

## Neuartige elektrische Signale „durchströmen“ Pflanzen

Wissenschaftler der Universität Gießen und des Max-Planck-Instituts für chemische Ökologie in Jena entdeckten eine neue Form der elektrischen Reizweiterleitung in verschiedenen Pflanzenarten. Dieses als „systemisches Potenzial“ bezeichnete elektrische Signal wird von Blatt zu Blatt weitergegeben und durch Verwundung von pflanzlichem Gewebe ausgelöst. Mithilfe von Feinglas-Mikroelektroden konnten elektrische Signale in Pflanzen gemessen werden, die von Blatt zu Blatt wandern. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Signale in Form von Spannungsänderungen über Zellmembranen ausbreiteten, betrug zwischen 5 und 10 Zentimetern pro Minute.

Entdeckt wurde dieses bislang unbekannte elektrische Reizleitungssystem durch eine neuartige Methode: Die für die Messungen notwendigen, faserartigen Elektroden wurden, ohne das Blatt zu verletzen, durch geöffnete Schließzellen (Stomata) hindurch in die Blätter und dann auf die Zellwände des inneren Blattgewebes gesetzt. Sto-

mata sind mikroskopisch kleine Öffnungen in der Blattoberfläche, die dem Wasserhaushalt und Gasaustausch dienen und die die Pflanze je nach Bedarf öffnen oder schließen kann.

Die Wissenschaftler fanden heraus, dass das von ihnen als „systemisches Potenzial“ bezeichnete elektrische Signal durch Verwundung ausgelöst und sogar moduliert werden kann. Wird ein Blatt der Pflanze verletzt, so ist der Reiz je nach Art und Konzentration zugegebener Kationen (beispielsweise Kalzium, Kalium oder Magnesium) unterschiedlich hoch und kann über lange Strecken in unverletzten Blättern gemessen werden. Nicht der Transport von Ionen über Zellmembranen, sondern die Aktivierung so genannter Protonen-ATPasen verursacht die Spannungsänderungen, die sich vom Blatt über den Spross bis zum nächsten Blatt fortpflanzen. „Somit ist das von uns gemessene „systemische Potenzial“ überhaupt nicht mit einem klassischen Aktionspotenzial zu vergleichen, wie man es in tierischen Nervenzellen oder auch

in Pflanzen findet“, so Prof. Hubert Felle von der Universität Gießen.

Aktionspotenziale folgen einer „Alles oder Nichts“-Regel: Sie werden erst ab einem bestimmten Schwellenwert ausgelöst und verbreiten sich dann mit konstanter Stärke. Das „systemische Signal“ hingegen kann gleichzeitig Träger mehrerer Informationen sein: Die Stärke des auslösenden Stimulus (Wundsignal) kann den Ausschlag des systemischen Signals (Amplitude) beeinflussen ebenso wie die Wirkung unterschiedlicher Ionen.

Das neuartige „systemische Signal“ konnte in fünf verschiedenen Pflanzenarten nachgewiesen werden, darunter bei den Nutzpflanzen Tabak (*Nicotiana tabacum*), Mais (*Zea mays*), Gerste (*Hordeum vulgare*) und Ackerbohne (*Vicia faba*).

*M.R. Zimmermann, H. Maischak, A. Mithöfer, W. Boland, H.H. Felle: System potentials, a novel electrical long distance apoplasmic signal in plants, induced by wounding. Plant Physiology, 149, 1593-1600 (2009)*

## Fünfter Forschungspreis der René Baumgart-Stiftung für Gießen

Für ihre Arbeit zum Lungenhochdruck erhielt Dr. Grazyna Kwapiszewska, Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität, den Forschungspreis 2009 der gemeinnützigen René Baumgart-Stiftung. Damit ging die Auszeichnung, die bislang sechsmal verliehen wurde, in diesem Jahr bereits zum fünften Mal nach Gießen. Der jährlich ausgeschriebene Preis honoriert Forschungsarbeiten, die sich klinisch oder experimentell mit dem Krankheitsbild des Lungenhochdrucks (Pulmonale arterielle Hypertonie, PAH) beschäftigen. Er ist mit 5.000 Euro dotiert.

