

*Perspektiven der Hirnforschung*



NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT

**Neuro**  
*forum*

*Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft*



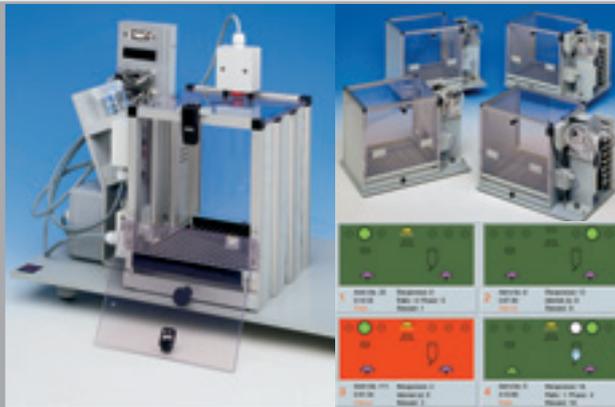
*Pathogenese und Pathophysiologie der Narkolepsie*

*Wie die Haarsinneszellen im Innenohr in Abhängigkeit vom Thyroidhormon erblühen*

*Wie funktioniert Riechen?*

# Sophisticated Research Instrumentation for Life Sciences and Laboratories

## Operant Behavior Systems



- The complete solution for drug research
- Fully computerized custom systems for rats and mice
- Includes ready-to-use trials such as FR, VR, PR, FI, VI, DRH and DRL
- Create your own schedules with the unique program composer!

## VideoMot 2 - Video Activity System



- For all arenas including open field, water maze, elevated plus maze, radial maze...
- Outputs distance travelled, time spent, latencies, entries, speed, rotation
- With key-board event recorder

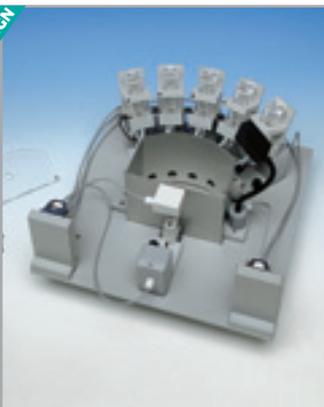
## Stereotaxic Systems



- For all lab animals
- 3-dimension precision manipulator for left- & right-hand use
- Optional fine adjustment in the 3rd axis
- Choice of animal adapters, ear bars & accessories

## NEW DESIGN

## 5-Hole-Box



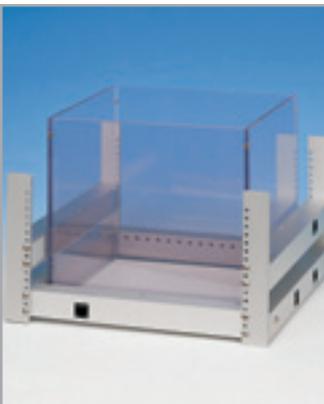
- Versatile attention testing system for rats & mice
- 5-choice serial reaction task
- Pellet feeder or liquid dispenser configuration
- Assess incorrect, correct & premature responses

## Startle Response



- Analyze acoustic, tactile & fear-potentiated startle
- Control 4 units with one PC
- User-defined trial sequences
- Complex pre-pulse designs
- Outputs response latency & amplitude

## Motility Systems



- Study open field behavior or home-cage activity
- Variable box sizes and infra-red sensor densities
- Vertical movement detection
- Detailed spatial & temporal analysis of locomotion

Contact us for other products and details.

**TSE**  
**Technical & Scientific**  
**Equipment GmbH**



Saalburgstr. 157  
D-61350 Bad Homburg/Germany  
Phone: +49 (0) 61 72-7 89-0  
Fax: +49 (0) 61 72-7 89-50 0  
E-Mail: [info@TSE-Systems.de](mailto:info@TSE-Systems.de)  
Internet: <http://www.TSE-Systems.de>



**Zum Titelbild: Fire and Flower in the Cochlea. Expression von Prestin in äußeren Haarzellen aus der Rattencochlea zu Hörfunktionsbeginn am postnatalen Tag 12. (Siehe Beitrag Jürgen-Theodor Fraenzer et al., S. 115-122).**



**Vorstand der  
Amtsperiode 2003/2005**

*Präsident:*

**Prof. Dr. Herbert Zimmermann,  
Frankfurt/M.**

*Vizepräsident:*

**Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Bochum**

*Schatzmeister:*

**Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg**

*Generalsekretär:*

**Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin**

*Sektionssprecher*

*Computational Neuroscience:*

**Prof. Dr. Klaus Pawelzik, Bremen**

*Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:*

**Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln**

*Klinische Neurowissenschaften:*

**Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen**

*Kognitive Neurowissenschaften  
und Verhalten:*

**Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen**

*Molekulare Neurobiologie:*

**Prof. Dr. Hans Werner Müller, Düsseldorf**

*Neuropharmakologie und -toxikologie:*

**Prof. Dr. Werner J. Schmidt, Tübingen**

*Systemneurobiologie:*

**Prof. Dr. Hermann Wagner, Aachen**

*Zelluläre Neurobiologie:*

**Prof. Dr. Tobias Bonhoeffer, Martinsried**

INHALT 107

HAUPTARTIKEL

**Geert Mayer und Thomas Pollmächer** 108  
Pathogenese und Pathophysiologie der Narkolepsie

**Juergen-Theodor Fraenzer, Ulrike Zimmermann, Thomas Weber,  
Harald Winter, Lukas Rüttiger und Marlies Knipper** 115  
Fire & Flower in the Cochlea oder Wie die Haarsinneszellen im Innenohr  
in Abhängigkeit von Thyroidhormon erblühen

**Andreas Keller** 123  
Wie funktioniert Riechen?

ARTIKEL DES QUARTALS

**Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., Pape, H.C.** 130  
Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear  
memory retrieval

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Heimkehrer Börse, Christian Essrich, San Francisco, USA 133

Internet-Portal www.themen-tv.de: Medizin, Biologie und Neurowissenschaften  
in Fernsehen und Radio 134

Kursprogramm 2004 der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs 136

in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2004 138

Berlin NeuroImaging Center (BNIC) 139

Methodenkurs „Computational Neuroscience“ 140

DFG schreibt EURYI Awards für Deutschland aus 141

DFG schreibt Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis aus 141

BÜCHER

Brave New Brain: Geist – Gehirn – Genom 141

AUSBlick/IMPRESSUM 142



# Pathogenese und Pathophysiologie der Narkolepsie

Geert Mayer und Thomas Pollmächer

## Zusammenfassung

Die Narkolepsie besticht durch die Vielfältigkeit ihrer Symptome. Durch die Entdeckung des Neuropeptids Orexin, das im Liquor von Narkolepsiepatienten nicht nachweisbar ist, konnten neue Einblicke in die Pathophysiologie der Erkrankung gewonnen werden. Die Orexine beeinflussen verschiedene an der Schlafregulation beteiligte Neurotransmittersysteme. Der Orexinmangel kann sowohl eine verminderte Exzitation noradrenerger Neurone als auch eine Enthemmung des cholinergen Tonus verursachen. Durch diese Veränderung des Zusammenspiels lassen sich einige narkoleptische Symptome einfach erklären. Narkolepsieähnliche Symptome können im Tierversuch durch Manipulation des Orexinsystems erzeugt werden. Als Erkrankung mit der stärksten HLA-Assoziation beflügelt konsequenterweise die bisher unbeantwortete Frage, ob die Narkolepsie durch einen Autoimmunprozess orexinhaltige Neurone zerstört, den wissenschaftlichen Forschungsprozess.

## Abstract

**Pathogenesis and pathophysiology of narcolepsy.**

The sleep disorder narcolepsy impresses by its variety of symptoms. With the discovery of the neuropeptide orexin, which is not detectable in the CSF of narcoleptic patients, new insights into the pathophysiology of the disorder were gained. Orexin exerts influence on different neurotransmitter systems that are involved in sleep regulation. The deficit in orexins can cause decreased excitation of noradrenergic neurons in the locus coeruleus and vice versa disinhibition of cholinergic tone, thus explaining many narcoleptic symptoms. Narcolepsy like symptoms can be produced in animals by experimentally induced manipulations within the orexin system. In this disorder which has the highest known association with HLA, the intriguing question if narcolepsy may be caused by an autoimmune process that destroys neurons containing orexin, pinpoints future scientific effort.

**Key words:** narcolepsy; NREM-, REM-sleep; neurotransmitter imbalance; orexins

## Einleitung

Seit ihrer Entdeckung vor mehr als hundert Jahren fasziniert die Narkolepsie durch die Vielfältigkeit und Prägnanz ihrer Symptome Kliniker und Wissenschaftler. Die seltene Erkrankung betrifft Tier und Mensch. Es existieren Hundemodelle (Mignot et al. 1992) mit autosomal rezessivem Erbgang und eine Reihe von transgenen Mausmutanten, die typische Symptome der Erkrankung zeigen (Chemelli et al. 1999). Für die humane Narkolepsie ist eine familiäre Häufung seit langem bekannt, der Beitrag der Genetik ist aber wesentlich komplexer als im Tiermodell und der Vererbungsmodus ist multifaktoriell.

Die Entdeckung der Assoziation der Narkolepsie mit einem humanen Leukozytenantigen, dem HLA DR2, die mit 98,5% die engste ist, die je für eine Erkrankung beschrieben wurde, hat in den 1980er Jahren

zu der Hypothese geführt, dass die Narkolepsie eine Autoimmun-Erkrankung ist (Honda et al. 1986). Bislang konnten allerdings keine konsistenten Hinweise für eine kausale Beurteilung immunologischer Faktoren gefunden werden (Hinze-Selch et al. 1998), wobei stets vermutet wurde, dass immunologische Auffälligkeiten bei Narkolepsiepatienten wegen einer engen zeitlichen und räumlichen Begrenzung autoimmunologischer Phänomene schwer fassbar sein könnten.

Die Entdeckung, dass bei Narkolepsiepatienten Orexin-A, ein erst kürzlich entdecktes Neuropeptid, im Gegensatz zu Gesunden im Liquor nicht nachweisbar ist (Nishino et al. 2000; Dalal et al. 2001), hat autoimmunologischen Hypothesen zur Narkolepsieentstehung neue Nahrung gegeben, zumal zusätzlich gezeigt werden konnte, dass die Zahl orexin-reaktiver Neurone im lateralen Hypothalamus deutlich vermindert ist (Peyron et al. 1998; Thanickal et al. 2000).

## Das Klinische Bild der Narkolepsie

Die Narkolepsie ist eine lebenslang andauernde Schlafstörung unbekanntem Ursprungs. Etwa 0,05% der Bevölkerung sind davon betroffen. Die Hauptsymptome sind eine vermehrte Tagesschläfrigkeit und Kataplexien. Kataplexien stellen einen plötzlich einsetzenden und nur kurz (Sekunden bis wenige Minuten) anhaltenden partiellen oder kompletten Verlust des Tonus der Halte- und Stellmuskulatur dar, der durch Emotionen, insbesondere durch Lachen und freudige Erregung, ausgelöst wird.

Die Tagesschläfrigkeit fluktuiert im Verlaufe des Tages. Im Tagsschlaf können sowohl REM- als auch NREM-Schlafepisoden auftreten, wobei REM-Schlafepisoden klinisch oft mit sehr lebhaften Träumen und Muskelatonie einhergehen. Für Patienten mit Narkolepsie sind nicht nur sehr rasche Übergänge zwischen Schlafstadien typisch, sondern auch Manifestationen einzelner Aspekte des NonREM und REM-Schlafs, selbständig und unabhängig vom Schlaf selbst im Sinne einer dissoziativen Manifestation einzelner Schlafstadien. Hierdurch entstehen ungewöhnliche Symptomkonstellationen: Bei REM-Schlaf-Einbrüchen in den Wachzustand wird die reale Umgebung zusammen mit dem Trauminhalt wahrgenommen (hypnagoge Halluzination) und es kann zu dem für den REM-Schlaf typischen Tonusverlust der Haltemuskulatur kommen, der als Schlafähmung bezeichnet und meist als sehr bedrückend erlebt wird. Bei sehr starken Gefühlen, am häufigsten bei Freude, Lachen oder Überraschung, tritt die schon erwähnte Kataplexie auf, bei der - ähnlich wie im REM-Schlaf - aus dem Wachzustand heraus ein Tonusverlust der Halte- und Stellmuskulatur auftritt, der von unterschiedlicher Intensität sein kann und selektiv z.B. nur die mimische Muskulatur, aber auch die gesamte Muskulatur betreffen kann. Fakultative, unspezifische Symptome sind hypnagoge Halluzinationen, automatisches Verhalten, Schlafähmungen und ein gestörter Nachtschlaf. Die Kataplexie ist als einziges Symptom pathognomonisch für die Narkolepsie.

Die Kernsymptome der Narkolepsie entwickeln sich meist ungleichzeitig und können sich im Mittel mit einem Abstand von bis zu 10 Jahren manifestieren. Meist beginnt die Erkrankung mit dem Symptom Tagesschläfrigkeit. Der Erkrankungsbeginn weist zwei Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10.-20. und dem 30.-40. Lebensjahr auf (Dauvilliers et al. 2001; Mayer et al. 2002). Da das Symptom Tagesschläfrigkeit unspezifisch ist, wird die Diagnose meist erst nach



Manifestation des spezifischen Symptoms Kataplexie gestellt. Die Zeitspanne zwischen den beiden Symptomen ist bei Erstmanifestationen der Tageschläfrigkeit im zweiten Lebensjahrzehnt länger als bei Erstmanifestationen im vierten Lebensjahrzehnt.

Die Narkolepsie weist eine erhöhte Komorbidität mit Parasomnien auf, die selbst keine Schlaf-Wachstörungen sind, sondern als unerwünschte motorische Ereignisse im Schlaf klassifiziert sind. In einer eigenen retrospektiven Untersuchung bei Narkolepsiepatienten (Mayer et al. 2002) fanden sich bei 14,2% der Patienten die NREM-Parasomnie Schlafwandeln (2,5% in der erwachsenen Bevölkerung), die REM-Parasomnien Alpträume bei 41,5% (5-7% in der Bevölkerung) und Verhaltensstörungen im REM-Schlaf bei 18,9% (0,5% in der Bevölkerung).

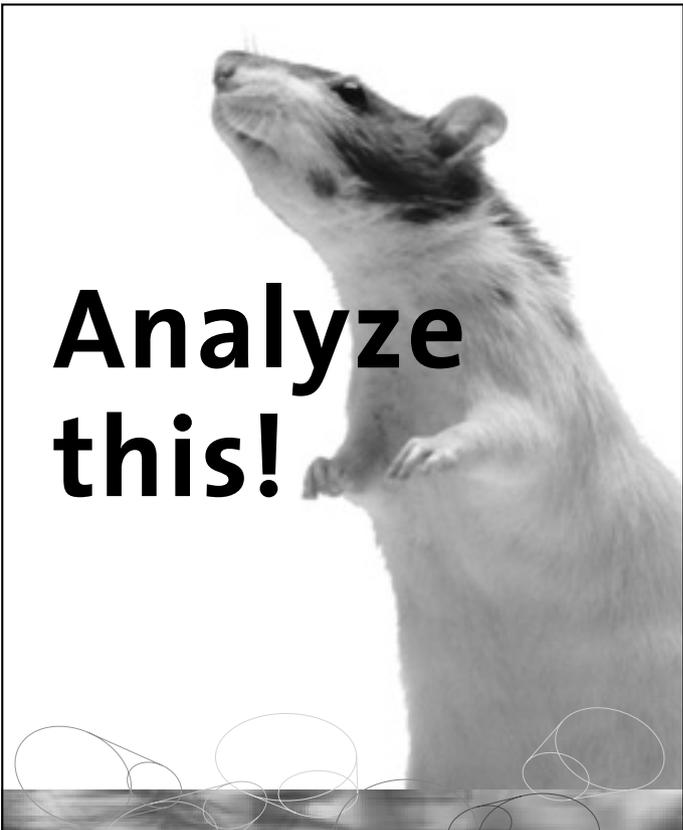
Die Patienten leiden unter der schläfrigkeitsbedingten Leistungsminderung, ohne dass die geistigen oder körperlichen Leistungen gegenüber Gesunden tatsächlich vermindert sind. Die Fähigkeit, kognitive Dauerleistungen zu vollbringen ist allerdings beeinträchtigt. Gegenüber Gesunden ist die geteilte und fokussierte Aufmerksamkeit herabgesetzt (Rieger et al. 2003).

### Genetik

Unterschiedliche Untersuchungen der letzten 50 Jahre haben wegen unscharfer Operationalisierung der Narkolepsie eine sehr variable und wahrscheinlich meist zu hohe familiäre Häufung zwischen 5-52% festgestellt. Unter Berücksichtigung des Symptoms Kataplexie reduziert sich das Risiko für einen Verwandten ersten Grades auf ca. 1-2% (Overeem et al. 2001). Dieses Risiko ist aber immer noch 30-40 mal höher als die Prävalenz in der Bevölkerung, was die wichtige Rolle genetischer Faktoren in der Pathogenese eindrücklich unterstreicht. Die Narkolepsie zeigt von allen bekannten Erkrankungen die höchste Assoziation mit dem humanen Leukozyten Antigen HLA-DR2 (85-95%, Nishino et al. 2000). Die enge Assoziation lässt, wie schon erwähnt, eine Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese vermuten. Dieses Antigen wird bei Berücksichtigung aller ethnischen Gruppen aber nur bei 62% gefunden, das Allel HLA DQB1\*0602 hingegen wieder bei ca. 85% (Mignot et al. 2001). Die Assoziation zum DQB1\*0602 Antigen ist nur sehr hoch bei Patienten mit typischen Kataplexien.

Beide Gene liegen auf Chromosom 6 eng benachbart. Gesunde, von denen ca. 25% HLA DQB1\*0602 positiv sind, haben eine kürzere REM-Latenz als Gesunde ohne das Allel (Mignot et al. 1998). Aus diesen Befunden wird abgeleitet, dass HLA DQB1\*0602 ein Suszeptibilitäts-Gen für Narkolepsie ist.

Untersuchungen an Familien mit mehreren Narkolepsiepatienten oder konkordanten eineiigen Zwillingen deuten allerdings darauf hin, dass gerade in Familien mit mehreren Patienten die Erkrankung häufig unabhängig vom typischen HLA-DQB1\*0602 vererbt wird. In diesen Fällen findet sich bei HLA DQB1\*0602 positiven Patienten, deren Eltern nicht über das Allel verfügen, gehäuft zusätzlich HLA DB1\*0301, dem damit möglicherweise ebenfalls die Rolle eines Suszeptibilitätsgens zukommt (Mignot et al. 2003). Da auch in den Familien mit mehreren Betroffenen kein eindeutiger Erbgang festgestellt werden konnte, muss von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass eines oder evtl. auch mehrere Gene zwar eine erhebliche Suszeptibilität für das Entstehen der Erkrankung bedingen, dass aber zusätzlich nicht-genetische Faktoren eine große Rolle spielen. Zu diesem pathogenetischen Modell passt sehr gut die Entdeckung, dass beim Menschen die Narkolepsie mit einer erworbenen Defizienz des Orexin-systems einhergeht, die im folgenden näher beschrieben ist.



# Analyze this!

## Innovative tools for behavioral research

Noldus Information Technology bv

Wageningen, The Netherlands

Phone: +31-317-497677

E-mail: info@noldus.nl

Noldus Information Technology GmbH

Freiburg, Germany

Phone: +49-761-4701600

E-mail: info@noldus.de

Noldus Information Technology Inc.

Leesburg, VA, U.S.A.

Phone: +1-703-771-0440

Toll-free: 1-800-355-9541

E-mail: info@noldus.com

Scientists studying animal behavior have an increasing need for accurate quantitative data. As a behavioral neuroscientist, you need sensitive observational research tools with a maximum degree of automation. Our integrated solutions for data collection, analysis, management and visualization are today's premier tools for the study of behavior, locomotion and acoustics.

**EthoVision** - Video tracking system for automation of behavioral experiments

**The Observer** - System for collection and analysis of observational data, live or from video

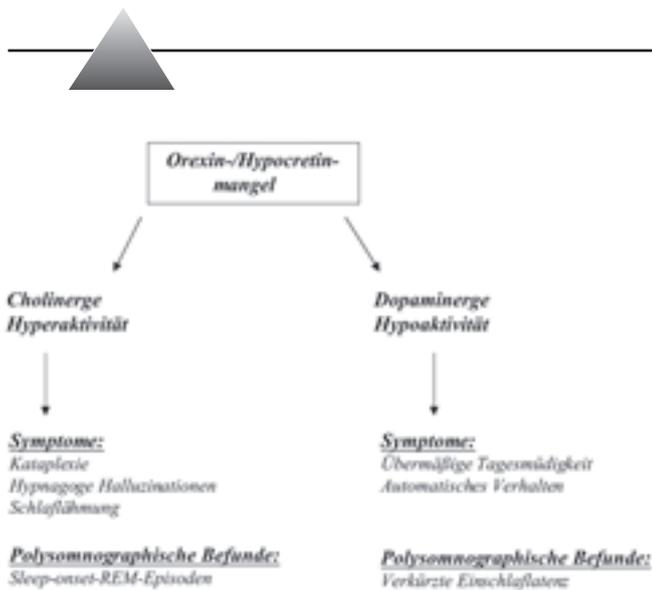
**UltraVox** - System for automatic monitoring of ultrasonic vocalizations

# Noldus

Information Technology

[www.noldus.com](http://www.noldus.com)





**Abb. 2: Auswirkungen des Orexin-/Hypocretinmangels auf Neurotransmitter, Symptome und polysomnographische Befunde**

1997). Orexinneurone im Hypothalamus projizieren in die verschiedensten Hirnregionen, am stärksten jedoch in den *Locus Coeruleus*, wo sie eine stark exzitatorische Wirkung auf die dort befindlichen noradrenergen Neuronen ausüben. Im Falle eines Orexinmangels sollte es deshalb während des REM-Schlafes zu einer reduzierten Feuerrate des *Locus Coeruleus* kommen, was eine REM-Schlaf-Disinhibition zur Folge hätte (Kilduff et al. 2000), siehe Abbildung 1.

Die ausgedehnten Projektionen des orexinergen Systems in subkortikale und kortikale Areale deutet darauf hin, dass sich ein Versiegen der Orexinproduktion auf weite Teile des Gehirns auswirken kann. Dies wird auch durch eine jüngst erschienene Arbeit zur grauen Substanz bei Narkolepsie/Kataleptie-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden gestützt (Kaufmann et al. 2002). Bei den Patienten wurde eine deutliche bilaterale, kortikale Reduktion der grauen Substanz vor allem in den temporobasalen und frontobasalen Arealen beobachtet, was in einer globalen Reduktion des Volumens der grauen Substanz resultiert. Es ist unklar, ob dieser kortikale Zellverlust aufgrund einer umfassenderen primären Pathologie (z.B. einem autoimmun vermittelten Zellverlust) oder sekundär als Folge fehlenden Inputs durch Orexin enthaltende Neuronen entsteht.

Die Einbindung der Orexine in hypothalamische Netzwerke, die Appetit, Gewicht und Metabolismus regulieren, lässt vermuten, dass auch diese ZNS-Funktionen bei Narkolepsiepatienten verändert sind. Die initiale Entdeckung, dass Orexine appetitstimulierend wirken, führte zunächst zur Hypothese, dass Narkolepsiepatienten verminderten Appetit und ein vermindertes Körpergewicht zeigen sollten. Interessanterweise ist dies aber nicht der Fall. Im Gegenteil, schon seit den 30er Jahren wurde anekdotisch berichtet, dass Narkolepsiepatienten sehr häufig übergewichtig sind (Daniels 1934). Dieser Befund konnte kürzlich im Vergleich zu einer großen Kontrollpopulation statistisch gesichert (Schuld et al. 2000) und auch unabhängig repliziert werden (Dahmen et al. 2001). Zu Nahrungsaufnahme und Appetit bei Narkolepsiepatienten ist bisher leider sehr wenig bekannt. Während schon in den 70er Jahren über Heißhunger auf Süßigkeiten und vermehrten Appetit berichtet wird (Bell 1976), (ein Befund, der durch die Ergebnisse im Max-Planck-Institut für Psychiatrie durchgeführten, noch nicht veröffentlichten Befragung von Patienten gestützt wird), berichtet eine neuere Studie über eine verminderte Nahrungsaufnahme (Lammers et al. 1996). Allerdings wurde diese Untersuchung an langjährig Erkrankten durchgeführt und die Erhebung bezog sich auf die aktuellen Verhältnisse. Deshalb ist es denk-

**F · S · T**

FINE SCIENCE TOOLS

*Fine surgical instruments  
and accessories  
for research*

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

**Fine Science Tools GmbH**

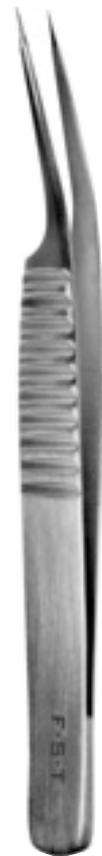
Fahrtgasse 7 - 13  
D-69117 Heidelberg  
Germany

**Tel.:** +49 (0) 62 21 / 90 50 50

**Fax:** +49 (0) 62 21 / 60 00 01

**E-Mail:** europe@finescience.com

**Web:** www.finescience.com



## Glaskapillaren zur Herstellung von

Mikroelektroden, Mikropipetten, Patch-Pipetten, etc.



**Direkt vom Hersteller:**

glas für  
wissenschaft  
labor  
industrie  
technik

**hilgenberg**

In allen Längen lieferbar...

auch mit feurpolierten Enden ...

... aus Borosilicat-, Soda-, Quarz- und Bleiglas

Verschiedene Formen:

- rund, eckig
- multibarrel
- Theta, Filament
- 2-Loch, 4-Loch
- usw.

Verschiedene Wandstärken:

- super dünn
- dünn
- normal
- dick
- sehr dick ...



**Neu:**

Spezialnadeln ab 70 µm Durchmesser,  
zum Befüllen von Mikroelektroden und  
Mikropipetten!

Hilgenberg GmbH, Strauchgraben 2, D - 34323 Malsfeld  
Tel. ++49 (0) 5661 7303 0 Fax ++49 (0) 5661 7303 11  
Email info@hilgenberg-gmbh.de Internet: www.hilgenberg-gmbh.de

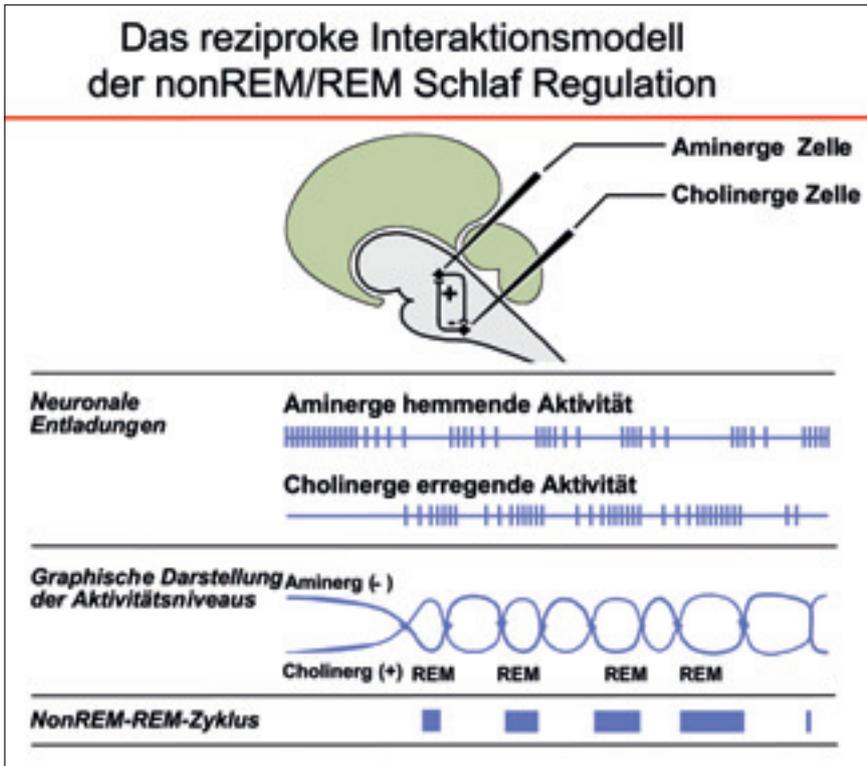


Abb. 3: Das reziproke Interaktionsmodell der nonREM/REM Schlaf Regulation

bar, dass eine verminderte Nahrungsaufnahme die bewusste Konsequenz ist, die Patienten aus dem Narkolepsie-assoziierten Übergewicht ziehen.

Die Tatsache, dass Patienten mit Narkolepsie trotz des Fehlens eines orexigenen Peptides häufig übergewichtig sind, ist nur auf den ersten Blick paradox. Zum einen zeigt eine Reihe von Studien, dass chronische Applikation von Orexinen nicht zu Übergewicht führt. Hierzu passend sind Präproorexin-Knockout-Mäuse nicht adipös (und auch nicht untergewichtig). Transgene Mäuse allerdings, bei denen es in der nachgeburtlichen Entwicklung zu einer Zerstörung orexin-produzierender Zellen kommt (Orexin/Ataxin-3-Mäuse, Hara et al. 2001) zeigen sehr wohl eine relativ spät einsetzende Adipositas. Dieses transgene Modell entspricht wahrscheinlich eher der pathophysiologischen Situation bei der humanen Narkolepsie, da es, wie oben ausgeführt, wahrscheinlich ist, dass die orexin-produzierenden Zellen erst zu Beginn der Erkrankung zugrunde gehen. Es liegt also die Vermutung nahe, dass im Tiermodell und bei der humanen Narkolepsie nicht der Orexinmangel, sondern andere Faktoren, die durch den funktionellen Ausfall der entsprechenden Zellen bedingt sind, eine Gewichtszunahme induzieren.

