

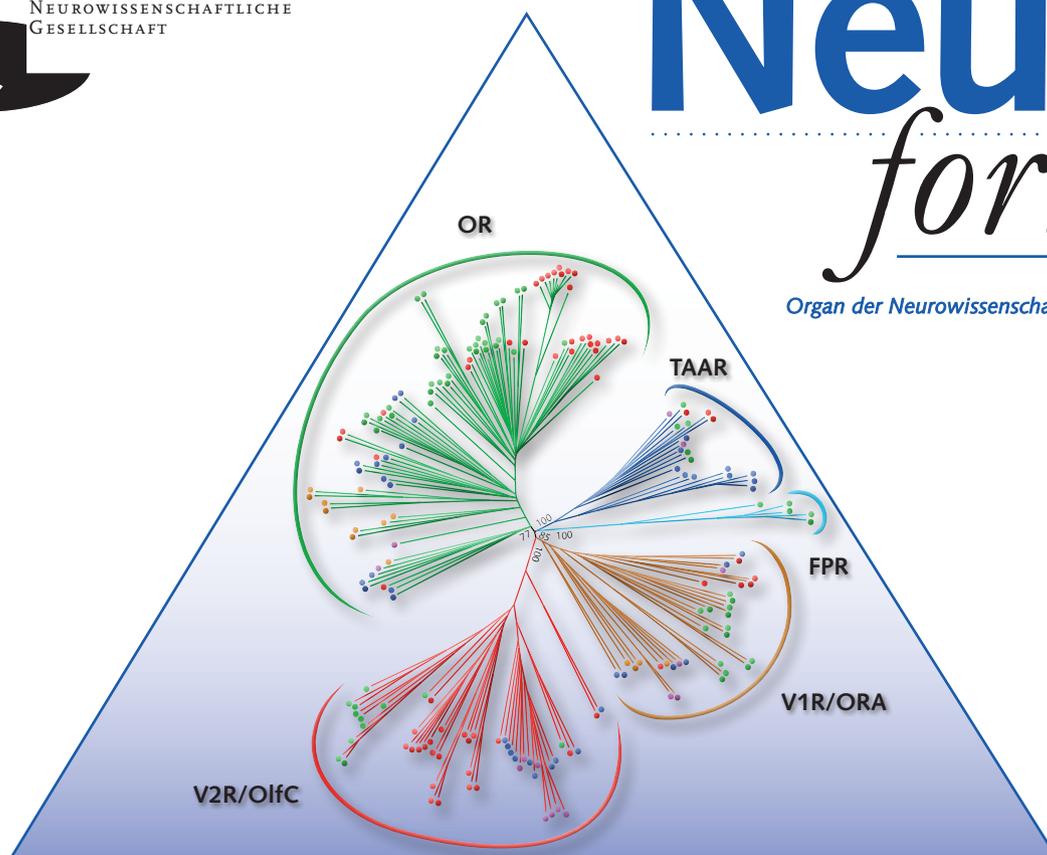
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

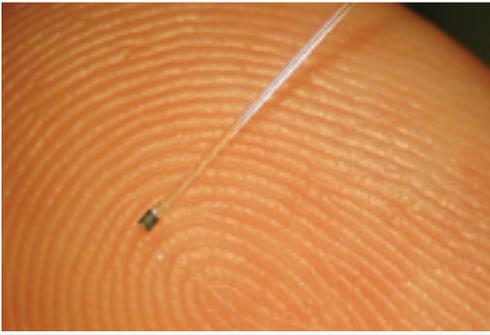


Sonderausgabe von Neuroforum zum Geruchssinn

Der Geruchssinn der Insekten – Primärprozesse der Duftstofferkennung und Kodierung

Moleküle, Zellen und Netzwerke für die Verarbeitung von Geruchsreizen

Das periphere olfaktorische System von Vertebraten: Grundlagen des Riechens



HUGO SACHS ELEKTRONIK
HARVARD APPARATUS



ICP-Messung nach Trauma

... mit Samba Preclin Drucksensor System:

Kein Problem!

Nicht größer als ein Salzkorn auf einem Haar messen diese ultra-feinen auf Faseroptik basierenden Sensoren mit einer Sample-Rate von bis zu 40 kHz hochauflösende Druckdaten in Luft und Flüssigkeiten.

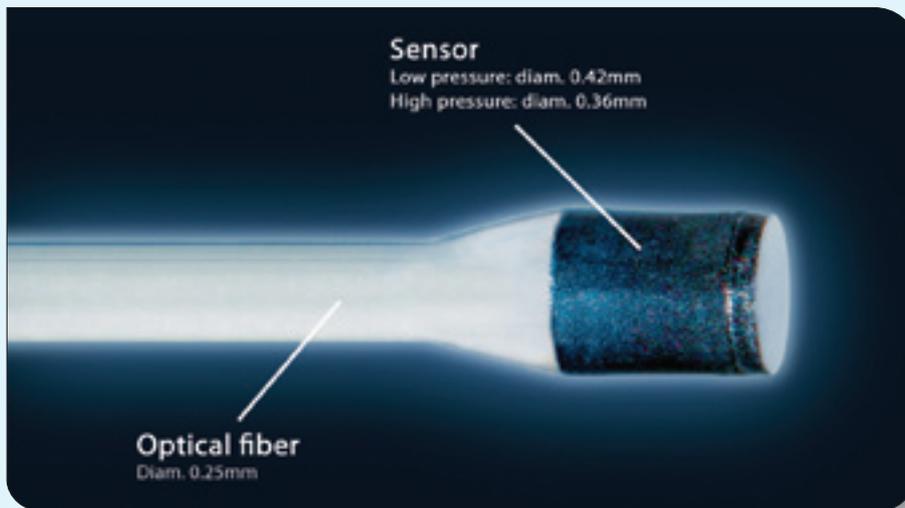
Die schnelle Messung und die gute Positionierbarkeit mit Hilfe von Ultraschall oder Röntgen bieten erhebliche Vorteile.

Das Samba Preclin Drucksensor System gewährleistet einfachstes Monitoring und ist unempfindlich gegenüber allen elektromagnetischen Feldern.

Die wichtigsten Features auf einen Blick:

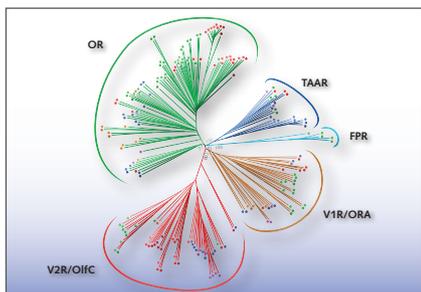
- Komplettes Drucksensor System mit Software

- Ein- oder Zwei-Kanal System ermöglicht die Messung von zwei Drücken gleichzeitig
- Druckdaten können während des Scannens (MRI/CT/PET/SPECT) in Echtzeit abgerufen werden
- Low-Pressure und High-Pressure Versionen
- Triggern von MRI Aufnahmen und Filmen bei bestimmten Druck-Ereignissen
- Geringes Totvolumen für physiologisch signifikantere Messungen
- Vielfältige Einsatzmöglichkeiten z. B. in den Forschungsbereichen Herz/Kreislauf, Neurologie, Lunge und Atmung, Verdauungssystem, Nieren und Harnwege
- Beschichtete Version für Sichtbarkeit im Röntgen oder unbeschichtet
- Analogausgang passend für alle gängigen Datenacquisitionsprogramme



Fordern Sie unsere Informationsbroschüre an oder besuchen Sie uns im Internet:

www.hugo-sachs.de



Zum Titelbild: Phylogenetischer Baum, der die Verwandtschaft der fünf olfaktorischen Rezeptorfamilien zeigt. Siehe Artikel von Manzini und Korsching, S. 110).



**Vorstand der
Amtsperiode 2011/2013**

Präsident:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Vizepräsident:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Generalsekretär:
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

*Sektionssprecher
Computational Neuroscience:*
Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Andreas Engel, Hamburg

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Nils Brose, Göttingen

INHALT 87

EINFÜHRUNG
„Integrative Analysis of Olfaction“
Sonderausgabe von Neuroforum zur Olfaktorik 88

HAUPTARTIKEL
Silke Sachse und Jürgen Krieger 89
Der Geruchssinn der Insekten – Primärprozesse der Duftstofferkennung und Kodierung

Thomas Kuner und Andreas T. Schaefer 102
Moleküle, Zellen und Netzwerke für die Verarbeitung von Geruchsreizen im Riechkolben der Maus

Ivan Manzini und Sigrun Korsching 110
Das periphere olfaktorische System von Vertebraten: Molekulare, strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens

NACHRUF
Norbert Elsner (1940 – 2011) 119

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT
„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011 118
Daten und Perspektiven zur Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 122

BÜCHER
Das Locked-in-Syndrom: Geschichte, Erscheinungsbild, Diagnose und Chancen der Rehabilitation 125

AUSBlick 126

IMPRESSUM 126



SPP 1392: „Integrative Analysis of Olfaction“ Sonderausgabe von Neuroforum zur Olfaktorik

Giovanni Galizia

Die neurowissenschaftliche Forschung ist – wie die meisten Wissenschaften derzeit – zunehmend durch Interaktionen zwischen Arbeitsgruppen geprägt und gemeinschaftliche Forschungsprojekte sind heute eher die Norm als die Ausnahme. Was sind die treibenden Kräfte dieser Entwicklung? In den Neurowissenschaften ist die schnelle Entwicklung neuer Technologien sicherlich ein wichtiger Aspekt: Für die Fortschritte von der Molekularbiologie zur Lasermikroskopie, von der analytischen Chemie zur synthetischen Biologie, von der mathematischen Theorie zur Computersimulation – um nur ein paar Beispiele zu nennen – werden Kooperationsprojekte immer wichtiger. Der Forschungsgegenstand selber, den wir untersuchen, trägt auch dazu bei: Die Evolution hat viele verschiedene Lösungen für ähnliche Situationen gefunden. Die Diversität im Tierreich ist ästhetisch und wissenschaftlich wunderbar und versorgt uns mit einem der größten Schätze für die neurobiologische Grundlagenforschung. Diese Vielfalt erlaubt es uns zu erkennen, dass in den meisten Fällen eine bestimmte Fähigkeit des Nervensystems nicht notwendigerweise so gelöst werden muss wie wir sie vorfinden, sondern eine gewissermaßen zufällig gefundene Lösung darstellt, welche die Evolution innerhalb der Rahmenbedingungen die durch die (zum Teil selbst beeinflussten) Umweltbedingungen gegeben sind, entwickelt hat.

Alle Tiere riechen Düfte, und die Ähnlichkeiten der grundlegenden Mechanismen der olfaktorischen Verarbeitung und Kodierung sind überwältigend. Gleichzeitig ist die Vielfalt groß: Es gibt Unterschiede bei den olfaktorischen Rezeptoren, bei den Transduktionskaskaden, bei den neuronalen Netzwerken, die die Düfte verarbeiten und wir finden riesige Unterschiede in den Verhaltensantworten. Diese Unterschiede teilen uns etwas Wichtiges über die Grundlagen der Neurobiologie mit: Es lohnt sich, viele Lösungen anzuschauen, um eine bestimmte zu verstehen. Und um das tun

zu können, ist es sinnvoll, Kooperationen in unterschiedlichen Intensitätsstufen zu realisieren. Dies können konkrete, gemeinschaftliche Forschungsprojekte, aber auch regelmäßiger Erfahrungs- und Wissensaustausch auf Tagungen sein. Besonders wichtig ist es allerdings, sich diese Kommunikationskultur schon früh in der eigenen Karriere zu eigen zu machen, etwa in dem Doktorandinnen und Doktoranden aus verschiedenen Laboren zueinander finden.

Die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) fördert diese Entwicklung durch die Einrichtung von Schwerpunktprogrammen, in denen Netzwerke von Forschungsprojekten zu einem bestimmten Thema gefördert werden. Das SPP „Integrative Analysis of Olfaction“ wird seit Sommer 2009 durch die DFG gefördert: Die Olfaktorik gehört derzeit zu einem der am schnellsten wachsenden Forschungsgebiete in unserer Community. Jedes Forschungsprojekt im SPP ist selbst schon eine Zusammenarbeit zwischen zwei und manchmal sogar drei Partnern („Tandem“). 16 solcher Projekte, an denen 36 Arbeitsgruppen aus 21 Forschungseinrichtungen, vorwiegend in Deutschland, beteiligt sind, untersuchen die Neurobiologie des Riechens vom Rezeptor zum Verhalten bei verschiedenen Tiergattungen, auch beim Menschen. Dieses Unterfangen bringt auch eine Verantwortung mit sich: Die Verantwortung, die Ergebnisse einer breiten Öffentlichkeit zu kommunizieren. Ein Ergebnis halten Sie gerade in Ihren Händen. In dieser Sondernummer „Neuroforum“ versuchen wir einen Blick auf diese Forschung zu werfen, in der Breite, die dem SPP eigen ist. In drei Übersichtsartikeln berichten wir aus der Welt der Düfte, vom Rezeptor zum Verhalten, von Invertebraten bis zu den Säugetieren, von subzellulärer Auflösung und molekularbiologischen Ansätzen zu systemischen Ansätzen und zur Neurophysiologie. Diese Sondernummer beschreibt damit den „olfaktorischen Blick“ auf eine Frage, die uns allen

gemeinsam ist: Die Frage danach, wie das Gehirn funktioniert – unser Gehirn, und die Gehirne unserer Verwandten im Tierreich, mit denen wir uns den Planeten teilen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Giovanni Galizia

Sprecher des SPP

Universität Konstanz

Biologie

Universitätsstr. 10

78457 Konstanz

Tel.: +49 7531 882 238

Fax: +49 7531 883 894

E-Mail: giovanni.galizia@uni-konstanz.de

<http://neuro.uni-konstanz.de/SPP>

Der Geruchssinn der Insekten – Primärprozesse der Duftstofferkennung und Kodierung

Silke Sachse und Jürgen Krieger

Zusammenfassung

Duftstoffe geben Insekten überlebenswichtige Informationen über ihre Umwelt und steuern ihr Verhalten in vielfältiger Weise. Ein bemerkenswert empfindlicher und spezialisierter Geruchssinn ermöglicht es den Tieren dabei, auch noch geringste Mengen relevanter Duftstoffe zu registrieren und dadurch z. B. Nahrung, Artgenossen oder Feinde wahrzunehmen. In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte im Hinblick auf das Verständnis der molekularen Elemente und zellulären Vorgänge bei der Erkennung von Duftstoffen auf der Antenne, sowie den Prinzipien der Prozessierung von Duftsignalen im Gehirn erzielt. Die derzeitigen Befunde zeigen, dass „Riechhaare“ auf den Antennen chemosensorische Funktionseinheiten mit einer speziellen molekularen Ausstattung sind. Sie enthalten verschiedene Bindeproteine, die Duftstoffe zu spezifischen Rezeptoren in der dendritischen Membran der Riechsinneszellen transferieren. Die Bindung von Duftstoff an das Rezeptorprotein initiiert ionotrope und / oder metabotrope Mechanismen, welche die Information über den chemischen Reiz in Potenzialänderungen übertragen, die im Axon des sensorischen Neurons Veränderungen der spontanen Aktionspotenzialfrequenz verursachen. Die duftabhängigen Aktionspotenziale gelangen als Eingangssignale entlang der Axone von der Antenne in den Antennallobus des Gehirns. Im Antennallobus, der ersten Umschaltstelle für Duftinformation, erfahren die Eingangssignale durch ein komplexes Netzwerk von lokalen Interneuronen eine umfangreiche Prozessierung, bevor die prozessierten Signale über Projektionsneurone an höhere Hirnzentren weitergegeben werden und dort zu einer Geruchswahrnehmung führen.

Abstract

Odorants provide insects with crucial information about their environment and trigger various insect behaviors. A remarkably sensitive and selective sense of smell allows the animals to detect lowest amounts of relevant odorants and thereby to recognize e.g. food, conspecifics and predators. In recent years, significant progress has been made towards understanding the molecular elements and cellular mechanisms of odorant detection in the antenna and the principles underlying the primary processing of olfactory signals in the brain. The findings show that olfactory hairs on the antenna are specifically equipped chemosensory detector units. They contain several binding proteins, which transfer odorants to specific receptors residing in the dendritic membrane of olfactory sensory neurons. Binding of odorant to the receptor initiates ionotropic and /or metabotropic signal cascades, translating the chemical signal into potential changes, which alter the spontaneous action potential frequency in the axon of the sensory neuron. The odor-dependent action potentials propagate from the antennae along the axon to the brain leading to an input signal within the antennal lobe. In the antennal lobe, the first relay station for olfactory information, the input signals are extensively processed by a complex network of local interneurons, before the processed signals are relayed by projection neurons to higher brain centers, where olfactory perception takes place.

Keywords: odorant receptors; binding proteins; signal transduction; antennal lobe; olfactory coding

Einleitung

Wer erinnert sich nicht an einen lauen Sommerabend im Freien, an dem Stechmücken die eigene Haut „unwiderstehlich“ fanden. Und wer kennt nicht die scheinbar magische Anziehungskraft, die überreifes Obst in der Küche auf Fruchtfliegen ausübt. Ursache derart „tierischer“ Belästigungen sind Duftstoffe, die von unserem Körper oder von Früchten ausgehen, und den Mücken einen potenziellen Blutwirt anzeigen bzw. den Fliegen Aussicht auf Nahrung oder einen geeigneten Eiablageplatz versprechen. Die attraktiven chemischen Signale werden aus der Ferne vom hochempfindlichen Geruchssinn der Tiere wahrgenommen und steuern im Gehirn charakteristische Suchverhaltensprogramme, die sie schließlich zum Ort der Duftquelle führen.

Wie an diesen alltäglichen Beispielen nachvollziehbar wird, spielt der Geruchssinn für die meisten Insekten eine zentrale Rolle für die Registrierung von kleinen, flüchtigen Verbindungen in der Umwelt. Dabei ist die Fähigkeit zur sensitiven und spezifischen Erkennung von Duftstoffen für Insekten häufig überlebenswichtig, da die chemischen Signale zum Teil essenzielle Informationen über Nahrungsquellen, Feinde oder Artgenossen liefern. Für die Partnerfindung und damit für das Überleben der Art ist die Registrierung von innerartlichen chemischen Signalen (Pheromonen) von außerordentlicher Bedeutung. Die Existenz von art-spezifischen Substanzen, die von weiblichen Tieren abgegeben werden, um männliche Artgenossen anzulocken, wurde bereits 1879 vom Schweizer Naturforscher Auguste Fabre in Experimenten mit Nachtpfauenaugen erkannt (Fabre 1879). Es dauerte aber noch bis Ende der 1950er Jahre, bis es Alfred Butenandt und seinen Mitarbeitern gelang, aus etwa 500 000 Abdominaldrüsen weiblicher chinesischer Seidenspinner (*Bombyx mori*) 1 mg Bombykol, das erste identifizierte Sexualpheromon, zu isolieren (Butenandt et al. 1959). Etwa zeitgleich begann die detaillierte Erforschung der molekularen und zellulären Grundlagen der Erkennung und Verarbeitung von Duftstoffreizen bei Insekten. Bis heute sind dafür Seidenspinner und andere Falter aufgrund ihres hochempfindlichen und art-spezifischen Pheromon-systems, dem charakteristischen Pheromon-induzierten Verhalten, sowie der teilweise enormen Größe ihrer Antennen bevorzugte Untersuchungsobjekte. Die Honigbiene (*Apis*

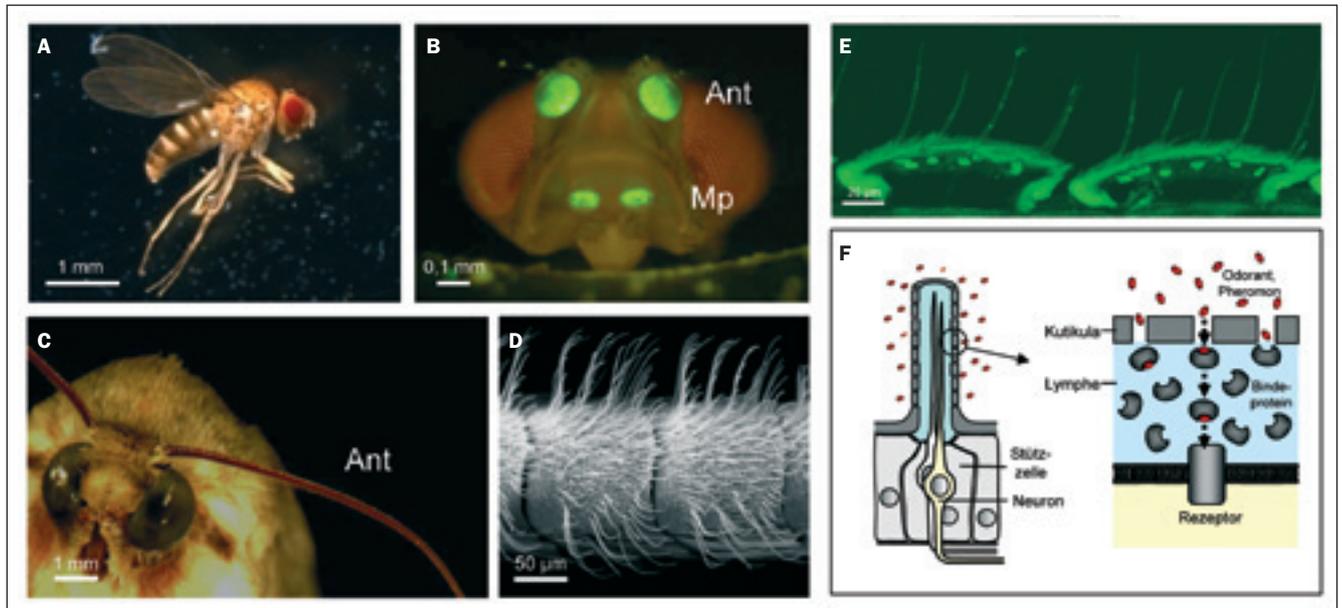


Abb. 1: Organisation des peripheren olfaktorischen Systems von Insekten.

A) Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* **B)** Kopf der Fruchtfliege mit olfaktorischen Anhängen: Antennen (Ant) und Maxillarpalpen (Mp). Die Riechorgane leuchten durch Expression eines grün fluoreszierenden Proteins (GFP) in den Riechsinneszellen. **C)** Kopf der Baumwollweile *Heliothis virescens* mit segmentierter Antenne. **D)** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von zwei Segmenten einer männlichen *H. virescens* Antenne. Die Oberfläche ist mit langen und kürzeren Sensillenhaaren bedeckt. Pheromon-reaktive Neurone finden sich vorwiegend in den langen trichoiden Sensillen. Mit Genehmigung von Springer Science+Business Media: *J. Inv. Neurosci.* 6, 2006, S.13-21, Gohl und Krieger, Fig. 1. **E)** Immunhistochemische Visualisierung der Expression des Rezeptors (HR13) für die Hauptkomponente des weiblichen Sexpheromongemisches von *H. virescens* in sensorischen Neuronen der langen Sensilla trichodea. Fluoreszenz-Markierung an einem Gefrierschnitt der männlichen Antenne. **F)** Schematischer Aufbau eines trichoiden Sensillenhaares. Riechsinneszellen sind von Stützzellen umgeben. Die Dendriten der olfaktorischen Neurone ragen in die wässrige Sensillenlymphe. Duftstoffmoleküle (Odorant, Pheromon) aus der Luft werden von Bindeproteinen in der Lymphe gelöst und zu Rezeptoren in der Dendritenmembran transportiert. Die *Drosophila*-Bilder (A und B) wurden von Veit Grabe (MPI, Jena) erstellt.

mellifera) hat sich dagegen aufgrund ihrer ausgeprägten Fähigkeit zur Klassifizierung und dem Erlernen von Düften als Modellorganismus für Untersuchungen der Duftsignalverarbeitung im Gehirn etabliert. Als außerordentlich wichtiger Modellorganismus der Insekten-Riechforschung hat sich in den letzten Jahren die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* erwiesen, die aufgrund der Einfachheit ihres olfaktorischen Systems und insbesondere ihrer genetischen Manipulierbarkeit einzigartige experimentelle Ansätze erlaubt. Daneben stehen heute allerdings auch vermehrt solche Insektenarten im Fokus der Olfaktions-Forschung, die als Lebensmittel- und Pflanzenschädlinge auftreten oder als Krankheitsüberträger unsere Gesundheit bedrohen. Vor dem Hintergrund der herausragenden Bedeutung von Duftstoffen für die Nahrungssuche und Wirtsfindung wird ihr chemischer Sinn als vielversprechender Angriffspunkt für die Entwicklung alternativer Strategien zur Abwehr und Bekämpfung der Schadinsekten untersucht.

In den letzten 20 Jahren wurden durch die Kombination biochemischer, molekularbiologischer und zellphysiologischer Ansätze bahnbrechende Fortschritte im Hinblick auf ein besseres Verständnis des Geruchssinns der Insekten erzielt. Dieser Artikel gibt eine kurze Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand der peripheren und ersten zentralnervösen Prozesse der Duftwahrnehmung. Im Speziellen besprechen wir molekulare Elemente und Mechanismen, die der Erkennung von Duftstoffen in der Antenne zugrunde liegen, und gehen auf derzeit diskutierte Modelle zur Umwandlung des chemischen Signals in eine elektrische Antwort der Riechsinneszellen ein. Des Weiteren stehen die Prozessierungsvorgänge im Antennallobus, dem Pendant zum *Bulbus olfactorius* bei Wirbeltieren, im Vordergrund. Dabei werden wir besonders auf die Funktion und Verschaltung der beteiligten Neuronentypen eingehen und die Bedeutung des neuronalen Netzwerkes für die Kodierung von olfaktorischen Signalen erläutern.

Aufbau des peripheren olfaktorischen Systems der Insekten

Im Vergleich zu Säugern besitzen Insekten ein weniger komplexes olfaktorisches System, das u. a. aus wesentlich weniger Zellen in der Peripherie besteht. Mehrere Millionen Riechsinneszellen in der Säugernase stehen dabei nur Tausende bis Zehntausende olfaktorische Rezeptorzellen in den Antennen und den Maxillarpalpen der Insekten gegenüber. Trotz dieser geringeren Sinneszellzahl steht das Riechsystem der Insekten allerdings dem olfaktorischen System der Säuger hinsichtlich seiner Empfindlichkeit für bestimmte Duftstoffe in keiner Weise nach und übertrifft dieses oftmals sogar.

Bezüglich der peripheren Architektur ist das Riechsystem von Insekten und Säugern erstaunlich ähnlich. Bei Säugern ragen die sensorischen Cilien der Riechsinneszelle in den wässrigen nasalen Mukus, der das Riechepithel in der Nasenhöhle bedeckt; das Axon des olfaktorischen Neurons zieht hingegen direkt zum Riechkolben des Gehirns, dem olfaktorischen Bulbus.

Vergleichbar liegen bei Insekten die sensorischen Dendriten der Riechsinneszellen in mit wässriger Lymphe gefüllten kutikulären Strukturen, den sogenannten Sensillenhaaren (Abbildung 1); und auch die Axone der Riechneurone projizieren ohne „Umschaltstationen“ direkt zum Gehirn, in diesem Fall zum sogenannten Antennallobus (Abbildung 4). Aufgrund ihrer Form und Oberflächenstruktur lassen sich verschiedene olfaktorische Haartypen unterscheiden: Häufig sind schlanke Sensilla trichodea, kegelförmige *S. basiconica* und grubenartige *S. coeloconica* zu finden. Gemeinsam sind allen olfaktorischen Haartypen Poren in der Kutikula, durch die Duftstoffmoleküle ins Innere des Sensillums und damit zur Membran der Sinneszelle vordringen können. Neurone, die auf „allgemeine“ Duftstoffe antworten, kommen in allen Haartypen vor. Dagegen wurden Pheromon-sensitive Sinneszellen bislang nur in *S. trichodea* gefunden. Als Spezialisierung auf eine hochsensitive Pheromon-Detektion sind die Dendriten und damit auch die entsprechenden Pheromonhaare oftmals sehr lang

(Abbildung 1), was die rezeptive Gesamtoberfläche der Antenne stark vergrößert. Darüber hinaus sind Sinneshaare, die der Erkennung spezieller Duftstoffe (Pheromone, Wirtsduftstoffe) dienen, meist besonders zahlreich und enthalten in der Regel ein bis drei sensorische Neurone. In Sinneshaaren für „allgemeine“ Duftstoffe kann die Zahl der reaktiven Neurone dagegen auch bis zu 30 Zellen und mehr betragen. Unabhängig von ihrer Anzahl werden die Zellkörper der Riechsinneszellen von drei Stützzellen umgeben: Dabei umhüllt die innerste, thekogene Zelle die Neurone wie eine Art Gliazelle. Daran schließen sich eine tormogene und trichogene Stützzelle an. Letztere sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der Zusammensetzung der Sensillenlymphe beteiligt.

Odorant- und Pheromon-Bindeproteine

Bei Insekten beginnt der Riechprozess mit dem Eintritt von Signalmolekülen durch die Poren der Kutikula in das Sensillenhaar. Da Duftstoffe (Odorantien)

und insbesondere die Pheromone meist sehr hydrophobe Moleküle sind, ist ihre Löslichkeit in der wässrigen Sensillenlymphe allerdings extrem niedrig und der Transfer durch die hydrophile Flüssigkeit zu spezifischen Rezeptorproteinen in der Membran der Riechsinneszelle nicht ohne Weiteres möglich. Die Natur hat dieses Problem aber offenbar durch die Erfindung der Odorant-Bindeproteine (OBPs) bzw. spezieller Pheromon-Bindeproteine (PBPs) gelöst. Diese kleinen, globulären Proteine (12-16 kDa) werden von den thormogenen und trichogenen Stützzellen synthetisiert und in die Sensillenlymphe sekretiert, wo sie in außerordentlich hohen Konzentrationen (10-20 mM) vorkommen. Strukturell sind Bindeproteine durch sechs hochkonservierte Cysteine in der Aminosäuresequenz gekennzeichnet. Diese bilden drei Disulphidbrücken aus und stabilisieren damit eine überwiegend α -helikale Proteinstruktur (Sandler et al. 2000). Bindungsstudien sowie NMR- und kristallografische Strukturanalysen sprechen dafür, dass OBPs und PBPs lipophile

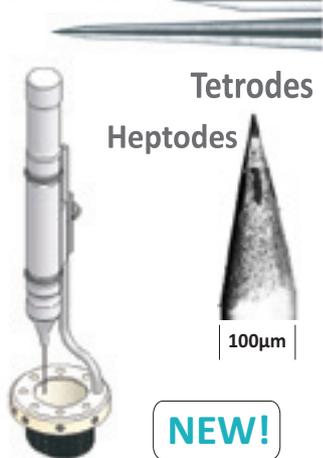


Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Visit us at the Society for Neuroscience Meeting in Washington DC, Nov. 12-16, 2011

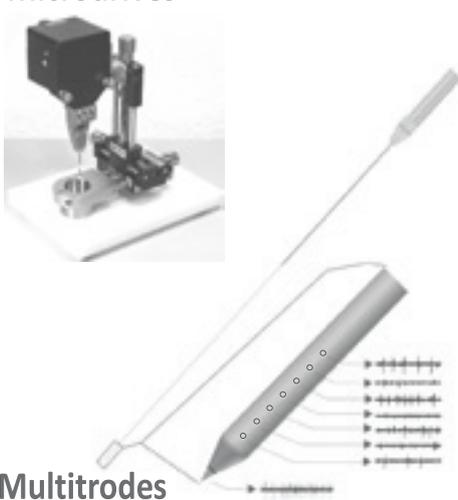
Electrodes



NEW!

Thomas Pencil Drive

Microdrives



Multitrodes

Telemetric Controlled Microdrive System



NEW!

4 channels wireless



For 20 Years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com



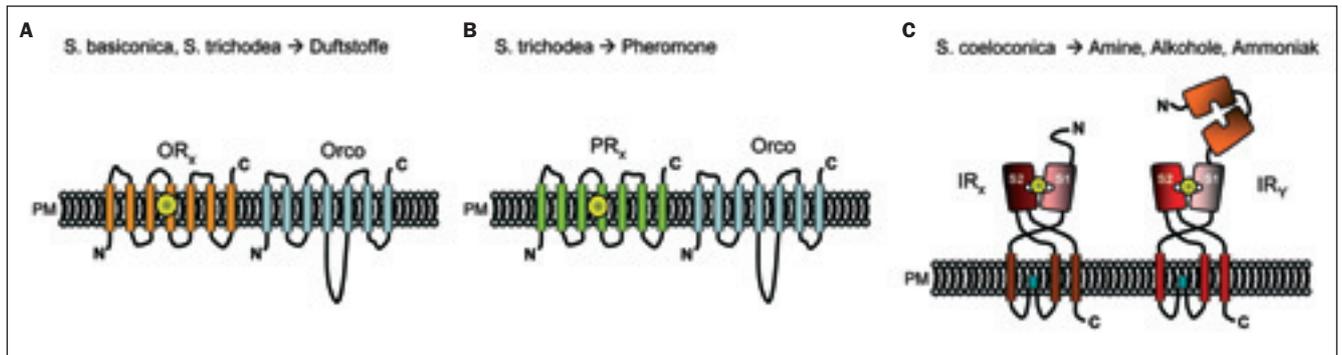


Abb. 2: Aufbau, Vorkommen und Liganden verschiedener olfaktorischer Rezeptortypen bei Insekten.