In diesem Jahr wurden erstmals eine Grundlagenarbeit und eine klinische Arbeit ausgezeichnet. Im Rahmen des 50. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. in Mannheim erhielt Dr. Grazyna Kwapiszewska den Preis im Bereich Grundlagenarbeit. Den ebenfalls mit 5.000 Euro dotierten Preis im klinischen Bereich teilten sich Dr. Tibor Kempf und Nils Nickel von



Dr. Grazyna Kwapiszewska

der Medizinischen Hochschule Hannover. Dr. Grazyna Kwapiszewska kam 2001 von der Biologischen Fakultät der Adam Mickiewicz Universität Poznan (Polen) an die Universität Gießen. In ihren Untersuchungen konnte sie zeigen, dass dem Protein Fhl-1 möglicherweise eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des Lungenhochdrucks zukommt. Durch diese Erkenntnis lassen sich in weiteren Verfahren mögliche neue Zielkandidaten zur Behandlung dieser Erkrankung identifizieren.

Lungenhochdruck ist eine seltene Erkrankung, die durch eine starke Verengung der Lungengefäße gekennzeichnet ist. Die Betroffenen leiden bereits bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe

unter Atemnot, ihre körperliche Leistungsfähigkeit ist erheblich eingeschränkt. Zu den Ursachen des Lungenhochdrucks gehören z.B. die Einnahme von Appetitzüglern, Lebererkrankungen, Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektionen und angeborene Herzfehler. Es gibt aber auch genetisch bedingte Formen des Lungenhochdrucks, die ganze Familien betreffen. Der Verlauf der Krankheit ist meist chronisch. Durch die starke Überlastung des Herzens sterben die Patienten häufig im jungen bis mittleren Alter an so genanntem Rechtsherzversagen. Erst seit wenigen Jahren besteht die Möglichkeit, die Beschwerden mit verschiedenen Medikamenten, die inhaliert oder als Tabletten eingenommen werden, zu lindern. Trotz der großen Fortschritte in Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren ist eine Heilung des Lungenhochdrucks bislang nicht möglich. Verschlechtert sich der Zustand eines Patienten, bleibt nur die Lungentransplantation. CL

# Weniger Tierversuche durch besseres Versuchs-Design

Tierversuche sind derzeit aus der Forschung nicht völlig wegzudenken, sollen jedoch auf das notwendige Minimum beschränkt werden. Einen wichtigen Beitrag dazu leistet die Forschung von Prof. Dr. Hanno Würbel, Professor für Tierschutz und Ethologie. Neueste Ergebnisse wurden im Frühjahr in der Fachzeitschrift „Nature Methods“ publiziert. In dieser Arbeit hat Prof. Würbel – entgegen der bislang gängigen Lehrmeinung – nachgewiesen, dass die Standardisierung der Umweltbedingungen die Aussagekraft und Reproduzierbarkeit von Tierversuchen beeinträchtigt. Er konnte zeigen, dass vielmehr die systematische Variation von Umweltbedingungen zu besser wiederholbaren und aussagekräftigeren Ergebnissen führt und damit das Risiko falsch positiver Ergebnisse verringert. Dies ist nicht nur im Sinne des Tierschutzes, sondern könnte bei der Ent-

wicklung von Medikamenten im Tierversuch zu erheblichen Einsparungen führen, von denen letztlich auch die Verbraucher profitieren würden.

schen Labors nicht standardisieren lassen, liefern Tierversuche zahlreiche Ergebnisse, die labor- oder versuchsspezifisch sind und somit keine allgemeine Gültigkeit besitzen. Dies führt zu widersprüchlichen Erkenntnissen und erfordert – unter Einsatz vieler weiterer Versuchstiere – Wiederholungsversuche.

Ausgehend davon stellte Prof. Würbel die Hypothese auf, dass Standardisierung keine Lösung, sondern – im Gegenteil – eine Ursache für die schlechte Reproduzierbarkeit von Tierversuchen darstellt. Dies ist unter anderem auch der Grund dafür, weshalb Medikamente vor ihrer Zulassung auf dem Markt in aufwendigen klinischen Studien an einer möglichst repräsentativen, also heterogenen Stichprobe von Probanden geprüft werden müssen, statt beispielsweise nur an jungen, gesunden, schlanken Männern.

