

Entwicklung und Evolution des Gehirns

Autor(en): **Reichert, Heinrich**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaften beider Basel**

Band (Jahr): **11 (2009)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-676532>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Entwicklung und Evolution des Gehirns*

HEINRICH REICHERT

Zusammenfassung: Woher kommt das menschliche Gehirn und wo liegt sein evolutionärer Ursprung? Die evolutionäre Entstehung des Gehirns war lange Zeit rätselhaft. Vergleichende entwicklungsbiologische Studien weisen nunmehr darauf hin, dass die Gehirne aller Tiere, inklusive diejenigen der Menschen, einen gemeinsamen Ursprung haben. Dieser gemeinsame Ursprung liegt überraschenderweise bei den Vorfahren aller heute lebenden bilateralen Tiere. Diese Einsicht beruht auf neuen entwicklungs-genetischen Studien, in denen die räumliche Ausprägung und funktionelle Auswirkung von wichtigen Kontrollgenen, welche den Grundbauplan des Gehirns aufbauen, untersucht werden. Der bemerkenswert ähnliche genetische Bauplan für die Gehirne aller Tiere bedeutet nicht nur, dass die Gehirne aller Tiere evolutionär miteinander verwandt sind, sondern weist darauf hin, dass dieser Bauplan bereits bei einem Urgehirn vor mehr als 500 Millionen Jahren verwirklicht war.

Abstract: Development and evolution of the brain: Where does the human brain come from and what is its evolutionary origin? For a long time, the evolutionary origin of the brain remained obscure. Recent comparative developmental studies now indicate that the brains of all animals, including that of humans, have a common origin. Surprisingly, this common origin is found in the last common ancestor of all living bilaterian animals. This realization is based on new developmental genetic investigations in which the spatial expression and functional action of key control genes that generate the basic plan, the blue print, of the brain, have been characterized. The remarkably similar construction plan underlying the brains of all animals not only means that the brains of all animals are evolutionarily related. It also implies that the underlying blue print was already manifest in an ancestral brain over 500 million years ago.

Key words: Comparative Neuroanatomy, Urbilateria, Drosophila, Developmental Control Genes, Brain Evolution, History of Neuroscience.

* Vortrag gehalten am 22. November 2007 vor der Naturforschenden Gesellschaft Baselland

Einleitung

Im antiken Griechenland lag das Zentrum des Universums am Hang des Berges Parnassus. Dort wurde ein berühmter Tempel erbaut, der Tempel des Apollos (Mass, 2007). Dieser Tempel hatte eine Inschrift, die lautete: «Erkenne Dich selbst!» Diese Aufforderung wurde von bekannten Philosophen der Antike wie Heraklitus, Pythagoras, Thales und natürlich Sokrates aufgegriffen (Hunter 2004). Für diese Philosophen war die Aufforderung «Erkenne Dich selbst» nicht in dem Sinne gemeint, «Erkenne Dich in einem Spiegel, erkenne Deine Hand, erkenne Dein Gesicht!», sondern im Sinne einer moralischen Aufforderung; im Sinne also «Erkenne, ob Du Mut hast oder Angst, wenn Du in der Phalanx stehst vor der Armee der Perser. Erkenne, ob Du gut oder böse in Deinem Verhalten gegenüber Deinen Mitmenschen bist. Erkenne, ob Dein Wesen voller Freude oder voller Melancholie ist».

Mut, Angst, Güte, Boshaftigkeit, Freude und Melancholie, diese und andere wesentliche Aspekte des menschlichen Daseins sind nicht Sachen des Herzens, wie man lange vermutete, sondern sie sind Sachen des Gehirns. Dass dies so ist, wurde schon von Hippokrates im 5. Jahrhundert v. Chr. erkannt (Jones 1923). Er schrieb: «Man sollte wissen, dass vom Gehirn und vom Gehirn allein Vergnügen, Freude, Lachen, Humor sowie Leid, Schmerz, Trauer und Tränen kommen.» Und weiter: «Das Gehirn macht uns verrückt oder wahnsinnig, erfüllt uns mit Furcht und Schrecken. Diese Dinge, an denen wir leiden, kommen alle vom Gehirn.» Dieser Einsicht des berühmten griechischen Arztes ist heute im Grundsatz nicht wesentlich mehr hinzuzufügen. In diesen wenigen Sätzen hat Hippokrates wichtige Funktionen des menschlichen Gehirns beschrieben; er hat klar gemacht, dass die fundamentalen Dinge unseres Menschseins und des menschlichen Erlebens vom Gehirn kommen. Wenn aber das Gehirn eine solche zentrale Rolle spielt im menschlichen Dasein, wenn all diese Eigenschaften vom Gehirn kommen, dann erhebt sich die Frage, woher kommt das Gehirn? Diese Frage war ungewöhnlich schwer zu beantworten.

Dies liegt daran, dass es aus der Anatomie des Gehirns, wenn man es als Organ betrachtet, nicht ersichtlich ist, wie dieses Organ entsteht. Es ist ja aus der groben Anatomie nicht einmal ersichtlich, wie das Organ funktioniert und woraus es aufgebaut ist. Eine oberflächliche Betrachtung zeigt ein fettreiches Organ, das weisslich schimmert und stark durchblutet ist. Diese starke Durchblutung hat Aristoteles, der im 4. Jahrhundert v. Chr. lebte, dazu geführt zu postulieren, dass das Gehirn dazu dient, das Blut abzukühlen (Clarke und Stannard 1963). Seine Vorstellung war die folgende: Das Gehirn hat viele Windungen, wie ein heutiger Radiator oder die Kühlschlaufen eines Kühlschranks, und da das Blut diese Windungen durchfließt, wird es dort abkühlen und somit die auch in der Antike bekannte Heissblütigkeit kontrollieren. Nun, Aristoteles hat es wohl versäumt, die Schriften des Hippokrates zu lesen. Dies kann man ihm eigentlich nicht vorwerfen – auch heutige Wissenschaftler versäumen es regelmässig, die Arbeiten ihrer Kollegen zu lesen. Die Vorstellung des Gehirns als ein Blutkühlsystem passt relativ gut zur Morphologie des Gehirns, wenn man es grob betrachtet. Diese aristotelische Vorstellung ging in die naturphilosophische Tradition ein, die vom antiken Griechenland ausging, und beeinflusste diese Tradition Jahrtausende lang.

