



Einleitung

Im Gegensatz zu vielen anderen Organen des menschlichen Körpers sind Gehirn und Rückenmark nur sehr eingeschränkt regenerationsfähig, da Nervenzellen sich bis auf wenige Ausnahmen nach der Geburt nicht mehr teilen können. Nervenzellen, die

orientierten neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung ist es, ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Vorgänge beim Absterben von Nervenzellen zu gewinnen, um daraus therapeutische Strategien abzuleiten. Außerdem beschäftigt uns die Frage, ob adulte Nerven-

To be or not to be

Leben, Tod und Regeneration von Nervenzellen

Mathias Bähr

durch Alter oder Krankheit verloren gehen, können deshalb nicht ersetzt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass Nervenzellfortsätze im Gehirn und Rückenmark nach Durchtrennung nicht mehr wachstumsfähig sind, weshalb Schädigungen von Nervenbahnen in der Regel mit einem Funktionsverlust, wie beispielsweise einer Lähmung, einer Wahrnehmungs- oder Gedächtnisstörung, einhergehen. Sowohl bei neurodegenerativen Erkrankungen, darunter Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, aber auch bei Durchblutungsstörungen des Gehirns (Schlaganfall), entzündlichen Erkrankungen (Multiple Sklerose, bakterielle Meningitis) oder Verletzungen (Schädel-Hirn- oder Rückenmarks-Traumen) kommt es häufig zu einer Schädigung und im Verlauf der Erkrankung meist auch zu einem Verlust von Nervenzellen.

Wir untersuchen in einer Reihe von Forschungsprojekten am Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen die zellulären und molekularen Grundlagen des Nervenzelltodes und entwickeln neue Therapie-Strategien der Neuroprotektion und Neuroregeneration. Primäres Ziel unserer an den Erkrankungen

zellen sich nach einer Verletzung wieder regenerieren können. Dazu werden verschiedene Modellsysteme, die den Tod von Nervenzellen simulieren, oder auch Tiermodelle, bei denen Erkrankungen des Menschen »nachgeahmt« werden, eingesetzt. Wir untersuchen in diesen Modellen systematisch, wie, wann und warum es zum Absterben von Nervenzellen unter den jeweiligen Bedingungen kommt. Wir erforschen auch, ob die grundsätzlichen Voraussetzungen für einen Schutz vor dem Nervenzelltod und ein regeneratives Wachstum im adulten Zentralnervensystem (ZNS) vorliegen oder experimentell geschaffen werden können.

Ein zentrales Ergebnis unserer bisherigen Arbeiten ist die Erkenntnis, dass Nervenzellen wie auch andere Zellen des Körpers in ausgesprochen reproduzierbaren und einheitlich ablaufenden Prozessen sterben. Wird der Nervenzelltod verhindert und werden wachstumsfördernde Bedingungen geschaffen, beispielsweise durch Veränderung der Umgebungszellen von Nervenzellen, den Glia-Zellen, können die Nervenbahnen auch im adulten ZNS wieder »aussprossen« (auswachsen), korrekte Verbindungen mit anderen Nervenzellen eingehen

und damit zu einer Funktionserholung beitragen. (Abb.1)

Bei unseren Forschungsarbeiten werden wir durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereichs »Synaptische Interaktionen in neuronalen Zellverbänden«, in einem Schwerpunktprogramm »Molekulare Grundlagen neuronaler Reparaturmechanismen« und im Rahmen des DFG Forschungszentrums Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB)

dieses Gleichgewichts führt zur Zellwucherung, zu Krebs. Woher wissen also Hautzellen, dass sie nach einer bestimmten Phase sterben müssen, und wie wird dies kontrolliert? In jeder Zelle des menschlichen Körpers existiert eine genetische Programmierung, die entweder auf äußere oder innere Signale reagiert und die dann den geordneten Tod der Zelle, die so genannte Apoptose, auslösen kann. Es handelt sich dabei quasi um eine Form

deckt wurde diese Proteinfamilie bei Patienten mit Tumoren des blutbildenden Systems, so genannten B-Zell-Lymphomen (daher der Name **B-cell-Lymphoma-Gene/Proteine**), wo eine vermehrte Expression des anti-apoptischen Proteins (Bcl-2 genannt) den Zelltod der Krebszellen verhindert. Hier führt also der verbesserte Überlebensschutz (anti-apoptische Wirkung) durch zu hohe Expression des Bcl-2 zur Ausbildung von Krebs.

