

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2004

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

2004

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2004**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-3-5

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	15
Rektorat	17
ALFONS LABISCH (Rektor) Autonomie der Universität – Ein Leitbild für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	19
VITTORIA BORSÒ Internationalisierung als Aufgabe der Universität	33
RAIMUND SCHIRMEISTER und LILIA MONIKA HIRSCH Wissenschaftliche Weiterbildung – Chance zur Kooperation mit der Wirtschaft?	51
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	67
WOLFGANG H.M. RAAB (Dekan) Die Medizinische Fakultät – Entwicklung der Lehre	77
THOMAS RUZICKA und CORNELIA HÖNER Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum	81
DIETER HÄUSSINGER Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie	87
IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN, CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems	101
MARKUS MÜSCHEN Illusionäre Botschaften in der malignen Entartung humaner B-Lymphozyten	115

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	127
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	129
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Was hat das Jahr 2004 gebracht?	141
DIETER WILLBOLD	
Die Rolle des Forschungszentrums Jülich für die Mathematisch-Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	147
DAGMAR BRUSS	
Verschränkt oder separabel? Moderne Methoden der Quanteninformationstheorie	155
STEPHANIE LÄER	
Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis	167
HILDEGARD HAMMER	
„Vor dem Abitur zur Universität“ – Studium für Schülerinnen und Schüler an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	183

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	195
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	197
BERND WITTE (Dekan)	
Zur Lage von Forschung und Lehre an der Philosophischen Fakultät	203
WOLFGANG SCHWENTKER	
Geschichte schreiben mit Blick auf Max Weber: Wolfgang J. Mommsen	209
DETLEF BRANDES	
„Besinnungsloser Taumel und maßlose Einschüchterung“. Die Sudetendeutschen im Jahre 1938	221
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, HANS KÖRNER und JÜRGEN WIENER	
Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Innovationen und Kooperationen	241
GERHARD SCHURZ	
Der Mensch – Ein Vernunftwesen? Kognition und Rationalität aus evolutionstheoretischer Sicht	249

RALPH WEISS	
Medien – Im blinden Fleck öffentlicher Beobachtung und Kritik?	265
REINHOLD GÖRLING	
Medienkulturwissenschaft –	
Zur Aktualität eines interdisziplinären Faches	279
BERND WITTE	
Deutsch-jüdische Literatur und literarische Moderne.	
Prolegomena zu einer deutsch-jüdischen Literaturgeschichte	293
Gastbeitrag	
WOLFGANG FRÜHWALD	
Das Geschenk, „nichts erklären zu müssen“.	
Zur Neugründung eines Instituts für Jüdische Studien	307
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	321
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	323
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME (Dekan)	
Der Stabilitäts- und Wachstumspakt –	
Lästiges Übel oder notwendige Schranke?	325
GUIDO FÖRSTER	
Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern	341
ALBRECHT F. MICHLER	
Die Effizienz der Fiskalpolitik in den Industrieländern	363
GERD RAINER WAGNER, RÜDIGER HAHN und THOMAS NOWAK	
Das „Montréal-Projekt“ – Wirtschaftswissenschaftliche	
Kompetenz im internationalen Studienwettbewerb	381
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	393
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	395
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Zehn Jahre Juristische Fakultät – Rückblick und Ausblick	397
ULRICH NOACK	
Publizität von Unternehmensdaten durch neue Medien	405
DIRK LOOSCHELDERS	
Grenzüberschreitende Kindesentführungen im Spannungsfeld	
von Völkerrecht, Europäischem Gemeinschaftsrecht und	
nationalem Verfassungsrecht	423

RALPH ALEXANDER LORZ

- Die unmittelbare Anwendbarkeit des Kindeswohlvorzugs nach
Art. 3 Abs. 1 der UN-Kinderrechtskonvention im nationalen Recht 437

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF

- Jahresbericht 2004 459

Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SEBASTIAN LÖBNER

- Funktionalbegriffe und Frames – Interdisziplinäre Grundlagenforschung
zu Sprache, Kognition und Wissenschaft 463

HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE, PATRICK KÜRY, KERSTIN
HASENPUSCH-THEIL, NICOLE KLAPKA UND SUSANNE GRESCHAT

- Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“ 479

ALFONS SCHNITZLER, LARS TIMMERMANN, BETTINA POLLOK,
MARKUS PLONER, MARKUS BUTZ und JOACHIM GROSS

- Oszillatorische Kommunikation im menschlichen Gehirn 495

MARKUS UHRBERG

- Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren 509

**Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf –
Das Deutsche Diabetes-Zentrum**

GUIDO GIANI, DIRK MÜLLER-WIELAND und WERNER A. SCHERBAUM

- Das Deutsche Diabetes-Zentrum –
Forschung und Klinik unter einem Dach 521

WERNER A. SCHERBAUM, CHRISTIAN HERDER und STEPHAN MARTIN

- Interaktion von Inflammation, Lifestyle und Diabetes:
Forschung an der Deutschen Diabetes-Klinik 525

DIRK MÜLLER-WIELAND und JÖRG KOTZKA

- Typ-2-Diabetes und Metabolisches Syndrom als Folgen einer
„entgleisten“ Genregulation: Forschung am Institut für Klinische
Biochemie und Pathobiochemie 533

GUIDO GIANI, HELMUT FINNER, WOLFGANG RATHMANN und
JOACHIM ROSENBAUER

- Epidemiologie und Public Health des Diabetes mellitus in Deutschland:
Forschung am Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen
Diabetes-Zentrums 537

Universitätsverwaltung

JAN GERKEN und HERMANN THOLE Moderne Universitätsplanung	547
---	-----

**Zentrale Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JAN VON KNOP und DETLEF LANNERT Gefahren für die IT-Sicherheit und Maßnahmen zu ihrer Abwehr	567
--	-----

MICHAEL WETTERN und JAN VON KNOP Datenschutz im Hochschulbereich	575
---	-----

IRMGARD SIEBERT und KLAUS PEERENBOOM Ein Projekt zur Optimierung der Selbstausleihe. Zur Kooperation der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf mit der 3M Deutschland GmbH	591
---	-----

SILVIA BOOCHS, MARCUS VAILLANT und MAX PLASSMANN Neue Postkartenserie der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ...	601
--	-----

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN Autonomie und ministerielle Steuerung beim Aufbau der neuen Fakultäten der Universität Düsseldorf nach 1965	629
---	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT Jahreschronik 2004	643
--	-----

Autorinnen und Autoren	657
-------------------------------------	------------

**HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE,
PATRICK KÜRY, KERSTIN HASENPUSCH-THEIL,
NICOLE KLAPKA und SUSANNE GRESCHAT**

Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“

Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“ unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. H.W. Müller wurde im Förderrahmen einer DFG-Forschergruppe mit dem Titel „Molekularbiologie neurodegenerativer Erkrankungen“ in der Zeit von 1994 bis 2002 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt. Aus dieser Förderperiode und der anschließenden Drittmittelförderung durch andere Verfahren der DFG (Schwerpunktprogramm „Molekulare Grundlagen neuraler Reparaturmechanismen“, Projekten in den Sonderforschungsbereichen 194 und 590 sowie in den Graduiertenkollegs 320 und 1033 an der Heinrich-Heine-Universität), durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie sowie Stiftungsmittel (unter anderem durch das Internationale Institut für Paraplegie (IFP), Zürich) sind in den vergangenen zehn Jahren insgesamt 105 Publikationen aus dieser Gruppe hervorgegangen, davon 80 Originalarbeiten in renommierten internationalen Fachzeitschriften.

Die Forschergruppe ist inzwischen auf 16 wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter inklusive einer Nachwuchsgruppe (PD Dr. P. Küry) angewachsen und verfolgt fünf Forschungsschwerpunkte zu den folgenden Themen:

- (1) Molekularbiologie der Nervenregeneration,
- (2) molekulare Regulation der Schwannzell-Differenzierung,
- (3) Pathomechanismus der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie,
- (4) therapeutische Ansätze zur Regeneration nach ZNS-Verletzung sowie
- (5) neurale Differenzierung adulter Stammzellen aus Nabelschnurblut.