Die Vesalianische Revolution

Erst im Jahr 1543, also fast 2000 Jahre nach Aristoteles, wurde ein revolutionäres Manuskript publiziert, das die aristotelische Vorstellung endgültig beiseite schob. Dieses Manuskript wurde in Basel publiziert und der Autor war Andreas Vesalius (Vesalius 1543). Vesalius stammte aus den Niederlanden und war sehr jung Professor an der zu jener Zeit sehr berühmten Universität in Padua für das, was man damals Physik nannte (heute würde man Anatomie dazu sagen). Er kam nach Basel, um sein Werk hier drucken zu lassen, und zwar aufgrund der sehr hohen Qualität der damaligen Buchdruckerkunst in Basel (Steinmann 1967). Das Manuskript, das Vesalius in Basel veröffentlicht hat, «De Humani Corporis Fabrica», wird abgekürzt als die Fabrica bezeichnet. Die Fabrica ist die erste

Anatomie des Menschen, die ausschliesslich auf der Anatomie des Menschen beruht (Abb. 1). Heute erscheint uns das als etwas Selbstverständliches, aber das war nicht so in der Zeit vor Vesalius. Denn in den fast 2000 Jahren zwischen den Werken von Aristoteles und der Fabrica haben die Gelehrten vor allem Bücher studiert und nicht primär den menschlichen Körper. Sie haben wohl Sektionen an Kadavern durchgeführt oder durchführen lassen, haben aber dazu aus Büchern vorgelesen (Vorlesung!), die auf Galen und andere frühmittelalterliche Autoren zurückgingen, die sich ihrerseits auf Klassiker wie Aristoteles berufen haben (Porter 1977). Aus dem, was in diesen Büchern geschrieben war, haben sie das, was an den Kadavern sichtbar war, interpretiert. Im Zweifelsfall war das richtig, was im Buch stand, und nicht, was im seziierten Körper zum Vorschein kam. Vesalius hat das geändert. Er hat ein Skalpell genommen, hat sehr sorgfältig Sektionen des menschlichen Körpers durchgeführt und diese in exakten Zeichnungen festgehalten. Damit hat er seine Anatomie des Menschen ausschliesslich auf dem basiert, was er nach der Sektion mit seinen eigenen Augen gesehen hat. Er hat sich nicht auf Bücher berufen, er hat die Natur studiert, den menschlichen Körper. In diesem Sinne war sein Werk eine Revolution. In der Tat, für die biomedizinische Wissenschaft war das Werk wohl gleich revolutionär wie ein anderes Werk, das ebenfalls im Jahr 1543 veröffentlicht wurde. Dieses wurde von Nikolas Kopernikus geschrieben und ist die «De Revolutionibus» (Kopernikus 1543). Diese astronomische Abhandlung war die Initialzündung für die moderne physikalische Wissenschaft.

Die physikalischen Wissenschaften haben sich bekanntermassen nach der Zeit des Kopernikus rasch entwickelt (Kuhn 2001). Tycho Brahe hat im heutigen Dänemark detaillierte Beobachtungen der Sterne und der Planeten durchgeführt. Aufgrund dieser Beobachtungen konnte Kepler seine planetarischen Gesetze formulieren, die dann rasch weiterentwickelt und mathematisch verallgemeinert wurden durch die bahnbrechenden Arbeiten von Galileo Galilei und vor allem von Isaac Newton. Somit war die Physik lanciert und hat sich in den paar

hundert Jahren nach Kopernikus zu der modernen Wissenschaft entwickelt, die wir auch heute noch an Universitäten lehren. Ähnliches gilt für die Entwicklung der Chemie, die etwas hinter der Physik herhinkte, sich aber auch rasch zu einer modernen Wissenschaft entwickelte (Brock 1997). Die Wissenschaft des Gehirns dagegen stagnierte, und zwar Jahrhunderte lang. Vesalius hatte uns detaillierte Einsicht in den Körper und damit auch in das Gehirn gegeben. Vesalius hat uns auch eine wichtige Methode gegeben, die Methode des Aufschneidens und genauen Betrachtens, und dennoch ist, was das Verständnis des Gehirns angeht, in den Jahrzehnten und Jahrhunderten nach seiner Fabrica wenig Grundlegendes erreicht worden. Die Frage: «Woher kommt das Gehirn?» musste offen bleiben. Warum? Weil die Biowissenschaften damals nicht vergleichbar wichtige theoretische Grundlagen hatten wie diejenigen, die in der Physik und in der Chemie in den entsprechenden Jahrzehnten und Jahrhunderten entwickelt wurden.

Die erste grundlegende Theorie der modernen Biologie wurde erst 1839 veröffentlicht. Es handelt sich dabei um die Zelltheorie, die von Schleiden und Schwann formuliert wurde und die feststellt, dass alle Lebewesen aus Zellen bestehen (Schwann 1839). Die zweite entscheidende biologische Theorie wurde 1859 publiziert im epochalen und revolutionären Werk von Charles Darwin (Darwin 1859). Diese Theorie ist natürlich die Evolutionstheorie, die einerseits die Basis dafür gibt, nachzufragen, wo etwas herkommt in der Biologie, und die andererseits die Möglichkeit gibt, diese Frage in vergleichenden Studien zu untersuchen. Zur Beantwortung der grundlegenden Fragen, woher das Gehirn stammt und wie das Gehirn evolutionär entstanden ist, bieten sich somit vergleichende Untersuchungen unterschiedlicher tierischer Organismen an. Diese Untersuchungen wurden sehr rasch initiiert und erreichten ebenso rasch eine hohe Aussagekraft (Abb. 2). Wenige Jahrzehnte nach Darwin hatte Santiago Ramon y Cajal nicht nur die Zelltheorie als Basis der Neurowissenschaft etabliert – er hatte nachgewiesen, dass Gehirne aus Millionen und Milliarden von komplex miteinander verschalteten einzelnen Zellen bestehen –, er hat auch in verglei-

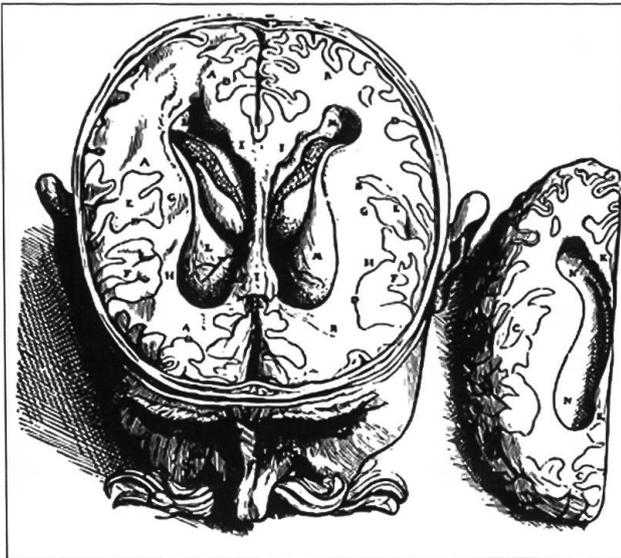


Abb. 1: Abbildung eines seziierten menschlichen Gehirns aus dem epochalen Werk von Andreas Vesalius «De Humani Corporis Fabrica», das im Jahr 1543 in Basel veröffentlicht wurde. Holzschnitt aus Buch VII, welches der Anatomie des Gehirns gewidmet ist. Nach Vesalius (1543).

