

Wie das Gehirn funktioniert – Verhaltensgenetik an *Drosophila*

Martin Heisenberg

Die Genetik hat sich der Gehirnforschung in zwei Stufen angedient. In den 70er- und 80er-Jahren wurden die Gene molekular zugänglich. Damit hat man einerseits viel über die Entwicklung des Gehirns gelernt und andererseits ganz allgemein verstanden, was Gene für das Gehirn und Verhalten im Prinzip leisten. Sie codieren die Proteinbausteine der Gehirnzellen, die Enzyme des Stoffwechsels, die Stufen der Signalkaskaden in diesen Zellen, sowie die Botenstoffe für die Kommunikation zwischen den Zellen. Ohne Frage können bestimmte Veränderungen an Genen gelegentlich bestimmte Verhaltensleistungen sehr spezifisch beeinflussen. Aber in der Regel haben die Gene *vielerlei* Eigenschaften, auch solche, die sich in ganz unterschiedlichen Zusammenhängen auswirken, wofür es schon lange den Begriff Pleiotropie gibt. Das Intelligenz-Gen, das Homosexualitätsgen und das Kriminalitätsgen, ja die Verhaltensgene allgemein sind ein veraltetes Konzept, auch wenn die Medien sich noch nicht ganz daran gewöhnt haben, wie der Rummel um das sogenannte Sprachgen vor ein paar Jahren gezeigt hat.

Auf der zweiten Stufe, 20 Jahre später, hilft die Genetik inzwischen im Gehirn Netzwerke zu identifizieren, die bestimmten Verhaltensleistungen zugrunde liegen. Der methodische Zugang stützt sich

auf die allgemeine Erkenntnis, daß die Vielzeller ein genetisches Zell-Adressierungssystem besitzen, das – ähnlich der Schließanlage eines großen Gebäudes – bestimmt, in welchen Zellen die Gene jeweils an- und abgestellt sein müssen. Das System hat man sich zunutze gemacht um Gene der eigenen Wahl in kleinen Zellgruppen oder einzelnen Zellen des Gehirns zu manipulieren. Diese neue Interventionsmethode erweist sich als außerordentlich potent und eröffnet der Verhaltensbiologie ein großes, fruchtbares Betätigungsfeld in der Gehirnforschung. Ein Beispiel dafür weiter unten.

Nimmt man die beiden Stufen zusammen, hat die Genetik die funktionelle Gehirnforschung zumindest in den wenigen etablierten genetischen Modellorganismen (*C. elegans*, *Drosophila*, Zebrafisch, Maus) revolutioniert. Man kann sich heute vorstellen, daß die Kluft zwischen der molekularen / zellulären Ebene und dem Verhalten eines Tages überbrückt und die Frage 'Wie funktioniert ein Gehirn?' wissenschaftlich beantwortet werden kann. Die allgemeine Antwort darauf lautet: Gehirne regulieren das Verhalten, so daß die Tiere ihr Leben lang meistens das richtige tun. Aber wie machen sie das?

Fangen wir klein an: wie funktioniert das winzige Gehirn der Fliege *Drosophila*? Schon seit geraumer Zeit ist

bekannt, daß Verhalten aus Bausteinen aufgebaut ist, die im rechten Moment aktiviert, ggf. modifiziert, fortgesetzt, abgebrochen oder unterdrückt werden müssen. Jahrzehnte lang wurde die Vorstellung verfolgt, das Gehirn "errechne" das richtige Verhalten aus den Sinnesdaten. Wie sollte es auch anders sein? Was außer den Sinnesreizen steht einem Organismus für die Auseinandersetzung mit der Außenwelt zur Verfügung? Der zeitliche Vergleich der Erregung der Sehzellen im Auge z.B. sagt dem Gehirn: Da ist Bewegung. Aufs Ganze gesehen leitet sich daraus ein Forschungsprogramm ab, mit dem versucht wird das Gehirn als Schaltplan darzustellen, der die Kontrolle des Verhaltens durch die Wechselwirkungen der Sinnesdaten im Gehirn vollständig beschreibt.

Aber mit der Genetik beginnen sich die Gewichte im Verständnis von Gehirnen zu verschieben. Was ist mit den gigantischen Informationsmengen über die Außenwelt, die sich im Lauf der Stammesgeschichte der Fliege in ihrem Erbgut angesammelt haben? Wie groß ist der Abstand zwischen Sinnesreizen und Verhalten? Tut sich z.B. etwas im Kopf einer Fliege, wenn sie da reglos vor mir sitzt? Leistet sie Gehirnarbeit? Geht es ihr so wie dem Farmer in Georgia, der mit seiner Pfeife in der Hand im Abendlicht auf der Veranda vor seinem Haus sitzt und auf die Frage eines Nachbarn, was er gerade tue, antwortet: "I am rearranging my prejudices"? Die Frage, wie das Gehirn funktioniert, die Frage nach einem allgemeinen Verhaltensmodell des Gehirns beginnt sich heute dank der Genetik bei *Drosophila* zu stellen, auch wenn

wir von der Antwort noch weit entfernt sind. Ich will im folgenden einige Beobachtungen und Experimente zum 'Innenleben' der Fliege referieren, auf dem Weg zu einem solchen Modell.

