

Abteilung Funktionelle und Angewandte Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Pabst

Forschungsprofil

Die Hauptziele der Forschungsprojekte der Abteilung sind die Kombination von experimentell-chirurgischen Eingriffen mit modernen Methoden der Zellbiologie und Immunzyto- und histologie, um die Relevanz der Struktur sowie dem Mikromilieu auf die Funktion verschiedener lymphatischer Organe und von Immunzellen z.B. in den von Schleimhäuten bedeckten Organen zu charakterisieren. Dabei stehen in vivo Modelle in verschiedenen Spezies im Vordergrund, um neue Ansätze zur Interpretation oder Physiologie und Pathophysiologie am Menschen zu erhalten. Ein weiterer Schwerpunkt sind Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem sowie deren Steuerung über regulative Peptide. Wegen des fachübergreifenden Ansatzes wird stets eine Publikation in internationalen Zeitschriften der Klinik und Immunologie einer Veröffentlichung in rein morphologischen Organen vorgezogen. Die Forschungsprojekte sind interdisziplinär angesetzt und durch externe, begutachtete Mittel gefördert. Ein weiterer ungewöhnlicher Schwerpunkt ist die Forschung zur Lehre und Qualifikation des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Stimulation der Lymphgefäßregeneration durch autologe Lymphknotentransplantation

Das sekundäre Lymphödem des Armes ist eine häufige und extrem belastende Komplikation nach axillärer Lymphadenektomie und anschließender Bestrahlung im Rahmen der Therapie eines Mamma-karzinoms. Verschiedene konservative und operative Methoden wurden entwickelt, um den betroffenen Patientinnen zu helfen, bisher aber leider immer noch ohne durchschlagenden Erfolg.

Aus Studien zur Lymphknotenentwicklung ist bekannt, dass das Lymphgefäßsystem und die Lymphknoten initial zusammen entstehen, bevor sie in weiteren Stadien getrennte Entwicklungen nehmen. Diese Mechanismen scheinen nicht nur auf die Embryonalentwicklung beschränkt zu sein, da es Hinweise gibt, dass diese Signalkaskaden bei der Entstehung von ektopem lymphatischem Gewebe eine wichtige Rolle spielen. In diesen ektopen lymphatischen Strukturen kommt es durch stimulierende Zytokine und andere Mediatoren neben der Entwicklung von Keimzentren auch zur de novo Lymphgefäßentwicklung.

Die Transplantation von autologem Lymphknotengewebe soll diese Entwicklungskaskade auslösen, indem das transplantierte Lymphknotengewebe als Trigger dient. Zum Nachweis regenerierter Lymphgefäße und Lymphknoten soll das nicht-invasive SPECT-CT etabliert werden. Das SPECT-CT kombiniert die Single-Photon Emission Computertomographie mit einem Spiral-CT. Mithilfe dieser Technik werden funktionelle und strukturbezogene Diagnostik kombiniert. Dies erlaubt eine genaue Zuordnung von radioaktiv anreichernden Strukturen im Situs, nach Applikation eines radioaktiven Tracers in das distale Lymphabflussgebiet der Transplantate.

Zum Nachweis des intakten Lymphflusses im histologischen Präparat dient die subkutane Injektion

von Berliner Blau in das Drainagegebiet der implantierten Lymphknotenstücke. Mittels immunhistologischer Marker können zusätzlich Lymphgefäßendothelien spezifisch nachgewiesen werden. Als Versuchstiere werden das Minischwein und die Ratte eingesetzt.

Transplantationsmodell im Minischwein

Die Schwerpunkte im Minischweinmodell sind die Untersuchung der geeigneten Implantationsstellen, die Erstellung einer optimalen Zeitkinetik zur Regeneration und die Möglichkeit der Implantation von kryokonserviertem Lymphknotengewebe, der Einsatz des SPECT-CT zum Nachweis der Integration der Lymphknotenfragmente in das Lymphgefäßsystem, und die Auswirkung von Antigenstimulation über das Drainagegebiet auf die Regeneration der Lymphknotenfragmente. Weiterhin soll ein Modell zur Induktion des Lymphödems am Bein etabliert werden.

