

»Das Einatmen, sagte der Meister (Awa Kenzo) einmal, bindet und verbindet. Im Festhalten des Atem geschieht alles Rechte, und das Ausatmen löst und vollendet, indem es alle Beschränkungen überwindet.«



*Biochemische Abläufe in steuernden Nervenzellen im Hirnstamm beeinflussen die Atmung des Menschen. Neurophysiologen der Universität Göttingen haben herausgefunden, dass dabei das Neurohormon Serotonin eine wichtige Rolle spielt. Gezielt aktivierte Serotonin-Rezeptoren sind in der Lage, den Atemrhythmus zu stabilisieren. Therapeutische Einsatzmöglichkeiten werden derzeit bei Entwicklungsstörungen und Erkrankungen im Hirnstammbereich und in der Schmerzbehandlung sowie der Anästhesie erprobt, wo Opiate zum Einsatz kommen, die die Atmung hemmen. Auch gegen den Plötzlichen Kindstod, bei dem es heutigen Erkenntnissen zufolge zu einer tödlichen Atemrhythmusstörung kommt, kann eine protektive Serotonin-Modulation des Atemzentrums möglicherweise einen entscheidenden Schutz bedeuten.*

Erst vor relativ kurzer Zeit wurde das Atemzentrum im unteren Hirnstamm lokalisiert und ist nun detaillierten Untersuchungen zugänglich, da es unter *in-vitro* Bedingungen spontan rhythmisch aktiv bleibt. Das höchst aktive Netzwerk von Nervenzellen des Atemzentrums (respiratorische Nervenzellen) wird laufend durch Neurohormone moduliert und dadurch stabilisiert. Eine entscheidende Rolle spielt Serotonin, das von den Zellen der Raphekerne (eine Struktur in den vorderen Abschnitten des Hirnstamms) gebildet und an deren Synapsen auf Nervenzellen freigesetzt wird, in denen atemrhythmische Aktivitäten entstehen. Störungen dieser Neuromodulation führen zu lebensgefährlichen Atemrhythmusstörungen. Neue, viel versprechende Therapieansätze zielen auf einen Eingriff in diese neuromodulatorischen Prozesse in den Nervenzellen des Atemzentrums.

### Identifizierung des Atemzentrums

Seit es Kriege gibt und sich Menschen mit gezielten Attacken auf den Nacken und den Halsbereich töten, ist bekannt, dass das Atemzentrum unmittelbar oberhalb des Halsmarks, also im unteren Hirnstamm, liegt. Eine genauere, in mikroskopischer Analyse mit Markern vorgenommene Lokalisation und Identifizierung der beteiligten Strukturen wurde aber erst möglich, nachdem exakte elektrophysiologische und immunhistochemische Kriterien definiert worden waren. Damit konnte das Atemzentrum beidseitig im so ge-

## Leben im Rhythmus

Grundlagen und Klinik der Serotonin-Modulation des Atemzentrums

Diethelm W. Richter

nannten Pre-Bötzinger Komplex (PBC), einer sonst nicht besonders auffällenden Struktur, lokalisiert werden (Abb.1; Smith et al., 1991). Unmittelbar daneben liegt das ebenfalls beidseitig angelegte Kreislaufzentrum (RVLM), und in den vorderen Abschnitten des Hirnstamms liegen die Raphekerne, die Serotonin produzieren.

### Rhythmusentstehung im Atemzentrum

Das Atemzentrum besteht aus tausenden Nervenzellen, die an informationsübertragenden Stellen – den Synapsen – zu einem Netzwerk in den unteren Abschnitten des Hirnstamms (VRG) verschaltet sind. Hier wird eine rhythmische Aktivität produziert, und damit werden letztlich die spontanen Atembewegungen des Brustkorbs und des Zwerchfells gesteuert. Bei der Rhythmusentstehung im Netzwerk sind spezielle Eigenschaften der Nervenzellen, ihre synaptische Interaktion untereinander und neuromodulatorische Faktoren beteiligt. Ursprung aller Netzwerkaktivitäten ist eine Grundaktivierung des Hirnstamms durch sensorische Informationen (von den Sinnesorganen) und Zuflüsse von anderen Hirnarealen (zum Beispiel von »emotionalen Hirnabschnitten«

des limbischen Systems). In der späten embryonalen Entwicklungsphase und möglicherweise auch noch kurz nach der Geburt scheint es automatische, spontan-aktive Schrittmacherzellen im respiratorischen Netzwerk zu geben (Smith et al., 1991). Überraschend ist jedenfalls, dass das Atemzentrum von früh-postnatalen Mäusen in einem Gewebsschnitt isoliert werden kann und auch unter den *in-vitro* Bedingungen einer Petrischale weiterhin rhythmisch aktiv bleibt (Abb. 2).

### Spontanatmung

Die Aktivität des Atemzentrums weist drei charakteristische Aktivitätsphasen auf: *Inspiration* (Einatmung), *Postinspiration* (Anhalten des Atems) und *Expiration* (Ausatmung) (vgl. die Aktivität des N. phrenikus in Bildteil C der Abbildung 1). Die kontinuierliche Einatmung (Inspiration) wird durch eine rampenförmig anwachsende Aktivität in den Nerven zu inspiratorischen Muskeln gesteuert. Dies löst eine zunehmende Senkung der Zwerchfellkuppel aus, was zur Ausdehnung der Lunge im nun vergrößerten Brustraum führt. Die Ausatmung beginnt, sobald die Kontraktionen der inspiratorischen Muskeln (also unter anderem das Zwerchfell) auch nur

