

# Die Entschlüsselung des Riechens

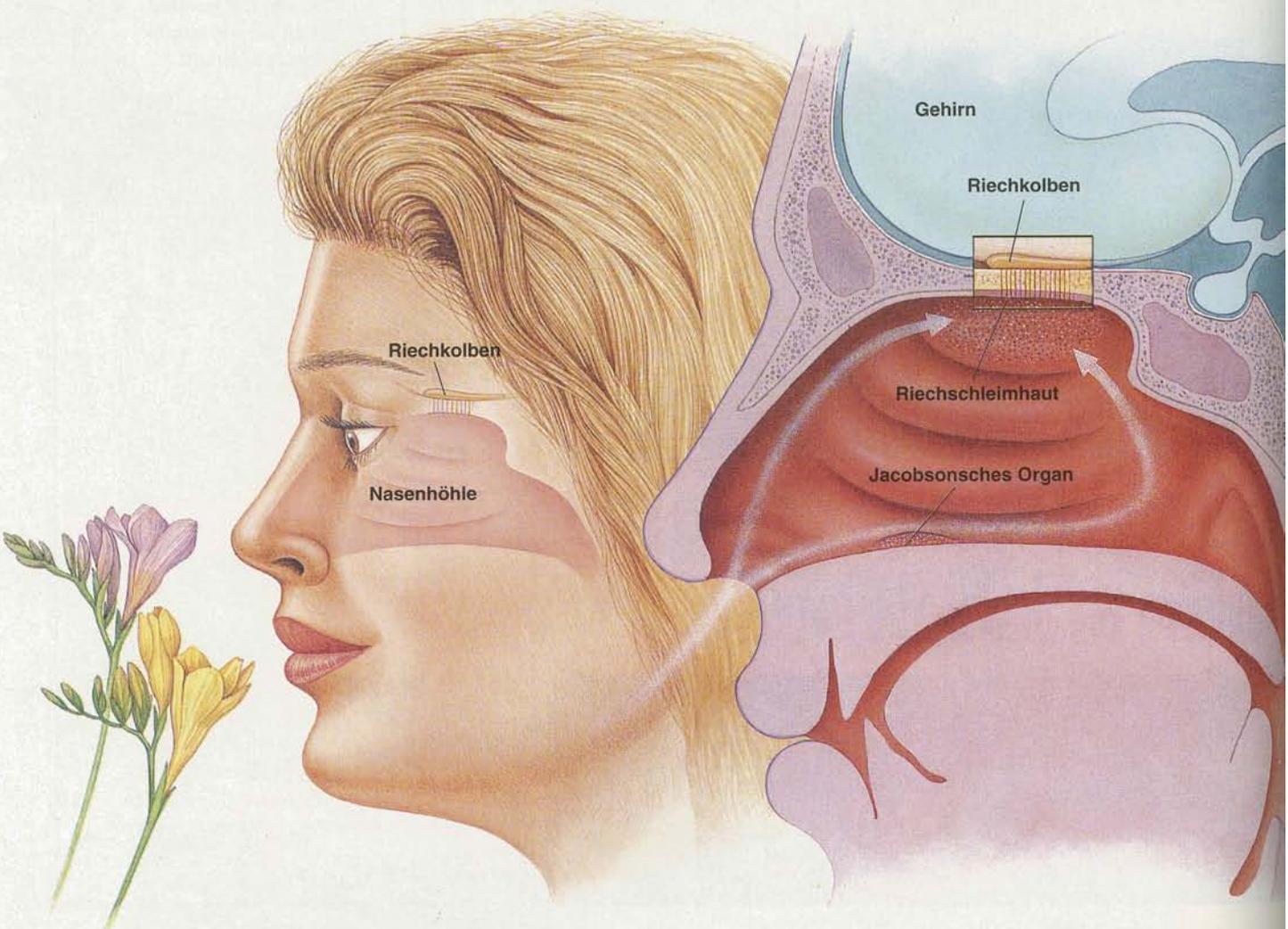
Erst jetzt beginnt man zu erkennen, wie der wichtigste Sinn vieler Säugetiere im einzelnen auf neuronaler Ebene angelegt ist: Nicht weniger als ein Prozent der gesamten Gene ist wahrscheinlich für die Produktion von Rezeptoren reserviert, die Duftstoffe binden.

Von Richard Axel

**G**erüche scheinen uns unmittelbarer und tiefer anzusprechen als andere Sinneseindrücke. Dies wollte etwa der französische Schriftsteller Marcel Proust (1871 bis 1922) in sei-

nem epochalen halbautobiographischen Roman „Auf der Suche nach der verlorenen Zeit“ fassen, als er die Schlüsselszene reflektierte, die ihm „die Wahrheit, die ich suche“, erschloß: als er „einen

Löffel Tee mit dem aufgeweichten kleinen Stück Madeleine darin“ – dem Bissen eines muschelförmigen Sandtörtchens – an die Lippen führte und sich urplötzlich Erinnerungen an die Kindheit



wieder einstellen. Geschmack und Geruch, fuhr er fort, seien die Sinne, die „allein, zerbrechlicher, aber lebendiger, immateriell und doch haltbar, beständig und treu ... in einem beinahe unwirklich winzigen Tröpfchen das unermessliche Gebäude der Erinnerung unfehlbar in sich tragen“.

Menschen der deodorierten zivilisierten Welt beurteilen Gerüche heute sehr häufig eher emotional. Abgesehen von einer ästhetischen Bewertung – von angenehm bis widerlich – messen sie ihnen oft wenig Bedeutung bei. Für einen Großteil der Säugetiere, von denen viele sehr viel besser riechen können als Primaten, ist der olfaktorische Sinn hingegen in vielen Lebensbereichen der primäre – und der mit Abstand wichtigste in der sozialen Kommunikation: Sie identifizieren oft damit erst Freßbares sicher, verlassen sich darauf beim Erkennen von Feinden und benötigen ihn, um Paarungspartner zu finden. Mit eigenen Duftmarken, Ausscheidungen und Ausdünstungen machen sie auf ihre Präsenz und ihr Befinden aufmerksam. Fast ihr gesamtes Verhalten ist oft vorrangig von

Geruchswahrnehmungen und eigenen Geruchssignalen geleitet. Wahrscheinlich sind viele dieser Reaktionen lebenswichtige instinktive Anpassungen.