Die Forschergruppe hat sich seit ihrem Bestehen zum Ziel gesetzt, aus dem Verständnis der molekularen Grundlagen neuraler Krankheits- und Schädigungsmechanismen des peripheren und zentralen Nervensystems rationale Therapieansätze zu entwickeln. Im Fall traumatischer Hirn- und Rückenmarkverletzungen wurde ein neuartiges Therapiekonzept entwickelt, dass inzwischen von der NEURAXO BIOTEC GmbH, einer Ausgründung aus dieser Forschergruppe, der ersten kontrollierten klinischen Studie in Europa zur Behandlung akuter Querschnittlähmung zugeführt wird.¹

Nachfolgend werden die Themenschwerpunkte der Forschergruppe im Einzelnen kurz vorgestellt.

¹ Zur Firmengründung siehe Müller (2004).

Molekularbiologie der Nervenregeneration (Dr. Frank Bosse)

Werden Nervenbahnen durch Verletzungen geschädigt, so führt das in der Regel zu einem Ausfall der elektrischen Erregungsleitung. Entsprechend leiden viele Patienten an einer Einschränkung ihrer Sensibilität (z. B. Berührungsempfinden) oder gar an Lähmungsercheinungen. Nur wenige Krankheitsereignisse beeindrucken uns daher so sehr wie der Verlust unserer Sensorik und/oder Motorik.

Interessanterweise zeigen die verletzungsbedingten histopathologischen Veränderungen von peripheren Nerven ein sehr konstantes Reaktionsmuster. Wird die Nervenfaser (das Axon) durch eine Verletzung durchtrennt, so resultiert aus dieser Durchtrennung zwangsweise im Verlauf der so genannten Waller'schen Degeneration der Zerfall des vom Zellkörper abgetrennten, distal zur Läsion gelegenen Axonabschnittes mitsamt der distalen Markscheide, was von einer proliferativen Vermehrung der Schwannzellen begleitet wird. Im Ergebnis stellt das so veränderte distale Nervensegment für die nun einsetzenden spontanen Regenerationsprozesse ein trophisches (förderndes) Milieu dar, so dass die verbliebenen proximalen Axonstümpfe in den distalen Stumpf einwachsen können und eine zielgerichtete Reinnervation des Zielgewebes ermöglicht wird.

Das periphere Nervensystem (PNS) ist also zu einer spontanen Regeneration des verletzten Nervs in der Lage. Im Gegensatz dazu führen Verletzungen von Faserbahnen im Zentralnervensystem (ZNS: Gehirn und Rückenmark) nicht spontan zur Regeneration, was meist schwerwiegende und permanente Bewegungs- und/oder Sensibilitätsstörungen bei den Betroffenen zur Folge hat.

Da zelluläre Degenerations- und Reparaturmechanismen auf der sequenziellen Aktivierung und Inaktivierung relevanter Gene beruhen, hat unser Labor bereits vor einiger Zeit mit der systematischen Identifizierung solcher Gene begonnen, deren Aktivierung oder Inaktivierung infolge einer Nervenverletzung auf spezifische Funktionen während des Regenerationsprozesses schließen lassen.² Durch den Einsatz moderner DNA-Array-Hybridisierungsmethoden ist es inzwischen möglich, einen umfassenden Einblick in die durch eine Nervenverletzung induzierten Degenerations- und Regenerationsreaktionen sowohl von Nervenzellen als auch ihren Nachbarzellen (z. B. Schwannzellen) zu erhalten. Der daraus resultierende Informationsgewinn über die intrinsischen Vorgänge während der Nervendegeneration bzw. -regeneration soll als Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Stimulation axonaler Regeneration im PNS und eventuell auch im ZNS dienen.

Im Einzelnen wurden die folgenden Fragen untersucht:

1. Wie sieht das durch Axonverletzung induzierte genetische Programm im distalen Nervenfragment (z. B. des Ischiasnervs) bzw. im neuronalen Zellkörper (z. B. der Hinterwurzelganglien) eines regenerierenden peripheren Nervs aus?
2. Weist das genetische Regenerationsprogramm eines peripheren Nervs Ähnlichkeiten zu seinem Entwicklungsprogramm auf?
3. Wird im ZNS-Neuron ein vergleichbares genetisches „Regenerationsprogramm“ vorübergehend oder sogar dauerhaft aktiviert?

² Vgl. Spreyer *et al.* (1990), Spreyer *et al.* (1991), Gillen *et al.* (1995) sowie Bosse *et al.* (2001).

Um die als Reaktionen auf eine Verletzung auftretenden Genregulationen detailliert zu untersuchen, wurden in unserem Labor verschiedene Läsionsparadigmen peripherer und zentraler Nerven der Ratte etabliert. Das betroffene Gewebe (aus dem PNS oder ZNS) wurde zu festgelegten Zeitpunkten nach einer definierten traumatischen Verletzung (a) des Ischiasnervs (PNS-Läsion) bzw. (b) einer Faserbahn im Gehirn der erwachsenen Ratte (postkommissuraler Fornixtrakt; ZNS-Läsion) entnommen. Anschließend wurden mit Hilfe der DNA-Array-Technologie insgesamt 2.370 ausgewählte Gene auf relative Regulationsunterschiede im Zellkörper des verletzten Neurons, im Läsionsbereich oder im abgetrennten distalen Nervenabschnitt untersucht (Abb. 1). Als Referenz diente jeweils der Aktivitätszustand der untersuchten Gene im entsprechenden unverletzten Gewebe.

An dieser Stelle kann aufgrund der Komplexität nur ein recht grober Überblick über die erzielten Ergebnisse gegeben werden. Bei der Charakterisierung des läsionsinduzierten Genprogramms im distalen Fragment regenerierender Nerven handelte es sich aufgrund der gewählten Zeitspanne (zwischen acht Stunden und vier Wochen nach der Läsion) und der gewählten sechs Untersuchungszeitpunkte um die bisher mit Abstand umfassendste Studie ihrer Art. Aufgrund der reproduzierbaren histopathologischen Phasen während der De- und Regenerationsprozesse im verletzten peripheren Nerv lassen sich zahlreiche beobachtete Unterschiede in der Genaktivität relevanter Gene spezifischen histopathologischen Prozessen zuordnen. Dadurch ist auch eine Zuweisung putativer Genfunktionen für solche Gene möglich, die im Kontext der Nervenregeneration bislang unbekannt waren. Tatsächlich wurden einige interessante Gene identifiziert, die aufgrund ihrer regulatorischen Funktionen einen wichtigen Einfluss auf den Verlauf des spontanen Regenerationspotenzials peripherer Nerven ausüben könnten. Ihre exakte Funktion in diesem Kontext muss nun in weiterführenden Analysen charakterisiert werden.

Ein systematischer Vergleich der identifizierten regenerationsassoziierten Regulationsprofile mit solchen, die in einer parallelen Studie während der postnatalen Nerventwicklung (Untersuchungszeitraum: zwischen einem Tag und drei Monaten) bestimmt wurden, ermöglichte uns die Klärung einer anderen biologisch relevanten Frage: Weist das genetische Regenerationsprogramm eines peripheren Nervs signifikante Ähnlichkeiten zu seinem vorangegangenen postnatalen Entwicklungsprogramm auf? Stellt die Regeneration im Wesentlichen also eine Rekapitulation der Entwicklung dar?

Ein direkter Vergleich der Genpools regulierter Gene aus beiden Paradigmen resultierte in einer ca. 50-prozentigen Überlappung. Dieses Ergebnis lässt sich dahin gehend interpretieren, dass bei der spontanen Regeneration peripherer Nerven eine signifikante Reaktivierung von Entwicklungsprozessen stattfindet – ein Umstand, der zuvor bereits anhand verschiedener entwicklungsbiologischer Studien prognostiziert worden war. Andererseits bedeutet dieses Ergebnis aber auch, dass ungefähr der Hälfte der beobachteten läsionsinduzierten Genregulationen ein intrinsisches Genprogramm zugrunde liegen muss, dass spezifisch für De- und/oder Regenerationsreaktionen ist.³ Dieses spezifische Regenerationsprogramm ist vermutlich notwendig, um die während der Regeneration reaktivierten Entwicklungsprozesse zu komplettieren und den veränderten Bedürfnissen eines verletzten, erwachsenen Nervs so anzupassen, dass regeneratives Axonwachstum, Remyelinisierung und Reinnervierung des Zielgebietes (z. B. Muskel, Haut) stattfinden können.