Eines der ersten Experimente in unserem Labor dazu ging auf Beobachtungen von T. Collett und M. Land (1975) zurück, die beschrieben hatten, daß Fliegen mancher Arten ihre Flugrichtung ruckartig, d.h. durch plötzliche, schnelle Körperdrehungen, sogenannte Saccaden ändern. R. Wolf (Heisenberg und Wolf, 1979) entdeckte in den Flugspuren von *Drosophila* am Drehmoment-Kompensator (Götz, 1964) solche abrupten Wendemanöver (Abb. 1). Was ihm dabei auffiel war, daß die Saccaden in der Regel nicht durch Sinnesreize ausgelöst zu sein schienen. Wie genau auch immer man alle erdenklichen Reize im Flugsimulator ausschaltete oder veränderte, die Saccaden waren dadurch nicht unter Kontrolle zu bringen. Aber durch was sonst wurden sie ausgelöst? Gab es denn zu Reizen überhaupt eine Alternative? Von nichts kommt nichts. Wir waren uns bewußt, daß das Fehlen von Reizen kaum zu beweisen war. Und so folgenreiche und aufwendige Verhaltensmuster überläßt man nicht dem Zufall. Wir verfielen immer wieder in die Sprechweise, daß die Fliegen die Urheber der Saccaden waren, aber das durfte man nicht sagen. Was sollte das Aktiv im Verhalten bedeuten?

Manchmal hilft nur einfach weiter machen. Wenn man links von der Fliege, die wieder starr an ihrem Meßgerät hängt, einen schwarzen Balken hin und her bewegt, beantwortet die Fliege diese Bewegung mit charakteristischen Dreh-

moment-Manövern, die sich für die beiden Bewegungsrichtungen – einerseits mit, andererseits gegen die Flugrichtung – im zeitlichen Muster unterscheiden. Wiederholt man das Experiment auf der anderen Seite, beobachtet man das entsprechende Verhalten, was sich im Drehmoment nun natürlich spiegelsymme-

trisch zeigt. Im entscheidenden Versuch präsentiert man der Fliege zwei Balken, einen links, einen rechts, und bewegt sie im Gleichtakt hin und her, immer zusammen nach vorne und nach hinten. Was macht die Fliege? Sie verfolgt mit ihren Flugmanövern für eine Weile den linken Balken, dann wechselt sie zum rechten,

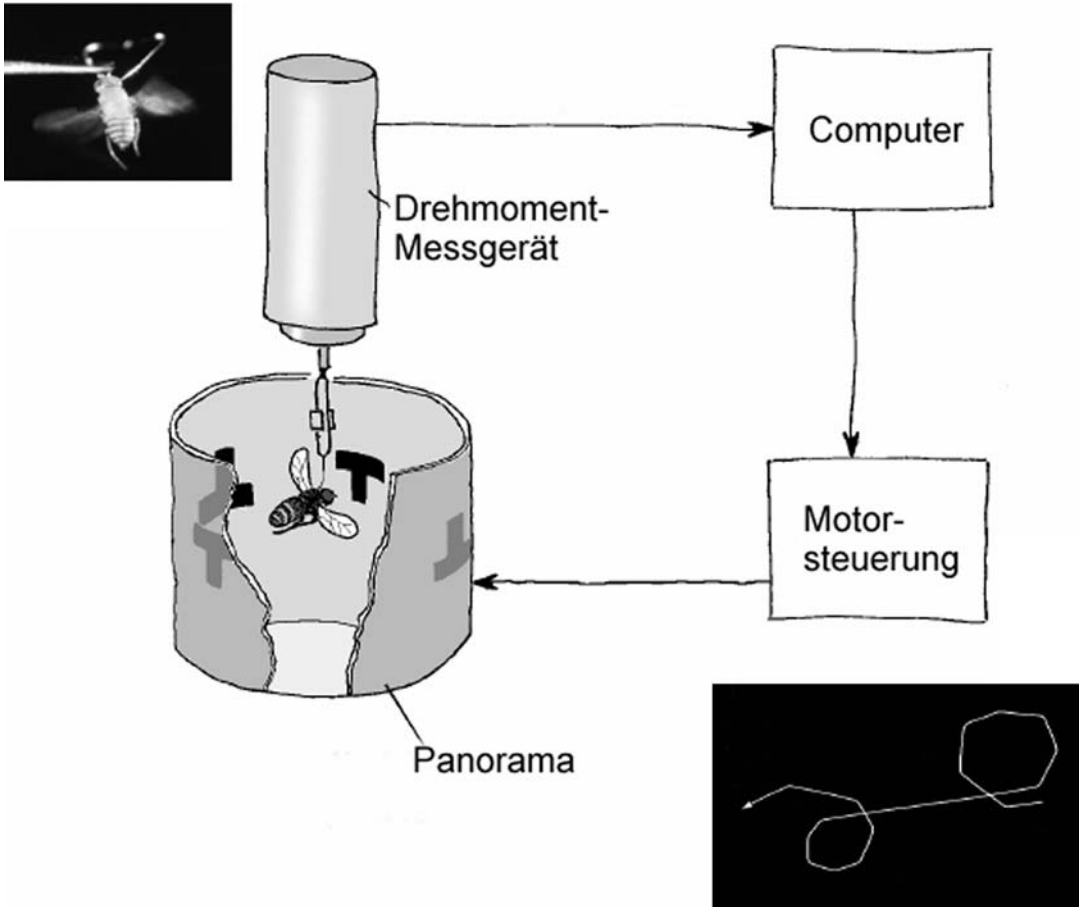


Abbildung 1: Mitte: Flugsimulator mit Drehmomentkompensator. Aus dem Drehmoment der Fliege errechnet der Computer, wie schnell sich die Fliege dadurch drehen würde und läßt das Panorama mit dieser Geschwindigkeit in entgegengesetzte Richtung drehen. Einschub links oben: Fliege mit Drahtbügel, der zwischen Kopf und Thorax angeklebt wurde. Mit dem Drahtbügel wird die Fliege am Meßgerät befestigt. Unten rechts: Rekonstruierte Flugspur einer Fliege im Flugsimulator bei angenommener gleichmäßiger Vorwärtsbewegung. Man erkennt die ruckartigen Wendemanöver, sog. Körpersakkaden, mit denen die Fliege ihre Flugrichtung ändert. Sowohl der Flug wie die Sakkaden sind diskrete Verhaltensmodule (R. Wolf und M.H.).