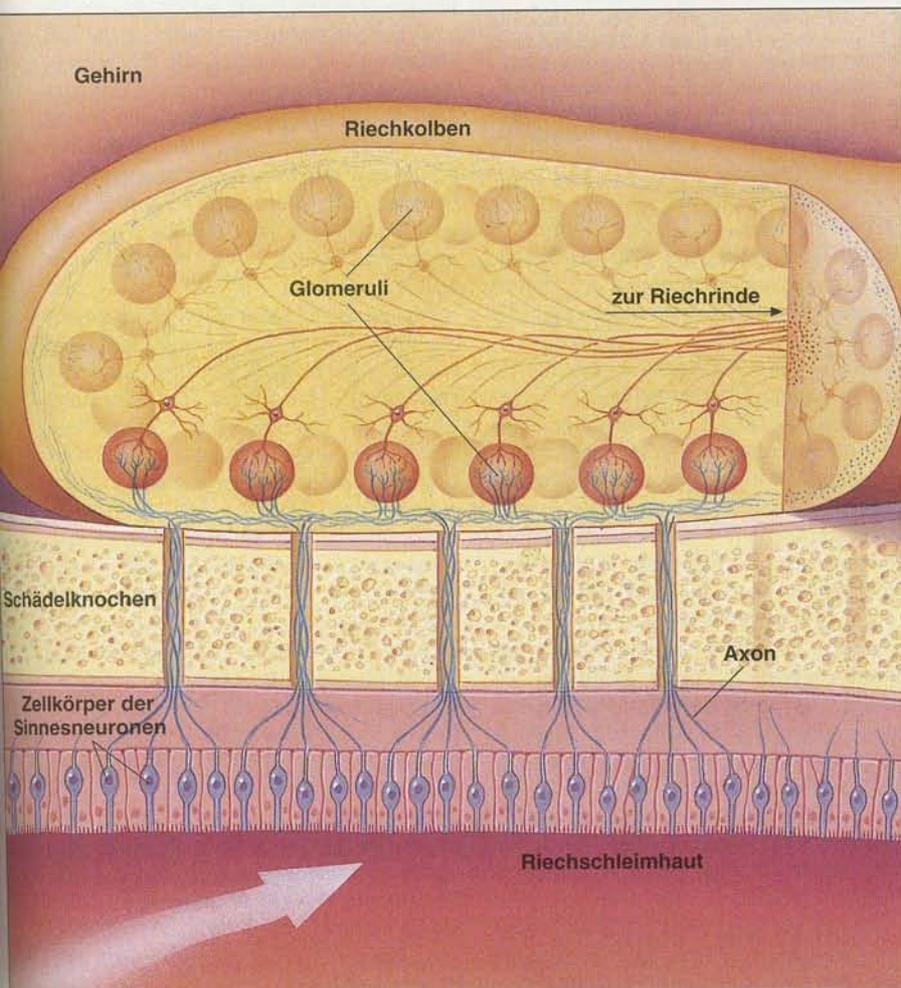
Jedes Säugetier (auch jeder Mensch), mit Ausnahme eineiiger Zwillinge, hat einen genetisch determinierten Eigengeruch – wie zugleich die Fähigkeit, eine Vielfalt von Gerüchen unterscheiden zu können. Im Falle des Menschen sind es schätzungsweise 10 000 Valeurs von zartem Blumenduft bis zu pestilenzialischem Verwesungsgestank. (Daß viele Tiere besser riechen können bedeutet nicht unbedingt, daß sie mehr Geruchsqualitäten zu unterscheiden vermöchten; sicher ist aber, daß sie Duftstoffe in wesentlich geringerer Konzentration wahrnehmen, wie Spür- und Fährtenhunde beweisen.)

Mehr als unsere anderen Sinne stimuliert der olfaktorische Emotionen – die Geschichte des Parfums ist nur ein Beispiel. Sehr viele Gerüche registrieren wir auch bewußt; doch ist zu fragen, ob und inwieweit manche auf uns wirken, ohne daß wir es merken, und wie bestimmte Duftaromen Gedanken anregen, Erinne-

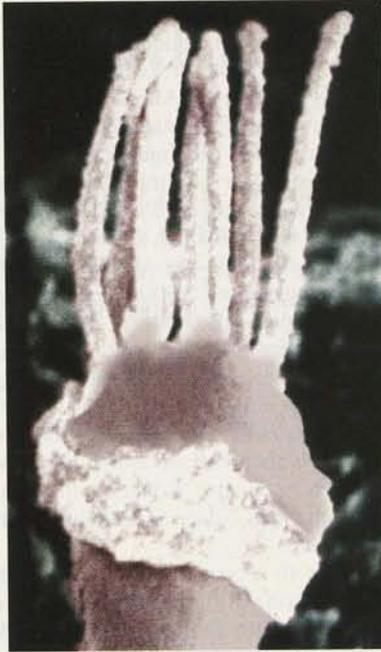
rungen hervorrufen oder Handlungen auslösen. Diese essentiellen und subtilen Fähigkeiten der Organismen beruhen auf der Evolution des chemischen Sinnes: auf dem in unterschiedlichster Weise realisierten Prinzip, daß ein besonderes Organ flüchtige Verbindungen auffängt, erkennt und diese Information an das Gehirn weiterleitet, das sie entschlüsselt als inneres Abbild der Außenwelt.

Meine Kollegen und ich erforschen als Molekularbiologen, die sich mit Wahrnehmung befassen, lediglich die beteiligten Gene und Proteine. Wir verwenden die Erb moleküle und ihre Produkte, um herauszufinden, wie Tiere (an denen wir dies studieren) ein derartig breites Spektrum von Gerüchen überhaupt erfassen, und des weiteren, wie die Erregungsmuster der Sinneszellen im Gehirn analysiert werden, welcherart also die Repräsentation der Sinnesqualitäten auf den einzelnen Ebenen der Verarbeitung von Geruchsinformationen ist.