A) Riechsinneszellen der *Sensilla basiconica* und *Sensilla trichodea*, die auf generelle Duftstoffe reagieren, exprimieren jeweils einen distinkten Odorant-Rezeptor (ORx) und den generellen olfaktorischen Co-Rezeptor (Orco). Neuste Studien belegen, dass der ORx und Orco Heteromere ausbilden, wobei die ORx Untereinheit den Liganden bindet und Orco als Ionenkanal fungiert. **B)** Pheromon-sensitive Riechsinneszellen wurden bislang nur in den *Sensilla trichodea* gefunden. Sie verfügen über einen spezifischen Pheromon-Rezeptortyp (PRx) und exprimieren ebenfalls das Orco-Protein. ORs, PRs und Orcos weisen jeweils sieben membrandurchspannende Domänen auf. Das N-terminale Ende der Polypeptidkette liegt intrazellulär, der C-Terminus extrazellulär. **C)** Zwei Typen von ionotropen olfaktorischen Rezeptoren (IRx und IRy) werden in Riechsinneszellen der coeloconischen Sensillen exprimiert und bilden wahrscheinlich Heteromere. Ihre Grundstruktur ähnelt der von ionotropen Glutamat-Rezeptoren. Die meisten IRs (wie IRx) haben aber einen kürzeren N-Terminus. Charakteristisch für alle IRs sind drei Transmembrandomänen und eine Poren-Region, sowie eine Venusfliegenfallen-artige extrazelluläre S1 und S2 Ligandenbindungsdomäne. In A-C ist die mögliche Ligandenbindungsstelle der Rezeptoren durch einen gelben Kreis angedeutet. PM=Plasmamembran.

Duftstoffmoleküle durch Einlagerung in eine hydrophobe Bindungstasche praktisch wasserlöslich machen und so transportieren können. Auf diese Weise schützen sie die Duftstoffmoleküle vermutlich auch vor einer Spaltung oder Modifikation durch in der Sensillenlymphe enthaltene Abbau- und Transformationsenzyme.

Biochemische Analysen der Sensillenlymphe sowie Untersuchungen des Genoms und der in der Antenne exprimierten Gene haben in allen bislang untersuchten Spezies eine Vielzahl von OBP-Typen und meist mehrere PBP-Typen nachgewiesen (Vogt 2003; Zhou 2010). Zudem wurden in der Lymphe eines einzelnen Sensillenhaars mehrere Typen von Bindeproteinen gleichzeitig gefunden. Dies legt die Vermutung nahe, dass verschiedene Bindeproteine unterschiedliche Duftstoffe transportieren und somit auch zur Spezifität des olfaktorischen Systems beitragen. Tatsächlich haben Bindungsstudien für verschiedene OBP-Typen unterschiedliche, teils überlappende Ligandenspektren ermittelt (Qiao et al. 2010). Studien am Pheromonsystem von Nachtfaltern und *Drosophila* haben zudem gezeigt, dass PBPs stärker als OBPs auf spezielle Liganden „getuned“ sind und in spezifischer Weise nur mit bestimmten Pheromonkomponenten interagieren. Mithilfe Rezeptor-exprimierender Zelllinien und aufgereinigten Bindeproteinen konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass ein bestimmtes PBP und ein distinkter Pheromon-Rezeptor in der Erkennung einer art-spezifischen Pheromonkomponente zu-

sammenspielen (Grosse-Wilde et al. 2007; Forstner et al. 2009). Entsprechend belegen funktionelle Studien an *Drosophila*-Mutanten, dass der Pheromon-Rezeptor Or67d und das PBP Lush im Zusammenspiel die Erkennung des Pheromons 11-cis-Vaccenyl-Acetat ermöglichen (Xu et al. 2005; Ha und Smith 2006).

Vergleichende Untersuchungen der Struktur von Pheromon-freien und Pheromon-beladenen PBPs sprechen außerdem dafür, dass die Einlagerung des „richtigen“ Liganden eine spezifische Konformationsänderung des Bindeproteins induziert (Mohl et al. 2002; Laughlin et al. 2008). Unklar ist allerdings, ob der Komplex aus Ligand und Bindeprotein dann den Rezeptor direkt aktiviert, oder ob das Pheromon erst durch eine erneute Konformationsänderung vom PBP freigesetzt werden muss, um dann allein den Rezeptor zu aktivieren. Für beide möglichen Mechanismen gibt es gegenwärtig unterstützende Befunde: Während bei *Drosophila* das PBP Lush in der Pheromon gebundenen Konformation das entsprechende sensorische Neuron aktivieren kann (Laughlin et al. 2008), wird eine der Rezeptoraktivierung vorausgehende Freisetzung des Pheromons durch Studien gestützt, die eine pH-Wert abhängige Konformationsänderung von Nachtfalter PBPs zeigen. Letztere könnte durch einen niedrigeren pH-Wert in der Nähe der Plasmamembran bewirkt werden (Wojtasek und Leal 1999). Für eine Bindung des freien Pheromons an den Rezeptor sprechen zudem auch funktionelle Unter-

suchungen von Pheromon- und Odorant-Rezeptoren in Zellkultur und an Oocyten des Krallenfroschs *Xenopus laevis*, wobei in diesen Studien eine Rezeptoraktivierung auch in der Abwesenheit vom Bindeprotein beobachtet werden konnte (Nakagawa et al. 2005; Grosse-Wilde et al. 2006; Mitsuno et al. 2008).

Sensory Neuron Membrane Proteins (SNMPs)

Die genauen Mechanismen der Interaktion von Pheromonen und Pheromon/PBP-Komplexen mit den Riechsinneszellen sind noch nicht abschließend geklärt. Neuere Studien ergaben jetzt zusätzlich überzeugende Indizien, dass bei der Pheromon-Registrierung auch die seit Langem bekannten sogenannten „Sensory Neuron Membrane Proteins“ (SNMPs) eine bedeutsame Rolle spielen könnten. Das erste SNMP wurden bereits vor fast 15 Jahren in der dendritischen Membran Pheromon-sensitiver Neurone des Nachtfalters *Antheraea polyphemus* entdeckt (Rogers et al. 1997). SNMPs gehören zur diversen CD36-Familie, deren Mitglieder durch zwei Transmembrandomänen und eine große, extrazelluläre Bindedomäne gekennzeichnet sind. Den bislang funktionell charakterisierten CD36-Proteinen ist gemeinsam, dass sie hydrophobe Moleküle wie Cholesterin und Fettsäuren als auch Lipid/Protein-Komplexe erkennen, binden und transferieren (Silverstein und Febbraio 2009). Daher wird seit ihrer Entdeckung vermutet, dass SNMPs „Andockstellen“ für

PBP/Pheromon-Komplexe in der Nähe von Pheromon-Rezeptoren (PRs) darstellen könnten und somit als Co-Rezeptoren fungieren, die das Pheromon „einfangen“ und dann an den benachbarten PR „weiterreichen“ (Vogt 2003). Tatsächlich zeigen jüngste Studien an *Drosophila*-Mutanten, dass SNMP1 für die Pheromonantwort eines sensorischen Neurons zwingend notwendig ist und dass das Protein innerhalb der Membran in unmittelbarer Nachbarschaft zum Pheromonrezeptor (Or67d) liegt (Benton et al. 2007). Daneben wurde SNMP1 bei *Drosophila* auch in den das Neuron umgebenden Stützzellen gefunden. Daher wird vermutet, dass das Protein in der Membran der Stützzellen eine andere Funktion ausübt und hier möglicherweise bei der Entfernung von hydrophoben Pheromonen oder Pheromon/PBP-Komplexen aus der Sensillenlymphe eine Rolle spielt.

Für den Nachtfalter *Heliothis virescens* wurde dagegen für den SNMP1-Typ eine ausschließliche Expression in olfaktorischen Neuronen und eine Co-Expression mit dem Sexualpheromon-Rezeptor HR13

nachgewiesen. Interessanterweise wurde bei *H. virescens* aber ein weiterer SNMP2-Subtyp gefunden, der nur in den nicht-neuronalen Stützzellen vorkommt (Forstner et al. 2008). Diese zelltypspezifische Expression der beiden *Heliothis* SNMP-Subtypen spricht für eine unterschiedliche Funktion der Proteine und könnte auf eine Weilerspezialisierung des Pheromonsystems bei Nachtfaltern hindeuten: Während für SNMP1 in der Dendritenmembran der Riechsinneszelle eine Interaktion mit Pheromon/PBP-Komplexen oder Pheromonen denkbar wäre, könnte SNMP2 in der Membran von Stützzellen an der „Clearance“ der Sensillenlymphe beteiligt sein.

Odorant-Rezeptoren

In Hinblick auf die molekulare Erkennung und Unterscheidung von Duftstoffen sind die Rezeptorproteine in der dendritischen Membran von Riechsinneszellen Schlüsselemente. Sie interagieren spezifisch mit den relevanten Duftstoffen oder Pheromonen und leiten die Umwandlung

des chemischen Reizes in eine elektrische Antwort der Riechsinneszelle ein.

Odorant-Rezeptoren (ORs) wurden zunächst in Wirbeltieren entdeckt. In bahnbrechenden Arbeiten, die 2004 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, fanden Linda Buck und Richard Axel 1991 im Genom von Nagern eine riesige Familie mit mittlerweile mehr als tausend identifizierten Genen, die G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) mit typischen sieben Transmembrandomänen (7TMDs) kodieren und jeweils in Subpopulationen von Riechsinneszellen exprimiert werden (Buck und Axel 1991). Nachfolgend wurden funktionell entsprechende und ebenfalls sehr umfangreiche GPCR-Genfamilien beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (Nematoda) identifiziert, sowie GPCRs als mögliche Pheromon-Rezeptoren des Vomeronasalorgans von Nagern beschrieben.

Die Identifizierung von ORs der Insekten erwies sich als sehr schwierig. Alle initialen auf Homologie zu den OR-Sequenzen von Wirbeltieren und Nematoden basierenden Ansätze zeigten sich zunächst erfolglos.

Motorized Stereotaxic

The 3rd generation of stereotaxic instruments



- Atlas Integration
- High Accuracy
- High Reproducibility
- High Throughput

Smart Add-Ons

- **Drill** Robot
- **Microinjection** Robot
- **Microdialysis** Robot



www.neurostar.de
info@neurostar.de
 +49 7031 415065

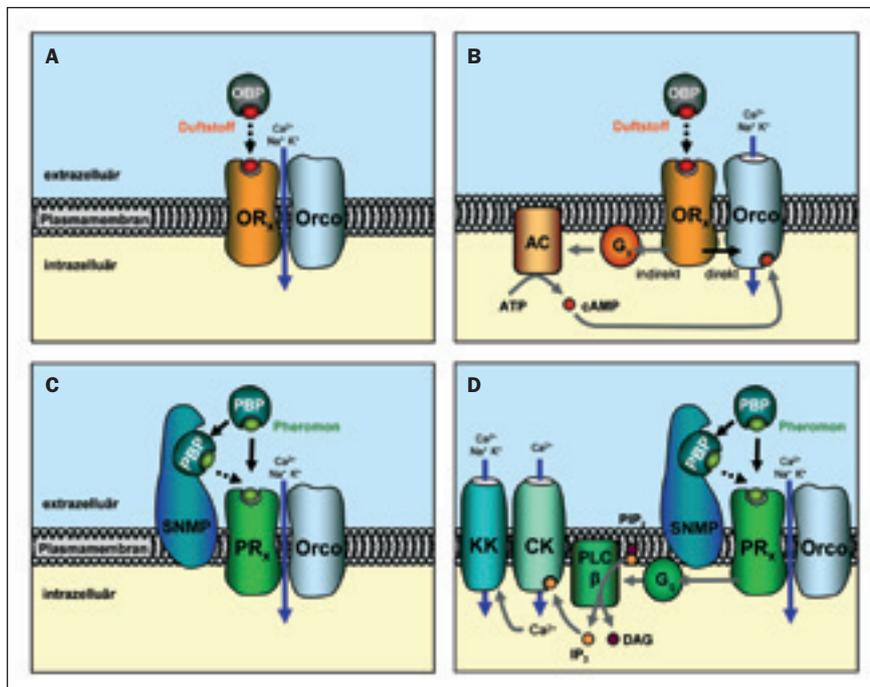


Abb. 3: Modelle der olfaktorischen Signaltransduktion bei Insekten
A) In Riuchsinnzellen, die auf generelle Duftstoffe reagieren, bildet ein spezifischer Odorant-Rezeptor (ORx) und der generelle Co-Rezeptor (Orco) einen Liganden-aktivierten Rezeptor/Ionenkanal-Komplex. Ein durch Odorant-Bindeprotein (OBP) herangeführtes Duftstoffmolekül bindet an die ORx-Untereinheit und bewirkt dadurch die Öffnung des nicht selektiven Kationenkanals (Sato et al. 2008). **B)** Nach Wicher et al. ist die variable ORx-Untereinheit ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor und Orco ein direkter und zyklisch-nukleotid-aktivierter Ionenkanal. In Anwesenheit einer hohen Konzentration eines generellen Duftstoffs kommt es über eine direkte ORx/Orco-Interaktion zur Öffnung des Orco-Kanals. Bei niedriger Duftstoffkonzentration schlägt das Modell eine indirekte Kanalöffnung vor. Der Rezeptor aktiviert zunächst ein G-Protein (G_q), welches über eine Adenylylzyklase (AC) zur Produktion von cAMP führt. Dieser sekundäre Botenstoff führt dann zur Öffnung des Orco-Kanals. **C)** In Pheromon-sensitiven Riuchsinnzellen deuten die Befunde auf die Beteiligung eines „Sensory Neuron Membrane Proteins“ (SNMP) bei der Signaltransduktion hin. Das SNMP könnte als Andockstelle für das Liganden-beladene Pheromon-Bindeprotein (PBP) dienen und/oder an der Freisetzung des Pheromons beteiligt sein. Nach Bindung des Pheromons an die PRx-Untereinheit kommt es zur Öffnung des Orco-Kanals. Alternativ wurde vorgeschlagen, dass die Bindung des PBP/Pheromon-Komplexes an SNMP eine Inhibition des Pheromon-Rezeptor (PRx)/Orco-Komplexes aufhebt und so ein Einstrom von Kationen in die Zelle ausgelöst wird (Ha und Smith 2009). **D)** Bei der Pheromon-Erkennung sprechen eine Reihe von Befunden auch für einen G-Protein-vermittelten Transduktionsweg (Stengl 2010). Eine Rezeptoraktivierung könnte demnach über ein G_q -Protein eine Phospholipase C (PLC β) aktivieren, welche Phosphoinositol-(4,5)-biphosphat (PIP $_2$) zu IP $_3$ und DAG umsetzt. IP $_3$ öffnet zunächst einen Kalzium-selektiven Ionenkanal (CK); das einströmende Kalzium schaltet dann nachfolgend weitere nicht-selektive Kationenkanäle (KK).

Der Durchbruch gelang erst 1999 nach Verfügbarkeit der Genomsequenz von *Drosophila melanogaster* und der Anwendung spezieller Suchprogramme für Proteine mit 7TMD in Kombination mit umfangreichen Sequenzierungen von differenziell exprimierten cDNAs der Antennen (Vosshall et al. 1999; Clyne et al. 1999). Dies führte zur Entdeckung einer diversen Familie von 7TMD-Rezeptoren, deren Mitglieder spezifisch in Riuchsinnzellen der Antennen

und Maxillarpalpen exprimiert werden und hier in den sensorischen Dendriten der Zellen konzentriert sind.

Verglichen mit den mehr als tausend funktionellen OR-Genen, die im Genom einiger Wirbeltiere gefunden wurden, weist *Drosophila* mit 62 ORs eine eher geringe Anzahl auf. Inzwischen sind allerdings die Genome weiterer Insekten sequenziert und mit bioinformatischen Methoden auf die vorhandenen OR-Gene

untersucht worden. Relativ wenige OR-Gene wurden dabei auch bei der Malaria Mücke *Anopheles gambiae* (79 ORs) und dem Seidenspinner *Bombyx mori* (48 ORs) gefunden. Dagegen wurden weitaus mehr, nämlich 163 OR-Kandidaten im Genom der Honigbiene (*Apis mellifera*), 225 ORs in der Erzwespe (*Nasonia vitripennis*), 265 ORs beim Reismehlkäfer (*Tribolium castaneum*) und kürzlich mehr als 400 mögliche ORs bei der Feuerameise (*Solenopsis invicta*) identifiziert. Somit sind außerordentlich große Anzahlen verschiedener ORs offenbar keine Spezialität des Riuchsystems der Wirbeltiere, sondern kommen auch im olfaktorischen System der Insekten vor. Warum die OR-Genfamilie in manchen Insektenarten (z. B. der Feuerameise) eine spezifische Expansion erfahren hat, ist bisher unklar. Es wird jedoch vermutet, dass sich in der Vielfalt an OR-Typen mancher Arten evolutionäre Anpassungen an besondere ökologische und physiologische Erfordernisse bei der Nahrungssuche oder die enorme Bedeutung von Duftstoffen für die soziale Kommunikation bei in Staaten lebenden Insekten widerspiegeln.

Funktionelle Analysen haben inzwischen für die meisten der 62 *Drosophila* ORs und viele *Anopheles* Rezeptoren gezeigt, dass sie für eine Duftstoffantwort von Riuchsinnzellen unentbehrlich sind und die molekulare Grundlage für die in elektrophysiologischen Untersuchungen ermittelten Spezifitäten verschiedener Sinneszellpopulationen auf der Antenne darstellen (Kreher et al. 2005; Hallem und Carlson 2006; Carey et al. 2010; Wang et al. 2010). Hinsichtlich der Bandbreite ihrer Duftstoffspektren gleichen sich ORs von Insekten und Wirbeltieren. Auch weisen die Proteinsequenzen von Insekten- und Wirbeltier-ORs die für GPCRs typischen 7TMD auf. Allerdings enden hier die Gemeinsamkeiten.

Die OR-Proteine beider Tiergruppen zeigen keinerlei Sequenzähnlichkeit zueinander und sind phylogenetisch nicht miteinander verwandt. Darüber hinaus ergaben *in vitro* und *in vivo* Strukturanalysen überraschenderweise eine „umgekehrte“ Membrantopologie der Rezeptorproteine von Insekten: Im Gegensatz zu den ORs von Wirbeltieren liegt bei den ORs der Insekten der N-Terminus intrazellulär und der C-Terminus außerhalb der Zelle (Abbildung 2) (Benton et al. 2006). Über diese fundamentalen Unterschiede ihrer ORs hinaus unterscheiden sich Riuchsinnzellen von Insekten und Wirbeltieren in einem weiteren wesentlichen Punkt: Während Riuchzellen von Wirbeltieren

nur einen OR-Subtyp pro Zelle aufweisen, belegen aktuelle Studien, dass in den meisten Riechsinneszellen der Insekten ein spezifischer Liganden-bindender OR-Typ als Heteromer mit einem zweiten, immer gleichen Co-Rezeptor aus der OR-Genfamilie vorliegt (Benton et al. 2006). Nach neuester Nomenklatur wird dieses Protein als Orco bezeichnet (Früher: Or83b bei *Drosophila*, OR2 oder OR7 bei anderen Insekten). Das Orco-Protein ist in vielerlei Hinsicht ungewöhnlich: Erstens ist es als einziges Mitglied der OR-Familie bei verschiedenen Insekten hochkonserviert und besitzt eine auffällig große intrazelluläre Domäne. Zweitens bindet es selbst keine Duftstoffe und ist für den Transfer des spezifischen OR-Typs zur dendritischen Membran notwendig. Und drittens bildet das Orco-Protein einen nicht-selektiven Kationenkanal, der nach neuesten Erkenntnissen an der Signaltransduktion (siehe unten) beteiligt ist (Krieger et al. 2003; Larsson et al. 2004; Jones et al. 2005; Benton et al. 2006).

Pheromon-Rezeptoren

Die Gene für spezielle Pheromon-Rezeptoren (PR) von Insekten konnten erstmals für die Baumwollwille (*Heliothis virescens*) aufgeklärt werden (Krieger et al. 2004). Wie bei vielen Nachtfalterarten setzen die weiblichen Tiere ein komplexes Pheromonmisch aus einer Hauptkomponente und mehreren Nebenkompenten frei, um die

Männchen anzulocken. Dies legte die Vermutung nahe, dass Pheromon-Rezeptoren vor allem auf der männlichen Antenne exprimiert werden. Durch Kombination von Genomanalysen mit bekannten OR-Sequenzen und „Screening“ einer antennalen cDNA-Bibliothek gelang es, bei *Heliothis* Sequenzen für mehrere 7TMD-Rezeptoren zu isolieren, die vorwiegend in männlichen Antennen exprimiert wurden und in sensorischen Neuronen der Pheromon-sensitiven Riechhaare vorkamen. In funktionellen Studien an Rezeptor-exprimierenden Zelllinien zeigte sich, dass der HR13-Rezeptortyp durch die Hauptkomponente des weiblichen Sexualpheromons (Z)-11-Hexadecenal aktiviert wird (Grosse-Wilde et al. 2007). Nachfolgend gelang die Identifizierung des Bombykol-Rezeptors des chinesischen Seidenspinners *Bombyx mori* (Sakurai et al. 2004; Krieger et al. 2005). Inzwischen sind Sequenzen von PRs für eine Reihe weiterer Falterarten aufgeklärt. Pheromon-Rezeptoren gleichen in ihrem Aufbau den Odorant-Rezeptoren für generelle Duftstoffe (Abbildung 2) und kommen in Riechsinneszellen ebenfalls zusammen mit dem Orco-Protein vor. Innerhalb der ansonsten sehr diversen OR-Familie von Faltern bilden PRs bemerkenswerterweise eine separate Gruppe stärker konservierter Proteine (Krieger et al. 2004; Wanner et al. 2007). Diese Konservierung der PR-Aminosäuresequenzen bei verschiedenen Arten könnte eine Ursache in der chemischen Ähnlichkeit ihrer Pheromon-Liganden haben oder alter-

nativ den hohen negativen evolutionären Selektionsdruck widerspiegeln, der auf dem hochspezifischen Pheromonerkennungssystem lastet und bestimmte Veränderungen am Rezeptorprotein auf Grund der Bedeutung für eine erfolgreiche Fortpflanzung nicht zulässt.

Ionotrope Rezeptoren

Eine völlig neue Klasse von möglichen Rezeptoren für Duftstoffe wurde kürzlich in den Antennen von *Drosophila melanogaster* (Benton et al. 2009) und einer Reihe anderer Insekten entdeckt (Croset et al. 2010). Diese Proteine gehören zu einer Subfamilie von sogenannten Ionotropen Rezeptoren (IRs), die in ihrem Aufbau fundamental verschieden von ORs und PRs sind (Abbildung 2). IRs sind sequenz- und strukturverwandt zu den ionotropen Glutamat-Rezeptoren (iGluRs). Ihnen fehlen aber bestimmte Aminosäuren, die in iGluRs mit Glutamat interagieren. Zudem ist die entsprechende Liganden-Bindungsregion der iGluRs in den IRs in Einklang mit einer möglichen Funktion als Bindungsstelle für diverse Duftstoffe extrem variabel. Aktuelle Studien zeigen eine Expression von IRs speziell in Riechsinneszellen der *S. coeloconica*, die keine anderen 7TMD-ORs exprimieren und eine Konzentration des IR-Proteins in den dendritischen Fortsätzen der sensorischen Neurone. Durch „Miss“-Expression von IRs in einem anderen Riechsinneszelltyp,

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

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

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

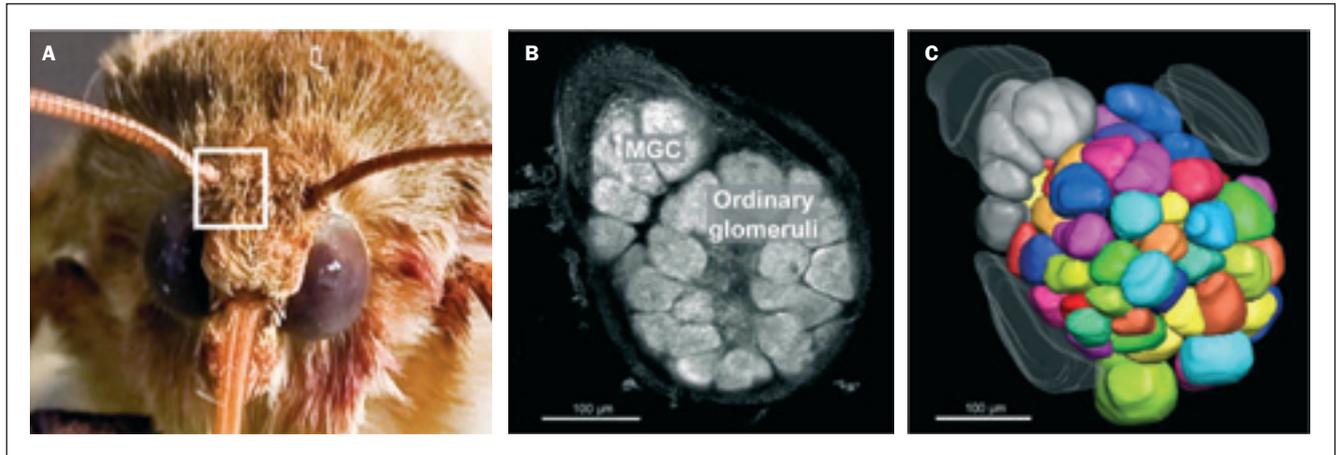


Abb. 4: Organisation des Antennallobus von *Heliothis virescens*

A) Frontalansicht des Kopfes. Die beiden Antennen gehen oberhalb der Facettenaugen von der Kopfkapsel ab. Die weiße Umrahmung kennzeichnet den Bereich in dem der linke Antennallobus im Innern des Kopfes liegt. **B)** Glomeruläre Strukturen im Antennallobus eines männlichen Nachtfalters. Diese rundlichen Neuropil-Strukturen werden aus den Endigungen von Riechsinneszellen und den Fortsätzen von Projektionsneuronen und lokalen Neuronen gebildet. Neben dem aus vier Glomeruli geformten Makroglomerulären Komplex (MGC), in dem eingehende Pheromonsignale prozessiert werden, ist eine Vielzahl von sogenannten „Ordinary glomeruli“ zu erkennen, in denen „allgemeine“ Duftstoffsignale verarbeitet werden. Um die glomerulären Strukturen darzustellen, wurde der Antennallobus mit einem Antikörper gegen ein synaptisches Protein „angefärbt“ und ein „optischer Schnitt“ mit einem konfokalen Laser Scanning-Mikroskop aufgenommen. **C)** 3D-Rekonstruktion des Antennallobus eines männlichen Nachtfalters. Die Rekonstruktion wurde aus optischen Schnittebenen des in B gezeigten Antennallobus angefertigt. Der MGC ist in grau gezeigt. Die unterschiedlichen „Ordinary Glomeruli“ sind in verschiedenen Farben dargestellt. Die Bilder wurden freundlicherweise von P.H. Olsen (A), B.B. Løfdal (B und C) und H. Mustaparta (alle NTNU, Norwegen) zur Verfügung gestellt.

der diese Rezeptoren normalerweise nicht besitzt, konnte eine direkte Beteiligung von IRs an der Erkennung von distinkten Duftstoffen gezeigt werden. Interessanterweise werden 2-5 IR-Typen in einer Riechsinneszelle exprimiert. Entsprechend dem Orco-Protein in den OR-Zellen, gibt es auch besonders konservierte IR-Typen, die mit variableren IR-Typen heteromerisieren (Abuin et al. 2011).

Olfaktorische Signaltransduktion

Duftspezifische ORs, PRs und IRs sind die rezeptiven Proteine in der dendritischen Membran der Riechsinneszellen. Wie aber erfolgt nach Bindung eines adäquaten Liganden die Umwandlung des chemischen Duftstoffsignals in eine elektrische Zell-Antwort, d. h. eine Änderung des Membranpotenzials des sensorischen Neurons?

Für die speziellen Riechsinneszellen der *S. coeloconica* mit IR-Ausstattung zeigen die bisherigen funktioneller Studien, dass IRs selbst Duftstoff-aktivierte Ionenkanäle aus Kombinationen von zwei bis drei verschiedenen IR-Typen sind. Neben einem IR-Typ, der die Ligandenspezifität bestimmt, enthält das Heteromer ein oder zwei, teils immer gleiche IR-Typen, die als Co-Rezeptoren fungieren (Abuin et al. 2011). In Riechsinneszellen, so wird vermutet, führt die Bindung von Duftstoff an den Rezeptor/Ionenkanalkomplex, in

Analogie zu den IR-verwandten ionotropen Glutamat-Rezeptoren, zum Einstrom von Kationen und einer Depolarisation des sensorischen Neurons.

Für die auf den Antennen vorherrschenden Riechsinneszellen mit 7TMD-Odorant- bzw. Pheromon-Rezeptoren sind die molekularen Vorgänge bei der olfaktorischen Signaltransduktion allerdings noch weitgehend ungeklärt, da in der Literatur zum Teil kontroverse Befunde vorliegen. Neuere funktionelle Studien von zwei Arbeitsgruppen, die Kombinationen von einem Liganden-spezifischen *Drosophila* OR und dem Orco-Protein in Säugerzellen elektrophysiologisch untersuchten, sprechen übereinstimmend für einen durch Duftstoffe aktivierten heteromeren Rezeptor/Ionenkanalkomplex aus einer variablen OR-Untereinheit und dem konservierten Orco-Protein (Sato et al. 2008; Wicher et al. 2008). Uneinigkeit besteht allerdings darüber, ob ORs nur Untereinheiten von Liganden-aktivierten OR/Orco-Kanälen darstellen, welche dann nach Duftstoffbindung öffnen und direkt eine Depolarisation der Riechsinneszellen bewirken („ionotroper Signalweg“). Alternativ sind die ORs von Insekten auch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, welche nach ihrer Aktivierung nachgeschaltete intrazelluläre Reaktionskaskaden auslösen und die Bildung sekundärer Botenstoffe bewirken, die dann den Orco-Ionenkanal indirekt öffnen („metabotroper Signalweg“).

Die Ergebnisse von Sato et al. ergaben keine Hinweise auf eine Beteiligung von G-Protein-aktivierten Reaktionskaskaden und sprechen für einen reinen „ionotropen Signalweg“ (Abbildung 3A). Diese Befunde wären im Einklang mit der vertretenen Ansicht, dass Insekten ORs keine GPCRs sein können, da ihnen jegliche Sequenzähnlichkeit zu den ORs von Wirbeltieren und Nematoden sowie zu anderen klassischen GPCRs fehlt und sie daneben auch noch durch eine „umgedrehte“ Membrantopologie ausgezeichnet sind. Allerdings zeigen die Arbeiten von Wicher et al., dass die Duftstoffbindung an die OR-Untereinheit auch ein G_s -Protein aktiviert und Orco zudem ein Ionenkanal ist, der durch cAMP, also einen klassischen sekundären Botenstoff, geöffnet werden kann. Das Modell dieser Gruppe schlägt daher die Existenz einer dualen (kombinierten) ionotropen und metabotropen Signaltransduktion vor (Abbildung 3B): Danach kommt es in Gegenwart hoher Duftstoffkonzentrationen zu einer direkten OR/Orco-Interaktion und damit zu einer schnellen Öffnung des Orco-Kanals, während bei niedrigen Duftstoffkonzentrationen der Liganden-spezifische OR eine G-Protein-Kaskade auslöst, die zur Bildung von cAMP führt, dass dann den Orco-Kanal öffnet. Diese langsamere, G-Protein-vermittelte Verstärkerkaskade könnte für eine hochsensitivere Erkennung von Duftstoffen von außerordentlicher Wichtigkeit sein und wäre eine interessante

Analogie zum olfaktorischen System von Wirbeltieren: Hier führt die Bindung von Duftstoffen an Liganden-spezifische ORs ebenfalls über die Aktivierung eines G-Proteins (G_{olf}) und einer Adenylzyklase zur Synthese von cAMP, welches einen cAMP-geschalteten Kationenkanal öffnet.

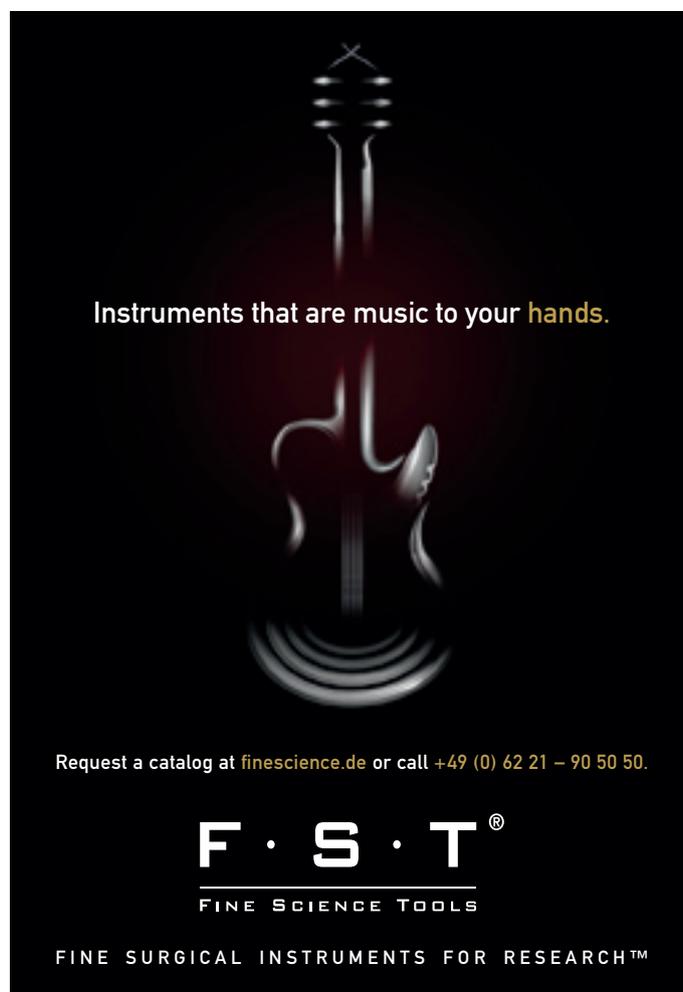
Hinsichtlich der Umwandlung von distinkten Pheromonsignalen haben Untersuchungen an *Drosophila*-Mutanten gezeigt, dass ein spezifischer Pheromon-Rezeptor, das Orco-Protein und das SNMP1 für eine elektrophysiologische Antwort der Riechsinneszelle zwingend notwendig sind. Basierend auf den neuesten *Drosophila* Daten wird dabei ein ausschließlich „ionotroper Signalweg“ (Abbildung 3C) vorgeschlagen, der eine Beteiligung des SNMP1 Proteins einschließt, eine G-Protein-Aktivierung aber nicht annimmt. Dagegen sprechen biochemische, elektrophysiologische und genetische Untersuchungen der letzten 20 Jahre für die Existenz eines G-Protein-vermittelten metabotropen Mechanismus bei der Transduktion von Pheromonsignalen: Studien an verschiedenen Falterarten unterstützen dabei eine Pheromon-aktivierte IP_3 -Signal-kaskade in Pheromon-sensitiven Riechsinneszellen (Nakagawa und Vosshall 2009; Stengl 2010). In einem entsprechenden Modell, das versucht, die bisherigen experimentellen Befunde zu kombinieren (Abbildung 3D), wird vorgeschlagen, dass die Bindung eines Pheromonmoleküls an den spezifischen Pheromon-Rezeptor die Aktivierung eines G-Proteins und nachfolgend einer Phospholipase C (PLC) auslöst; dieses Enzym katalysiert die Hydrolyse von Phosphatidyl-4,5-bisphosphat zu Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG). IP_3 öffnet dann einen Kalzium- (Ca^{2+})-selektiven Ionenkanal, der dann über das einströmende Kalzium weitere nicht-selektive Kationenkanäle „schaltet“ (Stengl 2010). Wie die Expression des cAMP-aktivierbaren Orco-Kanals in Pheromon-Sinneszellen mit dieser Signaltransduktionskaskade vereinbar ist, bleibt allerdings vorläufig unklar. Es wurde in diesem Zusammenhang allerdings vorgeschlagen, dass Orco in Riechsinneszellen nicht direkt an der Transduktion von Duftstoffsignalen beteiligt ist, sondern für die Einstellung der Spontanaktivität der Riechsinneszellen wesentlich sein könnte (Stengl 2010).

