Hans Thoenen 5.5.1928 – 23.6.2012

Sigrun Korsching

Hans Thoenen (2008)

Im Juni dieses Jahres starb Hans Thoenen in München, dessen Max-Planck-Institut für Psychiatrie (jetzt Neurobiologie) zwei Jahrzehnte die wissenschaftliche Heimat des gebürtigen Schweizers war. Das überragende Persönlichkeitsmerkmal von Hans Thoenen war sicherlich seine unbedingte Hingabe zur Wissenschaft, die auch im flüchtigen Kontakt mit ihm schon sichtbar wurde und von deren Früchten nahezu 400 wissenschaftliche Veröffentlichungen Zeugnis ablegen. Hervorhebenswert ist aber auch seine tiefe Verbundenheit mit seiner Heimat, den Schweizer Bergen. Hans wurde in Zweisimmen geboren, das im Simmental im Berner Oberland liegt, und Skifahren und Bergsteigen gefielen ihm so gut, dass er in seiner Jugend zeitweise mit dem Gedanken liebäugelte, Skilehrer und Bergführer zu werden. Zum Glück für die Wissenschaft hat er das nicht getan, aber in allen Stufen seiner wissenschaftlichen Karriere behielt Hans Thoenen seine Mitgliedschaft im Schweizer Alpen Club (SAC) bei, und er ließ es sich nicht nehmen, 2008 die Auszeichnung zum 60-jährigen Jubiläum persönlich entgegenzunehmen. Auf dem Foto der Simmental-Zeitung wirkt Hans Thoenen wie einer der Einheimischen, der er ungeachtet aller Weltläufigkeit eben auch geblieben ist. Vielleicht war es diese Herkunft aus den Bergen, die sein hervorstechendstes Charaktermerkmal prägte: eine unbedingte Unabhängigkeit im Urteil, verbunden mit einer tiefen Ernsthaftigkeit und ausgeprägtem Streben nach Perfektion. Für viele seiner Kollegen war Hans Thoenen ein erfrischend kantiges Urgestein in einer wissenschaftlichen Landschaft, die, mehr als uns gut tut, durch Gruppendenken und Risikoscheuheit geprägt wird.

Hans Thoenen hat in einem langen Wissenschaftlerleben mehrere bedeutende Entdeckungen gemacht, weil er eben nicht im breit ausgetretenen Weg hinterhergelaufen ist, sondern eigenständig und langfristig seine Planungen entwickelte. Dem widerspricht nicht, dass manche seiner Befunde als glückliche Zufälle begannen, denn wie die Redewendung sagt: Der Zufall begünstigt nur den vorbereiteten Geist. Hans Thoenens Art, wissenschaftliche Probleme zu identifizieren und anzugehen, hat viele seiner Mitarbeiter beeinflusst und geprägt, unter anderem die Schreiberin dieser Zeilen, die als junge Diplomandin und dann Doktorandin zu seiner Abteilung stieß. Wenn eine bestimmte Fragestellung neue Methoden benötigte, dann wurden diese entweder innerhalb seiner Arbeitsgruppe etabliert oder in externen Kollaborationen verwirklicht. Hans Thoenen begann ursprünglich mit einem medizinischen und pharmakologischen Hintergrund, aber über die Jahre führte er darüber hinaus biochemische, morphologische und molekularbiologische Untersuchungsmethoden in seiner Arbeitsgruppe zusammen, was zu bahnbrechenden Einblicken in die Natur und den Wirkmechanismus neurotropher Faktoren führte. Zahlreiche Preise und Ehrungen zeugen von der Bedeutung seiner Arbeiten, unter anderem wurde Hans Thoenen als auswärtiges Mitglied in die National Academy of Sciences der USA gewählt.

Es ist heute schwer vorstellbar, sich die Molekularbiologie aus der Neurobiologie wegzudenken, aber genau das war die Situation in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts, als Hans Thoenen seine Abteilung im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in Martinsried aufbaute. Er hat als einer der ersten im europäischen Umfeld das Potenzial dieser neuen Methoden erkannt und für die Neurobiologie nutzbar gemacht. Aber seine ersten wissenschaftlichen Durchbrüche liegen weit vor dieser Zeit.