um diesen eine Zeit lang zu verfolgen (Wolf und Heisenberg, 1980). Wir können also direkt beobachten, wie die Fliege ihre Aufmerksamkeit hin und her lenkt oder, vorsichtiger formuliert, wie das Gehirn die Verhaltensantworten auf wechselnde Teile des Sehfelds begrenzt (Abb. 2). Das Gehirn ist von sich aus aktiv, es probiert einmal dies und einmal jenes (Heisenberg, 1983).

Das wird in einem Experiment besonders deutlich, das ursprünglich in der Psychologie entwickelt worden ist. Viele von Ihnen werden es kennen: das Umkehrbrillen-Experiment (Kohler, 1956). Der Proband muß eine Brille tragen, die z.B. rechts und links vertauscht und muß damit zu leben lernen. Am Anfang wird er von einem Helfer geführt, bis er in der

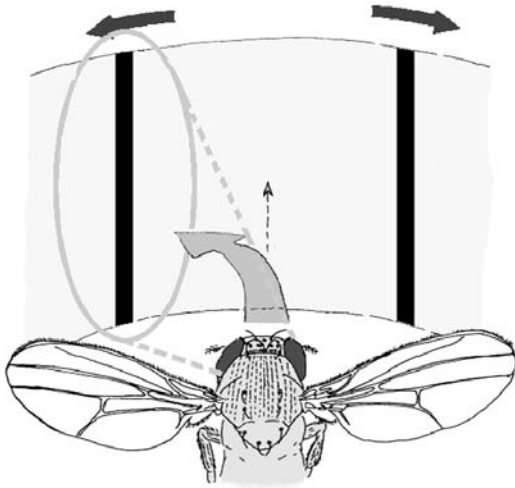


Abbildung 2: Selektive visuelle Aufmerksamkeit. Sieht sich die Fliege gleichzeitig zwei Landmarken in Flug-relevantem Abstand gegenüber, versucht sie abwechselnd eine von ihnen anzusteuern. Auch wenn im Flugsimulator sich die beiden Balken genau symmetrisch zur Körperachse bewegen, richtet sich das Verhalten der Fliege nur jeweils auf einen von ihnen (R. Wolf und M.H.).

Lage ist gefährliche Manöver zu vermeiden. Man stelle sich vor man trüge eine solche Brille. Man sähe einen Gegenstand rechts von einem statt dessen auf der linken Seite und wenn man versuchte sich ihm nach links zuzuwenden, verschwände er nach links aus dem Blickfeld. Wie man als älterer Mensch weiß, gewöhnt man sich an seine Brille. So auch an eine Umkehrbrille. Nach ein paar Tagen mit sehr unangenehmen Erlebnissen hört man auf sich daran zu stören, bald merkt man nicht mehr, daß rechts und links vertauscht sind, außer, wenn man danach gefragt wird, und schließlich, nach einer Woche, ist links wieder links und rechts rechts, selbst wenn man auf die Brille aufmerksam gemacht wird. Was lehrt uns dieses Experiment? Z.B. eine gewisse Reserve gegenüber der sog. objektiven Außenwelt. Die Wahrnehmung ist ein ganzheitlicher Vorgang. Der Sehsinn unterwirft sich im Streben nach geglückter Orientierung im Raum dem Erfolg und der Summe der anderen Erfahrungen.

R. Wolf hat schon in den 70er-Jahren das oben erwähnte Meßgerät zu einem Flugsimulator ausgebaut (Abb. 1; Heisenberg und Wolf, 1979, 1984). Ein Computer errechnet aus den Meßwerten, wie schnell sich die Fliege drehen würde, wenn sie frei wäre und bewegt das Panorama, in dem die Fliege hängt, entsprechend in die andere Richtung. Normalerweise führt also ein Drehversuch nach rechts zu einer Drehung des Panoramas nach links und umgekehrt. Wenn die Fliege sich also zu einer Landmarke rechts im Sehfeld hinwenden wollte, würde diese sich im Sehfeld nach links verschieben. Im Flugsimulator kann man

der Fliege leicht eine elektronische „Umkehrbrille“ aufsetzen. Das geht mit einem einfachen Schalter in der Steuerelektronik. Jetzt führt plötzlich ein Drehversuch der Fliege nach rechts zu einer Drehung des Panoramas ebenfalls nach rechts und damit erlebt die Fliege dieselbe Katastrophe wie vorhin die Versuchsperson. Die Fliege möchte sich zu einer Landmarke hinwenden aber diese ent-

zieht sich ihr, indem sie auf der gleichen Seite nach hinten aus dem Blickfeld verschwindet.