*Die Rolle von Leptin in der Narkolepsie.* Der erhöhte BMI bei Narkolepsiepatienten kann also wahrscheinlich nicht ausschließlich mit einem Orexinmangel im Hypothalamus erklärt werden. Vermutlich ist eine wesentlich komplexere Störung der Appetitregulation und des Essverhaltens für dieses Phänomen verantwortlich. Aus Studien an Mäusen, die infolge genetischer Defekte im Leptinsystem extrem übergewichtig waren, ist bekannt, dass diese Tiere auch unter einem zentralen Orexinmangel leiden (Yamamoto et al. 1999). Bei Leptin handelt es sich um eines der wichtigsten Sättigungssignale der peripheren Fettspeicher an die appetitregulierenden Zentren im Gehirn (Blum et al. 1997). Es spielt daher eine wichtige Rolle bei der Regulation des Essverhaltens im Hypothalamus (Schwartz et al. 2000). Die Konzentrationen dieses Hormons im Blut und Liquor einer Gruppe von Narkolepsiepatienten und zweier Kontrollgruppen, die bezüglich Geschlechtsverteilung, mittleren Alters und BMI parallelisiert waren (eine Patientengruppe litt unter Depressionen, die andere unter nicht-entzündlichen neurologischen Erkrankungen) wurden am Max-Planck-Institut München bestimmt (Schuld et al. 2000). Die Leptinspiegel im Liquor unterschieden sich zwar in den einzelnen Gruppen nicht signifikant,

doch die Serumleptinspiegel lagen bei Narkolepsiepatienten signifikant niedriger als bei den Kontrollgruppen. Dies deutet darauf hin, dass das Gehirn der Patienten über die Lage der peripheren Fettspeicher falsch informiert ist, was die erhöhte Nahrungsaufnahme erklären könnte. Eine weitere unabhängige Studie bestätigte die Senkung des Plasmaleptinspiegels und belegte außerdem eine gedämpfte zirkadiane Rhythmik bei Narkolepsiepatienten (Kok et al. 2002). Die Plasmaleptinspiegel waren erniedrigt, wohingegen der nächtliche Leptin-Peak einer normalen zirkadianen Leptinrhythmik fehlte. Eine andere Arbeitsgruppe hat einen im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikanten Anstieg des Leptins im Liquor von Narkolepsiepatienten beschrieben, was darauf hindeutet, dass ein erhöhter Leptinspiegel im Liquor eine Begleiterscheinung eines erhöhten BMI sein kann. In der Prospektivstudie wurde jedoch der Unterschied bezüglich des BMI bei Narkolepsiepatienten und Kontrollpersonen sowie bezüglich des Geschlechts nicht kontrolliert (Nishino et al. 2001).

*Die Rolle von Prostaglandin in der Narkolepsie.* Ob Orexine allein für die Regulation von Kataplexien, Tagesschläfrigkeit und die anderen Narkolepsiesymptome kausal verantwortlich sind, ist nicht geklärt. Im Tiermodell hat das Prostaglandin-D-System eine bedeutende Rolle in der Schlaf-Wach-Regulation, die sich auf Primaten übertragen ließ (Urade et al. 1999). Auch bei schlafgesunden Menschen ist die Prostaglandin-D-Synthase (PGDS) an der Schlafregulation beteiligt (Jordan et al. 2000, 2002). Die Veränderung des Prostaglandin-D-Systems bei Menschen mit Erkrankungen, deren Leitsymptom Hypersomnie ist (Afrikanische Schlafkrankheit, systemische Mastocytose, bakterielle Meningitis) ist gut belegt. Untersuchungen bei Hunden (Nishino et al. 1989) zeigen den Einfluss von PGDS auf das Symptom Tagesschläfrigkeit, nicht jedoch Kataplexie. In gemeinsamen Untersuchungen der Psychiatrischen Universitätsklinik/Göttingen und der Hephata-Klinik/Treysa an Narkolepsiepatienten wurde in regelmäßigen Intervallen die Konzentration von PGDS im Serum, Speichel und fraktioniertem Urin über eine Periode von fünf Tagen und Nächten, in der physiologischer Schlaf, REM-Schlafentzug und vollständiger Schlafentzug eingeschlossen waren, gemessen. Die PGDS-Serumkonzentration bei Narkolepsiepatienten war gegenüber der von Kontrollpersonen signifikant erhöht, ohne erkennbare Beeinflussung durch kompletten oder REM-Schlafentzug

zu zeigen. Bei einem Patienten mit idiopathischer Hypersomnie fanden sich ebenfalls erhöhte PGDS-Werte, so dass angenommen werden kann, dass PGDS für das Symptom Tagesschläfrigkeit krankheitsunspezifisch verantwortlich sein kann.

*Die Rolle der Neurotransmitter in der Narkolepsie.* Richtungsweisende Entdeckungen der letzten Jahrzehnte erklären den Schlaf-Wach-Rhythmus durch reziproke inhibitorische Interaktionen zwischen cholinergen (laterodorsales Tegment, pedunclopontine Nuclei) und monoaminergen (Locus coeruleus, Raphe und tuberomamilläre Nuclei) Zellgruppen des Hirnstamms (Abbildung 3). Der monoaminerge Tonus ist während des Wachseins hoch und nimmt im Verlauf des Schlafzyklus ab. Die aufsteigenden monoaminergen und cholinergen Projektionen steuern die EEG Veränderungen, die deszendierenden cholinergischen Neurone des *Nucleus reticularis pontis* projizieren zur *Medulla oblongata* und von dort zu den motorischen Vorderhornzellen, die sie über glyzinerge Interneurone hemmen und dadurch die Muskelatonie im REM-Schlaf herstellen. Eine Verminderung des monoaminergen Tonus führt zu einer Enthemmung cholinergischer Neurone, die REM-Schlaf verursachen. Die Narkolepsie wird vermutlich durch ein Überwiegen des cholinergen Systems verursacht (Hungs und Mignot 2001).

Dopaminerge Mechanismen bei der Auslösung von Kataplexien (z.B. durch Gabe von Prazosin), die Wirksamkeit dopaminergischer Stimulanzien und Ergebnisse postmortaler neuroanatomischer Untersuchungen (Aldrich 1992; Kish et al. 1992) einer vermehrten Dopamin  $D_2$ -Rezeptorenbindung im Nucleus caudatus, Globus pallidus und den Amygdala, führten zu intensiver Erforschung des dopaminergen Systems. Rezeptorbindungsstudien im SPECT und PET (Kahn et al. 1994; Staedt et al. 1998) zeigten jedoch eine normale  $D_2$ - und  $D_1$ -Rezeptordichte im Striatum von Narkolepsiepatienten. Auch bei einem diskordanten Zwillingpaar mit Narkolepsie fand sich beim Co-Zwilling eine normale  $D_2$  Rezeptorenbindung. Durch Blockade der  $\alpha_2/D_2/D_3$  Rezeptoren und durch Stimulation von  $\alpha_{1(b)}$  Rezeptoren können Kataplexien verhindert werden, so dass Dopamin eine wichtige Rolle für die Pathophysiologie der Narkolepsie spielen muss.

In pharmakologischen Tierexperimenten (Lin et al. 1996; Engber et al. 1998) induzierten Amphetamininjektionen Fos-Immunoreaktivität in Neuronen des Striatum und Kortex, insbesondere im Nucleus Caudatus und mediofrontalem Kortex, Injektionen mit Modafinil induzierten Fos-Immunoreaktivität im anterioren Hypothalamus und Nucleus Caudatus. Keine Substanz markierte die primären Schlaf-Wachzentren. Die Immun-

reaktivität des Striatums auf Amphetamin ist mit deren Funktion, dopaminerge Übertragung zu verstärken, vereinbar. Der Effekt von Modafinil auf den Zentralkern der Amygdala verweist auf einen anderen stimulierenden Effekt wie Modulation von behavioralem und alertisierendem Arousal.

Tierstudien haben gezeigt, dass die lokale Injektion oder Perfusion cholinergischer Agonisten in die zuvor genannten Areale REM-Schlaf und Muskelatonie hervorrufen und so narkolepsie-ähnliche Symptome auslösen kann. Darüber hinaus wurde eine Hypoaktivität der mesokortikolimbischen dopaminergen Systeme im ventralen Tegmentum und der Substantia nigra belegt, die bei der Modulation von Kataplexie und Tagesmüdigkeit ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen (Nishino und Mignot 1997).

### Therapie der narkoleptischen Symptome

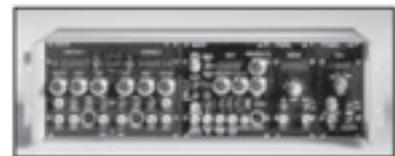
Therapeutisch lassen sich die narkoleptischen Symptome durch Anwendung von spezifischen Bewältigungsstrategien beeinflussen, aber nicht grundlegend ändern. Die Therapien sind ausgerichtet auf die Hauptsymptome. Kataplexien, Schlafstörungen und hypnagogische Halluzinationen lassen sich unspezifisch mit trizyklischen und neueren Antidepressiva behandeln (zur Übersicht siehe Mayer 2000). Die Kataplexien sind me-



## SCIENCE PRODUCTS (SPT) The Full System Concept

*Data Acquisition and Data Analysis Systems*  
*Electrodes, Electrode Holders Wires and Glasses*  
*Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers*  
*Micromanipulators, Tables and Faraday Cages*  
*Microinjection Systems, Solution Changers*  
*Amplifier, Stimulators and Stimulus Isolators*  
*Laboratory Animal Research Equipment*  
*Temperature Controllers*

*... and more!*





dikamentös besser beherrschbar als die Tagesschläfrigkeit, spielen aber meist bzgl. beruflicher oder sozialer Einschränkungen eine geringere Rolle. Einige Patienten können kataplexieauslösende Faktoren unterdrücken.

Die Symptome Tagesschläfrigkeit und automatisches Verhalten lassen sich mittels Stimulanzien behandeln. Die Auswahl der meist amphetamin ähnlichen Präparate hat sich in den letzten Jahren u. a. wegen unzureichender evidenzbasierter Studien stark reduziert. Neben Coffein stellen Modafinil und MAO-Hemmer die einzigen Präparate dar, die andere Wirkmechanismen haben als Amphetaminderivate. Sowohl antikataleptische als auch stimulierende Medikamente haben Wirkungen auf verschiedene Neurotransmittersysteme (noradrenerg, serotonerg, gabaerg) und verweisen auf die Heterogenität der Symptomursachen.

### Ausblick

Die Ergebnisse der Narkolepsieforschung während der letzten Jahre haben das Interesse der klinischen und präklinischen Forschung an dieser faszinierenden Erkrankung ganz immens gesteigert. Dennoch hat die Entdeckung der Rolle von Orexinen in der Pathophysiologie der Narkolepsie mehr drängende Fragen aufgeworfen, als beantwortet. Die drei zentralen Fragen, die es zu beantworten gilt, lauten: 1.) Ist das erworbene Orexindefizit im Rahmen der humanen Narkolepsie Ausdruck eines Untergangs der orexin-produzierenden Zellen oder stellen diese Zellen die Produktion von Orexinen aus unbekanntem Gründen ein? 2.) Wenn es sich um einen Zelluntergang handeln sollte, sind dessen Ursachen primärdegenerativer Natur oder induziert durch exogene Ursachen wie zum Beispiel Infektion, Entzündung oder einen Autoimmunprozess? 3.) Welche genaue Rolle spielt die genetische Suszeptibilität in diesem komplexen pathogenetischen Prozess? Die Beantwortung dieser Fragen könnte zu einer Klärung des Unterschieds zwischen symptomatischen und idiopathischen Narkolepsien, sowie der unterschiedlichen Zeitpunkte der Manifestation narkoleptischer Symptome beitragen.

Darüber hinaus bedarf natürlich auch die genaue Einbindung des Orexinsystems in die seit Jahrzehnten bekannten schlafregulierenden Neurotransmitter- und Neuropeptidsysteme detaillierter Aufklärung und es erscheint ebenso wichtig, die endokrinen-metabolischen Aspekte der Narkolepsie genauer zu untersuchen. Auch für die häufigsten

komorbiden Störungen müssen diese Zusammenhänge geklärt werden. Und schließlich, und dies mag gerade für die betroffenen Patienten allererste Priorität haben, wird zu klären sein, welche Möglichkeiten es gibt, über eine pharmakologische Beeinflussung des Orexinsystems die Therapie der Narkolepsie zu optimieren.

### Literatur

- Chemelli, R.M., Willie, J.T., Sinton, C.M., Elmquist, J.K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J.A., Williams, S.C., Xiong, Y., Kisanuki, Y. et al. (1999): Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98(4): 437-451.
- Dalal, M.A., Schuld, A., Beitinger, P., Bubendorff, V. und Pollmächer, T. (2002): Neuroendocrine and metabolic aspects of narcolepsy. *Somnologie* 6: 95-100.
- Mayer, G. (2000): *Narkolepsie*. Berlin: Blackwell Verlag
- Mignot, E., Lammers, G.J., Ripley, B. et al. (2002): The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. 59(10): 1553-1562.
- Schuld, A., Hebebrand, J., Geller, F. und Pollmächer, T. (2001): Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *The Lancet* 355:1274-1275.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

### Kurzbiographien

**Geert Mayer:** 1968-1974 Studium der Medizin in Göttingen, Marburg und Giessen. 1979 Promotion am Hygiene-Institut der Georg-August-Universität zu Göttingen. 1974-1984 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. Ab 1986 Oberarzt an der Hephata Klinik Schwalmstadt-Treysa, seit 1998 ärztlicher Direktor. 1999 Habilitation an der Universität Göttingen. Wissenschaftlicher Schwerpunkt Schlafmedizin: Narkolepsie, Kleine Levin Syndrom, zirkadiane Schlafstörungen, Parasomnien. Seit 1992 Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Mitherausgeber des wissenschaftlichen Organs der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin „Somnologie“.

**Thomas Pollmächer:** 1977-84 Studium der Medizin und Alten Geschichte in Freiburg. 1984 Promotion in Medizin, 1998 Habilitation im Fach Psychiatrie. Derzeit Forschungsgruppenleiter und stv. Klinikdirektor am Max Planck Institut für Psychiatrie

und Professor für Psychiatrie an der Ludwig Maximilians Universität München. Forschungsschwerpunkte: Psychoneuroimmunologie, Endokrine und immunologische Effekte von Psychopharmaka, Narkolepsie.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Geert Mayer**

Hephata Klinik

Schimmelpfengstr. 2

D-34613 Schwalmstadt-Treysa

Tel.: ++ 49 (0) 6691 182 002

Fax: ++ 49 (0) 6691 182 040

e-mail: geert.mayer@hephata.com

## Neueintritte

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

Baars, Cordula	(Hannover)
Bergmann, Olaf	(Berlin)
Chaimow, Denis	(Tübingen)
Colla, Dr. Michael	(Berlin)
Engler, Dr. Gerhard	(Hamburg)
Faran, Dr. Samuel	(Tübingen)
Fluegge, Anna Maria	(Berlin)
Foeller, Dr. Elisabeth	(La Jolla)
Franke, Dr. Heike	(Leipzig)
Hennig, Matthias H.	(Stirling)
Hobom, Dr. Muriel	(Göttingen)
Juengling, Kay	(Bochum)
Jungnickel, Dr. Julia	(Hannover)
Keipert, Christine	(Frankfurt)
Kozyryev, Vladyslav	(Tübingen)
Krajacic, Aleksandra	(Bremen)
Leitner, Dr. Stefan	(Seewiesen)
Moeller, Sebastian	(Bremen)
Oreja-Guevara, Dr. Celia	(Bochum)
Patrona, Ekaterini	(Frankfurt/Main)
Pauli, Prof. Dr. Paul	(Würzburg)
Pawlak, Dr. Cornelius	(Marburg)
Pietrzik, Prof. Dr. Claus	(Mainz)
Pisot, Kristina	(Hamburg)
Reisch, Adrian	(Freiburg)
Rosenbrock, Dr. Holger	(Biberach)
Rybacki, Konrad	(Düsseldorf)
Sams-Dodd, Dr. Frank (Biberach a.d. Riess)	
Seelig, A. H. Alexander (Montreal, Quebec)	
Sommer, Dr. Bernd	(Biberach)
Stemmann, Heiko	(Bremen)
Zappe, Anne-Catherin	(Gaiberg)
Zimmermann, Dr. Peter	(Meckenheim)

Der Mitgliedsstand zum 1. November 2003 beträgt 1.619 Mitglieder.

# Fire & Flower in the Cochlea oder Wie die Haarsinneszellen im Innenohr in Abhängigkeit von Thyroidhormon erblühen

Juergen-Theodor Fraenzer, Ulrike Zimmermann, Thomas Weber, Harald Winter,  
Lukas Rüttiger und Marlies Knipper

## Zusammenfassung

In der kritischen Entwicklungsperiode des Innenohres, die mit dem Beginn der Hörfunktion endet - im Menschen ungefähr zwischen der zehnten und zwanzigsten embryonalen Woche, in Nagetieren wie Ratte und Maus zwischen Geburt und postnatalen Tag 12 (P12) - erfährt das Hörorgan einen terminalen Reifungsprozess, der insbesondere die synchrone morphogenetische, neuronale und zelluläre Differenzierung des Cortischen Organs umfasst. Wie wichtig gerade dieses Zeitfenster für die Entwicklung unserer Hörfähigkeit ist, zeigt sich darin, dass sich genetisch bedingte und erworbene Innenohrdefekte bevorzugt in dieser kritischen Entwicklungsperiode manifestieren. Während seit Dekaden bekannt ist, dass Schilddrüsenhormon-Mangel (Hypothyreose) Taubheit, mentale Retardation und Minderwuchs hervorrufen kann, beginnt man die molekularen Ursachen der Schwerhörigkeit bei Hypothyreose gerade erst im Detail zu verstehen. Ein erster überraschender Befund in unserem Labor war, dass das Thyroidhormon (TH) für die Entwicklung einer normalen Hörfunktion ausschließlich in der kritischen Entwicklungsperiode vor Hörfunktionsbeginn benötigt wird. Innerhalb dieser Zeit beeinflusst TH Stufe um Stufe von der Peripherie in Richtung Kortex terminale Differenzierungsprozesse über transkriptionelle Stimulation und Suppression von Genen. Die Identifizierung der in dieser Zeit durch TH regulierten Gene, ebenso wie das Studium ihrer Regulatoren, zeigt uns neue Ursachen für genetisch bedingte und erworbene Taubheit auf.

## Abstract

Thyroid hormone dependence of the mammalian inner ear.

During a critical developmental time period of the inner ear the immature organ of Corti develops to an adult functional organ upon synchronised morphological, cellular and neuronal processes. This period, which ends with the onset of hearing function, occurs in humans between the embryonal week (EW) 10 to ~20 and in rodents as mice and rats between birth and postnatal day 12 (P12). It is within this period when most of the acquired or genetic hearing deficits are manifested. Since decades it is known that thyroid hormone (TH) deficiency during pregnancy can lead to deafness, mental retardation and dwarfed growth (cretinism). However, the molecular basis of causing deafness upon hypothyroidism is not well understood in detail. Surprisingly, we learned that the thyroid hormone is necessary exclusively in the brief critical time period prior to the onset of hearing. We were able to see that TH obviously effects explicitly final differentiation processes step by step beginning from the periphery towards the cortex via transcriptional stimulation as well as suppression of genes. The identification of the genes regulated by TH, as well as the finding of their regulatory elements and their downstream following signalling cascades, should enable us to define potential causes for congenital and acquired deafness.

**Key words:** thyroid hormone; morphogenesis; inner ear; organ of Corti; inner and outer hair cells

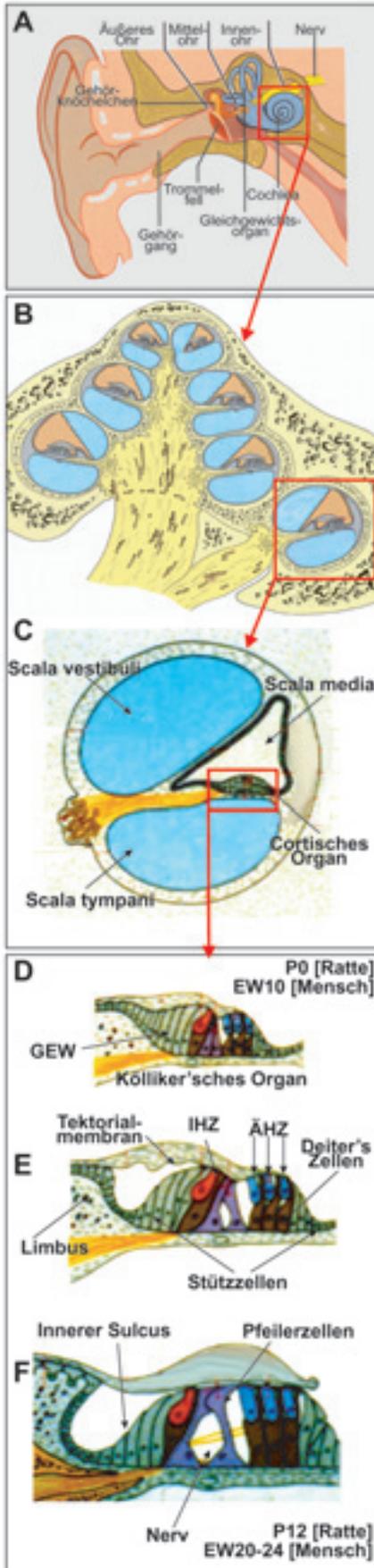
## Geschichte der Pathologie des Innenohres durch Schilddrüsenhormon-Mangel (TH-Mangel)

Während *Kretine* (Abbildung 1), Kinder die mit Kleinwuchs, massiven mentalen Störungen und Taubheit zur Welt kommen, schon vor ca. 2000 Jahren von den Griechen und Ägyptern beschrieben wurden (Horwarth und Lloyd 1956; Ficahra 1958), ist erst seit 120 Jahren der Kropf (Struma) bei schwangeren Frauen als kausale Ursache für Kretinismus bekannt. Die Ärzte Gull (1874), Osler (1889) und Murray (1891) versuchten zum ersten Mal Menschen mit Schilddrüsenhormon-Mangel (Hypothyreose) durch Injektion von Schilddrüsenextrakt zu behandeln. Gudernatsch zeigte 1902 die



**Abb. 1: Phänotyp des Kretinismus. 13-jähriges Mädchen mit Kretinismus (links), gezeichnet von Virchow 1902 (rechts).**

Wirkung von Schilddrüsenextrakt auch in anderen Spezies: mit seinem berühmten Experiment konnte er durch Zugabe von Schilddrüsenextrakt ins Aquarienwasser die vorzeitige Metamorphose der Kaulquappe zum Frosch induzieren. Kemp versuchte 1907 zum ersten Mal der Taubheit bei hypothyroiden Kindern mit einer Schilddrüsenhormontherapie zu begegnen. Heute geht man davon aus, dass weltweit ca. 1,5 Milliarden Menschen allein auf Grund von Jodmangel – Jod wird für die Synthese von TH benötigt (Torremante 2002a) – das Risiko eines endemischen Kretinismus tragen (Bernal und Nunez 1995). Seit der Einführung von Jodsalz vor 20 Jahren hat sich die Jodversorgung in Deutschland massiv verbessert. Dennoch besteht nach wie vor Jodmangel, vor allem bei schwangeren Frauen und stillenden Müttern (Torremante 2002b). Offenbar leiden in Deutschland 72% der Bevölkerung an einem Jodmangel ersten Grades, 17% an einem Jodmangel zweiten Grades und 2% sogar an einem Jodmangel



**Abb. 2: Aufbau und Entwicklung des Hörorgans des Säugers. (A) Das Ohr besteht aus dem äußeren Ohr (Gehörgang und Trommelfell), dem Mittelohr (Gehörknöchelchen) und dem Innenohr (Gleichgewichtsorgan und Hörorgan, Cochlea). (B) Schematischer Längsschnitt durch die Cochlea. (C) Ausschnittsvergrößerung einer einzelnen Windung der Cochlea mit Scala vestibuli, Scala media und Scala tympani. In der Scala media ist das Corticische Organ eingebettet. (D) Das immature Corticische Organ (Kölliker'sches Organ) mit einer Reihe innerer Haarzellen (IHZ) und drei Reihen äußerer Haarzellen (ÄHZ) entwickelt sich in einer kritischen Entwicklungsperiode vor Hörfunktionsbeginn im Menschen zwischen der 10. und ca. 20.-24. embryonalen Woche (EW), in der Ratte vom postnatalen Tag P0 bis P12 zum reifen funktionellen Organ, u.a. durch die morphogenetische Umformung des großen epithelialen Wulstes (GEW) zum inneren Sulcus, die Differenzierung der IHZ und ÄHZ und die Reorganisation neuronaler Projektionen.**

dritten Grades (Pffannenstiel et al. 1999; Roth et al. 2001; Torremante 2002b). Das Risiko, an erworbenen TH-Mangel zu erkranken, besteht also auch bei uns nach wie vor. Zusätzlich zu erworbenem TH-Mangel gibt es verschiedenste genetisch bedingte congenitale Hörstörungen, die mit TH-Mangel assoziiert sind, wie z.B. eine generelle Resistenz gegen Thyroidhormon (GRTH) (Collingwood et al. 1994), ein autosomal rezessiver Gendefekt durch Mutationen im Thyroidhormon-Rezeptor  $\beta$  (TR $\beta$ ) Gen (Refetoff et al. 1993), Mutationen des Thyrotrophin-Rezeptors (Utiger 1995; Biebermann et al. 1997) oder Mutationen im Pendrin Gen (Everett und Green 1999; Wilcox et al. 2000).

### Das Hörorgan

Das Gehör des Säugers besteht aus dem äußeren Ohr (Ohrmuschel, Gehörgang und Trommelfell), dem Mittelohr (Paukenhöhle mit den Gehörknöchelchen Hammer, Amboss und Steigbügel) und dem Innenohr, welches das Gleichgewichtsorgan und das Hörorgan, die sogenannte Schnecke oder Cochlea enthält (Abbildung 2A-C). Das adulte Corticische Organ entwickelt sich im Menschen ab der zehnten embryonalen Woche (EW10) und in der Ratte oder Maus ab Geburt aus dem Kölliker'schen Organ (Kölliker 1863) (Abbildung 2D). Zu dieser Zeit sind eine Reihe innere Haarzellen (IHZ) und drei Reihen äußere Haarzellen (ÄHZ) bereits marginal differenziert. Funktionale Nervenbahnen verknüpfen schon

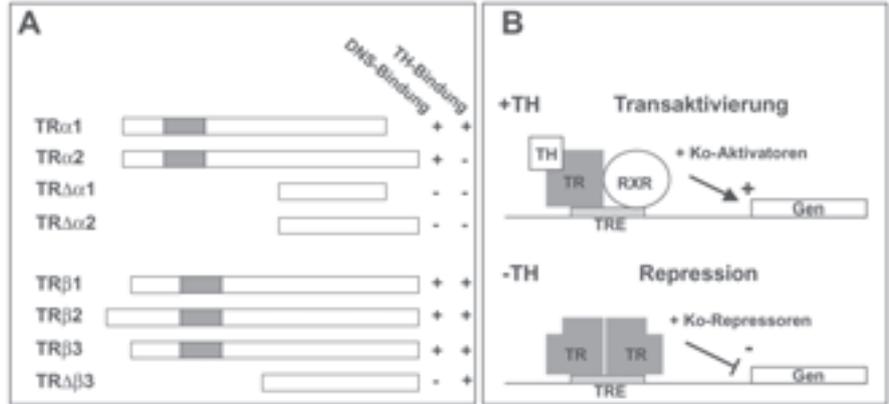
jetzt die Haarzellen im korrekten topographischen Gradienten entlang der Hauptachse des Corticischen Organs bis zum Kortex (Loronte de No 1937; Rasmussen 1940; Rubel et al. 1978). Durch synchrone morphogenetische, zelluläre und neuronale Prozesse, die u.a. die Formation des inneren Sulcus, die endgültige Differenzierung der Haarzellen und die Reorganisation neuronaler Projektionen einschließen, wird bis zur 20. embryonalen Woche im Menschen bzw. bis zum postnatalen Tag 12 im Nager das adulte funktionale Organ ausgeprägt.

### Wie beeinflusst TH das Innenohr?

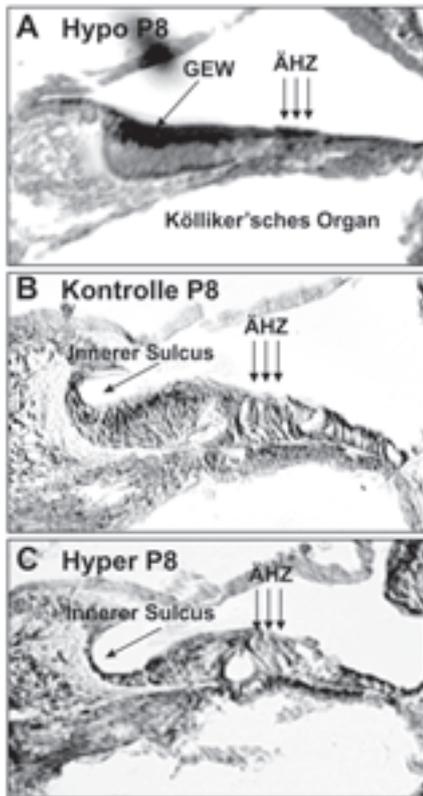
Schon früh erkannte man, dass Taubheit bei Kretinismus mit morphogenetischen und neuronalen Abnormalitäten der Cochlea einhergeht (Meyerhoff 1980; Uziel et al. 1983a, b). Im Tiermodell konnten Deol (1973) und Meyerhoff (1980) zum ersten Mal zeigen, dass sich das Hörorgan ohne TH morphologisch und neuronal nicht ausdifferenziert. Deol (1973, 1976); Meyerhoff (1980) und Uziel et al. (1983a, b) erkannten, was wir ca. 30 Jahre später zu Anfang unserer Studien wiederholen konnten: in Abwesenheit von TH bleibt die Entwicklung des Corticischen Organs auf der Stufe des Kölliker'schen Organs mit persistierendem großen epithelialen Wulst (GEW) stehen (Abbildung 3A), während der GEW sich unter normalem TH-Blutplasmaspiegel zum inneren Sulcus umformt (Abbildung 3B). Vergleichbar mit dem Einfluss von TH auf die Metamorphose beim Frosch, lässt sich die morphogenetische Umgestaltung des Organs durch vorzeitige Erhöhung des TH-Blutplasmaspiegels (Applikation von TH direkt nach Geburt) im Nager sogar früher induzieren (Abbildung 3C), was zu einem vorzeitigen Hörbeginn führt (Freeman et al. 1996; eigene Beobachtungen).

