrej Kral und Thomas Lenarz

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 04/2014, 20. Jahrgang
ISSN 0947-0875

Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg
www.springer-spektrum.de

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

Geschäftsführer

Derk Haank,
Martin Mos, Peter Hendriks

Herausgeber

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Bankverbindung: Berliner Bank AG
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDEB110
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Editor in Chief

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

Redaktionsanschrift

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

Redaktionsgremium

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

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

Anzeigenleitung

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

Satz und Layout

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

Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice

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

Titelgestaltung

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise

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

Anzeigenpreise

Es gelten die Mediainformationen vom 01.11.2013.

© Springer Verlag GmbH

Index 2013-2014

Editorial

Editorial (Helmut Kettenmann und Heiko Luhmann), *1/13, 2*

Themenheft "Furcht, Angst, Angsterkrankungen" (Hans-Christian Pape), *3/13, 90-91*

Themenheft „Hören“ (Eckhard Friauf), *3/14, 238-239*

Hauptartikel

Schnelle Netzwerkoszillationen im Hippocampus – Phänomene, Mechanismen und offene Fragen zwischen zellulären und systemischen Neurowissenschaften (Nikolaus Maier, Andreas Draguhn, Dietmar Schmitz und Martin Both), *1/13, 3-13*

Die Melodie des unreifen Gehirns (Kay Sieben, Henrike Hartung, Amy Wolff und Ileana L. Hanganu-Opatz), *1/13, 14-20*

Connectomics: Neue Methoden zur dichten Rekonstruktion neuronaler Schaltkreise (Moritz Helmstaedter), *1/13, 22-25*

Mechanismen genetischer Epilepsien (Ulrike Hedrich, Snezana Maljevic und Holger Lerche), *2/13, 38-46*

Neuronale Netzwerke im Rampenlicht: Mit leuchtenden Proteinen zelluläre Aktivitätsmuster entschlüsseln (Fritjof Helmchen und Mark Hübener), *2/13, 47-55*

Die Kunst des Neuronenschmiedens: Direkte Reprogrammierung somatischer Zellen in induzierte neuronale Zellen (Marisa Karow und Benedikt Berninger), *2/13, 56-62*

Neuronale Schaltkreise von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion (Carsten T. Wotjak und Hans-Christian Pape) *3/13, 92-102*

Das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst (Norbert Sachser und Klaus-Peter Lesch), *3/13, 104-109*

Kontextkonditionierung in virtueller Realität als Modell für pathologische Angst (Evelyn Glotzbach-Schoon, Marta Andreatta, Andreas Mühlberger und Paul Pauli), *3/13, 110-117*

Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen (Katharina Domschke), *3/13, 118-125*

Die Rolle des Gehirns bei Adipositas (Annette Horstmann und Arno Villringer), *4/13, 138-146*

Lieferung auf Abruf: Exosomen als „Care“-Pakete von Gliazellen für gestresste Neurone (Eva-Maria Krämer-Albers und Carsten Frühbeis), *4/13, 146-152*

Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung (Christiane Thiel), *4/13, 156-162*

BDNF: Ein Regulator von Lern- und Gedächtnisprozessen mit klinischem Potenzial (Tanja Brigganski und Volkmar Lessmann), *1/14, 166-177*

Neue Befunde zur Funktion der GABAergen Hemmung während post-läsionaler Reorganisation im visuellen Kortex (Barbara Imbrosci und Thomas Mittmann), *1/14, 178-184*

Das Vibrissen-System der Nager als Modell zur Erforschung der Funktion des Motorkortex (Shubhdeep Chakrabarti und Cornelius Schwarz), *1/14, 186-192*

Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen (Walter Paulus), *2/14, 202-211*

ADAM10: Alzheimer a-Sekretase und neurobiologischer Regulator (Johannes Prox und Paul Saftig), *2/14, 212-220*

Riesensynapsen im zentralen Hörsystem (Felix Felmy und Thomas Künzel), *3/14, 240-249*

L-Typ-Kalzium-Kanäle im Hörsystem (Hans Gerd Nothwang, Jutta Engel, Marlies Knipper und Eckhard Friauf), *3/14, 250-256*

