

Übersichtsartikel

Thomas Künzel* und Hermann Wagner

Cholinerge Rückkopplungen auf den auditorischen Hirnstamm

DOI 10.1515/nf-2016-1107

Zusammenfassung: Absteigende Verbindungen von höheren Hirnarealen zurück in die Peripherie sind in vielen sensorischen Bahnen vorhanden und machen adaptive Informationsverarbeitung möglich, so dass eine größere Bandbreite von Eingängen verarbeitet werden kann. Ein gut charakterisiertes absteigendes System ist die olivo-cochleäre Innervation des Innenohrs, welche eine Reduktion der Sensitivität des Innenohrs aufgrund der Wahrnehmung eines lauten Schallreizes vermittelt. Das olivo-cochleäre System unterstützt die Detektion von kurzzeitigen Schallereignissen durch Hemmung der Antworten im Innenohr auf anhaltendes Hintergrundrauschen. Olivo-cochleäre Neurone innervieren aber auch den Nukleus cochlearis durch kollaterale Axone. Hier erhöht der Transmitter Acetylcholin die Erregbarkeit von zentralen Neuronen, ohne ihre zeitliche Präzision zu verringern. So können ihre Zielneurone im superioren Olivenkomplex effektiver die binauralen Informationen verarbeiten. Dieser zentrale Effekt des olivo-cochleären Systems ergänzt die peripheren Effekte in sinnvoller Weise. Zusätzlich stehen olivo-cochleäre Neurone unter dem Einfluss kortikaler Eingänge, was weitergehende Anpassungsmöglichkeiten der Informationsverarbeitung auf der Ebene des auditorischen Hirnstamms ermöglicht.

Schlüsselwörter: Auditorischer Hirnstamm; Schalllokalisierung; Nukleus cochlearis; Modulation; Acetylcholin

Nach einem Spaziergang in ruhiger Umgebung kommen Sie auf eine Party. Plötzlich sind Sie in einem Raum, der mit lauter Musik und redenden Menschen gefüllt ist. Sie tauchen ein in Lärm, der aus allen Richtungen zu kommen scheint. Die Lautstärke ist nun viel höher als draußen und

relevante Informationen können von den verschiedenen Lärmquellen im Raum überdeckt („maskiert“) werden. Trotzdem können sie noch individuelle Sprecher identifizieren und lokalisieren, wenn auch mit größeren Schwierigkeiten als in einer stillen Umgebung. Welche Mechanismen in ihrem Gehirn machen diese Leistung möglich?

Sensorische Bahnen werden oft fälschlicherweise als rein aufsteigende Informationsströme betrachtet, in denen ein gegebenes Neuron seine Informationen nur „noch oben“, an immer komplexere Stationen in höheren hierarchischen Ebenen weitergibt. Ein bekanntes Beispiel dafür sind zeitkodierende Neurone im Nukleus cochlearis, die von synaptischen Riesenterminalen des Hörnervs kontaktiert werden (Felmy und Künzel, 2014). Sie geben ihre Informationen über die zeitlichen Aspekte des wahrgenommenen Schallsignals in der Hörbahn an binaurale Kerngebiete mit komplexerer Funktion weiter. Diese Neurone werden eindeutig vom Informationsfluss von der niedrigen auf die hierarchisch höhere Ebene dominiert, da die aufsteigende synaptische Verbindung vom Hörnerv auf die zeitkodierenden Neurone sehr stark ist. Obwohl es gut erforscht ist, dass die auditorische Peripherie und die ersten Stationen der Hörbahn auch aktivitätsabhängige Dynamik zeigen, können diese adaptiven Phänomene stets nur mit den begrenzten Informationen arbeiten, die im jeweiligen Neuron gerade verfügbar sind. In diesem Schema würde der Hintergrundlärm der Feier aus dem Einführungsbeispiel wichtige Information übertönen, da die Hintergrundgeräusche den aufsteigenden Strom der auditorischen Information ebenso intensiv aktivieren wie relevante auditorische Ereignisse. Es existieren jedoch in allen Modalitäten rekurrente Verbindungen innerhalb hierarchischer Ebenen und absteigende Verbindungen mit Neuronen in tieferen hierarchischen Ebenen, welche gemeinsam dynamische und adaptive Veränderung in den sensorischen Systemen erlauben (Engel et al., 2001; Briggs and Usrey, 2011; Gilbert and Li, 2013; D’Souza and Vijayaraghavan, 2014; Llorca-Torralla et al., 2016). Eine besonders gut erforschte Rückkopplung in einer sensorischen Bahn ist die olivo-cochleäre Projektion im auditorischen Hirnstamm, welche den sogenannten olivo-cochleären Reflex vermittelt (Guinan, 2006). Dieses neuronale System

*Korrespondenzautor: **Thomas Künzel**, Institut für Biologie 2, RWTH Aachen, Worringerweg 3, 52074 Aachen, E-Mail: kuenzel@bio2.rwth-aachen.de

Hermann Wagner, Institut für Biologie 2, RWTH Aachen, Worringerweg 3, 52074 Aachen

wird von auditorischen Eingängen angeregt und innervert das Innenohr aber auch zentrale Neurone in den ersten Stationen der Hörbahn, wie die oben erwähnten zeitkodierenden Neuronen, mit Acetylcholin als Transmitter. Diese absteigenden Verbindungen werden zunehmend als wichtig für die optimale Informationsverarbeitung angesehen, die zum Beispiel durch adaptive Verarbeitungsprozesse gewährleistet wird.

In diesem Artikel wollen wir zunächst einen kurzen Überblick über die Anatomie und Physiologie des peripheren olivo-cochleären Systems geben und seine Funktion für das Hören erläutern. Dann wollen wir im nächsten Schritt neuere Ergebnisse zu zentralen Effekten der olivo-cochleären Innervation auf Neurone des Nukleus cochlearis diskutieren. Wir wollen diese Schaltkreise als Beispielsystem für die allgemeine Frage der Interaktion von vorwärts- und rückwärts-gekoppelten Verbindungen benutzen, und herausarbeiten, wie die Funktion der zentralen Nebenverbindungen des olivo-cochleären Systems seine Effekte auf das Innenohr sinnvoll ergänzt und in der Tat zusätzliche Freiheitsgrade für komplexe absteigende („top-down“) Einflüsse auf die adaptive Informationsverarbeitung in der Hörbahn bietet.

Anatomie und Physiologie des olivo-cochleären Systems

Die Hörinformation erreicht das Gehirn über den Hörnerv, der die drei Untereinheiten des Nukleus cochlearis innerviert. Von hier aus wird die Hörinformation an den oberen Olivenkomplex und andere Kerngebiete weitergeleitet (Abb. 1A). Die olivo-cochleäre Innervation (Abb. 1B) des Innenohrs, das sogenannte olivo-cochleäre Bündel (OCB), wird hauptsächlich von Projektionsaxonen zweier bilateraler Neuronengruppen gebildet, den medialen (MOC) und lateralen (LOC) olivo-cochleären Neuronen (Brown, 2011). Beide Neuronengruppen befinden sich in der Nähe des oberen Olivenkomplexes. Die MOC Neurone findet man nahe der medialen oberen Olive (vor allem im ventralen Nukleus des Trapezkörpers), während die LOC Neurone in und um die laterale obere Olive (Radtko-Schuller et al., 2015) zu finden sind. Die Axone sowohl der contra- als auch der ipsilateralen MOC und LOC Neurone innervieren das Innenohr (Brown, 1993). MOC Axone haben dabei einen großen Durchmesser und sind stark myelinisiert, was eine schnelle Aktionspotentialfortleitung anzeigt. Im Gegensatz dazu sind LOC Axone dünn und weisen keine Myelinschicht auf, was eine langsame, nicht zeitkritische Funktion vermuten lässt. Die MOC Axone bilden cholinere

ge Kontaktstellen mit dem basalen Teil der äußeren Haarsinneszellen aus (Wersinger and Fuchs, 2011; Elgoyhen and Katz, 2012). Die LOC Axone hingegen kontaktieren die peripheren Endigungen des Hörnervs ganz in der Nähe der inneren Haarsinneszellen und benutzen neben dem Neurotransmitter Acetylcholin noch eine Vielzahl von Co-Transmittern (Guinan, 2006).