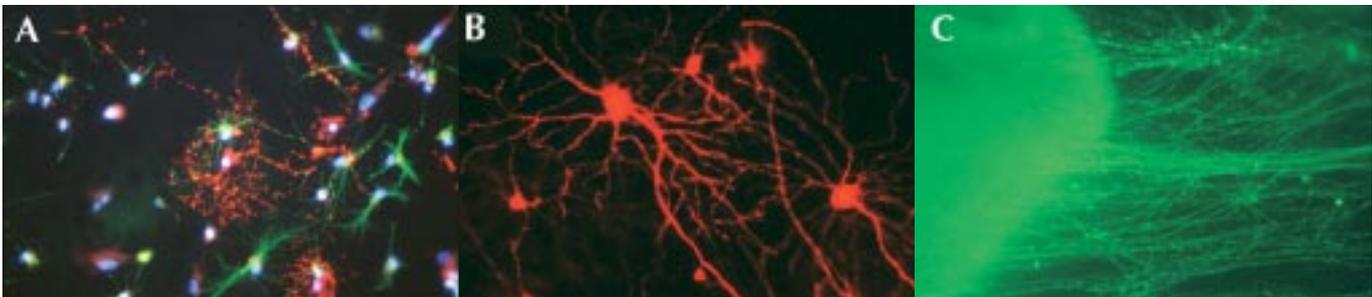


Abb. 1 Die Abbildung zeigt in A) verschiedene Gliazelltypen aus dem Sehnerv der Ratte. Die Zellen wurden mit spezifischen Antikörpern gefärbt, um Oligodendrozyten (rot) und verschiedene Subtypen von Astrozyten (grün) oder gliale Vorläuferzellen (rosa) zu identifizieren. Zellkerne sind blau gefärbt. B) zeigt mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Nervenzellen (retinale Ganglienzellen) aus der Netzhaut einer erwachsenen Ratte in einem Gewebstück in der Zellkultur. In C) sieht man, wie aus einem solchen kultivierten Gewebe-Explantat einer Netzhaut Zellfortsätze von retinalen Ganglienzellen auswachsen.

gefördert. Unsere Forschung wird des Weiteren durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die gemeinnützige Hertie-Stiftung (Forschergroupe Neuroimmunologie im Institut für Multiple Sklerose-Forschung), die Europäische Union und weitere Stiftungen sowie durch Pharmaunternehmen und zwei Stipendien der Alexander von Humboldt-Stiftung unterstützt.

Wie sterben Nervenzellen?

In Geweben wie der Haut, dem Darm oder dem blutbildenden System sind Leben und Tod von Zellen bestimmten Regulationsprinzipien unterworfen, die genetisch kontrolliert werden. So ist die Neubildung und das Absterben von Zellen der Haut ein natürlicher Vorgang, eine Störung

des Selbstmordes, die der Entwicklung des Organismus genauso dient wie der funktionalen Integrität desselben: So sterben bei der embryonalen Entwicklung die Zellen ab, die die Schwimmhäute bilden, um durch diese Form der »morphogenetischen« Apoptose die Bildung der Gestalt der einzelnen frei beweglichen Finger zu ermöglichen (Abb. 2).

Die Gene, die diesen Vorgang steuern, sind sowohl entwicklungs geschichtlich vom Fadenwurm bis zum Menschen als auch innerhalb eines Organismus in hohem Maße festgeschrieben. Eine der beteiligten Gen-Familien ist die »Bcl-Familie«. Sie besteht aus zwei Unterfamilien, die entgegengesetzte Wirkungen haben. Die Gene – beziehungsweise die von den Genen kodierten Proteine – der einen Hälfte der Familie führen zur Apoptose (pro-apoptische Wirkung), die andere Hälfte verhindert sie (anti-apoptische Wirkung). Normalerweise liegt in einer gesunden Zelle ein Gleichgewicht von pro- und anti-apoptischen Proteinen vor. Ent-

Während der Entwicklung des Nervensystems spielt die Apoptose eine wichtige Rolle: im Embryo werden zunächst mehr als doppelt so viele Nervenzellen gebildet, als im erwachsenen Gehirn benötigt werden. Etwa die Hälfte der im Gehirn und Rückenmark gebildeten Nervenzellen stirbt dann durch Apoptose. Um die Funktionen von apoptose-regulierenden Genen wie beispielsweise des Bcl-2 im sich entwickelnden Nervensystem zu untersuchen, wurden Mausmutanten erzeugt, die entweder dieses Gen in Nervenzellen überexprimieren oder zu wenig davon haben. Diese als »transgen« bezeichneten Mäuse, deren Nervenzellen zuviel Bcl-2 enthalten, haben etwa doppelt so viele Nervenzellen in den meisten Gehirnregionen, ohne dass es bei ihnen vermehrt zu Tumoren kommt. Enthalten die Nervenzellen weniger von diesem einen Überlebens-Gen Bcl-2 (Bcl-2-knock-out-Mäuse), passiert zunächst nicht viel, weil es mehrere andere »Mitglieder« dieser Gen-Fami-