Erst in den 90er Jahren wurde die Forschung um die Wirkung von Thyroidhormon durch die Entdeckung der Thyroidhormon-Rezeptoren (TR) neu belebt. Verschiedene Arbeitsgruppen beschrieben zu dieser Zeit nahezu zeitgleich eine Genfamilie für nukleare Rezeptoren, die mindestens zwei Gene umfasst: (1) das zelluläre Homolog (c-erbA) des viralen Onkogens v-erbA oder TR $\alpha$  und (2) TR $\beta$  (Sap et al. 1986; Weinberger et al. 1986; Thompson et al. 1987; Lazar et al. 1988) (Abbildung 4A). Heute unterscheidet man verschiedene Spleiß-Varianten und verkürzte (*truncated*) Isoformen, von denen TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 und TR $\beta$ 3 über eine N-terminal lokalisierte Zink-Finger-Domäne mit sequenzspezifi-

scher DNS-Bindungsstelle und eine C-terminale Ligandenbindungsstelle für T3 (Trijodthyronin), der aktiven Form des Schilddrüsenhormons, verfügen (Abbildung 4A). TR $\alpha$ 2 fehlt die T3-Ligandenbindungsstelle, während den verkürzten Formen, bis auf TR $\Delta$  $\beta$ 3, beide charakteristische Bindungsstellen fehlen (Abbildung 4A). TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 und TR $\beta$ 3 sind in der Lage, in Anwesenheit von TH als Homodimer oder Heterodimer mit anderen Steroidhormonrezeptoren (z.B. Retinsäurerezeptor RXR) über die Rekrutierung von Ko-Aktivatoren die Expression von Genen mit TR-Bindungsstelle (*Thyroid hormone Response Element*, TRE) zu aktivieren (Abbildung 4B; Yen 2001). TR mit und ohne Ligandenbindungsstelle sind darüber hinaus bei Abwesenheit von TH in der Lage, über die Rekrutierung von Ko-Repressoren meist als



**Abb. 4: Thyroidhormon-Rezeptoren (TR).** (A) Von jedem der beiden für TR kodierenden Gene werden durch alternatives Spleißen je 4 Isoformen von TR erzeugt. Nur die TR $\alpha$ 1 und TR $\alpha$ 2 sowie die TR $\beta$ 1-3 Isoformen haben eine DNS-bindende Domäne (dunkelgraue Box). Die Liganden-bindende Domäne (TH-Bindung) befindet sich im C-terminalen Bereich der Rezeptoren. (B) TR binden an TR-Bindungsstellen (*Thyroid hormone Response Element*, TRE) im stromaufwärts gelegenen regulatorischem Bereich bestimmter Zielgene. In Anwesenheit von TH (+TH) aktivieren TR (dunkles Quadrat) als Homodimer oder Heterodimer mit beispielsweise Retinsäurerezeptor RXR (Kreis) über Rekrutierung von Ko-Aktivatoren die Expression bestimmter Zielgene (Transaktivierung). In Abwesenheit von TH (-TH) können TR-Homodimere über Rekrutierung von Ko-Repressoren die Expression bestimmter Zielgene reprimieren (Repression).



**Abb. 3: Morphogenetische Umgestaltung des Cortischen Organs unter Kontrolle von TH.** (A) In Abwesenheit von TH persistiert der große epitheliale Wulst (GEW) des unreifen Cortischen Organs, dem sogenannten Kölliker'schen Organ. (B) In Anwesenheit von TH formt sich der GEW zum inneren Sulcus um. (C) Durch vorzeitige Gabe von TH lässt sich die morphogenetische Umgestaltung des Organs beschleunigen. (A-C) zeigen Toluidinblau gefärbte Schnitte von Rattencochleae am postnatalen Tag P8.

TR-Homodimer die Expression von Genen zu unterdrücken (Abbildung 4B; Flamant und Samarut 2003). Dabei ist es bei ausreichender Jodversorgung und gesunder Schilddrüsenfunktion das aktive Trijodthyronin (T3), das lokal durch Dejodasen aus Tetrajodthyronin (T4, Thyroxin) frei gesetzt wird und primär als Ligand der TH-Rezeptoren fungiert (Yen 2001).

**Wann beeinflusst TH das Innenohr?**

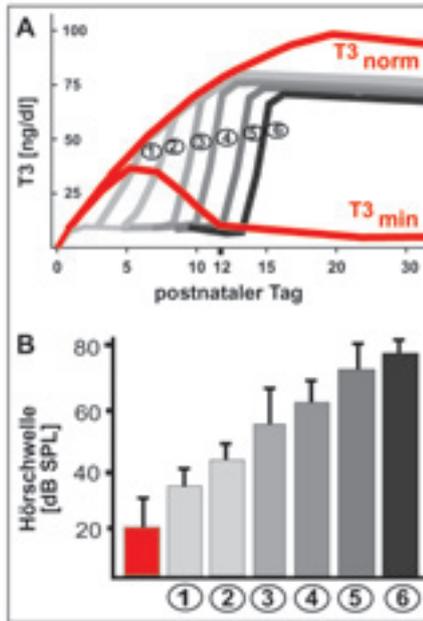
Überraschenderweise wurden TH-Rezeptoren TR $\alpha$ 1 und TR $\alpha$ 2 im Innenohr von Nagern schon vor Beginn der embryonalen Schilddrüsenfunktion detektiert (Bradley et al. 1994). Das warf die Frage auf, ob hier – wie auch in anderen Organen – schon vor Beginn der embryonalen Schilddrüsenfunktion (EW10 im Menschen oder ~ E17 in Maus/Ratte) das mütterliche TH aktiv ist, oder ob die Rezeptoren in dieser Zeit vielleicht ligandenunabhängig wirken. Darüber hinaus interessierte uns das Zeitfenster, in dem TH für die Entwicklung der normalen Hörfunktion benötigt wird.

Mit Hilfe des kropfauslösenden, plazentagängigen Thyreostatikum Methimazol wurden trächtige Ratten zu unterschiedlichen Zeitpunkten behandelt und nach einem oder mehreren Monaten die Hörfunktion der Jungtiere gemessen. Es zeigte sich, dass der Entzug von TH zwischen E3 und E17 (Knipper et al. 1999) oder nach P12 (Abbildung 5; Knipper et al. 2000) ohne Ein-

fluss auf die Hörfunktion bleibt. Das heißt, weder mütterliches TH, noch eigenes TH nach Hörfunktionsbeginn, ist für die Entwicklung einer normalen adulten Hörfunktion essentiell; TH wird offenbar ausschließlich zwischen E17 und P12, in der kritischen Entwicklungsperiode vor Hörfunktionsbeginn benötigt, interessanterweise genau der Periode, in der sich bevorzugt genetisch bedingte und erworbene Innenohrdefekte manifestieren.

Es stellte sich also nun die Frage, was passieren würde, wenn wir kurze oder längere TH-Mangelperioden zwischen dieser kritischen Zeit, zwischen E17 und P12 erzeugen. Wie lange würden sich TH-abhängige Prozesse in dieser Zeit auch noch durch spätere TH-Gaben induzieren lassen?

Um diese Fragen zu beantworten, unterdrückten wir den TH-Blutplasmaspiegel in trächtigen Muttertieren vor dem Schilddrüsenfunktionsbeginn der Embryonen (E17) und hielten ihn bis zu definierten postnatalen Tagen supprimiert (Abbildung 5). Nach Absetzen des Thyreostatikums konnten wir verfolgen, wie der TH-Blutplasmaspiegel im Muttertier und im postnatalen Nachwuchs reproduzierbar in weniger als drei Tagen auf normale Werte anstieg (Abbildung 5A; Knipper et al. 2000). Auf diese Weise erzeugten wir Tiere, die in ihrem Leben nichts anderes als eine kurze definierte TH-Mangelperiode zwischen E17 (Schilddrüsenfunktionsbeginn) und P3, bzw. P5, P8, P9, P10 oder P14 (Abbildung



**Abb. 5: Gradueller Hörverlust durch TH-Mangel in der kritischen Zeitperiode. (A) Nach Beginn der Schilddrüsenfunktion steigt der TH-Blutplasmaspiegel an (rote Kurve, T3<sub>norm</sub>). Für die Entwicklung einer normalen Hörschwelle von etwa 20 dB SPL (rote Säule in B) reicht jedoch schon die Anwesenheit von TH bis P12 während der kritischen Entwicklungsperiode aus (T3<sub>min</sub>). Innerhalb dieser kritischen Periode führt jegliche Verzögerung des Anstiegs des TH-Blutplasmaspiegels auf z.B. die postnatalen Tage P3 (1), P5 (2), P8 (3), P9 (4), P10 (5) und P14 (6) zu einer stufenweisen, dauerhaften Verschlechterung der Hörfähigkeit auf schließlich 80 dB SPL (Abbildung entnommen aus Knipper et al. 2000).**

5A) erfahren hatten. Die Hörfähigkeit dieser Tiere wurde dann im Alter von einem Monat, drei, sechs und neun Monaten gemessen. Das Resultat war überraschend: schon die kürzeste TH-freie Periode zwischen E17 bis P3 führte zu permanent erhöhten Hörschwellen, die sich auch nach neun Monaten nicht verbesserten (Abbildung 5B; Knipper et al. 2000). Jede weitere Verlängerung der TH-freien Periode in diesem Zeitfenster verschlechterte die Hörfähigkeit zunehmend (Abbildung 5B): zuerst war nur die Hörschwelle betroffen, dann fiel die aktive Cochleamechanik aus und schließlich verlangsamte sich die Geschwindigkeit der Reizweiterleitung in höher zentralwärts gelegene auditorische Kerngebiete (Knipper et al. 2000). Der Befund einer zunehmenden Schädigung weiter zentralwärts gelegener Kerngebiete zeigte uns, dass TH schon vor Hörfunktionsbeginn, also unabhängig von auditori-

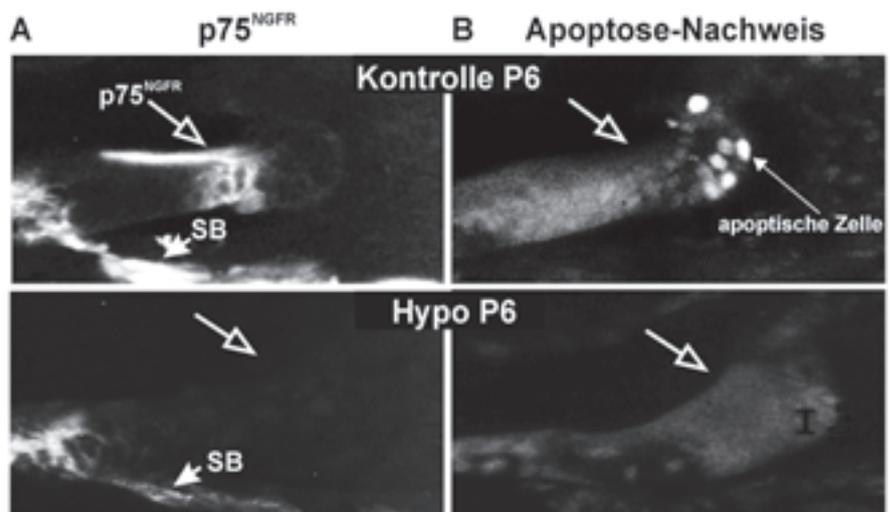
scher Erfahrung, Stufe um Stufe von der Peripherie in Richtung Kortex distinkte molekulare Prozesse der schnellen zentralen Signalverarbeitung von Schallreizen (Expression von Myelingenen und/oder synaptische Differenzierungsprozesse) kontrolliert. Offenbar sind es die unter TH-Kontrolle bis P12 abgeschlossenen terminalen Differenzierungsprozesse im Cortischen Organ, insbesondere auch in den zentralen auditorischen Kerngebieten, die letztlich die molekulare Voraussetzung für erfahrungsbedingte Reifungsprozesse im zentralen auditorischen Nervensystem schaffen (Knipper et al. 2000).

Diese Befunde waren aus drei Gründen interessant: (1) Gehen wir von der vielseitig beschriebenen unmittelbaren Vergleichbarkeit von Entwicklungsprozessen in Mensch und Nager aus (Lurie 1940; Altman 1950, 1951; Wilson und Kane 1959; Hudson und Ruben 1962), ist die Ursache sowohl für genetische (siehe oben, z.B. GTHR, Pendred Syndrom) als auch erworbene (z.B. Jodmangel) Innenohrdefekte, die mit TH-Stoffwechselproblemen assoziiert sind, im kritischen Entwicklungsfenster vor Hörfunktionsbeginn zu suchen. (2) Die TH-kontrollierten Reifungsprozesse in der sensorischen Peripherie und im zentralen Nervensystem ließen sich jetzt zeitlich eingrenzen und gezielt in Tiermodellen mit definierten TH-Mangelperioden bzw. in transgenen Mausmodellen einer differenziellen

molekularen Analyse zugänglich machen. (3) Die Identifizierung der zentralen TH-abhängigen Prozesse (Differenzierung von Synapsen, Myelinisierung) zeigt uns möglicherweise den Ort erfahrungsbedingter Reifungsprozesse und Entwicklungsvorgänge und neuronaler Plastizität im auditorischen System.

### Wie kontrolliert TH die morphogenetische Umgestaltung?

Sowohl die dauerhafte Abwesenheit von TH (Uziel et al. 1985a,b) als auch die Gen-Deletion beider TH-Rezeptoren, TR $\alpha$  und TR $\beta$ , jedoch nicht die alleinige Deletion von TR $\beta$  (Rüsch et al. 1998, 2001), führt zur Persistenz des großen epithelialen Wulstes (GEW; Abbildung 3A). Die Bildung des inneren Sulcus aus dem GEW (siehe Abbildung 2D und 3B) ist entwicklungsphysiologisch eine Lumenbildung, wie sie während der Organogenese auch in anderen Systemen stattfindet. Während im Innenohr (Hinojosa 1977) ebenso wie in anderen Organen (Hayashi und Araki 2002; Sun et al. 2002) Apoptose (programmierter Zelltod) als Ursache für das Verschwinden von Zellen angesehen wird, sind die primären Rezeptoren, die den Zelltod auslösen, nicht bekannt. Wir konnten demonstrieren, dass genau an der Stelle, an der im GEW zum ersten Mal eine Einstülpung zu beobachten ist, der niedrig affine Neurotrophin-



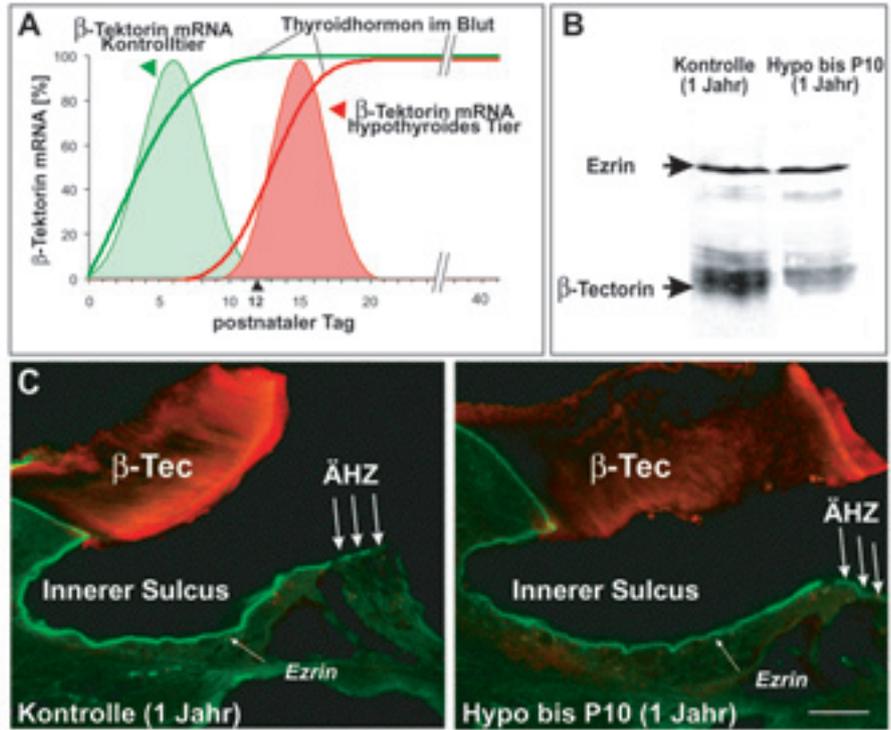
**Abb. 6: Apoptose während der morphogenetischen Umgestaltung des GEW und Expression des Neurotrophinrezeptors p75<sup>NGFR</sup> in Abhängigkeit von TH. (A) Expression des Neurotrophinrezeptors p75<sup>NGFR</sup> im großen epithelialen Wulst (offener Pfeil) und im spiralen Bündel (SB, geschlossener Pfeil) des Cortischen Organs in Anwesenheit (Kontrolle P6) und Abwesenheit von TH (Hypo P6). (B) Apoptotische Zellen (kleiner, geschlossener Pfeil) im selben Schnitt wie in A. Beachte: Die Zeit-Raum-Korrelation von p75<sup>NGFR</sup> und apoptotischen Zellen und deren Abwesenheit bei Hypothyreose (Abbildung modifiziert nach Knipper et al. 1999).**

rezeptor  $p75^{NGFR}$  (Abbildung 6A) und TH-Rezeptoren (Knipper et al. 1999) nachweisbar sind. Zeitlich und räumlich folgt der Expression von  $p75^{NGFR}$  Apoptose in einzelnen Zellen im GEW (Abbildung 6B), und dieser folgt wiederum die Ausbildung des inneren Sulcus. In Abwesenheit von TH lassen sich weder  $p75^{NGFR}$  noch apoptotische Zellen im GEW nachweisen (Abbildung 6 C,D). Obwohl der niedrig affine Neurotrophinrezeptor  $p75^{NGFR}$  nachweislich Apoptose induziert (Rabizadeh et al. 1993; Barrett und Barlett 1994; Casaccia-Bonnel et al. 1996; Frade et al. 1996), ist diese Funktion bisher ausschließlich für neuronale und gliale Zellen anerkannt. Eine TH-vermittelte  $p75^{NGFR}$  kontrollierte morphogenetische Umgestaltung des Hörorgans hätte sicherlich auch Implikationen für die Organogenese anderer Organe, in denen  $p75^{NGFR}$  in nicht-neuronalen Geweben detektiert wurde (Wheeler und Bothwell 1992).

**Wie können kurze TH-Mangelperioden zu Schwerhörigkeit und Taubheit führen?**

Interessanterweise verursachen transiente TH-Mangelperioden in dem kritischen Zeitfenster vor Hörfunktionsbeginn, ganz vergleichbar einer TR $\beta$  Gen-Deletion, dauerhafte Schwerhörigkeit und Taubheit, obwohl das adulte Organ morphogenetisch normal entwickelt ist (Knipper et al. 2000). Eine ausbleibende morphogenetische Umgestaltung des Cortischen Organs bei Hypothyreose kann also durch TH-Gaben nach Hörfunktionsbeginn kompensiert werden. Wir lernten, dass weder das Ausbleiben der morphogenetischen Umgestaltung, eine fehlgesteuerte neuronale Reorganisation (Knipper et al. 1999, 2000), noch eine verzögerte Myelinexpression (Knipper et al. 1998) die Ursache für die Taubheit durch transienten TH-Mangel sein kann.

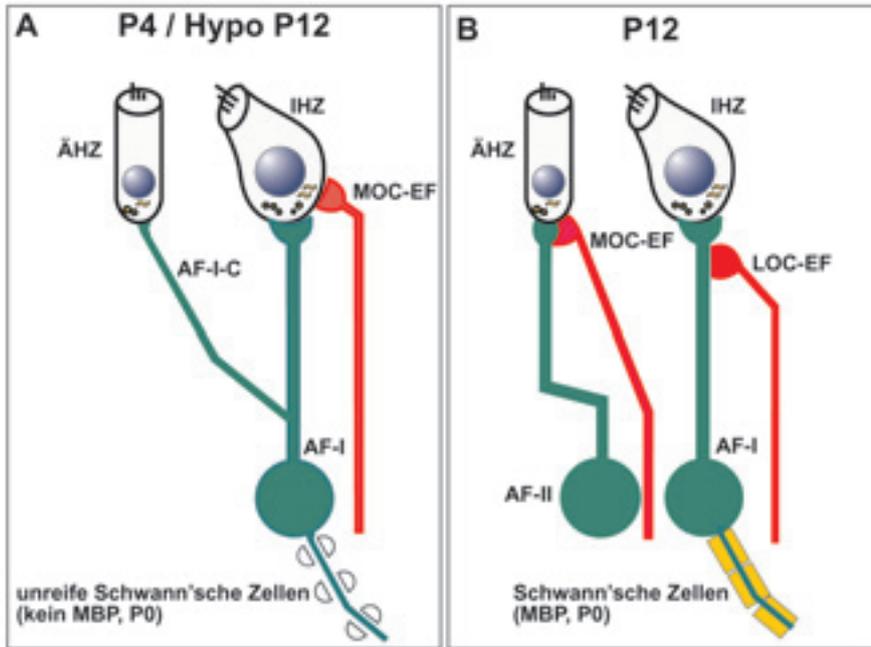
Die hohe Leistungsfähigkeit des Innenohres ist maßgeblich von der aktiven Verstärkung der Wanderwelle durch motile Zellantworten der ÄHZ abhängig (siehe unten). Diese aktive Verstärkung kann wiederum nur funktionieren, wenn Scherkräfte zwischen der Tektorialmembran und den Stereozilien der ÄHZ einen mechano-sensitiven Ionenkanal (Transduktionskanal) in den Stereozilien öffnen. Fällt die Funktion der Tektorialmembran aus, wie z.B. durch Mutation des Strukturgens  $\alpha$ -Tektorin, führt dies zu Taubheit beim Menschen (Verhoeven et al. 1998; Mustapha et al. 1999) und in der Maus (Legan et al. 2000). Die



**Abb. 7:  $\beta$ -Tektorin Expression.** (A) Der  $\beta$ -Tektorin mRNA-Spiegel (grüne Fläche) steigt parallel zum TH im Blutplasmaspiegel (grüne Kurve) an und fällt steil zum Beginn der Hörfunktion an P12 wieder ab. Bei Verzögerung des Anstiegs des TH-Blutplasmaspiegels um zehn Tage (Hypo bis P10, rote Kurve) zeigt sich noch nach einem Jahr ein signifikant reduzierter  $\beta$ -Tektorin-Spiegel auf Proteinebene, sowohl im Western Blot (B) als auch in der Fluoreszenzmikroskopie (C). E-zrin markiert unabhängig von TH die epitheliale Zellgrenze des Cortischen Organs (Abbildung modifiziert nach Knipper et al. 2001).

Tektorialmembran wird als extrazelluläre Matrix durch die Sekretion von Kollagen aus Zellen des Limbus (Abbildung 2E) sowie durch die Sekretion von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tektorinen aus Stütz- und Pfeilerzellen des GEW (Abbildung 2D, E) aufgebaut. Es lässt sich leicht vorstellen, dass die Sekretion von Tektorinen vollständig abgeschlossen sein muss, bevor sich die Tektorialmembran durch die Formation des inneren Sulcus vom Epithel abtrennt. Wir konnten zeigen, dass  $\alpha$ -Tektorin, das neonatal und postnatal exprimiert wird, von TH unbeeinflusst bleibt, während  $\beta$ -Tektorin zeitgleich zum TH-Blutplasmaspiegel ansteigt, um nach einem Maximum kurz vor Hörfunktionsbeginn unter die Nachweisgrenze zu sinken (Abbildung 7A, grünes Feld). Konstante Hypothyreose führt zu einer signifikanten Erniedrigung des  $\beta$ -Tektorin mRNA-Spiegels (Knipper et al. 2001), doch durch den unter diesen Umständen länger andauernden Kontakt der extrazellulären Matrix mit dem Epithel bleibt genügend Zeit für die Sezernierung von  $\beta$ -Tektorin in die Tektorialmembran (Knipper et al. 2001). Gravierender wirken sich dagegen nach unseren

Untersuchungen kurze TH-Mangelperioden aus. Kommt es nämlich noch in der kritischen Entwicklungsperiode zur Normalisierung des TH-Blutplasmaspiegels, so ist zu beobachten, dass sich der innere Sulcus viel schneller als normal formt. Die dramatische Folge: die noch unfertige Tektorialmembran löst sich so schnell ab, dass die durch den vorübergehenden TH-Mangel verzögerte  $\beta$ -Tektorin mRNA Expression (Abbildung 7A, rotes Feld) und die daraufhin notwendige extrazelluläre Proteinsekretion nicht Schritt halten können. Noch ein Jahr nach dem nur um zehn Tage verschobenen Beginn des Anstiegs des TH-Blutplasmaspiegels lässt sich die signifikante Reduktion des  $\beta$ -Tektorinproteins in der Tektorialmembran im Western Blot (Abbildung 7B) und mit Hilfe der konfokalen Lasermikroskopie (Abbildung 7C) nachweisen, ebenso wie der dadurch verursachte Hörverlust und der Verlust aktiver Cochleamechanik (Knipper et al. 2001). Dies ist ein sehr schönes Beispiel für die wichtige Funktion des Schilddrüsenhormons, verschiedene Entwicklungsprozesse zeitlich zu koordinieren. Die Taubheit nach Deletion des TH-Rezep-



**Abb. 8: Reorganisation der Innervation und Myelin-Genexpression unter TH-Abhängigkeit.** (A) An P4 und in Abwesenheit von TH (Hypo P12) sind IHZ und ÄHZ von AF-I Neuronen bzw. deren Kollateralen (AF-1-C) innerviert. Efferente Projektionen aus dem MOC (medialer oberer Olivenkomplex) machen Kontakte mit den IHZ. Zu dieser Zeit sind die Gliazellen noch nicht differenziert (unreife Schwann'sche Zellen, keine Expression von MBP und P0). (B) In den ÄHZ werden ab P6 die Typ I-Kollaterale durch AF-II Neurone ersetzt und Efferenzen aus dem MOC formen synaptische Kontakte mit den Zellen. Auf der Ebene der IHZ werden axo-somatische efferente Kontakte aus dem MOC durch axo-dendritische efferente Kontakte aus der LOC (lateraler oberer Olivenkomplex) ersetzt. Zu dieser Zeit sind die Schwann'schen Zellen (gelb) differenziert und exprimieren MBP und P0.

Projektionen werden in Maus/Ratte ab P4/ P6 bis zum Hörfunktionsbeginn die Typ I Kollaterale der ÄHZ durch Typ II Afferenzen ersetzt und zusätzlich formen Efferenzen aus dem MOC neue Kontakte mit den ÄHZ. Auf der IHZ-Ebene sind es nun Efferenzen aus dem lateralen Olivenkomplex (LOC) des Stammhirns, die axodendritische Kontakte mit den Typ I Neuronen eingehen (Abbildung 8B; Simmons 1992). Nicht nur dieser neuronale Reorganisationsprozess (Uziel et al. 1985a, b; Knipper et al. 1999), sondern auch die zeitgleich zur Reorganisation stattfindende Differenzierung der Schwann'schen Zellen wird massiv durch TH beeinflusst (Abbildung 8; Knipper et al. 1998). MBP (*myelin basic protein*) und P0 (*protein zero*) (Lees und Brostoff 1984; Lemke 1995) werden nur in Anwesenheit von TH rechtzeitig vor Hörfunktionsbeginn hochreguliert (Knipper et al. 1998). Wie TH die neuronale Reorganisation steuert, ist nicht geklärt. Bisher ist nur ein Neurotrophin (BDNF) bekannt, das nachweislich für die Aufrechterhaltung einer adulten Haarzellprojektion der ÄHZ, der afferenten Typ II Projektion (Abbildung 8B), essentiell ist (Wiechers et al. 1999; Probst et al. 2002; Schimmang et al. 2003). Ob das Fehlen der AF II Projektion in Abwesenheit von TH über einen direkten Einfluss von TH auf die BDNF Expression realisiert ist, wird zur Zeit von uns geprüft. Durch Analysen von transgenen TR-Mausmutanten weiß man, dass in Analogie zur morphogenetischen Umgestaltung beide TH-Rezeptoren, TR $\alpha$  und TR $\beta$ , an der TH-vermittelten Kontrolle der Reorganisation beteiligt sind (Rüsch et al. 2001).

Überaus spannend ist, wie TH diesen massiven Einfluss auf die verschiedenen neuronalen Prozesse der Reorganisation ausübt. Denkbar wäre, dass TH über die Kontrolle der efferenten Rückkopplung die Spontanaktivität in Haarzellen und Nerven und damit schließlich die nachfolgenden Reifungsprozesse in Haarzellen und Nerven steuert. Umgekehrt könnte TH auch über die Kontrolle von Haartzellgenen die Spontanaktivität der Haarzellen und damit rückwirkend die Reorganisation peripherer und zentraler Prozesse steuern.

#### Wie kontrolliert TH die terminale Differenzierung der Haarsinneszellen?

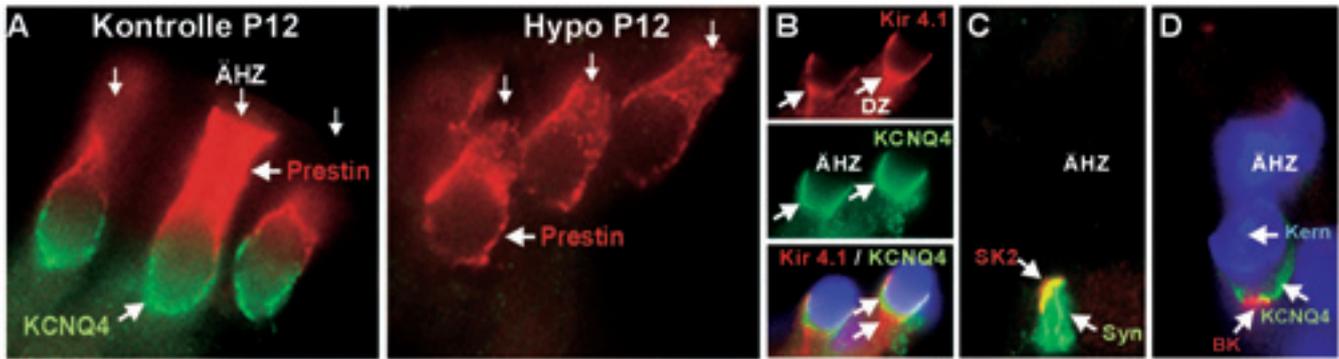
Tatsächlich haben wir mittlerweile verschiedene Hinweise, dass TH über die direkte transkriptionelle Kontrolle gerade solche Haartzellgene beeinflusst, die den finalen Phänotyp der Haarsinneszellen bestimm-

tors TR $\beta$  Gens, die bisher auf die Retardation von K<sup>+</sup>-Kanälen zurückgeführt wurde (Forrest et al. 1996; Rüsch et al. 1998), ebenso wie die Taubheit durch autosomal rezessive Resistenz für TH, ausgelöst durch Mutationen im TR $\beta$  Gen (Takeda und Hashimoto 1994), und die von uns beschriebene Schwerhörigkeit durch vorübergehende Hypothyreose, könnten allein durch eine solche zeitliche Fehlkoordination verursacht worden sein.