³ Vgl. Bosse *et al.* (im Druck).

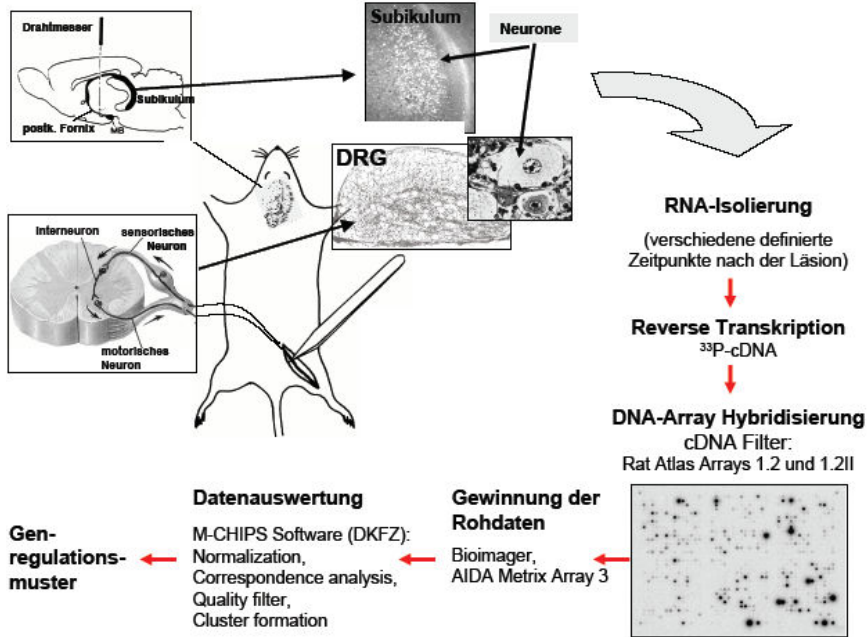


Abb. 1: Schematische Darstellung der Analyse neuronaler Genexpressionsprofile nach Verletzung von Fasertrakten im PNS (Ischiasnerv) und ZNS (postkommisuraler Fornix).

Um die läSIONSINDUZIERTE Genregulationen im ZNS zu untersuchen, wurde das in unserem Labor etablierte Modell der postkommisuralen Fornixdurchtrennung (Nervenfasertakt im Hypothalamus des Gehirns) verwendet. Wird eine zentrale Faserbahn durchtrennt, so ziehen sich die proximalen Axonstümpfe von der Läsionszone zurück, um nach wenigen Tagen spontan wieder in Richtung der Läsionszone auszusprossen. Wird die Läsionszone erreicht, kommt diese partielle Spontanregeneration sofort zum Erliegen (man spricht vom „abortiven Aussprossen“).

Tatsächlich konnte in unseren DNA-Array-Analysen des verletzten ZNS-Gewebes erstmals eine solche Dynamik der induzierten Zellantworten unter den spezifischen Bedingungen axonaler Wachstums bzw. unter abortivem Wachstumsarrest untersucht und auf transkriptioneller Ebene dargestellt werden. Betrachtet wurden (a) die akute Phase I nach Durchtrennung, (b) die Phase II spontaner axonaler Aussprossung und (c) die Phase III terminaler Wachstumshemmung durch die Läsionsnarbe.⁴

Es wurden zahlreiche Gengruppen beobachtet, die phasenspezifisch und korreliert reguliert werden, so dass die beteiligten Gene ein von uns als „STOP-GO-STOP“ bezeichnetes Regulationsmuster ausprägen.⁵ Teilweise wurden die beteiligten Gene mit Hilfe von

⁴ Siehe Abbildung 2 und Abschnitt „Therapeutische Ansätze zur Regeneration nach ZNS-Verletzung“ weiter unten.

⁵ Vgl. Abankwa *et al.* (2002) sowie Küry *et al.* (2004).

In-situ-Hybridisierung und immunhistochemischen Methoden zellulär lokalisiert. Als relevant eingestufte Gene werden derzeit in definierten Zellkultursystemen und geeigneten Mausmutanten mit modernen molekular- und zellbiologischen Methoden näher untersucht, um so genauere Kenntnis über die Bedeutung dieser Gene im Kontext der Nervenreparatur zu erhalten.

Läsions-induziertes „STOP – GO – STOP“ Regulationsmuster

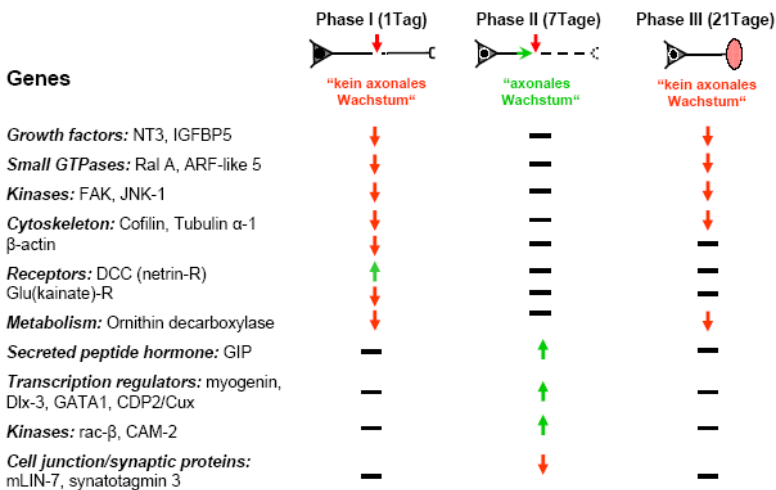


Abb. 2: Läsionsinduziertes diskontinuierliches „STOP-GO-STOP“-Regulationsmuster differenzieller Genexpression im Subikulum nach Durchtrennung des postkommisuralen Fornixtraktes.

Überraschend verlief für uns der direkte Vergleich läsionsinduzierter Reaktionen im PNS und ZNS. Wir mussten feststellen, dass sich zumindest die von uns untersuchten peripheren und zentralen Neurone nach Axonverletzung in ihrem Genprogramm fundamental unterscheiden, und zwar nicht nur, wie zu erwarten war, während der regenerativen Wachstumsphase peripherer Nerven, sondern auch schon sehr frühzeitig während der akuten Phase kurz nach der Läsion (siehe Abb. 2). Weitere Experimente sind daher notwendig, um zu klären, ob auch in ZNS-Neuronen ein dem PNS vergleichbares genetisches „Regenerationsprogramm“ aktiviert werden kann, dass aber aufgrund extrinsischer Regenerationsbarrieren (Bestandteile der Umgebung, z. B. Läsionsnarbe oder myelinassoziierte Inhibitoren) nicht ausreichend ausgeführt wird.

Zusammenfassend erhoffen wir uns von unseren unterschiedlichen Forschungsansätzen zur Identifizierung und Charakterisierung regenerationsassoziiierter Gene, den genetischen und epigenetischen Ursachen der unterschiedlichen Fähigkeiten von PNS- und ZNS-Neuronen zur Regeneration auf die Spur zu kommen.

Molekulare Regulation der Schwannzellendifferenzierung (PD Dr. Patrick Küry)

Wirbeltiere verfügen über hoch entwickelte und effiziente Nervensysteme, die sich u. a. dadurch auszeichnen, dass sowohl zentrale wie auch periphere Axone dazu befähigt sind, elektrische Signale mit großer Geschwindigkeit weiterzuleiten. Physikalisch wird dies durch die Ausbildung einer elektrischen Isolationsschicht, der so genannten Markscheide, ermöglicht. Diese ist in periodischen Abständen entlang der Axone durch die Ranvier'schen Schnürringe unterbrochen, was eine sprunghafte (saltatorische) Ausbreitung der Erregungsleitung zur Folge hat und diese letztendlich beschleunigt. Die Markscheiden werden durch spezialisierte Gliazellen – im ZNS handelt es sich dabei um die Oligodendrozyten, im PNS sind es die Schwannzellen – durch Ausprägung der so genannten Myelinschicht aufgebaut und funktionell aufrechterhalten.

