

Warum Physiologie?

Abschiedsvorlesung am 21.7.2006 im großen Hörsaal des Anatomischen Instituts

**Spectabilis, liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Studentinnen und Studenten,
liebe Mitarbeiter des Instituts,
meine Damen und Herren!**

Vor 20 Jahren habe ich hier in Erlangen mein Amt als ordentlicher Professor der Physiologie und Direktor des 1. Physiologischen Instituts angetreten. Diese Zeit geht jetzt zu Ende, auch wenn ich möglicherweise – bitte nicht erschrecken, liebe Studentinnen und Studenten! – im kommenden Wintersemester wieder hier stehen werde, weil mein Nachfolger nicht so schnell kommen kann.

Aber selbst wenn ich noch einige Monate im Amt sein werde, möchte ich doch heute in dieser Vorlesung mit Ihnen darüber nachdenken, warum wir, Sie und ich, uns mit Physiologie beschäftigen. Der Titel ist absichtlich doppeldeutig:

1. Warum hat sich der Professor *Handwerker* 20 Jahre lang hier und vorher bereits in Zürich, Heidelberg, Edinburgh und Leuven mit Physiologie beschäftigt?
2. Warum sollten sich Studierende der Medizin im Jahre 2006 mit diesem Fach befassen?

Lassen Sie mich mit der zweiten Frage beginnen. Als ich Medizinstudent war, hätten wir an diese Frage keinen Gedanken verschwendet. Die Physiologie gehörte zum Medizinstudium einfach dazu. Heute ist das nicht mehr so selbstverständlich. Auf die Reformstudiengänge, die am liebsten ohne vorklinische Fächer auskommen würden, werde ich noch eingehen. – Ich kann übrigens nicht behaupten, dass ich als Student der Vorklinik von diesem Fach besonders begeistert war. Die Anatomie war klarerweise notwendig. Schon damals haben Anatomen die Medizinstudenten von deren Wichtigkeit zu überzeugen verstanden. Sicher bekamen Sie auch den berühmten Spruch erzählt: Ein Arzt ohne Anatomie ist wie ein Maulwurf, er arbeitet im Dunklen, und das Ergebnis seiner Tätigkeit sind Erdhügel.

Biochemie gab es zu meiner Zeit eigentlich noch nicht mit dem heutigen Gewicht. Das Fach nannte sich Physiologische Chemie (oder auch „Chemische Physiologie“). Der Name sagt es schon, ein Ableger der Physiologie.

Die Physiologie ist in vieler Hinsicht das kliniknächste Fach der Vorklinik. Ohne Verständnis der Funktion des menschlichen Körpers gibt es kein Verständnis der Grundlagen der Krankheiten, der Pathophysiologie. Gerade deshalb erschien dieses Fach Studenten damals wie heute aber auch oft als eine überflüssige Vorstufe. Warum mussten wir uns erst im physiologischen Praktikum mit isolierten, schlagenden Froschherzen herumschlagen und konnten nicht gleich am Patienten lernen? Die Abbildung 2 zeigt einen typischen Praktikumsversuch, wie er in den

ersten zwei Dritteln des 20. Jahrhunderts üblich war: ein kleines, schlagendes Froschherz in einer physiologischen Salzlösung. Man kann daran erstaunliche Einsichten gewinnen: die Automatie des Herzens, die Messung des Schlagvolumens, die Aufzeichnung des Arbeitsdiagramms usw.

Physiologischer Praktikumsversuch ca 1920 - 1970

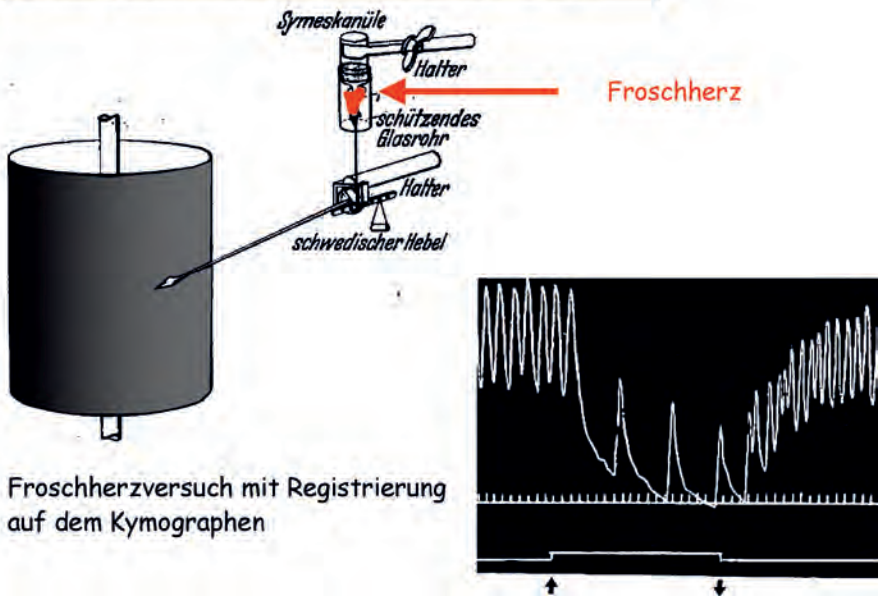


Abb. 2: Froschherzpräparation, wie sie in vielen physiologischen Praktika verwendet wurde. Der linke Teil des Diagramms zeigt ein Schema der Präparation. Das isolierte Herz ist in ein Glasrohr eingespannt und wird mit physiologischer Lösung umspült. In dieser Präparation kann das Herz noch lange weiter schlagen. Die Registrierung der Herzkontraktionen erfolgt durch Einritzen mit einem Federkiel auf eine beruhte Trommel (Kymograph). Der rechte Teil der Grafik zeigt eine Registrierung. Man sieht die Verlangsamung der Schlagfrequenz und die Abnahme des Drucks bei Gabe von Acetylcholin.

Zu meiner Studienzeit waren das abstrakte Parameter, die man am Menschen nicht messen konnte, sie waren nur an einem Modell zu erarbeiten. Heute kann man alle diese Parameter nicht-invasiv am Menschen erfassen. Intelligente Ultraschall- oder Impedanzmessgeräte drucken sie nach der Messung direkt aus. Sind sie dadurch anschaulicher geworden? Ich bezweifle es manchmal. Trotzdem: wir waren als Studenten nicht allzu beeindruckt von diesem Fach und kamen zu dem Schluss: die Physiologie ist die Lehre vom Frosch.