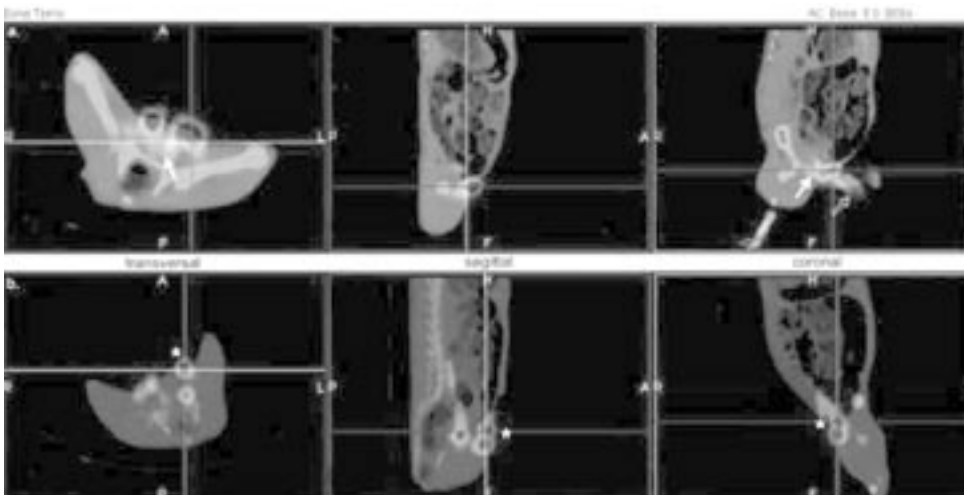


Abb. 1: Dreidimensionale Darstellung des Lymphflusses und der Lymphknotenregenerate im SPECT-CT. Die afferenten (→) und efferenten (=) Lymphbahnen laufen zu den zwei subkutanen Regionen in der Leiste (*), die das Radionuklid stark anreichern.

Etablierung des Modells und der Diagnostik mittels SPECT-CT

Bisher wurden fünf Minischweine operiert. In der linken Leiste erfolgte eine autologe Lymphknoten-transplantation, bei der je drei Lymphknotenfragmente in zwei in der linken Leiste gebildete Taschen transplantiert wurden. Als Kontrolle diente die rechte Leiste, dort wurde der oberflächliche inguinale Lymphknoten entfernt. Fünf Monate nach der Transplantation konnten in einem Tier eine, und in den anderen vier Tieren zwei Regionen im SPECT-CT nachgewiesen werden, die das applizierte radioaktive Isotop angereichert haben. Diese Regionen sind, wie in Abb. 1 dargestellt, im subkutanen Fettgewebe der linken Leiste lokalisiert. Sowohl der afferente als auch der efferente Lymphfluss dieser Fragmente war fünf Monate nach der Operation wiederhergestellt. Die histologische Untersuchung der regenerierten Lymphknotenfragmente zeigt Abb. 2. Im dargestellten Lymphknotenregenerat sind

die Lymphsinus mit dem applizierten Berliner Blau gefüllt und Lymphozyten akkumulieren bereits in vielen Teilen des Transplantats. Dies ist ein Zeichen dafür, dass dieses Lymphknotenfragment in den Lymphfluss eingebunden ist und schon teilweise seine Funktion wieder aufgenommen hat.

Einfluss von Antigenstimulation auf die Lymphknotenregeneration

Vier Minischweine wurden operiert. Bei diesen Tieren wurden je zwei Fragmente in drei in der linken Leiste artifiziiell gebildeten Taschen replantiert. Vier Monate nach der Replantation wurden den Tieren je 0,25ml Hammelerythrozyten als Fremdanigen an zwei Stellen am linken Hinterlauf appliziert. Die SPECT-CT und histologischen Untersuchungen zu diesen Tieren stehen zurzeit noch aus.