#### Wie kontrolliert TH die Reorganisation neuronaler Projektionen?

In der kritischen Entwicklungsperiode vor Hörfunktionsbeginn parallel zum Anstieg des TH-Blutplasmaspiegels kommt es zur Ausprägung des finalen Phänotyps der IHZ und ÄHZ. Dieser Prozess schließt in beiden Haarzelltypen zu Beginn die Expression eines spannungsgesteuerten Ca<sup>2+</sup>-Kanals ( $\alpha_{1D}$  oder Ca<sub>v</sub>1.3) und zum Ende die Hochregulation eines Ca<sup>2+</sup>-gesteuerten K<sup>+</sup>-Kanals (BK oder slo  $\alpha$ 1) ein. Analysen Gen-deletierter Mausmutanten beider Kanäle (Platzer et al.

2000; Michna et al. 2003; Rüttiger et al. 2003) weisen nicht nur auf die Notwendigkeit der Expression dieser Ionenkanäle für die Entwicklung einer normalen Hörfunktion hin, sondern deuten auch auf die Funktion dieser Kanäle für einen – durch spontane neuronale Aktivität kontrollierten – Reifungsprozess (Kros et al. 1998; Marcotti et al. 1999; Beutner und Moser 2001; Glowatzki und Fuchs 2002). In Analogie zu Reifungsprozessen in retino-geniculaten Verknüpfungen des visuellen Systems (Cabelli et al. 1995), scheint die Spontanaktivität der IHZ durch eine efferente cholinerge negative Rückkopplungsschleife moduliert zu werden (Kros et al. 1998; Glowatzki und Fuchs 2002; Marcotti et al. 2003). Im immaturren Organ, gezeigt für P4 (Abbildung 8A), aber auch in Abwesenheit von TH, innervieren afferente Typ I Neurone ÄHZ und IHZ (Abbildung 8A). Efferenzen aus dem medialen oberen Olivenkomplex (MOC) des Stammhirns formen axosomatische Kontakte mit den IHZ (Abbildung 8A; Simmons 1992; Henley und Ryback 1995; Knipper et al. 1999; Wiechers et al. 1999). Während der Phase der Reorganisation von neuronalen



**Abb. 9: Expression und Lokalisation von Prestin und Ionenkanälen in äußeren Haarzellen. (A)** In Anwesenheit von TH (Kontrolle P12) ist Prestin (rot) in der lateralen Zellmembran der ÄHZ und KCNQ4 (grün) im basalen Pol der Zelle lokalisiert. In Abwesenheit von TH (Hypo P12) verbleibt Prestin über die gesamte Haarzellmembran verteilt, KCNQ4 wird hingegen nicht exprimiert. **(B)** Kir 4.1 (rot, oben) ist in der apikalen Zellmembran der Deiter's Zelle gegenüber von KCNQ4 (grün, Mitte) in den ÄHZ lokalisiert. Kir 4.1 und KCNQ4 zeigen keine Kollokalisation bei der Überlagerung der beiden Einzelfärbungen (unten). **(C)** Die SK2 Färbung (rot/gelb) in der ÄHZ ist postsynaptisch von der efferenten Synaptophysin-positiven Präsynapse (grün) zu beobachten. **(D)** Sowohl BK (rot) als auch KCNQ4 (grün) sind im basalen Pol der ÄHZ lokalisiert. Die blaue Färbung zeigt eine DAPI Kernfärbung.

men. So konnten wir zeigen, dass die Expression des Motorproteins Prestin in Abwesenheit von TH signifikant reduziert und verzögert ist (Weber et al. 2002). Prestin, das nach dem musikalischen Tempo *presto* (schnell) benannt wurde, ist das erst kürzlich klonierte (Zheng et al. 2000), lang gesuchte Motorprotein, das für die schnellen elektro-motilen Zellantworten der ÄHZ verantwortlich ist (Dallos und Evans 1995; Liberman et al. 2002). In der stromaufwärts gelegenen Region des Prestin Gens wurden mehrere TR-Bindungsstellen (TRE) gefunden (siehe Abbildung 4), die sich in heterologen Expressionssystemen und Bindungsstudien als funktionell relevant erwiesen (Weber et al. 2002). Wir postulieren, dass ein heterologer Komplex aus TR $\alpha$ , TR $\beta$  und RXR über diese TR-Bindungsstellen im Prestin Gen die Prestin Expression beschleunigt (Weber et al. 2002). Darüber hinaus konnten wir erstmals zeigen, dass TH offenbar auch die subzelluläre Verteilung von Proteinen beeinflussen kann. Eine typischerweise stattfindende Veränderung der subzellulären Lokalisation von Prestin über die gesamte Haarzellmembran an P6 (Weber et al. 2002) zur restriktiven Lokalisation in der lateralen Zellmembran bis P12 (Abbildung 9A, Kontrolle) bleibt bei Abwesenheit von TH aus (Abbildung 9A, Hypo). Sie kann bei anhaltender Hypothyreose durch Applikation von TH wiederhergestellt werden (Weber et al. 2002), ein Hinweis auf eine unmittelbare Kontrolle durch TH. Es zeigte sich interessanterweise, dass das Ausbleiben der subzellulären Umverteilung bei TH-Mangel noch in adulten Tieren persistiert und zu ÄHZ mit eingeschränkter motiler Funktion führt (Gummer

et al. 2002), ein Grund für uns, gezielt nach dem Mechanismus zu fahnden, wie TH die subzelluläre Umverteilung von Prestin steuert. Im Prestin-freien basalen Pol der ÄHZ ist ein auswärtsgerichteter K<sup>+</sup>-Kanal vom KCNQ4-Typ lokalisiert (Abbildung 9A; Kharkovets et al. 2000; Winter et al. 2003), den wir darüber hinaus auch in IHZ nachweisen konnten (Oliver et al. 2003). Interessanterweise lässt sich KCNQ4 in ÄHZ, im Gegensatz zu Prestin, in Abwesenheit von TH gar nicht nachweisen (Abbildung 9B). Das deutete zum ersten Mal darauf hin, dass TH zwei Ionenkanäle in einer einzigen Zelle (ÄHZ) auf unterschiedliche Weise regulieren kann. Tatsächlich zeigen neueste Studien, dass Prestin und KCNQ4 offenbar über unterschiedliche TH-Rezeptoren kontrolliert werden: TH scheint die Prestin Expression über TR $\alpha$ , TR $\beta$  und RXR zu stimulieren (Weber et al. 2002), während es KCNQ4 über die Aufhebung einer TR $\alpha$ -mediierten Gensuppression kontrolliert

(Winter et al. 2003; siehe hierzu auch Abbildung 4B). Dieses Ergebnis ist für uns überaus spannend, da man noch bis vor kurzem davon ausging, dass TR $\alpha$  für die Innenohrentwicklung ohne Funktion ist (Rüsch et al. 1998, 2001). Der Befund lässt die Haarzelle zu einem interessanten Modellsystem für andere bisher ungelöste Fragen um den TH/TR-Mechanismus werden. So geht man bisher davon aus, dass sich die DNA-Bindungsdomäne für die distinkten TR nicht unterscheiden; das heißt, es ist völlig unklar wie ein einziges Hormon auf zwei zeitgleich exprimierte Gene in einer einzelnen Zelle so unterschiedlich wirken kann.

Weitere Fragen stellen sich: Wenn TH die Expression des KCNQ4 so massiv beeinflusst, welchen Einfluss hat es dann auf z.B. den Ionenkanal Kir 4.1 (Knipper und Zenner 2003), der in nahezu identischer Verteilung in der gegenüberliegenden Membran der Stützzelle (Deiter's Zelle) lokalisiert



**Abb. 10: Fire and Flower in the Cochlea. Expression von Prestin in der Rattencochlea zu Hörfunktionsbeginn an P12. Links, Prestin in rotem Feuer; Mitte, mRNA Expression; Rechts, blühendes Prestin in gelber Tulpenfarbe über grünem Synaptophysin-Stengel.**



siert ist (Abbildung 9B) und dort als einwärtsgerichteter  $K^+$ -Kanal das ausströmende  $K^+$  der ÄHZ abfängt (Knipper und Zenner 2003)? Welchen Einfluss hat TH auf den  $Ca^{2+}$ -kontrollierten  $K^+$ -Kanal SK2, der in ÄHZ, gegenüber den efferenten Synapsen, lokalisiert ist (Abbildung 9C) und dort für eine Acetylcholin-vermittelte efferente Inhibition der ÄHZ Funktion verantwortlich ist (Oliver et al. 2000)? Beeinflusst es möglicherweise auch den in ÄHZ oder der gegenüberliegenden Synapse lokalisierten  $Ca^{2+}$ -aktivierten  $K^+$ -Kanal BK, dessen restriktive Lokalisation innerhalb des von KCNQ4 besetzten basalen Pols der ÄHZ (Abbildung 9D) so prägnant ist? Die Funktion des BK-Ionenkanals für das Hören ist völlig unklar und wird zur Zeit von uns in Mausmutanten untersucht. Wir sind überaus motiviert, das Verständnis von TH-Einflüsse auf Gene des Cortischen Organs weiter zu vertiefen, um schließlich zu ergründen, warum insbesondere die Haarsinneszellen nur in Anwesenheit von TH erblühen (Abbildung 10).

## Literatur

- Bernal, J. und Nunez, J. (1995): Thyroid hormones and brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 133: 390-398.
- Flamant, F. und Samarut, J. (2003): Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knockin mutant mice. *Trends Endocrin.* 14: 85-90.
- Knipper, M., Bandtlow, C., Gestwa, L., Köp-schall, I., Rohbock, K., Wiechers, B., Zenner, H.P. und Zimmermann, U. (1998): Thyroid hormone affects Schwann cell and oligodendrocyte gene expression at the glial transition zone of the VIII<sup>th</sup> nerve prior to cochlea function. *Development* 125: 3709-3718.
- Knipper, M., Gestwa, L., Ten Cate, W.J., Lautermann, J., Brugger, H., Maier, H., Zimmermann, U., Rohbock, K., Köp-schall, I., Wiechers, B. und Zenner, H.P. (1999): Distinct thyroid hormone-dependent expression of *trkB* and *p75<sup>NGF</sup>* in nonneuronal cells during the critical TH-dependent period of the cochlea. *J. Neurobiol.* 38: 338-356.
- Knipper, M., Zinn, C., Praetorius, M., Rohbock, K., Köp-schall, I., Zenner, H.P., Zimmermann, U. und Brugger, H. (2000): Thyroid hormone deficiency before hearing causes irreversible damage to peripheral and central auditory systems. *J. Neurophysiol.* 83: 3101-3112.
- Knipper, M., Richardson, G., Mack, A., Müller, M., Goodyear, R., Limberger, A., Rohbock, K., Köp-schall, I., Zenner, H.P. und Zimmermann, U. (2001): Thyroid hormone-deficient period prior to the onset of hearing is associated with reduced levels of  $\beta$ -tectorin protein in the tectorial membrane. *J. Biol. Chem.* 276: 39046-39052.
- Weber, T., Zimmermann, U., Winter, H., Mack, A., Köp-schall, I., Rohbock, K. und Knipper, M. (2002): Thyroid hormone is a critical determinant for the regulation of the cochlear motor protein prestin. *Proc. Natl. Acad. USA* 99: 2901-2906.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

## Danksagung

Wir möchten uns herzlich bei Frau Iris Köp-schall und Frau Karin Rohbock für die exzellente technische Unterstützung bedanken. Wir danken insbesondere auch Herrn Prof. Hans-Peter Zenner (Ärztlicher Direktor der Universitäts-Hals-Nasen- und Ohrenklinik Tübingen) für die finanzielle, infrastrukturelle und entgegenkommende fachwissenschaftliche Unterstützung und den Mitgliedern des THRC für die stetige Diskussionsbereitschaft. Die AG Knipper bedankt sich für die Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), das BMBF (IZKF) und das Fortüne Programm.

## Kurzbiographien

**Juergen-Theodor Fraenzer:** Studium der Biologie an den Universitäten Bonn, Heidelberg und Galway (Irland). Promotion an der Universität Magdeburg und Postdoc am House Ear Institute in Los Angeles, CA (USA). Seit 2003 Postdoc in der AG Knipper im Hörforschungszentrum Tübingen.

**Ulrike Zimmermann:** Studium der Biologie und Chemie an der Universität Würzburg. Promotion in Biologie in der AG Knipper im Hörforschungszentrum Tübingen. Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Knipper.

**Thomas Weber:** Studium der Biologie an der Universität Hohenheim. Promotion in der AG Knipper im Hörforschungszentrum Tübingen. Seit Oktober 2003 Postdoc am St. Jude Children Research Hospital, University of Tennessee, USA.

**Harald Winter:** Studium der Biologie an der Universität Bonn. Seit 2001 Promotion in der AG Knipper im Hörforschungszentrum Tübingen.

**Lukas Rüttiger:** Studium der Biologie an der Universität Tübingen. Promotion an der Augenklinik der Universität Tübingen. Seit 1999 Postdoc in der AG Knipper im Hörforschungszentrum Tübingen.

**Marlies Knipper:** Studium der Biologie und Promotion an der Universität Osnabrück. Postdoc in der Physiologie, Universität Stuttgart Hohenheim und University of London Ontario (Kanada). Seit 1993 Projektleiterin der AG Molekulare Neurobiologie im Hörforschungszentrum Tübingen. Seit 1996 habilitiert im Fach Molekulare Neurobiologie.

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. Marlies Knipper**  
HNO-Klinik  
Tübingen Hearing Research Center (THRC)  
Molekulare Neurobiologie  
Elfriede-Aulhorn-Str. 5  
D-72076 Tübingen  
Tel.: ++49 (0) 7071 298 8244  
Fax: ++49 (0) 7071 294 950  
e-mail: marlies.knipper@uni-tuebingen.de

## Fehlende Adressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

- Almeida, Dr. O.F.X. (vormals München)  
Dammermann, Dr. Björn (vormals Hamburg)  
Dehn, Doris (vormals Frankfurt/Main)  
Ebert, Prof. Dr. Ulrich (vormals Wuppertal bzw. Ludwigshafen)  
Gall, Charlotte von (vormals Frankfurt)  
Hoffmann, Heike (vormals Bochum)  
Hornberger, Dr. Martin (vormals Tübingen)  
Horstmann, Sonja (vormals München)  
Kalisch, Raffael (vormals München)  
Kirchhof, Dr. Klaus (vormals Heidelberg)  
Kluge, Tilmann (vormals Frankfurt/Main)  
Kuhn, Dr. Susanne Antje (vormals Berlin)  
Kuklinski, Dr. Stephan (vormals Bonn)  
Leschik, Julia (vormals Heidelberg)  
Moeller, Christoph (vormals Magdeburg)  
Pernberg, Dr. Joachim (vormals Bochum)  
Riess, Prof. Dr. med. Olaf (vormals Tübingen)  
Rink, Elke (vormals Bremen)  
Schwarz, Stephan (vormals Bonn)  
Vogel, Patric (vormals Ahrensböck)  
Weiss, Dr. Stefan (vormals Heidelberg)  
Werner, Sabine (vormals Bonn)

Für Hinweise sind wir dankbar.

# Wie funktioniert Riechen?

Andreas Keller

## Zusammenfassung

Die Klonierung der ersten Duftrezeptoren Anfang der 90er Jahre und die dadurch ermöglichten Experimente haben immens zum Verständnis der biologischen Grundlagen des Geruchssinns beigetragen. Ein Organismus exprimiert eine große Anzahl verschiedener Duftrezeptoren. Die allgemein akzeptierte Vorstellung ist, dass jede Riechzelle nur einen Duftrezeptor verwendet. Ein bestimmter Geruchseindruck entsteht dadurch, dass ein Duftmolekül an eine Kombination von Duftrezeptoren bindet und dadurch eine duftspezifische Kombination von Riechzellen aktiviert. Es wird vermutet, dass die Interaktion eines Duftmoleküls mit einem Rezeptor von der Form des Moleküls abhängt. In diesem Übersichtsartikel sollen die Ergebnisse psychophysikalischer Experimente und physiologischer Untersuchungen über den Geruchssinn vorgestellt werden. Besonderer Wert wird dabei auf Befunde gelegt, die mit dem aktuellen Modell nicht ohne weiteres zu erklären sind.

## Abstract

How does the sense of smell work?

The cloning of the first olfactory receptor genes in the early 90s and the new experimental designs based on it contributed greatly to the understanding of the biological basis of the sense of smell. An organism expresses many different olfactory receptor genes. The widely accepted idea is that each olfactory sensory neuron uses only one olfactory receptor. A certain odor impression results from the binding of the odor molecule to a combination of olfactory receptors and consequential activation of a set of olfactory sensory neurons. The interaction of a molecule and the receptor is believed to depend on the shape of the odor molecule. In this review article psychophysical experiments and physiological studies concerning the sense of smell are discussed with a special emphasis on findings that can not be easily explained by the current model.

**Key words:** olfaction; odorant receptor; smell; olfactory code

## Einleitung

Düfte faszinieren die Menschen seit jeher und die psychologische Forschung macht immer deutlicher, wie stark unser Verhalten und Befinden unbewusst von Gerüchen beeinflusst wird. Trotzdem ist das Verständnis der biologischen Grundlagen des Riechens weit hinter dem der anderen Sinne zurückgeblieben. Dies liegt zum einen an der Komplexität des Geruchssinns. Unsere Farb- und Geruchswahrnehmung beispielsweise wird durch drei verschiedene Typen von Photorezeptoren vermittelt, während sich im menschlichen Genom etwa 350 verschiedene Gene für Duftrezeptoren finden (Zozulya et al. 2001). Darüber hinaus ist es nicht möglich, Geruchsreize zu quantifizieren (Exkurs: Eine Systematik der Gerüche). Während eine Farbe über die Wellenlänge des Lichts und ein Ton über seine Frequenz definiert sind, unterscheiden sich Duftmoleküle in mehreren, schwer quantifizierbaren Variablen.

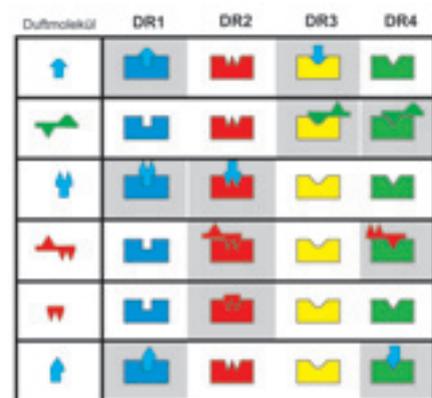
Die Grundlage für neue experimentelle Ansätze, die zu einem besseren Verständnis der biologischen Grundlagen des Geruchssinns führten, wurde 1991 mit der Identifizierung und Klonierung der ersten Duftrezeptoren geschaffen (Buck und Axel 1991). Duftrezeptoren sind membrangebundene Rezeptoren, die in Riechzellen exprimiert werden. Duftrezeptoren interagieren mit verschiedenen Molekülen und signalisieren induziert durch diese Interaktion dem Gehirn die Anwesenheit eines bestimmten Duftmoleküls in der Luft. Es gibt eine große Anzahl verschiedener Duftrezeptoren, die mit verschiedenen Duftmolekülen interagieren. Ein Duftmolekül bindet an eine Kombination von Duftrezeptoren, womit der für das Molekül typische Geruchseindruck entsteht (Abbildung 1).

## Der Geruch eines Moleküls

Beim Rasenmähen wird cis-3-Hexen-1-ol freigesetzt, der Geruch von frisch geschnit-

tenem Gras. Dieser Geruch und andere Düfte, die nach Gras, Blätter oder Grünpflanzen riechen, werden von Parfümeuren als „grün“ bezeichnet. Cis-3-Hexen-1-ol ist ein Alkohol mit sechs C-Atomen, einer Alkoholgruppe an Position 1 und einer Doppelbindung an Position 3. Die Düfte von Hexen-1-olen mit der Doppelbindung an anderer Position sowie die Düfte der entsprechenden Aldehyde unterscheiden sich von dem Gras-Geruch von cis-3-Hexen-1-ol, fallen aber größtenteils auch in die Kategorie „grün“. Die Düfte von Molekülen, die strukturell ähnlich sind, sind ähnlicher als die von strukturell weniger ähnlichen Molekülen (Hatanaka et al. 1992). Interessanterweise haben andere „grün“ riechende Moleküle keine offensichtlichen strukturellen Gemeinsamkeiten (Abbildung 3a). Alkohole und Aldehyde und sogar Moleküle ohne funktionelle Gruppen, gehören dieser Duftkategorie an. Auch in ihrer Größe und Form variieren „grüne“ Duftmoleküle erheblich. Warum riechen sie also ähnlich, wenn der Geruch eines Moleküls durch dessen Form und der dadurch resultierenden Kombination von aktivierten Riechzellen bestimmt wird?

Es gibt viele Beispiele von Molekülen, bei denen Struktur und Geruch ähnlich sind. Ein



**Abb. 1: Der olfaktorische Code**

Ein Duftmolekül wird von einem bestimmten Repertoire an Duftrezeptoren erkannt. Jeder Duftrezeptor interagiert nur mit einem Teil des Moleküls. Verschiedene Rezeptoren interagieren mit verschiedenen Teilen des Duftmoleküls, so genannten Odotopen. Das Aktivierungsmuster der Rezeptoren vermittelt den für das Molekül typischen Geruchseindruck. In dem hier gezeigten Beispiel mit vier verschiedenen Duftrezeptoren könnten demnach 15 verschiedene Duftmoleküle unterschieden werden. Tatsächlich haben manche Arten über 1000 verschiedene Duftrezeptoren und sind somit in der Lage, zumindest theoretisch eine sehr große Zahl von Gerüchen zu unterscheiden (nach Malnic et al. 1999).



## Exkurs I

### Eine Systematik der Gerüche

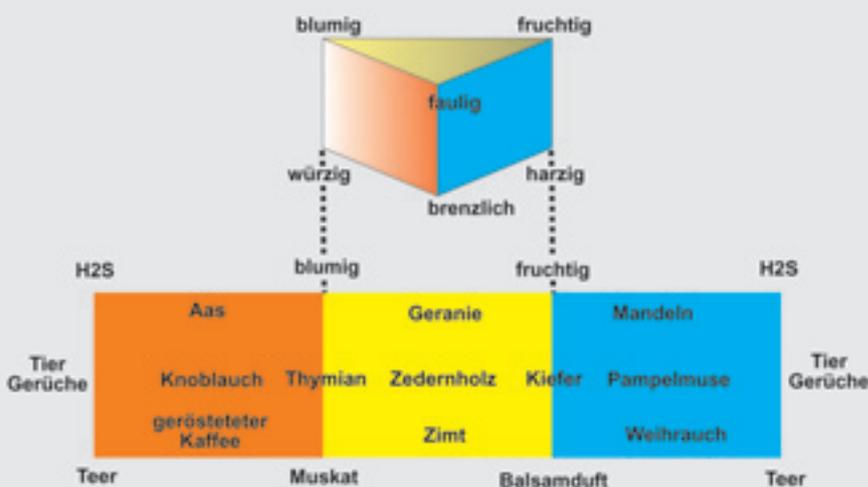
Seit jeher wird versucht, die scheinbar unüberschaubare Vielfalt an Gerüchen einer Systematik zu unterwerfen. Die Klassifizierung von Gerüchen ist eine fundamentale Voraussetzung dafür, den Geruchssinn zu verstehen, oder, nach Alexander Graham Bell (1914): „It is very obvious that we have very many different kinds of smells(...). But until you can measure their likeness and differences you can have no science of odour.“

Bereits Aristoteles (384-322 v.u.Z.) teilte Gerüche in sieben Kategorien ein. Ebenfalls sieben Kategorien schlug Carl von Linné (1707-1778), der schwedische Begründer der modernen Systematik, 1756 vor. Linné teilte die Gerüche in *aromatici* (würzig), *fragrantes* (wohlriechend), *ambrosiaci* (nach Moschus riechend), *alliacei* (nach Knoblauch riechend), *hircini* (nach Ziege riechend), *tetri* (abstoßend) und *nausi* (ekelerregend) ein. 1895 schlug der holländische Physiologe Hendrik Zwaardemaker (1857-1940) eine Klassifizierung in neun Gruppen vor (ätherisch, würzig, wohlriechend, ambrosiac (göttlich süß), alliaceous (nach Knoblauch riechend), faulig, hircine (nach Ziege riechend), empyreumatic (nach Verwesung riechend) und ekelerregend). Hans Henning stellte 1916 in dem Buch „Der Geruch“ die Legitimität der Geruchsklassifizierung Zwaardemakers, die auf subjektiven Geruchseindrücken einer einzelnen Person basierte, in Frage. Stattdessen entwickelte Henning ein Geruchs-Prisma, bei dem die sechs Ecken des Prismas die Düfte faulig, fruchtig, harzig, brenzlich, würzig und blumig repräsentieren (Abbildung 2). Henning postulierte, dass jeder Geruch eine bestimmte Position in diesem dreidimensionalen Raum einnimmt und die Ähnlichkeit

zweier Gerüche durch die Distanz zwischen ihnen repräsentiert wird. Auch Hennings Modell stellte kein akkurates Bild der Realität dar. 1927 entwickelten Crocker and Henderson ein Duft-Klassifizierungssystem, das man käuflich erwerben konnte. Ihr System basierte auf vier Duftdimensionen (wohlriechend, säuerlich, brenzlich, caprylic (nach Ziege riechend)). Ein Duft wurde dadurch klassifiziert, dass ihm in jeder dieser vier psychologischen Dimensionen ein Wert von 1-8 zugeordnet wurde. Auch dieser Ansatz konnte sich nicht durchsetzen.

1962 stellte John Amoore eine Theorie vor, die auf Linus Paulings (1901-1994) Idee, dass die Form und Größe eines Moleküls für dessen Geruch verantwortlich ist, basierte. Diese Idee wiederum leitet sich von Emil Fischers (1852-1919) Postulat ab, nachdem Enzym und Substrat wie Schlüs-

sel und Schloss ineinander passen müssen, um zu interagieren. Nach Amoores System der Primärgerüche resultieren alle wahrgenommenen Gerüche aus einer Kombination von Primärgerüchen. Amoore glaubte, dass es bis zu 31 Primärgerüche gibt, identifizierbare aber nur sieben. Für fünf davon wird der Geruch durch die Form des Moleküls bestimmt: nach Kampfer riechend (kugelig), nach Moschus riechend (scheibenförmig), blumig (rautenförmig), nach Pfefferminz riechend (keilförmig) and ätherisch (stabförmig). Zwei weitere Klassen von Gerüchen, stechend and faulig, würden sich nicht durch ihre Form, sondern durch die elektrische Ladung ihrer Teilchen auszeichnen. Obwohl sich Amoores Idee der Primärgerüche nicht durchsetzen konnte, ist die heute allgemein akzeptierte Theorie, dass der Geruch eines Moleküls durch seine Form bestimmt wird.



**Abb. 2: Hennings Geruchs Prisma**  
 Nach Henning lassen sich alle Düfte in einem dreidimensionalen Raum darstellen, der von einem Prisma begrenzt wird. Die sechs Ecken des Prismas repräsentieren die Düfte faulig, fruchtig, harzig, brenzlich, würzig und blumig. Jeder Geruch nimmt eine bestimmte Position in dem Prisma ein und ähnliche Gerüche liegen nahe beieinander. Hennings Theorie konnte sich nicht durchsetzen.

Standardbeispiel dafür sind Benzaldehyd und Benzene, in denen die Aldehyd-Gruppe durch andere Gruppen ähnlicher Größe ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$  oder  $\text{N}_3$ ) ersetzt wurde. Benzaldehyd und dessen Derivate riechen alle nach bitteren Mandeln. Je ähnlicher die Form eines Moleküls der Form von Benzaldehyd ist, desto ähnlicher ist sein Geruch dem von bitteren Mandeln (Amoore 1971). Allerdings hat auch die, strukturell von Benzaldehyd vollkommen verschiedene, Blausäure (HCN) den charakteristischen Mandelgeruch (Abbildung 3B). Die einzige Gemeinsamkeit zwischen Benzaldehyd und

Blausäure ist, dass beide bei der Hydrolyse von Amygdalin, einem Bestandteil bitterer Mandeln, entstehen. Es wäre interessant zu sehen, ob diese beiden Düfte eine ähnliche Kombination von Riechzellen aktivieren, oder ob die wahrgenommene Ähnlichkeit lediglich auf einer Assoziation der beiden unterschiedlichen Duftmoleküle mit derselben Duftquelle, den Mandeln, beruht.

Eine Vielzahl von Molekülen mit extrem unterschiedlicher Form riechen nach Kampfer (Abbildung 3C). Einige Moleküle mit funktionellen Gruppen, die normalerweise mit unangenehmen Gerüchen verbunden

werden (etwa Stickstoff, Phosphor oder Schwefel), riechen nach Kampfer. Aber auch Hydrokarbone ohne funktionelle Gruppe können nach Kampfer riechen. Der kleinste gemeinsame Nenner, auf den sich die Form der nach Kampfer riechenden Moleküle bringen lässt, ist, dass sie alle eiförmig sind und einen Durchmesser von etwa sieben Angström haben (Amoore 1970).