Auch die Fliege lernt, sich mit ihrer neuen Situation zu arrangieren und nach 40 Minuten angestrenzter Gehirnarbeit ist sie wieder Herr der Lage (Abb. 3). Sie hat gelernt, daß sie sich der Landmarke zuwenden kann, wenn sie das entgegengesetzte Flugmanöver macht, das sie nor-

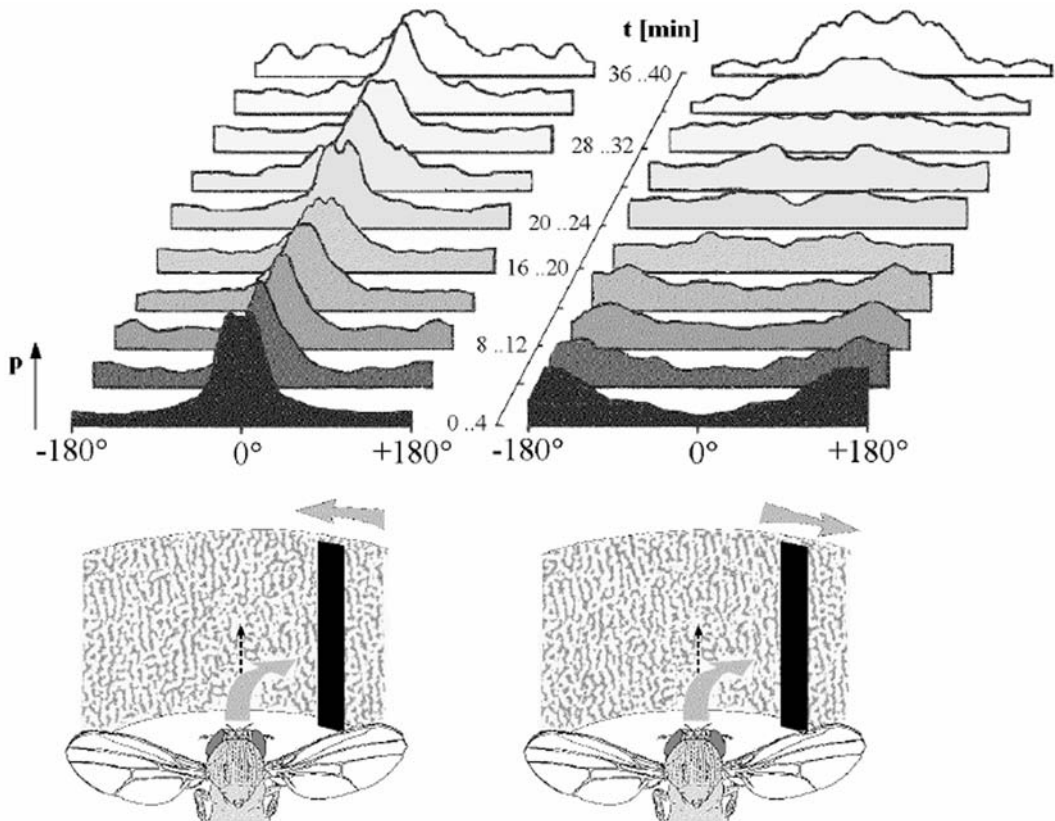


Abbildung 3: Umkehrbrillen-Experiment: Eine Umkehrbrille, die für uns rechts und links vertauscht, würde eine Bewegung nach rechts als nach links gerichtet erscheinen lassen. Diese Situation kann im Flugsimulator für die Fliege durch eine einfache Vorzeichen-Umkehr in der Steuerelektronik für das Panorama hergestellt werden. Ein Drehmoment nach rechts bewirkt dann eine Drehung des Panoramas nach rechts und ein Drehmoment nach links entsprechend eine Drehung nach links. Obwohl eine solche Situation noch nie in der Stammesgeschichte eines Tieres aufgetreten sein kann, vermag die Fliege durch Ausprobieren zu lernen sich im Flugsimulator mit umgekehrter Kopplung zwischen Drehmoment und Panorama-Drehung zu orientieren (siehe Text; aus Heisenberg und Wolf, 1984).

malerweise machen würde. Das konnte sie nur durch Ausprobieren herausfinden. Setzt man ihr nach ergiebiger Gewöhnung die 'Umkehrbrille' ab, ist sie kurz wieder verwirrt, kehrt dann aber rasch zu ihrer normalen Verhaltensweise zurück. Das Gehirn der Fliege, wie das des Menschen, ist in erstaunlichem Maß zur Selbstorganisation befähigt. Dafür benötigen beide initiale Aktivität.

Initiale Aktivität ist die Basis von Urheberschaft. In der Urheberschaft drückt sich die Autonomie der Organismen aus. Urheberschaft bedeutet u.a., daß fast alle Ursachen für ein Verhalten aus dem Tier selbst stammen. Naturwissenschaftlich betrachtet ist Urheberschaft nicht ohne den Zufall zu haben. Wir wissen nicht, woher der Fliege einfällt das umgekehrte Flugmanöver auszuprobieren. Die Fliegen benötigen zu diesem Lernprozess sehr unterschiedlich lang. K. Götz (pers. Mitteilung) hat einmal eine Mutante mit verkleinerten Sehzentren in diesem Versuch getestet und gefunden, daß die sich mit der 'Umkehrbrille' nicht arrangieren konnte. Nur einmal hat ein Tier das Problem gemeistert, nach sieben Stunden (zitiert in Heisenberg und Wolf, 1984). Da schließlich ist der Groschen gefallen. (Ob solche Problemlösungen nach langem Bemühen auch bei der Fliege ein Glücksgefühl auslösen, wie beim Menschen, wissen wir nicht.)

Gibt es bei Fliegen so etwas wie 'Entscheidungen'? Entscheidungen sind dadurch gekennzeichnet, daß dem Tier Verhaltensoptionen offen stehen, zwischen denen es abwägen muß. Abwägen zwischen Verhaltensoptionen bedeutet, daß die möglichen Folgen im Gehirn

repräsentiert, aktualisiert, verglichen und bewertet werden und daß die initiale Aktivierung des Verhaltens von dieser Abwägung abhängig gemacht wird.