Insgesamt ergeben die bisherigen Befunde derzeit ein sehr uneinheitliches und komplexes Bild der olfaktorischen Signaltransduktion in Riechsinneszellen von Insekten. Weitere Experimente müssen deshalb zukünftig zeigen, in wieweit ionotrope und metabotrope Mechanismen allein und/oder in Kombination die Transduktion von Duftstoff- und Pheromonreizen vermitteln.

Die olfaktorische Bahn

Wie in den vorherigen Abschnitten erläutert, wird die Interaktion eines Duftmoleküls mit einem spezifischen Duftstoffrezeptor in eine neuronale Erregung der Riechsinneszelle umgewandelt. Diese Folge von Aktionspotenzialen wird über den Antennalnerv zur ersten Verschaltstation des Gehirns, dem Antennallobus weitergeleitet. Der Antennallobus stellt das primäre olfaktorische Neuropil zur Integration und Kodierung von Duftinformation dar und ähnelt im Aufbau dem primären olfaktorischen Zentrum von Wirbeltieren, dem *Bulbus olfactorius* (Hildebrand und Shepherd 1997). Das auffällige morphologische Merkmal ist eine Vielzahl von kugeligen Strukturen, sogenannten olfaktorischen Glomeruli (Abbildung 4). In ihnen werden die Axone der Riechsinneszellen synaptisch mit sogenannten Projektionsneuronen und einem Netzwerk von lokalen Interneuronen verschaltet. Für *Drosophila* und andere Insekten konnte bereits gezeigt werden, dass die Axone sensorischer Neurone, die den gleichen Duftstoffrezeptortyp exprimieren, in einem Glomerulus konvergieren und dass

jeder Glomerulus in den meisten Fällen auch nur den afferenten Eingang eines Rezeptortyps erhält (Vosshall et al. 2000). Entsprechend wurde für einige Arten gefunden, dass die Anzahl an Glomeruli mit der Anzahl an verschiedenen Duftstoffrezeptortypen etwa 1:1 korreliert. Somit wird die Aktivität einer sensorischen Neuronenpopulation, die auf bestimmte Duftstoffe reagiert, in einem Glomerulus gebündelt. Die olfaktorischen Glomeruli stellen also nicht nur strukturelle, sondern auch funktionelle Einheiten der Duftkodierung dar. Die Anzahl der Glomeruli ist genetisch festgelegt und für jede Art spezifisch. Sie beträgt bei der Fruchtfliege ca. 50 Glomeruli, bei Nachtfaltern rund 60 und bei Honigbienen etwa 160. Bei manchen Ameisenarten wurden sogar mehr als 400 Glomeruli gefunden. Nicht nur die Anzahl der Glomeruli ist genetisch festgelegt, sondern auch ihre Größe und Position im Antennallobus. Dies hat es für viele Insektenarten basierend auf morphologischen Daten ermöglicht, einen digitalen, 3-D-Atlas des Antennallobus zu erstellen (Laissue et al. 1999; Berg et al. 2002). In Zusammenhang mit der Prozessierung von weiblichen Sexualpheromonsignalen zeigen die Männchen einiger Insekten, insbesondere vieler Falterarten wie z.B. dem Nachtfalter *Heliothis virescens* (Abbildung 4), eine interessante Besonderheit: Wenn man die Antennalloben zwischen Männchen und Weibchen vergleicht, so findet man bei den Männchen spezielle Glomeruli, welche separat am Eingang des Antennalnerven sitzen und wesentlich größer sind als die restlichen Glomeruli (Abbildung 4B und C). Dieser sogenannte macroglomeruläre Komplex (MGC) erhält und kodiert die Aktivität von den Pheromon-sensitiven Riechsinneszellen. Für viele Falterarten konnten verschiedene Komponenten des Sexual-



Instruments that are music to your hands.

Request a catalog at finescience.de or call +49 (0) 62 21 – 90 50 50.

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

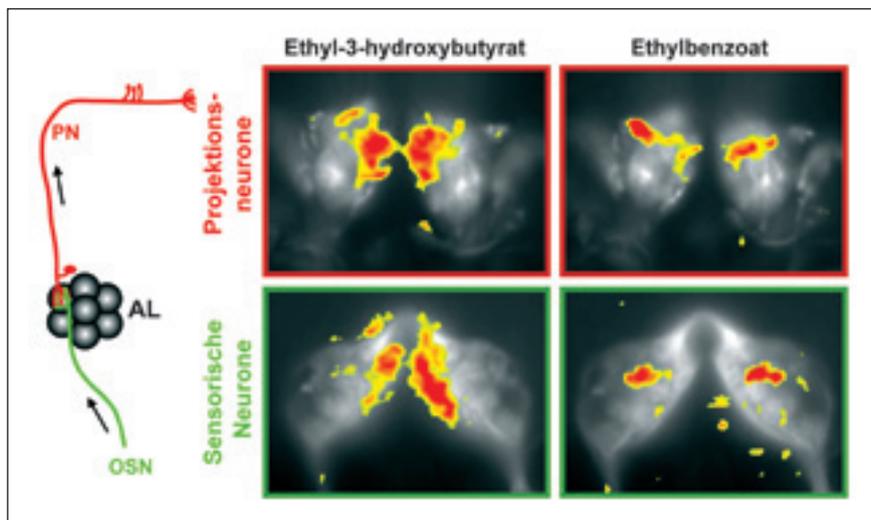


Abb. 5: Duftrepräsentation in den Eingangs- und Ausgangsneuronen des Antennallobus von *Drosophila*

Das Kalzium-sensitive Protein G-CaMP wurde selektiv in den sensorischen Neuronen (unten) oder den Projektionsneuronen (oben) exprimiert. Die Kalzium-Signale zu zwei verschiedenen Düften wurden auf die morphologischen Bilder des Antennallobus überlagert. Rot zeigt einen starken, gelb einen mittelstarken Anstieg der intrazellulären Kalzium-Konzentration (schwächere Kalzium-Signale wurden „abgeschnitten“). Beide Düfte aktivieren eine spezifische Kombination von Glomeruli. Die Muster des rechten und linken Antennallobus sind bilateral symmetrisch. Ein Vergleich der Aktivitätsmuster zwischen den beiden Verarbeitungsebenen zeigt ähnliche, jedoch keine identischen Muster.

pheromongemisches charakterisiert und ihre Kodierung distinkten Glomeruli des MGC zugeordnet werden. Für *Drosophila* hingegen konnte bisher nur eine Substanz, das 11-cis-Vaccenyl-Acetat als Sexualpheromon identifiziert werden. Auch weist der Antennallobus der Tiere keinen den Faltern vergleichbaren MGC auf. Dennoch ist man sich einig, dass weitere Pheromonkomponenten auch für *Drosophila* existieren. Somit ist die Detektion von Pheromonen nicht notwendigerweise mit dem Vorhandensein eines MGC gekoppelt.

Der Antennallobus erhält den Eingang von den sensorischen Neuronen und beherbergt ein komplexes neuronales Netzwerk, in dem viele sensorische Neurone auf wenige Antennallobus-Ausgangsneurone, den Projektionsneuronen, konvergieren. In jedem einzelnen Glomerulus sind die Terminalen der Riechsinneszellen und Projektionsneurone mit einem weiteren Neuronentyp des Antennallobus, den sogenannten lokalen Interneuronen verknüpft. Die lokalen Interneurone beschränken ihre Verzweigungen auf den Antennallobus und stellen mit ihren Verzweigungen zahlreiche Verbindungen zwischen den verschiedenen Glomeruli her. Bei *Drosophila* wurden hemmende (GABAerge) als auch erregende (cholinerge) lokale Interneurone beschrieben. Bei anderen Insektenarten, wie Nachtfaltern und Honigbienen, sind bisher aber nur hemmende lokale Interneurone bekannt. Die

lokalen Interneurone verarbeiten und transformieren die eingehende Duftinformation von den Riechsinneszellen der Antennen und bestimmen wesentlich die Ausgangssignale der einzelnen Glomeruli. Diese integrierte Duftinformation wird von uni- und multiglomerulären Projektionsneuronen abgegriffen, welche nur einen oder mehrere Glomeruli innervieren. Die Projektionsneurone leiten die Duftinformation in höhere Gehirnzentren, wie das laterale Protocerebrum und die Pilzkörper weiter, wo die Duftwahrnehmung stattfindet.

Repräsentation von Düften im Gehirn

Wie werden nun Düfte auf den verschiedenen Verarbeitungsebenen des Antennallobus repräsentiert und verarbeitet? Funktionelle Kalzium-Imaging-Studien an Honigbienen konnten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der olfaktorischen Kodierung im Gehirn leisten (Joerges et al. 1997; Galizia et al. 1999; Sachse et al. 1999; Galizia und Menzel 2000). Die Methode beruht darauf, dass das Gehirn mit einem Kalzium-sensitiven Farbstoff gefärbt wird, welcher seine Fluoreszenz Kalzium-abhängig verändert. Kalzium eignet sich sehr gut als Indikator für neuronale Aktivität, da Kalzium als sekundärer Botenstoff in eine Reihe von Signalkaskaden involviert ist und auch bei der synaptischen Übertragung eine wichtige Rolle spielt. Das funktionelle

Imaging erlaubt die neuronale Aktivität im Gehirn mittels einer hochsensitiven Kamera an verschiedenen Orten gleichzeitig zu messen. Dadurch eröffnet sich die räumliche und zeitliche Aktivität der Neurone, die an der Kodierung eines Duftindrucks beteiligt sind. Die Studien an der Honigbiene konnten zeigen, dass eine Duftstoffstimulation ein reproduzierbares raum-zeitliches Aktivitätsmuster im Antennallobus hervorruft (Sachse et al. 1999). Jeder Duftstoff aktiviert eine spezifische Kombination an Glomeruli, wobei jeder Glomerulus auch durch mehrere Duftstoffe aktiviert werden kann. Das olfaktorische System hat somit eine kombinatorische Strategie entwickelt, mit der die enorme Vielfalt an Düften mit nur wenigen Kodierungseinheiten, den Glomeruli, repräsentiert werden kann. Diese duftspezifischen Muster sind bilateral symmetrisch und zwischen verschiedenen Individuen einer Art gleich (Galizia et al. 1999), d.h. die Duftmuster sind genetisch determiniert.

In den letzten Jahren konnte das funktionelle Imaging auch für das olfaktorische System der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* etabliert werden (Fiala et al. 2002). Bei Fruchtfliegen sind darüber hinaus viele molekulargenetische Techniken etabliert, welche die Fruchtfliege zu einem genetisch hervorragend manipulierbaren Modellorganismus gemacht haben. Mithilfe des GAL-UAS-Systems beispielsweise können spezifische Genprodukte ektopisch in Subpopulationen einzelner Neurone exprimiert werden. Dieses System ermöglicht es, dass ein Kalzium-sensitives Protein, wie z. B. das GFP-Derivat G-CaMP, selektiv in den Riechsinneszellen oder in den Projektionsneuronen des olfaktorischen Systems von *Drosophila* exprimiert wird (Abbildung 5). Es kann somit die Repräsentation von Düften auf den verschiedenen Verarbeitungsebenen des Antennallobus visualisiert werden. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass auch bei der Fruchtfliege Düfte ein reproduzierbares und kombinatorisches Aktivitätsmuster sowohl in den sensorischen Neuronen als auch in den Projektionsneuronen hervorrufen (Abbildung 5) und unterstreichen, dass die kombinatorische Duftstoffkodierung ein generelles Prinzip im Riechsystem von Insekten ist.

Verarbeitung im Antennallobus-Netzwerk

Da der Antennallobus ein komplexes Netzwerk exzitatorischer als auch inhibitorischer Schaltkreise darstellt, ergibt sich die Frage wie die Duftrepräsentation des Eingangs, d.h. der sensorischen Neurone, in eine Ausgangsrepräsentation in den Projektionsneuronen

umgewandelt wird. Vergleicht man die Repräsentation von Düften in den sensorischen Neuronen mit der Repräsentation in den Projektionsneuronen (in Abbildung 5) so sieht man, dass die Aktivitätsmuster ähnlich, jedoch nicht identisch sind. Viele Studien haben sich bereits der Frage nach der Eingangs/Ausgangs-Beziehung im Antennallobus gewidmet und sind zu teilweise kontroversen Ergebnissen gekommen. Während die Imaging-Daten an Honigbienen zeigen, dass die Aktivitätsmuster der Projektionsneurone im Vergleich zu dem Eingangsmuster der Riechsinneszellen kontrastverstärkt und verschärft sind (Sachse und Galizia 2002), so lassen andere Studien darauf schließen, dass die Kalzium-Signale der sensorischen Neurone und der Ausgangsneurone bei Fruchtfliegen identisch sind (Ng et al. 2002; Wang et al. 2003). Jedoch zeigt eine weitere Studie an Fruchtfliegen, bei der einzelne Projektionsneurone und einzelne Sensillen mit sensorischen Neuronen elektrophysiologisch abgeleitet wurden, dass die Antworten der Projektionsneurone unspezifischer, d.h. breiter sind, als die der sensorischen Neurone, die denselben Glomerulus innervieren (Wilson et al. 2004). Darüber hinaus ergaben neuere Untersuchungen an *Drosophila*, dass die sensorischen Neurone auch präsynaptisch durch GABA inhibiert werden und schlagen einen „gain-control“ Mechanismus vor, der die Erregungsübertragung von den Riechsinneszellen auf die nachgeschalteten Projektionsneurone moduliert (Olsen und Wilson 2008). Tatsächlich zeigt sich in *Drosophila*, dass verschiedene Glomeruli je nach Duft unterschiedlich im Netzwerk moduliert werden (Silbering et al. 2008).

Bezüglich der synaptischen Verknüpfungen in einem einzelnen Glomerulus sind grundlegende Studien an Schaben durchgeführt worden (Distler und Boeckh 1996; Distler und Boeckh 1997a; Distler und Boeckh 1997b). Gestützt durch Befunde aktueller Arbeiten an anderen Insekten zeigt sich, dass alle Neuronentypen im Antennallobus synaptisch miteinander verschaltet sind (Abbildung 6): Die Riechsinneszellen sind cholinerge Neurone und geben die Duftinformation an Projektionsneurone als auch lokale Interneurone weiter. Außerdem erhalten die sensorischen Neurone die bereits oben erwähnte präsynaptische Inhibition von hemmenden, d.h. GABAergen lokalen Interneuronen. Die lokalen Interneurone wiederum sind mit den sensorischen Neuronen, anderen lokalen Interneuronen und den Projektionsneuronen verschaltet. Die einzige synaptische Verbindung, die bisher nicht gefunden wurde, ist eine Verschaltung von den Projektionsneuronen zurück auf die sensorischen Eingangsneurone.

Interessanterweise konnte kürzlich erstmals gezeigt werden, dass die exzitatorischen lokalen Interneurone in *Drosophila* über elektrische Synapsen die Projektionsneurone und inhibitorischen lokalen Interneurone erregen und zu einer lateralen Exzitation zwischen den Glomeruli im Antennallobus führen (Huang et al. 2010; Yaksi und Wilson 2010) (Abbildung 6). Diese neuen Erkenntnisse erklären zum einen, warum die Duftrepräsentation in den Projektionsneuronen in *Drosophila* im Vergleich zu den Eingangsneuronen breiter ist. Zum anderen könnte durch diese laterale Exzitation die Sensitivität für schwach konzentrierte Düfte erhöht werden, wohingegen starke Düfte durch den inhibitorischen „gain control“ Mechanismus spezifisch abgeschwächt werden.

Aufgrund der bisherigen Studien mit unterschiedlichen Techniken, Analysemethoden und Versuchstieren und den teilweise kontroversen Ergebnissen, lässt sich abschließend kein einheitliches Modell erstellen, wie der Antennallobus den

afferenten Eingang der Riechsinneszellen verarbeitet. Die aktuellen Befunde zeigen aber bereits eindrucksvoll, wie das Antennallobus-Netzwerk das Eingangssignal der sensorischen Neurone durch intra- und interglomeruläre Interaktionen umfangreich transformiert, um daraus ein Ausgangssignal zu generieren, welches in höheren Hirnzentren weiterverarbeitet wird und letztlich eine zuverlässige Erkennung, Diskriminierung und Wahrnehmung von Düften gewährleistet.

Literatur

- Benton, R., Vannice, K.S., Gomez-Diaz, C. und Vosshall, L.B. (2009): Variant ionotropic glutamate receptors as chemosensory receptors in *Drosophila*. *Cell* 136: 149-162.
- Fiala, A., Spall, T., Diegelmann, S., Eisermann, B., Sachse, S., Devaud, J.M., Buchner, E. und Galizia, C.G. (2002): Genetically expressed cameleon in *Drosophila melanogaster* is used to visualize olfactory information in projection neurons. *Curr Biol* 12: 1877-1884.
- Forstner, M., Breer, H. und Krieger, J. (2009): A receptor and binding protein interplay in the detection of a distinct pheromone component in the silkworm *Antheraea polyphemus*. *Int J Biol Sci* 5: 745-757.
- Forstner, M., Gohl, T., Gondesens, I., Raming, K., Breer, H. und Krieger, J. (2008): Differential expression of SNMP-1 and SNMP-2 proteins in pheromone-sensitive hairs of moths. *Chem Senses* 33: 291-299.
- Galizia, C.G. und Menzel, R. (2000): Probing the olfactory code. *Nat Neurosci* 3: 853-854.
- Galizia, C.G., Sachse, S., Rappert, A. und Menzel, R. (1999): The glomerular

World Precision Instruments

Anaesthesia
Blood Pressure
Stereotaxics
Behaviour
Biosensing
Electrophysiology

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

The TAXIC Systems combine the WPI Stereotaxic frames with the unique UltraMicro Pump UMP3 to reliably deliver picoliter volumes - the ideal system for microinjection in stereotaxic procedures on small animals.

for more information please visit
www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55-58 D-10961 Berlin, Germany
Tel. +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670
E-mail wpi@wpi-europe.com

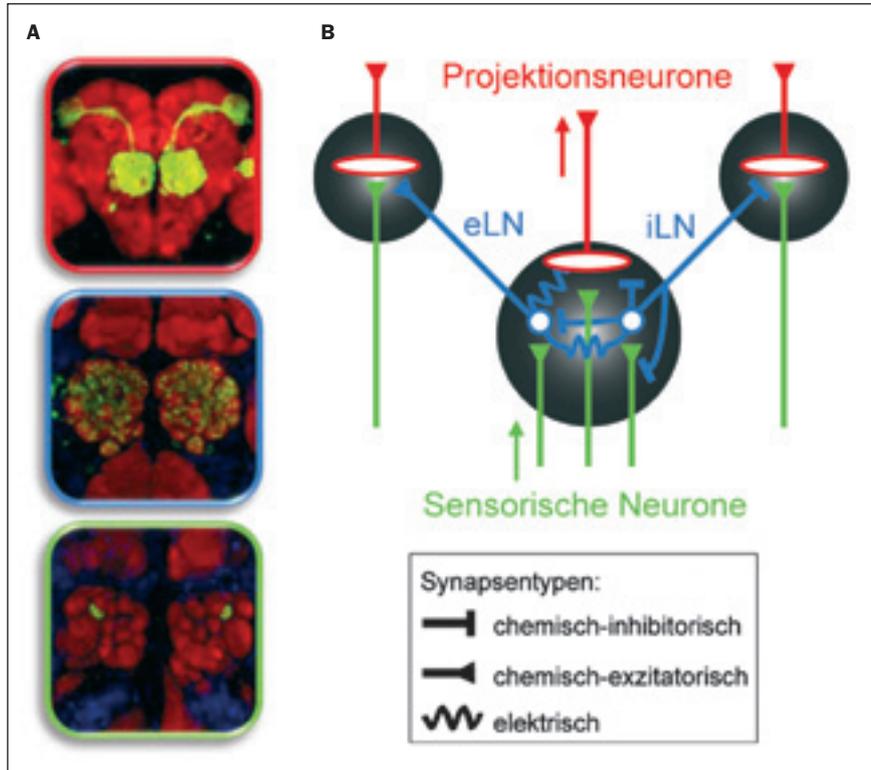


Abb. 6: Verschaltungsmodell des Antennallobus

A) Morphologische Bilder der drei Neuronentypen im Antennallobus von *Drosophila*, bei denen die sensorischen Neurone (unten), die inhibitorischen lokalen Interneurone (mitte) oder die Projektionsneurone (oben) jeweils grün markiert sind; das restliche Neuropil ist in rot gefärbt. B) Modell der bisher identifizierten synaptischen Verknüpfungen im Antennallobus zwischen den sensorischen Neuronen (grün), den exzitatorischen als auch inhibitorischen lokalen Interneuronen (blau; iLN, eLN) und den Projektionsneuronen (rot). Die sensorischen Neurone formen chemisch-exzitatorische Synapsen mit den Projektionsneuronen und beiden Typen von lokalen Interneuronen. Die inhibitorischen lokalen Interneurone hemmen die Projektionsneurone, die sensorischen Neurone (präsynaptische Inhibition) als auch andere Glomeruli über chemisch-inhibitorische Synapsen. Die exzitatorischen lokalen Interneurone erregen andere Glomeruli mit chemisch-exzitatorischen Synapsen. Sie besitzen außerdem elektrische Synapsen, mit denen sie die Projektionsneurone und die inhibitorischen lokalen Interneurone modulieren.

code for odor representation is species specific in the honeybee *Apis mellifera*. *Nat Neurosci* 2: 473-478.

Ha, T.S. und Smith, D.P. (2009): Odorant and pheromone receptors in insects. *Front Cell Neurosci* 3: 10.

Krieger, J., Grosse-Wilde, E., Gohl, T., Dewer, Y.M.E., Raming, K. und Breer, H. (2004): Genes encoding candidate pheromone receptors in a moth (*Heliothis virescens*). *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 11845-11850.

Laissue, P.P., Reiter, C., Hiesinger, P.R., Halter, S., Fischbach, K.F. und Stocker, R.F. (1999): Three-dimensional reconstruction of the antennal lobe in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Comparative Neurology* 405: 543-552.

Olsen, S.R. und Wilson, R.I. (2008): Lateral presynaptic inhibition mediates gain control in an olfactory circuit. *Nature* 452: 956-960.

Sachse, S. und Galizia, C.G. (2002): Role of inhibition for temporal and spatial odor representation

in olfactory output neurons: a calcium imaging study. *J Neurophysiol* 87: 1106-1117.

Sachse, S., Rappert, A. und Galizia, C.G. (1999): The spatial representation of chemical structures in the antennal lobe of honeybees: steps towards the olfactory code. *Eur J Neurosci* 11: 3970-3982.

Sato, K., Pellegrino, M., Nakagawa, T., Nakagawa, T., Vosshall, L.B. und Touhara, K. (2008): Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels. *Nature* 452: 1002-1006.

Silbering, A.F., Okada, R., Ito, K. und Galizia, C.G. (2008): Olfactory information processing in the *Drosophila* antennal lobe: Anything goes? *J Neurosci*. 28: 13075-13087.

Stengl, M. (2010): Pheromone transduction in moths. *Front Cell Neurosci* 4: 133.

Vosshall, L.B., Wong, A.M. und Axel, R. (2000): An olfactory sensory map in the fly brain. *Cell* 102: 147-159.

Wang, J.W., Wong, A.M., Flores, J., Vosshall, L.B. und Axel, R. (2003): Two-photon calcium imag-

ing reveals an odor-evoked map of activity in the fly brain. *Cell* 112: 271-282.

Wicher, D., Schafer, R., Bauernfeind, R., Stensmyr, M.C., Heller, R., Heinemann, S.H. und Hansson, B.S. (2008): *Drosophila* odorant receptors are both ligand-gated and cyclic-nucleotide-activated cation channels. *Nature* 452: 1007-1011.

Wilson, R.I., Turner, G.C. und Laurent, G. (2004): Transformation of olfactory representations in the *Drosophila* antennal lobe. *Science* 303: 366-370.

Yaksi, E. und Wilson, R.I. (2010): Electrical coupling between olfactory glomeruli. *Neuron* 67: 1034-1047.

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

Kurzbiografien

Silke Sachse studierte Biologie an der Freien Universität Berlin und promovierte 2002 in der AG von Prof. Dr. C. Giovanni Galizia an der FU Berlin. Anschließend arbeitete sie von 2002 bis 2005 als Post-Doc an der Rockefeller University in New York im Labor von Prof. Dr. Leslie B. Vosshall. Nach der Post-Doc Zeit wurde sie Gruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena in der Abteilung von Prof. Dr. Bill. S. Hansson. Seit 2008 leitet sie eine durch das BMBF geförderte selbstständige Nachwuchsgruppe.

Jürgen Krieger studierte Biologie an der Universität Osnabrück. Promotion 1991 am Lehrstuhl für Zoophysiologie der Universität Hohenheim, betreut durch Prof. Dr. Heinz Breer. Nach einer Post-Doc Zeit ist er seit 1995 akademischer Rat im Institut für Physiologie der Universität Hohenheim. Seit 2002 ist er Leiter der AG „Chemorezeption bei Insekten“. 2008 habilitierte er an der Universität Hohenheim.

Korrespondenzadressen

Dr. Silke Sachse
 Max Planck Institut für Chemische Ökologie
 Abt. Evolutionäre Neuroethologie
 Hans-Knöll-Straße 8, 07745 Jena
 Tel.: +49 3641 5714-16,
 Fax: +49 3641 5714-02
 E-Mail: ssachse@ice.mpg.de

PD. Dr. Jürgen Krieger
 Universität Hohenheim
 Institut für Physiologie (230)
 Garbenstr. 30, 70599 Stuttgart
 Tel.: +49 711 459 222-65
 Fax: +49 711 459 237-26
 E-Mail: juergen.krieger@uni-hohenheim.de

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

► Aktuelle Neuerscheinungen

► Die neue Welt der personalisierten Medizin



NEU

1. Aufl. 2011, 360 S., 34 Abb., geb. m. SU
ISBN 978-3-8274-2777-9
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 33,50

Francis S. Collins

Meine Gene – mein Leben

Passgenaue Diagnosen, individuell abgestimmte Therapien, eine für den Einzelnen maßgeschneiderte Medizin? Das ist keine ferne Vision mehr. Forschungsarbeiten in Hunderten von Laboratorien auf der ganzen Welt haben den Grundstein für eine wissenschaftliche und medizinische Revolution gelegt, die sich immer deutlicher abzeichnet – die personalisierte Medizin. Sie wird unseren individuellen, aber auch den gesellschaftlichen Umgang mit Gesundheit und Krankheit verändern. Für viele Menschen ist das bereits heute der Fall. Francis Collins' Buch ist eine Einladung, sich mit dieser neuen Welt – ihren Grundlagen wie ihren Perspektiven – auseinanderzusetzen.



Francis S. Collins ist Direktor der National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland. Er ist ein Pionier der Genforschung und war 15 Jahre lang Direktor des National Human Genome Research Institute an den NIH.

► Warum wir Gesellschaft so sehr brauchen



NEU

1. Aufl. 2011, 385 S., 15 Abb., kart.
ISBN 978-3-8274-2864-6
► € (D) 19,95 | € (A) 20,51 | *sFr 27,-

John T. Cacioppo / William Patrick

Einsamkeit

Einsamkeit ist ein erstaunlich verbreitetes und für die Betroffenen wie auch für die Gesellschaft sehr ernstes Problem. Einfühlsam und sehr fachkundig erläutern John Cacioppo, der weltweit bedeutendste Forscher zum Thema „Einsamkeit“, und William Patrick in diesem Buch, wie Einsamkeit entsteht und welche negativen Auswirkungen das Gefühl der Einsamkeit zur Folge haben kann. Sie zeigen aber auch auf, wie man ihr entrinnen kann.

► Was es heißt, verrückt zu sein ...



NEU

1. Aufl. 2011, 230 S., 5 Abb., kart.
ISBN 978-3-8274-2773-1
► € (D) 16,95 | € (A) 17,43 | *sFr 23,-

Neel Burton

Der Sinn des Wahnsinns

Die Zahl psychischer Erkrankungen nimmt vor allem in den Industrieländern stetig zu. Das Buch von Neel Burton, das mit zahlreichen literarisch-philosophischen Bezügen durchsetzt ist, beschreibt und erläutert die wichtigsten dieser Störungen und rückt sie zugleich in ein neues Licht: Könnte der „Wahnsinn“ einen tieferen Sinn für uns Menschen haben?

► Der ganze Sternhimmel auf dem Wohnzimmertisch



NEU

1. Aufl. 2011, 120 S., 204 Abb. Geb.
Format: 40 cm × 50 cm
ISBN 978-3-8274-2860-8
► € (D) 129,95 | € (A) 133,59 | *sFr 174,50

Eckhard Slawik

Der Sternenhimmel

Sonne, Mond und Sterne sind jedem seit Kindertagen vertraut, aber was für Schauspiele sie uns bieten können, lässt sich nur entdecken, wenn man zur richtigen Zeit am richtigen Ort ist. Oder sich Eckhard Slawiks überwältigend großformatiges Fotobuch vom Sternenhimmel auf den Tisch legt, um alles zu sehen, was man jemals sehen könnte: Sonne und Mond aus der Nähe, alle Sternbilder auf einen Blick, die Milchstraße und die nächsten Galaxien und natürlich: Myriaden von Sternen.

Man braucht sich nur von den Bildern und den einfachen Texterläuterungen dieses stellaren Routenplaners führen zu lassen, um diese Entdeckungsreise jederzeit im Freien fortsetzen zu können.





Moleküle, Zellen und Netzwerke für die Verarbeitung von Geruchsreizen im Riechkolben der Maus

Thomas Kuner und Andreas T. Schaefer

Zusammenfassung

Wie Nervenzell-Netzwerke im Gehirn den Informationsfluss steuern und verarbeiten, ist weitestgehend ungeklärt. Bei der Geruchsverarbeitung in Säugetieren sind inhibitorische Verschaltungen in der ersten Verarbeitungsstufe, dem Riechkolben, die anatomisch dominierende Struktur. Mäuse mit spezifischer genetischer Veränderung der Neuronen des Riechkolbens konnten je nach Inhibitionsstärke im Verhaltensexperiment Gerüche schneller oder weniger schnell unterscheiden. Diese Ergebnisse sprechen für eine auch funktionell tragende Rolle der inhibitorischen Verschaltungen in der Geruchsverarbeitung.

Abstract

Molecules, cells and networks for sensory stimuli processing in the mouse olfactory bulb.

How sensory stimuli are processed by neural networks is a key question of neuroscience. Olfactory conditioning experiments in mice demonstrate that odour processing is fast and stimulus-dependent. Selective genetic perturbation of the inhibitory circuitry in the first relay station of olfactory processing, the olfactory bulb, altered such discrimination times, with increased inhibition accelerating and decreased inhibition slowing down odour discrimination. This illustrates that inhibition can fulfil a key role in sensory processing.

Keywords: olfaction; olfactory bulb; physiology

Vom Reiz zum Verhalten – Diskriminationsleistungen des olfaktorischen Systems

Der Geruchssinn ist für viele Tiere, insbesondere nachtaktive Tiere, eine grundlegend wichtige Sinnesmodalität. Die Fähigkeit Gerüche zu identifizieren und voneinander unterscheiden zu können ist in vielen Fällen überlebenswichtig. Der Geruchssinn dient nicht nur der Detektion potenziell giftiger oder besonders wohlschmeckender Nahrung, sondern kommt auch bei der Kommunikation oder Navigation zum Einsatz. Gemeinsam ist diesen sensorischen Leistungen, dass Gerüche miteinander verglichen und erkannt werden müssen. Welche Mechanismen verleihen dem olfaktorischen System diese Fähigkeiten? Welche anatomischen, zellulären und molekularen Bedingungen ermöglichen Geruchsunterscheidung?