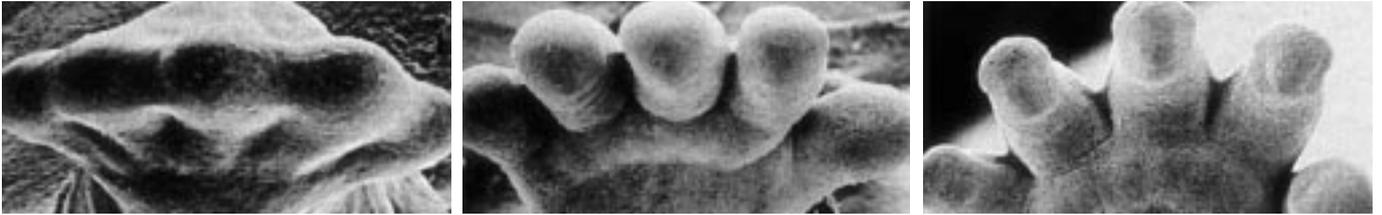


Abb. 2
Während der Entwicklung des menschlichen Embryos wird die Herausbildung bestimmter Strukturen, wie beispielsweise der Form der Finger, aber auch wichtiger Teile und Verknüpfungen des Nervensystems durch ein selektives Absterben von Zellen, wie hier in der »Schwimmhaut« der Finger ermöglicht. Dieser genetisch festgelegte Mechanismus wird auch als Apoptose bezeichnet. Die Abbildung zeigt den Verlauf der morphogenetischen Apoptose im Mutterleib in elektronen-mikroskopischen Aufnahmen.
Aus: Hinrichsen KV (1990) *Humanembryologie* – (Copyright Springer Verlag)

lie gibt, die den Ausfall eines Gens kompensieren. Die Nervenzellen dieser Tiere sind aber empfindlicher gegen Schädigungen und sterben in kritischen Situationen schneller. Mit Hilfe dieser Modellorganismen konnte bewiesen werden, dass auch für Nervenzellen das Vorhandensein und die relative »Menge« an diesen Proteinen für die Regulation des Zellüberlebens, speziell in kritischen Situationen wie einer Erkrankung, relevant sind.

Eine weitere Gen-/Proteinfamilie in dem System der Regulation von Zelltod und Überleben sind Enzyme, die bestimmte zelluläre Reaktionen steuern und andere Zellbestandteile durch »Zerschneiden« zerstören können. Homologe dieser Enzyme wurden zuerst im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* entdeckt und werden als Caspasen (Cystein-Proteasen) bezeichnet. Sie liegen in gesunden Zellen als Pro-(Vorläufer-)Form vor und können durch Spaltung in eine aktive Form überführt werden. Hemmt man diese Enzyme mit bestimmten inhibitorischen Peptiden oder verhindert man ihre Spaltung, kann die Apoptose nicht oder nur verzögert ablaufen.

Damokles-Schwert Todes-Gene

Durch Studien an einer Reihe von Modellorganismen sind die Komponenten der Apoptose mittlerweile in weiten Teilen bekannt. Unsere und andere Arbeitsgruppen konnten in den zurückliegenden Jahren diese Grundprinzipien bereits bei unterschiedlichen Erkrankungen und am Material von Patienten untersuchen. Dabei wurde festgestellt, dass auch menschliche Nervenzellen

Apoptose-Programme aktivieren, wenn sie im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung, einer zerebralen Durchblutungsstörung, eines Traumas oder einer Entzündung absterben.

Wird eine Nervenzelle von außen beispielsweise durch Immunzellen im Rahmen einer durch Erreger ausgelösten Krankheit wie der bakteriellen Meningitis oder einer autoimmunen Erkrankung wie der Multiplen Sklerose angegriffen oder tritt eine Stoffwechselstörung der Nervenzelle als Folge einer Durchblutungsstörung auf oder liegt eine neurodegenerative Erkrankung vor, reicht die Menge an anti-apoptischen Proteinen offensichtlich nicht mehr aus, um die Zelle zu schützen. Es werden Mechanismen in Gang gesetzt, die zur Apoptose führen. Umgekehrt führt die Überexpression von Bcl-2 oder verwandter Proteine, darunter das Bcl-XL, zu einem größeren Schutz vor Todesstimuli, also zu einem verbesserten Überleben der Nervenzellen, ohne dass die Gefahr einer Krebsbildung besteht, da sich Nervenzellen in der Regel nicht teilen können. Wie wird nun dieser Prozess innerhalb einer Nervenzelle gesteuert?

