

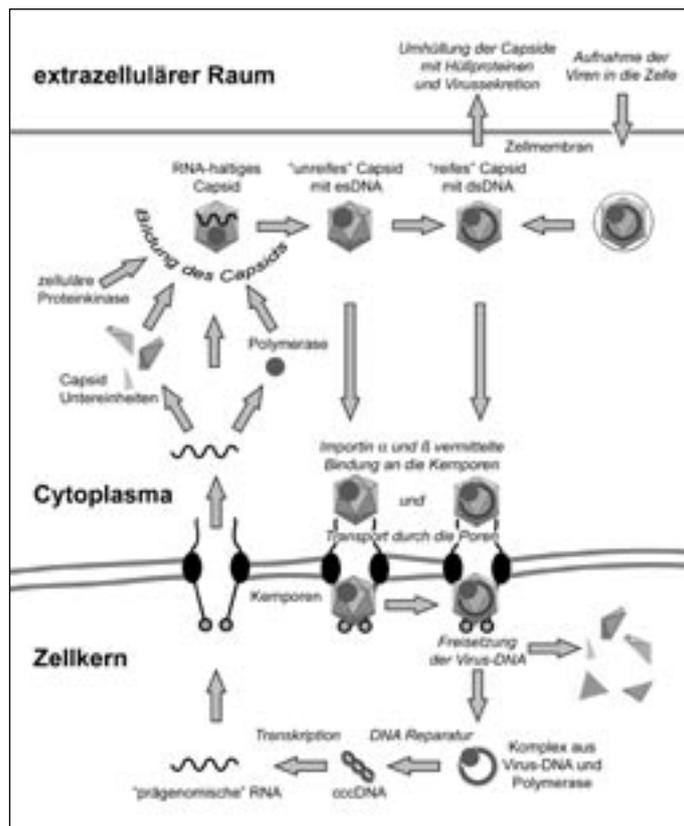
Der lange Marsch

Gießener Arbeitsgruppe identifiziert neuartigen Prozess beim Transport des Hepatitis B-Virusgenoms in den Zellkern.

Viren sind für medizinische Laien hauptsächlich Krankheitserreger. Sie dringen nur dann in unser Bewusstsein, wenn spektakuläre Ausbrüche von Viren-Erkrankungen, wie beispielsweise SARS oder Vogelgrippe, in den Medien gemeldet werden. Weniger bekannt dagegen ist der potentielle Nutzen von Viren.

Perfekt an ihren Wirt angepasst haben Viren es gelernt, ihre Erbsubstanz mit hoher Effizienz in die Zellen des Wirts einzuschleusen und diesen zur Virus-Vermehrung zu benutzen. Ein ähnliches Ziel wird beispielsweise im Rahmen der Gentherapie angestrebt. Auch hier soll eine körperfremde Erbsubstanz – meist DNA – in einen Wirt gebracht werden. Ziel ist hier, ein zelleigenes, nicht funktionierendes „krankes“ Protein durch ein „gesundes“, das heißt funktionierendes Protein zu ergänzen. Anstelle eines Virusgenoms wird also ein gesundes Gen verwendet.

Nach der anfänglichen Euphorie in den 90-er Jahren hat sich mittlerweile im Bereich der Gentherapie jedoch Ernüchterung eingestellt. Der Grund: „Synthetische“ Ansätze, bei denen einzelne Proteine oder andere Faktoren mit DNA gekoppelt wurden, waren zu ineffektiv. Manchmal sind Millionen von Molekül-Komplexen nötig, um auch nur eine einzelne Zelle mit dem neuen Gen zu versehen. Viren dagegen sind effizienter; allerdings werden bei ihrer Verwendung Antikörper hervorgerufen, die eine erneute Anwendung unmöglich machen. Auch scheiterte ihre Verwendung an man-



gelhafter Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen. Es gilt also, zunächst einmal die effizienten Strategien der Viren zu verstehen, um dann diese Erkenntnisse auf synthetische Ansätze übertragen zu können.