Was beim Riechen im Detail vor sich geht, beginnt man erst seit wenigen Jahren zu verstehen, obwohl die Anatomie des olfaktorischen Systems schon lange



**Bild 1:** Wie ruft der Duft von Blumen ein Lächeln hervor? Die ersten beiden Instanzen bei der olfaktorischen Wahrnehmung sind die Riechschleimhaut, ein beim Menschen fünf Quadratmeter großes Feld am Dach der Nasenhöhle, und der Riechkolben (*Bulbus olfactorius*). Von dort gelangt die Information unter anderem zum olfaktorischen Cortex, der den Geruchseindruck interpretiert. Flüchtige Moleküle binden sich in der Riechschleimhaut an molekulare Rezeptoren: Proteine auf haarartigen Cilienbüscheln an der Spitze der Sinneszellen. Dadurch entsteht in den Zellen letztlich ein Signal, das sie über ihr Axon durch das Siebbein zum Riechkolben senden. Sie enden dort in den Glomeruli, in denen die Information an weiterleitende Neuronen übertragen wird. Als ein weiteres Riechorgan kennt man das Jacobsonsche oder Vomeronasal-Organ. Bei manchen Säugetieren ist es stark ausgebildet und besonders für sexuelles Verhalten maßgeblich. Seine Existenz und Funktion beim Menschen sind jedoch noch strittig.



**Bild 2:** Ein geruchsempfindliches Neuron der menschlichen Nasenschleimhaut (links; bräunlich koloriert) inmitten von Stützzellen. Das Cilienbüschel an seinem Sinnesausläufer enthält die Rezeptorproteine, die mit Geruchsstoffen reagieren. Die Aufnahme oben zeigt ein solches Ausläuferende in 17 500facher Vergrößerung. Die Bilder stammen von R. M. Costanzo und E. E. Morrison von der Commonwealth-Universität von Virginia in Richmond.

im wesentlichen bekannt ist. Bei Säugtieren liegt die Kontaktstelle für Duftstoffe – die Riechschleimhaut – tief in der Nase (Bild 1 links). Dieses hochdifferenzierte Epithel ist beim Menschen ein ziemlich kleines Feld, das sich gelblich von der gut durchbluteten Umgebung abhebt (der größte Teil der Nasenschleimhaut dient dem Befeuchten und Erwärmen der Atemluft). Wie das Rasterelektronenmikroskop enthüllt, befinden sich im Riechepithel Millionen von Sinneszellen, die in langgestreckte Stützzellen eingebettet sind (Bild 1 rechts und Bild 2 links).

Die Sinnesnervenzellen (so genannt, weil sie sowohl auf den Reiz ansprechen als auch die Erregung weiterleiten) sind direkte Bindeglieder zwischen Außenwelt und Gehirn. Jeweils ein Büschel feiner Cilien an ihrer äußeren Spitze (Bild 2 rechts) ragt in die Nasenhöhlen. Es liegt dort in einer schleimigen Schicht, in der die Geruchsstoffmoleküle aus der Luft sich lösen. Durch die Poren des Siebbeins ziehen Zellausläufer – die Axone – gebündelt in den Riechkolben, eine Ausstülpung des Gehirns, bis zu den

Glomeruli, knäuelartigen Strukturen, in denen die Impulse, die über die Riechbahn laufen und schließlich im Gehirn verarbeitet werden, erstmals umgeschaltet werden.

Die Riechzellen werden lebenslang aus neuronalen Stammzellen, den sogenannten Basalzellen, neu gebildet. Dies ist eine Besonderheit, denn die meisten Nervenzellen eines Organismus, die absterben, werden nicht ersetzt.

Die molekularen Mechanismen konnte man bislang weniger gut. Stimulierende Moleküle aus der Luft werden zunächst von besonderen Rezeptoren, spezifischen Proteinen auf den Cilien der olfaktorischen Neuronen, gebunden. Ist der Reiz stark genug, entsteht schließlich am Gegenpol des Zellkörpers ein elektrisches Signal, das über das Axon zum Riechkolben wandert. Diese paarige, kolbenförmige Struktur liegt bei Säugtieren direkt hinter (beim Menschen über) dem Nasenraum. Sie ist die erste zentrale Schaltstelle für Geruchsinformationen auf dem Weg zur Riechrinde des Großhirns (und zu anderen Stellen) und von dort weiter zu übergeordneten

sensorischen Zentren, die ebenfalls in der Großhirnrinde liegen und letztlich auch die Gedanken und Handlungen beeinflussen.

### Die Rezeptorfamilie

Irgendwo in diesem vielschichtigen System muß das Prinzip stecken, nach dem Gerüche zugeordnet – also identifiziert und unterschieden – werden und nach dem sie schließlich Gemüts-, Körper- und Verhaltensreaktionen hervorrufen. Um die Zusammenhänge und die Funktion der einzelnen Stationen herauszufinden, begannen wir unsere Studien bei der ersten Instanz: den Rezeptorproteinen im Riechepithel.

Wir – meine damalige Mitarbeiterin Linda Buck, die nun eine Professur an der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts) hat, und ich – arbeiteten dazu allerdings nicht mit diesen Molekülen selbst, sondern suchten statt dessen nach ihren Genen, also den Stücken Erbsubstanz, die gewissermaßen die Blaupausen für die Proteine liefern. Hat man nämlich erst ein bestimmtes Gen isoliert, läßt sich mit ihm Struktur und Funktion des zugehörigen Proteins bestimmen.

Diese Methode ist vor allem auch viel einfacher und schneller, als die Rezeptoren direkt untersuchen zu wollen. Indem man beispielsweise die Gene gezielt manipuliert, greift man in Bau und Funktionsweise der von ihnen ausgeprägten Proteine ein und kann so mit relativ wenig Aufwand Rückschlüsse auf die normalen molekularen Mechanismen ziehen.

Mittels genetischer Klonierung (einer bewährten Technik, bei der man Abschnitte des Erbguts vermehrt und mit geeigneten Gensonden durchmustert) gelang es, die gewünschten Gene zu isolieren. Die umfangreiche Familie wies sich durch mehrere Eigenschaften als die gesuchte aus.

So ähnelte sie anderen Rezeptoren, deren Aminosäurekette räumlich so gefaltet ist, daß sie die Zellmembran siebenmal durchquert. Solche Membranproteine stehen – dies ist entscheidend – an der Innenseite der Membran mit sogenannten G-Proteinen in Verbindung, die ein wichtiges Glied in der Signalübertragung darstellen (man spricht geradezu von G-Protein-gekoppelten Zelloberflächenrezeptoren). Diese G-Proteine setzen in der Zelle eine Kaskade molekularer Reaktionen in Gang, die bei Sehzellen beispielsweise in ein elektrisches Signal mündet. Dank früherer Arbeiten von Doron Lancet vom Weizmann-Forschungsinstitut in Rehovot (Israel)

und Randall R. Reed von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore (Maryland) wußten wir bereits, daß auch beim Geruchssinn G-Proteine eingeschaltet sind.