Über die Innervation der LOC Neurone ist wenig bekannt. Es wird angenommen, dass LOC Neurone auf Schallreize reagieren und Eingänge aus dem ipsilateralen posteroventralen Nukleus cochlearis (PVCN) erhalten. Die Axone der LOC Neurone innervieren dann ihrerseits fast ausschließlich die ipsilaterale Cochlea. Daher kreuzt die Mehrheit der LOC Fasern nicht die Mittellinie. Allerdings ist unklar was der genaue Effekt der Innervation der peripheren Endigungen des Hörnervs durch die LOC Axone ist. Im Allgemeinen scheint die LOC Aktivität die Erregbarkeit der Hörnervfasern zu modulieren, vor allem in dem Sinne, dass erhöhte LOC Aktivität die Aktivität im Hörnerv inhibiert (Groff and Liberman, 2003; Darrow et al., 2006).

Im Gegensatz zum LOC System ist über die Anatomie und Physiologie des MOC Systems mehr bekannt (Brown et al., 2003). Einzelne MOC Neurone sind schmalbandig auf Schallreize abgestimmt. Sie werden von Neuronen im contralateralen PVCN innerviert. Die meisten MOC Axone überqueren die Mittellinie im Boden des vierten Ventrikels und erreichen das Innenohr durch den vestibulären Teil des achten Hirnnervs (Brown, 1993). Diese Axone bilden also eine zweifach gekreuzte Bahn für den ipsilateralen olivo-cochleären Reflex, in der Schallreize über den rechten Nukleus cochlearis die MOC Neurone in der linken Gehirnhälfte erregen, welche wiederum das rechte Innenohr innervieren. Ein gewisser Anteil an MOC Axonen kreuzt jedoch nicht die Mittellinie. Stattdessen treten diese Fasern dem ipsilateralen OCB bei und bilden so eine zweite Bahn, in der Schallreize über den rechten Nukleus cochlearis die MOC Neurone in der linken Gehirnhälfte erregen, welche dann jedoch das linke Innenohr innervieren. Diese kontralaterale Reflexbahn ist von besonderer Bedeutung, weil durch diese olivo-cochleäre Innervation Schallreize, die von dem einen Ohr empfangen werden, die Verarbeitung von Schallreizen im gegenüberliegenden Ohr beeinflussen können. Aus mechanistischer Sicht wäre es besonders interessant, die ipsi- und kontralateralen Anteile des olivo-cochleären Reflexes voneinander zu trennen. Dies ist experimentell durch die Entkopplung der Eingänge zu den beiden Ohren möglich: spielt man dem einen Ohr ein breitbandiges Rauschen vor, verringert sich die Sensitivität des anderen Ohrs. Dieses Phänomen wird als „kontralaterale Unterdrückung“ bezeichnet, die wahrscheinlich durch das olivo-cochleäre System vermit-