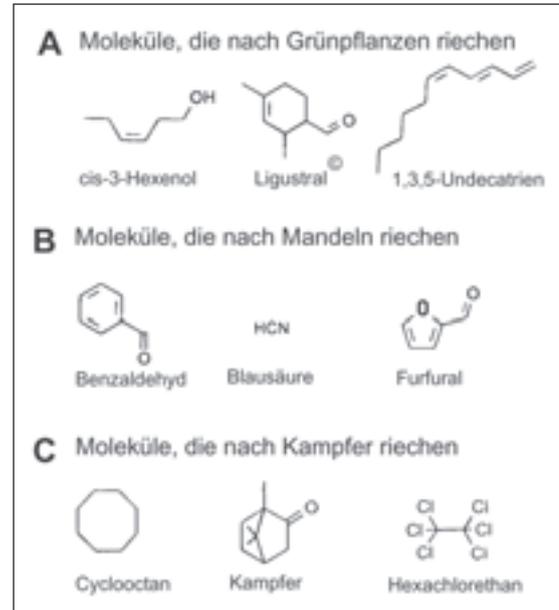
Diese und viele andere unterschiedlich erfolgreichen Versuche, den Geruch von Molekülen durch ihre Form zu erklären, sind ausführlich beschrieben wurden (Ros-

siter 1996). In vielen Fällen kann der Sinesindruck, den ein bestimmtes Duftmolekül hervorruft, nicht aufgrund der Form des Moleküls vorhergesagt werden, weswegen es sogar alternative Theorien gibt, die einen Zusammenhang zwischen der Form und dem Geruch eines Moleküls verneinen. Eine Theorie besagt, dass der Duft eines Moleküls nicht durch seine Form, sondern durch das Schwingungsverhalten der Elektronenbindungen bestimmt wird (Turin 1996). Allerdings gibt es auch für diese Annahme keinen überzeugenden Beweis. Die Ähnlichkeit der Gerüche vieler ähnlich geformter Moleküle spricht dafür, dass die Form eines Moleküls dessen Geruch beeinflusst. Der ähnliche Geruch verschiedenartig geformter Moleküle könnte dadurch zustande kommen, dass auch vollkommen verschiedene Kombinationen von aktivierten Riechzellen den gleichen subjektiven Geruchseindruck hervorrufen können. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn zwei verschiedene Moleküle mit derselben Duftquelle assoziiert werden, wie im Fall der Mandeldüfte Benzaldehyd und Blausäure.

### Der Geruch eines Gemisches

Nur in den seltensten Fällen werden wir den Geruch einer reinen Chemikalie riechen. Viel häufiger besteht ein typischer Geruch aus einem Gemisch verschiedener Komponenten. Rosenöl etwa, das aus Rosenblüten extrahiert und zu Parfüms weiterverarbeitet wird, besteht aus etwa 275 verschiedenen Komponenten (Ohloff 1994). Das Unterscheiden sehr ähnlicher Geruchsgemische ist eine der wichtigsten Aufgaben des Geruchssinnes. Die Gerüche von frischer und schlechter Milch, reifen und faulen Früchten oder verschiedener Weine sind komplexe Geruchsgemische, die sich nur in einer oder wenigen Komponenten unterscheiden. Die Geruchseindrücke der Komponenten eines Gemisches werden vom Gehirn nicht einfach additiv zusammengefügt. Gemische ergeben in vielen Fällen eine völlig neue Geruchsgestalt, die sich dramatisch von der der Komponenten unterscheidet. In extremen Fällen kann das Gemisch zweier Gerüche nahezu geruchlos sein (Nagel 1897). In komplexen Gemischen können höchstens drei bis vier Komponenten identifiziert werden (Laing und Francis 1989). Überraschenderweise werden einzelne Gerüche subjektiv als gleich komplex wie Geruchsgemische wahrgenommen (Jelinek und Köster 1979) und im Gehirn wird durch einzelne Düfte ein ähnlich komple-

**Abb. 3: Strukturformeln von Duftmolekülen**  
Sowohl unter den „grünen“ Düften, die nach Grünpflanzen riechen (A), als auch unter den Molekülen, die nach Mandeln (B) oder Kampfer (C) riechen, gibt es Moleküle mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen, unterschiedlicher Größe und Form.



xes Muster von Neuronen angeregt, wie durch natürlich vorkommende Duftgemische (z.B. in Honigbienen (*Apis mellifera*): Galizia et al. 1999; Abbildung 5). All diese Beobachtungen deuten drauf hin, dass komplexe Duftgemische vom Gehirn als eine einzelne Geruchsgestalt, deren Geruch sich nicht direkt aus den Komponenten ableiten lässt, wahrgenommen werden. Die subjektive Bewertung von Geruchsgemischen als eine neue Geruchsgestalt kann durch zentralnervöse Prozesse beeinflusst werden. Warum Gemische kein komplexeres Muster von Neuronen anregen als einzelne Düfte kann jedoch nur durch Konkurrenz zwischen den verschiedenen Duftmolekülen eines Gemisches oder dadurch, dass aktive Neurone benachbarte Neurone inhibieren, erklärt werden. Der letztgenannte Mechanismus spielt nicht nur bei Duftgemischen, sondern auch bei der Verarbeitung einzelner Düfte eine Rolle (Wilson und Leon 1987).

### Die Anatomie des Geruchssinns

Die Riechzellen im Riechepithel von Wirbeltieren (zwei Millionen in Mäusen) oder auf den Antennen und Maxillarpalpen von Insekten (1400 in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*) werden von Duftmolekülen in der Luft aktiviert. Um durch ein Duftmolekül aktiviert zu werden, muss der Duftrezeptor in der Membran der Riechzelle mit dem Duftmolekül interagieren. Menschen haben etwa 350 verschiedene Duftrezeptoren, die mit unterschiedlichen Molekülen interagieren (Zozulya et al. 2001), Mäuse und der Nematode *Caenorhabditis*

*elegans* haben über 1000 verschiedene Duftrezeptoren, die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* nur etwa 60. Es wird allgemein angenommen, dass jede Riechzelle nur einen bestimmten Rezeptor zum Erkennen von Duftmolekülen verwendet (aber siehe Exkurs: „Eine Riechzelle – ein Duftrezeptor – ein Glomerulus?“). Unterschiedliche Düfte aktivieren unterschiedliche Kombinationen von Duftrezeptoren. Das daraus resultierende Aktivitätsmuster gibt Aufschluss über die Identität des Moleküls (Abbildung 1). Die Riechzellen, die den gleichen Rezeptor zur Dufterkennung verwenden, sind über das Riechepithel der Nasenschleimhaut (bei Insekten über die Antenne und in manchen Fällen über die Maxillarpalpen) verteilt. Die Axone der Riechzellen eines Typs konvergieren in der Regel alle in einer kugelförmigen Struktur, einem Glomerulus (Abbildung 4, aber siehe Exkurs: „Eine Riechzelle – ein Duftrezeptor – ein Glomerulus?“). Riechzellen bilden in den Glomeruli erregende Synapsen mit Ausgangsneuronen. Bei Wirbeltieren sind die Glomeruli im Riechkolben lokalisiert, bei Insekten im so genannten Antennallobus. Ein Duftmolekül interagiert mit verschiedenen Rezeptoren und aktiviert dadurch ein bestimmtes Muster an Glomeruli (Abbildung 5). Informationsaustausch zwischen den Glomeruli findet über lokale Neurone statt (Wirbeltiere: periglomeruläre Zellen und Körnerzellen; Insekten: lokale Interneurone). Aktive Glomeruli inhibieren das Signal in benachbarten Glomeruli, wodurch das Signal eines bestimmten Duftes verschärft wird. Es wurde vielfach gezeigt, dass die Aktivitätsmuster, die von Duftmolekülen



## Exkurs II

### Eine Riechzelle – ein Duftrezeptor – ein Glomerulus?

Das hier vorgestellte Modell des Riechsinn geht davon aus, dass jede Riechzelle nur einen Duftrezeptor zur Dufterkennung verwendet und dass die Axone eines Typs von Riechzellen in einem einzigen Glomerulus konvergieren. In den letzten Jahren hat es sich gezeigt, dass diese vereinfachende Vorstellung nicht immer richtig ist. Zuerst zeigten Vosshall et al. (2000), dass in *Drosophila* ein Duftrezeptor, Or83b, in der Mehrzahl der Riechzellen exprimiert wird. Diese Or83b-positiven Zellen exprimieren alle zusätzlich noch einen anderen Duftrezeptor, dessen Expression auf wenige Zellen beschränkt ist. Interessanterweise ist Or83b der einzige Duftrezeptor, der zwischen verschiedenen Insektenarten konserviert ist (Hill et al. 2002; Krieger et al. 2002). In einer Motte (*Heliothis virescens*) ist Or83b, wie in *Drosophila*, in der Mehrzahl der Riechzellen exprimiert (Krieger et al. 2002). In zumindest einer Riechzelle in *Drosophila* sind neben Or83b nicht nur einer, sondern zwei weitere Duftrezeptoren exprimiert (Dobritsa et al. 2003).

Auch in Wirbeltieren exprimiert nicht jede Riechzelle nur einen einzigen Duftrezeptor. Die Antworten von Riechzellen auf verschiedene Düfte sind oft am einfachsten mit der Existenz von zwei Duftrezeptoren in einer Riechzelle zu erklären (z.B. im Katzenwels: Kang und Caprio 1995). In Goldfischen wurde dann gezeigt, dass manche Duftrezeptoren, wie Or83b in Insekten, in einer Mehrzahl der Riechzellen exprimiert werden (Specca et al. 1999). Wahrscheinlich überlappen die Expressionsmuster und eine Goldfisch-Riechzelle exprimiert mehrere Duftrezeptoren. Der endgültige Beweis für das Vorhandensein mehrerer Duftrezeptoren in einer Riechzelle in Wirbeltieren gelang im Vomeronasal-Organ von Mäusen. Das Vomeronasal-Organ ist ein Riechorgan, das bei den meisten landlebenden Wirbeltieren eine große Rolle in der Pheromon-Kommunikation zwischen Individuen einer Art spielt. In den Riechzellen des Vomeronasal-Organ werden bei Mäusen zwei Duftrezeptoren exprimiert (Martini et al. 2001). Obwohl die Vielzahl dieser Befunde dar-

auf hindeutet, dass ein Rezeptor pro Zelle eher die Ausnahme als die Regel ist, gibt es noch keine Studie über die Funktion der zusätzlichen Rezeptoren in einer Riechzelle. Es könnte sein, dass mehrere Rezeptoren direkt mit den Duftmolekülen interagieren. Alternativ könnte nur ein Rezeptor mit den Duftmolekülen interagieren, der oder die weiteren Rezeptoren aber an anderen Prozessen beteiligt sein. Denkbar wäre beispielsweise, dass der zweite Rezeptor an der Faltung und dem Transport des Rezeptors beteiligt ist oder, dass er zur Übermittlung des Signals notwendig ist.

In *Drosophila* konvergieren im Normalfall die Axone der Riechzellen, die gleiche Duftrezeptoren exprimieren, in einem Glomerulus im Antennallobus. Eine Ausnahme sind die Or23a-exprimierenden Riechzellen, die ihre Axone nicht in einen, sondern in zwei verschiedene Glomeruli senden (Vosshall et al. 2000). In einigen Individuen projizieren einige wenige Axone der verschiedensten Riechzellen-Typen sogar in mehr als zwei Glomeruli (Bhalerao et al. 2003).

In Mäusen projiziert ein Typ von Riechzellen in der Regel sowohl in den lateralen, als auch in den medialen Teil des Riechkolbens. Dort innervieren die Zellen normalerweise drei bis vier Glomeruli. Im Vomeronasal-Organ dagegen projizieren die Axone eines Typs von Riechzellen zu bis zu 30 Glomeruli (Belluscio et al. 1999; Rodrigues et al. 1999). Interessanterweise projizieren die Ausgangsneuronen des Riechkolbens ihre Dendriten zu mehreren Glomeruli, die alle vom gleichen Typ von Riechzellen innerviert werden (Del Punta et al. 2002). Ob man im Vomeronasal-Organ von Mäusen auch Glomeruli findet, in die verschiedene Typen von Riechzellen konvergieren, ist umstritten (Belluscio et al. 1999; Del Punta et al. 2002).

Einige grundlegende Annahmen des Modells in Abbildung 4 sind also zumindest nicht universell gültig. Bei einer immer größer werdenden Zahl von Riechzellen wird beschrieben, dass sie mehr als einen Rezeptor exprimiert und Riechzellen, die dieselben Rezeptoren exprimieren, können zu verschiedenen Glomeruli projizieren. Die Idee „Eine Riechzelle – ein Duftrezeptor – ein Glomerulus“ ist wohl prinzipiell richtig, aber es gibt eine Reihe von Ausnahmen, deren Bedeutung für die Verarbeitung von Duftinformation noch unklar ist.

mit ähnlicher Form hervorgerufen werden, sich nur wenig unterscheiden (z.B. in Honigbienen: Sachse et al. 1999). Die Ausgangsneurone (Wirbeltiere: Pinsel- und Mitral-Zellen; Insekten: Projektionsneurone) lesen die Information aus den Glomeruli aus und leiten sie an höhere Gehirnzentren weiter (Wirbeltiere: olfaktorischer Kortex; Insekten: Pilzkörper und Protocerebrum).

Die lokalen Interneurone, die benachbarte Glomeruli inhibieren können, ermöglichen es darüber hinaus, die Entladungen der Ausgangszellen zu synchronisieren. Diese zeitlichen Aktivitätsmuster sind ebenso wie die räumlichen Muster Duft-spezifisch (Laurent 1996). Die Information über die Identität eines Duftes könnte dem Gehirn also sowohl als räumliches als auch als zeitliches Aktivitätsmuster übermittelt werden. Erst Experimente, die es ermöglichen, das zeitliche Muster zu zerstören, das räumliche aber zu erhalten, könnten die Rolle der beiden Muster aufklären.

### Düfte und Duftrezeptoren

Eine offensichtlich grundlegende Frage für das Verständnis des Geruchssinns ist, welche Duftmoleküle mit einem bestimmten Rezeptor interagieren. Da letztendlich der Duft eines Moleküls durch dessen Interaktionen mit Duftrezeptoren bestimmt wird, ist diese Frage eng mit der oben diskutierten Frage, was den Geruch eines Moleküls ausmacht, verbunden.

Es gibt verschiedene Ansätze, Duftmoleküle, die mit einem Rezeptor interagieren, zu identifizieren. Ein Duftrezeptor kann in einem heterologen System funktionell exprimiert werden (z.B. Krautwurst et al. 1998; Wetzel et al. 2001). Dafür wird beispielsweise ein Duftrezeptor artifiziell in einer Frosch-Eizelle exprimiert. Der Rezeptor wird in die Membran der Eizelle integriert und kann durch Interaktion mit einem Duftmolekül aktiviert werden. Die Aktivierung des Duftrezeptors resultiert in einem Stromfluss, der gemessen werden kann. Durch Applikation verschiedener Duftmoleküle werden diejenigen identifiziert, die den untersuchten Rezeptor aktivieren. Natürlich können die Bindungseigenschaften eines Duftrezeptors auch in einer intakten Riechzelle physiologisch untersucht werden. Eine weitere Möglichkeit ist es, die Antworten auf verschiedene Düfte in den Ausgangsneuronen der Glomeruli zu messen. Die Duft-induzierte neuronale Aktivität kann sowohl elektrophysiologisch als auch durch bildgebende Verfahren gemessen werden. Als besonders vielversprechend

**Abb. 4: Anatomie des Geruchssinns**

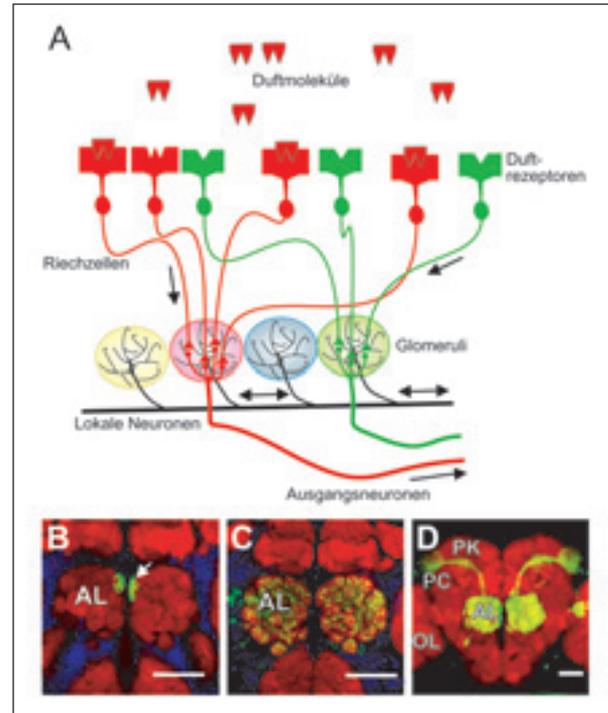
(A) Duftmoleküle werden von einer bestimmten Gruppe von Duftrezeptoren in der Membran der Riechzellen gebunden. Riechzellen, die den gleichen Duftrezeptor exprimieren und daher die gleiche Bindungsspezifität haben, projizieren in einen Glomerulus. Lokale Neurone verbinden die Glomeruli und ermöglichen einen lateralen Informationsaustausch. Ausgangsneurone leiten die Duftinformation von den Glomeruli weiter in höhere Gehirnregionen. Dieses Schema zeigt das grundlegende Prinzip, wie Geruchsinformation sowohl in Wirbeltieren, als auch in Insekten, verarbeitet wird.

(B) Die zwei Antennalloben von *Drosophila* sind in einer Dreifachfärbung gezeigt. Alle Neurone, einschliesslich der Antennalloben (AL) sind rot gefärbt. Riechzellen, die den Duftrezeptor Or22a exprimieren, sind grün gefärbt. Die Zellkerne, Axone und Dendriten der Riechzellen liegen in der Antenne und sind hier nicht zu sehen, alle übrigen Zellkerne sind blau gefärbt. Die Innervation der Riechzellen sind in dem entsprechenden Glomerulus (DM2) des Antennallobus zu sehen (Pfeil).

(C) Zwei Antennalloben von *Drosophila* sind gezeigt. Einige lokale Interneurone, die Glomeruli miteinander verbinden, sind grün gefärbt, die anderen Neurone sind wieder in rot dargestellt.

(D) Ein *Drosophila* Gehirn ist gezeigt. Man sieht in rot den Optischen Lobus (OL) und das Zentralgehirn. In grün sind einige Projektionsneurone gefärbt. Projektionsneurone sind Ausgangsneurone, die den Antennallobus mit dem Pilzkörper (PK) und dem Protocerebrum (PC) verbinden. (Balken: 50 µm)

(Abbildungen B, C und D freundlichst zur Verfügung gestellt von Dr. Silke Sachse, New York)



hat sich dabei das Messen der neuronalen Antwort mit Hilfe von transgenen Kalzium-Indikatoren erwiesen. Kalzium-Indikatoren können zellspezifisch exprimiert werden und ermöglichen es, den Anstieg der Kalziumkonzentration in aktiven Neuronen zu visualisieren.

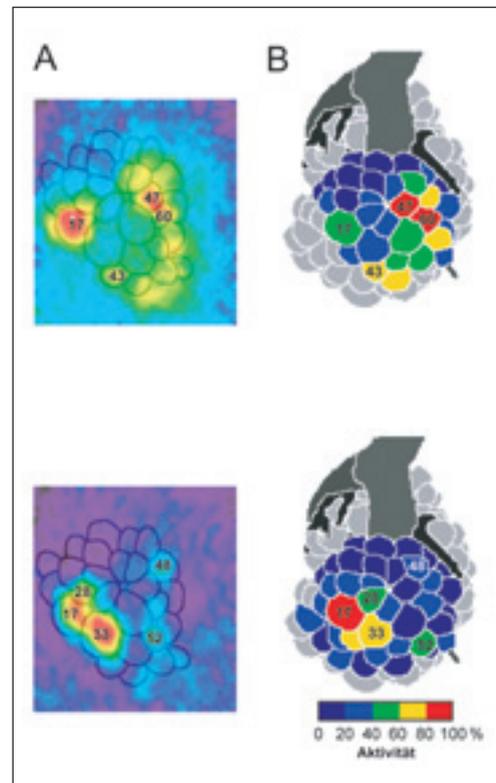
Eine Arbeit, in der die Interaktionen eines Duftrezeptors aus der Ratte mit 90 verschiedenen Duftmolekülen untersucht wurde, zeigte, dass der untersuchte Rezeptor [17] ausschließlich mit Aldehyden interagierte (Araneda et al. 2000). Interessanterweise reagierte der Rezeptor jedoch nicht mit allen getesteten Aldehyden. Citronellal aktivierte den Rezeptor stark, während Citral, ebenfalls ein Aldehyd, den Rezeptor nicht aktivierte. Citronellal und Citral riechen beide nach Limonen und unterscheiden sich in ihrer Struktur lediglich durch eine zusätzlich Doppelbindung im Citral. Auch elektrophysiologische Messungen an Ausgangsneuronen der Glomeruli in Hasen ergaben keine eindeutigen Ergebnisse. Die Gesamtstruktur des Duftmoleküls sowie die Art und Position der funktionellen Gruppe beeinflussten die Interaktion zwischen Rezeptor und Duftmolekül, allerdings konnten auch hier keine eindeutigen Regeln gefunden werden, mit denen sich eine erfolgreiche Interaktion vorhersagen lassen könnte (Imamura et al. 1992; Katoh et al. 1993).

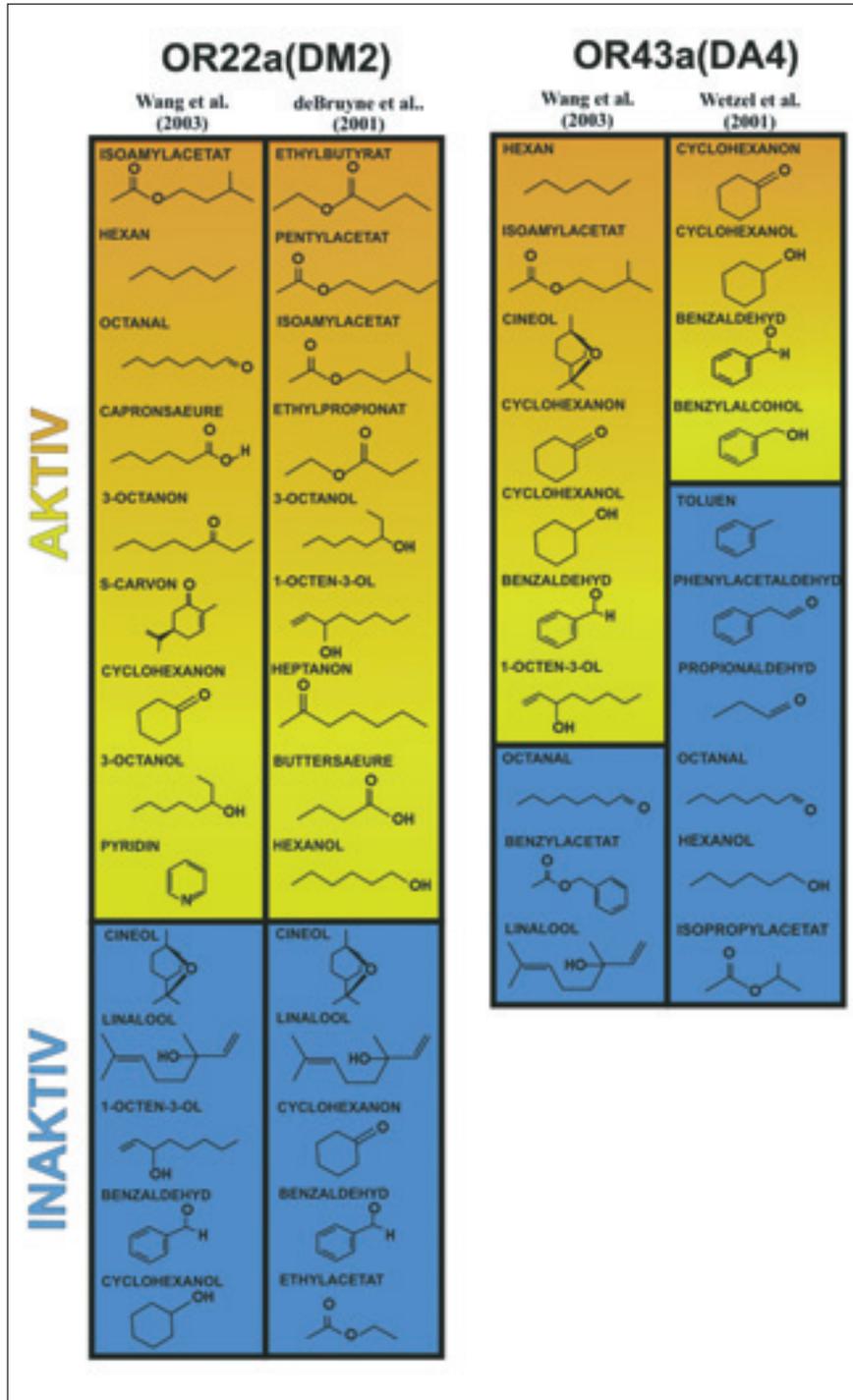
Die Experimente mit Riechzellen aus Wirbeltieren haben den Nachteil, dass der sehr komplexe Geruchssinn der Wirbeltie-

re aus hunderten verschiedener Duftrezeptoren und Riechzellen besteht. Da transgene Wirbeltiere nur mit großem Aufwand herzustellen sind, wäre eine Charakterisierung der Bindungseigenschaften aller Duftrezeptoren eines Wirbeltiers ein sehr um-

fangreiches Unterfangen. Im Gegensatz dazu eignet sich die genetisch einfach zu manipulierende Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* mit nur etwa 60 Duftrezeptoren hervorragend als Modell zur Erforschung des Geruchssinns. Die Organisation

**Abb. 5: Aktivierungsmuster von Nelkenöl, einem natürlich vorkommenden komplexen Gemisch, und Oktanol, einem Alkohol, im Antennallobus der Honigbiene *Apis mellifera*.** Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wurde die Kalziumkonzentration als Indikator für neuronale Aktivität gemessen. In (A) ist ein Beispiel einer Aktivitätsmessung während Nelkenöl (oben) oder Oktanol (unten) Stimulierung gezeigt. Die glomeruläre Struktur des Antennallobus ist darüber projiziert. Die Kalziumkonzentration ist in Falschfarben repräsentiert, d.h. Rot/Gelb stellen eine Erhöhung der Kalziumkonzentration dar, während Blau für eine unveränderte Konzentration steht. In (B) wurden die Kalziumaktivitäten wie die in (A) gezeigte von mehreren Bienen gemittelt und in einem standardisierten Antennallobus dargestellt (Nelkenöl: n=5; Oktanol: n=21). Nelkenöl und Oktanol aktivieren verschiedene Muster von Glomeruli. Nelkenöl aktiviert Glomerulus 47 und 60 am stärksten, während Oktanol Glomerulus 17 sehr stark aktiviert. (Abbildung freundlichst zur Verfügung gestellt von Dr. Silke Sachse, New York)





des Geruchssinns der Fliegen ist detailliert beschrieben (Keller und Vosshall 2003) und der in anderen Insekten und Wirbeltiere sehr ähnlich. Es kann erwartet werden, dass Experimente in *Drosophila* in allgemeingültigen Erkenntnissen resultieren. Die Voraussetzung für eine Identifizierung von Interaktionspartnern der *Drosophila*-Duftrezeptoren war deren Identifizierung und Klonierung, die sich wegen deren geringer Homologie als schwierig erwies und erst 1999 gelang (z.B. Vosshall et al. 1999). Seitdem wurden mit einer Reihe verschiedener Methoden Düfte identifiziert, die mit bestimmten Rezeptoren interagieren (de Bruyne et al. 1999; de Bruyne et al. 2001; Wetzel et al. 2001; Dobritsa et al. 2003; Pelz et al. 2003; Stensmyr et al. 2003; Wang et al. 2003). In Abbildung 6 sind Ergebnisse, die mit Hilfe verschiedener Techniken erzielt wurden, verglichen. Die verglichenen Studien kommen für Düfte, die in beiden Studien verwendet wurden, zu sehr ähnlichen Ergebnissen.

Interessant ist, dass jeder der beiden Rezeptoren in Abbildung 6 von sehr unterschiedlichen Molekülen aktiviert wurde. Or22a interagiert mit Estern, Aldehyden, Ketonen, Aromaten, Säuren und einem Hydrokarbon ohne funktionelle Gruppe. Die Interaktionspartner von Or22a rufen die unterschiedlichsten Geruchseindrücke hervor. Buttersäure riecht nach ranziger Butter, Isoamylazetat nach Banane und s-Carvon nach Kümmel. Darüber hinaus war Ethylbutyrat der beste Interaktionspartner für Or22a, während das strukturell sehr ähnliche Ethylazetat überhaupt nicht interagiert (Abbildung 6). Beide Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Or22a mit vielen strukturell verschiedenen Düften interagiert. 60% beziehungsweise 30% der getesteten Düfte aktivierten Or22a. In einer dritten Studie, in der 93 Düfte getestet wurden, induzierten ebenfalls 30% der Düfte eine Antwort (Pelz et al. 2003). Or22a ist kein Sonderfall, andere Rezeptoren sind sogar noch unspezifischer (de Bruyne et al. 2001; Wang et al. 2003). Interessanterweise wurden aber auch Rezeptoren gefunden, die unter den gleichen experimentellen Bedingungen nur auf einen einzelnen oder auf keinen der getesteten Düfte reagierten. Auch in einer Studie, in der nur ökologisch relevante Düfte von überreifen oder faulen Früchten getestet wurden, zeigten mehr als ein Drittel der getesteten Riechzellen auf keine der 23 Düfte eine Reaktion (Stensmyr et al. 2003). Es scheint, als reagierten nicht alle Riechzellen auf ein ähnlich breites Spektrum von Düften. Vielmehr gibt es spezialisierte Riechzellen, deren Interak-

**Abb. 6: Duftrezeptoren und Duftmoleküle**  
Die Moleküle, die mit dem *Drosophila*-Duftrezeptor Or22a beziehungsweise Or43a interagieren, wurden auf jeweils zwei verschiedene Arten bestimmt. Die Axone Or22a exprimierender Riechzellen konvergieren im Glomerulus DM2, die Axone Or43a exprimierender Riechzellen in DA4. Wang et al. (2003) bestimmte mit Hilfe bildgebender Verfahren aus 16 Düften diejenigen, die mit Or22a und Or43a interagierten. De Bruyne et al. (2001) bestimmte durch extrazelluläre Ableitungen die Reaktion von Riechzellen auf 47 Düfte. Wetzel et al. (2001) testete 13 Düfte auf ihre Interaktion mit dem Rezeptor in einem heterologen System. Hier ist nur eine Auswahl der Düfte gezeigt. Alle Düfte, die in beiden der verglichenen Studien verwendet wurden, sind gezeigt. Die aktiven Düfte sind nach der Stärke der Aktivierung geordnet.

tionspartner noch nicht identifiziert werden konnten. Eine andere Klasse von Riechzellen dagegen reagiert relativ unspezifisch auf viele strukturell unterschiedliche Düfte.

