

---

## 2. Zusammenfassung der eigenen Arbeiten

Die hier zusammengefassten Publikationen dienten zunächst der grundlagenwissenschaftlichen Analyse der neuroanatomischen und neuroimmunologischen Verhältnisse in der Haut der C57BL/6-Maus (87-91 – diese Publikationen entsprechen den jeweils am Ende des Kapitels eingebundenen [Beiträgen 2.1, 2.2.A, 2.2.B, 2.2.C, 2.3](#)). Auf diesen Daten aufbauend wurden dann in fünf Modellen Zytokin/Neurotrophin-Interaktionen in der Haut (85; [Beitrag 2.4](#)) sowie bei der axonalen Regeneration im PNS (86; [Beitrag 2.5](#)) und im ZNS (64; [Beitrag 2.6](#)) exemplarisch untersucht.

Diese Modelle umfassen:

- 1) Adoleszentes Haarwachstum in der Mause Rückenhaut *in vivo* (85).
- 2) Organotypische Kulturen von Spinalganglien (86)
- 3) Organotypische Kulturen entorhinaler Cortex-Explantate und entorhinal-hippokampaler Hirnschnitt-Kokulturen (64)
- 4) Entorhinale Kortex-Läsion *in vivo* (64)
- 5) Rückenmarks-Läsion *in vivo* (64)

Vor dem Hintergrund der hier gewonnenen Erkenntnissen erhält die Zytokin/Neurotrophin-Achse eine zentrale Bedeutung für die Entwicklung pharmakologischer Interventionen zur Verbesserung der axonalen Regeneration im PNS und ZNS.

### 2.1. Der physiologische Umbau der Rückenhaut von Mäusen ist während der Morphogenese und in der Adoleszenz zeitlich und örtlich streng reguliert

Interaktionen des Nervensystems und des Immunsystems der Haut können nur verstanden werden vor dem Hintergrund der komplexen Umbauprozesse, die sich zyklisch wiederholen und ein Leben lang stattfinden.

In der vergangenen Dekade charakterisierten wir die dramatischen Entwicklungsschritte der fetalen und der postnatalen Hautmorphogenese (92), die zu großen Teilen während des zyklischen Umbaus der adulten Haut rekapituliert werden (93). Die Hautmorphogenese ist durch das Auswachsen der Haarfollikel (89, 92, 94), Ausbildung der kutanen Gefäße (95) und Innervation (90) sowie dem Einwandern der Immunzellen charakterisiert (96). Danach treten die Haarfollikel und

---

die Haut in eine physiologische Regressionphase ein, in der die Follikel durch massive Keratinozytenapoptose auf ein Drittel verkürzt werden (87, 93) und die Vaskularisierung (95) und Innervation (90) zum Teil wieder abgebaut wird. Danach befindet sich die Haut kurze Zeit in einer Ruhephase (93). Zur Charakterisierung dieser drei Phasen dienten uns morphologische Kriterien sowie strukturelle, immunologische und neuronale Marker u.a. Keratin-14, Interleukin-1-Receptor Typ I, Transforming Growth Factor- $\beta$  Receptor Typ II, Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), E- und P-Cadherin, Neural Cell-Adhesion Molecule (NCAM), (87-89, 92-94). Wir konnten ferner für mehrere Transkriptionsfaktoren (97-101), und Wachstumsfaktoren (91, 102, 103) sowohl eine zyklusabhängige Expression als auch einen funktionellen Einfluss nachweisen.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der physiologische Umbau des Haarfollikels über eine streng kontrollierte Balance von Proliferation und Apoptose geregelt wird (89, 104, 105), die mit der zyklischen Expression von pro- und anti-apoptotischen Faktoren in der Haut assoziiert ist (105). Um die therapeutische Beeinflussbarkeit dieses Systems zu untersuchen, generierten wir transgene Mäuse, die einen der wichtigsten anti-apoptotischen Faktoren, *B-cell lymphoma-2* (Bcl-2) unter dem Keratin-14-Promoter exprimieren ([Beitrag 2.1, am Ende dieses Kapitels](#)). Das transgene Bcl-2 wird ähnlich wie Keratin-14 während der Morphogenese der Haut in der Epidermis, den Haarkeimen und schließlich in der sich entwickelnden distalen äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel exprimiert ([Beitrag 2.1](#)). Da die transgenen Mäuse keinen offensichtlichen Hautphänotyp zeigten, untersuchten wir, ob das transgen exprimierte Bcl-2 funktionell aktiv ist, indem wir die Mäuse Ultraviolett-B (UVB)-Bestrahlung aussetzten, da UVB-Strahlung ein klassischer Induktor von Keratinozytenapoptose ist, gegen den Bcl-2 schützt. UVB-Strahlung führt zur Ausbildung von sogenannten *sunburn cells*, wobei es sich um apoptotische Keratinozyten handelt, die hauptsächlich in der epidermalen Basalschicht zu finden sind. Die transgene Bcl-2-Expression in dieser Schicht führte zu einer signifikanten Reduktion der *sunburn cells*, was die funktionelle Aktivität des Transgens belegt ([Beitrag 2.1](#)). Eine umfassende Analyse der Expression verschiedener pro- und antiapoptotischer Faktoren sowie der Hautmorphogenese zeigte keine signifikanten Unterschiede ([Beitrag 2.1](#)). Interessanterweise war jedoch die Geschwindigkeit der physiologischen Haarfollikelregression und der Beginn des nachfolgenden