Myelinisierende Schwannzellen sind im Verhältnis 1:1 mit großen Axonen assoziiert. Sie exprimieren spezifische Myelinproteine, die an der Plasmamembran der Markscheide präsentiert werden und zusammen über eine spezielle Lipidkomposition die elektrische Isolation gewährleisten. Die Ausbildung eines solch engen zellulären Verbundes ist zum einen abhängig von intrinsischen Regulationsprozessen und zum anderen das Resultat von spezifischen Interaktionen zwischen den Axonen und Gliazellen und dient zur Aufrechterhaltung der Myelinscheide. Letzteres wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass in Folge einer peripheren Nervenläsion dieser Verbund aufgelöst wird. Interessanterweise können nun Schwannzellen in dieser Situation dedifferenzieren, proliferieren und bei Kontakt mit regenerierenden Axonen erneut zu voll funktionsfähigen myelinisierenden Schwannzellen redifferenzieren. Dieses plastische Verhalten ist für einen solch hoch spezialisierten Zelltyp bemerkenswert, und es ist mittlerweile bekannt, dass diese Zellen somit auch einen entscheidenden Beitrag zur erfolgreichen Regeneration peripherer Nerven leisten.

Interessanterweise können transplantierte Schwannzellen auch einen gewissen Beitrag zur ZNS-Regeneration leisten und regenerierende zentrale Axone remyelinisieren. Dies kann dahin gehend interpretiert werden, dass die fehlende Regenerationsbereitschaft des verletzten ZNS unter anderem auch eine Folge der geringen Plastizität von Oligodendrozyten bezüglich Dedifferenzierung und Redifferenzierung ist. In der Tat sind Oligodendrozyten im Gegensatz zu Schwannzellen sehr empfindlich und verharren entweder nach einer Verletzung des adulten ZNS im axotomierten Gewebe oder sterben in Folge des Axonverlustes ab. Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass die Fähigkeit zur spontanen Nervenreparatur im adulten Säugetiernervensystem mit dem Redifferenzierungsverhalten myelinisierender Gliazellen korreliert. Weshalb sich Oligodendrozyten im Vergleich zu Schwannzellen so verhalten, ist bislang ungeklärt. Des Weiteren ist auch unklar, welche Gene die Schwannzellplastizität regulieren und die damit verbundenen morphologischen Änderungen steuern und ausführen.

Es ist deshalb von großem Interesse, die entscheidenden molekularen und zellulären Determinanten der Schwannzellendifferenzierung zu beschreiben. Die Entwicklung peripherer Nerven betreffend, ist schon eine Reihe von Regulatorproteinen beschrieben worden. Ob diese jedoch auch im Verletzungsfall eine entscheidende Rolle spielen oder ob spezifische läsionsbedingte Genprogramme initiiert werden, ist nicht bekannt. Um nun zu verstehen, weshalb Schwannzellen über eine solch erstaunlich hohe Plastizität verfügen und ob es sich hier um rekapitulierte Entwicklungsvorgänge handelt, haben wir das Differenzie-

rungsverhalten dieser peripherer Gliazellen mittels so genannter Genexpressions-Arrays untersucht. Mittels dieser Methode kann das Expressionsverhalten mehrerer Tausend Gene gleichzeitig analysiert werden, um auf diese Weise differenzierungsassoziierte Gene zu identifizieren. Durch den molekularen Vergleich von sich entwickelnden peripheren Nerven mit de- und regenerierenden Nerven im adulten Tier sowie den Genexpressionsmustern kultivierter Schwanzzellen konnte ein Netzwerk von Genen beschrieben werden, dessen Aktivität mit der Schwanzelldifferenzierung korreliert.

Im Mittelpunkt steht der in Schwanzzellen von uns neu beschriebene Transkriptionsfaktor Mash2,⁶ der teilweise synergistisch mit dem bereits bekannten Schwanzzellgenregulator Oct-6 die Expression von vier verschiedenen Zielgenen steuert (Abb. 3). Beim ersten Zielgen handelt es sich um den Transkriptionsfaktor Krox24. Da es hierbei um einen Marker für Schwanzzellvorläufer geht, impliziert dessen Repression, dass Mash2 tatsächlich am Reifungsprozess beteiligt ist. Parallel dazu wird der zu Krox24 verwandte Nervenreifungsfaktor Krox20 durch das Oct-6-Protein induziert. Das Mob-1/IP10-Gen wiederum kodiert für ein sezerniertes Chemokin, wird ebenfalls durch Mash2 supprimiert und stellt eine putative Schnittstelle zwischen Nerven- und Immunsystem dar. Des Weiteren konnten wir auch zwei durch Mash2 und Oct-6 induzierte Gene detektieren. Beim p57kip2-Gen handelt es sich um einen Cyclinkinaseninhibitor, der im Zellzyklus spezifisch den Phasenübergang von G1 nach S blockiert. Die beobachtete Induktion dieses Gens korreliert mit der verminderten Proliferationsaktivität Mash2-transfizierter Schwanzzellen. Beim vierten, ebenfalls induzierten Zielgen handelt es sich um CXCR4. Dieses Gen kodiert für einen Transmembranrezeptor, der über die Bindung des Chemokins SDF-1 aktiviert wird. Es konnte gezeigt werden, dass diese Interaktion zu einer Vielzahl von zellulären Antworten führen kann, unter anderem zu chemotaktischer Zellmigration, Zelltodinduktion, Proliferation oder Modulation der axonalen Wegfindung.

Der Befund, dass Schwanzzellen CXCR4 exprimieren, ist neu und aufgrund der multiplen Funktionen, die mit diesem Signaltransduktionsweg assoziiert sein können, für die Schwanzzellbiologie von großem Interesse. Interessanterweise üben die Zytokine TNF α und TGF β 1 einen Einfluss auf die Expression mehrerer dieser Gene aus (Abb. 3). Da diese beiden Zytokine im verletzten Nerv ausgeschüttet werden, ist es sehr wahrscheinlich, dass dieses Gennetzwerk tatsächlich mit dem läsionsbedingten Differenzierungsverhalten von Schwanzzellen in Einklang steht. Unsere aktuellen Studien befassen sich mit der funktionellen Analyse dieser Regulator- und Effektorgene.

Pathomechanismus der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (Dr. Kerstin Hasenpusch-Theil)

Degenerative Erkrankungen peripherer Nerven treten in unterschiedlichsten Erscheinungsformen auf. Neben den erblichen (hereditären) Formen sind insbesondere die diabetischen und toxischen Formen peripherer Neuropathien weit verbreitet. In den letzten drei bis vier Jahrzehnten konnten jedoch im Bereich der hereditären Neuropathien insbesondere mit Hilfe der Elektrophysiologie und der Molekulargenetik große Fortschritte bei der Aufklärung der unterschiedlichen Krankheitstypen erzielt werden.⁷ Durch verfeinerte Untersu-

⁶ Vgl. Küry *et al.* (2001), Küry *et al.* (2002) sowie Küry *et al.* (2003).

⁷ Vgl. Suter und Scherer (2003).