Der Geruchsstimulus und seine Repräsentation im *Bulbus olfactorius* der Maus

Chemisch gesehen entstehen die meisten Gerüche aus einer Mischung von mehreren bis zu Hunderten verschiedener Geruchsstoffe. Jeder dieser monomolekularen Geruchsstoffe, wie beispielsweise Amylacetat (AA) oder Ethylbutyrat (EB), bindet mit unterschiedlicher Affinität an vielen der 1200 Geruchsstoffrezeptoren, von welchen jede Riechsinneszelle nur einen Rezeptortyp exprimiert (Mombaerts 2004). Somit aktiviert jeder Geruchsstoff eine individuelle Kombination von Riechsinneszellen jeweils mit unterschiedlicher Stärke. Das so entstandene räumlich-zeitlich organisierte Muster elektrischer Aktivität stellt die erste Repräsentation eines Geruchs im olfaktorischen System dar. Durch Ca^{2+} -Imaging an der anästhesierten Maus lassen sich diese Duftstoff-induzierten

afferenten Aktivitätsmuster mit guter räumlicher und zeitlicher Auflösung darstellen. Auch die Bildgebung mit spannungsabhängigen Farbstoffen im *Bulbus olfactorius* (2) zeigt, dass die Reinsubstanzen Amylacetat und Ethylbutyrat durch unterschiedliche Muster repräsentiert werden, wobei hier nur der räumliche Aspekt gezeigt ist (Abbildung 1). Die unterschiedlichen Muster lassen vermuten, dass die Maus Amylacetat und Ethylbutyrat mühelos voneinander unterscheiden kann.

Dies kann in Verhaltensexperimenten untersucht werden (Exkurs 1). Mäuse lernen die Unterscheidung von Geruchsstoffen in einem operanten Konditionierungstest (Abraham et al. 2004). Um die Wahrnehmung eines Geruchsstoffs effizient mit der Gabe einer Belohnung zu verbinden, benötigen die Mäuse 500 bis 1000 einzelne Geruchsstoffgaben. Dann kann eine Maus die trainierten Geruchsstoffe mit einer Zuverlässigkeit von 95% und mehr unterscheiden (Abbildung 1). Bei zwei Reinsubstanzen entspricht dies unserer intuitiven Erwartung; kann die Maus jedoch auch ähnlichere Stimuli ebenso effizient unterscheiden? Um ähnliche Stimuli künstlich zu generieren, können sogenannte ‚binäre‘ Mischungen der beiden Stoffe hergestellt werden: 60% AA und 40% EB wird als Mischung mit 40% AA und 60% EB verglichen. Durch die Annäherung der Prozentsätze (z.B. 52/48% versus 48/52%, Gesamtkonzentration jeweils 1% Geruchsstoff in Mineralöl) lassen sich sehr ähnliche Stimuli herstellen. Im Gegensatz zu den Mustern der Reinsubstanzen zeigen die binären Mischungen erwartungsgemäß sehr ähnliche Muster mit nur geringfügigen Unterschieden (Abbildung 1). Erstaunlicherweise können auch diese Stimuli mit nahezu perfekter Zuverlässigkeit von 95% und besser unterschieden werden (Exkurs 1D), wobei das Erlernen dieser Fähigkeit etwas mehr Zeit benötigt als bei der einfachen Geruchsstoffunterscheidung (Exkurs 1D). Welche anderen Parameter der Verhaltensleistung könnten beeinträchtigt sein? Hierzu haben wir eine etablierte Größe der Sinnesphysiologie bestimmt, nämlich die Zeit, die für die Unterscheidung zweier Stimuli benötigt wird (Abraham et al. 2004). Diese Reaktionszeit, hier als Diskriminationszeit bezeichnet, gibt eine direkte Auskunft über die neuronalen Verarbeitungsvorgänge, die der Diskriminationsfähigkeit zugrunde liegen (Exkurs 1). Die Bestimmung der Diskriminationszeiten für die Reinstoffe und binären Mischungen zeigt, dass einfache Duftstoffe bereits in 240 ms unterschieden werden können, wohingegen für die Mischungen etwa 100 ms mehr Zeit benötigt wird (Abbildung 1). Längere Dis-

Exkurs 1

Geruchsunterscheidungsverhalten

Für die Untersuchung der Leistungen des olfaktorischen Systems der Maus stehen eine Vielzahl von Verhaltenstests zur Verfügung. Die Darstellung sei hier auf das go/no-go Paradigma eines operanten Konditionierungstests beschränkt.

1. Aufbau des Verhaltenstests

Über ein Olfaktometer können mit elektrisch steuerbaren Magnetventilen Geruchspulse definierter Dauer und Konzentration (1% Geruchsstoff in Mineralöl; blau und rot) erzeugt werden. Dazu nimmt ein Luftstrom mit definierter Fließgeschwindigkeit die gesättigte Geruchsstoffatmosphäre über dem Mineralöl auf, mischt sich mit dem Trägerluftstrom und tritt dann in den Riechzylinder (grün) ein. Dort befindet sich ein Metallröhrchen, über welches Wasser als Belohnung gegeben werden kann (blau). Der Riechzylinder ist mit der Versuchskammer über eine Öffnung verbunden, welche durch eine Lichtschranke kontrolliert wird (Glühbirne und Augensymbol). Wenn die Maus durch Lecken am Metallröhrchen ihre Belohnung erhält, kann dies durch einen Stromfluss zwischen dem Metallboden der Kammer und dem Röhrchen gemessen werden. Die Steuerung dieser Vorgänge und die Messwerterfassung (Lichtschranke, Lecken) werden durch einen PC mit einer entsprechenden Software automatisch durchgeführt.

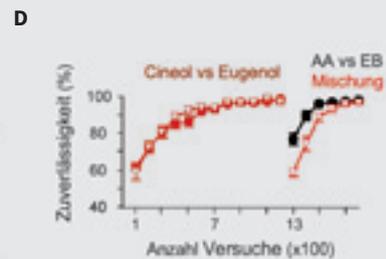
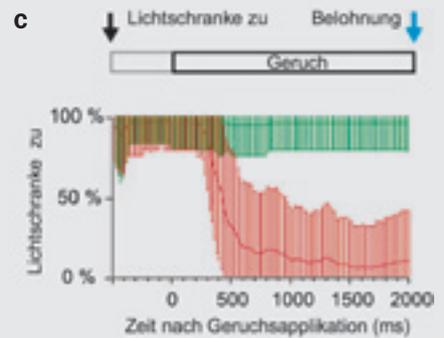
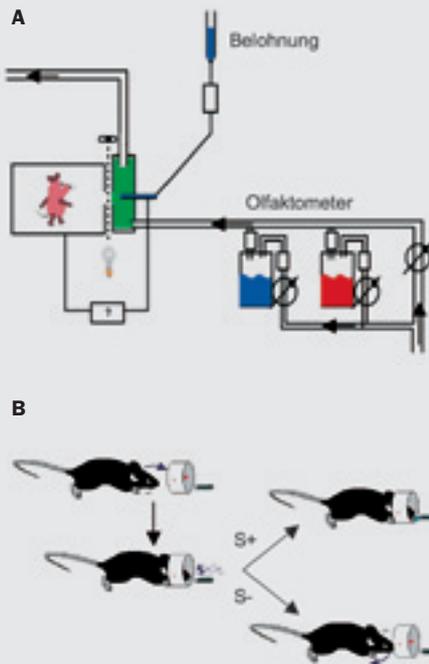
2. Ablauf eines Verhaltensexperimentes

Die Mäuse werden unter Wasserrestriktion gehalten und beziehen ihr Wasser überwiegend als Belohnung während der Verhaltenstests und einer Periode freier Wasserverfügbarkeit 12 h vor Beginn der Versuche. Die Mäuse lernen zunächst die Apparatur kennen und finden durch aktives Erkunden schnell den Ort der Wasserbelohnung. Dann lernen die Mäuse die Paarung von Belohnung und Geruchsstoff. Danach schließen sich die Sitzungen des eigentlichen Experiments an (100-200 Versuche pro Tag). Das Durchbrechen der Lichtschranke (Exkurs 1B, rot) führt nach einer kurzen Verzögerung zur Applikation eines

Geruchsstoffs (blaue wellige Pfeile), bis dann die Wassergabe (blauer Tropfen) über ein Ventil freigegeben wird (zeitlicher Ablauf siehe Exkurs 1C). Handelt es sich um den belohnten Geruchsstoff (S+), wird die Maus mit dem Kopf im Riechzylinder auf die Belohnung warten (Lichtschranke unterbrochen), bei einem nicht belohnten Geruchsstoff (S-) wird sie stereotyp ihren Kopf aus dem Riechzylinder herausziehen (Lichtschranke geschlossen, rechts unten in Exkurs 1B). Nach einem Intervall von

ermitteln, zu welchem Zeitpunkt sich die S+ und S- Kurven statistisch signifikant unterscheiden. Daraus ergibt sich die Geruchsunterscheidungszeit. Die Zeit zwischen den einzelnen Versuchen gibt Auskunft über den Motivationsstatus der Maus und ist wichtig für die Interpretation eines Experiments.

Die Messung des Leckverhaltens zeigt einerseits, ob die Belohnung in Anspruch genommen wurde und somit Lernen stattgefunden hat. Andererseits gibt sie weitere



5s kann der nächste Versuch gestartet werden. Die Geruchsstoffe werden in randomisierter Reihenfolge gegeben.

3. Messparameter und deren Auswertung

Durch die Überwachung der Lichtschranke kann mit hoher Zeitaufösung gemessen werden, ob sich der Kopf der Maus im Riechzylinder befindet. Bei einem belohnten Geruch wird die Maus in den meisten Fällen den Kopf im Riechzylinder belassen (grüne S+ Kurve, Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Verteilung der Werte ergeben sich aus seltenen Fehlentscheidungen der Mäuse.). Bei nicht belohnten Gerüchen wird sie den Kopf meistens schnell herausziehen (rote S- Kurve, Mittelwert \pm Standardabweichung). Aus etwa hundert Versuchen lässt sich dann

Auskunft über den **Motivationsstatus** der Mäuse. Die Maus sollte nur bei Applikation eines belohnten Geruchsstoffs lecken, ansonsten werden die Antworten als falsch eingestuft. Somit kann die Zahl der richtigen Entscheidungen (**Zuverlässigkeit**) ermittelt werden und als **Lernkurve** dargestellt werden (Exkurs 1D). Beim initialen Lernen der Unterscheidung von Cineol und Eugenol benötigen die Mäuse 800-1200 Versuche, um ca. 95% richtige Antworten zu erreichen. Danach können Amylacetat (AA) und Ethylbutyrat (EB) bereits nach 300 Versuchen sehr zuverlässig unterschieden werden. Das Lernen binärer Mischungen nimmt etwas mehr Zeit in Anspruch. Durch intermittierendes Testen von bereits gelernten Geruchsstoffpaaren lässt sich auch das **Geruchsgedächtnis** testen. Abbildungen verändert nach (Abraham et al. 2004).

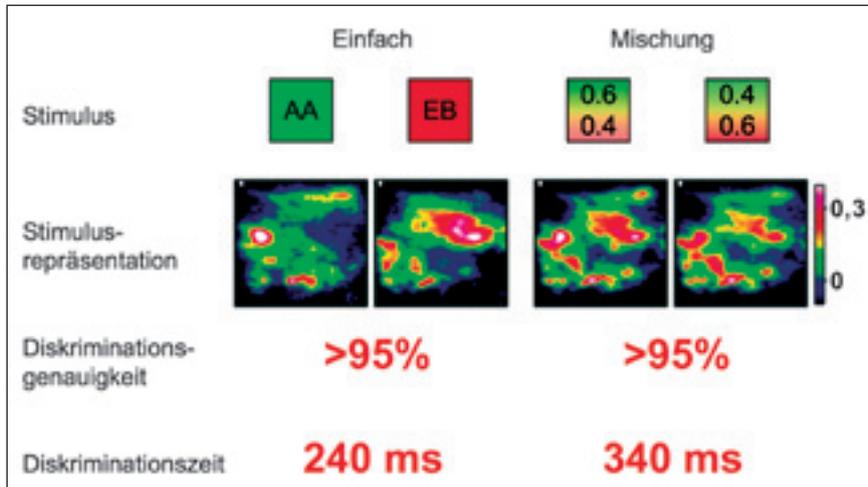


Abb. 1: Stimulus, Stimulusrepräsentation und Stimulusdiskrimination. Monomolekulare Duftstoffe Amylacetat (AA) und Ethylbutyrat (EB) und deren ‚binäre‘ Mischungen (60% AA und 40% EB bei einer Gesamtkonzentration von 1% Geruchsstoff in Mineralöl). Die Ähnlichkeit der Stimuli ist durch eine Farbskalierung visuell wiedergegeben. In vivo Bildgebung mit spannungsabhängigen Farbstoffen. Diese werden im Experiment durch eine Kraniektomie direkt auf die Hirnoberfläche aufgebracht und lagern sich in Nervenzellmembranen ein. Änderung der Membranspannung resultiert dann in einer Änderung der Fluoreszenz, die mit einer Kamera mit guter räumlich-zeitlicher Auflösung direkt von der dorsalen Oberfläche des Bulbus olfactorius gemessen werden kann. Die Abbildung zeigt nur einen Zeitpunkt wenige hundert Millisekunden nach der Geruchsstoffgabe. Die Farbskalierung reicht von 0 bis 0.4 Promille an Intensitätsveränderung nach Stimulusgabe relativ zum Hintergrund (warme Farben zeigen Regionen starker Aktivierung). Das Bild zeigt einen Großteil der Oberfläche des dorsalen Bulbus olfactorius, der linke Bildrand entspricht der anterioren und der obere Bildrand der lateralen Begrenzung. Die weiße Scheibe in der linken oberen Ecke repräsentiert die ungefähre Größe eines Glomerulus mit einem Durchmesser von 80 µm. Die Zuverlässigkeit, mit der die Maus eine richtige Unterscheidung trifft, ist in Prozent angegeben, die Zeit, welche dazu notwendig ist, in Millisekunden. Verändert nach (Abraham et al. 2004).

krinationszeiten bei binären Mischungen fanden sich in allen bisher getesteten Duftstoffpaaren. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass für die Unterscheidung von sich ähnlichen Geruchsstoffen neuronale Verarbeitungsvorgänge im olfaktorischen System stattfinden, welche Zeit benötigen, um Unterschiede in den afferenten Aktivitätsmustern hervorzuheben und damit ein erfolgreiches Geruchsunterscheidungsverhalten zu ermöglichen. Welche neuronalen Mechanismen liegen diesen zugrunde und benötigen bis zu 100 ms mehr Verarbeitungszeit?

Anatomie des olfaktorischen Systems

Um diese Frage beantworten zu können bedarf es zunächst der Betrachtung der Anatomie des olfaktorischen Systems der Maus (Abbildung 2). Der Bulbus wird nach außen von der Riechnervenschicht begrenzt und besteht aus der glomerulären Schicht, der externen plexiformen Schicht, der Mitralzellschicht, der internen plexiformen Schicht und der zentral gelegenen Körnerzellschicht. Die glomeruläre Schicht besteht aus zahlreichen

kugelförmig aufgebauten Glomeruli, welche eine Spezialisierung des Neuropils darstellen und aus Dendriten von Interneuronen und Prinzipalzellen (Mitral- und Büschelzellen) sowie den Nervenendigungen der Riechsinneszellen des Riechepithels bestehen. Letztere projizieren in die Glomeruli und bilden dort Synapsen mit Dendriten von Interneuronen und Prinzipalzellen. Riechsinneszellen, die identische Riechrezeptoren exprimieren, projizieren dabei in einen oder wenige (i.A. <4) Glomeruli, selbst wenn sie über eine große Fläche des Riechepithels verteilt sind (Abbildung 2A). Somit kann ein Glomerulus als Afferenzstruktur angesehen werden, die Informationen aus einem Rezeptortyp vereinigt und damit eine Art „Eingangskanal“ darstellt. Durch die Anordnung der Glomeruli in der oberflächlichen Schicht des *Bulbus olfactorius* ergibt sich eine räumliche Karte der Eingangskanäle. Jeder Geruch erzeugt hier ein individuelles räumliches Aktivitätsmuster (Abbildung 1).

Jedem Glomerulus sind ungefähr zehn Mitralzellen zugeordnet, welche einen apikalen Dendriten und mehrere Lateraldendriten

besitzen. Ihre im Glomerulus gelegenen Apikaldendriten empfangen die Axone der Riechsinneszellen, werden aber auch von Periglomerulärzellen und anderen juxtaglomerulären Zellen insbesondere sogenannten „short-axon cells“ kontaktiert. Dadurch ergibt sich eine erste lokale Verarbeitungsebene, über die short-axon Zellen besteht die Möglichkeit, Aktivität in benachbarten Glomeruli zu vergleichen (auf diese Mechanismen wird hier nicht weiter eingegangen). Die Verarbeitung zwischen verschiedenen Glomeruli erfolgt jedoch vorrangig über Körnerzellen in tiefen Schichten. Körnerzellen sind Nervenzellen ohne Axon und sind auf die dendrodendritische Kommunikation spezialisiert (Shepherd et al. 2007): die Körnerzeldendriten bilden Synapsen mit den Lateraldendriten der Mitralzellen. Diese Lateraldendriten können von enormer Länge sein und einen Großteil des *Bulbus olfactorius* durchspannen. Das Axon einer Mitralzelle zieht zu höheren Hirnregionen wie beispielsweise dem piriformen Kortex oder dem Hippocampus und transportiert das prozessierte Ausgangssignal des *Bulbus olfactorius* (Abbildung 2).

Die dendrodendritische Synapse, auch als reziproke Synapse bezeichnet, besteht aus zwei gegensätzlich angeordneten synaptischen Kontakten unterschiedlicher Polarität (Abbildung 2B): einem asymmetrischen (Gray Typ I), glutamatergen Kontakt in Richtung Körnerzelle und einem symmetrischen (Gray Typ II) GABAergen Kontakt in Richtung Mitralzelle. Durch diese Anordnung liegen im Lateraldendriten präsynaptische exzitatorische und postsynaptische inhibitorische Strukturelemente direkt nebeneinander. Im Dendriten der Körnerzelle ist es umgekehrt.

Aktionspotenziale, die in Mitralzellen ausgelöst werden, breiten sich in Lateraldendriten aus, wo sie Ausschüttung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat bewirken (Abbildung 2B-1). Dieses bindet an postsynaptische AMPA und NMDA-Rezeptoren auf Körnerzeldendriten und resultiert in Depolarisation und Ca²⁺-Einstrom. Diese wiederum bewirken die Ausschüttung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA zurück auf die stimulierende Mitralzelle (Abbildung 2B-2, rekurrente Inhibition) sowie auf die Dendriten anderer Mitralzellen (Abbildung 2B-3, laterale Inhibition).

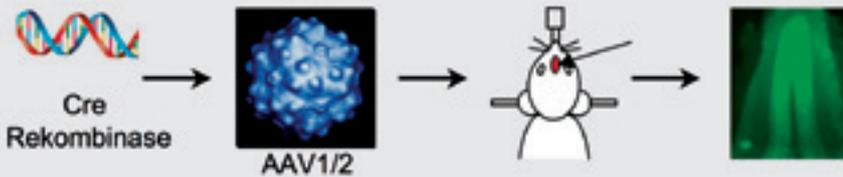
Inhibitorische Netzwerke

Diese anatomischen Betrachtungen legen nahe, dass der inhibitorischen Verarbeitung im Riechkolben eine besondere Bedeutung zukommt. Tatsächlich zeigen physiologische Messungen, dass die Geruchantwort von Mitralzellen nicht nur erregend sein kann,

Exkurs 2

Viraler Gentransfer und Stereotaxie

Viren wurden in den letzten zehn Jahren als mächtiges Werkzeug für molekulare Eingriffe in das Nervensystem etabliert. Dabei kommen bevorzugt adeno-assoziierte Viren (AAV), Adenoviren und Lentiviren



zum Einsatz. Darüber hinaus werden auch Herpesviren, Alphaviren und Pseudotollwutviren verwendet. Jedes dieser Virussysteme besitzt ein charakteristisches Eigenschaftsprofil, welches letztlich über die Auswahl des geeigneten Systems entscheidet. Allen Viren ist gemeinsam, dass mit ihnen ein fast grenzenloses Arsenal an molekulargenetischen Eingriffen

eingesetzt werden kann, um Nervenzellen gezielt zu manipulieren. Dies beinhaltet u.a. die einfache Überexpression von Proteinen, die Verwendung von RNAi, Toxinen, Cre-Rekombinase, konditionalen Expressionskassetten und Channelrhodopsinen. Diese Methoden können mit genetisch veränderten Mäusen kombiniert werden, wodurch sich die Anzahl der Möglichkeiten vervielfacht (beispielsweise die Kombination konditio-

neraler Mauslinien mit viraler Expression der Cre-Rekombinase, siehe Haupttext). Viren sind auch hervorragend dazu geeignet, Experimente zunächst in reduzierten Modellsystemen wie Zellkulturen durchzuführen und dann auf die Ebene des intakten Organismus zu skalieren.

Für die Verwendung von Viren im zentralen Nervensystem des lebenden Organismus

muss ein Weg der gezielten Gabe der Viren verfügbar sein. Hierzu eignet sich in besonderem Maße die stereotaktische Injektion von Virussuspensionen in definierte Bereiche des Gehirns. Mit dieser Methode können, abhängig von den Eigenschaften der Viren, sehr kleine Kerngebiete (z.B. Kerne des Thalamus) oder ganze Regionen (z.B. Körnerzellschicht des *Bulbus olfactorius*) mit hoher Effizienz (bis zu 95% exprimierende Zellen) infiziert werden. Darüber hinaus können auch Bedingungen geschaffen werden, unter denen nur wenige Nervenzellen infiziert werden.

Der Ablauf eines viralen *in vivo* Gentransfer-Experiments (Exkurs 2) beinhaltet die Klonierung des gewünschten Konstrukts, die Produktion und Aufreinigung infektiöser Partikel, den stereotaktischen Eingriff mit der Injektion der Virussuspension in das Zielgebiet und den Zeitraum der Expression (je nach System 12h bis 12d). Dieser Zyklus kann in der Regel innerhalb von vier Wochen bewältigt werden, womit eine sehr flexible und auf neue Bedingungen rasch adaptierbare Methode gegeben ist.

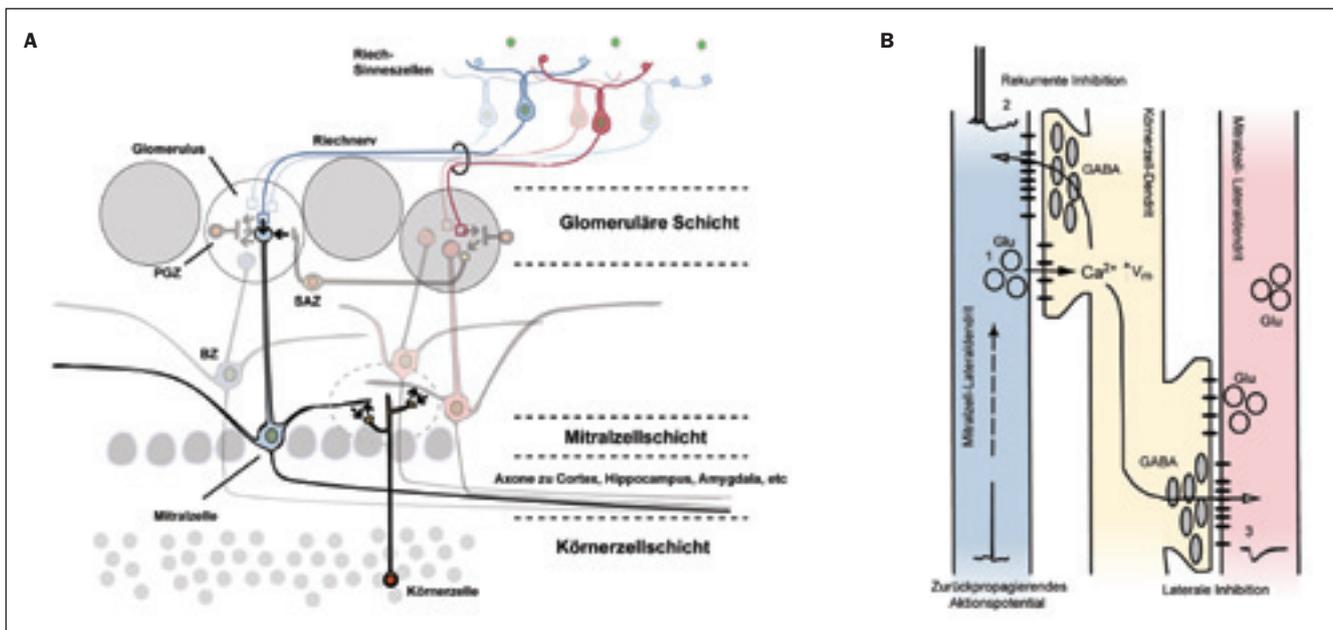


Abb. 2: Anatomischer Aufbau des *Bulbus olfactorius*.

A) Schichtung und Zelltypen des Bulbus, Riechnerv und Riechepithel (rechts oben). Glomeruli sind runde Neuropilstrukturen (Durchmesser 80 μm), welche aus Interneuronen (periglomerulären Zellen, PGZ; short-axon Zellen (SAZ)), den apikalen Dendriten der Mitral- und Büschelzellen [BZ] sowie den Endigungen der Riechsinneszellen bestehen. SAZ verbinden benachbarte Glomeruli und besitzen entgegen ihres historischen Namens teilweise sehr lange Axone. Gleichfarbig markierte Riechsinneszellen besitzen einen Rezeptortyp und projizieren in den gleichen Glomerulus. B) Funktionelle Architektur der dendrodendritischen Synapse (grau gestrichelt umrissene Region in A). Lateraldendriten der in A gezeigten Mitralzellen (blau und rot), Körnerzelle (gelb). Ovale synaptische Vesikel enthalten GABA, runde synaptische Vesikel Glutamat als Neurotransmitter. Pfeile markieren den Fluss der Signale: Ausschüttung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat (1), rekurrente Inhibition (2), laterale Inhibition (3).



sondern auch hemmende Antworten zu beobachten sind. So werden zum Beispiel in einer Reihe von ähnlichen Gerüchen (e.g. Aldehyde verschiedener Kettenlänge, Abbildung 3A) diejenigen Gerüche, die zu maximalen Antworten führen (C5-C7) oftmals von solchen Gerüchen „flankiert“, die hemmende Antworten hervorrufen (C4, C8). Dies legt - im Geruchsraum - eine Art der lateralen Hemmung analog zur Verarbeitung in der Netzhaut nahe (Urban 2002). In der Tat konnten intrazelluläre Ableitungen von Mitralzellen diese Auffassung zum Teil bestätigen: Luo und Katz leiteten gezielt Signale von Mitralzellen ab und korrelierten die erregende oder hemmende Antwort der Mitralzellen für verschiedene Gerüche mit den „Karten“, die durch bildgebende Verfahren gemessen werden konnten (Abbildung 3B). Sie stellten dabei zunächst fest, dass – wie zu erwarten - Mitralzellen durch solche Gerüche

stark depolarisiert werden, die auch mit den bildgebenden Techniken lokale Aktivität zeigten. In guter Übereinstimmung mit den anatomischen Bedingungen konnten die Autoren jedoch auch hemmende rezeptive Felder in der Umgebung der abgeleiteten Zelle messen. Beide Studien zeigen eine besondere Rolle der Inhibition in Hinblick auf die Aktivität und das räumliche Aktivitätsmuster auf.

Um zu untersuchen, inwieweit die Verschaltung des Riechkolbens auch die zeitliche Dynamik der Geruchsantwort beeinflusst, untersuchten Albeanu und Mitarbeiter in einer kürzlich erschienenen Studie gezielt solche Mitralzellen, die von demselben Glomerulus Eingangssignale erhalten. Solche „Schwester-Mitralzellen“ zeigen tatsächlich sehr ähnliche Geruchsprofile, wie man aufgrund der genetischen Identität der in einen Glomerulus konvergierenden Riechsinnes-

fasern erwarten würde. Allerdings konnten die Autoren bei genauer Betrachtung robuste Unterschiede in der zeitlichen Dynamik der Geruchsantwort, insbesondere in der Phase der Geruchsantwort relativ zum Atemzyklus, feststellen (Abbildung 3C). Diese kann man wiederum auf die unterschiedliche laterale Vernetzung zurückführen.

Diese und andere physiologische Ergebnisse, im Verbund mit den detaillierten Kenntnissen der Anatomie, begründen die Hypothese, dass die Inhibition eine besondere Rolle in der Geruchsverarbeitung spielt und möglicherweise die zur Verarbeitung ähnlicher Gerüche notwendige zusätzliche Zeit zumindest zum Teil auf Vorgänge in diesem inhibitorischen Netzwerk zurückzuführen ist.

Um dieser Hypothese nachzugehen, wird es notwendig, eine gezielte Veränderung des Körnerzell-Netzwerkes vorzuneh-

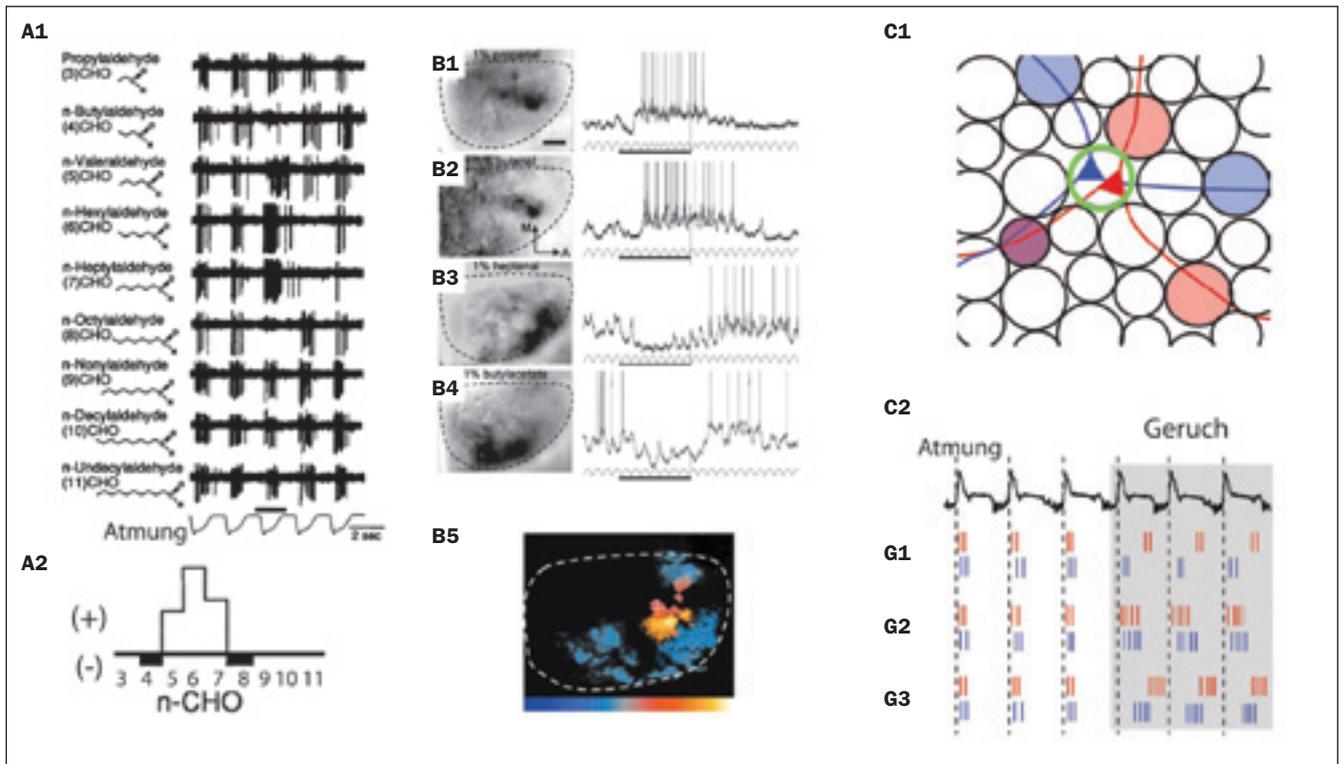


Abb. 3: A) Extrazelluläre Messungen des Aktionspotenzialfeuerns von Mitralzellen *in vivo*. Die gezeigte Zelle reagiert am Stärksten auf Stimulation (Balken) Aldehyde mit 5-7 Kohlenstoffatomen; „benachbarte“ Geruchsstoffe, d.h. Aldehyde mit Kettenlänge 4 bzw 8 inhibieren die Spontanaktivität der Zelle. A2: Feuerrate als Funktion des Geruchsstimulus. Verändert nach (Yokoi et al. 1995)). B1-4 Links: Räumliches Aktivitätsmuster für 4 verschiedene Gerüche (Bildgebung mittels intrinsischer Signale von der dorsalen Seite des *Bulbus olfactorius* in einer anästhesierten Maus). Rechts: Elektrische Aktivität in einer Mitralzelle (identische Zelle für 1-4), an der mit einem Kreuz markierten Position. B5: Zusammenfassung von B1-B4 mit Regionen, die präferentiell inhibitorische (rot, gelb, vgl z.B. B1, B2) bzw exzitatorische Antworten in der gemessenen Mitralzelle hervorgerufen haben (blau, z.B. B3, B4). Abgewandelt nach (Luo und Katz 2001). C1 Schematische Skizze zweier „Schwester-Mitralzellen“, deren Primärdendrit vom selben Glomerulus (grün) Eingangssignale empfängt. Ihre Geruchsantwort wird dadurch unterschiedlich, dass beide Mitralzellen von unterschiedlichen Glomeruli (vermittelt über andere Mitralzellen sowie Körnerzellen, vgl. Abb. 2A) über ihre Lateralendriten beeinflusst werden. C2 Dies führt in zwei Schwester-Mitralzellen – je nach Geruch – zu unterschiedlichen Geruchsantworten. Unterschiede werden dabei insbesondere in der Phase des Aktionspotenzialfeuerns relativ zum Atmungszyklus sichtbar. Nach (Dhawale et al. 2010).