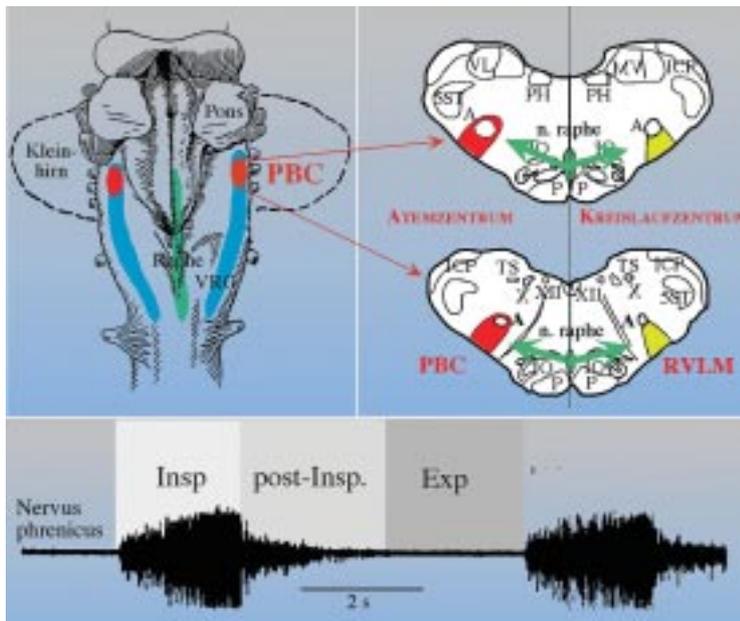


Abb. 1 Lokalisation des bilateral angelegten Atemzentrums im Prä-Bötzinger Komplex (PBC) des unteren Hirnstammes (A). Im Querschnittsbild B ist zu sehen, dass das Kreislaufzentrum unmittelbar daneben in der so genannten rostroventrolateralen Medulla (RVLM) liegt. Die in der Mittelregion liegenden Nervenzellen der Raphekerne innervieren das Atemzentrum und setzen Serotonin an den Synapsen frei. Im Bildteil C ist die Aktivität des N. phrenicus dargestellt, der das Zwerchfell innerviert. Er zeigt inspiratorische und postinspiratorische Aktivitäten. In der Expiration ist der Nerv nicht aktiv. Abbildungen: Diethelm W. Richter

geringfügig nachlassen, denn ab diesem Zeitpunkt wird der Brustraum wieder verkleinert und die gedehnte Lunge entspannt sich. Die erste Phase der Ausatmung erfolgt also »passiv« durch ein nervös kontrolliertes Nachlassen der

Kontraktion inspiratorischer Muskeln. Die Phase nach der Inspiration wird daher Postinspiration genannt. Der nachfolgende zweite Teil der Ausatmungsphase verläuft dann aktiv durch die Erregung expiratorischer Muskeln. Dies sind vorwiegend Bauchmuskeln, die den Bauchinnendruck erhöhen und damit die Zwerchfellkuppel nach oben drängen. Die Postinspiration spielt nicht nur bei der Rhythmogenese, sondern auch bei der Anpassung der Atmung zur Lautbildung (Phonation) und sogar bei feinen Will-

kürbewegungen eine wichtige Rolle. Durch eine kontrollierte Engerstellung der Stimmritze kann der Luftstrom der *passiven Ausatmung* während der Postinspiration zur Phonation benutzt werden. Erst beim Sprechen oder Singen langer Passagen liefert die aktive Kontraktion der expiratorischen Bauchmuskeln einen zusätzlichen, jedoch vergleichsweise unpräzise geregelten Luftstrom. Die Postinspiration ist auch für andere Verhaltensweisen wichtig. Sie löst nämlich in der Grundaktivität des Hirnstammes eine allgemeine Hemmung der Nervenzellen aus. Dieses Innehalten und momentane Stoppen der Grundaktivität ist beispielsweise beim konzentrierten, feinmotorischen Arbeiten wichtig. Wir kennen alle den Moment des Ateminnehaltens beim Einfädeln eines Fadens durch das Nadelöhr. Hier halten wir die Atmung an, um unsere Zielmotorik zu verbessern. Um diesen Aspekt (siehe Plötzlicher Kindstod) wieder aufzugreifen, sei auch der unbewusste Reflex beim Tauchen (*Tauchreflex*) erwähnt, der eine sofortige postinspiratorische Blockade der Atmung und ein Schließen der Stimmritze auslöst, sobald das Gesicht unter Wasser gerät. Ein postinspiratorisches Anhalten des Atems kennzeichnet auch Erwartungs- und Schreckreaktionen. Bei den Atemübungen des Yoga wird die Postinspiration bewusst eingesetzt, um zur Ruhe zu kommen. Was den richtigen Einsatz der Motorik beim Bogenschießen nach ZEN-Manier betrifft, so beschrieb Eugen Herrigel (1982), ein deutscher Philosophieprofessor, der von 1926 bis 1929 in Sendai Kyudo lernte, die besondere Bedeutung der Postinspiration: »Das Einatmen, sagte der Meister (Awa Kenzo) einmal, bindet und verbindet. Im Festhalten des Atem geschieht alles Rechte, und das Ausatmen löst und vollendet, indem es alle Beschränkungen überwindet.«

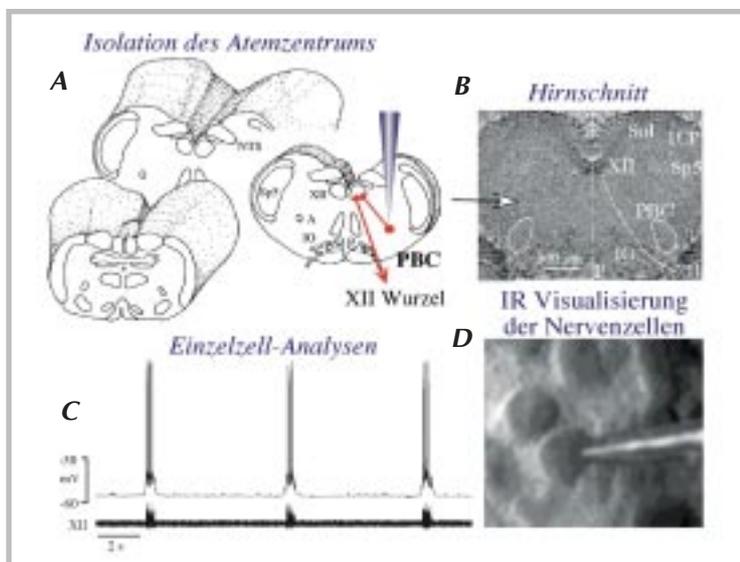


Abb. 2 Das Atemzentrum im Prä-Bötzinger Komplex (PBC) kann in einem Gewebsschnitt (Bilder A und B) isoliert und sichtbar gemacht werden (Bild C). Es bleibt unter in-vitro Bedingungen spontan aktiv (Bild D).

