

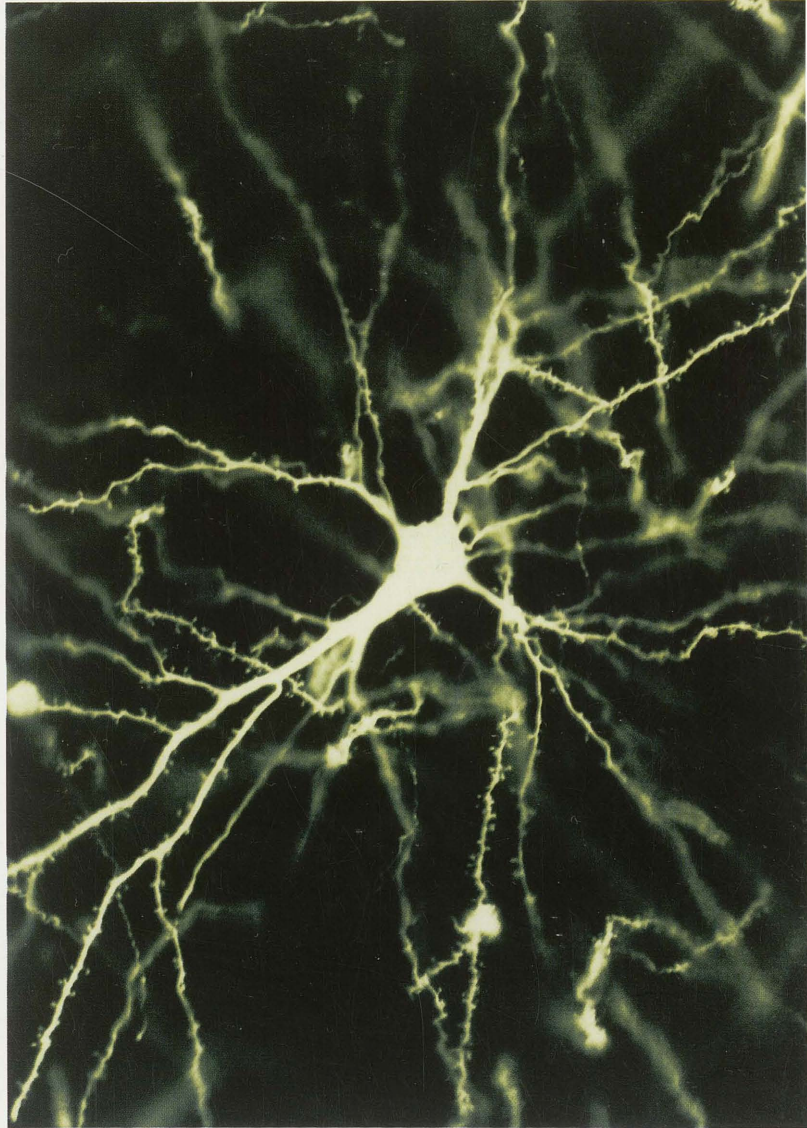
1408

A 3505

Wissenschaftsmagazin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

#15  
#15

# Forschung Frankfurt



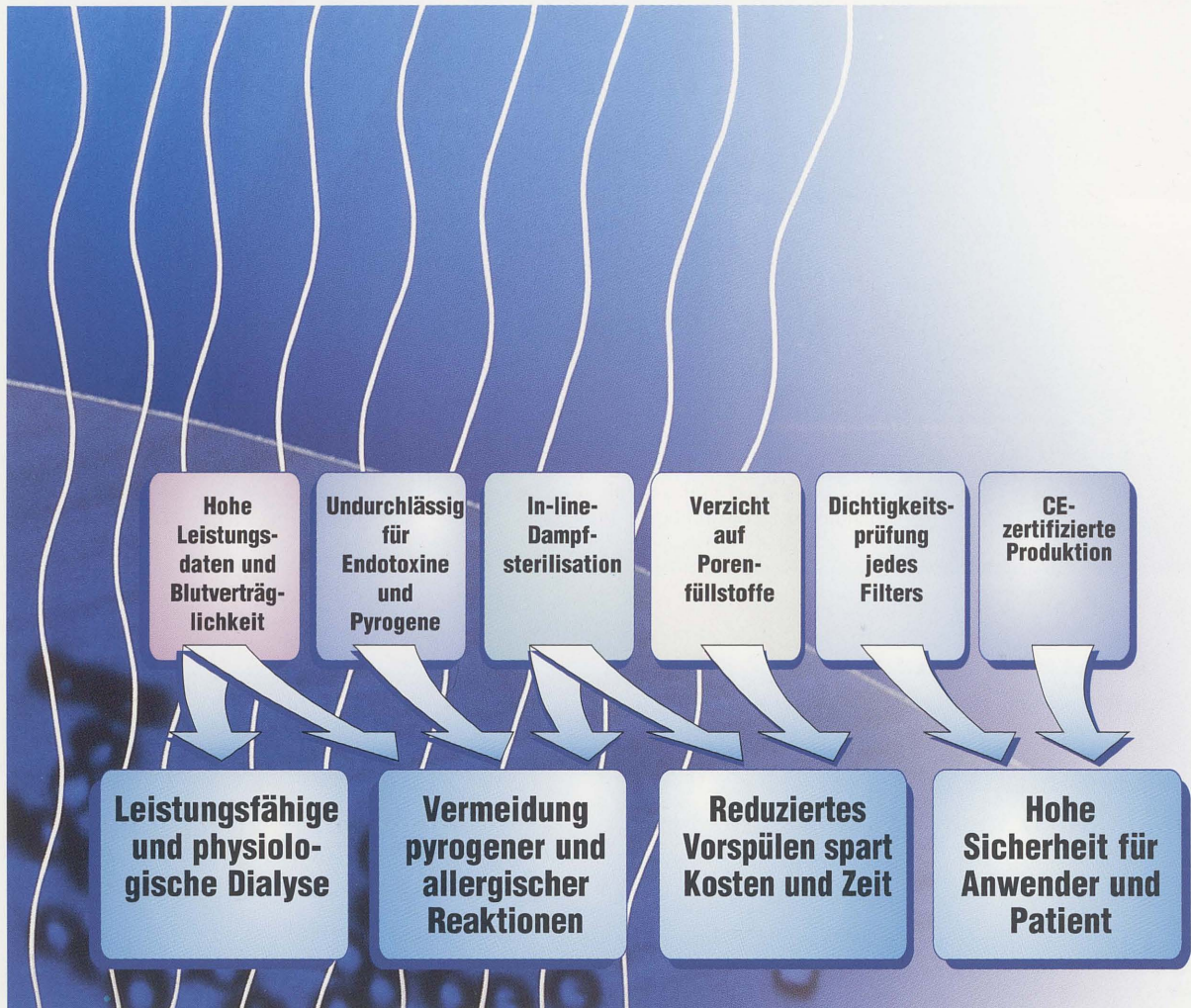
**Mineralogie: 700 km auf dem Weg zum Mittelpunkt der Erde** ▶ **Wider eine Welt ohne Worte: Auch bei angeborener Gehörlosigkeit sind Nervenverbindungen im Hörsystem arbeitsfähig** ▶ **Extrazelluläre Nucleotide, eine neue Gruppe multifunktionaler Signalstoffe** ▶ **Das photoneuroendokrine System und sein Hormon Melatonin** ▶ **Afrikanische Sprachwissenschaften: Von Schnalzen und anderen Zungenschlägen** ▶ **Spurensuche und die späten Folgen eines Zeckenstichs**

Stadt- u. Univ.-Bibl.  
Frankfurt/Main

2

1997

## Know-how für Sicherheit und Qualität.



Die Fresenius Polysulfon®-Membran steht seit ihrer Einführung 1982 für eine patientengerechte Dialyse höchster Qualität.

Materialeigenschaften und Produktionsprozeß wurden und werden kontinuierlich verbessert. Auch heute überzeugt die Fresenius Polysulfon®-Membran durch die Summe ihrer Vorzüge.

Eine breite Produktpalette ermöglicht den universellen Einsatz der Fresenius Polysulfon®-Membran:

- Low-Flux- und High-Flux-Dialysatoren (0,4 – 2,4 m<sup>2</sup>)
- Hämofilter für HF, HDF, CAVH/D, CVWH/D
- DIASAFE®-Dialysierflüssigkeitsfilter
- On-line-HDF-System



Fresenius Medical Care

Mineralogie



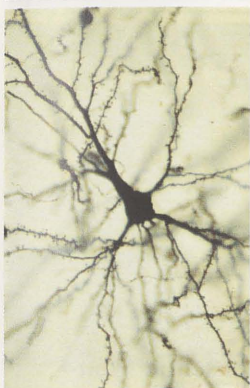
700 km auf dem Weg zum Mittelpunkt der Erde

4

Sonden erforschen das Weltall, doch in das Innere unseres Planeten können wir nur schwerlich vordringen: Das tiefste Loch der Erde kratzt mit 12 km nur an der Oberfläche, bis zum Mittelpunkt sind es über 6.300 km. Mit der experimentellen Hochdruckforschung, wie sie an der Universität Frankfurt von *Gerhard Brey* und seiner Arbeitsgruppe betrieben wird, lassen sich Verhältnisse simulieren, wie sie in Tiefen von mehr als 400 km herrschen. Die den Erdmantel aufbauenden Minerale sind Mischkristalle, die

ihre chemische Zusammensetzung mit Druck und Temperatur ändern und sich so den im Erdinneren herrschenden physikalischen Bedingungen anpassen können. Als wichtige Zeugen des Geschehens im Erdinneren gelten die Diamanten: Wenn bei einem Vulkanausbruch heiße Bereiche des Erdmantels aus Tiefen zwischen 300 und 700 km nach oben gepreßt werden, dann werden auch Diamanten mitgerissen, die aufschlußreiche Minerale in sich eingeschlossen haben.

Neuronale Organisationsprozesse



Wider eine Welt ohne Worte:

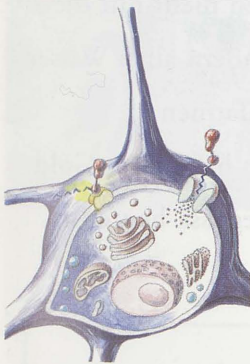
16

Auch bei Gehörlosigkeit arbeiten Nervenverbindungen im Hörsystem

Ohne das Hören sind soziale Kontakte, aber auch die Wissensaufnahme erheblich erschwert. Inzwischen gibt es auch für Kinder mit angeborener Gehörlosigkeit Chancen, an der akustischen Welt teilzuhaben: Das sogenannte Cochlea-Implantat imitiert in gewissem Umfang die Funktion des ausgefallenen Innenohrs und reizt die Fasern des Hörnervs elektrisch. Wird ein solches Implantat erst bei Erwachsenen eingesetzt, bleiben die erhofften Resultate aus. Der Frankfurter Physiologe *Rainer Klinke* und seine Arbeitsgruppe versuchen nun zu klären, bis zu welcher kritischen Periode in der kindlichen Entwick-

lung die Verarbeitung von Schallsignalen noch angeregt werden kann. Von mehr grundsätzlicher Bedeutung für die Hirnforschung ist das Interesse der Forscher an den Reifungsschritten, die im zentralen Hörsystem unterbleiben, wenn das Innenohr ausgefallen ist. Einige eindrucksvolle Ergebnisse von Experimenten mit gehörlosen Katzen stellen *Klinke* und seine Mitarbeiter vor; dieser Beitrag ist einer von dreien, die dem Sonderforschungsbereich „Molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Organisationsprozesse“ gewidmet sind; *Klinke* ist Sprecher dieses Sonderforschungsbereichs.

Neuronale Organisationsprozesse



Extrazelluläre Nucleotide,

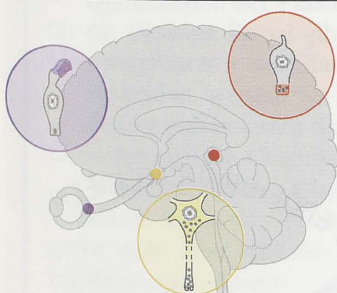
28

eine neue Gruppe multifunktionaler Signalstoffe

Das Nucleotid ATP (Adenosintriphosphat) ist in seiner wichtigen Funktion als Energiespeicher in der Zelle schon lange bestens bekannt. Daß ATP aber auch eine entscheidende Rolle als Signalsubstanz im Dialog zwischen den Zellen darstellt, findet in der Wissenschaft erst seit einigen Jahren Anerkennung. Der Frankfurter Biologe *Herbert Zimmermann* gehörte zu den frühen Verfechtern dieser These und hat inzwischen auch mit seiner Arbeitsgruppe Neuroche-

mie in zahlreichen Experimenten eindrucksvolle Beweise geliefert. ATP und andere Nucleotide nehmen gegenüber bisher bekannten Signalstoffen, wie Hormonen, eine Sonderstellung ein: Sie werden in allen Zellen eines jenen Gewebes kontinuierlich hergestellt. Eine Vielzahl von unterschiedlichen Rezeptoren variiert dann aber die zellspezifische Wirkungsweise, wobei sich die Frankfurter besonders für Nucleotide als Signalstoffe im Nervensystem interessieren.

Neuronale Organisationsprozesse



Das photoneuroendokrine System und sein Hormon Melatonin

36

Lebewesen werden grundlegend vom periodisch wiederkehrenden Tag-und-Nacht-Rhythmus und vom Wechsel der Jahreszeiten beeinflusst. Den sich täglich ändernden Beleuchtungsverhältnissen begegnen sie durch antizipatorische und reaktive Anpassungen. Die Antizipation setzt eine gewisse Form von Gedächtnis voraus, mit dessen Hilfe Körperfunktionen an die zeitliche Ordnung der Umgebung angepaßt werden. Beim Menschen und allen anderen Wirbeltieren werden diese Auf-

gaben durch einen Schaltkreis des Gehirns erfüllt, der als photoneuroendokrines System bezeichnet wird. Ein Schlüsselhormon dieses Systems ist das Melatonin, das während der Nacht synthetisiert und in die Blutbahn abgegeben wird. Der Anatom und Neurobiologe *Horst-Werner Korf* und sein Team erforschen, wie die Produktion dieses Zeithormons gesteuert wird. Dabei geht es besonders um die An- und Abschaltmechanismen der enzymatischen Prozesse, die zur Melatoninbildung führen.

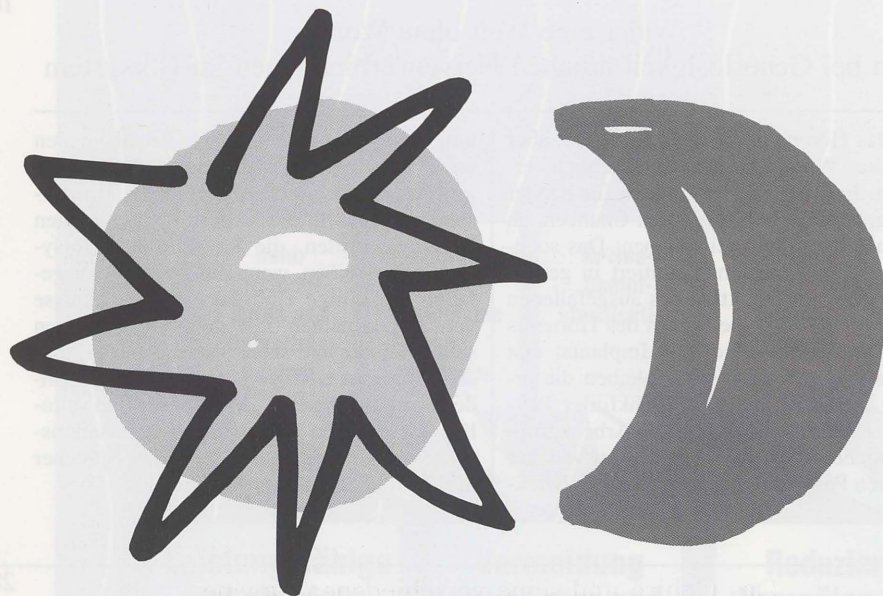


Degussa zum Thema Fortschritt

FRESENIUS POLYSULFON®

sigolsterni

# Unsere Erde braucht Ideen.



Seit langem erhofft sich der Mensch von Naturwissenschaft und Technik den Himmel auf Erden. Der Erde ist das nicht immer gut bekommen. Deshalb darf Fortschritt in einem Bereich nicht mit Rückschritt in anderen Bereichen bezahlt werden.

Diese Nachdenklichkeit ist bei Degussa nicht neu. Bei uns arbeiten Forscher aus so unterschiedlichen Gebieten wie Chemie, Gesundheit und Ernährung

sowie Edelmetall eng zusammen. Das macht es ihnen leichter, die Dinge von verschiedenen Seiten zu sehen und dabei Chancen und Risiken gegeneinander abzuwägen.

Nur wirklich gute Ideen sind gut genug für morgen. Daran arbeiten wir – in der Krebsforschung sind uns entscheidende Entwicklungen gelungen, die die Krankheit gezielt, aber den Menschen behutsam behandeln.

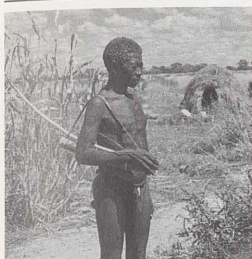
Als einer der größten Hersteller von Aminosäuren helfen wir mit, die ständig wachsende Weltbevölkerung besser mit Eiweiß zu versorgen. Und die Lösungen, die wir für den Umweltschutz anbieten, lassen nicht nur die Menschen, sondern auch Wasser und Boden aufatmen.

Begonnen hat es mit Gold und Silber. Degussa heute ist vieles mehr.

UNSERE ERDE BRAUCHT IDEEN

**Degussa** 

Afrikanische Sprachwissenschaften



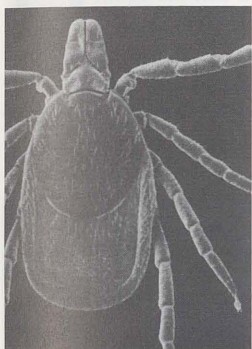
Von Schnalzen und anderen Zungenschlägen

48

Von den etwa 6.000 lebenden Sprachen der Welt wird gegenwärtig rund ein Drittel allein auf dem afrikanischen Kontinent gesprochen. Inzwischen geben viele, vor allem kleinere Sprachgemeinschaften ihre eigene Sprache zugunsten dominanter Nachbarsprachen auf. Besonders bedroht sind die Sprachen und Dialekte der „Buschleute“ und „Hottentotten“ im südlichen Afrika. Das wohl auffälligste Merkmal dieser Khoisan-Sprachen, die die Frankfurter Afrikanisten *Klaus Keuthmann* und *Rainer Voßen* analysieren, sind

zahlreiche Schnalzlaute oder „Klicks“, die am Anfang von Wörtern oder Wortelelementen auftreten. Diese Zungenakrobatik versetzte schon die ersten Reisenden am Kap der Guten Hoffnung im 16. Jahrhundert in ungläubiges Staunen. Übrigens gehören die Zungenschläge vermutlich zum ältesten Lautbestand menschlicher Sprache. So kommt der Erforschung dieser Sprachen, die einem Wettlauf mit der Zeit gleicht, eine Bedeutung zu, die weit über die Grenzen afrikanischer Sprachwissenschaften hinausweist.

Lyme-Borreliose nach Zeckenstich



Spurensuche und die späten Folgen eines Zeckenstichs

60

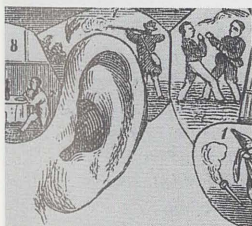
Viele Zecken haben es in sich: Sie übertragen bei ihrem Stich das Bakterium *Borrelia burgdorferi*, den erst 1982 entdeckten Erreger der Lyme-Borreliose. Zwar sind etwa 20 Prozent der Zecken in Deutschland inzwischen mit dem Bakterium infiziert; das Eindringen der Bakterien führt aber längst nicht in allen Fällen zu einer Erkrankung des Menschen. Das vieldeutige klinische Bild der Lyme-Borreliose erschwert oft die klare Diagnose. Die derzeit verfügbaren serologischen Tests zum Antikörpernachweis bieten häufig nicht das ge-

wünschte klärende Resultat. *Volker Brade* vom Institut für Medizinische Mikrobiologie erprobt mit seinem Team neue molekulargenetische Labormethoden wie die Polymerasekettenreaktion. Gleichzeitig prüft Brade einen Serumbakterizidietest, der zur Kontrolle nach einer Antibiotika-Therapie gegen Lyme-Borreliose eingesetzt werden soll. Außerdem beschäftigt ihn die Frage, welche Abwehrmechanismen des Menschen für die überwiegend erfolgreiche Bekämpfung der Borrelien verantwortlich sind.

Impressum / Bildnachweis

71

Rückkopplung



Das Gehirn und seine verschiedenen Organe

72

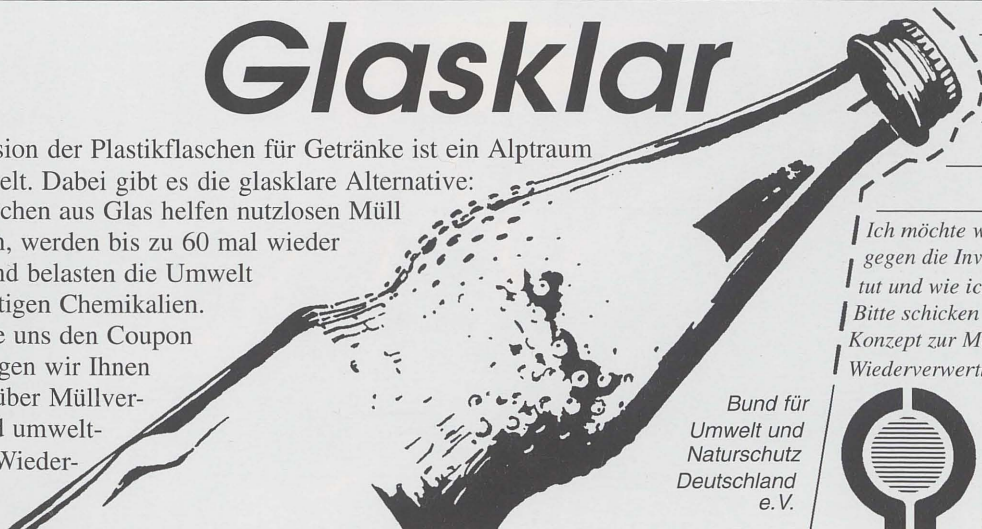
Im 18. und 19. Jahrhundert wurde die Schädellehre unter Wissenschaftlern heftig diskutiert. Danach bestand das Gehirn aus verschiedenen Organen. Das „phrenologische Lehrbild“ von 1864, das auf die Lehre des Arztes *Franz Gall*

(1758-1828) zurückgeht, war wohl aus heutiger Sicht ein rührend naiv anmutender Versuch, die funktionale Architektur des Gehirns darzustellen: Jedem seiner Tätigkeiten ist ein eigenes Kästchen zugeordnet.

# Glasklar

Die Invasion der Plastikflaschen für Getränke ist ein Alptraum für die Umwelt. Dabei gibt es die glasklare Alternative: Mehrwegflaschen aus Glas helfen nutzlosen Müll zu vermeiden, werden bis zu 60 mal wieder verwendet und belasten die Umwelt nicht mit giftigen Chemikalien.

Wenn Sie uns den Coupon schicken, sagen wir Ihnen gerne mehr über Müllvermeidung und umweltfreundliche Wiederverwertung.



Absender \_\_\_\_\_

Ich möchte wissen, was der BUND gegen die Invasion der Plastikflaschen tut und wie ich dabei helfen kann. Bitte schicken Sie mir Ihr glasklares Konzept zur Müllvermeidung und Wiederverwertung.

Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e.V.

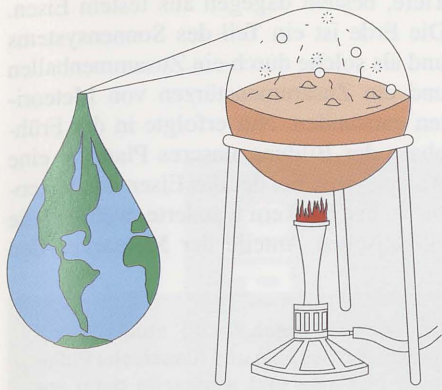


**BUND**  
Im Rheingarten 7  
53225 Bonn  
**BUND**

# 700 km auf dem Weg zum Mittelpunkt der Erde

von Gerhard Brey und Thomas Stachel





Die kontinentale Kruste ist uns direkt zugänglich. Sie zeigt eine bunte Vielfalt von Gesteinen unterschiedlichen Alters, die durch die verschiedenen Prozesse gebildet wurden. Die ozeanische Kruste ist einheitlicher und besteht hauptsächlich aus relativ jungen Basalten. Die Basalte quellen an den mittelozeanischen Rücken auf und werden an Kontinentalrändern wieder versenkt (subduziert). Dieser Transport von heißem Material aus großen Tiefen nach oben und kaltem Material bis in Tiefen von mindestens 700 km ist

der Ausdruck von Konvektionsbewegungen im Erdinneren. Die ozeanische und die kontinentale Kruste bilden die 5 bis 50 km dicke Haut der Erde. Diese Haut wird an verschiedenen Stellen von Vulkanen durchschlagen, deren Ursprung in einer teilweise geschmolzenen Schicht des Erdmantels (Asthenosphäre) liegt. Im Gegensatz zum ansonsten festen Erdmantel treten in der Asthenosphäre geringe Mengen basaltischer Schmelzen zwischen den Kristallen auf. Beim schnellen Aufstieg dieser Magmen werden Teile des umge-

Der Menschheit ist es heute leicht möglich, mit Sonden riesige Entfernungen im Weltraum zurückzulegen und so direkte Informationen aus den entferntesten Winkeln des Sonnensystems zu erhalten. Dagegen bestehen schier unüberwindliche technische Hindernisse, wenn der Mensch ähnliche direkte Informationen aus dem Inneren des Planeten, auf dem er lebt, erhalten will. Nur 12 km reicht das tiefste Loch der Erde – die Tiefbohrung auf der Kola-Halbinsel nördlich von St. Petersburg – und 9 km hat man in der kontinentalen Tiefbohrung in der Oberpfalz erreicht, Nadelstiche, wenn man berücksichtigt, daß es 6.378 km bis zum Mittelpunkt der Erde sind.

Den schalenförmigen Aufbau der Erde haben Erdwissenschaftler (speziell die Geophysiker) aus der Verteilung der Geschwindigkeiten von Erdbebenwellen bestimmt. Die Geowissenschaftler unterscheiden die bis zu 50 km dicke Erdkruste, den Erdmantel, der bis 2.900 km reicht, und den Erdkern. Die Grenzen sind durch deutliche Geschwindigkeitsänderungen der Erdbebenwellen gekennzeichnet, deren Ausmaß jeweils nur durch eine ebenso deutliche Änderung der chemischen Zusammensetzung oder durch Phasenübergänge (fest-fest, fest-flüssig) erklärt werden kann (Abb. 1).

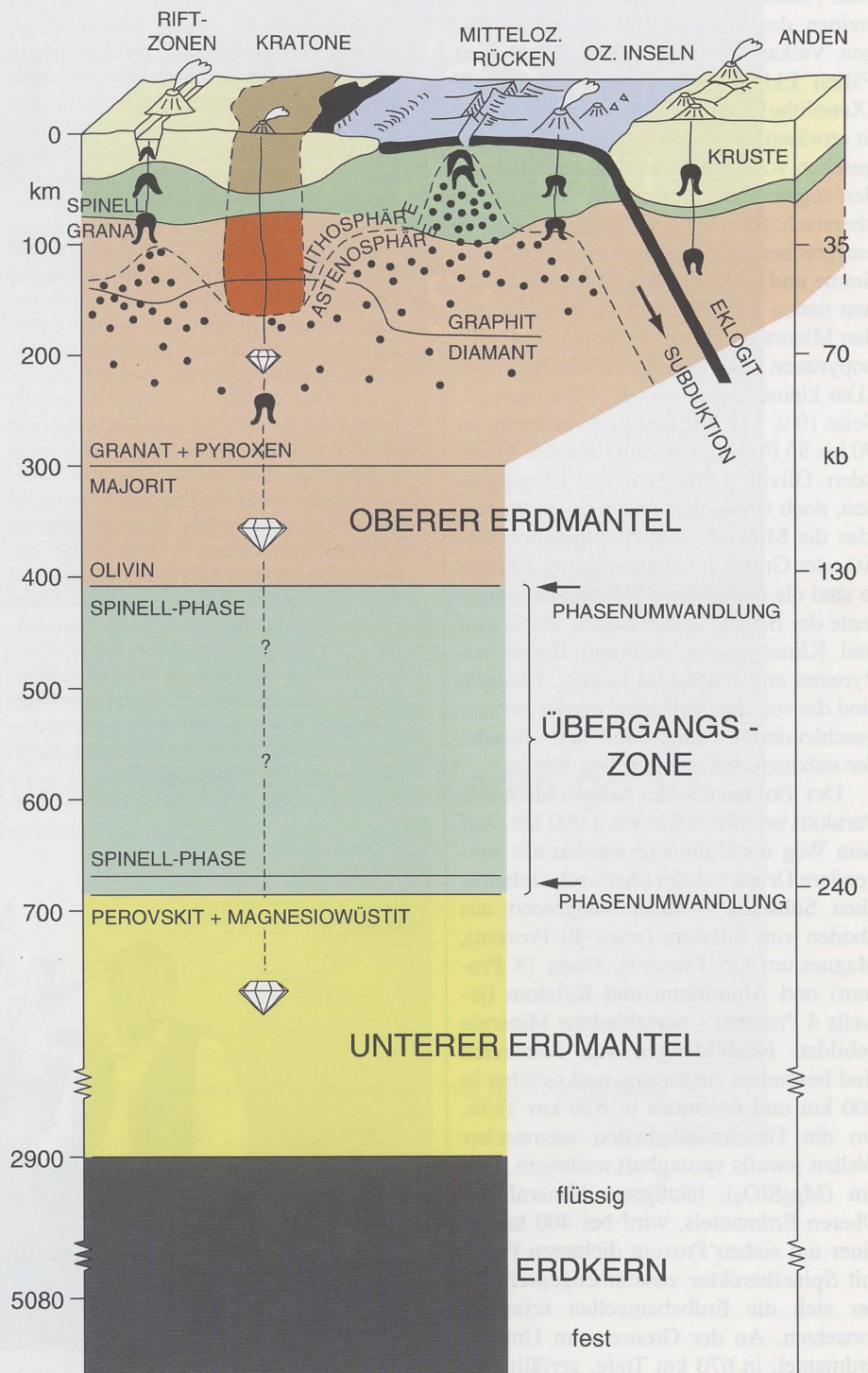


Abb. 1: Tiefgliederung des Erdkörpers mit wichtigen Phasenübergängen. Die oberste feste Schicht der Erde (Lithosphäre) besteht aus kontinentaler oder ozeanischer Kruste und einer fest mit ihr verbundenen obersten Lage des Erdmantels. An besonders alten und dicken Stellen – unter den Kratonen – oder wo es durch Konvektionsbewegungen zu Lithosphärenverschluckung (Subduktion) kommt, durchschreitet die Lithosphäre den wichtigen Phasenübergang von Spinell- zu Granatperidotit. Durch dynamische Prozesse – beispielsweise durch Druckentlastung bei Aufwärtsbewegungen – kommt es lokal zur Bildung von Schmelzen, die dann als Diapire oder in Gängen aufzusteigen beginnen und zu Vulkanismus an der Erdoberfläche führen. Dabei können Bruchstücke von Gestein (Xenolithe) oder Kristallen (beispielsweise Diamanten) aus dem Erdmantel an die Oberfläche transportiert werden.

benden festen Erdmantel- und Erdkrustenmaterials sowie einzelne Kristalle wie Diamanten nach oben gerissen – ein reicher Fundus für den Erdwissenschaftler. So sind Vulkane verkehrt angesetzte Bohrlöcher, die allerdings bis in Tiefen von 200 km und mehr reichen und damit weit tiefer als jede von Menschenhand angesetzte Bohrung.

Besonders ergiebige „Bohrgut“ findet man in den Vulkanschloten (Abb. 2, Seite 8) der kontinentalen Riftzonen wie dem Rheingraben, auf ozeanischen Inseln wie Hawaii oder Lanzarote und in Kimberlitschloten innerhalb alter kontinentaler Schilde wie in Südafrika und in Sibirien. Außer den bekannten krustalen Gesteinen des direkten Untergrundes bringen Vulkane Peridotite und in seltenen Fällen Eklogite als Gesteinseinschlüsse (Xenolithe) an die Erdoberfläche. Peridotit repräsentiert den Erdmantel und ist, abgesehen vom Fehlen metallischen Eisens, den sogenannten „primitiven“ Meteoriten chemisch sehr ähnlich. Diese Meteorite entsprechen der Zusammensetzung der Sonne und des Sonnensystems und bestehen neben metallischem Eisen meist aus den Mineralen Olivin, Orthopyroxen, Klinopyroxen und Plagioklas (Feldspat) [vgl. „Das kleine Einmaleins der Mineralogie“, Seite 10 u. 11]. Die Peridotite bestehen zu 90 bis 95 Prozent ebenfalls aus den Mineralen Olivin, Orthopyroxen, Klinopyroxen, doch findet man anstelle von Plagioklas die Minerale Spinell (Spinellperidotit) oder Granat (Granatperidotit). Eklogite sind die chemischen Hochdruckäquivalente der Basalte und bestehen aus Granat und Klinopyroxen, während Basalt aus Pyroxen und Plagioklas besteht. Eklogite sind die von den Vulkanen wieder herausgeschleuderten umgewandelten Basalte der subduzierten ozeanischen Kruste.

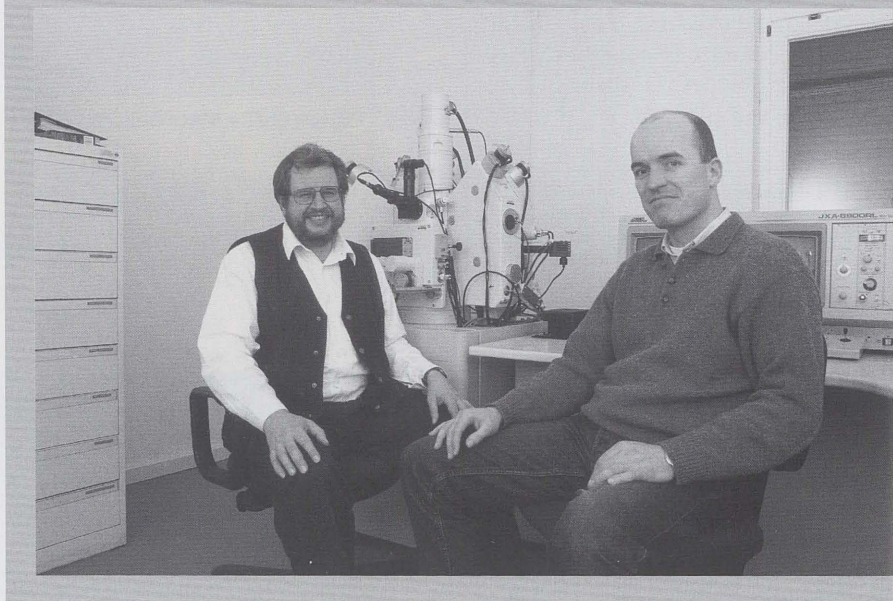
Der Erdmantel, der vornehmlich aus Peridotit besteht, reicht bis 2.900 km. Auf dem Weg ins Erdinnere werden mit steigendem Druck aus der chemisch einheitlichen Substanz – zusammengesetzt aus Oxiden von Silizium (etwa 40 Prozent), Magnesium (35 Prozent), Eisen (8 Prozent) und Aluminium und Kalzium (jeweils 4 Prozent) – verschiedene Minerale gebildet. Neubildungen von Mineralen sind besonders ausgeprägt und sichtbar in 400 km und nochmals in 670 km Tiefe, wo die Geschwindigkeiten seismischer Wellen jeweils sprunghaft ansteigen. Olivin ( $Mg_2SiO_4$ ), häufigstes Mineral des Oberen Erdmantels, wird bei 400 km zu einer um sieben Prozent dichteren Phase mit Spinellstruktur zusammengepreßt, in der sich die Erdbebenwellen schneller fortsetzen. An der Grenze zum Unteren Erdmantel, in 670 km Tiefe, zerfällt die-

ser „Olivin“-Spinell zu zwei noch dichteren Mineralen, Periklas ( $MgO$ ) und Magnesiumperovskit ( $MgSiO_3$ ). Nach diesem zweiten Sprung nehmen die Wellengeschwindigkeiten mit steigendem Druck kontinuierlich zu, bis sie bei 2.900 km um die Hälfte geringer werden. Der äußere Erdkern aus geschmolzenem Eisen ist erreicht. Der innere Erdkern, in 5.080 km

Tiefe, besteht dagegen aus festem Eisen. Die Erde ist ein Teil des Sonnensystems und als solche durch ein Zusammenballen und ein Zusammenstürzen von Meteoriten entstanden. Nur erfolgte in der Frühphase der Bildung unseres Planeten eine Aufspaltung, bei der das Eisen der Meteorite in den Erdkern wanderte, während die silikatischen Anteile der Meteoriten den

Professor Dr. Gerhard Brey (49, links im Bild) wurde im Januar 1995 auf die Professur für Mineralogie an der Goethe-Universität berufen und baute hier in den vergangenen zwei Jahren ein hochmodern ausgestattetes Hochdruck- und Hochtemperaturlabor auf, das für die Erforschung der Vorgänge im Erdinneren von großer Bedeutung ist. Laboratorien mit ähnlicher Zielsetzung gibt es an einer Reihe von deutschen Universitäten, doch wird das Labor in Frankfurt in seiner umfangreichen Ausstattung nur noch von dem am Bayerischen Geoinstitut in Bayreuth übertroffen. Brey studierte von 1968 bis 1973 in Erlangen und Bochum Geologie und Mineralogie, arbeitete nach seinem Diplom in Canberra, Australien, an der Research School of Earth Sciences, wo er über das Thema „ $CO_2$  in highly undersaturated basaltic magmas“ ( $CO_2$  in stark unterstättigten basaltischen Magmen) promovierte. Nach einer kurzen Zeit als wissenschaftlicher Assistent am Mineralogischen Institut der Universität Hannover wechselte Brey an das Max-Planck-Institut für Chemie in Mainz. Im Team von Professor Dr. Heinrich Wänke baute er das Hochdrucklabor auf und übernahm die wissenschaftliche Leitung dieses Labors. Im Februar 1990 legte er seine Habilitationsschrift an der Technischen Hochschule Darmstadt vor mit dem Thema „Geothermobarometrie für Lherzolithe“. Gerhard Brey erhielt den Victor Moritz Goldschmidt Preis von der Deutschen Mineralogischen Gesellschaft. Er ist gewählter Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Associate Editor des „European Journal of Mineralogy“.

Dr. Thomas Stachel (36) studierte zunächst Philosophie und Klassische Philologie in Mainz und wechselte dann zur Geologie. Gefördert von der Studienstiftung des Deutschen Volkes absolvierte er seine Diplomprüfung 1987 mit ausgezeichnetem Erfolg. Seine Doktorarbeit über „Die Vulkanologie und Petrologie der Lamproitschlote im Ellendale-Vulkanfeld, West-Australien“, die er 1991 abschloß, führte ihn längere Zeit nach Australien. Dort arbeitete Stachel unter anderem sechs Monate in den Kimberleys, im Norden von West-Australien, in enger Zusammenarbeit mit der australischen Firma CRA-Exploration; dort betreibt diese Firma die größte Diamantenmine der Welt. Die Kimberleys sind das einzige Gebiet in Australien mit ökonomischen Diamantvorkommen. Von 1990 bis 1994 arbeitete Stachel als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Geologie der Universität Würzburg in zwei Forschungsprojekten der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit: Petrologie und Vulkanologie von Lamproitschloten in West-Australien; Entwicklung des Gross Brukkaros Calderakomplexes in Namibia. Von 1994 bis 1996 war Stachel mit einem Marie-Curie-Forschungsstipendium der Europäischen Union am Geologischen Institut der Universität Glasgow; dort beschäftigte er sich besonders mit Diamanten und ihren syngenetischen Mineraleinschlüssen. 1996 wechselte Stachel als Hochschulassistent ans Institut für Mineralogie der Goethe-Universität.





**DeutschlandRadio**

Die zwei Programme. Bundesweit. Werbefrei.

**Ich höre was,  
was du  
nicht siehst.**

**In Frankfurt/Main:**

**Deutschlandfunk. UKW 97,6**

Das Informationsprogramm.

**DeutschlandRadio Berlin. Kabel 90,10**

Information. Kultur. Musik.

Weitere Frequenzen und Infos: 01 80-230 42 72

ARD/ZDF-Videotext: Tafeln 630-637; Internet: <http://www.d-radio.de>

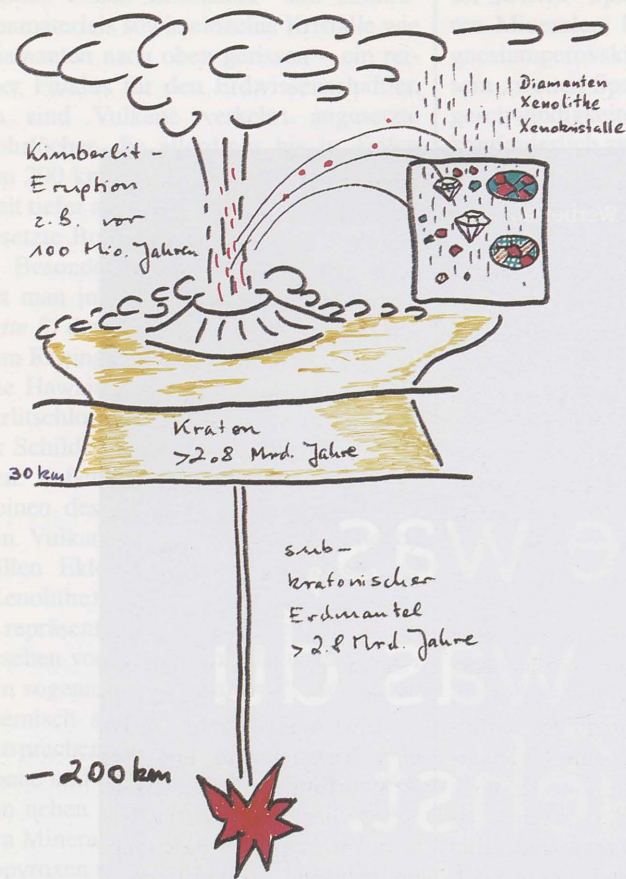


Abb. 2a: Vulkane fördern flüssiges und festes Material an die Oberfläche. Kimberlitschlote sind besonders effektiv und bringen altes Erdmantelmaterial aus Tiefen von über 200 km. Die in Kimberliten eingeschlossenen Diamanten können sogar aus über 700 km Tiefe stammen.

Erdmantel mit der dünnen Erdkruste aufbauen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Erde und Meteoriten ist der vorherrschende Druck im Inneren. Meteorite stammen von Mutterkörpern mit etwa 10 bis 500 km Durchmesser, in denen nur geringe Drucke herrschten. In der Erde nimmt der Druck alle 3 km um etwa 1 kbar (1.000 atm) zu, d.h. an der Grenze Erdkern-Erdmantel herrscht ein Druck von ungefähr 1.000 kbar. Mit diversen Hochdruckapparaturen, in denen auch die benötigten hohen Temperaturen erzeugt werden können, kann die geschilderte Abfolge der Mineralreaktionen in Peridotit bei zunehmenden Drücken nachvollzogen werden. Daß es sich dabei um die „richtigen“ neuen Minerale handelt, wurde durch Messungen der Geschwindigkeiten von Ultraschallwellen in diesen Mineralen bestätigt. Sie entsprechen den Fortpflanzungsgeschwindigkeiten der Erdbebenwellen. Mit solchen Hochdruckexperimenten beschäftigt sich innerhalb der Geowissenschaften vor allem die Mineralogie und ganz besonders die Experimentelle Petrologie.

### Experimentelle Hochdruckforschung – ein Fenster ins tiefste Innere der Erde

Die den Erdmantel aufbauenden Minerale sind Mischkristalle, die ihre chemische Zusammensetzung mit Druck und Temperatur ändern und sich so den im Erdinneren herrschenden physikalischen Bedingungen anpassen können. Diese chemische Zusammensetzung wird beim schnellen Transport von Erdmantelbruchstücken (Xenolithen) durch Vulkane an die Erdoberfläche eingefroren. Die Minerale der Erdmantelgesteine sind die Datenträger, die man nur richtig lesen muß, um Rückschlüsse auf die im Erdmantel herrschenden Bedingungen zu ziehen oder abgelaufene, dynamische Prozesse zu rekonstruieren. Die Informationen stecken im strukturellen Aufbau der Minerale, ihrer chemischen Zusammensetzung sowie in ihrer Form und Größe. Minerale können also als Thermometer oder Barometer benutzt werden und enthalten Informationen über die Geschwindigkeit der Prozesse.

Unsere Arbeitsgruppe „Experimentelle Petrologie und Geochemie“ am Institut für Mineralogie beschäftigt sich mit der Eichung von Mineralen als Geothermometer und Geobarometer im Labor, d.h. wir simulieren die Drucke und Temperaturen, die zur Änderung der chemischen

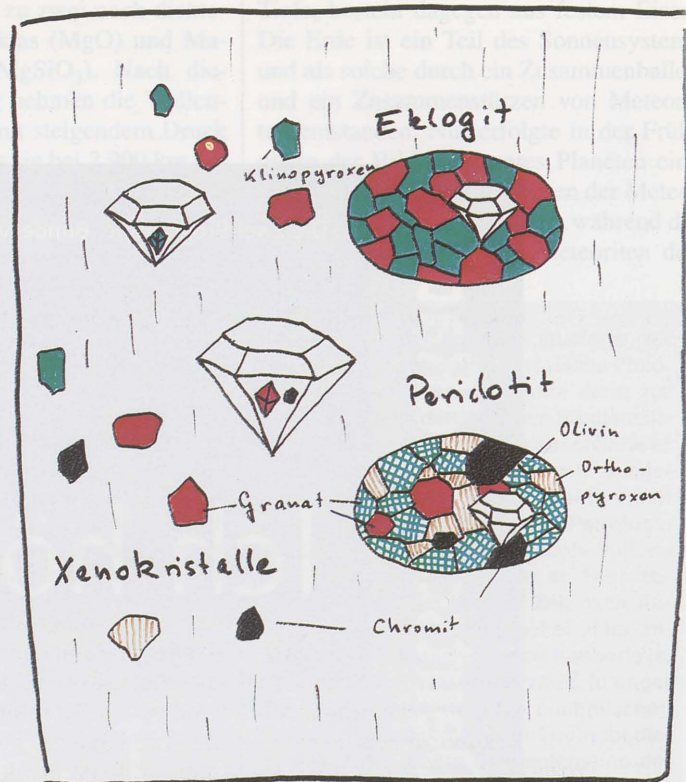


Abb. 2b: Der Erdmantel – ein unerschöpfliches Reservoir an Edelsteinen. Sie kommen als reicher Regen aus den Kimberlitschlotten.

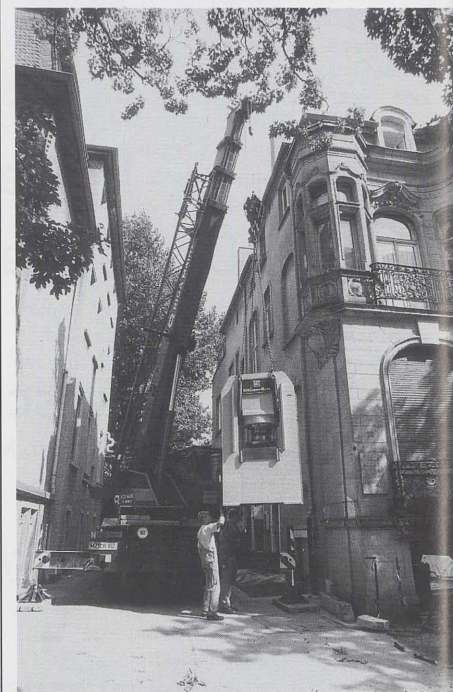


Abb. 3: Die Hochdruckpresse am Haken – Antransport im August 1995.

Zusammensetzung der Minerale führen. Diese Eichung wird auf die Zusammensetzung der Minerale in natürlichen Gesteinen angewendet, um so Druck und Temperatur der Kristallisation zu ermitteln und dynamische Prozesse im Erdinneren zu rekonstruieren.

Zu diesem Zweck wurde am Institut ein Hochdruck- und Hochtemperaturlabor (Abb. 3) neu eingerichtet, in dem Drucke bis 150 kbar (entspricht circa 450 km Tiefe) und Temperaturen bis 2000 °C erzeugt werden können. Um die Syntheseprodukte auszuwerten und zu analysieren und um den Vergleich mit natürlichen Gesteinen zu ermöglichen, wurden ein Forschungspolarisationsmikroskop und eine Elektronenstrahlmikrosonde neu beschafft. Weitere röntgenographische Geräte stehen bereits zur Verfügung.

Mit unseren Arbeiten konzentrieren wir uns besonders auf die Lösung von Fragen aus folgenden Problemkreisen:

- ▶ Eichung von Geothermometern und Geobarometern für Erdmantelgesteine und Mineraleinschlüsse in Diamanten
- ▶ Entstehungsbedingungen von Diamanten im Erdmantel
- ▶ Entstehung von vulkanischen Schmelzen im Erdmantel
- ▶ Anwendung auf natürliche Erdmantelproben zur Rekonstruktion dynamischer Prozesse

### Minerale als Thermometer und Barometer

Wie bereits angesprochen, kristallisieren aus einer chemisch einheitlichen Zusammensetzung je nach Druck und Temperatur unterschiedliche Minerale, die selbst wieder in ihrer chemischen Zusammensetzung variieren können. Allgemein gilt, daß die chemische Zusammensetzung der verschiedenen Mineralarten mit steigender Temperatur immer ähnlicher wird und daß Druck den umgekehrten Effekt hat. Dabei gibt es Elemente, deren Verhalten stark von der Temperatur bestimmt wird (Thermometer) und andere, die sehr stark druckabhängig sind (Barometer). Im Labor werden solche Austauschreaktionen der Elemente nachvollzogen, um mit dieser Eichung die Druck- und Temperaturbedingungen für natürliche Gesteine zu bestimmen. Damit können Rückschlüsse auf Temperatur- und Druckzonen in verschiedenen Bereichen der Erde gezogen werden.

Silikatische Minerale sind sehr träge reagierende Substanzen, die lange, geologische Zeiten benötigen, um ins Gleichgewicht zu gelangen. Im Labor stehen solche Zeiträume nicht zur Verfügung, dort muß innerhalb sehr viel kürzerer Zeit das gleiche Ergebnis erzielt werden. Um sich diesem Ziel anzunähern, können bestimmte Parameter modifiziert werden:

- ▶ die Art des Ausgangsmaterials und dessen Korngröße (je kleiner, desto reaktiver),
- ▶ die Wahl eines chemisch einfachen Modellsystems mit wenigen Kompo-

nenten, das in späteren Versuchen erweitert wird,

- ▶ die Durchführung der Versuche bei hohen, geologisch nicht relevanten Temperaturen. Die experimentellen Ergebnisse müssen dann zu niedrigen Temperaturen extrapoliert werden.

Dabei werden die Gesteine und die im Labor verwendeten Modellsubstanzen als Systeme im Sinne der Physikalischen Chemie und besonders der Thermodynamik aufgefaßt. Wir verfügen so über ein Werkzeug, mit dem beurteilt werden kann, ob chemische Reaktionen im Experiment oder in der Natur bis zum Gleichgewichtszustand gelaufen sind und mit dessen Hilfe Extrapolationen für Druck, Temperatur und Zusammensetzung sinnvoll durchgeführt werden können. Dieser Weg hin zur Quantifizierung von geologischen Prozessen durch physikalische Parameter wurde in den Geowissenschaften zu Beginn dieses Jahrhunderts besritten. Wegweisend in dieser Richtung war einer der Gründungsprofessoren der Goethe-Universität Frankfurt, Professor Dr. Hendrik Enno Boeke, der erste Direktor des Instituts für Mineralogie. Bekannt sind seine zwei in ihrem Ansatz auch heute noch hochaktuellen Lehrbücher.

Die im Experiment erzeugten Minerale können bei Normalbedingungen untersucht werden, da Silikate wegen ihrer Reaktionsfähigkeit auch nach Abschalten des Versuchs erhalten bleiben. Die Untersu-

chung geschieht mit optischen und röntgenographischen Methoden zur Bestimmung der Phasen und des Strukturzustandes. Die chemische Zusammensetzung der entstandenen Minerale, deren Korngrößen meist zwischen 10 und 30 Mikrometer ( $\mu\text{m}$ ) liegen, wird mit der Elektronenstrahlmikrosonde [vgl. Informationskasten zur Elektronenstrahlmikrosonde, Seite 14] bestimmt, die über eine hohe Ortsauflösung verfügt. Mit Hilfe der Thermodynamik wird die Druck- und Temperaturabhängigkeit der beobachteten Variationen der chemischen Zusammensetzung der Minerale beschrieben. Als Ergebnis entstehen die Thermometer oder Barometer für natürliche Gesteine. Für die Anwendung wird vorausgesetzt, daß sich die Minerale natürlicher Gesteine, wie die der Experimente, im chemischen Gleichgewicht befinden, was durch chemisch homogen zusammengesetzte Minerale angezeigt wird und mit Hilfe der Thermodynamik überprüft werden kann.

Eine beispielhafte Anwendung solcher Thermometer und Barometer auf Auswürflinge der diamantführenden Kimberlite des südafrikanischen Kratons wird im folgenden beschrieben. Die dort gefundenen Auswürflinge des Oberen Erdmantels (Granatperidotite) eröffnen uns die Möglichkeit, ein Profil der Erde bis in Tiefen von 200 km zu erhalten. Dies geschieht dadurch, daß man für jedes einzelne dieser Gesteinsbruchstücke die Kristallisationstemperatur mit Hilfe des Cal-

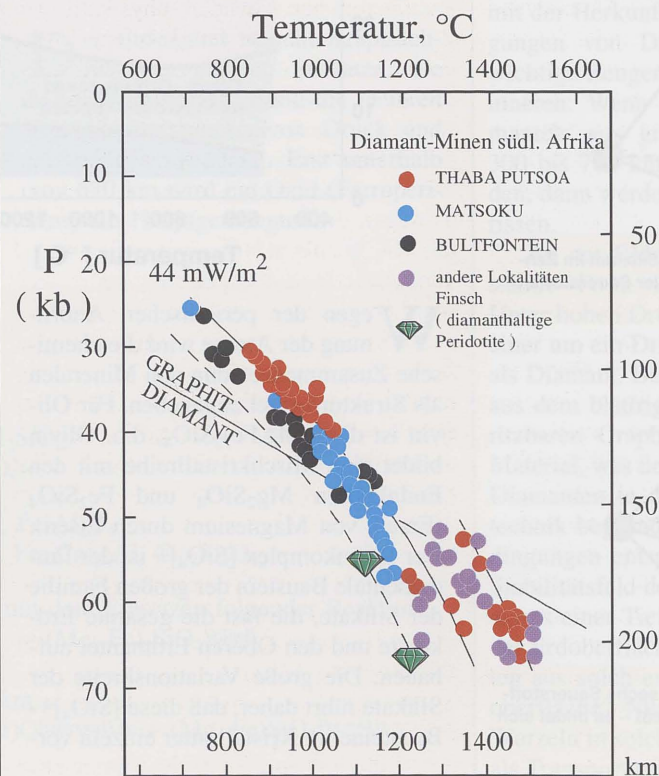
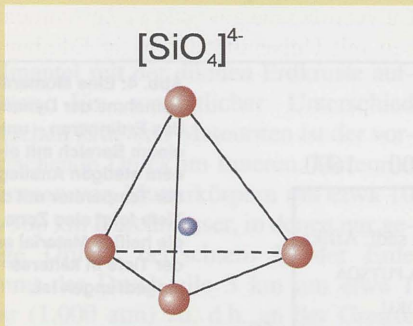


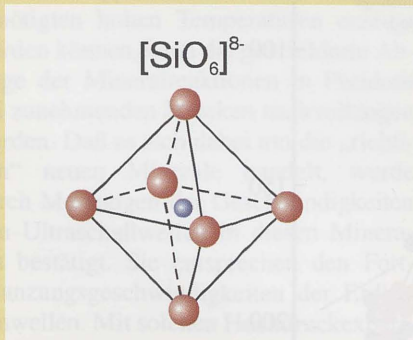
Abb. 4: Eine Momentaufnahme der Dynamik des Erdinneren – unter einem Bereich mit einem stetigen Anstieg der Temperatur mit der Tiefe folgt eine Zone, in die heißes Material aus der Tiefe in kälteres eingedrungen ist.