8th FENS FORUM OF NEUROSCIENCE

Centro de Convenciones
Internacional de Barcelona | CCIB

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

Hosted by the
Sociedad Española de Neurociencia
<http://www.websenc.es/>

Scientific Programme of the FENS Forum 2012

Full details of the programme and instructions for registration and abstract submission can be obtained from <http://forum.fens.org/2012>

The website for registration and abstract submission opens on December 5, 2011

Deadline for early registration, abstract submission and stipend application for young scientists: February 5, 2012

PLENARY LECTURES

- Cori Bargmann (New York, USA)
- Daphne Bavelier (Geneva, Switzerland)
- Daniel Choquet (Bordeaux, France)
- Barry Dickson (Vienna, Austria)
- Michael Hausser (London, UK)
- Massanobu Kano (Tokyo, Japan)
- Henry Markram (Lausanne, Switzerland)
- Matthew Rushworth (Oxford, UK)
- David Tank (Princeton, USA)

SYMPOSIA

- HISTORY**
 - From electric fish to single channel neuro-electricity, one century after Bernstein's *Elektrobiologie*
- DEVELOPMENT**
 - Lineage reprogramming: from epigenetics to repair of neural circuits
 - Molecular regulation of neuronal migration in the developing cerebral cortex
 - Cellular and computational models of axon guidance in the developing nervous system
 - Planar cell polarity (PCP) shapes the nervous system
 - Molecular diversity and neuronal recognition
 - Early cortical activity patterns in rodents and humans: from basics to clinic
 - Genetic models of neuronal degeneration and regeneration

- EXCITABILITY, SYNAPTIC TRANSMISSION, NETWORK FUNCTIONS**
 - The regulation of synaptic NMDA receptors in development and disease
 - Calcium-permeable AMPA receptor in synaptic plasticity and memory
 - Dissecting dopaminergic pathway functions, molecular genetics and optogenetic approaches
 - Molecular basis for axon initial segment assembly and regulation of action potential generation
 - Axonal ion channel function and plasticity
 - The spine actin cytoskeleton: new molecules, maps, methods, and modulation
 - Medial entorhinal cortex: dissecting the microcircuits
 - Inhibitory functional architecture in the cerebral cortex
 - From synapses to behavior, the synaptic tagging and capture hypothesis in memory maintenance
 - Synapse rearrangements upon learning: mechanisms, specificity and roles in memory
 - Cell type-specific manipulations in reward, decision-making and motor networks
- HOMEOSTASIS IN THE NERVOUS SYSTEM**
 - Homeostasis in the nervous system
 - Advances in connectomics
 - Imaging neural circuits with genetically encoded calcium indicators
 - Brain circuit communication outside the synaptic cleft

- DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM**
 - Synaptic dysfunction in models of Alzheimer's disease
 - Circuitry repair in Parkinson's disease: are we there yet?
 - Modern concepts of the epileptic focus: cellular and network organization
 - Astrocyte dysfunction and epileptogenesis
 - Brain reorganization after spinal cord injury
 - Microglia and dendritic cells, who is who?
 - Autophagy in neurodegeneration
 - Viral mediated gene transfer in CNS disorders
 - Synaptic pathology in neuropsychiatric disorders
 - The interplay between ERK and mTOR signalling in drug addiction and hyperdopaminergic disorders
 - What next generation sequencing can do for neuroscience
 - Deep brain stimulation – a new frontier in psychiatry

SENSORY AND MOTOR SYSTEMS

- Odor memory and perception: cells to circuits
- Thalamus – cortex interplay in perception, cognition and action: thalamocortical cell diversity
- Conversion of sensory signals into motor commands
- Motor awareness – how movements of the body are perceived
- Development and function of circuitry that computes direction selectivity in the retina
- Cortical interneurons in visual processing
- Visual abilities independent from visual cortex in monkeys and men
- Modulating factors for visual attention: arousal, space, and reward
- Serotonin in normal and pathological spinal motor function

HOMEOSTATIC AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS

- Circuits of motivation: network principles of the hypothalamus
- Inducing brain plasticity through sleep
- Neurons and mitochondria: no thoughts without energy

COGNITION AND BEHAVIOUR

- The cognitive neuroscience of inhibitory control: new perspectives and challenges
- The relationship between attention, expectation and awareness in human perception
- The role of brain oscillations in speech processing: mechanisms and emerging computation principles
- The adolescent brain
- Mechanisms underlying working memory in rodents
- Creating stable memories: a delicate division of labour between hippocampus and cortex
- Amygdala inhibitory circuits and the control of fear
- The mechanics of the emotional brain: dissecting fear and aggression in limbic circuits

NOVEL METHODS AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT

- Optogenetics: light-driven actuator and light-emitting reporter proteins for systems physiology

WORKSHOPS

- Neuro-optoelectronics: a new approach in basic and applied neuroscience
- Advanced optical methods for patterned optogenetics
- Technical aspects of large scale in vivo and in vitro recording from neurons
- Mapping the brain using fMRI decoding techniques

SPECIAL LECTURES

- Host Society (SENC) Lecture: Jose Delgado Garcia (Spain)
- Boehringer Ingelheim FENS Research Award Lecture
- DANA: MaxCowan Lecture
- Dargut and Milena Kemali Foundation Lecture
- EBBS Prize Lecture
- EJM Award Lecture
- ERA-NET NEURON Young Award Lecture
- Fondation IPSEN Award Lecture
- Lundbeck Foundation: The Brain Prize 2011 Lecture: Peter Somogyi (UK), Tamas Freund (Hungary) and György Buzsáki (USA)
- Hertie Foundation Lecture

EJM SPECIAL FEATURE

SPECIAL EVENTS

- NENS symposium
- FENS / IBRO Alumni Symposium
- And many others

SATELLITE EVENTS

POSTERS



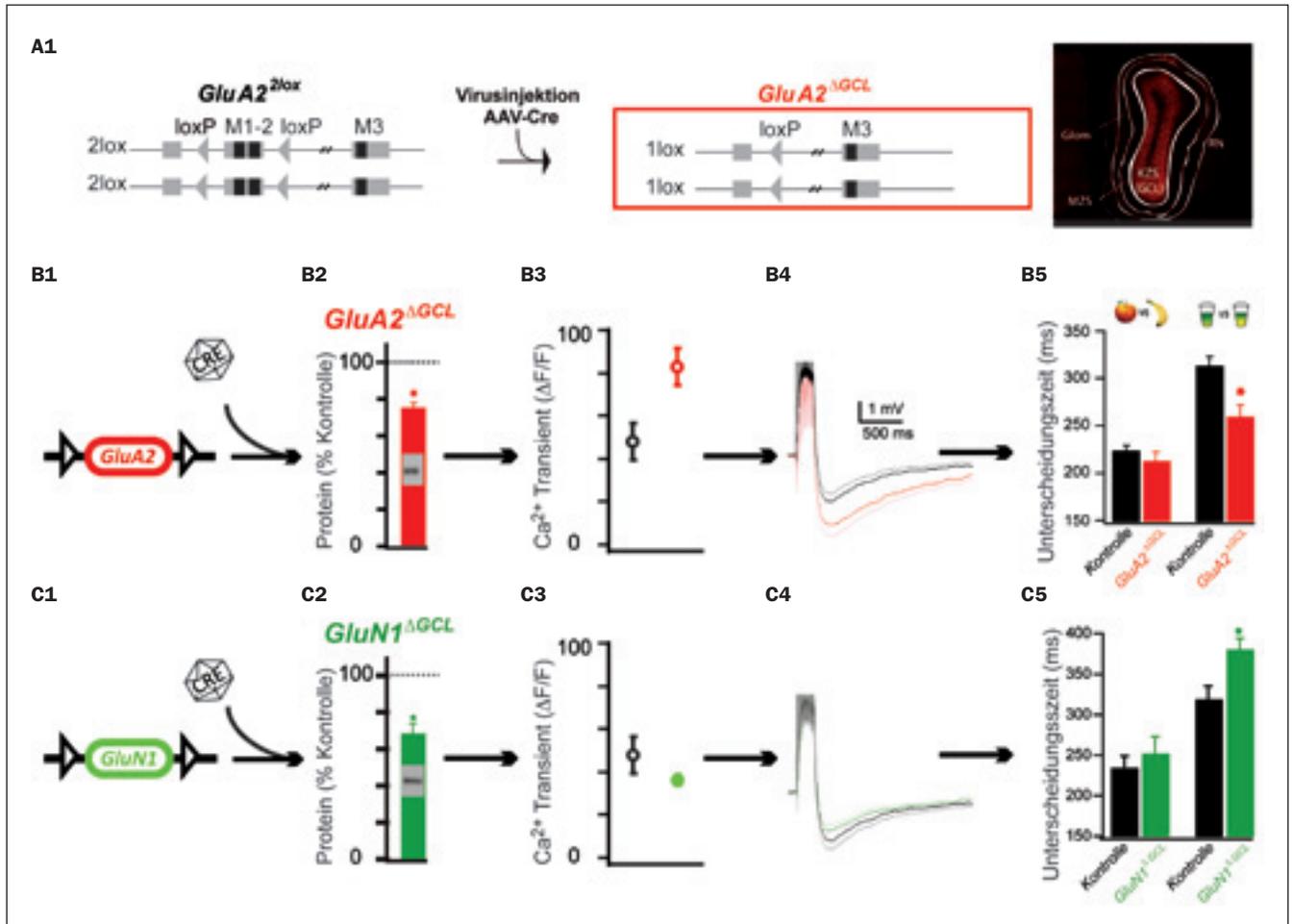


Abb. 4: A) Strategie zur gezielten genetischen Veränderung von Körnerzellen. **A1:** Ausgangspunkt ist eine transgene Mauslinie, bei der gezielt das Zielgen (hier die AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluA2) von „loxP“-Schnittstellen flankiert wurde. Durch die Expression des Enzyms Cre-Rekombinase wird die DNA an diesen loxP-Stellen zerschnitten, sodass das Zielgen in den Zellen, in denen Cre-Rekombinase exprimiert wird, ausgeschaltet wird. Cre-Expression erfolgt durch gezielte Injektion eines als Genfährer fungierenden Adenoassozierten Virus („AAV-Cre“). **A2** Durch gezielte Injektion an mehreren Stellen im *Bulbus olfactorius* kann die Infektion und damit Cre-Expression auf Zellen der Körnerzellschicht (KZS, engl. Granule Cell Layer, GCL) beschränkt werden. MZL: Mitralzellschicht, Glom: Glomeruläre Schicht, RN: Riechnerv. Rot: Virusvermittelte Cre-Expression. **B)** Virusvermitteltes Entfernen von GluA2 in Körnerzellen (**B1**) resultiert in einer Reduktion von GluA2-Protein (**B2**), erhöhtem Kalzium-Einstrom in Körnerzellsynapsen (gemessen mittels Zweiphotonenmikroskopie in Hirnschnitten, **B3**), reduzierter Inhibition (Ganzzelleableitung von Mitralzellen erlaubt die Messung der rekurrenten Inhibition, **B4**, siehe auch Abb. 2B) und schließlich verbesserter Geruchsunterscheidung ähnlicher Mischungen (kürzere Unterscheidungszeit im Verhaltensexperiment, **B5**). **C)** beschreibt das analoge Ergebnis für ein Entfernen der NMDA-Rezeptoruntereinheit GluN1, die zu reduziertem Kalzium-Einstrom, reduzierter Inhibition und verschlechterter Geruchsunterscheidungsfähigkeit führt (verändert nach Abraham et al. 2010).

men und die Konsequenz einer solchen Veränderung durch die verschiedenen Beschreibungsebenen – Zelle, Netzwerk, Verhalten – analytisch zu verfolgen. Die vielleicht größte Herausforderung dabei ist es, den Eingriff räumlich und zeitlich präzise zu kontrollieren. Die Beschränkung auf einen definierten anatomischen Raum ist notwendig, um ausschließlich das genannte Körnerzell-Netzwerk zu verändern, ohne solche Hirnareale zu stören, die zum Beispiel für die Ausführung der Bewegungsabläufe oder den generellen Entscheidungsprozess von Bedeutung sind.

Darüber hinaus ist auch der Zeitpunkt des Eingriffes entscheidend, da die Maus vom Embryo bis zum adulten Organismus viele wohlkoordinierte Reifungsschritte durchläuft, deren Störung durch Eingriffe wiederum unerwünschte und schwer zu kontrollierende Sekundäreffekte bewirken kann. Genetische Veränderungen – zum Beispiel die gezielte Entfernung („Ausknocken“) einzelner Gene – manipulieren im Allgemeinen jedoch Zielgene in jeder Körperzelle und oftmals schon während der vorgeburtlichen Entwicklung. Moderne genetische Techniken erlauben es nun, gezielt

ein einzelnes Gen mit speziellen Schnittstellen, sogenannten loxP-Stellen, zu flankieren. Wird dann Cre-Rekombinase, ein aus Bakteriophagen stammendes Enzym, in einer Zelle exprimiert, so wirkt diese Rekombinase wie eine molekulare Schere, die das Gen an den loxP-Stellen irreversibel ausschneidet. Durch die räumliche Kontrolle der Expression von Cre-Rekombinase und zum Beispiel Restriktion auf Gruppen von Neuronen können somit im Prinzip genetische Veränderungen auf eben diese Gruppen von Neuronen beschränkt werden. Der Zeitpunkt der Expression der

Cre-Rekombinase bestimmt wiederum, in welchem Stadium der Mausentwicklung der Eingriff stattfindet. Um dies auf die Körnerzellen des *Bulbus olfactorius* anzuwenden, muss ein Promotor gefunden werden, der ausschließlich in Körnerzellen und erst im adulten Stadium exprimiert wird. Solch spezifische Promotoren zu finden ist zwar theoretisch möglich, aber im Allgemeinen sehr unwahrscheinlich. Alternativ besteht die Möglichkeit, Viren, die als Genfähren die Information zur Herstellung von Cre-Rekombinase tragen, gezielt durch stereotaktische Injektionen in das Zentrum des *Bulbus olfactorius* adoleszenter Mäuse einzubringen (Abbildung 4A, Exkurs 2). Auf diese Weise können beliebige Zielgene spezifisch ausgeschaltet werden – vorausgesetzt es existiert eine Mauslinie, in der das Zielgen von loxP-Schnittstellen flankiert ist. Solche „gefloxten“ Mauslinien herzustellen ist zwar sehr aufwändig, wird jedoch in vielen Laboren aufgrund der großen experimentellen Vorteile verfolgt.

Zur Veränderung der inhibitorischen Verschaltung bieten sich speziell Zielgene an, die eine Bedeutung in der synaptischen Übertragung von Mitralzellen auf Körnerzellen haben. Wir konnten dabei zeigen, dass – wie aus anderen Hirnregionen bekannt – eine Entfernung der GluA2-Untereinheit zu einem vermehrten Einstrom von Kalziumionen in Körnerzellen führt (Abbildung 4B1-B3; Abraham et al. 2010). Dieser wiederum bedingt einen deutlichen Anstieg der Inhibition auf Mitralzellen, wie man aufgrund der verwickelten Architektur der dendrodendritischen Synapse erwarten würde (Abbildung 2B, 4B4, Abraham et al. 2010). Untersucht man auf diese Art gezielt genetisch veränderte Mäuse auf ihre Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden, so kann man feststellen, dass Geruchslernen und -Gedächtnis sich nicht von Kontrollgruppen unterscheiden und sich auch in allgemeinen Verhaltenstests aufgrund der sehr regionalen Veränderung keine Unterschiede zeigen. Bei der Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit waren allerdings deutliche Veränderungen sichtbar (Abbildung 4B5, Abraham et al. 2010). Zwar war die einfache Geruchsunterscheidung ähnlich schnell wie in Kontrolltieren, zur Unterscheidung sehr ähnlicher Geruchsmischungen benötigten die genetisch veränderten Tiere mit erhöhter Inhibition allerdings deutlich weniger Zeit; Sie waren schneller als ihre Kontrollartgenossen im selben Experiment! Eine analoge Modifikation der GluN1-Untereinheit, die zu geringerem Kalziumeinstrom und damit geringerer Inhibition (Abbildung 4C1-C4; Abb 2B) führte, zeigte den genau

gegenteiligen Effekt: Bei unveränderter Lern- und Gedächtnisleistung benötigte die Unterscheidung ähnlicher Gerüche signifikant mehr Zeit (Abbildung 4C5; Abraham et al. 2010).

Zusammen mit weiteren physiologischen und Verhaltensexperimenten an genetisch veränderten Tieren zeigen diese Versuche, dass das inhibitorische Netzwerk des *Bulbus olfactorius* in der Tat von wesentlicher Bedeutung in der Geruchsprozessierung ist. Ein Großteil der Gedächtnisleistungen – zumindest für einfache Geruchsunterscheidungsparadigmen – ist wiederum primär dem olfaktorischen Kortex und insbesondere der Plastizität im piriformen Kortex zuzuschreiben.

Literatur

- Abraham, N.M. et al. (2004): Maintaining accuracy at the expense of speed: stimulus similarity defines odor discrimination time in mice. *Neuron* 44 (5): 865-876.
- Abraham, N.M. et al. (2010): Synaptic inhibition in the olfactory bulb accelerates odor discrimination in mice. *Neuron* 65 (3):3 99-411 (in eng).
- Mombaerts, P. (2004): Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 5 (4): 263-278 (in eng).
- Shepherd, G.M., Chen, W.R., Willhite, D., Migliore, M. und Greer, C.A. (2007): The olfactory granule cell: from classical enigma to central role in olfactory processing. *Brain Res Rev* 55 (2): 373-382 (in eng).
- Urban, N.N. (2002): Lateral inhibition in the olfactory bulb and in olfaction. (Translated from eng) *Physiol Behav* 77 (4-5): 607-612 (in eng).

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

Kurzbiografien

Andreas Schaefer: 1995-2000: Studium der Physik (Nebenfach Zellbiologie), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes

2000-2001: Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Department of Experimental Psychology, Oxford, UK

2001-2004: Promotion Biologie, MPI f. med. Forschung, Universität Heidelberg bei Bert Sakmann als Stipendiat der Boehringer Ingelheim Fonds und WIN-Kollegiat der Heidelberger Akademie der Wissenschaften

2004-2007: Postdoktorand bei Troy Margrie, Department of Physiology, University College London, UK, gefördert durch die Leopoldina Akademie der Wissenschaften und die EMBO

2007-2008: David Phillips Fellow und Gruppenleiter, Department of Physiology, UCL, UK

seit 2008: Selbständiger Nachwuchsgruppenleiter MPI f. med. Forschung, Heidelberg
2009: Berufung auf die Forschungsprofessur Neurowissenschaften, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Thomas Kuner: 1988-1998: Studium der Medizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes

1992-1997: Promotionsarbeit bei Prof. Dr. Peter H. Seeburg, Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH)

1998-2000: Postdoktorand bei Prof. George Augustine Duke University Medical Center, Durham, NC und Marine Biological Laboratory, Woods Hole, MA, USA; Feodor-Lynen Stipendiat der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, Stipendiat des “Human Frontiers in Science Program”, Grass Fellowship in Neurosciences

2000-2006: Arbeitsgruppenleiter, Abteilung für Zellphysiologie, Prof. Dr. Bert Sakmann, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg; Stipendium der Claussen-Simon-Stiftung

2002-2005: Leiter der Interdisziplinären Forschergruppe „WIN-Olfactory Dynamics Group“ und Kollegiat der Heidelberger Akademie der Wissenschaften

2003: Habilitation für das Fach Physiologie, Universität Heidelberg

seit 2006: Professor am Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Heidelberg.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Thomas Kuner
Universität Heidelberg
Anatomie und Zellbiologie
Im Neuenheimer Feld 307
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 548 678
Fax: +49 6221 544 952
E-Mail: kuner@uni-heidelberg.de

Dr. Andreas T. Schaefer
Max Planck Research Group
Behavioural Neurophysiology
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung
Max Planck Forschergruppe
Verhaltensneurophysiologie
Jahnstr. 29
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 486 408
E-Mail: schaefer@mpimf-heidelberg.mpg.de
a.schaefer@uni-heidelberg.de



Das periphere olfaktorische System von Vertebraten: Molekulare, strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens

Ivan Manzini und Sigrun Korsching

Zusammenfassung

Der Geruchssinn liefert Menschen und Tieren eine Vielzahl von Informationen über die Umgebung, er trägt zur Orientierung und Warnung bei, steuert die Nahrungsaufnahme, die Wahl des Sexualpartners und beeinflusst maßgeblich das innerartliche Sozialverhalten. Die Wahrnehmung von Geruchsstoffen beginnt mit der Bindung der Geruchsmoleküle an spezialisierte Rezeptormoleküle der Plasmamembran, die fast ausnahmslos zu der Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) gehören. Insgesamt sind bisher fünf verschiedene Familien von Geruchsrezeptoren identifiziert worden, darunter die mit Abstand größte Genfamilie überhaupt mit über tausend Genen in Nagern. Für diese Familie ist die Signaltransduktionskaskade mittlerweile gut charakterisiert. Drei Arten von Rezeptorneuronen, die zilierten, mikrovillären und Kryptneurone lassen sich anatomisch und molekular voneinander unterscheiden. Rezeptorneurone beschränken sich in der Regel auf die Expression eines einzigen Geruchsrezeptorgens, und zudem senden Neurone mit übereinstimmend ausgewähltem Rezeptor ihre Axone in eine gemeinsame Zielstruktur, einen Glomerulus, wodurch in der ersten olfaktorischen Gehirnregion, dem *Bulbus olfactorius*, eine rezeptotopie Karte entsteht. Dieser Review gibt zum einen eine allgemeine Übersicht der peripheren Detektion von Geruchsstoffen und fokussiert zum anderen auf die in den letzten Jahren neu gewonnenen Erkenntnisse, unter anderem zur peripheren Modulierung olfaktorischer Signale.

Abstract

The peripheral olfactory system of vertebrates: molecular, structural and functional basics of the sense of smell

The sense of smell provides people and animals with a multitude of informations about their environment, which help them in navigation, warn of potential threats, control food intake, the choice of sexual partners and significantly influence the intraspecies social behavior. The perception of odors begins with the binding of odor molecules to specialized olfactory receptor proteins, which nearly all belong to the superfamily of G protein-coupled receptors. Altogether five different olfactory receptor gene families have been described so far, among them the largest gene family in the genome with over one thousand genes in rodents. For this family the signal transduction cascade coupled to the receptors has already been well characterized. Three different classes of receptor neurons – ciliated, microvillous and crypt receptor neurons – can be distinguished by anatomical and molecular characteristics. Generally an individual receptor neuron expresses only a single olfactory receptor gene, and olfactory receptor neurons that express the same receptor converge into a common target structure, a glomerulus, which generates a rezeptotopic map in the first olfactory brain region, the olfactory bulb. This review on the one hand gives a general overview over the peripheral detection of odorants and on the other hand focuses on recent advances in the field, including new findings regarding the peripheral modulation of olfactory signals.

Keywords: olfactory receptor neurons; odorant receptor; signal transduction; peripheral modulation; olfactory wiring; behaviour

Vorbemerkung

Der Geruchssinn ist phylogenetisch alt, seine Ursprünge liegen in der Detektion von Umgebungsmolekülen und reichen bis zur Chemotaxis der Bakterien zurück. Im engeren Sinne wird als Geruchssinn ein spezialisierter Sinn u.a. der Vertebraten und Arthropoden bezeichnet, der sich durch molekulare und anatomische Eigenständigkeit von dem zweiten spezialisierten chemosensorischen Sinn, dem Geschmackssinn unterscheiden lässt. In erster Näherung unterscheidet sich der Geruchssinn durch höhere Sensitivität und analytische statt kategorisierende Signalverarbeitung vom Geschmackssinn. Dieser Review behandelt die initialen Vorgänge bei der Geruchsstoffwahrnehmung von Wirbeltieren bis hin zur Repräsentation von Geruchsstoffen im Riechkolben, dem *Bulbus olfactorius*.

Struktur und Evolution der Geruchsrezeptorgene

Während der Evolution der Wirbeltiere entstanden nacheinander verschiedene Geruchsrezeptorfamilien, bzw. wurden Mitglieder verschiedener Familien als Geruchsrezeptorgene rekrutiert, was jeweils zu einer mehr oder minder starken Expansion der betreffenden Familie führte. Meist sind Genfamilien von Geruchsrezeptoren durch dynamische Evolution und dementsprechend ausgeprägte Spezifität der Rezeptor-Repertoires gekennzeichnet. Es gibt sogar Hinweise auf positive Selektion, also Selektion auf Diversität der Rezeptorgene. Gegenwärtig sind für Wirbeltiere fünf solcher Rezeptorgenfamilien bekannt (Abbildung 1), die in vielen Spezies durch bioinformatische Methoden auf der Grundlage der Genomsequenz vorhergesagt werden konnten (Mombaerts 2004).

Zu den Geruchsrezeptorgenen zählen die zuerst entdeckte und daher mit dem generischen Namen versehene Familie der Geruchsrezeptoren ('odorant receptors', ORs), zwei Familien von vomeronasalen Rezeptoren, die nach dem Expressionsort in Säugern benannt wurden (V1R und V2R, für die Fischhomologen findet man auch die Bezeichnung ORA bzw. OlfC), eine Familie von aminergen Rezeptoren ('trace amine-associated receptors', TAAR) sowie die erst 2009 als Geruchsrezeptoren identifizierten Formylpeptid-Rezeptoren (FPR), s. (Mombaerts 2004; Tirindelli et al. 2009; Rivière et al. 2009). Die vomeronasalen Rezeptoren werden manchmal als Pheromonrezeptoren von den eigentlichen Geruchsrezeptoren unter-

schieden, was mittlerweile als eher artifizielle Unterteilung erscheint und im Weiteren hier nicht berücksichtigt wird. Pheromone sind organische Moleküle, die der biochemischen Kommunikation innerhalb einer Spezies dienen (Botenstoffe zwischen verschiedenen Spezies werden als Kairomone bezeichnet), der Unterschied zu 'normalen' Geruchsstoffen liegt also nicht notwendigerweise in ihrer chemischen Natur oder ihren Rezeptoren, sondern viele Ebenen später in der Ankopplung bestimmter Verhaltensweisen. Bis auf die dem metabotropen Glutamaterezeptor ähnlichen V2R-Gene aus der Gruppe C der GPCR gehören alle anderen Familien zu den rhodopsinähnlichen GPCR (Gruppe A), bzw. sind ihnen ähnlich (V1R-Familie). Die meisten Geruchsrezeptoren sind monoexonisch, mit Ausnahme mancher Repräsentanten der V1R/ORa-Familie aus Fischen und den V2R-Genen, die einen für diese Familie und eng verwandte Gene charakteristischen Aufbau aus sechs Exonen aufweisen.

In verschiedenen Spezies kann der Umfang einer Familie zwischen Null und mehreren hundert Mitgliedern variieren (Abbildung 1). Den Rekordhalter stellt die Familie der ORs dar, mit über tausend Genen in Nagern (Mombaerts 2004). Es wird vermutet, dass die Familiengröße mit der Bedeutung des Geruchssinns für die jeweilige Spezies korreliert, jedoch fehlen bisher belastbare Daten dazu, u.a. weil die Deorphanisierung der Rezeptoren sich als schwierig erwiesen hat. Die Familiengrößen wurden zum einen durch drei Genomverdoppelungen in der Vertebratenentwicklung beeinflusst, wovon die dritte nur Knochenfische betrifft. Wichtiger sind allerdings die häufigen Genverluste und lokalen Genduplikationen, wobei letztere in der oft beobachteten Anordnung der Geruchsrezeptorgene im Genom in großen Clustern resultieren. Beides zusammen kann dazu führen, dass in verwandten Spezies sehr unterschiedliche Familiengrößen vorliegen, z.B. gibt es im Menschen kein einziges intaktes V2R-Gen und nur wenige Pseudogene, während in der Maus knapp hundert intakte Gene und noch einmal doppelt so viele Pseudogene vorliegen (Mombaerts 2004). Die Häufigkeit von Pseudogenen ist oft sehr groß, vermutlich weil der Ausfall einzelner Rezeptoren meist keinen Selektionsnachteil darstellt. Allerdings sollte erwähnt werden, dass die konkreten Zahlen sehr stark von der Qualität der verwendeten Datenbanken und Vorhersagealgorithmen abhängen.

Die V1R-verwandten ORa-Gene der Fische zeigen ein drastisch abweichendes Verhalten: Es handelt sich um eine klei-

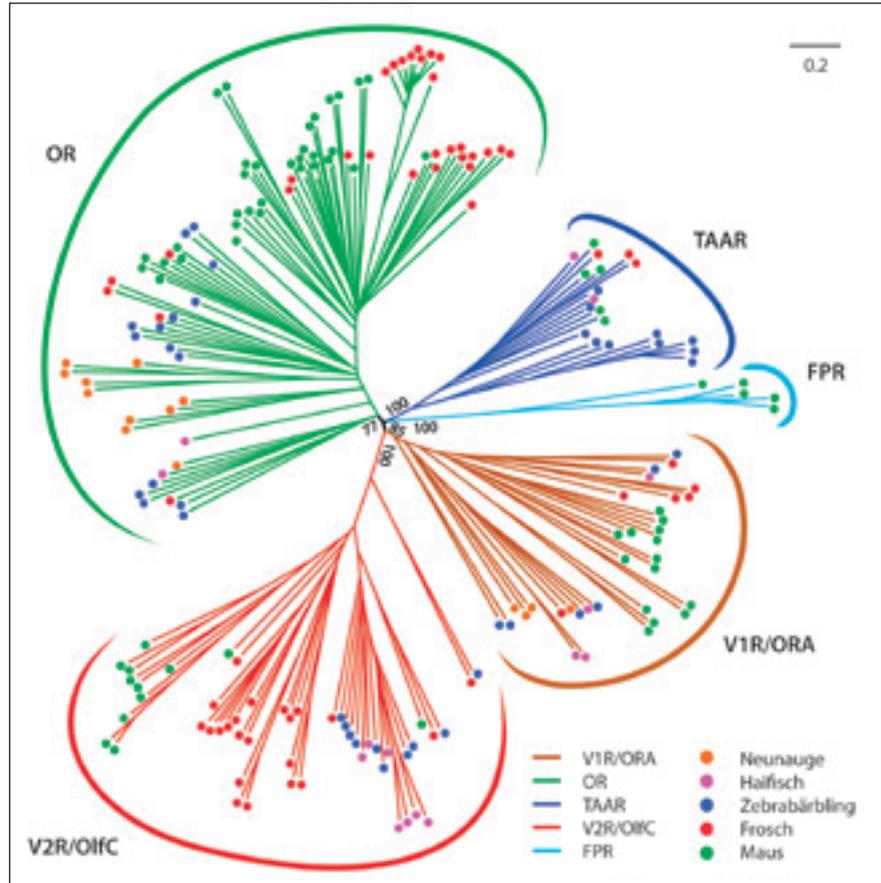


Abb. 1: Evolutionäre Verwandtschaft der Geruchsrezeptorgene

Phylogenetischer Baum, der die Verwandtschaft der fünf GPCR-Rezeptorgenfamilien zeigt. OR, 'odorant receptor' Protein; TAAR, 'trace amine' assoziierte Rezeptoren; V1R und V2R, vomeronasale Rezeptoren Typ 1 und 2; ORa, V1R-homologe Fischrezeptoren; OlfC, V2R-homologe Fischrezeptoren; FPR, Formylpeptidrezeptoren. Der Übersichtlichkeit halber wurde für Genfamilien größer als 20 Gene eine zufällige Auswahl von Rezeptoren verwendet. Die Spezies sind farbkodiert; blau, Zebrafährbling, ein Teleosteer; rot, Krallenfrosch, ein Amphibium; grün, Maus, ein Säuger; magenta, Elefantenhai, ein Knorpelfisch; braun, Neunauge, ein kieferloser Fisch. Die Proteinsequenzen wurden mit MAFFT ausgerichtet, und der Baum mittels NJ-Algorithmus unter Verwendung von 1000 Bootstrap-Zyklen berechnet.

ne Familie aus sechs hochkonservierten Genen, die möglicherweise schon vor der Entstehung der Knochenfische in derselben Größe bestanden hat, und auf die also weder die letzte Genomverdoppelung noch lokale Genduplikation einen Einfluss hatten.

Die fünf Rezeptorgenfamilien sind zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Evolution der Vertebraten entstanden bzw. vom olfaktorischen System kooptiert worden. Die phylogenetisch ältesten Familien sind die OR- und V1R-Familien, die schon vor der Abspaltung der kiefertragenden Fische von den kieferlosen (z.B. Neunauge) mit mehreren Vertretern nachweisbar sind, während die ersten Vertreter der TAAR- und V2R-Rezeptoren erst in den Knorpelfischen (z.B. Haifisch) gefunden wurden (Abbildung 1). Interessanterweise

sind allerdings den TAAR-Genen verwandte aminerge Rezeptorgene bereits im Neunauge als olfaktorische Rezeptorgene rekrutiert worden, vermutlich unabhängig von den TAAR-Genen. Der evolutionär jüngste Zuwachs sind die FPR-Gene, die in Säugern als immunologisch bedeutsame Rezeptorgruppe entstanden sind, aber nur in Nagern als Geruchsrezeptorgene nachgewiesen wurden (Rivière et al. 2009).

Schließlich sollte noch erwähnt werden, dass neben den fünf hier behandelten GPCR-Familien auch zwei membrangebundene Guanylatzyklen als Geruchsrezeptorgene in Säugern diskutiert werden (Tirindelli et al. 2009), bei denen es sich um eine phylogenetisch deutlich ältere Genfamilie handelt, die bereits in Invertebraten chemosensorische Funktionen hat.