Heute ist die Frage „Warum Physiologie?“ – wie bereits gesagt – gar nicht mehr rein rhetorisch. Auch in unserem Land gibt es Modellstudiengänge, die nicht von Grundlagenfächern ausgehen, sondern die Studierenden problemorientiert, also von konkreten ärztlichen Problemsituationen aus, zum Verständnis der Medizin führen wollen. Dieser Ansatz gibt den vorklinischen Fächern – Anatomie, Physiologie und Biochemie – einen geringeren Stellenwert. Sie treten als Hilfswissenschaften in den Hintergrund. Der Studierende soll nur so viel davon lernen, wie er zur Lösung häufiger klinischer Fälle benötigt. Das universitäre Ausbildungskonzept hat sich gewandelt: das Studium dient nicht mehr der Einführung in eine Wissenschaft, sondern der praktischen Berufsausbildung, die sich wissenschaftlicher Ergebnisse bedient. Der Unterschied zu den Fachhochschulen verwischt sich.

Im Prinzip steht das auch so in unserer Approbationsordnung für Ärzte (ÄAppO), § 2: „... *Die Vermittlung der naturwissenschaftlichen und theoretischen Grundlagen ist auf die medizinisch relevanten Ausbildungsinhalte zu konzentrieren.*“

Man wirft unserer derzeitigen Ausbildung gerne vor, sie sei „zu theoretisch“. Gemeint ist dabei allerdings meist nicht so sehr die Vorklinik, sondern die Tatsache, dass im klinischen Abschnitt der Unterricht häufig noch überwiegend Frontalunterricht ist, bei dem die Studierenden weitgehend zur Passivität verurteilt sind. Das sollte sich ja mit der neuen ÄAppO ändern, aber die Umsetzung der ÄAppO ist eine andere Geschichte. Wie man heute so schön sagt: dieses Fass will ich in dieser Vorlesung nicht aufmachen.

Wir in Erlangen haben einen „klassischen“ Studiengang, und wenn ich auf meine Erfahrungen als Studiendekan zurückgreifen darf, dann gibt es doch einige Anzeichen, dass die Ausbildung so katastrophal nicht gewesen sein kann: immer wieder bekam ich Berichte über Erlanger Studierende, die im Ausland klinische Praktika absolvierten, und die waren fast alle freundlich bis enthusiastisch. Genau wie unsere jungen Ärzte, die ja in Skandinavien und England begehrte Importartikel darstellen, sind offenbar unsere Studenten – zumindest einige von ihnen – offenbar durchaus konkurrenzfähig, und das ist beruhigend.

Bleiben wir bei unserem „klassischen“ Studiengang: Die Mediziner Ausbildung in Erlangen begann 1744, ein Jahr nach der Gründung der Markgräflichen Universität 1743. Von Anfang an gab es Unterricht in Anatomie, der übrigens – im Gegensatz zu den anderen Fächern – öffentlich und unentgeltlich war (1). Die Physiologie entwickelte sich im folgenden Jahrhundert langsam aus der Anatomie. Mit der Entwicklung der naturwissenschaftlichen Medizin wurde immer klarer, dass die reine Beschreibung des menschlichen Körpers, die seit der Renaissance einen großen Aufschwung genommen hatte, nicht ausreichte, um die Funktion zu erklären. Die Physiologie etablierte sich als eigene Wissenschaft, die sich mit den Funktionen des Organismus beschäftigte. Um die Mitte des 19. Jahrhunderts wirkte in Erlangen *Joseph von Gerlach* – Sie sehen seine Büste gleich nebenan im Treppenhaus der Anatomie –, den man gut als Anatomen **und** Physiologen bezeichnen

kann. Er war maßgeblich daran beteiligt, dass Erlangen 1872 als vorletzte deutsche Universität einen eigenen Lehrstuhl der Physiologie erhielt. Die Wahl fiel auf *Isidor Rosenthal*, den Oberassistenten des damals berühmtesten deutschen Physiologen, *Emil du Bois-Reymond*, Professor der Physiologie an der Charité in Berlin und Sekretär der Preußischen Akademie der Wissenschaften.

Rosenthal wurde der Professor, der am längsten auf diesem Lehrstuhl wirkte, von 1873 bis 1914, also 41 Jahre – Emeritierung gab es noch nicht –, und *Rosenthal* wirkte bis zu seinem 78. Lebensjahr. Liest man die schöne Dissertation von *Marco Ritter* über *Rosenthal* (2), dann gewinnt man den Eindruck, dass seine Zeit in Erlangen ein dauernder Kampf darum war, dem Fach Physiologie Raum und Geld zu verschaffen. Zunächst zog die Physiologie in eine aufgegebene Entbindungsanstalt an der Stelle, an der heute die Pathologie steht, dann schließlich in das Gebäude Universitätsstraße 17, in dem wir heute noch residieren. Dieses Gebäude hatten die Anatomen freigemacht, die den wilhelminischen Prachtbau erhalten hatten, in dessen Anbau wir uns heute bei unserer Vorlesung befinden. Das Königlich Bayerische Ministerium sah mit Verwunderung, dass *Rosenthal* Umbauten und Geräte wollte. In dem Schreiben aus dem Ministerium heißt es: „... dass die Apparaturen auf das absolut Notwendige sich beschränken sollten.“ Schon vorher hatte *Rosenthal* für einen Umbau der Entbindungsanstalt 73.350 RM veranschlagt, das Ministerium gab die Anweisung, dass 6.500.- RM absolut nicht zu überschreiten seien. Immerhin bekam *Rosenthal* für das Institut in der Universitätsstraße 17 einen neuen Hörsaal – er wird im Prinzip immer noch benutzt, allerdings ist er jetzt zwar hervorragend renoviert, aber zu klein. Auch diesen Hörsaal hatte eine neue Prüfungsordnung erzwungen (2). – Das Ganze kommt einem heutigen Ordinarius recht vertraut vor.

Warum wurde die Physiologie ein Kernfach der Vorklinik? Im 19. Jahrhundert ging es zunächst darum, die naturwissenschaftliche Methode und den naturwissenschaftlichen Denkanatz in der Medizin durchzusetzen.

Es gibt ein bezeichnendes Schreiben des damals noch jungen *du Bois-Reymond* an *Hallmann* (1842), in dem er schreibt, er habe gemeinsam mit den „organischen Physikern“ *Hermann von Helmholtz*, *Karl Ludwig* und *Ernst Brücke* (alle später berühmte Professoren der Physiologie) geschworen,

„die Wahrheit geltend zu machen, dass im Organismus keine anderen Kräfte wirksam sind, als die gemein physikalisch-chemischen.“

Als „Reduktionistenschwur“ ging dieser merkwürdige Eid in die Wissenschaftsgeschichte ein. Um diese Zeit ging es diesen jungen Radikalen wohl vor allem darum, die verschwommenen vitalistischen Ideen zu vertreiben, denen die Mehrzahl der älteren Professoren noch anhing. Der Weg dazu war eine rigorose Hinwendung zum Experiment. Die Physiologie wurde der Vorreiter der experimentellen Methode innerhalb der Medizin.