Einen wesentlichen Teilschritt stellt dabei der Transport der DNA aus dem Cytoplasma der Zelle in den Zellkern dar, da nur hier die DNA abgelesen werden kann, was auch als Transkription bezeichnet wird. Die Transkription ist die Voraussetzung für die Synthese von Proteinen, die in den meisten Therapieansätzen die eigentlichen Effektormoleküle darstellen.

In Zusammenarbeit mit Schweizer und mit kanadischen Kollegen ist es der Arbeitsgruppe von Prof. Michael Kann am Institut für Medizinische Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen gelungen, diesen bislang weitgehend unbekanntem Schritt für das Hepatitis B-Virus (HBV) zu entschlüsseln (Rabe et. al.

2003. Nuclear Import of Hepatitis B Virus Capsids and Genome. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 100 (17):9849-9854). Das Hepatitis B-Virus erscheint für derartige Untersuchungen besonders geeignet, da – im Gegensatz zu den meisten anderen Viren – ein sehr großer Teil der Viruspartikel infektiös und damit extrem effizient ist.

Das HBV besitzt ein DNA-Genom. Innerhalb des Zellkerns einer infizierten Zelle wird dieses in verschiedene RNAs transkribiert. Diese RNAs dienen als Matrize für die Synthese der viralen Proteine. Eine spezielle RNA dient daneben als Vorlage für die Synthese neuer DNA-Virusgenome. Diese RNA wird in eine Hülle aus viralen Proteinen, dem so genannten Capsid, verpackt. Im Inneren des Capsids wird dann die RNA in ein neues DNA-Genom umgeschrieben. Das DNA-haltige Capsid wird dann umhüllt und gelangt als neues Virus in den

Blutstrom. Alternativ wird die Virus-DNA – wie bei der initialen Infektion – in den Zellkern transportiert, wo sie wieder als Vorlage zur Synthese von Nachkommen-Viren dient.

Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass der Transport der viralen DNA in den Zellkern durch das Capsid vermittelt wird, wobei sich das Virus wirtseigener Transportproteine bedient. Der Transport ist jedoch auf mehreren Ebenen reguliert. Der erste regulierte Schritt ist die Exposition eines Signals an der Capsid-Oberfläche, die erst die Bindung der Transportproteine ermöglicht. Die Transporterproteine (Importin α und Importin β) bewirken dann, dass die Capside durch Poren in der Zellkernmembran in den Zellkern gelangen. Hier findet überraschenderweise eine weitere Regulation statt: Während unreife Capside mit ihrem verpackten RNA-Virusgenom an der Innenseite der Kernpore gebunden bleiben, ohne dass das Genom in den Zellkern freigesetzt wird, wird aus reifen, das heißt DNA-haltigen, Capsiden die virale Erbsubstanz ins Innere des Zellkerns entlassen.

Dieser Befund stellt auch für den Transport beispielsweise zellulärer Proteine in den Zellkern – über die deutlich mehr als über Viren bekannt ist – eine völlige Neuheit dar und hilft auch, die ungewöhnliche Effizienz des HBV zu erklären. Daher wurde diese Arbeit in der bedeutenden Zeitschrift Proc Natl Acad Sci U.S.A. publiziert und auch von der „Faculty of 1000“, die jeden Monat besonders lesenswerte Artikel aus der weltweiten Fachliteratur begutachtet, im Oktober 2003 als eine unter wenigen Arbeiten empfohlen.

www.f1000biology.com/article/12909718/evaluation.

Zusammenarbeit der Universitäten Gießen und Marburg in zwei neuen DFG-Forschergruppen

Zwei neue Forschergruppen wurden in diesem Jahr von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) an der Justus-Liebig-Universität Gießen in Zusammenarbeit mit der Philipps-Universität Marburg bewilligt: Die erste zum Thema „Chromatin vermittelte biologische Entscheidungen“ (Sprecher: Prof. Dr. Rainer Renkawitz, Institut für Genetik der Universität Gießen) hat bereits im März ihre Arbeit aufgenommen. Die zweite über „Wahrnehmung und Handlung“ (Sprecher: Prof. Karl R. Gegenfurtner, Ph.D., Professur für Allgemeine Psychologie an der Universität Gießen) wird offiziell am 1. Januar 2005 ihre Arbeit starten.

