

## Institut für Neuroanatomie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

Tel.: 0511/532-2896 • E-Mail: [neuroanatomie@mh-hannover.de](mailto:neuroanatomie@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/neuroanatomie.html](http://www.mh-hannover.de/neuroanatomie.html)

- Keywords: BIOHYBRID, Nervenimplantate, FGF-2; dopaminerge Neurone, Nervenregeneration, Spinale Muskelatrophie, Amyotrophe Lateralsklerose, Nerveninterponat, Neuroinfektion, Synuclein

## Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses steht die physiologische Rolle neurotropher Faktoren während der neuronalen Entwicklung und bei De- und Regenerationsvorgängen im Nervensystem sowie die potentielle therapeutische Applikation neurotropher Faktoren bei neurodegenerativen Erkrankungen. Besonderes Interesse liegt dabei auf den zellulären und molekularen Interaktionen beim Morbus Parkinson, der Spinalen Muskelatrophie und der peripheren Nervenregeneration. Die verschiedenen Fragestellungen werden in vitro und in vivo unter Verwendung entsprechender Mausmutanten und geeigneter Tiermodelle bearbeitet. Erkenntnisse aus diesen Studien bilden die Grundlage für die Entwicklung alternativer therapeutischer Strategien. Die Effizienz der Applikation gentechnisch modifizierter Zellen evaluieren wir in entsprechenden Rattenmodellen des Morbus Parkinson und nach peripherer Nervenläsion im Hinblick auf die morphologische und funktionelle Integration der transplantierten Stamm-Zellen (Morbus Parkinson) und Schwann-Zellen (periphere Nerven). Am Institut für Neuroanatomie wird ein EU-Konsortium koordiniert, das Chitosan-basierte periphere Nerveninterponate - angereichert mit luminalen Strukturgebern sowie neurotrophen Faktoren und/oder gentechnisch modifizierten Zellen - entwickelt.

## Forschungsprojekte

### Entwicklung alternativer Nervenimplantate auf Chitosan-Basis

Bei Berufs-, Haushalts- und Freizeitunfällen kann es zu Zerrungs- und/oder Durchtrennungstraumata peripherer Nerven kommen. Die entstandenen Defektstrecken werden üblicherweise durch autologe Nervenimplantationen überbrückt. Doch dadurch entstehen neue Verletzungen und funktionelle Ausfälle der Spendernerven. Außerdem ist körpereigenes Ersatzmaterial nur begrenzt verfügbar. Künstliche Nervenleitschienen könnten hier Abhilfe schaffen, bisher war der durch biodegradierbare Nervenleitschienen erreichte Therapieerfolg aber nicht mit dem durch den körpereigenen Gewebeersatz erzielten vergleichbar.

Chitosan ist ein natürliches Biopolymer, das durch Hydrolyse aus dem in Krabbenpanzern enthaltenen Chitin gewonnen wird. Aufgrund seiner guten Biokompatibilität, Biodegradierbarkeit und einer geringen Toxizität ist Chitosan ein interessantes Ausgangsmaterial für Tissue Engineering-Ansätze für unterschiedliche Organe. Bei der Entwicklung bioartifizieller Nervenimplantate kommt es zunächst darauf an, die Verbindung zwischen durchtrennten Nervenenden wiederherzustellen. Zu diesem Zweck sind hohle Röhrchen aus unterschiedlichen Biomaterialien (z. B. Kollagen oder Polycaprolacton) kommerziell erhältlich. Diese haben aber, aufgrund uneinheitlicher Therapieergebnisse, bisher keine umfassende Akzeptanz im klinischen Einsatz gefunden.

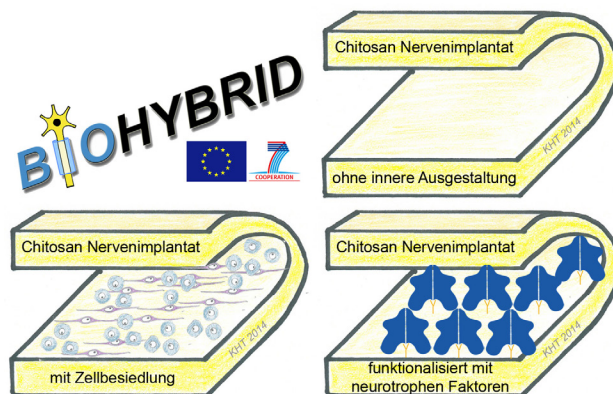
Unsere Arbeitsgruppe bearbeitet seit etlichen Jahren Projekte, in denen die notwendigen Komponenten zur Förderung der peripheren Nervenregeneration durch bioartifizielle Implantate genauer identifiziert und Biomaterialien zur Herstellung neuartiger Implantate geprüft werden. Dabei verfolgen wir sowohl zell-basierte als auch materialwissenschaftliche Ansätze. Wir haben dazu Protokolle etabliert und grundlegende in vivo Experimente durchgeführt, auf deren Basis die Transplantation von in vitro gentechnisch veränderten, autologen adulten Schwann-