Damals wurden Versuche meist noch in Privatwohnungen ausgeführt, die ersten Universitätslabors entstanden erst zögerlich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhun-

derts. *Hermann von Helmholtz* erinnert sich an *du Bois-Reymonds* Laboratorium in seiner Wohnung am Garten der Berliner Tierarzneischule, nahe der Charité, so: „In dem ersten der zwei kleinen einfenstrigen Zimmer der Karlstrasse standen ein Schlafsofa und ein kleines Bücherpult, das Zimmer machte den Eindruck einer Schiffskoje. Im zweiten Zimmer, das freie Aussicht ins Grüne hatte, da hatte den Ehrenplatz der *Multiplicator*, am Fenster der Präparirtisch für die Frösche und sonstiges wissenschaftliches Geräth.“ (3)

An diesem „Multiplikator“, einem Gerät zur Messung von Muskelströmen, das nur er so einstellen konnte, dass es optimale Ergebnisse brachte, arbeitete *du Bois-Reymond* meist mit sich selbst als Versuchsperson: die folgende Abbildung zeigt ihn so, und er war auch nicht wenig stolz darauf, dass bei ihm als begeistertem Geräteturner die Muskelströme besonders gut zu messen waren. (3)

Als ausgesprochene Bastler hielten sich diese frühen Physiologen am liebsten in der Werkstatt bei guten Mechanikern auf. – *Du Bois-Reymonds* Partner war übrigens *Johann Georg Halske*, späterer Weggefährte von *Werner von Siemens* und Mitbegründer der Firma, die ursprünglich *Siemens & Halske* hieß.

Diese Basteleien brachten Prototypen von Geräten hervor, die zum Teil heute noch in der Medizin verwendet werden: *Helmholtz* entwickelte den Augenspiegel für eine Vorlesungsdemonstration, und das ist nur das bekannteste Beispiel¹.

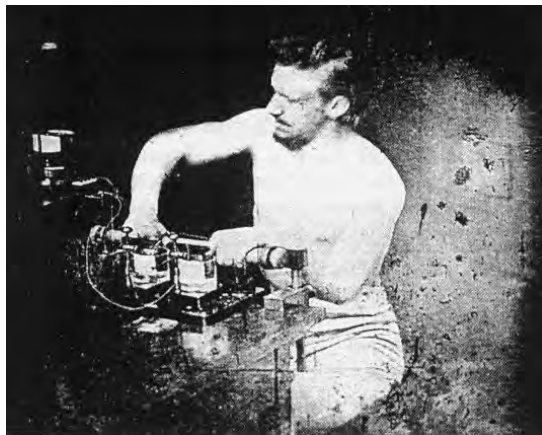


Abb. 3: Eine frühe Fotografie (Daguerreotypie), die den berühmten Physiologen *Emil du Bois-Reymond* beim Experimentieren an seinem „Multiplikator“ zeigt (um 1850). Aus (3) mit freundlicher Genehmigung der Handschriftenabteilung der Staatsbibliothek zu Berlin.

¹ Von Kollegen in der Tschechischen Republik wird darauf hingewiesen, dass *J. E. Purkinje* bereits 1823 in seiner „Breslauer Dissertation“, also der Habilitationsschrift (*Commentatio de examine physiologico organi visus ...*, Vratislaviae), also schon vor *H. v. Helmholtz* (1851) und *C. G. Th. Ruete* (1853) die Prinzipien des Augenleuchtens und Augenspiegels entdeckt habe (Anmerkung des Herausgebers, Prof. *Karl-Heinz Plattig*).

Der Hang zum Basteln war in der Physiologie noch immer sehr stark ausgeprägt, als ich als Doktorand in der Mitte der 60er Jahre in das Fach mehr hineinstolperte, als dass ich es bewusst gewählt hätte. Zwar fertigte ich meine Dissertation in einer Neurologischen Klinik an, aber das Labor und die Fragestellung waren neurophysiologisch. Als Erstes durfte ich in der Mechanikwerkstatt im Keller einen Apparat bauen, und mein Bildungserlebnis verdanke ich dem Mechanikermeister *Hütz*, im Klinikum Würzburg bei allen bekannt als Virtuose im Reparieren alter Borgward-Limousinen. Der ließ mich großzügig an seine Maschinen heran. Ich kann das erst heute richtig schätzen, nachdem ich weiß, wie argwöhnisch jeder Mechaniker die Bedienung eines seiner kostbaren Werkzeuge durch Laien beäugt. Meine spätere Frau, frisch aus Norddeutschland importiert und gerade dabei, in die Geheimnisse des Fränkischen einzudringen, nannte das Ergebnis meiner Tätigkeit liebevoll „das Apparäte“. Ich denke, alle Altersgenossen in der Physiologie haben ähnliche Jugenderlebnisse. Physiologen bauten bis weit in die Mitte des 20. Jahrhunderts ihre Apparate weitgehend selbst oder modifizierten kommerzielles Gerät. Das Experimentieren war sichtlich eine Kunst, die man nicht aus Büchern erlernen konnte.

Heute hat sich die Situation gründlich gewandelt. Eine „patch-clamp“-Ableitung erfordert noch immer Erfahrung und Fingerspitzengefühl, aber die Geräte sind standardisiert, und es würde wenig Sinn machen, sie selbst zu bauen. Noch weiter geht die „Entfremdung“ in der Molekularbiologie. Für den angehenden Molekularbiologen wird die gute technische Assistentin immer wichtiger, und er wird kaum Zeit im Labor vertun, wenn eine robotisierte Versuchsanordnung die Arbeit macht.

Wozu also noch Physiologie für Medizinstudenten? Sollen heutige Studenten mit der Physiologie das Experimentieren lernen? – Ich denke, diesen Anspruch haben wir längst aufgegeben. Schon das Präparat des Froschherzens war in den 60er und 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts ein wissenschaftliches Experiment von gestern, etwa 20 Jahre hinter der Entwicklung in den Forschungslabors zurück. Auch heute sollen Studierende die Grundzüge des experimentellen Vorgehens lernen und dabei Einsichten in die Funktion unserer Organe gewinnen. Heute geschieht das anhand von einfachen, aber zeitgemäßen Versuchen, meist mit den Studierenden selbst als Probanden. Freilich hat die Physiologie kein Alleinstellungsmerkmal mehr in der experimentellen Methode. Seit den Zeiten von *du Bois Raymond* und *Isidor Rosenthal* hat die experimentelle Medizin eine beispiellose Ausweitung erfahren. Ein ganzer Strauss von Fächern hat sich ausgegliedert: Pathologie, Immunologie, Mikrobiologie und zuletzt die physiologische Chemie, aus der sich schließlich die Molekularbiologie als neue Leitwissenschaft entwickelt hat. Auch die Anatomie ist heute experimentell orientiert und eigentlich alles, was in physiologischen Arbeitsgruppen bearbeitet wird, wird irgendwo ähnlich auch in anatomischen gemacht. Ist die Physiologie ein Opfer ihres Erfolges?