Die Kraftwerke der Zelle als zentrale Schaltstelle für Leben und Tod

In ähnlicher Weise, wie das Überleben menschlicher Gesellschaften kritisch von der Verfügbarkeit von Energieträgern abhängt, sind auch die Kraftwerke der Zelle, die Mitochondrien, nicht nur Energielieferanten, sondern auch eine zentrale Schaltstelle für die Aktivierung oder Unterdrückung der Todes-Programme. Auf molekula-

rer Ebene laufen in der Zelle verschiedene Signale zusammen, die die Zelle beeinflussen, darunter die Verfügbarkeit basaler Energieträger (Sauerstoff, Kohlenhydrate etc.) und die Wirkung von Wachstumsfaktoren. Aber auch Störeinflüsse wie Sauerstoffmangel, das Fehlen überlebensfördernder Faktoren und zellschädigende Mechanismen haben einen Einfluss auf die Zellkraftwerke. Überwiegen letztere, stellen die Mitochondrien ihren Dienst komplett ein, und alle zellulären Stoffwechselprozesse kommen zum Erliegen. Die Zelle kann einen solchen Zustand nur für wenige Minuten überleben, danach zerfällt sie in einem Prozess, der Nekrose genannt wird. Die Zelle schwillt an und platzt, die Zellinhalte werden an die Umgebung freigesetzt. Dies ist für den Gesamtorganismus gefährlich, da auch für andere, noch gesunde Zellen potenziell tödliche Enzyme in das Gewebe gelangen. Solange noch eine minimale Energie verfügbar ist, versucht deshalb jede Zelle, diesen Todesweg zu vermeiden. Stattdessen werden Signale aus der Membranhülle der Mitochondrien freigesetzt, um einen »geordneten« Zelluntergang durch Selbstverdauung und Aktivierung von lokalen Fresszellen (Makrophagen und Mikrogliazellen), also eine Entsorgung

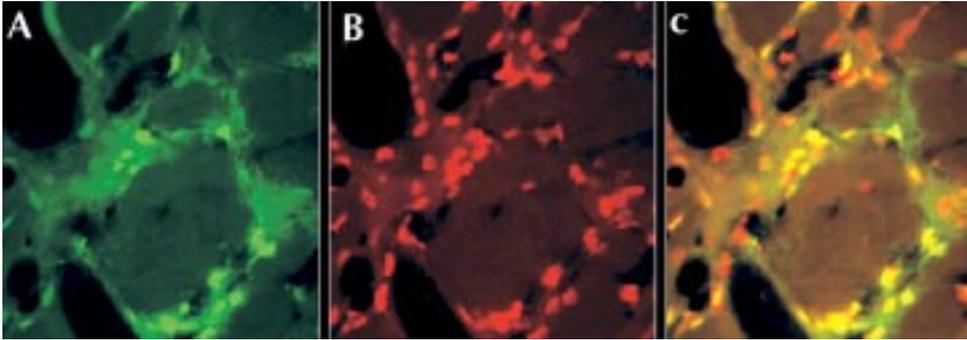


Abb. 3
Um in adulten Nervenzellen schützende Faktoren zur Wirkung zu bringen, wurden Schnupfen-Viren (Adeno-Viren) genetisch modifiziert, so dass sie ein anti-apoptotisches Gen (Bcl-Xl) übertragen. Hier ist eine Gehirnregion dargestellt, in die Adenoviren injiziert wurden, die ein solches Reportergen tragen. A) zeigt alle Nervenzellen mit einem spezifischen Marker in Rot, in B) sind alle Nervenzellen, die auch vom Virus infiziert wurden und das neue Gen aktiviert haben, in Grün dargestellt. Zur besseren Darstellung, wie viele Nervenzellen das neue Gen exprimieren, wurden beide Aufnahmen in C) übereinander gelegt – alle gelb erscheinenden Zellen sind positiv, tragen also den spezifischen Marker für Nervenzellen und das neue Gen.

quasi nach dem dualen System, zu gewährleisten. Die Apoptose läuft, wenn sie einmal angestoßen wurde, eigengesetzlich ab und dauert Stunden bis Tage.

Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich neue Ansätze für eine Therapie. Gelingt es, die Mechanismen dieser Reaktionskette zu verstehen und sehr früh zu stoppen, können möglicherweise Nervenzellen über eine kritische Störung hinweg gerettet und für das Gehirn erhalten werden. Ziel solcher experimenteller Therapien ist also die Unterbrechung genetischer Programme, die manchmal nach längerer Vorlaufzeit von Stunden, Tagen oder sogar Wochen zum Tod der jeweiligen Nervenzelle führen. Da es sich um abgestimmte Programme handelt, die auch in anderen Zellen des Körpers ablaufen, wo sie erforderlich sind, um beispielsweise die Entstehung von Krebs zu verhindern, ist ein genereller und dauerhafter Stopp dieser Programme nicht wünschenswert und sinnvoll. Unvertretbare Nebenwirkungen für den gesamten Organismus müssten in Kauf genommen werden, um eine isolierte Erkrankung des Nervensystems positiv zu beeinflussen. Deshalb müssen diese Eingriffe

zeitlich limitiert, spezifisch im Nervensystem und sogar selektiv in den betroffenen Nervenzellen beeinflusst werden. Dazu bieten sich theoretisch verschiedene Möglichkeiten an, die in den letzten Jahren experimentell getestet wurden.

Viren und Virusbestandteile als Trojanische Pferde

Der erste Weg zielt darauf ab, nur für eine sehr kurze Zeit über spezifische pharmakologische Substanzen die Nervenzellen resistenter zu machen, indem entweder zelleigene Überlebensprogramme mit Hilfe von Wachstumsfaktoren gestärkt oder die Zelltodprogramme durch spezifische Inhibitoren unterbrochen werden. Diese Strategien haben den Nachteil, dass die Wirkstoffe nicht wie konventionelle Tabletten oder Infusionen gegeben werden können, da das Gehirn durch eine Barriere – die so genannte Blut-Hirn-Schranke – vom übrigen Organismus abgeschirmt ist. Viele Medikamente und größere Proteine gelangen nicht oder nur unzureichend durch diese Schranke. Deshalb müssten die Substanzen entweder direkt in das Gehirngewebe gespritzt oder über spezifische Zugänge in das Nervenwasser geleitet werden. Eine Anwendung beim Menschen ist damit stark eingeschränkt oder sogar ausgeschlossen.

Ein eleganterer Weg, den auch die Natur beschreitet, um fremde Proteine oder genetische Information in das Gehirngewebe einzuschmuggeln, wurde über Jahr-

millionen von Viren oder Bestandteilen von Viren entwickelt: Diese können entlang von Nervenbahnen in das Nervensystem eindringen oder sich durch spezifische Oberflächeneigenschaften durch Zellgrenzen hindurch bewegen. Außerdem gewährleisten die Viren, dass die befallene Zelle so lange überlebt, bis das Virus seine genetische Information vervielfältigt hat, damit es sich teilen kann. Viren bilden zu diesem Zweck anti-apoptotische Proteine, die ihre Wirtszelle kurzfristig vor der Apoptose schützen. Unsere und andere Arbeitsgruppen haben diese Eigenschaften von Viren und Virusbestandteilen untersucht. Wir haben Wege entwickelt, die es uns erlauben, sowohl genetische Informationen als auch Proteine über die Blut-Hirn-Schranke zu transportieren und in Nervenzellen zur Wirkung zu bringen.

Gentherapie im adulten Zentralnervensystem

Mit Hilfe genetisch veränderter Schnupfen-(Adeno-)Viren oder durch Verwendung von Transduktionsdomänen (TAT-Domäne) von Proteinen des HIV-Virus gelang es uns, in Tiermodellen des Schlaganfalls, der Parkinson-Erkrankung, des Schädel-Hirn-Traumas oder der Multiplen Sklerose, Gene oder Proteine in Nervenzellen zu schleusen, die dort den apoptotischen Zelltod verzögern oder sogar komplett unterdrücken. Wir greifen dazu auf Gene und Proteine zurück, die die Zelle entweder selber bildet oder die Viren entwickelt haben, um sich vor dem Zelltod im Wirt zu schützen (Abb. 3).

