

WEGWEISER FÜR NERVENZELLEN

Unser Nervensystem funktioniert nur einwandfrei, wenn auch die richtigen Nervenzellen miteinander verschaltet sind. Wie dies geschieht, wird am Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) erforscht. Von Susanne Haller-Brem

Esther Stöcklis Faszination für die Neurowissenschaften wurde bereits während ihrer Gymnasialzeit durch das Buch «Denken, Lernen, Vergessen» von Frederic Vester geweckt. «Bei den meisten biologischen Vorgängen im Körper konnte man sich vorstellen, wie sie auf der molekularen Ebene funktionieren, so zum Beispiel bei der Verdauung», erinnert sich die Professorin für Entwicklungsneurobiologie am Zoologischen Institut. «Doch von den molekularen Vorgängen beim Denken wusste man vor drei Jahrzehnten noch nichts.» Das hat sich inzwischen rasant geändert.

Das Nervensystem besteht aus einem komplizierten Netzwerk von Nervenzellen – in der Fachsprache Neuronen genannt. Diese sind über lange fadenförmige Fortsätze (so genannte Axone) miteinander verbunden. An den Verbindungsstellen (Synapsen) werden Informationen zwischen den Zellen ausgetauscht. «Nur wenn all diese Verbindungen korrekt sind, funktioniert das Nervensystem richtig», erklärt Esther Stöckli. Während das Nervensystem beim Fadenwurm *C. elegans* aus lediglich 302 Neuronen besteht, sind es beim Menschen schätzungsweise hundert Milliarden.

EI MIT FENSTER

Wie finden nun all diese Neuronen den Weg durch bereits bestehendes Gewebe und wie können sie zu den Zielzellen die richtigen Kontakte herstellen? Mit diesen Fragen beschäftigten sich Esther Stöckli und ihr Team. Die Forschungsgruppe ist ins Zentrum für Neurowissenschaften Zürich eingebunden, dies ermöglicht einen regen Wissensaustausch mit verschiedensten Disziplinen. Stöckli und ihr Team forschen am Wirbeltier. Wirbeltiere haben das am höchsten entwickelte Nervensystem. Hier

lassen sich grundsätzlich zwei verschiedene Bereiche unterscheiden, nämlich das periphere und das zentrale Nervensystem, das sich aus Gehirn und Rückenmark zusammensetzt.

«Wenn man herausfinden will, wie Axone im Laufe der Entwicklung ihren Weg im Gewebe finden, sind Hühnerembryonen ein ideales Modellsystem», sagt Esther Stöckli. So sind Struktur und Funktion des Nervensystems von Hühnern direkt mit dem menschlichen Nervensystem vergleichbar. Das Gehirn ist aus denselben Zelltypen aufgebaut und dieselben Gene und Vorgänge sind für die Entwicklung verantwortlich. Ein grosser Vorteil ist zudem, dass die Embryonen im Ei leicht zugänglich sind. Macht man ein Fenster in die Eischale, lassen sich via diese Öffnung Manipulationen am Embryo durchführen. Diese Eingriffe werden unter dem Mikroskop mit extrem dünnen Kanülen (Durchmesser von fünf tausendstel Millimeter) durchgeführt. Spätestens hier wird klar, was Esther Stöckli meint, wenn sie sagt: «Mir gefällt, dass ich bei meiner Arbeit Intellekt und manuelles Geschick brauche.» Nach der Manipulation wird das Fenster in der Eischale wieder verschlossen, das Ganze in den Inkubator gegeben und später untersucht, welchen Einfluss die Manipulation auf die Entwicklung des Nervensystems gehabt hat. Als Referenz dient immer ein Embryo, das nicht manipuliert wurde.

In Säugetieren, bei denen sich der Embryo in der Gebärmutter entwickelt, wären solche Versuche enorm kompliziert. Im «Ei mit Fenster» lässt sich allerdings nur das erste Drittel der Embryonalentwicklung, das heisst die erste Woche, studieren, nachher ist das Fenster für Eingriffe zu klein. Um die letzten beiden Wochen beobachten zu können, wird das Ei in einer Plastikschaale kultiviert.



gen an Hühnerembryonen geben darüber Aufschluss.

Seit gut einem Jahrzehnt weiss man, dass Axone auf ihrem Weg durchs Gewebe zu ihren Zielzellen von bestimmten Proteinen geleitet werden. Die Spitze der wachsenden Axone sind dazu an der Oberfläche mit Rezeptormolekülen ausgestattet, die wie Sensoren die Signale lesen. Es gibt sowohl anziehende wie auch abstossende Signale. Da es viele verschiedene Populationen von Nervenzellen gibt, gibt es auch ganz verschiedene Sets von Wegweiser- und Rezeptormolekülen. Stöcklis Arbeitsgruppe hat inzwischen eine Gruppe von Genen identifiziert, die für die Produktion von Wegweiser-molekülen verantwortlich sein könnten. «Eine besondere Herausforderung ist, dass viele Wegweiser-moleküle im Laufe der Entwicklung kommen und gehen – also ganz spezifische Zeitfenster haben», erklärt die Professorin, die ein Flair hat, auch komplexeste Sachverhalte verständlich zu schildern.