Erbliche Hörstörungen des Menschen – die Bedeutung genetischer Ansätze für Medizin und grundlagenwissenschaftliches Verständnis (Christian Kubisch), *3/14, 258-263*

Drosophila Hören: Mechanismen und Gene (Maike Kittelmann und Martin C. Göpfert), *3/14, 264-270*

Optogenetische Analyse der Funktion neuronaler Netzwerke und der synaptischen Transmission in *Caenorhabditis elegans* (Alexander Gottschalk), *4/14, 278-286*

Die Taube (*Columba livia*) als Modellorganismus in der kognitiven Neurowissenschaft (Onur Güntürkün, Maik C. Stüttgen und Martina Manns), *4/14, 287-294*

Kein Irrtum der Natur: Wie Licht durch die umgekehrte Retina von Wirbeltieren gelangt (Silke Agte, Mike Francke, Kristian Franze und Andreas Reichenbach), *4/14, 296-304*

Forschung/Forschungsförderung

ERA-NET NEURON: Europäische Forschungsprojekte zu psychischen Erkrankungen (Marlies Dorlötcher), *1/13, 26*

SFB 889: Zelluläre Mechanismen sensorischer Verarbeitung (Tobias Moser, Siegrid Löwel und Martin Göpfert), *1/13, 28-30*

SFB-TR 128: Multiple Sklerose: Von einem neuen Verständnis der Pathogenese zur Therapie (Frauke Zipp und Heinz Windl), *2/13, 67-68*

SFB 1080: Molekulare und zelluläre Mechanismen neuraler Homöostase: Das wissenschaftliche Konzept des SFB 1080 (Robert Nitsch), *2/13, 69-73*

Neurowissenschaften in Afrika – Kooperationen und Perspektiven (Tom Baden, Lucia Prieto Godino, Sadiq Yusuf und Philipp Berens), *2/13, 73-74*

Schwerpunktprogramm 1757: „Functional Specializations of Neuroglia as Critical Determinants of Brain Activity“ (Frank Kirchhoff und Christine Rose), *3/13, 126-127*

SFB 1089: Synaptic Micronetworks in Health and Disease (Heinz Beck und Susanne Schoch), *1/14, 194-196*

The Human Brain Project: Neurowissenschaftliche Perspektiven und Beiträge aus Deutschland (Katrin Amunts, Angela Lindner und Karl Zilles), *2/14, 222-229*

Sonderforschungsbereich SFB/TRR: Kardinale Mechanismen der Wahrnehmung: Prädiktion, Bewertung, Kategorisierung (Karl Gegenfurtner), *2/14, 229-232*

10 Jahre Nationales Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience (Mareike D. Kardinal und Andrea B. Huber Brösamle), *4/14, 304-307*

Preise

Kognitive Kartographie: Die Neuropsychologen John O'Keefe, May-Britt Moser und Edvard Moser erhalten den Nobel-Preis für Physiologie oder Medizin 2014 (Michael Brecht), *4/14, 310-311*

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2014, *3/14, 270*

Communicator-Preis 2014 geht an NWG-Mitglied Onur Güntürkün, *2/14, 234*

Nachrichten aus der NWG

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 10. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (13. – 17. März 2013), *1/13, 25*

Stipendien für die Teilnahme an der Göttinger Tagung 2013 vergeben, *1/13, 26*

www.dasGehirn.info bietet Gratis-eBook „Das Gedächtnis“, *1/13, 31*

Die NWG und FENS vergeben Reisestipendien für die Teilnahme am FENS Featured Regional Meeting 2013 in Prag (11. – 14. September 2013), *1/13, 31*

Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2013 – 2015, *1/13, 32*



Alzheimer Forschung Initiative e.V. schreibt Fördermittel aus, *1/13, 33*

Protokoll der Mitgliederversammlung, *2/13, 78-80*

Who ist who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft? *2/13, 81-85*

Die neuen Vorstandsmitglieder der Amtsperiode 2013-2015 stellen sich vor: Daten und Perspektiven zur Göttinger Jahrestagung, *2/13, 85-87*

20 Jahre NWG (Helmut Kettenmann), *3/13, 132-135*

Kursprogramm 2015 der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V., *3/14, 272-273*