## Das kleine Einmaleins der Mineralogie und des Erdmantels

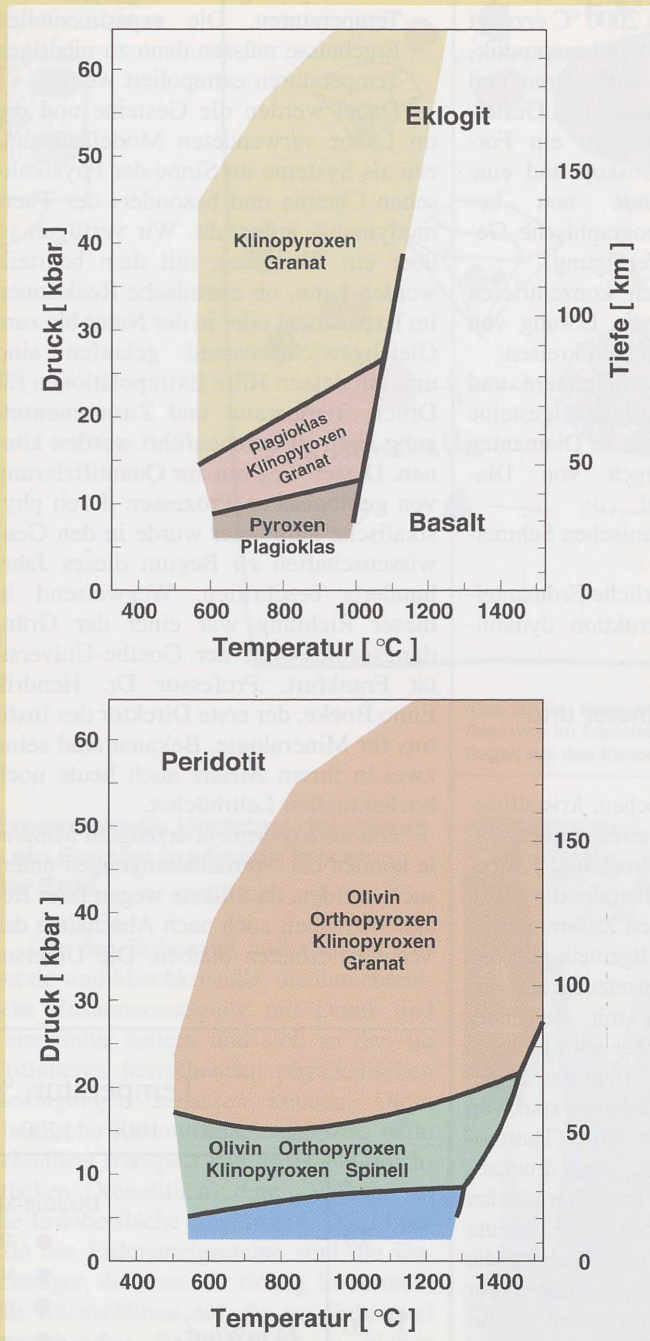
Die in der festen Erde vorkommenden chemischen Elemente liegen in etwa 4.500 heute bekannten Mineralen als Elemente oder Verbindungen vor. Diese Minerale sind die Produkte vieler Umschichtungsprozesse, die in unserer Erde seit ihrer Entstehung ablaufen. Fast alle Minerale bilden Kristalle, d.h. alle Atome oder Ionen sind gesetzmäßig und periodisch angeordnet. Die äußere Form der Kristalle spiegelt diese atomare Anordnung wider. Nach ihren Symmetrieeigenschaften werden die Kristalle in sieben Kristallsysteme und 32 Kristallklassen eingeteilt. Entsprechend ihren chemischen Bausteinen werden die Minerale in neun Gruppen eingeteilt (Elemente, Sulfide, Halogenide, Oxide, Karbonate, Sulfate, Phosphate, Silikate und organische Verbindungen). Die meisten Minerale sind Mischkristalle, in denen sich (wie in Metallegierungen) chemisch ähnliche Elemente gegenseitig auf den Gitterplätzen vertreten können. Als Beispiel sei das Mineral Olivin genannt, das als reine Substanz aus Magnesium, Silizium und Sauerstoff besteht und in dem das Magnesium durch das Eisen ersetzt werden kann – ein Olivinmischkristall.



Bei niedrigen Drucken sitzt Silizium im Zentrum eines Tetraeders aus vier Sauerstoffatomen.



Bei hohen Drucken werden sechs Sauerstoffatome um ein Silizium gepreßt – es bildet sich ein Oktaeder.

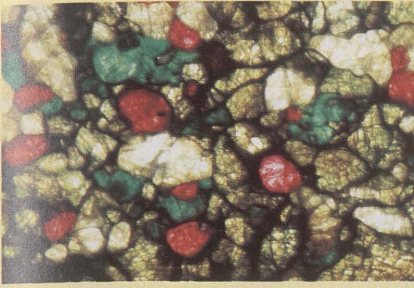


Aus Basalt wird in der Tiefe Eklogit.

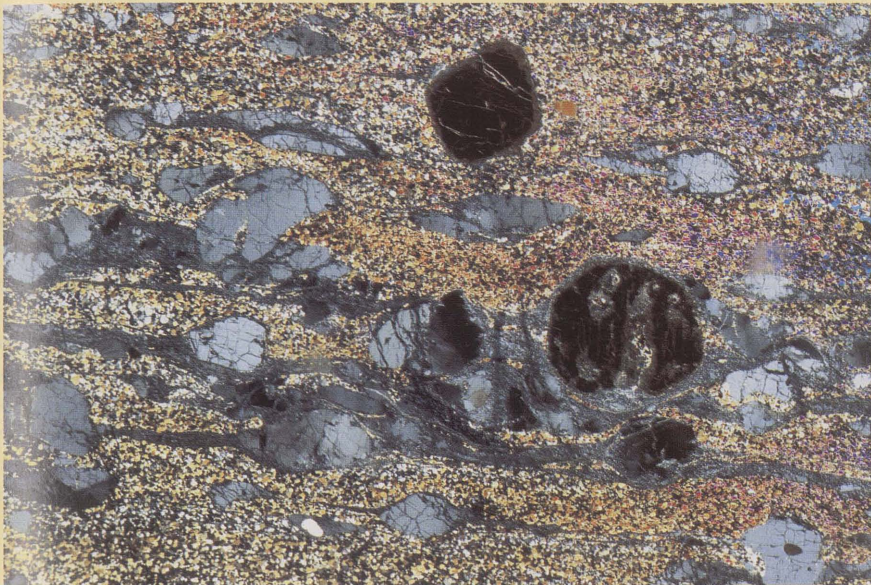
Peridotit ändert seinen Mineralbestand mit steigendem Druck.

Wegen der periodischen Anordnung der Atome wird die chemische Zusammensetzung von Mineralen als Strukturformel angegeben. Für Olivin ist dies  $(\text{Mg},\text{Fe})_2\text{SiO}_4$ , d.h. Olivin bildet eine Mischkristallreihe mit den Endgliedern  $\text{Mg}_2\text{SiO}_4$  und  $\text{Fe}_2\text{SiO}_4$  (Ersatz von Magnesium durch Eisen). Der Ionenkomplex  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  ist der fundamentale Baustein der großen Familie der Silikate, die fast die gesamte Erdkruste und den Oberen Erdmantel aufbauen. Die große Variationsbreite der Silikate rührt daher, daß diese  $[\text{SiO}_4]^{4-}$ -Bausteine im Kristallgitter einzeln vor-

kommen können, aber auch die Fähigkeit haben zu polymerisieren, d.h. Zweiergruppen, Ringe, Ketten, Doppelketten, Schichten und raumfüllende Gerüste zu bilden. Das Silizium sitzt dabei immer zentrisch in einem Tetraeder aus vier Sauerstoffatomen. Diese Koordination gilt für silikatische Minerale, die bis zu Drucken von etwa 100 kbar (entspricht 300 km Tiefe) stabil sind. Bei höheren Drucken werden die Sauerstoffatome soweit zusammengedrückt, daß sechs Stück davon um ein Siliziumatom passen und so ein Oktaeder bilden  $[\text{SiO}_6]^{8-}$ . Hier entstehen



Unter statischen Bedingungen ist Peridotit ein grobkörniges und gleichkörniges Gestein. Im abgebildeten Dünnschliff sieht man Granat (weinrot), Klinopyroxen (smaragdgrün), Orthopyroxen (braun) und Olivin (bläßgrün). Die Granate sind bis 0,5 cm groß.



Durch Bewegungsvorgänge im Erdmantel wandelt sich ehemals grobkörniger Peridotit durch dynamische Rekristallisation in extrem feinkörniges Gestein um, in dem Überbleibsel besonders widerstandsfähiger Kristalle (hier bis 0,5 cm große Granate) schwimmen. Das Bild des Dünnschliffes wurde im Mikroskop mit gekreuzten Polarisatoren aufgenommen. Dadurch entstehen optische Effekte, die die großen Granate schwarz, Orthopyroxen grau und die feinkörnigen Olivine und Klinopyroxen bunt erscheinen lassen.

völlig neuartige Minerale. Bis vor kurzem waren nur einige wenige davon in der Natur bekannt, z.B. aus Meteoriten oder aus Meteoriteneinschlagkratern wie dem Nördlinger Ries. Jetzt werden sie immer häufiger als Einschlüsse in Diamanten gefunden.

Der Erdmantel besteht hauptsächlich aus solchen Silikaten, die Mischkristalle bilden und die in ihren Zusammensetzungen von Druck und Temperatur abhängen. Erst unterhalb von 670 km wird ein Oxid (Ferroperiklas) ein Hauptgemengteil.

Der Obere Erdmantel besteht aus:

Olivin  $(\text{Mg, Fe})_2\text{SiO}_4$   
 Orthopyroxen  $(\text{Mg, Fe})_2\text{Si}_2\text{O}_6 + \text{MgAl}_2\text{SiO}_6$   
 Klinopyroxen  $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6 + \text{NaAlSi}_2\text{O}_6$ ;

dazu kommt bei 30 km: Spinell  $(\text{Mg, Fe})\text{Al}_2\text{O}_4$   
 und bei 70 km: Granat  $(\text{Mg, Fe, Ca})_3(\text{Al, Cr})_2\text{Si}_3\text{O}_{12}$

bei 400 km beginnt die Übergangszone mit dem Einsetzen folgender Reaktion:  
 $(\text{Mg, Fe})_2\text{SiO}_4^{\text{Olivin}} \rightleftharpoons (\text{Mg, Fe})_2\text{SiO}_4^{\text{Spinell}}$

Der Untere Erdmantel beginnt bei 670 km:

$(\text{Mg, Fe})_2\text{SiO}_4^{\text{Spinell}} \rightleftharpoons (\text{Mg, Fe})\text{O}^{\text{Ferroperiklas}} + (\text{Mg, Fe})\text{SiO}_3^{\text{Perovskit}}$

ciumgehalts des Klinopyroxens bestimmt und den Druck mit dem Aluminiumgehalt des Orthopyroxens. Es ergibt sich eine Aneinanderreihung der berechneten Druck-Temperaturpunkte, die den Anstieg der Temperatur mit der Tiefe beschreibt. Verglichen mit den aktiven Bereichen der Erdkruste wie dem Rheingraben steigt die Temperatur unterhalb dieses seit mehr als 2,8 Milliarden Jahren konsolidierten Krustenblocks bis in eine Tiefe von etwa 200 km nur sehr langsam bis etwa 1.200 °C an (Abb. 4, Seite 9). Daraus schließt man, daß der Erdmantel seit dieser Zeit an die darüberliegende Erdkruste gekoppelt ist. Man sieht in Abbildung 4 jedoch auch, daß an der Wurzel des Kontinents genagt wird: Zwischen 150 und 200 km liegt ein Bereich, in dem Temperaturunterschiede bis zu 300 °C in gleicher Tiefe herrschen können. Dies ist ein sehr instabiler Zustand, da sich die Temperaturen ausgleichen sollten. Dieses Bild zeigt uns also die Momentaufnahme eines Zustandes, wie er zur Zeit der Eruption der Kimberlite vor etwa 100 Millionen Jahren vorlag. Entstanden ist dieser Bereich wahrscheinlich durch Einschuppen von festem, heißem Erdmantelmaterial aus größeren Tiefen oder durch Eindringen von Schmelzen.

### Diamanten – Zeugen tief aus dem Inneren der Erde

Gemeinsam mit Jeff Harris von der Universität Glasgow und in Zusammenarbeit mit Universitätslabors in Edinburgh, London und Paris beschäftigen wir uns mit der Herkunft und den Bildungsbedingungen von Diamant. Diamanten sind wichtige Zeugen des Geschehens im Erdinneren: Wenn heiße Bereiche des Erdmantels aus größeren Tiefen zwischen 300 bis 700 km nach oben gepreßt werden, dann werden auch Diamanten mitgerissen.

An der Erdoberfläche ist Graphit die stabile Form kristallinen Kohlenstoffs. Unter hohen Drucken liegt Kohlenstoff in einer um ein Drittel dichteren Form vor – als Diamant. Bei dieser Verdichtung wird aus dem blättrigen, mit dem Fingernagel ritzbaren Graphit das härteste bekannte Material, was den vielseitigen Einsatz von Diamanten in der Bohr- und Werkzeugtechnik begründet. Unter natürlichen Bedingungen entspricht der Übergang vom Stabilitätsfeld des Graphit in das des Diamants einer Tiefenlage von 150 km unter der Erdoberfläche. Wie kommen Diamanten aus solch extremer Tiefe an die Erdoberfläche? Nur Vulkanismus, der seine Wurzeln in solch großer Tiefe hat, kommt als Transportmedium in Frage. Vom äußere-

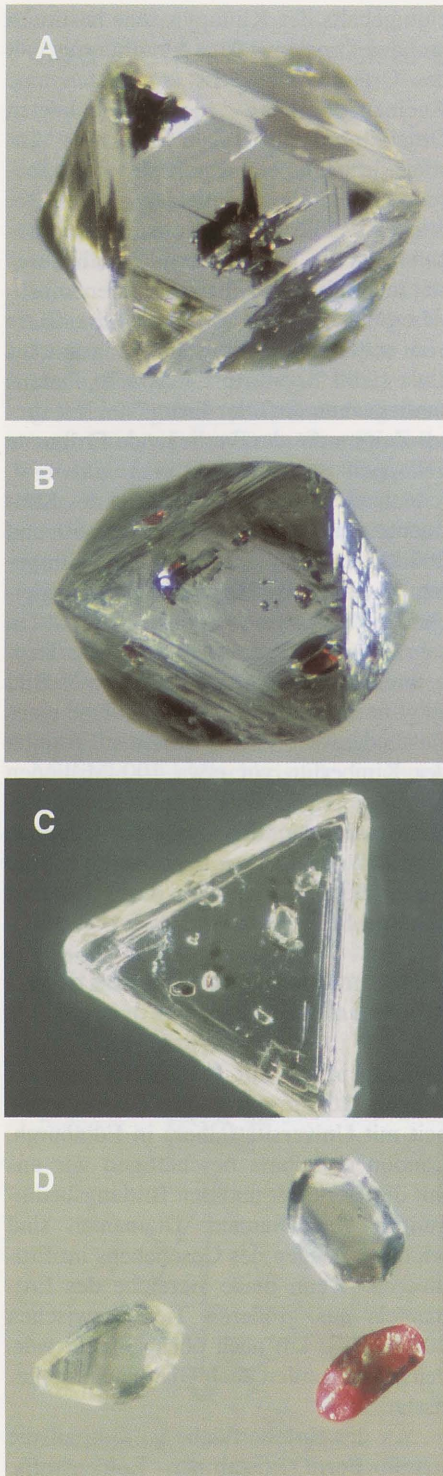


Abb. 5A: Typischer oktaedrischer Diamant mit rosettenartigem System von Rissen um einen Sulfideinschluß.

Abb. 5B: Oktaedrischer Diamant mit Einschlüssen von Granat. Die Flächen des größten Granateinschlusses sind deutlich sichtbar parallel zu den Außenflächen des Diamanten. Beim gemeinsamen Wachsen von Wirtskristall und Einschluß zwingt der Diamant dem Granat seine bevorzugte kubooktaedrische Form auf.

Abb. 5C: Durch gestörtes Wachstum können Diamanten auch in Form flacher Dreiecke vorkommen – als Macle. Solche Diamanten sind besonders reich an Einschlüssen. Zu sehen sind: roter Granat, schwarzer Spinell und farbloser Olivin.

Abb. 5D: Durch Zerbrechen des Wirtsdiamanten werden die Einschlüsse freigelegt. Hier drei etwa 0,2 Millimeter große Einschlüßkristalle von Granat (rot), Orthopyroxen (blaßgelb) und Olivin (farblos).

ren Typ sind die diamanthaltigen Kimberlitvulkane Südafrikas, Sibiriens und Kanadas den Maarvulkanen der Eifel sehr ähnlich. Die maximale Tiefe, aus der Magmen gefördert werden können, hängt aber mit der Dicke und damit ursächlich mit dem Alter der jeweiligen kontinentalen Gesteinskruste (Lithosphäre) zusammen. Nur die ältesten Kernbereiche der Kontinente, deren Stabilisierung mehr als zweieinhalb Milliarden Jahre zurück liegt, sind alt genug, um mit ihren Wurzeln in das Diamantstabilitätsfeld herabzureichen. Im geologisch vergleichsweise jungen Mittel- und Westeuropa wäre eine Suche nach Diamanten daher von vorn herein zum Scheitern verurteilt.

Für den Petrologen ist der Diamant weniger als kostbarer, lupenreiner Edelstein interessant, sondern gerade wegen kleiner Einschlüsse von Mineralen des Oberen Erdmantels, die er sicher eingekapselt mit an die Erdoberfläche bringt. Der für die Forschung interessante Typ der syngenetischen Mineraleinschlüsse entsteht gleichzeitig mit dem umgebenden Diamanten (Abb. 5). Nur durch gleichzeitige Kristallisation läßt sich erklären, daß der Diamant Mineralen anderer Symmetrie seine eigene Kristallform (Kubooktaeder) aufzuprägen vermag. So zeigen dann syngenetische Einschlüsse der verschiedensten Mineralarten alle die gleiche kubooktaedrische Kristallform des Diamanten.

Um die meist kaum mehr als 1/10 mm großen Mineraleinschlüsse untersuchen zu können, zerbrechen wir zunächst den umschließenden Diamanten. Für die chemische Analyse mit der Elektronenstrahlmikrosonde werden die Einschlüsse dann in Kunstharz gebettet und poliert. Aber auch der zerbrochene Diamant selbst enthält noch wertvolle Information über seine Bildungsbedingungen: Neben der Isotopie des Kohlenstoffs selbst wird besonders das Element Stickstoff untersucht, das mit bis zu 0,3 Prozent des Kohlenstoffs im Diamantgitter vertreten sein kann. Neben der absoluten Konzentration und der isotopischen Zusammensetzung des Stickstoffs gibt vor allem die Aggregation von Stickstoffatomen wichtige Hinweise, da sie zeit- und temperaturabhängig ist. Der meist sehr hohe Aggregationszustand des Stickstoffs belegt Verweilzeiten der Diamanten unter den hohen Temperaturen des Erdmantels von häufig über einer Milliarde Jahren.

Da die gefundenen Mineraleinschlüsse in Diamanten sich im allgemeinen problemlos den bekannten Gesteinstypen des Oberen Erdmantels zuordnen lassen, werden sie entsprechend den zwei wichtigsten dort auftretenden Gesteinen in eine

eklogitische Suite (mit den Hauptmineralen Klinopyroxen und Granat) und eine peridotitische Suite (Hauptminerale: Olivin, chromreicher Klinopyroxen, Orthopyroxen, chromreicher Granat) unterteilt. Während die eklogitische Suite vermutlich auf Wachstum der Diamanten in wieder verschluckter (subduzierter) ozeanischer Kruste zurückgeht, entstehen peridotitische Diamanten aus primär im Erdmantel vorhandenem Kohlenstoff. Aus der Spurenelementzusammensetzung von Diamanteinschlüssen sowie aus experimentellen Daten schließen wir, daß der Kohlenstoff peridotitischer Diamanten während der Oxidation von Methan ( $\text{CH}_4$ ) freigesetzt wird, das aus dem Unteren Erdmantel aufsteigt.

Die Zusammensetzung der peridotitischen Diamanteinschlüsse gibt auch Einblicke in den Strukturzustand (Abb. 6) und die Komplexität der Entwicklung unseres Erdmantels. Aus hohen Gehalten bestimmter Elemente, die beim Abzug von Magma bevorzugt zurückbleiben, können wir auf vergangene Aufschmelzereignisse schließen. Andere Elemente wiederum zeigen an, daß Schmelzen oder überkritische Lösungen den Erdmantel wie einen

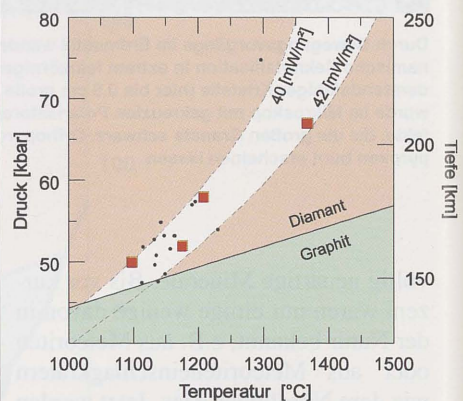


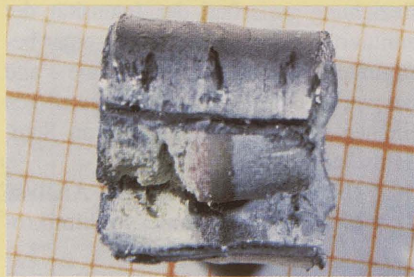
Abb. 6: Ähnlich wie schon für die Auswürflinge von Kimberliten gezeigt können Mineralthermometer und -barometer auf Einschlüsse in Diamanten angewendet werden, um so die Bildungsbedingungen der Diamanten selbst zu rekonstruieren. Hier wird beispielsweise der Austausch von Aluminium (ein Barometer) und Magnesium-Eisen (ein Thermometer) zwischen den Mineralen Granat und Orthopyroxen zur Druck- und Temperaturabschätzung benutzt. Als rote Vierecke sind von uns gerade bearbeitete Diamanten aus Ghana dargestellt, die schwarzen Kreise zeigen Diamanten mit Granat- und Orthopyroxeneinschlüssen von einer Reihe anderer Minen. Aus diesen Druck- und Temperaturdaten lassen sich nun Rückschlüsse auf den Wärmefluß ziehen. Der Wärmefluß ist ein Maß für die aus dem Erdinneren abgegebene Wärme, er wird gemessen als Leistung pro Fläche. Unsere Daten, sowohl für Ghana als auch für andere Minen, werden am besten durch einen Wärmefluß abgebildet, der einer Abgabe von 40-42  $\text{mW/m}^2$  an der Erdoberfläche entspricht. Das ist ein sehr geringer Wärmefluß, wie er nur unter den alten und kühlen Kernbereichen der Kontinente, den Kratonen, vorkommt.

## Die Erde in 50 Kubikmillimeter

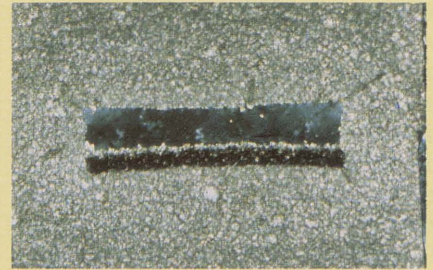
Die im Erdinneren ablaufenden Prozesse können nicht direkt beobachtet werden. Die Hochdruckforschung kann allerdings die physikalischen Bedingungen in großer Tiefe simulieren. Dazu werden hydraulische Pressen benutzt, in die die eigentliche Hochdruckapparatur eingesetzt wird. Im Prinzip wird die Probe zwischen zwei Hartmetallstempel gebracht und der Druck durch Zusammenpressen dieser Stempel erzeugt. Da die Beziehung „Druck = Kraft/Fläche“ gilt, werden bei gleicher Kraft für eine immer kleinere Fläche immer höhere Drucke erzeugt. Dieser Druck ist gerichtet und entspricht nicht der weitgehend homogenen Druckverteilung im Erdinneren. Deshalb wird die Probe in Materialien wie Talk oder Pyrophyllit (Schichtsilikate) oder Salze wie Flußspat oder Steinsalz eingebettet, die bei hohen Drucken und Temperaturen plastisch reagieren und so einen hydrostatischen Druck um die Probe herum aufbauen. Damit keine unerwünschten Reaktionen auftreten, wird die Probe aus pulverisiertem Gestein oder chemischen Modellsubstanzen in einen inerten Behälter eingeschweißt, der aus Edelmetallen wie Silber, Gold oder Platin besteht. Diese Behälter sind meist zylindrisch geformt und haben in unserem Labor einen maximalen Durchmesser von 4 mm und eine Höhe von ebenfalls 4 mm – die Erde in 50 mm<sup>3</sup>. Um das seitliche Wegfließen zu verhindern, werden Probe und druckübertragendes

Medium von einer Matrize aus Hartmetall und vorgespannten Stahlringen umgeben, dem eigentlichen Druckbehälter. Je nach Konstruktion dieses Behälters und der Hochdruckstempel unterscheidet man Stempel-Zylinder-Apparaturen (bis 40 kbar), Girdle- und Belt-Apparaturen (bis 75 kbar) und Vielstempelpressen (bis 150 kbar). Diese Apparaturen und die dazugehörigen hydraulischen Pressen wurden in unserem Labor neu installiert. Zur Erzeugung hoher Temperaturen werden zylindrische Graphitöfen als Widerstandsheizelemente benutzt, mit denen 2.000 °C erreicht werden können. Die

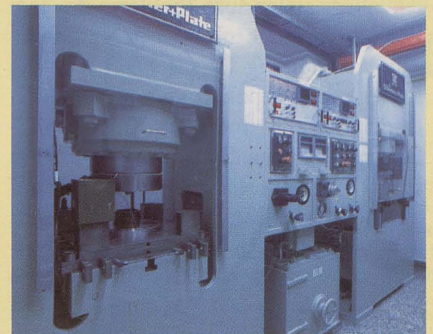
von 75.000 Atmosphären (entspricht 220 km Tiefe) erzeugt. Nach dem Versuch werden die aus den Hochdruckapparaturen entnommenen Proben mit dem Polarisationsmikroskop und durch Röntgenbeugung untersucht. Mit der Elektronenstrahlmikrosonde kann die chemische Zusammensetzung selbst kleinster Mineralkörner (bis 0,002 mm) bestimmt werden.



Die „Erde“ im Edelmetallbehälter nach dem Versuch unter Druck und Temperatur.



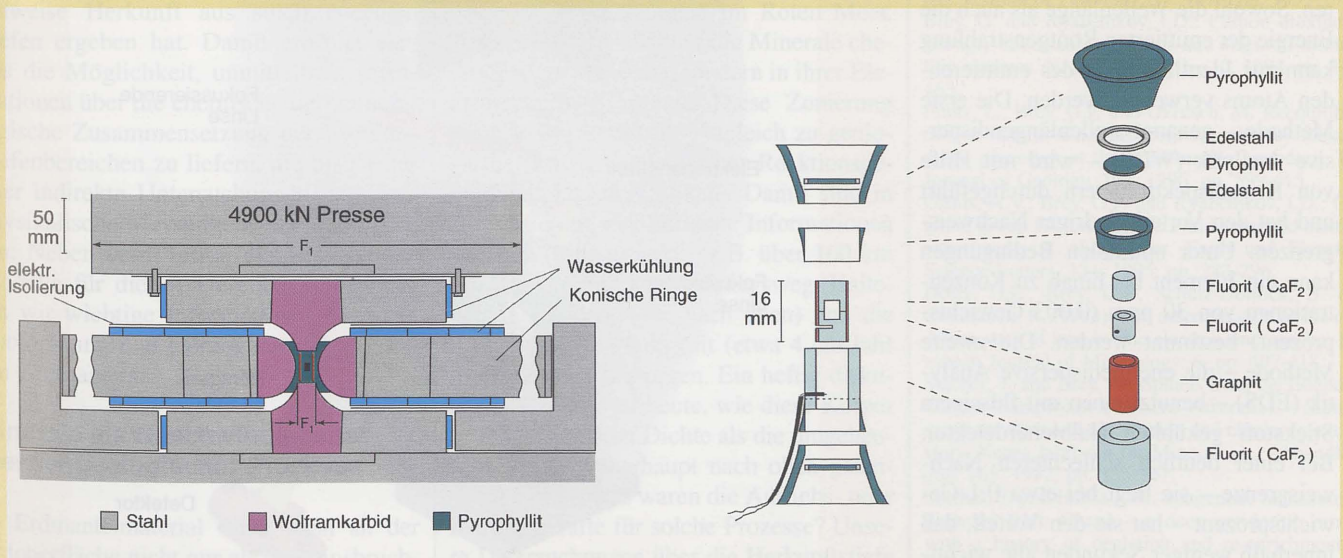
Eine Schmelze ist im Zentrum entstanden – der Geburtsort der Vulkane wird ermittelt.



Die Hochdruckapparatur wurde 1995 im Frankfurter Institut für Mineralogie installiert.

Temperaturen werden mit Platin-Rhodium-Thermoelementen gemessen.

Im gezeigten Beispiel wird durch eine Kraft von 190 Tonnen und durch Verringerung der Zylinderfläche der hydraulischen Presse ( $F_1$ ) auf den Durchmesser des Hochdruckstempels ( $F_2$ ) mit der Belt-Apparatur ein Druck



Ein Druck von 75.000 Atmosphären (entspricht 220 km Tiefe) lastet auf der Gesteinsprobe im Inneren der Belt-Apparatur: Verhältnisse wie im Inneren der Erde.

Viele Mäntel für die Probe: Die Gesteinsprobe wird in dem Graphitröhrchen untergebracht.

## Elektronenstrahlmikrosonde

Die Elektronenstrahlmikrosonde (EMS) nutzt, ähnlich der klassischen Methode der Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA), die künstliche Anregung innerer – dem Atomkern naher – Elektronen zur chemischen Analyse einer Probe. Die besondere Leistungsfähigkeit der EMS liegt aber darin, daß sie extrem kleine Bereiche zu analysieren vermag, bis hinab zu einem Durchmesser von einem  $\mu\text{m}$  (1/1.000 mm). Das erlaubt uns die Analyse sehr kleiner Proben. Wir in Frankfurt wollen damit die synthetischen Produkte aus dem Hochdrucklabor, Einschlüsse in Diamanten oder auch chemische Inhomogenitäten in kleinsten Bereichen analysieren. Die Elektronenstrahlmikrosonde wird für Forschungsprojekte aus Nachbardisziplinen wie der Geologie, Paläontologie, Geophysik, Physik und Chemie eingesetzt werden. Im Rahmen eines fachübergreifenden Graduiertenkollegs sollen auch Probleme aus dem Bereich der Archäologie gelöst werden. Zur Vorbereitung für die EMS muß die Probe lediglich poliert und mit einer leitenden Schicht – meist aus Kohlenstoff – bedampft werden. Zur Messung wird ein stark fokussierter Elektronenstrahl auf die Probe gerichtet, die in einer Vakuumkammer auf einer beweglichen Probenbühne montiert ist. Der auftreffende Elektronenstrahl regt nun die Elektronen der Atome in der Probe an. Dabei handelt es sich um ein Hin- und Herspringen der Elektronen zwischen atomkernnahen und -fernen Bahnen, wodurch diese eine charakteristische Röntgenstrahlung emittieren. Sowohl die Wellenlänge als auch die Energie der emittierten Röntgenstrahlung kann zur Identifizierung des emittierenden Atoms verwendet werden. Die erste Methode – genannt wellenlängendispersive Analytik (WDS) – wird mit Hilfe von Kristallspektrometern durchgeführt und hat den Vorteil niedriger Nachweisgrenzen. Unter optimalen Bedingungen kann ein Element bis hinab zu Konzentrationen von 30 ppm (0,003 Gewichtsprozent) bestimmt werden. Die zweite Methode – die energiedispersive Analytik (EDS) – benutzt einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Halbleiterdetektor. Bei einer deutlich schlechteren Nachweisgrenze – sie liegt bei etwa 0,1 Gewichtsprozent – hat sie den Vorteil, daß innerhalb weniger Sekunden alle wichtigen Hauptelemente gleichzeitig analysiert werden können. Im Gegensatz dazu müssen bei der WDS die charakteristi-



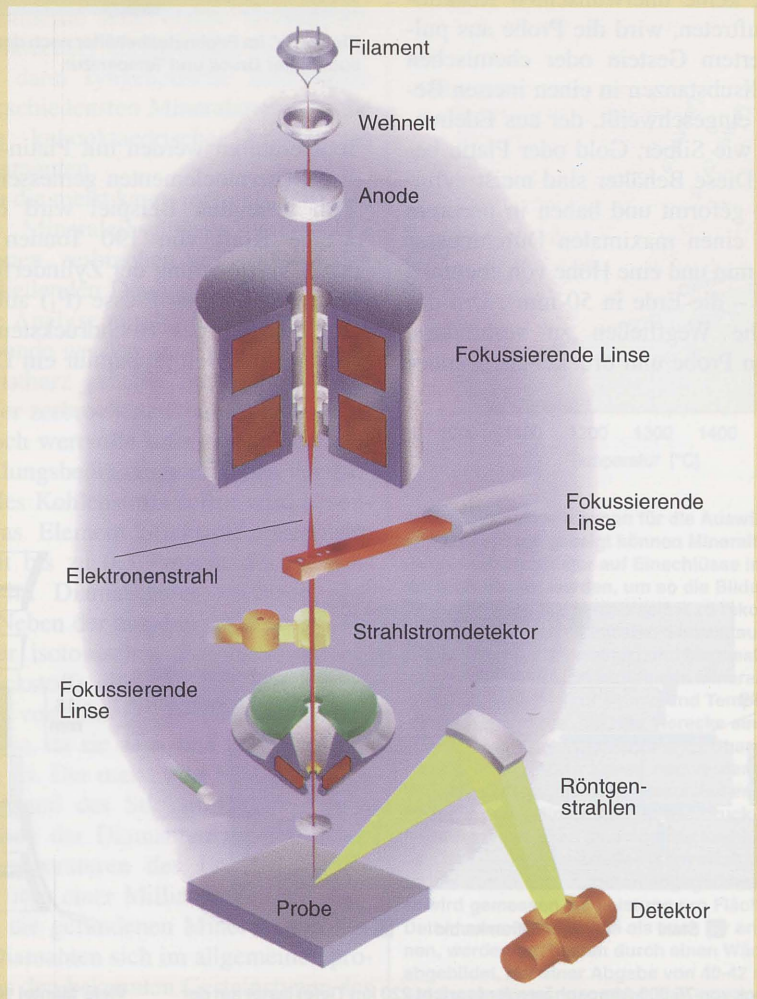
Die am Institut für Mineralogie installierte Elektronenstrahlmikrosonde Jeol Superprobe JXA 8900 RL.

schen Wellenlängen aller zu bestimmen der Elemente nacheinander abgefahren werden. Für beide Methoden wird die Beziehung zwischen der Intensität der emittierten Röntgenstrahlung – einer bestimmten Wellenlänge oder Energie – und der vorhandenen Menge des jeweiligen Elementes über eine Eichung an Standards hergestellt.

Neben der Einzelpunkt-Analyse bietet die Elektronenstrahlmikro-

sonde auch die Möglichkeit, die Verteilung chemischer Komponenten über eine bestimmte Fläche zu „kartieren“. Dabei werden in einem Raster einzelne Elemente oder die Gesamtzusammensetzung der Probe analysiert und dann als Elementverteilungskarten ausgegeben. So können Inhomogenitäten im Bereich von wenigen  $\mu\text{m}$  bis einigen cm untersucht werden. Dabei kann es sich um Diffusionsprofile an Materialgrenzen handeln, aber auch um die Verteilung von Edelmetallen in einer antiken Münze.

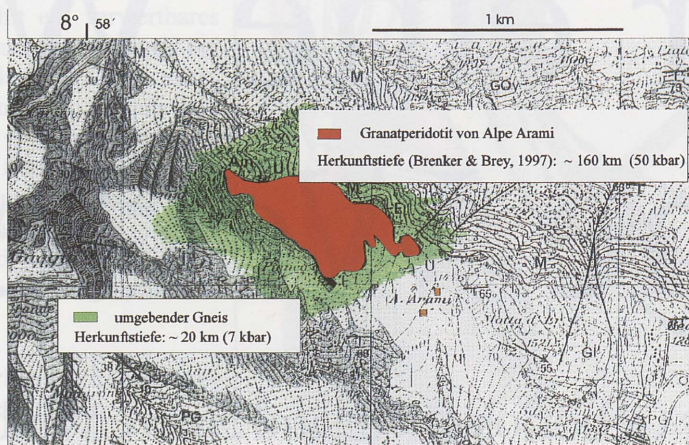
Im Institut für Mineralogie der Goethe-Universität wird gerade eine neue Elektronenstrahlmikrosonde des Typs Jeol Superprobe JXA 8900 RL installiert, ausgestattet mit fünf Kristallspektrometern und einem energiedispersiven Halbleiterdetektor zur chemischen Analytik. Ein zusätzlich angebrachtes Kathodenstrahlröntgenmikroskop sowie die vollen technischen Möglichkeiten eines normalen Elektronenmikroskops erlauben weitergehende Untersuchungen.



Das Grundprinzip einer Elektronenstrahlmikrosonde: der Elektronenstrahl auf dem Weg vom Ort seiner Entstehung (Filament) zur Probe, wo er Röntgenstrahlung erzeugt.



Abb. 7a: Der Granatperidotit der Alpe Arami in den Schweizer Alpen – ein Stück Erdmantel an der Oberfläche. Frank Brenker aus unserer Gruppe konnte über die Untersuchung von Mineralgleichgewichten den Nachweis erbringen, daß der Peridotitkörper aus einer Tiefe von etwa 160 km emporgerissen wurde. Im umgebenden Gneis findet sich jedoch nur eine „chemische Erinnerung“ an eine Versenkung in 20 km Tiefe, eine Tatsache, die auf die raschere Rückstellung von Mineralgleichgewichten in Krustengesteinen zurückgeht.



Schwamm durchtränken und ihn dabei wieder mit Komponenten anreichern, die beim Aufschmelzen verloren gegangen sind.

Neben den vorherrschenden eklogitischen und peridotitischen Diamanten wurde an der Universität Edinburgh gerade ein dritter Typus entdeckt, der aus noch viel größeren Tiefen stammt. Wie schon erwähnt, finden in der Übergangszone vom Oberen zum Unteren Erdmantel in 400 und 670 km Tiefe eine Reihe von Phasenübergängen statt, die alle mit einer deutlichen Dichtezunahme verbunden sind. Einige der experimentell bestimmten Produkte dieser Phasenübergänge wurden nun in Diamanten der brasilianischen Diamantlagerstätte Sao Luiz entdeckt. Demzufolge entstammen diese Diamanten der Übergangszone und dem Unteren Erdmantel selbst, der von 670 bis in 2.900 km Tiefe reicht. Unsere Gruppe untersucht seit kurzem Diamanten aus Guinea, für die sich nun ebenfalls eine teilweise Herkunft aus solch enormen Tiefen ergeben hat. Damit eröffnet sich uns die Möglichkeit, unmittelbare Informationen über die chemische und mineralogische Zusammensetzung der Erde aus Tiefenbereichen zu liefern, die bisher nur über indirekte Untersuchungen und geophysikalische Messungen zugänglich waren. Neben dem Testen der bestehenden Modelle für diesen Tiefenbereich erwarten wir wichtige Informationen über die Entwicklung und Homogenität des Unteren Erdmantels.

### Minerale als Geschwindigkeitsmesser geologischer Prozesse

Erdmantelmaterial findet man an der Erdoberfläche nicht nur als Gesteinsbruchstücke innerhalb von Vulkanen, sondern auch als mehrere Kilometer große Körper innerhalb der Erdkruste. Wie und aus welchen Tiefen sind diese Körper dorthin ge-

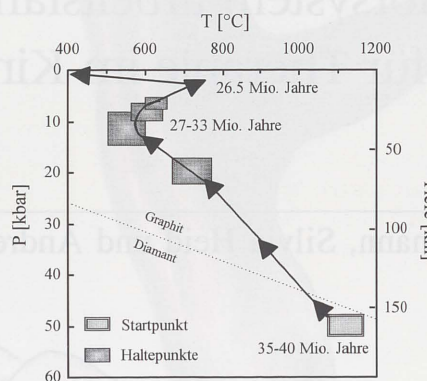


Abb. 7b: Aufstiegsprofil (Druck-Temperatur-Zeit) des Alpe Arami-Granatperidotits aus dem Erdmantel in die oberste Erdkruste, rekonstruiert aus Mineral(un)gleichgewichten.

langt? Beispiele sind der von unserer Gruppe bearbeitete Granatperidotit der Alpe Arami in den Schweizer Alpen (Abb. 7a) oder die Insel Zabargad im Roten Meer. Typischerweise sind hier die Minerale chemisch nicht homogen, sondern in ihrer Elementverteilung zoniert. Diese Zonierung entsteht wegen der im Vergleich zu geologischen Prozessen langsamen Reaktionsgeschwindigkeit der Silikate. Damit sind in der Zonierung der Minerale Informationen über die Herkunftstiefe (z.B. über 160 km für Alpe Arami), den Aufstiegsweg (Haltepunkte auf dem Weg nach oben) und die Aufstiegs geschwindigkeit (etwa 4 cm/Jahr für Zabargad) verborgen. Ein heftig diskutiertes Problem ist heute, wie diese Körper mit ihrer größeren Dichte als die umgebende Erdkruste überhaupt nach oben gelangen konnten. Was waren die Antriebs- oder Auftriebskräfte für solche Prozesse? Unsere Untersuchungen über die Herkunftstiefe und die Aufstiegs geschwindigkeit des Granatperidotits der Alpe Arami (Abb. 7b) ergeben feste Eckwerte für die abgelaufenen Prozesse.

Während der Kollision von Europa und Afrika, die die Entstehung der Alpen bewirkte, wurde nicht nur spezifisch schwere ozeanische Kruste, sondern auch leichtere kontinentale Kruste bis in Tiefen unterhalb 150 km versenkt. Mit steigender Versenkungstiefe wurde der Dichte- kontrast zwischen der kontinentalen Kruste und dem umgebenden Erdmantel immer größer, bis die Auftriebskräfte der kontinentalen Kruste überwogen und diese vom Versenkungsprozeß abgekoppelt wurde. Sie stieg dann mit enormer Geschwindigkeit (über 20 cm/Jahr) wieder nach oben. Bei diesem Vorgang wurden Stücke aus dem Erdmantel gerissen (wie der Granatperidotit der Alpe Arami) und „huckepack“ mit nach oben transportiert. In den krustalen Gesteinen stellten sich allerdings die Mineralgleichgewichte während des Wiederaufstiegs rasch auf neue Bedingungen ein, so daß jede „Erinnerung“ an die Versenkung in große Tiefen ausgelöscht wurde. Nur die trägeren Reaktionsgeschwindigkeiten der Minerale im mitgerissenen Granatperidotit der Alpe Arami ermöglichen uns die in Abbildung 7b dargestellte Rekonstruktion.



### Literatur

Brenker, F.E., Müller, W.F. und Brey, G.: Microstructures in minerals from the garnet lherzolite body Alpe Arami (Central Alps) – eyewitnesses of upper mantle conditions and uplift history. 6th Int. Kimberlite Conference, Novosibirsk, Russia, 1995, pp. 66-68.

Brenker, F.E. und Brey, G.: Reconstruction of the exhumation path of the Alpe Arami garnet peridotite from depths exceeding 160 km. – Journal of Metamorphic Geology, 1997, im Druck.

Brey, G. und Köhler, T.: Geothermobarometry in four-phase lherzolites II. New thermobarometers, and practical assessment of existing thermobarometers. Journal of Petrology, 31, 1990, pp. 1353-1378.

Brey, G. und Ryabchikov, I.D.: Carbon dioxide in strongly undersaturated melts and origin of kimberlitic magmas. N. Jb. Miner. Mh., 10, 1994, pp. 449-463.

Franz, L., Brey, G.P. und Okrusch, M. Reequilibration of mantle xenoliths from Namibia by metasomatic processes at the crust/mantle boundary. The Journal of Geology, 104, 1996, pp. 599-615.

Girnias, A.V., Brey, G.P. und Ryabchikov, I.D.: Origin of group 1A kimberlites: Fluid-saturated melting experiments at 45-55 kbar. Earth and Planetary Science Letters, 134, 1995, pp. 283-296.

Höfer, H.E., Brey, G.P., Schulz-Dobrick, B. and Oberhänsli, R. (1994). The determination of the oxidation state of iron by the electron microprobe. European Journal of Mineralogy, 6, pp. 407-418.

Stachel, T. und Brey, G.: Spinels from the Ellendale Olivine Lamproites (Western Australia) – Significance for diamond distribution and emplacement history. Neues Jahrbuch für Mineralogie, Abhandlungen, 165, 1992, pp. 155-167.

Stachel, T. und Harris J.W.: Syngenetic inclusions in diamond from Ghana – a deep peridotitic profile with a history of depletion and re-enrichment. – Contributions to Mineralogy and Petrology, 1997, im Druck.

Stachel, T. und Harris J.W.: Trace element geochemistry of silicate inclusions in diamond from Ghana – melt versus fluid involvement. Contributions to Mineralogy and Petrology, 1997, im Druck.

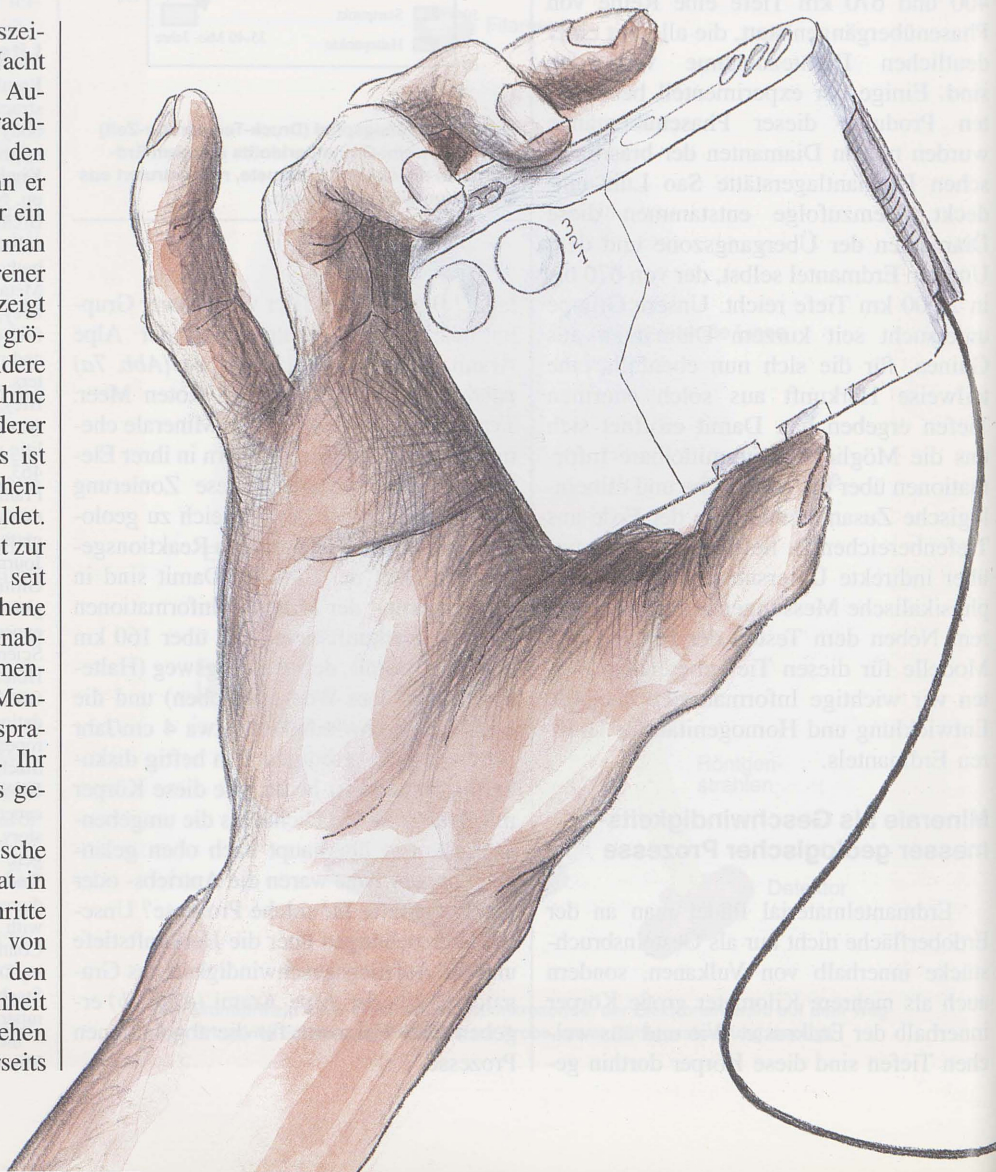
# Wider eine Welt ohne Worte

Auch bei angeborener Gehörlosigkeit sind Nervenverbindungen  
im Hörsystem arbeitsfähig –  
Chancen für Therapie im Kindesalter

Von Rainer Klinke, Rainer Hartmann, Silvia Heid und Andrej Kral

**L**icht – Straßenverkehr – Tageszeitung – Bildschirm – finstere Nacht – wie wichtig ist doch unser Augenlicht! Wirklich? Bei genauerer Betrachtung entpuppt sich der Hörsinn für den Menschen als bedeutsamer, auch wenn er in der allgemeinen Wertschätzung eher ein Aschenputteldasein fristet. Verfolgt man nämlich die Entwicklung blind geborener und gehörlos geborener Kinder, so zeigt sich, daß die Gehörlosigkeit die weit größeren Probleme bereitet [1]. Insbesondere soziale Kontakte und Wissensaufnahme sind erschwert und bedürfen besonderer pädagogischer Bemühungen. Denn es ist die Sprache, die das wichtigste zwischenmenschliche Kommunikationsmittel bildet. Auf der Sprache beruht die Möglichkeit zur Bildung von Kulturen. Sprache ist seit Jahrtausenden vorwiegend gesprochene Sprache. Sie setzt also den Hörsinn unabdingbar voraus. Darin liegt die fundamentale Bedeutung des Hörens für den Menschen. Freilich haben sich Gebärdensprachen und Schriftsprachen entwickelt. Ihr Gebrauch verdrängt aber nirgends das gesprochene Wort.

Die pädagogische und medizinische Betreuung gehörloser Kleinkinder hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht, die erschütternden Bilder von „Taubstummten“, zumindestens in den Kulturstaaten, gehören der Vergangenheit an. Die modernen Maßnahmen bestehen neben pädagogischer Betreuung einerseits

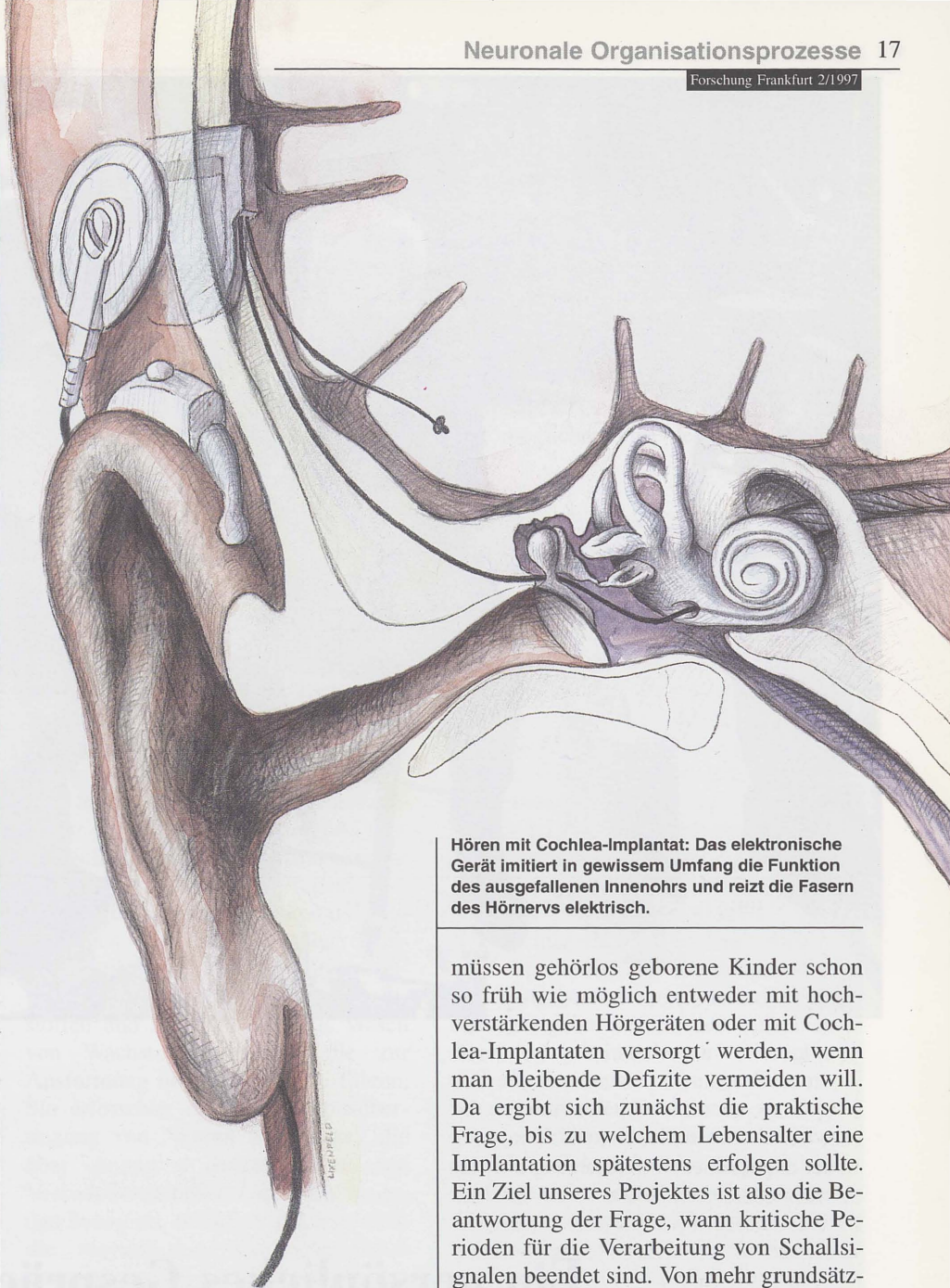


im Einsatz hochverstärkender Hörgeräte, die es erlauben, auch ein minimales Restgehör zu verwerten und zur Sprachanbahnung zu nutzen. Fehlt ein verwertbares Restgehör, besteht andererseits auch bei Kindern die Möglichkeit, ein Cochlea-Implantat einzupflanzen (Abb. 1, Seite 20). Dieses elektronische Gerät imitiert in gewissem Umfang die Funktion des ausgefallenen Innenohres und reizt die Fasern des Hörnervs elektrisch. Damit sind die Kinder an ihre akustische Umwelt anzukoppeln, sie können sogar gesprochene Sprache erlernen.