Chromatin vermittelte biologische Entscheidungen

Das Erbmateriale, die DNA, höherer Lebewesen liegt in einer Struktur verpackt vor, die Chromatin genannt wird. Zum Ablesen der genetischen Information hat die Natur Mechanismen entwickelt, die es einer Transkriptions-Maschinerie erlauben, die Chromatin-verpackte DNA abzulesen. Die grundlegenden Chromatin-vermittelten Mechanismen der Genaktivität sind bekannt, jedoch ist wenig bekannt über die wichtigen biologischen Schaltvorgänge, die spezifisch einzelne Gene an- oder abschalten. Daher hat sich die Forschergruppe „Chromatin mediated biological decisions“ (FOR 531) zum Ziel gesetzt, Mechanismen der Genregulation aufzuklären, die im Zusammenhang wichtiger biologischer und molekularmedizinischer Modelle stehen.

Eines der überraschenden Ergebnisse der letzten Jahre

ist darin zu sehen, dass einzelne Regulationsfaktoren, die als Aktivatoren oder als Repressoren klassifiziert waren, in anderen Zusammenhängen genau die gegenteilige Aktivität vermitteln. Daher besteht eine weitere zentrale Fragestellung der Forschergruppe darin, Regulationsmechanismen aufzuklären, die einen Wechsel zwischen Aktivierung und Repression von Genen ermöglichen. Eine zentrale Rolle bei diesen Regulationsvorgängen spielen so genannte Transkriptionsfaktoren, die einerseits DNA an spezifischen Stellen binden können, andererseits aber Veränderungen des Chromatins vermitteln. So können Aktivatoren das Chromatin spezifisch auflockern und es somit für die Transkription zugänglich machen, während Repressoren die gegenteilige Wirkung ausüben. Fehlregulationen führen nicht nur zu einer veränderten Funktion der Zelle, sondern in einigen Fällen wird auch die Zellteilung und eine mögliche Tumorentstehung beeinflusst oder begünstigt.

Jedes der in der Forschergruppe bearbeiteten Projekte gehört zu anerkannten Modellen der Genregulation. Innerhalb dieser Modelle wird die Forschergruppe die spezifischen Wirkungen auf das Chromatin untersuchen. Daher wird die Aufklärung wichtiger biologischer Mechanismen, die zur Veränderung der Genaktivität führen, erwartet.

Die durch die DFG bewilligten Gelder belaufen sich jährlich auf 561.917 €, die unter anderem für die Neubesetzung von insgesamt 14 Stellen genutzt werden. Die Gelder sind für drei Jahre bewilligt mit einer erfolgsabhängigen und realistischen Verlängerungsmöglichkeit um weitere drei Jahre.

Wahrnehmung und Handlung

Die zweite interdisziplinäre Forschergruppe zum Thema „Wahrnehmung und Handlung“, die aus Psychologen, Sportwissenschaftlern und Neurophysikern besteht, will den Zusammenhang zwischen sensorischen Signalen untersuchen, die zur bewussten Wahrnehmung führen, und solchen, die unbewusst zur Steuerung von Handlungen benutzt werden.

Sensorische und motorische Prozesse wurden seit mehr als hundert Jahren getrennt voneinander untersucht – und das

durchaus mit Erfolg. Dies geht auf die Entdeckung unterschiedlicher primärer Areale der Gehirnrinde für die Wahrnehmung und für die Motorik zurück. Erst in jüngster Zeit hat auch das Zusammenspiel zwischen sensorischen und motorischen Prozessen zunehmend das Interesse der kognitiven Neurowissenschaften geweckt. In der neu eingerichteten Forschergruppe sollen zum einen diejenigen Prozesse gezielt untersucht werden, bei denen sich sensorische und motorische Signale wechselseitig beeinflussen. Zum anderen soll untersucht werden, wie sich diese Zusammenhänge zwischen Wahrnehmungen und Handlungen kurz- oder langfristig verändern können.