RICHTIG ODER FALSCH VERBUNDEN

Um die Funktion dieser Gene zu untersuchen, entwickelten die Zürcher Forscherinnen und Forscher eine neuartige Technik – die so genannte «In-ovo-RNA-Interferenz». Sie beruht darauf, dass es in der gesunden Zelle keine doppelsträngige RNA gibt. Doppelsträngige RNA wird von der Zelle als Virenbefall interpretiert und sie setzt sich dagegen zur Wehr. Die Forscher nutzen nun diese Mechanismen aus, um damit gezielt ein oder mehrere Gene auszuschalten. Das Einschleusen von doppelsträngiger RNA führt dazu, dass die Zelle ihre eigene RNA, die als Bauplan für das entsprechende Genprodukt dient, abbaut. Diese Technik macht es möglich, spezifische Gene im lebenden Hühnerembryo an einer bestimmten Stelle für eine festgelegte Dauer auszuschalten. Dadurch lässt sich die Herstellung bestimmter Führungssignale stoppen und man kann untersuchen, wie sich das Fehlen dieses Signals auf den Verlauf des Axons auswirkt. «Die Untersuchung der komplexen Funktionen des Nervensystems über die Analyse einzelner Gene ist sehr zeitaufwändig und gleicht der Arbeit an einem Puzzle», sagt Esther Stöckli.

Zusammen mit ihrem Team untersucht sie eine bestimmte Gruppe von Neuronen, die Informationen vom Innern des Körpers oder

von der Haut zum zentralen Nervensystem leiten. Sind solche Neuronen im Rückenmark falsch verbunden, können Signale in falsche Hirnareale weitergeleitet werden. Dadurch ist es zum Beispiel erklärbar, dass eine sanfte Berührung als heftiger Schmerz empfunden wird. Solche nicht korrekt geknüpfte Verbindungen können nicht nur während der Embryonalentwicklung, sondern auch später als Folge schwerer Verletzungen des Nervensystems auftreten. So können beispielsweise Phantomschmerzen ihre Ursachen in falsch verknüpften Neuronen im Rückenmark haben.

Stöcklis Arbeitsgruppe ist eines von rund hundert Teams von Universität und ETH, die im Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) forschen. Das ZNZ wurde 1998 mit dem Ziel gegründet, die Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und Klinik zu fördern. «Das ZNZ hatte damals Pioniercharakter und kann nach rund neun Jahren bereits auf einige wichtige Erfolge zurückblicken», sagt Wolfgang Knecht, Geschäftsleiter des ZNZ. Wichtige Meilensteine waren zum Beispiel der Aufbau eines dreijährigen Doktorandenprogramms für Neurowissenschaften und die Schaffung der jährlich stattfindenden Veranstaltung «Brain Fair», die der Bevölkerung neurowissenschaftliche Forschung verständlich macht. Zusammenarbeitsverträge mit Firmen wie Novartis und Sero- no brachten dem ZNZ wichtige finanzielle Mittel. Der bisher grösste Erfolg ist der 2001 gestartete Nationale Forschungsschwerpunkt «Neuronale Plastizität und Reparatur», an dem rund 40 Gruppen des ZNZ beteiligt sind. «Der Forschungsplatz Zürich gehört im Bereich Neurowissenschaften zu den Besten der Welt», betont Wolfgang Knecht. «Hier arbeiten Zell- und Molekularbiologen mit Klinikern, Neuropsychologen, Physikern und Informatikern zusammen – speziell gefördert durch das ZNZ.»

DER «NEUROTOWER»

Künftig möchte man die Grundlagen-, Ingenieur- und klinischen Forschungsgruppen auch räumlich zusammenführen. Dazu ist ein sogenannter «Neurotower» als Neubau am Universitätsspital geplant. Er wird das Klinische Neurozentrum (USZ) mit den Forschungsgruppen der Universität und ETH und einem

«Brain Imaging Center» in einem Gebäude vereinen. Gleichzeitig sollen aber auch für neue Gebiete wie zum Beispiel Proteomik/Bioinformatik, Materialwissenschaften oder Robotik Partnerschaften und Anwendungsbereiche in den Neurowissenschaften erschlossen werden. Für Esther Stöckli ist es wichtig, dass Grundlagenforschung möglich ist, ohne den Druck, in wenigen Jahren Rezepte für das Heilen einer bestimmten Krankheit finden zu müssen. «Nicht selten führen nämlich zufällige Ergebnisse aus der Grundlagenforschung zu ganz neuen Therapieansätzen.»

KONTAKT Dr. Wolfgang Knecht; Geschäftsleiter des ZNZ, wknecht@neuroscience.uzh.ch, Prof. Martin E. Schwab, Institut für Hirnforschung der Universität Zürich und Direktor des ZNZ, verantwortlich für das Projekt «Axonale Wegfindung», schwab@hifo.uzh.ch, Prof. Esther Stöckli, Zoologisches Institut der Universität Zürich, esther.stoeckli@zool.uzh.ch

ZUSAMMENARBEIT Rund 100 Gruppen von Universität und ETH Zürich sowie vom Universitätsspital (50% Universität, 25% ETH, 25% USZ)

FINANZIERUNG Universität Zürich, ETH Zürich, Schweizer Nationalfonds, Novartis, Sero- no, private Geldgeber

KOMPETENZZENTREN

ZENTRUM FÜR NEUROWISSENSCHAFTEN ZÜRICH

An der Universität Zürich gibt es zurzeit vierzehn Kompetenzzentren, sieben davon gemeinsam mit der ETH Zürich. Das Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) koordiniert und fördert Forschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften an der Universität und der ETH Zürich. Ein wichtiges Ziel des ZNZ ist es, Grundlagenforschung, klinische und anwendungsorientierte Forschung zusammenzubringen. Mit der Schaffung eines «Neurotowers» sollen die Gruppen zukünftig auch räumlich in einem Gebäude vereint werden.