Das Gehirn ist das komplexeste Organ des menschlichen Körpers. Es besteht aus vielen Milliarden, vielleicht sogar einer Billion Nervenzellen, die untereinander mehrfach verschaltet sind. Wir sind sehr weit davon entfernt, das reife Gehirn in seiner Komplexität auch nur annähernd zu erfassen oder zu verstehen. Im Folgenden wird ein Überblick über einige der wichtigsten Mechanismen der Hirnentwicklung gegeben.

Komplex im Kopf

Entwicklung und Struktur des Gehirns

Von Christoph Redies

Das Gehirn ist das komplexeste Organ des menschlichen Körpers. Es besteht aus vielen Milliarden, vielleicht sogar einer Billion Nervenzellen. Jede dieser Nervenzellen ist über eine Vielzahl von Verschaltungen, den so genannten Synapsen, mit anderen Nervenzellen verbunden. Hauptaufgabe des Gehirns ist die Verarbeitung von Informationen. Zusammen mit dem Rückenmark und den peripheren Nerven, die den Körper durchziehen, ermöglicht das Gehirn, dass wir auf die Sinnesreize aus der Umwelt in angemessener Weise reagieren bzw. aus eigenem inneren Antrieb heraus tätig werden können. Die Entwicklung des Gehirns war in der Evolution besonders wichtig für die Weiterentwicklung des Menschen und hat in der neueren Geschichte der Menschheit die Entstehung der menschlichen Kultur und Zivilisation erlaubt.

Wir sind sehr weit davon entfernt, das reife Gehirn in seiner Komplexität auch nur annähernd zu erfassen oder zu verstehen. Dennoch lassen sich einige Strukturen und Funktionen des Gehirns auf eine Reihe von einfachen Regeln zurückführen, nach denen sich das Gehirn entwickelt und während der Lebzeiten eines Individuums seine Strukturen fortwährend umformt. Dem Verständnis der Entwicklungsprozesse kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Die Komplexität des Gehirns mit allen seinen Verschaltungen ist nicht in unseren Genen bis in letzte Detail festgelegt, sondern die Gene geben nur die Regeln vor, nach denen sich das Gehirn während seiner Entwicklung aus einer sehr einfachen Gewebeanlage zu einem immer komplizierteren Organ umformt. In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts haben wir viel über diese Regeln, besonders aber über ihre molekularen Grundlagen, gelernt. Gerade in den letzten beiden Jahrzehnten ist dabei die genetische Steuerung der Gehirnentwicklung besonders in das Augenmerk der Neurowissenschaftler gerückt. Es hat sich gezeigt, dass viele der genetischen Mechanismen, die die Entwicklung des Gehirns von Wirbeltieren steuern, bereits bei einfacheren Organismen, wie beispielsweise der Taufliege Drosophila, zu finden sind. Dieser Artikel soll einen Überblick über einige der wichtigen Mechanismen der Gehirnentwicklung geben.

Embryonale Musterbildung als Grundlage früher Entwicklungsprozesse

Das gesamte Nervensystem entsteht aus einem einfachen Rohr, das sich durch das Einstülpen der oberflächlichsten Schicht des Rückens entlang der Längsachse des Körpers

Christoph Redies. Foto: Timo Bobert

bildet. Dieses Rohr („Neuralrohr“) ist innen mit Flüssigkeit gefüllt. Die Wand des Neuralrohrs wird von einem einfachen Zellverband gebildet, in dem Zellen dicht gedrängt Seite an Seite liegen. Die Zellen des Neuralrohrs sind anfangs sehr einfach und ganz ähnlich aufgebaut. Während der weiteren Entwicklung bilden sich aus den verschiedenen Abschnitten des Neuralrohrs die verschiedenen Teile des reifen Gehirns und des Rückenmarks. Das periphere Nervensystem dagegen entsteht aus einer Leiste von Zellen, der so genannten „Neuralleiste“, die zuerst zwischen Neuralrohr und Rückenoberfläche zu finden ist und deren Zellen dann auf mehreren Wegen in den Körper wandern, um an verschiedenen Stellen des Körpers periphere Nervenzellansammlungen und Nerven zu bilden.

Ganz am Anfang der Entwicklung des Neuralrohrs wird zunächst einmal durch molekulare Musterbildung festgelegt, welche Teile des Neuralrohrs sich zu welchen Teilen des Gehirns umformen. Über die Gene, die diesen Vorgang steuern, ist in den letzten Jahren einiges bekannt geworden. Eine ähnliche Festlegung der späteren Körperteile beobachtet man auch im ganz frühen Embryo, der ebenfalls auch aus einer Ansammlung von wenig entwickelten Zellen besteht. Die genetischen Vorgänge, die diesen Aspekt der Entwicklung bestimmen, sind ausführlich in der Taufliege Drosophila untersucht worden, die sich wegen ihrer hohen Fruchtbarkeit und kurzer Generationenfolge besonders gut für solche genetischen Untersuchungen eignet. Es wurde eine Reihe von Genen gefunden, deren Eiweiß-Produkte (Proteine) wiederum die Aktivität anderer Gene regulieren, indem sie entweder selbst an die DNA binden oder indem sie Botenstoffe aktivieren, die an die DNA binden und so Gene regulieren können. Die Wirkung vieler dieser „genregulatorischen“ Proteine kann die Aktivität anderer Gene in der Nachbarschaft vergrößern oder vermindern. So gibt es Proteine, die vom Ort ihrer Bildung in die Nachbarschaft diffundieren und in Abhängigkeit von ihrer Konzentration, d. h. vom Abstand zu ihrer Quelle, die Bildung von verschiedenen anderen Proteinen in den Nachbarzellen hervorrufen. Auch gibt es Proteine, die auf diese Weise die Bildung des eigenen Proteins fördern oder die Bildung des eigenen oder anderer Proteine hemmen. Aufgrund solcher aktivierenden und hemmenden Wechselwirkungen bilden sich im Embryo molekulare Muster aus, die den homogen aussehenden Zellhaufen des Embryos bereits vor der eigentlichen Gestaltbildung in scharf begrenzte embryonale Felder unterteilen. Aus jedem der so definierten embryonalen Felder wird dann ein bestimmter Körperteil. Die embryonalen Felder stellen also eine Art gewebsbildende Module dar, aus deren Abkömmlingen der Körper Stück für Stück zusammengesetzt ist. Wenn ein embryonales Feld durch Zellteilung wächst, wird es oft durch eine weitere Runde von molekularer Musterbildung in Unterfelder unterteilt, die wiederum ebenfalls noch unterteilt werden können. Auf diese Weise entstehen im Embryo während des Wachstums immer mehr embryonale Felder und die embryonalen Muster werden immer komplexer.