Zellen möglich wird. Die Translation unserer Studienergebnisse auf die Anwendung beim Menschen wird dabei durch die Verwendung von Primär-Zell-Kulturen aus der, in den letzten Jahren am Institut für Neuroanatomie eingerichteten, humanen Schwann-Zell-Bank erleichtert.

Aktuelle Studien auf dem Gebiet der materialwissenschaftlichen Ansätze werden vor allem im Rahmen des durch die Europäische Kommission geförderten Projektes BIOHYBRID durchgeführt (FP7-HEALTH-Programm). Das Projekt wird von Frau Professor Grothe am Institut für Neuroanatomie koordiniert und vereinigt zehn Partner aus europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Portugal, Schweden und Spanien) und dem assoziierten Israel. In dem Konsortium ist es möglich, auf der Basis von hohlen Chitosan-Röhrchen die Entwicklung komplexer Nervenimplantate voranzutreiben und umfassende, multidisziplinäre prä-klinische Studien in vitro und in vivo durchzuführen.

Unter der Leitung des Teams des Institutes für Neuroanatomie wurden Chitosan-Röhrchen mit unterschiedlichen Azetylierungsgraden zur Überbrückung eines 10 mm langen Nervendefektes im Nervus ischiadicus adulter Ratten eingesetzt. Mittels quantitativer RT-PCR und Western Blot konnten wir belegen, dass die Implantation der Chitosanröhrchen die physiologische Regulation neurotropher Faktoren nicht beeinflusst. Im Verlauf von 13 Wochen erreichte die elektromyographisch beurteilte wiederhergestellte Muskelfunktion ein mit der Kontrollbedingung (reverses autologes Nerventransplantat) vergleichbares Niveau. Umfassende histologisch-morphometrische Untersuchungen zeigten aber einen deutlichen Unterschied zwischen den verwendeten Röhrchen. Chitosanröhrchen mit einem hohen Azetylierungsgrad von ca. 20% zeigten einen, für den in Regeneration befindlichen Nerven, bedrohlich schnellen Abbau und damit verbundene gewebliche Abstoßungsreaktionen. Chitosanröhrchen mit einem niedrigen Azetylierungsgrad von ca. 1% induzierten im Gegensatz zu dem gewünschten Längenwachstum regenerierender Nervenfasern eine erhöhte Ausbildung axonaler Seitenäste. Die im Herbst 2013 in Biomaterials publizierte Ergebnisse bilden die Basis für alle weiteren Studien im Rahmen des Biohybrid-Projektes und für erste klinische Studien, die für das Jahr 2014 geplant sind. Hierfür werden die am besten evaluierten Chitosanmaterialien mit mittlerem Azetylierungsgrad (ca. 5%) eingesetzt.

Die Verknüpfung der neuartigen Feinmodulationstechniken des Chitosans mit Ansätzen zur Zelltransplantation wird ebenfalls im Rahmen des Projektes weiter verfolgt. In vitro konnten wir zeigen, dass Chitosanfilme (Azetylierungsgrad ca. 5%) das Neuriten-Wachstum von sensiblen Nervenzellen im stärkeren Ausmaß erlauben als übliches Zellkultursubstrat. Gleichzeitig können die Filme mit primären adulten Ratten-Schwann-Zellen in gemischter Kultur mit Ratten-Knochenmark-Stammzellen besiedelt werden. Diese Besiedlung mit zwei unterschiedlichen unterstützenden Zelltypen verstärkte das Neuritenwachstum erneut signifikant (Arbeiten zur Publikation in Tissue Engineering Part A angenommen). Diese Untersuchungen bilden die Basis für die Weiterentwicklung der inneren Ausgestaltung der Chitosanröhrchen, die es erlauben soll, auch eine langstreckige Rekonstruktion von Nervendefekten zu adressieren.