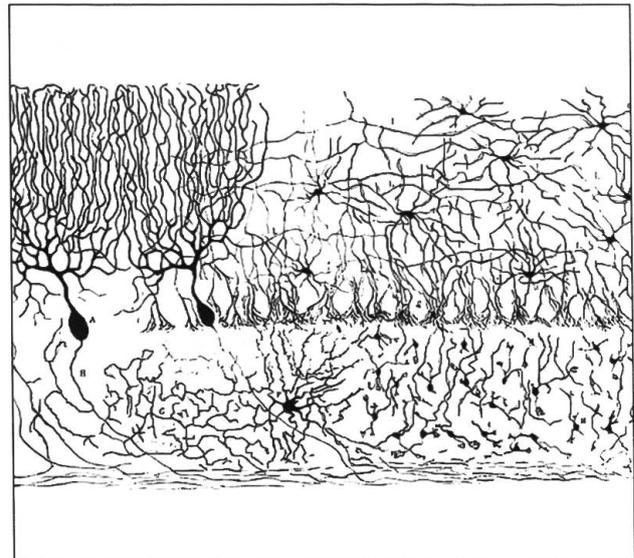


Abb. 2: Eine Darstellung von einzelnen Nervenzellen im Kleinhirn des Huhns von Santiago Ramon y Cajal. Individuelle Nervenzellen wurden durch die Golgi-Methode angefärbt und dann nach Anfertigung von mikroskopischen Schnitten im Mikroskop beobachtet. Aus solchen histologischen Experimenten hat Cajal geschlossen, dass die individuelle Nervenzelle die Grundeinheit des Gehirns darstellt. Nach Cajal (1888).

chenden Untersuchungen bei unterschiedlichen Wirbeltieren und wirbellosen Tieren gezeigt, wie die Gehirne neuroanatomisch-zellulär aussehen. Dadurch hat er die Basis für ein Verständnis der Evolution aller Gehirne gelegt (Jones 2007). Seine Arbeiten, die in den Jahrzehnten um 1900 veröffentlicht wurden und die auch zu einem der ersten Nobelpreise geführt haben, sind die eigentliche Basis der modernen Neurowissenschaft und haben als Initialzündung die moderne Gehirnforschung lanciert (Shepherd 1991). Im Prinzip aber arbeitete Cajal immer noch mit der Vesalianischen Methodik – er hat mit einem besonders scharfen Messer, einem Mikrotom, Schnitte angefertigt. Er hat mit dem Auge bzw. mit einem sehr potenten Hilfsmittel für das Auge, dem Mikroskop, geschaut und hat das, was er gesehen hat, genau aufgezeichnet.

Vergleichende Neuroanatomie

Mit Cajals bahnbrechenden Arbeiten hat sich die vergleichende Neuroanatomie rasch zu einer

sehr leistungsfähigen modernen Wissenschaft entwickelt, die auch heute noch wichtige neue Erkenntnisse über Gehirne und andere Organe bei unterschiedlichen Tiergruppen inklusive beim Menschen liefert. So ist beispielsweise erst in den letzten Jahren klar geworden, dass diejenigen Bereiche des menschlichen Gehirns, die sehr wichtig sind für die Sprachfähigkeit, in vergleichbarer Form morphologisch-anatomisch in den Gehirnen der Menschenaffen vorliegen. Aus dieser Erkenntnis müssen wir also schliessen, dass unsere Sprachfähigkeit, die so wichtig ist für unsere menschliche Gesellschaft und Kultur, auf Gehirnarealen basiert, die schon im letzten gemeinsamen Vorfahren von Mensch und Menschenaffen vor 6 bis 7 Millionen Jahren vorhanden waren (Carroll 2003). Das ist nur ein Beispiel dafür, wie sehr ähnlich die Gehirne von Wirbeltieren in ihrem Grundaufbau sind (Butler 1996, Hildebrand und Goslow 2001). Es ist in der Tat so, dass alle Hauptkomponenten des menschlichen Gehirns auch in den Gehirnen der anderen Wirbeltiere vorkommen, was aus evolu-

tionärer Sicht bedeutet, dass alle Hauptkomponenten unseres Gehirns im letzten gemeinsamen Vorfahren aller Wirbeltiere bereits vorhanden waren (Abb. 3). Das bedeutet nicht, wie es oft fälschlicherweise dargestellt wird, dass gewisse Komponenten des menschlichen Gehirns primitive Züge haben. Es stimmt nicht, dass das menschliche Gehirn aus einem reptilien- oder fischähnlichen Gehirn hervorging. Alle lebenden Wirbeltiere sind komplexe Organismen, die sich evolutiv genauso lang an ihre Umwelt angepasst und sich in diese Umwelt hineinentwickelt haben wie der Mensch. Alle Gehirne der lebenden Wirbeltiere sind deshalb spezialisierte, optimal angepasste Gehirne. Das, was die vergleichende Neuroanatomie der Wirbeltiere aufzeigt, ist, dass all diese Gehirne auf einen gemeinsamen Vorfahren und dessen Gehirn zurückgehen. Dieser gemeinsame Vorfahre war das Urwirbeltier.

Wenn nun alle Wirbeltiergehirne auf ein Urwirbeltiergehirn zurückgehen, woher kam denn dieses Urwirbeltiergehirn? Vergleichende Untersuchungen anderer Tiergruppen, insbesondere der Invertebraten, der Wirbellosen, zeigen, dass auch diese Tiere komplexe Gehirne haben, die aus vielen einzelnen Zellen bestehen (Brusca und Brusca 1990). Die Zelltheorie beschreibt Aufbau und Funktion der Gehirne der wirbel-

losen Tiere genauso gut wie sie diejenige der Wirbeltiere beschreibt. Aber in ihrem histologischen Aufbau sind die Gehirne der Wirbellosen doch ganz anders aufgebaut als die der Wirbeltiere (Abb. 4). Aufgrund dieser Tatsache ist lange Zeit angenommen worden, dass die Gehirne der Wirbeltiere und die der wirbellosen Tiere evolutiv nicht miteinander verwandt waren (Hatschek 1891). Der evolutive Ursprung des Wirbeltiergehirnes wurde demnach phylogenetisch bei denjenigen Tieren gesucht, die sehr nahe mit den Wirbeltieren verwandt sind, z.B. bei den Urochordaten und Hemichordaten (Holland und Holland 1999). Die zu den Urochordaten gehörenden Tunicaten sehen als adulte Tiere im wesentlichen aus wie ein Schwamm, wenn man nicht genau hinschaut – sie filtrieren Plankton aus Meerwasser, sie bewegen sich kaum, sie sehen überhaupt nicht aus wie ein Wirbeltier. Dass sie aber eindeutig Wirbeltier-ähnliche Chordaten sind, wird klar, wenn man die Larvenform der Tunicaten betrachtet (Nielsen 1995). Diese Larven sehen aus wie Miniatur-Kaulquappen. Sie haben einen Kopf mit Augenstrukturen, ein Gehirnrudiment, ein dorsales Rückenmark und sonst alle Hauptmerkmale der Chordaten, zu denen die Wirbeltiere auch gehören (Wada und Satoh 2001). Hemichordaten sind marine Würmer, die evolutiv noch weiter ent-