An vielen ausländischen Universitäten gibt es keine Physiologie mehr, sondern ein globales Fach „Experimentelle Medizin“, von dem dann wegen seiner relativen

Eigenständigkeit und Komplexität ein weiteres Fach „Neurosciences“, also Neurowissenschaften, abgegrenzt wird. Wenn ich von meinem eigenen Werdegang ausgehe: ich wollte eigentlich nicht Physiologe werden, sondern Neurowissenschaftler – und ursprünglich natürlich auch Kliniker.

Dann wurde ich Physiologe, und das bedeutete, dass ich mich in der Lehre mit der ganzen Breite der Physiologie herumschlagen musste, um Ihnen, den Studierenden, gerecht zu werden. Was ist diese Physiologie auf der Ebene des studentischen Unterrichts? Da gilt die pragmatische Definition: „Physiologie ist, was in den drei oder vier leitenden Lehrbüchern steht.“ Wir haben in Deutschland etwa so viele Lehrbücher, die zwar unterschiedliche Schwerpunkte haben, aber denselben Themenkanon abdecken. In Erlangen sind wir da, wie man heute sagt, „gut aufgestellt“. Zu jedem dieser Lehrbücher haben Mitarbeiter unseres Instituts ein oder zwei Kapitel beigetragen. An diesen Kanon muss man sich natürlich im Unterricht halten, zumal wir eine bundesweite einheitliche Erfolgskontrolle in Form des ersten Staatsexamens – früher Physikum – haben. Die Studierenden erwarten zu Recht, dass wir sie darauf vorbereiten.

Fragt man Studierende, was sie an der Physiologie schwierig finden, dann bekommt man oft Antworten wie: die Unanschaulichkeit, die komplexen Zusammenhänge. Ich habe lange darüber nachgedacht, ob man aus dem Denken in Zusammenhängen nicht eine Sonderstellung der Physiologie, modern ausgedrückt ein „Alleinstellungsmerkmal“ innerhalb der experimentellen Medizin, ableiten kann. Offenbar ist das nicht der Fall, wenn man die heutige Berufungspraxis vieler Universitäten auf Lehrstühle der Physiologie betrachtet, denn ein Organ- oder Systembezug ist nicht unbedingt erforderlich. Wenn ein Wissenschaftler dann auf einen Lehrstuhl berufen ist, dann muss er sich natürlich mit dem Fach in seiner Breite herumschlagen, am besten, indem er die vier Standardlehrbücher zu Rate zieht.

Natürlich sind wir, meine Mitarbeiter und ich, auch nicht auf allen Gebieten, die in den Lehrbüchern dargestellt sind, Experten dank eigener wissenschaftlicher Arbeit. Leider ist es nicht so, dass sich die Universität für jedes Organsystem oder gar jedes Molekül einen eigenen Professor der Physiologie leistet. Aber auf einem der wichtigeren Teilgebiete sollte man doch wissenschaftlich tätig sein und ich denke, es ist gut, dass wir in Erlangen zwei Lehrstühle haben, von denen einer dem Gebiet der „experimentellen Medizin“ und der andere den „Neurowissenschaften“ zugeordnet werden kann.

Themen unserer Forschergruppe

An dieser Stelle sollte ich nun zum ersten Teil des Themas kommen und erklären, was mich, genauer gesagt, meine Arbeitsgruppe, in der Physiologie so all die 20 Jahre beschäftigt hat.

Als ich als junger Assistent aus dem Hirnforschungsinstitut in Zürich an das 2. Physiologische Institut in Heidelberg kam, dachte ich noch immer, dass ich nur

vorübergehend in die Physiologie gehen würde. Ich wollte Neurowissenschaftler werden und mich mit dem Hirn beschäftigen. Natürlich wollte ich auch noch Kliniker werden. Mit meinem Arbeitsgruppenleiter, Professor *Manfred Zimmermann*, hatte ich vereinbart, dass wir die Funktion der Nociceptoren erforschen wollten. Zu dieser Zeit war es noch gar nicht ganz klar, ob es eine eigene Gruppe von Nervenfasern gibt, die dem Hirn Schmerz meldet.

Unser wissenschaftliches Problem war eigentlich sehr alt. Genau genommen hatte es schon der Philosoph *René Descartes* 1632 formuliert: Wie kommt das Nervensignal für den Schmerz in das Gehirn?

Das technische Problem bestand darin, dass schon in meiner Jugend bekannt war, dass diese Nociceptoren überwiegend marklose Nervenfasern sein mussten, C-Fasern. Mein damaliger Abteilungsleiter in Zürich, *Mario Wiesendanger*, sagte mir zum Abschied: ob man an diesen winzigen Elementen seriöse Elektrophysiologie machen kann, das halte er doch für unwahrscheinlich.

Tatsächlich hatten wir innerhalb eines Jahres stabile Ableitungen von C-Fasern aus der Pfote der narkotisierten Katze: diese Ableitung war zwar nicht die erste überhaupt, aber die erste, von der eine Kennlinie beschrieben war. Das heißt, wir konnten zeigen, dass die Nervenfasern bei stärkerer Hitze mehr Aktivität erzeugte. Die Beziehung war über einen breiten Temperaturbereich linear – genau so wie die durch den Reiz ausgelösten Schmerzempfindungen beim Menschen. Vereinfacht gesagt: es tut mehr weh, wenn die Herdplatte 50° als wenn sie nur 45° hat. Andere Nervenfasern, die Mechanosensoren, verhalten sich nicht so und können daher das Signal für das Hirn nicht liefern.

Diese erste Beschreibung des quantitativen Zusammenhanges zwischen Erregung der Nociceptoren und der Intensität des Hitzereizes wurde eine Zeitlang in Lehrbüchern abgedruckt und ist dann sozusagen in die Historie abgetaucht. Als ich vor einigen Jahren beim Neuroscience Meeting in den USA, dem größten Kongress dieser Art mit 20.000 Teilnehmern, vor meinem Poster stand, auf dem neuere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe dargestellt waren, kam ein junger Amerikaner zu mir, las mein Namensschild und sagte dann voll Erstaunen: „You are Dr. *Handwerker* – I thought you are long dead.“ Er hatte mich offenbar in die Zeit des späten 19. Jahrhunderts nahe bei *Max von Frey* eingeordnet.