Des weiteren waren die identifizierten Gene für die Geruchsrezeptoren im Körper nur in den olfaktorischen Neuronen aktiv, wurden also nur dort exprimiert. (An sich trägt jede Körperzelle sämtliche Gene, doch abgelesen werden die einzelnen jeweils nur in bestimmten Zellen und Geweben, wo die zugehörigen Proteine eine Funktion haben.)

Schließlich ist auch der Umfang der Genfamilie aufschlußreich. Offenbar ist er der bemerkenswerten Vielfalt an wahrnehmbaren Gerüchen analog, wenn auch keineswegs im Verhältnis eins zu eins. Die Zahl dieser Gene haben wir mit der molekularen Hybridisierung ermittelt, einem Verfahren, bei dem man nutzt, daß die Erbsubstanz DNA aus zwei Strängen besteht, die sich zu einem gewundenen Doppelstrang – einer Doppelhelix – zusammenlagern. Auch im Experiment findet ein kurzes Strangstück passende, also komplementäre Gegenstücke. So kann man mit markierten Sondenmolekülen an Chromosomen Gene und Genfamilien aufspüren und nicht nur deren Position,

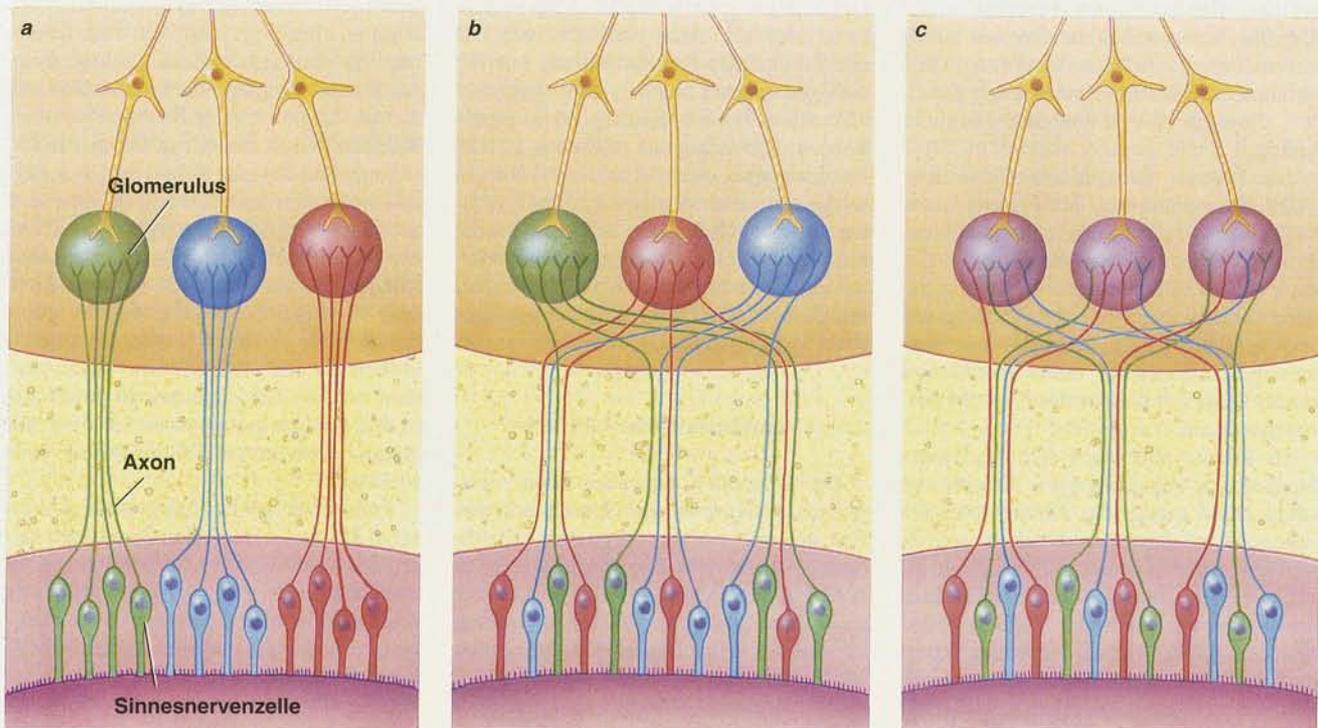
sondern auch deren Zahl und Variabilität feststellen.

Bei unseren Analysen an Säugetieren einschließlich des Menschen fanden wir etwa 1000 Gene, die für ebenso viele verschiedene Geruchsrezeptoren codieren (von denen jeder in Tausenden der Millionen von Sinneszellen vorkommt). Wenn ein Säugetier grob geschätzt 100 000 Gene hat, wären demnach nicht weniger als 1 Prozent davon allein für Proteine vorgesehen, die Duftstoffe binden. Das ist die bisher größte Genfamilie, die man in dieser Tiergruppe kennt. Schon dieser hohe genetische Aufwand mag anzeigen, welche Bedeutung der Geruchssinn bei den meisten Säugern für das Überleben und die Fortpflanzung wahrscheinlich hat.

In krassm Gegensatz dazu steht die geringe Zahl von Rezeptorpigmenten im Auge. Beispielsweise genügen beim Menschen drei Typen, um Hunderte, wenn nicht Tausende von Farbnuancen zu unterscheiden (Spektrum der Wissenschaft, April 1989, Seite 68). Allerdings ist das Erkennungsprinzip auch ein anderes: Alle drei Typen sprechen in einem breiten, teils überlappenden Lichtwellenlängenbereich an, haben ihre Hauptempfindlichkeit aber jeweils an anderen Stel-