Der Vorteil der Untergliederung des Körpers in embryonale Felder liegt wahrscheinlich darin, dass in der Evolution einer Art die einzelnen Felder unabhängig von anderen Feldern den Umweltbedingungen angepasst werden können, ohne dass der gesamte embryonale Bauplan des Organismus verändert werden muss. Modularität erlaubt also die Weiterentwicklung einzelner Teile bei ansonsten weitgehend konstant gehaltenen Rahmenbedingungen.

In der Natur werden genetische Steuerungsprozesse, die sich einmal erfolgreich in der Evolution etabliert haben, oft an anderer Stelle im Körper, zu einer anderen Zeit der Entwicklung oder in einem anderen Organismus wiederverwandt. So findet man beispielsweise Genprodukte, die in der Taufliege die embryonale Felderung des Körperbauplans steuern, bei höheren Wirbeltieren in der Entwicklung der Gliedmaßen oder des Gehirns wieder. Viele Genprodukte haben auch bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, eine ähnliche Struktur und Funktion wie bei der Taufliege. Zum Beispiel spielt das Pax-6-Gen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Auges in der Taufliege. Ein entsprechendes Gen bewirkt in der Maus ebenfalls die Entwicklung des Auges, obwohl sich das Auge der Fliege von dem der Maus deutlich unterscheidet. Das Mausgen kann sogar, wenn es in der Fliege aktiv wird, die Bildung eines Fliegenauges (aber nicht die Bildung eines Mausauges!) hervorrufen. Auch Störungen in einzelnen Genen können bei der Fliege und bei Wirbeltieren ähnliche Defekte in der Entwicklung hervorrufen. Beim Menschen ist beispielsweise ein genetischer Defekt des Pax-6-Gens bekannt, der ebenfalls zu Missbildungen des Auges führt.

Auf der Suche nach den Genen, die die Gehirnentwicklung steuern, fand man also viele Gene, die man bereits vom Studium der Entwicklung von wirbellosen Tiere wie der Taufliege kannte. Bis auf wenige Gene, deren Wirkung mehr oder weniger auf das Gehirn beschränkt sind, spielen diese Gene auch bei der Entwicklung anderer Körperteile eine wichtige Rolle. Dies erklärt auch, warum Defekte einzelner Gene oft in mehreren Organen Entwicklungsstörungen bewirken können.

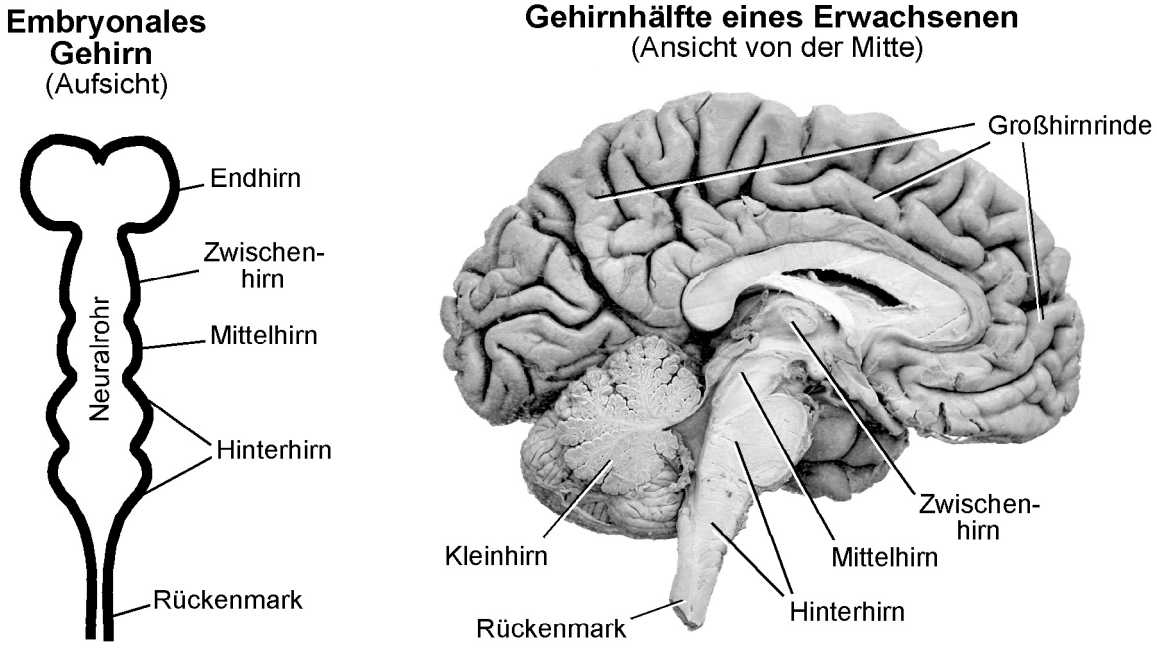
Segmentierung und embryonale Felder als Grundlagen der Gehirnentwicklung

Bei der embryonalen Musterbildung ist zu beobachten, dass in vielen Lebewesen und Organen entlang der Längsachse des Körpers wiederholt ähnliche Körperteile angelegt werden. Gut bekannte Beispiele für eine solche „Segmentie-

rung“ sind die aneinandergereihten Abschnitte eines Bambussprosses oder die Glieder des Körpers eines Tausendfüßlers. Beim Menschen zeigt sich die Segmentierung des Körpers vor allem in seinen Wirbeln, die vom Hals bis zum Steißbein ähnlich angelegt sind. Erst in der späteren Entwicklung formen sich die Wirbel etwas anders aus – je nachdem, in welchem Körperabschnitt sie sich befinden.

