

Berichte aus der Biologie

**Friederike Lausberg**

**Die Rolle von Extrazellulärmatrix assoziierten  
Molekülen nach Läsion des Zentralnervensystems  
der adulten Ratte**

D 61 (Diss. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag  
Aachen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

*Lausberg, Friederike:*

Die Rolle von Extrazellulärmatrix assoziierten Molekülen nach Läsion des Zentralnervensystems der adulten Ratte / Friederike Lausberg.

Aachen : Shaker, 2001

(Berichte aus der Biologie)

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2000

ISBN 3-8265-8423-6

Copyright Shaker Verlag 2001

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8265-8423-6

ISSN 0945-0688

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • eMail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

## Zusammenfassung

Nach Verletzung zentralnervöser Faserbahnen gehen die durch sie vermittelten Funktionen verloren, da die durchtrennten Axone nur bis zur Läsionsstelle auswachsen und dort ihr Wachstum einstellen. Dies läßt vermuten, daß extrinsische Faktoren an der Läsionsstelle für den Wachstumsstop der Axone verantwortlich sind.

Um Molekülgruppen als Inhibitoren zu bestimmen, soll in dieser Arbeit das Expressionsmuster von verschiedenen Molekülen in der Läsionsstelle vergleichend für zwei Läsionsmodelle, die Quetschläsion des optischen Nervs und die Transektion des postkommisuralen Fornix, untersucht werden. Durch die Injektion eines Eisenchelators, Enzymen oder Antikörpern in die Läsionsstelle sollen molekulare Strukturen nach der Läsion modifiziert werden, um ihre Beteiligung an inhibitorischen Vorgängen zu bestimmen.

Die vergleichende Charakterisierung der Faserreaktionen zeigt die komplette Degeneration des proximalen Stumpfes des gequetschten optischen Nervs und ein Ausdünnen der Fasern des distalen Bereichs. Nach Transektion des postkommisuralen Fornix hingegen degeneriert der distale Teil vollständig, wohingegen der proximale Teil nur ca. 500 µm degeneriert und dann wieder bis an die Läsionsstelle heranwächst. Dieses spontane Aussprossen der Axone ist nach Läsion des optischen Nervs nicht zu beobachten und auch nicht zu erwarten, da hier die Ursprungsneurone, die retinalen Ganglienzellen, durch retrograde Einflüsse absterben.

Die degenerierten Faserreste wurden durch aktivierte Makrophagen/Mikroglia entfernt. Aktivierte Zellen sind schon 4 Tage nach Läsion in beiden Trakten darstellbar und bleiben bis mindestens 21 Tage nach Läsion. Hierbei zeigte sich im verletzten optischen Nerv eine sehr viel stärkere Reaktion als nach Durchtrennung des postkommisuralen Fornix.

Untersuchungen der Läsionsstelle zeigten in beiden Läsionsmodellen die Ausbildung einer Basalmembran, welche die typischen Bestandteile Collagen IV, Nidogen und Heparansulfat Proteoglykane enthielt. Diese Basalmembran füllte nach Läsion des optischen Nervs sowohl die Läsionsstelle als auch die Stümpfe aus und zeigte ein komplementäres Verteilungsmuster zu den degenerierten Axonen. Nach Transektion des postkommisuralen Fornix wurde diese Basalmembran nur in der Läsionsstelle ausgebildet, die Traktstümpfe waren frei. Die wieder aussprossenden Axone stellten ihr Wachstum an dieser Basalmembran ein, woraufhin hier die Inhibitoren vermutet werden können. Die Expression der Chondroitinsulfat Proteoglykane unterschied sich in den beiden Läsionsmodellen. Nach Quetschung des optischen Nervs wurden sie in die Basalmembran eingelagert und blieben dort bis 21 Tage nach Läsion, während sie nach Transektion des postkommisuralen Fornix innerhalb der ersten 6 Tage verstärkt exprimiert und anschließend wieder herunterreguliert wurden.

Zur genaueren Untersuchung der inhibitorischen Eigenschaften einzelner Molekülgruppen wurden nach Transektion des postkommisuralen Fornix Collagen IV, Heparansulfat Proteoglykane und Chondroitinsulfat Proteoglykane aus der Läsionsstelle entfernt. Durch die Verhinderung der Ausbildung eines Collagen IV Netzwerkes wurde die Entstehung der gesamten Basalmembran unterdrückt. Bei den Proteoglykanen wurden durch die Gabe spezifischer Enzyme die Zuckerseitenketten zerstört. Durch diese Maßnahmen wurde in keinem Fall eine Regeneration der Axone beobachtet. Auch das Blocken der Funktion durch Gabe von Antikörper gegen das Chondroitinsulfat Proteoglykan NG2 führte nicht zu einem Wachstum der Axone über die Läsionsstelle hinaus.

Die Entfernung der als inhibitorisch beschriebenen Zuckerseitenketten der Heparansulfat- und Chondroitinsulfat Proteoglykane scheint nicht auszureichen, um Regeneration nach Transektion des postkommisuralen Fornix zu stimulieren. Ebenso ist eine Blockierung der Funktion des NG2 durch die Gabe eines Antikörpers *in vivo* nicht ausreichend. Eine durch die Kern Proteine vermittelte Inhibition oder das Fehlen von neurotrophen Faktoren könnte die Ursache der fehlenden Regeneration sein.