Protokoll der Mitgliederversammlung, *3/14, 273-275*

Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Mailand 2014 (5. - 9. Juli), *4/13 164*

Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2014 in Mailand, *2/14, 232*

Diffamierungskampagne des Vereins „Tierversuchsgegner e.V.“, *2/14, 233 234*

Fortbildungsprogramme der NWG, *2/14, 234*

NWG-Reisestipendien für das FENS Forum 2014 in Mailand vergeben, *2/14, 235*

Gemeinsame Stellungnahme von FENS und SfN zur Bedeutung nicht-humaner Primaten in der biomedizinischen Forschung, *4/14, 308-309*

Nachrichten aus der DFG

Vier deutsch-japanische Gemeinschaftsprojekte im Bereich Computational Neuroscience bewilligt, *2/13, 55*

Neue DFG-Forschergruppen, *4/13, 163*

DFG schreibt Communicator-Preis 2014 aus, *4/13, 163*

Aufruf zur Antragstellung im Schwerpunktprogramm „Hören“ und erste Nachwuchsakademie „Neurosensorik“, *4/14, 309-310*

Umfrage

Neurowissenschaftler schätzen „neue Medien, wie Blogs und Facebook in der öffentlichen Wissenschaftskommunikation noch als weniger bedeutsam ein als journalistische Medien (Joachim Allgaier, Hans Peter Peters, Dominique Brossard, Sharon Donwoody und Yin-Yueh Lo), *2/13, 75-78*

Porträt

Warum nicht Reduktionist und Holist gleichermaßen?, *2/13, 63-66*

Bücher

Im Fokus: Neurowissen - Träumen, Denken, Fühlen – Rätsel Gehirn (besprochen von Anja Hoffmann), *1/13, 34-35*

Die Entwicklung der Neurowissenschaften in der DDR (besprochen von Tilmann Ott), *1/13, 35-36*

Die Ich-Illusion: Wie Bewusstsein und freier Wille entstehen (besprochen von Anja Hoffmann), *2/13, 87-88*

Das Zeitalter der Erkenntnis: Die Erforschung des Unbewussten in Kunst, Geist und Gehirn von der Wiener Moderne bis heute (besprochen von Anja Hoffmann), *1/14, 199-200*

Nicht ohne mein Konnektom (besprochen von Moritz Helmstaedter), *2/14, 235-236*

Neurowissenschaften und Chirurgie: Über das Hirn des Chirurgen und sein Wachstum (besprochen von Michael Synowitz), *4/14, 311-312*

Autoren

- Agte, Silke, *4/14, 296-304*
- Allgaier, Joachim, *2/13, 75-78*
- Amunts, Katrin, *2/14, 222-229*
- Andreatta, Marta, *3/13, 110-117*
- Arno Villringer, *4/13, 138-146*
- Baden, Tom, *2/13, 73-74*
- Berens, Philipp, *2/13, 73-74*
- Berninger, Benedikt, *2/13, 56-62*
- Both, Martin, *1/13, 3-13*
- Brecht, Michael, *4/14, 310-311*
- Brigadski, Tanja, *1/14, 166-177*
- Brossard, Dominique, *2/13, 75-78*
- Chakrabarti, Shubhdeep, *1/14, 186-192*
- Domschke, Katharina, *3/13, 118-125*
- Donwoody, Sharon, *2/13, 75-78*
- Dorlöchter, Marlies, *1/13, 26*
- Draguhn, Andreas, *1/13, 3-13*
- Dunwoody, Sharon, *2/13, 75-78*
- Francke, Mike, *4/14, 296-304*
- Franze, Kristian, *4/14, 296-304*
- Friauf, Eckhard, *3/14, 238-239*
- Frühbeis, Carsten, *4/13, 146-152*
- Gegenfurtner Karl, *2/14, 229-232*
- Glottbach-Schoon, Evelyn, *3/13, 110-117*
- Göpfert, Martin, *1/13, 28-30*
- Gottschalk, Alexander, *4/14, 278-286*
- Güntürkün, Onur, *4/14, 287-294*
- Hanganu-Opatz, Ileana L., *1/13, 14-20*
- Hartung, Henrike, *1/13, 14-20*
- Hedrich, Ulrike, *2/13, 38-46*
- Helmchen, Fritjof, *2/13, 47-55*
- Helmstaedter, Moritz, *1/13, 22-25; 2/14, 235-236*