Expressionsmuster der Rezeptorgene und zugrunde liegende Mechanismen

Die bisherigen Untersuchungen haben ganz überwiegend gezeigt, dass jedes olfaktorische Rezeptorneuron ein einziges Rezeptorgen aus einer der fünf Familien exprimiert (monogene Expression). Benachbarte Rezeptorneuronen exprimieren im Allgemeinen unterschiedliche Gene, was das charakteristische gesprenkelte Expressionsmuster zur Folge hat. Damit bestimmt die Zahl der verschiedenen Rezeptorgene die Anzahl der Subpopulationen von Rezeptorneuronen und folglich die Zahl der Eingangskanäle in den *Bulbus olfactorius*, die erste Gehirnregion, die mit der Verarbeitung der geruchlichen Information befasst ist. Für Mäuse sind das allein in der OR-Familie ca. 1000 individuelle Rezeptorgene, zu denen noch mehrere hundert Gene aus den anderen vier Familien dazukommen (Mombaerts 2004).

Die monogene Expression, auch als Ein-Neuron-Ein-Rezeptor-Regel bekannt, stellt ein interessantes regulatorisches Problem dar, da jedes einzelne Neuron ja eine Auswahl des zu exprimierenden Rezeptors aus einer großen Anzahl gleichartiger Rezeptorgene treffen muss. Die beteiligten Mechanismen sind komplex, mehrere Beobachtungen legen nahe, dass es sich bei der Rezeptorauswahl um einen mehrstufigen Prozess handelt. In verschiedenen Typen von Rezeptorneuronen (s.u.) werden unterschiedliche Familien olfaktorischer Rezeptorgene exprimiert, sodass es familienzuspezifische regulatorische Elemente geben sollte (Ausnahmen gibt es allerdings in jeder Familie). Zusätzlich ist die räumliche Verteilung der Expression einzelner Rezeptorgene innerhalb einer Familie unterschiedlich. Innerhalb der Riechschleimhaut werden einzelne OR Rezeptorgene in sogenannten Expressionszonen oder -Domänen exprimiert, die teils relativ deutlich voneinander abgegrenzt sind (die Klasse 1 und Klasse 2 Geruchsrezeptoren der Säuger), teilweise aber auch massiv überlappen, insbesondere, aber nicht begrenzt auf niedere Vertebraten. Schließlich weist die 'gesprenkelte' Verteilung der einen bestimmten Rezeptor exprimierenden Neuronen auf ein stochastisches Element in der Regulierung hin.

Bisher wurde davon ausgegangen, dass negative Rückkopplung durch den ausgewählten Rezeptor die Expression anderer Rezeptoren verhindern kann (Mori und Sakano 2011). Zusätzlich wurde die Existenz langreichweitiger Enhancerregionen (H region) nachgewiesen, die zur exklusiven Expression eines einzigen Gens jedenfalls aus der im Einzugsbereich dieses Enhancers liegenden Gruppe von Genen führen könnten. Kürzlich konnte jedoch gezeigt werden, dass olfaktorische Rezeptorgene in den Rezeptorneuronen (und

nur dort) allgemein reprimiert sind durch eine bestimmte Histonmethylierung (Magklara et al. 2011), sodass man auch vermuten könnte, dass die beobachtete monogene Expression dadurch zustandekommt, dass das Überwinden der allgemeinen Repression ein sehr unwahrscheinlicher, also seltener Vorgang ist. In diesem Fall würde man eine gelegentliche Ko-Expression erwarten, die aber unter einer Frequenz von 0.001 liegen sollte. Monogene Expression wurde auch im Zebrafisch nachgewiesen, wenngleich für eine OR-Unterfamilie die gleichzeitige Expression von nahe verwandten Genen darauf hindeuten könnte, dass die Expression in niederen Vertebraten weniger restriktiv geregelt ist.

Geruchsrezeptoren der Säuger werden zudem monoallelisch exprimiert, hier ist eine gleichzeitige Expression beider parentaler Allele nur in ungefähr ein Promille aller untersuchten Zellen gefunden worden. Da unterschiedliche Allele sich durchaus in ihrem Ligandenbindungsspektrum unterscheiden können, dient die monoallelische Expression also ebenfalls dem Zweck einer Begrenzung der Reaktivität der Rezeptorneuronen. Monoallelische Expression ist entgegen früherer Vorstellungen weitverbreitet im Genom, der Mechanismus könnte, muss aber nicht unabhängig sein von dem der monogenen Expression (Mombaerts 2004; Mori und Sakano 2011; Magklara et al. 2011).

Abweichend von den hier beschriebenen Expressionsmustern findet man eine paarweise Ko-Expression von Mitgliedern einer bestimmten V2R-Unterfamilie mit jeweils einem Mitglied aus den anderen Unterfamilien. Eine breite Expression der homologen Gene im Zebrafisch (OlfCa1, OlfCc1) lässt ebenfalls auf eine Ko-Expression mit den spezifisch exprimierten OlfC-Genen schließen. Die Funktion ist nicht bekannt, könnte jedoch ähnlich der des ebenfalls breit exprimierten OR83b der Insekten sein (s. Artikel von Sachse und Krieger, diese Ausgabe).

Ligandenbindungseigenschaften der Geruchsrezeptoren

Die Bindungseigenschaften der Rezeptoren legen den virtuellen Raum aller möglichen Geruchsstoffe fest. Prinzipiell lässt sich jeder Geruchsstoff und jede Mischung von Geruchsstoffen als ein Punkt in einem virtuellen Geruchsraum auffassen, dessen Achsen durch die vorhandenen Geruchsrezeptoren aufgespannt werden. In der Praxis ist eine solche Darstellung nicht möglich, da bisher nur wenige Geruchsrezeptoren deorphanisiert werden konnten. Zum einen liegt das sicher an der Vielfalt möglicher Liganden, aber technische Gründe spielen auch eine große Rolle,

insbesondere die meist ineffektive Expression von olfaktorischen Rezeptoren in heterologen Systemen aufgrund von intrazellulären Transportproblemen. Hier konnten, u.a. durch Ko-Expression von Transportermolekülen und Einfügung von effizienten Signalsequenzen die Expressionsraten von olfaktorischen Rezeptoren in heterologen Systemen stetig verbessert werden (s. Mombaerts 2004; Saito et al. 2009).

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Mehrzahl der deorphanisierten Rezeptoren eine deutliche Spezifität für einige wenige Liganden aufweisen, die oft, aber nicht immer, chemisch miteinander verwandt sind. Umgekehrt werden einzelne Liganden überwiegend durch mehr als einen Rezeptor erkannt, wobei die Affinität um mehrere Größenordnungen variieren kann (Mombaerts 2004; Saito et al. 2009). Hierdurch ergibt sich eine kombinatorische Kodierung, in der bestimmte Geruchsstoffe jeweils durch unterschiedliche Kombinationen von aktivierten Rezeptoren repräsentiert werden.

Davon abweichend sind manche Rezeptoren, insbesondere Pheromonrezeptoren hochspezifisch und erkennen nur einen einzigen Geruchsstoff aus der getesteten Palette (s. Haga et al. 2010), während andere Rezeptoren durch ein ungewöhnlich breites Ligandenspektrum hervorstechen, so z.B. SR1, der Hauptrezeptor aus dem Septalorgan. Das Verständnis der Liganden-Rezeptor-Wechselwirkung steht erst in den Anfängen, da die Strukturanalyse sich bisher auf Modellierung und Mutationsanalyse beschränken muss, die zudem bisher nur an einer Handvoll von Geruchsrezeptoren durchgeführt wurden. Vermutlich am besten verstanden ist der I7-Rezeptor, dessen Ortholog in der Ratte durch einen aliphatischen Aldehyd mittlerer Kettenlänge (n-Oktanal) optimal aktiviert wird. Verschiedentlich sind kompetitive Antagonisten nachgewiesen worden, also Stoffe, die die Bindung anderer Geruchsstoffe blockieren können, ohne selber aktivierend zu wirken. Der Status als Antagonist hängt von dem anzukoppelnden G-Protein ab, was einen ersten Hinweis auf die weiteren Vorgänge nach der Bindung des Geruchsstoffes darstellt, wenngleich in keinen Fall geklärt ist, welche intramolekularen Vorgänge nach der Bindung eines Liganden zur Aktivierung des Rezeptors führen.

Die Bandbreite der Geruchsstoffe ist sehr groß und reicht von Gasen (H₂S; CO₂, wahrgenommen als Hydrogencarbonat, Rezeptoren GC-D und GC-G) über vielfältige niedermolekulare organische Stoffe, teils mit Pheromoncharakter (u.a. Aldehyde, Amine, Aminosäuren, Alkohole, Gallensäuren, Nukleotide) bis hin zu Peptiden (u.a. MHC-Peptide,

Rezeptoren der V2R-Familie), wobei die nichtflüchtigen Verbindungen entweder über direkten Kontakt aufgenommen werden oder nur bei aquatischen Spezies als Geruchsstoffe fungieren.

Olfaktorische Rezeptorneurone

Olfaktorische Rezeptorneurone in Vertebraten sind bipolare Neurone mit einem Axon, das in den *Bulbus olfactorius* projiziert, und einem Dendriten, der in einem sogenannten Riechköpfchen endet, welches der Geruchswahrnehmung dienende spezialisierte Strukturen trägt, wobei es sich um nichtmotile Zilien oder Mikrovilli handelt.

In Säugern sind zilierte und mikrovilläre Rezeptorneurone in verschiedenen olfaktorischen Organen lokalisiert, die zilierten Zellen in der Hauptriechschleimhaut und dem nach seiner Lage auf dem Septum benannten Septalorgan, zilierte Zellen abweichender Morphologie im extrem anterior gelegenen Grüneberg Ganglion, und zwei anatomisch und funktional unterschiedliche Populationen mikrovillärer Neurone in der zweischichtigen vomeronasalen Riechschleimhaut (apikale und basale Schicht). Demgegenüber besitzen Fische keine separaten olfaktorischen Organe, sondern eine einzige Riechschleimhaut, in der mikrovilläre und zilierte Neurone vereint sind. Bei Amphibien beginnt die räumliche Trennung beider Zelltypen, es existiert ein vomeronasales Organ mit mikrovillären Rezeptorneuronen, jedoch sind in der Hauptriechschleimhaut in vielen Spezies neben den zilierten auch noch mikrovilläre Neurone vorhanden.

Ein dritter Typus von Rezeptorneuronen, die sogenannten Kryptzellen, zeichnet sich aus durch seine globuläre Morphologie, die Abwesenheit eines erkennbaren Dendriten sowie die gleichzeitige Anwesenheit von Zilien und Mikrovilli und ist bisher nur bei Fischen gefunden worden, wenngleich zumindest oberflächliche morphologische Ähnlichkeit mit den zilierten Neuronen des Grüneberg-Ganglions besteht.

Mit einigen Ausnahmen werden die fünf olfaktorischen Rezeptorgenfamilien der Säuger jeweils spezifisch in bestimmten Rezeptorneuron-Subpopulationen exprimiert. Die OR-Familie wird ganz überwiegend in zilierten Rezeptorneuronen der Hauptriechschleimhaut exprimiert, ebenso die TAAR-Familie. Abweichend hiervon werden wenige ORs auch im Septalorgan, im Grüneberg-Ganglion und im vomeronasalen Organ exprimiert, sowie manche TAARs ebenfalls im Grüneberg-Ganglion. V1R-, V2R- und FPR-Gene werden in mikrovillären Rezeptorneuronen exprimiert, ein V2R-Rezeptor auch im Grüneberg-Ganglion. Für die OR- und V2R-homologen OlfC-

Gene der Fische gelten die entsprechenden Zuordnungen zu zilierten bzw. mikrovillären Rezeptorneuronen.

Aufgrund der monogenen Expression der olfaktorischen Rezeptorgene sollten die Antwortigenschaften der Rezeptorneuronen in erster Näherung denen der zugrunde liegenden Rezeptormoleküle ähneln. In der Tat findet man auch auf der Ebene der Rezeptorneuronen überwiegend die kombinatorische Repräsentation von Geruchsstoffen durch Aktivierung einer Untergruppe von Rezeptorneuronen, wobei einzelne Rezeptorneuronen auch hier wieder sehr unterschiedliche Affinitäten für denselben Geruchsstoff aufweisen können (Nara et al. 2011). Gelegentlich werden auch hochspezifische Rezeptorneuronen beobachtet, meist für Stoffe, die als Pheromone oder Kairomone gelten (Nara et al. 2011).

cAMP-vermittelte Signaltransduktion in olfaktorischen Rezeptorneuronen der Säuger

Die an die olfaktorischen Rezeptoren des OR-Typs gekoppelte Transduktionskaskade ist in den zilierten Rezeptorneuronen der

Säuger am besten erforscht (Abbildung 2). Die Bindung eines Geruchsstoffmoleküls an einen Rezeptor führt zur Aktivierung eines spezifischen olfaktorischen G_{α} Proteins ($G_{\alpha_{olf}}$), welches seinerseits eine membranständige Adenylatcyclase des Typs III aktiviert, die wiederum den Botenstoff cAMP synthetisiert, der an nichtselektive CNG-Kanäle (CNG, für 'cyclic nucleotide-gated') bindet und sie dadurch öffnet. Durch diese Kanäle strömen in der Mukusschicht der Riechschleimhaut vorhandene Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen in das Zilienlumen ein, was zu einer Depolarisation der Zilienmembran und somit zu einem Rezeptorpotenzial führt. Die einströmenden Ca^{2+} -Ionen öffnen daraufhin kalziumaktivierte Chloridkanäle, durch die Cl^- -Ionen das Zilienlumen Richtung Mukusschicht verlassen. Die molekulare Identifizierung war langwierig, nachdem zwischenzeitlich ein Mitglied der Bestrophinfamilie als Kandidat galt, konnte schließlich Ano2/TMEM16b als Chloridkanal der zilierten (und mikrovillären) Rezeptorneuronen identifiziert werden. Bisher wurde vermutet, dass diese Chloridkanäle eine bis zu zehnfache Verstärkung des Signals

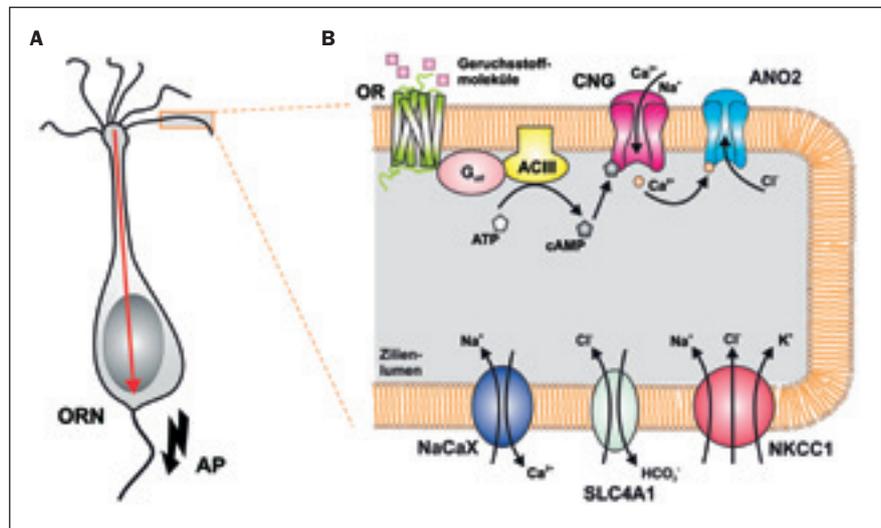


Abb. 2: Signaltransduktionskaskade der olfaktorischen Rezeptoren (OR)

A) Schematische Darstellung eines olfaktorischen Rezeptorneurons (ORN). Olfaktorische Rezeptorneurone sind bipolare Neurone, deren Dendrit an der Oberfläche der Riechschleimhaut ein Riechköpfchen mit sensorischen Zilien besitzt. In den Zilien findet die olfaktorische Transduktion statt (siehe B). Das durch die Transduktion entstandene Rezeptorpotenzial wird elektrotonisch (roter Pfeil) zum Axonhügel weitergeleitet, wo nach Erreichen der Schwelle von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen eine Salve von Aktionspotenzialen (AP) ausgelöst wird. **B) Schematische Darstellung eines olfaktorischen Ziliums.** Die Darstellung illustriert, welche Prozesse ablaufen, wenn ein Geruchsstoffmolekül an einen olfaktorischen Rezeptor bindet und wie die Ionenkonzentrationen im Zilium aufrecht erhalten werden. Eine genaue Beschreibung dieser Prozesse kann im Text gefunden werden. **Verwendete Abkürzungen:** ANO2, kalziumaktivierter Chloridkanal; ACIII, Adenylatcyclase des Typs 3; ATP, Adenosintriphosphat; cAMP, zyklisches Adenosinmonophosphat; CNG, zyklisch-nucleotid-gesteuerter Ionenkanal; Golf, olfaktorisches G-Protein; NaCaX, Na^+/Ca^{2+} -Austauscher; NKCC1, $Na^+/K^+/2Cl^-$ -Cotransporter; SLC4A1, Cl^-/HCO_3^- -Austauscher



bewirken, was jetzt angezweifelt wird, da ein Knockout dieses Kanals die Chloridströme vollständig eliminieren konnte, jedoch nicht zu einer wesentlichen Verschlechterung der Signaltransduktion führte (Billig et al. 2011).

Verschiedene Transporter dienen zur Rückführung der elektrochemischen Gradienten in den Ruhezustand, sowohl was Chloridionen, als auch mono- und divalente Kationen betrifft. Zum einen werden in der Zilienmembran ein $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Cotransporter (NKCC1) und ein $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher (SLC4A1) exprimiert, die Cl^- -Ionen in das Zilienlumen transportieren. Ein weiteres sehr wichtiges ziliäres Protein ist der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NaCaX), der Ca^{2+} -Ionen aus dem Zilienlumen transportiert (Abbildung 2).

Auch die OR-Rezeptoren des Septalorgans und die TAAR-Rezeptoren der Hauptriechschleimhaut sowie interessanterweise die fünf humanen VIR-Rezeptoren, die der in Primaten auftretenden Pseudogenisierung dieser Familie durch Verlagerung der Expression in die Hauptriechschleimhaut entkommen zu sein scheinen, besitzen einen cAMP-vermittelten Transduktionsweg.

Andere Signaltransduktionswege in olfaktorischen Rezeptorneuronen der Säuger

Neben der cAMP-vermittelten Transduktionskaskade gibt es in der Hauptriechschleimhaut von Säugetieren auch kleinere Subpopulationen von Rezeptorneuronen, die alternative Transduktionsmechanismen besitzen, unter anderem eine Phospholipase C (PLC), TRP-Kanäle ('transient receptor potential') des Typs C6 und M5, und eine Rezeptor-Guanylylcyclase (GC-D), zusammen mit einem cGMP-abhängigen CNG-Kanal.

In beiden mikrovillären Neuronenpopulationen des Vomerinasalorgans von Säugetieren läuft der Signalweg über eine Phospholipase C, nicht über eine Adenylatcyclase wie in den zilierten Neuronen der Hauptriechschleimhaut. Apikale Neuronen exprimieren VIR-Rezeptoren und das G-Protein G_{ν} , während die basalen Neuronen V2R-Rezeptoren und das G-Protein G_o exprimieren. Die Aktivierung der Phospholipase C führt zur Entstehung von Inositoltrisphosphat (IP_3), Diacylglycerol (DAG) und Arachidonsäure, gefolgt von einer Aktivierung von TRPC2-Kanälen. Eine sehr kleine Subpopulation von sensorischen Neuronen des VNO exprimieren Rezeptoren der OR-Familie, aber auch diese Zellen exprimieren das inhibitorische G-Protein G_i und TRPC2-Kanäle, nicht die für OR-Rezeptoren typischen G_{olf} und ACIII. Gleichermaßen läuft die Signaltransduktion der im Grüneberg-Ganglion exprimierten

TAAR-Rezeptoren wie die der dort ebenfalls exprimierten V2R-Rezeptoren über G_i und G_o , nicht über G_{olf} wie in der Hauptriechschleimhaut. Es scheint also so zu sein, dass die Art der Signaltransduktion in erster Linie durch die Rezeptorneuronen bestimmt wird, und dass manche Rezeptorfamilien an verschiedene Kaskaden ankoppeln können.

Olfaktorische Signaltransduktion in niederen Vertebraten

In Fischen und Amphibien sind die Haupttransduktionswege der Säuger wiederzufinden. So konnte das in der cAMP-vermittelten Transduktionskaskade involvierte G-Protein G_{olf} und der cAMP-gesteuerte CNG Kanal in zilierttragenden Rezeptorneuronen des Zebraquärlings nachgewiesen werden, während mikrovilläre Rezeptorneuronen G_o sowie den Kanal TRPC2 exprimieren. Es scheint bei den G-Proteinen allerdings diverse Speziesunterschiede zu geben. So sind auch für Kryptoneuronen, den dritten Rezeptorneuronentyp, je nach Fischart andere G-Proteine berichtet worden, G_i , G_o und G_q , jedoch nie G_{olf} . Diese Erkenntnisse zeigen, dass nicht cAMP-vermittelte Transduktionswege in Fischen weit verbreitet sind. Auch im Krallenfrosch *Xenopus laevis* existiert neben Rezeptorneuronen mit dem klassischen cAMP-vermittelten Transduktionsweg eine zweite Population von Neuronen, die Geruchsstoffe cAMP-unabhängig transduzieren.

Adaptation der Signaltransduktion

Um eine schnelle Reaktion des Organismus auf veränderliche Reize zu ermöglichen, ist die zügige Abschaltung der Signaltransduktion essenziell. In der Tat lässt sich beobachten, dass die Geruchsstoffantwort der Zelle bereits nach wenigen Sekunden nachlässt, wenn Rezeptorneuronen kontinuierlich einem Geruchsstoff ausgesetzt werden. Die Rezeptorneuronen adaptieren und der depolarisierende Rezeptorstrom wird durch mehrere inhibitorische Prozesse terminiert: Zum einen binden die in die Zelle eingeströmten Ca^{2+} -Ionen an Calmodulin und die so entstandenen Ca^{2+} -Calmodulin-Komplexe binden daraufhin an die CNG-Kanäle, was zu einer verminderten Empfindlichkeit für cAMP führt, und in Folge das Schließen der Kanäle bewirkt, also eine Unterbrechung der Geruchsstoffantwort. Parallel dazu trägt die Aktivierung einer Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Phosphodiesterase durch die Hydrolyse von cAMP ebenfalls zur Beendigung der Geruchsstoffantwort bei. Zusätzlich wird eine direkte Hemmung der ACIII durch Phosphorylierung mittels einer Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Kinase

diskutiert. Auch die olfaktorischen Rezeptoren selbst werden durch Rezeptor-Kinasen phosphoryliert und dadurch abgeschaltet. In diesem Zusammenhang spielen Arrestine, zytosolische Proteine, die den Rezeptor binden und dadurch sterisch vom G-Protein entkoppeln, eine wichtige Rolle. Diese Proteine sind auch maßgeblich an der Internalisierung von olfaktorischen Rezeptoren beteiligt, was dazu führt, dass die Anzahl der Rezeptoren auf der Zellmembran abnimmt und somit die reizinduzierte Antwort der Rezeptorneuronen gedrosselt wird.

Die Vielzahl von Mechanismen, die für eine rasche Beendigung eines Transduktionsvorgangs vorgesehen sind, suggerieren, dass Rezeptorneuronen nicht für eine lang anhaltende Aktivierung, sondern eher für repetitive sehr kurze Stimuli ausgelegt sind.

Elektrische Eigenschaften von olfaktorischen Rezeptorneuronen

Die durch Aktivierung olfaktorischer Rezeptoren ausgelöste Signaltransduktionskaskade erzeugt ein depolarisierendes Rezeptorpotenzial, das oberhalb eines bestimmten Schwellenpotenzials eine Salve von Aktionspotenzialen auslöst, welche über die Axone der Rezeptorneuronen in den *Bulbus olfactorius* geleitet werden. Die elektrische Kapazität von Rezeptorneuronen liegt im Bereich von 0.7-35 pF und ihr elektrischer Ruhemembranwiderstand beträgt 1-40 G Ω . Ihr Ruhemembranpotenzial liegt zwischen -85 und -70 mV und die Membranzeitkonstante liegt zwischen ca. 40 und mehr als 100 ms. Mit diesen elektrischen Eigenschaften genügt theoretisch die Bindung von nur sehr wenigen Geruchsstoffmolekülen, um ein Rezeptorneuron zu aktivieren. Allerdings ist die Lebensdauer von Rezeptor-Geruchsstoffmolekül-Komplexen nur sehr gering (< 1 ms) aufgrund der geringen Affinität, die viele Geruchsstoffe zu ihrem Rezeptor haben, und daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Bindung eines Geruchsstoffmoleküls an einen Rezeptor die Transduktionskaskade aktiviert, trotzdem sehr klein. Man muss allerdings bedenken, dass bei Geruchsstoffkonzentrationen im mikromolaren Bereich, das sind normale physiologische Konzentrationen für olfaktorische Rezeptoren der OR-Familie (Saito et al. 2009), mehrere Millionen Geruchsstoffmoleküle pro Sekunde an ein Zilium, das viele olfaktorische Rezeptoren besitzt, gelangen und dadurch die Wahrscheinlichkeit von wenigstens einigen positiven Transduktionsvorgängen wiederum relativ hoch ist. Man nimmt an, dass ca. 20-35 positive Rezeptor-Geruchsstoffmolekül-Bindenvorgänge ausreichen, um ein Rezeptorneuron zu aktivieren.

Interessanterweise weist die gesamte Kaskade einen sehr geringen Verstärkungsfaktor auf, für einen aktivierten Rezeptor wird nur ungefähr ein Golf/ACIII Komplex gebildet.

Bei sensorischen Zellen des VNO, die schon auf Pheromonkonzentrationen ab 0.1 pM reagieren, muss das natürlich anders sein. Bei solch niedrigen Konzentrationen gelangen im Mittel nur einige wenige Pheromonmoleküle pro Sekunde an Rezeptoren. Die Affinität von Pheromonen zu ihren Rezeptoren muss deshalb sehr hoch sein, um eine lange Lebensdauer der Rezeptor-Pheromonmolekül-Komplexe zu gewährleisten. Nur so kann es gelingen, genügend positive Transduktionsvorgänge zu erreichen, um die vomeronasalen Rezeptorneuronen zu aktivieren.

Olfaktorische Rezeptorneurone haben in der Regel eine gewisse basale Aktivität, d.h., sie weisen auch in Ruhephasen, wenn keine Geruchsstoffbindung stattfindet, eine bestimmte Aktionspotenzialfrequenz auf. Diese basale Aktivität könnte ihren Ursprung in einer hohen basalen G-Protein- oder ACIII-Aktivität haben. Eine gerade erschienene Studie hat gezeigt, dass wohl die olfaktorischen Rezeptoren selbst der Ausgangspunkt der Spontanaktivität von Rezeptorneuronen sein könnten und dass unterschiedliche olfaktorische Rezeptoren verschieden starke Spontanaktivitäten auslösen können. Olfaktorische Rezeptoren könnten demnach nicht nur die Geruchsstoffselektivität eines Rezeptorneurons bestimmen, sondern diesem auch eine einzigartige Identität bezüglich seiner Basalaktivität aufprägen. Diese Ruheaktivität eröffnet den Rezeptorneuronen die Möglichkeit, auch inhibitorisch, d.h. mit einer Hyperpolarisation und einer daraus resultierenden Abnahme ihrer basalen Aktionspotenzialfrequenz auf Geruchsstoffe zu reagieren. Inhibitorische Antworten von Rezeptorneuronen wurden in mehreren Spezies beschrieben. Unter anderem wurden eine geruchsstoffinduzierte Blockierung von CNG-Kanälen und Aktivierung von Ca^{2+} -aktivierten K^{+} -Kanälen als mögliche Mechanismen identifiziert, die inhibitorische Antworten vermitteln.

Periphere Modulation olfaktorischer Signale

Die Riechschleimhaut wurde lange Zeit einfach als ein Ort angesehen, an dem einzelne Rezeptorneurone unbeeinflusst von anderen Zellen Geruchsstoffe detektieren und die so gewonnenen Informationen unverarbeitet an den *Bulbus olfactorius* weiterleiten. Diese allzu simple Sichtweise wurde in den vergangenen Jahren zunehmend widerlegt. Neben den olfaktorischen Rezeptoren wurden in Rezeptorneuronen verschiedener Spezies

über 30 weitere G-Protein-gekoppelte und ionotrope Rezeptoren entdeckt, unter anderem purinerge Rezeptoren, adrenerge Rezeptoren, cholinerge Rezeptoren und Cannabinoid-Rezeptoren. Eine Modulation der Geruchsstoffantworten schon in der Riechschleimhaut konnte unter anderem für Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin, Cannabinoide und ATP gezeigt werden (Hall 2011). Die Riechschleimhaut kann nicht mehr ausschließlich als Sitz isolierter „Geruchsstoffsensoren“ gesehen werden, sondern muss als komplexes Neuroepithel, dessen Zelltypen sich gegenseitig beeinflussen, verstanden werden.

Die Geruchsstoffsensitivität von olfaktorischen Rezeptorneuronen der Maus wird durch die Aktivierung purinerner Rezeptoren (P2X- und P2Y-Rezeptoren) durch ATP verringert, während eine Hemmung der purinergen Rezeptoren die Geruchsstoffantworten verstärkt (Abbildung 3). Es wurde vermutet, dass eine Verletzungsbedingte Freisetzung von ATP die allgemeine Aktivität in der Riechschleimhaut herabsetzt und so zu einer schnelleren Erholung des verletzten Gewebes beitragen könnte. Dazu passt, dass im larvalen *Xenopus laevis* die Hemmung purinerner Rezeptoren die Proliferationsrate von neuronalen Stammzellen in der Riechschleimhaut reduziert, also ATP die Proliferation und damit die Regeneration nach Verletzung fördern könnte (Abbildung 3).

Cannabinoide verstärken und Cannabinoid-Antagonisten unterdrücken die Geruchsstoffantworten von olfaktorischen Rezeptorneuronen des *Xenopus*, vermutlich über CB-1-Cannabinoid-Rezeptoren an Dendriten von Rezeptorneuronen (Abbildung 3). 2-Arachidonylglycerol wurde als ein verantwortliches Endocannabinoid identifiziert, das die Geruchsstoffdetektionsschwelle von Rezeptorneuronen herabsetzt und hauptsächlich von Stützzellen produziert wird, in Abhängigkeit vom Hungerzustand der Tiere. Demnach könnten hungrige Tiere schon geringere Geruchsstoffkonzentrationen wahrnehmen, was die Lokalisierung von Futter erleichtern könnte.

Die Riechschleimhaut vieler Spezies wird autonom innerviert, sowohl von sympathischen als auch parasympathischen Nervenendigungen, die Noradrenalin bzw. Acetylcholin freisetzen. Diese Stoffe beeinflussen zum einen die Stützzellen und Blutgefäße der Riechschleimhaut, modulieren aber auch die Aktivität von Rezeptorneuronen (Abbildung 3). Die Stimulierung sowohl adrenerger als auch cholinergischer Rezeptoren auf den Rezeptorneuronen erhöhte die geruchsstoffinduzierten Elektroolfaktogramm-Signale. Cholinerge Rezeptoren wurden auf Zilien von Rezeptorneuronen nachgewiesen,

wo sie mit olfaktorischen Rezeptoren Komplexe bilden können (Hall 2011).

Konvergenz olfaktorischer Rezeptorneurone im *Bulbus olfactorius*

Zilierte Rezeptorneurone, die denselben OR exprimieren, konvergieren in einer gemeinsamen Zielregion im *Bulbus olfactorius*, einem sogenannten Glomerulus, in dem die Synapsen auf die nachgeschalteten Projektionsneuronen, die Mitralzellen liegen (Abbildung 4). Eine rezeptorspezifische genetische Markierung in sogenannten Knock-in-Experimenten hat gezeigt, dass Glomeruli sehr homogen sind bezüglich der innervierenden Rezeptorneuronen, mit Ausnahme der sogenannten Halskettenglomeruli, die ein olfaktorisches Subsystem im posterioren *Bulbus olfactorius* darstellen. Die Position solcher Glomeruli ist mit einer Genauigkeit von 1-2 Glomerulidurchmessern interindividuell stereotyp, sowohl in Säugern als auch in Fischen, in denen viele Glomeruli schon aufgrund morphologischer Kriterien identifiziert werden können, was in Säugern nur eingeschränkt möglich ist. Damit ergibt sich eine rezeptotope Karte, also eine Abbildung der Rezeptoren auf die Bulbusoberfläche. Interessanterweise hat in Nagern eine spiegelbildliche Verdoppelung dieser Karte stattgefunden, sodass pro olfaktorischem *Bulbus* jedem Geruchsrezeptor zwei Glomeruli zugeordnet sind (manchmal ist die Konvergenz nicht perfekt und die Zahl der Glomeruli ist etwas höher). Man würde daher über 2000 Glomeruli im *Bulbus olfactorius* erwarten, was ungefähr mit der anatomisch bestimmten Gesamtzahl zusammenpasst.