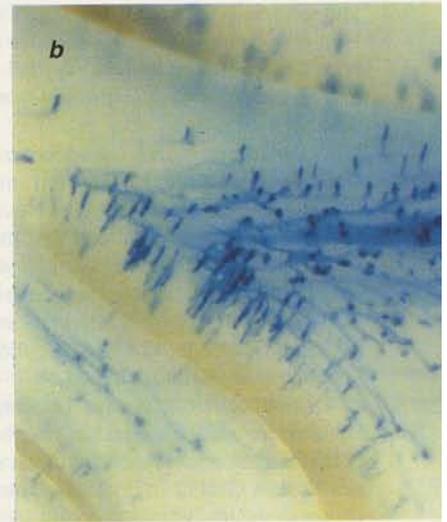
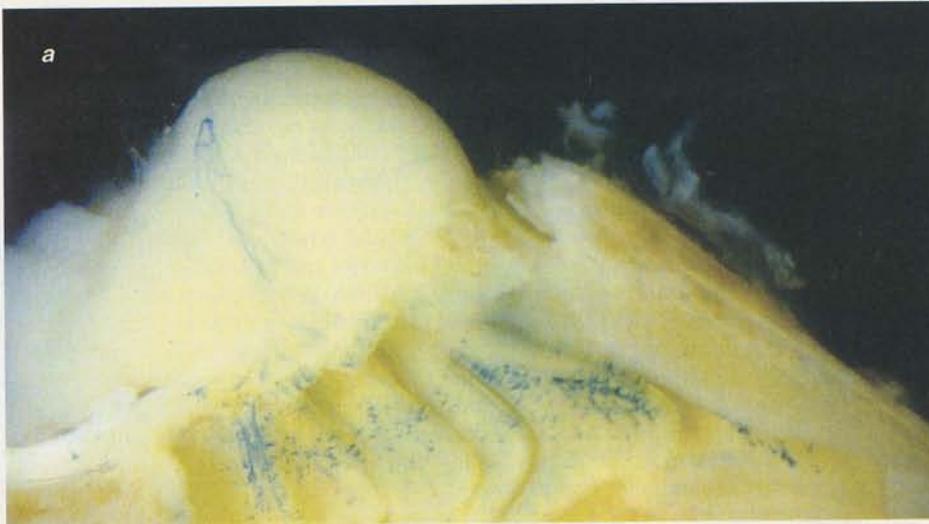
len des Spektrums, und die Erregungen werden im Gehirn kombiniert und verglichen. Wir vermuten, daß ein ähnlicher Mechanismus sich für olfaktorische Signale nicht eignen würde, weil qualitativ sehr unterschiedliche chemische Komponenten verglichen werden müssen, und davon eine große Zahl.

Nun erfaßt die Säugetiernase noch sehr viel mehr Gerüche, als die Riechschleimhaut Rezeptoren hat. Es mögen – wie erwähnt – 10 000 sein, nach anderen Schätzungen sogar ein Vielfaches davon. Die einzelnen der vielleicht 1000 verschiedenen Rezeptortypen, so wird vermutet, müßten demnach auf mehrere chemische Verbindungen ansprechen, wie umgekehrt eine Verbindung sich an mehrere Typen anlagern sollte. So würde trotzdem ein einmaliges Signalmuster zustande kommen. Dies beides könnte, wie man vermutet, dadurch möglich sein, daß zwar der einzelne Rezeptor nur auf eine bestimmte chemische Struktur reagiert, aber ein Duftstoff sozusagen viele Seiten hat – jede seiner chemischen Gruppen würde dann einen spezifischen Rezeptor aktivieren. Daraus ergäbe sich bei jedem Geruch ein charakteristisches Muster: Die Düfte von Jasmin und frischem Brot beispielsweise sind che-



**Bild 3:** Denkbar wären verschiedene Möglichkeiten, wie die einzelnen Sinneszelltypen in der Riechschleimhaut (unten im Bild) angeordnet sind und wie ihre Axone im Riechkolben in den Glomeruli zusammentreffen. Wären die Neuronen gleichen Rezeptortyps in der Schleimhaut räumlich zusammengefaßt und zögen die Axone eines Typs zum selben Glomerulus (a), könnte bereits der Ort des Sinnesempfangs dem Gehirn Aufschluß über die Reizqua-

lität geben. Mischen sich die Zelltypen im Riechepithel, könnten die Axone für gleiche Signale gebündelt sein (b) oder zu jedem Glomerulus verschiedenartige Axone ziehen (c). In der Konfiguration b verschöbe sich die Reizinterpretation mindestens um eine Stufe. Bei c wiederum wären die vom Riechkolben weitergegebenen Signale nur auf komplizierte Weise zu entschlüsseln. Nach Befunden des Autors und seiner Mitarbeiter trifft das Modell b zu.



**Bild 4:** An den blau gefärbten Neuronen ist der Weg ihrer Axone zum Riechkolben zu verfolgen. Im Bild (a) erkennt man oben den Riechkolben, im unteren Bereich die Riechschleimhaut. Sinnesnervenzellen mit einem bestimmten Rezeptortyp wurden bei Mäu-

misch sicherlich recht verschiedenartig; wenn jeder von einer einmaligen Kombination von Rezeptoren erkannt wird, kann das Gehirn sie unzweifelhaft identifizieren.

### Eine Sinneszelle – ein Rezeptortyp

Wie macht es das? Wie erkennt es, welche Rezeptortypen beteiligt sind? Um dies zu verstehen, mußten wir zuerst herausfinden, wie diese empfänglichen Proteine sich auf die Sinneszellen verteilen. Denkbar waren mehrere Möglichkeiten.

So könnte jedes Neuron sämtliche 1000 Rezeptortypen aufweisen; dann würde die einzelne Sinnesnervenzelle im Prinzip bei jedem wahrgenommenen Geruch feuern. Dann müßten aber alle ansprechenden Rezeptoren irgendeine unterscheidbare Komponente zu dem Nervensignal beisteuern, damit das Gehirn durch Vergleich die Art des Geruchs ausmachen kann.

Es könnte aber auch sein, daß jedes Neuron nur einen einzigen Rezeptortyp trägt. Dann müßte das Gehirn lediglich erkennen, welche Sinneszellen jeweils aktiviert worden sind.

Die alternativen Annahmen prüften wir, indem wir wiederum die Genexpression der olfaktorischen Neuronen untersuchten. An den Studien beteiligt waren Andrew Chess, John Ngai und Robert Vassar, die damals wie ich an der Columbia-Universität in New York arbeiteten. Mittels molekularer Hybridisierung fanden wir heraus, daß bei Säugetieren mit ihren 1000 Rezeptortypen der einzelne in etwa 0,1 Prozent der Neuronen vorkommt, mithin in jeweils einem von

1000. Bei Fischen, die nur rund 100 Rezeptortypen haben, wird hingegen der einzelne in 1 Prozent der Sinneszellen exprimiert – in jeweils einer von 100. Diesen Befund konnte man so deuten, daß jede Zelle nur einen Typ trägt.