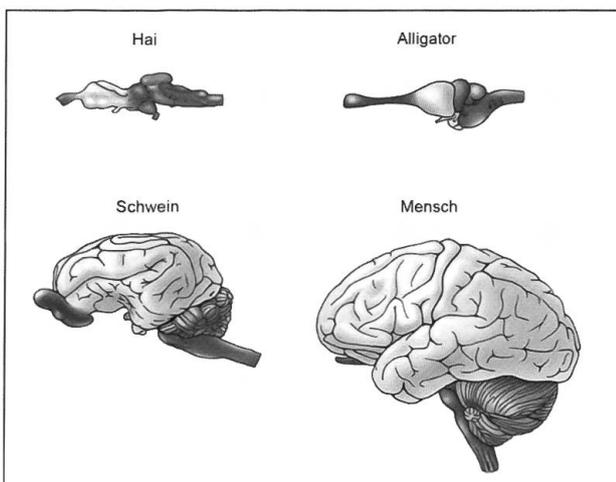


Abb. 3: Die Gehirne aller Wirbeltiere haben trotz ihrer sehr unterschiedlichen Größe und Komplexität einen gemeinsamen Grundbauplan, der durch vergleichende neuroanatomische Untersuchungen nachgewiesen ist. Nach Purves et al. (2001).

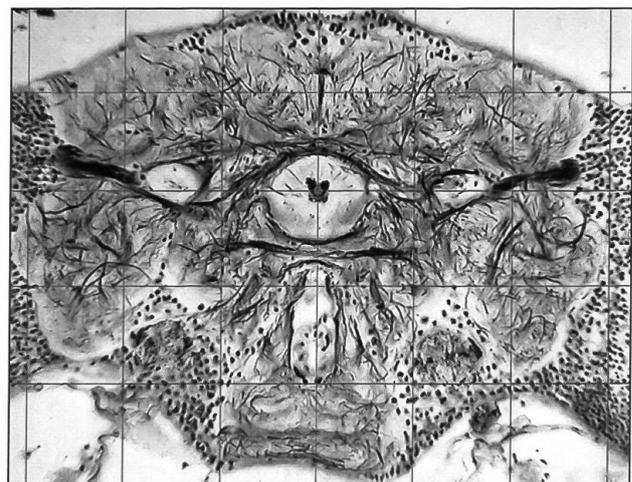


Abb. 4: Das Gehirn einer Fliege, dargestellt als histologischer Schnitt, besteht aus komplexen neuronalen Verbindungen einer Vielzahl von Nervenzellen. Nach Vilinsky und Strausfeld (Flybrain on-line: [http://www.flybrain.org]).

fernt sind von den Wirbeltieren als die Urochordaten, die aber auch bestimmte Merkmale der Chordaten haben. Hierzu gehört beispielsweise ein dorsal liegendes Zentralnervensystem als wichtiges Chordaten-Merkmal (Lowe et al. 2003). Bis vor wenigen Jahrzehnten waren es solche, mit den Wirbeltieren eng verwandten Tierstämme, auf die sich diejenigen Untersuchungen konzentrierten, die zum Ziel hatten, herauszufinden, wo evolutionär das Urgehirn des Urwirbeltieres herkam (Nielsen 1995). Das hat sich erst vor etwa zwei Jahrzehnten geändert. Denn vor etwa 20 Jahren kam es in der modernen Neurowissenschaft zu einer weiteren grundlegenden Einsicht.

Entwicklungskontrollgene und die Entstehung des Gehirns

Diese Einsicht hat eine bisher verborgene Ebene der Neuroanatomie zum Vorschein gebracht, welche nicht nur bei den Wirbeltiergehirnen vorliegt, sondern in erstaunlich ähnlicher Weise bei den Gehirnen der wirbellosen Tiere. Worauf beruht diese fundamentale Einsicht? Sie beruht auf der raschen Entwicklung

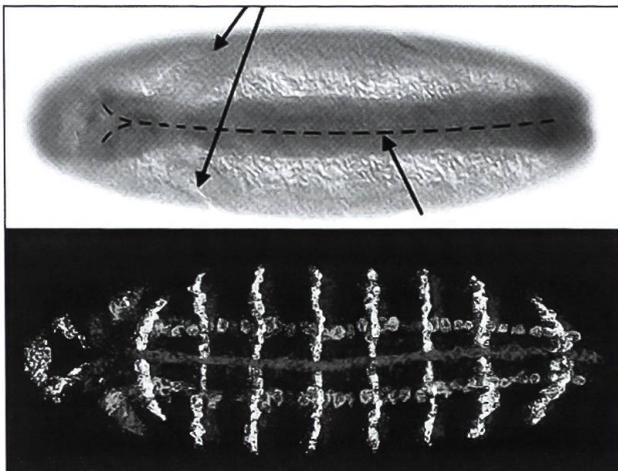


Abb. 5: Die sichtbare Anatomie eines Tieres wird durch eine verborgene Anatomie der Expression und der Funktion von Entwicklungskontrollgenen bestimmt. Oben: die sichtbare Anatomie eines frühen Fliegenembryostadiums; Pfeile deuten auf die Mittellinie (gestrichelt) und die beiden Seiten. Unten: die verborgene Anatomie der Expression von vier unterschiedlichen Entwicklungskontrollgenen; gleiches Fliegenembryostadium. Nach Flymove (<http://flymove.uni-muenster.de>) und Kosman et al. (2001).

der modernen molekularen Entwicklungsgenetik (Gilbert 2003). Mit deren Erkenntnissen und Methoden ist man heute in der Lage, die verborgene Anatomie sichtbar zu machen, welche verantwortlich ist für die Entstehung der oberflächlich sichtbaren Anatomie (Abb. 5). Diese verborgene Anatomie ist die Anatomie der Expression und der Funktion von Entwicklungskontrollgenen (Wehner und Gehring 2007). Die moderne molekulare Entwicklungsgenetik macht es möglich, diejenigen Gene sichtbar zu machen, welche die organismische Entwicklung, in diesem Fall des Gehirns, steuern und kontrollieren. Eine eingehende Betrachtung dieser Neuroanatomie, der verborgenen Neuroanatomie der entwicklungsbiologischen Genexpression und Genfunktion, führt zur überraschenden Annahme, dass die Gehirne aller Tiere den gleichen Grundbauplan haben (Arendt und Nübler-Jung 1996, Reichert und Simeone 2001). Dies wiederum bedeutet, dass die Gehirne aller Tiere evolutionär miteinander verwandt sind und ihren Ursprung in einem Urtier haben, das man als Urbilateria bezeichnet (De Robertis und Sasa, 1996, Erwin und Davidson 2002). Ein Urtier, das vor mehr als