Es gibt verschiedene Hinweise, daß Fliegen die Folgen ihrer Verhaltensoptionen bewerten. B. Gerber und T. Hendel (2006) haben gefunden, daß ein Geruch, bei dem Fliegenlarven auf Grund einer vorangegangenen Konditionierung Futter erwarten, sie nur dann anlockt, wenn ihnen das Futter nicht schon zur Verfügung steht. Entsprechend haben erwachsene Fliegen in dunklen Röhren die Tendenz auf eine Lichtquelle zuzulaufen, vermutlich, um dort wegfliegen zu können. Denn wenn das Flugvermögen des Tieres aus irgendeinem Grund eingeschränkt ist, zeigt es auch diese Fluchtreaktion zum Licht nicht (zitiert in Heisenberg und Wolf, 1984). Ob man die Berücksichtigung der möglichen Folgen des eigenen Verhaltens schon "denken" nennen soll, sei dahingestellt. Ohne unsere anthropomorphen mentalen Begriffe kommen wir in der vergleichenden Gehirnforschung nicht aus (sehen, schlafen, Schmerz, Angst, usw.). Aber was sie im Verhalten der Tiere genau bedeuten (und ob sie überhaupt zutreffen), muß dann jeweils erst geklärt werden.

Wie reagiert eine Fliege, der man die Entscheidung erschwert? Das wurde von S. Tang und A. Guo (2001) untersucht (Abb. 4). Fliegen können im Flugsimulator konditioniert werden, bestimmte Flugrichtungen relativ zu Landmarken zu vermeiden (Wolf und Heisenberg, 1991). Tang und Guo verwendeten Landmarken, die sich in zwei Merkmalen unterscheiden, ihrer *Höhe* im Panorama und ihrer

Farbe. Die etwas höheren, grünen Muster waren z.B. gefährlich, die niedrigeren blauen sicher. Das konnten die Fliegen rasch lernen und jeder der beiden Hinweise für sich allein, Höhe oder Farbe,

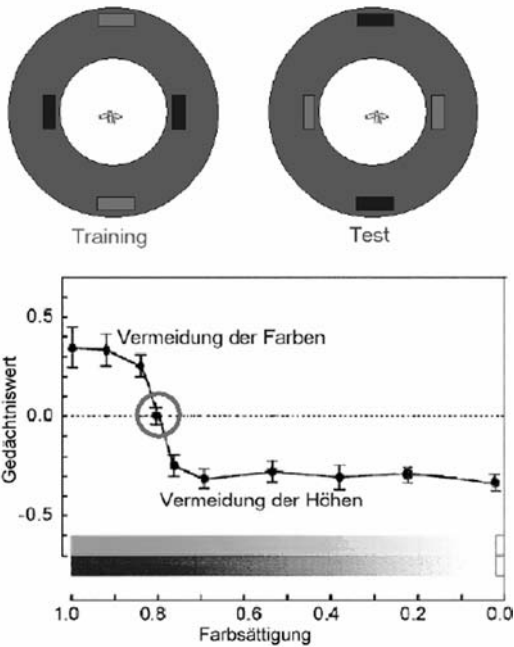


Abbildung 4: Entscheidung in einer Pattsituation. Oben: Die Fliege wird im Flugsimulator trainiert bestimmte Flugrichtungen relativ zu Landmarken zu vermeiden, um einer gefährlichen Erwärmung zu entgehen. Die Landmarken unterscheiden sich durch zwei Merkmale, ihre Höhe im Panorama und ihre Farbe. In diesem speziellen Versuch z.B. sind die hohen grünen Landmarken gefährlich, die niedrigen blauen nicht. Im entscheidenden Gedächtnistest werden der Fliege niedrige grüne und hohe blaue Landmarken geboten. Unten: In dieser Pattsituation läßt sich die Wahl der Fliege durch kleinste Veränderungen in der Reizstärke wie der Sättigung der Farben (hier gezeigt) oder dem Höhenabstand der Balken (Daten nicht gezeigt) beeinflussen. Diese spielen im Gedächtnistest des normalen Lernexperiments fast keine Rolle (nach Tang und Guo, 2001).

reichten aus, der Fliege die sichere Flugrichtung zu zeigen. Nun kombinierten die Autoren aber für den Test die Höhen und Farben umgekehrt. Auf einmal waren die hohen Muster blau und die tieferen grün. Was würden die Fliegen tun? Sie entschieden sich einmal so, einmal so. Das Experiment war so eingerichtet, daß im Mittel alle Fliegen zusammen in ihrem Verhalten die erwartete Patt-Situation widerspiegeln. Das eigentlich Interessante an diesem Experiment zeigte sich, als die Autoren den Sättigungsgrad der Farben oder den Höhenunterschied der Muster im Test variierten. Sobald die Farben auch nur eine Nuance weniger gesättigt waren, richteten sich die Fliegen nach den Höhen, wenn dagegen die Höhen auch nur geringfügig weniger unterschiedlich waren, richteten sich die Fliegen nach den Farben. Beim Patt der beiden Gedächtnis-Hinweise zogen die Fliegen auf einmal die Zuverlässigkeit der Reize im Test – ein Kriterium, das ohne diese Patt-Situation kaum eine Rolle spielt – für ihre Entscheidung mit heran. Das Experiment legt nahe, daß Entscheidungsprozesse schon bei niederen Tieren ähnlich wie bei uns organisiert sein könnten. Das Beispiel zeigt aber auch, wie schwierig die naturwissenschaftliche Untersuchung der biologischen Grundlagen der Entscheidung werden könnte.