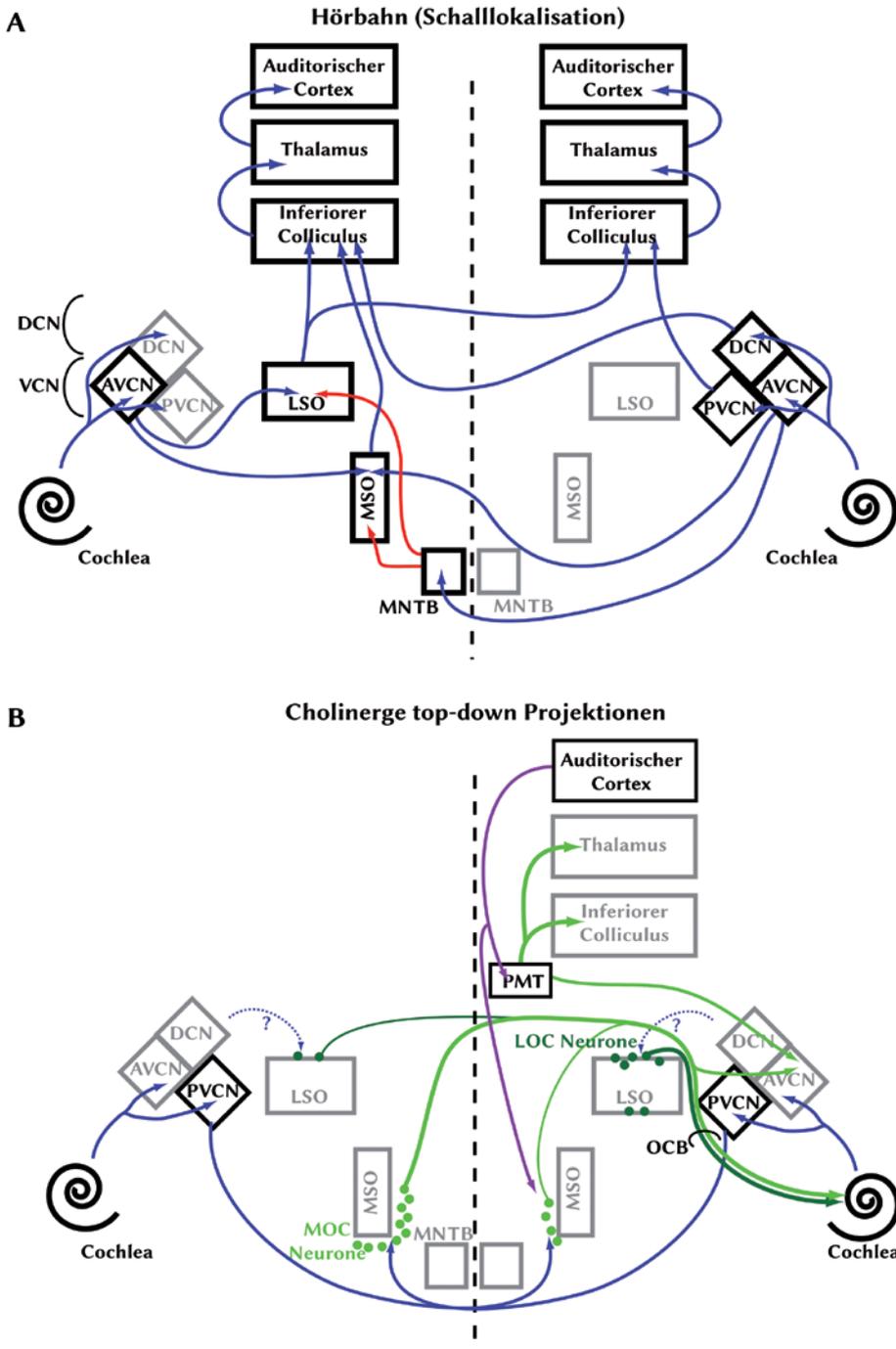


Abb. 1: Neuroanatomie aufsteigender und absteigender Verbindungen im auditorischen Hirnstamm. **A** Vereinfachte Darstellung aufsteigender auditorischer Verbindungen mit Schwerpunkt auf Strukturen, die in die Schalllokalisierung involviert sind. Idealisierter Koronarschnitt des Gehirns, gestrichelte Linie zeigt die Mittellinie an um gekreuzte vs. ungekreuzte Verbindungen deutlich zu machen. Blaue Pfeile zeigen erregende Verbindungen an, rote Pfeile hemmende Verbindungen. Einige Verbindungen und Kerngebiete wurden zur Vereinfachung weggelassen. Für Zusammenfassungen mit größerer Detailtiefe, siehe Pollak et al., 2003; Grothe et al., 2010; Grothe and Pecka, 2014. **B** Überblick über die wichtigsten absteigenden cholinergen Verbindungen im auditorischen Hirnstamm. Grüne Pfeile zeigen cholinerge Verbindungen an (dunkelgrün wird benutzt um LOC und MOC Fasern/Neurone zur unterscheiden). Violette Pfeile zeigen absteigende kortikale Verbindungen auf cholinerge Neurone an. Eingänge zu den LOC Neuronen sind nicht genau bekannt (gestrichelter blauer Pfeil mit Fragezeichen). Informationen übernommen von: Guinan, 2006; Schofield et al., 2011. Abkürzungen: AVCN anteroventraler Nukleus cochlearis, DCN dorsaler Nukleus cochlearis, LOC laterale olivo-cochleär, LSO laterale obere Olive, MNTB medialer Kern des Trapezkörpers, MOC mediale olivo-cochleär, MSO mediale obere Olive, OCB olivo-cochleäres Bündel, PMT Kerngebiete des pontomesencephalen Tegmentums, PVCN posteroventraler Nukleus cochlearis, VCN ventraler Nukleus cochlearis.

telt wird (Knudson et al., 2014). Das genaue Verhältnis von ipsi- und kontralateraler olivo-cochleärer Innervation ist variabel und hängt von der untersuchten Spezies und der betrachteten tonotopen Position in der Cochlea ab. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die ipsilaterale Komponente zwei bis dreimal stärker ist als die kontralaterale (Guinan, 2006). Bei Menschen ist jedoch der Anteil von gekreuzten und ungekreuzten MOC Axonen ungefähr gleich hoch. Dies ist auch in niederfrequenten Teilen des Hörsystems von Tieren der Fall (Guinan, 2006; Brown, 2011). Sowohl kontra- als ipsilaterale MOC Axone vermitteln Rückkopplung an die äußeren Haarsinneszellen (ÄHZ) des Innenohrs mit Hilfe cholinergischer Synapsen. Dieser synaptische Kontakt ist sehr gut untersucht (Elgoyhen und Katz, 2012). Das Acetylcholin, das von den MOC Axonen freigesetzt wird, bindet an pharmakologisch einzigartige cholinerge Rezeptoren auf der postsynaptischen Seite. Diese Rezeptoren werden von α -9 und α -10 Untereinheiten des nikotinischen Acetylcholinrezeptors gebildet, welche eine besonders hohe Kalziumleitfähigkeit aufweisen (Elgoyhen et al., 2011). Die rasche Folge des durch Acetylcholin induzierten Kalziumeinstroms ist eine Hyperpolarisierung des Membranpotentials der ÄHZ, welche durch kalzium-aktivierte Kaliumkanäle erzeugt wird (Elgoyhen und Katz, 2012). Diese Hyperpolarisation erzeugt eine sehr effektive Hemmung der Funktion der ÄHZ, indem direkt die membranpotentialabhängige Motilität der ÄHZ beeinflusst wird. Des Weiteren beeinflusst der Kalziumeinstrom über längere Zeiträume die Steifheit der ÄHZ durch eine Beeinflussung des Zytoskeletts und der Prestinproteine, was wiederum die Motilität der ÄHZ verändert (Cooper and Guinan, 2003; He et al., 2003). Dementsprechend kann der olivo-cochleäre Reflex auch physiologisch in eine Komponente mit schnellem Effekt und eine Komponente mit langsamem Effekt unterteilt werden. Diese beiden Komponenten können direkt auf die zwei oben beschriebenen molekularen Mechanismen zurückgeführt werden.

Olivo-cochleäre Aktivierung verbessert das Hören in Rauschen

Wie wirkt sich die Rückkopplung durch das MOC System nun auf das Hören aus? Der MOC Effekt reduziert den Grad der cochleären Verstärkung, indem er die Motilität der ÄHZ verändert. Dies verringert wiederum die Antwort des Innenohrs bei einem gegebenen Schallpegel (Wersinger und Fuchs, 2011). Dies tritt als Aufwärtsverschiebung der Antwortkurve der Hörnervfasern auf ein Signal verschie-

dener Schallpegel in Erscheinung (Abb. 2A). Daher macht die Aktivierung des olivo-cochleären Reflexes das Innenohr genau genommen weniger sensitiv für Schallsignale (Cooper und Guinan, 2003; Francis und Guinan, 2010). Dies könnte zwei mögliche Funktionen haben: 1) der olivo-cochleäre Reflex könnte dazu dienen das Innenohr vor sehr lauten Geräuschen zu schützen. 2) Die Antwort auf Signale, die in Rauschen verborgen sind, könnte verbessert werden. Der erste Effekt ist intuitiv verständlich. Es gibt in der Tat Beweise dafür, dass Tiere mit experimentell beeinträchtigtem olivo-cochleärem Reflex stärker von rauscherzeugten Hörschäden betroffen sind und ein frühzeitiges Altern des Hörsystems aufweisen (Guinan, 2006; Liberman et al., 2014). Anders ausgedrückt ergänzt der olivo-cochleäre Reflex also andere otoprotektive Reflexe wie den Stapediusreflex, welcher die Schallweiterleitung im Mittelohr durch eine Versteifung der Gehörknöchelchenkette verringert, wenn laute Schallsignale wahrgenommen werden. Es ist jedoch umstritten ob dies wirklich die Hauptaufgabe des komplexen olivo-cochleären Systems ist (Kirk und Smith, 2003), besonders weil der olivo-cochleäre Reflex schon von Schallintensitäten aktiviert wird, wie weit unterhalb traumatischer Pegel liegen. Es muss also mindestens eine weitere zusätzliche Funktion geben.

Die zweite Funktion des olivo-cochleären Reflex liegt in seiner Beeinflussung der Antwort des Innenohrs auf konstante Reizung durch breitbandiges Rauschen. Dies kommt in natürlicher Umgebung häufig als sogenanntes Hintergrundrauschen (z. B. durch rauschendes Wasser oder Wind in Blättern) vor. Die Veränderungen, die im Innenohr durch das Hintergrundrauschen hervorgerufen werden, können durch die Messung der Antworten auf genau definierte Stimuli wie Sinustöne mit und ohne Rauschen analysiert werden. Man findet, dass breitbandiges Rauschen eine Reduktion oder Kompression des dynamischen Antwortbereichs der Hörnervfasern auf Sinustöne erzeugt. Dies geschieht zum einen durch eine Erhöhung der Grundantwort, weil das Hintergrundrauschen konstant alle Hörnervfasern anregt. Gleichzeitig wird die maximale Antwort auf den Teststimulus verringert, da durch die konstante Erregung der Haarsinneszellen des Innenohrs eine Adaptation auftritt (Abb. 2B). Jedoch löst breitbandiges Rauschen von schon moderaten Schallpegeln bereits effektiv den olivo-cochleären Reflex aus. Die Antwort auf transiente Schallereignisse, z. B. sehr kurze Sinustöne, welche vor dem Hintergrund des konstanten Rauschens auftreten, wird durch die inhibitorische Funktion des olivo-cochleären Reflexes verbessert (Kawase et al., 1993). Wie ist das möglich? Indem die anhaltende Antwort auf das Breitbandrauschen unterdrückt wird, wird sowohl die Erhöhung der Grundantwort und, als Folge dessen,