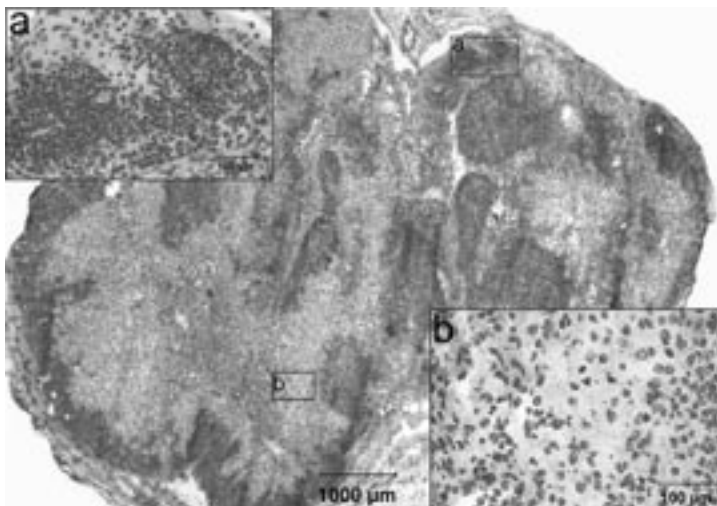


Abb. 2: Giemsa-Färbung eines Lymphknotenregenerats. a. Lymphozytenreiches Areal, umspült von in der Lymphflüssigkeit transportiertem Berliner Blau. Neben und zwischen diesen schon wieder von Zellen besiedelten Gebieten finden sich große bindegewebige Areale, die noch zellarm sind. b. Vergrößerte Darstellung eines noch nekrotisch erscheinenden Areals des Lymphknotenregenerats.

Transplantationsmodell in der Ratte

Das bereits im Schwein etablierte Lymphknotentransplantationsmodell soll auch in der Ratte etabliert werden. Die Lymphgefäßregeneration soll mithilfe molekularer Marker gegen Lymphgefäßendothelien, z.B. Lyve-1 und Prox-1, nachgewiesen werden. Außerdem soll eine Zeitkinetik der Lymphknotenregeneration in der Leiste erstellt werden. Dazu eignet sich das Modell in der Ratte, da die Integration und Regeneration der Lymphknotenfragmente im Vergleich zum Minischwein schneller verlaufen. Der intakte Lymphfluss wird mittels Berliner-Blau-Injektion in den Hinterlauf der Tiere nachgewiesen. Außerdem soll der Einfluss von Wachstumsfaktoren, die in das Lymphdrainagegebiet injiziert werden, getestet werden.

■ Projektleiter: R. Pabst, K. Blum; Kooperationspartner: K. Gratz (Nuklearmedizin), C. Radtke (Plastische-, Hand-, und Wiederherstellungschirurgie); Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung und Jürgen-Manchot-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Induktion von lymphatischem Gewebe und Regulation von Lymphozytensubpopulationen für Immunreaktionen der Lunge

■ Projektleiter: R. Pabst; Förderung: DFG (SFB 587 B1)

Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleiter: G. Behrens (Klin. Immunologie) und T. Tschernig; Förderung: DFG (SFB 587 B5)

Einfluss von CD26 auf T-Zell-abhängige allergische Prozesse

■ Projektleiter: S. v. Hörsten, A. Schmiedl; Förderung: DFG (SFB 587 B11)

Die Steuerung des Mikroenvironments und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleiter: U. Bode, R. Pabst; Förderung: DFG (SFB 621 A10)

Impact of point mutations of the dpp4-gene on cellular and immunological responses in F344 rat substrains: an animal model for dipeptidyl-peptidase IV (CD26) deficiency

■ Projektleiter: S. von Hörsten; Förderung: DFG Graduiertenkolleg

Expression and function of proline specific peptidases in allergic asthma

■ Projektleiter: M. Stephan, R. Pabst; Förderung: DFG Graduiertenkolleg

ErbB receptors in fetal lung development

■ Projektleiter: C. Dammann (Abt. Päd. Pneumologie), A. Schmiedl; Förderung: DFG

Immunologically exactly defined course of APP infection

■ Projektleiter: P. Valentin-Weigand (TiHo), R. Pabst, H.-J. Rothkötter; Förderung: BMBF, FUGATO-IRAS (Projekt 4)

Body weight regulation in endotoxemia

■ Projektleiter: H. Nave; Förderung: Eli Lilly International Foundation

Herz-Kreislauf-Regulation durch intravenös appliziertes Neuropeptid Y (NPY) im Krankheitsmodell für akute Endotoxämie

■ Projektleiter: H. Nave; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Transgenic rat model of Huntington's disease: Distribution to other research groups, optimized genotyping and marker assisted backcrossing onto genetically characterized backgrounds by speed congenics production

■ Projektleiter: S. von Hörsten; Förderung: Cure Huntington's Disease Inc.

Association of behavioral changes with nuclear inclusions, striatal cell loss, and neurogenesis in Huntington transgenic rats

■ Projektleiter: S. von Hörsten; Förderung: Cure Huntington's Disease Inc.