Entscheidungen sind offenbar auch für Fliegen gelegentlich Schwerarbeit. Aber wie steht es mit der Wahrnehmung? Ist es gerechtfertigt zu sagen: sie können riechen und sehen? Und was meinen wir damit? E. Kramer (1976) hatte gefunden, daß Honigbienen in seinen Experimenten unterschiedliche Konzentrationen von

Gerüchen genau so behandelten wie unterschiedliche Geruchsqualitäten und deswegen vorgeschlagen, daß Insekten vielleicht generell nicht zwischen Geruchsqualität und -quantität unterscheiden könnten. Es wäre höchst bemerkenswert, wenn den Insekten im Geruchssinn eine so fundamentale Unterscheidung nicht zur Verfügung stünde. A. Borst (1983) hat sich deswegen ein Experiment ausgedacht um diese Frage zu prüfen (Abb. 5). Er hat Gruppen von hungrigen Fliegen konditioniert bei bestimmten Gerüchen Zucker zu erwarten. Als Gerüche ver-

wendete er Gemische aus zwei chemischen Verbindungen, nennen wir sie O und M. Das gab ihm die Möglichkeit entweder das Mischungsverhältnis der beiden Substanzen oder die Konzentration des Gemischs zu variieren. Würden die Fliegen eine Veränderung des Mischungsverhältnisses anders bewerten als eine Veränderung der Konzentration? Zunächst trainierte er die Fliegen also mit dem Gemisch aus .2%O und .2%M. Im anschließenden Test hatten die Fliegen die Wahl zwischen diesem Gemisch und demselben Gemisch bei dop-

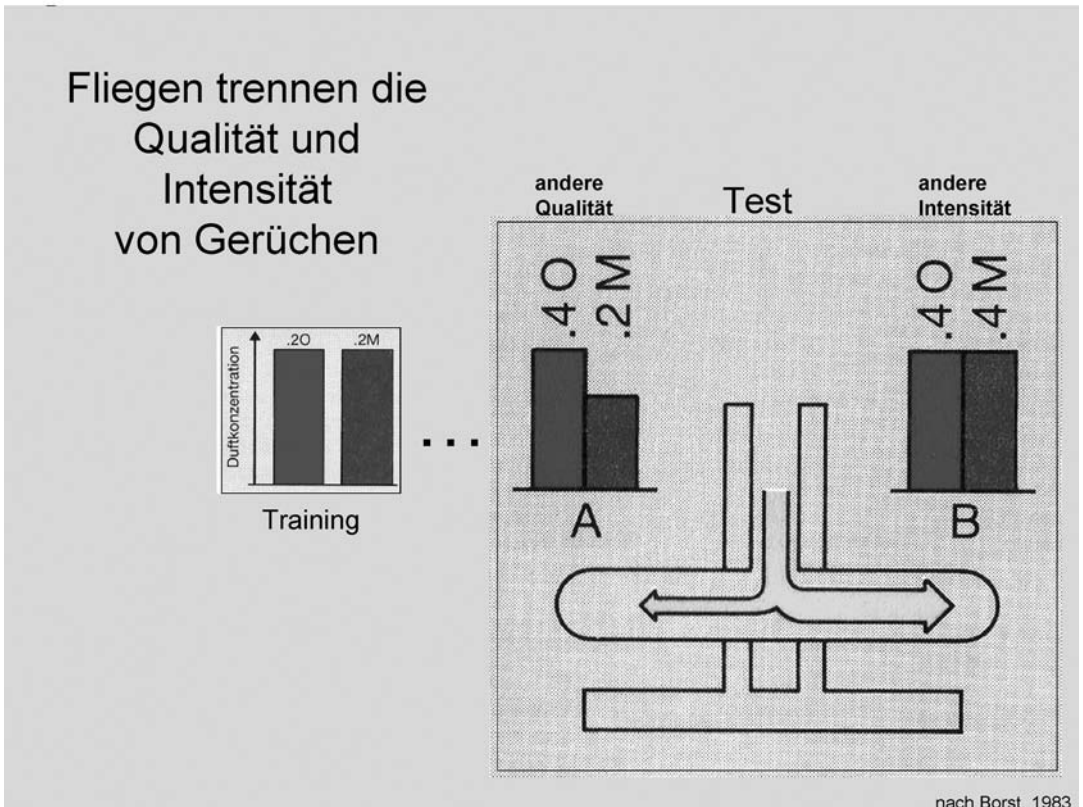


Abbildung 5: Wie nehmen Fliegen Gerüche wahr? Ein Versuch von A. Borst (1983) zeigt, daß sie die Qualität und Stärke eines Geruchs getrennt verarbeiten. Die Veränderung eines gelernten Geruchs in der Qualität wurde im Gedächtnistest von der Fliege viel empfindlicher bewertet als eine Veränderung in der Intensität.

