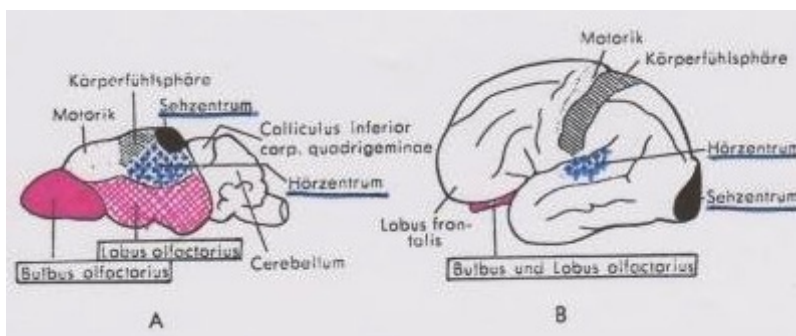


Wissenschaftler erforschen wie das Gehirn Gerüche verarbeitet

Wie das Gehirn aus elektrischen Reizen von den Sinnesorganen für den Organismus sinnvolle Informationen erzeugt, ist eine zentrale Frage der Neurowissenschaften. Heidelberger Forscher haben für die Geruchsunterscheidung bei Mäusen eine Verbindung zwischen Molekülen und Verhalten herstellen können. Sie wiesen nach, dass inhibitorische Nervenverschaltungen im Riechkolben eine tragende Rolle spielen. Bei den Versuchen wandten sie hoch spezifische genetische Manipulationen an.

Für die Menschen spielt die Nase in der Regel eine im Vergleich zu Auge und Ohr untergeordnete Rolle. Sie wird mehr mit ästhetischen als mit lebensnotwendigen Sinneseindrücken in Verbindung gebracht. Aber für die meisten Tiere und auch für die Mehrzahl der Säugetiere ist der Geruchssinn das wichtigste Instrument, um mit der Umwelt zu kommunizieren, der Sinn, mit dem Nahrung, Feinde und Geschlechtspartner aufgespürt werden. In der Hirnentwicklung der Wirbeltiere stellt das Riechhirn (Rhinencephalon) mit dem Bulbus olfactorius (Riechkolben), der direkt mit den vom Riechepithel in der Nase ausgehenden Nerven verbunden ist, einen großen, sehr prominenten Abschnitt des Vorderhirns dar. Beim Menschen ist das Riechhirn allerdings recht klein und von der Großhirnrinde fast ganz verdeckt.



Gehirn einer Spitzmaus (A) und eines Menschen (B) in Seitenansicht, auf gleiche Größe gezeichnet. Das Riechhirn (Bulbus und Lobus olfactorius) sind rot und, zum Vergleich, das Hörzentrum blau und das Sehzentrum schwarz markiert.

© A.S. Romer: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere (1959); modifiziert EJ

Viele Gene für alle Gerüche

Bei den Riechsinnzellen im Nasenepithel (von denen der Mensch vielleicht zehn Millionen besitzt, andere Tiere noch sehr viel mehr) handelt es sich um sensorische Nervenzellen, die mit ihren Axonen

direkt in den Bulbus olfactorius hineinreichen. Die Riechzellen ragen in die Nasenschleimhaut mit spezialisierten Nervenendigungen hinein, die Rezeptoren tragen, welche die chemischen Signale der in der Schleimhaut gelösten Geruchsmoleküle in elektrische Signale umwandeln. Die Rezeptoren gehören zu der Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs). Die Neurobiologen Richard Axel und Linda Buck von der Columbia University in New York, die für die molekulare Erforschung des Riechsystems 2004 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden waren, haben in der Maus etwa 1.300 Gene von GPCRs identifiziert, die jeweils für ein bestimmtes Geruchsmolekül (oder eine Molekülklasse) spezifisch sind. Das entspricht etwa fünf Prozent aller proteinkodierenden Gene bei der Maus. Beim Menschen hat man immerhin 500 solcher Gene gefunden, mit denen Tausende unterschiedlicher Gerüche wahrgenommen werden können. Selbst bei einfachen Wirbellosen wie dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (der insgesamt nur 302 Nervenzellen, darunter 16 olfaktorische sensorische Nerven, besitzt) gibt es etwa tausend Geruchsrezeptor-Gene.