Diese Strategie soll kurz am Beispiel des Schlaganfalls verdeutlicht werden: Beim Schlaganfall kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einem Verschluss eines das Gehirn mit Blut versorgenden Gefäßes. Die Gehirnregion, die von diesem Gefäß mit Sauerstoff und Nahrung ver-

Institut für Multiple Sklerose-Forschung

(red.) Die Entwicklung neuer Therapiestrategien gegen die Multiple Sklerose (MS) steht im Mittelpunkt der Arbeit des Instituts für Multiple Sklerose-Forschung, das am 1. Juni 2002 am Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen eingerichtet wurde. Wesentliche Faktoren, die bei der Pathogenese der MS eine Rolle spielen, sind bekannt: Entzündliche Infiltrate im Gehirngewebe und die fortschreitende Zersetzung der Myelin-Schicht, einer fetthaltigen Isolationsschicht, die spiralförmig die Nervenzellfortsätze ummantelt, führen zu einer mangelhaften Weiterleitung und Verarbeitung von Reizen. Weniger bekannt, aber für die klinischen Symptome und vor allem das Fortschreiten der Erkrankung von großer Bedeutung, ist die Schädigung der Nervenzellen und ihrer Fortsätze, der Axone. Die Forschergruppen des Göttinger Instituts untersuchen die molekularen Mechanismen dieser axonalen und neuronalen Schädigung sowie der Myelin-Zersetzung. So-

wohl in Zellkulturen als auch an Tiermodellen und bei Patienten wird erforscht, inwieweit der Verlust von Myelin, die Aktivierung von Mikrogliazellen als Autoimmunreaktion des Körpers und das massenhafte Eindringen von weißen Blutkörperchen (zellvergiftende/zytotoxische T-Zellen) für die Schädigungen der Axone verantwortlich sind.

Ein spezieller Schwerpunkt der Arbeit des MS-Instituts liegt in der Entwicklung protektiver Strategien und Zellersatztherapien aus Stammzellen, die das geschädigte Myelin ersetzen könnten. Neben diesen Ansätzen verfolgen die Göttinger Wissenschaftler Experimente mit antientzündlich und neuroprotektiv wirkenden Molekülen, die durch verschiedene Verfahren in das erkrankte Hirngewebe transportiert werden sollen. Um die Feinstruktur des Hirngewebes bis hin zu den betroffenen Axonen darstellen und Behandlungsstrategien evaluieren zu können, wird auch die Weiterentwicklung von bildgebenden

Verfahren wie der Kernspinnresonanztomografie (MRT) und der Kernspinspektroskopie (MRS) in verschiedenen Forschungsprojekten vorangetrieben.

An dem interdisziplinär konzipierten Institut sind Arbeitsgruppen aus der Abteilung Neurologie und Neuropathologie des Bereichs Humanmedizin, des Max-Planck-Instituts für experimentelle Medizin und des European Neuroscience Institute Göttingen (ENI-G) zusammengefasst. Außerdem sind die Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, das Deutsche Primatenzentrum (DPZ), das Hertie-Institut für rekonstruktive Neurobiologie der Universität Bonn und die Neuroimmunologische Forschergruppe der Universitätsklinik Charité, Berlin, beteiligt. Für einen Förderzeitraum von zunächst sechs Jahren (bis Juni 2008) erhält das Institut Fördermittel der Hertie-Stiftung. Sprecher des Instituts ist Prof. Dr. Mathias Bähr.

Das Girokonto zum Nulltarif!

0,00

Kassieren Sie 25€
für jeden neu geworbenen Giro-Kunden!
Aktion Kunden werben Kunden

Sparda-Bank Hannover eG
Geschäftsstelle Göttingen
Jüdenstraße 3, 37073 Göttingen
Tel. 05 51 / 4 88 95 - 0
www.sparda-h.de

Kostenlos:

- Kontoführung
- Einrichtung, Änderung und Auflösung von Daueraufträgen
- EUROCARD bei mind. 2.500 € Umsatz pro Jahr mit der Karte
- BANKCARD ec bei mind. 60 bargeldlosen Umsätzen pro Jahr
- Service vor Ort und Online
- Kontowechsel-Service - von Ihrer alten Bank zu uns