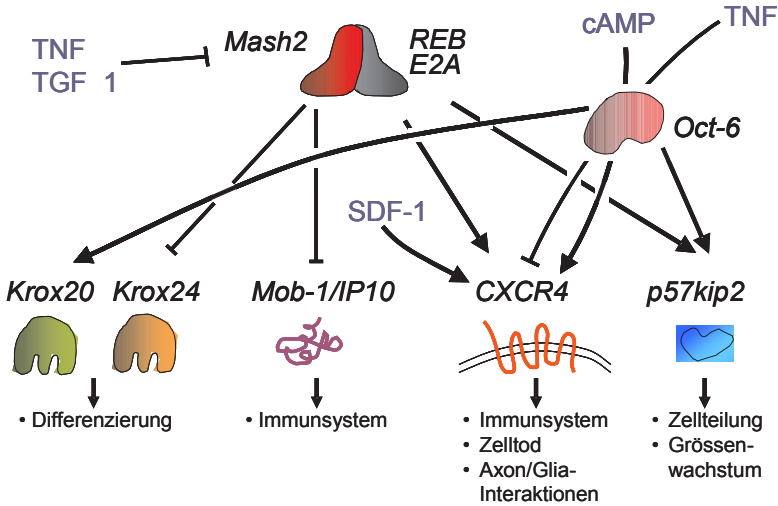


Abb. 3: Schematische Darstellung der beobachteten genregulatorischen Effekte in Schwanzzellen sowie die damit nachweislich verknüpften bzw. postulierten zellbiologischen Funktionen. Pfeile stellen Aktivierungsschritte dar, stumpfe Linien verdeutlichen inhibitorische Einflüsse.

chungsmethoden wurde offensichtlich, dass es sich dabei um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, deren gemeinsames Merkmal lediglich die Schädigung der peripheren Nerven ist. Eine der häufigsten Formen (Prävalenz bis zu 1:2.500) wird nach ihren Erstbeschreibern als „Charcot-Marie-Tooth“-Erkrankung des Typs 1A (CMT1A) bzw. „hereditäre motorisch sensible Neuropathie 1A“ (HMSN1A) bezeichnet. Patienten mit CMT1A weisen als klinisches Charakteristikum eine langsam progrediente, symmetrische Muskelatrophie auf. Die Schwächung insbesondere der Muskulatur der unteren Extremitäten führt sowohl zur Bildung von Fußdeformationen wie Hohlfuß und Hammerzehen als auch zu Storchenbeinen („Steppergang“). Neben diesen klinischen Merkmalen treten gelegentlich auch eine Atrophie der Handmuskulatur sowie distale Sensibilitätsstörungen auf.

Molekulargenetisch wird CMT1A hauptsächlich durch eine 1,5 Megabasenpaare große Genduplikation auf Chromosom 17 (17p11.2) verursacht. Diese Region umfasst den Genort für das Periphere Myelinprotein 22 KD (PMP22), das nachweislich bei CMT1A-Patienten im Frühstadium in erhöhtem Maße exprimiert wird⁸ und in den ersten beiden Lebensdekaden zur phänotypisch sichtbaren Erkrankung führt.

Zur weiteren Charakterisierung von PMP22 wurden in unserer Arbeitsgruppe zahlreiche molekular- und zellbiologische Untersuchungen durchgeführt. So konnten wir unter Verwendung eines Protein-Zell-Adhäsionstests zeigen, dass dieses 4-transmembranständige Strukturprotein der Schwanzzellen in der Lage ist, homophile und heterophile domänenspezifische Interaktionen mit dem Myelinprotein Zero (MPZ/P0) einzugehen (Abb. 4).⁹

⁸ Vgl. Hanemann *et al.* (1994).

⁹ Vgl. Hasse *et al.* (2004).

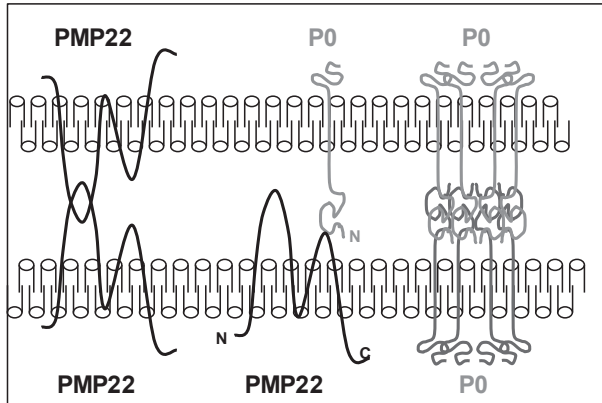


Abb. 4: Modell der domänenspezifischen Trans-Proteininteraktionen zwischen den beiden Myelinproteinen PMP22 und P0.

Dennoch blieb bislang ungeklärt, welche frühen molekularpathogenetischen Ereignisse bei der Krankheitsentstehung der initialen Überexpression von PMP22 nachfolgen.

Zur Klärung dieser Frage wurden in den letzten Jahren verschiedene transgene Tiermodelle in Ratte und Maus etabliert, um mit Hilfe dieser Modellsysteme den CMT1A-Pathomechanismus zu analysieren.¹⁰ Jedoch handelt es sich in den meisten Fällen um extrem stark PMP22 überexprimierende, transgene Tiere, die sich nicht als Modellsystem für die humane CMT1A-Erkrankung eignen, da ihre histopathologischen Veränderungen eher einer besonders schweren Ausprägung der Krankheit entsprechen, wie sie beim Déjerine-Sottas-Syndrom beobachtet werden. Die von uns verwendete transgene Mauslinie C61 erscheint uns besonders geeignet, da sie der humanen Situation sehr nahe kommt. Diese C61-Linie wurde von Claire Huxley¹¹ etabliert und enthält als Transgen das humane PMP22-Gen. In der heterozygoten Variante weist sie eine der menschlichen CMT1A vergleichbare, moderat erhöhte PMP22-Expression auf. Diese Tiere zeigen im späteren Alter histopathologische und motorische Defekte, die auch bei CMT1A-Patienten beobachtet werden (Abb. 5).

Mit Hilfe der DNA-Array-Technologie konnten wir im Ischiasserv von zwei Monate alten C61-heterozygoten Mausmutanten im Vergleich zum Wildtyp insgesamt zwölf signifikant und differenziell regulierte Gene identifizieren. Darunter befanden sich in guter Übereinstimmung mit früheren immunhistologischen Untersuchungen an Suralisnervenbiopsien auch der p75-Rezeptor für Neurotrophine und das *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP).¹²

Weiterhin wurden mit Cyclin D1 (Proliferationsmarker) und dem *Chemokine Monocyte Chemoattractant Protein 1* (MCP1) (Makrophagenaktivator) wichtige Gene identifiziert, denen bereits eine funktionelle Rolle im Verlauf der CMT1A-Erkrankung zugeschrieben

¹⁰ Vgl. Suter und Nave (1999).

¹¹ Vgl. Huxley *et al.* (1998).

¹² Vgl. Hanemann *et al.* (1996).

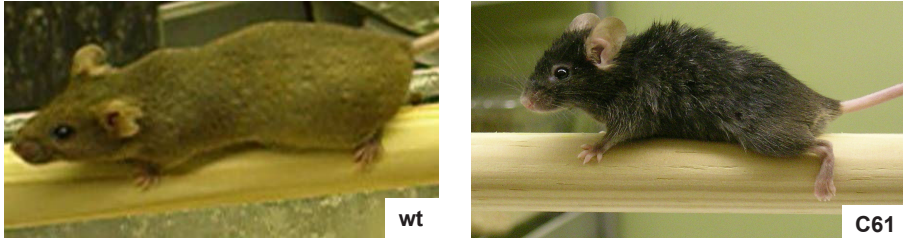


Abb. 5: Im Gegensatz zur Wildtyp-Maus (wt, links) zeigt die C61-Mausmutante (rechts) signifikante lokomotorische Defizite (sie kann z. B. ihre Hinterpfoten nicht auf dem Rundstab positionieren) und Gewichtsverlust durch Muskelatrophie.

wird. Anschließende Validierungsexperimente mit der quantitativen Polymerasen-Kettenreaktion (qPCR) bestätigten die differenzielle Regulation dieser Gene (Abb. 6).

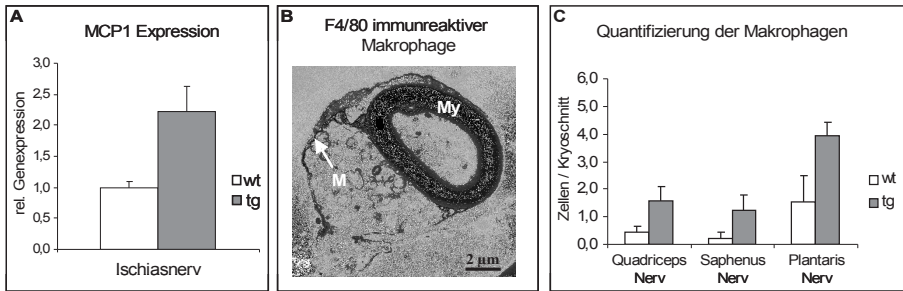


Abb. 6: Detektion von Makrophagen in zwei Monate alten C61-Mäusen. A: Validierung der gesteigerten Genexpression des Makrophagen aktivierenden Chemokins MCP1 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (wt = Wildtyp; tg = transgen). B: Immunelektronenmikroskopische Aufnahme eines phagozytierenden Makrophagen im Endoneurium einer morphologisch intakten Myelinscheide. Der Pfeil weist auf das F4/80⁺-makrophagenspezifische Immunprodukt hin (MΦ: Makrophage; My: Myelin). C: Quantifizierung der Anzahl von F4/80⁺-Makrophagen in drei verschiedenen peripheren Nerven (Quadriceps, Saphenus und Plantaris) in Wildtyp- und transgenen Mäusen (modifiziert nach Kobsar *et al.* 2005).