### Entwicklungsschritte im Erwachsenenalter nicht nachholbar

Wird allerdings im Falle einer angeborenen Gehörlosigkeit erst im Erwachsenenalter ein Cochlea-Implantat eingesetzt, dann bleibt der erwünschte Erfolg aus, ein Sprachverständnis wird nicht erreicht. Lernt nämlich ein Kleinkind nicht, akustische Signale zu analysieren, stehen die dabei erworbenen Fähigkeiten später nicht zum Erlernen der Muttersprache zur Verfügung. Diese Entwicklungsschritte sind im Erwachsenenalter nicht mehr nachzuholen. Ein Verdacht auf eine frühkindliche Hörstörung muß aufkeimen, wenn im zweiten Lebenshalbjahr das Babylallen weniger wird oder gar ganz verstummt.

Kleinkinder, die an langen Perioden chronischer Mittelohrentzündung leiden, behalten zeitlebens ein Defizit in der Sprachkompetenz [16]. Ähnliches passiert, wenn Eltern mit ihren Kleinkindern nicht genug sprechen. Bestimmte Reifungsprozesse müssen im Hirn offenbar während bestimmter Zeitfenster ablaufen, die man kritische Perioden nennt. Werden diese Zeitfenster verpaßt, dann sind die entsprechenden Entwicklungsschritte entweder gar nicht mehr oder nur sehr mangelhaft nachzuholen. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: Wir bewegen uns in einem dreidimensionalen Raum; diesen können wir mit den Augen erfassen, mit den Händen abtasten, unser Hörsystem kann Schallquellen innerhalb dieses Raumes orten. Es gibt also einen visuellen, einen taktilen und einen akustischen Raum. Diese Räume müssen selbstverständlich übereinstimmen. Wenn das Gehör zum Beispiel einen Sprecher geortet hat, muß man ihn auch zielgenau mit einem Blick erfassen können. Ebenso können wir zielsicher nach dem Wecker greifen. Die zur Berechnung von räumlichen Koordinaten notwendigen „Karten“ sind im Hirnstamm in den sogenannten oberen Vierhügeln niedergelegt. Sie werden durch



**Hören mit Cochlea-Implantat:** Das elektronische Gerät imitiert in gewissem Umfang die Funktion des ausgefallenen Innenohrs und reizt die Fasern des Hörnervs elektrisch.

Erfahrung, also Lernen, in Übereinstimmung gebracht. Dies funktioniert grundsätzlich bei allen Säugern gleich. Wird beispielsweise bei einem Meerschweinchen dieses Aufeinanderabstimmen der visuellen und akustischen Raumkarten zwischen dem 26. bis 28. Lebensstag verhindert, indem man die Tiere in dieser Periode in völliger Dunkelheit hält oder ständig ein lautes Rauschen alles andere übertönt, dann werden diese Raumkarten nicht aufeinander abgestimmt. Das ist dann später auch nicht mehr nachzuholen [14, 15]. Für die Bildung der Raumkarten besteht also eine kritische Periode. Ähnliches gilt für andere Entwicklungsschritte. Freilich lassen sich diese kritischen Perioden beim Menschen nicht ohne weiteres bestimmen.

Für das Problem der Sprachakquisition heißt dies, daß zunächst einmal die diagnostischen Methoden zur Feststellung frühkindlicher Hörstörungen verbessert werden müssen. Ist die Diagnose sicher,

müssen gehörlos geborene Kinder schon so früh wie möglich entweder mit hochverstärkenden Hörgeräten oder mit Cochlea-Implantaten versorgt werden, wenn man bleibende Defizite vermeiden will. Da ergibt sich zunächst die praktische Frage, bis zu welchem Lebensalter eine Implantation spätestens erfolgen sollte. Ein Ziel unseres Projektes ist also die Beantwortung der Frage, wann kritische Perioden für die Verarbeitung von Schallsignalen beendet sind. Von mehr grundsätzlicher Bedeutung für die Hirnforschung ist unser Interesse an den Reifungsschritten, die im zentralen Hörsystem (auditorischen System) unterbleiben, wenn das Innenohr ausgefallen ist, d.h. also eine Erregung des zentralnervösen auditorischen Systems nicht erfolgt. Sodann ergibt sich die Frage, welche plastischen Veränderungen im zentralen auditorischen System stattfinden, wenn beim angeborenen Ausfall des Innenohrs, also peripherer auditorischer Deprivation, in verschiedenen Lebensaltern eine chronische elektrische Reizung mit Hilfe eines Cochlea-Implantats vorgenommen wird.

### Taubheit führt zur Schrumpfung von Nervenzellen

Das derzeit verfügbare Wissen über zentralnervöse Veränderungen bei einem Ausfall des Innenohres kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: An experimentell ertaubten Tieren wurde die



## Ein persönliches Gespräch ist durch nichts zu ersetzen.

*Ein Gespräch unter vier Augen läßt Sie oft vieles klarer sehen. Plötzlich entdecken Sie, wie wichtig es ist, an die Zukunft zu denken: an Familie, den Beruf, die Zeit danach. Finanzielle Vorsorge wird zum Thema. Und da gibt es viele Möglichkeiten, zum Beispiel Investmentfonds, Immobilien oder eine Kapitallebensversicherung. Für die richtige Lösung ist es gut, eine Bank zu haben, die sich Zeit nimmt und mit der Sie sich beraten können. Vertrauen ist der Anfang von allem.*

Deutsche Bank

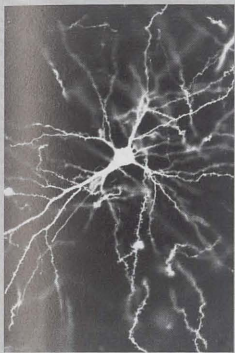


Schrumpfung von Nervenzellen in verschiedenen auditorischen Kernen beschrieben [6, 12, 13, Heid, unpubliziert]. Ähnliches passiert bei ertaubten Patienten. Die Zahl der dendritischen Verästelungen der Neurone nimmt ab. Der freiwerdende Raum wird durch eine Vermehrung von Gliazellen aufgefüllt, Zelltypen, die keine unmittelbare Rolle bei der zentralnervösen Informationsverarbeitung spielen. Diese Veränderungen lassen sich

insbesondere auf den unteren Stationen der Hörbahn im Hirnstamm nachweisen (Abb. 2, Seite 20) und fallen in den Kernen höherer Ordnung weniger auf. Bei einseitiger Ausschaltung des Innenohres bei Jungtieren zeigten sich Umbauvorgänge im Bereich der aufsteigenden Hörbahn. Beispielsweise werden Neurone im unteren Vierhügel, die sonst von dem gegenseitigen Ohr ihre Eingänge erhalten, nun vom gleichseitigen Ohr versorgt [8].

Bis zu welchem biologischen Alter derartige Umorganisationsvorgänge möglich sind, bleibt bisher unklar. Es scheint jedoch, daß die Periode möglicher Reorganisationsvorgänge auf das Kindesalter beschränkt ist. Man muß auch beachten, daß bei den zitierten Versuchen nur einseitige Ausschaltungen des Innenohres vorgenommen wurden, so daß das Hörsystem auf der Gegenseite noch funktioniert und möglicherweise den Reiz zu einer

## Neurowissenschaft in Frankfurt – Tradition und Aktualität



Stellte die vorhergehende Ausgabe dieses Wissenschaftsmagazins das Leben des Hirnforschers Edinger vor, der um die Jahrhundertwende in Frankfurt arbeitete und dessen Geist bis heute wirkt, so widmet sich dieses Heft schwerpunktmäßig aktuellen Forschungsprojekten der Neurowissenschaft die im Sonderforschungsbereich 269 „Molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Organisationsprozesse“ zusammengefaßt und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert werden. Die Erforschung neuronaler Organisationsprozesse ist ihr gemeinsames Ziel. Die Entwicklung von Nervengewebe, die Reifung der Funktion eines Gehirns, ist nur in groben Zügen durch ein genetisches Programm festgelegt. Die im genetischen Code niedergelegte Information würde gar nicht ausreichen, die Einzelheiten der letztendlichen Ausformung des Gehirns zu determinieren. Das Gehirn organisiert sich selbst und zwar unter dem Einfluß interner Signale und externer Reize. Dabei erledigt es eine wahrlich gigantische Aufgabe.

So komplex wie diese Organisationsprozesse, so komplex sind die Forschungsmethoden, die zur Aufklärung dieser Vorgänge eingesetzt werden müssen. War zu Edingers Zeiten das Mikroskop das hauptsächliche Forschungswerkzeug, so spielen neben

dem Mikroskop und seinen modernen Varianten – Fluoreszenzverfahren, konfokale Mikroskopie, Elektronenmikroskopie – heute molekularbiologische und biochemische Forschungsmethoden eine wichtige Rolle. Elektrophysiologische Verfahren sind unverzichtbar, mathematische Analysen und Modellrechnungen bündeln Erkenntnisse und führen zu kritischen Fragen.

Die eingesetzten Verfahren untersuchen Funktionen der Nervenzellen in subzellulären Dimensionen, etwa den intrazellulären Fluß von Botenstoffen und Signalen oder das Wesen von Wachstumsvorgängen, die zur Ausformung neuronaler Netze führen. Sie erforschen die Informationsübertragung von Neuron zu Neuron, die über chemische Botenstoffe an den Verknüpfungsstellen der Neuronen, den Synapsen, abläuft. Sie untersuchen die zugrundeliegenden synaptischen Prozesse mit biochemischen und biophysikalischen Methoden.

Andererseits wird die Funktion überschaubarer neuronaler Netze und deren Verhalten untersucht, der Modus, nach dem sich diese Schaltkreise organisieren, die vielfachen Möglichkeiten, die sich aus dem Wechselspiel zwischen neuronaler Erregung und neuronaler Hemmung ergeben und die Endergebnisse dieser neuronalen Rechenprozesse, die sich dann in neuronaler Aktivität, der Expression bestimmter genetischer Faktoren oder in Form von Hormonausschüttung äußern.

Schließlich interessiert, welche Leistungen komplexe neuronale Netze, etwa des Hörsystems oder des Sehsystems, erbringen und wie der Organismus diese Leistungen nutzt, sie sich erhält und bei Schäden repariert. Hierbei werden überwiegend globale Funktionen des Nervensystems dargestellt und analysiert.

Entsprechend den drei genannten Fragekreisen ist der Sonderforschungsbereich 269 in drei Projektbereiche gegliedert, die schwerpunktmäßig die angedeuteten Forschungsfelder bearbeiten. In dieser Ausgabe des Wissenschaftsmagazins kann nur ein Ausschnitt der Forschungsarbeiten unseres Sonderforschungsbereichs abgebildet werden, es wird aus jedem Projektbereich ein Teilprojekt dargestellt.

Wichtig aber ist, und mit diesem speziellen Ziel ist der Sonderforschungsbereich angetreten, die Forschungsergebnisse aus den einzelnen Bereichen miteinander zu verknüpfen und die Ergebnisse zu einer Gesamtschau neuronaler Funktionen zu integrieren. Wie man schon aus der Verschiedenartigkeit der hier dargestellten Beiträge sieht, bilden die Themen des Sonderforschungsbereichs einen weiten Spannungsbogen. Hier eine Synopse zu schaffen, stellt eine besondere Herausforderung dar. Diesem Ziel dienen wissenschaftliche Kooperationen zwischen den Teilprojekten, regelmäßige Kolloquien, im Spätjahr 1997 ein wissenschaftliches Symposium.

Auch eine Integration anderer Art betreibt der Sonderforschungsbereich: Nicht nur Forscher der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt gehören ihm an, auch Wissenschaftler des Max-Planck-Institutes für Hirnforschung, Frankfurt, und Wissenschaftler der Technischen Hochschule Darmstadt führen wichtige Forschungsprojekte durch. So wird ein beträchtliches neurowissenschaftliches Forschungspotential im Rhein-Main Gebiet zusammengeführt. Im März wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft auch die Einrichtung eines Graduiertenkollegs bewilligt, das an den SFB angegliedert wird.

**Rainer Klinke**

*Sprecher des Sonderforschungsbereichs*

Abb. 1: Röntgenaufnahme der Elektroden eines Cochlea-Implantes im Innenohr eines erlaubten Menschen [Aufnahme: Gstöttner, Wien, zur Verfügung gestellt von der Firma MED-EL].

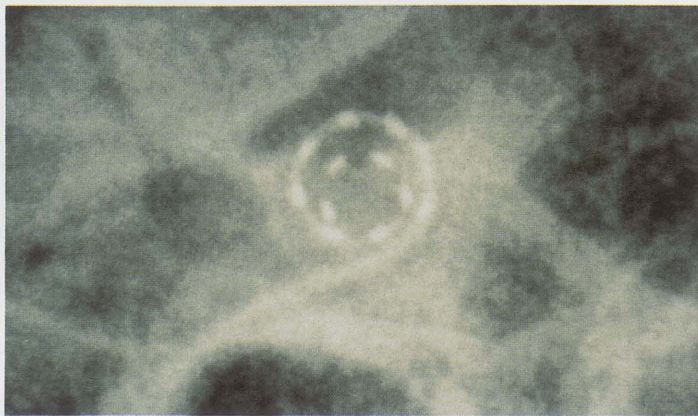
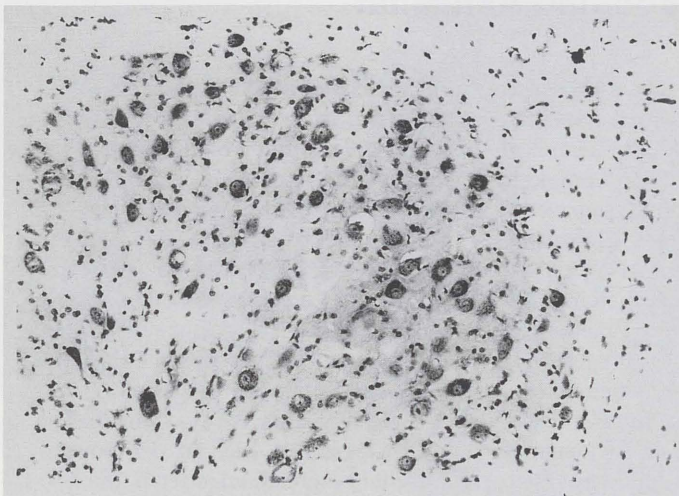


Abb. 2: Gegenüberstellung identischer Ausschnitte aus der Hörbahn (obere Olive) einer normalen Katze (links) und einer gehörlosen weißen Katze (rechts).



## Hören – Das Zusammenspiel von Ohr und Gehirn

Ohrmuschel und Trommelfell nehmen den Schall aus der Umwelt auf, die Gehörknöchelchen übertragen die Schallschwingungen an das Innenohr und passen den Schallwellwiderstand der Luft an die Widerstandswerte des Innenohres an. Damit reduziert dieses physikalisch einfache Übertragungssystem die am Übergang unvermeidlichen Reflexionsverluste, und ein wesentlich höherer Anteil der Schallenergie gelangt an die Sinneszellen des Innenohres. Dort werden die Schallschwingungen in ein biologisches Signal übersetzt.

Unser Ohr besitzt im Innenohr, der Cochlea, zwei Arten von Sinneszellen. Sie tragen an ihrer Oberfläche feinste Härchen und heißen daher Haarzellen. Beide Arten von Haarzellen sind in langen Reihen auf einer feinen Membran, der Basilarmembran, angeordnet, die durch die Schwingungen der Gehörknöchelchen ihrerseits in Schwingungen gerät. Die Haarzellen des Innenohres sind die empfindlichsten Sinneszellen unseres Körpers. Schon winzige Bewegungen der Basilarmembran in der Grö-

ßenordnung des Durchmessers eines Wasserstoffatoms ( $10^{-10}$  m!) vermögen diese Sinneszellen zu erregen. So arbeiten die Haarzellen des Ohres an der Grenze des physikalisch Realisierbaren. Sie teilen sich die zu bewältigenden Aufgaben. Die sogenannten äußeren Haarzellen verstärken zunächst den einfallenden Schall. Vom Schall verursachte Hin- und Herbewegungen ihrer Härchen beantworten sie nämlich mit periodischen Längenänderungen. Erst die so verstärkte Schwingungsenergie, die sich sogar wieder als Schallereignis vor dem Trommelfell messen läßt, erregt die inneren Haarzellen. Als Reaktion schütten diese dann einen chemischen Botenstoff aus, der die Fasern des Hörnervs erregt. Die Hörnervfasern überbringen dem Gehirn schließlich die Botschaft über den Schallreiz in Form von Aktionspotentialen, also elektrischen Impulsen.

Den im Hörnerv verwendeten neuronalen Code kennen wir. Von den etwa 30.000 einzelnen Nervenfasern des Hörnervs ist jede für die Übertragung einer bestimmten Frequenz zuständig. Schon durch die physikali-

schen Eigenschaften der Membranen und Flüssigkeitsräume des Innenohres werden die in einem Schall enthaltenen Frequenzkomponenten aufgetrennt. Es wird also eine Spektralanalyse vorgenommen. Dadurch erregen bestimmte Frequenzen nur bestimmte Gruppen der auf der Basilarmembran geordnet platzierten Haarzellen. Da die Nervenfasern nur je zu einer einzigen Sinneszelle Kontakt haben, erhält also das Gehirn aus der Aktivität bestimmter Nervenfasern die Botschaft, daß im Schallreiz bestimmte Frequenzkomponenten enthalten sind (Ortsanalyse).

Dies ist aber nicht die einzige Codierungsmöglichkeit. Aktionspotentiale werden nur durch eine einzige Schwingungsrichtung der Basilarmembran und damit einer einzigen Richtung der Schallschwingungen ausgelöst. Damit enthält auch das zeitliche Muster der Aktionspotentiale die Information über die Häufigkeit vorkommender Schallschwingungen, also über die Frequenz. Das Gehirn kann diese zeitlichen Strukturen in der Abfolge der Aktionspotentiale auswerten und daraus die Schallfrequenz berechnen (Periodizitätsanalyse). Derartige Berechnungen sind eine häufige Aufgabe für unser Gehirn. Bei-

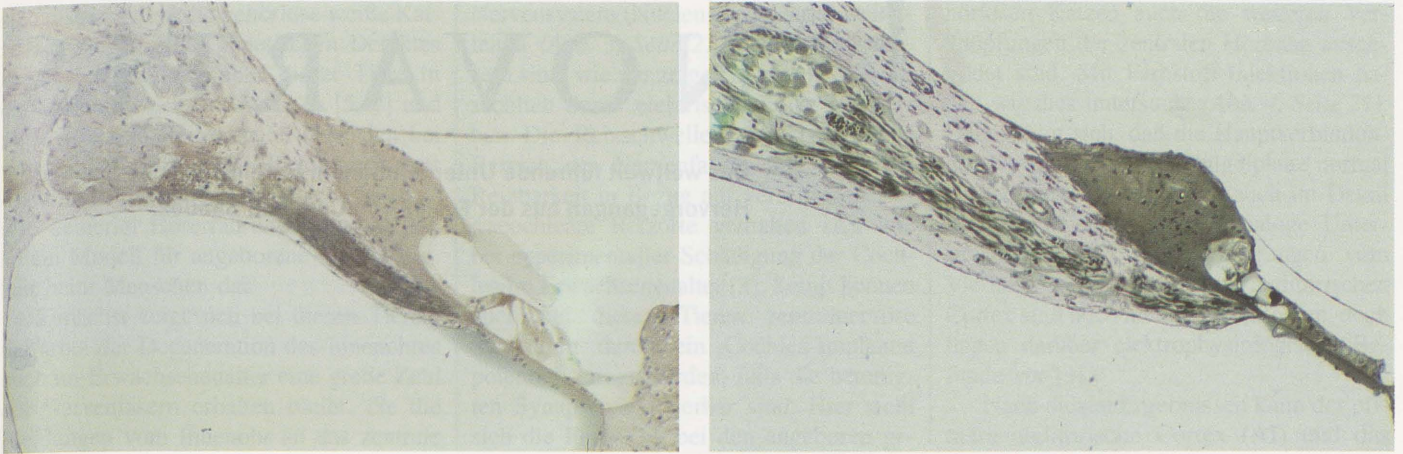


Abb. 3: Querschnitt durch eine normale Cochlea und den zugehörigen Bereich des Spiralganglions mit den Hörnervenfaser bei einer normalhörenden Katze (links) und einer weißen gehörlosen Katze (rechts). Man sieht, daß bei der gehörlosen Katze die Sinneszellen des Innenohres vollständig fehlen, dennoch sind noch viele afferente Nervenfasern erhalten.

spielsweise werden im Telefonsystem aus Kostengründen die tiefen Frequenzen des Sprachsignals nicht übertragen. Das Gehirn berechnet die nicht übertragenen Grundfrequenzen der Stimmbandschwingungen, und ihr Fehlen wird kaum bemerkt. Ohne jede Schwierigkeit können wir etwa am Telefon Männer- und Frauenstimmen unterscheiden.

Die soeben erwähnten Rechenvorgänge im Gehirn zeigen, daß „Hören“ ohne Gehirn nicht möglich ist. Erst das Gehirn extrahiert die im Schall enthaltene Information und verarbeitet sie weiter. So wird etwa die Richtung einer Schallquelle berechnet. Rechenvorgänge filtern einen bestimmten Sprecher aus einem Stimmengewirr heraus. Durch noch kompliziertere Auswertungsstrategien wird Sprache analysiert und verstanden. Wer sich vor Augen hält, wie einfach für uns andererseits der Gebrauch der Muttersprache ist, der wird den Leistungen unseres Hörsystems den Respekt nicht versagen. RK

## Literatur

Hören und Sprechen. In: Lehrbuch der Physiologie. R. Klinke und S. Silbernagl, 2. Aufl., Thieme, 1996, pp. 569-584.

Umorganisation bietet. Dies unterscheidet derartige experimentelle Situationen grundsätzlich von den Verhältnissen bei einem doppelseitig gehörlosen Patienten. Diesen Patienten fehlen auditorische Eingänge völlig, so daß es auch keine Anreize für eine gezielte plastische Veränderung zentralnervöser Strukturen gibt. Man weiß aber, daß zur Reifung zentraler neuronaler Verknüpfungen erregende Nervenimpulse nötig sind. Dies geht soweit, daß selbst später hemmende Synapsen während der Zeit ihrer Bildung und Stabilisierung vorübergehend einen erregenden Charakter besitzen [10, 11]. So wäre zu erwarten, daß die Hörrinde (auditorischer Cortex) bei angeboren gehörlosen Menschen und Tieren nicht funktionstüchtig ist. Andererseits sind grobe morphologische Veränderungen im auditorischen Cortex nach sensorischer Deprivation bisher nicht aufgefallen, und selbst mikroskopisch zeigen sich keine grob auffälligen Veränderungen.

Wie steht es also um die Funktion der Hörrinde? Ist bei angeborener Gehörlosigkeit die Hörrinde möglicherweise gar nicht funktionsfähig? Zunächst ist unser Befund nicht verwunderlich, daß bei einer akuten Ausschaltung des Innenohres an erwachsenen Tieren, unmittelbar nach der Ausschaltung, auch der auditorische Cortex durch elektrische Reizung des Hörnervs erregbar bleibt [9]. Im Laufe von Wochen zeigen sich gar bei Ausschaltung von Teilbezirken der Cochlea Umorganisationsvorgänge in der Hörrinde: Zellgruppen, die normalerweise von ausgeschalteten Frequenzbereichen beeinflusst werden, können nun von anderen, fremden Frequenzen aktiviert werden [2].

## Nervenverbindungen ausgebildet, aber nur bedingt aktivierbar

Von besonderem Interesse sind Studien an Tieren, die ohne experimentelle Eingriffe von Geburt an gehörlos sind. Hier bietet

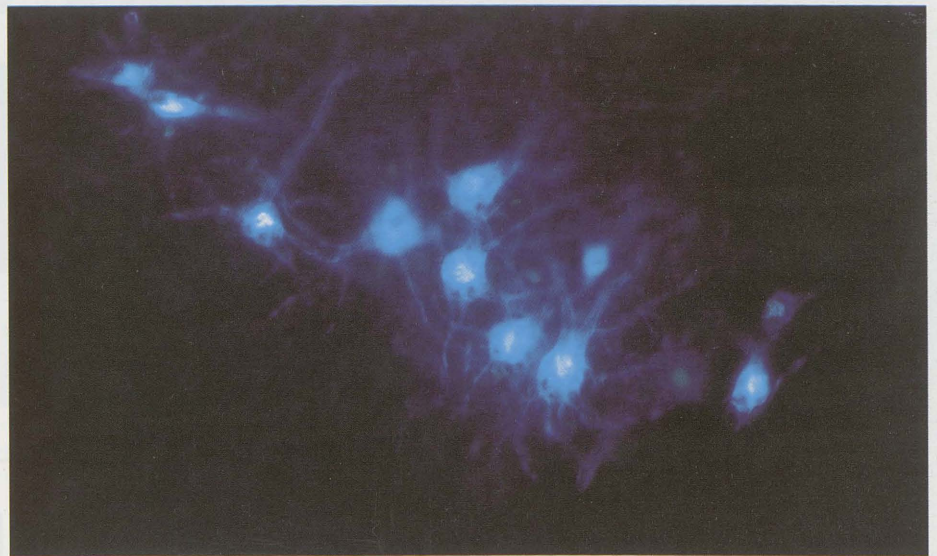
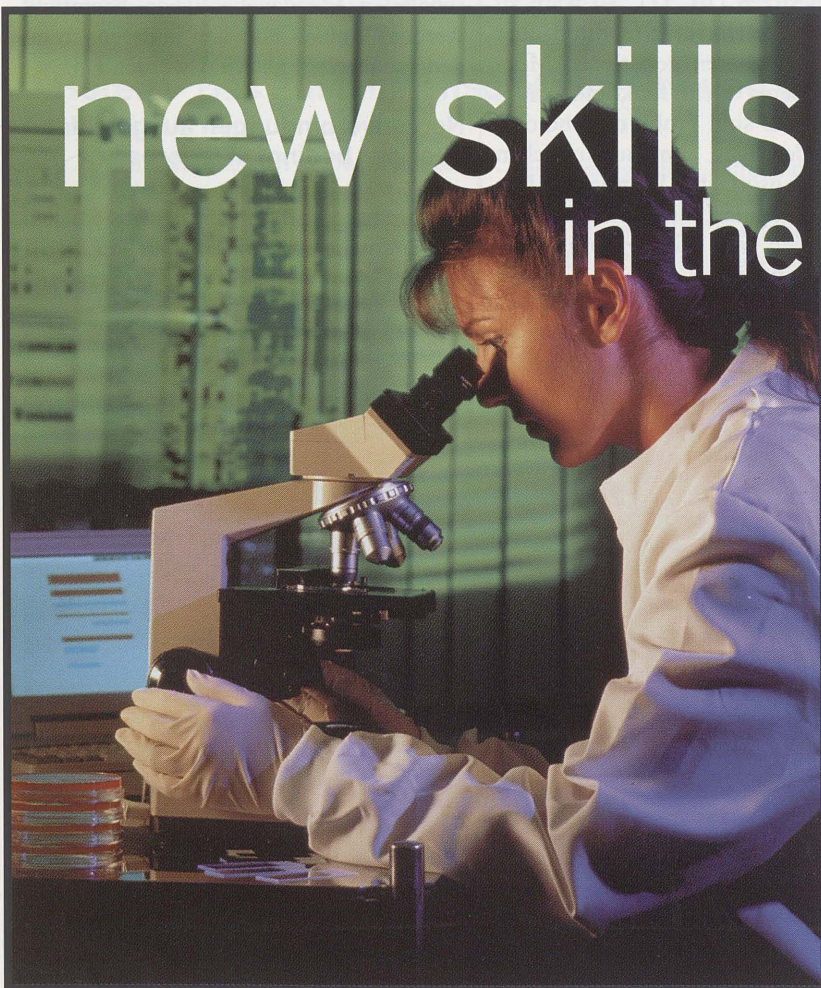


Abb. 4: Doppelmarkierung von Nervenzellen im dorsalen Cochleariskern einer weißen gehörlosen Katze. Injektionen von Diamidino Yellow (färbt Zellkern) und Fast Blue (färbt Zellkörper) an zwei verschiedenen Stellen des unteren Vierhügels. Die Farbstoffe wandern entlang der Nervenbahnen in die zugehörigen Nervenzellen. Wie die Farbeinlagerung beweist, haben die dargestellten Zellen neuronale Verknüpfungen zu den beiden Injektionsstellen.



# NOVARTIS

Das weltweit führende Unternehmen im Bereich der Life Sciences.  
Hervorgegangen aus der Fusion von Ciba und Sandoz.



science of  
**life**

Wenn Sie mehr über Novartis wissen wollen,  
besuchen Sie uns im Internet: [www.novartis.com](http://www.novartis.com)

Novartis Pharma GmbH, 90429 Nürnberg



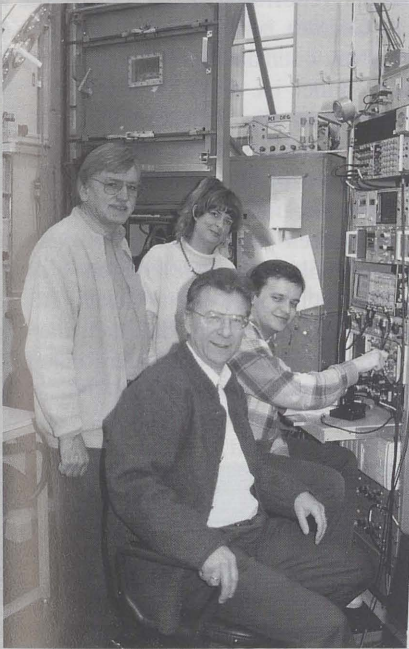
sich insbesondere die gehörlose weiße Katze an. Wegen eines genetischen Defektes degeneriert das Innenohr dieser Tiere in den ersten zwei Lebenswochen [5, 7] und zwar in einem Zeitraum, in dem sich bei normalen Katzen eine Hörfähigkeit erst entwickelt. Die gehörlosen Katzen besitzen also keinerlei Hörerfahrungen und stellen so ein Modell für angeborene Gehörlosigkeit beim Menschen dar.

Zunächst zeigt sich bei diesen Tieren, daß trotz der Degeneration des Innenohres auch im Erwachsenenalter eine große Zahl der Nervenfasern erhalten bleibt, die die Meldungen vom Innenohr an das zentrale

Nervensystem (Nucleus cochlearis) weiterleiten (Abb. 3, Seite 21). Diese Nervenfasern sind, wie wir zeigen konnten, auch tatsächlich durch elektrische Reize aktivierbar. Die Reizschwellen, der dynamische Bereich der Nervenfasern und auch die Reizbarkeit in Bezug auf verschiedene intracochleäre Reizorte verhalten sich wie bei experimenteller Schädigung der Cochlea im Erwachsenenalter [3]. Somit können auch bei diesen Tieren zentralnervöse Strukturen durch ein Cochlea-Implantat potentiell erregt werden, falls die beteiligten Synapsen aktivierbar sind. Hier stellt sich die Frage, ob bei den angeboren ge-

hörlosen Katzen auch die weiteren Verknüpfungen der zentralen Hörbahn ausgebildet sind. Mit Farbstoff-Injektionen haben wir dies untersucht (Abb. 4, Seite 21). Dabei zeigt sich, daß die Hauptverbindungen bis zur unteren Vierhügelplatte normal ausgebildet sind [5], wenn auch im Detail Abweichungen bestehen. Analoge Untersuchungen über die Verbindungen vom Vierhügelgebiet bis zum auditorischen Cortex sind noch nicht abgeschlossen, doch liegen darüber elektrophysiologische Befunde vor [3].

Nach diesen Ergebnissen kann der primäre auditorische Cortex (AI) und das



Professor Dr. med. Rainer Klinke (61, Bildmitte) seit 1977 in Frankfurt, leitet das Physiologische Institut III am Fachbereich Humanmedizin der Goethe-Universität. Von 1985 bis 1995 war er Geschäftsführender Direktor des Zentrums der Physiologie. Seit Antragstellung im Jahre 1992 ist er Sprecher des Sonderforschungsbereichs 269 „Molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Organisationsprozesse“. Der Sinnes- und Neurophysiologe Klinke interessiert sich insbesondere für die Funktion des Ohres und die zentralnervöse Verarbeitung von Schallsignalen. Klinke ist Mitherausgeber mehrerer Fachzeitschriften, z.B. von „Hearing Research“, und seit 25 Jahren Mitarbeiter

an den wichtigsten deutschsprachigen Lehrbüchern der Physiologie. Im vergangenen Jahr erschien die zweite, neugestaltete und überarbeitete Auflage des „Lehrbuch der Physiologie“, das er gemeinsam mit dem Würzburger Professor Stefan Silbernagl im Thieme-Verlag, Stuttgart, herausgegeben hat. In diesem Standardwerk für Medizinstudenten konnte Klinke seine jahrzehntelangen Erfahrungen als Hochschullehrer einfließen lassen. Klinke ist außerdem Mitglied zahlreicher Kommissionen, u.a. der „Tierschutzkommission beim Bundeslandwirtschaftsminister“ und der „Senatskommission für tierexperimentelle Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft“. Zu seinem beruflichen Werdegang: Klinke studierte Medizin in Erlangen, Wien und Heidelberg (1954 bis 1960). Nach der Medizinalassistentenzeit, dem heutigen „Arzt im Praktikum“ (AIP), begann er seine wissenschaftliche Tätigkeit an den physiologischen Instituten in Erlangen und an der Freien Universität Berlin. Dort habilitierte er sich und wurde 1971 zum Professor ernannt. Nach einem etwa einjährigen Forschungsaufenthalt an der englischen Universität Keele wurde Klinke 1977 nach Frankfurt berufen, wo er seither forscht und lehrt. Während dieser Zeit war er u.a. auch Gründungsmitglied und Sprecher des 1992 abgeschlossenen Sonderforschungsbereichs 45 „Vergleichende Neurobiologie des Verhaltens“.

Dr.-Ing. Rainer Hartmann (53, links im Bild) studierte Nachrichtentechnik in Dortmund und Aachen mit Abschluß als Diplomingenieur. Nach seiner ingenieurwissenschaftlichen Tätigkeit an der Tech-

nischen Hochschule (RWTH) Aachen war Hartmann wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin und promovierte an der Technischen Universität Berlin. Seit 1977 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen Institut III der Goethe-Universität. Er war Mitglied im abgeschlossenen Sonderforschungsbereich 45 und arbeitet auch im derzeit laufenden Sonderforschungsbereich 269 mit. Zu seinem Arbeitsgebiet gehören: Informationsverarbeitung im vestibulären und auditorischen System, Grundlagenstudien zur Funktion von Cochlea-Implantaten und Verbesserung von Codierungsstrategien bei Cochlea-Implantaten.

Silvia Heid (32) studierte Biologie an der Technischen Hochschule Darmstadt und schloß diese Ausbildung 1991 mit dem Diplom im Hauptfach Zoologie ab. Schon dort wurde sie bei Professor Henning Scheich mit dem auditorischen System vertraut gemacht. Seit 1992 ist sie im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 269 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Physiologischen Institut III der Goethe-Universität; ihr Hauptarbeitsgebiet sind morphologische Studien im auditorischen System.

Dr. med. Andrej Kral (28) studierte Medizin in Bratislava, Slowakische Republik, dort promovierte er 1993 und war wissenschaftlicher Mitarbeiter am dortigen Institut für Pathophysiologie. Seit Ende 1995 ist Kral als Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) am Physiologischen Institut III der Goethe-Universität, sein Arbeitsgebiet ist die Neurophysiologie.

Wir kämpfen für

# LEBENDIGE MEERE

Für Informationen über Greenpeace bitte 3,60 DM in Briefmarken beilegen!

GREENPEACE Vorsetzen 53 20459 Hamburg

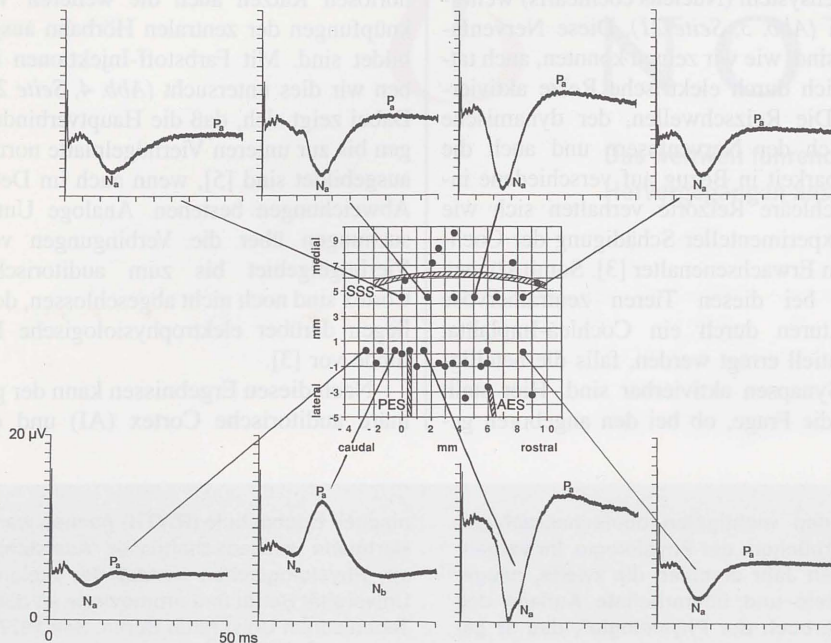


Abb. 5: Evozierte corticale Potentiale über der Hörrinde einer gehörlosen weißen Katze, ausgelöst durch elektrische Reizung des Hörnervs. In der Mitte eine schematische Darstellung der rechten Hörrinde einer Katze mit den Ableiteorten. SSS: Suprasylvianische Fissur; AES: Vordere ekstosylvianische Fissur; PES: hintere ekstosylvianische Fissur. Die unterschiedlichen Formen und Amplituden der evozierten Potentiale über den verschiedenen Registrierorten sind Ausdruck unterschiedlicher Verarbeitungsmodi in den verschiedenen Hirnbezirken.

vordere auditorische Feld (AAF) durch elektrische Reizung der Cochlea tatsächlich aktiviert werden (Abb. 5). Belege dafür liegen uns anhand von evozierten corticalen Potentialen, von intracorticalen Feldpotentialen, von sogenannter Multi-Unit-Aktivität und von Registrierungen von corticalen Einzelzellen vor. Es zeigte sich sogar, daß die in normalen Tieren vorhandene Abbildung von bestimmten Orten der Cochlea auf bestimmte Bezirke von AI und des AAF in vergrößerter Weise angelegt ist. Mit Hilfe dieser sogenannten tonotopen Abbildung werden bestimmte Cochlea-Orte in bestimmten Hirnarealen repräsentiert.

Diese Untersuchungen beweisen, daß bei der gehörlosen, weißen Katze die von der Cochlea zur Hörrinde laufende Kette von Neuronen anatomisch und funktionell ausgebildet ist. Dies sagt zunächst aber nichts über die Fähigkeit aus, die über diese Kette laufenden Aktionspotentiale in den einzelnen Stationen auch kritisch verarbeiten und damit eine Musteranalyse durchführen zu können. Wir vermuten Einschränkungen und können dies teilweise auch nachweisen. Unsere Befunde zeigen im einzelnen, daß sich die Aktivierbarkeit durch elektrische Reizung des

## Engagement für Spitzenleistungen



Der Ruder-Olympiasieger 1996 Stephan Volkert bereitete sich in einem mit Messer-Griesheim-Technik gefertigten Boot auf seinen Erfolg vor.

Welche Gemeinsamkeiten haben Forschung + Entwicklung und Spitzensport?

In beiden Fällen ist eine absolut präzise Technik und das ständige Streben nach Verbesserungen unerlässlich. Wir helfen Hochschulen und Forschungseinrichtungen mit unserem Wissen auf dem Gebiet der Gasetechnik und sichern Ihren Erfolg mit innovativen Problemlösungen.

Sprechen Sie mit uns – als Team bewegen wir mehr.

**MESSER**

H-7001.SI

Messer Griesheim GmbH · Industriegase Deutschland  
Ein Unternehmen der Hoechst-Gruppe · Vertriebsstelle Frankfurt  
Lärchenstraße 131 · 65933 Frankfurt/Main · Tel.: (069) 38 0 12 - 0



**IHR ARBEITSAMT**

## Ihre Zukunft

**Beratung – Information – Semesterprogramm  
für Studierende und Hochschulabsolventen**

- Studiengestaltung
- Fachwechsel
- Studienabbruch
- Alternativen zum Studium
- Praktikum
- Arbeitsmarkt
- Vorstellung u. Bewerbung
- Fortbildung

### Hochschulteam

Feuerbachstraße 42, Haus B, 60325 Frankfurt a.M.  
Telefon: 0 69/97 12 62-30  
Öffnungszeiten ohne Voranmeldung:  
Montag-Mittwoch 8.00-16.00 Uhr,  
Donnerstag 8.00-18.00 Uhr, Freitag 8.00-14.00 Uhr.

Auch in T-Online \* Arbeitsamt # und Internet: [www.arbeitsamt.de](http://www.arbeitsamt.de)

**INFORMIERT  
BERÄT  
VERMITTELT**

Hörnerv auf die corticalen Felder AI und AAF beschränkt und daß außerhalb dieser Areale keine oder nur sehr kleine Potentiale auslösbar sind (Abb. 5). Dies sollte für die nichtauditorischen Bereiche des Cortex auch so sein, doch muß der Verdacht geäußert werden, daß die neuronalen Verknüpfungen zu den höheren auditorischen Cortexarealen nicht in der üblichen Weise funktionstüchtig sind. Die Untersuchungen sind im Fluß und deuten bisher in diese Richtung. Die höheren auditorischen Felder sind nämlich normalerweise mit der kritischen Evaluation von Schallreizen befaßt und bereiten Prozesse der Mustererkennung vor. Es mag wohl sein, daß während der Entwicklung bei der gehörlosen Katze diesen Neuronen der adäquate Eingang fehlt und sie bestenfalls eine rudimentäre Funktionstüchtigkeit erlangen.

Soweit läßt sich also sagen, daß bei gehörlosen Tieren auch im Erwachsenenalter ein Informationstransfer vom Hörnerv zum Cortex erfolgt, daß aber sowohl tierexperimentelle Daten als auch die mangelnden Erfolge der Implantation von frühertaubten Erwachsenen für beträchtliche Defizite in den zentralnervösen Auswerteprozessen sprechen.

Wie ändern sich nun Zustand und Funktion zentralnervöser auditorischer Neurone, wenn eine frühe chronische Elektrostimulation vorgenommen wird? Diese Frage wurde von ausländischen Forschergruppen an Tieren untersucht, die zuvor durch die Gabe gehörschädigender Antibiotika erblaubt worden waren. Sodann wurde der Hörnerv täglich über einige Stunden mit einem regelmäßigen Reizmuster elektrisch gereizt. Dabei zeigte sich, daß die elektrische Reizung die morphologisch sichtbaren degenerativen Veränderungen reduziert, die normalerweise Folge einer Ausschaltung der Ohren sind. Dennoch ließen sich degenerative Vorgänge keinesfalls vollständig unterdrücken. In funktioneller Hinsicht entstanden sogar zusätzliche Abnormalitäten: Am auditorischen Cortex ging die tonotope Abbildung bestimmter Cochlea-Orte auf bestimmte Orte des Cortex verloren. Dies würde bedeuten, daß dieser elektrische Reiz sogar die Möglichkeit des Cortex reduziert hätte, zwischen verschiedenen Reizorten der Cochlea zu differenzieren. Dies implizierte, daß die zentralnervöse Auflösung von Schallfrequenzen, also das Tonhöhenunterscheidungsvermögen, verschlechtert wäre und auch weitere Verarbeitungsschritte im zentralen auditorischen System behindert oder gar verhindert würden, z.B. die Analyse von Sprache.

Für die Wertung dieser Experimente muß man freilich beachten, daß es für

eine normale Hirnentwicklung wahrscheinlich nicht ausreichend ist, das zentrale auditorische System nur stundenweise anzuregen. Zum anderen hat ein konstantes elektrisches Reizmuster keinerlei Informationsgehalt. Es wird für das Tier keine verhaltensrelevante Information übertragen, und die Katze könnte geradezu gelangweilt „weghören“ wollen. Dies könnte die Ausbildung neuronaler Verknüpfungen geradezu verhindern. Eine geeignete Anregung zur Organisation neuronaler Prozesse dürfte das genannte regelmäßige Reizmuster also keinesfalls sein.

### Cochlea-Implantat: Taube Kätzchen lernen hören

Wir haben daher einen anderen Weg beschritten. Wieder wurde die weiße gehörlose Katze als Versuchstier eingesetzt. Unsere Elektronikwerkstatt entwickelte Cochlea-Implantate, die den Hörnerv von Katzen in der Cochlea reizen. Über ein Mikrofon wird, ähnlich den Cochlea-Implantaten für menschliche Patienten, der Schall aufgenommen und in einer elektronischen Schaltung zu einem elektrischen Reizmuster verarbeitet. Dieser Reiz löst im Hörnerv quasinatürlich Aktionspotentiale aus, die an das zentrale auditorische System weitergeleitet werden. Die Katzen tragen das Gerät ohne Belästigung in einer Art Pullover (Abb. 6). Sie können sich völlig frei bewegen und nehmen alle Umweltgeräusche, also u.a. auch verhaltensrelevante Schallreize auf – und das 24 Stunden pro Tag. Wenn die Implantation am Jungtier erfolgt, zeigen sich die ersten Reizerfolge sofort. Die Kätzchen „hören“ unmittelbar und zeigen Ohrmuschelreflexe und reflektorische Orientierungsreaktionen. D.h. auch am naiven, gehörlosen Jungtier sind die im Hirnstamm ablaufenden Reflexe auf akustische Reize normal angelegt. Im Laufe einiger Tage bis Wochen nimmt dann auch die Hörrinde an der Schallanalyse teil. Die Kätzchen lernen, auf Schallreize angemessen zu reagieren und Schallereignisse zu differenzieren. Sie lassen sich mühelos auf Schall konditionieren, unterbrechen auf die entsprechenden Schallreize hin sogar die Futteraufnahme und unterscheiden Schallsignale.

Mit diesem Verfahren läßt sich also das zentrale auditorische System einer gehörlosen Katze zur Reife und Funktionsfähigkeit bringen. Es ist Gegenstand unserer derzeit laufenden Untersuchungen, die dabei auftretenden morphologischen und funktionellen Veränderungen im zentralen auditorischen System genauer zu



Abb. 6: Videosequenz über die Reaktion einer gehörlosen, cochlea-implantierten Katze, die auf bestimmte Schallreize konditioniert ist. Beide der dargestellten Katzen sind implantiert, bei der rechten ist jedoch das Implantat nicht aktiv. Auf den Schallreiz hin unterbricht die „hörende“ Katze das Fressen, versucht die Schallquelle zu orten (in Kameranähe) und geht darauf zu. Die andere Katze frißt währenddessen unbeeindruckt weiter.

## Bäume sterben standhaft!



Jokisch und Pilg, Düsseldorf

Auf den ersten Blick sieht man nichts. Das Sterben vollzieht sich unmerklich ...  
Die Blätter werden kleiner, die Nadeln werden weniger, die Baumwurzeln sterben langsam ab. Wenn man es sieht, ist es zu spät.

Von 1980 bis heute erkrankte im Durchschnitt täglich eine Waldfläche von mehr als 4 x 4 Kilometer!

**Der Wald braucht Mäzene – im Großen wie im Kleinen. Spenden Sie bitte!**

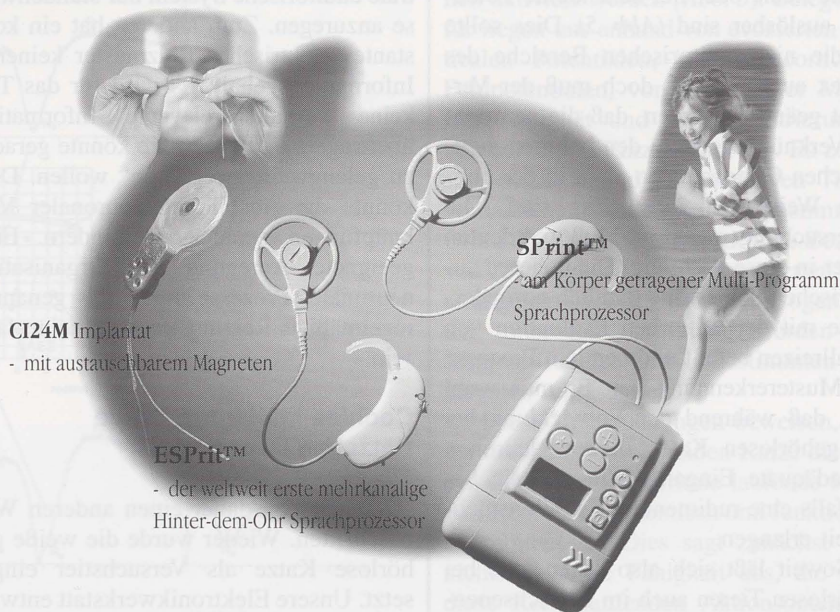
Spendenkonto Sparkasse Bonn (BLZ 380 500 00), Kto.-Nr. 71 71 sowie Volksbank Bonn (BLZ 380 601 86), Kto.-Nr. 71 71

Lebensräume erhalten ... den Wald-Notstand beseitigen.

**STIFTUNG WALD IN NOT**  
Wielandstraße 4, 53173 Bonn

Nucleus® 24

Technology listening to your needs



**CI24M Implantat**  
- mit austauschbarem Magneten

**ESPrin™**  
- der weltweit erste mehrkanalige Hinter-dem-Ohr Sprachprozessor

**SPrint™**  
- am Körper getragener Multi-Programm Sprachprozessor

### 10 JAHRE GARANTIE auf alle Implantate

\* **CI24M** - Innovation auf der bewährten Plattform des CI22M mit 15.000 erfolgreich versorgten CI Trägern.

Das robuste, anatomisch vorgeformte und dünne CI24M ermöglicht eine optimale Anpassung an kleine Schädel bei minimaler Bohrung.

Ein **austauschbarer Magnet** erlaubt dem CI Träger, sich gefahrlos einer MRT-Untersuchung bis zu 1,5 Tesla zu unterziehen.

**Umfassende Telemetriests** bestätigen das einwandfreie Funktionieren der Elektroden und ermöglichen die einzigartige **Neurale Antwort Telemetrie (NRT)** und somit das **neural MAPPING™**.

\* **smart speed™** - kombiniert die Vorteile von SPEAK und CIS in einer neuen Generation von Sprachverarbeitungsstrategien **Advanced Combination Encoders (ACE)™**.

\* **SPrint™** - mit vielen benutzerfreundlichen Funktionen, vier frei speicherbaren Programmen und einem LCD-Display ist die Plattform für **ACE™**.

\* **ESPrin™** - ist die kosmetische Alternative mit zwei frei speicherbaren Programmen, einer durchschnittlichen Batterie-Lebensdauer von 80 Stunden und bietet die Möglichkeit, **ACE™** zu implementieren.



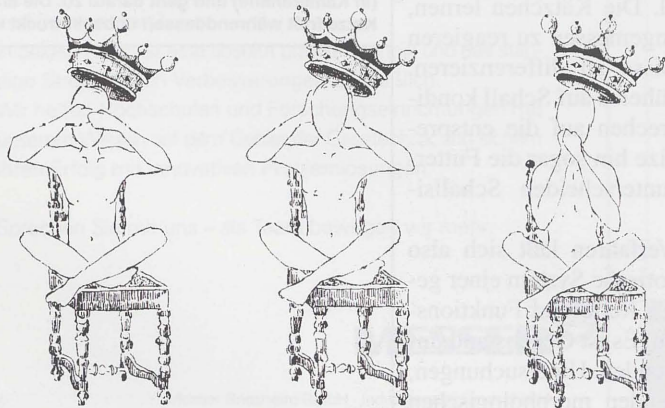
**Cochlear**

Cochlear GmbH  
Karl-Wiechert-Allee 76 A  
D-30625 Hannover  
Deutschland  
Tel: +49 511 5 42 77-0  
Fax: +49 511 5 42 77-0

Cochlear AG  
Margarethenstr. 47  
CH-4053 Basel  
Schweiz  
Tel: +41 61 205 04 04  
Fax: +41 61 205 04 05

Internet-Adresse: <http://www.cochlear.com.au>

## Wird Zeit zum Handeln, Mensch!



Satz & Illustration: B. Meins / M. Krebs

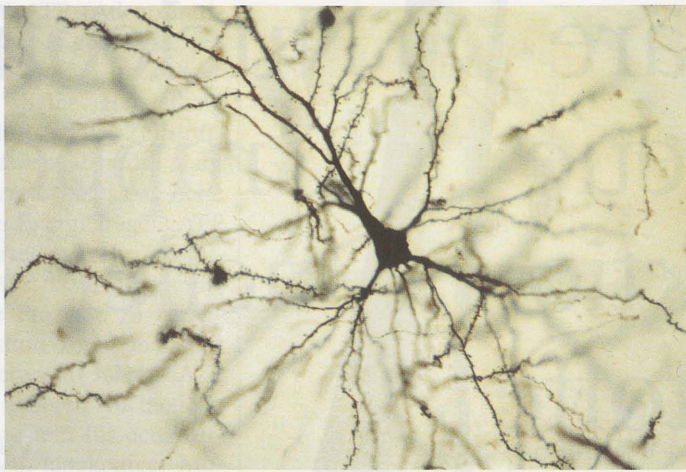
Von vielen Möglichkeiten aktiv zu werden erfährst Du in unserem **Naturschutzpaket**, das wir Dir zusenden, wenn Du 6 DM Rückporto/Unkostenbeitrag in Briefmarken übrig hast und uns diese Anzeige schickst. Wir schicken Dir unser Seminar- und Freizeitprogramm, Projektinfos, Handlungstips und verschiedene Broschüren zu.