### Die drei grundlegenden Fragen

Welche Eigenschaften eines Duftmoleküls sind für die Interaktion mit einem Rezeptor entscheidend? Mit der Identifizierung und Klonierung der Drosophila-Duftrezeptoren wurde ein Modellsystem mit einem überschaubar komplexen Geruchssinn experimentell zugänglich gemacht. Die Kombination von bildgebenden Verfahren zur Visualisierung neuronaler Aktivität und transgener Methoden wird sicher in naher Zukunft dazu beitragen, Interaktionspartner für die meisten Drosophila-Duftrezeptoren zu identifizieren. Die Analyse dieser Daten wird hoffentlich Klarheit darüber schaffen, welche Eigenschaften der Duftmoleküle für die Interaktion mit einem Rezeptor ausschlaggebend sind.

Welche Eigenschaften eines Duftmoleküls sind für den subjektiven Geruchseindruck entscheidend? Solange der Unterschied zwischen zwei Gerüchen nicht physikalisch bestimmt oder errechnet werden kann, sind psychophysikalische Experimente die einzige Möglichkeit, diese Frage zu beantworten. Neue Theorien, deren Vorhersagen getestet werden können, sind dringend notwendig, um endlich soweit zu kommen, dass der Geruch eines Moleküls zuverlässig vorhergesagt werden kann.

Worin besteht der Zusammenhang zwischen der Interaktion des Duftmoleküls mit den Duftrezeptoren und dem letztendlich daraus resultierenden Geruchseindruck? Dieser Zusammenhang könnte durch eine Kombination von Aktivitätsmessung in Riechzellen in einem Modellorganismus und psychophysikalischer Experimente untersucht werden. Dafür müsste man aber davon ausgehen, dass z.B. Benzaldehyd und Blausäure, die für uns beide nach bitteren Mandeln riechen, auch für eine Fliege ähnlich riechen. Will man diese Annahme nicht machen, muss man Verhaltensexperimente (Verhalten wird vom Geruchseindruck gesteuert, nicht von dem Aktivitätsmuster der Rezeptorneurone) in einem Modellorganismus mit der Aktivitätsmessung in Rezeptorneuronen kombinieren.

### Literatur

Araneda, R.C., Kini, A.D. und Firestein, S. (2000): The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat. Neurosci.* 3: 1248-1255.

- Buck, L. und Axel, R. (1991): A novel multigene family may encode odorant receptors a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-188.
- Ohloff, G. (1994): *Scent and Fragrances: The Fascination of Odors and their Chemical Perspectives*. Berlin: Springer-Verlag; 154-158.
- Rossiter, K.J. (1996): Structure-Odor relationships. *Chem. Rev.* 96: 3201-3240.
- Wang, J.W., Wong, A.M., Flores, J., Vossahl, L.B., Axel, R. und Shigeo, J.F. (2003): Two-photon calcium imaging reveals an odor-evoked map of activity in the fly brain. *Cell* 12: 271-282.

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

### Danksagung

Mein Dank gilt Silke Sachse und Leslie Vossahl für die Unterstützung. Die Forschungsarbeiten des Autors werden gegenwärtig vom NIH (5R01DC005036-03) und der Marco S. Stoffel Fellowship in Mind, Brain and Behavior gefördert.

### Kurzbiographie

**Andreas Keller**, geboren 1972 in Nürnberg, studierte an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen Biologie. Promotion 2002 am Lehrstuhl für Genetik und Neurobiologie der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg in der Arbeitsgruppe von Professor Heisenberg. Seit 2002 im Laboratory of Neurogenetics and Behavior der Rockefeller University in New York (USA) in der Arbeitsgruppe von Professor Vossahl.

### Korrespondenzadresse

**Dr. Andreas Keller**  
Rockefeller University  
Box 63  
1230 York Avenue  
NY, NY 10021  
United States of America  
Tel.: 001-212-327-7269  
Fax: 001-212-327-7238  
e-mail: [kellera@mail.rockefeller.edu](mailto:kellera@mail.rockefeller.edu)

## Wie entscheiden wir ?



## Antworten vom Erfolgsautor Manfred Spitzer!



NEU

Manfred Spitzer  
**Selbstbestimmen**

Manfred Spitzers neuestes Buch *Selbstbestimmen* handelt von der Frage: Wie entscheiden wir uns? Was treibt uns beim Handeln an? Kurz: Wie bestimmen wir, was wir tun und vor allem: Was sollen wir tun?

Nur wenn wir verstehen, warum wir was ohnehin dauernd tun und welche Fehler wir dabei machen, im Denken und im Handeln, haben wir eine Chance, die Frage danach, was wir tun sollen, sinnvoll und besser als bisher zu beantworten.

ca. 400 S., HC; € 29,95, ISBN 3-8274-1489-X  
Ersch.-Termin: Ende Nov.2003 -bitte jetzt vormerken lassen!

Bereits über 25.000 verkaufte Exemplare!



Manfred Spitzer  
**Lernen**

Lernen ist die natürliche und nicht zu bremsende Lieblingsbeschäftigung unseres Gehirns. Wie unsere „Lernmaschine im Kopf“ arbeitet und wie wir sie mit Lernerfolg – und auch Vergnügen – arbeiten lassen können, das vermittelt dieses spannende Buch.

2002, 500 S., 93 Abb., geb.; € 29,95, ISBN 3-8274-1396-6

**Spektrum**  
AKADEMISCHER VERLAG

Bestellen können Sie

■ telefonisch 07071/935369

■ per Fax 07071/935393

■ per Mail: [shop@spektrum-verlag.de](mailto:shop@spektrum-verlag.de)



## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Prof. Dr. Michael Koch,  
Universität Bremen, Institut für Hirnforschung, 28334 Bremen.

# Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval

Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., Pape, H.C.  
Institut für Physiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Leipziger Straße 44,  
D-39120 Magdeburg

erschienen in *Science*. 2003 August 8; 301(5634):846-50.

Die neurophysiologischen Grundlagen von konditionierter Furcht bei Säugern gehören zu den absoluten „Hot-Topics“ der Lern- und Gedächtnisforschung, vor allem weil Angst- und Furchtstörungen beim Menschen schwere Beeinträchtigungen der Lebensqualität mit sich bringen und moderne Ansätze der Pharmako- und Psychotherapie auf den physiologischen Mechanismen der Furchtkonditionierung aufbauen.

Seidenbecher, Laxmi, Stork und Pape vom Institut für Physiologie der Universität Magdeburg stellen in *Science* 301: 846-850 (2003) ihre neuesten tierexperimentellen Befunde zu den neurophysiologischen Grundlagen von Furcht vor. Durch die Kombination von elektrophysiologischen Ableitungen an wachen, freibeweglichen Mäusen

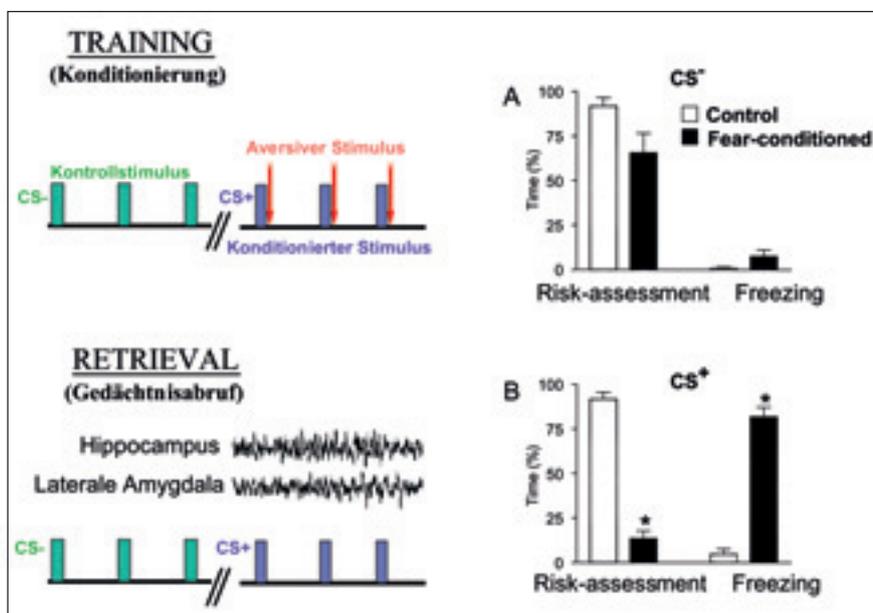
und einem klassischen Furchtkonditionierungsparadigma zeigten Seidenbecher et al., dass die Synchronisation der Theta-Aktivität in einem Netzwerk aus Amygdala und Hippokampus mit dem Abruf des Furchtgedächtnisses und der entsprechenden Aktivierung von Defensiv-Verhalten assoziiert ist.

Zunächst wurden die Versuchstiere einem klassischen (oder Pavlovschen) Furchtkonditionierungstraining unterzogen, bei dem sie lernten, einen neutralen auditorischen Reiz (Conditioned Stimulus: CS) mit einem aversiven Elektroreiz („Footshock“ - Unconditioned Stimulus: US) zu assoziieren. Dies wird durch die wiederholte, zeitlich überlappende Präsentation des CS und US erreicht. Der CS wird durch dieses Training zu einem konditionierten Furchtreiz (CS<sup>+</sup>), da er für das Tier

ein aversives Ereignis ankündigt. Zur Kontrolle wurden bei einer anderen Versuchsgruppe CS und US in der Trainingsphase zeitlich *nicht-koinzident* präsentiert, so dass das Tier keine Assoziation zwischen den beiden Reizen ausbildet. Als operationales Maß für den Zustand der Furcht wurden zwei defensive Verhaltensweisen mit unterschiedlicher Bedeutung gewählt: zum einen die Furchtstarre („Freezing“ - Nagetiere werden im Zustand der Furcht völlig bewegungslos und werden so für ihre Jäger, wie Katzen oder Eulen, quasi unsichtbar) und zum anderen das sogenannte „Risk-Assessment“-Verhalten, bei dem die Mäuse sich nahezu bewegungslos vorsichtig in ihrer Umgebung über das Ausmaß einer möglichen Gefahr orientieren. Ein emotional neutraler Reiz (CS) diente als weitere Kontrollbedingung für die Experimente. Außerdem wurden weitere Experimentalgruppen untersucht, bei denen nicht konkrete Reize als CS, sondern der Kontext konditionierte Furcht auslösen sollte. Zur Messung der Hirnaktivität wurden den Mäusen Elektroden implantiert, für die extrazelluläre Ableitung von Feldpotentialen in der lateralen Amygdala (LA) und der CA1-Region des dorsalen Hippokampus. Mit diesem experimentellen Setup konnte das Auftreten von Furcht direkt mit der Aktivität im amygdalo-hippokampalen Netzwerk korreliert werden.

Wie erwartet löste die Präsentation des Furchtreizes bei den konditionierten Mäusen sofort und deutlich Furcht aus (gemessen als „Freezing“-Verhalten). Gleichzeitig trat bei Präsentation des CS<sup>+</sup> rhythmische Theta-Aktivität im Frequenzbereich von 4-8 Hz (Theta II) auf, verbunden mit einer Änderung der Theta-Aktivität im Hippokampus von vorwiegend 8-12 Hz (Theta I) zu 4-8 Hz (Theta II). Die Folge war eine zunehmende Synchronisation der elektrischen Aktivität in der Amygdala und im Hippokampus in diesem Frequenzbereich. Die Vergleiche mit den jeweiligen Kontrollgruppen und Kontroll-Testbedingungen ergaben, dass der Effekt des konditionierten Furchtreizes auf Freezing und Theta-Synchronisation spezifisch für konditionierte Tiere und für den CS<sup>+</sup>, bzw. den furchtkonditionierten Kontext war. Außerdem trat die verstärkte Synchronisation zwischen Amygdala und Hippokampus nur während des Freezing-Verhaltens auf. Damit wurde erstmals am wachen Tier ein neurophysiologisches Korrelat für den Abruf des Furchtgedächtnisses nachgewiesen.

Dass sich dies gerade bei der Theta-Aktivität zeigt, ist besonders interessant, da dieses Frequenzband beim Menschen und bei Versuchstieren schon lange im Zusammenhang mit der Enkodierung und dem Abrufen von



Gedächtnisinhalten gesehen wird. Aus den von Seidenbecher et al. vorgelegten Befunden – zusammen mit dem bereits vorhandenen Wissen über die engen reziproken Verbindungen zwischen der Amygdala und dem Hippokampus, aber auch dem Thalamus und Kortex – lassen sich daher weitreichende Interpretationen und Spekulationen ableiten. Zunächst kann man daraus schließen, dass durch die Wahrnehmung des Furchtreizes oder -kontext im konditionierten Tier sehr schnell limbische Netzwerke angesprochen werden, die vermutlich über die Amygdala, eine adaptive situationsgerechte Verhaltensantwort (Freezing, Herzraten- und Blutdruckveränderung, Verstärkung von Abwehrreflexen) auslösen und gleichzeitig vermutlich Prozesse der Gedächtnisbearbeitung im Hippokampus aktivieren. Besonders diese Plastizität des Furchtgedächtnisses ist von größtem therapeutischen Interesse für die Behandlung von Furchtstörungen. Die Möglichkeiten eines gezielten experimentellen Zugriffs auf Defekte im Furchtgedächtnis sind für pharmako- und psychotherapeutische Ansätze vielversprechend. Mit der vorliegenden Arbeit haben die Magdeburger Neurophysiologen einen ganz entscheidenden Beitrag zum Verständnis dessen geleistet, was im Gehirn vorgeht, wenn das Furchtgedächtnis aktiviert wird.

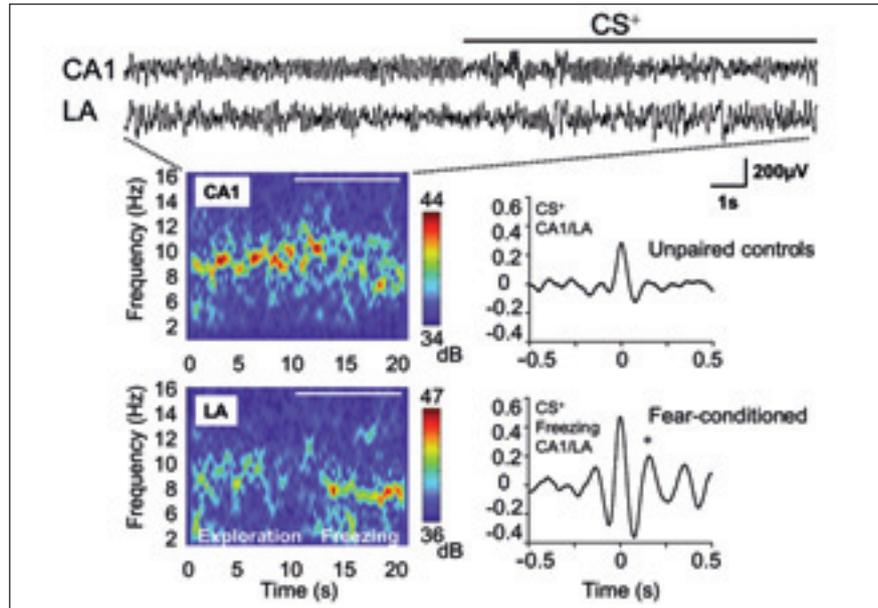
#### Fragen an die Autoren

**Frage: Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?**

**Thomas Seidenbecher:** Seit mehreren Jahren beschäftigen sich viele Labors der Welt mit der Aufklärung von molekularen und zellulären Mechanismen bei emotionalen Lern- und Gedächtnisprozessen. Die Amygdala als ein Schlüsselement des limbischen Systems, spielt dabei eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung emotionalen Verhaltens wie z.B. Furcht und Angst.

Mit ihren Studien an amygdalären Projektionsneuronen und der Beobachtung typischer Aktivitätsmuster dieser Neurone im Theta-Frequenzbereich haben Hans-Christian Pape und Robert Driesang wesentlichen Anteil daran, dass dieses Projekt auch auf systemischer Ebene erfolgreich weitergeführt werden konnte.

Neben der Anwendung der Pavlovschen Furchtkonditionierung als gut etabliertes Modell für emotionales Lernen wurden extrazellulär elektrische Aktivitäten in der lateralen Amygdala und im Hippokampus freibeweglicher Mäuse abgeleitet und in Beziehung zum konditionierten Furchtverhalten gesetzt. Im



Ergebnis dieser Untersuchung konnten wir so zeigen, dass die Thetafrequenz-Synchronisation als neuronales Korrelat für Furcht angesehen werden kann.

**Oliver Stork:** Die Studie beruht wesentlich auf einer über die Jahre am Institut entwickelten Hypothese zur Bedeutung rhythmischer Oszillationen in der Amygdala. Sie wurde aber auch durch eine Reihe aktueller Befunde anderer Arbeitsgruppen (z.B. Pare und Collins, *J. Neurosci.* 2001) angestoßen. Ein besonderer Reiz lag für mich darin, mit diesem experimentellen Zugang kontrovers diskutierte Probleme der Kommunikation zwischen Amygdala und Hippokampus in vivo untersuchen zu können, z.B. die Frage ob sich die Wechselwirkung dieser Areale bei kontextueller und elementarer Konditionierung prinzipiell unterscheiden. Tatsächlich scheint das nicht der Fall zu sein, sondern unsere Daten deuten vielmehr auf eine parallele Informationsprozessierung in einem verteilten Netz hin. Besonders spannend wird es werden, diese Untersuchungen mit Hilfe von Mausmutanten auch auf molekulare und zelluläre Fragen auszudehnen.

**Hans-Christian Pape:** Bereits in den 90er Jahren hatte ich, noch während meiner Assistentenzeit in Bochum, die Beobachtung im Schnittpräparat der Amygdala in vitro gemacht, dass mehr als 90% der Projektionsneurone rhythmische Muster elektrischer Aktivität generieren, exakt im Frequenzbereich der Theta-Wellen. Das musste einfach von funktioneller Bedeutung im Verhaltenskontext sein. Zusammen mit Robert Driesang haben wir dann zunächst die molekularen und zellulären Mechanismen charakterisiert, die diesen zellulären Aktivitätsmustern zu-

grunde liegen. Parallel dazu hatte Denis Paré in Québec/Kanada Theta-Rhythmen in der Amygdala in vivo gefunden, und wir haben nun deren Bedeutung für das Furchtgedächtnis im System Amygdala/Hippokampus durch die Kombination von Elektrophysiologie und Verhaltensstudien gezielt überprüft.

**Frage: Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?**

**Thomas Seidenbecher:** Obwohl ich mich während meines Biologie-Studiums (1981-1986) zunächst für die Ökologie interessierte, wurde bereits dort das Interesse für die Neurobiologie durch meinen Diplom-Betreuer Detlef Balschun geweckt. Nach zwei Jahren ökologischer Studien am Institut für Landschaftsforschung und Naturschutz Halle wechselte ich in die Neurobiologie des damaligen Instituts für Hirnforschung Magdeburg, wo ich später auch promovierte.

**Oliver Stork:** Im Verlaufe meines Biologiegrundstudiums wurde mir schon früh klar, dass ich molekulare und zelluläre Prozesse komplexer systemphysiologischer Prozesse, insbesondere als Grundlage von Lernen und Gedächtnis, untersuchen wollte.

**Hans-Christian Pape:** Bereits in den Biologiekursen im Gymnasium und später während meines Biologiestudiums haben mich die Hirnbiologie und Fragen der sogenannten höheren Hirnfunktionen (Lernen/Gedächtnis, Aufmerksamkeit/Wachen/Schlafen) fasziniert. Zu jener Zeit konzentrierte sich die Biologie auf Wirbeltier-Modelle, so dass ich meinem Interesse folgend in die Neuromedizin wechselte.

**Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?**



Von links: Hans-Christian Pape, Oliver Stork und (sitzend) Thomas Seidenbecher

**Thomas Seidenbecher:** Täglich die Chance zu haben, Neues zu entdecken, die Neugier und der Reiz des Unbekannten sowie erworbenes Wissen und Erkenntnisse an andere weiterzugeben ist das Schöne in diesem Beruf.

**Oliver Stork:** Wahrscheinlich weil ich nie aufhören wollte zu lernen.

**Hans-Christian Pape:** Ich denke, in kaum einem anderen Beruf kann man seine Ideen (s.o.) mit derart vielen Freiheitsgraden erfolgreich in die Tat umsetzen wie in der Grundlagenforschung.

**Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?**

**Thomas Seidenbecher:** Als junger Mensch haben mich die Reportagen des Meeresbiologen Jacques Cousteau nachhaltig so beeindruckt, dass ich auch „Forscher“ werden wollte. Später, während meiner Diplom- und Promotionszeit haben mir meine Betreuer eine Menge ihrer Erfahrungen mit auf den Weg gegeben, so dass ich durchaus sagen kann, dass mich Detlef Balschun, Juri Brankack und Klaus Reymann geprägt haben.

**Oliver Stork:** Ich glaube, dass jede meiner bisherigen Stationen meine Arbeit mit geprägt hat. Einen besonderen Einfluss auf meine wissenschaftliche und persönliche Entwicklung hat sicherlich meine Diplomanden- und Postdoc-Zeit in Japan gehabt. Nach einer stärker molekularbiologisch geprägten Doktorarbeit in Melitta Schachners Labor hat mir Hans-Christian Pape nun ermöglicht, auch den integrativen Aspekt meiner Arbeit weiter zu entwickeln.

**Hans-Christian Pape:** Vier Momente waren besonders wichtig: die hervorragende Grundausbildung in der Elektrophysiologie durch Professor Hans Machemer in der Zoologie in Bochum, die Schärfung des Bewusst-

seins für neurowissenschaftliche Fragestellungen und experimentelle Lösungsansätze durch Professor Ulf Eysel in der Neurophysiologie in Essen und später in Bochum, sowie die Erfahrung effizienten wissenschaftlichen Arbeitens während meines Aufenthaltes im Labor von David McCormick in Stanford und später in Yale.

**Frage: Welche menschlichen Eigenschaften sind Ihres Erachtens für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere eine wichtige Voraussetzung?**

**Thomas Seidenbecher:** Mit der Liebe zum Beruf, die sicher an erster Stelle stehen sollte, sind Eigenschaften wie Fleiß, Kontinuität, Wissensdurst und Leidenschaft wichtige Voraussetzungen für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere. Als Einzelkämpfer hat man aber auch mit diesen Eigenschaften kaum eine Chance zu bestehen, so dass ein Wissenschaftler auch eine Portion Kommunikationsfähigkeit und Einfühlungsvermögen mitbringen sollte. Routine und Mittelmaß sollten Fremdwörter für einen Wissenschaftler sein.

**Oliver Stork:** Neben einem guten Mix aus Kreativität und analytischem Denken braucht man ein gerütteltes Maß an Hartnäckigkeit. Zugleich sind soziale Kompetenz und gute Kommunikationsfähigkeit wichtig, denn nur durch gute Teamarbeit lässt sich etwas bewegen.

**Hans-Christian Pape:** Motivation, Kreativität und Zielorientierung.

**Frage: Wie schätzen Sie die gegenwärtige Situation an den deutschen Universitäten ein?**

**Thomas Seidenbecher:** Prinzipiell bieten deutsche Universitäten für den wissenschaftlichen Nachwuchs ausgezeichnete Ausbildungs- und Arbeitsbedingungen, auch im in-

ternationalen Vergleich. Die Novelle zum Hochschulrahmengesetz mit einer Befristung der Qualifikationsphase von 12 Jahren lässt allerdings bei vielen jungen Wissenschaftlern die Frage aufkommen, ob das ein richtiger Weg ist, in eine ungewisse Zukunft zu investieren. Für eine Kontinuität wissenschaftlicher Erfolge ist es eher hinderlich. Auch die Einführung von Juniorprofessuren als Qualifikationsweg zur Professur scheint kein adäquates Mittel für junge Wissenschaftler unter den derzeitigen Rahmenbedingungen zu sein.

Aus meinem eigenen Bekanntenkreis könnte ich einige Beispiele erfolgreicher Wissenschaftler aufführen, die der Wissenschaft den Rücken gekehrt haben, weil ihnen die Zukunftsperspektiven zu unsicher geworden sind.

**Oliver Stork:** Wir stehen im harten internationalen Wettbewerb und müssen viel tun, um mit den Entwicklungen in anderen Ländern mitzuhalten und dafür zu sorgen, dass Deutschland ein attraktiver Forschungsstandort bleibt. Es gibt in Deutschland hervorragende Studenten und Nachwuchswissenschaftler; wichtig ist, dass diesen trotz allgemeiner Finanzknappheit des Bundes und der Länder weiterhin Entfaltungsmöglichkeiten geboten werden.

**Hans-Christian Pape:** Erstens: die Situation ist prinzipiell besser als vielfach dargestellt oder vermutet. Die Förderung und die Arbeitsmöglichkeiten des sogenannten wissenschaftlichen Nachwuchses sind gut, auch und gerade im Vergleich mit den USA. Die Universitäten befinden sich im Umbruch, sie bieten innovative neue Studiengänge (z.B. Neurowissenschaften) und strukturierte Promotionsprogramme an. Es existieren zahlreiche spezifische Förderprogramme (z.B. Graduiertenkollegs der DFG, PHD-Programm von DAAD und DFG, Emmy-Noether- und Heisenberg-Programm der DFG), um die uns das Ausland beneidet, und die zum Teil nicht einmal vollständig genutzt werden. In Anbetracht des aktuellen Mangels an wissenschaftlichem Nachwuchs für die biomedizinische Forschung einerseits und der demografischen Entwicklung andererseits sind die Aussichten für eine „Universitätskarriere“ positiver als vielfach eingeschätzt. Aber, zweitens: die starren Vorgaben durch Hochschulgesetze und Tarifverträge, in Verbindung mit pauschalen Sparmaßnahmen im Personal- und Sachmittelbereich für die Universitäten sowie einer schwerfälligen universitären Administration, erschweren und verhindern zunehmend eine effiziente Umsetzung der wissenschaftlichen Arbeit und eine weitere Strukturreform an den Universitäten. Vor allem aber sind sie wenig geeignet, dem wissenschaftlichen

Nachwuchs die verlässliche Perspektive zu bieten, die er berechtigterweise erwartet. Hier muss dringend ein Umdenkprozess bei Gesetzgeber und Tarifparteien einsetzen, um die Universitäten in Deutschland auch in Zukunft konkurrenzfähig zu halten und den wissenschaftlichen Nachwuchs nicht noch mehr zu verunsichern!

**Frage: Was raten Sie begabten Studenten, die sich für eine wissenschaftliche Laufbahn interessieren?**

**Thomas Seidenbecher:** Jeder Student sollte bereits während seiner Studienzeits das breite Angebot verschiedenster Fachvorträge und Symposien nutzen, um sein Interessengebiet für die Zukunft abzustecken. Außerdem bietet die Teilnahme an mehrtägigen Spezialpraktika in unterschiedlichen Labors eine hervorragende Gelegenheit, das „Alltagsgeschäft“ von Wissenschaftlern direkt mitzuerleben.

**Oliver Stork:** Das zu tun, was sie am meisten interessiert und sich niemals von ihren Zielen abbringen zu lassen, denn gute Forschungsarbeit kann man meiner Meinung nach nur leisten, wenn man von dieser Arbeit fasziniert ist. Außerdem ist es wichtig, Erfah-

rungen in verschiedenen Forschungseinrichtungen, auch im Ausland, zu sammeln.

**Hans-Christian Pape:** Folgen Sie Ihrer Motivation, schauen Sie nicht so sehr auf spezifische Karrieremöglichkeiten, und suchen Sie sich gute Lehrer.

**Frage: Wie würden Sie die Sonnen- und Schattenseiten Ihres Wissenschaftlerlebens beschreiben?**

**Thomas Seidenbecher:** Die Sonnenseite meines Wissenschaftlerlebens ist, sich täglich bewusst zu werden, dass man aktiv dazu beitragen darf, unser Gehirn und seine Mechanismen besser verstehen zu können.

Wenn es eine Schattenseite gibt, dann ist es die ungewisse Zukunft, die sich für viele aus Mangel an Festanstellungen, der starren tarif-politischen Gesetzgebung mit zeitlicher Befristung im öffentlichen Dienst sowie aus der Unmöglichkeit, seine eigene Stelle einzulernen, ergibt.

**Oliver Stork:** Mich mit dem beschäftigen zu können, was mich interessiert, empfinde ich als ein großes Glück. Dazu gehört auch die Möglichkeit zur Begegnung und Diskussion mit den unterschiedlichsten Menschen.

Zu den Schattenseiten einer Wissenschaftlerkarriere zähle ich wie viele andere auch die lange Phase beruflicher Unsicherheit.

**Hans-Christian Pape:** Die Sonnenstrahlen beleuchten das bislang Unbekannte, sie werfen Schatten in der täglichen Arbeit der (universitären) Selbstverwaltung.

**Frage: Womit beschäftigen Sie sich, wenn Sie nicht forschen oder lehren?**

**Thomas Seidenbecher:** Ein Großteil meiner eng bemessenen Freizeit gehört meiner Familie, meiner Frau und meinen beiden Kindern. Wenn irgendwie möglich, verbringen wir die Wochenenden in der Natur mit Radfahren und Wandern, aber auch Theater-, Kino- und Museumsbesuche stehen auf der Tagesordnung. Außerdem bin ich für jede Art sportlicher Betätigung zu haben und lese gern amerikanische Gegenwartsliteratur.