Kürzlich vermochten wir diese Vermutung durch ein andersartiges Experiment zu erhärten. Meine Universitätskollegin Catherine Dulac und ich haben die Gene für die jeweils exprimierten Rezeptoren kloniert; dazu bedienten wir uns der Polymerase-Kettenreaktion, mit der sich gewünschte Nucleinsäure-Fragmente rasch praktisch beliebig oft kopieren lassen). Die solcherart isolierten aktiven Rezeptorgene eines einzelnen Neurons schienen immer identisch zu sein. Machten wir das gleiche aber mit einer größeren Anzahl Zellen, erhielten wir Hunderte verschiedener Gene. Offenbar hat tatsächlich jedes olfaktorische Neuron eine spezifische Aufgabe.

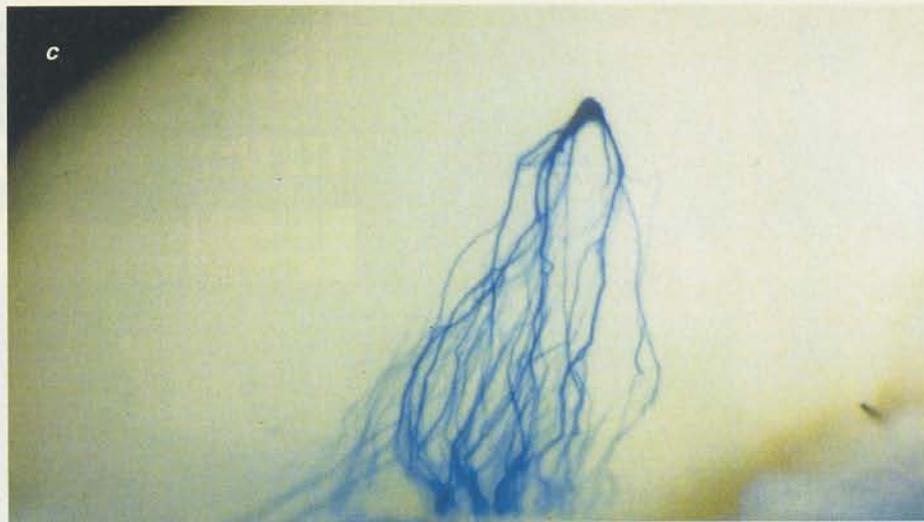
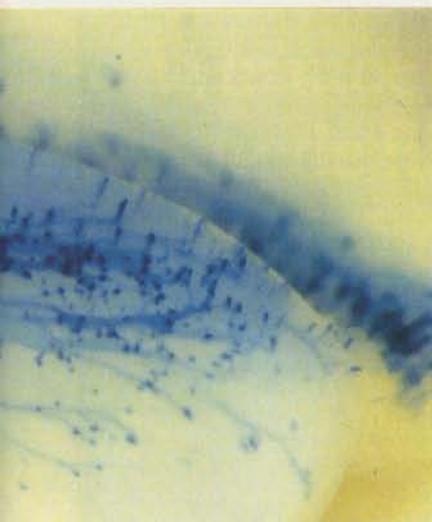
### Verarbeitung der Gerüche

Damit wußten wir aber noch nicht, wie das Gehirn einen Geruch erkennt, wie und wo der im Vergleich zu dem Geschehen an den Sinneszellen wesentlich komplexere Prozeß abläuft, das Signal zu identifizieren. Wie stellt es zum Beispiel zunächst fest, welche Sinneszellen feuern?

Alle anderen Sinnessysteme sind so organisiert, daß die räumliche Anordnung der Zellen im Sinnesorgan einer ebenfalls räumlichen Untergliederung im Gehirn entspricht, daß also bestimmte Orte jeweils miteinander kommunizieren. Die Frage war, ob das Geruchssystem ähnlich aufgebaut ist.

Wie in Bild 3 skizziert, sind verschiedene Arten der Projektion denkbar. Im linken Beispiel wären Sinneszellen mit identischem Rezeptortyp im Riechepithel räumlich geordnet. An der ersten Schaltstelle in der Riechbahn, in den Glomeruli, treffen jeweils Axone gleichartiger Sinneszellen zusammen. In diesem Modell würde die Reizqualität somit einem Ort an der Riechschleimhaut zugeordnet. Die einzelnen Sinneszelltypen könnten allerdings auch verstreut liegen, wie im mittleren und im rechten Bild. Auch dann könnten, wie in der Mitte, die Axone für gleichartige Rezeptortypen im Riechkolben an denselben Glomeruli zusammenlaufen – die Bewertung des Reizes hinge nun von den Erregungen dort ab, denn jeder Stimulus ergäbe bereits an den Glomeruli ein charakteristisches Muster. So einfach muß es aber nicht sein – vielleicht führen Axone unterschiedlicher Rezeptorsorten im Riechkolben an denselben Glomeruli zusammen, wie im Bild 3 rechts. In dem Falle ließen die Erregungsmuster sich nur mit einem schwierigen Algorithmus entschlüsseln.

Eine erste grobe funktionale Unterscheidung wichtiger Geruchsklassen geschieht allerdings bereits von Anfang an und ist anatomisch bedingt. Ich habe noch nicht erwähnt, daß die meisten Säugetiere und nach neueren Indizien vielleicht auch der Mensch außer dem Riechepithel ein weiteres für Geruchseindrücke empfindliches Sinnesorgan haben (das Vorhandensein bei vielen Primaten war lange unklar, ebenso, ob es beim erwachsenen Menschen in Funktion ist). Man könnte dieses Jacobsonsche oder Vomeronasal-Organ (Bild 1) auch als besondere Nase für soziale und sexu-



sen genetisch manipuliert, so daß sie bei Expression des Gens farbig werden. Wie man in der vergrößerten Aufnahme (b) genau- er sieht, sind die Zellkörper dieser Neuronen im Riechepithel weit verstreut. Ihre Axone führen aber im Riechkolben zusammen (c).

elle Stimuli bezeichnen, denn Säugetiermännchen etwa prüfen damit beispielsweise die Paarungsbereitschaft von Weibchen – das Verhalten nennt man Flehmen. Nagetierböcke, bei denen diese Struktur oder ihre Nervenverbindung in der Jugend zerstört wurde, zeigen keinerlei gezielte Fortpflanzungsaktivität. Die Verhaltensreaktionen sind angeboren, und obwohl die Tiere sonst normal riechen können, fehlt die Stimulation durch weibliche Duftstoffe.

Außerdem sind die Aminosäuresequenzen, also die Abfolge der Bausteine, der Rezeptoren in den beiden Riechstrukturen völlig verschieden, wie Catherine Dulac und ich an den Genen feststellten – auch dies ist ein Hinweis, daß beide Systeme unabhängig voneinander in der Evolution entstanden sind.