Auch das Gehirn weist während eines frühen embryonalen Entwicklungsstadiums eine sich wiederholende, segmentierte Struktur auf. Dies mag zunächst verwundern, da das reife Gehirn eine eher runde Gestalt annimmt. Dennoch kann man auch während der Entwicklung des Gehirns sehr früh mehrere klar abgegrenzte Abschnitte erkennen, die sich vom vorderen bis zum hinteren Ende des Gehirns erstrecken. Die ersten Genprodukte, die festlegen, welche Abschnitte des Gehirns sich aus welchen Teilen des neuralen Gewebes entwickeln, findet man bereits ganz früh in der Embryonalentwicklung, bevor sich das Neuralrohr gebildet hat. Nach Bildung des Neuralrohrs erkennt man bereits bald mehrere Erweiterungen bzw. Ausstülpungen des vorderen Neuralrohrs, die so genannten Hirnbläschen (Abb. 1), die sich dann jeweils in weitere Abschnitte („Neuromere“) untergliedern. Die einzelnen Abschnitte sind teilweise schon morphologisch klar erkennbar und stellen „embryonale Felder“ dar, aus deren Gewebe sich weitgehend unabhängig voneinander die verschiedenen Teile des Gehirns entwickeln.

Aus dem vordersten Hirnbläschen entsteht das Vorderhirn, welches beidseitig zwei weitere Bläschen ausbildet, die beiden Hemisphären des Endhirns, auch „Telencephalon“ genannt (Abb. 1). Dieser Teil ist der entwicklungsgeschichtlich neueste Teil des Gehirns. Den größten Teil des menschlichen Endhirns bildet die Großhirnrinde („Cortex cerebri“), eine geschichtete Struktur, die der Sitz höherer Gehirnfunktionen wie der kognitiven Fähigkeiten und des bewußten Vorstellungsvermögens ist. Gerade beim Menschen wächst dieser Teil überproportional und überwuchert schließlich große Teile vom Rest des Gehirns („Stammhirn“). Das Zwischenhirn bildet einen kleineren Teil des menschlichen Endhirns und enthält eine Reihe von Nervenzellaggregaten („Gehirnkerne“), die bei der Weitergabe von Informationen an die Großhirnrinde eine wichtige Rolle spielen. Nach unten, das heißt nach caudal („schwanzwärts“) zu, folgt dann das Mittelhirn, welches aber beim Menschen relativ klein bleibt und zum Beispiel eine Rolle bei der Koordination der reflexartigen Blickbewegungen spielt. Bei Vögeln übernimmt das Mittelhirn noch



(1) Das embryonale Gehirn entsteht aus einem Rohr, dessen Wand durch die Vorläufer-Zellen des Nervensystems gebildet wird (links). Bereits das embryonale Gehirn gliedert sich in klar definierbare Abschnitte, die als Bläschen im vorderen Abschnitt des Neuralrohrs angelegt sind. Aus den Gehirnbläschen und ihren Unterteilungen wird jeweils ein bestimmter Gehirnabschnitt des reifen Gehirns (rechts). Das Wachstum der Gehirnabschnitte ist sehr unterschiedlich. Beim Menschen wächst die Großhirnrinde überproportional stark und bedeckt schließlich mit ihren Windungen große Teile des restlichen Gehirns.
Quelle: Christoph Redies

einige der Funktionen, die während der Evolution des Menschen dann in die Großhirnrinde verlagert worden sind, also z. B. das Erkennen von Objekten. An das Mittelhirn schließt sich nach caudal das Hinterhirn an, welches die Zentren für lebenswichtige Hirnfunktionen wie die Generierung des Atemrhythmus und der Kreislauffunktionen enthält. Das Kleinhirn, das unter anderem für die Kontrolle der Motorik wichtig ist, sitzt dem Hinterhirn hinten auf (Abb. 1). Im Wirbelkanal befindet sich schließlich noch das Rückenmark, von dem aus die Muskulatur des Rumpfes direkt gesteuert wird und über das auch Sinnesreize aus der Haut und der Tiefe des Körpers zum Gehirn weitergeleitet werden.

Die Teile des Gehirns, die diese grundlegenden Körperfunktionen regulieren, sind schon bei einfacheren Wirbeltieren gut ausgebildet. Dagegen haben die vordersten Teile des Gehirns bei höheren Wirbeltieren bis hin zum Menschen immer mehr an Gewicht und Bedeutung zugenommen.

Die großen Abschnitte des Gehirns werden während der Entwicklung noch auf vielfältige Weise in weitere Abschnitte bzw. embryonale Felder unterteilt. Wie oben beschrieben, spielen bei der embryonalen Felderung dieselben Gene eine wichtige Rolle, die auch in anderen Organen und anderen Tierspezies Musterbildungsprozesse steuern. In jedem embryonalen Feld des Hinterhirns tritt eine bestimmte Kombination von so genannten Hox-Genen auf. Genetische Experimente haben gezeigt, dass die Identität eines jeden Hinterhirnfeldes durch das Vorhandensein der Produkte dieser Gene bestimmt wird. Ganz ähnliche Gene sind auch bei der Segmentierung des Fliegenembryos wirksam und bestimmen dort, welche Abschnitte des Embryos sich später zu welchen Körpersegmenten entwickeln (siehe oben). Ähnlich wirkende Gene findet man auch in anderen Abschnitten des Gehirns, so auch im Vorderhirn. Jedes der embryonalen Felder ist also durch das Auftreten bestimmter Genprodukte bestimmt. Die Felder sind auch aufgrund ihrer äußeren Gestalt in der Embryonalentwicklung gut sichtbar, da sie sich durch Einschnürungen und Ausbuchtungen des Neuralrohrs voneinander abgrenzen. Noch vor einigen Jahrzehnten glaubte man, dass die embryonalen Hirnfelder ein Relikt aus der Evolution seien, die nur vorübergehend in der Entwicklung auftreten. Heute weiß man, dass sich aus jedem der embryonalen Felder ein bestimmter Teil des Gehirns entwickelt. Die embryonale Felderung bildet also eine sehr wichtige Grundlage für die Architektur des reifen Gehirns.