Diese Hypothese konnte Prof. Würbel nun im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekts mit Hilfe der Doktorandin Helene Richter und eines Kollegen, Prof. Dr. Joseph P. Garner (Purdue University, USA), bestätigen. Dazu benötigten die Wissenschaftler noch nicht einmal zusätzliche Versuchstiere, sondern arbeiteten mit einem bereits publizierten Datensatz über Verhaltensunterschiede zwischen verschiedenen Mäusestämmen aus einer Multi-Labor-Studie. Daraus generierten sie Versuchswiederholungen, deren Mäuse bezüglich dreier bestimmter Umweltfaktoren (Versuchslabor, Liefertermin und Haltungsbedingung) entweder einheitlich (standardisiert) oder systematisch unterschiedlich (heterogenisiert) waren. Die Befunde waren eindeutig: Die Ergebnisse der heterogenisierten Versuchswiederholungen waren viel einheitlicher als die der standardisierten. Zudem lieferten standardisierte Versuchswiederholungen eine deutlich erhöhte Rate falsch positiver Ergebnisse, d.h. Stammesunterschiede, die nur in einer be-



Maus beim Barriere-Test

stimmten Versuchswiederholung auftraten.

## ... systematisch variierte Umweltbedingungen

Aufgrund dieser Befunde sollte sich laut Prof. Würbel durch ein Versuchsdesign mit systematisch variierten Umweltbedingungen die Aussagekraft von Tierversuchen erheblich verbessern und die Rate falsch positiver Ergebnisse vermindern lassen. Damit ließen sich personell und finanziell aufwendige Wiederholungsversuche vermeiden und wirkungslose Substanzen in der Medikamentenentwicklung frühzeitig erkennen. Würbel schätzt, dass für jedes Medikament, das auf den Markt kommt, mehr als 100 wirkungslose Substanzen geprüft und im Verlauf der Entwicklung fallen gelassen werden. „Unser Ansatz der Heterogenisierung der Versuchsbedingungen sollte die Früherkennung wirkungsloser Substanzen erleichtern“, sagt der Tierschutz-Experte. Dies könnte bei der Medikamentenentwicklung zu erheblichen Kosteneinsparungen führen und damit die Medikamentenpreise senken, die maßgeblich von den Entwicklungskosten bestimmt werden. Zudem ließen sich damit – ganz im Sinne des Tierschutzes – unzählige Versuchstiere einsparen.

Richter, S. Helene, Garner, Joseph P. & Würbel, Hanno. *Environmental standardization: cure or cause of poor reproducibility in animal experiments?* „Nature Methods“, Vol. 6, No. 4, April 2009, pp. 257-261



Helene Richter, Doktorandin am Fachbereich Veterinärmedizin und Erstautorin.

wicklung von Medikamenten im Tierversuch zu erheblichen Einsparungen führen, von denen letztlich auch die Verbraucher profitieren würden.

## Statt Standardisierung ...

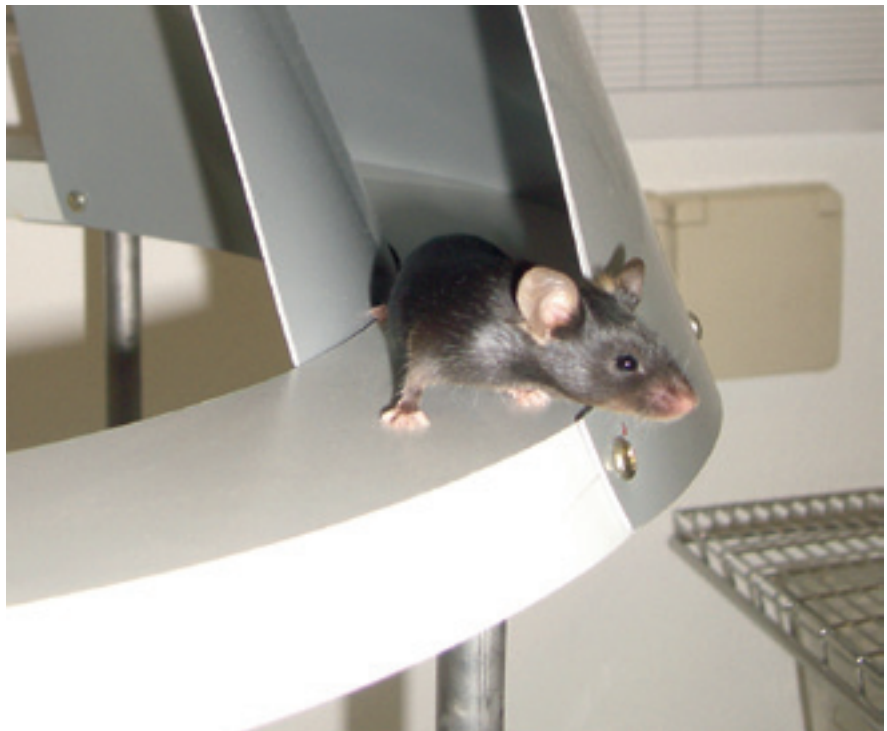
Bislang war man in der Versuchstierkunde davon ausgegangen, dass eine möglichst umfassende Standardisierung aller Umweltfaktoren die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen garantiert. Weil Standardisierung innerhalb von Labors zu einer Vereinheitlichung der Versuchstiere führt, sich jedoch viele Faktoren, wie z.B. Personal, Geruchskulisse, etc., zwi-

## Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis für Prof. Hanno Würbel

Für seine Arbeit zur „Verbesserung der Aussagekraft von Tierversuchen durch systematische Umweltvariation“ erhielt Prof. Dr. Hanno Würbel im April den Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis 2009. Der mit 30.000 Euro dotierte Preis ist der älteste Preis für Tierschutzforschung im deutschsprachigen Raum und auch international hoch angesehen. Er wird von der Ludwig-Maximilians-Universität München für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten zum Tierschutz in der Regel alle zwei Jahre verliehen.

Hanno Würbels Forschungsergebnisse kommen einem Paradigmenwechsel gleich, wurde die Standardisierung doch bislang als Mittel zur Minimierung der Versuchstierzahlen propagiert. Dies kam daher, dass Standardisierung die Versuchstiere eines Tierversuchs homogener macht und damit die Variation in den Ergebnissen verringert. Als Folge davon können Tierversuche mit kleineren Stichproben, das heißt mit weniger Tieren durchgeführt werden. Doch Würbel konnte zeigen, dass dieser Nutzen der Standardisierung trügerisch ist, weil er mit einem Verlust an Aussagekraft erkauft wird. Mit der Methode von Prof. Würbel lassen sich letztlich mit weniger Versuchstieren auf Anheb aussagekräftigere Ergebnisse erzielen.

Hanno Würbel ist Schweizer, studierte Biologie an der Universität Bern und wurde an der ETH Zürich promoviert. Bereits in seiner Dissertation beschäftigte er sich mit haltungsbedingten Verhaltensstörungen bei Labormäusen.



Versuchsmaus auf dem „Elevated Zero Maze“, einem klassischen Verhaltenstest für Ängstlichkeit.

Seit 2002 hat er die Professur für Tierschutz und Ethologie an der Universität Gießen inne. Schwerpunkte seiner Forschung sind Studien zur Verhaltensentwicklung von Tieren, zur artgemäßen Tierhaltung und zur Verbesserung der Aussagekraft von Tierversuchen. Vor einigen Jahren konnte er zeigen, dass eine artgerechte Haltung von Labormäusen möglich ist, ohne die Präzision und Reproduzierbarkeit von Tierversuchen zu

beeinträchtigen. Für diese Arbeit wurde Prof. Würbel 2005 mit dem Tierschutzforschungspreis des Landes Hessen ausgezeichnet.

Prof. Würbels Forschung trägt maßgeblich dazu bei, die Tierschutzrichtlinien für Tierversuche umzusetzen, die eine Verringerung, eine Verfeinerung und einen Ersatz fordern (auch bekannt als 3R: reduction, refinement, replacement). CL

## Anthocyane in Fruchtsäften aus Beerenobst



Der Preisträger, Prof. Dr. Hanno Würbel, Professur für Tierschutz und Ethologie an der Universität Gießen

„Smoothies“, pürierte Obstgetränke könnten nach Meinung vieler Wissenschaftler auch sehr gesund sein. Grund sind unter anderem die natürlichen Farbstoffe der Früchte, so genannte Anthocyane, die vor allem in Beerenobst vorkommen. Mit einem neuen Verbundprojekt der Universität Gießen, das im Rahmen der Fördermaßnahme „Ernährungsforschung – für ein gesundes Leben“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung mit insgesamt 1,8 Millionen gefördert wird, soll unter anderem mit neuen Lebensmitteln auf der Basis von Beerenobst eine bessere Versorgung der

Bevölkerung mit Anthocyanen erreicht werden. „Anthocyane in Fruchtsäften aus Beerenobst – In vivo-Studien zu Bioverfügbarkeit und Wirkungen auf die Mikroflora“ heißt das Projekt, an dem neben drei Fachbereichen der Justus-Liebig-Universität auch die Forschungsanstalt Geisenheim, das Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund und das Max-Rubner-Institut Karlsruhe beteiligt sind. Die Federführung des Projekts liegt bei Prof. Dr. Clemens Kunz, Professur für Ernährung des Menschen – Ernährungsphysiologische Bewertung von Lebensmitteln. LD