Mikrovilläre Neurone zeigen eine reduzierte Konvergenz, die zu einer Handvoll von Mikroglomeruli als gemeinsamem Zielort einer Population von vomeronasalen Neuronen führt. In Säugern sind die Zielgebiete der mikrovillären Neuronen im akzessorischen *Bulbus olfactorius* zu finden und damit zwar angrenzend, aber klar getrennt von denen der zilierten Rezeptorneuronen im Hauptbulbus, während bei Fischen die beiden Zielgebiete zwar auch räumlich getrennt, aber doch mehrfach ineinander verschränkt sind. Axone von zilierttragenden Rezeptorneuronen, die olfaktorische Rezeptoren der OR-Familie exprimieren, projizieren hauptsächlich in den dorsalen und medialen Teil des *Bulbus olfactorius*. Mikrovilläre Rezeptorneuronen, die olfaktorische Rezeptoren der V2R-Familie exprimieren, projizieren hauptsächlich in den lateralen Teil des *Bulbus olfactorius*. In Amphibien projizieren die mikrovillären Neuronen des vomeronasalen Organs wie bei Säugern in den akzessorischen *Bulbus olfac-*

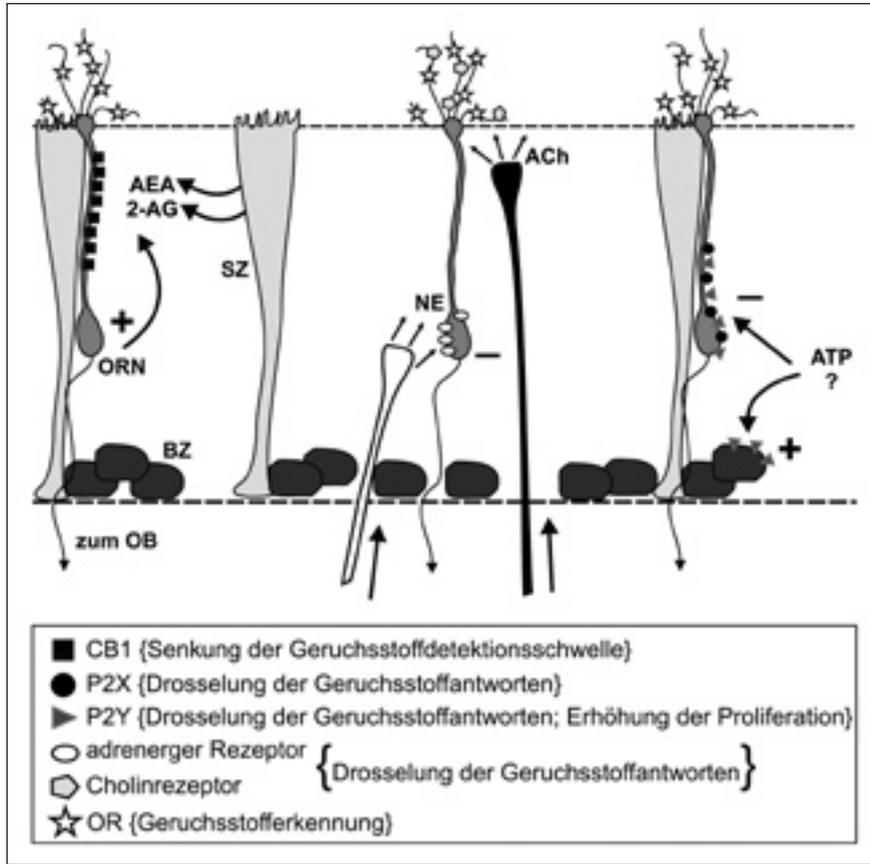


Abb. 3: Periphere Modulation der Geruchsstoffantworten
Schematische Darstellung der Riechschleimhaut und eine Auswahl von Rezeptoren und Substanzen, die olfaktorische Information in der Riechschleimhaut modulieren. Eine genaue Beschreibung kann in der Abbildung selbst und im Text gefunden werden. Verwendete Abkürzungen: 2-AG, 2-Arachidonylglycerol; Ach, Acetylcholin; AEA, Arachidonylthalamid; ATP, Adenosintriphosphat; BZ, Basalzellen; NE, Noradrenalin; OB, *Bulbus olfactorius*; ORN, olfaktorisches Rezeptorneuron; SZ, Stützzelle.

torius, aber die mikrovillären Rezeptorneurone der Hauptriechschleimhaut projizieren zusammen mit den zilierten Neuronen in den Hauptbulbus, wenngleich in unterschiedliche Regionen.

Die weiteren olfaktorischen Organe der Säuger haben ebenfalls spezialisierte Zielgebiete, die zilierten Neurone des Grüneberg-Ganglions bilden einen Teil der Halskettenglomeruli aus, während andere Halskettenglomeruli von den GC-D exprimierenden Neuronen der Hauptriechschleimhaut angesteuert werden. Die zilierten Neurone des Septalorgans projizieren in eine kleine Zielregion im ventralen *Bulbus olfactorius*.

Die Ontogenese der rezeptotopen Karte im *Bulbus olfactorius*

Die rund 1000 unterschiedlichen Rezeptorneuron-Subpopulationen der Maus mit ihren rund 2000 Zielglomeruli stellen eine beträchtliche Herausforderung für die axonale Wegfindung

dieser Neuronen dar. Die faszinierende Frage ist nun, welche(s) Signal(e) die Axone einer bestimmten Rezeptorneuron-Subpopulation zu der richtigen Position führen und konvergieren lassen. In der Maus konnte gezeigt werden, dass die olfaktorischen Rezeptoren, die auch auf den Axonterminalen zu finden sind, selbst eine wichtige Rolle bei der Bestimmung des Zielortes der Axone im *Bulbus olfactorius* spielen. Möglicherweise sind jedoch die olfaktorischen Rezeptormoleküle nicht direkt an der Bestimmung des Zielortes im *Bulbus olfactorius* beteiligt, sondern lenken durch rezeptorabhängige cAMP-Signale die axonale Projektion. Dabei wird angenommen, dass jeder Rezeptortyp einzigartige Pegel von cAMP-Signalen generiert, die die Transkription von Axon-Lenkungsmolekülen regulieren (Abbildung 4) und dadurch die Zielposition auf der anterior-posterioren Achse im *Bulbus olfactorius* bestimmen.

Eine weitere Gruppe von Lenkungsmolekülen scheint die Zielposition der Axonter-

minalen auf der dorso-ventralen Achse des Bulbus festzulegen. Diese Achse korreliert mit einer dorso-ventralen Anordnung der Rezeptorgenexpression in der Hauptriechschleimhaut. Olfaktorische Rezeptorneurone, die im dorsalen Teil der Riechschleimhaut liegen, projizieren ihre Axone in den dorsalen *Bulbus olfactorius*, Rezeptorneurone die im ventralen Teil der Riechschleimhaut liegen, projizieren in den ventralen *Bulbus olfactorius* (Abbildung 4; Mori und Sakano 2011). Damit ist das zweidimensionale Problem der Zielfindung auf zwei eindimensionale Probleme reduziert worden, die durch unabhängige Mechanismen gelöst werden können.

Schließlich erfolgt die Koaleszenz der Axonterminalen in scharf begrenzte Glomeruli, also die Feinabstimmung des Zielgebietes, in aktivitätsabhängiger Weise, wie es für viele Projektionen im Gehirn bekannt ist.

In niederen Vertebraten wie Fischen oder Amphibien sind axonale Lenkungsmechanismen in Rezeptorneuronen weniger gut erforscht, jedoch scheinen ähnliche Lenkungsmoleküle wie in der Maus auch im Zebrafisch eine wichtige Rolle zu spielen.

Imaging von Geruchsstoffantworten im *Bulbus olfactorius*

Durch die Vermessung der Geruchsstoffantworten im *Bulbus olfactorius* können simultan Aussagen über die Aktivierung einer Vielzahl von Glomeruli, und damit tentativ auch der zugrunde liegenden Rezeptoren, gemacht werden. Sowohl geruchsstoffinduzierte Aufnahme von 2-Deoxyglukose, Kalziummessungen mit eingebrachten fluoreszenten Kalziumindikatoren, Messungen des Membranpotenzials mittels spannungsabhängiger Fluoreszenzfarbstoffe, als auch ‘intrinsic imaging’, welches geruchsstoffinduzierte Änderungen in den optischen Eigenschaften ungefärbter, nativer Bulbi quantifizieren kann, sind verwendet worden (Johnson und Leon 2007). Obwohl das intrinsic imaging Signal im Wesentlichen indirekte Effekte, wie die lokale Änderung des Blutstroms in der Nähe aktivierter Neuronen misst, ähneln die hiermit erhaltenen Ergebnisse denen der Kalziummessungen, die spezifisch in den präsynaptischen Axonterminalen der Rezeptorneuronen durchgeführt wurden.

Wie bereits für die Rezeptormoleküle und die Rezeptorneuronen beschrieben, konnte auch auf Ebene der Glomeruli im *Bulbus olfactorius* eine kombinatorische Repräsentation gezeigt werden. Einzelne Geruchsstoffe aktivieren in der Regel mehrere Glomeruli, und einzelne Glomeruli werden meist von mehreren verschiedenen Geruchsstoffen aktiviert. Die Erkennung eines Geruchsstoffs

kann daher über das komplexe Aktivitätsmuster vieler Glomeruli erfolgen. Zusätzlich zum komplexen Aktivitätsmuster spielt auch der zeitliche Verlauf der Aktivität von Glomeruli bei der Geruchsstofferkennung eine Rolle. Durch diese kombinierte räumliche und zeitliche Kodierung kann das olfaktorische System wesentlich mehr Geruchsstoffe unterscheiden als es olfaktorische Rezeptoren hat, da die so möglichen unterschiedlichen Aktivitätsmuster praktisch unbegrenzt sind. Die relativ geringe Spezifität der olfaktorischen Rezeptoren steigert also die Kodierungskapazität des olfaktorischen Systems um ein Vielfaches.

In einzelnen Fällen sind hochspezifische und hochsensitive Glomeruli beschrieben worden, hierbei handelt es sich meist um Pheromonantworten. Hier ist die Optimierung der Kodierungskapazität vermutlich zugunsten einer Minimierung der Reizschwelle und/oder eines unmittelbaren Auslesens der kodierten Information in den Hintergrund getreten.

Geruchsstoffantworten im *Bulbus olfactorius* weisen in mehreren Spezies eine deutliche Chemotopie auf, d.h. chemisch verwandte Geruchsstoffe aktivieren Glomeruli in ähnlichen Subregionen des *Bulbus olfactorius* (Abbildung 4; s. auch Mori und Sakano 2011). Das liegt vermutlich daran, dass Neurone mit sequenzverwandten Rezeptoren tendenziell auch über ähnliche Informationen zur Positionsbestimmung ihrer Glomeruli verfügen.

Einfluss von Geruchsstoffen auf das Verhalten

Eine beachtliche Vielfalt von Verhaltensweisen wird durch den Geruchssinn gesteuert, von dem Verfolgen von Beute bzw. dem Entkommen vor Fressfeinden und der Lokalisierung von Futterquellen über Partnersuche und Reproduktion bis hin zu vieltätigen innerartlichen Kommunikationen. Je nach Spezies ist die Bedeutung des Geruchssinns unterschiedlich groß, aber es gibt quer durch das Tierreich viele Beispiele für geruchsgesteuertes Verhalten, so auch bei Säugern, Reptilien, Amphibien und Fischen. Pheromone, also innerartliche chemische Botenstoffe, regeln wichtige Verhaltensweisen wie Partnerwahl, Eiablage, Nestbau, Mutter-Kind-Bindung, Abort, Flucht und Aggression und werden vorwiegend im vomeronasalen Organ detektiert (Tirindelli et al. 2009). Manche Pheromone werden jedoch über andere olfaktorische Subsysteme wahrgenommen, z.B. Alarmpheromone über das Grüneberg-Ganglion. Neurone der Hauptriechschleimhaut sind an der geruchsvermittelten Steuerung männlicher Aggression beteiligt (Tirindelli et al. 2009).

Besonders gut erforscht sind Pheromone, die bei Mäusen die Wahl des Geschlechtspartners beeinflussen. Es handelt sich zum einen um MHC-Peptide, die durch ihre Rolle in der Antigenpräsentation im Immunsystem bekannt sind, aber auch durch chemosensorische Zellen des VNOs wahrgenommen werden und zum anderen um ESP-Peptide, die durch die Tränendüse ausgeschieden werden. In beiden Fällen ist je ein spezifischer Geruchsstoffrezeptor aus der V2R-Familie für diese Peptidliganden identifiziert worden (Haga et al. 2010).

Eine weitere Gruppe von Peptiden mit einer mutmaßlichen Rolle als Botenstoffe sind die Formylpeptide, die als Abbauprodukte bakterieller und mitochondrialer Proteine entstehen, in Körpersekreten ausgeschieden werden, und so Hinweise auf den Krankheitszustand von Artgenossen oder die bakterielle Belastung von Futter geben könnten. Ihre Rezeptoren sind in Mäusen als die fünfte und kleinste olfaktorische Rezeptorgenfamilie identifiziert worden

und werden in vomeronasalen Rezeptorneuronen exprimiert (Rivière et al. 2009).

In Fischen sind Steroide und Prostaglandine als Pheromone bekannt, die olfaktorisch wahrgenommen werden und das Reproduktionsverhalten steuern. Es ist zu erwarten, dass in den kommenden Jahren zum einen die molekulare Identifizierung von Pheromonen und ihren Rezeptoren große Fortschritte machen wird, und zum anderen die neuronalen Netzwerke entschlüsselt werden können, die das Signal der aktivierten Rezeptorneuronen verarbeiten und bis zur Generierung spezifischen Verhaltens weiterleiten.

Literaturverzeichnis

- Billig, G.M., Pál, B., Fidzinski, P. und Jentsch, T.J. (2011): Ca²⁺-activated Cl⁻ currents are dispensable for olfaction. *Nat Neurosci.* 6: 763-9.
- Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., Yoshihara, Y., Kikusui, T. und Touhara, K. (2010): The male mouse pheromone ESP1 enhances female se-

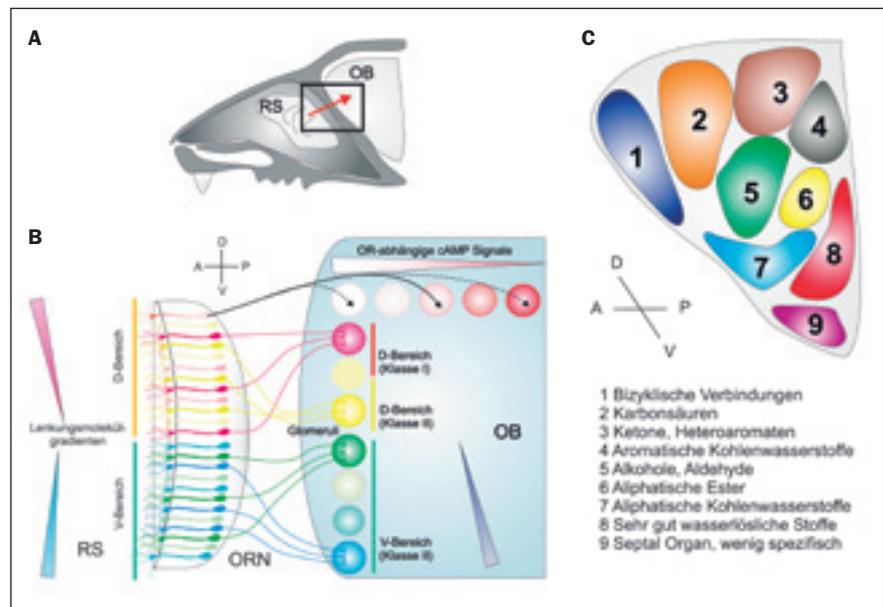


Abb. 4: Entstehung und Eigenschaften der glomerulären Karte im *Bulbus olfactorius*

A) Die schematische Darstellung des Schädels einer Maus zeigt die Lage der Rienschleimhaut (RS) im hinteren Teil der Nasenhöhle. Eine poröse Knochentafel (Siebbein) bildet die Abtrennung zum Gehirn. Durch die Poren des Siebbeins gelangen die Axone der olfaktorischen Rezeptorneuronen in den *Bulbus olfactorius* (OB), wo sie in Glomeruli Synapsen bilden. **B)** Schematische Darstellung, wie die Axone olfaktorischer Rezeptorneuronen (ORN) gleicher Geruchsstoffselektivität (hier gleicher Farbe) geleitet durch verschiedene Signale auf gemeinsame Glomeruli im OB konvergieren. Die Glomeruli sammeln Signale von mehreren tausenden ORN und verschalten sie mit wenigen Mitralzellen (hier nicht gezeigt). Eine genaue Beschreibung dieser schematischen Darstellung kann im Text gefunden werden. **C)** Schematische Darstellung einer chemotopen olfaktorischen Karte im OB der Ratte (verwendete Daten aus geruchsstoffinduzierter 2-Deoxyglucose-Markierung, s. Johnson und Leon 2007). Verwendete Abkürzungen: A, anterior; V, ventral; P, posterior; D, dorsal. Die Antworten auf verschiedene Substanzgruppen sind über Nummern verschiedenen Positionen im *Bulbus* zugeordnet.



xual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor. *Nature* 466 (7302): 118-22.

Hall, R.A. (2011): Autonomic modulation of olfactory signaling. *Sci Signal* 4 (155): pe1.

Johnson, B.A. und Leon, M. (2007): Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *J Comp Neurol* 503 (1): 1-34.

Magklara, A., Yen, A., Colquitt, B.M., Clowney, E.J., Allen, W., Markenscoff-Papadimitriou, E., Evans, Z.A., Kheradpour, P., Mountoufaris, G., Carey, C., Barnea, G., Kellis, M. und Lomvardas, S. (2011): An epigenetic signature for monoallelic olfactory receptor expression. *Cell* 145 (4): 555-70.

Mombaerts, P. (2004): Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 4: 263-78.

Mori, K. und Sakano, H. (2011): How is the olfactory map formed and interpreted in the Mammalian brain? *Annu Rev Neurosci* 34: 467-99.

Nara, K., Saraiva, L.R., Ye, X. und Buck, L.B. (2011): A large-scale analysis of odor coding in the olfactory epithelium. *J Neurosci* 25: 9179-91.

Rivière, S., Challet, L., Fluegge, D., Spehr, M. und Rodriguez, I. (2009): Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature* 459 (7246): 574-7.

Saito, H., Chi, Q., Zhuang, H., Matsunami, H. und Mainland, J.D. (2009): Odor coding by a Mammalian receptor repertoire. *Sci Signal* 2 (60): ra9.

Tirindelli, R., Dibattista, M., Pifferi, S. und Me-nini, A. (2009): From pheromones to behavior. *Physiol Rev* 89 (3): 921-56.

Danksagung

Die Arbeiten der Autoren werden gegenwärtig vom DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB; I.M.), vom Schwerpunktprogramm 1392 (I.M. und S.K.) und durch die DFG (KO1046/7, S.I.K.) gefördert.

Kurzbiografien

Ivan Manzini studierte Biologie an der Universität Modena und Reggio nell' Emilia und promovierte 2003 in der Abteilung von Prof. Dr. Dr. Detlev Schild im physiologischen Institut der Universität Göttingen, in dem er anschließend von 2003 bis 2010 als Post-Doc arbeitete. Seit 2011 leitet er an der Universität Göttingen eine durch das DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB) geförderte selbstständige Nachwuchsgruppe.

Sigrun Korsching studierte Chemie und Biochemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und promovierte 1984 mit einer am Max-Planck-Institut für Psychiatrie (jetzt Neurobiologie), Martinsried, in der Abteilung von Hans Thoenen durchgeführten Arbeit über

Nervenwachstumsfaktoren. Sie ging als Post-Doc ans California Institute of Technology (1986-1988) und nahm danach am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen eine Stelle als Nachwuchsgruppenleiter an. In dieser Zeit begann sie, Fragestellungen zum Thema Geruchssinn zu bearbeiten. Seit 1995 ist Sigrun Korsching Professorin am Institut für Genetik der Universität zu Köln.

Korrespondenzadressen

Ivan Manzini, Ph.D.
 Universität Göttingen
 DFG Forschungszentrum
 Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB)
 Abteilung Neurophysiologie und
 zelluläre Biophysik
 Humboldtallee 23
 37073 Göttingen
 Tel./Fax: +49 551 395913/8399
 E-Mail: imanzin@gwdg.de

Prof. Dr. Sigrun Korsching
 Universität zu Köln, Institut für Genetik
 Zülpicher Straße 47a
 50674 Köln
 Tel./Fax: +49 221 4704843/5172
 E-Mail: sigrun.korsching@uni-koeln.de

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 € dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaft-

liches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“. Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung



Hans-Joachim Pflüger und die Preisträger: Yvonne Stellmach, Tim Schmäche, Sven Westermann

eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für Neuroforum.

Die Preisträger 2011 sind Yvonne Stellmach, Tim Schmäche, beide 18 Jahre alt, und der siebzehnjährige Sven Westermann. Alle drei besuchen das Carl-Zeiss-Gymnasium in Jena/Thüringen. Ihre Arbeit beschäftigt sich mit „Akromegalie und Behandlungsmöglichkeiten“.

Akromegalie ist ein krankhafter Überschuss an Wachstumshormonen, der zumeist von einer Geschwulst am Vorderlappen der Hirnanhangdrüse verursacht wird. Die Folge ist ein überwucherndes Wachstum, insbesondere von Bindegewebe und Knochen. Derzeit ist Akromegalie chirurgisch, strahlentherapeutisch oder medikamentös mit Octreotid behandelbar. Gegen dieses Präparat entwickeln Patienten mit fortlaufender Behandlung allerdings oftmals eine Resistenz. Yvonne Stellmach, Tim Schmäche und Sven Westermann haben sich zum Ziel gesetzt, verschiedene Substanzen als Alternative zu Octreotid zu testen. Auf Grundlage ihrer Untersuchungsergebnisse konnten sie konkrete Empfehlungen für das weitere Vorgehen in der Medikamentenforschung geben.

Norbert Elsner (1940 – 2011)

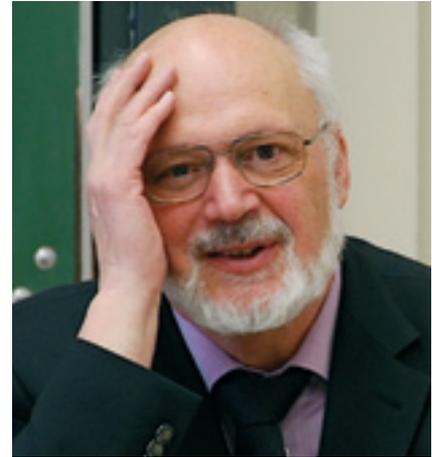
Andreas Stumpner und Ralf Heinrich

Man mag es nicht glauben, dass Norbert Elsner, dieser vor Ideen, Lebensfreude und Tatkraft strotzende und vielseitig interessierte Mensch, nicht mehr unter uns ist. Er verstarb am 16. Juni 2011 in Göttingen.

Fragt man einen Neurobiologen, was er mit Norbert Elsner verbindet, antwortet er sehr wahrscheinlich „die Göttinger Neurobiologentagung“ und falls er ein Insektenneuroethologe ist, vielleicht „Bioakustik und die Muskelpartituren singender Heuschrecken“. Fragt man Göttinger Biologiestudenten, hört man wahrscheinlich „der Professor, der Physiologie mit bunter Kreide anschaulich an der Tafel erklärt, anstatt mit detailreichen Powerpoint-Folien zu verwirren“. Handelt es sich um einen Studienstiffler, könnte die Antwort auch sein „der Vertrauensdozent, der sich fast wie ein Vater um uns gekümmert hat“. Fragen sie eine gebildete Bürgerin in der Göttinger Fußgängerzone, ist die Antwort vielleicht „der hat doch die tollen Ringvorlesungen organisiert, in denen wissenschaftliche und philosophische Themen verständlich und aus verschiedenen Blickwinkeln vorgestellt wurden“. Ein Mitglied der Göttinger Akademie würde vielleicht sagen „Norbert Elsner, klar, der hat wirklich frischen Wind in die Akademie gebracht und war Vizepräsident“. Ein Nachbar in seinem Heimatort Bovenden würde vermutlich sagen „Ja, mit dem Herrn Elsner habe ich mich immer prächtig unterhalten – beim Bäcker beim Brötchen holen – am Zaun, war immer fröhlich und hatte immer was zu erzählen“. Die Präsidentin der Georg-August-Universität Göttingen brachte diese unterschiedlichen Facetten in einer Traueranzeige im Göttinger Tageblatt auf den Punkt: „Norbert Elsner war ein Brückenbauer zwischen Disziplinen, Wissenschaft und Kultur, zwischen Forschern, Studierenden und der breiten Öffentlichkeit. Er verstand es, Begeisterung zu wecken und war selbst immer wieder zu begeistern.“ Wer war also dieser bemerkenswerte Mensch?

Geboren am 11. Oktober 1940 in Schlesien, also mitten im zweiten Weltkrieg, wuchs Norbert Elsner den größten Teil seiner Jugend in Freudenberg im Siegerland auf und wurde durch den als Professorenschmied berühmten gewordenen Lehrer Dr. Rombeck am humanistischen Gymnasium am Löhrtor in Siegen für die Naturwissenschaften, insbesondere die Biologie begeistert. Sein Studium der Biologie absolvierte er in Münster, Tübingen und München. Damals war möglich,

was heute wieder „modern“ wird, ein „fast track Studium“ ohne Diplom mit direktem Übergang ins Promotionsstudium. Unter Anleitung des charismatischen Neuroethologen Franz Huber, den er in Tübingen getroffen hatte und mit dem er nach Köln gegangen war, promovierte Norbert Elsner 1967 an der Universität zu Köln mit der Arbeit „Die neuromuskulären Grundlagen des Werbeverhaltens der Roten Keuleneuschrecke (*Gomphocerippus rufus*)“. Es folgten Zeiten als PostDoc am Makerere University College in Kampala (Uganda) bei Prof. Hugh Rowel (Grundlagen der Bewegungswahrnehmung und -steuerung), am Department of Zoology der University of Copenhagen (Dänemark) bei Prof. Axel Michelsen (Bioakustik) und am Department of Biology der University of Oregon (USA) bei Prof. Graham Hoyle, der damaligen Autorität für Insektenmuskulatur. 1974 habilitierte er sich an der Kölner Universität im Fachgebiet Zoologie. 1978 erhielt er einen Ruf an die Georg-August-Universität Göttingen auf eine C4-Professur am Lehrstuhl für Zoologie I, wo er bis zu seiner Emeritierung im März 2009 als Leiter der Abteilung Neurobiologie forschte und lehrte. In Göttingen war er mehrfach Direktor des Instituts für Zoologie und Anthropologie, Dekan der Biologischen Fakultät und engagiert Mitwirkender in etlichen universitären Gremien. Im Jahre 1997 wurde er zum Mitglied der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen berufen, übernahm später den Vorsitz der



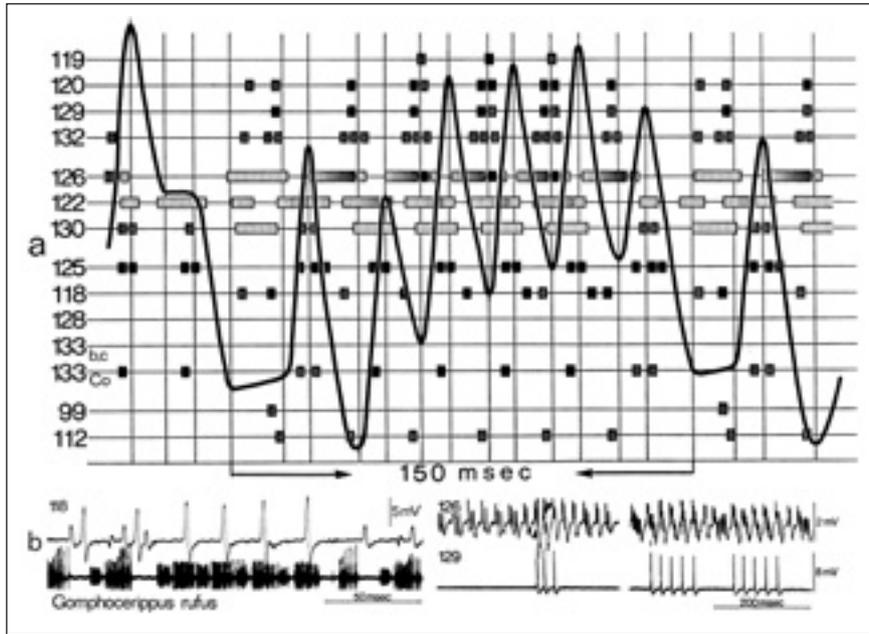
Prof. Elsner im März 2009 (© Gerd Apostel)

Mathematisch-Physikalischen Klasse und wirkte bis zu seinem Tod als Vizepräsident der Akademie. Norbert Elsner war ebenfalls Mitglied der Slowenischen Akademie der Wissenschaften und Künste (Ljubljana) und Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina in Halle (Saale).

Das wissenschaftliche Interesse von Prof. Norbert Elsner richtete sich auf die akustische Kommunikation der Insekten, insbesondere der Feldheuschrecken. Zunächst arbeitete er intensiv an der Aufklärung der neuromuskulären Grundlagen der Gesangserzeugung. Legendar sind seine neuroethologischen Präparate, in denen eine kleine Heuschrecke mehr als 20 feine Muskelelektroden tragen konnte und dennoch spontan ihren natürlichen Gesang produzierte. In Kombination mit zunächst von ihm alleine und später mit seinem langjährigen Freund und Kollegen Otto von Helversen entwickelten Methoden der berüh-



Stenobothrus rubicundus mit Muskelelektroden (Präparat Norbert Elsner)



Muskelpartitur von *Gomphocerippus rufus* (aus: Elsner 1975; J Comp Physiol 97: 315; mit Erlaubnis)

rungslosen Detektion der Singbewegungen der Hinterbeine entstanden seine berühmten Abbildungen zur Koordination der Bein- und Flügelmuskeln bei der Gesangerzeugung. Die zentralnervösen Grundlagen der artspezifischen Gesangsmuster wurden nachfolgend durch intrazelluläre Ableitungen der „Gesangsneurone“ von Doktoranden und Assistenten seiner Abteilung untersucht, insbesondere durch Berthold Hedwig, heute Reader an der University of Cambridge (UK). Auch die sensorische Seite der akustischen Kommunikation wurde von Norbert Elsner durch Einsatz „modernster Methoden“ wie der Laservibrometrie und der Nutzung von Heuschrecken als „biologische Mikrophone“ im Freiland (zurückgehend auf ein Präparat von Heiner Römer und Jürgen Rheinlaender) erforscht. Sein „Lieblingsversuchstier“ war *Stenobothrus rubicundus*, eine bunte Heuschrecke mit komplexer Bein- und Flügelstridulation, an der er zentralnervöse Mechanismen der Gesangerzeugung, Unterschiede der Gesangsmuster zwischen verschiedenen regionalen Populationen und zuletzt evolutionsbiologische Fragestellungen zur Artbildung untersucht hat. Aus seiner wissenschaftlichen Arbeit resultierten weit über 40 Originalarbeiten und Buchartikel, was manchem wenig erscheinen mag. Prof. Elsner hat es jedoch (allen Impaktfaktorsummen und H-Faktoren zum Trotz) stets abgelehnt, als Co- oder Seniorautor auf Arbeiten aus seiner Arbeitsgruppe zu stehen, zu denen er selbst keinen substanziellen Beitrag geleistet hat.

Zudem ist natürlich den meisten, die Norbert Elsner kannten, bewusst, dass ein nicht unwesentlicher weiterer Teil seiner Publikationsleistung in Zusammenhang mit seinem außerordentlichen Organisationstalent erfolgte. Er war von 1982 bis 2003 Organisator der Göttinger Neurobiologentagung, die er in ihrer heutigen Form praktisch begründet hat, auch wenn die Tagung bereits seit 1973 auf Anregung von Ernst Florey und Otto Creutzfeldt regelmäßig in kleinerem Rahmen stattfand. Innerhalb der 21 Jahre unter Norbert Elsners Leitung entwickelte sich die Neurobiologentagung rasant von 4 auf 7 Hauptvorträge, von 6 auf 141 Kurzvorträge und von 110 auf 947 Posterbeiträge bei zuletzt etwa 1500 Teilnehmern. Die Tagungen waren finanziert durch niedrige Tagungsbeiträge, welche einer großen Anzahl von Diplomanden und Doktoranden die Teilnahme ermöglichten, und zahlreiche Spenden von Ausstellern und anderen Unterstützern. So nahm Herr Elsner auch bewusst in Kauf, dass junge Göttinger Studierende, die sich ohne eigenen Beitrag nicht offiziell anmelden wollten, die Tagung besuchen konnten, was zu seinem Bedauern zuletzt unterbunden wurde. 2003 gab Prof. Elsner die Organisation der Tagung ganz an die Neurowissenschaftliche Gesellschaft ab. Die große Zahl an Teilnehmern und die damit zusammenhängende Organisationsleistung sprengten zunehmend den Rahmen, den er, seine Arbeitsgruppe und seine Familie leisten konnten.

Parallel zu den letzten, unter seiner Regie durchgeführten Neurobiologentagungen hatte Norbert Elsner bereits ein neues, über

Wissenschaft informierendes Forum etabliert, für das er sein außergewöhnliches Organisationstalent, sein Gespür für Stimmungen und Strömungen und sein Charisma einsetzen konnte. Zwischen 1999 und 2010 organisierte er regelmäßige öffentliche Ringvorlesungen, die er mit der Akademie der Wissenschaften und der Universität in der historischen Aula am Wilhelmsplatz abhielt. Ähnlich wie bei den Neurobiologen-Tagungen hatte er jeweils einen mit dem jeweiligen Thema vertrauten kompetenten Mitorganisator, wobei diese Themen zumeist die Grenzen zwischen mehreren wissenschaftlichen Disziplinen überschritten. Mit Themen wie „Das Gehirn und sein Geist“, „Was ist der Mensch?“ oder „Bilderwelten“ gelang es ihm dabei so unterschiedliche und beehrte Persönlichkeiten wie Kardinal Lehmann, Christoph Schlingensiefel oder Nike Wagner als Vortragende in diese Veranstaltungen zu holen und regelmäßig die Aula bis über den letzten Platz hinaus zu füllen. Zu diesen Ringvorlesungen entstanden Bücher, die zumeist prächtig illustriert und von Norbert Elsner bis in kleinste Details perfekt editiert wurden und fast immer auch mit einem eigenen wissenschaftlichen Beitrag versehen waren.