Funktionelle Architektur des reifen Gehirns

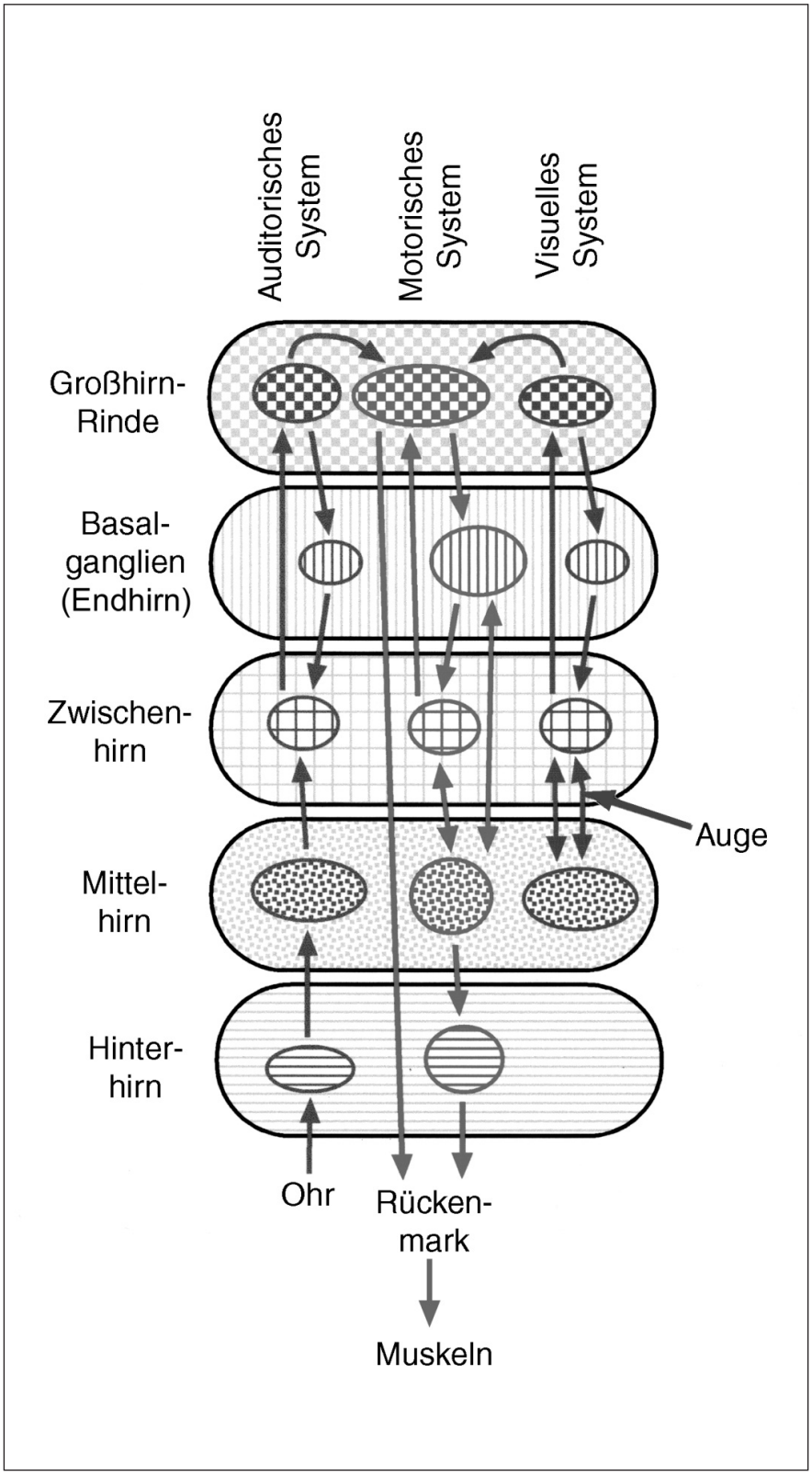
Nervenzellen, die eine ähnliche Rolle bei der Informationsverarbeitung im Gehirn spielen, bilden oft gemeinsame Anhäufungen oder Nervenzellaggregate. Diese Aggregate stellen die Schichten und Kerne des zentralen Nervensystems, also des Gehirns und Rückenmarks dar. Einige der Nervenzellaggregate sind direkt über Nerven mit peripheren Sinnesorganen verbunden und erhalten bestimmte Sinnesinformationen, wie visuelle Information vom Auge oder auditorische Information vom Innenohr (Abb. 2). Nervenzellaggregate können auch mehr oder weniger direkt über Nerven mit den Muskeln und Drüsen des Körpers verbunden sein und die Motorik des Körpers steuern. Diese primären Stationen der Informationsverarbeitung sind nicht mit allen anderen Teilen des zentralen Nervensystems verbunden, sondern nur mit ganz bestimmten anderen Gehirnstrukturen. Das bedeutet, dass sich die Nervenzellaggregate gezielt über zum Teil weite Entfernungen mit anderen Strukturen im Gehirn zu neuronalen Netzen verbinden, um untereinander Informationen auszutauschen. Auf diese Weise gliedert sich das zentrale Nervensystem in eine Reihe von funktionellen Systemen, wie zum Beispiel dem visuellen System, dem auditorischen System oder den verschiedenen motorischen Systemen (Abb. 2). Der Vorteil der funktionellen Modularität des Gehirns besteht darin, dass jedes funktionelle Modul unabhängig von den anderen Modulen in optimaler Weise auf die ihm zugewiesene Art der Informationsverarbeitung eingestellt werden kann. Außerdem können verschiedene Sinneseindrücke parallel und damit gleichzeitig verarbeitet werden, ohne dass sich die Sinneseindrücke gegenseitig behindern. Ein Fußballspieler kann also gleichzeitig laufen, den Pfiff des Schiedsrichters hören und den Ball mit seinen Augen verfolgen. Dies wäre erschwert, wenn dieselben Teile des Gehirns diese verschiedenen Funktionen ausführen müssten. Jedes der großen funktionellen Systeme ist noch weiter in vielfältige Untersysteme geteilt. Beispielsweise wird Information über Bewegung, Farbe und Form von Objekten in verschiedenen Untersystemen des visuellen Systems verarbeitet. Bei Ausfall solcher Untersysteme fallen dann auch nur bestimmte Funktionen des Nervensystems aus. Es gibt zum Beispiel im visuellen System des Gehirns einen besonderen Teil, der dazu beiträgt, dass wir sehr schnell die vielen verschiedenen uns bekannten Gesichter erkennen und unterscheiden können. Bei einer selektiven Beschädigung dieses Gebiets kann es zu Ausfällen kommen, die sich weitgehend auf die Gesichtserkennung beschränken. Patienten erkennen dann nicht mehr die Gesichter von ihnen bekannten Personen, wohl aber noch ihre Stimmen. Viel besser bekannt sind die Ausfälle von Teilen des motorischen Systems, die zu motorischen Lähmungen bei ansonsten erhaltenen Sinnesfunktionen des Gehirns führen können.