---

Haarzyklus in den transgenen Mäusen deutlich beschleunigt ([Beitrag 2.1](#)). Ebenso war die Chemotherapie-induzierte Haarfollikelregression und die Entwicklung der damit assoziierten Alopezie signifikant beschleunigt ([Beitrag 2.1](#)). Diese Daten widersprechen den Erwartungen, dass Bcl-2-Hochregulation zwingend mit vermehrtem Keratinozyten-Überleben assoziiert ist, da zwar die UVB-induzierte Apoptose deutlich reduziert wird, paradoxerweise aber die haarzyklus-assoziierte und chemotherapie-induzierte Apoptose der Haarfollikelkeratinozyten gesteigert wird. Die hier gezeigten Daten unterstreichen, dass die Morphogenese und die lebenslangen physiologischen Veränderungen der Haut hochdynamische Prozesse sind, die mit einem zyklisch wiederkehrenden, dramatischen Auf- und Abbau aller Hautkompartimente einhergehen (93), die sich auch auf Innervation, Adhäsionsrezeptorexpression und Neurotrophinsekretion auswirken (siehe nächstes Kapitel).

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.1

Müller-Röver S, Rossiter H, Paus R, Handjiski B, Peters EJM, Murphy JE, Mecklenburg L, Kupper TS:

Overexpression of bcl-2 protects from UVB-induced apoptosis, but promotes hair follicle regression and chemotherapy-induced alopecia.

Am J Pathol, 156:1395-1405, 2000

---

## 2.2. Innervation und Neurotrophinexpression in der murinen Rückenhaut sind postnatal plastischen Veränderungen unterworfen

Erste Hinweise auf neuronale Plastizität auch in adoleszenter Maushaut ergaben sich aus der Analyse des Neuralen Zelladhäsionsmoleküls NCAM, dessen Expressionsmuster lebenslang dramatischen Veränderungen unterworfen ist ([Beitrag 2.2.A](#)). Pränatal findet sich NCAM nur auf sich entwickelnden epithelialen Haarkeimen. Diese epitheliale Expression wird im Laufe der Entwicklung auf die Keratinozyten der distalen äußeren Wurzelscheide begrenzt. In der neonatalen Morphogenese findet sich eine dominante mesenchymale NCAM-Expression in der gesamten Dermis, die im Rahmen der ersten Haarfollikelregression auf die Bindegewebsscheide des Follikels reduziert wird. Neuronale NCAM-Expression ist besonders im follikulären Nervennetzwerk um die epitheliale Stammzellregion präsent ([Beitrag 2.2.A](#)).