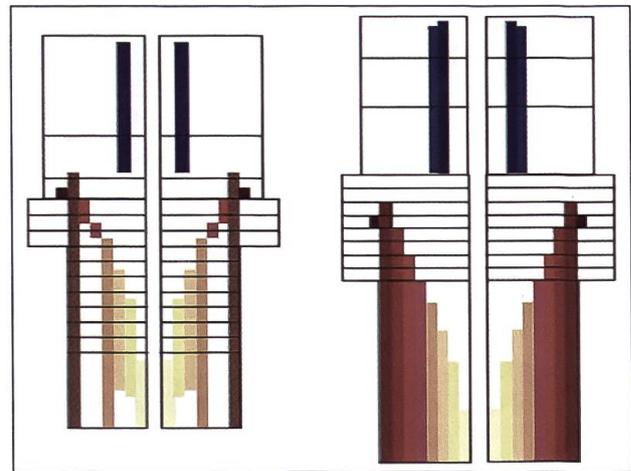


Abb. 6: Vereinfachte schematische Darstellung der ähnlichen Expression von Entwicklungskontrollgenen im embryonalen Gehirn der Fliege *Drosophila* (links) und der Maus (rechts). Unterschiedliche Genexpressionsbereiche sind durch Balken unterschiedlicher Färbung angegeben, wobei die Balken mit rotgelber Färbung die homeotischen Genexpression darstellen und die Balken mit blauer Färbung Graftönung die *otd/Otx* Genexpression darstellen. Nach Reichert und Simeone (2001).

einer halben Milliarde Jahre lebte und wohl schon damals den Grundbauplan eines komplexen Gehirns hatte.

Was ging nun aus der molekularen Analyse von Expression und Funktion wichtiger Entwicklungskontrollgene, die den Aufbau aller Gehirne steuern, hervor? Studien in diesem Zusammenhang unterstützen alle eine recht einfache Hypothese, nämlich, dass die Gene, die den Körper aufbauen, die gleichen Gene sind, die das Gehirn aufbauen. In einem molekularen entwicklungsgenetischen Sinne könnte man das als Einheit von Körper und Geist auffassen. Die Überprüfung dieser Hypothese war in recht gezielter Weise möglich, denn in den letzten Jahren sind die Entwicklungskontrollgene, die den Körperaufbau steuern, entdeckt worden (Gilbert 2003). Es sind wichtige Gene, Schlüsselgene, die meistens sogenannte Transkriptionsfaktoren kodieren, das heißt, sie kodieren für Proteine, welche ihrerseits die Aktivität von anderen Genen kontrolliert ein- und ausschalten. Ein bekanntes Beispiel für solche Entwicklungskontrollgene sind die homeotischen Gene, auch Hox-Gene genannt (Carroll 1995, Hughes und Kaufmann 2002). Diese Gene, die zuerst bei der Taufliege *Drosophila* entdeckt wurden (Lewis 1978), sind dafür verantwortlich, dass unterschiedliche Teile, Segmente des Tieres, während ihrer Entwicklung eine unterschiedliche Morphologie hervorbringen. Nach der Entdeckung und Charakterisierung der homeotischen Gene in *Drosophila* hat man rasch herausgefunden, dass die gleichen homologen Gene auch bei anderen Tieren, beispielsweise bei Säugetieren, und beim Menschen vorkommen (Gilbert 2003). Auch bei diesen anderen Tieren hat man die vergleichbaren, homologen Gene identifiziert und herausgefunden, dass ihre Funktion in vielen Fällen sehr ähnlich ist. Homologe Entwicklungskontrollgene haben eine ähnliche Funktion beim Aufbau des Fliegenkörpers und beim Aufbau des Körpers eines Fisches, eines Vogels, einer Maus oder eines Menschen.

Sind diese Entwicklungskontrollgene auch beim Aufbau der Gehirne dieser Tiere involviert? – Die Antwort ist «ja». Denn einerseits zeigt sich, dass die Anatomie der Expression dieser Entwicklungskontrollgene beim entste-

henden Gehirn einer Fliege oder beim entstehenden Gehirn einer Maus ausserordentlich ähnlich ist (Lumsden und Krumlauf 1996, Arendt und Nübler-Jung 1999, Hirth und Reichert 1999). Vergleichbare Gene haben die gleiche räumliche Expression und das gleiche topologische Aktivitätsmuster (Abb. 6). Sie sind an ähnlichen Stellen in den entstehenden Gehirnen aktiviert und an ähnlichen Stellen inaktiviert, und zwar in allen bisher untersuchten entstehenden embryonalen Gehirnen von Wirbeltieren und von wirbellosen Tieren. Im Weiteren scheinen sie bei der Gehirnentwicklung in all diesen Tieren eine ähnliche Funktion zu haben. In den Fällen, in denen diese Funktion durch genetische Ausschaltversuche analysiert wurde, hat man ähnliche Gehirndefekte bei den untersuchten Tieren gefunden. Wird beispielsweise eines der homeotischen Entwicklungskontrollgene in der Taufliege ausgeschaltet, dann ist ein bestimmter Teil im hinteren Bereich des Gehirns (Tritocerebrum) defekt (Hirth et al. 1998). Wenn die entsprechenden homeotischen Hox-Gene in der Maus ausgeschaltet werden, dann ist ebenfalls ein bestimmter Teil im hinteren Bereich des Gehirns (Hirnstamm) defekt (Gavalas et al. 1998, Studer et al. 1998). Wenn ein anderes Entwicklungskontrollgen in der Taufliege, das sogenannte *otd/Otx*-Gen, ausgeschaltet wird, dann fehlt der ganze vordere Teil des Gehirns (Protocerebrum und Deutocerebrum) (Hirth et al. 1995, Younossi-Hartenstein et al. 1997). Wenn das entsprechende *otd/Otx*-Gen in der Maus ausgeschaltet wird, dann fehlt ebenfalls der ganze vordere Teil des Hirns (Prosencephalon und Mesencephalon) (Simeone 1998). Diese Entwicklungskontrollgene sind also nicht nur überraschend ähnlich in ihrer Expression, in ihrem räumlichen Aktivitätsmuster, sie sind auch überraschend ähnlich in ihrer Funktion, in ihrer anatomischen Relevanz für die Entstehung spezifischer Gehirnteile in allen Tieren. Einschränkend sei festgestellt, dass diese Aussage nicht gilt für die sogenannten Diploblasten, welche sich früh in der Evolution von allen anderen Tiergruppen abgetrennt haben; Nesseltiere und die Schwämme sind Vertreter der heutigen Diploblasten (Ball et al. 2004, Finnerty et al. 2004, Meinhardt 2002).