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Rudolf Martini (Neurologische Klinik, Universität Würzburg) konnten wir das Auftreten von Immunzellen (T-Lymphozyten und Makrophagen) bereits in einem frühen Krankheitsstadium nachweisen, in dem erste histopathologische Veränderungen zwar sichtbar wurden, aber die Mäuse weder klinische Symptome noch Anzeichen einer Degeneration peripherer Nerven zeigten.¹³ Diese früh in Erscheinung tretenden Immunzellen beeinflussen offenbar in erheblicher Weise die Ausprägung der primär genetisch verursachten Schädigung der Schwanzzelle bzw. des Myelins und leiten die Demyelinisierung ein. Der Einfluss von Immunzellen

¹³ Vgl. Kobsar *et al.* (2005).

ist nicht auf ein einziges Tiermodell peripherer Neuropathien beschränkt, sondern konnte auch bei zwei weiteren CMT-Tiermodellen (CMT1B und CMT1X) nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse unseres Pilotprojektes haben gezeigt, dass wir zur Darstellung der initialen molekularen Prozesse bei der Krankheitsentstehung die Expressionsprofile von noch erheblich früheren Entwicklungsstadien erstellen müssen. Weiterführende Experimente sind deshalb mit Ischiasnerven von neugeborenen und sieben Tage alten C61-Mäusen durchgeführt worden. Erste Resultate der neuen Genexpressionsanalysen mit mehr als 20.000 annotierten Genen weisen bereits zum Zeitpunkt der Geburt signifikante Veränderungen in den Expressionsprofilen auf. Zurzeit werden diese Veränderungen mittels der qPCR validiert.

Inwieweit wir uns mit unseren Expressionsanalysen den initialen Ereignissen der Krankheitsentstehung genähert haben und welches die ersten fehlgesteuerten Regulationswege nach der Überexpression von PMP22 sind, muss im weiteren Verlauf dieses Vorhabens geklärt werden.

Therapeutische Ansätze zur Regeneration nach ZNS-Verletzung (Dr. Nicole Klapka)

Querschnittlähmung ist eine bislang nicht therapierbare Folge einer Rückenmarksverletzung, die jährlich ca. 3.000 bis 4.000 neue Fälle in Deutschland und ca. 11.000 in den USA fordert und eine weitaus größere Anzahl chronischer Patienten über mehrere Jahrzehnte hinweg zur Folge hat. Allein in den USA leben derzeit ca. 280.000 chronisch Querschnittgelähmte. Je nach Lage der Verletzung im Rückenmark kommt es bei den Patienten zu einer Lähmung der unterhalb der Läsionsstelle liegenden Muskelpartien, einem Ausfall jeglicher Empfindung dieses Areals und einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Reflexe und der Darm-, Blasen- und Sexualfunktionen. Während im PNS eine spontane Regeneration der Nervenfasern und somit auch die Wiederherstellung der Funktionen möglich ist, ist das ZNS (bis auf die Ausnahme des Riechhirns) nicht regenerationsfähig. Der Grund für die fehlende spontane Regenerationsfähigkeit des ZNS ist bislang unbekannt und wahrscheinlich ein Zusammenspiel vieler Faktoren.

Aguayo *et al.* (1979) konnten in Implantationsversuchen erstmals zeigen, dass zentralnervöse Nervenbahnen grundsätzlich die Fähigkeit haben, nach einer Verletzung erneut auszuwachsen. Aus diesem Grunde geht man davon aus, dass Faktoren in der Umgebung der verletzten Neurone am Scheitern der Regeneration beteiligt sein müssen.¹⁴ In der aktuellen Literatur zur Grundlagenforschung des Wachstumsversagens von verletzten ZNS-Neuronen werden insbesondere das Läsionsareal selbst und die entstehende Wundheilungsnarbe im Rückenmark betrachtet.¹⁵ Man unterscheidet zwischen einer fibrösen Narbe im Läsionszentrum¹⁶ und einer weitreichenden Glianarbe im Periläsionsgebiet.¹⁷

Während die Glianarbe aus reaktiven Astrozyten (Stützzellen) besteht, die sich durch die Überexpression des glialen fibrillären sauren Proteins GFAP auszeichnen, ist die fibröse Narbe durch eine dichte Extrazellulärmatrix (EZM) und einige zelluläre Elemente charakterisiert. Es konnte beobachtet werden, dass zentralnervöse Axone (projizierende Ausläu-

¹⁴ Vgl. Stichel und Müller (1998).

¹⁵ Vgl. Silver und Miller (2004).

¹⁶ Vgl. Klapka *et al.* (2002) sowie Shearer und Fawcett (2001).

¹⁷ Vgl. Silver und Miller (2004).

fer der Neurone) nach einer Verletzung anfänglich zwar retrahieren, aber nach kurzer Zeit wieder aussprossen und an der Grenze zur fibrösen Narbe anhalten.¹⁸ Die fibröse Narbe ist mit einer Vielzahl Wachstum inhibierender Moleküle assoziiert, wie z. B. Chondroitinsulfat-Proteoglykanen, Semaphorinen und Ephrinen. Die wichtigste Strukturkomponente der fibrösen Narbe ist ein Netzwerk aus Kollagen des Typs IV, wie es nur in den so genannten Basalmembranen vorkommt. Untersuchungen unseres Labors haben gezeigt, dass eine pharmakologische Behandlung zur Verzögerung der Kollagen-IV-Netzwerkbildung im lädierten Rückenmark der adulten Ratte führt, wodurch es zentralnervösen Faserbahnen ermöglicht wird, nach ihrer Durchtrennung wieder zu regenerieren.¹⁹ Diese Behandlung besteht aus der lokalen Injektion eines Eisenchelators (Bipyridin-Dikarboxylat) und einem Derivat des zyklischen Adenosinmonophosphats unmittelbar ins verletzte Rückenmark.²⁰ Die so behandelten Ratten zeigten eine bemerkenswerte funktionelle Erholung der Motorik und sensomotorischen Koordination in verschiedenen Verhaltenstests. Unsere Studien deuten darauf hin, dass sich in das fibröse Netzwerk bestehend aus Kollagen-IV-Molekülen regenerationshemmende Substanzen, wie z. B. das Proteoglycan NG2, einlagern können.²¹ Eine temporäre Hemmung der Kollagen-IV-Netzwerkbildung verzögert somit auch die Akkumulation von axonalen Wachstumsinhibitoren im Läsionszentrum und damit die Ausbildung der Regenerationsbarriere. Die Behandlung führt zur Öffnung eines Zeitfensters von etwa zwölf bis 14 Tagen nach der Läsion, in dem die fibröse Wundheilungsnarbe noch nicht ausgebildet wird, und erlaubt z. B. den verletzten Axonen des untersuchten motorischen Kortikospinaltraktes, weit über die Läsion hinweg (bis zu 2 cm) zu regenerieren. In Abbildung 7 ist die lokomotorische Funktionserholung nach pharmakologischer Reduktion der Narbenbildung im Rückenmark gezeigt.

Neben der Narbenhemmung führt der therapeutische Ansatz auch zu neuroprotektiven Effekten, die Gegenstand aktueller Untersuchungen unseres Labors sind und vermutlich auf eine Minderung des oxidativen Stresses durch die Verwendung von Eisenchelatoren zurückgeführt werden können. Weiterführende aktuelle Studien in unserem Labor befassen sich darüber hinaus mit der Adaptation des Therapieverfahrens für die Behandlung chronischer Rückenmarkverletzungen.