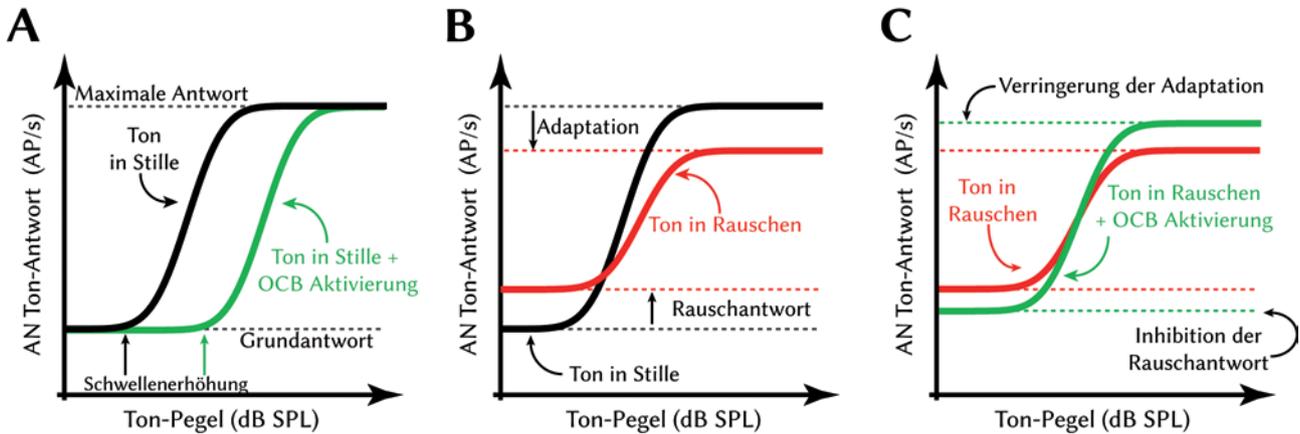


Abb. 2: Effekt des olivo-cochleären Reflexes auf Tonantworten im Hörnerv. **A** Schematische Darstellung der Schwellenerhöhung, welche die OCB Aktivierung auslöst. Schwarze Linie: Raten-Pegel Funktion der Hörnervantwort auf ipsilateral präsentierte Töne in Stille. Grüne Linie: Raten-Pegel Funktion der Hörnervantwort auf ipsilateral präsentierte Töne in Stille bei zusätzlichem kontralateral präsentiertem Rauschen. Das kontralateral präsentierte Rauschen aktiviert den olivo-cochleären Reflex über die MOC Axone. **B** Schematische Darstellung des Effekts, den Hintergrundrauschen auf die Tonantwort hat. Schwarze Linie: wie in A. Rote Linie: Raten-Pegel Funktion der Hörnervantwort auf ipsilateral präsentierte Töne in ipsilateral präsentiertem Rauschen. Wegen der Antwort auf den konstanten Rauschstimulus ist die Grundrate höher. Aufgrund von Adaptationseffekten, ausgelöst durch die konstante Antwort, ist die Maximalantwort kleiner. **C** Schematische Darstellung des Effekts, den die OCB Aktivierung auf die Tonantwort in Rauschen hat. Rote Linie: wie in B. Grüne Linie: Raten-Pegel Funktion der Hörnervantwort auf ipsilateral präsentierte Töne in ipsilateral präsentiertem Rauschen mit kontralateral präsentiertem Rauschen. Die olivo-cochleäre Aktivierung hemmt die konstante Antwort auf das ipsilaterale Rauschen und verringert so auch die Adaptation der Hörnervfasern. Informationen übernommen aus: Kawase et al., 1993; Guinan, 2006. Bitte beachten, dass die Effekte in dieser Abb. zur Verdeutlichung teilweise überhöht dargestellt sind. Abkürzungen: AN Auditorischer Nerv, AP Aktionspotential, SPL Schalldruckpegel.

auch die Adaptation der Maximalantwort verringert. Der olivo-cochleäre Reflex erlaubt also eine stärkere Antwort auf den Testton, der im Rauschen verborgen ist, ein Phänomen das als Aufhebung der Maskierung bezeichnet wird. Die Aufhebung der Maskierung des Sinustons ist jedoch nicht perfekt: die Antwort auf den Ton im Rauschen hat, trotz der Verbesserung durch den olivo-cochleären Reflex, eine geringere Sensitivität und einen schmalen dynamischen Bereich im Vergleich zur Antwort auf den gleichen Ton in Stille (Abb. 2C). Dennoch ist der olivo-cochleäre Reflex in der Lage, die Antwort auf transiente, schmalbandige Schallereignisse in Rauschen entscheidend zu verbessern. Dabei handelt es sich um eine sehr häufige und höchst relevante Höraufgabe. Der Leser möge an menschliche Sprache oder Tierlaute denken, welche beide durch sehr kurze ton-artige Signalabschnitte (Formanten) charakterisiert sind, die zuverlässig detektiert werden müssen, trotz häufig starken Hintergrundlärms wie zum Beispiel Wind, der in den Blättern der Bäume im Wald rauscht.

Des Weiteren beeinflusst olivo-cochleäre Aktivierung nicht nur die Detektion von Tönen, sondern auch die Genauigkeit der Lokalisation von Tönen in Rauschen bei Tieren (May et al., 2004) und Menschen (Andeol et al., 2011). Schalllokalisierung ist vor allem eine Leistung des Gehirns,

bei der binaurale Informationen miteinander verglichen und analysiert werden. Bisher ist nicht vollständig verstanden, wie der periphere olivo-cochleäre Reflex bei dieser Aufgabe von Nutzen sein könnte. Weiter unten in diesem Artikel werden wir jedoch Ergebnisse unserer eigenen Experimente präsentieren, die erklären könnten, wie eine Verbesserung der Lokalisation auf neuronaler Ebene begründet sein könnte. Des Weiteren wurde vorgeschlagen, dass das LOC System die Stärke der neuronalen Erregung zwischen den beiden Hemisphären angleichen könnte, was für die Schalllokalisierung mit Hilfe interauraler Pegelunterschiede notwendig ist (Darrow et al., 2006; aber beachte: Larsen und Liberman, 2010). Interessanterweise ist jedoch bei menschlichen Patienten, die eine Schädigung des peripheren Teils des olivo-cochleären Bündels erlitten haben, das Hören im Grunde genommen völlig normal (Scharf et al., 1994, 1997). Zudem sind Korrelationen zwischen der MOC Aktivierungsstärke, welche üblicherweise nur peripher mit Hilfe von otoakustischen Emissionen gemessen wird, und dem Erfolg in komplexen Höraufgaben nicht immer besonders stark (Boothalingam et al., 2016). Eine mögliche Interpretation dieser Befunde, welche wir in diesem Artikel betonen wollen, ist, dass der periphere Teil des olivo-cochleären Reflexes weniger entscheidend bei komplexen Höraufgaben ist und dass ein zentraler An-

teil des olivo-cochleären Systems hier eine größere Rolle spielt. Im Folgenden wollen wir deshalb einen Überblick darüber bieten, was zur Innervation zentraler Neurone durch olivo-cochleäre Axone bekannt ist, besonders mit Hinblick auf neuere Befunde zum Effekt von Acetylcholin auf zeitkodierende Neurone.