Nach einem Studium der Medizin in Bern und Innsbruck und tastenden Schritten in klinischer Pharmakologie wandte sich Hans Thoenen der Grundlagenforschung zu, der er dauerhaft treu blieb. Hoffman-La Roche gab ihm die Möglichkeit, in einer kleinen Arbeitsgruppe zusammen mit Hürlimann und Haefely über Transmitter des sympathischen Nervensystems zu arbeiten. Hans Thoenen interessierte sich für ‚falsche' Transmitter, also Moleküle, die aufgrund einer gewissen Ähnlichkeit zu Noradrenalin von den endogenen Enzymen und Transportern erkannt werden. Aus dieser Zeit resultieren bereits zahlreiche Publikationen, unter anderem ein Zitationsklassiker, in dem Hans Thoenen zusammen mit Jean-Pierre Tranzer die selektive Zerstörung sympathischer Nervenendigungen durch 6-Hydroxy-Dopamin nachweisen konnte. Diese sogenannte Sympathektomie wurde später in vielen Labors eingesetzt, um die Signalweiterleitung des sympathischen Nervensystems zu unterbrechen. Hans Thoenen selber entdeckte zusammen mit Bob Mueller während eines sowohl produktiven als auch prägenden Forschungsaufenthalts in Julie Axelrods Labor am NIH einen durch Sympathektomie hervorgerufenen Anstieg der Tyrosinhydroxylaseaktivität, der durch Läsion des präsynaptischen Nerven blockiert werden konnte und daher als transsynaptische Induktion der Tyrosinhydroxylase (TH) bekannt wurde. Diese Entdeckung war einer der oben erwähnten glücklichen Zufälle, da der Effekt erstmals in dem Kontrollgewebe für die TH-Messung (Nebennierenmark) beobachtet wurde.

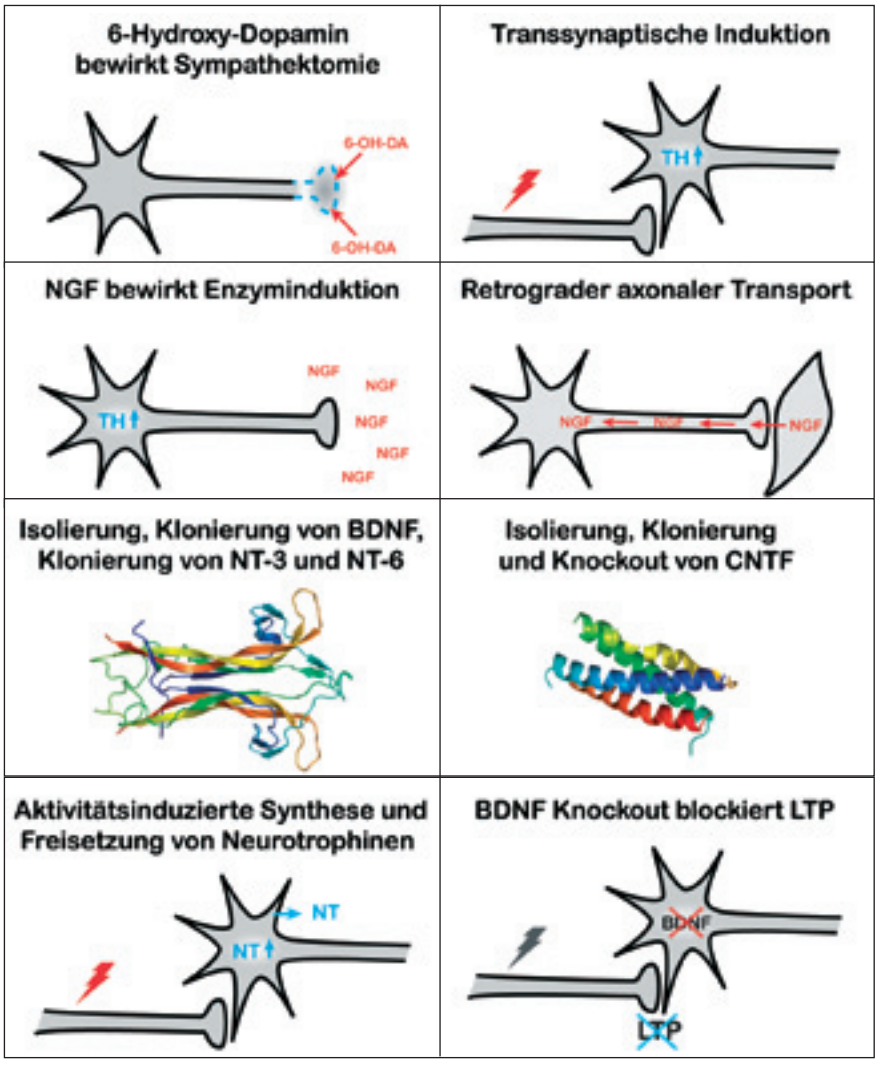
Nach seiner Rückkehr aus Amerika zunächst zu Roche und später an das neugegründete Biozentrum der Universität zu Basel konnte Hans Thoenen weitere Stimuli identifizieren, die transsynaptische Induktion hervorriefen, und zeigen, dass diese Induktion auch für ein weiteres Syntheseenzym adrenerger Transmitter galt, die Dopamin-β-Hydroxylase. In diese Zeit fiel auch sein beginnendes Interesse am Nervenwachstumsfaktor (NGF), dem einzigen damals bekannten neurotrophen Faktor, der aufgrund seiner abnorm hohen Syntheserate in der Speicheldrüse männlicher Mäuse auch mit damaligen biochemischen Isolierungsmethoden als reines Protein dargestellt werden konnte. In Zusammenarbeit mit Pietro Angeletti und Rita Levi-Montalcini entdeckte Hans Thoenen, dass die Gabe von NGF ebenfalls zu einem transkriptionskontrollierten Anstieg der TH-Aktivität in sympathischen Ganglien führte. Das war der erste Nachweis einer biochemischen Wirkung von NGF, von dem bisher nur Einflüsse auf Überleben und Neuritenwachstum bekannt waren.