**Abb. 1:** Zukünftige Projekte befassen sich entsprechend mit Optionen zur dreidimensionalen Ausgestaltung der Chitosanröhrchen und einer Funktionalisierung durch Zellbesiedlung oder mit neurotrophen Faktoren, wie exemplarisch in Abbildung 1 dargestellt.

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.) und Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Europäisches BIOHYBRID consortium; Förderung: EU-FP7-HEALTH-2011 grant agreement no 278612 (BIOHYBRID)

## Weitere Forschungsprojekte

### Biohybride Nerveninterponate zur Steigerung der peripheren Nervenregeneration

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: European Commission EU-FP7-HEALTH-2011-278612 (Koordination MHH)

### Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie und Entwicklung einer Therapie durch Inhibition der Rho-Kinase

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Philipp & Freunde - SMA Deutschland e.V.

### Bedeutung des neurotrophen Faktors FGF-2 bei der Amyotrophen Lateralsklerose - Untersuchungen an Doppelmausmutanten

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie/MHH; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

### Entwicklung eines „intelligenten“ Nerveninterponates

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: Internationale Stiftung Neurobionik

### Evaluation des Effektes eines Peptidfragmentes des C3bot-Proteins auf die Regeneration peripherer Nerven

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Just, Ingo (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie/MHH; Förderung: Stiftung Sybille Assmus

### Axonal damage after infection - cellular mechanisms and signaling

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)

### Validierung Neurotropher Faktoren zum Schutz dopaminergener Neurone im alpha-Synuclein Modell

■ Projektleitung: Ratzka, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

### Funktionelle, molekulare und morphologische Evaluation im Morbus Parkinson Rattenmodell nach intrastriateller Transplantation gentechnisch modifizierter neuronaler Progenitorzellen bzw. differenzierter induzierter pluripotener Stammzellen

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Neurochirurgie, Klinik für Neurologie, Inst. für Neurophysiologie/MHH; Förderung: Cusanuswerk

## Originalpublikationen

Behrens P, Glasmacher B, Duda S, Haastert-Talini K. Preparation and Analysis of PCL Spun Chitosan Scaffolds as Guidance Channels for Peripheral Nerve Regeneration. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4062

Effenberg A, Klein A, Gibb R, Carroll C, Baumgärtner W, Grothe C, Ratzka A. Adult hemiparkinsonian rats do not benefit from tactile stimulation. *Behav Brain Res* 2013;261C:97-105

Förthmann B, van Bergeijk J, Lee YW, Lübber V, Schill Y, Brinkmann H, Ratzka A, Stachowiak MK, Hebert M, Grothe C, Claus P. Regulation of neuronal differentiation by proteins associated with

nuclear bodies. *PLoS One* 2013;8(12):e82871

Gierthmuehlen M, Freiman TM, Haastert-Talini K, Mueller A, Kaminsky J, Stieglitz T, Plachta DT. Computational tissue volume reconstruction of a peripheral nerve using high-resolution light-microscopy and reconstruct. *PLoS One* 2013;8(6):e66191

Haastert-Talini K, Geuna S, Dahlin LB, Meyer C, Stenberg L, Freier T, Heimann C, Barwig C, Pinto LF, Raimondo S, Gambarotta G, Samy SR, Sousa N, Salgado AJ, Ratzka A, Wrobel S, Grothe C. Chitosan tubes of varying degrees of acetylation for bridging peripheral nerve defects. *Biomaterials* 2013;34(38):9886-9904

Hensel N, Stockbrügger I, Rademacher S, Broughton N, Brinkmann H, Grothe C, Claus P. Bilateral crosstalk of rho- and extracellular-signal-regulated-kinase (ERK) pathways is confined to an unidirectional mode in spinal muscular atrophy (SMA). *Cell Signal* 2013;26(3):540-548

Kuhnert S, Meyer C, Koch M. Involvement of cannabinoid receptors in the amygdala and prefrontal cortex of rats in fear learning, consolidation, retrieval and extinction. *Behav Brain Res* 2013;250:274-284

Lee YW, Stachowiak EK, Birkaya B, Terranova C, Capacchietti M, Claus P, Aletta JM, Stachowiak MK. NGF-Induced Cell Differentiation and Gene Activation Is Mediated by Integrative Nuclear FGFR1 Signaling (INFS). *PLoS One* 2013;8(7):e68931

Müller M, Diensthuber RP, Chizhov I, Claus P, Heissler SM, Preller M, Taft MH, Manstein DJ. Distinct Functional Interactions between Actin Isoforms and Nonsarcomeric Myosins. *PLoS One* 2013;8(7):e70636