Hoffmann, Anja, *1/13, 34-35; 2/13, 87-88; 1/14, 199-200*

- Horstman Annette, *4/13, 138-146*
- Hübener, Mark, *2/13, 47-55*
- Huber Brösamle, Andrea B., *4/14, 304-307*
- Imbrosci, Barbara, *1/14, 178-184*
- Kardinal, Mareike D., *4/14, 304-307*
- Karow, Marisa, *2/13, 56-62*
- Kettenmann, Helmut, *1/13, 2; 3/13, 132-135*
- Kirchhoff, Frank, *3/13, 126-127*
- Krämer-Albers, Eva-Maria, *4/13, 146-152*
- Lerche, Holger, *2/13, 38-46*
- Lesch, Klaus-Peter, *3/13, 104-109*
- Lessmann, Volkmar, *1/14, 166-177*
- Lindner, Angela, *2/14, 222-229*
- Lo, Yin-Yueh, *2/13, 75-78*
- Löwel, Siegrid, *1/13, 28-30*
- Luhmann, Heiko, *1/13, 2*
- Maier, Nikolaus, *1/13, 3-13*
- Maljevic, Snezana, *2/13, 38-46*
- Manns, Martina, *4/14, 287-294*
- Mittmann, Thomas, *1/14, 178-184*
- Moser, Tobias, *1/13, 28-30*
- Mühlberger, Andreas, *3/13, 110-117*
- Nitsch, Robert, *2/13, 69-73*
- Ott, Tilmann, *1/13, 35-36*
- Pape, Hans-Christian, *3/13, 90-91; 3/13, 92-102*
- Pauli, Paul, *3/13, 110-117*
- Paulus, Walter, *2/14, 202-211*
- Peters, Hans Peter, *2/13, 75-78*
- Prieto Godino, Lucia, *2/13, 73-74*
- Prox, Johannes, *2/14, 212-220*
- Reichenbach, Andreas, *4/14, 296-304*
- Rose, Christine, *3/13, 126-127*
- Sachser Norbert, *3/13, 104-109*
- Saftig, Paul, *2/14, 212-220*
- Schmitz, Dietmar, *1/13, 3-13*
- Schwarz, Cornelius, *1/14, 186-192*
- Sieben, Kay, *1/13, 14-20*
- Stüttgen, Maik C., *4/14, 287-294*
- Thiel Christiane, *4/13, 156-162*
- Windl, Heinz, *2/13, 67-68*
- Wolff, Amy, *1/13, 14-20*
- Wotjak, Carsten T., *3/13, 92-102*
- Yusuf, Sadiq, *2/13, 73-74*
- Zilles, Karl, *2/14, 222-229*
- Zipp, Frauke, *2/13, 67-68*

Keywords

- 2-photon microscopy, *2/13, 47-55*
- acetylcholine, *4/13, 146-152*
- ADAM10, *2/14, 212-220*
- Alzheimer disease, *2/14, 212-220*
- amygdala, *3/13, 104-109; 3/13, 92-102; 3/13, 92-102*
- anxiety disorder, *3/13, 104-109; 3/13, 110-117; 3/13, 92-102*
- astro cytes, *2/13, 56-62*
- auditory brainstem, *3/14, 240-249; 3/14, 250-256*
- axon-glia interaction, *4/13, 146-152*
- BDNF secretion, *4/13, 156-162*
- behavior, *4/14, 278-286*
- bird, *4/14, 287-294*
- brain structure, *3/13, 118-125*



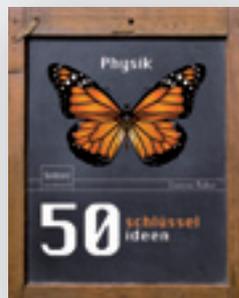
Die Bibliothek der Ideen

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

Bisher 17 Bände – jeder Band nur € 16.99



M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik



T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de



- calcium indicator, 2/13, 47-55
 cell death, 3/14, 250-256
 cell-based therapy, 2/13, 56-62
 cell-cell communication, 4/13, 138-146
 cellular mechanisms, 1/13, 3-13
 central pattern generator, 1/14, 186-192
 cerebral asymmetry, 4/14, 287-294
 Channelrhodopsin, 4/14, 278-286
 cognition, 4/13, 146-152
 connectomics, 1/13, 22-25
 deafness, 3/14, 258-263; 3/14, 264-270
 development, 1/13, 14-20
 dopamine, 4/13, 156-162
 ectodomain shedding, 2/14, 212-220
 EEG, 1/13, 14-20
 electron microscopy, 1/13, 22-25
 epigenetics, 3/13, 110-117
 epilepsy, 2/13, 38-46
 executive function, 4/14, 287-294
 exosomes, 4/13, 138-146
 extracellular vesicles, 4/13, 138-146
 fear conditioning, 3/13, 92-102; 3/13, 104-109
 fluorescent protein, 2/13, 47-55
 focal brain injury, 1/14, 178-184
 functional connectivity, 3/13, 118-125
 GABAergic inhibition, 1/14, 178-184
 gene-environment interaction, 3/13, 110-117
 genetics, 2/13, 38-46
 giant synapse, 3/14, 240-249
 Halorhodopsin, 4/14, 278-286
 head-fixed awake rodent, 1/14, 186-192
 hereditary hearing loss, 3/14, 264-270
 hippocampus, 1/13, 3-13
 human genetics, 3/14, 258-263; 3/14, 264-270
 image analysis, 1/13, 22-25
 imaging genetics, 3/13, 110-117
 inner ear physiology, 3/14, 258-263; 3/14, 264-270
 inner ear, 3/14, 250-256
 inverted retina, 4/14, 296-304
 ion channels, 2/13, 38-46
 IPSC, 1/14, 178-184
 learning and memory, 1/13, 3-13; 1/14, 166-177
 light guidance, 1/14, 296-304
 lineage reprogramming, 2/13, 56-62
 long-term potentiation, 1/14, 166-177
 LTP, 4/13, 156-162
 L-type calcium channel, 3/14, 250-256
 molecular genetics, 3/13, 110-117
 motor cortex, 1/14, 186-192
 Müller glial cells, 4/14, 296-304
 multisensory, 1/13, 14-20
 neocortex, 2/13, 47-55; 1/14, 178-184
 tonic inhibition, 1/14, 178-184
 neural circuits, 1/13, 22-25; 4/14, 278-286
 neural network, 2/13, 47-55
 neuroimaging, 4/13, 146-152
 neuronal excitability, 2/13, 38-46
 neuronal network oscillation, 1/13, 3-13
 neuroplasticity, 2/14, 202-211
 neurotrophins, 1/14, 166-177
 nidopallium caudolaterale, 4/14, 287-294
 Notch-Signaling, 2/14, 212-220
 obesity, 3/13, 118-125
 oligodendrocytes, 4/13, 138-146
 oscillations, 1/13, 14-20
 pericytes, 2/13, 56-62
 pharmacogenetics, 3/13, 118-125
 positional cloning, 3/14, 258-263; 3/14, 264-270
 prefrontal cortex, 1/13, 14-20; 3/13, 92-102; 3/13, 104-109; 4/14, 287-294
 primary sensory cortices, 1/13, 14-20
 proteolysis, 2/14, 212-220
 psychopharmacology, 4/13, 146-152
 refinement, 3/14, 250-256
 reinforcement, 4/13, 138-146
 retina, 1/13, 22-25
 ribbon synapse, 3/14, 250-256
 ripples, 1/13, 3-13
 SNPs, 3/13, 118-125
 synaptic physiology, 3/14, 240-249
 synaptic plasticity, 1/14, 166-177
 synaptic transmission, 4/14, 278-286
 tACS, 2/14, 202-211
 temporal precision, 3/14, 240-249
 tissue optics, 4/14, 296-304
 TMS, 2/14, 202-211
 tonotopy, 3/14, 250-256
 transcranial stimulation, 2/14, 202-211
 transdifferentiation, 2/13, 56-62
 vision, 4/14, 296-304
 whisking, 1/14, 186-192