pelter Konzentration (.4%M/.4%O). Die Fliegen erwarteten den Zucker eher bei der Originalkonzentration als bei einer höheren oder niedrigeren. Im entscheidenden Versuch führte er dieselbe Konditionierung durch, die Fliegen mußten sich im Test jedoch zwischen der doppelten Konzentration (.4%M/.4%O) und einem Gemisch entscheiden, bei dem nur die Konzentration einer der beiden Komponenten verdoppelt war (.4%M/.2%O oder .2%M/.4%O). Dieses Gemisch war also näher am Original, wenn man nur die Moleküle zählte, jedoch weiter von ihm entfernt, wenn dem Mischungsverhältnis besondere Bedeutung zukam. Die Fliegen bevorzugten den Geruch mit dem gleichen Mischungsverhältnis. Bei Veränderung der Intensität erschien der Geruch den Fliegen also ähnlicher als bei Veränderung der Qualität (Mischungsverhältnis). Die kleinere Veränderung – nur eine Komponente – wurde als ein größerer Unterschied zum Original wahrgenommen. Fliegen unterscheiden demnach die Qualität und Intensität von Gerüchen wie wir. In jüngster Zeit hat P. Masek (2005) dieses Thema wieder aufgenommen und gezeigt, daß die Fliege für die Intensität und Qualität eines Geruchs getrennte Gedächtnisspuren anlegt. Wahrscheinlich nur deswegen ist es überhaupt sinnvoll zu sagen, daß es beides, Intensität und Qualität für die Fliege gibt.

In einem Gehirnmodell des Verhaltens werden Gedächtnisspuren in ihrem jeweiligen Verhaltenskontext und mit ihrer spezifischen Dynamik wesentliche Funktionselemente sein. In jüngster Zeit konnten solche Gedächtnisspuren im Gehirn der Fliege identifiziert und lokalisiert werden.

Dabei bewährte sich die eingangs erwähnte neue genetische Interventionsmethode (Brandt und Perrimon, 1993), bei der man Fliegen züchtet, in deren Gehirn man einzelne Neuronen oder Neuronen-Gruppen ohne operativen Eingriff weitgehend nach Wunsch manipulieren kann. Ein solches System gibt es in dieser Effizienz und Vielseitigkeit bisher nur bei *Drosophila*. Es besteht aus einem Treiber- und einem Effektor-Element, die man durch Kreuzung zweier Fliegenstämme zusammen in ein Erbgut bringt. Es nützt aus, daß das Erbgut von Vielzellern von vielen tausend Regulator-Sequenzen durchsetzt ist, die, abhängig von sog. Transkriptionsfaktoren, bewirken, daß das jeweils benachbarte Gen zu bestimmten Zeiten und in ganz bestimmten Zellen an- oder abgestellt ist. Auch wenn man künstlich ein Gen in ihre Nähe bringt, regulieren sie dieses entsprechend. Das künstliche Gen in unserem Fall stammt aus der Hefe und codiert selbst für einen Transkriptionsfaktor, für den es in Hefe auch wieder eine spezifische Regulator-Sequenz gibt. Damit ist die Methode eigentlich schon komplett. Denn so werden diese Zellen, die das Treiber-Element exprimieren manipulierbar. In ihnen werden alle Gene aktiviert, die man mit der Regulator-Sequenz des Hefe-Transkriptionsfaktors ausstattet. Weltweit wurden in den letzten 10 Jahren Tausende von Treiber-Linien gezüchtet, bei denen das Treiber-Element jeweils an irgendeiner Stelle im Erbgut sitzt und dort lokal reguliert wird, so daß es in bestimmten Zellen der Fliege zu bestimmten Zeiten abgelesen wird. Mit der Treiberlinie wählt man sich also Ort und Zeit

der Genaktivierung, mit der Effektorlinie das Gen, das dort aktiviert werden soll. Mit jeder Komponente allein ist die Fliege weitgehend unbehelligt. Erst wenn Treiber und Effektor in derselben Fliege zusammen kommen, tritt die Wirkung ein.

Mit diesem System, das z.Z. in vielen Laboratorien erweitert und verfeinert wird, konnten erstmals Gedächtnisspuren im Fliegengehirn kartiert werden (Zars et al., 2000a,b; Liu et al, 2006). Das assoziative Gedächtnis beruht darauf, daß abhängig von spezifischen Erfahrungen (z.B. A sagt B voraus) Nervenzellen im Gehirn ihre Eigenschaften verändern, z.B. ihre Erregung stärker an eine andere Zelle weitergeben. Die Frage ist nun: kann man diese Nervenzellen finden? Sind Gedächtnisspuren überhaupt an einem Ort lokalisiert oder sind sie im Gehirn verteilt?

Das Experiment beginnt mit einer Fliegenmutante, die einen genetischen Defekt in einem Enzym (Adenylatzyklase) hat, das für die Veränderung der Übertragungsstärke der Erregung von einer Nervenzelle auf andere benötigt wird. Diese Fliegen sind also in dieser Form des Lernens generell gestört, können sich somit weder die Qualität eines gefährlichen oder viel versprechenden Geruchs, noch eine visuelle Landmarke, noch einen Ort in einem Raum merken. Die jeweiligen guten oder schlechten Erfahrungen halten nur kurz vor, weil sich wegen des Gendefekts die entsprechenden Nervenzellen nicht nachhaltig verändern.

Nun setzen wir in der Mutante das funktionierende Gen für das Enzym im obigen Zwei-Komponenten-System als Effektor-Gen ein und fragen, wo im Gehirn es für die jeweilige Gedächtnisbil-

dung angestellt werden muß. Wenn jede Gedächtnisspur im Fliegengehirn weit verteilt wäre, hätte man mit der Methode kaum eine Chance gerade die Treiberlinie zu finden, die das Effektor-Gen an allen diesen Stellen und nur an diesen aktiviert. Es zeigt sich, daß für die Erinnerung an Gerüche das Enzym nur in den Zellen der *Pilzkörper*, für die Erinnerung an die Höhe und die Konturen von Landmarken jeweils nur in einer von zwei kleinen Zellgruppen des *Zentralkomplexes* (Abb. auf dem Umschlag) und für die Erinnerung an einen Ort in einem dunklen Raum vermutlich nur im *medianen Bündel* gebraucht wird.