An die:

**Naturschutzjugend**  
Königstraße 74  
70597 Stuttgart



Abb. 7: Nervenzelle aus dem auditorischen Cortex einer normalhörenden Katze. Die Dendriten (Verästelungen) der Nervenzelle sind klar zu sehen, ebenso die Kontaktstellen zu anderen Nervenzellen (Spines), die synaptische Verbindungen bilden.



beschreiben (Abb. 7). Daraus werden sich Rückschlüsse auf die Behandlung gehörloser Kinder ziehen lassen. Die Ergebnisse werden in die technische Weiterentwicklung von Hörprothesen einfließen und voraussichtlich die Resultate von Cochlea-Implantationen an Kindern verbessern. Vordringliches Ziel dabei ist die Verbesserung sprachlicher Kommunikationsmöglichkeiten – Worte für gehörlose Kinder.



## Literatur

- [1] Abély, P., Carton, C.: L'homme de la nuit et l'homme du silence. *Ann. Méd.-Psychol.* 2, 111-125 (1967).
- [2] Harrison, R.V., Nagasawa, A., Smith, D.W., Stanton, S. und Mount, R.J.: Reorganization of auditory cortex after neonatal high frequency cochlear hearing loss. *Hear. Res.* 54, 11-19 (1991).
- [3] Hartmann, R., Shepherd, R.K., Heid, S. und Klinke, R.: Response of primary auditory cortex to electric stimulation of the auditory nerve in the congenitally deaf white cat. (submitted).
- [4] Heid, S., Hartmann, R. und Klinke, R.: Degeneration of the spiral ganglion in the deaf white cat. *Proc. 23rd Goettingen Neurobiol. Conf. Vol. II*, 593 (1995).
- [5] Heid, S., Jaehn-Siebert, T.K., Klinke, R., Hartmann, R., Langner, G.: Afferent projection patterns in the auditory brain stem in normal cats and congenitally deaf white cats. *Hear. Res.* (Submitted 1996).
- [6] Lustig, R., Leake, P.A., Snyder, R.L. und Rebscher, S.J.: Changes in the cat cochlea nucleus following neonatal deafening and chronic intracochlear electrical stimulation. *Hear. Res.* 74, 29-37 (1994).
- [7] Mair, I.W.S.: Hereditary deafness in the white cat. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 314: 1-53 (1973).
- [8] Moore, D.R.: Auditory brainstem of the ferret – long survival following cochlear removal progressively changes projections from the cochlear nucleus to the inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 339, 301-310 (1994).
- [9] Popelar, J., Hartmann, R., Syka, J. und Klinke, R.: Middle latency responses to acoustical and electrical stimulation of the cochlea in cats. *Hear. Res.* 92, 63-77 (1995).
- [10] Ritzel, H.J. und Friauf, E.: Development of dendritic morphology in the rat auditory brain stem: Bipolar and multipolar cells in the lateral superior olive. *Proc. 23rd Göttingen Neurobiol. Conf.* 781 (1995).
- [11] Sanes, D.H. und Takacs, C.: Activity-dependent refinement of inhibitory connections. *Eur.J.Neurosci.* 5, 570-574 (1993).
- [12] Webster, D.B.: Conductive hearing loss affects the growth of the cochlear nuclei over an extended period of time. *Hear. Res.* 32, 185-192 (1988).
- [13] Willott, J.F., Bross, L.S. und McFadden, S.L.: Morphology of the cochlear nucleus in CBA/j mice with chronic, severe sensorineural cochlear pathology induced during adulthood. *Hear. Res.* 74, 1-21 (1994).
- [14] Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. und Keating, M.J.: The maturation of the superior collicular map of auditory space in the guinea pig is disrupted by developmental visual deprivation. *Europ.J.Neurosci.* 2, 682-692 (1990).
- [15] Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. und Dhanjal, S.S.: The maturation of the superior collicular map of auditory space in the guinea pig is disrupted by developmental auditory deprivation. *Europ.J.Neurosci.* 2, 693-703 (1990).
- [16] Welsh, L.W., Welsh, J.J., Healy, M.T.: Early sound deprivation and longterm hearing. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 107, 877-881 (1996).

# Die Vereinte macht sich stark für Nachwuchsmediziner.

Durch die medizinische Fachpresse geht eine interessante Notiz.

... die Vereinte Krankenversicherung AG ist ab sofort mit einem neuen **Kompakttarif für MPJ und AiP** auf dem Markt. Der Tarif ist auf die besonderen Anforderungen der Nachwuchsmediziner ausgerichtet und bietet mit einem ausgesprochen preiswerten, praxisnahen und fairen Produkt eine erheblich verbesserte Chance für einen frühzeitigen Wechsel in die private Krankenversicherung. **So zahlt ein 28-jähriger Arzt im Praktikum sage und schreibe nur 45,50 DM monatlich** (Arbeitgeberzuschuß eingerechnet) **für seine Vollversicherung ...**.

Soweit die Presseveröffentlichung.

Wir, die Vereinte – führende Krankenversicherung der Ärzte, traditionell Gruppenpartner von Ärztekammern und Marburger Bund – unterstreichen auch mit diesem zukunftsorientierten Angebot unsere ganz besondere Kompetenz und Vertrauensstellung. **Davon sollen gerade Jungärzte profitieren.**

Schicken Sie uns ein Fax oder schreiben Sie uns, damit wir Sie noch konkreter informieren können:

Vereinte Krankenversicherung AG,  
Vertriebsdirektion Frankfurt vdf-o-vu,  
Lyonerstr. 54-56, 60528 Frankfurt, Fax 069/ 66550-167.



**Vereinte**

Krankenversicherung AG

Die Vereinte läßt Sie nicht allein.

# Extrazelluläre eine neue multifunktio- Signalstoffe

# Nucleotide, Gruppe neller

von Herbert Zimmermann

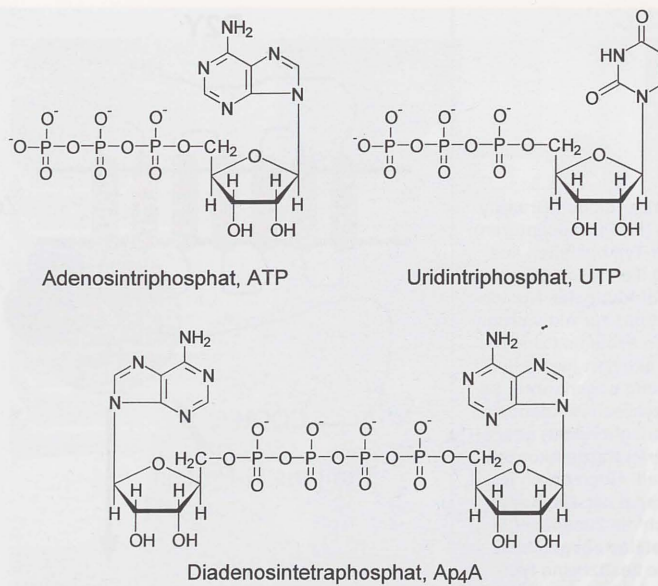


ATP-Hydrolyse

ATP-Rezeptor

ATP

Das Nucleotid ATP (Adenosintriphosphat, *Abb. 1*) gehört zu den bekanntesten Stoffen im Zellgeschehen überhaupt. Seine Herstellung stellt einen Schlüsselprozeß des Zellstoffwechsels dar. Von außen über die Nahrung zugeführte Energie kann die Zelle teilweise in Form des Energieträgers ATP speichern. Als universeller Träger chemischer Energie dient ATP dazu, energieverbrauchende zelluläre Prozesse zu betreiben. In dieser Funktion kennt man das Molekül schon seit etwa 50 Jahren. ATP dient zusammen mit anderen Nucleotiden auch als Ausgangsbaustein für den Aufbau der Nucleinsäuren, langkettiger Molekülfäden, in denen die Erbinformation gespeichert wird. Auch bei einer Reihe intrazellulärer Regulationsprozesse spielt ATP eine wichtige Rolle.



**Abb. 1: Chemische Strukturformeln der Nucleotide Adenosintriphosphat (ATP), Uridintriphosphat (UTP) und des Dinucleotids Diadenosintetraphosphat (Ap<sub>4</sub>A). Alle drei Substanzen fungieren als zwischenzelluläre Signalstoffe im Gehirn und auch in anderen Geweben.**

### Der Energielieferant ATP entpuppt sich als Signalstoff

In den vergangenen 30 Jahren gab es immer wieder Hinweise dafür, daß extrazellulär appliziertes ATP die Funktion unterschiedlicher Zellen und Gewebe beeinflussen kann. Damit stellte sich die Frage, ob ATP wie eine Reihe anderer Substanzen auch (z.B. Hormone, synaptische Überträgerstoffe im Nervensystem) nach außen abgegeben als Signalstoff zwischen Zellen fungieren könnte. Auf Resonanz stießen diese Befunde aber nicht. Hauptgrund war die Voreingenommenheit der im evolutionsbiologischen Denken geschulten Wissenschaftler. Sie hielten die zelluläre Ausschüttung der „Energiewährung“ ATP für äußerst unwahrscheinlich, weil sie zu einem Verlust an energiereicher Substanz führen würde.

Schon in den fünfziger und sechziger Jahren gelang der Nachweis, daß ATP zusammen mit anderen Botenstoffen in den

**Nucleotide wie ATP können Nervenzellen erregen, indem sie in der Plasmamembran gelegene Rezeptoren aktivieren. Das ATP wird anschließend durch sogenannte Ecto-Nucleotidasen hydrolysiert und dadurch inaktiviert.**

sekretorischen Organellen verschiedener Zellen in hoher Konzentration gespeichert ist. Mußte man davon ausgehen, daß das gespeicherte ATP mit ausgeschüttet wird und danach eine spezifische physiologische Funktion entfaltet? Gab man in Zellkultur gehaltenen Zellen ATP ins Nährmedium, so wurde es abgebaut. Gibt es also Enzyme auf der Zelloberfläche (Ecto-Nucleotidasen), die den freigesetzten Signalstoff ATP abbauen und damit dessen Signalwirkung beenden? ATP kann meßbare Veränderungen an Zellen unterschiedlicher Gewebetypen verursachen. Konnte man davon ausgehen, daß es über spezifische Erkennungsmoleküle, also ATP-Rezeptoren wirkt? Seit wenigen Jahren können wir sagen, daß alle aufgeworfenen Fragen zugunsten von ATP als Signalsubstanz beantwortet sind. Darüber hinaus wissen wir, daß auch einige andere Nucleotide, wie das Uridintriphosphat (UTP), und Vertreter der Gruppe der Diadenosinpolyphosphate (*Abb. 1*), die man zuvor nur aus dem intrazellulären Stoffwechsel kannte, als zwischenzelluläre Signalstoffe wirken können. Möglicherweise ist der Universalmetabolit ATP schon ein entwicklungsgeschichtlich sehr alter Signalstoff. Präsent ist er vermutlich schon seit der Ausbildung der ersten Urzellen vor mehr als drei Milliarden Jahren.

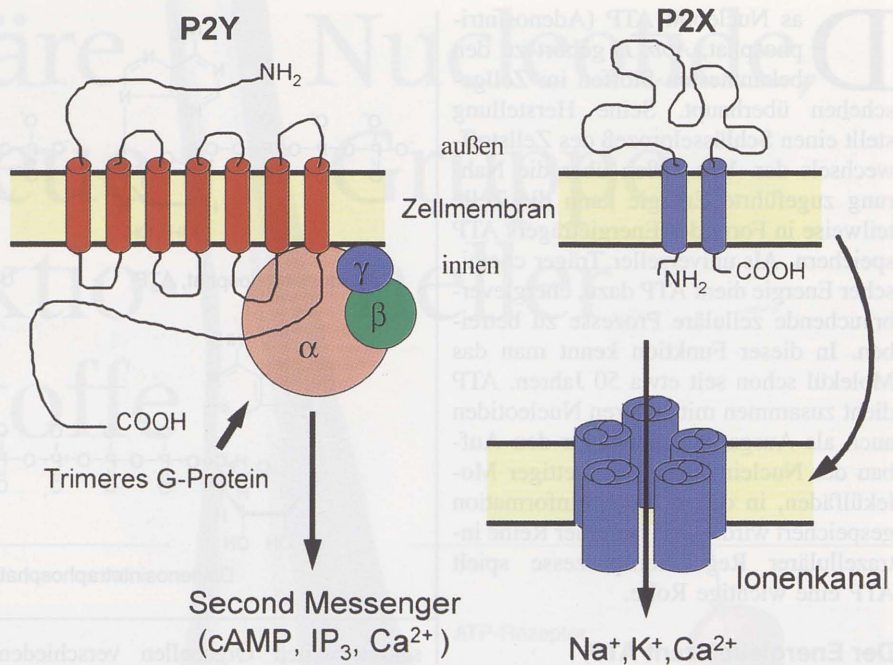
### Nucleotide sind wichtige Signalstoffe im Nervensystem

Nucleotide stellen eine zentrale Gruppe von Signalstoffen des Nervensystems dar. Sie dienen der schnellen Signalüber-

tragung zwischen Nervenzellen (der synaptischen Transmission) ebenso wie der Modulation der Nervenfunktion [vergleiche auch Herbert Zimmermann, Wie Nervenzellen miteinander sprechen, Forschung Frankfurt, Heft 3, 1993]. Bei der Entwicklung des Nervensystems spielen sie vermutlich eine genauso wichtige Rolle wie für die Aufrechterhaltung der Funktion des fertig ausgebildeten Nervensystems. Da die umfassende Bedeutung der Nucleotidwirkungen erst vor wenigen Jahren erkannt wurde, befindet sich das Gebiet allerdings noch in den Kinderschuhen. Die Arbeitsgruppe Neurochemie am Biozentrum der Goethe-Universität beschäftigt sich im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 269 [nähere Informationen zu diesem Sonderforschungsbereich auf Seite 19] mit der Bedeutung von Nucleotiden vor allem für die Entwicklung des Nervensystems und auch für plastische Veränderungen im ausgereiften Gehirn. An unserer Universität hat sich für die Thematik der Nucleotidwirkungen inzwischen ein kleiner Schwerpunkt herausgebildet: Am Institut für Pharmakologie des Biozentrums beschäftigen sich die Gruppen von Günther Lambrecht und Günther Schmalzing mit der Pharmakologie und molekularen Biologie von Nucleotidrezeptoren. Die Abteilung von Josef Pfeilschifter im Zentrum für Pharmakologie des Klinikums studiert die Mechanismen der zellulären Wirkung vor allem von UTP in der Niere und deren Bedeutung für Entzündungsprozesse. In der Abteilung für molekulare Membranbiologie des Max-Planck-Instituts für Biophysik hat Helmut Reiländer damit begonnen, die molekulare Struktur von ATP-Rezeptoren zu untersuchen. Hier hat sich neben dem Sonderforschungsbereich ein neuer und interessanter Interaktionsrahmen entwickelt.

LIXENFELD

Abb. 2: Molekulare Schemata der beiden Grundtypen von Nucleotidrezeptoren (P2-Purinozeptoren): Nucleotidrezeptoren vom P2Y-Typ bestehen aus einer Polypeptidkette, welche die Plasmamembran siebenmal durchspannt. Die Bindung des Nucleotids hat Signalcharakter und führt zur Aktivierung eines trimeren GTP-bindenden Proteins (trimeres G-Protein). Dieses wiederum aktiviert intrazelluläre Signalkaskaden unter Bildung sogenannter Second Messenger wie cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat), IP<sub>3</sub> (Inositoltrisphosphat) oder einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (Ca<sup>2+</sup>). Der P2X-Typ stellt einen durch Nucleotide aktivierbaren Ionenkanal dar. Die Kanalstruktur wird vermutlich durch die Zusammenlagerung mehrerer Proteinbausteine ausgebildet. Jeder dieser Proteinbausteine besitzt eine typische Struktur mit zwei Transmembrandomänen. In geöffnetem (aktiviertem) Zustand ist der Kanal für Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup>-Ionen durchlässig.



Besonders bemerkenswert ist, daß die Signalfunktion von ATP und anderen Nucleotiden nicht auf das Nervensystem beschränkt ist. Nucleotide spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle zahlreicher Gewebefunktionen unseres Körpers. Die zellbiologischen und biochemischen Grundlagen der Nucleotidwirkungen dürften in den unterschiedlichen Geweben allerdings ähnlich sein. Die folgende Übersicht behandelt daher auch wichtige Aspekte der Nucleotidwirkung in anderen Geweben.

**Zwei Grundtypen von Rezeptoren für Nucleotide**

Wenn Nucleotide wie ATP als zwi-schenzelluläre Signalstoffe fungieren können, sollte man erwarten, daß die Oberflächen der Zielzellen dafür Rezeptoren aufweisen. Die Analyse von Zellreaktionen auf extrazelluläre Gabe von ATP

hatte die Existenz derartiger Rezeptoren wahrscheinlich gemacht. Es wurden schnelle zelluläre Antworten registriert, die auf einem raschen Einstrom von positiv geladenen Ionen in die Zelle basierten, und zwar von Na<sup>+</sup> und auch Ca<sup>2+</sup>-Ionen. Darüber hinaus gab es langsamere, verzögerte Antworten, wie sie bei Rezeptoren auftreten, die in der Zielzelle die Synthese oder Freisetzung von sekundären Botenstoffen (Second Messenger) auslösen (Abb. 2). Die Wirkung in das Zellinnere wird über sogenannte trimere G-Proteine vermittelt [vgl. Zimmermann 1993]. Die Effekte von ATP konnten durch Hemmstoffe aufgehoben werden, ein weiteres wichtiges Kriterium für Rezeptorwirkungen. Einer der Hemmstoffe ist das Suramin, ein altbekanntes Medikament für die erfolgreiche Bekämpfung von Trypanosomen, den Erregern der Schlafkrankheit.

Erst 1993 gelang es, den molekularen Aufbau der ersten ATP-Rezeptoren zu

entschlüsseln. Sie gehörten dem Typ der über sekundäre Botenstoffe wirkenden Rezeptoren an. Ein Jahr später schließlich wurden die ersten der ATP-Rezeptoren identifiziert, die einen schnellen Ionenstrom in die Zelle auslösen. Die Methoden der Molekularbiologie ermöglichten seither eine explosionsartige Entwicklung unserer Kenntnis über ATP-Rezeptoren [Burnstock, 1996]:

- ▶ Nicht nur ATP, sondern auch andere Nucleotide, wie Adenosindiphosphat (ADP), Uridintriphosphat (UTP), und Vertreter der Gruppe der Diadenosinpolyphosphate (z.B. Ap<sub>4</sub>A, Ap<sub>5</sub>A, Ap<sub>6</sub>A) (Abb. 1) wirken über spezifische Rezeptoren. In der Fachliteratur faßt man Nucleotidrezeptoren unter dem Begriff P2-Purinozeptoren zusammen.
- ▶ Nach dem heutigen Kenntnisstand erscheint es sinnvoll, die Nucleotidrezeptoren in vier Hauptgruppen einzuteilen (Abb. 3). P2X-Rezeptoren stellen nucleotidabhängige Ionenkanäle dar. ATP und ADP treten als Agonisten (Aktivatoren der Rezeptoren) auf. Diese Rezeptoren finden sich in erregbaren Geweben, wie an Zellen der glatten Muskulatur oder auf Nervenzellen. P2Y-Rezeptoren wirken über trimere G-Proteine. ATP, ADP, UTP oder auch Diadenosinpolyphosphate können als Agonisten fungieren. Dieser Typ von Nucleotid-Rezeptor ist ubiquitär verbreitet. P2T-Rezeptoren gehören zum gleichen Typ. Allerdings werden sie ausschließlich durch ADP aktiviert. Sie sind auf Blutplättchen beschränkt und spielen eine zentrale Rolle bei der Auslösung der Blutgerinnung. Die P2Z-Rezeptoren schließlich entpuppten sich als Sonderfall des

Abb. 3: Vereinfachte Klassifizierung von Nucleotidrezeptoren (P2-Purinozeptoren).

| Rezeptortyp         | P2X                               | P2Y                              | P2Z (P2X <sub>7</sub> )                         | P2T           |
|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|---------------|
| Effektormechanismus |                                   |                                  |   |               |
| Wirksames Nucleotid | ATP, ADP                          | ATP, ADP, UTP, Ap <sub>n</sub> A | ATP   | ADP           |
| Vorkommen           | Nervenzellen, glatte Muskelzellen | Weite Verbreitung                | Zellen des Immunsystems, einige Tumorzelllinien | Blutplättchen |



Professor Dr. Herbert Zimmermann (53) studierte von 1964 bis 1969 in München Chemie, Biologie und Philosophie. Nach seiner Promotion (München/Regensburg, 1971) arbeitete er am Institut für Biochemie der Universität Cambridge (England) über den Mechanismus der synaptischen Übertragung. Von 1973 bis 1979 vertiefte er diese Arbeiten in der Abteilung für Neurochemie des Max-Planck-Instituts für Biophysikalische Chemie in Göttingen (Habilitation 1976). Nach einem dreijährigen Aufenthalt an der Universität Oldenburg (Professur für Neurobiologie) folgte er 1983 einem Ruf an das Zoologische Institut der Goethe-Universität. Seit 1993 arbeitet er zusammen mit anderen zellbiologisch orientierten Abteilungen des Fachbereichs Biologie am Biozentrum. Gastprofessuren führten zweimal zu Aufenthalten am Institut für Hirnforschung der Universität Tokyo. Zimmermann war längere Zeit im Vorstand der europäischen wie auch der internationalen Gesellschaft für Neurochemie tätig und leitete die Studiengruppe Neurochemie der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie. Gegenwärtig koordiniert er ein von der Europäischen Union (EU) gefördertes Projekt über die Rolle von Nucleotiden im Nervensystem, in dem Wissenschaftler aus sechs Ländern kooperieren. Darüber hinaus ist er an einem weiteren länderübergreifenden EU-Projekt beteiligt, welches sich mit der Funktion synaptischer Vesikel beschäftigt und kooperiert im Rahmen eines von der German-Israeli-Foundation (GIF) geförderten Projekts mit einer Arbeitsgruppe am Institut für Biochemie der Hebräischen Universität in Jerusalem. Im Herbst vorigen Jahres wurde die Einrichtung eines um das Biozentrum zentrierten neuen Frankfurter Sonderfor-



Das Bild zeigt Mitarbeiter der Abteilung, die an der Erforschung der Ecto-Nucleotidasen beteiligt waren. Von oben nach unten, bzw. links nach rechts: Klaus Hammer, Birgit Kegel, Kristina Kohring, Vera Maienschein, Peter Brendel, Walter Volkmandt, Norbert Braun, Petra Heine, Herbert Zimmermann, Jörg Servos, Alev Heilbronn.

schungsbereiches mit dem Thema „Intrazelluläre Organisation von Regulations- und Transportprozessen“ positiv begutachtet. In diesem Sonderforschungsbereich werden seine Untersuchungen über das synaptische Transmissionsgeschehen weitergeführt werden. Zimmermann ist Herausgeber bzw. Mitherausgeber dreier Bände, die sich Themen der synap-

tischen Übertragung widmen und Autor einer Monographie über die synaptische Transmission. Er organisiert die in jedem Wintersemester im Großen Hörsaal der biologischen Institute stattfindende öffentliche Vortragsreihe zu biologisch-medicinischen Themen, die von der Polytechnischen Gesellschaft gemeinsam mit der Universität veranstaltet wird.

# Immunochemicals

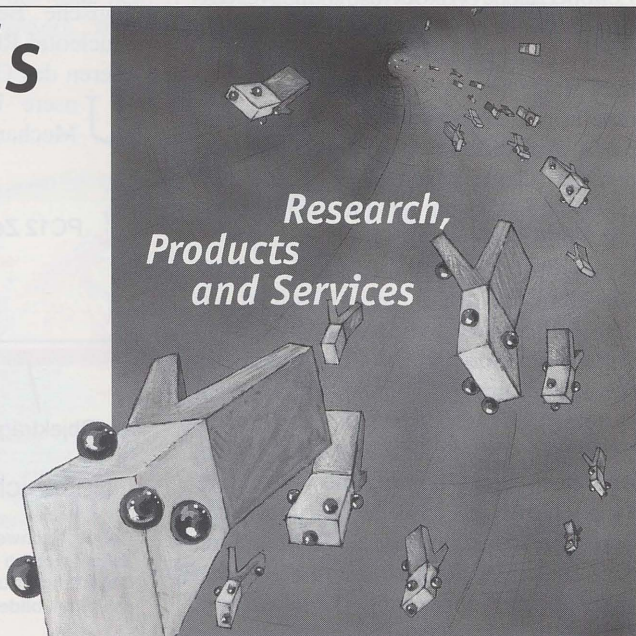
Biochemicals  
Radiochemicals

**BIO TREND**®

BIOTREND Chemikalien GmbH  
Im Technologiezentrum Köln  
Eupener Str. 159 • D-50933 Köln  
Tel. \*\*49 (0) 221/9 49 83 20 • Fax. \*\*49 (0) 221/9 49 83 25

<http://www.biotrend.com>

Research,  
Products  
and Services



P2X-Typs (P2X<sub>7</sub>). Sie können je nach dem Grad der Aktivierung als Ionenkanal fungieren oder auch eine große Pore bilden, die Moleküle bis zu einer molekularen Masse von 0.9 kDa passieren lassen. Dieser Typ findet sich auf Zellen des Immunsystems, z.B. auf Makrophagen und Lymphozyten.

- Die molekularbiologischen Analysen führten zu weiteren Überraschungen. In der kurzen Zeit von drei Jahren hat man über sieben verschiedene Subtypen von P2X-Rezeptoren und ebenso viele Subtypen von P2Y-Rezeptoren gefunden. Man spricht von Rezeptorfamilien vom P2X- oder P2Y-Typ (Abb. 2). Die Mitglieder der jeweiligen Rezeptorfamilien weisen untereinander Gemeinsamkeiten des molekularen Aufbaus aber auch Unterschiede auf. Letztere dürften subtile Abweichungen in den Funktionseigenschaften bedingen. Vermutlich wird ein funktionsfähiger ATP-Rezeptor vom P2X-Typ aus mehreren Untereinheiten (einzelnen Proteinbausteinen) aufgebaut. Vielleicht wird er dabei mit unterschiedlichen P2X-Bausteinen bestückt.

Nucleotide können die Plasmamembran nicht ohne Hilfsmechanismen passieren. In einigen sekretorischen Zellen (z.B. Mastzellen, Blutplättchen, chromaffinen Zellen des Marks der Nebenniere, Langerhans'schen Inselzellen der Bauchspeicheldrüse aber auch – wie wir zeigen konnten – verschiedenen Typen von Nervenzellen) werden Nucleotide wie ATP, UTP und auch Diadenosinpolyphosphate in sekretorischen Organellen gespeichert [Zimmermann, 1994]. Die zelluläre Freisetzung erfolgt durch regulierte Ausschüttung des Inhalts dieser Organellen an der Zelloberfläche (Exocytose). In Nervenzellen werden die Nucleotide zusammen mit bereits früher bekannten Überträgerstoffen wie dem Acetylcholin oder Noradrenalin in die sekretorischen Vesikel verpackt. Auf einen Nervenimpuls hin werden die Inhaltsstoffe freigesetzt und entfalten ihre Wirkung auf die nachgeschaltete Zelle (Abb. 4 und 5).

Darüber hinaus gibt es auch zahlreiche Hinweise dafür, daß ATP direkt aus dem Zellplasma und ohne die Mitwirkung von Speicherorganellen freigesetzt werden kann. Dies gilt auch für das Nervensystem. Die Mechanismen, die diesem Wege der Freisetzung zugrunde liegen, sind noch nicht hinreichend aufgeklärt. Möglicherweise ist eine Gruppe von Transportmolekülen der Zellmembran daran beteiligt, die man schon aus einem anderen Zusammenhang kennt. Diese Transportproteine machen Krebszellen

## ATP, Ecto-Nucleotidasen und die Entwicklung des Nervensystems

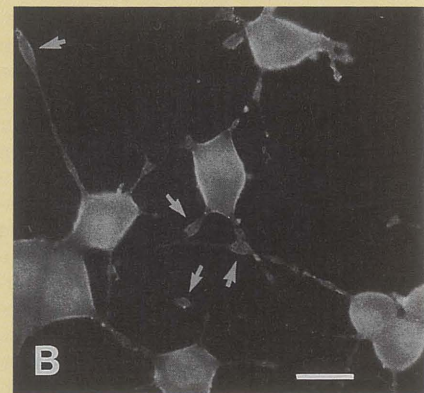
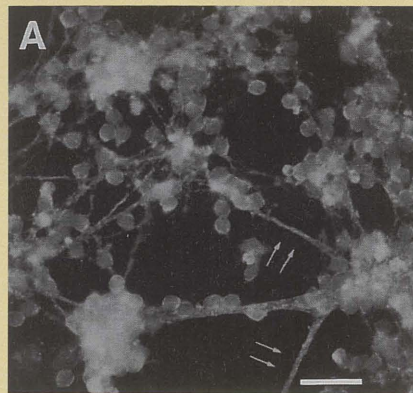


Abb. 1: Immunzytologischer Nachweis des Enzyms 5'-Nucleotidase auf der Oberfläche neuronaler, in Kultur gehaltener Zellen (helle Fluoreszenz). Abb. 1A: Aus dem Kleinhirn der Ratte isolierte Nervenzellen (Körnerzellen). Abb. 1B: PC12-Zellen, eine neuronale Zelllinie, die aus einem Tumor des Nebennierenmarks der Ratte stammt. Im Versuch wird zunächst ein gegen 5'-Nucleotidase gerichteter Antikörper auf die Zellen gegeben. Dieser bindet an das Enzym der Zelloberfläche. Ein Zweitantikörper, der eine fluoreszierende Gruppe trägt, bindet danach an den Erstantikörper. Auf diese Weise kann man die Bindungsstellen im Fluoreszenzmikroskop sichtbar machen. [Abbildungsmaßstab (Balken): A = 30 µm; B = 20 µm]

Im Gehirn des erwachsenen Säugers erfüllt ATP nicht nur die Rolle eines Transmitters für die schnelle synaptische Übertragung. Alle Zelltypen im Gehirn tragen Rezeptoren für ATP. Dazu gehören nicht nur Nervenzellen, sondern auch die verschiedenen Typen von Gliazellen, die in das Nervengewebe eingebettet sind und wichtige Aufgaben für die Modulation der Nervenfunktion wahrnehmen, sowie die Endothelzellen der Blutkapillaren und die glatten Muskelzellen der Blutgefäße. Obwohl die Wirkungen von ATP und anderen Nucleotiden auf jeden einzelnen dieser Zelltypen eingehend untersucht wird, wissen wir über die physiologische Bedeutung der zahlreichen Nucleotid-Rezeptoren für das Funktionieren des Gehirns noch sehr wenig.

Unsere Untersuchungen über die Mechanismen des extrazellulären

Abbaus von ATP zeigten, daß der Ausschüttung von Nucleotiden auch schon im sich entwickelnden embryonalen Gehirn eine wichtige Rolle zukommen muß [Zimmermann, 1995]. Interessanterweise tragen sich entwickelnde Nervenzellen an ihrer Oberfläche das Enzym 5'-Nucleotidase, welches den Abbau vom AMP zum Adenosin katalysiert (vgl. Abb. 5, Seite ). Haben die Nervenzellen ihre Wanderung eingestellt und feste synaptische Kontakte zu ihren Zielneuronen geknüpft, verschwindet das Enzym von der Zelloberfläche und findet sich fortan nur noch auf Gliazellen. Auch in Kultur gebrachte, sich differenzierende neuronale Zellen tragen das Enzym auf ihrer Oberfläche (Abb. 1). Welche Bedeutung hat das Enzym für die sich entwickelnden Nervenzellen? Nehmen wir Nervenzellen in Kultur, können wir

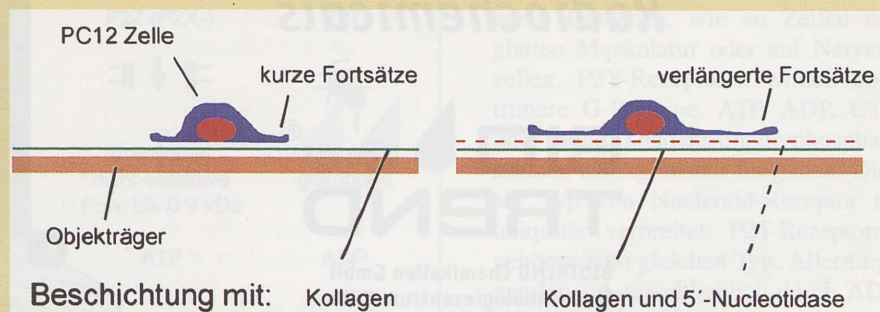


Abb. 2: Nachweis der neurotrophen Wirkung des Enzyms 5'-Nucleotidase: Neuronale Zellen (PC12 Zellen) werden für die spätere Analyse im Lichtmikroskop auf Glasobjektträgern kultiviert. Wird der Objektträger zusätzlich zu dem Bindegewebsprotein Kollagen auch noch mit 5'-Nucleotidase beschichtet, bilden sich verlängerte Zellfortsätze aus.

mit der Funktion des Enzyms 5'-Nucleotidase experimentell interferieren. In der Kulturschale imitierten wir den Oberflächenkontakt 5'-Nucleotidase tragender, reifer Nervenzellen mit anderen Zellen. Wir beschichteten die Oberfläche eines kleinen Objektträgers, auf dem die Zellen wachsen, mit dem Enzym.

Zu unserer Überraschung führte dies zu einem rascheren Auswachsen und einer Verlängerung der Zellfortsätze (Abb. 2). Das Enzym hat offensichtlich einen fördernden, trophischen Effekt auf das Auswachsen der Fortsätze. Den umgekehrten Effekt erhalten wir, wenn wir die Enzymfunktion hemmen. Das Ergebnis unserer Inhibierungsstudien zeigt, daß sich Nervenzellen in Abwesenheit der 5'-Nucleotidase nicht mehr differenzieren können. Sie bilden kaum noch Fortsätze aus. Nach einigen Tagen sterben sie ab. Wir gehen davon aus, daß die Zellen des sich entwickelnden Nervensystems ständig ATP abgeben. Dieses wird extrazellulär abgebaut und steht den Zellen in Form von Adenosin wieder zur Verfügung (Abb. 3). Gegenwärtig wissen wir noch nicht, warum die embryonalen Nervenzellen ATP abgeben und wo und auf welche Typen von ATP-Rezeptoren es wirkt.

In einem weiteren Projekt haben wir in Zusammenarbeit mit Manfred Zimmermann vom Physiologischen Institut der Universität Heidelberg damit begonnen, die Bedeutung der Nucleotid-abbauenden Enzyme der Zelloberfläche nach einem Infarkt zu untersuchen. Werden infolge blockierter Durchblutung Gewebeteile des Gehirns unterversorgt, so kommt es zu schwerwiegenden Schädigungen der

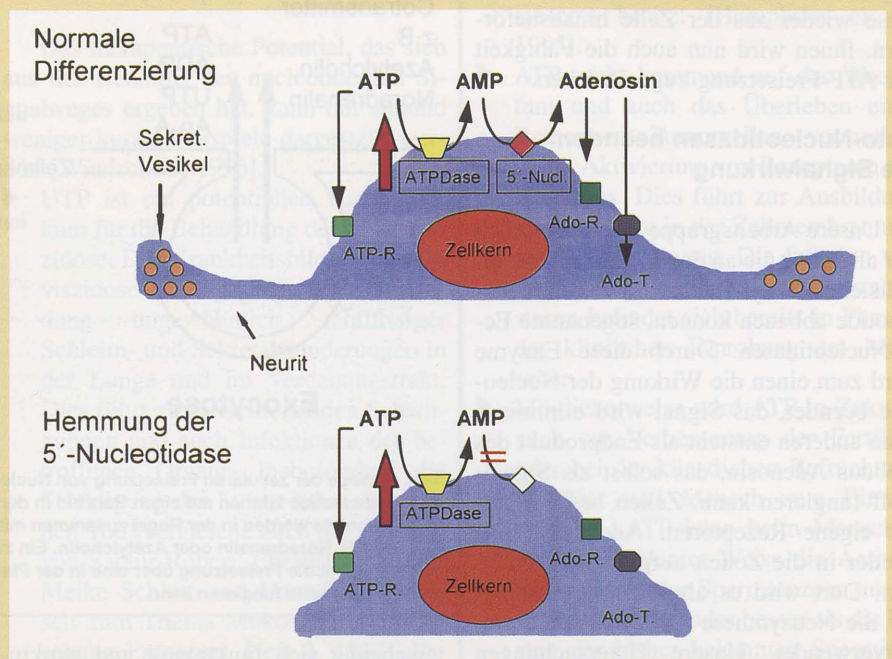


Abb. 3: Nachweis der Bedeutung des Enzyms 5'-Nucleotidase für die Differenzierung von PC12 Zellen. Oben: Unter normalen Kulturbedingungen dürfte es zu einer kontinuierlichen Freisetzung von ATP kommen. Dieses wirkt auf ATP-Rezeptoren (ATP-R.) und wird schließlich über die auf der Zelloberfläche befindlichen Enzyme ATP-Diphosphohydrolase (ATPDase) und 5'-Nucleotidase (5'-Nucl.) zum Adenosin abgebaut. Letzteres kann auf Adenosinrezeptoren wirken (Ado-R.) oder über einen Adenosintransporter (Ado-T.) wieder in die Zelle aufgenommen werden. Unten: Wird die 5'-Nucleotidase gehemmt oder wird ihre Synthese unterbunden, bleibt die Hydrolysekaskade beim AMP (Adenosinmonophosphat) stehen. Es wird kein extrazelluläres Adenosin mehr gebildet. Unter diesen Bedingungen wird die Differenzierung der Zelle unterbunden.

betroffenen Nervenzellen. Die klinische Folge ist ein Schlaganfall. Die Schädigungen sind ohne akute Behandlung später nicht mehr aufzuheben. Hat das Hirngewebe Möglichkeiten der Schadensbegrenzung, indem es mit kompensatorischen Maßnahmen reagiert? Schadensbegrenzend wäre sicherlich der rasche Abbau des bei der Gewebeschädigung massiv freigesetzten ATPs. Dieses kann überlebende Nervenzellen überaktivieren und den Schaden sogar noch vergrößern. Wür-

den unter diesen Bedingungen die Enzyme für den extrazellulären Abbau von ATP vermehrt synthetisiert, könnte dies zu einer Eingrenzung der Gewebeschädigung führen. Wie unsere Untersuchungen zeigten, führt eine Unterbrechung der Durchblutung zu einer erheblichen Vermehrung der 5'-Nucleotidase in den an das primär geschädigte Gewebe angrenzenden Arealen. Die Kapazität für den extrazellulären Nucleotidabbau wird also tatsächlich erhöht (Abb. 4).

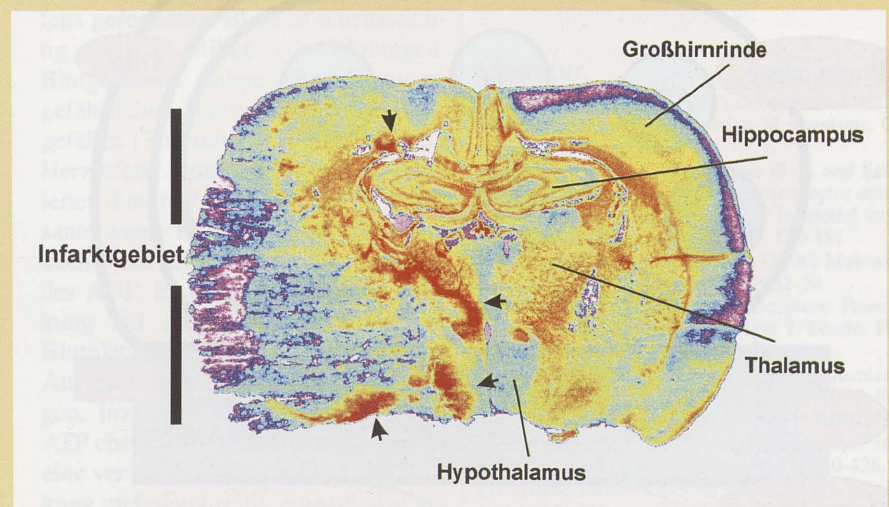


Abb. 4: Nachweis der verstärkten Expression des Enzyms 5'-Nucleotidase nach einem Infarkt: Am Rande des Infarktgebietes (Querschnitt durch das Gehirn einer Ratte) ist die Aktivität des Enzyms kräftig erhöht (Pfeile). In der Falschfarbendarstellung zeigt rot die höchste Stufe und lila die geringste Stufe der Enzymaktivität an.

gegen Arzneimittel resistent, indem sie diese wieder aus der Zelle hinausbefördern. Ihnen wird nun auch die Fähigkeit zur ATP-Freisetzung zugeschrieben.

### Ecto-Nucleotidasen beenden die Signalwirkung

Unsere Arbeitsgruppe interessiert sich vor allem für die an der Zelloberfläche lokalisierten Enzyme, die extrazelluläre Nucleotide abbauen können, sogenannte Ecto-Nucleotidasen. Durch diese Enzyme wird zum einen die Wirkung der Nucleotide beendet, das Signal wird eliminiert. Zum anderen entsteht als Endprodukt des Abbaus Adenosin, das selbst als Signalstoff fungieren kann. Zellen besitzen dafür eigene Rezeptoren. Adenosin kann wieder in die Zellen aufgenommen werden. Dort wird es als Ausgangsmaterial für die Neusynthese der Nucleotide wiederverwendet. Unsere Untersuchungen am Nervensystem sprechen dafür, daß die Enzyme für den Abbau der synaptisch freigesetzten Nucleotide in unmittelbarer Nähe des Freisetzungsortes lokalisiert sind. Auf diese Weise können sie die Signalwirkung der Nucleotide rasch beenden (Abb. 5).

Am extrazellulären Abbau von ATP dürften zwei Grundtypen von Enzymen beteiligt sein. Eine ATP-Diphosphohydrolase (Apyrase), die das ATP über ADP zunächst bis zum AMP abbaut. Ihre molekulare Struktur wurde erst im Jahre 1996 bekannt. Die ATP-Diphosphohydrolase un-

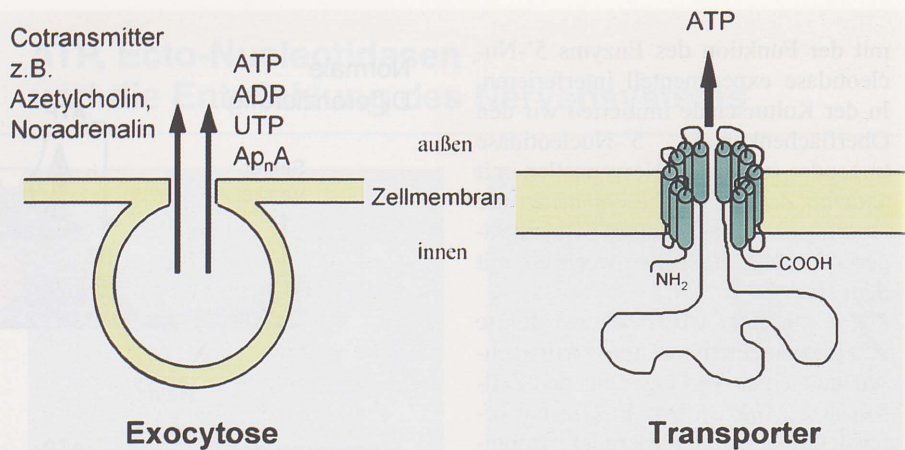


Abb. 4: Wege der zellulären Freisetzung von Nucleotiden: In sekretorischen Bläschen (Vesikeln) gespeicherte Nucleotide können auf einen Reiz hin in den extrazellulären Raum abgegeben werden (Exocytose). Nucleotide werden in der Regel zusammen mit einem weiteren Signalstoff gespeichert (Cotransmitter), wie z.B. Noradrenalin oder Azetylcholin. Ein zweiter, gegenwärtig allerdings noch etwas hypothetischer Weg, ist die Freisetzung über eine in der Plasmamembran befindliche Proteinstuktur, die als Nucleotidtransporter fungieren kann.

terscheidet sich funktionell und strukturell grundsätzlich von den bisher eingehend untersuchten intrazellulären ATP-spaltenden Enzymen, wie etwa den ionenpumpenden ATPasen oder der mitochondrialen  $F_1$ -ATPase. Wie unsere gegenwärtigen Untersuchungen nahelegen, gibt es weitere Subtypen des Enzyms. UTP kann über den gleichen Weg wie das ATP abgebaut werden. Das Enzym 5'-Nucleotidase katalysiert schließlich den Abbau von AMP zu Adenosin und Phosphat. 1991 hatten wir die molekulare Struktur der 5'-Nucleotidase im Gehirn des Zitterrochens (*Torpedo marmorata*, Abb. 6) aufgeklärt.

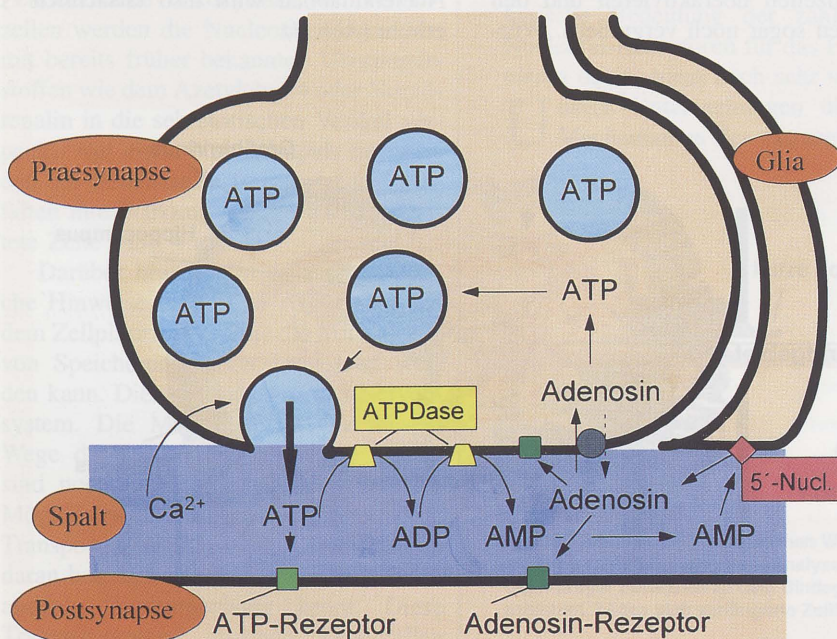
Die molekulare Strukturklärung der am extrazellulären Nucleotidabbau beteiligten Enzyme hat die Vorstellung der extrazellulären Signalwirkung von Nucleotiden weiter zementiert.

### Vielfältige funktionelle Bedeutung extrazellulärer Nucleotide

ATP und andere Nucleotide nehmen gegenüber den bisher bekannten Signalsubstanzen, wie etwa Hormonen oder synaptischen Überträgerstoffen, in zweifacher Beziehung eine Sonderstellung ein. Erstens werden sie in allen Zellen eines jeden Gewebes kontinuierlich hergestellt. Zweitens werden sie ubiquitär als Signalstoffe eingesetzt. Vermutlich trägt jede Zelle unseres Körpers Rezeptoren für ATP. Durch diese Universalität der Signalwirkung unterscheiden sich die Nucleotide von den anderen extrazellulären Signalsubstanzen, die in der Regel auf wenige Zielgewebe und spezifische Zielzellen einwirken. Am ehesten ist dieser universelle Wirkmechanismus noch mit dem des Stickstoffmonoxids zu vergleichen, einer gasförmigen Substanz, die in zahlreichen Geweben einschließlich des Nervensystems ihre Wirkung entfalten kann [vergleiche Rudi Busse, Alexander Mülsch, Die wundersame Karriere von Stickstoffmonoxid, Forschung Frankfurt, Heft 4, 1996].

Die Universalität der Signalwirkung bedeutet jedoch nicht, daß Nucleotidrezeptoren einheitliche zelluläre Reaktionen auslösen. Vielmehr ermöglicht es, die Vielzahl von Rezeptoren und nachgeschalteten Signalmechanismen, gewebespezifische und zellspezifische Wirkungen zu generieren. Dies erweist die folgende durchaus unvollständige Auflistung. Nucleotide wirken als extrazelluläre Signalstoffe auf Ner-

Abb. 5: Freisetzung, Wirkorte und extrazellulärer Abbau von ATP an einer Synapse: ATP wird (vermutlich zusammen mit einem Cotransmitter) in synaptischen Vesikeln gespeichert und auf ein Signal hin ( $Ca^{2+}$ -Einstrom) freigesetzt. Die Wirkung von ATP auf seine Rezeptoren wird durch extrazellulären Abbau beendet. Der Abbauweg führt bis zum Adenosin. Beteiligt daran sind die Enzyme ATP-Diphosphohydrolase (ATPDase) und 5'-Nucleotidase (5'-Nucl.). Adenosin wirkt ebenfalls auf Rezeptoren. Für die Neusynthese von ATP kann es von den Nervenendigungen wieder aufgenommen werden.



venzellen und Gliazellen des Gehirns. ATP kann ähnlich wie Glutaminsäure oder Acetylcholin von Nervenendigungen ausgeschüttet werden und als erregender synaptischer Transmitter fungieren. Nucleotide führen als synaptische Transmitterstoffe zur Kontraktion glatter Muskulatur, beeinflussen die Herzkraft, wirken auf das Immunsystem, aktivieren den Ionentransport durch die Membran von Epithelzellen oder modulieren die sekretorische Antwort endokriner und exokriner Drüsenzellen. Sie modulieren auch die Funktion des Innenohrs, wirken bei der Aggregation von Blutplättchen mit, befördern die Zellteilung oder spielen eine Rolle bei der Einleitung von Entzündungsprozessen. Menschliche Spermatozoen und Amnionzellen, die Zellen der innersten Embryonalhülle, tragen Rezeptoren für ATP. Dies weist Nucleotiden eine wichtige Rolle auch bei der Reproduktion zu. Sollte man da nicht erwarten, daß es eine ganze Reihe von Erkrankungen gibt, denen eine Fehlfunktion des nucleotidigen Signalübertragungsweges zugrunde liegt? Obwohl die Kenntnis der beteiligten Molekülstrukturen noch sehr jung ist, zeichnen sich bereits therapeutische Ansätze ab.

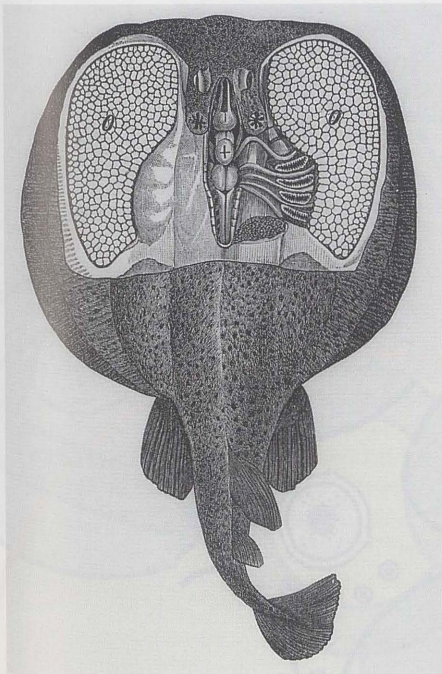


Abb. 6: Anatomie des elektromotorischen Systems des Zitterrochens nach Fritsch (1890). Der Zitterrochen gehört zu den stark elektrischen Fischen. Die beiden großen elektrischen Organe (kenntlich an ihrer bienenwabartigen Struktur) sind freipräpariert, ebenso das Gehirn und die großen Nervenstränge, die das elektrische Organ innervieren. Die synaptischen Vesikel in den Nervenendigungen, die die Zellen des elektrischen Organs innervieren, enthalten in hoher Konzentration nicht nur Acetylcholin sondern auch ATP, sowie geringere Mengen an ADP,  $A_2A$  und  $A_{2B}$ .

## Erste therapeutische Ansätze

Das therapeutische Potential, das sich aus der Kenntnis des nucleotidigen Signalweges ergeben hat, kann nur anhand weniger kurzer Beispiele dargestellt werden [Windscheif, 1996].

- ▶ UTP ist ein potentielles Therapeutikum für die Behandlung der Mukoviszidose. Das Krankheitsbild der Mukoviszidose wird geprägt von der Bildung ungewöhnlich zähflüssiger Schleim- und Sekretabsonderungen in der Lunge und im Verdauungstrakt. Dies führt zu fortschreitenden Schädigungen und auch Infektionen der betroffenen Organe. Insbesondere die Schädigung der Lunge führt zum frühen Tod [vergleiche auch die Beiträge von Saphir Robert, Eberhard Frömter, Meike Schlutt und Hans-Georg Poselt zum Thema Mukoviszidose, Forschung Frankfurt, Heft 2, 1992]. Patienten mit Mukoviszidose sind doppelte Träger eines defekten Gens, das für das Protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) kodiert. Über dieses Protein wird die Abgabe von Chloridionen vom Lungenepithel in die Atemwege reguliert. Die Chloridabgabe ist eine Voraussetzung für die Produktion dünnflüssigen Schleims [Welsh and Smith, 1996]. Interessanterweise stimulieren ATP oder UTP im Lungenepithel ebenfalls die Abgabe von Chloridionen. Allerdings werden dabei andere Transportmechanismen aktiviert, die bei Mukoviszidosekranken nicht geschädigt sind. Auf diese Weise kann ein der Aktivierung von CFTR entsprechender Effekt erzielt werden. Klinische Versuche, durch Inhalation von UTP eine verbesserte Schleimabsonderung in der Lunge zu erreichen, sind im Gange.
- ▶ Die Ausbildung eines kleinen Pfropfens geronnenen Bluts ist lebenswichtig für das Stillen von Blutungen. Blutgerinnsel andererseits können zu gefährlichen Verstopfungen von Blutgefäßen (Thrombose) führen, bis zum Herzinfarkt oder Schlaganfall. ADP leitet diesen Prozeß mit ein. Interessanterweise ist dabei ATP ein, wenn auch nicht sehr potenter Gegenspieler des ADP. Es unterbindet dessen Wirkung auf die P2T Rezeptoren der Blutplättchen und wirkt daher der Ausbildung von Blutgerinnseln entgegen. Inzwischen ist es gelungen, das ATP chemisch so abzuwandeln, daß es eine verstärkte antithrombotische Wirkung und gleichzeitig eine relative geringe Wirkung auf die zahlreichen

übrigen ATP-Rezeptoren des Gefäßsystems besitzt [Humphries et al., 1995].