Universelle Mechanismen der Gehirnentwicklung

Die Tatsache, dass vergleichbare homologe Gene bei der Entwicklung von Gehirnen, die in ihrer ausdifferenzierten adulten Anatomie so unterschiedlich aussehen wie das Gehirn einer Fliege und das Gehirn eines Säugetiers, eine ähnliche Funktion haben, hat zu Versuchen geführt, bei denen man Entwicklungskontrollgene zwischen Insekten und Säugetieren ausgetauscht hat (Acampora et al. 1998 2001, Leuzinger et al. 1998, Hartmann et al. 2001). Das Schlüsselgen, welches verantwortlich ist für die Entstehung des vorderen Hirnteiles in Fliege und Maus, ist das *otd/Otx*-Gen. Bei der Maus gibt es zwei verwandte Kopien des Gens, die als *Otx1* und *Otx2* bezeichnet werden; das *Otx2*-Gen entspricht funktionell dem *otd*-Gen der Fliege. Wenn dieses *otd/Otx*-Gen in einer Mausmutante fehlt, dann fehlt der gesamte vordere Hirnteil. Wenn man aber dieser Maus-Mutantenlinie das entsprechende *otd/Otx*-Gen der Fliege genetisch einpflanzt, dann entsteht in der Maus unter der Kontrolle des Fliegengens wiederum ein normales oder fast normales Mausgehirn (Abb. 7). Die Gesamtheit der entwicklungs-genetischen Pro-

zesse in der Maus erkennt das Fliegengenen noch als adäquaten Vertreter für das eigene Mausgen. Entsprechendes gilt für genetische Austauschversuche, bei denen man das *otd/Otx*-Gen der Maus in eine Fliegen-Mutantenlinie einpflanzt, der das eigene *otd/Otx*-Gen fehlt. Es entsteht in der Fliege unter der Kontrolle des Mausgens wiederum ein normales oder fast normales Fliegengehirn.

Diese überraschenden Befunde zeigen, dass Schlüsselkontrollgene bei Fliege und Maus ähnlich genug sind, um funktionell ausgetauscht werden zu können, obwohl Insekten und Säuger seit etwa einer halben Milliarden Jahre evolutionär voneinander getrennt sind. Die genetischen Mechanismen der Gehirnbildung sind also während der Evolutionsgeschichte in hohem Masse konserviert worden. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig, sich klar zu machen, dass die erwähnten Genaustauschexperimente natürlich nicht dazu führen, dass im Mausgehirn Komponenten eines Fliegengehirns entstehen. Es werden bei diesen Versuchen nur Schlüsselkontrollgene ausgetauscht und diese Schlüsselkontrollgene sind sich in ihrer Funktion bei Fliege und Maus auch heute nach 500 Millionen Jahren evolutiver Trennung noch so ähnlich, dass sie

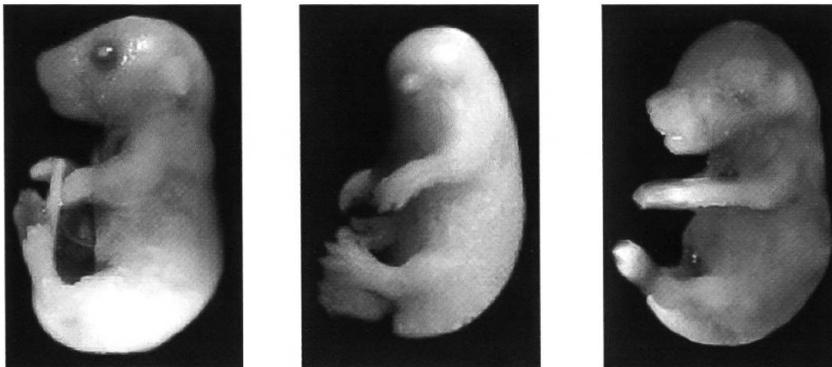


Abb. 7: Genaustausch-Experimente zeigen, dass das *otd*-Gen der Fliege in einer entsprechenden *Otx*-Mutante der Maus zur Ausbildung eines weitgehend normalen Mausgehirns führt. Links: ein normaler Embryo der Maus. Mitte: ein Embryo der *Otx*-Mutante der Maus, bei welcher der vordere Teil des Gehirns und des Kopfes fehlt. Rechts: ein Embryo der *Otx*-Mutante der Maus, nachdem das *otd*-Gen von *Drosophila* genetisch eingesetzt wurde; dies führt zur Wiederausbildung der vorderen Teile des Gehirns und des Kopfes. Nach Acampora et al. (2001).

die Gehirnbildung im anderen Tierstamm in der richtigen Weise mitsteuern können.

Gesamthaft gesehen haben diese entwicklungs-genetischen Untersuchungen zu drei überraschenden Einsichten geführt. Erstens, die Anatomie der Expression der Schlüsselkontrollgene bei der Gehirnentwicklung ist bei Wirbeltieren und wirbellosen Tieren sehr ähnlich. Zweitens, der Verlust eines bestimmten Entwicklungskontrollgens kann im Gehirn von Tieren, die so unterschiedlich sind wie ein Insekt und ein Säugetier, zu sehr ähnlichen Defekten führen. Drittens, ähnliche homologe Kontrollgene können zwischen Vertretern unterschiedlicher Tierstämme funktionell ausgetauscht werden mit dem Ergebnis, dass sie die Gehirnbildung im anderen Tierstamm korrekt mitsteuern. Alle diese Ergebnisse führen zur Hypothese, dass der Grundbauplan für alle Gehirne molekular-genetisch gesehen sehr ähnlich ist (Reichert und Simeone 2001).

Wie bei jeder wissenschaftlichen Hypothese, muss diese Hypothese experimentell überprüft werden. Dies ist in den letzten Jahren geschehen, wobei man die Hypothese zunächst bei unterschiedlichen Wirbeltieren untersucht hat. Neben Säugetieren hat man Reptilien, Vögel, Amphibien und Fische untersucht (Brown et al. 2001, Carpenter 2002). Bei den Vertretern jeder dieser grossen Wirbeltiergruppen hat man herausgefunden, dass die gleichen homologen Entwicklungskontrollgene in ähnlicher Weise exprimiert sind und ähnliche Funktionen haben. Daraufhin hat man die Hypothese bei denjenigen wirbellosen Tieren untersucht die eng mit den Wirbeltieren verwandt sind, z.B. bei den Urochordaten, den Tunicatenlarven. Auch bei diesen Tieren ist die Hypothese bestätigt worden (Wada et al. 1998, 1999). Vergleichbare Entwicklungskontrollgene waren bei der Gehirnbildung in ähnlicher Weise exprimiert und hatten eine ähnliche Funktion. Schliesslich hat man bei einzelnen Vertretern von anderen wirbellosen Tierstämmen entsprechende Untersuchungen durchgeführt und hat wiederum das gleiche Resultat beobachtet. Bei denjenigen wirbellosen Tierstämmen, bei denen solche Untersuchungen durchgeführt wurden, waren Expression und Funktion der Entwicklungskontroll-

rollgene bei der Gehirnentwicklung wiederum sehr ähnlich (Kourakis et al. 1997, Umesono et al. 1999, Orii et al. 1999, Nederbragt et al. 2002, Denes et al. 2007).