Nachdem *in vitro* Versuche von Geoffrey Burnstock plausibel gemacht hatten, dass die Zielgewebe sympathischer Neuronen NGF produzierten, folgerte Hans Thoenen, dass dieser NGF retrograd in den Axonen der sympathischen Neurone zum Zellkörper hin transportiert werden müsse, um seine Wirkung auf die Transkription der TH entfalten zu können. Zusammen mit Ian Hendry führte er den Nachweis für diese Vermutung durch Injektion radioaktiv markierten NGFs in das Auge, dessen Iris sympathisch innerviert ist. Der retrograde axonale Transport von NGF und anderen Makromolekülen wurde zu einem weiteren wichtigen Forschungsgebiet von Hans

Thoenen, das er in langjähriger fruchtbarer Zusammenarbeit mit Martin Schwab bearbeitete. Durch Injektionen in verschiedene Zielgebiete konnten sie zeigen, dass NGF auch von sensorischen Neuronen, aber nicht von Motoneuronen retrograd transportiert wird. Auch hier ergab sich aus einem Kontrollversuch ein neues Feld der Untersuchung. Schwab und Thoenen hatten radioaktiv markiertes Tetanustoxin als positive Kontrolle für den retrograden axonalen Transport in Motoneuronen verwendet und entdeckten so, dass Tetanustoxin auch transsynaptisch in die vorgeschalteten Interneuronen transportiert wurde, damals ein absolut unerwarteter und neuartiger Befund.

In all diesen Themenfeldern war Hans Thoenen nachdrücklich an der Aufklärung der zugrunde liegenden biochemischen Mechanismen interessiert, was im Fall der transsynaptischen Enzyminduktion zu einer hitzigen wissenschaftlichen Kontroverse mit dem Labor von Erminio Costa über die Rolle von cAMP führte. Auch hier zeigten sich wieder die Hartnäckigkeit, Gründlichkeit in der Untersuchung und nicht zuletzt die undiplomatische Direktheit, die Hans Thoenen immer ausgezeichnet haben.