Was treibt einen Wissenschaftler an, der sich mit einem Problem wie dem der Nociceptoren beschäftigt? Wenn man mit dem Forschen beginnt, dann kann man an zwei Enden ansetzen:

1. An der Struktur und Funktion der Nervenendigungen. Was bildet das Signal, das diese Endigungen erzeugen, und unter welchen Bedingungen entsteht es? Welche Moleküle werden aktiviert und was sind die Voraussetzungen dafür? Schließlich: wodurch unterscheiden sich diese Nervenendigungen von irgendwelchen anderen. Ich möchte diese Art Forschung „**Bottom-up**“-Forschung nennen. Sie geht von unten aus, betrachtet einen Zelltyp und analysiert seine

Funktion – möglichst immer tiefer gehend. Diesem Typ Forschung verdanken wir den größten Teil des wissenschaftlichen Fortschrittes, aber auch die Konfusion, die sich nicht nur in Studenten-, sondern auch in Professorenköpfen angesichts der explosionsartigen Zunahme unseres Wissens oft ausbreitet.

2. Man kann aber auch von der anderen Seite her an das System herangehen und fragen: welche Signale sind eigentlich dafür erforderlich, dass im Hirn die Strukturen erregt werden, die dann die manchmal unangenehme, manchmal unerträgliche Wahrnehmung „Schmerz“ auslösen? Diese Art Fragestellung nenne ich „**Top-down**“.

Meiner Meinung nach ist der Perspektivenwechsel zwischen „bottom-up“- und „top-down“-Fragestellungen charakteristisch für die Physiologie, wenigstens so wie ich sie verstehe. Man hat das auch als „Systembezug“ bezeichnet. Reine „top-down“-Forschung wird schnell an Grenzen stoßen: man kann ein Element identifizieren, das für die Funktion eines Systems entscheidend ist, aber dann will man wissen, wie dieses Element funktioniert und ist wieder in einer typischen „bottom-up“-Fragestellung. Umgekehrt kann man allerdings „bottom-up“-Forschung treiben, ohne sich jemals darum zu kümmern, ob und wozu der erforschte molekulare Mechanismus gut ist.

Am Beispiel des Nociceptors lässt sich diese Dialektik der Forschung besonders schön zeigen. Der große Fortschritt bei der Erklärung „Wie kommt es zur Erregung dieser Nervenendigungen – und nur dieser – durch Hitze?“ kam natürlich aus der Molekularbiologie. Aber die Gruppe von *David Julius* und *Mike Caterina* (4) in San Francisco setzte funktionelles Wissen ein, um die Frage anzugehen: es war seit langem bekannt, dass Capsaicin, ein Paprikaextrakt, nicht nur scharf schmeckt und in höheren Konzentrationen höllisch brennt, sondern auch selektiv hitzeempfindliche Nocizeptoren erregt und zwar nicht nur die Endigungen, sondern auch die Zellkörper. Physiologen hatten gezeigt, dass es dabei zu einem Ca^{++} -Einstrom in die Nocizeptorzellen kommt.

Dieses Experiment war der Ausgangspunkt für *Julius* und *Caterina*: sie brachten Neurone aus Hinterwurzelganglien, wo die Zellkörper der Nocizeptoren liegen, in eine Gewebekultur, reizten sie mit Capsaicin, und nun konnten sie mit der Methode des Ca^{++} -imaging die Neurone herausfischen, die durch Capsaicin erregt wurden, also die Neurone der hitzeempfindlichen Nociceptoren. Deren DNS (Desoxyribonucleinsäure) wurde extrahiert, in anderen Zellarten exprimiert, und das entscheidende Rezeptormolekül wurde schließlich aufgeklärt. Das Ergebnis war die Entdeckung des Capsaicin-Rezeptors, eines Tunnelmoleküls in der Membran der nociceptiven Nervenendigungen, das bei Aktivierung Membranströme verursacht. Appliziert man Capsaicin auf eine Zelle, in der der Capsaicin Rezeptor exprimiert ist, kommt es zu einem Kationen-Einwärtsstrom in die Zelle, vereinfacht ausgedrückt, zu einer Erregung. Die Entdecker des Capsaicin-Rezeptors machten nun ein wunderschönes Experiment: sie extrahierten aus verschiedenen Paprikagewächsen, die unterschiedlich scharf schmecken, den Saft und testeten

ihre Zellen damit: Es stellte sich heraus, dass die Schärfe dieser Gewächse, die ein Physiologe 50 Jahre vorher in akribischen Versuchen an sich und anderen Testpersonen herausgefunden hatte, exakt mit der Größe dieses Einwärtsstroms korreliert.

Nach der Schlüsselentdeckung des Capsaicin-Rezeptors purzelten die Neuentdeckungen. Die Entwicklung ist noch nicht abgeschlossen. Es stellte sich heraus, dass dieser Rezeptor zu einer Familie von Rezeptormolekülen gehört, den TRP-Rezeptoren², die z. T. in Nociceptoren exprimiert sind, aber bei weitem nicht nur dort, sondern auch in anderen Zellen. Es entstand plötzlich ein Fächer neuer Erkenntnisse und Fragestellungen, die weit über die ursprüngliche Frage nach dem Mechanismus der Hitzeerregbarkeit der Nociceptoren hinausgehen.

Was ich mit diesem Beispiel zeigen will: wenn man von einer geglückten „top-down“-Fragestellung ausgeht, und die Technik und Expertise für die geeignete „bottom-up“-Forschung hat, um dieses Problem zu lösen, dann kann man auf unerwartete Goldadern stoßen. Der entscheidende Schritt bei jeder guten bottom-up-Forschung ist die Reduktion des untersuchten Systems, um Mechanismen möglichst isoliert untersuchen zu können, im Fall von *Julius* und *Caterina* die Isolation der Zellen, die einen Ca⁺⁺-Einstrom auf Capsaicin erzeugten. Danach dann die weitere Reduktion: die DNS dieser Zellen wurde für die Klonierung in anderen nicht-neuronalen Zellen exprimiert.

Dieses Prinzip der Reduktion zieht wie ein roter Faden durch die Geschichte der Physiologie. Physiologen haben im Laufe der kurzen Geschichte ihrer Wissenschaft die scheinbar absonderlichsten Untersuchungsobjekte gefunden – Sie finden Spuren davon noch in den Lehrbüchern: der kleine Tintenfisch *Loligo*, an dem *Hodgkin* und *Huxley* die Mechanismen des Aktionspotentials untersuchten, die Meeresschnecke *Aplysia*, an der *Eric Kandel* Grundmechanismen des Gedächtnisses aufklärte, und viele andere. Dahinter steht immer der Versuch, ein möglichst einfaches Untersuchungsobjekt zu finden, das man experimentell am besten kontrollieren kann. Der Physiologe *Michael Steinhausen* aus Heidelberg pflegte dazu etwas spöttisch zu sagen: „Je größer der Forscher, umso kleiner das Versuchstier.“ Sobald man aber dann zum „top-down“-Verfahren wechselt, hat man mit der Reduktion Schwierigkeiten: sagt das gewählte Modell überhaupt etwas aus über die Funktion beim Menschen, die ich untersuchen will?