Prof. Dr. Richard Axel, Nobelpreis 2004
© Nobel Committee

Das Funktionsprinzip des Geruchssinns ist demnach vergleichsweise einfach: Es gibt eine große Zahl von sensorischen Neuronen mit Rezeptoren, die jeweils mit einer kleinen Zahl spezifischer Geruchsmoleküle interagieren. Die dadurch ausgelösten elektrischen Signale werden von den Rezeptorneuronen direkt ins Riechzentrum des Gehirns transportiert. Woraus sich die Frage ergibt, die Richard Axel in seiner Nobel Lecture ins Zentrum stellte: Wie erkennt das Gehirn, was die Nase riecht?

Damit ist eine der zentralen Fragen der Neurowissenschaften angesprochen: Wie wird im Gehirn aus den durch die Außenwelt ausgelösten Stimuli ein für den Organismus sinnvolles Bild erzeugt, auf das er reagieren kann? Letzten Endes muss man dazu die Mechanismen und Verschaltungen der Nervenzellen im Gehirn kennen.

Geruchsunterscheidung bei Mäusen

Dr. Andreas Schaefer, Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg, geht der Frage nach, wie die neuronale Verarbeitung von Geruchsreizen im Bulbus olfactorius erfolgt. 2010 hatte er das Angebot einer Forschungsprofessur „Neuroscience“ am Institut für Anatomie und Zellbiologie an der Universität Heidelberg angenommen, um dort eine Forschungsgruppe „Funktionelle Neuroanatomie des Verhaltens“ aufzubauen. Sein

Modellorganismus ist die Maus, das genetisch am besten bekannte Säugetier.



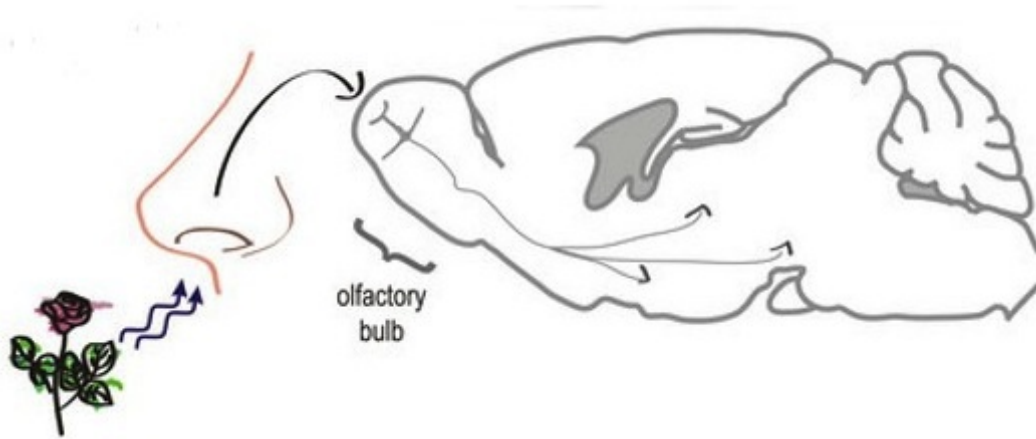
Prof. Dr. Andreas Schaefer
© MPIImF

In computergestützten Konditionierungsexperimenten, bei denen die Mäuse gelernt hatten Gerüche gezielt mit Belohnungen zu verknüpfen, konnten Schaefer und seine Mitarbeiter direkt die für die Geruchsverarbeitung im Gehirn benötigte Zeit messen. Das erlaubte ihnen, den Zeitrahmen, in dem die Nervenzell-Netzwerke ablaufen, für die Untersuchungen des olfaktorischen Systems abzustecken. Es zeigte sich, dass die Mäuse innerhalb von 0,25 Sekunden perfekt zwischen zwei monomolekularen Geruchsstoffen (dem Bananen-artig riechenden Amylacetat und dem Ananas-artigen Buttersäureethylester) unterscheiden konnten. Auch zwischen verschiedenen, aber sehr ähnlichen Mischungsverhältnissen dieser beiden Stoffe (beispielsweise 40/60 % gegenüber 60/40 %) konnten die Tiere unterscheiden, brauchten dafür aber deutlich länger. Dieses Ergebnis interpretierten die Forscher als Hinweis auf Wirkungen des inhibitorischen Nervenzell-Netzwerks im Riechkolben.