Letztere mag auch eine Rolle gespielt haben in den sich nun aufbauenden Spannungen mit den Baseler Behörden, die schließlich dazu führten, dass Hans Thoenen das Angebot der Max-Planck-Gesellschaft annahm und 1977 nach München übersiedelte. Das war mit Sicherheit ein schwieriger Schritt für den Schweizer Patrioten, der sich jedoch als äußerst fruchtbar erwies, da die Arbeitsphilosophie der Max-Planck-Gesellschaft Hans Thoenen sehr entgegenkam, mit ihrem Fokus auf Freiheit zur Verfolgung langfristiger Fragestellungen ohne den Druck durch kurzfristige Drittmittelfinanzierung und die damit einhergehende Notwendigkeit, andere im Voraus von der Wichtigkeit der eigenen Fragestellung zu überzeugen. Es folgten fast 20, wieder sehr produktive Jahre, bis zu Hans Thoenens Emeritierung im Jahr 1996. Auch danach setzte er noch für etliche Jahre seine Forschungen fort, naturgemäß in eingeschränktem Maßstab, aber dessen ungeachtet sehr erfolgreich.



Schematische Darstellung einiger wichtiger Experimente

Noch in Basel war Yves-Alain Barde zu der Gruppe um Hans Thoenen gestoßen. Sein Bemühen, den quantitativen immunologischen Nachweis für NGF zu verbessern, führte zur Aufklärung eines systematischen Fehlers in dem gängigen kompetitiven Immunassay, dessen unplausibel hohe Ergebnisse für einige Verwirrung gesorgt hatten. Dieses Thema wurde in München von der Verfasserin aufgegriffen, die die Sensitivität des Immunassays um fast drei Größenordnungen verbessern konnte, was dann hinreichend war, um Syntheseorte und axonalen Transport endogenen NGFs *in vivo* zuverlässig bestimmen zu können. Ungefähr zur selben Zeit hatte Rolf Heumann eine sensitive Methode zur Quantifizierung der mRNA für NGF entwickelt, die einen direkten Nachweis der Syntheseorte und einen komplementären Blick auf den axonalen Transport ermöglichte.

Hans Thoenen war überzeugt, dass NGF nur ein neurotropher Faktor von vielen sein konnte, da NGF nicht auf alle neuronalen Populationen wirkte, und da die neurotrophe Aktivität mancher Quellen nicht durch Antikörper gegen NGF blockiert werden konnte. Er unterstützte Yves-Alain Barde in seinen langjährigen Bemühungen, einen zweiten neurotrophen Faktor aus Gehirngewebe aufzureinigen, die schließlich mit der Isolierung und späteren Klonierung von Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) ihren krönenden Abschluss fanden. Durch den Sequenzvergleich von NGF und BDNF gelang dann auch die Klonierung zweier weiterer Familienmitglieder, Neurotrophin-3, und ein paar Jahre später Neurotrophin-6, ein in mancher Beziehung ungewöhnliches Mitglied dieser Familie. Der Vergleich der Wirkungen und Synthese dieser Neurotrophine zeigte die hohe Komplexität in der Regulierung neurotropher Aktivitäten.

In einer unabhängigen Untersuchungslinie arbeitete Hans Thoenen mit mehreren Mitarbeitern an der Identifizierung von neurotrophen Faktoren für Motoneuronen. Michael Sendtner konnte schließlich einen dieser Faktoren, den Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) isolieren. Auch die Klonierung wurde in der Arbeitsgruppe von Hans Thoenen durchgeführt. Mit einem frühen Knock-out des CNTF-Gens gelang es, den Nachweis für die Funktion des CNTF als eines neurotrophen Faktors für Motoneuronen zu führen. Hans Thoenen hatte immer ein gutes Gespür dafür, welche neuen Methoden neuartige Erkenntnisse möglich machten, und er hat mehrfach an der Vorderfront an der Etablierung solcher

FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES (FENS)