**Neuromodulation des Atemzentrums**

Das Atemzentrum erweist sich als Prototyp eines höchst aktiven und besonders stabilen Netzwerks. Seine Nervenzellen verfügen über eine Fülle von Rezeptoren für Neurohormone, über die das Atemzentrum ständig angepasst und gegebenenfalls sogar stabilisiert werden kann. Die meisten Neurohormone (Neuromodulatoren) werden von den Fortsätzen der Nervenzellen (Axone) zum Beispiel aus den Raphekernen (Serotonin) freigesetzt. Die wichtigsten Neuromodulatoren sind Serotonin, Noradrenalin, Histamin, Acetylcholin, Substanz P, Opiate, Endorphine und Cholecystokinin. Dieser Artikel konzentriert sich auf das Neurohormon Serotonin (5-HT; Abkürzung des chemischen Namens). Respiratorische Nervenzellen werden nämlich intensiv durch Serotonin-produzierende (serotonerge) Nervenzellen der Raphe innerviert (Abb. 3), die schon unter Normalbedingungen ständig Serotonin freisetzen, da sie spontan aktiv sind.

Dabei sind die Modulationsmöglichkeiten des Serotonins vielfältiger Art, wobei seine Wirkung von der speziellen Art der in die Membran der Nervenzellen eingebauten Rezeptortypen abhängt. Die Wirkung der Rezeptortypen kann hemmend oder verstärkend sein. Respiratorische Nervenzellen bilden verschiedene Rezeptortypen aus, die die Bezeichnungen 5-HT1, 5-HT2, 5-HT4 und 5-HT7 tragen (Richter et al., 1997). Die 5-HT2 Rezeptoren aktivieren das zelluläre Enzym Phospholipase C und stoßen damit eine intrazelluläre Signalkaskade an, die letztlich zu einer höheren Erregbarkeit und Verstärkung der respiratorischen Aktivität führt. Auch die anderen Serotoninrezeptortypen haben einen starken Einfluss auf die interzellulären Vorgänge und damit auf die Aktivität des Atemzentrums: Der 5-HT1 Rezeptortyp

wirkt über ein hemmendes G<sub>i</sub>-Protein, das die Aktivität des Enzyms Adenylatzyklase hemmt und damit die intrazelluläre cAMP-Bildung reduziert. Dagegen wirken die 5-HT4- und 5-HT7-Rezeptoren auf ein aktivierendes G<sub>s</sub>-Protein ein, das die Bildung der Substanz cAMP im Zellinneren verstärkt (Heine et al., 2002). Die Neuromodulation über das zelluläre cAMP hat sich als außerordentlich effektiv herausgestellt (Richter et al., 1997). Alle Drogen – also auch verabreichte Dosen des Neurohormons

störungen in der Lunge oder durch Störung von Kreislauffunktionen, wird die Maschinerie der Rhythmogenese im Atemzentrum dramatisch verändert. Die Reaktion des respiratorischen Netzwerks auf Hypoxie kann als zweiphasischer Verlauf beschrieben werden, bei dem zwischen einer *primären Aktivierung* und einer *sekundären Depression* unterschieden wird (Richter et al., 1991). Für die primäre Aktivierung sind zu allererst reflektorische Regelmechanismen verantwortlich. Biologischer Sinn dieser

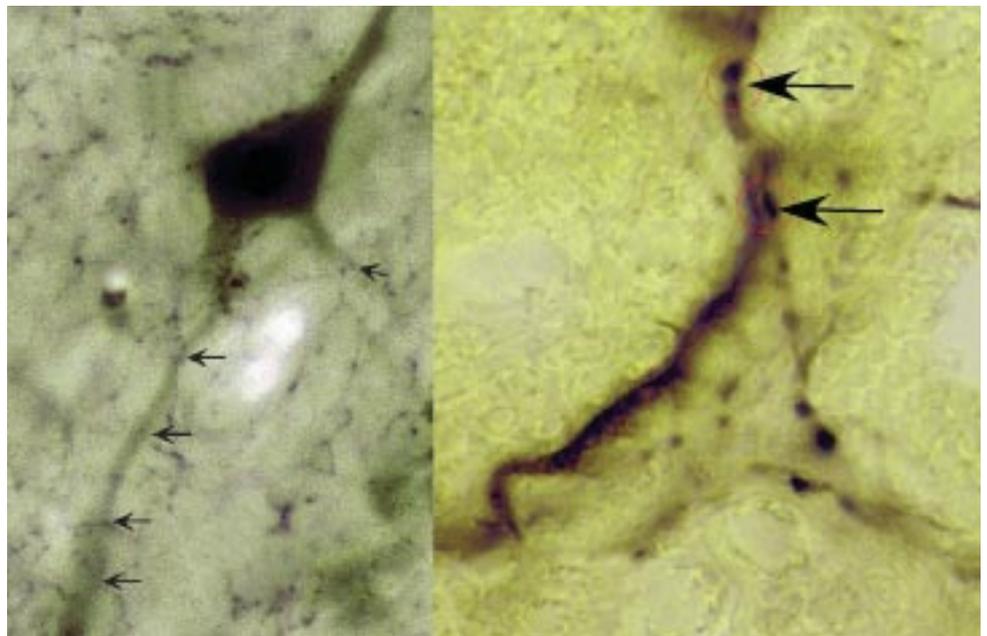


Abb. 3 Serotonerge Nervenfaser (Pfeile) führt zu einer für die Atmung zuständigen Nervenzelle. Lichtmikroskopische Bilder in unterschiedlicher Auflösung.