Rumpel R, Alam M, Klein A, Özer M, Wesemann M, Jin X, Krauss JK, Schwabe K, Ratzka A, Grothe C. Neuronal firing activity and gene expression changes in the subthalamic nucleus after transplantation of dopamine neurons in hemiparkinsonian rats. *Neurobiol Dis* 2013;59:230-243

Sun H, Benardais K, Stanslowsky N, Thau-Habermann N, Hensel N, Huang D, Claus P, Dengler R, Stangel M, Petri S. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and MSC conditioned medium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)-in vitro evidence from primary motor neuron cultures, NSC-34 cells, astrocytes and microglia. *PLoS One* 2013;8(9):e72926

### Übersichtsarbeiten

Gnavi S, Barwig C, Freier T, Haastert-Talini K, Grothe C, Geuna S. The use of chitosan-based scaffolds to enhance regeneration in the nervous system. *Int Rev Neurobiol* 2013;109:1-62

Haastert-Talini K. Ganglion spirale cochleae - das Schneckenanglion. *Sprache Stimme Gehör* 2013;37(4):171

Haastert-Talini K, Grothe C. Electrical stimulation for promoting peripheral nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol* 2013;109:111-124

Schrimpf C, Haastert-Talini K, von Falck C, Rustum S, Wilhelmi M, Teebken OE. High sport sneakers may lead to peripheral artery occlusion in Zumba® dancers. *Vasa* 2014;43(1):78-80

### Buchbeiträge, Monografien

Geuna S, Haastert-Talini K, Navarro X. The nerve trunk in injury and during regeneration. In: Dahlin LB, Leblebicio lu G *Current Treatment of Nerve Injuries and Disorders*. Istanbul: Palme Publ., 2013. S. 51-61 (Federation of European Societies for Surgery of the Hand Instructional Courses; 2013)

### Abstracts

2013 wurden 14 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Förthmann, Benjamin (Dr. rer. nat.): The molecular pathology of the neurodegenerative disease Spinal Muscular Atrophy: role of nuclear complexes and nuclear body regulation.

Kalve, Ieva (PhD): The co-layer method as an efficient way for neurotrophic factor release by transplanted genetically modified neuronal progenitor cells in a rat model of Parkinson's disease: Analysis of morphological and functional integration.

Özer, Meltem (Dr. rer. nat.): Charakterisierung genetisch modifizierter dopaminerg Progenitorzellen in vitro und in situ - immunzytochemische, biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen.

Rumpel, Regina (Dr. med. vet.): Morphological and functional integration and survival of intrastriatal dopamine grafts in a rat model of Parkinson's disease.

### Master

Lübben, Verena (M.Sc. Biochemie): Axonale Degeneration bei der Spinalen Muskelatrophie: Die Rolle von Profilin.

Rademacher, Sebastian (M.Sc. Biochemie): Regulation of the Rho-kinase (ROCK) pathway in the neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

### Bachelor

Broughton, Natasha (B.Sc. Biologie): Regulation der ROCK- und ERK-Signalwege bei der Spinalen Muskelatrophie.

### Stipendien

Effenberg, Anna (Tierarzt): Doktoranden-Stipendium, das Cusanuswerk - bischöfliche Studienförderung.

Hensel, Niko (Dipl.-Biochem.): Doktoranden-Förderung, die Studienstiftung des Deutschen Volkes.

Hensel, Niko (Dipl.-Biochem.): Reisestipendium, Initiative SMA

Özer, Meltem (Dipl.-Biol.): Reisestipendium, NECTAR/INTR

Rumpel, Regina (Tierärzt): Reisestipendium, NECTAR/INTR

### Wissenschaftspreise

Claus, Peter (Prof. Dr.): Lehrpreis der Studierendenschaft der Medizinischen Hochschule Hannover für das 2. Studienjahr Zahnmedizin (bezogen auf den Unterricht in der Makroskopischen und Mikroskopischen Anatomie).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Vorsitzende im Kuratorium der Stiftung Sibylle Assmus; gutachterliche Tätigkeiten für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; Gutachter für diverse Fachjournale.

Claus, Peter (Prof. Dr.): Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung; gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale; Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten von Patientenorganisationen.

## ANATOMIE

---

Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für Forschungsförderung und diverse Fachjournale.

Ratzka, Andreas (Dr. rer. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.