Während der Morphogenese der murinen Rückenhaut, die sich von der neonatalen in die postnatale Entwicklung hineinzieht (92, 93), entwickeln sich in der Haut mehrere Generationen von Haarfollikeln. Mit dem panneuronalen Marker PGP 9.5 und Gap-43, einem Marker für wachsende Nervenfasern, ließ sich nachweisen, dass die Innervation der murinen Rückenhaut sich in präzise kontrollierter zeitlich-örtlicher Abhängigkeit von der Hautmorphogenese entwickelt ([Beitrag 2.2.B](#)). Initial werden zunächst Dermis und Subkutis innerviert, mit dem Tag der Geburt, wenn also hohe sensible Anforderungen an die Epidermis gestellt werden, kommt es auch zu dichter Innervation der Epidermis ([Beitrag 2.2.B](#)). Haarfollikel sind von den ersten Stadien ihrer Entwicklung an eng mit Nervenfasern assoziiert und die Komplexität der Entwicklung nimmt mit dem Stadium der Haarwuchsentwicklung zu. Dies ist unabhängig davon in welcher Generation ein Haarfollikel intrauterin oder postnatal entsteht ([Beitrag 2.2.B](#)).

Einhergehend mit der generellen Zunahme an Nervenfasern findet sich auch eine streng kontrollierte funktionelle Differenzierung der Rückenhautinnervation. Mit dem Tag der Geburt lassen sich erstmalig Neuropeptide wie Substanz P und *Calcitonine Gene-Related Peptide* in sensiblen Nervenfasern nachweisen, gefolgt von Markern cholinergischer Innervation wie Cholinazetyltransferase und *Peptide Histidine*

---

*Methionine*. Zuletzt sind Marker noradrenerger Nervenfasern wie Tyrosinhydroxylase und Neuropeptid Y nachzuweisen ([Beitrag 2.2.B](#)).

Mit dem Durchtritt der Haarschäfte durch die Epidermis ist die Hautentwicklung abgeschlossen. Gleichzeitig geht die Dichte der Nervenfasern und die Expression des Wachstumsmarker Gap-43 in der Epidermis signifikant zurück, während die Komplexität der Haarfollikelinnervation zunimmt und hier die Expression von Gap-43, insbesondere in zirkulären sensiblen C-Fasern, erhalten bleibt ([Beitrag 2.2.B](#)). Diese Reduktion der epidermalen Innervation parallel zur Zunahme der follikulären Innervation legt nahe, dass sensible Funktionen der epidermalen Nerven durch die Haarfollikelinnervation übernommen werden.

In der ersten neonatalen sowie in allen darauf folgenden sich zyklisch wiederholenden Phasen des Haarwachstums steigt die Expression von NGF in der Haut an ([Beitrag 2.2.C](#)). Zusätzliche Zufuhr von NGF in der *frühen* Wachstumsphase der adoleszenten Haut beschleunigt das Haarwachstum ([Beitrag 2.2.C](#)), während Zufuhr von NGF in der *späten* Wachstumsphase, wenn die follikuläre Expression von proNGF und p75NTR prominent nachzuweisen ist, hingegen zur Einleitung der Haarfollikelregression und somit zum Ende des Haarwachstums führt. NGF/TrkA-Interaktionen beschleunigen also die Haarwachstumsphase, während NGF/p75NTR-Interaktionen die physiologische Haarfollikelregression einleiten ([Beitrag 2.2.C](#)). Daraus folgt, dass Untersuchungen zu den Effekten von NGF sowohl neuronale als auch nicht-neuronale Wirkungen mit einbeziehen müssen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Innervation sowie Neurotrophin- und Neurotrophinrezeptor-Expression der Haut auch nach Abschluss der Morphogenese einer sich zyklisch wiederholenden Plastizität unterworfen sind.

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.2.A

**Müller-Röver S**, Botchkarev VA, Peters EJM, Panteleyev A, Paus R:

Distinct patterns of NCAM expression are associated with defined stages of murine hair follicle morphogenesis and regression.

J Histochem Cytochem 46:1401-1410, 1999

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.2.B

Peters EMJ, Botchkarev VA, **Müller-Röver S**, Moll I, Rice FL, Paus R:  
Developmental timing of hair follicle and dorsal skin innervation in mice.  
J Comp Neurol 448(1): 28-52. 2002

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.2.C

Peters EMJ, **Hendrix S**, Gölz G, Klapp BF, Arck PC, Paus R:

Nerve Growth Factor and its Precursor Differentially Regulate Hair Cycle Progression in Mice.