Gedächtnis ist also sowohl lokal, wie auch im Gehirn verteilt. Lokal, wenn man zu den kleinsten Einheiten von Gedächtnisleistungen geht. Die findet man in bestimmten, kleinen Gruppen von Zellen lokalisiert. Verteilt, weil die unterschiedlichen Gedächtnisspuren an verschiedenen Orten im Gehirn liegen. Die Nervenzellen, die durch die jeweiligen Erfahrungen verändert werden, sind vermutlich Teile der Netzwerke, die den entsprechenden Verhaltensleistungen zugrunde liegen.

Leider muß ich viele andere Experimente zum ‚Innenleben‘ der Fliege unerwähnt lassen. Die Autoren mögen mir das nachsehen. Auch eine umfassendere Darstellung dieses Themas müßte zum Fazit gelangen: Wie Gehirne funktionieren, wissen wir noch nicht. Meine Beispiele haben eher gezeigt, wie weit wir noch von einem basalen Gehirnmodell des Verhaltens entfernt sind. Aber erste Ansatzpunkte sind geschaffen. Das Modell müßte darauf aufgebaut sein, daß Fliegen

aus sich heraus aktiv sind, daß sie ausprobieren können, selektive Aufmerksamkeit haben und Entscheidungen treffen. Auch die Gedächtnislandschaft des Gehirns wird ein wesentliches Element des Modells sein. Und haben Fliegen nicht vielleicht auch Gefühle, z.B., wenn ein Männchen mit seinem Balzgesang das Weibchen umwirbt oder einen Rivalen rüde aufs Kreuz legt? Obwohl einige dieser sozialen Interaktionen bei *Drosophila* schon seit einem Jahrhundert studiert werden, ist die Frage offen geblieben, ob diesen Verhaltensäußerungen Emotionen unterliegen, wie bei Säugern. Aus den obigen Beispielen geht hervor, daß die allgemeine Organisation des Verhaltens, wie sie sich bisher zeigt, gut mit einer solchen Annahme verträglich ist.

Auch wenn es in der Naturwissenschaft nur darum geht, wie das Gehirn das akute und zukünftige Verhalten der Fliege reguliert, darf man sich die Frage stellen, ob die Fliege ein 'Innenleben' nur in Führungszeichen hat, oder auch in dem Sinn, daß Gefühle und Wahrnehmung irgendwo ankommen, eine Fliege also eine Art Subjekt ist. Obwohl dieser Gedanke außerhalb der Naturwissenschaft liegt, könnte ein Gehirnmodell des Verhaltens ihn nahelegen.

Literatur:

Borst A: Computation of olfactory signals in *Drosophila melanogaster*. *J Comp Physiol A* 152, 373-383 (1983)

Brand AH & Perrimon N: Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes. *Development* 118, 401-15 (1993)

Collett TS & Land MF: Visual control of flight behaviour in the hoverfly *Syrirta pipiens*. *J Comp Physiol A* 99, 1-66 (1975)

Gerber B & Hendl T: Outcome expectations drive learned behaviour in larval *Drosophila*. *Proc R Soc B*. doi: 10.1098/rspb.20063673 (2006)

Götz K: Optomotorische Untersuchungen des visuellen Systems einiger Augenmutanten der Fruchtfliege *Drosophila*. *Kybernetik* 2, 77-92 (1964)

Heisenberg M & Wolf R: On the fine structure of yaw torque in visual flight orientation of *Drosophila melanogaster*. *J Comp Physiol A* 130, 113-130 (1979)

Heisenberg M: Initiale Aktivität und Willkürverhalten bei Tieren. *Naturwissenschaften* 70, 70-78 (1983)

Heisenberg M & Wolf R: Vision in *Drosophila*. Vol. XII, of: *Studies of Brain Function*, V. Braitenberg, Ed., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1984)

Köhler I: Brillenversuche in der Wahrnehmungspsychologie mit Bemerkungen zur Lehre von der Adaptation. *Z Exp Angew Psychol* 3, 381-417 (1956)

Kramer E: The orientation of walking honeybees in odor fields with small concentration gradients. *Physiol Entomol* 1, 27-37 (1976)

Liu G, Seiler H, Wen A, Zars T, Ito K, Wolf R, Heisenberg M & Liu L: Distinct memory traces for two visual features in the *Drosophila* brain. *Nature* 439, 551-556 (2006)

Masek P: Odor intensity learning in *Drosophila*. Doctoral thesis; Julius-Maximilians-Universität Würzburg (2005)

Tang S & Guo A: Choice behavior of *Drosophila* facing contradictory visual cues. *Science* 294, 1543-1547 (2001)

Wolf R & Heisenberg M: On the fine structure of yaw torque in visual flight orientation of *Drosophila melanogaster* II. *Visual Attention*. *J. comp. Physiol.* 140, 69-80 (1980)

Wolf R & Heisenberg M: Basic organization of operant behavior as revealed in *Drosophila* flight orientation. *J. Comp. Physiol. A* 169, 699-705 (1991)

Zars T, Wolf R, Davis R & Heisenberg M: Tissue-specific expression of a type I adenylyl

cyclase rescues the *rutabaga* mutant memory defect: In search of the engram. *Learning & Memory* 7, 18-31 (2000)

Zars T, Fischer M, Schulz R & Heisenberg M: Localization of a short-term memory in *Drosophila*. *Science* 288, 672-675 (2000)

Prof. Dr. Martin Heisenberg
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg