

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

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Friederike Lausberg**

aus Lüdenscheid

Düsseldorf 2000

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. H.-W. Müller

Koreferent: Prof. Dr. H. Mehlhorn

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 2000

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)

# Inhaltsverzeichnis

|          |                                                                   |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>EINLEITUNG.....</b>                                            | <b>1</b>  |
| 1.1      | LÄSIONEN IM ZENTRALNERVENSYSTEM .....                             | 1         |
| 1.2      | DIE LÄSIONSNARBE .....                                            | 2         |
| 1.3      | EXPERIMENTELLE THERAPIEANSÄTZE .....                              | 5         |
| 1.4      | DIE LÄSIONSMODELLE N. OPTICUS UND POSTKOMMISSURALER FORNIX .....  | 7         |
| <b>2</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>                                 | <b>10</b> |
| 2.1      | TIERE .....                                                       | 10        |
| 2.2      | OPERATIONEN.....                                                  | 10        |
| 2.2.1    | <i>Fornixtransektion.....</i>                                     | <i>10</i> |
| 2.2.1.1  | Geräte .....                                                      | 10        |
| 2.2.1.2  | Stereotaktische Transektion.....                                  | 11        |
| 2.2.1.3  | Stereotaktische Injektion von Wirkstoffen an den Läsionsort ..... | 11        |
| 2.2.1.4  | Anterograde axonale Markierung des postkommissuralen Fornix.....  | 12        |
| 2.2.2    | <i>Quetschläsion des N. Opticus.....</i>                          | <i>13</i> |
| 2.2.2.1  | Geräte .....                                                      | 13        |
| 2.2.2.2  | Operation.....                                                    | 13        |
| 2.2.2.3  | Injektion von Wirkstoffen an den Läsionsort .....                 | 13        |
| 2.3      | GEWEBEENTNAHME.....                                               | 14        |
| 2.3.1    | <i>Entnahme des Gehirns .....</i>                                 | <i>14</i> |
| 2.3.1.1  | Entnahme des nativen Gewebes .....                                | 14        |
| 2.3.1.2  | Perfusion.....                                                    | 14        |
| 2.3.2    | <i>Entnahme des N.Opticus .....</i>                               | <i>15</i> |
| 2.3.3    | <i>Aufarbeitung des Gewebes .....</i>                             | <i>15</i> |
| 2.4      | DIE IMMUNHISTOCHEMISCHE FÄRBUNG.....                              | 15        |
| 2.4.1    | <i>Erläuterungen zur immunhistochemischen Färbung .....</i>       | <i>15</i> |
| 2.4.2    | <i>Ablauf der immunhistochemischen Färbung.....</i>               | <i>17</i> |
| 2.4.3    | <i>Verwendete Antikörper.....</i>                                 | <i>20</i> |
| 2.5      | AUFREINIGUNG DES ANTI-NG2 ANTIKÖRPERS FÜR DIE INJEKTION .....     | 21        |
| 2.6      | TABELLARISCHE AUFLISTUNG DER VERWENDETEN VERSUCHSTIERE .....      | 21        |
| 2.6.1    | <i>Charakterisierung der Läsionsstelle .....</i>                  | <i>21</i> |
| 2.6.2    | <i>Modifizierung der Läsionsstelle .....</i>                      | <i>21</i> |
| 2.6.2.1  | Optischer Nerv.....                                               | 21        |
| 2.6.2.2  | Postkommissuraler Fornix.....                                     | 22        |
| 2.7      | VERWENDETE SUBSTANZEN UND LÖSUNGEN .....                          | 23        |
| 2.7.1    | <i>Substanzen.....</i>                                            | <i>23</i> |
| 2.7.2    | <i>Lösungen .....</i>                                             | <i>24</i> |

|          |                                                                                                               |            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>3</b> | <b>ERGEBNISSE.....</b>                                                                                        | <b>25</b>  |
| 3.1      | LÄSIONSINDUZIERT REAKTIONEN NACH QUETSCHUNG DES N. OPTICUS BZW. TRANSEKTION DES POSTKOMMISSURALEN FORNIX..... | 25         |
| 3.1.1    | <i>N. opticus</i> .....                                                                                       | 29         |
| 3.1.2    | <i>Postkommissuraler Fornix</i> .....                                                                         | 38         |
| 3.1.3    | <i>Vergleich der Reaktionen nach Läsion des optischen Nervs bzw. postkommissuralen Fornix.</i> ....           | 48         |
| 3.2      | MODIFIZIERUNG DER MOLEKULAREN ZUSAMMENSETZUNG DES LÄSIONSGEBIETES .....                                       | 51         |
| 3.2.1    | <i>Modifizierung des Läsionsbereichs nach Quetschung des N. opticus</i> .....                                 | 51         |
| 3.2.1.1  | Hemmung der Collagen IV Biosynthese .....                                                                     | 52         |
| 3.2.1.2  | Hemmung der Zellproliferation .....                                                                           | 55         |
| 3.2.2    | <i>Modifizierung des Läsionsbereichs nach Transektion des postkommissuralen Fornix</i> .....                  | 58         |
| 3.2.2.1  | Bewertungsgrundlagen .....                                                                                    | 58         |
| 3.2.2.2  | Hemmung der Collagen IV Biosynthese .....                                                                     | 61         |
| 3.2.2.3  | Enzymatischer Abbau von Heparansulfat.....                                                                    | 63         |
| 3.2.2.4  | Enzymatischer Abbau von Chondroitinsulfat.....                                                                | 70         |
| 3.2.2.5  | Aufhebung der Funktion von NG2 durch Injektion von anti-NG2 Antikörpern.....                                  | 76         |
| <b>4</b> | <b>DISKUSSION.....</b>                                                                                        | <b>81</b>  |
| 4.1      | LÄSIONSINDUZIERT VERÄNDERUNGEN .....                                                                          | 81         |
| 4.1.1    | <i>Im Trakt</i> .....                                                                                         | 81         |
| 4.1.2    | <i>An der Läsionsstelle</i> .....                                                                             | 83         |
| 4.1.2.1  | Die zellulären Reaktionen .....                                                                               | 83         |
| 4.1.2.2  | Die molekularen Veränderungen.....                                                                            | 85         |
| 4.2      | DIE MODIFIZIERUNG DER LÄSIONSSTELLE ALS ANSATZ FÜR REGENERATION .....                                         | 89         |
| 4.2.1    | <i>Hemmung der Collagen IV Biosynthese im N. opticus</i> .....                                                | 89         |
| 4.2.2    | <i>Modifizierung der Läsionsstelle nach Transektion des postkommissuralen Fornix</i> .....                    | 91         |
| 4.2.2.1  | Hemmung der Collagen IV Biosynthese .....                                                                     | 91         |
| 4.2.2.2  | Abbau von Glykosaminoglykanen.....                                                                            | 93         |
| 4.2.2.3  | Blockierung der Funktion von NG2 .....                                                                        | 96         |
| <b>5</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>                                                                                   | <b>100</b> |
| <b>6</b> | <b>LITERATUR .....</b>                                                                                        | <b>102</b> |
| <b>7</b> | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>                                                                             | <b>112</b> |