Zentrale Effekte der olivo-cochleären Aktivierung

MOC Aktivierung kann sowohl auf der Ebene des Hörnervs als auch in zentralen Stationen wie dem Nukleus cochlearis und dem Colliculus inferior die Maskierung der Antwort auf Töne durch Rauschen aufheben (Kawase and Liberman, 1993; Kawase et al., 1993; Mulders et al., 2008; Seluakumaran et al., 2008). Jedoch deutet eine physiologische Analyse des olivo-cochleären Reflexes in zentralen Neuronen einen mehrfachen Effekt der olivo-cochleären Aktivierung an, den indirekten Einfluss über die periphere Projektion und einen zweiten, direkteren zentralen Effekt (Mulders et al., 2002). Dazu passend wurde in zahlreichen Studien für verschiedene Spezies gezeigt, dass olivo-cochleäre Axone kollaterale Verbindungen bilden, die in den Nukleus cochlearis reichen (Brown et al., 1988; Benson and Brown, 1990; Horváth et al., 2000; Brown, 2011; Baashar et al., 2015) und dort primäre Neurone innervieren (Benson et al., 1996). Hier erregt die olivo-cochleäre Aktivität, die durch Rauschstimuli im kontralateralen Ohr ausgelöst wird, die Neurone des ventralen Nukleus cochlearis (VCN) (Mulders et al., 2003, 2009). Andere, nicht olivo-cochleäre kommissurale Verbindungen existieren ebenfalls und erzeugen schnelle phasische, kontralaterale Exzitation (Bledsoe et al., 2009), worauf hier aber nicht weiter eingegangen werden kann. Wir verfolgen die Hypothese, dass die kontralateral ausgelösten olivo-cochleären Antworten im VCN einen allgemeinen Mechanismus anzeigen: immer wenn das Innenohr einer Kopfseite olivo-cochleäre Inhibition erhält (unabhängig davon ob diese ipsi-, contra- oder bilateral induziert wurde), steigern die kollateralen Axone des OCB die Erregung im VCN. Dies wird von anatomischen Studien unterstützt, welche besagen, dass ein überwiegender Anteil der cholinergen Axone, die den VCN innervieren, von MOC/LOC Neuronen im oberen Olivenkomplex stammen. Dabei haben allein 44 % ihren Ursprung im ipsilateralen oberen Olivenkomplex (Mellott et al., 2011).

Welche Neurone sind die Ziele der erregenden kollateralen Verbindung des OCB im VCN? Physiologische Studien in-vivo deuteten auf Neurone vom Onset-Typ (Mulders

et al., 2003) oder beinahe alle Neuronentypen (Mulders et al., 2008) als potentielle Ziele des olivo-cochleären Reflexes hin. Bedenkt man jedoch die Komplexität der rekurrenten Verbindungen innerhalb des VCN (Campagnola und Manis, 2014), ist es schwer anhand dieser Ergebnisse allein zu entschlüsseln wie der olivo-cochleäre Reflex die Funktion des VCN bei einer Höraufgabe wie der Schalllokalisation beeinflusst. Jedoch zeigten in-vitro Experimente, dass die sogenannten T-Sternzellen im VCN (Oertel et al., 2011) eindeutig auf Acetylcholin reagieren (Fujino und Oertel, 2001), den Neurotransmitter des OCB. Diese Neurone werden von Acetylcholin erregt, vermittelt durch nikotinische und muskarinische Acetylcholinrezeptoren. T-Sternzellen bilden lokale und entfernte Verbindungen mit unterschiedlichsten Projektionszielen in der Hörbahn aus, unter anderem dem VCN selbst, dem dorsalen Nukleus cochlearis, periolivären Regionen im oberen Olivenkomplex, den Kerngebieten des lateralen Lemniskus und schließlich dem inferioren Colliculus (Oertel et al., 2011). Aufgrund des Antwortverhaltens der T-Sternzellen auf Schallreize kann man schließen, dass sie Informationen über den Pegel und Hüllkurvenmodulation des Signals weiterleiten und so, als Population, in der Lage sind den Frequenzgehalt des wahrgenommenen Schallsignals zu kodieren. Interessanterweise tragen die T-Sternzellen auch zum erregenden Eingang der kontralateralen MOC Neuronen bei, was eine weitere positive Rückkopplungsschleife bildet (Oertel et al., 2011). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die zusätzliche Erregung durch die cholinergen Kollateralen den dynamischen Bereich der Antwort der T-Sternzellen erweitern kann. Es ist aber aufgrund der diffusen Funktion und Projektionsmuster der T-Sternzellen sehr schwer zu verstehen, was die genaue Rolle des cholinergen Eingangs ist. Um dieses Problem zu lösen wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie die cholinerge Innervation eines anderen Neuronentyps im VCN untersucht, den sphärischen Buschzellen („spherical bushy cells“, SBZ) (Goyer et al., 2016).

Cholinerge Modulation zeitkodierender Neurone

Sphärische Buschzellen (SBZ) werden (ebenso wie die ähnlichen globulären Buschzellen) vom Hörnerv mittels somatischer Riesensynapsen, den so genannten Held'schen Endkolben, kontaktiert (Felmy und Künzel, 2014). Aufgrund dieser starken synaptischen Verbindung und ihrer spezialisierten Physiologie sind diese Neurone in der Lage die exquisite zeitliche Präzision der Aktions-

potentiale im Hörnerv zu erhalten oder diesen Zeit-Code sogar noch zu verbessern, indem sie konvergierende erregende und inhibitorische Eingänge verwenden. Indem sie die Zeiten der Aktionspotentiale exakt an eine bestimmte Phase des wahrgenommenen Schallsignals koppeln, können SBZ die relative zeitliche Lage des Stimulus kodieren, was eine Schalllokalisierung mittels interauraler Zeitunterschiede erst möglich macht. Die Aktionspotentiale der SBZ kodieren die zeitliche Lage des Schallsignals mit einer Genauigkeit im Mikrosekundenbereich. Diese zeitlichen Informationen werden im oberen Olivenkomplex kombiniert (Goldberg und Brown, 1969; Grothe et al., 2010), einem direkten bilateralen Projektionsziel der SBZ. Die Genauigkeit, mit der SBZ die relative zeitliche Lage der Schallstimuli kodieren können, wird hier übersetzt in die Genauigkeit, mit der Schallquellen in der Horizontalebene lokalisiert werden können.

Die Antwortcharakteristika der SBZ sind einfach. Daher sind diese Zellen besonders gut geeignet, um abstei-

gende und rückkoppelnde Einflüsse auf den auditorischen Hirnstamm zu untersuchen. In einer kürzlich erschienenen Studie (Goyer et al., 2016) wurde analysiert, wie SBZ auf Acetylcholin antworten. In einem in-vitro Ansatz mit akuten Gehirnschnitten applizierten die Autoren Carbachol, einen Agonisten für Acetylcholin, gezielt auf SBZ und leiteten gleichzeitig in der Ganzzell-Konfiguration von ihnen ab (Abb. 3). Dieses Experiment erlaubte zudem die gleichzeitige Stimulation der Hörnerveingänge auf die SBZ. Es wurde gefunden, dass SBZ durch die Aktivierung von alpha-7 nikotinischen Acetylcholinrezeptoren depolarisiert werden, und zwar mit einem Zeitverlauf, der mit der schnellen Komponente des olivo-cochleären Reflexes in Einklang steht, d. h. einige Hundert Millisekunden (Abb. 3A). Jedoch zeigte diese Studie auch, dass zusätzlich dazu das Ruhemembranpotential (RMP) der SBZ durch Carbachol depolarisiert wurde, mit einem langsamen Zeitverlauf von Minuten (Abb. 3B). Für diesen Effekt waren muskarinische Acetylcholinrezeptoren verantwortlich.

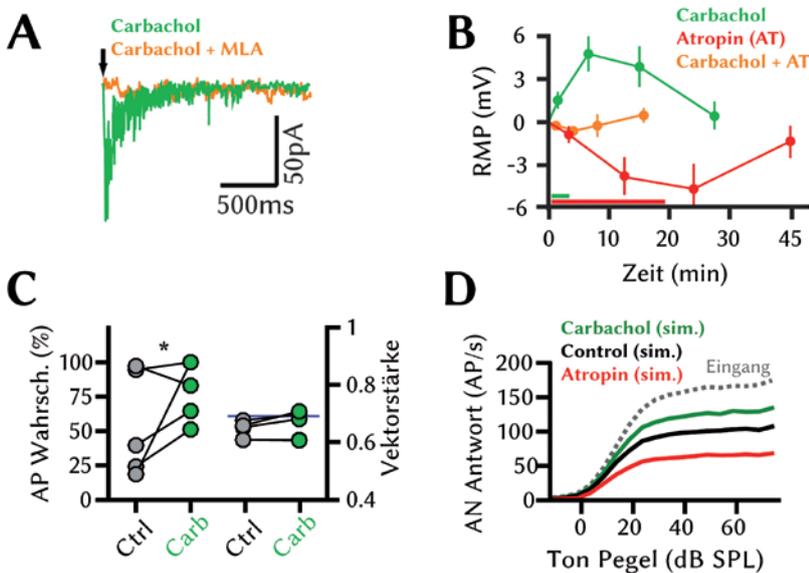


Abb. 3: Effekt der cholinergen Modulation von zeitkodierenden zentralen Neuronen. **A** Nikotinische transiente Einwärtsströme in sphärischen Buschzellen (SBZ) der Wüstenrennmaus mit der Ganzzell-Spannungsklemme (-65 mV Haltepotential) abgeleitet nach kurzer Druckapplikation (Applikationszeitpunkt durch Pfeil markiert) von Carbachol (ein stabiles Analogon von Acetylcholin). Die nikotinischen Einwärtsströme werden durch den spezifischen alpha-7 nikotinischen Antagonisten Methyllycaconitin blockiert. Grüne Spur: durch Carbachol induzierter Einwärtsstrom. Orange Spur: Strom gemessen nach Applikation von Carbachol in Anwesenheit von Methyllycaconitin. **B** Ruhemembranpotential (RMP) von SBZ wird von muskarinischen Rezeptoren über Minuten moduliert. Grüne Datenpunkte: RMP Änderungen gemessen nach wiederholter Druckapplikation (grüner Balken) von Carbachol. Rote Datenpunkte: RMP gemessen nach dem Einwaschen (roter Balken) des muskarinischen Antagonisten Atropin. Orange Datenpunkte: RMP gemessen nach wiederholter Druckapplikation von Carbachol in Anwesenheit von Atropin. Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwerts. **C** Cholinerge Modulation erhöht die Wahrscheinlichkeit für Aktionspotentiale in vitro aber verringert nicht die zeitliche Präzision (Vektorstärke). Ctrl = Kontrollbedingung, Carb = Carbacholbedingung. Blaue Linie zeigt Vektorstärke des Eingangs, ein Maß für die zeitliche Präzision von Aktionspotenzialen in Bezug auf die Phase des Schallstimulus. Stern: $p < 0.05$, gepaarter T-Test. **D** Simulierte Raten-Pegel Funktionen von sphärischen Buschzellen, Grundraten subtrahiert. Graue gestrichelte Linie: simulierte Eingangsrate durch den Hörnerv. Schwarze Linie: simulierte SBZ-Antwort, Kontrollbedingung. Grüne Linie: Simulierte SBZ-Antwort, Carbacholbedingung (RMP depolarisiert). Rote Linie: Simulierte SBZ-Antwort, Atropinbedingung (RMP hyperpolarisiert). Alle Daten in dieser Abb. (A–D) adaptiert und nachgeplottet aus Goyer et al., 2016.

Die Blockierung von muskarinischen Rezeptoren hyperpolarisierte das Ruhemembranpotential der SBZ in langsamer Weise (Abb. 3B). Dies führte zu dem Schluss, dass ein gewisses konstantes Niveau muskarinischer Aktivierung zur Einstellung des tatsächlichen Ruhemembranpotentials der SBZ beiträgt. Die Autoren der Studie testeten zudem den Einfluss der cholinergen Modulation auf die synaptische Übertragung und fanden heraus, dass unter dem Einfluss von Acetylcholin dieselbe Hörnervaktivität mehr Aktionspotentiale in den SBZ erzeugte (Abb. 3C). Auch in-vivo Experimente mit iontophoretischer Applikation von Carbachol bestätigten, dass eine Erhöhung der spontanen Aktionspotentialrate der SBZ auftritt. Bemerkenswerterweise zeigten weitere in-vitro Experimente, dass eine Reduktion der zeitlichen Präzision der Aktionspotentiale, welche die Phase des Stimulus kodieren, nicht eintritt wenn die Erregbarkeit der Zellen durch Acetylcholin erhöht ist (Abb. 3C). Das bedeutet, dass aufgrund der Erhöhung der Erregbarkeit durch Acetylcholin die SBZ eine größere Anzahl zeitlich präziser Aktionspotentiale erzeugen. Dies verbessert sehr wahrscheinlich die Schalllokalisierung mit Hilfe von zeitlichen Informationen in den nachfolgenden Stationen der Hörbahn.

Mit Hilfe eines Computermodells der SBZ, des Innenohrs und Hörnervs wurde vorhergesagt, dass die cholinerge Modulation der SBZ den dynamischen Antwortbereich der simulierten SBZ erweitern und die Antwort auf sehr leise Schallereignisse verbessern kann, ohne die zeitliche Präzision der Antworten zu verringern (Abb. 3D). Dies deckte sich mit der Hypothese, die oben schon aufgestellt wurde: die zentralen Effekte des olivo-cochleären Reflexes unterstützen die peripheren Effekte insofern, dass der dynamische Antwortbereich für Töne in Rauschen, der ja durch die Rauschantwort verkleinert wird (vgl. Abb. 2B&C), nochmals erweitert wird. Insgesamt kann man sagen, dass diese neueren Befunde (Goyer et al., 2016) die Schlussfolgerung zulassen, dass der zentrale Anteil des olivo-cochleären Reflexes eine kompensatorische Erhöhung der Erregbarkeit der zeitkodierenden Neurone erzeugt, welche der peripheren Verringerung der Sensitivität entgegenwirkt. Man kann also sagen, dass dieses Rückkopplungssystem die Anzahl der zeitlich präzisen Aktionspotentiale, welche die SBZ an höhere Stationen weiterleitet, über einen weiten Bereich von Hörbedingungen stabilisiert.

Cholinerge Rückkopplungen vom Kortex auf den auditorischen Hirnstamm

Zusätzlich zu den bisher genannten Punkten gibt es weitere Komplexitätsstufen in der Anatomie der cholinergen Innervation des Nukleus cochlearis: zum einen erhalten die Neurone des olivo-cochleären Systems im oberen Olivenkomplex nicht nur direkte auditorische Eingänge durch Interneurone im Nukleus cochlearis, sondern sie stehen auch zusätzlich unter der Kontrolle höherer Hirnareale. Es wurde gezeigt, dass absteigende Projektionen vom inferioren Colliculus (Brown et al., 2013), dem auditorischen Kortex (Schofield et al., 2011) und weiteren, nicht-auditorischen Hirnarealen (Brown et al., 2013) bis hinunter zu den olivo-cochleären Neuronen im oberen Olivenkomplex reichen. Des Weiteren existiert eine eigene Klasse cholinergischer Neurone in einem Mittelhirnareal namens pontomesencephalisches Tegmentum, welche unter kortikaler Kontrolle steht und weitreichende Verbindungen in jede Station der Hörbahn ausbildet, auch in den Nukleus cochlearis (Behrens., 2002; Schofield et al., 2011; Mellot et al., 2011). Letztere Neurone stellen etwa 25% aller cholinergen Axone in den Nukleus cochlearis von Nagetieren. Obwohl diese Schaltkreise streng genommen immer noch eine Form schallgetriebener cholinergischer Rückkopplung liefern, kann man durchaus annehmen, dass diese nicht so unmittelbar reizgetrieben ist wie die direkteren cholinergen Rückkopplungsschleifen, die durch den olivo-cochleären Schaltkreis im auditorischen Hirnstamm gebildet werden. Es werden eher komplexere Eigenschaften des wahrgenommenen Schallsignals oder der Hörsituation sein, wie zum Beispiel die Neuheit eines wahrgenommenen Geräuschs oder die Bedeutung eines wahrgenommenen Geräuschs für den Organismus, welche diese „langen“ absteigenden cholinergen Verbindungen aktivieren. Nichtsdestotrotz wird eine verstärkte cholinerge Übertragung auf SBZ auch hier wieder die Erregbarkeit dieser Neurone ändern, da dieser Mechanismus sehr wahrscheinlich unabhängig vom Ursprung der cholinergen Axone ist. Das bedeutet, dass durch unterschiedliche Effektorneurone (entweder im Tegmentum oder im olivo-cochleären System) kortikale Neurone Einfluss darauf nehmen können, wie die Informationsverarbeitung im Innenohr und den frühen Stationen der Hörbahn abläuft, ebenso wie das proximale Eigenschaften des Schallstimulus durch Auslösen des olivo-cochleären Reflexes können. Bestimmte Verhaltenssituationen wie Exploration oder ein bestimmter sensorische Kontext der Schallstimuli, wie zum Beispiel bei der Angstkonditionierung, könnten also

potentiell die Informationsverarbeitung in den frühen Stationen der Hörbahn recht dramatisch verändern. Dies ist eine Funktionalität, die bisher als größtenteils auf den Kortex selber beschränkt angesehen wurde.