**Oliver Stork:** Meine Freizeit verbringe ich vor allem mit meiner Familie. Wenn ich die Zeit dafür finde, betreibe ich Outdoorsport (Tauchen, Surfen, Wandern) und beschäftige mich mit japanischer Kultur und Philosophie.

**Hans-Christian Pape:** Ehefrau, Kinder, Eisenbahn (in dieser Reihenfolge!).

## HEIMKEHRER BÖRSE

**Christian Essrich, San Francisco, USA**

### Ausbildung

- Gladstone Institute of Neurological Disease, University of California
- Postdoktorand (Prof. Dr. L. Mucke), San Francisco, USA
- Genexpressionsanalyse von Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit, seit 1999 Pharmakologisches Institut, ETH und Universität Zürich, Schweiz
- Promotion (Prof. Dr. H. Möhler) Mechanismen der synaptischen Verankerung von GABA<sub>A</sub> Rezeptoren, 1995-1999 Universität Freiburg und Ciba-Geigy AG Basel, Freiburg, Deutschland und Basel, Schweiz
- Diplom (Biologie) – Etablierung eines TGF-Nachweisverfahrens mittels Luziferase-Reporterassay, 1995

### Gegenwärtige Forschung

(Gladstone Institute of Neurological Disease, UCSF)

Microarray und quantitative 'real-time' RT-PCR (qPCR) Technologien etabliert. Microarray Analyse von Hippocampi transgener Mausmodelle für die Alzheimer-Erkrankung



(AK). Mehr als 12 Gene mit veränderter Expression mittels qPCR bestätigt. Dadurch Identifizierung eines Defizits in zentralem Signal-Transduktionsweg (MAPK/ERK). Nachfolgestudien auf

Protein- und mRNA-Ebene zeigten einen Schwerpunkt des Effekts im *Gyrus dentatus*. Manuskript in Vorbereitung.

### Forschungsinteresse

#### Der MAPK/ERK Signalweg in neurodegenerativen Erkrankungen

Der MAPK/ERK Signalweg ist wesentlich an synaptischer Plastizität und Lern- und Erinnerungsvorgängen beteiligt. Seine Aktivität ist in Patienten und Mausmodellen der AK verändert, aber die zugrunde liegenden Mechanismen sind unklar. Diese Veränderung könnte eine Ursache für synaptische Defizite und neuronale Apoptose in der AK und anderen neurodegenerativen Erkrankun-

gen sein. Die Interaktion des Amyloid-Vorläuferproteins und seiner proteolytischen Spaltprodukte mit dem MAPK/ERK Signalweg sollen in Zellkulturen und Mausmodellen der AK mittels hochsensitivem qPCR, Immunhistochemie und elektrophysiologischen Methoden untersucht werden.

### Ausgewählte Publikationen

- Essrich C. et al. (1998): Postsynaptic clustering of major GABA<sub>A</sub> receptor subtypes requires the 2. subunit and gephyrin. *Nature Neuroscience* 1(7): 563-571.
- Crestani F. et al. (1999): Decreased GABA<sub>A</sub> receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nature Neuroscience* 2(9): 833-839.
- Essrich C., Baer K. et al. (1999): Postsynaptic clustering of GABA<sub>A</sub> receptors by the 3. subunit in vivo. Contributed equally. *PNAS* 96(22): 12860-12865.

Verfügbarkeit, Januar 2004

### Kontaktadresse

**Dr. Christian Essrich**

Gladstone Institute of Neurological Disease and University of California at

San Francisco

P.O. Box 419100

San Francisco, CA 94141-9100, USA

e-mail: ccessrich@gladstone.ucsf.edu

Tel.: ++1 (415) 695-3836



# Internet-Portal [www.themen-tv.de](http://www.themen-tv.de): Medizin, Biologie und Neurowissenschaften in Fernsehen und Radio



Hussam Peter Bustami

Die Themen Medizin, Gesundheit und Life-Science nehmen einen großen Stellenwert in der Berichterstattung von Fernsehen und Radio ein. Das Thema Neurowissenschaften findet dabei in der Öffentlichkeit ein besonders großes Interesse. Dies zeigt sich insbesondere an der Vielzahl von Radio- und TV-Sendungen, die sich mit der ganzen Bandbreite neurologischer und neurobiologischer Fragestellungen beschäftigen. So behandeln die Sendungen oft die Funktionsweise des menschlichen Gehirns, aber auch die pathologischen Veränderungen wie z.B. Alzheimer, Parkinson und Epilepsie. Das Angebot an TV- und Radioprogrammen (über 90 im deutschsprachigen Raum) ist unübersichtlich für den Einzelnen. Das Internetservice-Portal Themen-TV ([www.wissenschaft-tv.de](http://www.wissenschaft-tv.de)) hat es sich zum Ziel gesetzt, diese Information einfach und bequem zugänglich zu machen. Von populärwissenschaftlichen Magazinsendungen, wie sie z.B. am

▷ 18. September 2003 ausgestrahlt wurde, **HAUPTSACHE GESUND Die Sprache der Schmerzen: Signal oder Teufelskreis!** mdr Fernsehen, 21.00-21.45 Uhr

über etwas ausführlichere Dokumentationen, wie z.B. am

▷ 21. September 2003 **Bleib bei mir, wenn es dunkel wird Leben mit der Alzheimer-Krankheit** Phoenix, 21.45-22.15 Uhr

bis hin zu Sendungen mit wissenschaftlichem Anspruch, wie beispielweise oft in Radio-Features verwirklicht, z.B. am

▷ 17. September 2003 **Leonardo - Wissenschaft und mehr u.a. zum Thema: Stress und Nerventod - Die neue Sicht der Depression von Volkart Wildermuth** WDR 5 Radio, 21.05-22.00 Uhr

ist für jeden User vom Spezialisten hin zum interessierten Laien etwas dabei.

Oft werden Vertreter aus biowissenschaftlicher und medizinischer Forschung als Studiogäste eingeladen, so in der regelmäßig im



Deutschlandfunk ausgestrahlten Sendung **Journal am Vormittag**, z.B. am:

▷ Dienstag, 04. November 2003 **Sprechstunde Herzrhythmusstörungen** Studiogast: Prof. Thomas Meinerts, UKE-Hamburg, Moderation: Thekla Jahn, Hörertel.: 0800-4464 4464, Hörerfax: 0800-4464 4465. Deutschlandfunk, 10.10-11.30 Uhr

Neurowissenschaftler und andere an medizinischen und biologischen Fragestellungen Interessierte finden über ein datenbankbasiertes Menü nach Sparten und nach Radio und TV aufgeteilt schnell die aktuellen Sendungen. Die Website ist dabei übersichtlich gegliedert in die Sparten Medizin, Pharma, Gesundheitswesen, Alternativmedizin, Biologie.

Die Contents decken einen Vorschauzeitraum von ca. 1-2 Wochen ab und werden regelmäßig aktualisiert; zu den meisten Sendungen sind jeweils weiterführende Informationen, sowie Links zu thematisch korrelierenden Websites abrufbar. Über einen Suchbutton kann der User gezielt die Sendungsinhalte nach Stichwörtern absuchen.

Für Anbieter von Produkten, Contents und Dienstleistungen aus den Bereichen Medien, Pharmaindustrie, Biotechnologie, Medizin, Wissenschaften und Universitäten sind darüber hinaus noch Werbeflächen zu vergeben, um sich über Banner einem einschlägig interessierten Publikum gezielt bekannt zu machen. Die Userschaft setzt sich aus interessierten Endverbrauchern, professionellen Usern aus Universitäten, Kliniken, Organisationen und Pharmaindustrie zusammen, wie sich an den regelmäßigen Besucheranalysen ablesen lässt.

Bei steigender Besucherzahl erreicht Themen-TV eine immer größere Usergemeinde. Mit derzeit 1500-2000 Visits und 5000-10.000 Pageviews monatlich hat das Angebot inzwischen eine für ein Spezialportal im Medizin und Wissenschaftsbereich relevante Userschaft erreicht. Durch renommierte Link-Partner wird eine immer größere

Marktdurchdringung erreicht.

Die Programmvorschauen können auch über die einprägsamen Co-Domains von [www.themen-tv.de](http://www.themen-tv.de) ([www.wissenschaft-tv.de](http://www.wissenschaft-tv.de), [www.biologie-tv.de](http://www.biologie-tv.de), sowie [www.medienfernsehprogramm.de](http://www.medienfernsehprogramm.de) bzw. [www.gesundheitsfernsehprogramm.de](http://www.gesundheitsfernsehprogramm.de)) abgerufen werden.

Das Internetportal Themen-TV wurde im Rahmen einer Existenzgründungsinitiative der Universität Göttingen vom NWG-Mitglied Dr. Hussam Peter Bustami ([hbustam@gwdg.de](mailto:hbustam@gwdg.de), Biomed-Medienagentur NAMIS) initiiert in Zusammenarbeit mit dem Göttinger Redaktionsbüro Radio und Fernsehen. Anfragen interessierter gewerblicher Werbekunden oder Sponsoren nimmt die Pressestelle von Themen-TV gerne entgegen.

## Kontaktadresse

**Team [themen-tv.de](http://www.themen-tv.de)**  
 Presseabteilung, Annika Greschuchna  
 Weender Str. 30, D-37073 Göttingen,  
 Tel.: ++ 49 (0) 551 55121, 0179/817 5790  
 Fax: ++ 49 (0) 551 44871  
 e-mail: [info@themen-tv.de](mailto:info@themen-tv.de)  
<http://www.themen-tv.de>

# Lehrbücher Psychologie

Der Lehrbuchklassiker –  
jetzt in Neuauflage!



**NEU!**

2. Auflage!

E. Bruce Goldstein  
**Wahrnehmungspsychologie**

Die *Wahrnehmungspsychologie* von E. Bruce Goldstein ist ein internationaler Lehrbuchklassiker, der jetzt wissenschaftlich aktualisiert in zweiter deutscher Auflage vorliegt. Die Themenpalette dieses Lehrbuches reicht von den neuronalen Mechanismen der Wahrnehmung über Wahrnehmung von Farben, Objekten und Bewegungen bis hin zu Geruchs- und Geschmackswahrnehmung u. v. m. 2. Aufl. 2003, 650 S., 758 Abb., HC € 49,95, ISBN 3-8274-1083-5

So steuert das Gehirn  
unser Verhalten!



**NEU!**

Monika Pritzel / Matthias Brand /  
Hans J. Markowitsch

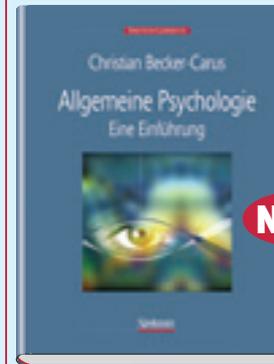
**Gehirn und Verhalten**

Dieses Lehrbuch beschreibt in fünf großen Abschnitten die faszinierenden Prozesse in Körper und Hirn, die unser Verhalten steuern:

- die anatomischen und physiologischen Grundlagen
- die Sinnessysteme und die Motorik
- die Regulationsfunktionen von Gehirn und Körper wie Schlaf und Sexualität zusammen mit Hormon- und Immunsystem
- höhere Funktionen des Bewusstseins wie Gedächtnis und Aufmerksamkeit
- Funktionsstörungen bei neurologischen Erkrankungen, psychischen Störungen oder Sucht

2003, 496 S., 216 Abb., HC  
€ 49,95, ISBN 3-8274-0248-4

Die neue, umfassende  
Darstellung der Allgemeinen  
Psychologie



**NEU!**

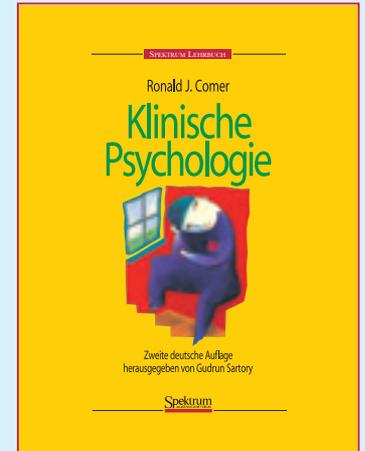
Christian Becker-Carus

**Allgemeine Psychologie**

Eine Einführung

Christian Becker-Carus hat aus seiner langen Lehrerfahrung und aus vielen Jahren Mitarbeit in Prüfungs- und Lehrplankommissionen, ein Lehrbuch geschrieben, das die klassischen Themen der Allgemeinen Psychologie nachhaltig und verständlich darstellt. Mit ca. 400 Illustrationen reichhaltig illustriert, verbindet es die grundlegende Einführung mit einem vertiefenden Überblick über die klassischen Themen der Allgemeinen Psychologie I und II und die wichtigsten modernen Entwicklungen der kognitiven und biologisch-neurowissenschaftlichen Ansätze und Befunde.

2003, ca. 760 S., 400 Abb., HC  
€ 49,95, ISBN 3-8274-0570-X



Spektrum Lehrbuch

Ronald J. Comer

**Klinische Psychologie**



Zweite deutsche Auflage  
Herausgegeben von Gudrun Sartory

Spektrum

Ronald J. Comer

**Klinische Psychologie**

Der Comer ist ein Buch zum Darinherumblättern, Nachschlagen, zum Lernen; es ist ein Buch, das Interesse weckt, neugierig macht, informiert, Spaß bereitet und begeistert - ein Lehrbuch eben, eines der wenigen, die diese Bezeichnung verdienen.

Kay Niebank in *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*

Wenn es die Aufgabe eines Lehrbuches ist, das Interesse der Studierenden für das betreffende Wissensgebiet zu erwecken, wird dieses kompetente Buch seine Aufgabe voll erfüllen.

Prof. Dr. Gudrun Sartory im Vorwort zur ersten deutschen Ausgabe  
2. Aufl. 2001, 656 S., 195 Abb., HC  
€ 49,95, ISBN 3-8274-0592-0

Spektrum Lehrbuch  
John P. J. Pinel  
**Biopsychologie**

Eine Einführung



2. Auflage

Spektrum

John P. J. Pinel

**Biopsychologie**

Dieses Lehrbuch führt Studierende und Dozenten in das gesamte Gebiet der Biopsychologie ein und vermittelt viele Informationen, ohne sich in Einzelheiten zu verlieren. Präzise, an Inhalten orientiert und in einem sprachlich nicht überfrachteten Stil wird Fachwissen anschaulich und interessant vermittelt, wobei die Faszination des Autors an der Biopsychologie auf den Leser übergreift. 2. Aufl. 2001, 610 S., 374 Abb., HC € 49,95, ISBN 3-8274-1082-7

**Bitte kopieren und faxen an: 07071 – 935393**

Ja, ich bestelle gegen Rechnung und habe 14 Tage volles

Rückgaberecht !

		€
<input type="checkbox"/> Gehirn und Verhalten	3-8274-0248-4	49,95
<input type="checkbox"/> Wahrnehmungspsychologie	3-8274-1083-5	49,95
<input type="checkbox"/> Allgemeine Psychologie	3-8274-0570-X	49,95
<input type="checkbox"/> Klinische Psychologie	3-8274-0592-0	49,95
<input type="checkbox"/> Psychologie von A – Z	3-8274-1477-6	19,95
<input type="checkbox"/> Biopsychologie	3-8274-1082-7	49,95

Alle Preise zzgl. Versandkosten (im Inland € 3,50 pro Lieferung).

Buchpreise enthalten 7% MwSt.

**Absender:**

Name / Vorname

Straße

PLZ / Ort

E-Mail-Adresse

Datum / Unterschrift

**NEU!**

**Psychologie von A-Z**

Psychologie - was ist das? Im Alltag kann jeder die Frage beantworten; aber die Wissenschaft der Psychologie ist weit weniger vertraut. In 60 Essays aus dem Lexikon der Psychologie sind die wichtigsten Forschungsfelder der Psychologie von kompetenten Spezialisten dargestellt - zum Schöpfern und Nachschlagen für Psychologen und Nicht-Psychologen, die sich orientieren möchten. 2003, ca. 200 S., HC € 19,95, ISBN 3-8274-1477-6

**Spektrum**  
AKADEMISCHER VERLAG

www.spektrum-verlag.de



## Kursprogramm 2004

der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs  
in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



▷ **Transcranial magnetic and electric stimulation in man**  
**18. - 20. Februar 2004**

**Themen:** Background and methodology of repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in man. Applications in studying neural plasticity. Clinical and diagnostic applications. Underlying neuronal mechanisms.

**Ort der Veranstaltung:** Department of Clinical Neurophysiology, University of Göttingen

**Organisation und Anmeldung:** Prof. Dr. W. Paulus, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen; Dr. Nicolas Lang, Tel.: 0551-396650; e-mail: nlang@gwdg.de  
**Anmeldeschluss:** 30. Januar 2004

▷ **Hirnkurs - Einführung in die Makroskopie des menschlichen Gehirns**  
**18. - 19. März 2004**

**Themen:** Eigenhändige Präparation eines menschlichen Gehirns; Frontal-, Sagittal- und Horizontalschnitte; Präparation des limbischen Systems; Identifikation der sichtbaren Strukturen; Erläuterungen zu Struktur und Funktion

**Ort der Veranstaltung:** Dr. Senckenbergische Anatomie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main

**Organisation:** Prof. H.-W. Korf, Prof. F. Nürnberger, Prof. T. Deller, PD Dr. H. Wicht, Institut für Anatomie I und Anatomie II, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, e-mail: korf@em.uni-frankfurt.de

**Anmeldung:** Dr. Gabi Lahner, Tel.: 069-6301 6021; Fax: 069-6301 4782; e-mail: lahner@em.uni-frankfurt.de

**Anmeldeschluss:** 15. Dezember 2003

▷ **Imaging and Patch Clamp Techniques in Cellular Neurosciences**  
**22. - 26. März 2004**

**Themen:** Confocal laserscanning microscopy in vitro; 2 Photon laserscanning microscopy in vitro; Ca<sup>2+</sup>-Imaging, Imaging of mitochondrial functions; Current clamp and single electrode voltage clamp with sharp microelectrodes and patch clamp techniques in brain slices and slice culture; Staining techniques

**Ort der Veranstaltung:** Johannes-Müller-Institut für Physiologie der Charité, Tuchol-

skystr. 2, 10117 Berlin; Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10; 13125 Berlin-Buch

**Organisation:** Prof. Dr. U. Heinemann, Charité, Johannes-Müller-Institut für Physiologie / Prof. Dr. H. Kettenmann, MDC, Zelluläre Neurowissenschaften

**Anmeldung:** Frau M. Gibson: gibson@mdc-berlin.de, Tel.: 030-9406 3133; Fax: 030-9406 3819

**Anmeldeschluss:** 15. Januar 2004

▷ **Immunocytochemical Single and Multiple Labeling for Light and Electron Microscopy Using Primary Antibodies Either Raised in the Same or Different Species**  
**29. März - 02. April 2003**

**Themen:** Haptenylation of antibodies; double labeling with primary antibodies from the same species; multiple labeling combining different immunoenzyme and immunogold techniques (peroxidase-DAB, alkaline phosphatase, Cer, Pre- and Post-embedding immunogold), conventional and energy-filtering transmission electron microscopy

**Ort der Veranstaltung:** Charité, Medizinische Fakultät der HU Berlin, Institut für Anatomie, Philippstr. 12, 10115 Berlin

**Organisation und Anmeldung:** Dr. Gregor Laube, Tel.: 030-450 528 408, Fax: 030-450 528 912, e-mail: gregor.laube@charite.de

**Anmeldeschluss:** 31. Januar 2004

▷ **Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro Models**  
**05. - 06. April 2004**

**Themen:** Pathophysiology of cerebral ischemia, stroke, rodent models, oxygen glucose deprivation, brain slice, histology, assessment of damage, behavioral testing, quality control, clinical relevance  
<http://methodenkurs.expneuro.de>

**Ort der Veranstaltung:** Abteilung für Experimentelle Neurologie, Charité Berlin, Schumannstr. 20 - 21

**Organisation:** Prof. Dr. U. Dirnagl, E-mail: ulrich.dirnagl@charite.de

**Anmeldung:** Gabriela Seidel, Neurologische Klinik, Charité, Schumannstr. 20/21, 10098 Berlin, Tel.: 030-450 560 122; Fax: 030-450 560 942; e-mail: gabriela.seidel@charite.de

**Anmeldeschluss:** 1. Februar 2004

▷ **Detektion molekularer Aberrationen in Hirntumoren**  
**03. - 05. Mai 2004**

**Themen:** Gewinnung reiner Tumorzellpopulationen, Nachweis spezifischer Kopienzahlanomalien, Oligonukleotid-Array-Technik, Auswertung von Expressionsarray-Daten

**Ort der Veranstaltung:** Forschungszentrum Lobeda, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena

**Organisation und Anmeldung:** Prof. Dr. Stephan Patt, Institut für Pathologie, Klinikum der FSU Jena, Bachstr. 18, 07740 Jena, e-mail: stephan.patt@med.uni-jena.de, Tel.: 03641 / 9-33596, Fax: 03641 / 9-33111;

Prof. Dr. Thomas Deufel, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Klinikum der FSU Jena, Bachstr. 18, 07740 Jena; Dipl.-Biol. Christian Beetz, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Forschungszentrum Lobeda, Klinikum der FSU Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena

**Anmeldeschluss:** 1. April 2004

▷ **Organotypische Hirnschnittkulturen – eine Plattformtechnologie für die experimentelle Hirnforschung**  
**02. - 04. Juni 2004**

**Themen:** Den Teilnehmern werden in praktischen und theoretischen Kursen die Techniken der Präparation, Kultivierung sowie unterschiedliche Möglichkeiten der experimentellen Manipulation von organotypischen Hirnschnittkulturen vermittelt. Schwerpunkte der Arbeiten liegen im Bereich der Neurogenese und der experimentellen Tumorzell-Transplantation in Schnittkulturen des Hippokampus von Ratte und transgenen Mäusen. <http://www.epilepsie-register.de>

**Ort der Veranstaltung:** Lehrstuhl für Neuropathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, D-91054 Erlangen

**Organisation und Anmeldung:** Prof. Dr. I. Blümcke, Lehrstuhl für Neuropathologie, Univ. Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen, Tel.: 09131 85 26031; Fax: 09131 85 26033; e-mail: bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de

**Anmeldeschluss:** 1. April 2004

▷ **Methoden der Mutationsdetektion**  
**14. - 17. Juni 2004**

**Themen:** Theoretische Einführung in verschiedene Methoden der Mutationsdetektion (SSCP/Heteroduplex, TGGE, DHPLC); Durchführung von Mutationsanalysen: DNA-Extraktion, PCR, SSCP/Heteroduplex-Analyse, Sequenzierung, Datenanalyse <http://www.uni-duesseldorf.de/www/MedFak/npi/index.html>

**Ort der Veranstaltung:** Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

**Organisation und Anmeldung:** Dr. P. Rorig, Frau Dr. M. Wolter; Tel.: 0211-811 8652; Fax: 0211-811 7804; e-mail: wolter@med.uni-duesseldorf.de

**Anmeldeschluss:** 30. April 2004

▷ **Methoden der Verhaltensneurophysiologie**  
**28. - 30. Juli 2004**

**Themen:** Methoden zur Analyse von Verhalten in der Ratte und der Maus, inkl. Lernen, Gedächtnis, Verstärkung und Emotionalität; Benutzung verschiedener kommerzieller und selbstentwickelter Instrumente zur Beobachtung und Aufnahme von Verhalten; Methode der in-vivo Mikrodiagnose in Kombination mit neurochemischen Techniken

**Ort der Veranstaltung:** Institut für Physiologische Psychologie I, Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf

**Organisation und Anmeldung:** Prof. Dr. J. P. Huston, Daniela Schulz, Emriye Kart, Institut für Physiologische Psychologie I, Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf; Tel.: 0211-81 13491, Fax: 0211-81 12024, e-mail: schulzd@uni-duesseldorf.de oder kart@uni-duesseldorf.de

**Anmeldeschluss:** 1. März 2004

▷ **Funktionelle Genomanalyse in komplexen zentralnervösen Gewebeproben**  
**09. - 10. September 2004**

**Themen:** Laser-Mikrodissektion von Einzelzellen; Real-time RT-PCR mikrodissasierter Zellen; Oligonucleotid Array Technologie; Komplexe bioinformatische Auswertung von Expression Array Daten; Target validation mittels transgener Ansätze incl. telemetrischen EEG/Videomonitorings

**Ort der Veranstaltung:** Institut für Neuropathologie, Universitätskliniken Bonn, Sigmund Freud Str.25, 53105 Bonn

**Organisation und Anmeldung:** Dr. A. Becker, Institut für Neuropathologie, Uni-

versitätskliniken Bonn, Sigmund Freud Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228 287 1352, Fax: 0228 287 4331, e-mail: albert\_becker@uni-bonn.de

**Anmeldeschluss:** 15. Juli 2004

▷ **Brain Proteomics: 2D-Gelelektrophorese und Massenspektrometrie**  
**20. - 24. September 2004**

**Themen:** Proteomics, 2D-Gelelektrophorese, Isoelektrische Fokussierung, Probenvorbereitung, Massenspektrometrie, In-Gel-Verdau, 2D-Auswertesoftware, Automatisierung, Peptidmassenfingerprint, Peptidsequenzierung

**Ort der Veranstaltung:** Univ. Kaiserslautern, FB Biologie, Abt. Tierphysiologie – Sinnes- und Entwicklungsneurobiologie, Erwin-Schrödinger-Str. 13, 67663 Kaiserslautern

**Organisation und Anmeldung:** Petra Thull-Webster, Tel. 0631-20 524 28, Fax 0631-20 546 84, e-mail: twebster@rhrk.uni-kl.de

**Anmeldeschluss:** 1. April 2004

▷ **Neurale Genexpression**  
**20. - 24. September 2003**

**Themen:** RNA-Isolierung aus Nervengewebe und Zellkulturen; Real-Time-PCR, DNA-Expression Array Hybridisierung; in situ-Hybridisierung an Schnittpräparaten

**Ort der Veranstaltung:** AG Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 40225 Düsseldorf, Moorenstr. 5

**Organisation und Anmeldung:** Dr. Frank Bosse, e-mail: bosse@uni-duesseldorf.de, Dr. Patrick Küry, Prof. Dr. H. W. Müller, e-mail: mueller@neurologie.uni-duesseldorf.de; Tel.: 0211-81 17822; Fax: 0211- 81 18411;

**Anmeldeschluss:** 30. April 2004

▷ **Analysis and Models in Neurophysiology**  
**04. - 07. Oktober 2004**

**Themen:** Neuron models and spike train statistics, Point processes and correlation measures, Systems and signals (selected topics), Analysis of local field potentials in vitro (lectures and exercises in Mathematica and Matlab)

[www.brainworks.uni-freiburg.de/teaching/nwg-course](http://www.brainworks.uni-freiburg.de/teaching/nwg-course)

**Ort der Veranstaltung:** Institut für Biologie I, CIP-Raum, Hauptstr. 79104 Freiburg  
**Organisation und Anmeldung:** Dr. Grün, Tel.: 030 83856635, Fax: 030 83855455, e-mail: nwg-course@biologie.uni-freiburg.de

**Anmeldeschluss:** 30. Juni 2004

▷ **Cell and Tissue Culture of the Mouse Brain**  
**06. - 08. Oktober 2004**

**Themen:** Dissociated neuronal cultures; organotypic slice cultures; tract tracing; immunofluorescence; immunocytochemistry

**Ort der Veranstaltung:** Institut für Anatomie AG Zell- und Neurobiologie, Humboldt-Universität Berlin (Charité), Philippstr. 12, 10115 Berlin

**Organisation und Anmeldung:** PD Dr. B. Heimrich, Institut für Anatomie, Charité, Tel.: 030-450 528 323; Fax: 030-450 528 902; e-mail: bernd.heimrich@charite.de

**Anmeldeschluss:** 30. Juni 2004

▷ **Tierschutzrechtliche Bestimmungen für die tierexperimentelle Forschung**  
**23. November 2004**

**Themen:** Zusammenfassung der in Deutschland gültigen Gesetze, Verordnungen und Richtlinien, die beim Arbeiten mit tierischen Zellen, Organen und Versuchstieren beachtet werden müssen. (Teilnahmebescheinigung kann ausgestellt werden)

**Ort der Veranstaltung:** Tierversuchsanlage, Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsstraße 1 Gebäude 22.22

**Organisation:** GRK „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“ in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Versuchstierkunde, Dr. Annemarie Treiber, Universitätsklinikum Düsseldorf, Postfach 101007, 40001 Düsseldorf

**Anmeldung:** Frau Barbara Theis, Tel. 0211-8114402, Fax 0211-8114403, e-mail: tva@uni-duesseldorf.de

**Anmeldeschluss:** 10. Oktober 2004

Details unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/Neuro-Kolleg/NeuroGRKs/main.htm>

**Kontaktadressen**

*Für die neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs, Prof. Dr. Guido Reifenberger, Institut für Neuropathologie, Universität Düsseldorf, Postfach 101007, 40001 Düsseldorf, Tel.: 0211-81 18660, Fax: 0211-81 17804, e-mail: reifenberger@med.uni-duesseldorf.de*

*Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. MDC, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin, Tel.: 030-9406 3133, Fax: 030-9406 3819, e-mail: gibson@mdc-berlin.de, website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>*



# Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2004



Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. bietet auch im Jahr 2004 wieder bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer der gymnasialen Oberstufe an. Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

## Programmübersicht

► **20. Februar 2003 / Bielefeld**  
**Von der Gendiagnose zum Phänotyp am Beispiel neurologische Erkrankungen**

### Kontakt:

Priv. Doz. Dr. Jörg W. Bartsch  
 Tel.: 0521 106 5618  
 Fax: 0521 106 5654  
 e-mail: joerg.bartsch@uni-bielefeld.de

► **24. Februar 2004 / Magdeburg**  
**Tag der Erziehung**

### Kontakt:

Dr. Michael Gruss  
 Tel.: 0391 626 3521  
 Fax: 0391 626 3618  
 e-mail: michael.gruss@nat.uni-magdeburg.de

► **3. März 2004 / Mainz**  
**Das sich verändernde Gehirn: Informationsverarbeitung, Lernen und neuronale Degeneration**

### Kontakt:

Dr. Stephan Kröger  
 Tel.: 06131 39 25797  
 Fax: 06131 39 20136  
 e-mail: skroeger@mail.uni-mainz.de

► **15. März 2004 / Heidelberg**  
**Neues vom Gehirn**

### Kontakt:

Prof. Dr. Klaus Unsicker  
 Tel.: 06221 54 8227  
 Fax: 06221 54 5604  
 e-mail: klaus.unsicker@urz.uni-heidelberg.de

► **24. März 2004 / Tübingen**  
**Einführung in die Hörforschung**

### Kontakt:

Dr. Marlies Knipper  
 Tel.: 07071 298 4169

Fax: 07071 22 917  
 e-mail: marlies.knipper@uni-tuebingen.de

► **31. März 2004 / Münster**  
**Umwelt- und Konsumgifte im Gehirn. Aktuelle Ergebnisse aus der Neurotoxikologie**

### Kontakt:

Prof. Dr. Ulrich Mußhoff  
 Tel.: 0251-8355538  
 Fax: 0251-8355551  
 eMail: mushoff@uni-muenster.de

► **20. April 2004 / Berlin**  
**„Das ist ja irre“: theoretische und klinische Konzepte der Psychiatrie**

### Kontakt:

Prof. Dr. Isabella Heuser  
 Tel.: 030 84458 702  
 Fax: 030 84458 726  
 e-mail: isabella.heuser@medizin.fu-berlin.de

► **7. Mai 2004**  
**Fortschritte in der Neurobiologie**

### Kontakt:

Prof. Dr. Karl-Friedrich Fischbach  
 Tel.: 0761 203 2730  
 Fax: 0761 203 2866  
 e-mail: kff@uni-freiburg.de

► **14. Mai 2004 / Leipzig**  
**Hören, Sehen und Verstehen**

### Kontakt:

Prof. Dr. Reinhard Schliebs  
 Tel.: 0341 97 25734  
 Tel.: 0341 97 25749  
 e-mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

► **14./15. Juni 2004 / Lingen/Oberhausen**  
**Sucht als Fehlleistungen des Gehirns**

### Kontakt:

Dr. Angelika Goertzen  
 Tel.: 0208 837 1  
 Fax: 0208 837 359

e-mail: goertzen@t-online.de  
 und  
 Prof. Dr. med. Rüdiger W. Veh  
 Tel.: 030 450 528 062  
 Fax: 030 450 528 912  
 e-mail: ruediger.veh@charite.de

► **9. September 2004 / Berlin**  
**Neurobiologie von Stress und Vulnerabilität für psychische Erkrankungen**

### Kontakt:

Priv.-Doz. Dr. med. Georg Juckel  
 Tel.: 030 450 517 042 / 062  
 Fax: 030 450 517 962  
 e-mail: georg.juckel@charite.de

► **23. September 2004 / Bonn**  
**Der Geist-Gehirn-Zusammenhang aus Neurowissenschaftlicher Perspektive**

### Kontakt:

Dr. Christian Hoppe  
 Tel.: 0228 287 6172  
 Fax: 0228 287 6294  
 e-mail: christian.hoppe@ukb.uni-bonn.de

► **23. November 2004 / Aachen**  
**Neurobionik und Neuroprothetik**

### Kontakt:

Prof. Dr. Hermann Wagner  
 Tel.: 0241 8024 835  
 Fax: 0241 8888 133  
 e-mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

Das Programm konnte verwirklicht werden mit der freundlichen Unterstützung der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung

## Information

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.  
 Geschäftsstelle  
 Robert-Rössle-Str. 10  
 D-13092 Berlin  
 Tel.: 030 9406 3133  
 Fax: 030 9406 3819  
 e-mail: gibson@mdc-berlin.de

# Berlin Neuroimaging Center (BNIC)

Arno Villringer

Während die nichtinvasive Bildgebung des menschlichen Gehirns in den ersten Jahren ihrer Entwicklung (geprägt durch die Computertomographie) vor allem für die strukturelle klinische Diagnostik nützlich war, haben erhebliche methodische Fortschritte im Bereich der funktionellen Bildgebung in den vergangenen Jahren die Möglichkeiten der klinischen Neurowissenschaften zur Untersuchung des menschlichen Gehirns revolutioniert. Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI), die eine räumliche Auflösung bis zum Niveau von einzelnen Columnen verspricht und auch eine layer-spezifische Auflösung innerhalb des Kortex erlaubt, EEG/MEG mit Auflösungen im Millisekundenbereich und zunehmend verbesserte Verfahren des *molecular imaging* (PET, optische Verfahren) sind Beispiele für diesen Fortschritt. Den genannten „Stärken“ der einzelnen Methoden stehen aber auch gravierende Unzulänglichkeiten ge-



Um die daraus sich ableitende Notwendigkeit der Fokussierung dieser Forschung gerecht zu werden, entstand die Initiative des BMBF zur Einrichtung von „Zentren für Bildgebung in den Klinischen Neurowissenschaften“. Die diesbezügliche Ausschreibung erfolgte ergänzend zu einer DFG-Initiative für Hochfeld-Kernspintomographiegeräte. Als Ergebnis dieser kompetitiven Ausschreibung wurden nun fünf

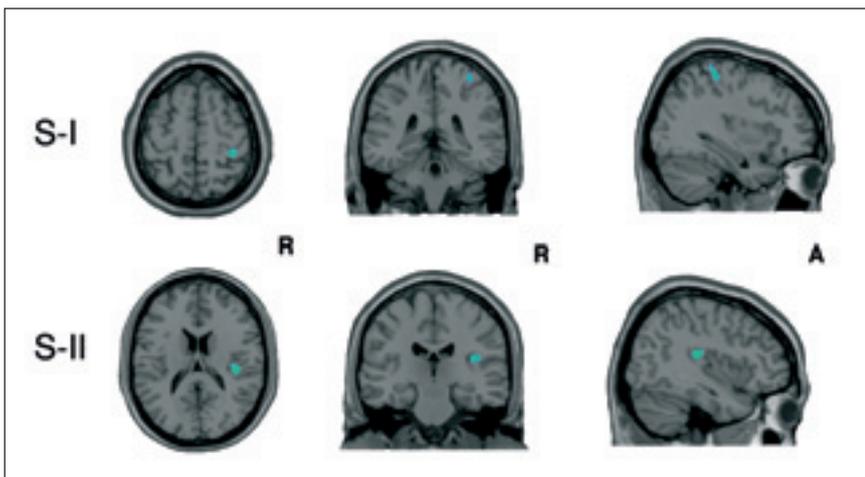
Technische Bundesanstalt (PTB) und das Klinikum Benjamin Franklin (UKBF, Freie Universität). Die beteiligten Partner-Standorte stellen dem Zentrum Messzeiten an den jeweiligen Neuroimaging-Messapparaten zur Verfügung. Somit verfügen die Gruppen des BNIC Zugang zu mehreren Kernspintomographiegeräten (davon zwei mit einer Feldstärke von 3 Tesla), mehreren MEG und EEG-Systemen, aber auch PET, SPECT, zu Optischen Verfahren und solchen zur transkraniellen Kortexstimulation. Das übergeordnete klinische Thema des Zentrums ist der Schlaganfall, ein wissenschaftliches Leitmotiv ist die (patho-)physiologische Fundierung der Signale, wie sie mit nicht-invasiven Verfahren erhoben werden. Anstatt nur unscharf definierter Beschreibungen von Hirnaktivität wie „Aktivierung“, „Deaktivierung“ soll es damit möglich werden, bisher nur invasiven Untersuchungen zugängliche definierte neurophysiologische Vorgänge wie Exzitation, Inhibition, Synchronisation und Spike-Raten am Menschen zu erfassen.

Strukturell besteht das Zentrum aus „Core Activities“, die insbesondere eine Physik-Arbeitsgruppe umfasst, zwei Nachwuchsgruppen und einer Anzahl von wissenschaftlichen Projekten, die sich an den oben genannten Themen orientieren. Eine enge wissenschaftliche Partnerschaft besteht mit dem Zentrum in Magdeburg, das in seiner (kognitions)-wissenschaftlichen Ausrichtung komplementäre Fragen bearbeitet. Die beiden Zentren zusammen haben ein gemeinsames Ausbildungsprogramm in kognitiver Neurowissenschaft (Internationales Leibniz-Programm) begründet.

Für weitere Informationen:  
[www.berlin-neuroimaging-center.de](http://www.berlin-neuroimaging-center.de)

## Kontaktadresse

**Prof. Dr. Arno Villringer**  
Charité  
Neurologische Klinik  
Schumannstr. 20 - 21  
D-10117 Berlin  
Tel.: ++ 49 (0) 30 2802 4237  
Fax: ++ 49 (0) 30 2802 5047  
e-mail: [arno.villringer@charite.de](mailto:arno.villringer@charite.de)



**Erste wissenschaftliche Ergebnisse des Berlin Neuroimaging Center (BNIC). Die Abbildung zeigt zerebrale Areale (S-I, S-II: primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, die bei subliminaler somatosensibler Stimulation „deaktiviert“ werden, mumaßlich im Rahmen einer feed-forward Inhibition (Blankenburg et al. Science 299:1864)**

genüber, so z.B. die begrenzte zeitliche Auflösung der fMRI und die beschränkte räumliche Auflösung von EEG/MEG. Somit sind die verschiedenen methodischen Ansätze als komplementär anzusehen und erst die Zusammenschau von mit verschiedenen Methoden erhobenen Befunden wird dem wissenschaftlichen Potential gerecht.

Zentren (Berlin, Frankfurt, Hamburg, Jülich, Magdeburg) eingerichtet. Beispielfähig sei hier kurz das Berliner Zentrum dargestellt.

Das Berlin Neuroimaging Center (BNIC) führt drei Standorte, die in Berlin aktiv Neuroimaging betreiben, zusammen: die Charité (Standort Mitte), die Physikalische



## Methodenkurs „Computational Neuroscience“

*J. M. Herrmann, M. Diesmann, T. Geisel*

Theoretische Methoden sind in den Neurowissenschaften für die Datenerfassung und -auswertung sowie für die Modellbildungen auf verschiedenen Ebenen zum unverzichtbaren Arbeitsmittel geworden. Diesem Umstand hat die Neurowissenschaftliche Gesellschaft mit der Einrichtung einer Sektion „Computational Neuroscience“ Rechnung getragen. Eine von verschiedenen Aktivitäten in diesem Bereich liegt in der Durchführung eines Methodenkurses zu dieser Disziplin, der in diesem Jahr vom 24. bis 28. September in Göttingen stattfand.

Während international im letzten Jahrzehnt eine Reihe von Zentren entstanden sind, an denen experimentelle und theoretische Forschung gleichberechtigt zusammenwirken, ist die theoretische Hirnforschung in Deutschland zur Zeit noch unterrepräsentiert oder ist zumindest noch nicht ausreichend in das neurowissenschaftliche Forschungsnetz einbezogen.

Der Terminus 'Computational Neuroscience', welcher unbestimmt lässt, ob von „Rechnergestützter Neurowissenschaft“ oder „Theorie der Informationsverarbeitung im Gehirn“ die Rede ist, wird der Vielzahl von theoretischen Ansätzen, über die wir gegenwärtig verfügen, nur zum Teil gerecht. Datenanalyse und Modellbildung sind das pragmatische Fundament, lassen sich aber oft kaum noch trennen. Darüber hinaus sind die Methoden in der theoretischen Hirnforschung eng mit denen der Physik, des Maschinenlernens, der Bildverarbeitung, der Linguistik, Akustik, Robotik, Lernforschung und der kognitiven Psychologie verflochten, so dass sich ein vielfältiges und zur Zeit noch wenig kohärentes theoretisches Umfeld ergibt.

Die Themen des Kurses, die von fünf anerkannten Wissenschaftlern aus Frankreich und Deutschland betreut wurden, reichten von neuro-informatischen Projekten bis zu Modellen, welche höhere Funktionen des Nervensystems mit Neuroneneigenschaften verknüpfen. Einen besonderen Stellenwert hatte bei allen Präsentationen die Vermittlung zwischen verschiedenen Betrachtungsebenen. PD Dr. Rolf Kötter (Düsseldorf) berichtete über das Co-CoMac-Projekt, welches der Systematisierung von Einzelergebnissen zur Konnektivität im Gehirn dient, und über Beispiele, wie diese Datenbank zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über das Gehirn genutzt werden kann.

Ein Beitrag von Prof. Dr. Markus Lappe (Münster) beleuchtete in eindrucksvoller Weise die Kenntnisse über den Zusammenhang neuronaler Verschaltungen und Eigenschaften von rezeptiven Feldern in verschiedenen Arealen des visuellen Kortex. Ausgehend von Simulationen detaillierter Kompartimentmodelle von Einzelneuronen stellte Dr. Michael Rudolph (Gif-sur-Yvette) eine Theorie der synaptischen Hintergrundaktivität vor, die be-



**Der Computational Neuroscience Kurs der NWG 2003.**

stimmte Vereinfachungen, die bei Neuronenmodellen vorgenommen werden, als berechtigt erscheinen lässt. Mathematische Grundlagen und Anwendungen theoretischer Ansätze zur Kodierung von Informationen in neuronalen Systemen waren Gegenstand der Präsentation von Dr. Christian Eurich (Bremen). Außerdem wurde mit dem Vortrag von Prof. Dr. Stefan Treue (Göttingen) ein ausgezeichnete Überblick über Mechanismen und Modelle der visuellen Aufmerksamkeit gegeben.

Nach dem Format des Kurses, welches von M. Lappe bereits anlässlich des ersten CNS Kurses der NWG (2000, Organisatoren: M. Lappe, S. Grün und F. Wörgötter) eingeführt wurde, sollen die Teilnehmer in effektiver Weise an das selbständige Erarbeiten von Zusammenhängen aus der Originalliteratur herangeführt werden. Einführende Übersichtsvorträge werden dabei durch von den Teilnehmern kurzfristig erarbeitete Präsentationen zu sich anschließenden speziellen Themen ergänzt. Der Referent steht den Teams während der selbständigen Erarbeitung jeweils einer Originalarbeit für Detailfragen zur Verfügung und leitet die Diskussion der Vorträge im Plenum. Auf diese Weise wurde während des fünftägigen Kurses ein Maximum an Informationsvermittlung mit einer aktiven Auseinandersetzung mit den Themen kombiniert.

Als Teilnehmer hatten sich 24 Doktoranden und Postdoktoranden aus sechs Ländern eingefunden, die als Neurobiologen, Psychologen, Physiker, Philosophen, Informatiker und Mediziner etwa zu gleichen Teilen von experimentell arbeitenden und theoretischen Gruppen kamen. Damit war eine Situation gegeben, die während des Kurses für Synergieeffekte beim Lernen in jedem Fall aber für interessante Diskussionen sorgen sollte.

Die Organisation des Kurses, der in den Räumen der Abteilung für Nichtlineare Dynamik des MPI für Strömungsforschung stattfand, wurde von Dr. Michael Herrmann, Dr. Markus Diesmann und Prof. Dr. Theo Geisel übernommen. Dass Physiker sich mit Fragen der Biologie beschäftigen, hat auch in Göttingen Tradition.

Insbesondere in den Neurowissenschaften sind systemische und dynamische Betrachtungsweisen gefragt, welche die Wechselwirkung verschiedener Komponenten des Nervensystems untereinander als auch mit der Umwelt beschreiben. Schon seit dreißig Jahren kommen Neurobiologen aus Deutschland und einer wachsenden Zahl anderer Länder regelmäßig zu den Neurobiologentagen nach Göttingen. In den letzten Jahren ist Göttingen mehr denn je zu einer Stadt der Neurowissenschaften geworden, da inzwischen Zentren für die Neurobiologie des Verhaltens und für Molekularphysiologie des Gehirns sowie das hier ansässige European Neuroscience Institute die Forschungs- und Lehrtätigkeit verschiedener neurowissenschaftlicher Universitäreinrichtungen und MPI-Abteilungen unterstützen. Neben diesen gewichtigeren Initiativen ist der hier stattfindende Kurs ein kleiner aber nicht unbedeutender Beitrag, um den theoretischen Aspekten der neurowissenschaftlichen Forschung in Göttingen stärkere Aufmerksamkeit zukommen zu lassen.

Die guten Erfahrungen bei dem diesjährigen Kurs lassen eine Neuauflage sinnvoll erscheinen. Diese wird voraussichtlich vom 22.-26.09.2004 in Göttingen mit einem neuen Team von Referenten stattfinden. Weitere Informationen dazu sind unter [www.chaos.gwdg.de/nwg-course](http://www.chaos.gwdg.de/nwg-course) verfügbar.

### Kontakt

**Dr. J. Michael Herrmann**  
Georg August Universität Göttingen  
Institute for Nonlinear Dynamics  
Bunsenstr. 10  
D-37073 Goettingen  
Tel.: ++49 (0)551 517 6424  
Fax: ++49 (0)551 517 6439  
e-mail: [michael@chaos.gwdg.de](mailto:michael@chaos.gwdg.de)  
<http://www.chaos.gwdg.de>

## Nachrichten aus der DFG



### DFG schreibt EURYI Awards für Deutschland aus

Zur Förderung des exzellenten Nachwuchses aus aller Welt werden erstmals die European Young Investigator (EURYI) Awards ausgeschrieben. Das neue Nachwuchsprogramm für Europa wird gemeinsam getragen von den Forschungsförderern und Wissenschaftsorganisationen unter dem Dach von EUROHORCs (European Heads of Research Councils). In der Bundesrepublik Deutschland ist die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) für das Programm zuständig. Ziel der EURYI Awards ist, herausragende junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler über einen Zeitraum von fünf Jahren in einem der teilnehmenden europäischen Länder effektiv zu fördern.

Das Programm ist für Wissenschaftler aller Fachdisziplinen offen und richtet sich an Kandidaten in der ganzen Welt. Die Förderung für einen Zeitraum von fünf Jahren umfasst sowohl die Finanzierung der Stelle des Gruppenleiters als auch die einer Nachwuchsgruppe (mit zwei bis drei Projektstellen für Doktoranden beziehungsweise Postdoktoranden) sowie Sach- und Reisemittel.

### DFG schreibt Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis aus

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) schreibt erstmals den Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis aus. Der Preis wird an aktive Forscherinnen und Forscher oder an Nachwuchswissenschaftler vergeben, die bei ihren Forschungsarbeiten in vorbildlicher Weise – einschließlich der Erfordernis der ethischen Vertretbarkeit – den Vorschriften des Tierschutzgesetzes Rechnung tragen und/oder im Rahmen ihrer Forschung wesentlich zur Einschränkung, Verbesserung oder Ersetzung von Tierversuchen beitragen.

Die Preissumme kann bis zu 50.000 Euro betragen und nur für Forschungsvorhaben

Bewerber um einen EURYI Award müssen einen herausragenden wissenschaftlichen Werdegang nachweisen. Es gibt keine Altersgrenze.

Die vollständige Ausschreibung der EURYI Awards mit detaillierten Angaben zu den Antragsvoraussetzungen und -modalitäten ist auf der DFG-Website unter <http://www.dfg.de/internationales/> abrufbar. Dort kann auch das Antragsformular heruntergeladen werden. Anträge, die in englischer Sprache abzufassen sind, können bis zum **15. Dezember 2003** gestellt werden.

*Bewerbungen für das Zielland Deutschland sind zu richten an die DFG, Kennwort „EURYI Awards“ Kennedyallee 40 53175 Bonn*

*Ansprechpartner in der DFG Geschäftsstelle sind Dr. Beate Scholz e-mail: [beate.scholz@dfg.de](mailto:beate.scholz@dfg.de) und Christoph Muehlberg e-mail: [christoph.muehlberg@dfg.de](mailto:christoph.muehlberg@dfg.de).*

*Weiterführende Informationen stehen auch unter [www.eurohorcs.org](http://www.eurohorcs.org) und [www.esf.org](http://www.esf.org) zur Verfügung.*

verwendet werden, die obigen Grundsätze entsprechen.

Um den Preis können sich natürliche Personen bewerben; Bewerbungen von Gruppen sind ausnahmsweise möglich. Berücksichtigungsfähige Bewerbungen müssen bis zum **31. Dezember 2003** (Poststempel) bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingegangen sein.

*Nähere Informationen erteilt Dr. Hans-Joachim Bode von der DFG-Geschäftsstelle in Bonn Tel.: 0228 / 885-2297 e-mail: [hans-joachim.bode@dfg.de](mailto:hans-joachim.bode@dfg.de)*

## Brave New Brain: Geist – Gehirn – Genom

*Besprochen von Isabella Heuser, Freie Universität Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Eschenallee 3, 14050 Berlin*

„Brave New Brain“, great new book! Das fiel der Rezensentin als erstes und immer wieder bei der Lektüre dieses, im besten Sinne, populär-wissenschaftlichen Buches von Nancy Andeasen ein. Dann befahl die Rezensentin ein hochachtungsvolles Neidgefühl. So etwas können auch nur die Angelsachsen, siehe auch Oliver Sachs: einen komplizierten Sachverhalt verständlich und dennoch spannend, umfassend und dennoch fokussiert, wissenschaftlich und dennoch empathisch, darzustellen.

Great new book – deshalb die Mäkeleien der deutschen Rezensentin gleich zu Beginn und knapp, es gibt Wichtigeres zu sagen: der Springer Verlag hätte sich etwas mehr Mühe mit der Übersetzung, die stellenweise sehr „deutsch“ ist, geben können. Auch gibt es viele Tippfehler, die Beschriftung der Tabellen und Abbildungen lässt gelegentlich zu wünschen übrig – das war es aber auch schon!

Was das Buch inhaltlich auszeichnet, ist der gelungene Versuch, dem Leser verständlich zu machen, dass die Fortschritte der, besonders in Deutschland, oft misstrauisch und -mutig („wary“ würde der Angelsachse vielleicht sagen) bäugten Bio- und Naturwissenschaften dazu geführt haben, psychische Erkrankungen zu entmystifizieren, zu entstigmatisieren. Darauf wird schon ausführlich in dem klugen Geleitwort von Fritz Henn eingegangen, dem ist nichts mehr hinzuzufügen. „Das ist doch plattester Biologismus“ wird ein Aufschrei sein - wenn auch vermutlich nicht von Lesern dieser Rezension in *Neuroforum*, immerhin das „Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft“. Es stimmt: die „letzte Grenze“, das „Bewusstsein“ (was immer man auch darunter versteht), kommt zu kurz, wird nur mit wenigen Sätzen bedacht (S.88f), obwohl auf diesem Gebiet die Kognitionspsychologie in den letzten Jahren vieles „verstanden“ hat (z. B. Pöppel, Roth und andere). Richtig: Über die üblichen fünf Neurotransmitter („the usual suspects“ Dopamin, Glutamat, GABA, Serotonin, Acetylcholin, Noradrenalin) wird nichts wirklich Faszinierendes be-



## Ausblick

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

**Funktionelle Magnetresonanztomografie des menschlichen Gehirns**  
*Peter Dechent und Jens Frahm*

**Beobachtung von molekularphysiologischen Aktivitäten in einzelnen Zellen: Der Einsatz von FRET-Mikroskopie in der Neurobiologie**  
*Fred S. Wouters*

**Regulation der Lymphozyten in der Multiplen Sklerose**  
*Orhan Aktas und Frauke Zipp*

**Kortikale Verarbeitungswege der visuomotorischen Koordination**  
*Hans-Otto Karnath und Marc Himmelbach*

### Impressum

#### Herausgeber:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
BLZ 100 200 00, Kto.-Nr. 810 505 1800  
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

#### Redaktion:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)  
Meino Alexandra Gibson

#### Redaktionsanschrift:

Max-Delbrück-Centrum für  
Molekulare Medizin (MDC)  
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin  
Tel.: 030 9406 3133  
Fax: 030 9406 3819  
e-mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

#### Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen  
Cord-Michael Becker, Erlangen  
Ulf Eysel, Bochum  
Karl Friedrich Fischbach, Freiburg  
Michael Frotscher, Freiburg  
Sigismund Huck, Wien  
Georg W. Kreutzberg, Martinsried  
Wolfgang H. Oertel, Marburg  
Klaus Pawelzik, Bremen  
Hans-Joachim Pflüger, Berlin  
Werner J. Schmidt, Tübingen  
Petra Störig, Düsseldorf  
Herbert Zimmermann, Frankfurt/Main

#### Verlag:

Spektrum Akademischer Verlag GmbH  
Slevogtstr. 3-5  
69126 Heidelberg  
Tel.: 06221/9126-300  
Fax: 06221/9126-370  
<http://www.spektrum-verlag.com>

#### Geschäftsführer:

Detlef Büttner

#### Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel  
Hammelbacherstr. 30, 69469 Weinheim  
Tel.: 06201/185-908, Fax: 06201/185-910  
e-mail: [info@top-ad-online.de](mailto:info@top-ad-online.de)

#### Satz:

polycom Media Service  
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin  
Tel.: 030/26484087, Fax: 030/26484088  
e-mail: [service@polycom.de](mailto:service@polycom.de)

#### Druck, Auslieferung, Vertrieb, Abo-Service:

Druckhaus Beltz, Herr Herzog  
Tilsiter Str. 17, 69502 Hemsbach  
Tel.: 06201/703-134, Fax: 06201/703-100  
e-mail: [k.herzog@druckhaus-beltz.de](mailto:k.herzog@druckhaus-beltz.de)

#### Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

**Neuroforum** ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise (jeweils zzgl. Versandkosten):  
Einzelheft EUR 25,-; Jahresabonnement Inland Einzelperson EUR 45,-; Jahresabonnement Inland Firmen, Bibliotheken EUR 89,-; Studentenabonnement EUR 15,- bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.ä. Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich bei Druckhaus Beltz widerrufen werden. Für das Ausland gelten besondere Tarife. Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllung- u. Zahlungsort ist Heidelberg.

richtet. Hier hätte man sich eine Ausweitung auf die verhaltensaktiven Neuropeptide wie z. B. das angstzerzeugende CCK, welches zum einen den Tonus des *Choledochus* zum anderen, wenn parenteral gegeben, bei Patienten mit einer Panikstörung einen akuten Angstanfall auslöst, gewünscht. Ein Hinweis auf die depressionsmodulierende Substanz P (sowie andere Neurokinine) oder auf die Rolle von CRH als einerseits einem hypothalamischen Neuropeptid-Hormon, andererseits als einem verhaltensmodifizierenden Neurotransmitter, der im Tier ein ängstlich-depressives Verhalten induziert, fehlt. Gerade am Beispiel des CRH und der Entwicklung von CRH-Antagonisten als Antidepressiva mit völlig neuem Wirkprinzip, wären sehr eindrucksvoll die Erfolge einer naturwissenschaftlich betriebenen, psychiatrischen Ätiologie- und Therapieforschung zu illustrieren gewesen. Zugegeben: etwas mehr „Gefühl“ im Kapitel „die Kartographie des Geistes“ (S. 155) hätte gut getan. Nur in einigen wenigen Sätzen werden die aufregenden Befunde zur Emotionsregulierung oder zur Depression, die mit Hilfe der strukturellen und vor allem, funktionellen bildgebenden Verfahren erhoben worden sind, gestreift, die Autorin schränkt sich und den Leser zu sehr auf die Demenzen und die Schizophrenien ein. Natürlich muten auch manche Passagen des Buches (z. B. der letzte Absatz des Kapitels „Geist trifft Molekül“, S. 153) übertrieben „wissenschafts- und fortschrittsgläubig“ und für empfindliche Ohren bzw. Augen geradezu entsetzlich an, wenn die Autorin von zukünftigen Möglichkeiten der „Psychochirurgie auf der Ebene des Gens“ phantasiert. Dennoch: Dieses Buch wird sicher nicht nur von „life-scientists“ mit Gewinn gelesen werden, sondern auch von fachfremden, ärztlichen Kollegen. Dabei kann man nur hoffen, dass viele der ärztlichen und nicht-ärztlichen „Profis“, Betroffene und deren Angehörige auf dieses Buch aufmerksam machen und so deren Chance vergrößern, sich als Patienten verstanden und als Menschen angenommen zu fühlen. Die begeisterteste Rezensentin jedenfalls verschenkt zu Ende des Semesters an die Studentin oder den Studenten, die am besten in der Psychiatrie-Klausur abgeschnitten haben, „Brave New Brain“!

**Andreasen, Nancy, C.**

*Brave New Brain: Geist – Gehirn – Genom*  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,  
New York 2002  
Gebunden, 60 Abb., 24 Tab., 430 S.  
ISBN 3-540-42841-0  
EUR 34,95; SFR 56,00

## 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)

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

## Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja  nein

## Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 50,- €/Jahr      ordentliches Mitglied
- 25,- €/Jahr      Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

## Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
Blz: 100 200 00, Kto.-Nr.: 810 505 1800

## Einzug über VISA-Kreditkarte:

## Einzug über EUROcard:

Kartennummer \_\_\_\_\_

Exp.Date \_\_\_\_\_

Betrag \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

## BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. \_\_\_\_\_

bei der Bank \_\_\_\_\_

BLZ \_\_\_\_\_

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € \_\_\_\_\_ einzuziehen

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Kontoinhaber \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

# Call for Abstracts

## 4<sup>th</sup> FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

<http://www.fens.org>

**July 10-14, 2004**

Organized by the  
Federation of European  
Neuroscience Societies | FENS

Hosted by the Sociedade Portuguesa  
de Neurociências | SPN

Deadline for early Registration  
and Abstract Submission:

**January 31, 2004**

### Registration and Abstract Submission

The scientific programme of the FENS Forum 2004 is now established, with 9 plenary lectures, 8 special lectures, 50 thematic symposia, 6 special interest sessions, 7 poster sessions, 4 technical workshops, and 1.200 m<sup>2</sup> for commercial exhibition. Full details of the programme and instructions for registration and abstract submission can be obtained from:

<http://www.fens2004.org>

or by e-mail:

[fens2004@med.up.pt](mailto:fens2004@med.up.pt)

or by mail:

ABREU  
Congress Department  
Av. 25 de Abril, 2  
2795-195 Linda-a-Velha  
Portugal

SPN

**Lisbon | Portugal**