Serotonin – , die die cAMP-Konzentration erhöhen, führen zu einer Steigerung der nervösen respiratorischen Aktivität. Ein Umstand, der für den therapeutischen Einsatz von Neurohormonen relevant ist.

**Störungen des Atemzentrums und die Wirkung von Neurohormonen**

**Reaktion des Atemzentrums auf Sauerstoffmangel (Hypoxie)**

Bei einem Sauerstoffmangel (Hypoxie) des Hirnstamms, sei es durch Atmungs- oder Diffusions-

ersten Aktivitätssteigerung ist es zu versuchen, eine bessere Sauerstoffversorgung des Atemzentrums durch eine verstärkte Atmung zu erreichen. Bleibt diese Ventilationssteigerung aber erfolglos und die hypoxische Situation im Hirnstamm also bestehen, werden protektive, neuromodulatorische Schutzmechanismen in Gang gesetzt, die das Netzwerk von nun an inaktivieren. Diese Hemmung führt zum Atemstillstand (protektive Apnoe), welche aber reversibel ist und das Atemzentrum nur vor einer Schädigung durch Übererregung schützen soll. Vereinzelt Schnapp-

atmungsversuche »testen« dann, ob wieder Sauerstoff verfügbar ist.

Erstaunlich viel später als oftmals angenommen (nämlich erst nach circa zehn bis 30 Minuten) kippt dieser Zustand der Protektion in eine irreversible und damit terminale Apnoe um, die zum Tod führt. Dabei dauert die Alarmphase letzter krampfartiger Schnappatmungsbewegungen nur relativ kurz an (Richter und Ballanyi, 1996).

Eine Mikrodialyse-Bestimmung (Methode des Auswaschens von Substanzen aus dem lebenden Hirngewebe und ihre chemische Analyse) der im Atemzentrum unter Hypoxie nachweisbaren Substanzen zeigt, dass eine Reihe von Neuromodulatoren, wie beispielsweise Serotonin, Adenosin, Noradrenalin und Endorphine freigesetzt werden (Richter et al., 1999). Serotonin und Endorphine spielen dabei eine vorrangige Rolle. Die Göttinger Neurophysiologen konnten dabei zeigen, dass die rhythmische Aktivität respiratorischer Nervenzellen trotz weiter bestehender Hypoxie aufrecht gehalten werden kann, wenn bestimmte Rezeptoren der Nervenzellen blockiert und andere aktiviert werden. Opiatrezeptoren müssten blockiert und Serotoninrezeptoren aktiviert werden (Manzke et al., 2003).

### **Klinische Anwendung**

Inzwischen ist geklärt, dass neuromodulatorische Prozesse entscheidend an der korrekten Funktion und Fehlfunktion der Rhythmogenese der Atmung beteiligt sind. Daher können neue Therapiekonzepte für die Behandlung einiger mit traditioneller Therapie nicht beherrschbarer Atemrhythmusstörungen entwickelt werden. Sie basieren auf einer pharmakologischen Manipulation der intrazellulären Signalwege für Neuromodulation. An drei Fallbeispielen soll im Folgenden der mögliche therapeutische Einsatz einer gezielten Gabe des Neuro-

hormons Serotonin der Rezeptortypen 5-HT1 und 5-HT4 gezeigt werden.

### **Atemrhythmusstörungen bei Entwicklungsstörungen und degenerativen Erkrankungen im Bereich des Hirnstamms**

Eine Entwicklungsstörung mit Namen »olivo-ponto-cerebelläre Atrophie« (OPCA) ist ein Beispiel einer degenerativen Erkrankung im Bereich des Hirnstamms. Sie tritt in der Regel erst im späteren Erwachsenenalter auf, kann aber mit ähnlicher Symptomatik als Entwicklungsstörung bei Kleinkindern vorkommen. Dabei sind unter anderem die für die nervöse Atmungsregulation wichtigen Hirnregionen der Pons, des Locus coeruleus und die oberen Teile des Hirnstamms betroffen. Während des Fortschreitens des OPCA Syndroms treten oftmals Atemrhythmusstörungen auf, denen eine Fehlfunktion der synaptischen Interaktion im respiratorischen Netzwerk zugrunde liegt.

In die Kinderklinik der Universität Göttingen wurde ein Kleinkind mit rezidivierenden Atemrhythmusstörungen und unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftretendem Erbrechen eingeliefert. Eine Magnetresonanztomografische Darstellung des Gehirns zeigte eine Missbildung des Kleinhirns, der Pons und des dorsalen Hirnstamms. Die Atemrhythmusstörungen bestanden in pathologisch verlängerten und dabei abgeschwächten Inspirationsbewegungen (Apneusis), denen regelmäßig reaktive Hyperventilationsattacken folgten. Einige Perioden des Atemstillstands dauerten bis zu acht Minuten und führten zu einem bedrohlichen Abfall der Sauerstoffsättigung des Blutes (Hypoxie). Es bestand also die Gefahr einer hypoxischen Schädigung des Atemzentrums und des Gehirns, weshalb das Kind auf die pädiatrische Intensivstation verlegt und mit wiederholter manueller Beutelbeatmung