Schlussfolgerung

Dieses Beispiel aus der Hörbahn macht deutlich, dass kein Teil des sensorischen Gehirns als „passiver“ Informationsempfänger arbeitet. Eher ist es so, dass alle Stationen der sensorischen Verarbeitung einander aktiv beeinflussen und den Informationsfluss in der aufsteigenden sensorischen Bahn in Abhängigkeit von internen und externen Bedingungen unter denen die Wahrnehmungsleistung geschieht dynamisch formen und modulieren. Es wird interessant sein, die Prinzipien der absteigenden und rückgekoppelten Kontrolle im auditorischen Hirnstamm mit anderen sensorischen Systemen, wie den olfaktorischen oder somatosensorischen Systemen zu vergleichen, in denen funktionell ähnliche absteigende Schaltkreise beschrieben wurden. Was sind die Gemeinsamkeiten bei den Kodierungsprinzipien und wie sehen die neuronalen Verrechnungen aus, welche die Evolution dieser prominenten absteigenden Verbindungen gefördert haben? Weiterhin könnten Vergleiche mit gut bekannten Rückkopplungsverbindungen im Gehirn, wie die kortiko-thalamische Projektion im Sehsystem, welche auf den ersten Blick den hier beschriebenen Hirnstammschaltkreisen nicht sehr ähnlich sind, dennoch lohnende vergleichende Einsichten über allgemeine Prinzipien der Informationsverarbeitung im sensorischen Gehirn vermitteln.

Danksagung: Wir danken Dr. David Goyer und Charlene Gillét für Diskussion und hilfreiche Kommentare zum Manuskript.

TK wird unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG SPP1608 „Ultrafast and temporally precise information processing: Normal and dysfunctional hearing“ (KU2529/2-2). HW wird unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Projekt Wa606/23-1.

Literatur

Andeol, G., Guillaume, A., Michey, C., Savel, S., Pellieux, L. and Moulin, A. (2011). Auditory Efferents Facilitate Sound Localization in Noise in Humans. *J. Neurosci.* *31*, 6759–6763.

- Baashar, A., Robertson, D. and Mulders, W.H.A.M. (2015). A novel method for selectively labelling olivocochlear collaterals in the rat. *Hear. Res.* *325*, 35–41.
- Behrens, E.G., Schofield, B.R. and Thompson, A.M. (2002). Aminergic projections to cochlear nucleus via descending auditory pathways. *Brain Res.* *955*, 34–44.
- Benson, T.E., Berglund, A.M. and Brown, M.C. (1996). Synaptic input to cochlear nucleus dendrites that receive medial olivocochlear synapses. *J. Comp. Neurol.* *365*, 27–41.
- Benson, T.E. and Brown, M.C. (1990). Synapses formed by olivocochlear axon branches in the mouse cochlear nucleus. *J. Comp. Neurol.* *295*, 52–70.
- Bledsoe, S.C., Koehler, S., Tucci, D.L., Zhou, J., Prell, C. Le. and Shore, S.E. (2009). Ventral cochlear nucleus responses to contralateral sound are mediated by commissural and olivocochlear pathways. *J. Neurophysiol.* *102*, 886–900.
- Boothalingam, S., Macpherson, E.A., Allan, C., Allen, P. and Purcell, D. (2016). Localization-in-noise and binaural medial olivocochlear functioning in children and young adults. *J. Acoust. Soc. Am.* *139*, 247–262.
- Briggs, F. and Usrey, W.M. (2011). Corticogeniculate feedback and visual processing in the primate. *J. Physiol.* *589*, 33–40.
- Brown, M.C. (1993). Fiber pathways and branching patterns of biocytin-labeled olivocochlear neurons in the mouse brainstem. *J. Comp. Neurol.* *337*, 600–613.
- Brown, M.C. (2011): Anatomy of Olivocochlear Neurons In: D. K. Ryugo, R. R. Fay and A. N. Popper, eds. *Auditory and Vestibular Efferents Springer Handbook of Auditory Research*. New York, NY: Springer, p. 17–37.
- Brown, M.C., Liberman, M.C., Benson, T.E. and Ryugo, D.K. (1988). Brainstem branches from olivocochlear axons in cats and rodents. *J. Comp. Neurol.* *278*, 591–603.
- Brown, M.C., Mukerji, S., Drottler, M., Windsor, A.M. and Lee, D.J. (2013). Identification of inputs to olivocochlear neurons using transneuronal labeling with pseudorabies virus (PRV). *JARO – J. Assoc. Res. Otolaryngol.* *14*, 703–717.
- Brown, M.C., Venecia, R.K. De, Guinan, J.J. (2003). Responses of medial olivocochlear neurons: Specifying the central pathways of the medial olivocochlear reflex. *Exp. Brain Res.* *153*, 491–498.
- Campagnola, L. and Manis, P.B. (2014). A map of functional synaptic connectivity in the mouse anteroventral cochlear nucleus. *J. Neurosci.* *34*, 2214–30.
- Cooper, N.P. and Guinan, J.J. (2003). Separate mechanical processes underlie fast and slow effects of medial olivocochlear efferent activity. *J. Physiol.* *548*, 307–12.
- D’Souza, R.D. and Vijayaraghavan, S. (2014). Paying attention to smell: cholinergic signaling in the olfactory bulb. *Front. Synaptic Neurosci.* *6*, 21.
- Darrow, K.N., Maison, S.F. and Liberman, M.C. (2006). Cochlear efferent feedback balances interaural sensitivity. *Nat. Neurosci.* *9*, 1474–1476.
- Elgoyhen, A.B., Vetter, D.E., Katz, E., Rothlin, C. V., Heinemann, S.F. and Boulter, J. (2001). Alpha10: a Determinant of Nicotinic Cholinergic Receptor Function in Mammalian Vestibular and Cochlear Mechanosensory Hair Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *98*, 3501–3506.
- Elgoyhen, A.B. and Katz, E. (2012): The efferent medial olivocochlear-hair cell synapse. *J. Physiol. Paris* *106*, 47–56.