Das auf insgesamt sechs

Gleich drei Nature-Publikationen

Forschungserfolge der Gruppe „Zellbiologie der Pflanze“ in der Allgemeinen Botanik

Nach einer Publikation zum Thema „genetische Pflanzentransformation mittels Mikroinjektion von Genen in Chloroplasten“ (Nature Biotechnology, 1999) sind der Gruppe „Zellbiologie der Pflanze“ aus dem Bereich Allgemeine Botanik (Prof. Aart van Bel) im vergangenen Herbst kurz hintereinander wieder zwei große Würfe in Form von Veröffentlichungen in Nature Materials (September 2003) und Nature (Oktober 2003) gelungen. Hauptverantwortlich für diese Arbeiten waren Dr. Michael Knoblauch bzw. Prof. Hubert Felle.

Brückenschlag zwischen Biologie und Technik?

Die Publikation „ATP-independent contractile proteins from plants“ von Michael Knob-

lauch, Gundula Noll, Torsten Müller, Dirk Prüfer, Ingrid Schneider-Hüther, Dörte Scharner, Aart van Bel und Winfried Peters (Nature Materials 2, 600-603) beschreibt die bemerkenswerten Eigenschaften von Proteinkörpern aus Pflanzen.

Pflanzen bauen bei der Photosynthese, die hauptsächlich in ihren Blättern stattfindet, Zucker auf. Diese Zucker müssen zu den Organen, die keine Photosynthese betreiben können, wie z.B. die Wurzeln, transportiert werden. Hierfür dient ein Netzwerk aus röhrenförmigen Zellen, den so genannten Siebröhren, das sich durch den ganzen Pflanzkörper zieht. Funktionell ist es grob vergleichbar mit dem Blutgefäßsystem der Tiere.

Die Siebröhren der Schmetterlingsblütler enthalten spindelförmige Proteinkörper, die bis zu 30 Mikrometer lang

Jahre ausgelegte Projekt wird zunächst in den ersten drei Jahren mit rund 1,5 Millionen Euro gefördert. An der Universität Gießen sind die Abteilung Allgemeine Psychologie (Prof. Gegenfurtner, Dr. Kerzel, Dr. Franz, Dr. Braun), die Entwicklungspsychologie (Prof. Schwarzer, Dr. Jovanovic) und die Sportwissenschaften (Prof. Munzert) beteiligt. An der Universität Marburg sind die Neuropsychologie (Prof. Bremmer, Prof. Eckhorn, Dr. Wachtler) und die Abteilung Psychophysiologie (Prof. Rösler) beteiligt.

Bereits seit Anfang dieses Jahres besteht an den Universitäten Marburg und Gießen ein gemeinsames Graduiertenkolleg zum Thema „Gehirn und Verhalten: Neuronale Repräsentation und Handlungs-

steuerung“ (Sprecher: Prof. Dr. Frank Bremmer Marburg, Stellvertreter: Prof. Karl Gegenfurtner, Ph.D., Gießen), das ebenfalls von der DFG gefördert wird. Das Methodenspektrum, das sowohl im Graduiertenkolleg als auch in der neuen Forschergruppe zum Einsatz kommt, reicht von der Elektrophysiologie über die Psychophysik, Neuropsychologie und Neurolinguistik bis hin zu bildgebenden Verfahren und zur biologienahen Modellierung. Allen Arbeitsschwerpunkten gemein ist der systemneurowissenschaftliche Ansatz und dabei ein direkter Bezug zu beobachtbarem Verhalten in Form zielgerichteter Handlungen. •

sind. Sie wurden schon vor einigen Jahrzehnten beschrieben, ihre Funktion blieb bislang jedoch unbekannt. Knoblauch, Ehlers, Peters und van Bel vom Institut für Allgemeine Botanik berichteten in „The Plant Cell“ (2001), dass sich diese Proteinkörper – von ihnen Forisome, d.h. „Türkörperchen“ getauft – bei einer Verletzung der Pflanze ausdehnen und dadurch die Röhren verstopfen. Hierdurch wird ein Verlust der Nährstoffe ver-

hindert. Erstaunlicherweise können sich Forisome auch wieder verschmälern und so die Röhren wieder gängig machen. Im Gegensatz zum Verschluss der Adern durch die Blutplättchen beim Menschen handelt es sich hier also um einen vorübergehenden Verschluss. Die Forscher isolierten Forisome aus den Zellen und zeigten, dass die in wenigen Zehntelsekunden vollendeten Ausdehnungszyklen auch im Reagenzglas ablaufen. Die reversible Kontraktion wird offensichtlich von Kalzium gesteuert.

Es gibt erstaunlich wenige molekulare Mechanismen, mit denen lebende Zellen Kraft erzeugen können. Großes Aufsehen erregte deshalb die Entdeckung, dass Forisome wie mikroskopisch kleine Muskeln Arbeit verrichten können. Die Erzeugung mechanischer Kräfte zum Antrieb von Maschinen winzigster Abmessungen ist ein zentrales Problem in der Mikro- und Nanotechnologie. Prinzipielle Unterschiede zwischen der Wirkungsweise

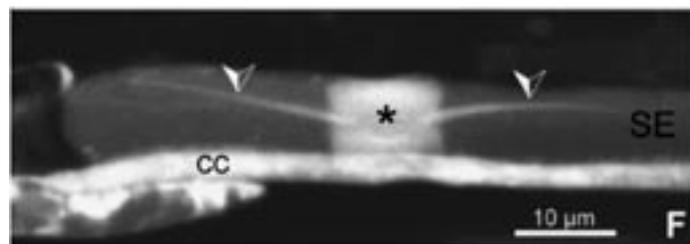


Abb. 2: Ein kontrahiertes Forisom in einer Siebröhre von *Phaseolus vulgaris* (Gartenbohne).

biologischer und technischer Systeme verhindern bislang die effiziente Nutzung der durch die Evolution hervorgebrachten biologischen „Nanomaschinen“ in der menschengemachten Nanotechnologie. So beziehen biologische „Motoren“, wie z.B. Muskeln, ihre Energie in der Regel aus kompliziert aufgebauten organischen Verbindungen, die ständig durch ganze „Fabriken“ anderer „Maschinen“ nachgeliefert werden müssen. Derart komplexe Systeme sind technisch nur schwer zu kopieren.

Forisome unterscheiden sich von herkömmlichen Biomotoren dadurch, dass sie keine organischen Verbindungen als Energielieferanten brauchen; ihre Kontraktion wird vielmehr durch simple Veränderungen in ihrer Umgebung – die Konzentration des Kalziums, der pH-Wert oder elektrische Felder – hervorgerufen. Daher könnten die kontraktile Proteine, aus denen Forisome aufgebaut sind, in nicht allzu ferner Zukunft einen Brückenschlag zwischen Biologie und Technik ermöglichen. Die auf dieses Ziel gerichteten Arbeiten, bei denen Gießener Wissenschaftler eine zentrale Rolle spielen, werden zur Zeit durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und die Fraunhofer Gesellschaft gefördert.

Wie erkennen Pflanzen Mikroorganismen, mit denen sie eine Symbiose eingehen?

Die Publikation „Plant recognition of symbiotic bacteria re-

quires two LysM receptor-like kinases“ von S Radutoiu, LH Madsen, EB Madsen, HH Felle, Y Umehara, M Gronlund, S Sato, Y Nakamura, S Tabata, N Sandal und J Stougaard (Nature 425, 585-592) beschreibt neue Erkenntnisse über die gegenseitige Erkennung von Pflanzen (Leguminosen) und Mikroorganismen (Rhizobien).