Zusammenfassend weist das embryonale Gehirn eine Felderung auf, die die embryonalen Module des Gehirns in der Entwicklung darstellt. Das reife Gehirn dagegen besitzt

eine andere Art von Modularität, die sich in der Unterteilung des Gehirns in funktionelle Systeme und neurale Schaltkreise widerspiegelt. Die Frage ist nun, wie diese beiden Arten von Modularität miteinander zusammenhängen. Ein direkter Zusammenhang ist nicht bekannt. Im Gegenteil: jedes funktionelle System ist aus Gehirnteilen zusammengesetzt, die weit über das ganze Hirn verstreut sind (Abb. 2). Jedes embryonale Feld entwickelt sich also zu mehreren Nervenzellaggregaten, die dann Teile von verschiedenen funktionellen Systemen bilden. So gibt es sowohl im Mittelhirn, im Zwischenhirn und im Endhirn visuelle, auditorische und motorische Gehirngebiete. Da diese Hirnabschnitte jeweils eine etwas andere Art der Informationsverarbeitung ausführen können, stehen jedem funktionellen System viele dieser verschiedenen Arten der Informationsverarbeitung zur Verfügung.

Zellklebstoff-Moleküle: ein molekularer Code für die Gehirnentwicklung

Die neuroanatomische Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Christoph Redies befasst sich mit einem besonderen Aspekt der Gehirnentwicklung, und zwar mit der Frage, wie die einzelnen Nervenzellen und deren Teile erkennen, mit welchen anderen Zellen sie sich verbinden sollen. Da Informationsverarbeitung in einem neuronalen Netz auf der Weitergabe von Informationen von einer an eine andere Nervenzelle beruht und die Nervenzellen dazu Kontakte knüpfen müssen, hat diese Frage gerade bei der Entwicklung des Gehirns eine besondere Bedeutung. Es muss im embryonalen Gehirn Mechanismen geben, anhand derer die verschiedenen Nervenzellen und ihre Fortsätze erkennen, welche Nervenzellen zu derselben Struktur des Gehirns gehören. Wie oben bereits beschrieben, finden sich zum



(2) Das embryonale Gehirn besteht aus gewebsbildenden Feldern, die man sich grob schematisch als nebeneinander liegende Blöcke von Hirngewebe vorstellen kann. Jedes der embryonalen Felder bringt in der Entwicklung eine Reihe von Gehirnstrukturen (Gehirnkerne und -schichten) hervor, die jeweils spezielle Aufgaben in der Informationsverarbeitung übernehmen. Die funktionellen Systeme, wie zum Beispiel das auditorische, motorische und visuelle System, bestehen aus Teilen vieler verschiedener Gehirnabschnitte. Innerhalb eines jeden Systems sind die Teile sehr präzise über Nervenfasern miteinander verbunden.
Quelle: Christoph Redies, modifiziert

Beispiel Nervenzellen mit ähnlicher Funktion zu Nervenzellaggregaten zusammen, und Nervenfasern mit demselben Ziel verlaufen oft in dicht gedrängten Faserbündeln zu ihrem gemeinsamen Ziel. Wenn die Nervenzellfortsätze ihr Zielgebiet erreicht haben, müssen sie erkennen, mit welchen Zellen im Zielgebiet sie sich verbinden, um den Informationsaustausch zwischen den Nervenzellen zu ermöglichen.