Ein wichtiger Reduktionsschritt in der Nociceptorforschung war die Entwicklung der ersten brauchbaren *in vitro*-Präparation durch *Peter Reeh* in unserer Arbeitsgruppe (5). Die ersten Ableitungen von Nociceptoren hatten *Zimmermann* und ich noch an narkotisierten Katzen gemacht: lange, umständliche Experimente, bei denen ein plötzlicher Blutdruckabfall durch die Narkose zum Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und Erlöschen aller Nervenaktivität führen konnte. – Das

² TRP bedeutet „transient receptor potential“ und gehört zur „Familie“ von Calcium-Kanälen mit Rezeptor-Funktionen. Der Capsaicin-Rezeptor führt die Bezeichnung TRPV1, früher hieß er VR1 (Vanilloid-Rezeptor).

Haut-Nervenpräparat wird heute weltweit benutzt und wurde für andere Organe abgewandelt. Es erlaubt das extrazelluläre Milieu um die nociceptiven Nervenendigungen genauer zu kontrollieren, als es bei jeder Untersuchung am ganzen Tier möglich wäre. Ein weiterer Schritt der Reduktion ist die patch-clamp-Ableitung und das Ca^{++} -imaging von Zellkörpern der Nociceptoren in Gewebekultur, eine Technik, die in unserem Institut Frau Professor *Kress* etablierte.

Patch-clamping und Hitzestimulation sensorischer Neurone in Kultur

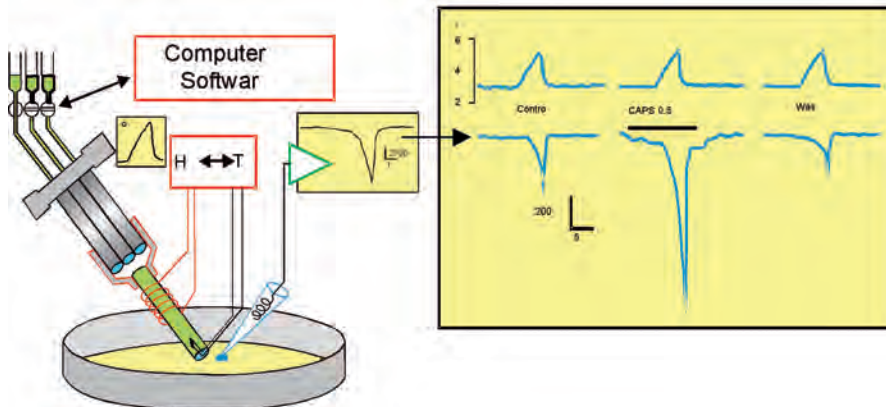


Abb. 4: Versuchsanordnung für die Registrierung von Strömen aus isolierten Nocizeptorzellen mittels Spannungsklemme (patch clamp). Auf der rechten Seite der Abbildung sind die Registrierungen von Strömen dargestellt, die durch die Gabe von Capsaicin induziert werden. Der Vergleich der Abbildungen 2 und 4 zeigt den Fortschritt durch Reduktionismus. Die beiden Versuchsanordnungen trennen etwa 50 Jahre. – Mit freundlicher Genehmigung von Professor *Peter W. Reeh*.

Aber auch hier zeigte sich, dass der Schlüssel zum Erfolg der „bottom-up“-Forschung häufig in einer „top-down“-Frage liegt. Dazu möchte ich ein Beispiel aus der Forschung unseres Instituts bringen: Forscher in Israel um Professor *M. Devor* von der Hadassah Universität hatten für pharmakologische Fragestellungen Mäusestämme gezüchtet, die entweder sehr empfindlich auf Hitzereize reagierten oder sehr unempfindlich. Diese Mäuse stellten sie uns zur Verfügung. Unsere Frage war: kann unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit mit unterschiedlichen Nocizeptoreigenschaften erklärt werden? Es lag nahe, zur Klärung die beiden Enden zusammenzubringen: die israelischen Mäuse und Professor *Reehs* Ableitmethode. Überraschenderweise kam das tatsächlich heraus – ich hätte nicht darauf gewettet, sondern vermutet, dass die Unterschiede im Gehirn der beiden Mäusestämme liegen.

Nach dem Philosophen *Karl Popper* ist die Widerlegung einer Hypothese fruchtbarer als die Bestätigung. Das Beispiel zeigt, dass es auch genau umgekehrt sein kann. Mit der Bestätigung der Hypothese fängt die Frage nämlich erst an interessant zu werden: worin unterscheiden sich die Nociceptoren der beiden Mäusestämme? Ein erster Hinweis war, dass die Nociceptoren der unempfindlichen Mäuse auch weniger von dem Neuropeptid CGRP (calcitonin gene-related peptide) ausschütteten. Was hat dieses Neuropeptid mit der Erregbarkeit von Nociceptoren zu tun? Den Zusammenhang hat die Arbeitsgruppe von Professor *Messlinger* nachgewiesen, die sich für Mechanismen des Kopfschmerzes interessiert und ganz andere Nocizeptoren untersucht, die der Meningen (6). Die naheliegende und wichtige Frage ist natürlich die nach der genetischen Grundlage der unterschiedlichen CGRP-Freisetzung und Hitzeempfindlichkeit.

Dies wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von *Jeff Mogil* in Montreal bearbeitet. Um die lange Geschichte kurz zu machen: die Mäusestämme unterscheiden sich tatsächlich in Gentranskripten, welche die Synthese von CGRP kodieren (7). Wenn man diese komplexe Geschichte einer Fragestellung erzählt, die ihren Ausgang von Verhaltensexperimenten genommen hatte, dann wundern die langen Autorenlisten nicht mehr, die über der letzten Veröffentlichung stehen. Hier finden sich dann auch Erlanger Medizinstudenten, deren Dissertationen einen Teilaspekt des Problems aufklärten.