Eine der bekanntesten Symbiosen zwischen Pflanzen und Mikroorganismen ist die der Leguminosen/ Knöllchenbakterien. Da Pflanzen den Luftstickstoff nicht direkt in ihren Metabolismus überführen können, sind sie zum großen Teil auf oxidierte Stickstoffverbindungen angewiesen, z.B. Nitrat, das von Mikroorganismen an die Rhizosphäre abgegeben und von Pflanzenwurzeln aufgenommen wird. Sowohl die Nitrataufnahme wie dessen Reduzierung sind jedoch energetisch sehr aufwändige Prozesse. Die o.g. Symbiose ermöglicht es den Pflanzen, über die rhizobiellen Bakterien schon reduzierte Stickstoffe mit weniger Energieaufwand zu bekommen, indem sie den stickstoffreduzierenden Bakterien erlauben, Teile ihrer Wurzeln zu besiedeln. Da die meisten Mikroorganismen jedoch keine symbiotischen Partner sondern eher Angreifer sind, die durch geeignete Mechanismen von den Pflanzen abgewehrt werden, mussten Strategien entwickelt werden, die verhindern, dass die symbiotischen Partner von den Pflanzen ebenso bekämpft werden. Diese Maßnahmen

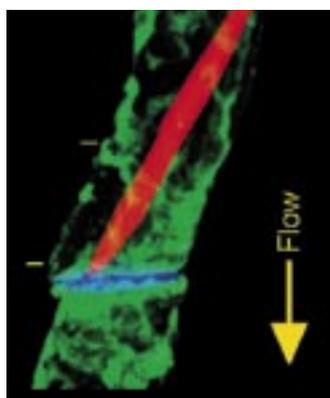


Abb. 1: Ein rot-gefärbtes (Falschfarbe), expandiertes Forisom in einer Siebröhre von *Vicia faba* (Saubohne).

sind genetisch manifestiert, und es hat sich im Zuge der Evolution ein enger sehr spezifischer gegenseitiger Erkennungsmechanismus herausgebildet. Von den Leguminosen an die Rhizosphäre abgegebene Flavonoide rufen bei den entsprechenden Rhizobien eine Kaskade ab, in deren Folge bakterielle Wandelemente zu Signalmolekülen, den so genannten Nodfaktoren (Lipo-chitinoligosaccharide), umgewandelt werden. Während Pflanzenzellen normalerweise auf bakterielle Wandfragmente mit Abwehrmaßnahmen reagieren, werden die Nodfaktoren durch spezifische Rezeptoren erkannt, welche Abwehrmaßnahmen nicht nur unterdrücken, sondern es den Bakteri-

en erleichtern, in die Wurzelhaare einzudringen. Diese gegenseitige Erkennung ist sehr spezifisch, d.h. bestimmte Bakterienstämme sind mit bestimmten Leguminosen vergesellschaftet, die dann nur auf bestimmte Nodfaktoren reagieren. Trotz dieser Spezifität, scheint die frühe Interaktion der gegenseitigen Erkennung über ein pflanzenspezifisches genetisches Programm kontrolliert zu werden, was nicht nur die rhizobielle sondern auch die mykorrhiziale Invasion betrifft. Es werden zwei Serin/Threonin-Rezeptor-Kinase-Gene vom LysM-Typ beschrieben, NFR1 und NFR5, die es der Modellpflanze *Lotus japonicus* ermöglichen, seinen bakteriellen Symbionten Mesorhizobien

um *loti* zu erkennen. Die extrazellulären Domänen der zwei transmembranen Kinasen ähneln den LysM-Domänen der peptidoglycan- und chitinbindenden Proteine, woraus geschlossen wird, dass sie direkt an der Perzeption des rhizobiellen Lipo-chitinoligosaccharid-Signals beteiligt sind. Dies wird dadurch unterstützt, dass NFR1 und NFR5 für die frühesten physiologischen und zellulären Antworten auf das Lipo-chitinoligosaccharid (Membrandepolarisation, frühe Ionenflüsse) erforderlich sind. •

Elektronenmikroskop belegen, dass sich das Cilium der Rezeptoren beim Borstenwurm bereits an der Basis in Cytoplasmafäden auffächert, um so die Oberfläche zu vergrößern. Jeder dieser Fäden enthält im Zentrum ein Duplett aus Mikrotubuli, also zwei eng zusammenliegende winzige Röhren.