Effect of DPIV inhibitors on EAE

■ Projektleiter: S. von Hörsten; Förderung: Industrie

Die Bedeutung der Clara-Zellen für den Surfactant-Metabolismus der Lunge unter experimentellen Bedingungen

■ Projektleiter: G. Bargsten, A. Schmiedl

Lymphgefäßsystem der Sehne beim Pferd

■ Projektleiter: T. Helling

Lymphödem bei Haus- und Versuchstieren

■ Projektleiter: D. Berens v. Rautenfeld, I. Nolte (TiHo)

Darstellung von Lymphgefäßen im Periost und Knochenmark, u.a. mit Anti-CD2-40, Prox1 und Lyve-1

■ Projektleiter: D. Berens v. Rautenfeld

Neue angewandt-anatomische Unterrichtskonzepte

■ Projektleiter: D. Berens v. Rautenfeld D, W. Lüdemann (INI), T. Schnalke (Charité)

Originalpublikationen

Albrecht K, Breitmeier D, Panning B, Tröger HD, **Nave H**. The carina as a landmark for central venous catheter placement in small children. Eur J Ped 2006;165:264-6.

Alfalah M, Krahn MP, Wetzels G, **von Hörsten S**, Wolke C, Hooper N, Kalinski T, Krueger S, Naim HY, Lendeckel U. A mutation in aminopeptidase N (CD13) isolated from a patient suffering from leukemia leads to an arrest in the endoplasmic reticulum. J Biol Chem 2006;281:11894-900.

Bäumer W, Krekeler S, DeVries VC, Niedorf F, **Tschernig T**, Kietzmann M. Non-steroidal and steroidal anti-inflammatory drugs vary in their modulation of dendritic cell function in the elicitation phase of allergic contact dermatitis. Exp Dermatol 2006;15:322-9.

Barker E, Murison P, Macchiarini P, Jones A, Otto C, **Rothkötter H-J**, Haverson K, Bailey M, Birchall M, Stokes C. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a

major histocompatibility complex-matched pig model. *Clin Exp Immunol* 2006;146:503-8.

Bimczok D, Post A, **Tschernig T**, Rothkötter HJ. Phenotype and distribution of dendritic cells in the porcine small intestinal and tracheal mucosa and their spatial relationship to epithelial cells. *Cell Tissue Res* 2006;325:461-8.

Breitbach K, Klocke S, **Tschernig T**, van Rooijen N, Baumann U, Steinmetz I. Role of inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase in early control of *Burkholderia pseudomallei* infection in mice. *Infect Immun* 2006;74:6300-9.

Breivik T, Gundersen Y, Myhrer T, Fonnum F, Osmundsen H, Murison R, Gjermo P, **von Hörsten S**, Opstad PK. Enhanced susceptibility to periodontitis in an animal model of depression: reversed by chronic treatment with the anti-depressant tianeptine. *J Clin Periodontol* 2006;33:469-77.

Cao C, Temel Y, Blokland A, Ozen H, Steinbusch HWM, Vlamings R, **Nguyen HP, von Hörsten S**, Schmitz C, Visser-Vandewalle V. Progressive deterioration of reaction time performance and choreiform symptoms in a new Huntington's disease transgenic rat model. *Behav Brain Res* 2006;170:257-61.

Dallmann R, Steinlechner S, **von Hörsten S, Karl T**. Stress-induced hyperthermia in the rat: comparison of classical and novel recording methods. *Lab Anim* 2006;40:186-93.

Debertin AS, **Tschernig T, Schürmann A**, Bajanowski T, Brinkmann B, **Pabst R**. Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS). *Clin Exp Immunol* 2006;146:54-9.

Dimitrijevic M, Stanojevic S, Micic S, Vujic V, Kovacevic-Jovanovic V, Mitic K, **von Hörsten S**, Kosec D. Neuropeptide Y (NPY) modulates oxidative burst and nitric oxide production in carrageenan-elicited granulocytes from rat air pouch. *Peptides* 2006;27:3208-15.

Dombrowsky H, **Tschernig T**, Vieten G, Rau GA, Ohler F, Acevedo C, Behrens C, Poets CF, von der Hardt H, Bernhard W. Molecular and functional changes of pulmonary surfactant in response to hyperoxia. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:1025-39.

Fedele C, Brandhorst B, Hecker A, **Berens von Rautenfeld D**: Auswirkungen und klinische Relevanz von Woll(Stall)bandagen mit wattierten Unterlegern und Strickstrümpfen auf den Lymphfluss im Pferdebein. *Pferdeheilkunde* 2006;122:1-6.