Eine wissenschaftliche Hypothese kann nur falsifiziert und nicht mit absoluter Sicherheit bestätigt werden. Aber alle bisher durchgeführten Experimente stützen die Hypothese, dass alle Gehirne durch den gleichen entwicklungs-genetischen Bauplan hervorgebracht werden und damit evolutionär miteinander verwandt sind. Wenn dem so ist, dann muss man die eingangs gestellte Frage «woher kommt das Gehirn?» folgendermassen beantworten: Das Gehirn kommt evolutionär gesehen vom letzten gemeinsamen Vorfahren aller bilateral symmetrischen Tiere, von Urbilateria (Lichtneckert und Reichert 2005, Hirth und Reichert 2007). Dieses Urtier hatte demnach ein Urgehirn, dessen Entwicklung durch die gleichen, auch heute noch allgemein und universal wirkenden Schlüsselkontrollgene gesteuert wurde. Alle Gehirne, inklusive das menschliche Gehirn, werden nach einem Bauplan gebaut, der vor mehr als 500 Millionen Jahren schon vorhanden war.

Schlussbemerkung

Wenn alle Gehirne miteinander verwandt sind, was kann daraus geschlossen werden? Zum einen folgt daraus, dass die Einheit des Lebendigen auch auf dasjenige Organ bezogen werden kann, welches, wie schon Hypokrates richtig festgestellt hat, das Wesen des Menschen hervorbringt. Es ist das Gehirn, das dessen Wesenseigenschaften erzeugt, und dieses Gehirn hat einen Bauplan, der mit allen anderen tierischen Lebewesen geteilt wird. Dies hat philosophische und auch psychologische Implikationen, die interessant sind, aber hier nicht weiter verfolgt werden sollen. Für die neurobiologische Wissenschaft wichtiger ist die folgende Einsicht: Wenn Gehirne verstanden werden sollen, dann ist es ausserordentlich wichtig, dass Forschungsarbeiten an Würmern und Fliegen und Fischen und Säugern, ja an allen repräsentativen Tiergruppen durchgeführt werden. Denn nur so wird die grossartige Leistungsfähigkeit des universalen Bauplanes der Gehirne erkannt.

Danksagung

Unterstützt durch den SNF.

Literatur

- Acampora, D., V. Avantaggiato, F. Tuorto, P. Barone, H. Reichert, R. Finkelstein & A. Simeone (1998): Murine *Otx1* and *Drosophila otd* genes share conserved genetic functions required in invertebrate and vertebrate brain development. *Development* 125: 1691–1702.
- Acampora, D., P.P. Boyl, M. Signore, J.P. Martinez-Barbera, C. Ilengo, E. Puelles, A. Annino, H. Reichert, G. Corte & A. Simeone (2001): OTD/OTX2 functional equivalence depends on 5' and 3' UTR-mediated control of *Otx2* mRNA for nucleo-cytoplasmic export and epiblast-restricted translation. *Development* 128: 4801–4813.
- Arendt, D. & K. Nübler-Jung (1996): Common ground plans in early brain development in mice and flies. *BioEssays* 18: 255–259.
- Arendt, D. & K. Nübler-Jung (1999): Comparison of early nerve cord development in insects and vertebrates. *Development* 126: 2309–2325.
- Ball, E.E., D.C. Hayward, R. Saint & D.J. Miller (2004): A simple plan – cnidarians and the origins of developmental mechanisms. *Nature Revue Genetics* 5: 567–577.
- Brock, W.H. (1997): *Viewegs Geschichte der Chemie*. Wiesbaden: Vieweg.
- Brown, M., R. Keynes & A. Lumsden (2001): *The Developing Brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Brusca, R.C. & G.J. Brusca (1990): *Invertebrates*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.
- Butler, A. (1996): *Comparative Vertebrate Neuroanatomy*. New York: Wiley-Liss.
- Cajal, S.R. (1888): Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Revista Trimestral Histologia Normal y Patologica* 1: 1–10.
- Carpenter, E.M. (2002): Hox genes and spinal cord development. *Developmental Neuroscience* 24: 24–34.
- Carroll, S.B. (1995): Homeotic genes and the evolution of arthropods and chordates. *Nature* 376: 479–485.
- Carroll, S.B. (2003): Genetics and the making of *Homo sapiens*. *Nature* 422: 849–857.
- Clarke, E. & J. Stannard (1963): Aristotle on the anatomy of the brain. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 18: 130–148.
- Darwin, C. (1859): *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray.
- De Robertis, E.M. & Y. Sasai (1996): A common plan for dorsoventral patterning in Bilateria. *Nature* 380: 37–40.
- Denes A.S., G. Jékely, P.R. Steinmetz, F. Raible, H. Snyman, B. Prud'homme, D.E. Ferrier, G. Balavoine & D. Arendt (2007): Molecular architecture of annelid nerve cord supports common origin of nervous system centralization in bilateria. *Cell* 129: 277–88.
- Erwin, D.H. & E.H. Davidson (2002): The last common bilaterian ancestor. *Development* 129: 3021–3032.
- Finnerty, J.R., K. Pang, P. Burton, D. Paulson, M.Q. Martindale (2004): Origins of bilateral symmetry: Hox and dpp expression in a sea anemone. *Science* 304: 1335–1337.
- Gavalas, A., M. Studer, A. Lumsden, F.M. Rijli, R. Krumlauf & P. Chambon (1998): *Hoxa1* and *Hoxb1* synergize in patterning the hindbrain, cranial nerves and second pharyngeal arch. *Development* 125: 1123–1136.
- Gilbert, S.F. (2003): *Developmental Biology*. Sunderland: Sinauer.
- Hatschek, B. (1891): *Lehrbuch der Zoologie*. Jena: Gustav Fischer.
- Hartmann, B., F. Hirth, U. Walldorf & H. Reichert (2001): Expression, regulation and function of the homeobox gene empty spiracles in brain and ventral nerve cord development of *Drosophila*. *Mechanisms of Development* 90: 143–53.
- Hildebrand, M. & G.E. Goslow (2001): *Analysis of Vertebrate Structure*. New York: Wiley & Sons.
- Hirth, F., S. Therianos, T. Loop, W.J. Gehring, H. Reichert & K. Furukubo-Tokunaga (1995): Developmental defects in brain segmentation caused by mutations of the homeobox genes *orthodenticle* and *empty spiracles* in *Drosophila*. *Neuron* 15: 769–778.
- Hirth, F., B. Hartmann & H. Reichert (1998): Homeotic gene action in embryonic brain development of *Drosophila*. *Development* 125: 1579–1589.
- Hirth, F. & H. Reichert (1999): Conserved genetic programs in insect and mammalian brain development. *BioEssays* 21: 677–684.
- Hirth, F. & H. Reichert (2007): Basic nervous system «types»: one or many? In Strieder G.F. & J.L.R. Rubenstein (eds): *Evolution of the Nervous System: Vol 1 – History of Ideas, Basic Concepts and Developmental Mechanisms*. Elsevier: 56–72.
- Holland, L.Z. & N.D. Holland (1999): Chordate origins of the vertebrate central nervous system. *Current Opinion in Neurobiology* 9: 596–602.
- Hughes, C.L. & T.C. Kaufman (2002): Hox genes and the evolution of the arthropod body plan. *Evolution and Development* 4: 459–499.
- Hunter, R. (2004): *Plato's Symposium*. Oxford: Oxford University Press.
- Jones, W.H.S. (1923): *Hippocrates*. London, New York: William Heinemann and Harvard University Press.