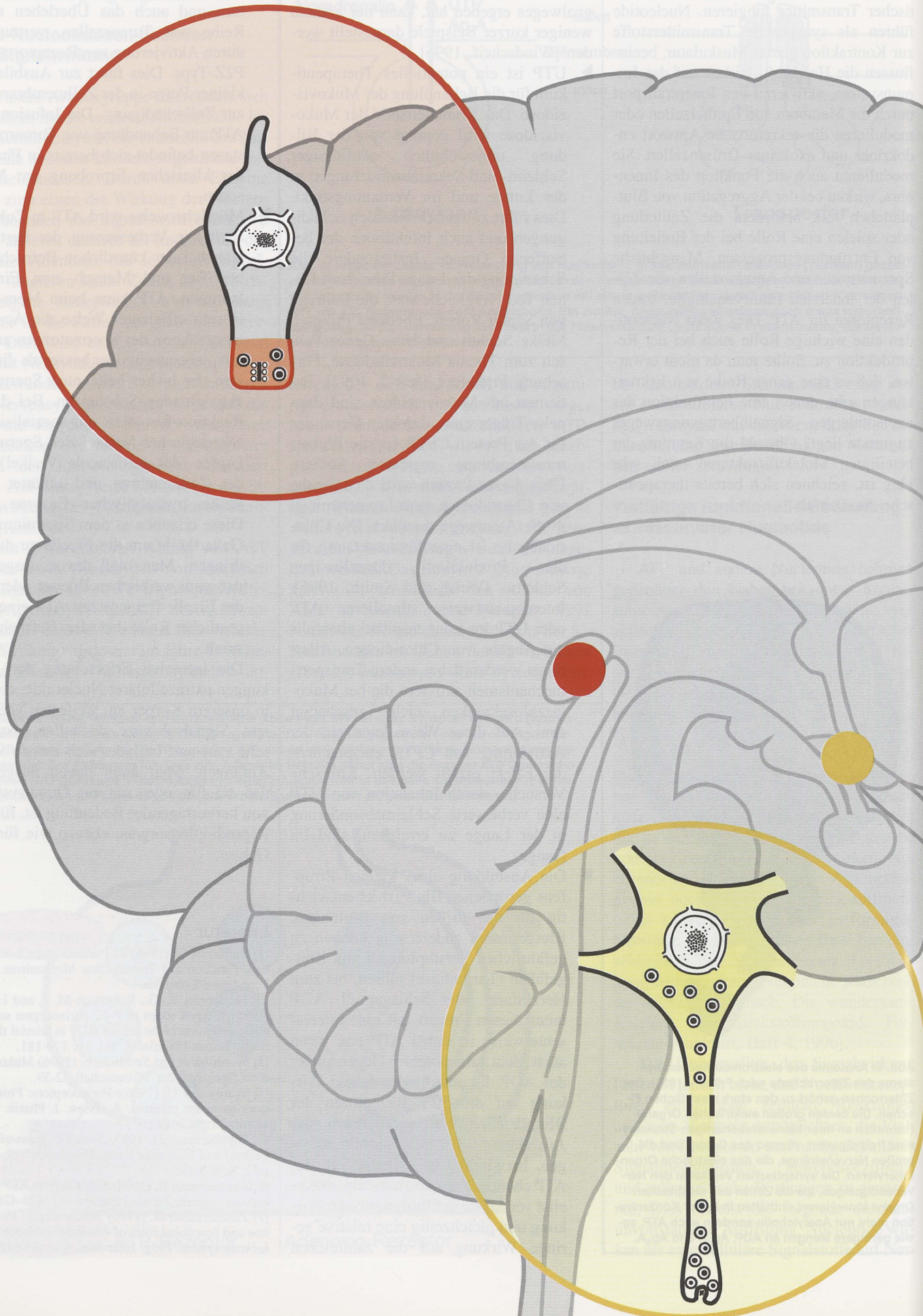
- ▶ ATP wirkt hemmend auf das Wachstum und auch das Überleben einer Reihe von Tumorzellen, vermutlich durch Aktivierung von Rezeptoren des P2Z-Typs. Dies führt zur Ausbildung kleiner Poren in der Zellmembran und zur Zellschädigung. Die Infusion von ATP zur Behandlung von Tumormetastasen befindet sich bereits in Phase I der klinischen Erprobung am Menschen.
- ▶ Möglicherweise wird ATP in Zukunft auch zur Verbesserung der Fertilität oder bei der künstlichen Befruchtung bei Tier und Mensch zum Einsatz kommen. ATP kann beim Menschen in sehr effizienter Weise die Acrosomenreaktion der Spermatozoen auslösen – ebensogut oder besser als die besten der bisher bekannten Spermienaktivierenden Substanzen. Bei dieser Reaktion fusioniert ein spezialisierter sekretorischer Vesikel des Spermienkopfes (der acrosomale Vesikel) mit der Zellmembran und schüttet eine Reihe hydrolytischer Enzyme aus. Diese erlauben es dem Spermium, die Gallerthülle um die Eizelle zu durchdringen. Man muß davon ausgehen, daß vom weiblichen Eileiter oder von der Eizelle freigesetztes ATP eine wesentliche Rolle bei der Befruchtung spielt.

Die intensive Erforschung der Wirkungen extrazellulärer Nucleotide, die in unserem Körper am weitesten verbreitete Signalsubstanz darstellen, begann sehr spät und befindet sich erst in ihren Anfängen. Man kann davon ausgehen, daß sie für jedes unserer Organsysteme von hervorragender Bedeutung ist, für die Reproduktionsorgane ebenso wie für das Gehirn.



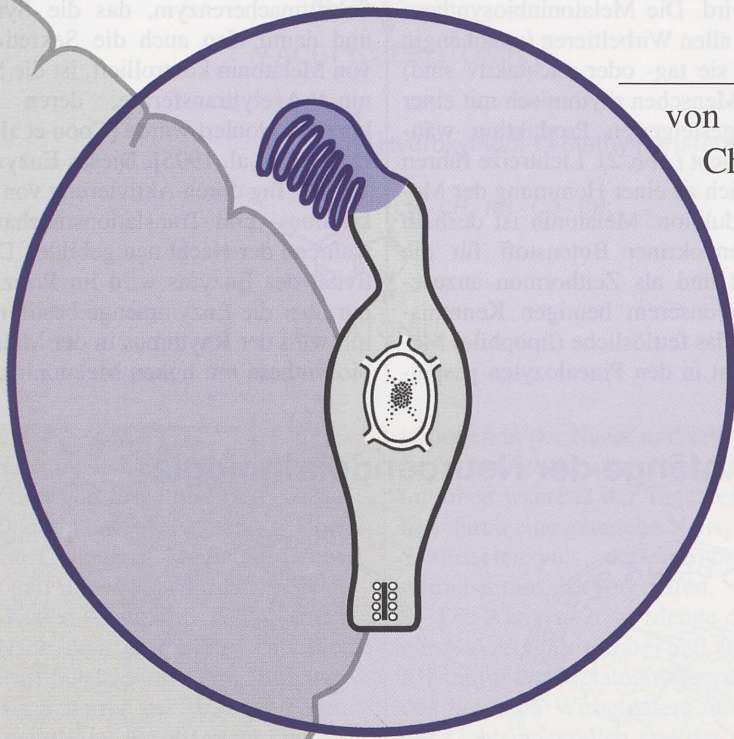
## Literatur

- [1] Burnstock G. (1996) P2 Purinoceptors: Localization, Function and Transduction Mechanisms. Ciba Foundation Symposia.
- [2] Humphries R. G., Robertson M. J. and Leff P. (1995) A novel series of P-2T purinoceptor antagonists: definition of the role of ADP in arterial thrombosis. Trends Pharmacol. Sci. 16, 179-181.
- [3] Welsh M. J. and Smith A. E. (1996) Mukoviszidose. Spektrum der Wissenschaft 32-39.
- [4] Windscheif U. (1996). Purinoceptors: From History to recent progress. A review. J. Pharm. Pharmacol. 48, 993-1011.
- [5] Zimmermann H. 1993. Synaptic Transmission. Cellular and Molecular Basis, Thieme/Oxford, Stuttgart, New York.
- [6] Zimmermann H. (1994) Signaling via ATP in the nervous system. Trends Neurosci. 17, 420-426.
- [7] Zimmermann H. (1996) Biochemistry, localization and functional roles of ecto-nucleotidases in the nervous system. Prog. Neurobiol. 49, 589-618.



# Das photoneuroendokrine System und sein Hormon Melatonin

von Horst-Werner Korf,  
Christof Schomerus und Jörg Stehle



Seit ihrer Entstehung werden Lebewesen grundlegend durch den periodisch wiederkehrenden Tag-Nacht-Rhythmus und den Wechsel der Jahreszeiten beeinflusst. Den sich täglich ändernden Beleuchtungsverhältnissen begegnen lebende Organismen durch antizipatorische und reaktive Anpassungen. Die Antizipation von Lichtreizen aus der Umgebung setzt eine gewisse Form von Gedächtnis voraus, in dem die Dauer der Hell- bzw. der Dunkelphase engrammiert („eingepägt“) wird. Dieses Engramm muß dann an den Organismus weitervermittelt werden, um Körperfunktionen an die zeitliche Ordnung der Umgebung anzupassen. Beim Menschen und allen anderen Wirbeltieren werden diese Aufgaben durch einen strukturell und funktionell eingrenzbaeren Schaltkreis des Gehirns erfüllt, den wir als photoneuroendokrines System bezeichnen.

## Allgemeine Struktur- und Funktionsprinzipien des photoneuroendokrinen Systems

Photoneuroendokrine Systeme wurden erstmals 1964 durch Ernst Scharer definiert, der 1928 die sekretorische Nervenzelle entdeckte, von 1933 bis 1937 am Neurologischen (Eddinger) Institut der hiesigen Universität wirkte und gemeinsam mit seiner Ehefrau Berta Scharer und Wolfgang Bargmann das Konzept der Neurosekretion und die Disziplin der Neuroendokrinologie begründete [vergl. „Das Ehepaar Scharer und die Anfänge der Neuroendokrinologie“, Seite 38]. Nach Scharer dienen photoneuroendokrine Systeme der Wahrnehmung und Übersetzung von Licht-

Abb.1: Schlüsselemente des photoneuroendokrinen Systems und ihre Lokalisation im menschlichen Gehirn. 1: Photorezeptoren in der Netzhaut (blau); 2: endogene Oszillatoren in einer Ansammlung von Nervenzellen über der Sehnervenkreuzung (Nucleus suprachiasmaticus; gelb); 3: neuroendokrine Zellen in der Zirbeldrüse (Pinealorgan, rot).

reizen in hormonelle Antworten und sind somit dem visuellen System gegenüberzustellen, in dem Lichtreize wahrgenommen und mit Hilfe von neuronalen Signalen zu Bildern verarbeitet werden. Während das visuelle System es also Mensch und Tier erlaubt, sich im Raum zu orientieren, dient das photoneuroendokrine System der Orientierung in der Zeit.

Durch zahlreiche Untersuchungen, die seit der ursprünglichen Definition Scharrers von verschiedenen Arbeitsgruppen, u.a. unserer eigenen, durchgeführt wurden [zur Übersicht, s. Korf 1994], wissen wir heute, daß das photoneuroendokrine System drei Grundbausteine enthält (Abb. 1, Seite 36/37):

- ▶ Lichtsinneszellen, die Lichtreize aus der Umgebung (die sogenannte Photoperiode) wahrnehmen und weiterleiten;
- ▶ endogene Oszillatoren, die – unabhängig von jeglichen Reizen aus der Umgebung – einen endogenen (freilaufenden) Rhythmus generieren, dessen Pe-

riodenlänge ungefähr bei 24 Stunden liegt und der deshalb als „circadianer“ Rhythmus bezeichnet wird;

- ▶ endokrine und neuroendokrine Zellen, die Signale von Photorezeptoren und endogenen Oszillatoren empfangen und in ein Hormonsignal übersetzen.

Ein Schlüsselhormon des photoneuroendokrinen Systems ist Melatonin, ein Indolamin, das in der Zirbeldrüse (Pinealorgan, Epiphysis cerebri) von spezifischen Zellen, den sogenannten Pinealozyten, gebildet wird. Die Melatoninbiosynthese erfolgt bei allen Wirbeltieren (unabhängig davon, ob sie tag- oder nachtaktiv sind) und beim Menschen rhythmisch mit einer drastisch gesteigerten Produktion während der Nacht (Abb. 2). Lichtreize führen grundsätzlich zu einer Hemmung der Melatoninproduktion. Melatonin ist deshalb als neuroendokriner Botenstoff für die Dunkelheit und als Zeithormon anzusehen. Nach unserem heutigen Kenntnisstand wird das fettlösliche (lipophile) Melatonin nicht in den Pinealozyten gespei-

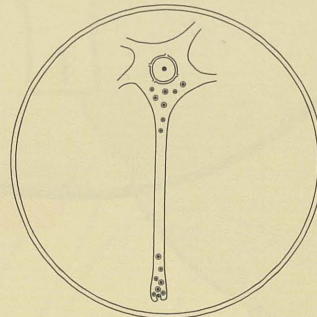
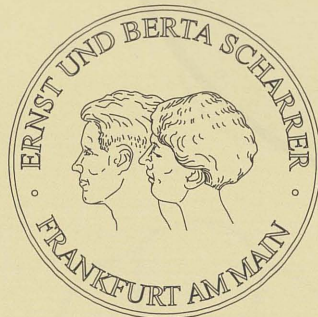
chert, sondern unmittelbar nach seiner Synthese von den Pinealozyten in die Blutbahn abgegeben. Die Sekretion von Melatonin wird somit ausschließlich über seine Synthese bestimmt.

Melatonin wird über mehrere enzymatisch gesteuerte Schritte aus der Aminosäure Tryptophan gebildet, die aus der Blutbahn in die Zirbeldrüse aufgenommen wird. Die Enzyme, die die Melatoninbiosynthese katalysieren, sind bei allen Wirbeltierklassen identisch (Abb. 2). Das Schrittmacherenzym, das die Synthese und damit also auch die Sekretionsrate von Melatonin kontrolliert, ist die Serotonin-N-Acetyltransferase, deren cDNA kürzlich kloniert wurde [Coon et al. 1995; Borjigin et al. 1995]. Dieses Enzym wird Tag für Tag durch Aktivierung von Transkriptions- und Translationsmechanismen während der Nacht neu gebildet. Die Aktivität des Enzyms wird im Prinzip also nur über die Enzymmenge bestimmt. Somit wird der Rhythmus in der Melatoninbiosynthese mit hohen Melatoninkonzen-

## Das Ehepaar Scharrer und die Anfänge der Neuroendokrinologie

Ernst Scharrer (1905-1965) und Berta Scharrer (1906-1995) sind gemeinsam mit Wolfgang Bargmann (1906-1978) die Begründer des Konzepts der Neurosekretion, aus der sich in den letzten drei Jahrzehnten eine neue Disziplin in der Biomedizin entwickelt hat, die Neuroendokrinologie. Wichtige Bausteine zu der Erkenntnis, daß das Gehirn – oder allgemeiner: Nervenzellen – Hormone bilden und in die Blutbahn abgeben können, wurden am Neurologischen (Eduard) Institut unserer Universität gesammelt, wo Ernst und Berta Scharrer von 1933 bzw. 1934 bis zu ihrer Emigration in die Vereinigten Staaten im Jahre 1937 tätig waren.

Bereits in dieser Zeit wurde, wie Berta Scharrer in ihren Erinnerungen schreibt, das Tierreich unter den Eheleuten aufgeteilt. Ernst Scharrer studierte die Wirbeltiere, während sich die Analysen von Berta Scharrer auf die Wirbellosen konzentrierten. Aus diesen vergleichenden Untersuchungen formulierten Ernst und Berta Scharrer 1937 die erste Fassung ihres weitgespannten Konzeptes zur Neurosekretion, das in weiten Teilen bis heute seine Gültigkeit behalten hat und in das sich alle neuen molekularbiologischen Erkenntnisse zwanglos einbauen lassen. Das Konzept von Ernst und Berta



Vor- und Rückseite der Ernst und Berta Scharrer Medaille.

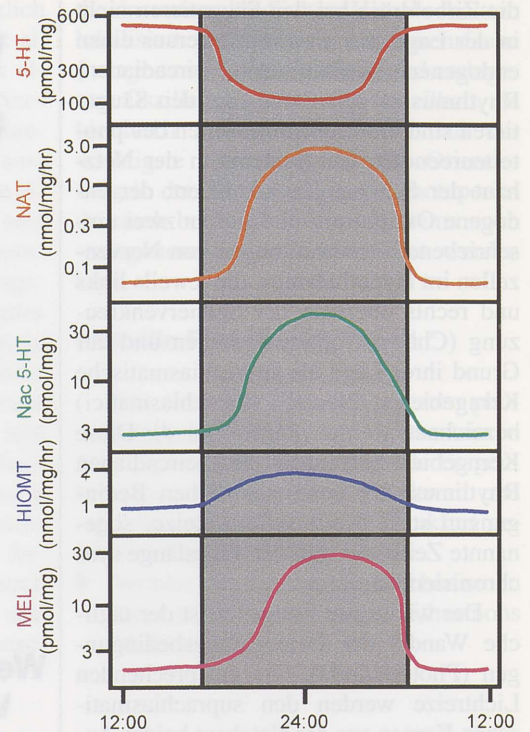
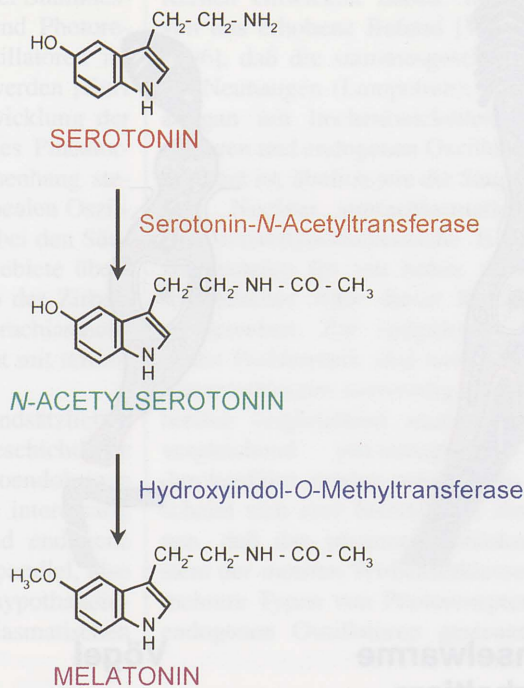
Scharrer, daß Nervenzellen Informationen durch Hormone vermitteln können, blieb mehr als ein Jahrzehnt sehr umstritten, da es mit der damals vorherrschenden Lehrmeinung, daß Nervenzellen ausschließlich elektrische Erregungen bilden und weiterleiten, kollidierte.

Von entscheidender Bedeutung für den endgültigen Durchbruch des Konzeptes der Neurosekretion waren Untersuchungen, die Wolfgang Bargmann und seine Mitarbeiter seit 1949 am Anatomischen Institut in Kiel mit einer neuen Färbemethode durchführten. Bargmann hatte das Ehepaar Scharrer in Frankfurt kennengelernt, wo er zunächst als Assistent von Professor Volhard und von 1933 bis 1934 am Frankfurter Anatomischen Institut arbeitete. Seit dieser Zeit war er mit ih-

rem Neurosekretionskonzept bestens vertraut. Die Untersuchungen von Bargmann konnten klar zeigen, daß die von Scharrer entdeckten sekretorischen Nervenzellen im Hypothalamus ihre Hormone in Fortsätzen (Axonen) transportieren, die in den Hinterlappen der Hirnanhangsdrüse ziehen. Dort werden die Hormone aus den Nervenendigungen in die Blutbahn abgegeben. Eine umfassende, teilweise stark kontroverse Diskussion zur Neurosekretionslehre wurde 1953 auf der 51. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Mainz ausgetragen. Der Vorsitzende der damaligen Versammlung war der emeritierte Direktor der Frankfurter Dr. Senckenbergischen Anatomie, Professor Dietrich Starck. Seit dieser Zeit wurde das Konzept der Neurosekretion weltweit anerkannt



Abb. 2: Die Melatoninbiosynthese und die tageseitlichen Schwankungen von Enzymaktivitäten und Substratkonzentrationen im Pinealorgan der Ratte.



und durch intensive Arbeiten vor allem im Institut von Ernst und Berta Scharer (Department of Anatomy, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, USA) und in der von Bargmann geleiteten Kieler Anatomie ständig erweitert. Nach dem plötzlichen Unfalltod von Ernst Scharer im Jahre 1965 wurde Berta Scharer, der 1992 die Ehrendoktorwürde des Fachbereichs Humanmedizin unserer Universität verliehen wurde, zur Alleininterpretin des gemeinsamen Lebenswerks.

Das Andenken an Ernst und Berta Scharer wird durch die Ernst und Berta Scharer Medaille geehrt (*Abbildung*), die von der Edinger-Stiftung und vom Fachbereich Humanmedizin im Rahmen eines internationalen Symposiums alle zwei Jahre an einen international renommierten Neuroendokrinologen verliehen wird. Das erste Scharer-Symposium, das finanziell von der Edinger Stiftung, der Dr. Senckenbergischen Stiftung, der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie und dem Universitätsklinikum unterstützt wurde, fand vom 14. bis 15. Februar 1997 statt, die Medaille wurde an Professor Tomas Hökfelt, Stockholm, verliehen.

## Literatur

Korf H.-W. (1995) Gehirn und Hormone: das Konzept der Neurosekretion von Ernst und Berta Scharer. In: Doerr H.W., Korf, H.-W. (Hrsg.) *Berühmte Ärzte und Forscher in Frankfurt am Main*, pp 62-92.

trationen in der Nacht und sehr niedrigen, kaum nachweisbaren Melatoninkonzentrationen während der Tageszeit letztendlich durch eine geregelte Neusynthese des Schlüsselenzyms, der Serotonin-N-Acetyltransferase, hervorgerufen.

Die Aktivität bzw. Menge der Serotonin-N-Acetyltransferase und folglich der Rhythmus der Melatoninbiosynthese werden bei allen Wirbeltieren durch Signale der Lichtsinneszellen und des endogenen Oszillators gesteuert. Die Lokalisation und die Verknüpfungen dieser Elemente weisen jedoch deutliche Unterschiede bei den einzelnen Tierarten auf. Dieses deutet darauf hin, daß das photoneuroendokrine System im Verlauf der Stammesgeschichte eine erhebliche Transformation erfahren hat, die die hohe Anpassungsfähigkeit dieses Systems an sich verändernde Umweltbedingungen („adaptive Plastizität“) belegt [Korf 1994].

## Das „Dritte Auge“ bei wechselwarmen Wirbeltieren und Vögeln

Bei den meisten wechselwarmen Wirbeltieren und Vögeln sind die Lichtsinneszellen des photoneuroendokrinen Systems in der Zirbeldrüse, dem Ort der Melatoninproduktion selbst, lokalisiert. Die Zirbeldrüse dieser Tiere ist also als ein „Drittes Auge“ anzusehen. Die Lichtsinneszellen dieses „Dritten Auges“, die pinealen Photorezeptoren, sind vielgestaltig (*Abb. 3*). Die pinealen Photorezeptoren der wechselwarmen Wirbeltiere haben große feinstrukturelle und funktionelle

Ähnlichkeiten mit den Photorezeptoren in der Retina (Netzhaut) der Seitenaugen. Hinsichtlich der molekularen Ausstattung bestehen ebenfalls sehr große Gemeinsamkeiten zwischen den pinealen und retinalen Photorezeptoren [Korf et al. 1992].

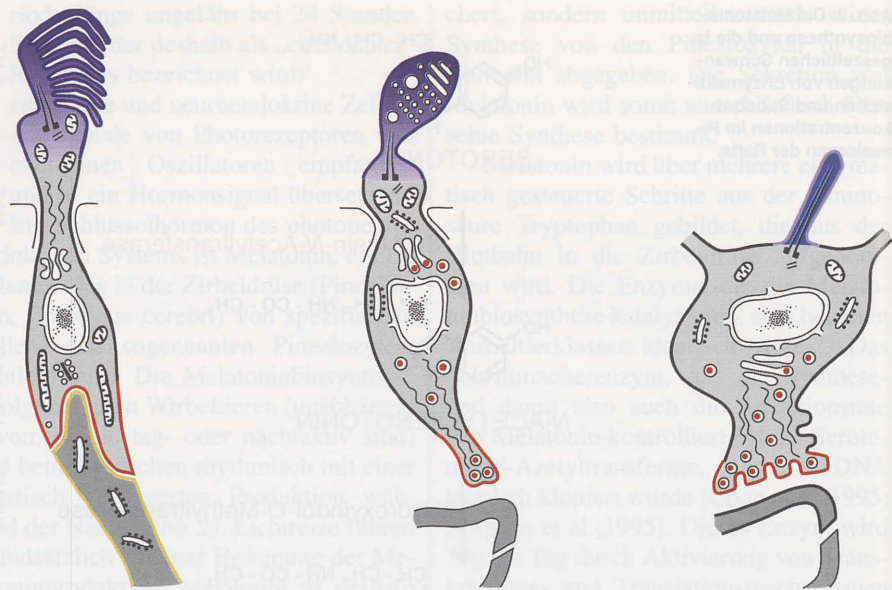
Bei den meisten wechselwarmen Wirbeltieren und Vögeln enthält die Zirbeldrüse zudem noch die an der Steuerung der Melatoninbiosynthese beteiligten endogenen Oszillatoren. Die Schlüsselkomponenten eines photoneuroendokrinen Systems sind also hier in einem einzigen Organ, dem „Dritten Auge“, konzentriert. Höchstwahrscheinlich spielen sich bei wechselwarmen Wirbeltieren und Vögeln Photorezeption, endogene Oszillation und Melatoninproduktion sogar in ein und derselben Zelle, der photoneuroendokrinen Zelle, ab.

## Was Säugetiere von wechselwarmen Wirbeltieren und Vögeln unterscheidet

Bei den Säugetieren ist die direkte Lichtempfindlichkeit der Zirbeldrüse verloren gegangen. Den Säugerpinealozyten fehlen die charakteristischen Merkmale von Lichtsinneszellen (*Abb. 3*); sie exprimieren zwar zeitlebens bestimmte Moleküle der Phototransduktionskaskade retinaler und pinealer Photorezeptoren [Korf et al. 1986], es fehlt ihnen jedoch die funktionelle (prothetische) Gruppe des Photopigmentes, so daß die Zirbeldrüse der Säugetiere nicht mehr als „Drittes Auge“ arbeitet [Kramm et al. 1993]. Auch ist

die Zirbeldrüse bei den Säugetieren nicht in der Lage, aus sich selbst heraus einen endogenen (freilaufenden, circadianen) Rhythmus zu generieren. Bei den Säugetieren sind die Lichtsinneszellen des photoneuroendokrinen Systems in der Netzhaut der Seitenaugen lokalisiert; der endogene Oszillator findet sich in zwei umschriebenen Ansammlungen von Nervenzellen im Hypothalamus, die jeweils links und rechts oberhalb der Sehnervenkreuzung (Chiasma opticum) liegen und auf Grund ihrer Lage als suprachiasmatische Kerngebiete (Nuclei suprachiasmatici) bezeichnet werden (Abb. 1 u. 4). Diese Kerngebiete erzeugen den circadianen Rhythmus, der unter natürlichen Bedingungen stets durch äußere Reize, sogenannte Zeitgeber, mit der Tageslänge synchronisiert wird.

Der wichtigste Zeitgeber ist der tägliche Wandel der Beleuchtungsbedingungen (Photoperiode). Die entsprechenden Lichtreize werden den suprachiasmatischen Kernen aus der Netzhaut beider Augen über einen spezialisierten Teil des Sehnerven, die retinohypothalamische Bahn, zugeführt. Die Signale der retinohypothalamischen Bahn und der suprachiasmatischen Kerngebiete werden über eine komplexe neuronale Kette an das Pinealorgan weitergeleitet, deren letztes Glied aus dem vegetativen Nervensystem entspringt [Korf 1996]. Diese vegetative Innervation des Pinealorgans kommt aus dem Sympathicus, und zwar aus den bei-



**Wechselwarme  
Wirbeltiere**

**Vögel**

**Säugetiere**

Abb. 3: Umwandlung der Pinealozysten im Verlauf der Stammesgeschichte: Das Pinealorgan der Wirbeltiere hat im Verlauf der Stammesgeschichte einen tiefgreifenden Wandel erfahren: Bei Kaltblütern und Vögeln ist es ein Lichtsinnesorgan („Drittes Auge“) und zugleich eine neuroendokrine Drüse, die Melatonin in Abhängigkeit von den Beleuchtungsbedingungen der Umgebung bildet. Bei den Säugetieren ist das Pinealorgan eine rein neuroendokrine Drüse, die nicht mehr direkt lichtempfindlich ist, aber dennoch Melatonin in Abhängigkeit von Lichtreizen aus der Umwelt bildet. Die entsprechenden Lichtreize werden dem Pinealorgan der Säuger über Nervenbahnen zugeführt. Dieser Wandel äußert sich in drastischen Strukturunterschieden der Pinealozysten bei verschiedenen Wirbeltierklassen. Der lichtempfindliche Pinealozyst der wechselwarmen Wirbeltiere besitzt regulär strukturierte Außenglieder (tiefblau) und einen Basalfortsatz (rot). Beim Pinealozysten der Vögel sind die Außenglieder (tiefblau) reduziert, diese Zellen sind aber noch direkt lichtempfindlich. Ihre Basalfortsätze (rot) enden in der Nähe von Blutkapillaren. Der Rezeptorpol (hellblau) des Pinealozysten der Säugetiere hat wesentliche Merkmale des Außengliedes der pinealen Photorezeptoren verloren, die Basalfortsätze (rot) der Zellen enden in der Nähe von Blutkapillaren.

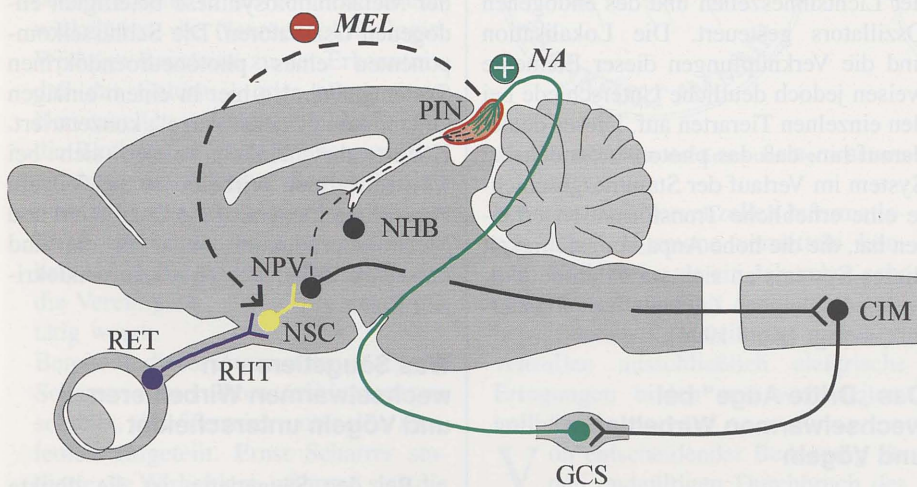


Abb. 4: Das photoneuroendokrine System der Ratte: Die Retina (RET) empfängt die Signale der aktuellen Photoperiode und sendet sie über einen gesonderten Abschnitt des Sehnerven, den sogenannten retinohypothalamischen Trakt (RHT), an den endogenen Oszillator, der aus einer Ansammlung von Nervenzellen besteht, die jeweils auf der linken und rechten Seite über der Sehnervenkreuzung liegt und deshalb Nucleus suprachiasmaticus (NSC) genannt wird. Die retinohypothalamische Bahn dient der Synchronisation des endogenen (circadianen), im NSC generierten Rhythmus mit der Photoperiode. Dieser Rhythmus wird über Nervenbahnen und verschiedene Schaltstationen, z.B. Nucleus paraventricularis (NPV), Nucleus habenularis (NHB), an das vegetative Nervensystem mit Columna intermedialis (CIM) des thorakalen Rückenmarks und die sympathischen oberen Halsganglien (GCS) vermittelt. Aus diesen entspringt die kräftige sympathische Innervation des Pinealorgans (PIN). Die sympathischen Nervenfasern im Pinealorgan setzen tagtäglich mit Beginn der Dunkelheit den Neurotransmitter Noradrenalin (NA) frei. Noradrenalin aktiviert die Synthese von Melatonin (MEL), indem es die Neusynthese des Schrittmacherenzym, der Serotonin-N-Azetyltransferase, stimuliert. Melatonin hemmt die Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus und bildet somit eine Rückkopplungsschleife im photoneuroendokrinen System.

den (linken und rechten) oberen Halsganglien des sympathischen Grenzstranges (Abb. 4). Bei vielen Säugetieren und beim Menschen bilden diese sympathischen Nervenfasern innerhalb des Schädels einen eigenständigen Nerven, den Nervus conarius. Die sympathische Innervation des Pinealorgans ist bei Säugetieren für die Aufrechterhaltung und Steuerung der Melatoninbiosynthese zwingend notwendig; wird dieses Innervationsprinzip z.B. bei Versuchstieren experimentell oder beim Menschen durch krankhafte Prozesse zerstört, so kommt es zu einem völligen Ausbleiben des Melatoninrhythmus.

### Photoneuroendokrine Uhren im Vergleich

Vergleichend anatomische Studien zeigen, daß die sympathische Innervation des Pinealorgans bei Säugetieren ganz besonders kräftig ist; sie ist bei Vögeln und Reptilien weniger deutlich ausgeprägt und fehlt bei Neunaugen, Fischen und Fröschen offensichtlich ganz. Die sympathische Innervation des Pinealorgans ent-

wickelt sich also im Verlauf der Stammesgeschichte progressiv, während Photorezeptoren und endogene Oszillatoren im Pinealorgan zurückgebildet werden [Korf 1996]. Die progressive Entwicklung der sympathischen Innervation des Pinealorgans mag damit im Zusammenhang stehen, daß die Funktion der pinealen Oszillatoren und Photorezeptoren bei den Säugetieren vollständig durch Gebiete übernommen wird, die außerhalb der Zirbeldrüse liegen, nämlich die suprachiasmatischen Kerne und die Netzhaut mit retinohypothalamischer Bahn.

Im Hinblick auf den grundsätzlichen Aufbau und die stammesgeschichtliche Entwicklung des photoneuroendokrinen Systems erscheint die Frage interessant, ob sich Photorezeptoren und endogene Oszillatoren im Pinealorgan parallel, also zeitgleich mit einer retinohypothalamischen Bahn und suprachiasmatischen

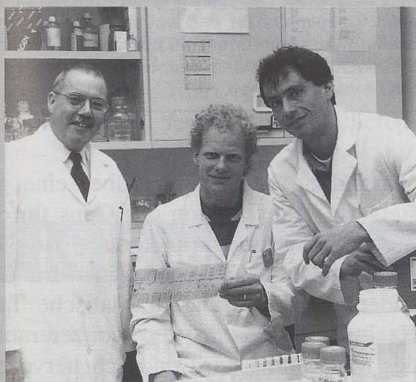
Kernen entwickelt haben. Der kürzlich von uns erhobene Befund [Weigle et al. 1996], daß die stammesgeschichtlich älteren Neunaugen (Lampyren), deren Pinealorgan mit hochentwickelten Photorezeptoren und endogenen Oszillatoren ausgestattet ist, ähnlich wie die Säugetiere einen „Nucleus suprachiasmaticus“ und eine retinohypothalamische Bahn besitzen, scheint für ein hohes stammesgeschichtliches Alter dieser Komponenten zu sprechen. Zur endgültigen Klärung dieser Problematik sind natürlich weitere Untersuchungen notwendig, die auf einer breiten vergleichend anatomischen und vergleichend physiologischen Basis durchgeführt werden müssen. Im Prinzip scheint sich aber bereits jetzt abzuzeichnen, daß das photoneuroendokrine System der meisten Wirbeltierklassen durch mehrere Typen von Photorezeptoren und endogenen Oszillatoren gesteuert wird,

die in unterschiedlichen Hirnabschnitten lokalisiert sind. Eine solche mehrfache Anlage von Photorezeptoren und endogenen Oszillatoren erscheint vorteilhaft, da hierdurch sichergestellt wird, daß der wichtigste Umweltreiz für die Orientierung in der Zeit, nämlich die Photoperiode, auch bei Ausfall eines Systems noch wahrgenommen und verarbeitet werden kann.

### Aktuelle Forschungsfragen

Die aktuellen Forschungen zum photoneuroendokrinen System konzentrieren sich gegenwärtig auf zwei große Fragenkomplexe, an denen heute weltweit und auch in unserem Institut in Frankfurt gearbeitet wird:

- ▶ Welche molekularen Mechanismen steuern die Synthese des Zeithormons Melatonin?



Professor Dr. Horst-Werner Korf (45, links im Bild) studierte von 1970 bis 1976 Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen und wurde dort 1976 zum Dr. med. promoviert und 1986 für das Fach Anatomie habilitiert. 1987 bis 1988 arbeitete er als Visiting Fellow an der Section on Neuroendocrinology (Leiter: Dr. David C. Klein) der National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Mit dieser Abteilung ist er bis heute als Visiting Scientist assoziiert. 1990 folgte Korf einem Ruf auf die Professur für Anatomie mit dem Schwerpunkt Neurobiologie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt und leitet das Anatomische Institut II der Dr. Senckenbergischen Anatomie am Universitätsklinikum. Seit 1995 ist er geschäftsführender Direktor der Dr. Senckenbergischen Anatomie. Er ist stellvertretender Sprecher des Sonderforschungsbereiches 269 „Molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Organisationsprozesse“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Universität Frankfurt und Mitglied des Schwerpunktprogrammes „Molekulare und zelluläre Mechanismen circadianer Systeme“ der Deutschen Forschungsge-

meinschaft. Korf gehört seit 1992 dem Herausgeberkollegium von Cell Tissue Research und Journal of Pineal Research, seit 1993 dem Vorstand der European Pineal Society an. Korfs wissenschaftliche Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einbau des neuroendokrinen Systems in das neuronale Schaltwerk des Gehirns, mit der systemischen, zellulären und molekularen Organisation photoneuroendokriner Systeme und mit Hirntumoren des Menschen, die photoneuroendokrine Merkmale aufweisen. Die Ergebnisse dieser Arbeiten, die seit 1980 ununterbrochen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert werden (gegenwärtig in drei verschiedenen Projekten), sind in 110 Originalarbeiten und Buchartikeln veröffentlicht. In der Lehre vertritt Korf die gesamte Breite des Faches Anatomie – von der Zellbiologie und Embryologie bis zur makroskopischen und topographischen Anatomie. Sein besonderes Anliegen ist es dabei, den Studierenden der Medizin ein anatomisches Grundwissen zu vermitteln, das für ihre spätere ärztliche Tätigkeit auch in heutiger Zeit zwingend notwendig ist.

Privatdozent Dr. Jörg Stehle (42, Bildmitte) ist seit Ende 1993 wissenschaftlicher Mitarbeiter von Professor Korf am Anatomischen Institut II. Er studierte von 1975 bis 1984 Biologie und Physik an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und wurde dort 1988 am Institut für Anatomie des Fachbereiches Medizin für das Fach Biologie promoviert. Von Anfang 1990 bis Ende 1991 war er Forschungsstipendiat am Massachusetts General Hospital der Harvard Medical School in Boston in der Arbeitsgruppe von Dr. Reppert, durch die die molekulare Struktur und Eigenschaft des hochaffinen Melatoninrezeptors aufgeklärt wurde. Anschließend ging er mit

einem Stipendium der Europäischen Union für zwei Jahre nach Strasbourg an das Institut für Zoologie der Louis Pasteur Universität, wo er den Transkriptionsfaktor ICER entdeckte. 1996 wurde ihm die Habilitation für das Fach Anatomie mit einer Arbeit zum Thema „Lokalisation, Dynamik und funktionelle Bedeutung genexpressiver Vorgänge im photoneuroendokrinen System der Ratte“ vom Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität zuerkannt. Schwerpunkte seiner durch zwei DFG-Projekte geförderten wissenschaftlichen Untersuchungen sind die Rolle und Wirkmechanismen von Transkriptionsfaktoren im Pinealorgan von Säugern als Modellsystem für cAMP-induzierte Genexpression und die Genese zentralnervöser zirkadianer Rhythmen. Er hat über 30 Originalpublikationen in internationalen Peer-Review-Zeitschriften verfaßt und ist Mitglied im Sonderforschungsbereich 269 der Universität Frankfurt.

Dr. Christof Schomerus (33) ist seit 1993 wissenschaftlicher Mitarbeiter von Professor Korf am Anatomischen Institut II der Dr. Senckenbergischen Anatomie. Nach dem Studium der Biologie in Göttingen und der Promotion am dortigen Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin kam er 1993 nach Frankfurt und baute im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 269 im Anatomischen Institut II ein Zellkulturlabor und einen Meßplatz zur fluoreszenzmikroskopischen Analyse von intrazellulären zweiten Botenstoffen auf. Im Zentrum seines wissenschaftlichen Interesses stehen die Neurotransmitter-induzierten Veränderungen der intrazellulären Konzentrationen von Calcium-Ionen bzw. cAMP und die damit gekoppelte Aktivierung von Transkriptionsfaktoren.

► An welchen Zielen und über welche Mechanismen entfaltet Melatonin seine Wirkung?

Wie auf Grund der obigen Ausführungen nicht anders zu erwarten ist, treten auch hier erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Wirbeltierklassen zu Tage. Im folgenden sollen aber nur die Verhältnisse bei den Säugetieren berücksichtigt werden.

### Steuerung der Melatoninbiosynthese

Bei unseren Bemühungen, die tagtäglich ablaufenden, komplexen Vorgänge

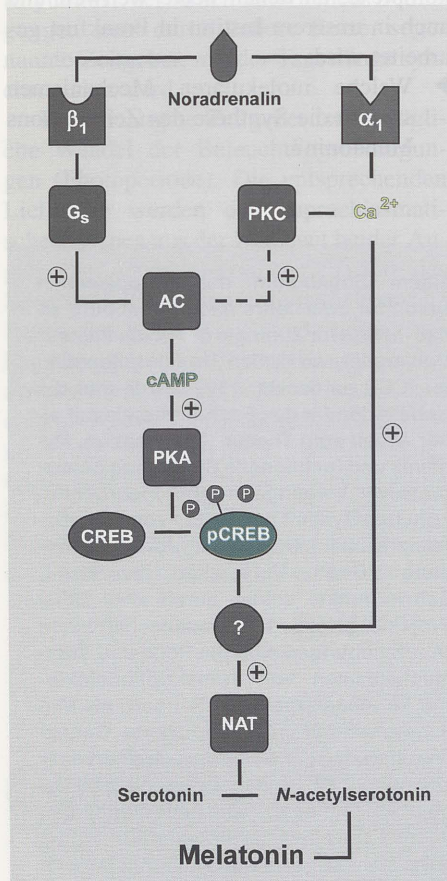


Abb. 5: Signaltransduktionswege zur Steuerung der Melatoninbiosynthese: Noradrenalin reizt den membranständigen  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptor, der über ein stimulierendes GTP-bindendes Protein ( $G_s$ ) die Adenylatzyklase (AC) aktiviert. Gleichzeitig bindet Noradrenalin an den  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptor. Reizung dieses Rezeptortyps allein beeinflusst die Adenylatzyklase nicht. Allerdings wird die  $\beta_1$ -adrenerge Ankerbelung der Adenylatzyklase und damit die Bildung von cAMP durch eine gleichzeitige Stimulation des  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorsubtyps potenziert. Dieses wird erreicht über den Anstieg der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration und die Aktivierung der phospholipidabhängigen Proteinkinase C (PKC). Die Aktivierung beider Rezeptortypen beeinflusst somit die Proteinkinase A (PKA). Diese wiederum aktiviert durch Phosphorylierung (Übertragung von Phosphatgruppen (P)) den Transkriptionsfaktor CREB, der die Neusynthese der Serotonin-N-Acetyltransferase (NAT) stimuliert und somit eine Aktivierung der Melatoninbiosynthese hervorruft. Weitere, bisher nicht identifizierte Transkriptionsfaktoren (?).

bei der An- und Abschaltung der Melatoninbiosynthese besser zu verstehen, stießen wir auf zwei Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren (CREB und ICER), die als Anlasser und Bremsen der Melatoninbiosynthese wirken [Stehle et al. 1993, 1995; Tamotsu et al. 1995; Schomerus et al. 1996; Übersicht bei Stehle 1995; Korf et al. 1996].

### Anschaltmechanismen und CREB

Bei den Säugetieren wird die Melatoninbildung im wesentlichen durch Nervenreize gesteuert, die über die sympathischen Nervenfasern vermittelt werden. Der entscheidende Überträgerstoff (Neurotransmitter) dieser Nervenfasern ist das Noradrenalin, das zu Beginn der Dunkelphase in hohen Konzentrationen aus den sympathischen Nervenendigungen im Pinealorgan freigesetzt wird. Noradrenalin stimuliert zwei verschiedene Rezeptortypen in der Pinealozytenmembran ( $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -adrenerge Rezeptoren) (Abb. 5). Eine entscheidende Voraussetzung für die nächtliche Ankerbelung der Melatoninbildung ist die Reizung  $\beta_1$ -adrenerger Rezeptoren. Diese führt zu einer vermehrten Bildung von cyclischem AMP (cAMP) in den Pinealozyten. Cyclisches AMP (cAMP) ist ein Prototyp sogenannter zweiter Botenstoffe, die wasserlöslich sind, frei im Zytoplasma der Zelle diffundieren können und grundsätzlich von der Natur für die Signalverarbeitung in Zellen eingesetzt werden, wenn es um die Weiterleitung von Reizen membrangebundener Rezeptoren in das Zellinnere geht. Die Aktivierung des  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptors wird über einen anderen, wichtigen zweiten Botenstoff an das Innere der Zelle vermittelt, nämlich die freien Calcium-Ionen in der Zelle [Schomerus et al. 1995] (Abb. 5 u. 6).

Die  $\beta$ -adrenerg bedingte Ankerbelung des cAMP-Signaltransduktionsweges ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Aktivierung der Melatoninbiosynthese und führt zu einer circa zehnfachen Steigerung der Aktivität der Serotonin-N-Acetyltransferase. Die selektive Reizung  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptoren und damit die alleinige Erhöhung der intrazellulären Calcium-Ionen-Konzentration führt keine Aktivierung des Enzyms hervor; bei gleichzeitiger Stimulation von  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptoren kommt es allerdings zu einer potenzierten Bildung von cyclischem AMP und in deren Folge zu einem 70- bis 100fachen Anstieg der Aktivität der Serotonin-N-Acetyltransferase. Interessanterweise ist diese Aktivitätssteigerung des Enzyms offensichtlich ausschließlich durch seine

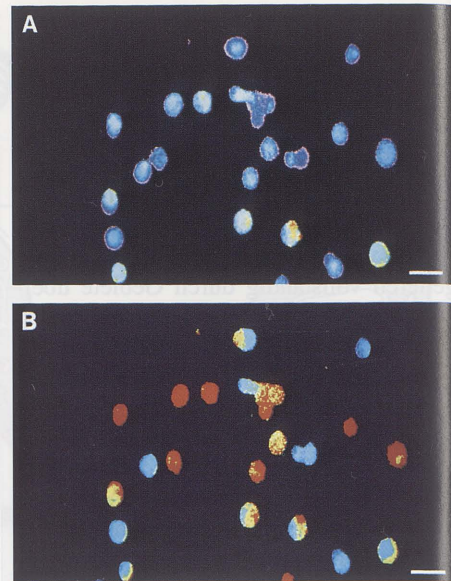


Abb. 6: Falschfarbendarstellung der intrazellulären Konzentration freier Calcium-Ionen mit Hilfe der FURA-Methode in mehreren isolierten Rattenspinealozyten. Blau entspricht relativ niedrigen, gelb mittleren und rot sehr hohen Calcium-Ionen-Konzentrationen. Abb. 6A zeigt eine unstimulierte Zellpräparation; Abb. 6B zeigt die gleiche Präparation unmittelbar nach Reizung mit  $1 \mu\text{M}$  Noradrenalin. Zu beachten ist, daß fast alle Pinealozyten diesen Reiz gleichförmig mit Erhöhung der Calcium-Ionen-Konzentration beantworten. Der Maßstab entspricht  $20 \mu\text{m}$ .

Neubildung bedingt, die über eine gesteigerte Transkription des Gens für die Serotonin-N-Acetyltransferase zu Beginn der Dunkelphase erreicht wird. Mit anderen Worten: Der dramatische Tag-Nacht-Rhythmus in der Konzentration des Melatons wird dadurch hervorgerufen, daß das Schlüsselenzym der Melatoninbiosynthese jede Nacht neu gebildet wird.

Als ein wesentlicher molekularer Mittler zwischen der Noradrenalin-gesteuerten Bildung von cAMP und der vermehrten Bildung sowie Aktivitätssteigerung der Serotonin-N-Acetyltransferase wurde der Transkriptionsfaktor CREB (cyclic AMP responsive element binding protein) identifiziert. CREB besteht aus 342 Aminosäuren, hat ein relatives Molekulargewicht von 43 kDa und kommt ubiquitär vor. Bei hohen intrazellulären Konzentrationen des zweiten Botenstoffes cAMP wird CREB durch ein cAMP-induzierbares Enzym, die Proteinkinase A, aktiviert, das die Übertragung von Phosphatgruppen an CREB, also die Phosphorylierung von CREB zu pCREB, katalysiert (Abb. 5). Durch die Phosphorylierung erhöht sich die Bindungsaffinität von CREB zu Genen, in deren Promotorregion eine cAMP-empfindliche Steuersequenz, ein sogenanntes CRE (cAMP responsive element), vorkommt. Hierdurch steigert CREB die Transkription dieser

Gene. Wie im Hinblick auf die bedeutende Rolle von cAMP als zweiter Botenstoff nicht anders zu erwarten, werden im Pinealorgan eine ganze Reihe solcher CRE-tragender Gene exprimiert (Abb. 8).

Die Bedeutung von CREB bei der Signalübertragung im Pinealorgan wurde zuerst durch unsere Untersuchungen an isolierten, in Kultur gehaltenen Rattenpinealocyten belegt. Solche Zellen antworten völlig einheitlich und in einem festen zeitlichen Schema auf die Reizung mit Noradrenalin oder Isoproterenol mit einer Phosphorylierung von CREB (Abb. 7). Die Befunde an in Kultur gehaltenen einzelnen Pinealocyten deuten bereits darauf hin, daß CREB eine entscheidende Rolle bei der cAMP-induzierten Genexpression im Pinealorgan und damit bei der Regulation der Melatoninbiosynthese spielt. Eine wichtige experimentelle Erhärtung erhielt diese Annahme durch Untersuchungen von Tieren zu verschiedenen Tageszeiten. Zu Beginn der Dunkelphase wurde ein dramatischer Anstieg der Phosphorylierung von CREB gefunden. Die erhöhte Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenfasern zu Beginn der Dunkelphase führt also zur Aktivierung eines die Genexpression stimulieren-

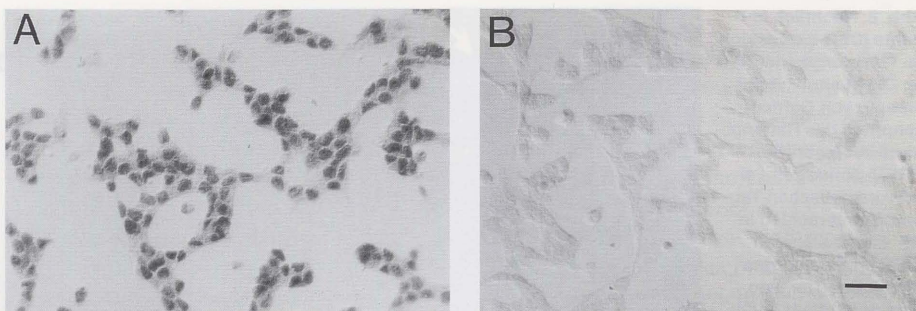


Abb. 7: Die Phosphorylierung von CREB in Pinealocyten der Ratte: Nach Reizung von in Kultur gehaltenen Rattenpinealocyten mit Noradrenalin ( $10^{-6}M$ ) oder dem  $\beta$ -adrenergen Agonisten Isoproterenol für 30 Minuten wird in den Zellkernen fast aller Pinealocyten ein deutliches Signal für phosphoryliertes CREB gefunden (Abb. 7A), das in unstimulierten Kontrollpräparationen (Abb. 7B) nicht nachweisbar ist. Die Experimente mit dem  $\beta$ -Agonisten Isoproterenol machen deutlich, daß die Phosphorylierung von CREB in Pinealocyten durch Aktivierung des  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptors und des cAMP-Signaltransduktionsweges hervorgerufen wird. Der Maßstab entspricht  $10 \mu m$  und gilt für beide Abbildungen.

den Transkriptionsfaktors, nämlich CREB. CREB ist der „Anlasser“ der Melatoninbiosynthese (Abb. 5 u. 8).

#### Abschaltmechanismen und ICER

Von ebenso hoher Bedeutung wie die Anschlagmechanismen sind die Prozesse, die nach der Aktivierung von Rezeptoren und intrazellulären Signaltransduktionskaskaden zur Abschaltung der Antwort der Zelle führen. Die Abschaltung der Si-

gnaltransduktionskette kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen:

- ▶ Es kommt zu einer Inaktivierung der membranständigen Rezeptoren (Rezeptordesensitivierung), so daß von außen an die Zellen herangetragene Reize nicht mehr weitergeleitet werden können.
- ▶ Die intrazelluläre Konzentration von cAMP kann durch entsprechende umbauende Enzyme (Phosphodiesterasen) abgesenkt werden.



## Deutsches Reisebüro

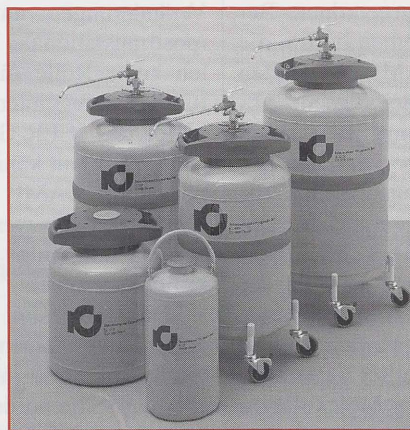
REISESTELLE IN DER  
JOHANN WOLFGANG GOETHE -  
UNIVERSITÄT  
BOCKENHEIMER LANDSTR. 133  
60325 FRANKFURT  
Telefon: 069/97 91 90 50  
Telefax: 069/97 91 90 55  
Unitelefon: 1 43 34

Ihr Partner für alle Fragen rund ums Reisen  
Flugscheine, Bahnfahrkarten,  
Hotelreservierungen, Mietwagen,  
Fahrscheine für Fähren, Visabesorgung  
Pauschalreisen namhafter  
Reiseveranstalter

Wir freuen uns auf Ihren Besuch  
oder Ihren Anruf  
von Montag - Freitags von

09.00 h - 12.00 h und von 12.40 h - 17.00 h

## Spitzenerzeugnisse cryotechnischer Fertigung



#### Lager- und Transportbehälter

aus Aluminium oder  
Edelstahl für verflüssigte,  
tiefkalte, atmosphärische  
Gase-Stickstoff, Sauerstoff,  
Argon, Helium.

#### Flüssigstickstoff- Gefrierbehälter

aus Aluminium oder Edelstahl  
von 2 - 3000 Litern zur Cryo-  
konservierung biologischer  
Spezimen mit extrem  
großen Lagerkapazitäten

Fordern Sie **kostenlose**  
Informationen an !

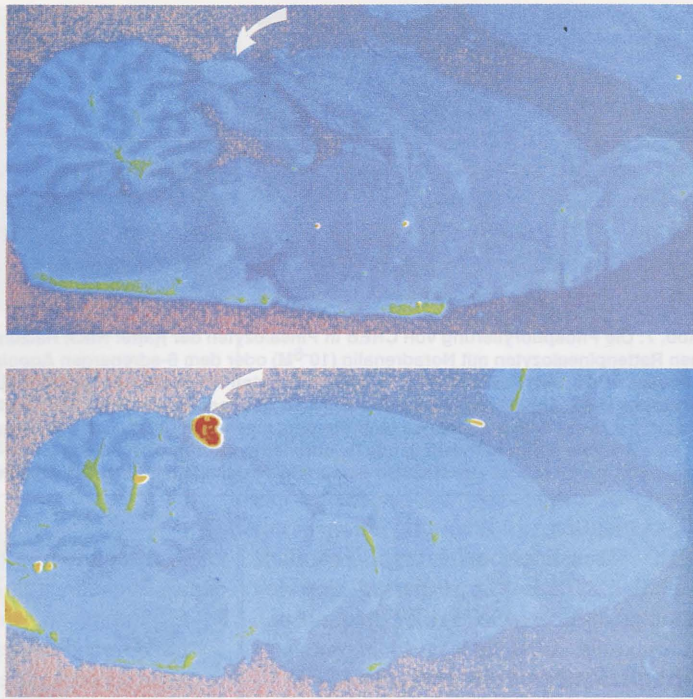
**ESCHER**  
CRYOTECHNIK

Tradition • Innovation • Service

KNUT H. ESCHER · Postfach 740146  
47190 Duisburg · Tel.: (0 28 41) 82 11 · Fax: (0 28 41) 8 07 50



**Abb. 8:** Nächtlich erhöhte ICER-Expression im Pinealorgan der Ratte: Die in-situ-Hybridisierung von Gefrierschnitten des Rattengehirns mit einer ICER-CREM-Sonde zeigt einen dramatischen Tag-Nacht-Unterschied in der Expression von ICER im Pinealorgan (Pfeil). Das Tier, von dem der Schnitt in der oberen Abbildung stammt, wurde um 12 Uhr getötet, fünf Stunden nach Beginn der Hellphase. Der Schnitt im unteren Teil der Abbildung stammt von einem Tier, das um 2 Uhr getötet wurde, sieben Stunden nach Beginn der Dunkelphase. In dieser Falschfarbendarstellung entspricht blau einem niedrigen, rot einem hohen und gelb/weiß einem sehr hohen Hybridisierungssignal.



► Die durch Proteinkinasen auf Proteine, z.B. CREB, übertragenen Phosphatgruppen können durch Phosphatasen wieder abgespalten werden.

Durch die in den letzten drei Jahren am Pinealorgan durchgeführten Untersuchungen wurde eine weitere Möglichkeit eines Abschaltmechanismus entdeckt, die sich auf der Ebene der Transkription abspielt [Stehle et al. 1993; 1995; Stehle 1995; Korf et al. 1996]. Dieser Mechanismus dürfte nicht nur eine Rolle bei der Steuerung photoneuroendokriner Systeme spielen, sondern eine übergeordnete Bedeutung in allen Zellsystemen haben, die Signale über cyclisches AMP als zweiten Botenstoff verarbeiten. Bei diesem Abschaltmechanismus kommt ein völlig neuer Transkriptionsfaktor zum Einsatz, der wegen seiner Wirkungsweise ICER (inducible cAMP early repressor) genannt wurde [Stehle et al. 1993]. ICER gehört zur mit CREB verwandten Familie der CREMs (cAMP responsive element modulators) und ist ein erstaunlich kleiner Transkriptionsfaktor mit nur 120 Aminosäuren und einem relativen Molekulargewicht von 13.4 kDa. ICER hat eine äußerst hohe Affinität zu CREs und besteht im Gegensatz zu den bis dahin bekannten CREM-Isoformen lediglich aus der DNA-Bindungsdomäne. Eine Wirkungsweise von ICER besteht also darin, an die CREs zu binden und diese dadurch für andere aktivierende Transkriptionsfaktoren zu blockieren (Abb. 9).

Da ICER selbst nur die CREs in der Promotorregion besetzt hält, ohne das entsprechende Gen zu aktivieren, kommt es

nach der Bindung von ICER an den Promotor zur Hemmung der Transkription. Eine andere Wirkungsweise von ICER besteht darin, daß es sich mit anderen aktivierenden Transkriptionsfaktoren zusammenlagert und diese (z.B. CREB) wegfängt, bevor sie an ein CRE gebunden haben. ICER hemmt die Gentranskription erheblich stärker als alle bisher bekannten Inhibitoren der CREM-Familie. Die Wirkung von ICER wird lediglich durch seine Konzentration, also durch die Transkriptions- und Translationsrate, bestimmt. Veränderungen am gebildeten Protein (posttranslationale Modifikationen) spielen keine Rolle für die Regulation von ICER. Interessanterweise besitzt der Promotor des ICER-Gens selbst vier CREs (Abb. 9). Somit kann die ICER-Transkription durch cAMP und phosphoryliertes CREB aktiviert werden und im Sinne einer Rückkopplung seine eigene Transkription hemmen.

Die Expression von ICER im Pinealorgan zeigt einen dramatischen Tag-Nacht-Rhythmus mit einer starken Anreicherung während der Nacht (Abb. 8). Die im Tagesgang zu beobachtende (diurnale) Rhythmik der ICER-Expression bleibt bei im Dauerdunkel gehaltenen Tieren bestehen und wird durch den endogenen (circadianen) Rhythmusgenerator im Nucleus suprachiasmaticus getrieben. Der 50 bis 100-fache Tag-Nacht-Unterschied in der ICER-Transkriptionsrate wird – genau wie die Melatoninsynthese selbst – über die Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen und den cAMP-Signaltransduktionsweg ge-

Melatonin wird bei allen Wirbeltieren (und zwar unabhängig davon, ob sie tag- oder nachtaktiv sind) während der Nacht synthetisiert und in die Blutbahn abgegeben. Es ist also das hormonelle Signal für Dunkelheit. Zwei spezifische Effekte des Melatonins sind seit langen Jahren bekannt und experimentell sehr gut abgesichert (Abbildung).

Bei Fröschen bewirkt Melatonin eine Pigmentaggregation in einem bestimmten Typ von Pigmentzellen, den dermalen Melanophoren. Die Melatonin-induzierte Pigmentaggregation in diesen Zellen führt zu einer Aufhellung der Haut der Tiere in der Dunkelheit, die als „primäre chromatische Antwort“ bezeichnet wird. Dieser Effekt wurde erstmals 1917, lange vor der Identifizierung des Melatonins, von McCord und Allen beobachtet, als sie Extrakte aus Rinderzirkeldrüsen an Kaulquappen verfütterten. Gut 40 Jahre später (1958) nutzten Lerner und Mitarbeiter die primäre chromatische Antwort als Bioassay bei ihren Experimenten, die zur Isolierung und Reinigung des Melatonins führten. Auch für die Suche nach dem Melatoninrezeptor spielte diese Hautreaktion der Amphibien die entscheidende Rolle. Nach jahrelangen vergeblichen Versuchen, den Melatoninrezeptor aus verschiedenen Hirnregionen zu klonieren, wurde der erste Melatoninrezeptor 1994 von Steve Reppert und Mitarbeitern in Boston aus den dermalen Melanophoren des Frosches isoliert. Den Säugetieren und dem Menschen ist dieser dermale Melanophor verloren gegangen; eine durch Melatonin hervorgerufene primäre chromatische Antwort ist hier deshalb nicht zu beobachten.

Bei Säugetieren beeinflusst Melatonin das Fortpflanzungsverhalten. Bei allen bisher untersuchten Tierarten ist die Melatoninproduktion in den langen Winternächten (im sogenannten Kurztag mit kurzer Hell- und langer Dunkelphase) höher und dauert länger an als in den kürzeren Nächten des Frühjahrs und Sommers. Die Melatoninproduktion ist also ein direktes Maß für die Länge des Tages bzw. der Nacht. Dieses gleichförmige Melatoninsignal wird jedoch bei verschiedenen Arten in einer sinnvollen Abhängigkeit von Tragzeit und Nahrungsangebot unterschiedlich gelesen und interpretiert. Bei männlichen Hamstern führt das verstärkte und verlängerte Melatoninsignal zu einer vollständigen Regression der Hoden mit sexueller In-

## Melatonin: Fakten und Fiktionen

aktivität, die dann rückgängig gemacht wird, wenn die nächtliche Melatoninproduktion in kürzer werdenden Nächten vermindert und verkürzt wird. Bei Schafen kommt es mit länger dauerndem Melatoninsignal im Spätsommer und Frühherbst zur Aktivierung der Geschlechtsorgane.

Melatonin, das an den Foeten über die Plazenta und an den Säugling über die Muttermilch übertragen wird, führt zur Synchronisation der physiologischen Prozesse im Foeten und Säugling mit der Tageslänge. Dieses erscheint als eine besonders wichtige Funktion, da bei Foeten und Säuglingen sowohl die Photorezeptoren als auch die endogenen Oszillatoren noch nicht voll funktionsfähig sind.

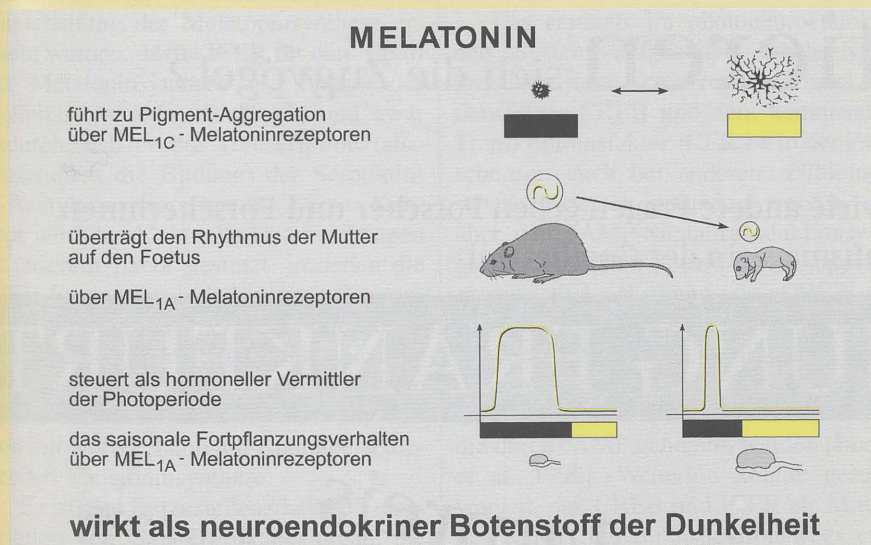
Die synchronisierende Wirkung von Melatonin auf den circadianen (von äußeren Einwirkungen unabhängigen) Rhythmus der inneren Uhr im Nucleus suprachiasmaticus kann man sich auch bei der Bekämpfung des Jetlag-Syndroms zunutze machen. Dieses Syndrom tritt bei Flugreisen über mehrere Zeitzonen hinweg auf und kann durch die richtig „getimete“ Gabe von Melatonin bei den meisten Men-

schen deutlich gebessert und verkürzt werden. Melatonin zeigt auch gute Wirkungen bei blinden Menschen, deren innerer Rhythmus nicht mehr mit der Tageslänge synchronisiert ist. Schließlich deuten Untersuchungen, die allerdings bisher nur an einer geringen Probanden- bzw. Patientenzahl vorgenommen wurden, darauf hin, daß Melatonin einen leicht sedierenden (beruhigenden) Effekt besitzt, wenn es zu bestimmten Zeitpunkten (während der Abendstunden) gegeben wird.

Alle anderen, dem Melatonin in spektakulären Berichten der Massenmedien zugewiesenen Effekte (z.B. als wirksamer Fänger „freier Radikale“ und damit als Antialterungs- und Antikrebsdroge) sind experimentell völlig unzureichend abgesichert und müssen nach unserem heutigen Erkenntnisstand als reine Spekulationen klassifiziert werden. So ist die Hypothese, daß Melatonin das Altern verzögert, auf der Grundlage von Versuchen mit einem Mäusestamm entstanden, der nach allen bisherigen Erkenntnissen auf Grund eines genetischen Defektes überhaupt nicht in der Lage ist, Melatonin zu produzieren.

Ein Schlüssel zum Verständnis der Funktionsweise von Melatonin liegt in der präzisen Erforschung seiner Zielorte im Organismus und seiner/seiner Wirkung(en) auf die molekularen Vorgänge in den Zellen dieser Zielorte. Rezeptorautoradiographische und molekularbiologische Untersuchungen haben bei Säugetieren zwei wichtige Ziele des Melatonins aufgezeigt: den Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus und ein umschriebenes Gebiet (pars tuberalis) der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), die eine Vielzahl endokriner Funktionen steuert. Diese Befunde liefern eine Grundlage für die Wechselbeziehungen zwischen Melatonin und anderen endokrinen Systemen und erklären die Wirkungen des Melatonins beim Jetlag und bei der Synchronisation physiologischer Prozesse von Foetus und Säugling. Interessanterweise deutet der Nachweis von Melatoninrezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus auf die Existenz einer Rückkopplungsschleife im photoneuroendokrinen System der Säugetiere hin: Die Signale des Nucleus suprachiasmaticus steuern den Rhythmus der Synthese von Melatonin, und Melatonin wirkt auf eben dieses Kerngebiet zurück. Eine solche Rückkopplungsschleife könnte die Stabilität des Systems, das ja zudem durch Lichtreize beeinflusst wird, erheblich erhöhen.

Alle bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß Melatonin prinzipiell einen hemmenden Einfluß auf seine Zielzellen ausübt und zwar dadurch, daß es die durch andere Reize hervorgerufenen Erhöhungen von cyclischem AMP oder freien Calcium-Ionen in den Zellen unterdrückt. Die für diese Effekte verantwortlichen Melatoninrezeptoren werden auf Grund ihrer molekularen Zusammensetzung in verschiedene Typen eingeteilt, sie sind aber alle an die Zellmembran der Zielzellen gebunden. Ein gerade im Zusammenhang mit den vermeintlichen Wirkungen von Melatonin als Substanz gegen Alterung und Krebs immer wieder diskutierter Melatoninrezeptor im Zellkern (sogenannter nucleärer Rezeptor) erscheint bisher nur unzureichend im Labor belegt. Zweifelsfrei bedarf es noch vieler weiterer experimenteller Untersuchungen, um die Wirkungsweise von Melatonin und seine mögliche therapeutische Potenz voll zu erfassen. Bis dahin ist allen Berichten über Melatonin als „Wunderhormon“ oder „Wunderdroge“ mit größter Zurückhaltung und Skepsis zu begegnen.



Wirkungen von Melatonin: Eine der ersten beschriebenen Wirkungen von Melatonin ist seine Fähigkeit, die Haut von Amphibien in der Dunkelheit aufzuhellen. Hierbei führt Melatonin zu einer Zusammenballung von Melaninkörnchen in einem bestimmten Pigmentzelltyp (dermalen Melanophoren). Diese Wirkung wird über einen spezifischen Subtyp (MEL<sub>1C</sub>) des Melatoninrezeptors vermittelt. Bei Säugetieren wirkt Melatonin zusammen mit Licht, um die Phasenlage des endogenen circadianen Rhythmus den Beleuchtungsverhältnissen der Umgebung anzupassen. Diese Wirkung wird über einen anderen Subtyp (MEL<sub>1A</sub>) des Melatoninrezeptors ausgelöst, der in den Nervenzellen des endogenen

Oszillators im Nucleus suprachiasmaticus exprimiert wird. Die phasenverschiebende Wirkung von Melatonin ist allerdings schwach im Vergleich zu der Wirksamkeit von Licht. Funktionell bedeutsamer ist die Melatoninwirkung auf den Nucleus suprachiasmaticus von Foeten und Neugeborenen, deren eigenes photoneuroendokrines System noch nicht ausgereift ist. Sehr gut untersucht ist die Rolle von Melatonin für die jahreszeitliche Steuerung des Fortpflanzungsverhaltens beim Hamster. Im Kurztag (Herbst/Winter) ist die Melatoninproduktion gesteigert und führt zur Regression der Hoden, die im Langtag (Frühling/Sommer) rückgängig gemacht wird.

Warum versprechen wir uns?

Was bewirkt Melatonin in unserem Körper?

Wie sieht es im Inneren der Erde aus?

Ist das Aroma im Joghurt natürlich?

Wie badeten Frauen in der Antike?

Kommen auch Männer ins Klimakterium?

Wie kann man Botschaften perfekt verschlüsseln?

Was steckt hinter dem Urknall?

Wie lockt MTV seine jugendlichen Zuschauer an?

Warum meiden Frauen Naturwissenschaften?

Wie orientieren sich die Zugvögel?

Antworten auf diese und viele andere Fragen geben Forscher und Forscherinnen  
4 x im Jahr im Wissenschaftsmagazin der Goethe-Uni

**FORSCHUNG FRANKFURT**

**Abo zum Sonderpreis**  
für Schülerinnen und Schüler, Studentinnen und Studenten  
**4 x FORSCHUNG FRANKFURT**  
nur 15,- DM



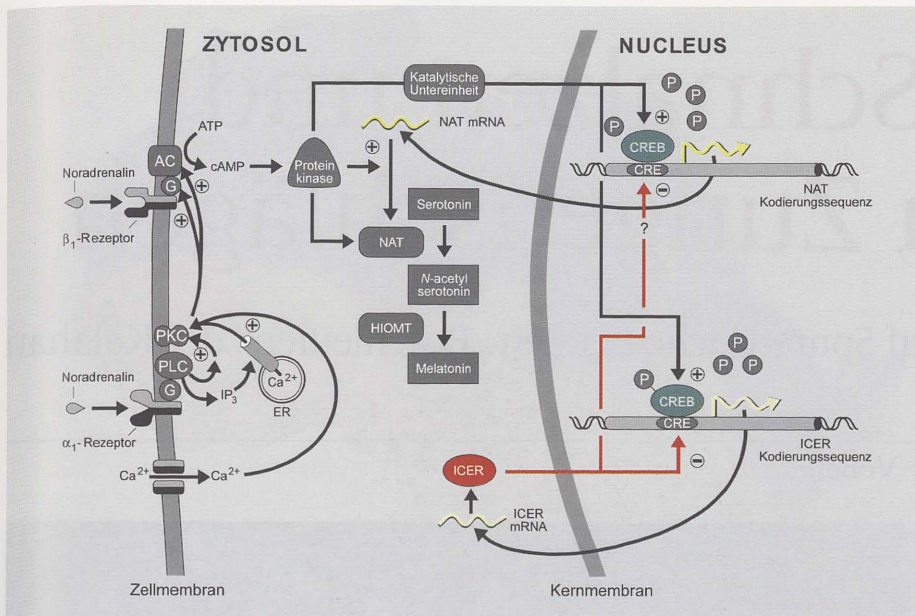


Abb. 9: Schema der molekularen Regulation der Melatoninsynthese im Pinealorgan der Ratte unter besonderer Berücksichtigung von ICER: Das Wechselspiel zwischen dem aktivierenden Transkriptionsfaktor pCREB und dem Inhibitor cAMP-induzierbarer Genexpression, ICER, sowie die Selbstregulation von ICER bestimmen die rhythmische Synthese des Hormons Melatonin. Im linken Teil der Abbildung sind die Wirkungsmechanismen von Noradrenalin und die daran beteiligten Signaltransduktionswege aufgezeichnet. Abkürzungen: AC, Adenylatzyklase; CRE, cAMP responsive element; CREB, cAMP responsive element binding protein; ER, Endoplasmatisches Retikulum; G, G-Protein; HIOMT, Hydroxyindol-O-methyltransferase (das letzte Enzym der Melatoninsynthese);  $IP_3$ , Inositoltriphosphat; NAT, Serotonin-N-Acetyltransferase; P, Phosphatgruppe; PKC, Proteinkinase C; PLC, Phospholipase C.

steuert. pCREB dürfte dabei als Aktivator des ICER-CREB-Gens funktionieren.

Da die höchsten ICER-Konzentrationen kurze Zeit vor dem Zeitpunkt der Ausschaltung der Melatoninsynthese erreicht werden, dürfte ICER für den Abfall der Melatoninsynthese vor Beginn der Hellphase verantwortlich sein und zwar dadurch, daß es die Transkription (also letztendlich die Bildung) der Serotonin-N-Acetyltransferase hemmt. Dieses Konzept wird durch aktuelle Untersuchungen in unserem Labor gestützt, in denen die ICER-Expression in kultivierten Pinealocyten durch vorheriges Einbringen (Transfektion) von sogenannten „antisense“-Konstrukten unterdrückt wird. Diese Zellen antworten dann auf eine Stimulation mit Noradrenalin mit einer überschießenden Melatoninsynthese.

Es ist also festzustellen, daß die Transkription von Genen im Pinealorgan, die durch den cAMP-Signaltransduktionsweg aktiviert werden können, über zwei verschiedene Wirkungsmechanismen kontrolliert wird: Die Phosphorylierung (posttranslationale Aktivierung) des „frühen“ Transkriptionsfaktors CREB stimuliert, die transkriptionale Hochregulation des „späten“ Transkriptionsfaktors ICER hemmt die Expression von Genen mit einem CRE-Element. Interessanterweise werden beide Mechanismen durch Noradrenalin und die Aktivierung des cAMP-Signaltransduktionswegs gesteuert.

## Das Wechselspiel zwischen CREB und ICER bestimmt auch andere Zellprozesse

Das erstmals im photoneuroendokrinen System aufgezeigte Wechselspiel zwischen dem aktivierenden Transkriptionsfaktor CREB und dem hemmenden Transkriptionsfaktor ICER ist in der Zwischenzeit auch bei anderen zellbiologischen Prozessen gefunden worden, die über den cAMP-Signaltransduktionsweg gesteuert werden. So tritt die gekoppelte, gegensätzliche Wirkung von pCREB und ICER auch beim Zellzyklus auf [Desdours et al. 1995]. In menschlichen T-Lymphozyten scheint ICER Zellproliferation und andere Funktionen zu beeinflussen, die durch cAMP gehemmt werden [Bodor et al. 1996]. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß CREB und ICER als Mittler des cAMP-Signaltransduktionswegs eine zentrale Rolle in der Biologie des Lernens und der Erinnerung spielen.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Aufklärung von Signaltransduktionsvorgängen im Pinealorgan nicht nur unser Verständnis zellulärer und molekularer Abläufe im photoneuroendokrinen System im speziellen erweitert, sondern auch grundsätzliche Erkenntnisse zum Verständnis der Regulation weitverbreiteter genexpressiver Vorgänge liefert, die durch den zweiten Botenstoff cAMP gesteuert werden.



## Literatur

- Arendt, J. (1995) Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman und Hall, pp. 1-331.
- Borjigin, J., Wang, M.M. und Snyder, S.H. (1995) Diurnal variation in mRNA encoding serotonin N-acetyltransferase in pineal gland. *Nature* 378: 783-785.
- Coon, S.L., Roseboom, P.H., Baler, R., Weller, J.L., Namboodiri, M.A.A., Koonin, E.V. und Klein, D.C. (1995) Pineal serotonin-N-acetyltransferase: expression cloning and molecular analysis. *Science* 270: 1681-1683.
- Ebisawa, T., Karne, S., Lerner, M.R. und Reppert, S.M. (1994) Expression cloning of a high affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 6133-6137.
- Klein, D.C. (1985) Photoneural regulation of the mammalian pineal gland. In: *Photoperiodism, Melatonin and the Pineal*. London: Pitman, 38-56.
- Korf, H.-W. (1994) The pineal organ as a component of the biological clock. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 719: 13-42.
- Korf, H.-W. (1996) The innervation of the pineal gland. In: *Burnstock, G. (Hrsg.) The Autonomic Nervous System. Vol. 10: Autonomic-Endocrine Interactions* (Unsicker, K. Hrsg.) Amsterdam, Harwood, pp. 129-180.
- Korf, H.-W., Oksche, A., Ekström, P., Zigler, J.S., Gery, I. und Klein, D.C. (1986) Pinealocyte projections into the mammalian brain revealed with S-antigen antiserum. *Science* 231: 735-737.
- Korf, H.-W., White, B.H., Schaad, N.C. und Klein, D.C. (1992) Recoverin in pineal organs and retinae of various vertebrate species including man. *Brain Res.* 595: 57-66.
- Korf, H.-W., Schomerus, C., Maronde, E. und Stehle, J. (1996) Signal transduction in the rat pineal organ:  $Ca^{2+}$ , pCREB and ICER. *Naturwissenschaften* 83: 535-543.
- Kramm, C.M., de Grip, W.J. und Korf, H.-W. (1993) Rodopsin immunoreaction in the pineal organ of the pigmented mouse does not indicate the presence of a functional photopigment. *Cell Tissue Res.* 274: 71-78.
- Reppert, S.M., Weaver D.R. und Ebisawa, T. (1994) Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 13: 1177-1185.
- Scharrer E. (1964) Photoneuroendocrine systems: general concepts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 117: 13-22.
- Schomerus, C., Laedtke, E. und Korf, H.-W. (1995) Calcium responses of isolated, immunocytochemically identified rat pinealocytes to noradrenergic, cholinergic and vasopressinergic stimulations. *Neurochem. Int.* 27: 163-175.
- Schomerus, C., Maronde, E., Laedtke, E. und Korf, H.-W. (1996) Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) induce phosphorylation of the transcription factor CREB in subpopulations of rat pinealocytes: immunocytochemical and immunohistochemical evidence. *Cell Tissue Res.* 286: 305-313.
- Stehle, J.H. (1995) Pineal gene expression: dawn in a dark matter. *J. Pineal Res.* 18: 179-190.
- Stehle, J.H., Foulkes, N., Molina, C., Simonneaux, V., Pévet, P. und Sassone-Corsi, P. (1993) Adrenergic signals direct rhythmic expression of a transcriptional repressor CREM in the pineal gland. *Nature* 365: 314-320.
- Stehle, J.H., Foulkes, N., Pévet, P. und Sassone-Corsi, P. (1995) Developmental maturation of pineal gland function: synchronized CREM inducibility and adrenergic stimulation. *Mol. Endocrinol.* 9: 706-716.
- Tamotsu, S., Schomerus C., Stehle J.H., Roseboom P. & Korf, H.-W. (1995) Norepinephrine-induced phosphorylation of the transcription factor CREB in isolated rat pinealocytes: an immunocytochemical study. *Cell Tissue Res.* 282: 219-226.
- Weigle C., Wicht H. und Korf H.-W. (1996) A possible homologue of the suprachiasmatic nucleus in the hypothalamus of lampreys (*Lampetra fluviatilis* L.). *Neurosci Lett* 271: 173-176.

# Von Schnalzen und anderen Zungenschlägen

Frankfurter Afrikanistik auf Spurensuche bei den „Buschleuten“ der Kalahari

von Klaus Keuthmann und Rainer Voßen

**A**frika, so sagt man, sei die „Wiege der Menschheit“. Alle Entwicklung menschlicher Kultur mag hier ihren Anfang genommen haben, und es gibt berechtigte Gründe anzunehmen, daß die Evolution zum *homo sapiens* untrennbar verknüpft gewesen sein muß mit der Entwicklung zum *homo loquens*. Vielleicht war Afrika in einer Zeittiefe von 30 bis 40 oder mehr Jahrtausenden auch der Ausgangspunkt einer allmählichen Gestaltung menschlicher Sprache.

## Afrika spricht mit tausend Zungen

Von den etwa 6.000 lebenden Sprachen der Welt dürften gegenwärtig rund ein Drittel allein auf dem afrikanischen Kontinent gesprochen werden. Der weitest- und größte Teil dieser Sprachen ist bis heute nur unzureichend erforscht. Viele, vor allem kleinere Sprachgemeinschaften geben ihre eigenen Sprachen nach und nach zugunsten dominanter Nachbarsprachen auf. Der allmähliche Prozeß des Sprachwechsels und des damit verbundenen Sprachverlusts bedroht auch die Sprachen und Dialekte der „Buschleute“ im südlichen Afrika. Ihre Erforschung kommt daher einem Wettlauf mit der Zeit gleich, dem sich die Frankfurter Afrikanistik mit Projekten zur Dokumentation und historischen Rekonstruktion von Sprache, Kultur und Geschichte dieser ehemaligen Jäger- und Sammlergesellschaften stellt.

Das wohl auffälligste Merkmal der Sprachen (Abb. 1), die unter dem Namen „Khoisan“ mit denen der Khoekhoe („Hottentotten“) zusammengefaßt werden, betrifft ihr Lautinventar: Es schließt zahlreiche unterschiedliche Schnalzlaute oder „Klicks“ ein, die am Anfang von Wörtern oder Wortelementen auftreten. Es sind wahrhaftige Zungenschläge, und



Eine junge Kxoe-Frau im Forschungslager von Oswin Köhler in Dikundu, Caprivi/Nord-Namibia.

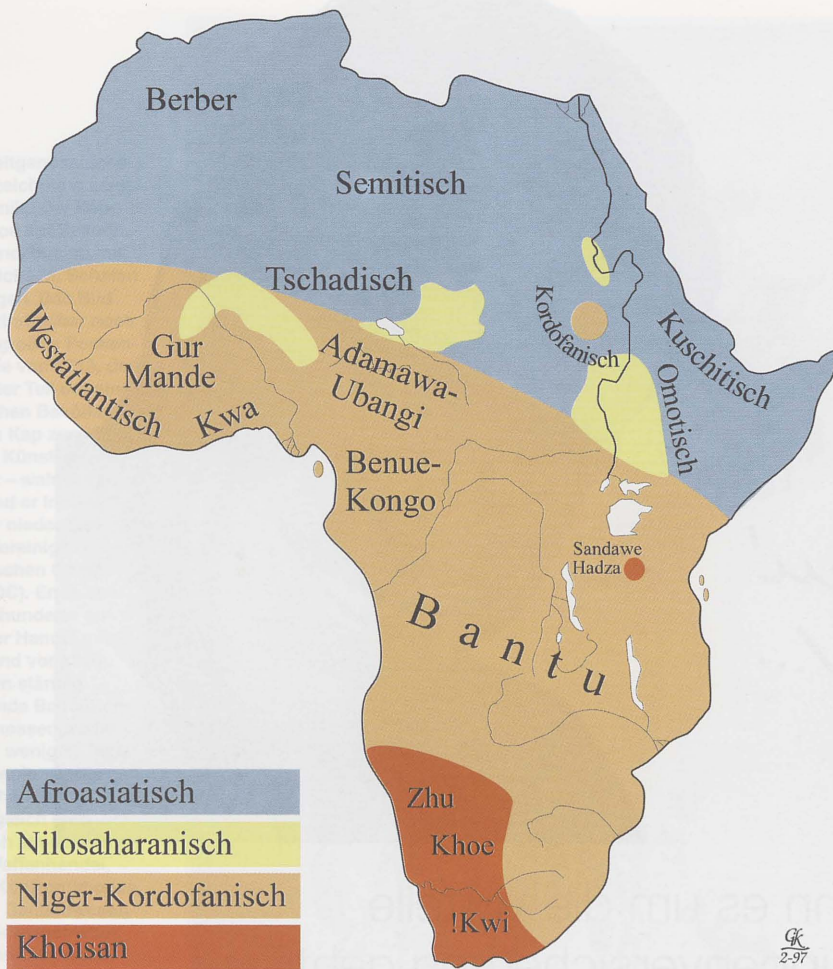


Abb. 1: Die rezente Verbreitung der afrikanischen Sprachen (schematisch), die nach heutigem Forschungsstand in vier Phylae („Sprachstämme“) eingeteilt werden. Die Sprachen der Khoekhoe und „Buschleute“ (zusammengefaßt unter der Bezeichnung „Khoisan“) repräsentieren das nach Sprecherzahl kleinste Phylum und sind im wesentlichen auf das südliche Afrika begrenzt. Aufgrund gewisser lexikalischer und struktureller Ähnlichkeiten rechnen einige Forscher darüber hinaus auch die in Ostafrika gesprochenen Sprachen Hadza und Sandawe dem Khoisan zu.

sehen Entdeckungsfahrten kamen die Europäer zunächst nur mit den viehzüchterischen Khoekhoe, die sie „Hottentotten“ nannten, in Kontakt. Sie beschrieben deren Sprachen als „Stammeln“ oder „Stottern“. C. de Houtman (um 1596) erschienen die Schnalze wie das „Klacken von Truthähnen“, ja es sei eine „sehr kümmerliche Sprache, wie etwa die der Leute in Deutschland, die in der Gegend von Kempten und in den Julischen Alpen leben, wo sie von dem harten Schneewasser Kröpfe bekommen“. Manch einem, wie etwa J. Andersen (1644), klang das „Hottentottische“ nicht einmal mehr „menschlich“ und T. Herbert (1626) hielt die Sprache für „affenähnlich“ – Anlaß genug zu spekulieren, ob diese „wilden“ Bewohner des Kaps womöglich „in unnatürlicher Weise mit Affen“ verkehrten. C. Schweitzer (1675) glaubte, die Kapbewohner „knallen mit dem Mund“, und diese „wunderliche Sprache“ könne „von anderen Nationen nicht erlernt“ werden. Nach W. Schultze (1658) sei der Name „Hottentotten“ nur die Verballhornung „ihrer glucksenden (Aus)sprache“.

Niederländische Grenzlandfarmer aus der Kapkolonie drangen auf der Suche nach Weidegründen für ihre Herden tief ins Innere des Subkontinents vor. In den damals noch wildreichen Savannen gebieten kamen sie schon bald mit jägerischen Gruppen in Berührung, die sie als „Bosjesmans“ bezeichneten. Die Sprachen dieser „Buschmänner“ schienen zwar aus Sicht der Europäer – wegen der zahlreichen Schnalzlauten – dem „Hottentotti-

man vermutet, daß sie zum ältesten Lautbestand menschlicher Sprache gehören. Forschungen zum Khoisan kommt somit eine Bedeutung zu, die weit über die Grenzen afrikanischer Sprachwissenschaften hinausweist.

**Hottentotmans und Bosjesmans – historische Reminiszenzen**

Fast 400 Jahre hielt sich das folgenreiche Unverständnis der Europäer gegenüber Sprachen und Kulturen der einheimischen Bevölkerungsgruppen in der Kap-Region, die sie willkürlich als „Hottentotmans“ und „Bosjesmans“ bezeichneten. Zeitgenössische Beschreibungen und Bilder zeugen von den Vorurteilen, die bald zur Rechtfertigung einer beispiellosen Verfolgung und Vernichtung dieser Gesellschaften dienen sollten.

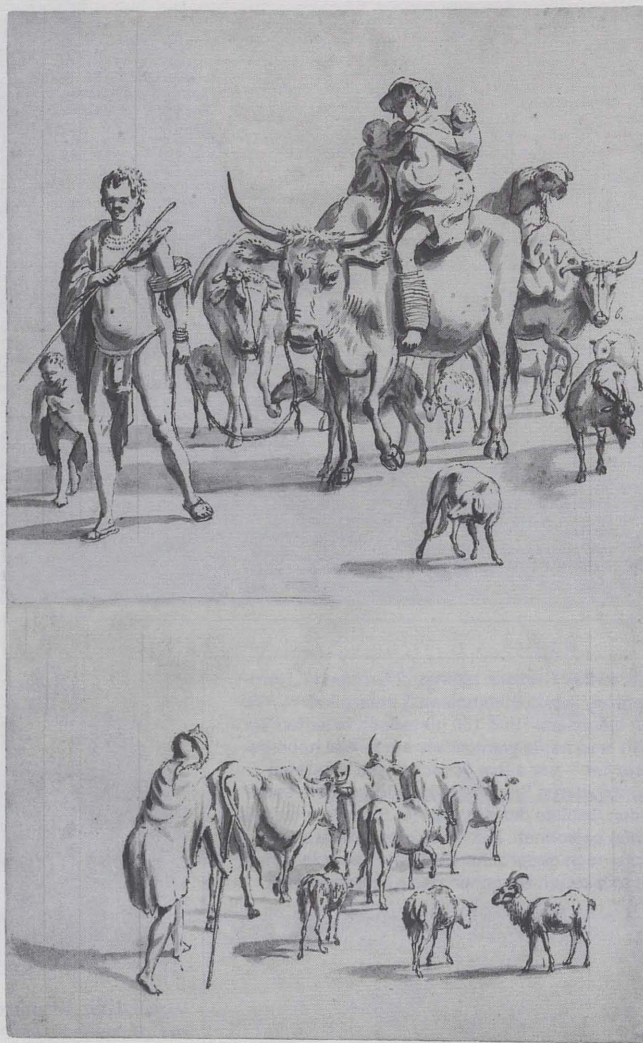
Schon die ersten Reisenden am Kap der Guten Hoffnung versetzte die Zungenakrobatik der Kapbewohner in ungläubiges Staunen. Zur Zeit der portugiesi-



Das Bild von C.D. Bell zeigt eine Gruppe von Buschmännern mit ihrer traditionellen Jagdausrüstung. Sie sind mit Umhängen und Kappen aus Leder bekleidet und tragen neben Köcher, Wurfspeer und Bogen auch den „Kirri“, eine Art (Wurf-)Keule. Die vergifteten Pfeile stecken in einem Stirnband – zum Schutz vor Verletzung und zur schnelleren Handhabung bei der Jagd.



Diese zeitgenössische Tuschezeichnung zeigt eine Familie der Kap-Khoekhoe auf Besuchs- oder Handelsreise mit (Reit-) Ochsen, Schafen und Ziegen. Das Bild entstand offenbar noch vor der großen Pocken-Epidemie von 1713, der ein großer Teil der einheimischen Bevölkerung am Kap zum Opfer fiel. Der Künstler ist unbekannt – wahrscheinlich stand er in Diensten der niederländischen Vereinigten Ostindischen Compagnie (VOC). Ende des 18. Jahrhunderts gewann der Handel mit Fellen und vor allem Elfenbein ständig wachsende Bedeutung – oft schossen weiße Jäger in wenigen Tagen ganze Regionen der wildreichen Kalahari leer. Zugleich entwickelte sich ein schwunghafter Waffenhandel, der die Konfrontationen und das Bandenwesen in den Grenzgebieten der Kolonie anheizte und entscheidend zur Vernichtung vieler, besonders kleinerer Lebensgemeinschaften beitrug.



ten ausgelöscht. Wer die blutige Jagd überlebte, wurde zur Zwangsarbeit auf Farmen verschleppt. Mit dem raschen Verlust ihrer kulturellen Identität gingen bald auch die Sprachen dieser „Kap-Buschmänner“ verloren.

### Verspätetes wissenschaftliches Interesse

Es klingt wie eine Ironie der Geschichte: Ausgerechnet zum Zeitpunkt der fast völligen Auslöschung von Kultur und Sprache der „Kap-Buschmänner“ setzte ein ernsthaftes wissenschaftliches Interesse ein, das besonders durch das Werk von W.H.I. Bleek und L.C. Lloyd im ausgehenden 19. Jahrhundert eindrucksvoll dokumentiert ist.

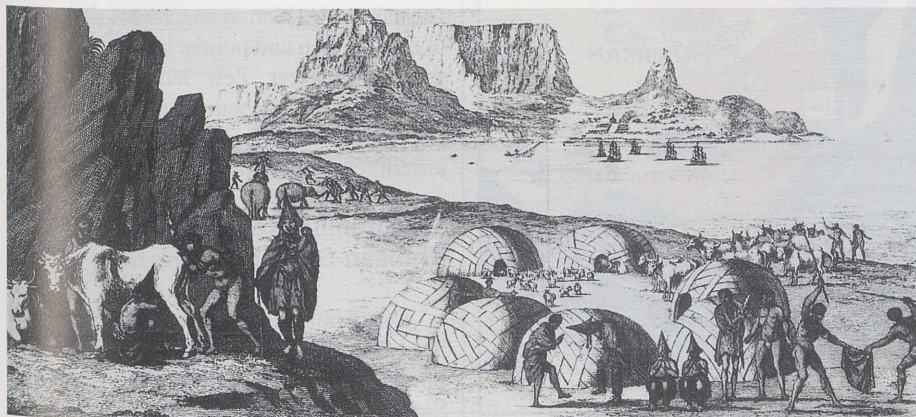
Zunächst glaubte man noch, aufgrund ihrer unterschiedlichen Kultur- und Wirtschaftsformen auch die Sprachen der „Hottentotten“ und der „Buschmänner“ strikt voneinander abgrenzen zu müssen – zumal das „Hottentottische“, anders als die bis dahin bekannten „Buschmann“-Sprachen der Kapregion, über ein Genusystem verfügte: Das sprachliche Merkmal der Unterscheidung von grammatischem Geschlecht (an Nomen und Pronomen) galt – dem Geist der Zeit entsprechend – als Ausdruck höherentwickelter Kultur. So spekulierte man über „außer-afrikanische Ursprünge“ des „Hottentottischen“ und glaubte, die vermeintlich primitiven Jäger-Sammler („Buschmänner“)

schen“ ähnlich; aber im Gegensatz zu den Khoekhoe am Kap besaßen sie keinerlei Vieh und waren auch nicht, wie die „Hottentotten“, in Stämmen organisiert. Man hielt sie für äußerst „primitiv“, bar jeder Kultur und Religion.

Buschmänner waren für die Grenzlandfarmer (zumeist Trekkuren) nur räuberisches Gesindel, das es zu vernichten galt. Sie wurden als „Banditti“ verunglimpft, oft wie Tiere gehetzt und verfolgt, und schon um die Mitte des 19. Jahrhunderts waren die meisten dieser kleinen Jäger- und Sammlergemeinschaften



Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts unternahm zahlreiche Europäer Erkundungsreisen weit ins Hinterland der Kolonie und berichteten von anderen Stämmen oder „Nationen“ der Khoekhoe – wie J. Chapman, dessen Bild einen Wohnplatz der Namaqua zeigt. Man erkennt die typischen Kuppelhütten und Last- bzw. Reitochsen, die auch bei Kriegszügen eingesetzt wurden.



In vielen zeitgenössischen Darstellungen (wie in A. Bogaerts Bild vom Kap der Guten Hoffnung) sind die wesentlichen Aspekte der frühen Kontaktphase zwischen den Kolonisten und den Kap-Khoekhoe („Hottentotten“) wiedergegeben: Das vorrangige Interesse der Europäer galt v.a. den großen Rinderherden der Viehzüchter, die auch Fettschwanz-Schafe und Ziegen hielten. Die Tiere wurden gegen Tabak, Branntwein, Stoffe, Glasperlen oder andere billige Waren eingetauscht – weit unter ihrem tatsächlichen Wert und in einem Ausmaß, das schon bald zur völligen Verarmung der Kap-Khoekhoe führte.

seien durch die kulturell überlegenen Rinderhirten („Hottentotten“) in Rückzugsgebiete verdrängt worden.

Mit der allmählich wachsenden Kenntnis von „Buschmann“-Sprachen aus der Kalahari-Region tief im Inneren des Subkontinentes, die ebenfalls über ein Genusssystem verfügen, mußte diese Vorstellung bald schon revidiert werden. Man erkannte den verwandtschaftlichen Zusammenhang von „Hottentotten- und Buschmann-Sprachen“, die schließlich unter dem Begriff „Khoisan“ (Abb. 2) zu einem der vier Sprachstämme Afrikas zusammengefaßt wurden.

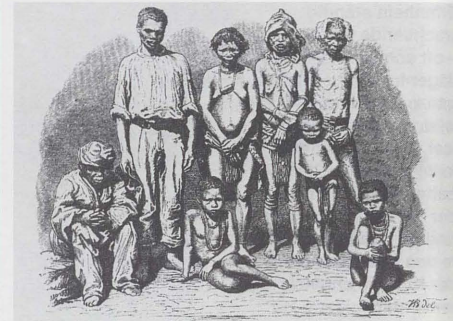
Gegenwärtig leben im südlichen Afrika schätzungsweise 150.000 Angehörige der Khoisan-Völkerfamilie. Zudem wird das Nama, die Sprache mit der größten Sprecherzahl, auch noch von rund 80.000 Dama in Namibia gesprochen, die kultur-



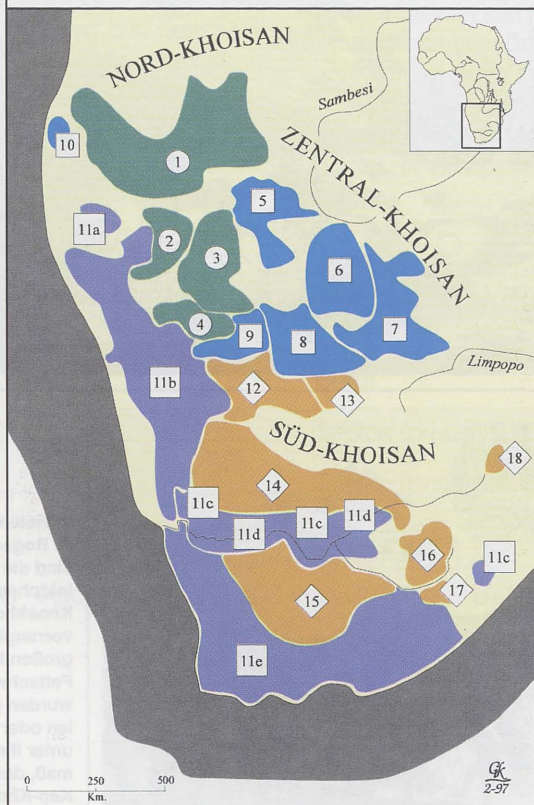
Der Konflikt zwischen Grenzlandfarmern und Kap-Buschmännern dauerte bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts an. Beim Kampf um das Land war der Viehdiebstahl die Waffe der einen, Kommando-Unternehmen zur Vernichtung der Diebe die Waffe der anderen. C.D. Bells Bild zeigt ein Ereignis aus dem Jahre 1836: Buschmänner treiben gestohlenen Vieh auf ein Felsplateau und erwarten ihre Verfolger.

|  |  |
|--|--|
| <b>Nord-Khoisan</b> <span style="color: green;">■</span>   |  |
| 1 !O-!XŪ   | □ Süd-Angola   |
| 2 !XŪ  | □ Nord-Namibia, westlich des Omuramba Omatako  |
| 3 ŽU-!HŌA  | □ nördliches Grenzgebiet zwischen Namibia und Botswana   |
| 4   X'AU-  'E  | □ Epukiro- und Ghanzi-Region, Namibia und Botswana   |
| <b>Zentral-Khoisan</b> <span style="color: blue;">■</span> |  |
| 5 KXOE   | □ Luyana-Region in Südost-Angola, Caprivi in Nordost-Namibia und Okavango-Delta, Nord-Botswana           |
| 6 SHUA   | □ Chobe-Region, Nordost-Botswana   |
| 7 TSHWA  | □ Makgadikgadi-Region, Ost-Botswana, und westliches Simbabwe   |
| 8   ANA  | □ Zentral-Kalahari, Botswana   |
| 9 NARO   | □ Ghanzi-Region, Botswana  |
| 10 KWADI   | □ Moçâmedes, Südwest-Angola  |
| 11 KHOE-KHOE <span style="color: blue;">■</span>           |  |
| a Hai-  'om  | □ Etosha, Nord-Namibia   |
| b Nama   | □ Gesamt-Namibia, teils auch Botswana  |
| c Gri(qua), Xiri   | □ Oranje-Gebiet, Namibia, Griqualand und Natal in Südafrika  |
| d !Ora (!Kora[na])   | □ nördliche Kap-Provinz, Südafrika   |
| e (Kap-) Khoe-Khoe   | □ Kap-Provinz, Südafrika   |
| <b>Süd-Khoisan</b> <span style="color: orange;">■</span>   |  |
| 12 !XŌ   | □ Süd-Kalahari, Botswana   |
| 13 #HUĀ  | □ Süd-Kalahari, Botswana   |
| 14 !'AUNI  | □ Süd-Kalahari, Grenzgebiet zwischen Namibia, Botswana und Südafrika; Mittellauf des Oranje in Südafrika |
| 15  XAM  | □ Kap-Provinz, Südafrika   |
| 16 SEROA   | □ Maluti-Berge, Lesotho und Südafrika  |
| 17 !Ā-!NE  | □ Transkei, Südafrika  |
| 18   XEGWI   | □ Lake Chrissie, Südafrika   |

Abb. 2: Das Khoisan ist in drei Gruppen („Nord-“, „Zentral-“ und „Süd Khoisan“) untergliedert. Von den insgesamt rund 150 historisch belegten Sprachen wird heute weniger als ein Drittel noch gesprochen – vor allem Sprachen der zentralen Gruppe, deren Sprecher überwiegend die semi-ariden Gebiete der Kalahari (in Botswana und Namibia) bewohnen. Die Karte gibt eine Auswahl der heute noch gesprochenen sowie der inzwischen aufgegebenen Sprachen des Khoisan wieder.



Verschleppt, enturzelt und entrechtet: das Ende der „Buschleute im Oranje-Freistaat“. Zwangsarbeit auf Farmen proletarisierte nicht nur die ehemaligen Jäger und Sammler, sondern auch viele Khoekhoe. Ihre Sprachen und Kulturen gingen schon bald im Schmelztiegel eines rasch wachsenden Potentials disponibler Arbeitskräfte für die Kolonie verloren. An die Stelle ihrer jeweiligen Muttersprachen trat eine Variante des Afrikaans, die die sprachliche Grundlage für eine neue Identität bilden sollte: die sogenannten „Coloureds“ Südafrikas.



historisch nicht dieser Völkerfamilie zuzurechnen sind. Demographischen Prognosen zufolge wird die Zahl der khoisansprachigen Bevölkerung in den kommenden Jahrzehnten erheblich anwachsen. Dennoch haben ihre Sprachen (bestenfalls mit Ausnahme des Nama) angesichts der sozioökonomischen und politischen Veränderungen in jüngerer Zeit langfristig wenig Chancen zu überleben. Die meisten dieser Gesellschaften nehmen die Sprache ihrer jeweiligen Bantu-Nachbarn an (Abb. 3).

### Eigentümlichkeiten der Khoisan-Sprachen

Das Khoisan gehört zur Kategorie der Schnalzsprachen, die auch einige Bantu-Sprachen im Südwesten (z.B. Kavango-Sprachen, Yeyi) und Südosten (z.B. Zulu,

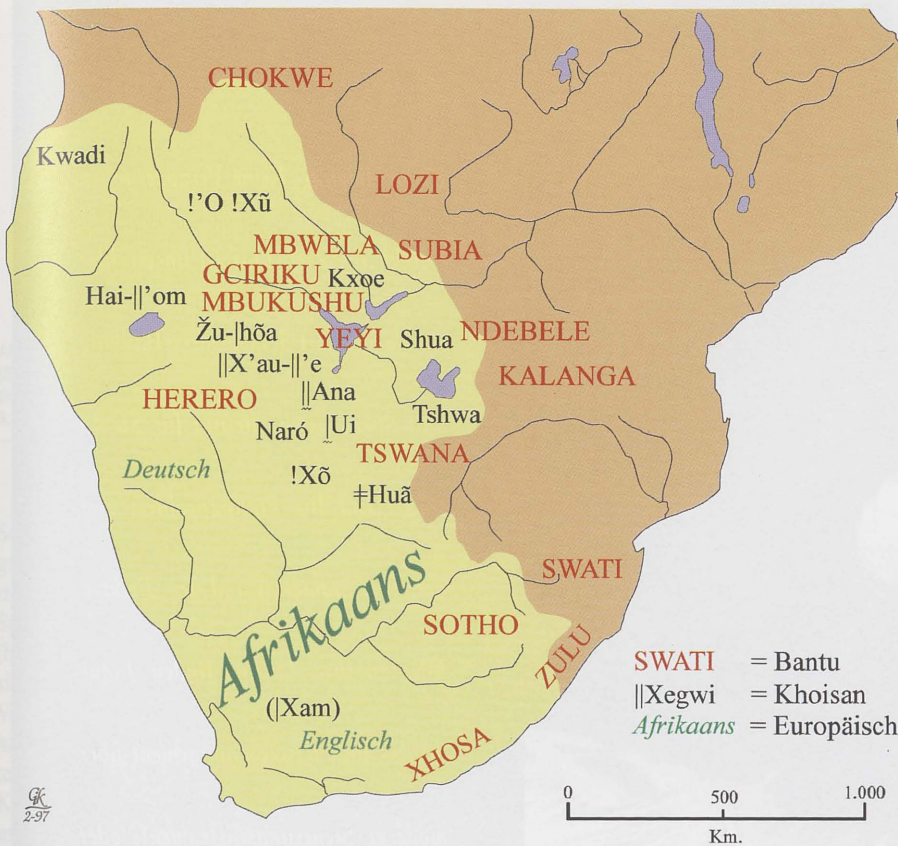
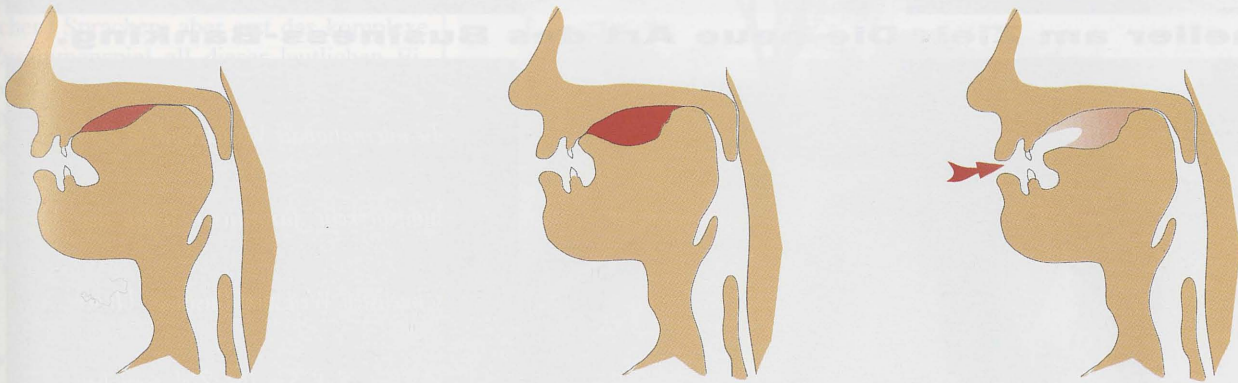


Abb. 3: Einige der dominanten Nachbarsprachen im Kontaktgebiet zu khoisansprachigen Bevölkerungsgruppen.

Xhosa) des Subkontinentes einschließt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Bantu-Sprachen Schnalze schon in teils weit zurückliegender Zeit durch intensiven Sprachkontakt übernommen haben.

Die Schnalze gliedern sich in fünf Grundtypen. Jeder Grundtypus kann auf vielfältige Weise lautlich realisiert werden (z.B. stimmlos, nasal oder stimmhaft). So ergeben sich zahlreiche bedeutungsunterscheidende Varianten eines jeweiligen Schnalztyps (Abb. 4,5,6):

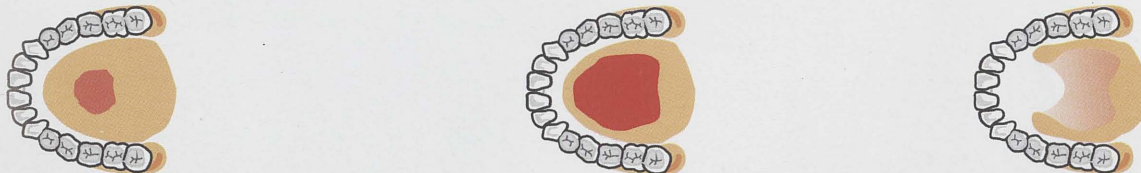
Abb. 4: Prinzip der Schnalzrealisation. Beim dentalen Schnalz löst sich die Zungenspitze von den oberen Schneidezähnen, während der alveolar gebildete Schnalz am Zahndamm und der palatal gebildete Schnalz am Gaumen gelöst wird. Im Falle bilabialer Schnalze verschließen die Lippen statt der vorderen Zungenspitze den Luftraum. Bei lateralen Schnalzen lösen sich statt der Zungenspitze die Seiten der Zunge vom Gaumen. Allen Schnalztypen gemeinsam ist der velare Stützverschluß, d.h. der hintere Zungenrücken drückt gegen den harten Gaumen (Velum).



Der Zungenrücken wird so gegen den Gaumen gedrückt, daß Spitze, Seiten und hinterer Teil der Zunge eine kleine Luftkammer umschließen.

Die Zunge wird nach unten und hinten bewegt, so daß sich der Luftraum vergrößert und ein starker Unterdruck entsteht.

Die Zungenspitze wird vom Gaumen gelöst und der Unterdruck durch die plötzlich einströmende Luft ausgeglichen.



|   |          |   |
|---|----------|---|
| I | dental   | } in einigen Bantu- und der Mehrzahl der Khoisan-Sprachen |
|   | lateral  |   |
| ! | alveolar |   |
| ‡ | palatal  |   |
| ⊙ | bilabial | nur im Südkhoisan   |

Abb. 5: Die fünf Grundtypen der Schnalzlaute.



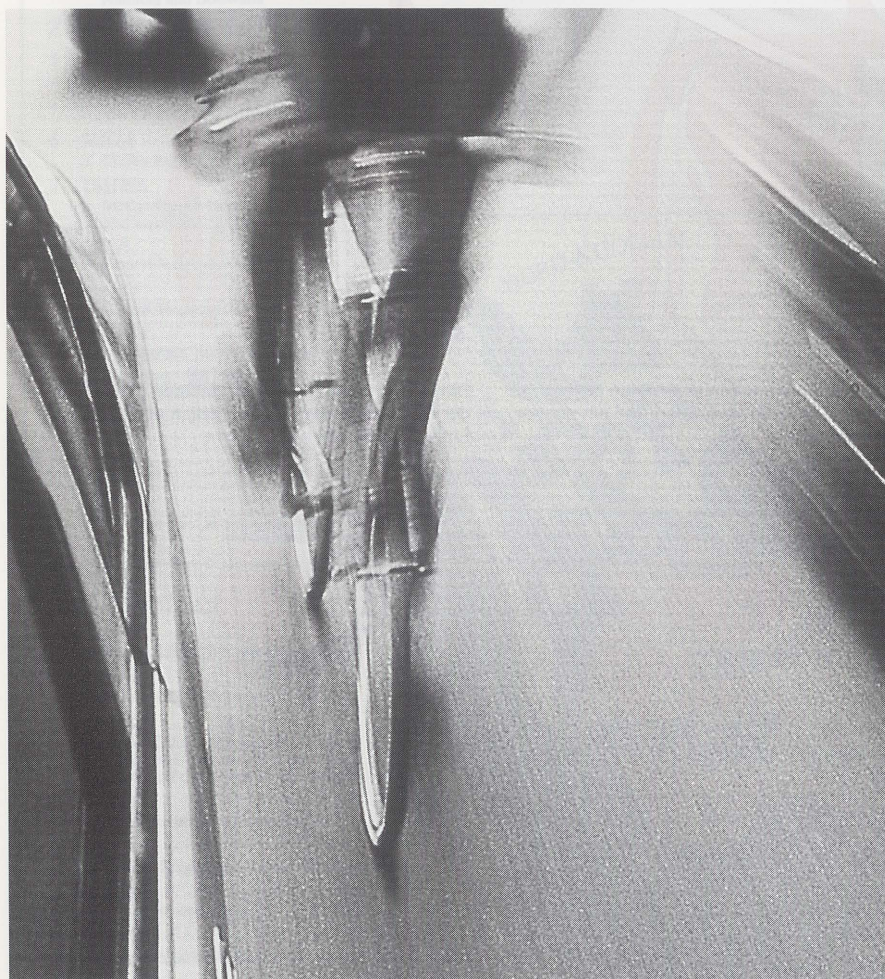
*Keine Umwege. Keine Verzögerungen.*

*Direkt ans Ziel. Das ist unsere Idee einer neuen Art des Business-Banking.*

*Mit Spezialisten, die nur für Sie da sind. Und Ihr Finanzproblem zielgerichtet anpacken und den direkten*

*Weg zu Ihrer Lösung finden. Liquiditäts- und Risikomanagement über moderne Steuerungsinstrumente oder*

**Schneller am Ziel: Die neue Art des Business-Banking.**




*die internationale Vernetzung im Zahlungsverkehr garantieren Ihnen den schnellsten Weg zum Business. Unser Ziel ist, daß Sie Ihr Ziel erreichen.*

**Helaba**

**Näher am Business.**

Landesbank Hessen-Thüringen  
Girozentrale Frankfurt/Erfurt

 Finanzgruppe



| stimmlos | stimmhaft  | stimmhaft-uvular und pränasaliert | aspiriert-uvular      | uvular-frikativ  | verzögert aspiriert |
|----------|--|-----------------------------------|-----------------------|------------------|---------------------|
| ⊙ōō      | ⊙gōō   | m⊙Gḡo                             | ⊙qhōō                 | ⊙xóō             | ⊙hōō                |
| 'Traum'  | 'Pflanzenart<br><i>Convolvulaceae (pomoea)</i> ' | 'gespalten<br>sein'               | 'schlecht<br>passend' | 'rasch<br>gehen' | 'schmutzig'         |

Abb. 6: Ein Beispiel aus der Sprache der !Xóō (Südkhoisan) für die Transkription solcher Variationen im Falle des bilabialen Schnalztypus (nach A. Traill).

In den Khoisan-Sprachen machen die Schnalze allerdings keineswegs die einzige und schon gar nicht die größte Schwierigkeit im Lautbestand aus. Alle diese Sprachen unterscheiden z.B. verschiedene (bedeutungsdifferenzierende) Tonhöhen silbischer Lautsegmente (Vokale, Nasale). Vokale können zudem oral, nasaliert, behaucht oder pharyngalisiert (mit verengtem Rachenraum artikuliert) sein. Auch Kombinationen dieser „Spielarten“ sind möglich. Diese und weitere phonologische Besonderheiten finden sich zwar auch in anderen (und nicht nur afrikanischen) Sprachen, aber erst das komplexe Zusammenspiel all dieser lautlichen Eigenheiten in den Khoisan-Sprachen macht ihre Dokumentation zu einem äußerst schwierigen Unterfangen.

### Sprachdokumentation: Vom gesprochenen Wort zum Textkorpus

Im Rahmen der Sprachdokumentation wird zunächst versucht, das zu erarbeiten, was man gemeinhin „Wörterbuch“ und „Grammatik“ nennt. Erst vor diesem Hintergrund gewinnt man den notwendigen Einblick in das kulturspezifische Sprachdenken und kann so den kulturellen Wissenshorizont ausloten, um die weiterreichenden Fragen kulturhistorischer Zusammenhänge in Angriff zu nehmen. Die Vorgehensweise läßt sich – vereinfacht ausgedrückt – wie folgt umschreiben:

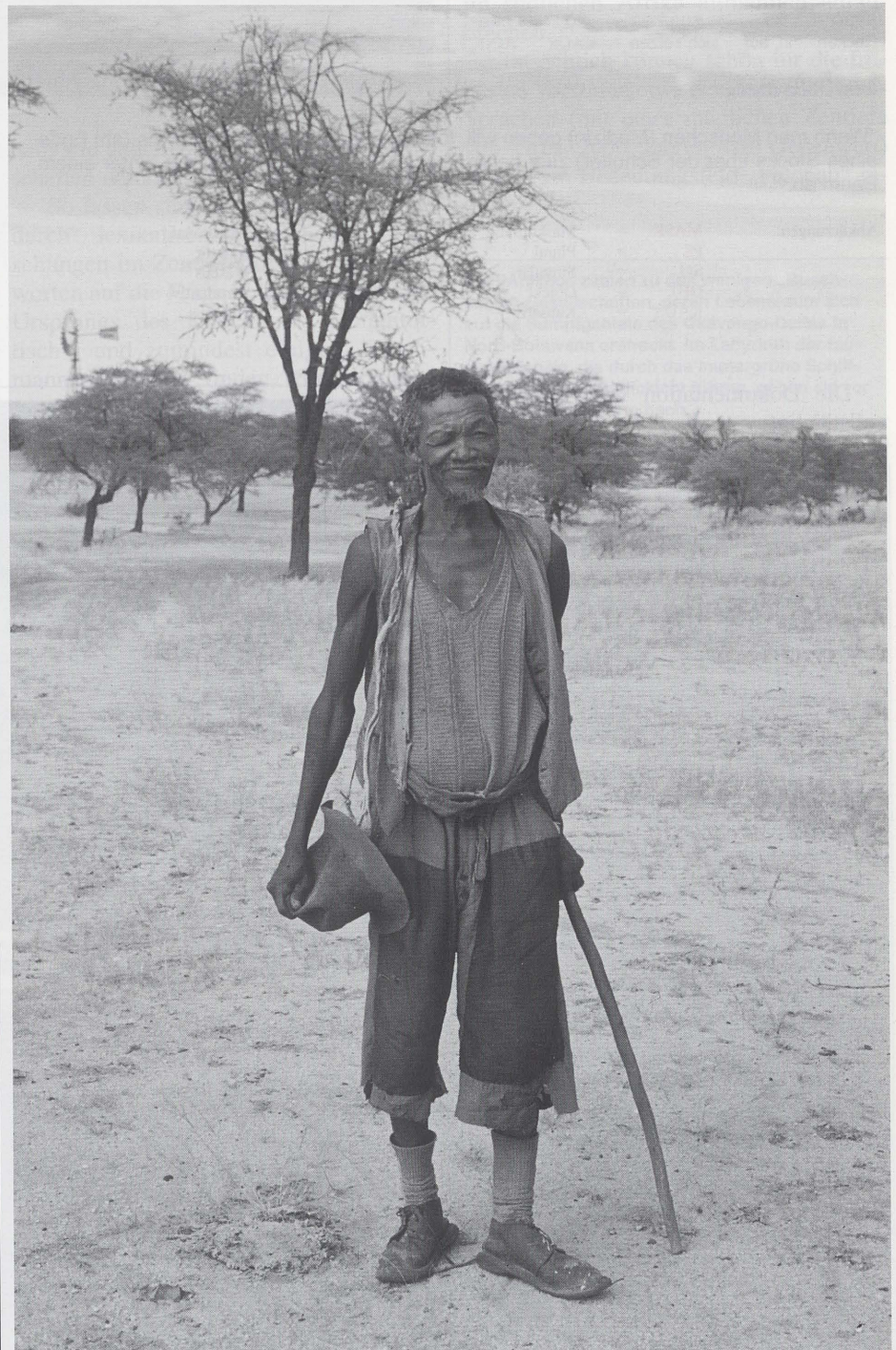
Alle Dokumentation beginnt

- ▶ mit dem akustischen Erfassen von gesprochener Sprache – man muß genau hinhören! Der Laut wird zum Zeichen. Ein Schriftsystem wird entwickelt.
- Zur Dokumentation gehört zunächst
- ▶ die Aufnahme von Vokabularen – man muß genau fragen (und beobachten)! Die Zeichen verbinden sich zum Wort, und das Wort gewinnt Bedeutung. Ein Wörterbuch entsteht.

Die Dokumentation verlangt darüber hinaus

- ▶ das Erkennen der grammatischen Formen und Funktionen – man muß verstehen lernen! Die Wortelemente und Wörter bilden den Satz, und der Satz fügt sich zum Sinn. Eine Grammatik wird erarbeitet.

David hatte schon in jungen Jahren seine Heimat verlassen, um auf Farmen im Erongo-Gebiet (Namibia) zu arbeiten. So mußte er die Sprache der weißen Farmer erlernen und sprach bald Afrikaans besser als seine Muttersprache.



Aufnahme (phonetisch):

kxoéllù'á 'úūkāçā hīīnyètè nò # 'íyōm'á lx'úwáxū nò 'óáná nò yāá nò ll'āēm kyákyàrè kī yìì m kyá'ó kī †nāáxòwàllòè

Segmentierung (morphologisch):

kxoé.llù.'á 'úū.kā.çā hīī.nyè.tè nò, # 'íyō.m.'á lx'ú.wá=xū nò, 'óáná nò, yāá nò, ll'ā.ēm kyákyàrè kī yìì.m kyá'ó kī †nāá.xò.wà.llòè

Interlinearisierung (morpho-syntaktisch):

kxoé .llù .?á 'úū .kā .çā hīī .nyè .tè nò  
Mensch MASK PL OBJ nehmen KAUS INT machen JUNK 1 PRÁS wenn

# 'íyō .m .?á lx'ú .wá =xū nò 'óáná nò  
Schlange MASK SG OBJ töten JUNK 2 TERM wenn tragen wenn

yāá nò ll'āē .m kyákyàrè kī yìì .m  
kommen wenn Wohnplatz MASK SG benachbart in Baum MASK SG

kyá'ó kī †nāá .xò .wà .llòè  
Rücken in, auf sich setzen KAUS JUNK 1 HAB

freie Übersetzung:

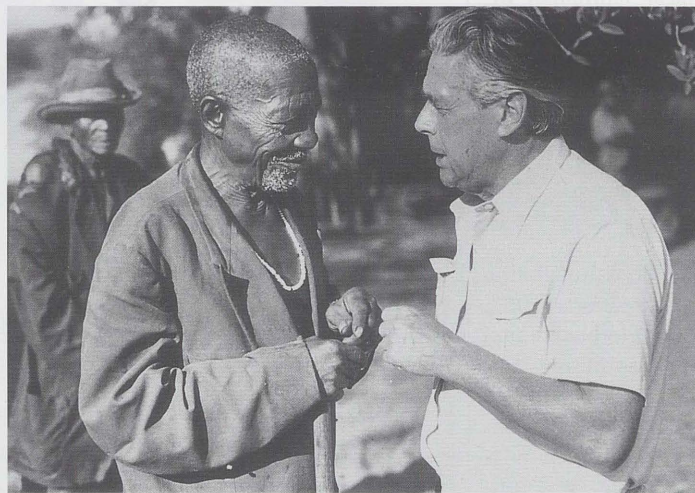
"Wenn man Menschen (Medizin) geben will, tötet man eine Schlange, trägt sie (am Ende eines Stocks über der Schulter) zum benachbarten Wohnplatz und legt sie hinter einem Baum ab."

|              |      |   |            |      |   |             |
|--------------|------|---|------------|------|---|-------------|
| Abkürzungen: | MASK | = | Maskulinum | INT  | = | Intentional |
|              | PL   | = | Plural     | JUNK | = | Junktur     |
|              | SG   | = | Singular   | PRÁS | = | Präsens     |
|              | OBJ  | = | Objekt     | TERM | = | Terminativ  |
|              | KAUS | = | Kausativ   | HAB  | = | Habitual    |

Die Dokumentation wird dann vervollständigt

- ▶ durch das Begreifen der Zusammenhänge komplexer Satzstrukturen – man muß den Gesprächs- und Erzählstrategien auf den Grund gehen! Die Sätze fügen sich zum Diskurs, zu Folgen sprachlicher Äußerungen. Ein Textkorpus wird aufgestellt.

Die Entwicklung eines spezifischen Schriftsystems, die Aufnahme von Vokabularen, das Erarbeiten einer Grammatik und die Sammlung von Erzählungen oder anderer zusammenhängender Texte erfolgt im Rahmen von Feldforschungen, in deren Verlauf man versucht, im engen Kontakt mit der lokalen Bevölkerung die zunächst nur sprachlich vermittelten Informationen auch durch begleitende Beobachtungen in der jeweiligen Lebensgemeinschaft zu konkretisieren und zu verstehen. Leider konnte bisher nur ein Teil der heute noch gesprochenen „Buschmann“-Sprachen durch derartige zeitintensive Feldforschungen dokumentiert werden. Dies gilt u.a. für das !Xū, !Ani, Naro, Kxoé und !Xóǃ; eine besondere Rolle spielt das !Xam der Kapregion, das durch die schon erwähnten Arbeiten von W.H.I. Bleek und L.C. Lloyd (1911) im ausgehenden 19. Jahrhundert beschrieben und in einer umfangreichen, bislang nur in Auszügen publizierten Textsammlung dokumentiert wurde.



Professor Oswin Köhler, Nestor der deutschen Khoisanforschung, im Gespräch mit einem Kxoé-Informanten 1986 in Dikundu, Caprivi/Namibia.

Eine genaue Kenntnis möglichst aller Sprachen ist aber Voraussetzung für den Erfolg weiterführender sprachvergleichender Forschungen, die der entstehungs- und entwicklungsgeschichtlichen Rekonstruktion gewidmet sind.

### Sprachgeschichte und kulturhistorische Spurensuche

Das besondere Interesse der laufenden Forschungen in Frankfurt, die in der Tradition des kürzlich verstorbenen Kölner Afrikanisten und Nestors der deutschen Khoisanforschung, Professor Dr. Oswin Köhler, stehen, gilt den „Buschmann“-Sprachen des sogenannten Zentralkhoisan.

Beispiel einer Textanalyse in der Sprache der Kxoé, Südost-Angola und Caprivi/Namibia (nach O. Köhler).

Sie unterscheiden sich in grammatischer Hinsicht von den beiden anderen Sprachgruppen vor allem durch ein komplexes Genusssystem. Während Nord- und Südkhoisan nur Sprachen (ehemaliger) Jäger- und Sammlergesellschaften umfassen, sind in der zentralen Gruppe sowohl „Buschmann“-Sprachen als auch die Sprachen der Khoekhoe-Viehzüchter („Hottentoten“) vereinigt. Damit wird insbesondere im Zentralkhoisan ein altes Problem kulturgeschichtlicher Forschung deutlich: Wie erklärt sich der enge sprachverwandtschaftliche Zusammenhang zweier wirtschaftlich-kulturell so unterschiedlicher Völkergruppen?

Geschichte hinterläßt Spuren – nicht zuletzt auch in Sprachen. So können etwa Lautformen, Wörter oder auch grammatische Elemente von der einen in die andere Sprache entlehnt worden sein und historische Kontakte zwischen den Sprachgemeinschaften anzeigen. Die Entlehnung von Schnalzlauten aus dem Khoisan in benachbarte Bantu-Sprachen läßt z.B. auf

eine lange Kontaktgeschichte beider Völkerfamilien schließen. Ähnlichkeiten zwischen Sprachen können aber auch auf ihren gemeinsamen Ursprung und damit ihre sprachliche Verwandtschaft untereinander hindeuten. Auch der Vergleich der einst weit über 100 Sprachen und Dialekte des Khoisan dient der Spurensuche und damit dem Ziel einer historischen Rekonstruktion ihrer Herkunft, Entwicklung und Fremdbeeinflussung in Raum und Zeit.

Kernfrage ist zunächst, ob die heutige Sprachenvielfalt tatsächlich auf eine ursprüngliche Einheit zurückgeht. Läßt sich eine anfänglich gemeinsame, gemeinhin „Ur-“ oder „Proto“-Sprache genannte Sprachform durch Vergleich heutiger



Wie durch sprachhistorische Untersuchungen inzwischen belegt werden konnte, reicht die Kenntnis von Feldbau weit in die Kulturgeschichte zumindest einzelner „Buschmann“-Gesellschaften zurück. Vor Beginn der Regenzeit legen die jungen Frauen der Kxoé kleine Buschgärten an, um dort – wie schon in alter Zeit – Hirse, Mais, Melonen, Erdnüsse, Bohnen oder andere Anbaufrüchte zu pflanzen.

Khoisan-Völker und ihre Entwicklungs-, Ausbreitungs- und Kontaktgeschichte. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Fachgebiete (insbesondere der jüngeren archäologischen Forschungen) haben die Untersuchungen bisher schon entscheidend dazu beitragen können, das lange Zeit vorherrschende Stereotyp vom reinen Wildbeutertum der „Buschmänner“ im südlichen Afrika allmählich aufzubrechen.

Tatsächlich können schon für die frühesten Vorstufen etwa der Zentralkhoisan-Sprachen (mit einer möglichen Zeittiefe von circa 2000 Jahren vor Gegenwart) Wörter im Bedeutungsfeld „Feldbau“ re-

Sprachen rekonstruieren? Wie sah sie aus, und was führte zu ihrer Auflösung? Während die Annahme eines gemeinsamen Ursprungs aller Khoisan-Sprachen bisher noch umstritten ist, sind andere Fragen schon genauer zu beantworten: Wie haben sich die verschiedenen sprachlichen Abteilungen des Khoisan räumlich und zeitlich entwickelt? Welchen sprachlichen und außersprachlichen Einflüssen inner-

halb wie außerhalb dieser Sprachgemeinschaften unterlag die Weiterentwicklung?

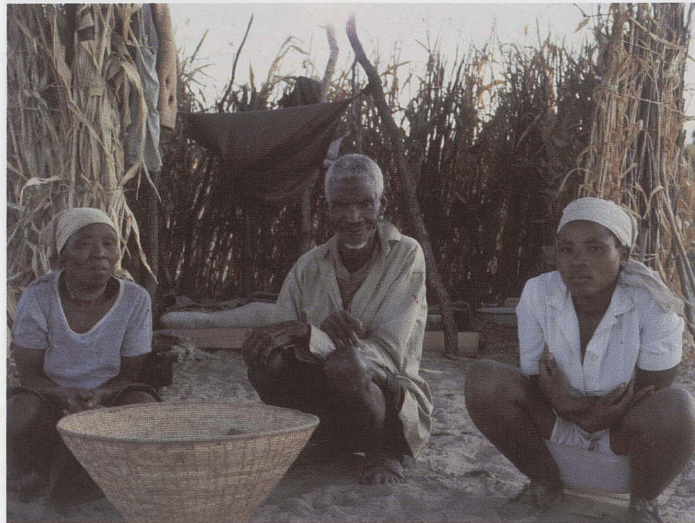
So lassen sich inzwischen besonders durch lexikalisch-vergleichende Forschungen im Zentralkhoisan einige Antworten auf die Frage eines gemeinsamen Ursprungs des Khoekhoe („Hottentottisch“) und zumindest einiger „Buschmann“-Sprachen finden. Sie erlauben Aussagen über die frühe Kultur dieser

Die !Anikhoé zählen zu den wenigen „Buschmann“-Gesellschaften, deren Lebensraum sich auf die Sumpfbereiche des Okavango-Deltas in Nord-Botsswana erstreckt. Im Labyrinth der tausend Kanäle, die durch das immergrüne Schilfgras- und Papyrusdickicht führen, gehen sie vor allem dem Fischfang nach.





Ein Jäger der !Xū (Zhu/hōā) im Grenzgebiet zwischen Namibia und Botswana. Seit altersher bestehen enge verwandtschaftliche Bindungen und andere Sozialbeziehungen zwischen den Familien der !Xū, die auf beiden Seiten der Grenze leben.



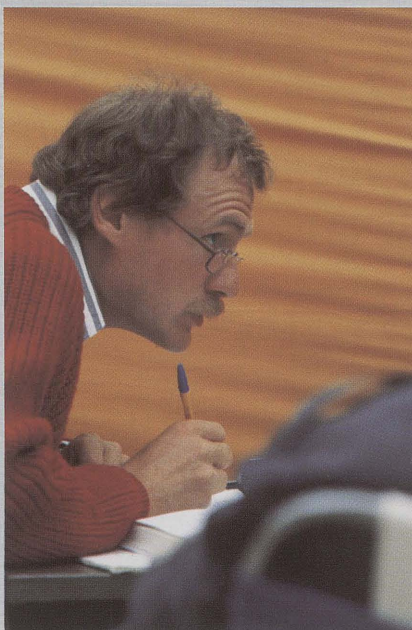
Yèi-lóǎ, der 1989 verstorbene Älteste der !Anikhoë von !Úbùyà (Nordwest-Botswana), mit seiner Frau und einer seiner Töchter. Wie kein anderer hat er es verstanden, sein Wissen über die „alte Zeit“ weiterzugeben.

konstruiert werden (z.B. „ein Feld bestellen“, „Garten“, „Feld“, „Grabstock“, „Hakke“, „säen“ und verschiedene Namen von Kulturpflanzen). Gleiches gilt für den Bereich „Viehhaltung“ (Wörter wie „Rind“, „Schaf“, „melken“, „züchten“, „buttern“), der bislang als kulturhistorisch ausschließliche Domäne der Khoekhoë („Hottentoten“) interpretiert wurde.

In Abgleichung mit archäologischen Befunden und historischen Quellen lassen

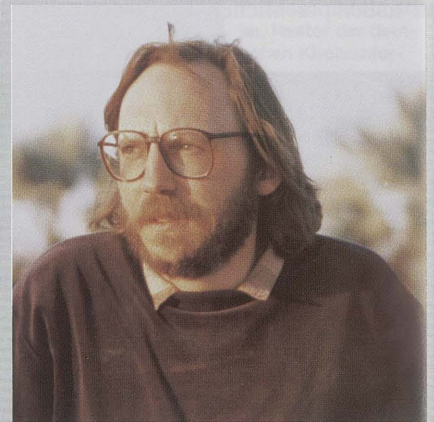
die Ergebnisse sprachvergleichender Untersuchungen inzwischen außer Zweifel, daß schon in weit zurückliegender Zeit nicht nur die Vorfahren der heutigen Khoekhoë, sondern auch die anderer khoisansprachiger Gruppen Erfahrungen mit produzierenden Wirtschaftsformen machen konnten, die sie später im Kontakt mit den bantusprachigen Nachbarn weiterentwickelten. Diese Bandbreite unterschiedlichster Subsistenzstrategien, de-

Professor Dr. Rainer Voßen (45) studierte Afrikanistik, Völkerkunde, Geschichte und Ur- und Frühgeschichte in Köln. Nach Magisterexamen (1977) und Promotion (1982) wechselte er 1984 als akademischer Rat an die Universität Bayreuth, wo er sich 1990 mit einer historisch-vergleichenden Untersuchung der Zentralkhoisan-Sprachen habilitierte. 1992 folgte er dem Ruf auf eine Fiebiger-Professur für Afrika-Linguistik an die Universität München, seit November 1993 lehrt Voßen in



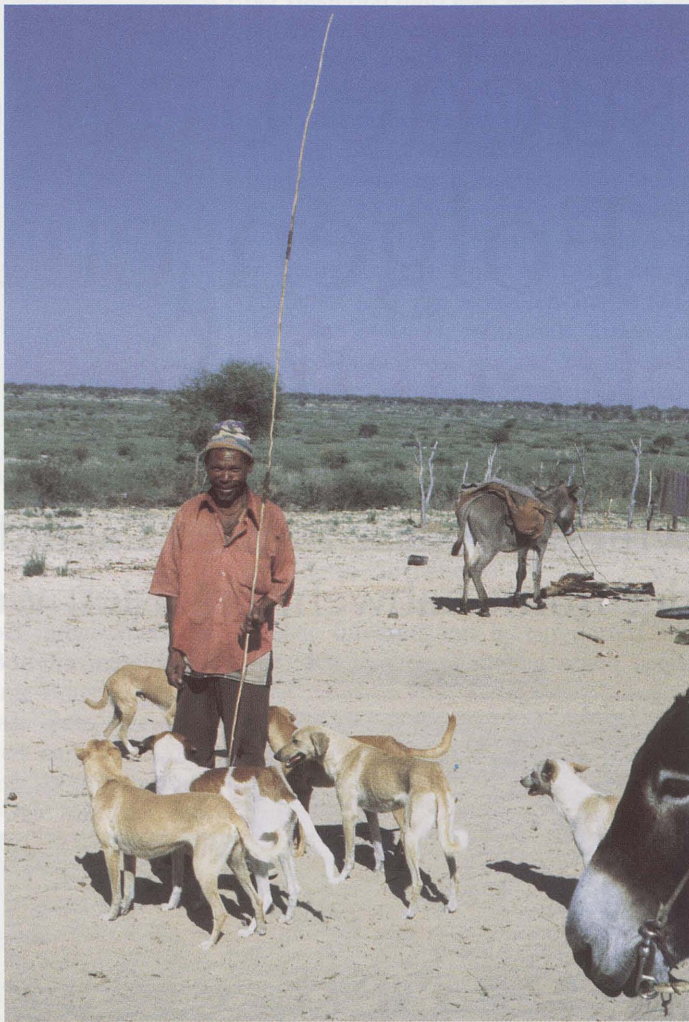
Frankfurt. Seine geographischen Forschungsschwerpunkte liegen in Nordost- und Ost- (Sudan, Kenia, Tansania) sowie im südlichen Afrika (Botswana, Namibia); im Frankfurter Sonderforschungsbereich 268 „Kulturentwicklung und Sprachgeschichte im Naturraum Westafrikanische Savanne“ leitet er seit zwei Jahren ein Teilprojekt zur Kontaktgeschichte der mandesprachigen Bisa in Burkina Faso. Voßens Forschungsinteressen reichen von der deskriptiven Linguistik über die Komparatistik, Sprachtypologie und Sprachgeographie bis hin zur Sozio- und Areallinguistik. Seine wissenschaftlichen Arbeiten sind überwiegend in den afrikanistischen Teildisziplinen Nilotistik, Bantuistik und Khoisanistik angesiedelt. Zu letzterem Bereich gehört auch ein erst kürzlich begonnenes Forschungsprojekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur „Satzstruktur und Inhaltssyntax in den KXOE-Sprachen“.

Klaus Keuthmann (45) studierte Ethnologie, Philosophie und Politische Wissenschaften in Bonn. Er war unter anderem Lehrbeauftragter (1982-1986) und wissenschaftlicher Angestellter (1986-1988) am Seminar für Völkerkunde der Universität Bonn, arbeitete als wissenschaftlicher Angestellter in der Forschungsstelle Afrika (Felsbildforschung) des Instituts für Ur- und Frühgeschichte der Universität zu Köln (1990-1991) und im Sonderforschungsbereich „Identität in Afrika“ der



Universität Bayreuth (1992-1994). Seit 1995 ist er in dem von Rainer Voßen geleiteten Teilprojekt des Frankfurter Sonderforschungsbereichs tätig. Geographischer Forschungsschwerpunkt ist das südliche Afrika (mit mehreren Feldforschungsaufenthalten in Botswana/Namibia zwischen 1984 und 1994), wobei ethnolinguistische Untersuchungen zu traditionellen Wirtschaftsformen und sozialer Organisation KXOE- und !KWI-sprachiger „Buschleute“ sowie zur lektalen Variation im Setswana im Vordergrund standen. Ein spezielles Interesse an Fischfangpraktiken, das sich aus den Untersuchungen bei den sogenannten „River Bushmen“ entwickelte, setzt sich fort in den gegenwärtigen Feldforschungen zur Kontaktgeschichte der mandesprachigen Bisa in Burkina Faso.

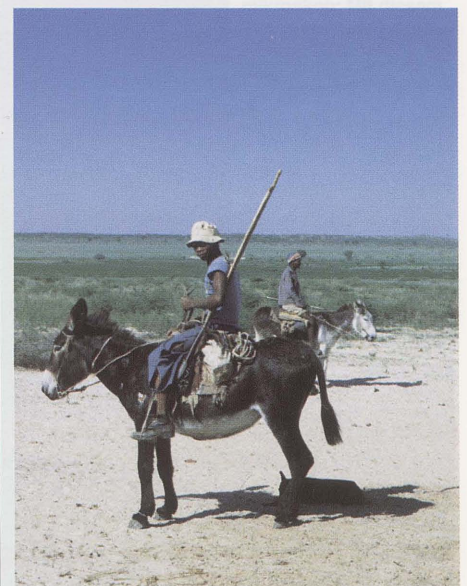
Springhasen (*Pedetes capensis*) sind in der gesamten Kalahari weit verbreitet. Die scheuen Tiere verbergen sich bei Gefahr in tiefen Erdbauten, aus denen sie ein geschickter Jäger nur mit langen Hakensonden herausziehen kann.



nen Krieg, der nicht ihrer war; und der Kulturauswurf westlicher Zivilisation hat sie längst in seinen Bann gezogen. So bleibt zu hoffen, daß es den Forschungen, wie sie u.a. an der Frankfurter Universität geschehen, auch weiterhin möglich sein wird, Wissen und Kenntnisse dieser Menschen aus Vergangenheit und Gegenwart bewahren zu helfen. Denn so unscheinbar ihre Welt im großen Gang der Geschichte auch gewesen sein mag: sie ist und bleibt ein Menschheitserbe.



Jäger der !Xóö vor dem Aufbruch zu einer mehrtägigen Jagdexkursion. Als Jagdwaffen dienen vor allem in der offenen Landschaft der Südkalahari Speere: Speziell abgerichtete Jagdhunde stellen das Wild und ermöglichen so dem Jäger, entsprechend nahe an die Beute heranzukommen und das Wild an Ort und Stelle zu töten. Bei Verwendung vergifteter Pfeile schleppt sich das verwundete Großwild oft zu lange noch durch den Busch und verendet erst nach Stunden – Zeit genug für Löwen und andere Raubtiere, sich über die leichte Beute herzumachen, noch bevor sie der Jäger erreichen und verteidigen kann.



ren Kenntnis und Beherrschung sich im Wortschatz als nicht erst rezente Wissensaneignung widerspiegelt, hat bis in die Gegenwart Bedeutung.

### Das ewig Beständige ist der Wandel

Vieles von dem, was im Laufe der verschiedenen Feldforschungen zusammengetragen werden konnte, hat sich inzwi-

schen überlebt. Die Welt der „Buschleute“, die sich in den Berichten der Alten spiegelt, gehört längst der Vergangenheit an. Ihr Leben hat sich einer neuen Zeit anpassen müssen. Einzig die Sprache konserviert noch ein wenig von dem, was einst *ihre* Welt war. Heute durchpflügen Prospektoren die Halbwüsten der Kalahari auf der Suche nach Öl, Kohle und anderen Bodenschätzen; weltpolitische Konfrontation zwang die „Buschleute“ in ei-

### Literatur

Bleek, Wilhelm Heinrich Immanuel & Lucy Catherine Lloyd, Specimens of Bushman Folklore. Collected by the late W.H.I. Bleek and L.C. Lloyd, edited by the latter. Cape Town: C. Struik 1968 (Facsimile Reprint of 1st edition London: George Allen 1911).

Köhler, Oswin, Die Welt der Kxóé-Buschleute im südlichen Afrika. Eine Selbstdarstellung in ihrer eigenen Sprache. 5 Bände. Dietrich Reimer Vlg. (Berlin), 1989, 1991, 1997 (Bde. 4-5 in Vorbereitung).

Smith, Andrew B. & Roy H. Pfeiffer, The Khoikhoi at the Cape of Good Hope. Seventeenth-century drawings in the South African Library. South African Library (Cape Town), 1993.

Steyn, H.P., Vanished Lifestyles. The early Cape Khoi and San. Unibook Publishers (Pretoria), 1990.

Voßen, Rainer, Die Khoe-Sprachen. Ein Beitrag zur Erforschung der Sprachgeschichte Afrikas. Rüdiger Köppe Verlag (Köln), 1997.



### NORDSEE-FEWO

direkt am Seedeich

„Abseits der Norm“

Tel. 0 48 57 / 4 53

Fax 0 48 54 / 3 46

– ökologisch orientierte Bauweise –  
(ländliche Halbinsel, Fischereihafen)

1-4 Personen Vorsaison ab:

Tag / Woche / 4 Wochen = 45,- / 260,- / 780,-

# Spurensuche und die späten Folgen eines Zeckenstichs

Zum Nachweis der Lyme-Borreliose müssen Labordiagnostik  
und Kenntnisse der Immunabwehr präzisiert werden

von Volker Brade





Abb. 2: Zecke beim Saugakt: Zecken holen sich bei den Menschen die zu ihrem Überleben notwendige Blutmahlzeit.

Viele Zecken haben es in sich: Sie übertragen bei ihrem Stich das Bakterium *Borrelia burgdorferi*, den Erreger der Lyme-Borreliose. Der Name Lyme-Borreliose geht auf zwei wichtige Entdeckungen zurück: In dem Städtchen Old Lyme in Connecticut (USA) beobachteten Ärzte Mitte der siebziger Jahre ein gehäuftes Auftreten von Gelenkentzündungen – besonders bei Jugendlichen und Kindern. Intensive Untersuchungen wiesen schließlich ein Bakterium als Erreger dieser Infektionskrankheit aus: *Borrelia burgdorferi*, eine Spirochäte, die von Zecken (Abb. 1) übertragen wird. Im Jahr 1982 wurde dieser Krankheitserreger erstmalig in einem Kulturmedium angezüchtet – und zwar von Willy Burgdorfer von den Rocky-Mountains-Laboratorien in Hamilton (Montana/USA) [1]. So kam das neu entdeckte Bakterium zu seinem Namen. Es handelt sich um ein hochbewegliches, spiralig gewundenes Bakterium, das enge Verwandtschaft zu schon lange bekannten Krankheitserregern, wie den Erregern der Syphilis und des Rückfallfiebers, zeigt.

Auch in Deutschland wird die Lyme-Borreliose nach Zeckenstich häufig beobachtet. Denn über ganz Deutschland verteilt sind ungefähr 20 Prozent der adulten Zecken und circa zehn Prozent der Nymphen, das vorhergehende Reifungsstadium, mit diesem Bakterium infiziert. Wenn Zecken die zu ihrem Überleben notwendige Blutmahlzeit nehmen, können sie *B. burgdorferi* beim Stechakt auf den Menschen übertragen (Abb. 2). Das Eindringen

Abb. 1: Zecken sind nicht nur lästige Blutsauger, sie können auch gefährliche Krankheitserreger auf den Menschen übertragen, wie die von Bakterien verursachte Lyme-Borreliose oder die von Viren hervorgerufene Frühsommer-Meningoenzephalitis (kurz FSME).

der Bakterien führt aber längst nicht in allen Fällen zu einer Erkrankung des Menschen. Man schätzt, daß sich Krankheitssymptome nur nach ein bis vier Prozent aller Zeckenstiche entwickeln. Das Risiko für eine Bakterieninfektion nimmt deutlich zu, wenn der Blutsauger sein Opfer mehr als 24 Stunden mit seinen Mundwerkzeugen (Abb. 3) anzapft. Sobald eine infizierte Zecke an einem Wirt Blut saugt, beginnen sich die Borrelien im Mitteldarm der Zecke zu vermehren. Sie treten in die Körperflüssigkeit der Zecke über, von dort in die Speicheldrüse und schließlich mit dem Speichel in das Blut des Opfers. Mit dem Speichel wird dann auch das Bakterium übertragen.

### Symptome und Syndrome bei Lyme-Borreliose

Die Infektion mit *B. burgdorferi* äußert sich in vielgestaltigen, schon lange

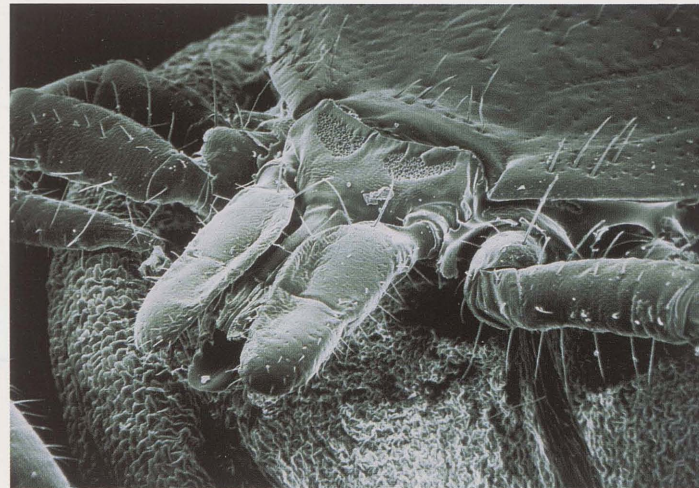


Abb. 3: Die Zecke und ihr Stech-Saug-Organ mit Widerhaken unter dem Rasterelektronenmikroskop: Mit diesem Organ setzt sich der Parasit in die Haut seines gestochenen Opfers fest.

bekanntesten Krankheitsbildern und Symptomen (Abb. 4) – und nicht nur in der zunächst in Lyme beobachteten Arthritis. Man spricht deshalb von einer multisystemischen Krankheit; sie betrifft bevorzugt Haut, Gelenke, das Nervensystem oder den Herzmuskel. Dieses vieldeutige klinische Bild erschwert oft die klare Diagnose der Lyme-Borreliose oder Lyme-Krankheit, wie sie auch genannt wird [2].

In typischen Fällen manifestiert sich die Erkrankung im Stadium 1 als wandernde Hautröte (Erythema migrans), die meist im Bereich der Einstichstelle auftritt. Charakteristisch für diese Wanderröte (Abb. 5) ist eine sich kreisförmig ausbreitende Rötung der Haut, die innen häufig wieder verblaßt. Allgemeine Krankheitssymptome sind in diesem Stadium üblich: Manchmal kann es erst Wochen nach dem Zeckenstich zu Fieberschüben, anfallsartigen Gelenkschmerzen, Kopfschmerz, Bindehautentzündung und Müdigkeit kommen – alles mehr oder weni-

ger unspezifische, oft auch nur schwach ausgeprägte Symptome, die dann häufig als „grippaler Infekt“ oder „Sommergrippe“ mißdeutet werden.

Wenn in diesem Stadium keine Antibiotika-Behandlung durchgeführt wird, kann die Erkrankung bei circa 20 Prozent der Patienten in das Stadium 2 übergehen. Über die Blutbahn gelangen die Bakterien in das Zentralnervensystem und führen dort besonders häufig zu Krankheitsercheinungen wie Hirnhautentzündung (Meningitis) oder Hirnnervenentzündung (Neuritis cranialis). Aber auch andere Organe können in dieser Phase der Bakterienstreuung befallen werden und mit Krankheitssymptomen reagieren. Im Stadium 2 erfolgt in den meisten Fällen auch ohne Behandlung eine spontane Ausheilung. Allerdings kann sich die Erkrankung unbehandelt über Wochen hinziehen und nach klinischer Heilung können Defekte bestehen bleiben.

Bei einem sehr kleinen Prozentsatz der Patienten entwickelt sich das Stadium 3 der Lyme-Borreliose, das chronische Stadium. In Deutschland sind chronische Erkrankungen der Haut, der Gelenke (Abb. 6) und des Zentralnervensystems die häufigsten Erscheinungsformen dieser dritten Phase. Die Infektion äußert sich dann über Jahre hinweg etwa in schubweise wiederkehrenden Entzündungen der Gelenke, in Mißempfindungen an peripheren Nerven (Polyneuropathie) oder in Hautentzündungen, die in eine Hautdegeneration (Atrophie) oder in Hautwucherungen übergehen können.

Nachdem die Lyme-Borreliose in den USA zum ersten Mal beschrieben worden war, stellte sich heraus, daß diese Infektion offenbar auch in Deutschland weit verbreitet auftritt. Sie wurde in den vergangenen Jahren immer häufiger diagnostiziert. Das muß nicht heißen, daß sie immer weiter um sich greift, sondern kann auch daran liegen, daß sie früher einfach

## Krankheitsstadien bei Lyme-Borreliose

| Organ/Organsystem   | Stadium I (lokalisierte Infektion)  |
|---------------------|---|
|                     | <i>Inkubationszeit Tage bis Wochen</i>  |
| Allgemeine Symptome | Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krankheitsgefühl  |
| Haut                | Erythema migrans (wandernde Hautröte)<br>Borrelien-Lymphozytom  |
| Augen               | Bindehautentzündung   |
| Bewegungsapparat    | Gelenkschmerzen   |
|                     | <b>Stadium II (disseminierte Infektion)</b>   |
|                     | <i>Inkubationszeit Wochen bis Monate</i>  |
| Haut                | multiple Erytheme   |
| Nervensystem        | Radikulitis, Neuritis cranialis, Meningitis, akute Meningoencephalitis (Entzündungen von Nervenwurzel, Hirnnerv, Hirnhaut und Hirn) |
| Bewegungsapparat    | Gelenkschmerzen, Gelenkentzündung (Arthritis), Muskelschmerzen  |
| Herz                | Entzündung von Herzmuskel oder Herzbeutel   |
| Augen               | Bindehautentzündung, Stauungspapille, Hornhautentzündung, Entzündung von Aderhaut, Netzhaut und Sehnerv                             |
|                     | <b>Stadium III (persistierende Infektion)</b>   |
|                     | <i>Inkubationszeit Monate bis Jahre</i>   |
| Haut                | Acrodermatitis chronica atrophicans (chronisch-atrophisierende Hautentzündung)  |
| Nervensystem        | Polyneuropathie, chronische Encephalomyelitis (chronische Erkrankungen von peripheren Nerven und Nervensystem)                      |
| Bewegungsapparat    | chronische Gelenkentzündung   |



Abb. 6: Im dritten Stadium der Erkrankung tritt – wie hier am rechten Knie – eine Gelenkentzündung auf, die sogenannte Lyme-Arthritis.

weglichkeit ist auf sieben bis elf Endoflagellen (Geißeln) zurückzuführen, die sich zwischen innerer und äußerer Membran befinden. Auf der äußeren Membran sind mehrere Membranproteine (Osp = outer surface proteins) lokalisiert, die zum Teil das Immunsystem stark stimulieren. Dabei werden Antikörper produziert, die für die Labordiagnostik und für die Immunabwehr Bedeutung haben.

Als Erreger der Lyme-Borreliose wurden bis heute drei Borrelienarten identifiziert: *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.); *B. afzelii* und *B. garinii*. Die Genotypisierung erfolgt bei den Borrelien durch die 16S rRNA-Genanalyse und die Fingerprintanalyse spezifischer LRFP (large restriction fragments pattern) mit der Pulsfeldgelelektrophorese (Abb. 9) [4]. In unserem Labor werden standardmäßig alle Isolate einer Makrorestriktionsanalyse (Mlu I-Restriktion) zur Typisierung unterzogen [5]. Bisher hat diese Typisierung für die Therapie der Lyme-Borreliose noch keine Konsequenzen. Für die Erfor-

## Therapie der Lyme-Borreliose

### 1. Orale Therapie (ca. 2 Wochen)

*Stadium 1, leichte Fälle von Stadium 2 und 3*

Doxycyclin 2 x 100 mg/d

Amoxicillin 3 x 1.000 mg/d

Kinder < 8 Jahre: Amoxicillin, Penicillin V, Cefuroxim-Axetil oder – bei Penicillinallergie – Makrolide

### 2. Intravenöse Therapie (ca. 3 Wochen)

*Stadium 2 und Stadium 3*

Ceftriaxon 1 x 2 g/d

Cefotaxim 3 x 2 g/d

Penicillin G 4 x 5 – 10 Mega-I.E./d

Abb. 7: Hinweise zur Antibiotika-Behandlung bei Lyme-Borreliose.

Abb. 4: Die drei Krankheitsstadien, die bei Lyme-Borreliose auftreten können.



Abb. 5: Häufig ist diese wandernde Hautrötung (Erythema migrans) der erste Hinweis auf eine Infektion mit Borrelien.

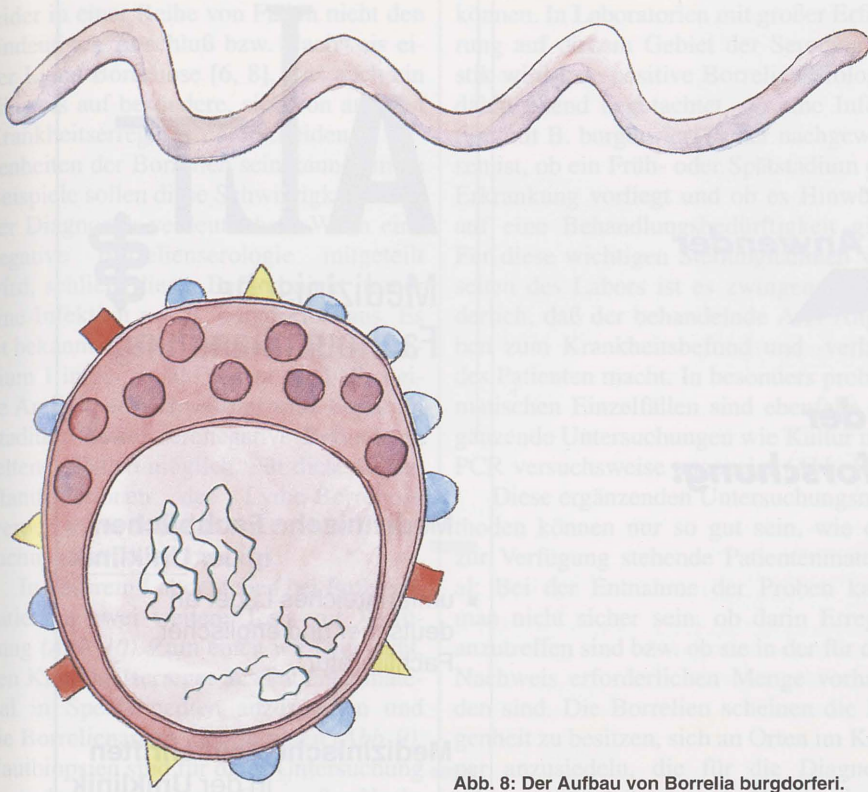
nicht erkannt wurde. Die Diagnose der Lyme-Borreliose erweist sich für den Arzt auch heute noch oftmals als sehr schwierig, weil viele Krankheitsbilder auch eine andere Ursache als eine Infektion mit *B. burgdorferi* haben können. Darüber hinaus verläuft die Krankheit nicht zwangsläufig über die Stadien 1, 2 und 3, sondern sie kann erstmalig im Stadium 2 (z.B. Hirnhautentzündung) oder im Stadium 3 (z.B. Gelenkentzündung) zum Ausbruch kommen.

Im Anschluß an die klinische Diagnose und die Labordiagnose einer Lyme-Borreliose wird eine Therapie mit einem Antibiotikum durchgeführt. Die Wahl der Medikamente und die Dauer der Behandlung richten sich nach dem Stadium und der Schwere der Erkrankung (Abb. 7). Im allgemeinen sind die Therapieerfolge in den Stadien 1 und 2 sehr gut, und auch im Stadium 3 sind überwiegend gute Erfolge erreichbar. Allerdings wird immer wieder über Therapieversager und auch über Rezidive berichtet, deren Ursache bisher noch nicht erklärbar ist. Eine medikamentöse Prophylaxe nach jedem Zeckenstich zur Verhütung der Lyme-Borreliose ist in der Regel nicht angezeigt, denn das Erkrankungsrisiko nach einem Zeckenstich ist mit ein bis vier Prozent doch relativ gering.

### Das Erregerspektrum

Alle klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose wurden anfangs auf *B. burgdorferi* zurückgeführt. Borrelien besitzen ein lineares Chromosom und mehrere Plasmide (Abb. 8) [3]. Die hohe Be-



Abb. 8: Der Aufbau von *Borrelia burgdorferi*.

schung von Virulenz (krankmachende Fähigkeit) und Pathogenität (krankmachende Faktoren) bei *B. burgdorferi* ist allerdings die Typisierung der untersuchten Stämme unentbehrlich.

Die Anfang der neunziger Jahre entdeckte Erregervielfalt, die sich innerhalb einer Borrelienart noch fortsetzt, hat zu vielen neuen experimentellen Fragestellungen angeregt. Es wird derzeit sehr intensiv untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem klinischen Krankheitsbild und der bei der Infektion übertragenen Borrelienart besteht. In diesem Zusammenhang fällt eine starke Assoziation von *B. afzelii* zu Hautmanifestationen auf. Bei der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren muß geprüft werden, inwieweit Infektionen mit allen drei menschenpathogenen Borrelienarten erfaßt werden. Bei der nach einer Infektion aufgebauten Immunabwehr stellt sich die Frage, ob sie gegenüber allen pathogenen Borrelienarten im Sinne einer Kreuzimmunität wirksam ist. (Bei der Kreuzimmunität wirkt die erworbene Immunität nicht nur gegen das die Antikörperbildung auslösende Bakterium, sondern auch gegen andere Bakterien mit zum Teil gleichen antigenen Eigenschaften.)

In unserem Frankfurter Labor stehen experimentelle Untersuchungen zu neuen diagnostischen Verfahren und zum Immunschutz im Vordergrund des Interesses. Aus beiden Bereichen wird im folgenden berichtet.

### Erweiterung der Standarddiagnostik

Infektionskrankheiten sind am sichersten durch den Nachweis des Krankheitserregers beim Patienten zu diagnostizie-

ren. Alternativ kann die Diagnose auch dadurch gestellt werden, daß Reaktionsprodukte gegen den Krankheitserreger, wie z.B. Antikörper, nachgewiesen werden. Dieser zweite Weg des Antikörpernachweises spielt bei der Labordiagnostik der Lyme-Borreliose eine sehr große Rolle, da die krankheitsverursachenden Borrelien nur schwer zu kultivieren sind. In den vergangenen Jahren wurde allerdings immer deutlicher, daß der Antikörpernachweis mit den derzeit verfügbaren Tests (Serodiagnostik) in vielen Fällen unbefriedigende Resultate liefert, so daß die Entwicklung von neuen Methoden zwingend notwendig ist.

Sinnvollerweise wird die Standarddiagnostik (Abb. 10) bei Lyme-Borreliose in Form einer Stufendiagnostik [6, 7, 8] durchgeführt. In unserem Labor wird das Patientenblut zunächst in einem Suchtest (ELISA = enzyme-linked-immunosorbent-assay) auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen *B. burgdorferi* untersucht. Wenn der Test negativ ausfällt, wird das Ergebnis als negative Borrelienserologie befundet. Weitere Untersuchungen auf Antikörper entfallen dann. Wenn aber im Suchtest Antikörper nachweisbar sind, wird der Untersuchungsgang mit einem aufwendigen Bestätigungstest (Immunoblot) fortgesetzt. Wenn beide Tests übereinstimmend positiv ausfallen, sprechen wir von einer positiven Borrelienserologie.

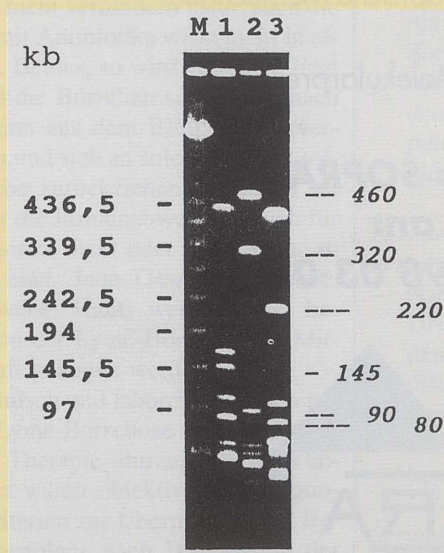


Abb. 9: Differenzierung der Erreger der Lyme-Borreliose mittels Pulsfeldgelelektrophorese nach Endonukleaseverdau mit Mlu I.