- Engel, A.K., Fries, P. and Singer, W. (2001). Dynamic Predictions: Oscillations and Synchrony in Top-Down Processing. *2*, 704–716.
- Felmy, F. and Künzel, T. (2014). Giant synapses in the central auditory system. *e-Neuroforum* *5*, 53–59.
- Francis, N.A. and Guinan, J.J. (2010). Acoustic stimulation of human medial olivocochlear efferents reduces stimulus-frequency and click-evoked otoacoustic emission delays: Implications for cochlear filter bandwidths. *Hear. Res.* *267*, 36–45.
- Fujino, K. and Oertel, D. (2001). Cholinergic modulation of stellate cells in the mammalian ventral cochlear nucleus. *J. Neurosci.* *21*, 7372–7383.
- Gilbert, C.D. and Li, W. (2013). Top down influences on visual processing. *Nat. Rev. Neurosci.* *14*, 350–363.
- Goldberg JM, Brown PB (1969) Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: some physiological mechanisms of sound localization. *J. Neurophysiol.* *32*:613–636
- Goyer, D., Kurth, S., Gillet, C., Keine, C., Rübsamen, R. and Kuenzel, T. (2016). Slow Cholinergic Modulation of Spike Probability in Ultra-Fast Time-Coding Sensory Neurons. *eNeuro* *3*.
- Groff, J.A. and Liberman, M.C. (2003). Modulation of cochlear afferent response by the lateral olivocochlear system: activation via electrical stimulation of the inferior colliculus. *J. Neurophysiol.* *90*, 3178–3200.
- Grothe, B. and Pecka, M. (2014). The natural history of sound localization in mammals – a story of neuronal inhibition. *Front. Neural Circuits* *8*, 1–19.
- Grothe, B., Pecka, M. and McAlpine, D. (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol. Rev.* *90*, 983–1012.
- Guinan, J.J. (2006). Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear.* *27*, 589–607.
- He, D.Z.Z., Jia, S. and Dallos, P. (2003). Prestin and the dynamic stiffness of cochlear outer hair cells. *J. Neurosci.* *23*, 9089–96.
- Horváth, M., Kraus, K.S. and Illing, R.B. (2000): Olivocochlear neurons sending axon collaterals into the ventral cochlear nucleus of the rat. *J. Comp. Neurol.* *422*, 95–105.
- Kawase, T., Delgutte, B. and Liberman, M.C. (1993). Antimasking effects of the olivocochlear reflex. II. Enhancement of auditory-nerve response to masked tones. *J. Neurophysiol.* *70*, 2533–2549.
- Kawase, T. and Liberman, M.C. (1993). Antimasking effects of the olivocochlear reflex. I. Enhancement of compound action potentials to masked tones. *J. Neurophysiol.* *70*, 2519–2532.
- Kirk, E.C. and Smith, D.W. (2003). Protection from Acoustic Trauma Is Not a Primary Function of the Medial Olivocochlear Efferent System. *JARO – J. Assoc. Res. Otolaryngol.* *4*, 445–465.
- Knudson, I.M., Shera, C.A. and Melcher, J.R. (2014). Increased Contralateral Suppression of Otoacoustic Emissions Indicates a Hyper-responsive Medial Olivocochlear System in Humans with Tinnitus and Hyperacusis. *J. Neurophysiol.* *112*, 3107–3208.
- Liberman, M.C., Liberman, L.D. and Maison, S.F. (2014): Efferent Feedback Slows Cochlear Aging. *J. Neurosci.* *34*, 4599–4607.
- Llorca-Torralba, M., Borges, G., Neto, F., Mico, J.A. and Berrococo, E. (2016). Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience* *338*, 93–113.
- Mellott, J.G., Motts, S.D. and Schofield, B.R. (2011). Multiple origins of cholinergic innervation of the cochlear nucleus. *Neuroscience* *180*, 138–147.
- Mulders, W.H.A.M., Paolini, A.G., Needham, K. and Robertson, D. (2003). Olivocochlear collaterals evoke excitatory effects in onset neurones of the rat cochlear nucleus. *Hear. Res.* *176*, 113–121.
- Mulders, W.H.A.M., Paolini, A.G., Needham, K. and Robertson, D. (2009). Synaptic responses in cochlear nucleus neurons evoked by activation of the olivocochlear system. *Hear. Res.* *256*, 85–92.
- Mulders, W.H.A.M., Seluakumaran, K. and Robertson, D. (2008). Effects of centrifugal pathways on responses of cochlear nucleus neurons to signals in noise. *Eur. J. Neurosci.* *27*, 702–714.
- Mulders, W.H.A.M., Winter, I.M. and Robertson, D. (2002). Dual action of olivocochlear collaterals in the guinea pig cochlear nucleus. *Hear. Res.* *174*, 264–280.
- Oertel, D., Wright, S., Cao, X.-J., Ferragamo, M. and Bal, R. (2011). The multiple functions of T stellate/multipolar/chopper cells in the ventral cochlear nucleus. *Hear. Res.* *276*, 61–69.
- Pollak, G.D., Burger, R.M. and Klug, A. (2003). Dissecting the circuitry of the auditory system. *Trends Neurosci.* *26*, 33–39.
- Radtke-Schuller, S., Seeler, S. and Grothe, B. (2015). Restricted loss of olivocochlear but not vestibular efferent neurons in the senescent gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Front. Aging Neurosci.* *7*, 1–12.
- Scharf, B., Magnan, J. and Chays, A. (1997). On the role of the olivocochlear bundle in hearing: 16 case studies. *Hear. Res.* *103*, 101–122.
- Scharf, B., Magnan, J., Collet, L., Ulmer, E. and Chays, A. (1994). On the role of the olivocochlear bundle in hearing: a case study. *Hear. Res.* *75*, 11–26.
- Schofield, B.R., Motts, S.D. and Mellott, J.G. (2011). Cholinergic cells of the pontomesencephalic tegmentum: Connections with auditory structures from cochlear nucleus to cortex. *Hear. Res.* *279*, 85–95.
- Seluakumaran, K., Mulders, W.H.A.M. and Robertson, D. (2008). Unmasking effects of olivocochlear efferent activation on responses of inferior colliculus neurons. *Hear. Res.* *243*, 35–46.
- Wersinger, E. and Fuchs, P.A. (2011). Modulation of hair cell efferents. *Hear. Res.* *279*, 1–12.

Autoreninformationen



Thomas Künzel
 Institut für Biologie 2, RWTH Aachen,
 Worringerweg 3, 52074 Aachen,
 E-Mail: kuenzel@bio2.rwth-aachen.de

Thomas Künzel studierte Biologie an der Ruhr-Universität Bochum. Er erlangte seinen Doktorgrad an der RWTH Aachen mit einer Dissertation über die Entwicklung von auditorischen Hirnstammneuronen unter der Betreuung von Prof. Harald Luksch. Anschließend nahm er kurz eine Stelle als wissenschaftlicher Assistent an der RWTH Aachen an, ehe er seine Ausbildung als Postdoc am Erasmus Medical Center in Rotterdam bei Prof. Marcel van der Heijden und Prof. Gerard Borst fortsetzte. Im Jahr 2011 kehrte er an die RWTH Aachen zurück als Assistent von Prof. Hermann Wagner und leitet eine unabhängige Arbeitsgruppe, welche seit 2012 DFG finanziert ist (DFG PP1608 "Ultrafast and temporally precise information processing: Normal and dysfunctional hearing"). Sein Forschungsschwerpunkt liegt auf der Entwicklung und der zellulären Physiologie von phasenkodierenden Neuronen in auditorischen Hirnstamm Schaltkreisen von Vögeln und Säugetieren.



Hermann Wagner
 Institut für Biologie 2, RWTH Aachen,
 Worringerweg 3, 52074 Aachen

Hermann Wagner studierte Biologie in Ulm, Erlangen und Tübingen. Nach seiner Diplom- und Doktorarbeit unter der Betreuung von Werner Reichardt am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik war er Postdoc bei Mark Konishi am California Institute of Technology, Pasadena, USA. Er kehrte ans Max-Planck-Institut zurück, um bei Kuno Kirschfeld zu arbeiten, erhielt ein Heisenbergstipendium, um bei Geoff Manley an der TU München zu forschen, bevor er auf den Lehrstuhl für Zoologie/Tierphysiologie der RWTH Aachen wechselte. Er interessiert sich für die Mechanismen, welche Orientierungsleistungen bei Tieren ermöglichen auf verschiedenen Ebenen der Analyse – von der Ökologie über die Neuroethologie zu Systemphysiologie und Kognition.