Des weiteren senden die beiden Strukturen ihre Signale auch in getrennte Gehirnareale, mit der Folge, daß daraus sehr verschiedenartige Verhaltensreaktionen resultieren. Vom Vomeronasal-Organ laufen die Impulse an den kognitiven Zentren der Großhirnrinde vorbei direkt zu Gebieten, die angeborene Verhaltens- und Gefühlsreaktionen kontrollieren. Die des eigentlichen Riechepithels hingegen gelangen zu höheren Zentren im olfaktorischen Cortex, von denen stärker kontrollierte, abgemessene Verhaltensweisen ausgehen.

Wenn diese beiden so verschiedenartigen Geruchssysteme anatomisch getrennt sind – kann dann, so fragten wir uns, der eigentliche Riechsinn nicht auch mit räumlicher Aufgliederung operieren? Zumindest wußten wir, daß jede Sinneszelle nur ein Axon hat und dieses sich nicht verzweigt. Entsprechend der Zahl der Neuronen enthält der Riechnerv

mithin rund 10 Millionen solcher Signalleitungen. Im Riechkolben verteilen sie sich auf die Glomeruli: An jedem laufen jeweils etwa 10 000 Axone zusammen (Bild 1 rechts). Dort werden sie mit anderen Neuronen verschaltet, die mit höheren Hirnzentren verbunden sind und die verrechneten Signale dorthin weiter-schicken.

Wie Vassar und unabhängig von ihm Linda Buck herausfanden, ist das olfaktorische Epithel nach Rezeptortypen grob in vier Zonen gegliedert. Ein feineres räumliches Muster fand sich allerdings nicht – die ansonsten bunte Mischung in jedem der vier Felder scheint charakteristisch für die Riechschleimhaut. Deswegen fragten wir uns, ob an der ersten Verschaltstelle des Gehirns ein Sortiervorgang stattfindet, ob die Axone also dort nach einem bestimmten Muster zusammentreffen. Das hieße, daß Neuronen mit gleichem Rezeptortyp, auch wenn sie im Riechepithel noch so verstreut liegen, auf eine kleine Zahl von Glomeruli projizieren müßten. Und dafür spricht in der Tat manches.

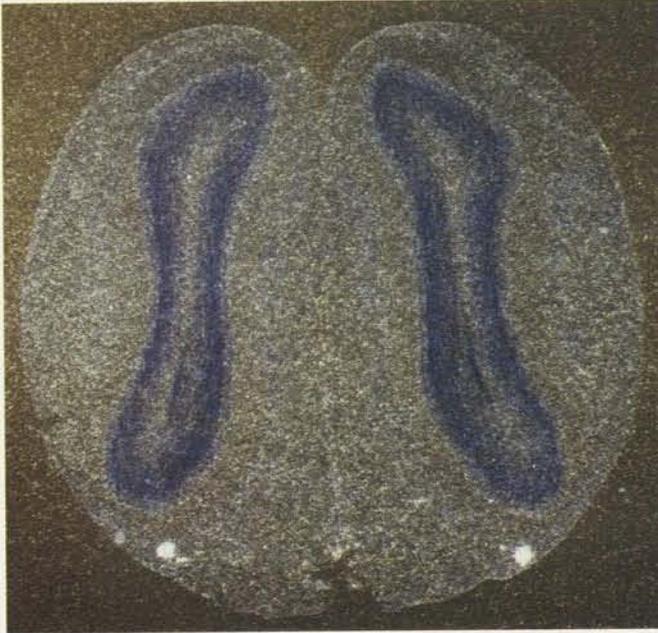
So hat die Zahl der Glomeruli ungefähr die gleiche Größenordnung wie die der Rezeptortypen. Da ein Neuron, wie schon erklärt, jeweils nur eine Rezeptorsorte exprimiert, haben alle damit ausgestatteten Zellen vielleicht tatsächlich zum selben Glomerulus Kontakt.

Außerdem ergaben physiologische Experimente, daß die neuronalen Erregungsmuster im Riechkolben sich bei einzelnen Gerüchen unterscheiden. Beispielsweise registrierten Gordon M. Shepherd und seine Kollegen von der Yale-Universität in New Haven (Connecticut) bei neugeborenen Nagetieren, die Milch der Mutter rochen, neuronale

Aktivität nur in gewissen Regionen. John S. Kauer von der Tufts-Universität in Medford (Massachusetts), der mit verschiedenen Gerüchen und spannungsempfindlichen Farbstoffen für Nervenzellen experimentierte, fand heraus, daß das Erregungsmuster bei den einzelnen Duftqualitäten stark variierte. Und Kensaku Mori vom Biowissenschaftlichen Institut in Osaka (Japan) wies mit Ableitungen elektrischer Signale direkt nach, daß einzelne Glomeruli bei bestimmten Gerüchen aktiviert werden.

Um dies noch genauer zu erfassen, haben wir zwei molekularbiologische Ansätze entwickelt. Vassar, Steve K. Chao und Leslie B. Vosshall wandelten die molekulare Hybridisierung ab, um in den Endigungen der Axone im Riechkolben die RNA für die Rezeptorproteine bestimmen zu können (erst an dieser Umschrift der DNA, die im Zellkern an den Genen verfertigt wird, entstehen außerhalb des Zellkerns die Proteine). Unsere Vermutung bestätigte sich: Die Sinneszellen eines bestimmten Rezeptortyps stehen offenbar mit einer gemeinsamen Schaltstelle – allenfalls mit sehr wenigen Glomeruli – in Kontakt, und das bei Tausenden von solchen Knäueln. Das gleiche wies Linda Buck in einer unabhängigen Arbeit nach. Bemerkenswerterweise liegt der Glomerulus für Neuronen eines spezifischen Rezeptors immer an der gleichen Stelle, was sicherlich dazu verhilft, daß alle Tiere einer Art auf den gleichen Geruch mit sehr ähnlichen Erregungsmustern reagieren (Bild 5).