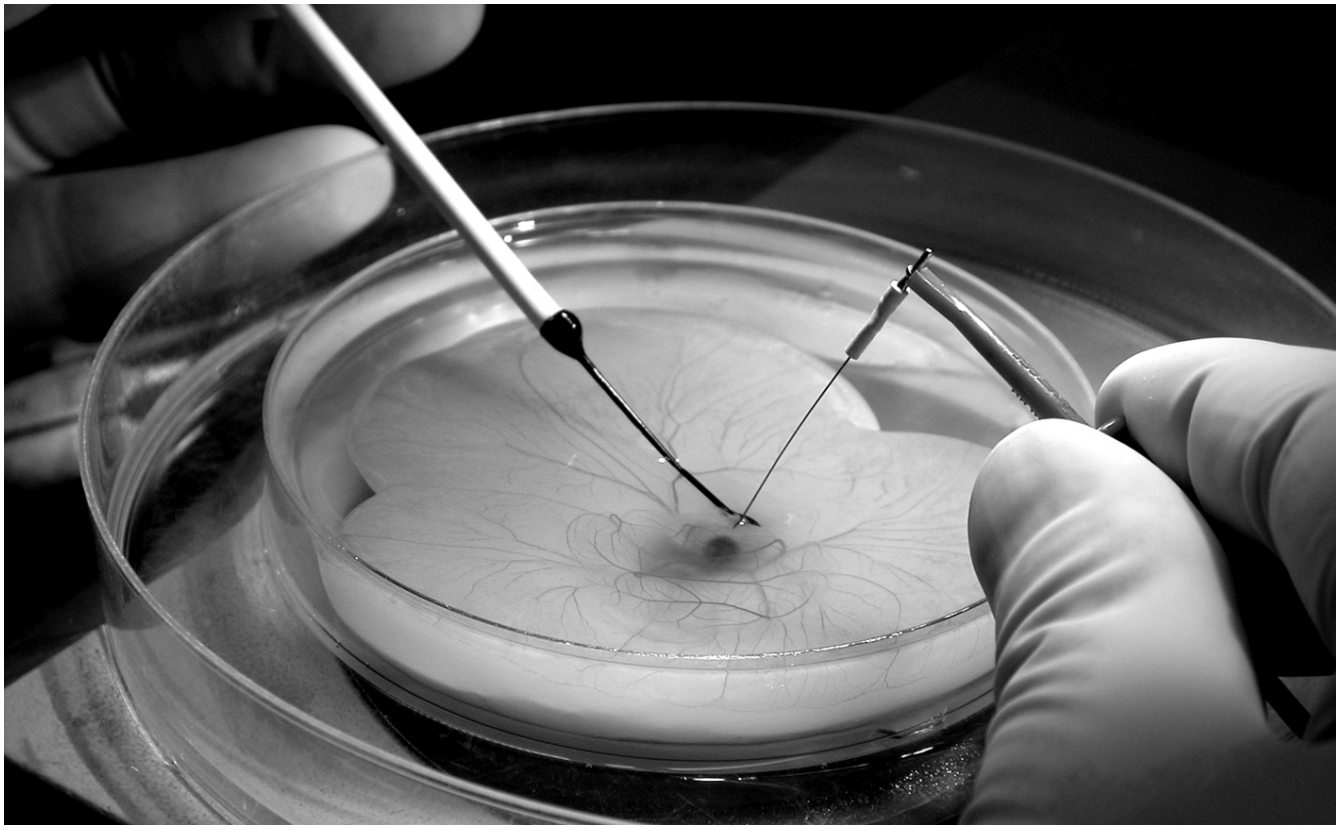
Die Essener Arbeitsgruppe hat in den letzten zehn Jahren herausgefunden, dass es im Gehirn eine Familie von Molekülen gibt, die eine Art spezifischen Klebstoff zwischen Zellen darstellen. Dieser Klebstoff steuert das gegenseitige Erkennen von zusammengehörenden Strukturen, indem er das Aneinanderlagern der Zelloberflächen-Membranen, also die „Adhäsivität" von Zellen und ihren Fortsätzen, vermittelt. Die Mitglieder dieser Molekülfamilie unterscheiden sich von anderen Klebstoff-Molekülen dadurch, dass sie nur in Anwesenheit von Calcium-Ionen wirken. Daher werden sie Cadherine genannt (für Calcium-abhängige Adhäsionsmoleküle). Neben den Cadherinen treten im embryonalen Gehirn Mitglieder vieler anderer Molekülfamilien auf, die ebenso wichtig sind und andere Aspekte der Gehirnentwicklung beeinflussen.

Cadherine befinden sich in der Oberflächenmembran von Nervenzellen und ihren Fortsätzen, dort also, wo die Zellen mit anderen Zellen in direkte Berührung kommen. Auf der Zelloberfläche besitzen Cadherine mehrere, sehr ähnliche Molekülabschnitte, die jeweils etwa 100 Aminosäuren lang sind. Wenn die Cadherinmoleküle von zwei gegenüberliegenden Zellen in Kontakt treten, verbinden sie sich miteinander und bewirken eine relativ festes Aneinanderlagern der Zelloberflächen-Membranen.

Interessanterweise bindet nicht jeder Cadherin-Subtyp auf der einen Zelle an jeden anderen Cadherin-Subtyp auf einer anderen Zelle. Molekülbereiche an der Spitze der Cadherin-Moleküle weisen genau an den Stellen, an denen zwei gegenüberliegende Cadherin-Moleküle miteinander in Kontakt treten, eine für jeden Cadherin-Subtyp charakteristische Aminosäure-Sequenz auf, die die molekulare Erkennung und Bindung zwischen den verschiedenen Cadherin-Subtypen vermittelt. Wenn sich zwei Cadherin-Moleküle desselben Subtyps begegnen, wird in der Regel eine starke Bindung eingegangen, während zwei Cadherin-Moleküle verschiedenen Subtyps in der Regel nur eine relativ schwache oder keine Bindung eingehen. Das heißt, dass Zellen, die denselben Cadherin-Subtyp an ihrer Oberfläche aufweisen, miteinander interagieren und aneinander kleben bleiben, während Zellen, die einen anderen Cadherin-Subtyp aufweisen, weit weniger Tendenz haben, eine feste Verbindung miteinander einzugehen. Dasselbe gilt für die Fortsätze der Nervenzellen und für die Synapsen, an denen Information von einer Nervenzelle auf eine andere übertragen wird. Cadherine sind also eine Art selektiv wirkender Klebstoff zwischen Zellen, der der molekularen Erkennung der verschiedenen Bausteine des Gehirns dient. Der Mensch hat für technische Anwendungen eine ähnlich selektiv wirkende Gruppe von Klebstoffen bislang nicht entwickelt.

Bisher sind im Gehirn von Wirbeltieren mehrere Dutzend verschiedener Cadherin-Subtypen gefunden worden. Die Arbeitsgruppe Redies befasste sich zuerst vor allem mit der Verteilung der verschiedenen Cadherin-Subtypen im Gehirn des Huhn- und der Mausembryos. Sie fand heraus, dass jeder Cadherin-Subtyp örtlich begrenzt nur in ganz bestimmten Strukturen des Gehirns auftritt, und zwar nicht nur in einem einzelnen Gehirngebiet, sondern fleckförmig über das ganze Gehirn verteilt. Diese Muster ähneln einer Landkarte, in der über die Verwendung einer begrenzten Anzahl von Farben (anstelle von Molekülen) alle Länder eindeutig gegenüber ihren Nachbarländern abgegrenzt sind. Jeder Cadherin-Subtyp tritt also z. B. nur in bestimmten embryonalen Feldern bzw. in bestimmten Nervenzellaggregaten auf. Während der Reifung des Gehirns findet man dann denselben Cadherin-Subtyp auch nur auf einigen wenigen Faserverbindungen bzw. nur in einem Teil der funktionellen Verbindungen und neuronalen Netze des Gehirns. Dabei fällt immer wieder auf, dass die Gehirnstrukturen, die den gleichen Cadherin-Subtyp aufweisen, auch funktionell über Faserverbindungen miteinander verbunden sind. Die Verteilungsmuster der einzelnen Cadherin-Subtypen unterscheiden sich voneinander, wobei auch teilweise Überlappungen der Muster auftreten. Umgekehrt kann man sagen, dass jedes Gebiet des Gehirns nur ganz bestimmte, wenige Cadherine aufweist. Während der gesamten Gehirnentwicklung stellt die Verteilung der Cadherine also einen molekularen Code dar, anhand dessen sich die zusammengehörigen Bausteine des Gehirns erkennen und selektiv miteinander interagieren können.