Sparda-Bank

freundlich & fair

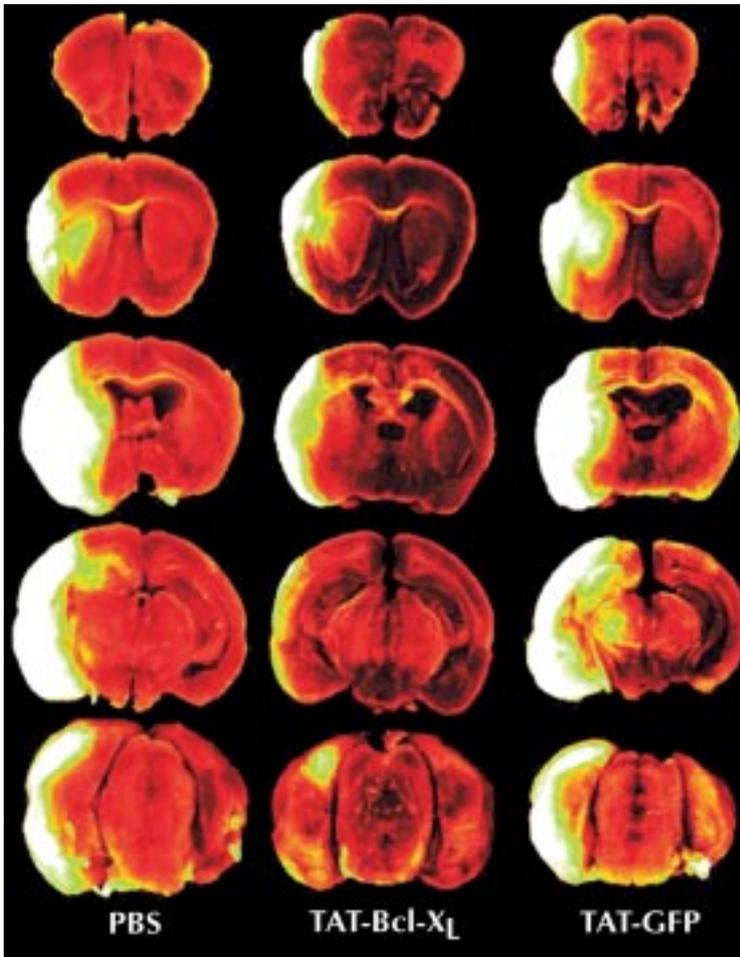


Abb. 4
Die Abbildung zeigt in drei Reihen Gehirnschnitte einer Maus, bei der für 90 Minuten die mittlere Gehirnarterie verschlossen wurde. Die hellen Zonen entsprechen geschädigtem Gewebe. Man erkennt, dass große Teile der Gehirnhälfte von dem Schlaganfall betroffen sind. Ein systemisch mit TAT-Bcl-X_L-Fusionsproteinen behandeltes Tier zeigt im Gegensatz dazu signifikant geringere Schäden.

sorgt wird, ist von der überlebensnotwendigen Versorgung im Zentrum völlig und an den Grenzen zu Gehirnregionen, die von anderen Gefäßen versorgt werden, teilweise abgeschnitten. Im Kern sterben die Nervenzellen schon nach wenigen Minuten durch Nekrose. Dieser Prozess kann wohl auch in Zukunft nicht verhindert werden, da der Patient auch unter optimalen Bedingungen die Klinik nicht schnell genug erreicht, um eingreifen zu können. Die Randzone des vermindert durchbluteten Gebietes bleibt aber oft noch für wenige Stunden erhalten. Nur wenn es nicht gelingt, die Durchblutung wiederherzustellen, sterben dort die Nervenzellen vorwiegend durch Apoptose. Wir haben diese Situation im Tiermodell simuliert und ein Gehirn-Gefäß, die Arteria cerebri media, die große Teile des Großhirns mit Blut versorgt, vor-

übergehend für 30 bis 90 Minuten verschlossen. Danach wurde die Durchblutung wiederhergestellt und gleichzeitig anti-apoptische Proteine, gekoppelt an die TAT-Domäne, verabreicht (Abb. 4). Durch diese experimentelle Behandlungsstrategie konnte nicht nur ein signifikant besseres Überleben von Nervenzellen in der betroffenen Gehirnregion erreicht werden, auch die Funktionseinschränkungen der behandelten Mäuse bildeten sich zurück. Dies zeigt uns, dass im Prinzip durch diese Therapie-Strategien Nervenzellen vor dem Zelltod geschützt und damit eine Protektion und Regeneration von Funktionsstörungen erreicht werden kann.

Ausblick – wann profitiert der Patient?

Als nächste Schritte müssen jetzt die skizzierten experimentellen

Verfahren verfeinert und anschließend an größeren und komplexeren Organismen, beispielsweise an Primaten, getestet werden, um letztlich eine Anwendung bei menschlichen Patienten zu ermöglichen.

Die Voraussetzungen für die Umsetzung unserer Forschungsergebnisse sind an der Universität Göttingen besonders günstig. Im Rahmen einer Reihe von Forschungsnetzen – darunter das Institut für Multiple Sklerose-Forschung, das DFG-Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB) oder der Sonderforschungsbereich 406 – haben wir die Möglichkeit, mit Grundlagenforschern verschiedener Disziplinen methodisches Know-how und Modellsysteme auszutauschen, gemeinsam neue Modelle zu entwickeln und innovative Erkenntnisse zu gewinnen. Wir sind deshalb zuversichtlich, dass unsere Grundlagenforschung in absehbarer Zeit auch den Patienten zu Gute kommen wird. ◀

Literatur

S. Kügler, N. Klöcker, P. Kermer, S. Isenmann and M. Bähr (1999) Transduction of axotomized retinal ganglion cells by adenoviral vector administration at the optic nerve stump: an in vivo model system for the inhibition of neuronal apoptotic cell death. *Gene Therapy*.6: 1759-1767.