Die Axone der Rezeptorneuronen sind im Bulbus olfactorius über Synapsen mit den sogenannten Mitralzellen verschaltet, welche als Projektionsneuronen die Erregung in viele andere Hirnstrukturen weiterleiten, darunter den mit Gedächtnisleistungen assoziierten Hippocampus und den für die Angstverarbeitung wichtigen Mandelkern. Gehemmt wird die Signalweiterleitung durch die im Riechkolben ebenfalls in großer Zahl vorhandenen Körnerzellen. Das sind kleine multipolare Nervenzellen, die hier inhibitorische Synapsen ausbilden. Man glaubt, dass derartige inhibitorische Verschaltungen unter anderem dafür erforderlich sind, der Flut von Sinneseindrücken, die ständig auf Mensch und Tier einprasseln, durch Selektion und gezielte Unterdrückung Herr zu werden.

Gezielte Genmanipulationen zur Aufhebung inhibitorischer Nervenschaltungen

Um ihre Hypothese zu prüfen, wurden transgene Mäuse mit spezifischen genetischen Veränderungen der Neuronen des Riechkolbens verwendet. Die Versuche wurden in Zusammenarbeit mit Professor Peter Seeburg und Dr. Rolf Sprengel (Max-Planck-Institut für medizinische Forschung), Professor Thomas Kuner (Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Heidelberg) sowie Dr. Veronika Egger (jetzt Universität München) durchgeführt. Man konnte dazu nicht auf die bekannte Knockout-Technologie zurückgreifen, mit der generell einzelne Gene in allen Zellen des Tieres „ausgeknockt“ und damit auch unüberschaubare Veränderungen erzeugt werden. Stattdessen setzten die Wissenschaftler die moderne „Cre-lox“-Technologie ein, mit der man gezielt ein einzelnes Gen, das durch sogenannte loxP-Schnittstellen flankiert ist, mit einer molekularen Schere, der Cre-Rekombinase, irreversibel ausschneidet.



Riechströme
© A. Schaefer, MPIImF

Die Cre-Rekombinase ist ein aus Bakteriophagen stammendes Enzym, dessen Gen mithilfe von Adeno-assoziierten Viren als Genfähren durch Injektion in die Körnerzellen im Zentrum des Bulbus olfactorius junger Mäuse eingeschleust wurde. Im Genom der Mäuse wurde über gentechnologisch eingeführte loxP-Erkennungsstellen für die Cre-Rekombinase ein Gen herausgeschnitten, das für den Glutamaterezeptor GluA2 codiert. Die Entfernung dieses Rezeptors führte zum vermehrten Calcium-Einstrom in die Körnerzellen und in der Folge zu einer verstärkten Inhibition der Mitralzellen. Als die Forscher nun bei diesen genetisch veränderten Mäusen die Fähigkeit Gerüche zu unterscheiden analysierten, stellten sie fest, dass das Geruchslernen und das Gedächtnis dafür gegenüber den Kontrolltieren nicht verändert war, wohl aber die Verarbeitungsgeschwindigkeit: Während die einfache Geruchsunterscheidung etwa gleich schnell verlief, waren die genetisch veränderten Tiere bei der Unterscheidung sehr ähnlicher Geruchsmischungen deutlich schneller. Genau das Umgekehrte wurde beobachtet, wenn in einem analogen Experiment der GluA1-Rezeptor ausgeschaltet wurde, der zu einem geringeren Calcium-Einstrom und einer geringeren Inhibition führte. Die Mäuse brauchten bei gleicher Lern- und Gedächtnisleistung zur Unterscheidung ähnlicher Gerüche deutlich längere Zeit.

Zusammen mit weiteren elektrophysiologischen Messungen, bildgebenden Verfahren und Verhaltensexperimenten zeigen diese Versuche, dass das inhibitorische Netzwerk im Bulbus olfactorius für die Verarbeitung der Geruchswahrnehmung von wesentlicher Bedeutung ist. Eine Verbindung zwischen Molekül und Verhalten ist damit hergestellt worden und in einem begrenzten Teilbereich die Frage beantwortet: Wie erkennt das Gehirn, was die Nase riecht?

Fachbeitrag

05.03.2012

EJ (29.02.2012)

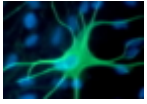
BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

- ▶ [Max-Planck-Institut für medizinische Forschung Heidelberg](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neurowissenschaften