Neueintritte

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

AbuHassan, Dr. Kamal (Leicester, UK)
 Anderson, Marlene (Berlin)
 Araceli, Ramirez-Cardenas (Tübingen)
 Awasthi, Ankit (Göttingen)
 Berendes, Volker (Köln)
 Bieler, Malte (Hamburg)
 Böcker, Alexander (Göttingen)
 Chapot, Camille (Tübingen)
 Chen, Chi (Göttingen)
 Coneva, Cvetalina (Martinsried)
 Dallmann, Chris Julian (Bielefeld)
 Dimou, Dr. Leda (München)
 Drose, Daniela (Aachen)
 Ehrhardt, Erica (München)
 Ferrea, PhD Enrico (Göttingen)
 Fledrich, Dr. rer. nat. Robert (Göttingen)
 Foerster, Águida (Göttingen)
 Freudenmacher, Lars (Köln)
 Gao, Ying (Magdeburg)
 Gerkau, Niklas (Düsseldorf)
 Gödde, Kathrin (Berlin)
 Götz, Stefanie (Planegg-Martinsried)
 Harischandra, Dr. Nalin (Bielefeld)
 Haupt, Dr. Stephan Shuichi (Bielefeld)
 Hinsch, Robin Till (Köln)
 Hoinville, PhD Thierry (Bielefeld)
 Jurjut, Ph.D. Ovidiu (Tübingen)
 Kanske, Dr. Philipp (Leipzig)
 Klinzing, Jens Gerrit (Tübingen)
 Lepreux, Gaetan (Bielefeld)
 Li, Ting (Magdeburg)
 Lino de Oliveira, Dr. Cilene (Santa Catarina, Brazil)
 Loch, Sebastian (Mainz)
 Lutz, Nicolas D. (Tübingen)
 Mantziaris, Charalampos (Cologne)
 Matheson, Dr. Thomas (Leicester)
 Melo de Carvalho, Irene (Tübingen)
 Miazzi, Fabio (Jena)
 Miljus, Natasa (Göttingen)
 Mitroi, Daniel Nicolae (Bonn)
 Montenegro, Dr. Carolina (Magdeburg)
 Morel, Dr. Pierre (Göttingen)
 Münz, Thomas (Würzburg)
 Odermatt, Dr. Benjamin (Bonn)
 Ojha, Navin Kumar (Jena)
 Pfeffer, Sarah (Ulm)
 Piepgras, Johannes (Berlin)
 Pothula, Santosh (Magdeburg)
 Rabenstein, Michael (Rostock)

Rabhi, Kaouther (Beaucouzé, France)
 Reinhard, Dr. Jacqueline (Bochum)
 Retzke, Tom (Jena)
 Roman Roson, Miroslav (Tübingen)
 Salar, Seda (Berlin)
 Schlusche, Anna Katharina (Bonn)
 Schmidt, Christian (Magdeburg)
 Segelken, Jasmin (Oldenburg)
 Seltmann, Susanne (Seewiesen)
 Shand, Jonathan (Leicester, UK)
 Sinning, Dr. Anne (Mainz)
 Siveke, Dr. Ida (Planegg-Martinsried)
 Sosulina, Dr. Liudmila (Bonn)
 Storsberg, Silke (Magdeburg)
 Sutovsky, Dr. Peter (Leicester, UK)
 Tafreshiha, Azadeh (Amsterdam, The Netherlands)
 Tsitoura, Chryssanthi (Aachen)
 Verhulst, Prof. Dr. Sarah (Oldenburg)
 von Twickel, Dr. Arndt (Köln)
 Wachter, Dr. rer. nat. Britta (Würzburg)
 Weiler, Simon (Martinsried)
 Wetzel, Friederike (Göttingen)

Der Mitgliedsstand zum 1. November 2014 beträgt 2.210 Mitglieder.



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./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen: (bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

Ich bin

ja nein

weiblich männlich

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDEDB110

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Glass Capillary Nanoinjector

Wireless Digital Stereotaxic



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

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

Smart BregmaFinder

Drill and Injection Robot



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

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