Glaab T, Hecker H, **Stephan M**, Baelder R, Braun A, Korolewicz R, Krug N, Hoymann HG. Comparison of noninvasive measures of cholinergic and allergic airway responsiveness in rats. *Acta Physiol* 2006;186:301-8.

Grote K, Ortmann M, Salguero G, Doerries C, Landmesser U, Luchtefeld M, Brandes RP, Gwinner W, **Tschernig T**, Brabant EG, Klos A, Schaefer A, Drexler H, Schieffer B. Critical role for p47phox in renin-angiotensin system activation and blood pressure regulation. *Cardiovasc Res* 2006;71:596-605.

Gruh I, Beilner J, Blomer U, **Schmiedl A**, Schmidt-Richter I, Kruse ML, Haverich A, Martin U. No evidence of transdifferentiation of human endothelial progenitor cells into cardiomyocytes after coculture with neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2006;113:1275-7.

Jesch NK, Kuebler JF, Nguyen H, **Nave H**, Bottaender M, Teichmann B, Braun A, Vieten G, Ure BM. Laparoscopy vs. minilaparotomy and full laparotomy preserves circulatory but not peritoneal and pulmonary immune responses. *J Pediatr Surg* 2006;41:1085-92.

Kantor O, Temel Y, Holzmann C, **Raber K**, **Nguyen HP**, Cao C, Türkoglu HO, Rutten BPF, Visser-Vandewalle V, Steinbusch HWM, Blokland A, Korr H, Riess O, **von Hörsten S**, Schmitz C. Selective striatal neuron loss and alterations in behavior correlate with impaired striatal function in Huntington's disease transgenic rats. *Neurobiol Dis* 2006;22:538-47.

Kruschinski C, **Stephan M**, **von Hörsten S**. Die verbesserte Akzeptanz der Einleitung im Kursus der makroskopischen Anatomie durch Kurzvorträge mit elektronischen Medien. *ZMA* 2006;23:1-3.

Li Y, Köster T, Mörike C, **von Hörsten S**, Martin U, Bader M, Haverich A, Simon AR. Pravastatin prolongs graft survival in an allogeneic rat model of orthotopic single lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:515-24.

Mills K, **Pabst R**. Infection and immunity in the lung I: summary. *Muc Immunol Update* 2006;14:10.

Neumann D, **Tschernig T**, Popa D, **Schmiedl A**, de Lema GP, Resch K, Martin MU. Injection of IL-12- and IL-18-encoding plasmids ameliorates the autoimmune pathology of MRL/Mp-Tnfrsf6lpr mice: synergistic effect on autoimmune symptoms. *Int Immunol* 2006;18:1779-87.

Nguyen HP, **Kobbe P**, **Rahne H**, **Wörpel T**, **Jäger B**, **Stephan M**, **Pabst R**, Holzmann C, Riess O, Korr H, Kantor O, Petrasch-Parwez E, Wetzell R, Osmand A, **von Hörsten S**. Beha-

vioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2006;15:3177-94.

Pabst R. Evaluation des Medizinstudiums: Wen, wann und warum zur ärztlichen Relevanz befragen? *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:371-2.

Pabst R. Artikel hebt sich positiv hervor. (Leserbrief) *Dtsch Ärztebl* 2006;103:A2375.

Pabst R, **Tschernig T**. Periarterial leukocyte accumulation in allergic airway inflammation. (letter) *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:840.

Pabst VC, **Pabst R**. Danken und Gedenken am Ende des Präparierkurses - Ergebnisse einer Umfrage bei Instituten für Anatomie in Deutschland. *Dtsch Ärztebl* 2006;103:A3008-9.

Ren X, Glende J, Al-Falah M, de Vries V, Schwegmann-Wessels C, Qu X, Tan L, **Tschernig T**, Deng H, Naim HY, Herrler G. Analysis of ACE2 in polarized epithelial cells: surface expression and function as receptor for severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J Gen Virol* 2006;87:1691-5.

Schmiedl A, **Tschernig T**, **Lührmann A**, **Pabst R**. Leucocyte infiltration of the periarterial space of the lung after allergen provocation in a rat asthma model. *Pathobiology* 2005;72:308-15, (erschienen erst 2006).