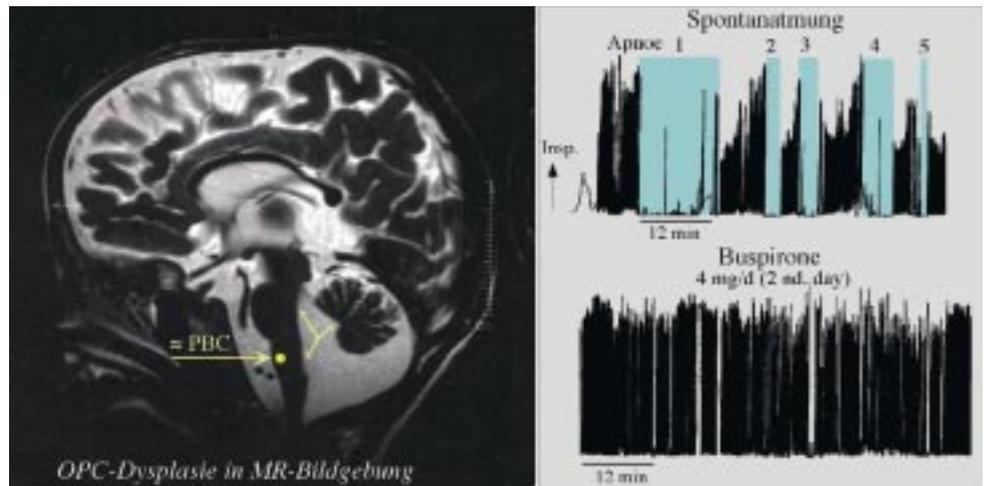
immer wieder »gerettet« werden musste. Die klassische pharmakologische Therapie blieb erfolglos. Deshalb wurde die Droge Buspar (Buspirone) verabreicht, die zur Behandlung von Angstzuständen zugelassen war und die 5-HT1 Rezeptortypen direkt aktiviert. Diese Therapie sollte über eine Aktivierung der 5-HT1 Rezeptoren zu einer Dämpfung der Übererregung des Atemzentrums führen und war sehr erfolgreich. Tatsächlich wurde innerhalb kürzester Zeit eine eindrucksvolle Reduktion der Apneusiszustände erreicht. Der Patient konnte mit dieser Behandlung entlassen werden. Das Monitoring der Spontanatmung zu Hause zeigte, was in den Verlaufsuntersuchungen bestätigt wurde, dass keine Verschlechterung oder länger anhaltende Apneusisattacken mehr auftraten (Abb. 4; Wilken et al., 1997).

### **Atemrhythmusstörungen bei Barbiturat- und Opiatbehandlungen**

Atemdepressionen bis hin zum zentralen Atemstillstand (Apnoe) treten bei jeder Narkose mit Barbituraten auf, insbesondere wenn zur Schmerzunterdrückung zusätzlich auch Opiate eingesetzt werden. Opiate – wir haben sie bereits als Neurohormon eingeführt – wirken über eine Aktivierung der in die Zellmembran der respiratorischen Nervenzellen eingebauten Opiatrezeptoren und hemmen die Bildung der intrazellulären Substanz cAMP.

Das Therapiekonzept lautet also, über eine Aktivierung der in respiratorischen Nervenzellen eingebauten 5-HT4 Rezeptoren wieder eine Erhöhung der intrazellulären cAMP Konzentration zu erreichen und die Atmung damit zu stabilisieren. In analogen *in-vitro* Experimenten führt dies tatsächlich zur Behebung der Atemdepression. Dabei ist es besonders wichtig festzustellen, dass mit einer solchen Therapie die erwünschte Schmerzunter-

drückung nicht blockiert wird, sondern erhalten bleibt. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Nervenzellen der spinalen Schmerzbahnen im Gegensatz zu den respiratorischen Nervenzellen keine 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren ausbilden, das eine 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor-spezifische Droge hier nicht »andocken« kann. Mit dieser Stimulationstherapie von 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren wird also die Spontanatmung aktiviert, während die Schmerzunterdrückung bestehen bleibt. Dieses Ergebnis ist natürlich für die Behandlung chronischer Schmerzpatienten von sehr wichtiger Bedeutung. Zudem könnte der Einsatz von atemstabilisierenden Neurohormonen in der Anästhesie einen enormen Fortschritt bedeuten. (Abb. 8; Manzke et al., 2003).



weise eine unregelmäßige Atmung) in gefährliche Hypoxiezu- stände geraten können. So kann die feuchte Ausatemungsluft in Bauchlage beispielsweise zu

Abb. 4 Behandlung der Atemrhythmusstörungen eines Patienten (Bild A) mit lang anhaltenden Phasen von Atemstillstand (Apnoe) als Folge der Entwicklungsstörung OPCa; (Bild B). Bei der Aufzeichnung wurde der Patient kontrolliert beatmet. Die Behandlung mit einem 5-HT<sub>1</sub> Rezeptoragonisten führte rasch zu einer Normalisierung der Spontanatmung (Bild C).

**Vorbeugung gegen den Plötzlichen Kindstod**

Etwa 50 Prozent der Todesfälle im Säuglingsalter sind auf den Plötzlichen Kindstod zurückzuführen. Als Ursache werden verschiedene Faktoren wie Bauchlage, Infekte, Fieber, Entwicklungsstörung, Umstellung der Funktionsweise des Atemzentrums diskutiert. Das Unglück scheint damit zu beginnen, dass einer dieser Faktoren eine erste, noch reversible Atemrhythmusstörung (Apnoe) auslöst. Die lebensgefährliche Kettenreaktion führt über diese initiale Minderatmung dann weiter zu einem Sauerstoffmangel (Hypoxie) des Hirnstamms, zur hypoxischen Störung der synaptischen Transmission im Atemzentrum und schließlich zum irreversiblen, tödlichen Atemstillstand. Entsprechend der allgemein akzeptierten Vorstellung kann man davon ausgehen, dass Kinder, die aufgrund der unterschiedlichsten Ursachen besonders im Schlaf eine ungewöhnlich stark ausgeprägte unregelmäßige Atmung aufweisen (aber Achtung: Neugeborene zeigen beim Schlaf auch normaler-

npi  
Electronic Instruments  
for the Life Sciences

**Discover the Advantages of  
Single Electrode Voltage Clamping  
with npi SEC amplifiers**

- Reliable voltage clamping
- No series resistance
- High switching frequency (>25kHz)
- Use with sharp or patch electrodes
- Now with VCC or DHC option

**Our Knowledge is Your Advantage**

npi electronic GmbH  
Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany  
Phone +49 (0)7141-601534; Fax: +49 (0)7141-601266  
support@npielectronic.com www.npielectronic.com