Neuronale Differenzierung adulter Stammzellen aus humanem Nabelschnurblut (Dr. Susanne Greschat)

Stammzellen aus menschlichem Nabelschnurblut stellen eine viel versprechende zelluläre Quelle für Zellersatztherapien bei neurodegenerativen Erkrankungen oder traumatischen Verletzungen des Nervensystems dar. Im Stammzellprojekt dieser Forschergruppe wird das Differenzierungspotenzial nicht-hämatopoetischer Stammzellen aus humanem Nabelschnurblut (USSCs) studiert, die am hiesigen Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika isoliert wurden.²² In der Zellkultur konnten wir durch Inkubation der Stammzellen in einer Mischung aus verschiedenen Wachstums- und Differen-

¹⁸ Vgl. Stichel *et al.* (1999) sowie Klapka *et al.* (2005).

¹⁹ Vgl. Hermanns *et al.* (2001) sowie Klapka *et al.* (2005).

²⁰ Vgl. Hermanns *et al.* (2001).

²¹ Vgl. Klapka *et al.* (2005).

²² Vgl. Kögler *et al.* (2004).

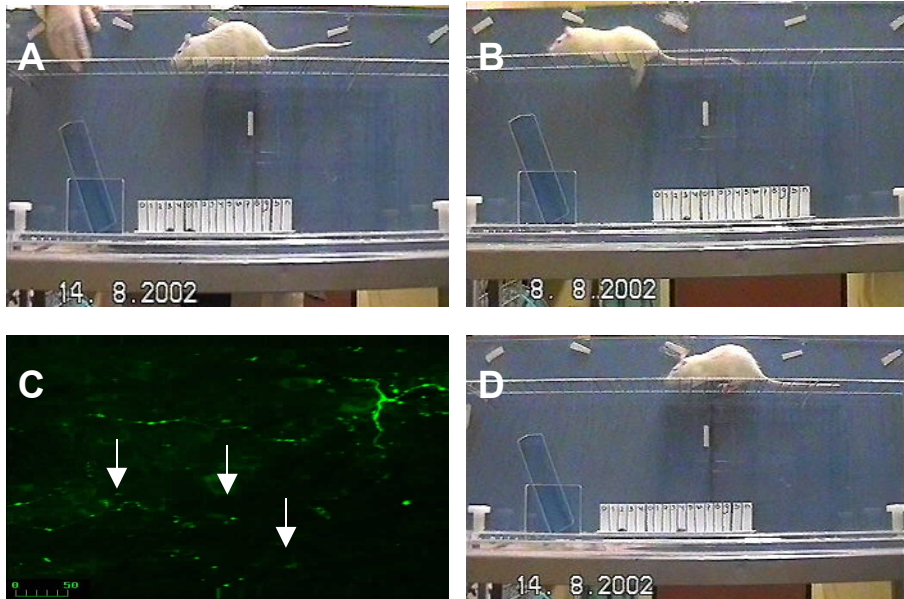


Abb. 7: *Gridwalk*-Verhaltenstest: Im Lauftest über eine horizontale Leiter mit variablem Sprossenabstand macht die unverletzte gesunde Ratte keine Fehlritte (A), während verletzte Kontrolltiere auch 15 Wochen nach Durchtrennung des Kortikospinaltraktes im Rückenmark häufig Fehlritte zeigen (B). D: Versuchstiere, in denen verletzte Axone nach der pharmakologischen Behandlung zur Hemmung der Narbenbildung erneut auswachsen können (in C Beispiel eines regenerierenden Axons jenseits der Läsionsstelle), zeigen nur noch selten Fehlritte in diesem Verhaltenstest.

zierungsfaktoren (XXL-Medium) die neuronale Differenzierung der USSCs einleiten.²³ Unter dem Einfluss des XXL-Mediums verlassen die USSCs den Zellzyklus und beginnen mit der neuronalen Differenzierung. Mittels immunzytochemischer Analysen konnte die Entwicklung eines neuronalen sowie transienten glialen Phänotyps *in vitro* verfolgt werden (Abb. 8).

Dabei wurde die Expression verschiedener neuronaler Markerproteine, wie Neurofilament, β -III-Tubulin und Synaptophysin, sowie der neuronale Progenitormarker Doublecortin signifikant heraufreguliert.²⁴ Nach Inkubation der USSCs im XXL-Medium konnte nicht nur die Expression verschiedener Neurotransmitter synthetisierender Enzyme, wie z. B. die Tyrosinhydroxylase (TH), das Schlüsselenzym dopaminergener Neurone, sondern auch die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin beobachtet werden.

Um das Potenzial der USSCs in Hinblick auf Zellersatztherapien weiter abschätzen zu können, wurden die mit einem Fluoreszenzfarbstoff (PKH26) gekennzeichneten Stammzellen stereotaktisch in adulte intakte Rattenhirne implantiert und in Hirnschnitten cha-

²³ Vgl. Müller und Rosenbaum (2001).

²⁴ Vgl. Greschat *et al.* (2003).

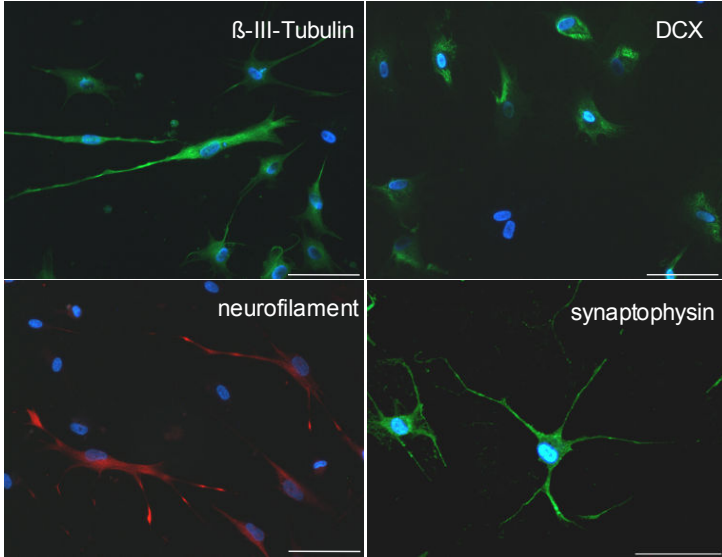


Abb. 8: Expression neuronaler Markerproteine in adulten Stammzellen (USSCs) aus humanem Nabelschnurblut unter dem Einfluss von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (DCX: Doublecortin).

rakterisiert. Bis zu einer Woche konnten die so markierten Zellen im Hirn der Ratte identifiziert und mittels zusätzlicher immunhistochemischer Färbungen phänotypisch analysiert werden. Durch diese Pilotexperimente ergaben sich zum ersten Mal Hinweise auf das neuronale Differenzierungspotenzial der USSCs *in vivo*. So konnten eine Woche nach Implantation der USSCs exakt im Bereich der Körnerzellschicht des *Gyrus dentatus*, einem Hirnareal in der Hippocampusregion, NeuN exprimierende PKH26 markierte Zellen nachgewiesen werden. Analysen mit einem gegen das humane Tau-Protein gerichteten Antikörper (hTau) ergaben darüber hinaus immunpositive Zellen in verschiedenen Regionen des Rattenhirns, wie z. B. dem Hippocampus und dem Kortex. Die regionale Verteilung der implantierten USSCs im Rattenhirn bietet weiterhin erste Hinweise auf ein migratorisches Potenzial dieser Zellen im ZNS. Unter dem Gesichtspunkt der Unbedenklichkeit einer potenziellen Zellersatztherapie mit Stammzellen wurden die implantierten Versuchstiere auch auf Hinweise bezüglich Tumorbildung untersucht. Aus Implantationsversuchen ergaben sich dabei jedoch keine Anzeichen für proliferatives Tumorwachstum der Stammzellen im Rattenhirn.

Weiterführende aktuelle Studien der Forschergruppe befassen sich mit elektrophysiologischen Funktionsanalysen und der Implantation dieser humanen adulten Stammzellen in Tiermodelle neurodegenerativer Erkrankungen.