Um die Rolle der Cadherine bei der Gehirnentwicklung direkt im Versuch nachzuweisen, bedient sich die Arbeitsgruppe Redies einer neuen Technik, mit der gezielt kleine Gebiete des Gehirns eines lebenden Huhnembryos gentechnisch verändert werden können. Der Huhnembryo eignet sich besonders für solche Experimente, da er nach Schneiden eines Fensters in die Eischale für experimentelle Manipulationen gut zugänglich ist. Alternativ kann auch der ganze Inhalt eines Hühnereies mit Embryo in eine Zellkulturschale gebracht werden, in der sich der Embryo weiter entwickelt („Spiegelei-Kultur", Abb. 3). Nach Anlegen von zwei Elektroden im Zielgebiet werden mit rechteckigen elektrischen Spannungsimpulsen winzige Poren in die Zellmembranen von Vorläuferzellen des Gehirns gerissen. Durch die Poren können



(3) Bei der so genannten „Spiegelei-Kultur“ wird der Inhalt eines bebrüteten Eis samt Embryo in eine Kulturschale gebracht. Dort ist er dann für experimentelle Eingriffe gut zugänglich. Der im Bild gezeigte Embryo (Bildmitte) ist etwa fünf Tage alt. In Teile seines Gehirns wird mit Hilfe von zwei Elektroden genetisches Material eingeschleust, dessen Wirkung auf die Gehirnentwicklung dann untersucht werden kann. Auf dem Eidotter sind gut die Blutgefäße zu erkennen, über die der Embryo ernährt und mit Sauerstoff versorgt wird.
Foto: D. Kittel

Plasmid-Moleküle, die Träger von genetischer Information sind, in die Zellen eindringen. Diese Technik wird „Elektroporation“ genannt (Abb. 3). Das für die Elektroporation benutzte Plasmid wird im Labor gentechnisch konstruiert und enthält genetische Anweisungen, die die Zellen veranlassen, einen bestimmten Cadherin-Subtyp zu produzieren. Gleichzeitig wird auch die Produktion eines Farbstoffes in der Zelle angeregt, der unter Bestrahlung mit UV-Licht grün fluoresziert und so die elektroporierten Vorläuferzellen und ihre Abkömmlinge unter dem Mikroskop sichtbar macht. Ullrich Treubert-Zimmermann und Jiankai Luo, beide Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe, benutzten diese Technik um zu zeigen, dass die experimentell hervorgerufene Produktion eines bestimmten Cadherin-Subtyps Nervenzellen dazu bringen kann, sich in bestimmte Gehirngebiete bzw. neuronale Schaltkreise einzufügen, die meist denselben Cadherin-Subtyp aufweisen wie die gentechnisch veränderten Nervenzellen. Ihre Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Cadherine einen molekularen Code bilden, der Nervenzellen Informationen darüber vermittelt, mit welchen anderen Zellen sie sich während der Gehirnentwicklung verbinden sollen.

Da jede Nervenzelle mehrere der vielen bisher gefundenen Cadherine an ihrer Oberfläche aufweisen kann, ist leicht vorstellbar, dass über eine Kombinatorik sehr viele molekulare Erkennungsmöglichkeiten gegeben sind, die eventuell sogar so komplex und vielfältig sind, wie das Gehirn selbst. Über die Kombinatorik des Cadherin-Codes ist aber bisher wenig bekannt. Ebenso wissen wir wenig darüber, wie das Auftreten der Cadherine auf genetischer Ebene in den embryonalen Zellen reguliert wird. Ein direkter Zusammenhang mit dem Auftreten von genregulatorischen Proteinen während der Gehirnentwicklung gilt als sehr wahrscheinlich. Ferner sind Cadherine nicht die einzigen Moleküle, die zur Gehirnentwicklung beitragen. Es gibt viele andere Genfamilien, die ebenso wichtig sind. Welche der Gene welche Vorgänge in der Gehirnentwicklung steuern, und wie die Mitglieder der verschiedenen Genfamilien zusammenwirken, ist Gegenstand der aktuellen Forschung in vielen Labors.

Die hier beschriebenen Ergebnisse könnten auch für die zukünftige Behandlung von Krankheiten des Gehirns wichtig sein. Ein Therapieverfahren für Gehirnerkrankungen, das derzeit noch in der Entwicklung begriffen ist, stellt die Transplantation von neuronalen Vorläufer(Stamm)-zellen dar. Die oben beschriebenen Ergebnisse

zeigen, dass die Integration solcher Zellen in das Gehirn wahrscheinlich gentechnisch gesteuert werden kann bzw. muss. Es besteht also die Hoffnung, dass man mit dem Wissen über die molekularen Mechanismen, die der Gehirnentwicklung zugrunde liegen, in Zukunft durch Krankheit geschädigte Strukturen des Gehirns reparieren kann.