2014

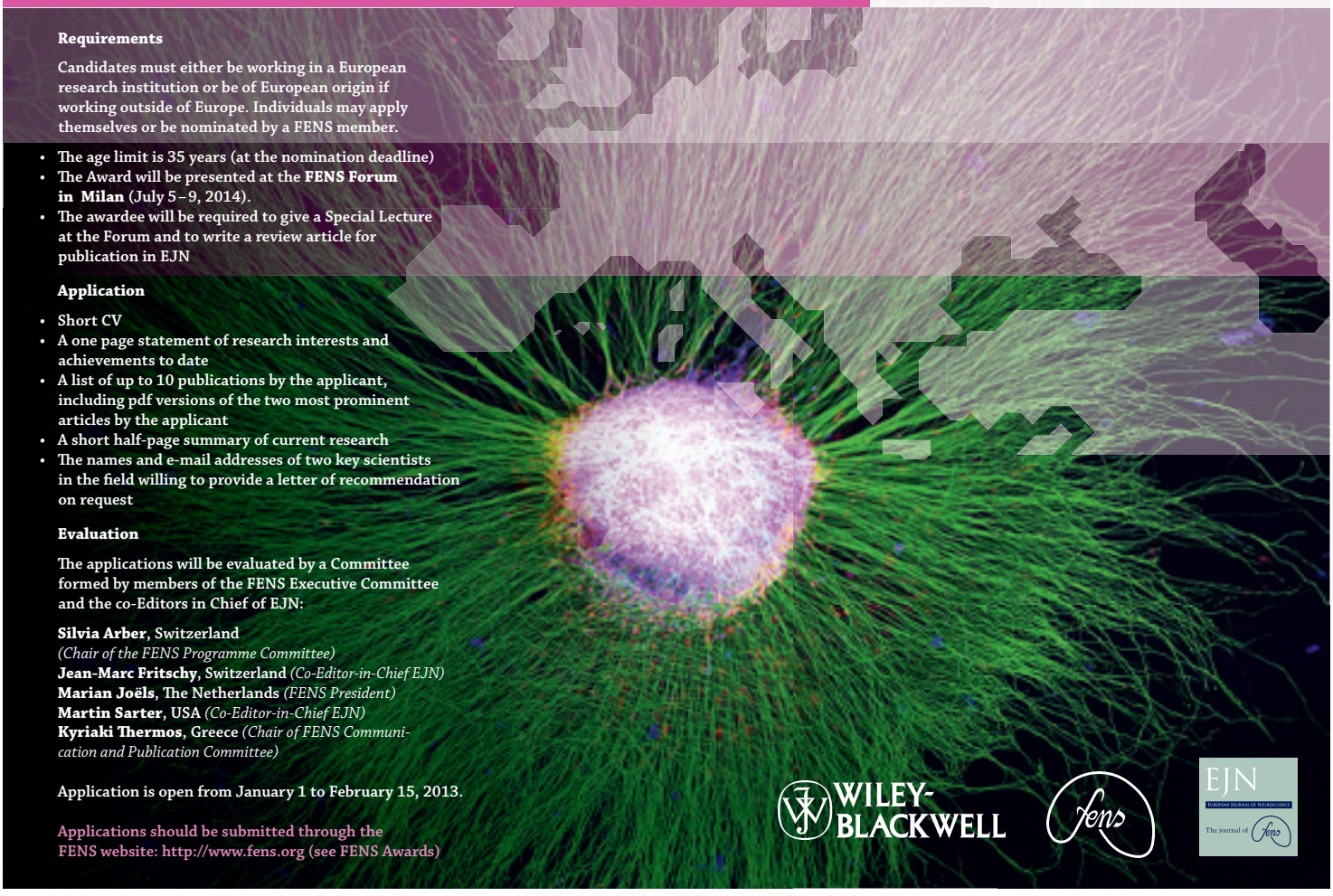
This biennial prize donated by Wiley-Blackwell, publishers of EJN, will be given in recognition of outstanding scientific work in any area of neuroscience. This is a personal prize of

7.000 GBP

FENS EJN | Young Investigator Prize

The deadline for Application is February 15, 2013.

http://www.fens.org



Requirements

Candidates must either be working in a European research institution or be of European origin if working outside of Europe. Individuals may apply themselves or be nominated by a FENS member.

- The age limit is 35 years (at the nomination deadline)
- The Award will be presented at the **FENS Forum in Milan** (July 5–9, 2014).
- The awardee will be required to give a Special Lecture at the Forum and to write a review article for publication in EJN

Application

- Short CV
- A one page statement of research interests and achievements to date
- A list of up to 10 publications by the applicant, including pdf versions of the two most prominent articles by the applicant
- A short half-page summary of current research
- The names and e-mail addresses of two key scientists in the field willing to provide a letter of recommendation on request

Evaluation

The applications will be evaluated by a Committee formed by members of the FENS Executive Committee and the co-Editors in Chief of EJN:

Silvia Arber, Switzerland
(Chair of the FENS Programme Committee)
Jean-Marc Fritschy, Switzerland *(Co-Editor-in-Chief EJN)*
Marian Joëls, The Netherlands *(FENS President)*
Martin Sarter, USA *(Co-Editor-in-Chief EJN)*
Kyriaki Thermos, Greece *(Chair of FENS Communication and Publication Committee)*

Application is open from January 1 to February 15, 2013.