Literatur

- ABANKWA, D., P. KÜRY und H.W. MÜLLER. „Dynamic changes in gene expression profiles following axotomy of projection fibres in the Mammalian CNS“, *Molecular and Cellular Neuroscience* 21 (2002), 421-435.
- AGUAYO, A.J., S. DAVID, P. RICHARDSON und G.M. BRAY. „Axonal elongation in peripheral and central nervous system transplants“, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 3 (1979), 215-234.
- BOSSE, F., P. KÜRY und H.W. MÜLLER. „Gene expression profiling and molecular aspects in peripheral nerve regeneration“, *Restorative Neurology and Neuroscience* 19 (2001), 5-18.
- BOSSE, F., K. HASENPUSCH-THEIL, P. KÜRY und H.W. MÜLLER. „Gene expression profiling reveals that peripheral nerve regeneration is a consequence of both novel injury dependent and reactivated developmental processes“, *Journal of Neurochemistry* (im Druck).
- GILLEN, C., M. GLEICHMANN, P. SPREYER und H.W. MÜLLER. „Differentially expressed genes after peripheral nerve injury“, *Journal of Neuroscience Research* 42 (1995), 159-171.
- GRESCHAT, S., C. ROSENBAUM, J. MOERS, G. KÖGLER, P. WERNET und H.W. MÜLLER. „Characterisation of human umbilical cord blood stem cells *in vitro* and implantation into rat brain“, *Abstract, Soc. Neuroscience Meeting*. New Orleans 2003.
- HANEMANN, C.O., G. STOLL, D. D'URSO, W. FRICKE, J.J. MARTIN, C. VAN BROECKHOVEN, G.L. MANCARDI, I. BARTKE und H.W. MÜLLER. „Peripheral myelin protein-22 expression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1a sural nerve biopsies“, *Journal of Neuroscience Research* 37 (1994), 654-659.
- HANEMANN, C.O., A.A. GABREELS-FASTEN, H.W. MÜLLER und G. STOLL. „Low affinity NGF receptor expression in CMT1A nerve biopsies of different disease stages“, *Brain* 119 (1996), 1461-1469.
- HASSE, B., F. BOSSE, H. HANENBERG und H.W. MÜLLER. „Peripheral myelin protein 22kDa and protein zero: domain specific trans-interactions“, *Molecular and Cellular Neuroscience* 27 (2004), 370-378.
- HERMANN, S., P. REIPRICH und H.W. MÜLLER. „A reliable method to reduce collagen scar formation in the lesioned rat spinal cord“, *Journal of Neuroscience Methods* 110 (2001), 141-146.
- HUXLEY, C., E. PASSAGE, A.M. ROBERTSON, B. YOUL, S. HUSTON, A. MANSON, D. SABERAN-DJONIEDI, D. FIGARELLA-BRANGER, J.F. PELLISSIER, P.K. THOMAS und M. FONTES. „Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice“, *Human Molecular Genetics* 7 (1998), 449-458.
- KLAPKA, N., S. HERMANN und H.W. MÜLLER. „Interactions between glia and extracellular matrix and their role for axonal growth“, in: H. ALDSKOGIUS und J. FRAHER (Hrsg.). *Glial Interfaces in the Nervous System*. Amsterdam 2002, 139-151.
- KLAPKA, N., S. HERMANN, G. STRATEN, C. MASANNECK, S. DUIS, F.T.P. HAMERS, D. MÜLLER, W. ZUSCHRATTER und H.W. MÜLLER. „Suppression of fibrous scarring in spinal cord injury of rat promotes long-distance regeneration of corticospinal tract axons, rescue of primary motoneurons in somatosensory cortex and significant functional recovery“, *European Journal of Neuroscience* 22 (2005), 3047-3058.
- KOBSAR, I., K. HASENPUSCH-THEIL, C. WESSIG, H.W. MÜLLER und R. MARTINI. „Evidence for Macrophage-Mediated Myelin Disruption in an Animal Model for Charcot-Marie Tooth Neuropathy Type 1A“, *Journal for Neuroscience Research* 81 (2005), 857-864.

- KÖGLER, G., S. SENSKEN, J.A. AIREY, T. TRAPP, M. MÜSCHEN, N. FELDHAHN, S. LIEDTKE, R.V. SORG, J. FISCHER, C. ROSENBAUM, S. GRESCHAT, A. KNIPPER, J. BENDER, O. DEGISTIRICI, J. GAO, A.I. CAPLAN, E.J. COLLETTI, G. MEIDA-PORADA, H.W. MÜLLER, E. ZANJANI und P. FERNET. „A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential“, *Journal of Experimental Medicine* 200 (2004), 123-135.
- KÜRY, P., F. BOSSE und H.W. MÜLLER. „Transcription factors in nerve regeneration“, *Progress in Brain Research* 132 (2001), 569-585.
- KÜRY, P., R. GREINER-PETTER, C. CORNELY, T. JÜRGENS und H.W. MÜLLER. „Mammalian achaete scute homolog 2 is expressed in the adult sciatic nerve and regulates the expression of Krox24, Mob-1, CXCR4, and p57kip2 in Schwann cells“, *Journal of Neuroscience* 22 (2002), 7586-7595.
- KÜRY, P., H. KÖLLER, M. HAMACHER, C. CORNELY, B. HASSE und H.W. MÜLLER. „Cyclic AMP and tumor necrosis factor-alpha regulate CXCR4 expression in Schwann cells“, *Molecular and Cellular Neuroscience* 24 (2003), 1-9.
- KÜRY, P., D. ABANKWA, F. KRUSE, R. GREINER-PETTER und H.W. MÜLLER. „Gene expression profiling reveals multiple novel intrinsic and extrinsic factors associated with axonal regeneration failure“, *European Journal of Neuroscience* 19 (2004), 32-42.
- MÜLLER, H.W. und C. ROSENBAUM. „Mischung zur Differenzierung von Stammzellen oder neuronalen Progenitorzellen in neuronale Zellen“. Deutsche Patentanmeldung 101 52 264.9-41 (2001).
- MÜLLER, H.W. „NEURAXO BIOTEC GmbH – Firmengründung in schwierigen Zeiten“, in: Alfons LABISCH (Hrsg.). *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2003*. Düsseldorf 2004, 497-504.
- SHEARER, M.C. und J.W. Fawcett. „The astrocyte/meningeal cell interface – a barrier to successful nerve regeneration?“, *Cell and Tissue Research* 305 (2001), 267-273.
- SILVER, J. und J.H. MILLER. „Regeneration beyond the glial scar“, *Nature Reviews Neuroscience* 5 (2004), 146-156.
- SPREYER, P., H. SCHAAL, G. KUHN, T. ROTHE, A. UNTERBECK, K. OLEK und H.W. MÜLLER. „Regeneration-associated high level expression of apolipoprotein D mRNA in endoneurial fibroblasts of peripheral nerve“, *EMBO Journal* 9 (1990), 2479-2484.
- SPREYER, P., G. KUHN, C.O. HANEMANN, C. GILLEN, H. SCHAAL, R. KUHN, G. LEMKE und H.W. MÜLLER. „Axon-regulated expression of a Schwann cell transcript that is homologous to a ‘growth arrest-specific’ gene“, *EMBO Journal* 10 (1991), 3661-3668.
- STICHEL, C.C. und H.W. MÜLLER. „Experimental strategies to promote axonal regeneration after traumatic central nervous system injury“, *Progress in Neurobiology* 56 (1998), 119-148.
- STICHEL, C.C., S. HERMANN, H.J. LUHMANN, F. LAUSBERG, H. NIERMANN, D. D’URSO, G. SERVOS, H.G. HARTWIG und H.W. MÜLLER. „Inhibition of collagen IV deposition promotes regeneration of injured CNS axons“, *European Journal of Neuroscience* 11 (1999), 632-646.
- SUTER, U. und K.A. NAVE. „Transgenic mouse models of CMT1A and HNPP“, *Annals of the New York Academy of Science* 883 (1999), 247-253.
- SUTER, U. und S.S. SCHERER. „Disease mechanisms in inherited neuropathies“, *Nature Reviews Neuroscience* 4 (2003), 714-726.

