

Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung

Wie wir riechen, was wir riechen

CLEMENS PRINZ ZU WALDECK | STEPHAN FRINGS

Der Geruchssinn liefert uns eine große Vielfalt von Informationen über unsere Umgebung und beeinflusst unsere Gefühlswelt und unser Sozialverhalten tiefgreifend. Eine ungeheure Anzahl von Duftstoffen stellt für diese Sinnesmodalität eine ähnlich komplexe Herausforderung dar wie die Vielfalt möglicher Antigene für das Immunsystem. In der Neurophysiologie versucht man, das Riechsystem auf zellulärer und molekularer Ebene zu erforschen. Viele grundlegende Erkenntnisse haben in den vergangenen Jahren Einblicke in die einzigartige Arbeitsweise des Riechsystems ermöglicht und ein Konzept für die ersten beiden Stufen der Riechwahrnehmung erbracht: die Detektion von Duftstoffen und die neuronale Codierung der Geruchsinformation.

Was wir mit unserer Nase wahrnehmen, ist eine unbegrenzte Vielfalt von Molekülen, die wir – weil wir sie riechen können – Duftstoffe nennen. Meist sind es kleine, flüchtige Moleküle, die mit der Atemluft die Nasenhöhle erreichen und dort ein olfaktorisches Signal auslösen. Allerdings ist unser Geruchssystem nicht darauf eingestellt, individuelle Duftstoffe zu identifizieren, sondern darauf, mögliche *Quellen* von Duftstoffen auszumachen. So wird kaum jemand die Wahrnehmung von Amylacetat mit dem korrekten chemischen Namen dieses Duftstoffs beschreiben. Wohl aber werden viele Menschen eine natürliche Quelle dieser Substanz ausmachen: Bananen. Unsere Nase dient also nicht der chemischen Analyse, sondern der Identifizierung von Duftquellen in unserer Umgebung. Da riechende Gegenstände meist komplexe Mischungen unterschiedlicher Duftstoffe verströmen, liegt dem entsprechenden Sinneseindruck („Bananenduft“, „Kaffeeduft“) ein ebenso komplexer Wahrnehmungsvorgang zugrunde.

Riechzellen in der Nase detektieren die einzelnen Duftstoffe der Mischung, messen ihre individuelle Konzentration in der Atemluft und führen diese Information dem Gehirn zur kognitiven Verarbeitung zu (Abbildung 1). Wie erkennen Riechzellen Duftstoffe? Wie erzeugen sie ein neuronales Signal? Wie werden einzelne Duftstoffe auseinander gehalten? Und nach welcher Strategie verfährt das Gehirn, um aus dem Riesenpuzzle einer komplexen Duftstoffmischung ein eindeutig benennbares Geruchserlebnis abzuleiten? Die Riechforschung hat bei der Untersuchung

dieser Fragen in den vergangenen Jahren wesentliche Fortschritte erzielt, die uns erahnen lassen, was dem Wort „Riechen“ wirklich zugrunde liegt.

Das Riechepithel

In der Nasenhöhle wird die Atemluft durch ein System von Strömungskörpern dem Riechepithel zugeführt, in das Millionen von Riechzellen eingebettet sind (Abbildung 2). Die Empfindlichkeit für einen Duftstoff hängt auch von der Anzahl der Riechzellen ab. Deren Anzahl steigt mit der Fläche des Riechepithels. So kann ein Hund mit circa 100 cm² Riechepithelfläche besser riechen als ein Mensch mit circa 10 cm² und rund zehn Millionen Riechzellen.

Die Oberfläche des Riechepithels wird durch eine 5–30 µm dicke Mukusschicht bedeckt. Die Bowman'schen Drüsen sezernieren dieses visköse Sekret, das mehrere wichtige Funktionen beim Riechen übernimmt. Zum einen bewahrt der Mukus das Riechepithel vor Austrocknung. Zum anderen enthält er zum Schutz vor Infektionen sekretorische Formen der Immunglobuline Typ A und M sowie bakteriostatische und bakterizide Proteine. Außerdem sind im Mukus Duftstoffbindepoteine gelöst, welche eine Anreicherung von Duftstoffmolekülen ermöglichen. Schließlich stellt die Mukuslösung die Ionen Na⁺, K⁺, Ca²⁺ und Cl⁻ bereit, die zur Erzeugung des Rezeptorstroms gebraucht werden.

Das Riechepithel ist ein deutlich geschichtetes Gewebe. Die Abgrenzung zur Nasenhöhle wird durch eine einzellige Schicht Stützzellen gewährleistet, die untereinander durch Schlussleisten („tight junctions“) fest verbunden sind. Somit funktionieren die Stützzellen als eine Diffusionsbarriere zwischen dem Mukus, der das Gewebe bedeckt, und der Gewebsflüssigkeit. Unterhalb der Stützzellen liegen die Zellkörper der Riechzellen. Riechzellen sind primäre, bipolare chemosensorische Neurone mit einem Axon, das in die paarig angelegten Riechkolben (*Bulbus olfactorius*) projiziert, der ersten Verarbeitungsstation von Geruchssignalen im Gehirn. Die Dendriten der Riechzellen enden an der Epitheloberfläche in einem „Knopf“, der seinerseits zehn bis 20 Cilien (10–50 µm lang) trägt. Knopf und Cilien ragen in das Lumen der Nasenhöhle und kommen dort mit Duftstoffen in Kontakt. Alle Proteine für die Detektion von Duftstoffen und für die intrazelluläre Signalverarbeitung (die chemoelektrische Transduktion [4]) befinden sich in diesen Knöpfen und Cilien.

Die unterste Schicht des Riechepithels bilden die globulären Basalzellen. Dies sind neuronale Stammzellen, die

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 309 erklärt.

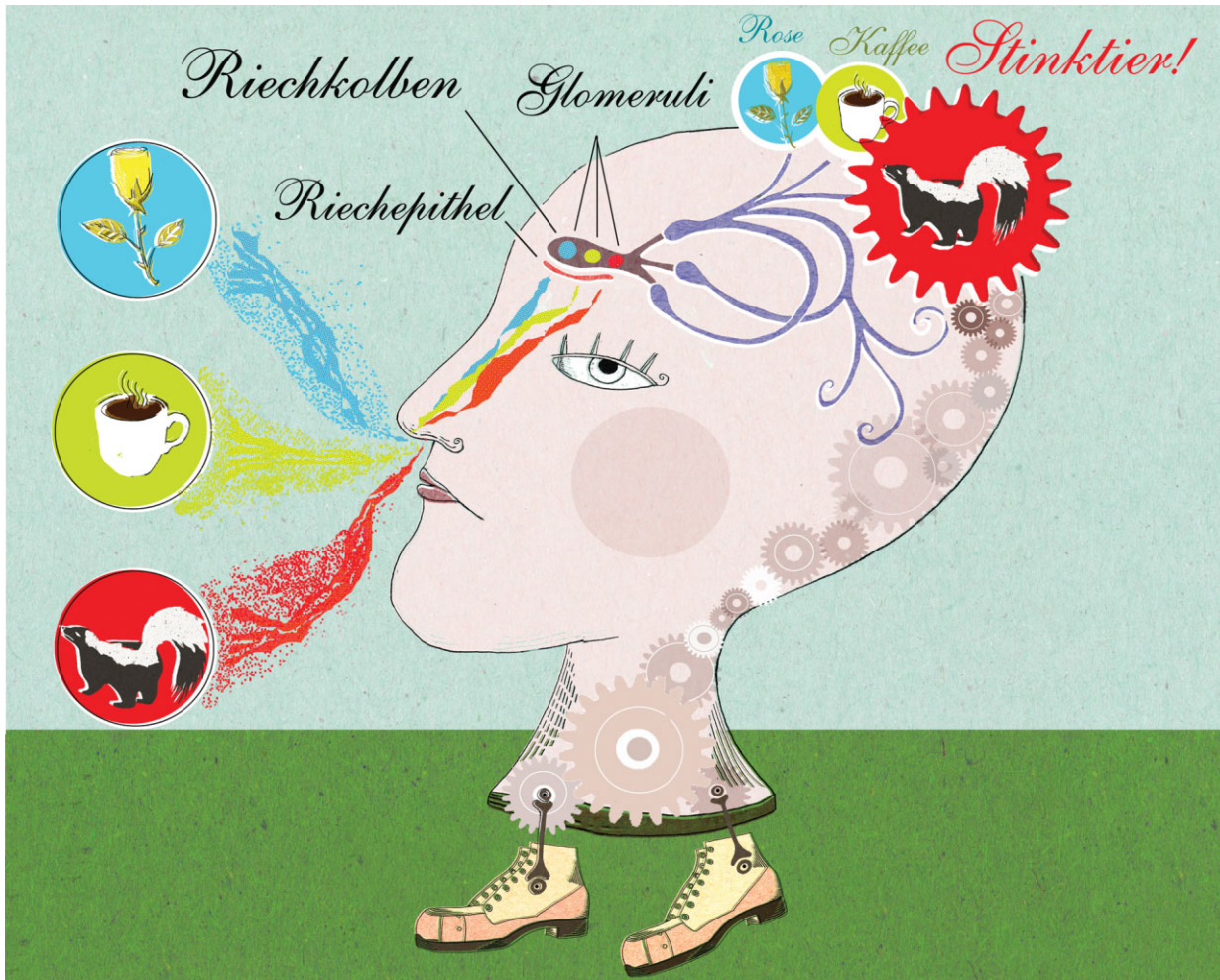


ABB. 1 Ein erfreulicher Nachmittag! Sie nehmen einen Cappuccino im Garten und genießen Duft und Anblick der eben erblühten Rosen. In hundert Metern Entfernung, verborgen hinter Büschen und Blumen, wird jedoch ein Stinktief von Ihrem Hund geärgert und revanchiert sich mit einer Ladung giftiger Stinkflüssigkeit. Der Wind steht günstig, nur geringe Spuren des Stinktiefduftes gelangen bis zu Ihnen und mischen sich unter den Rosen- und Kaffeeduft in Ihrer Nase. Riechzellen im Riechepithel (rot) am Dach der Nasenhöhle werden durch die komplexe Duftmischung stimuliert und geben die Geruchsinformation an die Riechkolben des Gehirns (braun)

weiter. Dort wird die Information vorsortiert und an verschiedene Verarbeitungszentren des Gehirns (violett) weitergeleitet. Die Geruchsinformation wird blitzschnell sortiert, mit Erinnerungen abgeglichen und bekannten Geruchsquellen zugeordnet.

Obwohl Ihre Nase nur wenig Stinktiefduft abbekommen hat, stellt Ihr Gehirn den Kaffee- und Rosenduft in den Hintergrund. Sie konzentrieren sich auf die unangenehme Duftnote, werden alarmiert und bereiten sich darauf vor, Ihren Platz bei den Rosen zügig zu verlassen.

Illustration: Elisabeth Brinkmeier, aquarium illustration.

zur Proliferation und Zellteilung fähig sind. Ihre Aufgabe ist es, Riechzellen zu ersetzen, die nur eine Lebenserwartung von vier bis sechs Wochen haben. Die reifenden und differenzierenden Basalzellen wandern in die oberen Schichten des Epithels und bilden schließlich chemosensorische Cilien an der Oberfläche. Somit herrscht im adulten Riechepithel ein Gleichgewicht zwischen Zelltod und Zellproliferation und eine Population aus Riechzellen stellt zu jedem Zeitpunkt eine Mischung aus Zellen unterschiedlicher Reifestadien dar.

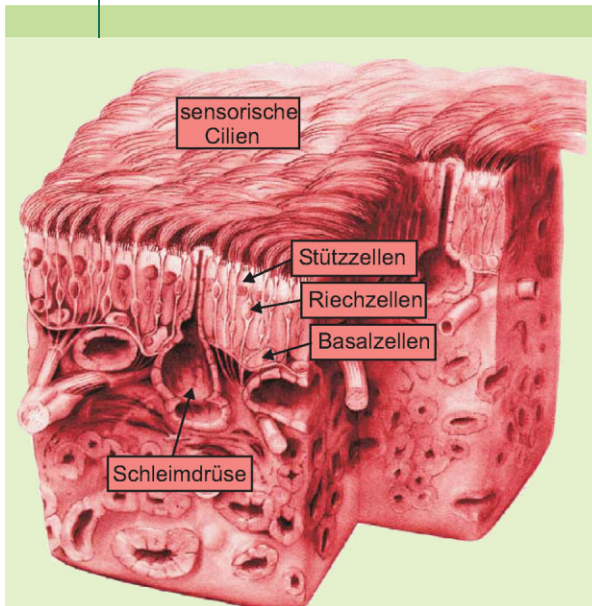
Die Regeneration, beziehungsweise die Neurogenese der Riechzellen wirft zwei bis jetzt unbeantwortete Fragen auf. Wie wird entschieden, welches der etwa 1000 Riechrezeptorgene eine nachwachsende Riechzelle exprimiert?

Und wie findet das Axon einer neu gebildeten Riechzelle ihren Weg zu der richtigen Schaltstelle im Gehirn? Bevor wir diese noch weitgehend ungeklärten Fragen diskutieren, beschreiben wir zunächst, wie ausdifferenzierte Riechzellen die chemische Information über einen Duftstoff in ein elektrisches Signal umsetzen – die olfaktorische ▶ Signaltransduktion.

Signaltransduktion in Riechzellen

Nachdem die Duftstoffe von Riechzellen erkannt wurden, antworten die Zellen erst mit einem ▶ Rezeptorpotenzial, das die Riechzellen depolarisiert. Überschreitet die Depolarisation einen gewissen Schwellenwert, wird eine Salve von ▶ Aktionspotenzialen ausgelöst. Die Frequenz der Akti-

ABB. 2 | DAS RIECHEPITHEL



Bei dieser Darstellung des Riechepithels befindet sich das Lumen der Nasenhöhle oben. Das Riechepithel wird von einer Schicht Epithelzellen („Stützzellen“) zur Nasenhöhle hin abgeschlossen. Die Riechzellen haben durch ihre chemosensorischen Cilien Kontakt zur Atemluft. Da Riechzellen nur eine Lebenszeit von wenigen Wochen haben, werden sie kontinuierlich aus Vorläuferzellen („Basalzellen“) nachgebildet. Im Gewebe unterhalb des Epithels sammeln sich die Axone der Riechzellen zu Faserbündeln. Hier findet man auch Blutgefäße und die sezernierenden Abschnitte von Bowman'schen Schleimdrüsen. Aus Anholt, 1987 [1].

DUFTSTOFFREZEPTOREN

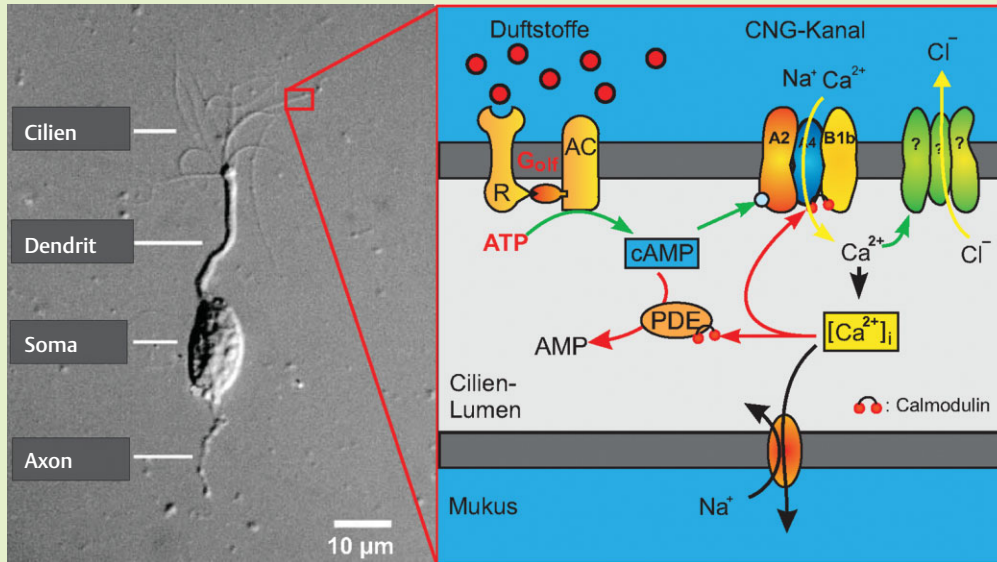
Der Durchbruch für die Erforschung der Riechsystems gelang mit der Entdeckung der Duftstoffrezeptoren im Jahr 1991 [2]. Linda Buck und Richard Axel wurden im vergangenen Jahr für diese Entdeckung mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. Linda Buck begeisterte sich für die Fähigkeit des Riechsystems, ähnlich dem Immunsystem eine offenbar unbegrenzte Anzahl unbekannter Substanzen zu erkennen. Dafür – so postulierte sie – müssten die Riechzellen eine große Zahl unterschiedlicher Duftstoffrezeptoren exprimieren. Linda Buck spekulierte, dass diese Rezeptoren zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehörten, die alle eine strukturelle Gemeinsamkeit haben: Sie liegen mit sieben transmembranen Regionen in der Plasmamembran von Zellen. Ihre Suche nach solchen Proteinen in Riechzellen war erfolgreich: Sie fand mit Hilfe der PCR-Methode (Polymerase-Kettenreaktion) die vermutlich größte Genfamilie in unserem Genom, die Duftstoffrezeptoren. Die Gene der Duftstoffrezeptoren bestehen nur aus Exons (codierender Bereich der DNA). Das Fehlen von Introns schließt die Möglichkeit des alternativen Spleißens der RNA als Erklärung für die Vielfalt von Duftstoffrezeptoren aus. Tatsächlich gibt es bei Säugetieren etwa 1300 separate Gene für Riechrezeptoren. Bei uns Menschen sind davon nur rund 350 funktionsfähig geblieben [8]. Der Rest sind Pseudogene, die durch Mutationen unbrauchbar wurden; ein Indiz dafür, dass nur ein geringer Selektionsdruck auf den Erhalt des menschlichen Riechsystems wirkt. Überraschenderweise sind Duftstoffrezeptoren nicht nur auf das Riechsystem beschränkt, man findet sie auch in Spermien [10]. Neue Arbeiten haben gezeigt, dass Spermien einen Rezeptor für den Maiglöckchenduft Bourgeonal besitzen und ihre Schwimmgeschwindigkeit und Bewegungsrichtung an diesem Duftstoff ausrichten können. Hier deutet sich an, dass zwei wichtige biologische Phänomene, die Chemosensorik und die Chemotaxis, das gleiche molekulare Repertoire zu nutzen scheinen.

onspotenziale ist abhängig von der Konzentration des Duftstoffs. Je höher die Konzentration, desto höher die Frequenz.

Welcher Weg führt von der chemischen Stimulation der Riechzelle zu diesen elektrischen Signalen? Eingeatmete Duftstoffe lösen sich im Mukus und binden an Duftstoffrezeptoren in den Cilien. Diese Duftstoffrezeptoren sind Proteine in der Cilienmembran, die von Duftstoffen aktiviert werden und dabei intrazelluläre Signalverarbeitungsprozesse anstoßen (siehe Kasten auf dieser Seite). Duftstoffrezeptoren dienen einerseits zur Erkennung spezifischer Duftstoffe, andererseits zur Signalverstärkung. Verstärkung beruht darauf, dass ein einzelnes Rezeptormolekül mehrere Signalübertragungsproteine (G-Proteine) aktiviert, von denen jedes ein Zielenzym anschalten kann (Abbildung 3). Bei den Riechzellen ist dieses Zielenzym eine membranständige Adenylatcyclase (AC III). AC III synthetisiert den intrazellulären Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und damit ist das Signal im Zellinneren angekommen. Jetzt wird der Duftstimulus in ein elektrisches Signal umgewandelt. Zunächst bindet cAMP an so genannte CNG-Kanäle (CNG = cyclic nucleotide-gated, zyklisch-nukleotid-gesteuert). Diese ▶ Ionenkanäle bestehen aus vier Untereinheiten (2 x CNGA2; 1 x CNGA4; 1 x CNGB1b) und werden durch Bindung von cAMP geöffnet. Das führt dazu, dass die Kationen Ca^{2+} und Na^{+} aus dem Mukus in das Cilienlumen einströmen und dadurch ein depolarisierendes Rezeptorpotenzial erzeugen. Diese initiale Depolarisation wird dann etwa zehnfach verstärkt, weil das einströmende Ca^{2+} Chloridkanäle öffnet, die Cl^{-} -Ionen aus dem Zell-Lumen in den Mukus leiten. Erst dieser Cl^{-} -Strom führt zur elektrischen Erregung der Riechzelle, zum Feuern von Aktionspotenzialen. Der Rezeptorstrom hat somit eine kleine kationische und eine große anionische Komponente.

Eine solche Zusammenarbeit von Kationen- und Chloridkanälen ist ungewöhnlich für Sinneszellen, bei denen der Sinnesreiz im Allgemeinen nur zum Öffnen oder Schließen von Kationenkanälen führt. Der physiologische Sinn dieser Sonderlösung hat sich uns noch nicht ganz erschlossen. Vielleicht ist es eine Anpassung an die geometrischen Verhältnisse in den Cilien. Die Cilien sind so dünn (0,1 – 0,2 μm Durchmesser), dass sie keine Mitochondrien beherbergen können. Mitochondrien aber liefern den ATP-Nachschub, der für die Synthese von cAMP gebraucht wird. Es ist denkbar, dass die Signaltransduktion mit ATP sparsam umgeht und die notwendige Signalverstärkung durch die Aktivierung von Cl^{-} -Kanälen erreicht.

Riechzellen reagieren meist nur kurz auf eine Stimulation mit Duftstoffen. Auch wenn die Duftstoffe kontinuierlich angeboten werden, feuern die Zellen nur für wenige Sekunden (Abbildung 4), danach werden sie stumm – sie adaptieren. Die ▶ Adaptation wird durch verschiedene inhibierende Prozesse vermittelt, die den Rezeptorstrom terminieren. Kontrolliert werden diese Prozesse durch eben dasjenige Ca^{2+} , das bei Öffnung der CNG-Kanäle in die Cilien gelangt. Es handelt sich also um eine Ca^{2+} -vermittelte

ABB. 3 | DIE CHEMO-ELEKTRISCHE TRANSDUKTION


Riechzellen sind bipolare Neurone, deren Dendrit an der Epitheloberfläche einen Schopf sensorischer Cilien trägt. Hier ist eine isolierte Riechzelle gezeigt. Die schematische Darstellung illustriert, welche Prozesse ablaufen, wenn die Zelle einen Duftstoff detektiert. Die grünen Pfeile zeigen aktivierende, die roten adaptierende Prozesse (Beschreibung im Text). AC: Adenylatcyclase Typ III; AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat; $[Ca^{2+}]_i$: intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration; G_{olf} : olfaktorisches G-Protein; PDE: Phosphodiesterase; R: Duftstoffrezeptor. Die molekulare Struktur der Ca^{2+} -aktivierten Chloridkanäle (grünes Symbol) ist noch unbekannt. Riechzelle aus Kleene und Gesteland, 1981 [5].

Rückkopplungshemmung. Mehrere molekulare Mechanismen dieser Rückkopplung sind mittlerweile entschlüsselt worden. Die CNG-Kanäle der Riechzellen haben kontinuierlich Calmodulin gebunden, ein Ca^{2+} -Bindprotein, das den Kanälen als Ca^{2+} -Sensor dient. Wenn Ca^{2+} durch die Kanäle einströmt, bindet es an das Calmodulin und bewirkt eine Konformationsänderung. Diese wiederum hat zur Folge, dass die CNG-Kanäle schließen: Die Signalweiterleitung ist damit unterbrochen.

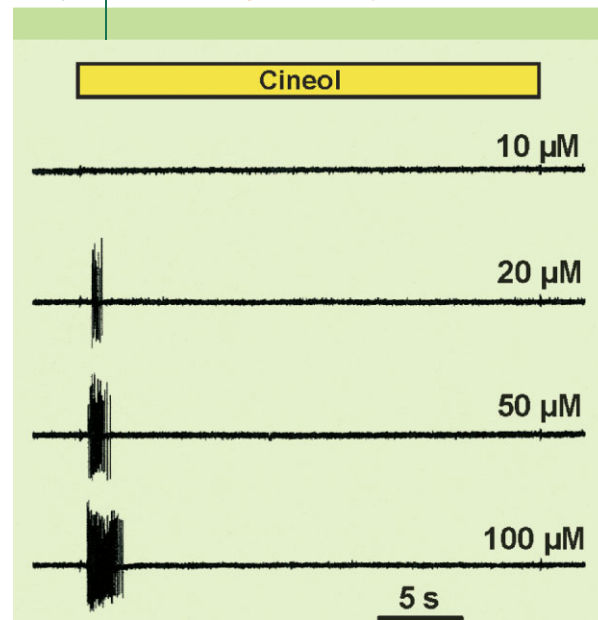
Calmodulin vermittelt auch andere adaptive Mechanismen. Zum einen wird das Enzym Phosphodiesterase durch Ca^{2+} /Calmodulin aktiviert (Abbildung 3). Phosphodiesterase spaltet cAMP und entfernt damit den Botenstoff der Signaltransduktion aus den Cilien. Des Weiteren wird diskutiert, ob AC III durch eine Ca^{2+} /Calmodulin abhängige Kinase phosphoryliert und damit gehemmt wird. Dies würde zusätzlich den Nachschub von cAMP unterbinden.

Auch die Duftstoffrezeptoren unterliegen einer Kontrolle: Rezeptorkinasen können die aktivierten Duftstoffrezeptoren phosphorylieren und damit abschalten. Es hat den Anschein, dass mehr molekulare Mechanismen für das Abschalten des Rezeptorstroms als für seine Verstärkung eingesetzt werden. Dieser Umstand unterstreicht die besondere Bedeutung der Adaptation für Riechzellen. Riechzellen sind nicht für Dauerstimulation ausgelegt, sondern für kurze, repetitive Stimulationen, wie sie beim Schnüffeln auftreten.

Von der Nase ins Gehirn

Die Leistungen des Riechsystems kann man mit denen des Immunsystems vergleichen. Beide Systeme müssen eine praktisch unbegrenzte Vielfalt unterschiedlicher Substanzen (Antigene beziehungsweise Duftstoffe) erkennen.

Beide bedienen sich einer ungeheuren Anzahl von Erkennungsproteinen. Während im Immunsystem eine schier unendliche Menge unterschiedlicher Immunglobuline durch

ABB. 4 | ADAPTATION BEI RIECHZELLEN


Reaktion einer einzelnen Riechzelle auf anhaltende Stimulation mit dem Eukalyptus-Duftstoff Cineol. Während die Zelle auf 10 mikromolar Cineol nicht reagiert, feuert sie bei höheren Konzentrationen jeweils eine Salve von Aktionspotenzialen (senkrechte Striche). Die Dauer der Salven nimmt zwar bei zunehmender Duftstoffkonzentration zu, aber schon nach wenigen Sekunden adaptiert die Zelle. Verändert nach Reisert und Matthews, 2001 [9].

somatische Rekombination entsteht, werden Duftstoffrezeptoren durch etwa 1000 – 1300 individuelle, intronlose Gene codiert (siehe Kasten auf Seite 304). Aber im Unterschied zum Immunsystem muss das Riechsystem seine Information einer kognitiven Analyse zuführen. Gerüche müssen analysiert, mit Erinnerungen verglichen und mit Emotionen verknüpft werden. Und letztendlich müssen Verhaltensmuster mit Geruchsempfindungen abgestimmt werden, ein manchmal lebenswichtiger Prozess, wie beispielsweise beim Ekel auslösenden Geruch von verdorbenem Fleisch. Welche Art von Information erreicht das Gehirn aus der Nase? In welcher Weise wird das Feuern von elektrisch erregten Riechzellen im Gehirn interpretiert?

Mäuse haben circa zehn Millionen Riechzellen. Untersucht man die Expression eines bestimmten Duftstoffrezeptors, findet man Riechzellen mit diesem Protein verstreut und scheinbar ungeordnet innerhalb eines großen Areals des Riechepithels. Aufgrund der Verteilung der Duftstoffrezeptoren kann man mehrere solche Areale mit einer jeweils spezifischen Subpopulation von Rezeptoren ausmachen. Wenn man annimmt, dass jede Riechzelle nur ein einziges Duftstoffrezeptorgen exprimiert, sollte man erwarten, dass sich insgesamt etwa 1000 Riechzellpopulationen (jede mit einem anderen Duftstoffrezeptor) mit jeweils etwa 10.000 Zellen zu den zehn Millionen Riechzellen ei-

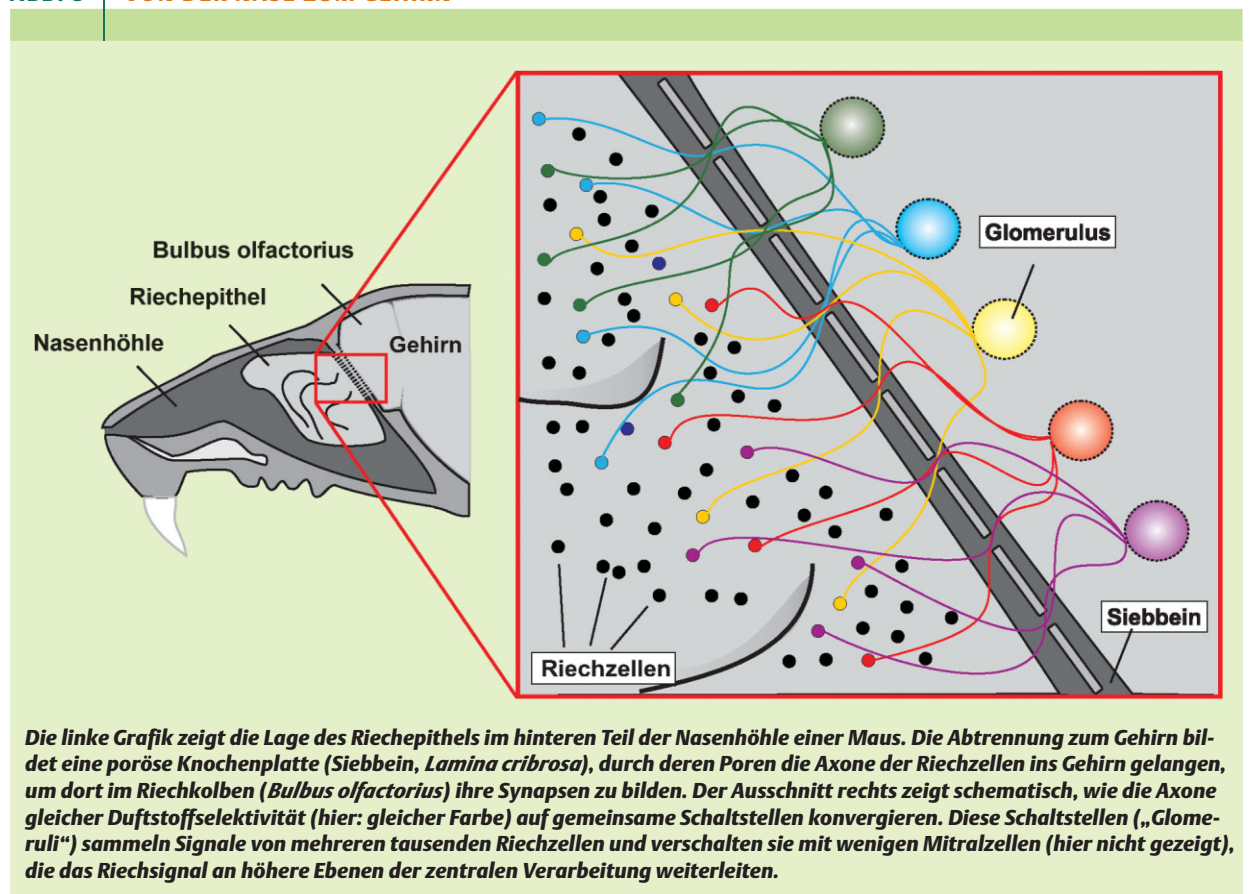
ner Maus aufsummieren. Histologische Experimente bestätigen diese Größenordnungen und bilden die Grundlage der „Eine-Riechzelle-ein-Duftstoffrezeptor“-Hypothese [6].

Diese Hypothese wird weiter gestützt von der Beobachtung, dass jeder Duftstoffrezeptor auch die „Adresse“ für das Axon einer Riechzelle festzulegen scheint: Alle Riechzellen mit gleichem Duftstoffrezeptor schicken ihre Axone zu wenigen gemeinsamen Schaltstellen im Riechkolben des Gehirns (Abbildung 5) [11]. In diesen Schaltstellen (wegen ihrer Kugelform als „Glomeruli“ bezeichnet) vereinen sich die Axone tausender Riechzellen gleicher Selektivität (mit gleichem Duftstoffrezeptor) und bilden Synapsen mit einigen wenigen nachgeschalteten Neuronen, den Mitralzellen.

Die meisten Duftstoffrezeptoren, die man bisher untersucht hat, führen die Axone ihrer Riechzellen zu je vier Glomeruli, jeweils zwei in dem Riechkolben, der von einer der beiden Nasenhöhlen versorgt wird. Das macht bei rund 1000 unterschiedlichen Rezeptoren circa 4000 Glomeruli. Duftstoffrezeptoren scheinen also eine Doppelfunktion im Leben der Riechzellen zu haben. Sie entscheiden darüber, auf welche Duftstoffe die Zelle anspricht, und sie bestimmen, wo im Riechkolben sie ihre Synapsen bilden.

Vieles an diesen faszinierenden Vorgängen ist noch unverstanden. Wie wird entschieden, welches Duftstoffre-

ABB. 5 | VON DER NASE ZUM GEHIRN



zeptorgen in einer nachwachsenden Riechzelle aktiviert wird? Wie wird die Transkription der anderen 1000 Rezeptorgene verhindert? Welches Signal leitet ein neues Axon zum richtigen Glomerulus? Wie wird die Bündelung der vielen Axone und die Bildung des Zielglomerulus in der Entwicklung des Riechsystems erreicht und stabilisiert? Vielleicht werden auch hier Parallelen zum Immunsystem zur Aufklärung einiger Fragen beitragen. Immunglobuline und Duftstoffrezeptoren werden monoallelisch exprimiert. Rückkopplungssignale eines Genproduktes scheinen in beiden Systemen die Expression auf ein einzelnes Allel zu beschränken. Es ist möglich, dass das Genprodukt eines Duftstoffrezeptorgens selbst als Repressionssignal wirkt, dass die Expression aller anderen Mitglieder der Genfamilie verhindert. Intensive Forschungsbemühungen sind zur Zeit der Frage gewidmet, wie sich das Riechepithel kontinuierlich regeneriert und dabei eine sinnvolle Verbindung zum Gehirn aufrechterhält.