Applications should be submitted through the FENS website: http://www.fens.org (see FENS Awards)

WILEY-BLACKWELL

fens

EJN EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE The journal of fens

Gestaltung: Eta Friedrich, www.et-a.de | Abbildung: Maria Sheean, Berlin

Techniken gearbeitet, wie hier bei der Anwendung molekularbiologischer Techniken auf neurobiologische Fragestellungen.

Hans Thoenens letztes großes Interessengebiet erwuchs aus seiner Beobachtung, dass die Synthese von Neurotrophinen durch neuronale Aktivität reguliert werden konnte. Er erkannte früh, dass solche Befunde einen Weg zur Erzeugung neuronaler Plastizität durch lokale Modulierung der Synthese und Freisetzung von Neurotrophinen weisen konnten. Schon in den Jahren 1991 und 1992 findet sich diese seine Hypothese in zwei PNAS-Veröffentlichungen zusammen mit Dan Lindholm über die aktivitätsabhängige Synthese von BDNF und NGF im Hippocampus und von BDNF im visuellen Kortex. Weitere Arbeiten über die Regulierung der Neurotrophinsynthese durch andere Neurotrophine und die neurotrophin-induzierte neuronale Aktivität vervollständigten das Bild komplexer Regulierung neuronaler Plastizität, insbesondere auch von Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression durch Neurotrophine. Es ist bemerkenswert, dass damit die Forschungen von Hans Thoenen an neurotrophen Faktoren, die als Untersuchung der Einflüsse von Zielgebieten auf Neuronen des peripheren Nervensystems begannen, schließlich zur Erhellung von Mechanismen im zentralen Nervensystem führten, die höheren Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis zugrunde liegen.

Dieser Nachruf wäre nicht vollständig, ohne die Rolle von Sonja Thoenen in Hans' Leben zu erwähnen. Lange Jahrzehnte stand sie an seiner Seite, mit vorbehaltloser Unterstützung. Sonja Thoenen hatte auch eine wichtige Funktion in seiner Arbeitsgruppe in Basel und München, man kann sagen als Mutter des Labors, die insbesondere auch den vielen ausländischen Mitarbeitern half, die unvermeidlichen Anlaufschwierigkeiten zu meistern, und die immer ein offenes Ohr für Mitarbeiter hatte, die mit ihren Problemen zu ihr kamen.

Hans Thoenen war nicht immer ein einfacher Mentor. Gerade seine Hingabe zur Wissenschaft machte es ihm manchmal schwer, den Bemühungen seiner Mitarbeiter, sich ‚freizuschwimmen', den nötigen Freiraum zu geben. Auch hat ihm seine sehr direkte und doch recht undiplomatische Art nicht nur Freunde gemacht. Aber kennzeichnenderweise waren sich alle Beteiligten einig, dass es ihm immer nur um die inhaltliche Auseinandersetzung ging, nicht um Status, Rechthaben oder Ähnliches. Hans Thoenen verkörperte recht genau das Gegenteil von selbstgefällig und seine persönliche Bescheidenheit war ein hervorstechender Charakterzug von ihm. Er hatte nichts übrig für Statussymbole, so arbeiteten mehrere Jahre die Sekretärinnen seiner Abteilung im großen Chefbüro, während er selber mit einem kleinen Zimmerchen vorlieb nahm. Typisch für Hans Thoenen war auch seine ausgeprägte Großzügigkeit, die sich z.B. darin äußerte, dass er lange Jahre vollständig die Kaffeekasse seiner durchaus umfangreichen Abteilung finanzierte. Alles in allem war Hans Thoenen ein begeisterungsfähiger und kompromissloser Wissenschaftler, der sich des Glückes und Privilegs bewusst war, seine Fähigkeiten für den Fortschritt der wissenschaftlichen Erkenntnis einsetzen zu können. Damit hat er viele seiner jungen Kollegen inspiriert und geprägt, ein Einfluss, der über sein nun zu Ende gegangenes Leben hinauswirkt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Sigrun Korsching
Universität Köln, Institut für Genetik
Zülpicher Str. 47a, 50674 Köln
Tel.: +49 221 470 4843
Fax: +49 221 470 5172
E-Mail: sigrun.korsching@uni-koeln.de

Neurobiologie der Freiheit?

Bertram Gerber

Wie frei sind wir? Diese Frage ist seit Menschengedenken umstritten – und umso erstaunlicher ist die schmetternde Gewissheit, mit der die Naturwissenschaften "Gar nicht!" antworten: Hat unser Tun eine Ursache, ist es nicht frei - sondern ist Teil einer Kette von Ursache und Wirkung. Und hätte unser Tun keine Ursache sondern käme per Zufall zustande, kommt die Freiheit auch nicht in Betracht: Schließlich stammte unser Tun dann aus keiner Ursache, geschweige aus unserer Freiheit. Was ist von diesen Argumenten zu halten?

Wissenschaft ist ein Versuch in der Welt zurechtzukommen. Im Anfang steht der Versuch, alles als Wirkung aufzufassen, um dann nach der Ursache zu forschen. Damit beschränkt sich der Gegenstand der Wissenschaft auf die Wirklichkeit: auf alles, was man anhand seiner Wirkungen untersuchen kann. Wissenschaft ist deshalb, allen Klischees zum Trotz, im Kern praktisch. Die Frage nach dem wissenschaftlichen Erfolg nämlich lautet: Kann man sich nach diesem Wissen richten? Hält es der Anwendung im Alltag, gegebenenfalls der Überprüfung im Experiment, stand? Fällt uns die Navigation auf den sieben Meeren unter der Annahme leichter, die Erde sei eine Kugel, als wenn wir sie für eine Scheibe hielten? Wissenschaft strebt also nicht nach Wahrheit - ihr Ziel ist im Englischen durch probability, Erprobbarkeit, sehr lebensklug ausgedrückt und betont ähnlich wie der Begriff der Tatsache das Handlungshafte unseres Wissens. Die Grenzen der Wissenschaft sind also bereits mit ihrem Taufspruch "Von nichts kommt nichts" umrissen. Fragen nach dem, was vor dem Anfang von allem war, oder was nach dem Ende von allem sein mag, sind im Rahmen der Wissenschaft nicht sinnvoll. Die Wissenschaft ist an den offenen Enden von Wirkungszusammenhängen nicht zuständig.

Und der Zufall? Zufällige Ereignisse kann man ja gerade nicht als Wirkung von irgendetwas auffassen. Der Zeitpunkt, zu dem ein Atomkern zerfällt, kann grundsätzlich nicht vorher gewusst werden. Es lässt sich keine Beobachtung angeben, die dem Zerfall eines einzelnen Atoms verlässlich vorausginge. Spätestens seit diesen Erkenntnissen ist mit echtem Zufall zu rechnen, also mit unbedingten Ereignissen. Dabei besteht die Pointe tatsächlich im Rechnen: Obschon der Zerfall eines einzelnen Kerns nicht vorhersehbar ist, kann man ausrechnen, wann ein Kilogramm Plutonium zerfallen sein wird. Und nach diesem Wissen kann man sich richten. Auf der rechnerischen Ebene hat sich die Wissenschaft den Zufall gewissermaßen adoptiert wie eine herrenlose Katze. Es gibt also für die Wissenschaft nur zwei Sorten von Ereignissen: Bedingte Ereignisse, mit denen sie sich klassischerweise befasst, und unbedingte Ereignisse, den Zufall. Aber wie kann man als Wissenschaftler dann die Freiheit erforschen? Das müsste wohl anhand ihrer Wirkungen geschehen: Welche Beobachtung können wir als Wirkung einer "freien" Entscheidung ansehen? Ein solches Forschungsvorhaben zielt offenbar auf die Organisation unseres Verhaltens und markiert damit den Kern der Gehirnforschung.

Schließlich geht es der Gehirnforschung um die Funktion des Gehirns, um die Frage, wozu wir ein Gehirn haben. Soviel ich sehe, haben wir ein Gehirn nicht zum Denken, sondern um das Richtige zu tun: Das eine Wort, der eine Schritt, die eine Unterschrift können unserem Leben eine neue Richtung geben. Die Frage nach der Funktion des Gehirns ist also im Kern eine Frage nach dem Verhalten und wie es zustande kommt.