Man könnte noch viele Dinge über Norbert Elsner erzählen. Jede und jeder, die ihn kannten, wird verschiedenste Erinnerungen an ihn und sein Wirken haben. Da mag auch mal ein Streit dabei gewesen sein, denn Norbert Elsner war ein emotionaler Mensch, der sowohl seine Freude als auch zuweilen seine Verärgerung offen zeigte. Aber er war sich weder zu fein noch war er zu stur, Brücken für eventuell nötige „Aussöhnungen“ anzubieten und gefundene Kompromisse mit ganzem Einsatz umzusetzen. Alle, die mit ihm zu tun hatten, spürten aber ganz unweigerlich, dass sie es mit einem Universalgelehrten zu tun hatten, der nicht nur von Vielfalt und Schönheit der Natur begeistert war, der nicht nur neuronale Grundlagen des Verhaltens detailliert verstehen wollte, der nicht nur ein Liebhaber, sondern auch ein Kenner von Musik, Theater und Literatur war und durch die Weitergabe seiner eigenen Faszination begeistern konnte. Jeder, der Norbert Elsner kannte, wird eigene Erinnerungen mit ihm verknüpfen, die hoffentlich lange bestehen bleiben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ralf Heinrich
Prof. Dr. Andreas Stumpner
 Georg-August-Universität
 Institut für Zoologie und Anthropologie
 Berliner Straße 28, 37073 Göttingen
 E-Mail: rheinri1@gwdg.de
 astumpn@gwdg.de

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited.

The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia.

The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal:
February 1, 2012

Tenth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2013/>



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

March 13–16, 2013

Program Committee:

Prof. Dr. Herta Flor (Chair)
Prof. Dr. Mathias Bähr
Prof. Dr. Nils Brose
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
Prof. Dr. Andreas Draguhn
Prof. Dr. Andreas Engel
Prof. Dr. Michael Frotscher
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger
Prof. Dr. Helmut Kettenmann
Prof. Dr. Sigrun Korsching
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Monika Stengl
Prof. Dr. Stefan Treue
Prof. Dr. Rainer Schwarting
Prof. Dr. Fred Wolf

Local Organizers:

Prof. Dr. Mathias Bähr
(mbaehr@gwdg.de)
Prof. Dr. Inga Zerr
(ingazerr@med.uni-goettingen.de)
Universitätsklinik Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin-Buch
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
Homepage:
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

The programme of the last meetings are available at <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>



Daten und Perspektiven zur Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Herta Flor

Daten zur Tagung

Die 9. Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft fand vom 23. bis 27. März 2011 statt unter der lokalen Tagungsorganisation durch Herrn Professor Mathias Bähr und Frau Professor Inga Zerr und dem lokalen Organisationskomitee und der wissenschaftlichen Programmgestaltung durch Frau Professor Korsching und ihrem wissenschaftlichen Programmkomitee. Auch bei dieser Tagung war wieder ein Anstieg der Teilnehmerzahl zu verzeichnen: insgesamt nahmen 1941 Personen teil, davon 872 Studenten, deren Anteil weiter zunahm. Die Teilnehmer kamen aus 26 verschiedenen Ländern, 76% waren aus Deutschland. Die Repräsentation der Sektionen bei der Tagung entsprach in etwa ihrer Stärke in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, lediglich die Klinischen Neurowissenschaften und die Neuropharmakologie/-toxikologie waren unterrepräsentiert, die Computational Neuroscience hingegen stärker repräsentiert als in der Gesellschaft. Die Tagung fand im bewährten Format mit einer Mischung von Poster Präsentationen, Symposien und Plenarvorträgen statt, die auf sehr gute Resonanz stießen. Zusätzlich fanden Workshops zu den Themen Tierschutz, DFG-Förderung und

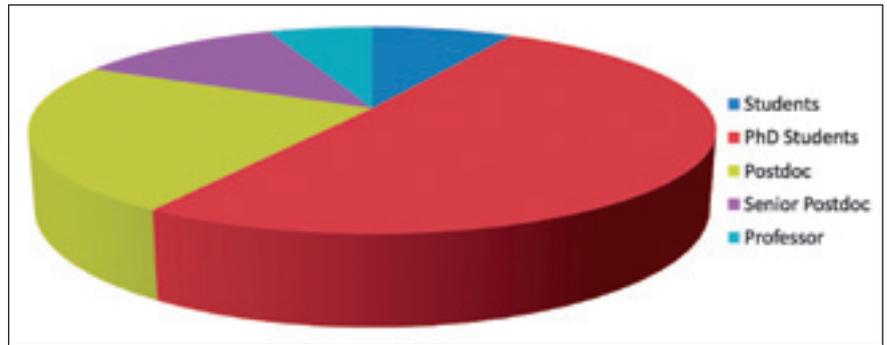


Abb. 1: Beruflicher Status der Teilnehmer an der Umfrage

Patch Clamp statt. Im Namen des gesamten Vorstandes und der Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und aller weiteren Tagungsteilnehmer danke ich Herrn Professor Bähr und Frau Professor Zerr und dem Team für die exzellente Organisation der Tagung und Frau Professor Korsching und dem wissenschaftlichen Programmkomitee für das sehr anregende wissenschaftliche Programm. Kurz nach der Tagung, am 16. Juni 2011, starb Professor Norbert Elsner. Neben seinen herausragenden Verdiensten als Wissenschaftler und Hochschullehrer hatte sich Norbert Elsner besonders durch die langjährige Organisation der Göttinger

Neurobiologentagung, die ab 2003 die Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wurde, um die Neurowissenschaften in Deutschland verdient gemacht. Wir werden ihm stets ein ehrendes Gedenken bewahren. Unser Mitgefühl gilt seiner Frau sowie der gesamten Familie. Ein Nachruf auf Norbert Elsner findet sich auf Seite 119.

Teilnehmerumfrage Göttinger Jahrestagung 2011

Erstmals wurde in diesem Jahr eine Umfrage zur Qualitätssicherung der Tagung unter den Teilnehmern durchgeführt. Im Folgenden soll die Auswertung dieser Umfrage kurz kommentiert werden.

Der Großteil der Teilnehmer an der Umfrage sind Doktoranden mit über 50 %, gefolgt von Postdocs mit etwas über 23 %. Dies entspricht auch den Angaben bei den Alterssegmenten, bei denen der Schwerpunkt (knapp 65 %) auf dem Alter 26-35 Jahre liegt. Studenten vor dem Abschluss sind mit ca. 8 % vor Professoren mit nur 6 % vertreten. Senior Postdocs sind mit knapp 12 % zu verzeichnen. Die Göttinger Tagung ist damit ganz eindeutig eine junge Tagung, was ein Blick in einen vollen Hörsaal bestätigt. Das Geschlechterverhältnis ist sehr ausgewogen mit 50,7 % weiblichen und 49,3 % männlichen Teilnehmern. Die wissenschaftliche Qualität der Hauptvorträge und Symposien wird überwiegend als gut bis sehr gut beurteilt, ebenso wie Breite der Themen, die Balance zwischen klinischen und grundlagenwissenschaft-

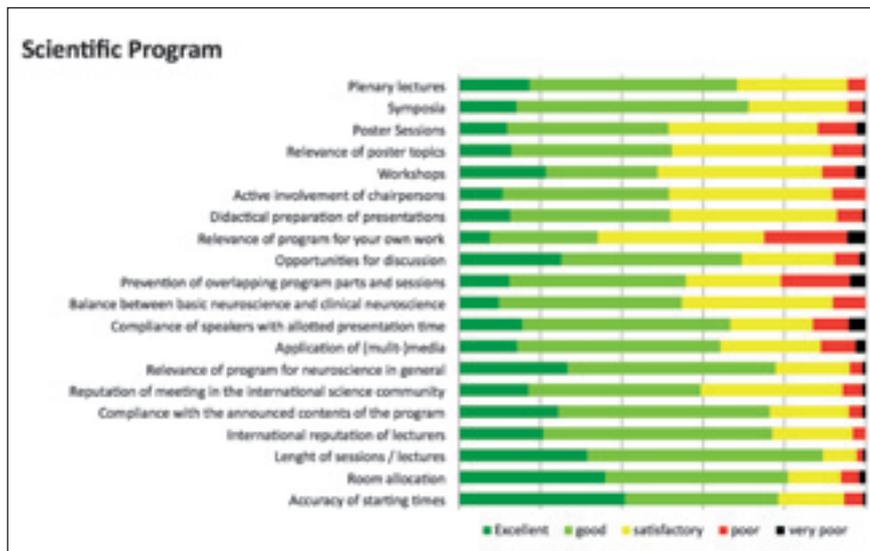


Abb. 2: Bewertung des wissenschaftlichen Programms der Tagung

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe

2012

<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>



Programmübersicht

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) bietet bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für Oberstufenlehrer an. Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

8. November 2011 | Berlin Neues aus der Hirnforschung

Kontakt: Helga Fenz
Tel.: 030 94892943
E-Mail: helgafenz@aol.com

9. Februar 2012 | Tübingen Ästhetische Empfindungen, Emotionen und neuronale Aktivität

Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg
Tel.: 07071 2987602 (Hertie)
07071 2989195 (Schülerlabor)
Fax: 07071 295724
E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

28. Februar 2012 | München Wer nicht hören will muss fühlen – das auditorische System, das Gleichgewichtsorgan und Schmerz- rezeption in Schule und Klinik

Kontakt: Prof. Dr. Stephan Kröger
Tel.: 089 218075526
Fax: 089 218075216
E-Mail: skroeger@lmu.de

14. März 2012 | Magdeburg 9. Magdeburger Tag der Erziehung: Was Musik im Kopf bewegt

Kontakt: Dr. Michael Gruss
Fax: 0391 6755002
E-Mail: michael.gruss@ovgu.de

29. Mai 2012 | Aachen Grundlegende Neurobiologie

Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner
Tel.: 0241 8020822
Fax: 0241 8022133
E-Mail: wagner@bio2.rwth.aachen.de

8. September 2012 | Mainz From Science to School

Kontakt: Carola Krug-Haselbach
Tel.: 06131 178080
Fax: 06131 178073
E-Mail: Carola.Krug-Haselbach@unimedizin-mainz.de

12. September 2012 | Bochum Das plastische Gehirn

Kontakt: Prof. Dr. Martin Tegenthoff
Tel.: 0234 3026809
Fax: 0234 3026888
E-Mail: martin.tegenthoff@rub.de

14. März 2012 | Leipzig Das alternde Gehirn – Geistig fit bis ins hohe Alter?

Kontakt: Prof. Dr. Reinhard Schliebs
Tel.: 0341 9725734
Fax: 0341 9725749
E-Mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

15. März 2012 | Erlangen Der neurologische Patient an der Schnittstelle klinischer Neurowissenschaften

Kontakt: Priv.-Doz. Dr. Nic Savaskan
Tel.: 09131 8544748
E-Mail: savaskan@gmx.net

16. März 2012 | Heidelberg Vom Gen zum Verhalten – neue Ansätze in der Neurobiologie des Verhaltens und der Kognition

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn
Tel.: 06221 544056
Fax: 06221 546364
E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Max Delbrück Centrum für
Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tel.: +49 30 94063336
Fax: +49 30 94063819
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

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

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

- > Kosmos Gehirn als Download
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/cosmos.php>)
- > Bilddatenbank
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/picturedb/>)
- > Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/glossar.html>)
- > Unterlagen zur Lehrerfortbildung
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/documents/>)
- > Populärwissenschaftliche Vorträge
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/lectures/index.php>)

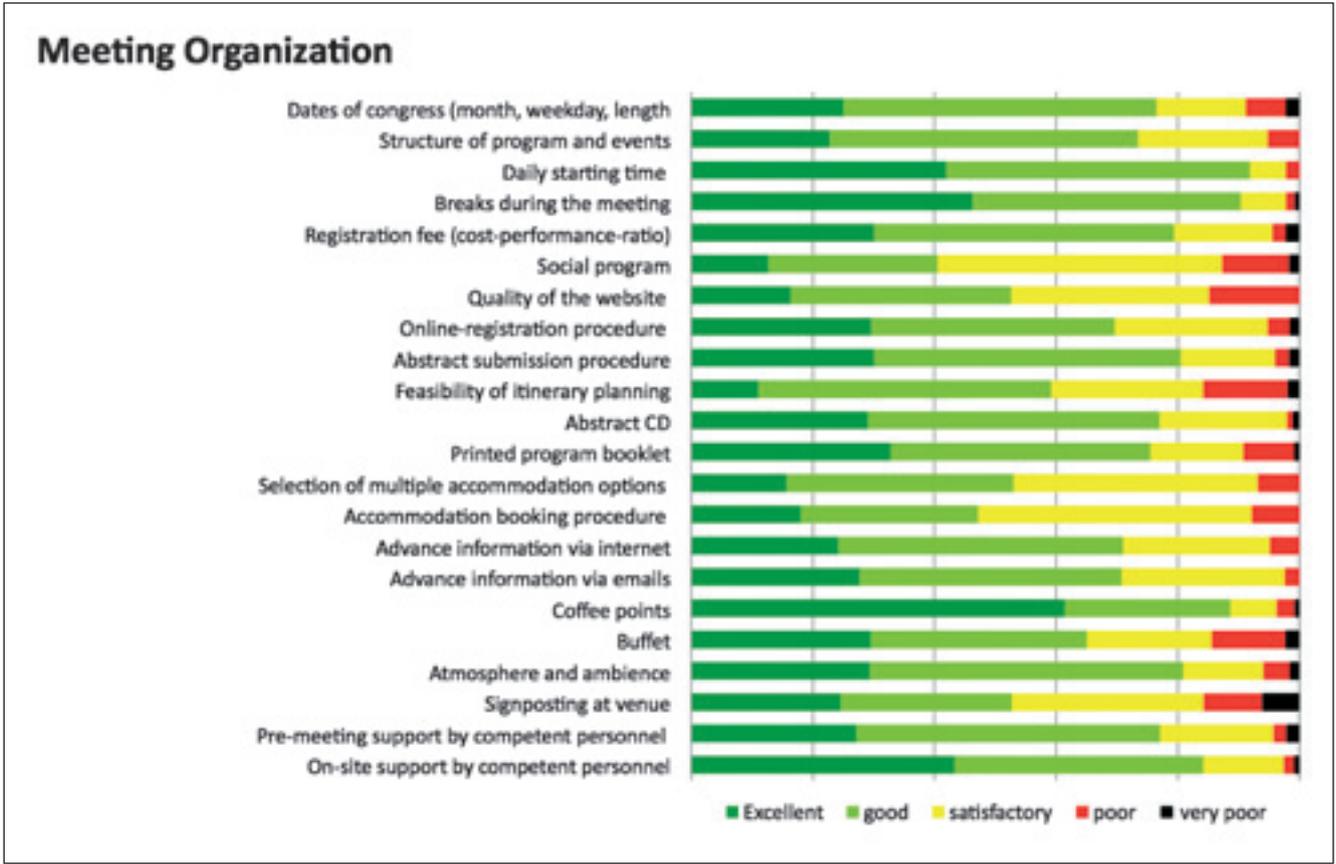


Abb. 3: Bewertung der Organisation der Tagung

lichen Neurowissenschaften und die Möglichkeiten zur Diskussion. Insgesamt wird die Reputation der Göttinger Tagung als positiv betrachtet.

Auch die Organisation der Tagung bekommt überwiegend gute Noten, vor allem das Catering in den Pausen wird von über 80 % der Teilnehmer als gut bis sehr gut empfunden. Weniger Zuspruch bekam das Social Program, was nicht heißen muss, dass der Disco-Abend nicht gut ankam, vielleicht sollte es hier allerdings noch weitere Angebote geben.

Mittlere Zufriedenheit ernteten die Angebote für Hotels und das Buchungsprozedere sowie die Website, wobei einzelne Unterseiten der Homepage wie Registrierungsformular oder Abstract Einreichung wiederum überwiegend gut bis sehr gut beurteilt wurden. Auch die Ausschilderung im Hörsaalgebäude könnte noch verbessert werden.

Großes Lob ernteten die studentischen Helfer bei der Tagung, sie wurden mit 84 % als sehr gut bis gut beurteilt. Auch die Pausen, vor allem die Kaffeestände bekamen Bestnoten.

Der Hauptkritikpunkt, der in zusätzlichen Kommentaren geäußert wurde, war

die Organisation der Poster-Sessions, die als viel zu eng gestellt gewertet wurden, auch wenn die Tatsache, dass die Poster einen ganzen Tag hängen, als positiv empfunden wurde. Die Poster Sessions wurde dementsprechend auch nur zu ca. 50 % als gut bis sehr gut beurteilt. Auch wurde angeregt, die Tagung zu verkürzen und bereits am Samstagnachmittag enden zu lassen.

Knapp 35 % der Teilnehmer an der Umfrage hatten auch schon die Göttinger Tagung 2009 besucht. 56 % der Teilnehmer wollen zur Göttinger Tagung 2013 wiederkommen, 41 % wissen es noch nicht, aber lediglich knapp 3 % sind sicher, die nächste Tagung nicht wieder zu besuchen.

Insgesamt zeigt die Auswertung eine generelle Zufriedenheit mit der Tagung. „Ambience and atmosphere“ wurde von 80 % der Teilnehmer als gut oder sehr gut empfunden. In keinem anderen Bereich, außer wegen des Platzmangels für die Poster, wurde massive Kritik laut.

Am Survey haben sich 136 Personen beteiligt, was leider nur 7 % aller Teilnehmer entspricht. Verglichen mit der Umfrage beim FENS Forum in Amsterdam im Jahr 2010, bei der ca. 29 % der Teilnehmer eine

Bewertung abgegeben haben, ist diese Beteiligung natürlich enttäuschend gering und wirft die Frage auf, ob das Ergebnis überhaupt repräsentativ ist. Zudem sollten, wie bei jeder Umfrage, bei der Auswertung auch nicht-rechnerische Faktoren in Betracht gezogen werden. So muss man z. B. bedenken, dass, um einen Anreiz für die Abgabe des Fragebogens zu schaffen, unter den Teilnehmern an der Umfrage ein iPad verlost wurde, was vermutlich für jüngere Teilnehmer eine höhere Motivation zur Beteiligung darstellte als für die Älteren.

Dennoch denke ich, dass das Ergebnis gute Hinweise auf Verbesserungsmöglichkeiten gibt.

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Müller, Iris (vormals: Magdeburg)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Das Locked-in-Syndrom: Geschichte, Erscheinungsbild, Diagnose und Chancen der Rehabilitation

Besprochen von Niels Birbaumer und Boris Kotchoubey, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Gartenstr. 29, 72074 Tübingen

Kein Neurologe, sondern ein Romancier, ein brillanter Beobachter, war der erste, der dieses Syndrom in der Mitte des 19. Jh. beschrieben hat: Alexander Dumas in seinem berühmten Buch „Der Graf von Monte Cristo“. Noirtier de Villefort war der Vater des Staatsanwalts, der den unschuldigen Edmond Dantes verhaften ließ. Vierundzwanzig Jahre später, als Dantes in der Rolle des rächenden Grafen von Monte Cristo zurückkehrt, befindet sich der alte de Villefort nach einem Schlaganfall in einem schrecklichen Zustand. Völlig unbeweglich sitzt er im Stuhl, und nur mit einem Lid kann er seinen Angehörigen signalisieren, was er will. Mit den Lidbewegungen antwortet er „ja“ oder „nein“, und aus diesen Ja-Nein-Antworten mithilfe einer Buchstabenfolge entstehen langsam und mühsam einzelne Wörter. Offensichtlich waren außer Lidbewegungen auch Schluckbewegungen beim Monsieur de Villefort vorhanden, sonst könnte er zu der Zeit Dumas', als es noch keine künstliche Ernährung gab, nicht überleben.

Die wichtigste Ursache des Locked-in-Syndroms (LIS) ist eine Thrombose in der Arteria basilaris, die zum Infarkt im Bereich der vorderen Brücke (*pons cerebri*) führt, wo in einer engen Stelle alle kortikospinalen und kortikonuklearen Teile der Pyramidenbahn zusammenkommen. Deshalb werden bei einem solchen Infarkt alle motorischen Verbindungen der Hirnrinde auf einmal durchgebrochen. Nur der 3. kraniale Nerv, der Nervus oculomotorius, verlässt das Gehirn in der Regel etwas oberhalb der Infarktstelle, deshalb bleiben im typischen Fall vertikale Lid- und Augenbewegungen erhalten, oder sie werden nach einer vorübergehenden Lähmung in der Akutphase wiederhergestellt. Dieses Öffnen und Schließen der Augen bleibt manchmal für Jahre das einzige Kommunikationssignal, das einen LIS-Patienten mit der Außenwelt verbindet. Auf die gleiche Art und Weise wie de Villefort, ein Buchstabe nach dem anderen, hat in den 90er Jahren des 20. Jh. der ehemalige Chefredakteur von „Elle“, Jean-Dominique Bauby, sein Buch „Schmetterling und Taucherglocke“ über seinen Zustand als Locked-in-Patienten geschrieben.

Außer Basilaristhrombose können auch andere neurologische Erkrankungen, darunter z.B. das amyotrophe Lateralsklerose und Muskelkrankheiten, zu einem ähnlichen Zustand führen. Das rezensierte Buch beschäftigt sich allerdings mit dem typischen LIS.

Das LIS bleibt bisher nicht nur für das allgemeine Publikum, sondern auch für die meisten Ärzte weitgehend unbekannt. Somit hat das rezensierte Buch einen Beitrag geleistet, der nicht überschätzt werden kann. Man kann jetzt nicht mehr sagen, man habe davon nichts gewusst, weil es keine entsprechende Literatur gibt. Sowohl von „außen“ (aus der Sicht der Neurologen und des Pflegepersonals) als auch von „innen“ (aus der Sicht der Patienten und ihren Angehörigen) wird das Syndrom ausreichend vorgestellt.

Dabei ist LIS eine Grenzsituation, die mehrere Aspekte beinhaltet, welche nicht nur für den relativ kleinen Kreis der unmittelbar Betroffenen, sondern auch für uns alle – Ärzte und Psychologen, Pfleger und „einfache Menschen“ – lehrreich sind. Oder besser gesagt, die Aspekte, die uns alle zu Betroffenen machen. Dazu gehören mindestens die folgenden:

Der diagnostische Aspekt: Das akute LIS manifestiert sich zu Beginn als triviale Gleichgewichtstörung mit Übelkeit, was den Eindruck erweckt, man sei „müde“ und „gestress“ und „solle sich hinlegen“. Wenn der Ernst der Sache für den Betroffenen selbst und seine Angehörigen klar wird, kann es für die notwendige Lysis des Thrombus zu spät sein. LIS ist also nicht nur eine schreckliche, sondern auch eine tückische Krankheit.

Der philosophische Aspekt: Das Vorhandensein des (außerhalb des akuten Zustands vollkommen klaren) Bewusstseins in nahezu vollständig gelähmten Körper ist ein grausiges Experiment der Natur zur kompletten Trennung zwischen Körper und Geist – ein Experiment, das paradoxerweise ihre Untrennbarkeit zeigt. LIS ist ein Lackmuster für große philosophische Theorien, und nicht alle von ihnen bestehen diesen Test (Kurthor et al. 1991; Kotchoubey 2005).

Der soziale Aspekt: Minderheitenrechte sind in unserer Gesellschaft zwar geschützt

(manche meinen, sogar übertrieben), aber nur, wenn der betroffenen Gruppe es gelingt, eine Lobby zu bilden. Für Schwerbehinderte ist dies aus verständlichen Gründen schwer. Während wir die Würde von Menschen mit alternativer sexueller Orientierung, von AIDS- und Suchtkranken achten, existieren über die Schwergelähmten auch in der medizinischen Kreisen Gerüchte, ein derartiges Leben sei nicht lebenswert. Manche gehen so weit, die Wortbedeutung zu verdrehen und zu behaupten, gerade die Würde dieser Personen bestehe darin, möglichst schnell einen „Freitod“ zu wählen (obwohl es eine Verhöhnung ist, den Tod „frei“ zu nennen, den andere Personen fordern) und ihre Familie und die gesamte Gesellschaft von der Last der Behandlungs- und Pflegekosten zu „befreien“. Was lebenswert oder nicht lebenswert ist, wird ausschließlich aus der Sicht des Außenbeobachters beurteilt, nicht aus der Sicht des Patienten. Dabei zeigen zahlreiche Studien (z.B. Christakis und Asch 1993; Trail et al. 2003; Uhlmann und Pearlman 1991), dass schwer- bis schwerstgelähmte Patienten eine deutlich positivere Stimmungslage aufweisen und ihre Lebensqualität viel höher einschätzen als die Außenstehenden. Noch weiter: Dieselben Personen, bevor sie erkrankt sind, bewerten den Zustand eines Schwerbehinderten oft als „unerträglich“; sind sie aber nun selbst in diesem Zustand, so ist ihre Lebenszufriedenheit überraschend hoch.

Entscheidend ist für die Schwerbehinderten (wie auch übrigens für jeden von uns!) v.a. die Kommunikationsfähigkeit, die Möglichkeit, mit den anderen im Kontakt zu sein, sich mitzuteilen und die Mitteilung anderer zu empfangen. Somit ist dem rezensierten Buch völlig zuzustimmen, indem festgestellt wird: „Was die heutige Therapie [des LIS] betrifft, so besteht kein Zweifel, dass durch die gut eingerichteten Intensivstationen eine rasche und klare Diagnose möglich ist und ... ein günstiges Zeitfenster für spezielle Therapiemaßnahmen besteht. Durch den in den letzten Jahrzehnten zumindest in Europa und in Amerika erfolgten Ausbau der Neurorehabilitation mit den damit verbundenen modernen Möglichkeiten einer Wiederherstellung nach motorischen Ausfällen ist ein positiver Trend in der Behandlung von Locked-in-Patienten eingetreten... Eine Diskussion über eine „End of Life Decision“ hat beim Locked-in-Syndrom keinerlei Berechtigung und würde nach den in Mitteleuropa geltenden ethischen Grundsätzen schon im Ansatz als Euthanasie [d.h. absichtliche Tötung – N.B. und B.K.] eingestuft werden.“ (S. 25)

Das Buch hat vor allem praktische Ausrichtung, weswegen Diagnostik, Therapie



und Rehabilitation des LIS einen deutlich wichtigeren Platz einnehmen als Ätiologie und Pathophysiologie. Im Vorwort formulieren die Herausgeber zwei Ziele: Zum einen soll das Buch eine Lücke füllen und die Gesellschaft über ein bisher nahezu unbekanntes aber (aus den o.g. Gründen) ausgesprochen wichtiges Krankheitsbild informieren; zum anderen soll keine Ansammlung einzelner Artikel, sondern „eine interdisziplinäre und von verschiedenen methodischen Ansätzen ausgehende Synopse der gegenwärtigen europäischen Locked-in-Syndrom-Forschung“ (S.9) dargestellt werden. Während die Autoren das erste Ziel erreicht haben, gelang das zweite Vorhaben nicht vollständig. Nicht nur findet der Leser oft nur mühsam Zusammenhänge zwischen einzelnen Kapiteln, es ist darüber hinaus sichtbar, dass die Herausgeber bis zuletzt nicht wussten, ob sie ein medizinisches (für das ärztliche Auditorium) oder allgemein zugängliches Buch wollten. Trotzdem ist mit dem Erscheinen des ersten Buches über das Locked-in-Syndrom der wichtigste Schritt gemacht: Die dieses Krankheitsbild umgebende Mauer der Ignoranz ist durchbrochen. In der nächsten Ausgabe können bestimmt manche Nachteile korrigiert werden.

Das Locked-in-Syndrom: Geschichte, Erscheinungsbild, Diagnose und Chancen der Rehabilitation.

Karl-Heinz Pantke, Gudrun Mrosack, Christine Kühn, Gerhard Scharbert, LIS e.V. (Hrsg.)

*Mabuse-Verlag 2011
239 S.*

ISBN 978-3-940529-60-2

EUR 24,90

Neueintritte

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

Avrabos, Charios (München)
Dannenberg, Holger (Bonn)
Dejanovic, Borislav (Köln)
Engelhardt, Dr. Jakob von (Heidelberg)
Jaerve, Anne (Düsseldorf)
Ryu, Dr. Soojin (Heidelberg)
Schuster, Verena (Nauroth)
Sprute, Rosanne (Köln)
Torre, Emiliano (Rivalta di Torino, Italy)

Der Mitgliedsstand zum 1. August 2011 beträgt 2.193 Mitglieder.

Ausblick

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

Strategien, um das Innenleben von Synapsen zu beleuchten
Stephan Sigrist

Medialer Frontalkortex und subjektive Verhaltenskontrolle
Rüdiger Seitz

Impressum

Herausgeber:

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

Editor in Chief:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tel.: 030 9406 3325
Fax: 030 9406 3819
E-Mail: kettenmann@mdc-berlin.de
www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift:

Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
Tel.: 030 9406 3336
Fax: 030 9406 2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Mathias Bähr, Göttingen
Niels Brose, Göttingen
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Andreas Engel, Hamburg
Herta Flor, Mannheim
Michael Frotscher, Freiburg
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Rainer Schwarting, Marburg
Monika Stengl, Kassel
Petra Störig, Düsseldorf
Stefan Treue, Göttingen
Fred Wolf, Göttingen

Verlag:

Spektrum Akademischer Verlag (Spektrum Akademischer Verlag ist ein Imprint der Springer-Verlag GmbH)
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel./Fax: 06221/487-8041 /-68041
<http://www.spektrum-verlag.de>

Geschäftsführer:

Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Hammelbacherstr. 30
69469 Weinheim
Tel.: 06201/29092-0
Fax: 06201/29092-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Satz und Layout:

it's FRITZ, Heiko Fritz
Weinbergweg 11A
15806 Zossen
Tel.: 03377/303408
Fax: 03377/332372

Druck und Auslieferung:

Stürzt GmbH, Würzburg

Abo-Service:

Springer Customer Service Center GmbH
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg
Tel.: 06221/345-4304
Fax: 06221/345-4229
E-Mail: subscriptions@springer.com

Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte) Einzelperson Inland EUR 64,26, Ausland EUR 66,40; Firmen, Bibliotheken Inland EUR 219,26, Ausland EUR 221,40; Studenten (bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o. ä.) Inland EUR 34,26, Ausland EUR 36,40. Einzelheft Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl. Versandkosten (Abonnement: Inland EUR 19,26, Ausland EUR 21,40; Einzelheft: Inland EUR 2,86) und MwSt. Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich beim Abo-Service in Heidelberg widerrufen werden. 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, Erfüllungs- u. Zahlungsort ist Heidelberg.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

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:

Kartenummer _____

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 _____

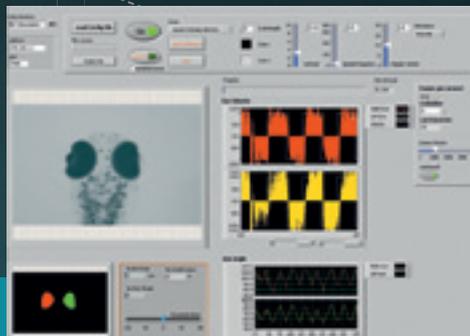
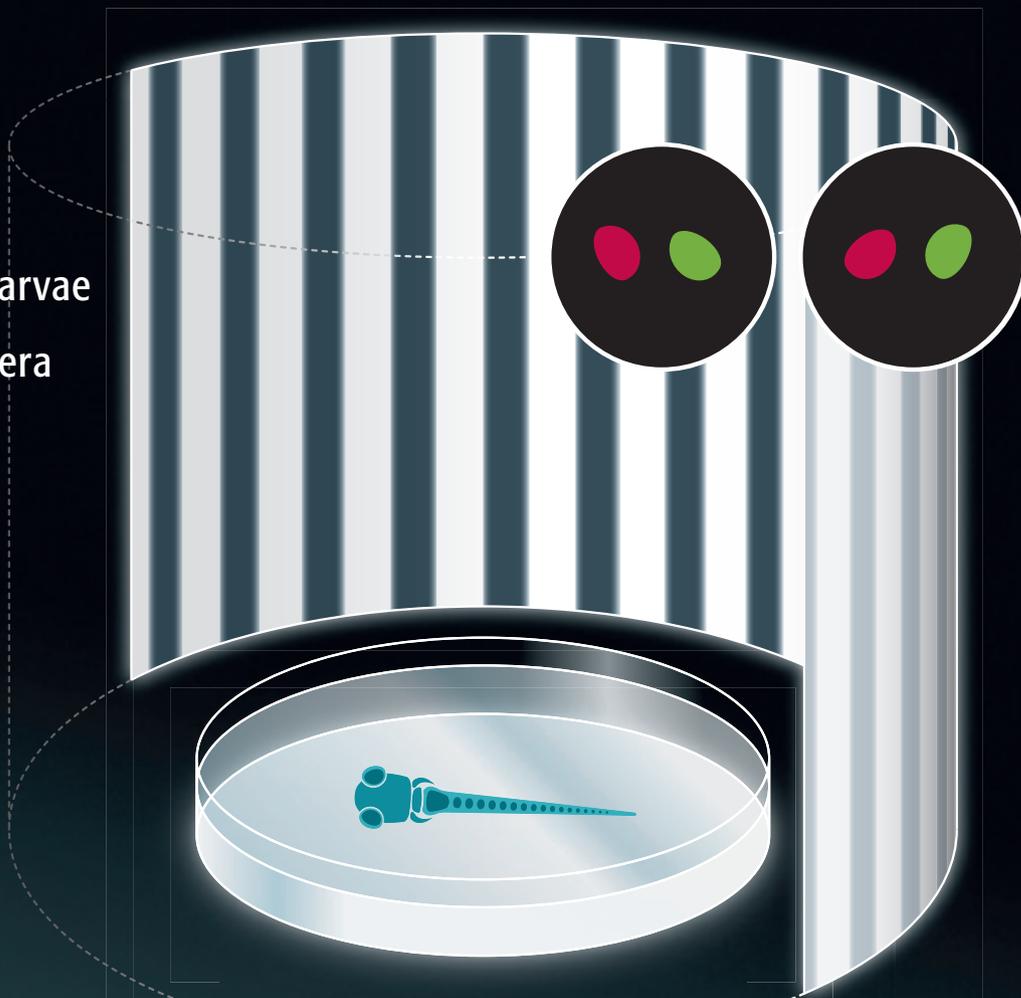
Kontoinhaber _____

Anschrift _____

VisioTracker

Automated Small Fish Optokinetic Analysis

- For adult fish and larvae
- Infrared video camera
- Real-time analysis
- Variable digital stimulus design



TSE Systems: Visionary Approaches