M. Bähr (2000) Live and let die – Survival and cell death in the developing and lesioned adult CNS. *TINS* 23(10):483-490.

R. Meyer, R. Weissert, K. de Graaf, R. Diem and M. Bähr (2001) Acute neuronal apoptosis in a rat model of multiple sclerosis. *J. Neurosci*.21: 6214-6220.

D.M.Hermann, E. Kilic, S. Kügler, S. Isenmann and M. Bähr (2001) Adenovirus-mediated GDNF and CNTF pretreatment protects against striatal injury following transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurobiol Disease* 8(4):655-66.

G.P.H. Dietz, E. Kilic and M.Bähr (2002) Inhibition of apoptosis in vitro and in vivo using TAT-mediated protein transduction. *Mol. Cell. Neurosci*.21 (1): 29-37.

E. Kilic, G.P.H. Dietz, D.M. Herrmann and M. Bähr (2002) Intravenous TAT-Bcl-XL is protective when delivered before and after middle cerebral artery occlusion in mice *Ann Neurol*.52(5): 617-22.

Our group is studying the cellular and molecular mechanisms of de- and regeneration in the adult CNS using several in vitro and in vivo animal model systems of human neurological disorders. Our primary goal is to describe the molecular pathways that lead to neuronal degeneration and develop new strategies for neural repair and regene-

ration. To that end we have used molecular biology strategies to describe the gene and protein expression pattern in de- and regenerating adult CNS neurons including single-cell PCR, subtractive cloning, micro-array and proteomics analysis.

We were able to show that neuronal cell death in several relevant animal model systems of

human neurological disorders is apoptotic and involves shifts in the expression pattern of anti- to pro-apoptotic genes and proteins of the Bcl-family and activation of cell-intrinsic proteases, called caspases. Furthermore, we have developed different viral vector based approaches for gene delivery in vitro and in vivo and constructed fusion-proteins with transduction properties for delivery of anti-apoptotic proteins across the blood-brain-barrier. Based on the analysis of the molecular pathways that lead to neuronal degeneration we have designed new therapy concepts for disorders like Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke, amyotrophic lateral sclerosis, trauma or bacterial meningitis. In the future, we plan to extend our studies to primate models and human patients in interdisciplinary projects involving other research groups and facilities in Göttingen.



Prof. Dr. Mathias Bähr, Jahrgang 1960, studierte Medizin an der Universität Tübingen und wurde dort 1986 promoviert. Nach einer Tätigkeit am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie (Tübingen) und Auslandsaufenthalten legte Prof. Bähr 1993 seine Facharztprüfung für Neurologie ab und habilitierte sich im selben Jahr. In seiner weiteren neurowissenschaftlichen Forschung in Tübingen leitete Prof. Bähr eine Nachwuchsgruppe. 2001 nahm Prof. Bähr den Ruf an die Universität Göttingen auf den Lehrstuhl für Neurologie an, wo er die Forschergruppe Neuroimmunologie und 2002 das Institut für Multiple Sklerose-Forschung einrichtete, dessen Leiter er ist. Prof. Bähr ist Koordinator eines DFG-Schwerpunktprogramms. Vorstandsmitglied des European Science Instituts Göttingen (ENI-G) und stellvertretender Sprecher des DFG Forschungszentrums Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB).



Strom aus der Region.
So günstig, dass ihn jeder will.

www.eam.de
Hotline: 01801/326 000

EAM Energie-Aktiengesellschaft Mitteldeutschland

penta Klinikum
Abteilung: Klinik Prof. Dr. Burrel für Psychiatrie und Psychotherapeutische, Innere, Allgemeinmedizin, Neurologie

... z. B. Stress ↔ Angst ↔ Schmerz ↔
↔ Depression ↔ körperliche Krankheit ...
5 Ursachen ↔ 5 interdisziplinäre Fachbereiche

Penta-Klinikum, Privatklinik
Akutkrankenhaus
79701 Bad Säckingen/Hochrhein (über Waldshut oder Basel)
Sofortaufnahme/Info:
Tel. 0 77 61/56 00-0, -423 · Fax -702 · www.penta-klinikum.de