Temel Y, Cao C, Vlamings R, Blokland A, Ozen H, Steinbusch HWM, Michelsen KA, **von Hörsten S**, Schmitz C, Visser-Vandewalle V. Motor and cognitive improvement by deep brain stimulation in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Neurosci Lett* 2006;406:138-41.

Tschernig T, **de Vries VC**, Debertain AS, Braun A, Walles T, Traub F, **Pabst R**. Density of dendritic cells in the human tracheal muco-

sa is age dependent and site specific. *Thorax* 2006;61:986-91.

Winkler C, Gil JMAC, Araujo IM, Riess O, **Skripuletz T, von Hörsten S**, Petersen A. Normal sensitivity to excitotoxicity in a transgenic Huntington's disease rat. *Brain Res Bull* 2006;69:306-10.

Worbs T, **Bode U**, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, Förster R, Pabst O. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med* 2006;203:519-27. 2005;26:360-6.

Übersichten

Blum KS, Pabst R. Keystones in lymph node development. *J Anat* 2006;209:585-95.

Blum KS, Pabst R. Lymphocyte numbers and subsets in the human blood. Do they mirror the situation in all organs? *Immunol Lett*, in press 2006, DOI 10.1016/j.imlet.2006.10.019.

Liebler-Tenorio EM, **Pabst R**. MALT structure and function in farm animals. *Vet Res* 2006;37:257-80.

Pabst R. Hauptquartier der Abwehr. Das intestinale Immunsystem – Struktur, Funktion und Bedeutung. *Nahrung* 2006;624:S113-6.

Buchbeiträge

Bedoui S, Pabst R, Wiest R, **von Hörsten S**. Kotransmission in der neuroimmunologischen Interaktion. In: Straub R, editor. *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen*, Band 1. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht; 2006. p. 103-9.

Berens v. Rautenfeld D, Claus P: Terminal Vascular System (Microcirculation), interstitial connective tissue, lymph capillaries and pre-

collectors. In: Földi M, Földi E, Ströbenreuther RHK, Kubik S, editors. *Földi's textbook of Lymphology*, 2nd Edition. München: Elsevier; 2006. p. 151-61.

Berens v. Rautenfeld D, Schacht V: Fundamentals of comparative lymphology. In: Földi M, Földi E, Ströbenreuther RHK, Kubik S, editors. *Földi's textbook of Lymphology*, 2nd Edition. München: Elsevier; 2006. p. 163-78.

Deinzer R, Breivik T, **von Hörsten S**. Psychoendokrino-immunologische Interaktionen bei parodontalen Erkrankungen. In: Straub R, editor. *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen*, Band 2. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht; 2006. p. 273-80.

Pabst R, Rothkötter HJ. Structure and function of the gut mucosal immune system. *Adv Exp Med Biol* 2006;579:1-14.

Stephan M, Skripuletz T, von Hörsten S. Early postnatal nongenetic factors modulate disease susceptibility in adulthood: examples from disease models of multiple sclerosis, periodontitis, and asthma. In: Welsh CJ, Meagher MW, Sternberg EM, editors. *Neural and neuroendocrine mechanisms in host defense and autoimmunity*. New York: Springer Science + Business Media, LLC; 2006. p. 241-54.

Abstracts

2006 wurden insgesamt 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Böttcher, Ariane (Dr. med. vet.): Experimentelle Untersuchung zum Einfluss definierter Bewegung auf das Volumen der Pferdeextremität anhand opto-elektronischer Messung mit dem Perometer.

Haase, Frauke (Dr. med. vet.): Experimentelle Untersuchungen zur Messgenauigkeit des Perimeters am Pferdebein durch Vergleich mit anderen Messmethoden.

Höhne, Katharina (Dr. med.): Dendritische Zellen in der Tracheobronchialschleimhaut: Tierexperimentelle Untersuchungen an der Ratte und Ergebnisse von menschlichen Proben.

Schmidt, Philipp (Dr. med.): Die Wanderung von B- und T- (CD4+-, CD8+-) Lymphozyten durch die Kompartimente von lymphatischen Organen der Maus: Regulation durch Lymphocyte Function-associated Antigen (LFA)-1.

Skripuletz, Thomas (Dr. med.): Einfluss postnataler Erfahrungen auf die Asthmaempfindlichkeit adulter Ratten.

Theil, Mark Michael (Dr. med.): Suppression der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis durch das gastrische Hormon Ghrelin.