- Jones, E.G. (2007): Neuroanatomy: Cajal and after Cajal. *Brain Research Reviews* 55: 248–55.
- Kopernikus, N. (1543): *De Revolutionibus Orbium Coelestium*. Petreius: Nürnberg.
- Kosman, D., C.M. Mizutani, D. Lemons, W.G. Cox, W. McGinnis & E. Bier (2001): Multiplex detection of RNA expression in *Drosophila* embryos. *Science* 305: 846.
- Kourakis, M.J., V.A. Master, D.K. Lokhorst, D. Nardelli-Haeffliger, C.J. Wedeen, M.Q. Martindale & M. Shankland (1997): Conserved anterior boundaries of Hox gene expression in the central nervous system of the leech *Helobdella*. *Developmental Biology* 190: 284–300.
- Kuhn, W. (2001): *Ideengeschichte der Physik: Eine Analyse der Entwicklung der Physik im Historischen Kontext*. Braunschweig: Vieweg & Sohn.
- Lewis, E.B. (1978): A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 27: 565–570.
- Leuzinger, S., F. Hirth, D. Gehrlach, D. Acampora, A. Simeone, W.J. Gehring, R. Finkelstein, K. Furukubo-Tokunaga & H. Reichert (1998): Equivalence of the fly *orthodenticle* gene and the human OTX genes in embryonic brain development of *Drosophila*. *Development* 125: 1703–1710.
- Lichtneckert, R. & H. Reichert (2005): Insights into the urbilaterian brain: conserved genetic patterning mechanisms in insect and vertebrate brain development. *Heredity* 94: 1–12.
- Lowe, C.J., M. Wu, A. Salic, L. Evans, E. Lander, N. Stange-Thomann, C.E. Gruber, J. Gerhart & M. Kirschner (2003). Anteroposterior patterning in hemichordates and the origins of the chordate nervous system. *Cell* 113: 853–865.
- Lumsden, A. & R. Krumlauf (1996): Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274: 1109–1115.
- Mass, M. (2007): *Das antike Delphi*. München: Beck Verlag.
- Meinhardt, H. (2002): The radial-symmetric hydra and the evolution of the bilateral body plan: an old body became a young brain. *BioEssays* 24: 185–191.
- Nederbragt, A.J., P. te Welscher, S. van den Driesche, A.E. van Loon & W.J. Dictus (2002): Novel and conserved roles for orthodenticle/otx and orthopedia/otp orthologs in the gastropod mollusc *Patella vulgata*. *Development Genes and Evolution* 212: 330–337.
- Nielsen, C. (1995): *Animal Evolution. Interrelationships of the Living Phyla*. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Orii, H., K. Kato, Y. Umehono, T. Sakurai, K. Agata & K. Watanabe (1999): The planarian HOM/HOX homeobox genes (Plox) expressed along the anteroposterior axis. *Developmental Biology* 210: 456–468.
- Porter, R. (1977): *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity*. New York: Norton & Company.
- Purves, W.K., D. Sadava, G.H. Orians & H.C. Heller (2001): *Life the Science of Biology*. Sinauer: Sunderland.
- Reichert, H. & A. Simeone (2001): Developmental genetic evidence for a monophyletic origin of the bilaterian brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B Biol Sci.* 356: 1533–1544.
- Schwann, T. (1839): *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen*. Berlin: Sander.
- Shepherd, G.M. (1991): *Foundations of the neuron doctrine*. New York: Oxford University Press.
- Simeone, A. (1998): Otx1 and Otx2 in the development and evolution of the mammalian brain. *European Molecular Biology Organization Journal*. 17, 6790–6798.
- Steinmann, M. (1967): *Ein Basler Buchdrucker um die Mitte des 16. Jahrhunderts*. Basel: Helbing & Lichtenhahn.
- Studer, M., A. Gavalas, H. Marshall, L. Ariza-McNaughton, F.M. Rijli, P. Chambon & R. Krumlauf (1998): Genetic interactions between *Hoxa1* and *Hoxb1* reveal new roles in regulation of early hind-brain patterning. *Development* 125: 1025–1036.
- Umehono, Y., K. Watanabe & K. Agata (1999): Distinct structural domains in the planarian brain defined by the expression of evolutionarily conserved homeobox genes. *Development Genes and Evolution* 209: 31–39.
- Vesalius, A. (1543): *De humani corporis fabrica*. Basel: Opporinus.
- Wada, H., H. Saiga, N. Satoh & P.W.H. Holland (1998): Tripartite organization of the ancestral chordate brain and the antiquity of placodes: insights from ascidian *Pax-2/5/8*, *Hox* and *Otx* genes. *Development* 125: 1113–1122.
- Wada, H., J. Garcia-Fernandez & P.W. Holland (1999): Colinear and segmental expression of *Amphioxus* Hox genes. *Developmental Biology*. 213: 131–141.
- Wada, H. & N. Satoh (2001): Patterning the protochordate neural tube. *Current Opinion in Neurobiology* 11: 16–21.
- Wehner, R. & W. Gehring (2007): *Zoologie*. Stuttgart: Thieme.
- Younossi-Hartenstein, A., P. Green, G.-W. Liaw, K. Rudolph, J. Lengyel & V. Hartenstein (1997): Control of early neurogenesis of the *Drosophila* brain by the head gap genes *tll*, *otd*, *ems*, and *btd*. *Developmental Biology* 182: 270–283.

Prof. Dr. Heinrich Reichert
 Biozentrum
 Universität Basel
 Klingelbergstrasse 50
 CH-4056 Basel
 heinrich.reichert@unibas.ch