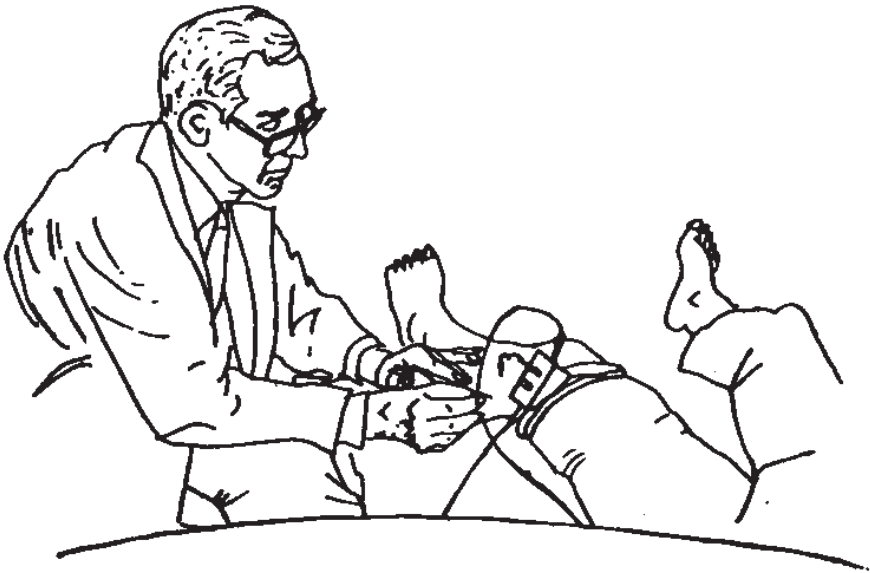


Abb. 5: Prof. *Karl-Erik Hagbarth*, der Erfinder der Mikroneurographie, bei einem Experiment an der Universität Uppsala um 1970. Reproduziert aus einer Festschrift des Department of Clinical Neurophysiology der Universität Uppsala. Mit freundlicher Genehmigung von Professor *H.E. Torebjörk*.

Ein Problem, das man wohl als typisch „top-down“ betrachten kann, hat mich immer besonders interessiert: Wie weit lassen sich diese Forschungen an transgenen Mäusen und anderen Modellen auf den Menschen übertragen? Innerhalb der Neurowissenschaften ist dieses Problem seit langem erkannt, und in der internationalen Diskussion nehmen die translationalen Neurowissenschaften einen gewichtigen Raum ein.

Dank der Pionierarbeiten von *Karl Erik Hagbarth* und *Erik Torebjörk* an der Universität Uppsala gibt es eine Methode, mit der man direkt am Menschen die Aktionspotentiale von Nocizeptoren ableiten kann. Die Abbildung zeigt *Karl Erik Hagbarth*, der kürzlich verstorben ist, bei einer solchen Ableitung, bei der die Mikroelektrode per Hand in den Nerven eines Probanden oder eines Patienten gestochen wird, und *Hagbarths* Schüler *Erik Torebjörk* gelang zusammen mit *Rolf Hallin* die erste Ableitung von C-Fasern beim Menschen um 1970 (8).

In vielen Diskussionen mit *Erik Torebjörk* haben wir das Problem erörtert, dass einige der Befunde, die wir an C-Fasern von Tieren gewonnen hatten, einfach nicht zu den Wahrnehmungen passen, die beim Menschen durch diese C-Fasern ausgelöst werden. Unsere Überlegung war: vielleicht gibt es beim Menschen Nocizeptoren, die wir bisher übersehen haben, weil sie sich nicht so verhalten wie Mäuse- und Rattennocizeptoren, z. B. weil sie mechanisch nicht erregbar sind. Wir entwickelten eine Methode, bei der identifizierte einzelne C-Fasern in menschlichen Hautnerven wiederholt elektrisch gereizt werden, worauf sie mit einer stetigen konstanten Antwortlatenz antworten. Sobald ein anderer Reiz diese Nervenfasern zusätzlich erregt, kommt es zu einer Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit aus Gründen, die ich hier nicht diskutieren kann. Sehr schnell stellte sich bei Anwendung dieser Methode heraus, dass es zwei Gruppen von Nocizeptoren in der Haut des Menschen gibt, solche, die durch mechanische Reize erregt werden können und andere, die in gesunder intakter Haut nicht erregt werden, nicht einmal durch Nadelstiche. Wir haben diese Nocizeptoren nach einem Vorschlag von Professor *Robert F. Schmidt* aus Würzburg poetisch als „schlafende Nocizeptoren“ bezeichnet. Schlafend deswegen, weil sie nicht prinzipiell mechanisch unerregbar sind. Sobald das Gewebe entzündet ist, wachen sie auf. Mechanische Reize erregen dann diese Nervenfasern, und das ist wahrscheinlich die Ursache der Hyperalgesie, der Überempfindlichkeit des entzündeten Gewebes für Druck und der Gelenke für Bewegungen. Injiziert man in das rezeptive Feld solcher Nocizeptoren eine kleine Menge Capsaicin, dann sieht man, dass die mechano-insensitiven Nocizeptoren sehr viel stärker erregt werden als die mechano-sensitiven. Diese Gruppe von Nervenfasern, die bis vor wenigen Jahren unbekannt war, vermittelt also wohl dem zentralen Nervensystem den unangenehm brennenden Schmerz, der durch die Capsaicininjektion, aber z. B. auch durch einen Wespenstich hervorgerufen wird.

Ein weiteres Problem konnten wir mit dieser Methode lösen: Wir hatten früher bei unseren Nervenfaserableitungen kein Substrat für das Jucken gefunden, bekanntlich eine manchmal sehr unangenehme Empfindung. Nun ist ein Teil der mechano-

insensitiven Nocizeptoren beim Menschen in hohem Grade erregbar durch Histamin und vermittelt damit den Juckreiz, den Insektenstiche, aber auch die Histaminausschüttung bei einer Urtikariaerkrankung hervorrufen.

Die Entdeckung eines „Juckrezeptors“ war der „Bestseller“ unter den wissenschaftlichen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe im letzten Jahrzehnt (9). Die Arbeit wurde 185-mal zitiert, was uns in die Spitzengruppe der am häufigsten zitierten Arbeiten aus der Physiologie in Deutschland brachte. Natürlich war es auch hier so, dass ein Befund nicht ein Ende, sondern einen Anfang der Fragen bedeutete: Wir fanden sehr schnell heraus, dass nicht jede Art von Jucken der Erregung dieser „Pruritusrezeptoren“ zuzuschreiben ist. Derzeit ist Frau Dr. *Namer* in unserer Arbeitsgruppe dabei, in einer Versuchsserie zwei Jucken erzeugende Reize zu vergleichen. Dabei stellte sich verblüffenderweise heraus, dass nur der eine, Histamin, die Jucksensoren erregt, der andere hingegen, der ein fast identisches Jucken erzeugt, erregt einen anderen Sensortyp. Die „top-down“-Fragestellungen, die folgen, werden uns noch viel Kopfzerbrechen bereiten: Wieso verfügt das Hirn für ein und dieselbe Wahrnehmung über zwei verschiedene Nervenkanäle?

In anderen Untersuchungen haben wir uns mit unseren Kooperationspartnern mit dem Vergleich von juckenden Dermatosen bei Patienten befasst. Auch da war es so, dass wir einen Teil der beobachteten Phänomene mit Rezeptormechanismen erklären konnten, andere blieben rätselhaft.