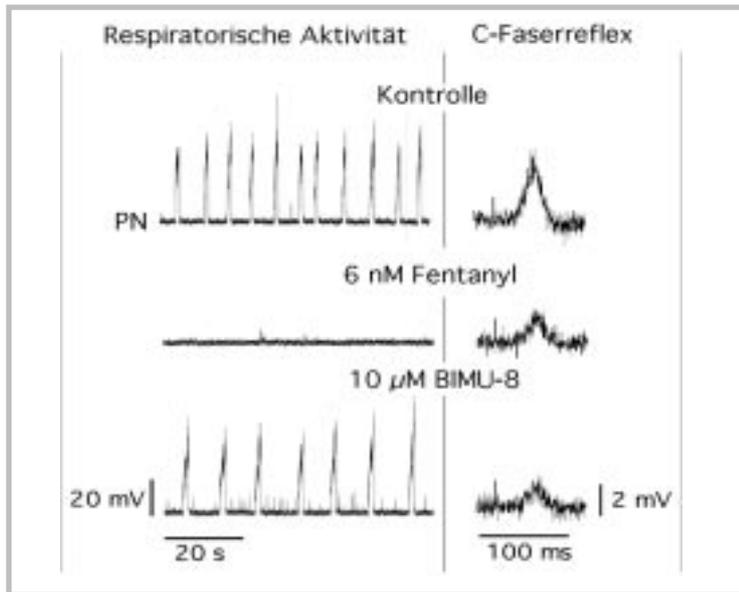


Abb. 5  
Bei einem durch Opiate hervorgerufenem Atemstillstand führt eine Aktivierung von 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren zu einem stabilen Atemrhythmus (Bild A). Wie an der Verkleinerung des C-Faserreflexes zu erkennen ist (Bild B), bleibt die Schmerzunterdrückung bestehen.

Kondenswasserbildung im Gesichtsbereich führen, was als Folge zu einem bei Säuglingen stark ausgeprägten Tauchreflex mit einer reflektorischen Hemmung des Atemzentrums führt. Wir alle kennen diesen Reflex vom Baden. Die tödliche Sequenz kann nun, wie oben geschildert, ihren Lauf nehmen. Auch wenn die primären Ursachen ganz unterschiedlich sein mögen, kann man vermuten, dass die eigentliche Todesursache beim Plötzlichen Kindstod in einer terminalen hypoxischen Depression der Atmung aufgrund der Blockade der synaptischen Interaktion im Atemzentrum und schließlich in

## DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns

(red.) Das DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB) vereint mehrere Forschungsgruppen der Georg-August-Universität Göttingen, der Max-Planck-Gesellschaft und des Deutschen Primatenzentrums, die sich mit der Erforschung der molekularphysiologischen Grundlagen der Gehirnfunktionen befassen. Es ist bundesweit eines von fünf Forschungszentren der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), die zur Bündelung wissenschaftlicher Kompetenzen auf besonders innovativen Forschungsgebieten gegründet wurden.

In den letzten Jahrzehnten gab es einen rasanten Fortschritt auf dem Gebiet der Neurobiologie. Die Integration dieser Erkenntnisse in eine Molekularphysiologie des Gehirns und deren Anwendung für Therapie und Diagnose neurologischer und psychiatrischer Krankheiten gilt als große Herausforderung für die Zukunft. Das CMPB betreibt neurowissenschaftliche Forschung in vier mit-

einander verbundenen Bereichen: (A) »Transkriptom- und Proteom-Analysen«, (B) »Molekularphysiologie lebender Zellen«, (C) »Wachstum und Entwicklung« sowie (D) »Angewandte Neurobiologie«. Im Bereich A werden die molekularen Bausteine neuraler Zelltypen analysiert und miteinander verglichen; im Bereich B wird das Zusammenwirken der molekularen Prozesse in lebenden Zellen sichtbar gemacht und untersucht; Bereich C untersucht die Aufbau-, Abbau- und Umbauprozesse, die im Gehirn beispielsweise beim Lernen und Vergessen stattfinden. Die in diesen drei Bereichen gewonnenen Erkenntnisse sollen im Bereich D zusammengeführt werden mit dem Ziel, neue Methoden zur Therapie und Diagnose neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zu entwickeln.

Dem seit Oktober 2002 offiziell bestehenden Zentrum gehören elf Institute des Bereichs Humanmedizin, das European Neu-

roscience Institute Göttingen (ENI-G), das Göttinger Zentrum für Molekulare Biowissenschaften, vier Institute der Fakultäten für Biologie und Physik und mehrere Abteilungen der Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie und für experimentelle Medizin sowie des Deutschen Primatenzentrums an. Sprecher des Zentrums ist der Neurowissenschaftler Prof. Dr. Diethelm W. Richter.

Die Grundlagen- und klinische Forschung wird durch die Entwicklung neuer molekularbiologischer und biophysikalischer Methoden in enger Zusammenarbeit mit Partnern aus der Industrie ergänzt. Zu den zentralen Aufgaben des CMPB gehört auch die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Es ist deshalb in die Internationalen Studiengänge Neurosciences und Molecular Biology und in fünf bestehende DFG-Graduiertenkollegs eingebunden. Weitere Informationen zum CMPB stehen im Internet unter der Adresse [www.cmpb.org](http://www.cmpb.org).

einem Kollaps der kardio-respiratorischen Funktionen begründet liegt. Tierexperimentelle Ergebnisse zeigen, dass eine solche Unterdrückung der synaptischen Interaktion zwischen den Nervenzellen des Atemzentrums durch die positive Beeinflussung des cAMP-Signalweges behoben werden kann, beispielsweise durch das Neurohormon Serotonin. Dies steht im Einklang mit

der Hypothese, dass bei einigen Fällen des Plötzlichen Kindstods ursächlich sogar eine genetische Störung des erregenden Serotoninmechanismus vorliegt (Kinney et al. 2001).