Das Besondere am menschlichen Gehirn

An die Hirnforschung wird gelegentlich die Frage gestellt, wie sich denn aus biologischer Sicht das menschliche Gehirn von den Gehirnen der Tiere unterscheide und wie sich die besonderen Eigenschaften des menschlichen Gehirns naturwissenschaftlich erklären ließen. Diese Fragen gehören aus mehreren Gründen zu den schwierigsten Fragen der Hirnforschung. Erstens werden dem menschlichen Gehirn eine Reihe von Leistungen und Eigenschaften zugeschrieben, die begrifflich aus den Geisteswissenschaften oder der Philosophie stammen und naturwissenschaftlich nicht klar definiert sind. Dazu gehören Begriffe wie Geist, Bewusstsein im Sinne der Selbsterkenntnis und Willensfreiheit. Diese Leistungen lassen sich in einem naturwissenschaftlichen Experiment nicht messen bzw. nachweisen. Zweitens besteht oft nur ein mengenmäßiger Unterschied zwischen den Leistungen des menschlichen Gehirns und dem der Tiere. Dies trifft zum Beispiel für das Lernvermögen, das Benutzen von Werkzeugen oder das vorausschauende Planen von Handlungen zu. Hier ist es schwierig naturwissenschaftlich festzulegen, wann ein solcher Unterschied so bedeutend ist, dass dadurch eine wirklich „neue" Eigenschaft beim Menschen entstanden ist. Diese Art von Betrachtung wird vor allem in Hinblick auf die Leistungen der Großhirnrinde des Menschen angestellt. Die menschliche Großhirnrinde weist tatsächlich mehr Zellen auf als die der Tiere. Drittens kennt der Mensch aus eigener Erfahrung die Funktion seines Gehirns am besten und ist geneigt, aus der relativen Unkenntnis des Gehirns und Verhaltens der Tiere zu schließen, dass das menschliche Gehirn etwas Besonderes sei. Viertens versucht der Mensch sein Gehirn aus sich selbst heraus, d. h. mit seinem menschlichen Gehirn, zu begreifen. Es mangelt also an einer „unbeteiligten" Betrachtungsweise, die nur gewährleistet ist, wenn man ein System von außen betrachten kann. Vor voreiligen Trugschlüssen darf also gewarnt werden.

Die Gehirnforschung hat uns gelehrt, wie tief das menschliche Gehirn mit seiner Entwicklung, seinen Strukturen und seinen Leistungen in der Natur verwurzelt ist. Die Natur unterliegt ihren eigenen Gesetzmäßigkeiten und diese Regeln scheinen auch bestimmend für das Gehirn und seine Entwicklung zu sein. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Gehirnforscher bisher lediglich gefunden haben, dass das Gehirn des Menschen genauso natürlich ist wie alles andere in der Natur. Dabei kommt die Gehirnforschung auch immer näher an jene „höheren" Leistungen des menschlichen Gehirns heran, welche von uns Menschen als besonders wichtig für die Abgrenzung gegenüber den Tieren angesehen werden. Die Frage nach dem Besonderen am Menschen wird deshalb wahrscheinlich in Zukunft nicht von der Gehirnforschung beantwortet werden. Diese Frage sollte vielleicht besser an die Philosophie, an die Religionen oder an jene Hirnforscher gestellt werden, die sich nebenbei mit Philosophieren oder Religion beschäftigen.

Summary

The early embryonic brain displays a segmented structure. It is composed of histogenetic fields that are specified by the position-dependent presence of gene regulatory proteins. In each histogenetic field, cells proliferate and give rise to neurons that later make up specific functional structures of the mature brain (brain nuclei, cortical layers and regions, etc.). During development, subsets of these structures, which derive from several of the embryonic fields, become connected by fiber tracts to form the functional systems of the brain and their information-processing circuits. It has been proposed that, amongst other genes, the cadherin family of cell adhesion molecules plays a role in the recognition processes that underlie brain development. Cell surface membranes, which express the same cadherin subtype, adhere selectively to each other. This adhesive recognition is thought to be one of the bases of the formation and stabilization of brain segments, brain nuclei, fiber connections, neural circuits and synapses. Cadherins represent a specific type of glue that regulates the recognition of structures, which become associated functionally in the mature brain.

Literatur

– Redies, C., Puelles, L.: Modularity in vertebrate brain development and evolution. BioEssays 23/2001, 1100-1111
– Redies, C.: Cadherins in the central nervous system. Progress in Neurobiology 61/2000, 611-648
– Takeichi, M.: Cadherin cell adhesion molecules as a morphogenetic regulator. Science 251/1991, 1451-1455
– Redies, C., Engelhart, K., Takeichi, M.: Differential expression of N- and R-cadherin in functional neuronal systems and other structures of the developing chicken brain. Journal of Comparative Neurology 333/1993, 398-416
– Treubert-Zimmermann, U., Heyers, D., Redies, C.: Targeting axons to specific fiber tracts in vivo by altering cadherin expression. Journal of Neuroscience 22/2002, 7617-76

Der Autor

Christoph Redies studierte von 1977 bis 1984 Medizin an der Universität Essen, der Tufts University in Boston/USA und der Universität Göttingen. Seine medizinische Promotion erfolgte 1984 in der Abteilung Neurobiologie des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in Göttingen. Von 1985 bis 1988 war er am Montreal Neuro-

logical Institute in Montreal/Kanada in der Gehirnforschung tätig und promovierte dort 1988 über ein neurowissenschaftliches Thema (Ph.D.). Nach weiteren Forschungsaufenthalten am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge/USA (1988-1990) und an der Universität Kyoto in Japan (1990-1991) war er vier Jahre lang wissenschaftlicher Assistent am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Er habilitierte 1994 an der Universität Tübingen im Fach Neurobiologie. Redies leitete von 1995 bis 1997 eine selbstständige neurowissenschaftliche Arbeitsgruppe am Institut für Biologie der Universität Freiburg. Von 1997 bis September 2003 war er Professor für Anatomie an der Universität in Essen. Seit Oktober 2003 ist er Leiter des Instituts für Anatomie I der Universität Jena.

DuEPublico
Duisburg-Essen Publications online

Komplex im Kopf

Redies, Christoph

In: UNIKATE: Berichte aus Forschung und Lehre / Heft 22 (2003)

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt.

Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190225-093723-6

Link: https://duepublico.uni-duisburg-essen.de:443/servlets/DocumentServlet?id=48241

Lizenz:
Sofern nicht im Inhalt ausdrücklich anders gekennzeichnet, liegen alle Nutzungsrechte bei den Urhebern bzw. Herausgebern. Nutzung - ausgenommen anwendbare Schrankenregelungen des Urheberrechts - nur mit deren Genehmigung.

Quelle: Druckausg. erschienen bei ESSENER UNIKATE 22, 2003, ISBN 3-934359-22-1