Es war nicht meine Absicht, Ihnen die Forschungen unserer Arbeitsgruppe am Institut für Physiologie und Pathophysiologie im Detail darzustellen, ich wollte vielmehr einen Prozess erläutern. Wir hatten das Glück, dass wir zusammen mit den Professoren *Kay Brune* aus dem Pharmakologischen Institut unserer Fakultät und *R. F. Schmidt* aus Würzburg im Jahre 1991 einen Sonderforschungsbereich der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) einwerben konnten, der uns 12 Jahre lang begleitet hat. Die Forschungen dieses Sonderforschungsbereichs führten in regelmäßigen Abständen zu Anträgen und zu Arbeitsberichten.

Im Sonderforschungsbereich hatten wir ideale Kooperationsmöglichkeiten mit anderen Forschergruppen in anderen Instituten und in den Kliniken. Innerhalb der 12 Jahre wurden 6 Mitglieder des Sonderforschungsbereichs auf Professuren an anderen Universitäten berufen. Der Sonderforschungsbereich war für uns eine schöne und fruchtbare Zeit.

Damit komme ich zum letzten Gedanken dieser Vorlesung: Nach meiner festen Überzeugung steht und fällt die Physiologie mit der Pathophysiologie: Wie können wir Krankheitserscheinungen erklären und damit die Suche nach Therapien vorbereiten?

Es gibt einen uralten Satz des antiken Arztes *Galenos*: Der Mensch kann die Krankheiten nicht verstehen, wenn er nicht die Funktion des gesunden Körpers versteht.

Der SFB 353



Vom ersten Finanzierungsantrag 1991

zum Abschlussbericht 2004

Abb. 6: Eine Reihe von gedruckten Anträgen an die DFG für den Sonderforschungsbereich SFB 353 „Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung“ und ein Abschlussbericht.

Meiner Meinung nach gilt auch der Umkehrsatz. Wir verstehen die normalen Funktionen nur vor dem Hintergrund der krankhaften Veränderungen. Die Pathophysiologie – und damit die Klinik – ist der Lehrmeister der Physiologie, der uns immer wieder auf neue Fragen stößt.

Damit komme ich zum letzten Mal auf die Frage zurück: warum sollten Studenten sich heute noch mit der Physiologie auseinander setzen? Leider werden Sie von dem, was ich Ihnen heute erzählt habe, in den Lehrbüchern nicht viel finden. Dort bleibt nur das Extrakt: der sogenannte derzeitige Wissensstand. Vieles von dem, was in der Forschung heute als bekannt vorausgesetzt werden kann, ist noch nicht so „abgehängt“, dass es auch in Lehrbücher Eingang finden kann – meist, weil der Kontext fehlt. Man kann sagen: die „top-down“-Fragen sind noch nicht geklärt. Wenn man daher die Physiologie nur nach Lehrbüchern lehrt und lernt, dann erhält man ein geronnenes, statisches Bild: die überdauernden Erkenntnisse der Forschung von vor etwa 5 – 10 Jahren. Das, was uns in der Forschung umtreibt, werden Sie auf diese Weise nicht lernen: Die Physiologie als Prozess, als etwas, das dauernd im Fluss ist und in dem neue Erkenntnisse immer wieder neue Einsichten gewähren, die dann wieder durch andere Einsichten überdeckt werden können. Es

ist irgendwie wie auf einer sehr langen und schönen Bergwanderung. Wenn wir Ihnen bei aller Beschränktheit dessen, was im Unterricht möglich ist, ein wenig von diesem prozesshaften Geschehen vermittelt haben, dann hat es sich gelohnt, dass der Physiologieunterricht von Professoren und Mitarbeitern gegeben wurde, die auf einem – naturgemäß sehr begrenztem – Gebiet in der Forschung tätig waren.

Ob das in 20 Jahren noch unter der Marke „Physiologie“ geschieht oder ob wir dann „Experimentelle Medizin“ und „Neurowissenschaften“ haben werden, ist nicht entscheidend. Das physiologische Denken ist längst in verschiedenen Wissenschaften unter anderem Namen Standard geworden.

Ich habe Ihnen hoffentlich auch den Eindruck vermittelt, dass neurowissenschaftliche Forschung heutzutage eine „Mannschaftssportart“ ist, in der die Grenzen zwischen den alten Fächern der experimentellen Medizin weitgehend aufgehoben sind. Ich hatte das Glück, in mehreren großartigen Mannschaften mitwirken zu dürfen, und damit gehöre ich in mehr als eine wissenschaftliche Familie. Die Abbildung am Eingang dieser Vortragsammlung zeigt die Mannschaft unseres Instituts am letzten Montag, im Sommer 2006, mit Mitarbeitern und wissenschaftlichen Gästen. Ihnen allen und auch denen, die nicht auf dem Photo sein konnten, möchte ich danken für die gute Zeit, die wir gemeinsam miteinander arbeiten durften.

Literatur

- (1) Wendehorst A (1993): Geschichte der FRIEDRICH-ALEXANDER-Universität Erlangen-Nürnberg 1743-1993. München: C.H. Beck.
- (2) Ritter M (2004): Isidor Rosenthal (1936-1915). Forscher – Arzt – Politiker. Inauguraldissertation (Med.), Erlangen. Erscheint 2008 als Festschrift zum 200-jährigen Bestehen der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen in dieser Publikationsreihe.
- (3) Dierig S (2004): Die Kunst des Versuchens. Emil Du Bois-Reymonds *Untersuchungen über die thierische Electricität*. In „Kultur im Experiment“, Henning Schmidgen, Peter Geimer, Sven Dierig (Hg). Berlin: Kulturverlag Kadmos.
- (4) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997): The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389**:816-824.
- (5) Reeh, PW (1986): Sensory receptors in mammalian skin in an in-vitro preparation. *Neurosci Lett* **66**, 141-147.
- (6) Fischer MJ, Koulchitsky S, Messlinger K (2005): The nonpeptide calcitonin generelated peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of

neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *Neuroscience*, **135**, 1277-1284.

- (7) Mogil JS, Miermeister F, Seifert F, Strasburg K, Zimmermann K, Reinold H, Austin J-S, Bernardini N, Chesler EJ, Hofmann HA, Hordo C, Messlinger K, Nemmani KVS, Rankin AL, Ritchie J, Siegling A, Smith SB, Sotocinal S, Vater A, Lehto SG, Klussmann S, Quirion R, Michaelis M, Devor M, Reeh PW (2005): Variable sensitivity to noxious heat is mediated by differential expression of the CGRP gene. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **102**, 12938-12943.
- (8) Hallin RG, Torebjörk, HE (1970): Afferent and efferent C units recorded from human skin nerves in situ. A preliminary report. *Acta Soc Med Upsal.* **75** 277-281.
- (9) Schmelz M, Schmidt R, Bickel, A, Handwerker, HO, Torebjörk, HE (1997): Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* **17**, 8003-8008.