Der zweite Ansatz war ein genetischer Eingriff. Peter Mombaerts, Fan Wang und ich züchteten Mäuse, bei denen die Neuronen eines bestimmten Rezeptortyps sich durch die Manipulation von



**Bild 5:** Der Riechkolben einer Ratte im Querschnitt. Die beiden weißen Flecken unten im Bild sind die Stellen, an denen die Axone von Sinneszellen eines spezifischen Rezeptortyps zusammentreffen. Weil jedes Axon auf einen charakteristischen Ort im *Bulbus olfactorius* projiziert, ergibt sich in dieser Hirnstruktur eine zweidimensionale Karte, auf der die Geruchsqualitäten räumlich repräsentiert sind. Daran vermag die Riechrinde sie zu entschlüsseln.

den übrigen sichtbar abhoben: Wir hatten das Gen für den Rezeptor isoliert und daran ein Markierungsgen gekoppelt, das, wenn es zusammen mit dem Rezeptorgen exprimiert wird, eine Farbreaktion auslöst. Diese Kombination schleusten wir in Zellen von Mäuse-Embryonen ein. Bei den sich entwickelnden Tieren ließen sich jene Sinneszellen, die den gewählten Rezeptor ausprägten, an einer Blaufärbung erkennen.

Im Riechepithel und im Gehirn so behandelte Tiere war etwa jedes tausendste Sinnesneuron gefärbt. Wir konnten zudem die Herkunft einzelner Axone und ihren Weg in den Riechkolben gut verfolgen (Bild 4) – die Fortsätze der blauen Zellen zogen nur zu zweien der etwa 2000 Glomeruli (siehe auch Bild 5).

### Musterkarte für Duftstoffe

Demnach ist jeder Glomerulus, wie jeder Rezeptortyp, für eine bestimmte Komponente des Geruchsspektrums zuständig. Die vorgegebene Lage dieser Schaltstellen im Riechkolben dürfte bedeuten, daß die Sinnesqualitäten in ihm wie auf einer zweidimensionalen Karte zugeordnet sind. Daran, wo Erregungen auftreten, erkennt das Gehirn, welche Rezeptortypen in Aktion sind. Unserer Ansicht nach ergibt sich je nach Art

des Sinneseindrucks eine besondere Kombination. Der nächste Schritt ist die Weitergabe dieses Signalmusters zu anderen Verarbeitungsebenen – dorthin, wo schließlich die Gerüche als solche erkannt werden.

Theoretisch sollte ein Säugetier diesem Modell zufolge immens viele Gerüche auseinanderhalten können. In der Praxis ist die Zahl allerdings begrenzt, und zwar ist sie um mehrere Größenordnungen geringer, als Kombinationen möglich wären – vielleicht auch deswegen, weil Duftstoffe meist chemisch so komplex sind, daß sie etliche Rezeptortypen zugleich anregen. Mit dem Geruchssinn verhält es sich somit ähnlich wie mit den anderen Sinnen: Er repräsentiert die Umwelt recht dürftig und grob. Es steht zu vermuten, daß Tiere vornehmlich solche Gerüche erkennen, die für ihr Überleben und ihre Fortpflanzung wichtig sind.

Offenbar funktioniert das Geruchssystem auch sonst in bestimmten grundlegenden Funktionen nach ähnlichen Prinzipien wie andere Sinne. Vom Bild eines Objekts beispielsweise, wie es ins Auge fällt, werden zunächst einzelne Merkmale wie Form, Lage im Raum, Bewegung und Farbe getrennt analysiert; die vollständige Repräsentation setzen daraus erst höhere visuelle Zentren der Hirnrinde zusammen. Auch bei der Geruchswahrnehmung werden anfangs strukturelle Einzelkomponenten erfaßt und dann die Analysedaten in der Riechrinde zu einem Gesamteindruck vereinigt.

Wie der Cortex die olfaktorische Information decodiert, gehört zu den zentralen, aber schwierigsten ungelösten Fragen der Neurobiologie. Man darf annehmen, daß auf dieser Ebene die räumliche Auftrennung in irgendeiner Form bestehen bleibt, wenngleich sie in der Hirnrinde komplexer sein dürfte als im Riechkolben. An dieser ersten Verschaltungsstelle haben wir noch keine Anzeichen für eine Interpretation des Sinneseindrucks gefunden – sie muß demnach bei der höheren Instanz stattfinden.

Viele für unser Leben bedeutsamen Prozesse der höheren Ebenen kennen wir fast noch gar nicht. Was ist zum Beispiel der Hintergrund dafür, daß Gerüche so

oft Gefühle auslösen und unwillkürliche Verhaltensreaktionen stimulieren? Aufschlußreich wäre ferner zu wissen, in welchem Grade die olfaktorische Wahrnehmung beim Menschen bewußt oder unbewußt geschieht und inwiefern dadurch Stimmung und Handlungen beeinflußt sind. Und bisher hat die Wissenschaft auch nur tastend zu erkunden begonnen, nach welchen Regeln uns der Geruchssinn das „unermessliche Gebäude der Erinnerung“ erschließt.

---

**Richard Axel** ist Professor für Biochemie und molekulare Biophysik an der Columbia-Universität in New York, wo er auch am Howard-Hughes-Institut für Medizin arbeitet. Er wendet gentechnische und andere molekulargenetische Methoden für seine neurobiologischen Forschungen an; in letzter Zeit beschäftigt er sich besonders mit der Molekularbiologie von Wahrnehmungen.

---

### Literaturhinweise

Vertebrate Olfactory Reception. Von Doron Lancet in: Annual Review of Neuroscience, Band 9, Seiten 329 bis 355, 1986.

Contributions of Topography and Parallel Processing to Odor Coding in the Vertebrate Olfactory Pathway. Von J. S. Kauer in: Trends in Neurosciences, Band 14, Heft 2, Seiten 79 bis 85, Februar 1991.

A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Reception. Von Linda Buck und Richard Axel in: Cell, Band 65, Heft 1, Seiten 175 bis 187, 5. April 1991.

Signaling Pathways in Odorant Detection. Von R. R. Reed in: Neuron, Band 8, Heft 2, Seiten 205 bis 209, Februar 1992.

Discrimination of Molecular Signals by the Olfactory Receptor Neuron. Von G. M. Shepherd in: Neuron, Band 13, Heft 4, Seiten 771 bis 790, Oktober 1994.

Molecular Recognition and Olfactory Processing in the Mammalian Olfactory System. Von K. Mori und Y. Yoshihara in: Progress in Neurobiology, Band 45, Heft 6, Seiten 585 bis 619, April 1995.

Physiologie der Sinne. Reihe „Verständliche Forschung“. Spektrum der Wissenschaft/Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1994.

Zugang zur Geruchswelt. Von Axel Brennicke in: Spektrum der Wissenschaft, März 1992, Seiten 21 bis 22.