Beim Eintritt ins Gehirn werden die Axone der Riechzellen also sortiert. Jeder der etwa 4000 Glomeruli einer Maus bekommt die Information von einer Population von Riechzellen, die das gleiche Duftstoffrezeptorgen exprimieren. Bedeutet das, dass jeder Glomerulus (beziehungsweise die von ihm versorgten Mitralzellen) nur auf einen einzigen Duftstoff reagiert? Kann man nur so viele Duftstoffe riechen, wie man unterschiedliche Duftstoffrezeptoren hat; also eine Maus etwa 1000, ein Mensch etwa 350 Duftstoffe? Moderne neurophysiologische Methoden haben diese Frage geklärt. Die Aktivität von Glomeruli und Mitralzellen wurde bei Tieren sichtbar gemacht, während man ihnen unterschiedliche Duftstoffe zu riechen gab. Man fand heraus, dass ein einzelner Duftstoff mehrere Glomeruli aktivieren kann, und dass jeder einzelne Glomerulus von verschiedenen Duftstoffen aktiviert werden kann (siehe Kasten auf dieser Seite). Der Grund dafür ist, dass Duftstoffrezeptoren relativ unspezifisch sind: Jeder Rezeptor kann verschiedene Duftstoffe binden und jeder Duftstoff kann an unterschiedliche Rezeptoren binden. Allerdings ist die Reaktion verschiedener Riechzellen auf denselben Duftstoff unterschiedlich stark – vermutlich, weil zwei unterschiedliche Rezeptoren sich immer in ihrer Bindungsaffinität für denselben Duftstoff unterscheiden.

Welche Information bekommt das Gehirn von dieser Ansammlung relativ ungenauer Sensoren? Ein heilloses Durcheinander? Ganz im Gegenteil! Durch die geringe Selektivität der Rezeptoren wird die Leistungsfähigkeit des Riechsystems enorm gesteigert. Jeder einzelne Duftstoff aktiviert mehrere Glomeruli, manche stärker, manche schwächer. Das Gehirn stützt seine Identifizierung dieses Duftstoffs daher nicht auf die Aktivität eines einzelnen Glomerulus. Vielmehr analysiert es das Aktivitätsmuster, das von vielen Glomeruli im Riechkolben erzeugt wird, wenn ein Duftstoff gerochen wird. Abbildung 6 zeigt am Beispiel des Riechkolbens der Maus zwei unterschiedliche Aktivitätsmuster, die von den Duftstoffen 2-Hexanon und Benzaldehyd ausgelöst werden. Das räumliche Aktivitäts-

DIE SELEKTIVITÄT DER DUFTSTOFFREZEPTOREN

	Duftstoff 1	Duftstoff 2	Duftstoff 3	Duftstoff 4	Duftstoff 5
Riechzelle 1					
Riechzelle 2					
Riechzelle 3					
Riechzelle 4					
Riechzelle 5					

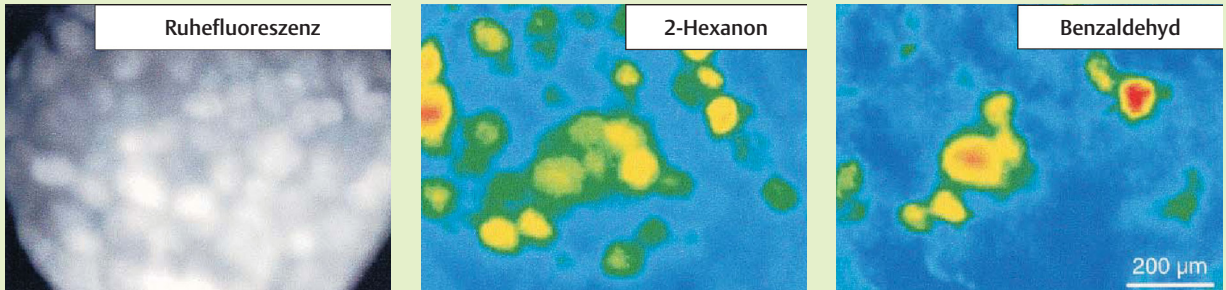
Jede Riechzelle exprimiert vermutlich nur eines der über tausend Duftstoffrezeptorgene. Das bedeutet aber nicht, dass sie nur auf einen einzigen Duftstoff reagieren kann. Hier ist schematisch dargestellt, was aus vielen Untersuchungen der Duftstoffselektivität von Riechzellen hervorgegangen ist. Die Aktionspotenziale symbolisieren dabei die Reaktionsstärke. Die Zelle mit Rezeptor 1 reagiert nur auf den Duftstoff 4, einer Substanz, die im Übrigen alle anderen Zellen unterschiedlich stark aktiviert. Die Zelle mit Rezeptor 2 reagiert dagegen auf vier von fünf Testsubstanzen und zeigt dabei die stärkste Reaktion mit Duftstoff 4. Dieses Schema soll verdeutlichen, dass das Gehirn aus der Aktivität einer einzelnen Riechzelle *keine* Information gewinnen kann. Die Analyse aller fünf Riechzellen ermöglicht dagegen eine eindeutige Identifizierung des Duftstoffs. Jede Spalte dieser Tabelle zeigt ein für einen bestimmten Duftstoff spezifisches Aktivitätsmuster. Die Auswertung von räumlichen und zeitlichen Aspekten solcher Aktivitätsmuster von Riechzellen unterschiedlicher Selektivität ist die Grundlage der vermutlich unbegrenzten Unterscheidungsfähigkeit des Riechsystems.

muster für einen bestimmten Duftstoff ändert sich mit der Konzentration des Duftstoffes, denn bei einer höheren Konzentration werden zusätzliche Glomeruli rekrutiert.

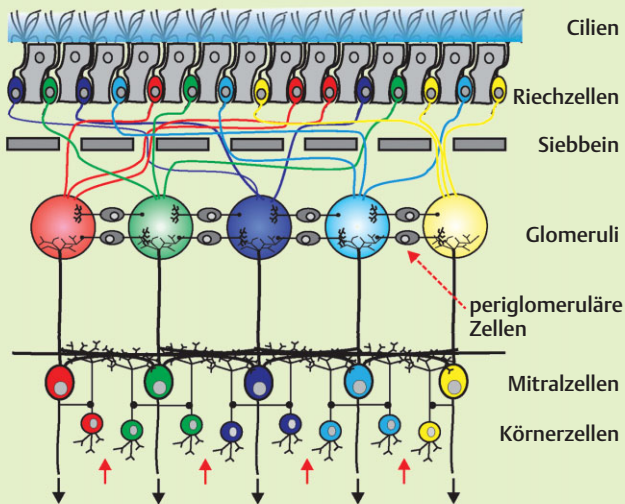
Auch der zeitliche Verlauf der Aktivität eines Glomerulus spielt bei der Duftstoffwahrnehmung eine Rolle. Die Aktivität eines jeden Glomerulus kann im Verlauf von nur einer Sekunde erheblich zu- oder abnehmen. Riechforscher am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg haben entdeckt, dass auch solche schnellen Aktivitätsänderungen für die Unterscheidung von Duftstoffen ausgewertet werden [3]. Die Identität eines Duftstoffs wird also in dem *räumlichen und zeitlichen Aktivitätsmuster* der Glomeruli im Riechkolben codiert. Das Riechsystem kann damit wesentlich mehr Duftstoffe unterscheiden als es Duftstoffrezeptoren hat. Denn die Anzahl unterschiedlicher Aktivitätsmuster ist praktisch unbegrenzt. Mit der Annahme, dass zehn Glomeruli ausreichen, um die Identität eines jeden Duftstoffs zu codieren, kann man abschätzen, dass das menschliche Riechsystem in der Lage sein sollte, etwa 10^{18} Duftstoffe auseinander zu halten!

ABB. 6 | AKTIVITÄTSMUSTER IM RIECHKOLBEN

Zur Darstellung der Aktivität einzelner Glomeruli im Riechkolben der Maus wurden Riechzellen mit einem Fluoreszenzfarbstoff beladen, der auf Änderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration reagiert. Dieser Farbstoff breitet sich in der gesamten Riechzelle aus, bis in deren präsynaptischen Endigungen in den Glomeruli. Mit dem Fluoreszenzmikroskop kann man deshalb die Glomeruli als kugelförmige Knäuel von Axonendigungen erkennen (links). Gibt man dem Tier den Duftstoff 2-Hexanon zu riechen, werden einige der Glomeruli aktiv (Mitte). Man erkennt das in einer Falschfarbendarstellung, bei der die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration farbcodiert ist: je höher die Ca^{2+} -Konzentration, desto wärmer der Farbton. Ca^{2+} steigt an, wenn die Riechzellen feuern und zur Signalübertragung auf die Mitralzellen Ca^{2+} in die präsynaptischen Endigungen aufnehmen. Bei Stimulation mit Benzaldehyd reagiert eine andere Gruppe von Glomeruli. Jeder Duftstoff erzeugt so ein Aktivitätsmuster im Riechkolben. Aus Wachowiak et al., 2004 [12].



NEURONALE VERSCHALTUNG IM RIECHKOLBEN



Die Axone der Riechzellen sind in etwa 4000 Glomeruli verschaltet – kugelförmigen Nervengeflechten in der äußersten Schicht der Riechkolben. Die Axone der Zellen mit gleichem Duftstoffrezeptor (der gleiche Duftstoffrezeptor wird hier durch die gleiche Farbe symbolisiert) konvergieren auf die gleichen Glomeruli. In den Glomeruli bilden die Axone Synapsen mit den Hauptdendriten von Mitralzellen. Da jede Mitralzelle nur mit einem Glomerulus verbunden ist, bewahrt sie dessen Duftstoffselektivität. Querverbindungen zwischen den Glomeruli werden durch periglomeruläre Zellen gebildet, die die Mitralzellen in benachbarten Glomeruli hemmen können. Neben ihren Hauptdendriten bilden die Mitralzellen auch Sekundärdendriten, an denen sie synaptische Kontakte mit inhibitorischen Interneuronen (Körnerzellen) empfangen. Die Körnerzellen werden selbst durch Abzweigungen der Mitralzellaxone aktiviert, verarbeiten aber auch Eingänge von anderen Bereichen des Gehirns (rote Pfeile). Die vielfältigen hemmenden Verbindungen dienen zur Vorverarbeitung des Riechsignals. Vermutlich lassen die inhibitorischen Interneurone durch die Hemmung von nur schwach aktiven Mitralzellen ein duftinduziertes Aktivitätsmuster deutlicher hervortreten (Kontrastverschärfung). Die aufgearbeitete Information wird in Form eines räumlichen und zeitlichen Aktivitätsmusters von den Mitralzellen an die primäre Riechrinde (*Area prepiriformis* und *Cortex periamygdaloideum*) weitergegeben.

Die Komplexität dieser Musteranalyse wird noch größer, wenn nicht nur ein einzelner Duftstoff, sondern ein realer Geruch wahrgenommen wird, der sich aus mehreren hundert Duftstoffen zusammensetzen kann. Der Riechkolben verfügt über ein neuronales Netzwerk, das bei der Auswertung dieser Informationsfülle hilft (siehe Kasten auf dieser Seite). Die von diesem Netzwerk vorbearbeitete Geruchsinformation wird durch den *Tractus olfactorius* über die primäre Riechrinde zum olfaktorischen Cortex geleitet.

Neueste Erkenntnisse haben ergeben, dass große Teile der Riechbahn am Thalamus vorbei zum Cortex verlaufen, eine höchst merkwürdige Entdeckung [7]. Gilt doch der Thalamus als Schaltstelle, die alle Sinnesindrücke dem Bewusstsein zuführt. Offensichtlich kann aber Geruchsinformation ohne Verarbeitung im Thalamus wahrgenommen werden – eine neue und noch unverstandene Seite des Riechsystems. Neben den Wegen zur bewussten Geruchswahrnehmung führen mehrere Riechbahnen in das limbische System. Durch den Hypothalamus wirken Geruchssignale direkt auf das endokrine System, denn der Hypothalamus kontrolliert die Hypophyse und damit die Produktion vieler Hormone. Verschaltungen mit der Amygdala und dem Hippocampus sorgen für die Verknüpfung von Riechinformation mit emotionalen Inhalten, Erinnerungen, Assoziationen und Motivationen. Wenn auch die Details dieser zentralen Verarbeitung weit weniger gut verstanden sind als die Funktion von Riechzellen, so ist doch deutlich, dass das Riechsystem nicht in erster Linie zur bewussten Analyse der Atemluft dient. Die vielfältigen Verbindungen mit dem limbischen System zeugen von der Bedeutung einer direkten, bewusstseinsunabhängigen Wirkung der Geruchsinformation auf das Verhalten. Es ist eben weniger interessant, den Geruch eines nahenden Wolfsrudels auf seine chemischen Bestandteile hin zu analysieren, als die Geruchsquelle zu identifizieren, in Panik zu verfallen und so schnell wie möglich auf den nächsten Baum zu kommen.

GLOSSAR

Adaptation: In der Sinnesphysiologie bezeichnet man mit Adaptation die Fähigkeit von Sinneszellen, ihre Empfindlichkeit an die Reizintensität anzupassen. Bei gleichbleibender Reizintensität kann Adaptation dazu führen, dass die Sinneszellen nur kurz (phasisch) erregt werden. Wenn die Reaktion auf einen Reiz zunächst stark, dann aber infolge adaptiver Prozesse anhaltend schwächer ist, spricht man von einer phasisch-tonischen Reaktion. Riechzellen reagieren meist phasisch.

Aktionspotenzial: Ein stereotyper Nervenimpuls (Amplitude: ca. 100 mV; Dauer: ca. 2 ms), der zur Erregungsweiterleitung im Nervensystem dient. Die Information wird in der Frequenz von Aktionspotenzialen codiert.

Cilien: sind dünne Plasmafortsätze (Durchmesser ca. 0,2 µm), die durch axial verlaufende Mikrotubuli stabilisiert werden. Dabei verlaufen zwei Tubuli entlang des Zentrums der Cilie, und ein Kranz aus neun Tubulidupletts ist entlang der Plasmamembran angeordnet. Während bei Einzellern Cilien meist zur Bewegung dienen, sind die Cilien der Riechzellen und Photorezeptoren von Säugetieren unbeweglich und auf die sensorische Signaltransduktion spezialisiert. Sie enthalten alle Proteine, die von der Detektion des Reizes bis zur Erzeugung des Rezeptorpotenzials gebraucht werden.

Epithel: Grenzgewebe, Schleimhaut. Epithelien bilden die oberste Schicht lebenden Gewebes an der Körperoberfläche und kleiden die Lunge, das Gastrointestinalsystem und andere Hohlräume aus. Das Riechepithel ist ein Neuroepithel, denn es besteht vorwiegend aus Neuronen. Es ist die einzige Stelle des Körpers, an der Neurone in direkten Kontakt mit der Außenwelt treten. Es ist vermutlich auch das einzige Nervengewebe, in dem kurzlebige Neuronen kontinuierlich nachgebildet werden.

Ionenkanäle: Die Plasmamembran der Zellen ist für Ionen weitgehend undurchlässig. Die Passage von Ionen zwischen Cytoplasma und Außenmedium

wird durch Transportproteine ermöglicht, die in die Membran eingelassen sind. Die höchste Transportrate leisten Ionenkanäle, Membranproteine, die eine Pore öffnen und damit einen Ionenfluss von 1 – 10 Millionen Ionen pro Sekunde leiten können. Der durch diese Ionenflüsse erzeugte Strom ist die Basis aller bioelektrischen Phänomene. Transduktionskanäle sind Ionenkanäle in Sinneszellen, die durch den Sinnesreiz gesteuert werden und den Rezeptorstrom generieren.

monoallelische Expression: Die Gene der Autosomen liegen in zwei Allelen vor. Im Allgemeinen werden beide Allele abgelesen und die von ihnen codierten Proteine werden exprimiert (biallelische Expression). Zu den wenigen autosomalen Genen, bei denen nur ein Allel abgelesen wird (monoallelische Expression), gehören einige Gene des Immunsystems, die Duftstoffrezeptoren sowie Gene, die genomischer Prägung unterliegen.

Rezeptorstrom/-potenzial: Bei Detektion eines Reizes kommt es zur Öffnung von Transduktionskanälen in der Plasmamembran einer Sinneszelle (beispielsweise in der Cilienmembran einer Riechzelle). Durch die Transduktionskanäle fließt Strom in die Zelle (Rezeptorstrom) und erzeugt eine Veränderung des Membranpotenzials (Rezeptorpotenzial). Bei ausreichend großem Rezeptorpotenzial kann die Sinneszelle ein Signal erzeugen, dass dem Gehirn eine Sinneswahrnehmung ermöglicht.

Signaltransduktion: Zellen reagieren auf äußere Einflüsse mit intrazellulären Prozessen. Um eine sinnvolle Reaktion auszulösen, müssen die Zellen externe Stimuli detektieren, die Information auf die Zellinnenseite weiterleiten und dort angemessene physiologische Prozesse in Gang setzen. Dieser gesamte Prozess wird als Signaltransduktion bezeichnet. Bei Sinneszellen steht dabei die Transduktion des externen Reizes (Duft bei Riechzellen, Licht bei Photorezeptoren) in ein für das Gehirn verwertbares sensorisches Signal im Vordergrund.

Zusammenfassung

Das Riechsystem der Säugetiere ist in der Lage, eine nahezu unbegrenzte Vielzahl von Duftstoffen zu detektieren und zu unterscheiden. Es kann Duftstoffquellen identifizieren und vorteilhafte Verhaltensmuster auslösen. Neurophysiologische Forschungen am Riechsystem von Nagetieren geben Einblicke in die Arbeitsweise dieser Sinnesmodalität, die im Leben vieler Säugetiere eine lebenswichtige Rolle spielt. Die vermutlich größte Genfamilie, die Duftstoffrezeptorgene, stattet das Riechsystem mit mehr als 1000 unterschiedlichen Rezeptorproteinen aus, die auf zehn bis 50 Millionen Riechzellen verteilt sind. Jede Riechzelle exprimiert vermutlich nur eines dieser Gene und erhält dadurch seine Duftstoffselektivität. Da die Axone aller Riechzellen gleicher Selektivität auf gemeinsame Schaltstellen im Riechkolben des Gehirns konvergieren, entsteht eine räumliche und zeitliche Riechinformation, die vom Gehirn sowohl zur kognitiven Auswertung als auch zur Steuerung vegetativer Funktionen genutzt wird.

Literatur

- [1] R.R.H. Anholt, Primary events in olfactory reception, Trends in Biochemical Sciences 1987, 12, 58-62.
- [2] L. Buck, R. Axel, A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition, Cell 1991, 65, 175-187.
- [3] R.W. Friedrich, Real time odor representation, Trends in Neurosciences 2002, 25, 487-489.
- [4] S. Frings, Chemolectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates, Cellular and Molecular Life Sciences 2001, 58, 510-519.
- [5] S.J. Kleene, R.C. Gesteland, Dissociation of frog olfactory epithelium with N-ethylmaleimide, Brain Research 1981, 229, 536-540.
- [6] P. Mombaerts, Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited, Current Opinion in Neurobiology 2004, 14, 31-36.
- [7] M. Murakami, H. Kashiwadani, Y. Kirino, K. Mori, State-dependent sensory gating in olfactory cortex, Neuron, 2005, 46, 285-296.
- [8] T. Olender, E. Feldmesser, T. Atarot, M. Eisenstein, D. Lancet, The olfactory receptor universe – from whole genome analysis to structure and evolution, Genetics and Molecular Research 2004, 3, 545-553.
- [9] J. Reiser, H.R. Matthews, Response to prolonged odour stimulation in frog olfactory receptor cells, Journal of Physiology 2001, 534, 179-191.
- [10] M. Spehr, G. Gisselmann, A. Poplawski, J.A. Riffell, C.H. Wetzel, R.K. Zimmer, H. Hatt, Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis, Science 2003, 299, 2054-2058.
- [11] J. Strotmann, Targeting of olfactory neurons, Cellular and Molecular Life Sciences 2001, 58, 531-537.
- [12] M. Wachowiak, W. Denk, R.W. Friedrich, Functional organization of sensory input to the olfactory bulb glomerulus analyzed by two-photon calcium imaging, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2004, 101, 9097-9102.

Mehr zum Thema finden Sie auch in dem von Stephan Frings und Jonathan Bradley herausgegebenen Buch „Transduction Channels in Sensory Cells“, Wiley-VCH, Weinheim 2004. 304 S., € 139,-. ISBN 3-527-30836-9.

Die Autoren



Clemens Prinz zu Waldeck, geboren 1975 in Frankfurt/Main. Von 1995-2003 Studium der Biologie an der Universität zu Köln. Für seine Diplomarbeit untersuchte er am Institut für Biologische Informationsverarbeitung, Forschungszentrum Jülich, mutierte Ionenkanäle aus Photorezeptoren. Im Rahmen seiner Doktorarbeit an der Universität Heidelberg gilt sein Forschungsinteresse den Adaptationsprozessen in Riechzellen.



Stephan Frings, geboren 1956 in Bonn. Von 1980-1985 Studium der Biologie in Konstanz. 1989 Promotion in Tierphysiologie an der University of Otago, Dunedin, Neuseeland. Danach elektrophysiologische Arbeiten an Riechzellen an der Universität des Saarlandes und im Forschungszentrum Jülich. Seit 2002 Professor für Molekulare Physiologie am Institut für Zoologie der Universität Heidelberg. Sein Forschungsgebiet ist die chemoelektrische Transduktion in Riechzellen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Stephan Frings
Abteilung für Molekulare Physiologie
Heidelberger Institut für Zoologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 230
D-69120 Heidelberg
Email: s.frings@zoo.uni-heidelberg.de