Diese neuen Forschungsergebnisse sind ein starkes Indiz dafür, dass sich die rhabdome- ren und die ciliären Fotorezeptoren in den Ur-Bilateria, der Stammgruppe oder den gemeinsamen Vorfahren aller bilateral-symmetrischen Tiere, fast zeitgleich entwickelt haben. In der späteren Evolution haben die Arthropoden oder Gliederfüßler den rhabdome- ren Typ, die Wirbeltiere den ciliären Typ dieser Fotorezeptoren geerbt. Deswegen unterscheiden sich die Augen eines Insekts und die eines Menschen auch schon auf den ersten Blick.

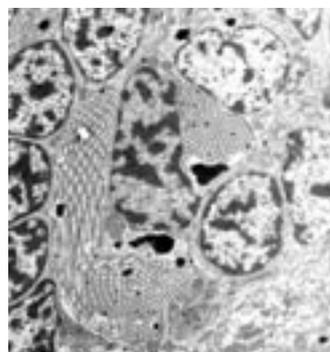
Prof. Dr. Adriaan Dorresteyn (Gießen) kooperiert seit vielen Jahren mit Dr. Detlev Arendt und Dr. Jochen Wittbrodt, beide beim European Molecular Biological Laboratory (EMBL) in Heidelberg, innerhalb eines internationalen Forschungskonsortiums der Platynereis-Forschung. Weitere Informationen hierzu im Internet unter www.platynereis.de und auf den Homepages der jeweiligen Forscher.

Detlev Arendt, Kristin Tessmar-Raible, Heidi Snyman, Adriaan W. Dorresteyn, and Joachim Wittbrodt: Ciliary Photoreceptors with a Vertebrate-Type Opsin in an Invertebrate Brain, Science 29 October 2004: 869-871 •

Mit Blick aufs Auge

Gießener Zoologe an Science-Publikation beteiligt – Enge Zusammenarbeit mit EMBL in Heidelberg

Die Wahrnehmung des sichtbaren Lichtes ist für die meisten Menschen eine so alltägliche Erfahrung, dass man sich über die Entstehung der dafür erforderlichen Sinnesorgane keine großen Gedanken mehr macht. Das Auge ist nach dem Gehirn vermutlich das komplexeste Organ der mehrzelligen Organismen. Obwohl man die embryonale Entstehung des Wirbeltierauges schon sehr detailliert kennt, herrscht in der Stammesgeschichte der Tiere noch Ungewissheit darüber, wie diese Augen der Wirbeltiere entstanden sind und ob alle zuvor entstandenen Augentypen, wie z.B. die Grubenaugen bei Schnecken, die Komplexaugen bei Insekten oder die Linsenaugen beim Tintenfisch, mit dem Wirbeltierauge homolog sind. Dabei geht es um die Frage, ob alle Augen auf eine gemeinsame Vorläuferstruktur zurückge-



Ciliäre Fotorezeptoren im Gehirn von Platynereis

führt werden können.

Fotopigmente sind schon bei Einzellern entdeckt und beschrieben worden. Sie bewirken die „Übersetzung“ von Licht in elektrische Signale. In der Evolution der mehrzelligen Organismen haben sich die Augen aus fotorezeptiven Sinneszellen und abschirmenden Pigmentzellen entwickelt. Strukturell unterscheidet man Augen vom rhabdome- ren Typ,

z.B. bei Insekten, und vom ciliären Typ bei den Wirbeltieren, deren Rezeptoren i.a. als „Stäbchen“ und „Zapfen“ bezeichnet werden. In der Ende Oktober in *Science* (Vol. 306 Nr. 5697) erschienenen Publikation „Ciliary Photoreceptors with Vertebrate-Type Opsins in an Invertebrate Brain“ beschreiben die Autoren, darunter auch der Gießener Zoologe Prof. Dr. Adriaan Dorresteyn, dass beim marinen Borstenwurm *Platynereis dumerilii* sich neben den drei Augenpaaren vom rhabdome- ren Typ im Gehirn zusätzlich paarige photorezeptive Felder von ciliären Rezeptoren, ähnlich denen der Wirbeltiere, befinden. Auch die Opsine, Proteinkomponenten der Fotopigmente, dieser ciliären Rezeptoren zeigen in ihrer Molekülstruktur eine sehr starke Verwandtschaft zu den gleichen Molekülen der Wirbeltierrezeptoren. Untersuchungen mit dem