- M:** DNS-Fragmente bekannter Größe  
**Spur 1:** DNS-Fragmente von *B. burgdorferi sensu stricto*: 145 kb-Fragment speziesdeterminierend  
**Spur 2:** DNS-Fragmente von *B. afzelii*: 90, 320 und 460 kb-Fragmente speziesdeterminierend  
**Spur 3:** DNS-Fragmente von *B. garinii*: 80 und 220 kb-Fragmente speziesdeterminierend



## Optische Spektroskopie der Spitzenklasse in der Bioforschung:

- △ Fluoreszenzspektrometer
- △ Lifetime-Spektrometer
- △ Spektralphotometer
- △ Zweiwellenlängen-Spektrometer
- △ CD-Spektrometer
- △ Raman
- △ Baugruppen für optische Meßtechnik
- △ French®Press-Molekularpressen

**Rufen Sie das SOPRA-Produktteam an:**

**☎ (0 61 52) 98 03-0**



SOPRA GmbH · Schubertstraße 9-11 · 64572 Büttelborn  
 Telefon (0 61 52) 98 03-0 · Telefax (0 61 52) 98 03-22

ALT   
 Medizinische  
 Fachbuchhandlung

### Medizinische Fachbücher in der Uniklinik

- umfangreiches Lager an deutscher und englischer Fachliteratur

### Medizinische Zeitschriften in der Uniklinik

- leistungsfähige Abonnementverwaltung

### Medizinische Software in der Uniklinik

- aktuelle Software auf unserem Vorführ-PC

### Unser Leistungsangebot

- Kostenfreie Lieferung ab einem Bestellwert von DM 90,-
- Fast alle Bücher auch zur Ansicht lieferbar
- regelmäßiger Informationsdienst über Neuerscheinungen und Neuauflagen

### In der Uniklinik

Johannes Alt  
 Medizinische Fachbuchhandlung  
 Galerie am Rosengarten / Uniklinik  
 Theodor-Stern-Kai 7  
 60596 Frankfurt

Telefon (069)963645-0      Telefax (069)632091

Öffnungszeiten  
 Mo.-Fr. 8.00-18.30 Uhr  
 Sa. 9.00-14.00 Uhr

Diese Stufendiagnostik ermöglicht leider in einer Reihe von Fällen nicht den eindeutigen Ausschluß bzw. Nachweis einer Lyme-Borreliose [6, 8], was auch ein Hinweis auf besondere, sich von anderen Krankheitserregern unterscheidende Eigenheiten der Borrelien sein kann. Einige Beispiele sollen diese Schwierigkeiten bei der Diagnostik verdeutlichen: Wenn eine negative Borrelienserologie mitgeteilt wird, schließt dieser Befund nicht immer eine Infektion mit *B. burgdorferi* aus. Es ist bekannt, daß bei Erkrankungen im Stadium 1 in bis zu 50 Prozent der Fälle keine Antikörper nachweisbar sind. Sogar im Stadium 2 sind seronegative Befunde in seltenen Fällen möglich. Für diese frühen Manifestationen der Lyme-Borreliose werden somit dringend ergänzende Untersuchungsverfahren benötigt.

In unserem Labor stehen bei Problempatienten zwei weitere Tests zur Verfügung (Abb. 10). Zum einen wird versucht, den Krankheitserreger aus Patientenmaterial in Spezialmedien anzuzüchten und die Borrelienart zu identifizieren (Abb. 9). Hautbiopsien sind für diese Untersuchung besonders gut geeignet. Ein großer Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß die kulturelle Vermehrung von *B. burgdorferi* mindestens 14 Tage benötigt (bei „normalen“ Bakterien beträgt die Kulturdauer nur Stunden!).

Bei seronegativem Befund kann auch die Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Erregernachweis im Patientenmaterial eingesetzt werden (Abb. 10). Da die Erreger bei Lyme-Borreliose im infizierten Menschen überleben, läßt sich die Krankheitsdiagnose über den Nachweis der Erbsubstanz der Borrelien mittels PCR stellen. Bei diesem schwierigen Test werden Teilstücke von borrelienspezifischen Genen aus dem Patientenmaterial angereichert, enzymatisch vermehrt und dann mit molekulargenetischen Labormethoden nachgewiesen. Im positiven Fall ist die Infektion mit *B. burgdorferi* gesichert; sind allerdings keine DNS-Teilstücke nachweisbar, kann trotzdem eine Infektion vorliegen. Die Polymerasekettenreaktion gehört zu den Methoden in der Erprobungsphase, die im Labor noch optimiert und evaluiert werden müssen. Der Stellenwert der PCR wird in unserem Labor derzeit in Studien an ausgewählten Materialien und Patienten geprüft. Bei Problempatienten ist dieser Test allerdings auch jetzt schon einsetzbar.

Positive Reaktionsausfälle bei der Serodiagnostik der Lyme-Borreliose bedürfen ebenfalls einer sehr sorgfältigen Beurteilung, da Infektionen mit ganz anderen Bakterien (z.B. dem Erreger der Syphilis) durch kreuzreagierende Antikörper eine

positive Borrelienserologie vortäuschen können. In Laboratorien mit großer Erfahrung auf diesem Gebiet der Serodiagnostik wird jede positive Borrelienserologie dahingehend begutachtet, ob eine Infektion mit *B. burgdorferi* sicher nachgewiesen ist, ob ein Früh- oder Spätstadium der Erkrankung vorliegt und ob es Hinweise auf eine Behandlungsbedürftigkeit gibt. Für diese wichtigen Stellungnahmen von seiten des Labors ist es zwingend erforderlich, daß der behandelnde Arzt Angaben zum Krankheitsbefund und -verlauf des Patienten macht. In besonders problematischen Einzelfällen sind ebenfalls ergänzende Untersuchungen wie Kultur und PCR versuchsweise angezeigt (Abb. 10).

Diese ergänzenden Untersuchungsmethoden können nur so gut sein, wie das zur Verfügung stehende Patientenmaterial: Bei der Entnahme der Proben kann man nicht sicher sein, ob darin Erreger anzutreffen sind bzw. ob sie in der für den Nachweis erforderlichen Menge vorhanden sind. Die Borrelien scheinen die Eigenheit zu besitzen, sich an Orten im Körper anzusiedeln, die für die Diagnose schwer aufzuspüren sind. Durch diesen Rückzug in versteckte Körperregionen sind Borrelien auch bei einigen Patienten sehr wirksam vor der Immunabwehr und vor der Therapie mit Antibiotika geschützt. Es hat sich zwar gezeigt, daß das Immunsystem der Patienten sehr rege auf die Infektion reagiert, also den Erreger durchaus wahrnimmt und Antikörper bildet, aber dennoch den Ausbruch der Krankheit nicht verhindern kann; auch die Therapie mit Antibiotika wirkt nicht in allen Fällen. Beides, so wird vermutet, liegt daran, daß die Borrelien schon bald nach der Infektion aus dem Blutkreislauf verschwinden und sich an solche Orte, in solche Gewebe zurückziehen, an denen sie sowohl für die Immunabwehr als auch für die Antibiotika nicht oder kaum mehr zu erreichen sind. Jene Gewebe (Gelenke, Nervengewebe, Haut) werden dann bevorzugt von der Lyme-Borreliose in Mitleidenschaft gezogen werden.

Bei klinisch und labordiagnostisch gesicherter Lyme-Borreliose wird eine antibiotische Therapie durchgeführt. Wünschenswert wären objektive labordiagnostische Kriterien zur Überprüfung des Behandlungserfolges nach Beendigung der Therapie. Die derzeit eingesetzten serologischen Tests sind zur Therapiekontrolle ungeeignet, da die einmal produzierten Antikörper, auch die der IgM-Klasse, monatelang bis jahrelang vorhanden sein können. In Einzelfällen kann der Therapieerfolg mit der Borrelienkultur oder der PCR überprüft werden. Eindeutig interpretierbare Ergebnisse liegen immer dann

## Labordiagnostik bei Lyme-Borreliose

### Standardtestverfahren

#### 1. ELISA (*enzyme-linked-immunosorbent-assay*)

- Antikörpernachweistest *ohne* antigenspezifische Differenzierung
- Laborbefund *negative Borrelienserologie*, wenn diese Untersuchung ein negatives Ergebnis liefert
- Begutachtung der Laborbefunde unter Berücksichtigung der Anamnese und der Krankheitssymptome

#### 2. Immunoblot

- Antikörpernachweistest *mit* antigenspezifischer Differenzierung
- Laborbefund *positive Borrelienserologie*, wenn ELISA und Immunoblot übereinstimmend positive Ergebnisse liefern
- Begutachtung der Laborbefunde unter Berücksichtigung der Anamnese und der Krankheitssymptome

### Spezielle und experimentelle Testverfahren

#### Erregeranzüchtung (Kultur) aus Patientenproben

- Nachweis und Speziesdifferenzierung des Erregers; Kulturdauer in Spezialmedien mindestens zwei Wochen; geeignet für Hautbiopsien; andere Materialien (Liquor, Gelenkpunktat) versuchsweise bei Problempatienten

#### Polymerasekettenreaktion (PCR) mit Patientenproben

- Nachweis von erregerspezifischer DNS (*OspA*-Gen, *Flagellin*-Gen, andere Gene); sofort an einem Tag durchführbar; Liquor, Urin und Gelenkpunktat als geeignete Proben; versuchsweise nur bei Problempatienten

#### Serumbakterizidietest

- Nachweis von spezifischen Serumantikörpern mit bakterizider Wirkung auf Borrelien; versuchsweise zum Nachweis einer protektiven humoralen Immunantwort bei Problempatienten

Abb. 10: Standardtestverfahren und ergänzende Untersuchungsverfahren.

## Was macht ein Kraftwerk außer Strom...?



### Es steht Rede und Antwort.

In seinem Info-Zentrum informiert das Kraftwerk Biblis die Öffentlichkeit über Aspekte des Kraftwerkbetriebs und wirbt für alle Entscheidungen, die für eine sichere und umweltschonende Stromversorgung nötig sind. Einen Themenschwerpunkt bildet natürlich der hohe Sicherheitsstandard in deutschen Kernkraftwerken. Unter diesem und vielen anderen Gesichtspunkten kommt unserem Informationszentrum besondere Bedeutung zu. Gespräche, Diskussionen, Vorträge sowie Modelle und Exponate fördern das gegenseitige Verständnis und bieten die Möglichkeit, den Besuchern auch komplizierte Funktionsabläufe nahezubringen. Diese hohe Informationsbereitschaft des Kraftwerks Biblis wird gut und gern angenommen. Das beweisen ca. 23.000 Besucher pro Jahr. Vom Politiker bis zum Schüler stehen wir jedem kompetent Rede und Antwort.


Wenn Sie mehr erfahren möchten oder unser Kraftwerk besichtigen wollen, rufen Sie uns an:  
Telefon 06245-21-4803

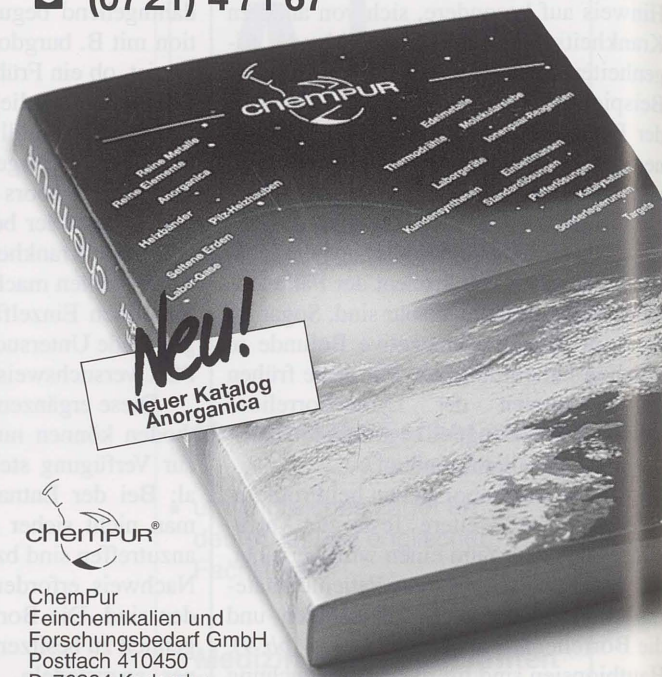
Sie erreichen uns im Internet unter <http://kkw-biblis.rwe.de>



## Der Lieferant für Feinchemikalien!

Anorganica, Organica, reine und reinste Elemente, Metalle und Legierungen in definierten Formen und Reinheiten, Laborgeräte, Gase, Targets und, und, und ... ein Riesenprogramm! Anruf genügt - Katalog kommt kostenlos!

 (0721) 4 71 67



ChemPur  
Feinchemikalien und  
Forschungsbedarf GmbH  
Postfach 410450  
D-76204 Karlsruhe  
☎ (0721) 47167  
Fax (0721) 472001

## Partner für Direktwerbung.

### Werbung per Post ist:

- schnell
- zielgenau
- persönlich
- leicht meßbar
- einfach durchzuführen

Deutsche Post AG



vor, wenn diese Nachweismethoden vor Therapiebeginn positiv ausfallen, also Borrelien nachweisen und nach abgeschlossener Behandlung negative Testergebnisse liefern.

In unserem Labor prüfen wir derzeit einen von uns entwickelten Serumbakterizidietest [9] auf seine Eignung für die Therapiekontrolle (Abb. 10). In diesem neuen Test werden bei Patienten mit Lyme-Borreliose Antikörper identifiziert, die in Kooperation mit dem Komplementsystem Borrelienstämme abtöten. Die Aktivierung des Komplementsystems führt zur Auflösung der eingedrungenen Fremdzellen, in unserem Fall der Borrelien. Wir untersuchen derzeit, wie schnell diese

sehr spezifischen bakteriziden Antikörper nach erfolgreicher Therapie verschwinden. Eine signifikante Antikörperabnahme innerhalb von ein bis drei Monaten nach Therapie wäre ein objektiver Indikator für eine erfolgreiche Behandlung.

### Immunabwehr mit Defiziten

Wie bereits erwähnt, erkranken nur ein bis vier Prozent aller von Zecken gestochenen Menschen, obwohl ein viel höherer Prozentsatz der Zecken mit Borrelien infiziert ist. Es wurde auch schon darauf hingewiesen, daß klinisch manifeste Erkrankungen zu spontaner Heilung neigen, wenn auch manchmal erst nach lan-

gem und schmerzhaftem Krankheitsverlauf. Es stellt sich die Frage, welche Abwehrmechanismen des Menschen für die überwiegend erfolgreiche Bekämpfung der Borrelien verantwortlich sind. In unserem Labor analysieren wir die schädigende Wirkung der humoralen Abwehr auf die eingedrungenen Bakterien: Dabei geht es um die sogenannten bakteriziden Antikörper, die über die Aktivierung des mehrstufigen Komplementsystems Löcher in den Borrelien hervorrufen und diese so abtöten.

Es ist seit langem bekannt, daß in der Zusammenarbeit von Antikörpern und Komplement die humorale Abwehr ihre maximale Leistungsfähigkeit gegenüber vielen Krankheitserregern erreicht. Bei einem mikrobiellen Infektionsgeschehen können Bakterien sowohl im entzündeten Gewebe als auch im Blut sofort mit dem Komplementsystem reagieren. Die etwa 20 Proteine des Komplementsystems werden mit Nummern (C1, C2 usw.) oder Buchstaben gekennzeichnet (Abb. 11). Die Bakterien werden bei diesem Prozeß zum Opfer der von ihnen selbst eingeleiteten Aktivierungsschritte. Diese Komplementaktivierung kann bei manchen Bakterien bereits direkt nach der Infektion anlaufen, in dieser Präimmunphase müssen die Antikörper noch gar nicht anwesend sein. Diesen frühen Weg nennt man den alternativen Weg der Komplementaktivierung.

Nach Bildung von Antikörpern (Immunphase) wird zusätzlich der klassische Weg aktiviert. Am Ende der Reaktionskette wird aus den Komplementkomponenten C5 bis C9 ein Komplex gebildet, der in der Lage ist, viele Bakterienarten abzutöten (Membranangriffskomplex). Für die Bakterien können aber auch schon Zwischenschritte bei der Komplementaktivierung verhängnisvoll werden. Bei der enzymatischen Spaltung von C3 werden Bakterien mit dem Fragment C3b beladen, das die Aufnahme der Bakterien durch Phagozyten und die intrazelluläre Abtötung dieser phagozytierten Bakterien beschleunigt. Bei der enzymatischen Spaltung von C3 und C5 werden Peptidmediatoren der Entzündung (C3a und C5a) gebildet, die neue Komplementfaktoren und Phagozyten am bakteriellen Infektionsherd rekrutieren.

Als wir mit unseren Untersuchungen über die Wirkung des Serumkomplementsystems auf Borrelien begannen, wurde sehr bald deutlich, daß nur ein Teil von den aus Patienten oder Zecken isolierten Borrelienstämmen durch Komplement abgetötet und fragmentiert wird, die sogenannten serumsensiblen Stämme (Abb. 12b). Andere Stämme, die serumresisten-

## Wie kann man sich vor Zeckenbissen schützen?

Neben der Lyme-Borreliose kann durch einen Zeckenstich noch eine weitere Infektionskrankheit übertragen werden: die Frühsommer-Meningoenzephalitis, oder kurz FSME. Diese Krankheit wird häufig mit der Lyme-Borreliose verwechselt; die schwere, mitunter tödlich verlaufende Hirnhautentzündung wird durch ein Virus hervorgerufen. Sie ist sehr viel seltener als die Lyme-Borreliose. Dieses Virus dringt aber seit einigen Jahrzehnten von Osten aus immer weiter nach Mitteleuropa vor und wurde besonders in verschiedenen Regionen Süddeutschlands beobachtet. Der FSME läßt sich wirksam mit einer Schutzimpfung vorbeugen.

Gegen die Lyme-Borreliose hilft dagegen vorerst nur Vorsicht: Lange Hosen, langärmelige Hemden sowie Insektenabwehrmittel verringern beim Aufenthalt in der freien Natur die Wahrscheinlichkeit eines Zeckenstichs. Besonders aktiv sind die Zecken übrigens in den Monaten Mai bis Juli. Zecken findet man vor allem im lichten Wald (Unterholz), an Waldrändern, im Gras, auch in Sträuchern und Büschen (meist an der Blattunterseite), jedoch selten höher als eineinhalb Meter über dem Boden.

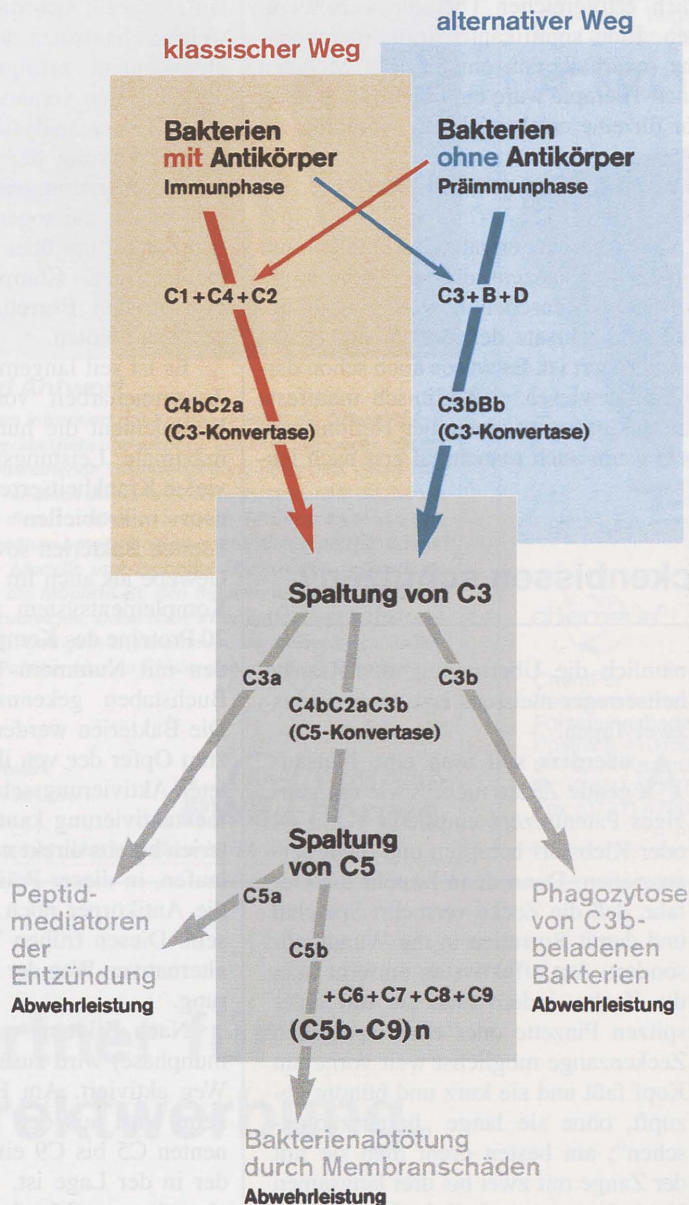
Man sollte vor allem Kinder häufiger nach Zecken absuchen, wenn sie auf einer Wiese oder im Wald spielen. Es hat sich gezeigt, daß die Infektionsgefahr um so größer ist, je länger die Zecke bereits saugt. Wer sie früh entdeckt und entfernt, kann deshalb vor Infektionen verschont bleiben. Bei den infizierten Holzböcken beginnt

nämlich die Übertragung der Krankheitserreger meistens erst nach ein bis zwei Tagen.

Außerdem soll man eine blutsaugende Zecke nicht – wie ein gängiges Patentrezept empfiehlt – mit Öl oder Klebstoff betupfen und dann herausziehen. Denn dann besteht die Gefahr, daß die Zecke vermehrt Speichel und damit Borrelien in die Wunde absondert. Am effektivsten entfernt man die Zecke, indem man sie mit einer spitzen Pinzette oder einer speziellen Zeckenzange möglichst weit vorne am Kopf faßt und sie kurz und bündig abzupft, ohne sie lange „herauszuquetschen“; am besten dreht man sie mit der Zange mit zwei bis drei langsamen Umdrehungen nach links heraus. Die Einstichstelle sollte nach dem Entfernen der Zecke desinfiziert werden.

Ein Besuch beim Arzt empfiehlt sich nach jedem Zeckenstich, unabhängig von einer Rötung um die Stichstelle, wenn die geringsten Anzeichen einer Lyme-Borreliose auftreten (Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, leichtes Fieber). Die auf klinische Beobachtungen gestützte Diagnose durch einen erfahrenen Arzt ist um so wichtiger, als die zur Zeit häufig angewandten Labortests auf Antikörper gegen Borrelien nicht absolut zuverlässig sind. Bei jedem Verdacht auf eine Lyme-Borreliose wird der Arzt eine Antibiotika-Therapie einleiten. Diese sollte möglichst rasch erfolgen, denn wenn die Erreger erst einmal aus dem Blut in ihre Zielgewebe abgewandert sind, können auch Antibiotika versagen.

Abb. 11: Komplementsystem: Aktivierungswege und Abwehrleistungen.



ten, erwiesen sich hingegen als überlebensfähig im Serum (Abb. 12a). In weiteren Studien wurde dieses Phänomen konsequent analysiert [9, 10]. Wir fanden heraus, daß alle von uns untersuchten Borreliensämme in der Lage sind, das Komplementsystem ohne die Mithilfe von Antikörpern zu aktivieren, also auf dem alternativen Weg. Bei den serumresistenten Borrelien endet dieser Aktivierungsprozess allerdings mit der dritten Komplementkomponente C3. Das bedeutet für das lokale Infektionsgeschehen, daß bei dieser Aktivierung die Entzündungsreaktion nicht optimal gestartet wird. Denn wenn C5 nicht aktiviert wird, entsteht nicht der besonders wichtige Entzündungsmediator C5a, und die Borrelien haben eine bessere Überlebenschance. Serumempfindliche Stämme hingegen aktivieren das Komplementsystem bis C9 unter Bildung des Membranangriffskomple-

xes, hier wird auch der starke Entzündungsmediator C5a gebildet.

Nach unseren Ergebnissen ist das Merkmal der Serumresistenz ganz überwiegend bei Borreliensämmen der Spezies *B. afzelii* zu finden. Seren von Patienten mit Lyme-Borreliose können die Komplementresistenz der von uns untersuchten Stämme nur dann überwinden, wenn sie bakterizide Antikörper enthalten. Die Untersuchung von Lyme-Borreliose-Patienten aller drei Stadien ergab, daß ungefähr ein Drittel aller Patienten keine bakteriziden Antikörper produziert werden, treten diese überwiegend erst in den späteren Krankheitsstadien auf.

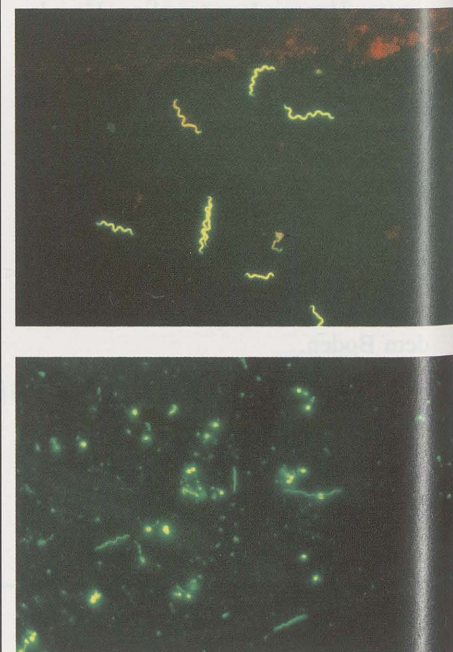
Die geschilderten Ergebnisse machen deutlich, daß sowohl die Widerstandsfähigkeit von Borrelien gegenüber der humoralen Abwehr als auch die Immunantwort von Patienten außergewöhnlich hete-

rogen sind. Im Sinne einer Arbeitshypothese stellen wir uns vor, daß die Entstehung einer manifesten oder gar chronisch verlaufenden Borrelieninfektion immer dann begünstigt wird, wenn ein Mensch nach Infektion mit einem resistenten Borreliensamm nicht in der Lage ist, eine optimal auf den Erreger abgestimmte und bakterizid wirksame Immunabwehr aufzubauen. Durch unsere Untersuchungen gewinnen wir immer konkretere Vorstellungen über die Antigenspezifität von solchen Antikörpern, die für die Abtötung von Borrelien unentbehrlich sind.

### Bald ein Impfstoff für die Prophylaxe?

Nachdem erkannt worden ist, daß der humoralen Immunabwehr bei der Bekämpfung der Borrelieninfektion eine entscheidende Bedeutung zukommt, wurde mit der Entwicklung eines Impfstoffs gegen die Lyme-Borreliose begonnen. Eine passive Immunisierung wie bei der Tetanusimpfung als Sofortbehandlung erscheint nicht möglich, da sich im Tierversuch zeigte, daß aus dem Blut gewonnene Antikörper – zwei oder drei Tage nach dem Zeckenstich injiziert – die Vermehrung der Borrelien nicht mehr stoppen konnten. Ein aktiver Impfstoff befindet sich zur Zeit in den USA in der abschließenden klinischen Testphase; es gibt aber noch keine verbindliche Aussage darüber, ob ein wirksamer Impfstoff für die Prophylaxe schon bald bereitgestellt werden kann. Die Aktivitäten konzentrieren sich

Abb. 12a u. 12b: Mikroskopische Morphologie von resistenten (a) und sensiblen (b) Borreliensämmen nach Seruminkubation. Für die Abtötung von sensiblen Borrelien wird Komplement benötigt.



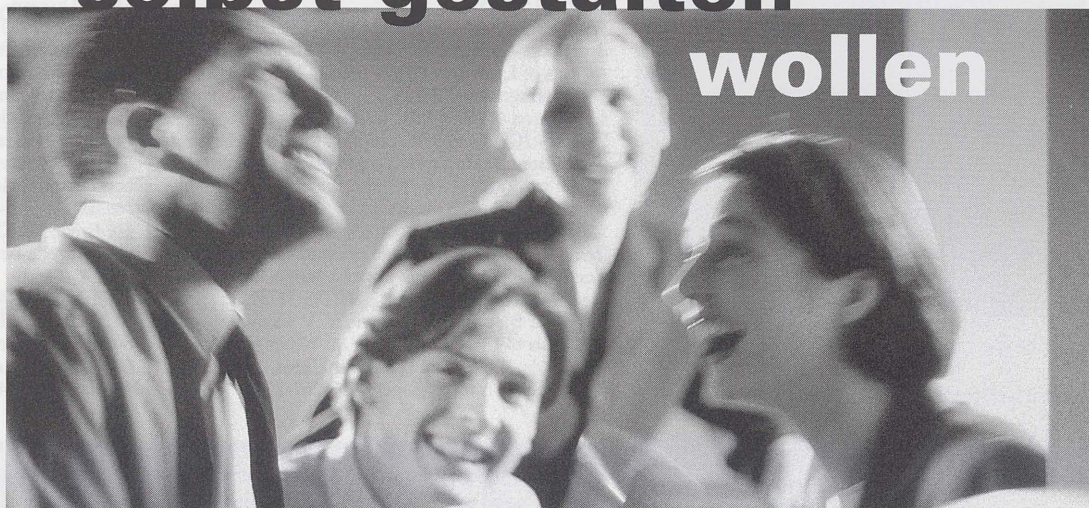
## Erfolgskonzepte

ideen  
lösungen  
erfolg

*für junge Menschen, die ihre Zukunft*

# selbst gestalten

# wollen



Bei Schitag Ernst & Young können Sie das. Mit viel Drive in Ihre Zukunft starten. In einer der drei großen Prüfungs- und Beratungsgesellschaften Deutschlands von Anfang an Ihr Können unter Beweis stellen. Initiative entwickeln und Verantwortung übernehmen. Team-, leistungs- und ergebnisorientiert handeln. Und vor allem maßgeblich Ihren beruflichen Erfolg beeinflussen. Denn bei uns erwartet Sie – integriert in das globale Netzwerk von Ernst & Young International – eine herausfordernde und spannende Karriere, die Ihnen in den Bereichen Wirtschaftsprüfung, Steuerberatung und Unternehmensberatung weltweit alle Möglichkeiten offenhält.

Natürlich begleiten wir Sie vom ersten Tag an durch ein gezieltes Training-on-the-job, das Sie Schritt für Schritt an umfangreichere nationale und internationale Mandate und Projekte heranführt. Später unterstützen wir Sie selbstverständlich bei der Vorbereitung auf Ihr Steuerberater- oder Wirtschaftsprüfer-Examen. Am Ende wollen wir Sie gerne zu unseren Partnern zählen. Zu den Persönlichkeiten, die mit ihren Fähigkeiten und ihrem Engagement unseren gemeinsamen Erfolg sicherstellen! Und die deshalb zu Recht mit attraktiven Gegenleistungen rechnen können.

Wenn wir jetzt Ihr Interesse an Schitag Ernst & Young und einer aktiv mitgestaltbaren Zukunft geweckt haben, sind Sie herzlich eingeladen: Zu einem persönlichen Gespräch, in dem wir ganz offen über Ihre und unsere Wünsche und Vorstellungen reden. Wir freuen uns auf Sie.

** SCHITAG ERNST & YOUNG**

Personalwesen · Mittlerer Pfad 15 · 70499 Stuttgart · Tel. 0711/988-5877 · Fax 0711/988-5239

# FORSCHUNG ENTWICKLUNG BERATUNG

vermittelt die Abteilung Wissenstransfer der Universität Frankfurt zur Förderung der Innovationskraft und Wettbewerbsfähigkeit von Unternehmen, Verbänden und Kommunen durch

- Information über transferrelevante Forschungskapazitäten an der Universität
- Vermittlung qualifizierter Wissenschaftler zur Lösung technischer, wirtschaftlicher oder organisatorischer Probleme der Praxis
- Beratung bei gemeinsamen Forschungsvorhaben
- Unterstützung des Personaltransfers
- Organisation gemeinsamer Messebeteiligungen
- Informationsveranstaltungen mit Wissenschaftlern der Universität zu Fragestellungen der Praxis

Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Abteilung Wissenstransfer  
Senckenberganlage 31  
Postfach 11 19 32  
60054 Frankfurt am Main  
Telefon (0 69) 7 98-2 82 95  
Fax (0 69) 7 98-2 26 73

darauf, mit dem Borrelien-Membranprotein Osp A Menschen zu immunisieren.

Wichtige grundlegende Forschungsarbeiten für einen solchen Impfstoff mit Osp A wurden in Deutschland gemacht: Wissenschaftlern des Freiburger Max-Planck-Instituts für Immunbiologie ist es in Zusammenarbeit mit Forschern aus anderen Instituten [11] gelungen, die Schutzwirkung von Osp A-Antikörpern

gegen eine Borrelieninfektion tierexperimentell nachzuweisen. Wegen der großen Heterogenität bei den Borrelien ist es aber durchaus noch nicht sicher, daß eine Impfung mit dem Membranprotein Osp A oder mit anderen Membranproteinen gegen alle in den USA und Europa vorkommenden Borrelieninfektionen schützen kann.



## Literatur

1. Burgdorfer W., Barbour AG., Hayes SF., Benach JL., Grunwaldt E., and Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317-1319.
2. Steere AC. Lyme disease. *N. Eng. J. Med.* 1989;321:586-596.
3. Hayes SF., and Burgdorfer W. II Characteristics of *Borrelia burgdorferi*. In: Weber K. Burgdorfer W. eds. Aspects of Lyme Borreliosis. Berlin, Heidelberg, New York:Springer 1993:29-43.
4. Baranton G., Postic D., Saint-Girons I., Boerlin P., Piffaretti JC., Assou M., and Grimont PAD. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov. and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1992;42:378-383.
5. Schulze J., Breiten-Ruddock S., v. Briesen H., and Brade V. High- and low-level cytokine induction in human PBMC by different *Borrelia burgdorferi* strains. *Med. Microbiol. Immunol.* 1996;185:31-37.
6. Wilske B., and Preac-Mursic V. V Microbiological Diagnosis of Lyme Borreliosis. In: Weber K. Burgdorfer W. eds. Aspects of Lyme Borreliosis. Berlin, Heidelberg, New York:Springer 1993:267-299.
7. Hamann-Brand A., Flondor M., and Brade V. Evaluation of a Passive Hemagglutination Assay as Screening Test and of a Recombinant Immunoblot as Confirmatory Test for Serological Diagnosis of Lyme Disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994;13:572-575.
8. Hamann-Brand A., Breiten S., Schulze J., and Brade V. Laboratory diagnosis of Lyme disease. *Biotech Bulletin.* 1995;5:127-142 (Review).
9. Breiten-Ruddock S., Würzner R., Schulze J., and Brade V. Heterogeneity in the complement-dependent bacteriolysis within the species of *Borrelia burgdorferi*. *Med. Microbiol. Immunol.* 1997 (in press).
10. Brade V., Kleber I., and Acker G. Differences of two *Borrelia burgdorferi* strains in complement activation and serum resistance. *Immunobiol.* 1992;185:453-465.
11. Kramer M.D., Wallich R., and Simon M.M. The outer surface protein A (OspA) of *Borrelia burgdorferi*: A vaccine candidate and bioactive mediator. *Infection* 1996;24:190-194.

Professor Dr. med. Volker Brade (54) erhielt 1990 einen Ruf auf die Professur für Medizinische Mikrobiologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität und ist seit 1992 Direktor dieses Instituts. Nach dem Studium der Humanmedizin von 1962 bis 1968 in Köln, München und Göttingen startete Brade seine wissenschaftliche Karriere beim Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen, dort war er von 1970 bis 1971 als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Biochemische Pharmakologie tätig. Von 1971 bis 1973 forschte er an der Johns Hopkins University in Baltimore (USA), wechselte dann an das Institut für Medizinische Mikrobiologie an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Dort legte Brade 1976 auch seine Habilitationsschrift vor mit dem Titel „Über den Aufbau und die Aktivierung des Properdinsystems: Charakterisierung der Rückkopplungsreaktion“. Seine erste Professorenstelle trat er 1977 am Institut für Klinische Mikrobiologie und Infektionshygiene an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen-Nürnberg an. Von dort wechselte Brade dann nach Frankfurt. Zu seinen Forschungsschwerpunkten gehören die Diagnostik von Infektionskrankheiten (Entwicklung und Evaluierung serologischer und molekulargenetischer Untersuchungsmethoden; Genotypisierung von Krankheitserregern), Abwehrmechanismen gegen Bakterien (Bedeutung von Antikörpern, Komplement und Monozyten für die Bekämpfung von Bakterien und für

die Entzündungsreaktion) sowie Pathogenitätsfaktoren von Bakterien (Identifizierung von Oberflächenstrukturen, die Bakterien vor der Immunabwehr schützen). Viele seiner Forschungsprojekte sind seit 1978 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert worden. Seine Forschungsergebnisse veröffentlichte Brade in 85 Originalpublikationen, die ganz überwiegend in angloamerikanischen und europäischen Zeitschriften für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie erschienen sind.





# Forschung Frankfurt Abonnement

FORSCHUNG FRANKFURT, das Wissenschaftsmagazin der J.W. Goethe-Universität, stellt viermal im Jahr Forschungsaktivitäten der Frankfurter Universität vor. Es wendet sich an die wissenschaftlich interessierte Öffentlichkeit und die Mitglieder und Freunde der Universität innerhalb und außerhalb des Rhein-Main-Gebietes.

FORSCHUNG FRANKFURT macht Arbeiten aus allen an der J. W. Goethe-Universität vertretenen Disziplinen über die engeren Fachkreise hinaus bekannt.

Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von DM 20,- pro Jahr einschließlich Porto. Die Kündigung ist jeweils zum Jahresende möglich.

Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von DM 15,- als Schüler- bzw. Studentenaabo einschließlich Porto (Kopie des Schüler- bzw. Studentenausweises lege ich bei).

Name  Vorname

Straße, Nr.  PLZ, Wohnort

(nur für Universitätsangehörige): Hauspost-Anschrift

Datum  Unterschrift

**Widerrufsrecht:** Mir ist bekannt, daß ich diese Bestellung innerhalb von zehn Tagen schriftlich beim Präsidenten der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Vertrieb FORSCHUNG FRANKFURT, widerrufen kann und zur Wahrung der Frist die rechtzeitige Absendung des Widerrufs genügt. Ich bestätige diesen Hinweis durch meine zweite Unterschrift:

Datum  Unterschrift

Bitte richten Sie Ihre Bestellung  An den Präsidenten der Johann Wolfgang-Goethe-Universität,  
„FORSCHUNG FRANKFURT“,  
Postfach 111932, 60054 Frankfurt

Wissenschaftsmagazin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität

## Impressum

### Herausgeber

Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

### Redaktion und Gestaltung

Ulrike Jaspers, Referentin für Wissenschaftsberichterstattung, Senckenberganlage 31, 60054 Frankfurt am Main, Raum 1053, Telefon (069) 798-23266, Telefax (069) 798-28530

### Vertrieb

Ingrid Steier, Senckenberganlage 31, 60054 Frankfurt am Main, Raum 1052, Telefon (069) 798-22472

### Anzeigenverwaltung und Druck

Anzeigenagentur Alpha, Informationsgesellschaft mbH, Finkenstraße 10, Postfach 14 80, 68623 Lampertheim, Telefon (06206) 939-0, Telefax (06206) 939-232

### Herstellung, Layout, Reprographie

Rudolf J. Manke, Computerservice, Sperlingweg 3, 68623 Lampertheim, Telefon (06206) 910313, Telefax (06206) 910315

### Visuelle Konzeption dieser Ausgabe

Martin Steinacker, Togostraße 79, 13351 Berlin, Telefon (030) 4525514

### Graphisches Grundkonzept

Elmar Lixenfeld, Große Seestraße 17, 60486 Frankfurt, Telefon (069) 7075828; Martin Steinacker, Togostraße 79, 13351 Berlin, Telefon (030) 4525514

### Bezugsbedingungen

FORSCHUNG FRANKFURT kann gegen eine jährliche Gebühr von 20,- DM, abonniert werden. Das Einzelheft kostet 5,- DM bei Versand zzgl. Porto. Einzelverkauf u.a. im Buch- und Zeitschriftenhandel in Uni-Nähe und beim Vertrieb.

Die Beilage „FORSCHUNG FRANKFURT extra“ erscheint zur Buchmesse und wird kostenlos mit der vierten Ausgabe des Wissenschaftsmagazins geliefert.

Für Mitglieder der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. sind die Abonnementgebühren für FORSCHUNG FRANKFURT im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Hinweis für Bezieher von FORSCHUNG FRANKFURT (gem. Hess. Datenschutzgesetz): Für Vertrieb und Abonnementverwaltung von FORSCHUNG FRANKFURT werden die erforderlichen Daten der Bezieher in einer automatisierten Datei gespeichert, die folgende Angaben enthält: Name, Vorname, Anschrift, Bezugszeitraum und - bei Teilnahme am Abbuchungsverfahren - die Bankverbindung. Die Daten werden nach Beendigung des Bezugs gelöscht.

Die Beiträge geben die Meinung der Autoren wieder. Der Nachdruck von Beiträgen ist nach Absprache möglich.

15. Jahrgang

ISSN 0175-0992

## Bildnachweis

**Titelbild:** Originalaufnahme von Silvia Heid, Frankfurt, farbliche Variation von Elmar Lixenfeld, Frankfurt.

**Inhalt:** von oben nach unten: Foto von Uwe Dettmar, Frankfurt; s. Titelbild; Illustration von Lixenfeld; Illustration von Horst-Werner Korf und Inge Szasz; zweite Inhaltsseite: Foto von Klaus Keuthmann; Foto von Volker Brade; Ausschnitt aus Abbildung von Archiv Gerstenberg, Wietze.

**Mineralogie:** Foto Seite 4 von Alain Compost, Bildagentur Okapia, Frankfurt; alle Abbildungen Seite 5 bis 15 von Gerhard Brey, Frankfurt; Fotos Seite 6, 11, 13 (unten), 14 von Uwe Dettmar, Frankfurt.

**Neuronale Organisationsprozesse:** Illustration Seite 16/17 von Lixenfeld; Abbildungen Seite 20 bis 27 von Rainer Klinke

et al., Frankfurt; Foto Seite 23 von Claudia Becker, Frankfurt; Illustration Seite 28/29 von Lixenfeld; Abbildungen und Fotos Seite 29 bis 35 von Herbert Zimmermann, Frankfurt; Abbildungen Seite 36 bis 47 von Horst-Werner Korf und Inge Szasz, Frankfurt; Foto Seite 41 von Bekker.

**Afrikanische Sprachwissenschaften:** Foto Seite 48 von Klaus Keuthmann (1987), Frankfurt; Grafiken und Abbildungen Seite 49 bis 55 von Keuthmann; Zeichnung Seite 49 unten und Seite 51 (Mitte u. unten) aus: HP Steyn, Vanished Lifestyles, The early Cape Khoi and San, Pretoria 1990; Zeichnung Seite 51 oben aus: Andrew B. Smith, Roy H. Pfeiffer, The Khoikhoi at the Cape of Good Hope, Cape Town 1993, Original der Zeichnung

im Besitz der South African Library; Zeichnungen Seite 52 aus Steyn, untere Zeichnung nach einer Fotografie von G. Fritsch; Foto Seite 56 von K. Budack; Foto Seite 55 von Keuthmann (1974); Foto Seite 57 oben von Köhler; Foto Seite 57 unten von Keuthmann (1989); Fotos Seite 58 und 59 von Keuthmann (1974 u. 1984).

**Lyme-Borreliose nach Zeckenstich:** Foto Seite 60 von L. Martinez, Bildagentur Okapia; Foto Seite 61 Mitte von Manfred p. Kage, Okapia; Fotos und Abbildungen Seite 61 bis 68 von Volker Brade; Zeichnung Seite 63 und Grafik Seite 68 von Lixenfeld; Foto Seite 69 von Becker.

**Rückkopplung:** Vorlage von Archiv Gerstenberg, Historische Bilder und Dokumente, Wietze.

# Das Gehirn und seine verschiedenen Organe

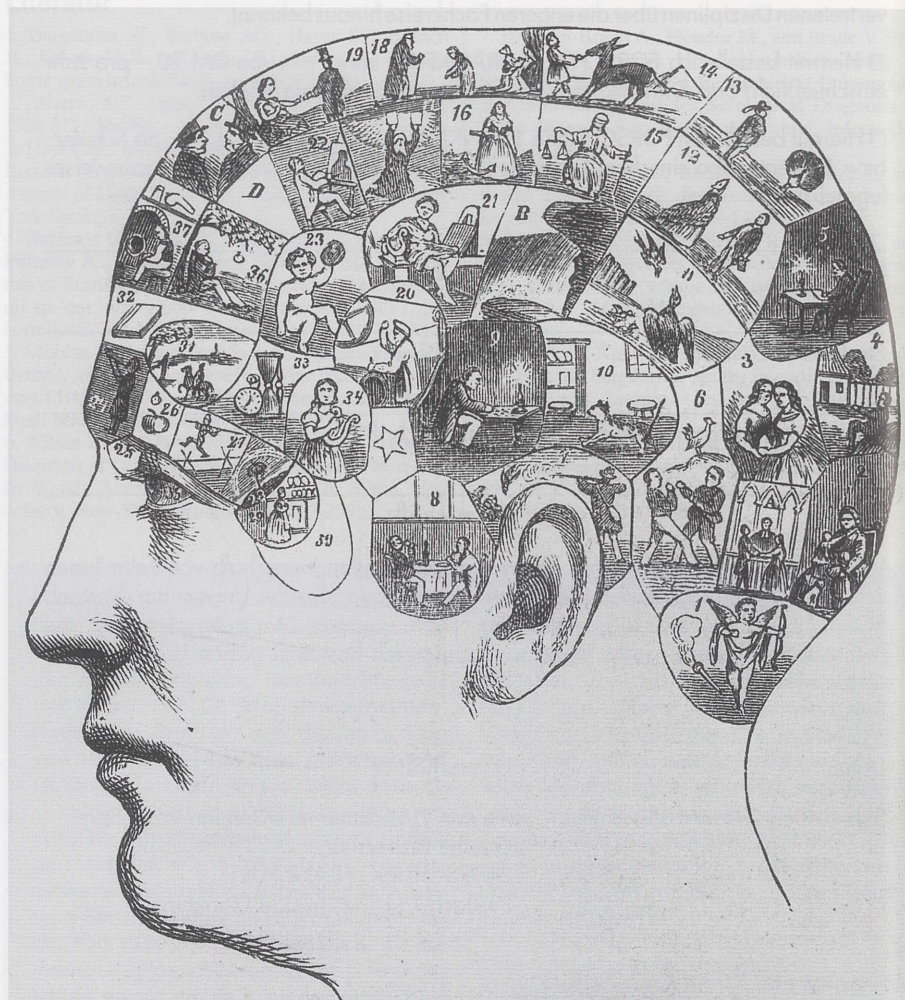
Im 18. und 19. Jahrhundert wurde die Schädellehre unter Wissenschaftlern heftig diskutiert. Danach bestand das Gehirn aus verschiedenen Organen. Dieses „phrenologische Lehrbild“ von 1864 war wohl aus heutiger Sicht ein rührend naiv anmutender Versuch, die funktionale Architektur des Gehirns darzustellen: Jedem seiner Tätigkeiten ist ein eigenes Kästchen zugeordnet.

Als Entdecker der Schädellehre gilt der aus Deutschland stammende und lange in Wien lebende Arzt Franz Gall (1758-1828). „Die Fähigkeiten und Neigen haben ihren Sitz im Hirn“, erklärte er, und sie seien unter sich und voneinander ganz verschieden und unabhängig und müßten folglich „ihren Sitz in verschiedenen und unabhängigen Theilen des Hirns haben“. Je nachdem, wie ausgeprägt beim einzelnen Individuum die „Neigungen und Fähigkeiten“, die Charaktereigenschaften und Talente sind – so Franz Galls physiologische Folgerung –, sind die zugehörigen Hirnorgane groß oder klein und die Form des Gehirns daher individuell verschieden.

Diese Unterschiede übertragen sich auf die Form des Schädels, und so kommt Gall auf den letzten Grundsatz seines Programms: „Von der Entstehung der Kopfknochen an bis zum höchsten Alter wird die Form der innern Schedelfläche von der äussern Form des Gehirns bestimmt; folglich kann so lange auf gewisse Fähigkeiten und Neigungen geschlossen werden, als die äussere Schedelfläche mit der innern übereinstimmt...“

Um die Eigenschaften der Menschen zu bestimmen, hatte Gall eine ganze Palette von Methoden. Zunächst aber stellte sich die Frage, welche Eigenschaften der Mensch hat. „Da ich für jede selbstständige Eigenschaft ein eigenes Organ voraussetze, so liegt alles daran, dass ausgemacht werde, welche Eigenschaften selbstständig sind, um zu wissen, was für Organe man zu entdecken hoffen dürfe.“

Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Erinnerung, Gedächtnis, Urteil, die „Abstraktionen der Philosophen“, wie Gall diesen vorwarf, seien keine für sich selbst existierenden Kräfte, sondern not-



## Organ

A. der Gattenliebe, B. des Stolzes, C. des Begriffsfinnes, D. der Unmuth, 1. der Geschlechtsliebe, 2. der Aelternliebe, 3. der Freundschaft, 4. der Heimatsliebe, 5. der Emsigkeit, 6. des Kampffinnes, 7. des Zerstörungssinnes, 8. der Eglust, 9. des Erwerbssinnes, 10. der Verschwiegenheit, 11. der Vorsicht, 12. des Ehrgeizes, 13. der Selbstachtung, 14. der Festigkeit, 15. der Gewissenhaftigkeit, 16. der Hoffnung, 17. der Gläubigkeit, 18. der Demuth, 19. der Gutmüthigkeit, 20. des Baufinnes, 21. des Idealitätsfinnes, 22. des Nachahmungssinnes, 23. des Frohsinnes, 24. des Beobachtungssinnes, 25. des Formsinnes, 26. des Maßsinnes, 27. des Wägesinnes, 28. des Farbenfinnes, 29. des Ordnungssinnes, 30. des Zahlenfinnes, 31. des Ortsfinnes, 32. des Erinnerungsfinnes, 33. des Zeitfinnes, 34. des Tonfinnes, 35. des Sprachfinnes, 36. des Causalitätsfinnes, 37. des Vergleichssinnes.

wendigerweise an ein Objekt gebunden, so wie die Schwerkraft auch untrennbar von einem bestimmten Körper sei. Und daher müsse man ganz konkrete Eigenschaften bestimmen: „Der Instinkt ist nicht einer, es gibt einen Instinkt der Fortpflanzung, einen Instinkt zum Bauen, ei-

nen Instinkt zum Reisen usw. Dies sind diese Einzelinstinkte, welche die besondere Natur des Individuums bestimmen, welche eine eigene Existenz haben; dies sind also auch einzig die Instinkte, welche ihre eigenen Organe haben und welche es möglich ist zu entdecken.“

# Kompetenz durch effiziente Pharmaforschung

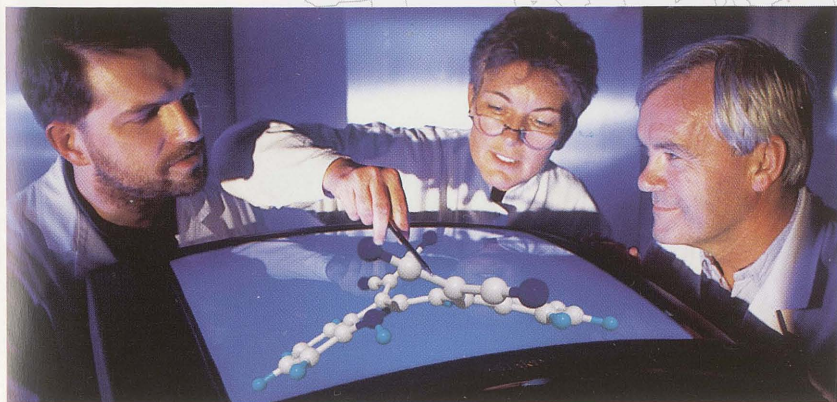
*Der Name Byk Gulden steht für eine international operierende Firmengruppe, die sich auf die Erforschung und den Vertrieb innovativer Pharmaprodukte spezialisiert hat: Therapeutika, Diagnostika und OTC-Produkte bilden das Produktportfolio und die sicheren Standbeine des Unternehmens.*

Vor über 120 Jahren zunächst als chemische Fabrik gegründet, repräsentiert Byk Gulden heute eine Firmengruppe mit 30 Tochtergesellschaften im In- und Ausland, 6.000 Mitarbeitern und einem weltweiten Geschäftsvolumen von 1,5 Mrd. DM.

Die Erforschung und Entwicklung innovativer Substanzen nimmt eine zentrale Stellung in unserer Arbeit ein. Unsere neue Substanz Pantoprazol, ein hochinnovatives Medikament zur Behandlung von Magenerkrankungen, gehört zu den seit Jahren erfolgreichsten Neueinführungen auf dem deutschen

Pharmamarkt. Weltweit führende Pharmaunternehmen kooperieren mit uns im internationalen Vertrieb von Pantoprazol.

Die Byk Gulden Gruppe mit Hauptsitz in Konstanz gehört zur ALTANA AG, ein Unternehmen, das sich mehrheitlich im Besitz eines Mitglieds der Familie Quandt befindet. Als ertrags- und kapitalstarker Konzern bietet die ALTANA AG die finanzielle Basis für die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Unterstützung des Arztes.



Byk Gulden  
Lomborg Chemische Fabrik  
GmbH

Postfach 10 03 10  
78403 Konstanz

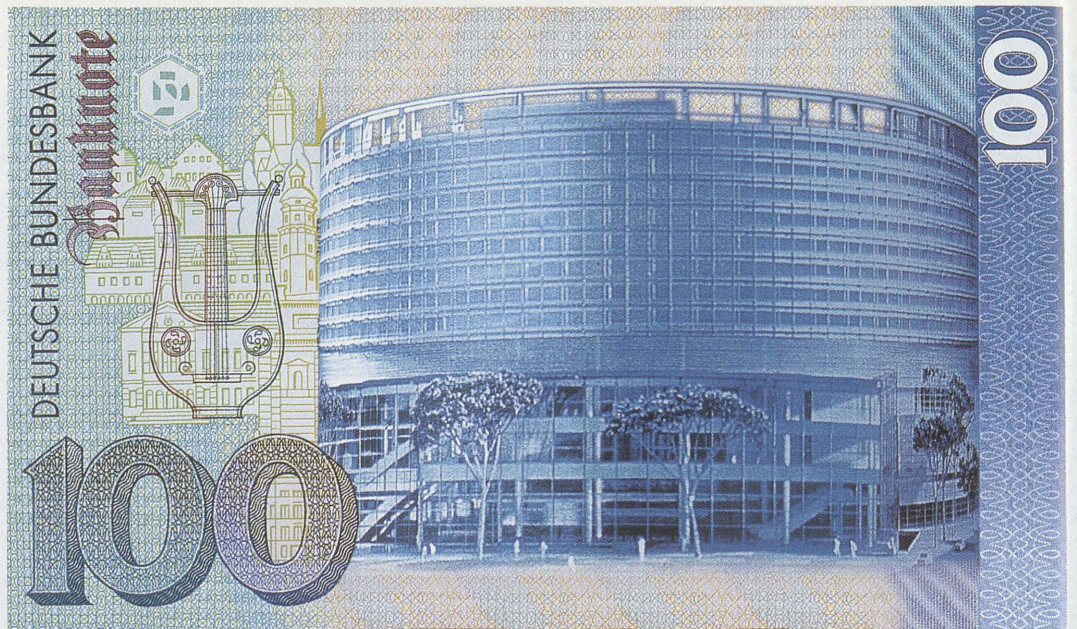


Ein Unternehmen der ALTANA AG

FAX 75 75 30 01

1997

Frankfurt am Main  
7. Februar 1997



HUNDERT DEUTSCHE MARK

## Kurze Wege machen sich bezahlt

Zeit ist Geld. Ein Grund mehr, Ihre nächste Veranstaltung im neueröffneten Congress Center Messe Frankfurt durchzuführen. Denn durch die direkte Anbindung an das 275.000 qm große Messegelände sowie an das Maritim Hotel Frankfurt bietet Ihnen dieses moderne Kongresszentrum die Möglichkeit zum Tag, Wohnen, Ausstellen unter einem Dach. Das spart Zeit und Kosten. Aber überzeugen Sie sich selbst vom hier realisierten zukunftsweisenden Konzept der kurzen Wege.

Weitere Informationen erhalten Sie unter:  
Congress Center Messe Frankfurt,  
Messe Frankfurt GmbH, Postfach 15 02 10,  
60062 Frankfurt am Main,  
Tel. (0 69) 75 75-30 00, Fax (0 69) 75 75-30 01,  
Internet <http://www.congresscenter.de/>

Tagen im Zentrum Europas

CongressCenter  
Messe Frankfurt