Sollte man also gefährdeten Säuglingen vorsichtshalber Medikamente geben, die die 5-HT<sub>4</sub> Rezeptortypen aktivieren? Diese Frage muss in weiterführenden Studien untersucht werden. ◀

Biochemical processes in the neurons of the lower brainstem participate in the control of breathing in humans. Neurophysiologists at the University of Göttingen have found that the neuro-hormone serotonin, plays a central role in these processes. After release or targeted application, it docks on defined receptors and is then capable of altering the excitability of the neurons and thus stabilizing the respiratory rhythm. Tests of therapeutic use are being made in diverse areas such as treatment of developmental and drug induced disturbances of the brainstem, treatments for analgesics, and anaesthesia, where opiates that suppress breathing are used. New research projects aim at a protective use of serotonin modulation of the breathing center to protect against sudden infant death, which, according to current knowledge, is a fatal disruption of the breathing rhythm.

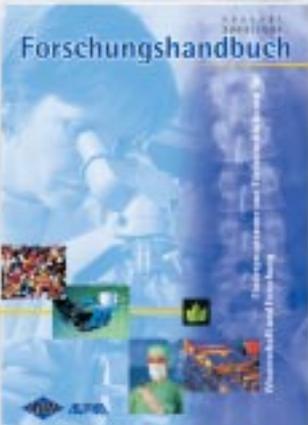


*Prof. Dr. Diethelm W. Richter studierte Medizin an der Universität München, wo er 1969 promoviert wurde und 1974 im Fach Physiologie habilitierte. Anschließend arbeitete er an den Physiologischen Instituten der Universitäten des Saarlandes (1969 bis 1972), Münchens (1972 bis 1974) und Heidelbergs (1975 bis 1988).*

*1981 war er Gastprofessor an der University of Texas (USA) und von 1985 bis 1989 Visiting Professor an der University of London (UK). 1988 wurde er auf den Lehrstuhl für Neurophysiologie der Universität Göttingen berufen. Prof. Richter ist Sprecher des Sonderforschungsbereichs 406 »Synaptische Interaktionen in neuronalen Zellverbänden« und des DFG Forschungszentrums Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB) sowie stellvertretender Sprecher des European Neuroscience Institute Göttingen (ENI-G).*

Herausgeber: Dr. Dieter Hellmann und Dr. K.P. Christian Spoth  
Gleichwort: Dr. Anselm Schindler,  
Leiter des Stiftungszentrums des  
Stiftungsverbands für die  
Deutsche Wissenschaft

## Ein wichtiger Ratgeber für Wissenschaft und Forschung



Die 7. aktualisierte, überarbeitete und erweiterte Neuauflage gibt einen umfassenden Überblick über die nationalen, europäischen und internationalen Förderprogramme und über die Finanzierungsmöglichkeiten für wissenschaftliche Projekte. Das Handbuch bietet außerdem Insiderwissen über die gezielte Drittmitteleinwerbung und über die Gestaltung von Förderanträgen.

Die großen Förderinstitutionen (DFG, Volkswagen Stiftung, Deutsche Bundesstiftung Umwelt, DAAD etc.) und ihre Programme werden ausführlich vorgestellt. Das Handbuch beschreibt weiter Fördermöglichkeiten durch Bundes- und Landesministerien, Unternehmen, Verbände und Gebietskörperschaften, die europäischen Förderprogramme und Frauenförderprogramme, Förderprogramme für Auslandsaufenthalte, für Dissertationen, für Habilitationen und Postdoktoranden. Kapitel zum Wissenschaftssponsoring, zur Förderung von Patenten und zur Antragsgestaltung (mit Musteranträgen) runden den Textteil ab. Darüber hinaus werden ca. 500 hochschul- und wissenschaftsfördernde Institutionen und Stiftungen aller Fachgebiete mit ihren Förderarten und -bereichen, Zielgruppen und weiteren zentralen Informationen vorgestellt.

**Forschungshandbuch 2003 | 2004**  
Förderprogramme und -institutionen  
für Wissenschaft und Forschung

Bestelladresse:  
■ **ALPHA** Informationsgesellschaft mbH  
 Frau Faal  
 Finkenstraße 10  
 D-68528 Lampertshausen  
 Telefon: (0 62 08) 939-343  
 E-Mail: [bestellung@alphawerbung.de](mailto:bestellung@alphawerbung.de)

**Literatur**

**Heine M., Ponimaskin E. G., Bickmeyer U. and Richter D. W.** (2002) 5-HT-receptor-induced changes of the intracellular cAMP levels monitored by a hyperpolarization-activated cation channel. *Eur J Physiol* 443: 418-426.

**Herrigel E.** (1982) Zen in der Kunst des Bogenschießens, O.W. Barth Verl., Weilheim 1982, pp 31.

**Manzke T., Preusse S., Hülsmann S. and Richter D. W.** (2003) Development of serotonin 4(a) receptor isoform expression and coexpression with serotonin 1A,  $\mu$ -opioid and neurokinin-1 receptors in the pre-Boetinger complex of rat. *Science*, in press.

**Kinney H. C., Filiano J. J., White W. F.** (2001) Medullary serotonergic network deficiency in the sudden infant death syndrome: review of a 15-year study of a single dataset. *J Neuropathol Exp Neurol* 60(3): 228-47.

**Richter, D. W., Bischoff, A., Anders, K., Bellingham, M. & Windhorst, U.** (1991) Response of the medullary respiratory network of the cat to hypoxia. *J. Physiol.* (Lond.) 443: 231-256. Völker, A.

**Richter, D.W., Lalley, P.M., Pierrefiche, O., Haji, A., Bischoff, A.M., Wilken, B., Hanefeld, F.** (1997) Intracellular signal pathways controlling respiratory neurons. *Resp. Physiol.* 110: 113-123.

**Richter, D.W., Schmidt-Garcon, P., Pierrefiche, O., Bischoff, A.-M., Lalley, P.M.** (1999) Neurotransmitter and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anaesthetized cats. *J. Physiol.* (Lond.) 514.2: 567-578.

**Smith, J.C., Ellenberger, H., Ballanyi, K., Richter, D.W., Feldman, J.L.** (1991) Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254: 726-729.

**Wilken, B., Lalley, P., Bischoff, A.M., Christen, H.J., Hanefeld, F., Richter, D.W.** (1997) Treatment of apneustic respiratory disturbance with a serotonin receptor agonist. *J. Pediatr.* 130.1: 89-94.

## SFB 406: Synaptische Interaktionen in neuronalen Zellverbänden

(red.) In dem seit 1995 an der Georg-August-Universität Göttingen bestehenden Sonderforschungsbereich 406 »Synaptische Interaktionen in neuronalen Zellverbänden« gehen Göttinger Forscher der Frage nach, wie sich Nervenzellen zu kleinen, intakten Neuronenverbänden vernetzen, darin interagieren und in diesen »neuronalen Netzwerken« funktionieren. Solche kleinen Netzwerke stehen als Modelle für komplexere Hirnstrukturen. Der SFB 406 will mit seiner Arbeit dazu beitragen, die Mechanismen der Stabilisierung und dynamischen Anpassung der Struktur und Funktion kommunizierender Netzwerke und letztlich das Verhalten komplexer Netzwerke im Gehirn zu verstehen.

Der Sonderforschungsbereich gliedert sich in drei Teilbereiche: A) Bildung und Reorganisation von synaptischen Verbindungen, B) Grundmechanismen der synaptischen Transmission und C) Modulationsprozesse der synaptischen Interaktion und Integration. In Teilbereich A) werden Fragen der zellbiologisch gere-

gelten Neubildung und Elimination von Synapsen sowie die plastische Reorganisation von Netzwerken während der Entwicklung und im ausgewachsenen Zentralnervensystem behandelt. In den neuronalen Netzwerken bewirken diese Prozesse eine strukturelle und funktionelle Vielfalt der synaptischen Interaktionsmöglichkeiten, die besonders durch den Vergleich verschiedener Entwicklungsstadien sichtbar wird. Die Art und Funktionsweise dieser modulierenden Wechselwirkungen sind noch weitgehend unbekannt. In Bereich B) werden die molekularen und biophysikalischen Mechanismen in den verschiedenen Synapsen erforscht. Dabei können Synapsen – sogar solche, die denselben Neurotransmitter verwenden – funktionell und strukturell sehr unterschiedlich sein und eine Vielfalt von molekularen und biophysikalischen Eigenschaften besitzen. Bereich C) untersucht die Faktoren, die für die Effizienz und Zuverlässigkeit der Signalverarbeitung in den neuronalen Netzwer-

ken des Gehirns zuständig sind. Dabei sollen genetische, molekulare, biochemische und biophysikalische sowie physiologische Mechanismen der Modulation synaptischer Interaktionen in ihren feinsten molekularen Strukturen aufgedeckt werden.

Der Sonderforschungsbereich wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert und steht exemplarisch für eine interdisziplinäre und integrative Betrachtungsweise der neurowissenschaftlichen Fragestellungen. Er verbindet 16 Teilprojekte aus Abteilungen der Fakultäten Medizin und Biologie, der Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie und für experimentelle Medizin sowie des Deutschen Primatenzentrums. Die Forschungsaktivitäten wirken in das European Neuroscience Institute Göttingen (ENI-G) und den Göttinger Intensivstudengang Neurosciences (Neurowissenschaften) hinein, zu denen intensive Kooperationsbeziehungen bestehen. Sprecher des SFB ist Prof. Dr. Diethelm W. Richter.

## International, interdisziplinär, intensiv: der Studiengang Neurosciences

(red.) Eine hoch qualifizierte und forschungsnahe Ausbildung bietet der zum Wintersemester 2000/2001 an der Georg-August-Universität Göttingen eingerichtete internationale Intensivstudiengang »Neurosciences« (Neurowissenschaften). Fachliche Schwerpunkte sind die Bereiche Molekulare und Zelluläre Neurophysiologie, Neuroanatomie, Neurobiophysik, Neuroendokrinologie, Neuropharmakologie, Entwicklungsneurobiologie, Verhaltensneurobiologie und Klinische Neurowissenschaften. Der Studiengang wird gemeinsam von der Universität Göttingen mit den Fakultäten für

Biologie, Medizin und Physik, den Max-Planck-Instituten für experimentelle Medizin und für biophysikalische Chemie, dem Deutschen Primatenzentrum und dem European Neuroscience Institute Göttingen (ENI-G) getragen. Er ist zugleich eine International Max Planck Research School.

Maximal 20 Studierende werden pro Jahr aufgenommen, ungefähr die Hälfte von ihnen stammt aus dem Ausland. Die Lehrveranstaltungen sind englischsprachig. Durch eine Aufhebung der Semesterstruktur und die Integration verschiedener Fächer in ein einheitlich aufgebau-

tes Lehrangebot wird die Studienzeit verkürzt. Laborrotationen und Einzelbetreuung garantieren Praxisnähe und intensive Forschungsarbeit. Der Studiengang führt vom Bachelor of Science (B.Sc.) oder Äquivalent innerhalb von 18 Monaten zum Master of Science (M.Sc.) und innerhalb von vier Jahren zum Doctorate of Philosophy (Ph.D.) beziehungsweise Dr. rer. nat. Studierende der Medizin können nach einem erfolgreichen Abschluss des Medizinstudiums und des Ph.D.-Studiengangs alternativ die Verleihung des Titels »Medical Doctor – Doctor of Philosophy« (MD-Ph.D.) beantragen.

## Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

HEKA Elektronik  
Dr. Schulze GmbH  
Wiesenstraße 71  
D-67466 Lambrecht/Pfalz  
Germany  
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0  
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50  
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.  
47 Keddy Bridge Road  
R.R. #2  
Mahone Bay, NS B0J 2E0  
Canada  
phone +1 902 624 0606  
fax +1 902 624 0310  
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.  
33 Valley Road  
Southboro, MA 01772  
USA  
phone +1 866 742 0606  
fax +1 508 481 8945  
eMail nasales@heka.com

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/ acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes



www.heka.com