J Histochem Cytochem, 54(3):275-88, 2006

---

### **2.3. Das Immunsystem der Haut zeigt zyklische Schwankungen in Abhängigkeit vom Umbau der Haut**

Ähnlich wie das kutane Nervensystem ist auch das Immunsystem der Haut stark beeinflusst vom zyklischen Umbau der Haut (87, 96, 106, 107). Die zyklischen Veränderungen des Hautimmunsystems werden deutlich durch die starken Schwankungen des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 ([Beitrag 2.3](#)), welches eine Schlüsselrolle bei der Adhäsion von Immunzellen miteinander und mit Zielzellen spielt. Eine Hochregulation dieses immunologischen Adhäsionsmoleküls findet sich in der späten Wachstums- und frühen Regressionsphase ([Beitrag 2.3](#)). Immunologische Schlüsselregionen scheinen das Haarfollikelostium und die distale äußere Wurzelscheide zu sein, welche in direktem Kontakt mit der Außenwelt stehen und eine Haupteintrittspforte darstellen (87, 96, 106-108). In diesem Bereich ist ICAM-1 kolokalisiert mit antimikrobiellen Substanzen wie Defensinen (109) und Adrenomedullin (110). In dieser Region sammeln sich perifollikulär Makrophagen und intraepithelial Lymphozyten, die den ICAM-1-Liganden Lymphocyte-Function-Associated Antigen-1 exprimieren ([Beitrag 2.3](#)). Unsere Untersuchungen zeigten, dass diese Lymphozyten zusammen mit den Langerhanszellen die größten intraepithelialen Zellpopulationen in neonataler Maushaut repräsentieren (96). Ihre Zahl steigt im Laufe der Morphogenese an und erst spät migrieren sie in das Haarfollikel-epithel. Makrophagen und Mastzellen migrieren in die perifollikuläre Dermis. Die Zahl degranulierter Mastzellen nimmt während der ersten Regressionsphase deutlich zu. Alle genannten Immunzellen zeigen drastische numerische Schwankungen im Verlauf des zyklisch wiederkehrenden Umbaus der Maushaut (96). Die zyklischen Schwankungen des Hautimmunsystems haben wichtige funktionelle Konsequenzen. So konnten wir zeigen, dass sich während der Haarwachstumsphase eine Immunsuppression entwickelt, die in der Regressionsphase endet (111). So wird z. B. die Tetrachlorosalicylanilide-induzierte Kontaktphotosensitivität in der Haarwachstumsphase inhibiert, nicht jedoch in der Regressions- oder Ruhephase (111). Die funktionelle Bedeutung der ICAM-1-Expression offenbart sich bei der Analyse von ICAM-1-defizienten Mäusen, welche im Vergleich zu Wildtypmäusen eine signifikante Beschleunigung der Regressionsphase zeigen ([Beitrag 2.3](#)).

Die hier zusammengefassten Studien zeigen also eine funktionell bedeutsame, sich zyklisch wiederholende Plastizität des Immunsystems der Haut.

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.3

**Müller-Röver S**, Bulfone-Paus S, Handjiski B, Welker P, Sundberg JP, McKay IA, Botchkarev VA, Paus R:

Intercellular Adhesion Molecule-1 and Hair Follicle Regression.

J Histochem Cytochem, 48: 557–568, 2000

---

## 2.4. Zytokine beeinflussen die Expression von Neurotrophinen und ihres Rezeptors p75NTR in der Haut

Unter neuroimmunologischen Gesichtspunkten ist es gut nachvollziehbar, dass die zyklischen Veränderungen von Immun- und Nervensystem eng miteinander zusammenhängen und dass beide Systeme sich gegenseitig beeinflussen (112). So führt z. B. akustischer Stress indirekt zu einer Vermehrung Substanz-P-positiver Nervenfasern, die den Nervenwachstumsmarker GAP-43 exprimieren und vermehrt durch Nerv/Mastzell-Kontakte gekennzeichnet sind. Dies geht einher mit vermehrter Mastzelldegranulation und zunehmender Apoptose in der Haut (112). Da aus diversen *In-Vitro*-Studien bekannt ist, dass pro-inflammatorische Zytokine in verschiedenen Zelltypen die Sekretion von Neurotrophinen steigern, haben wir ferner untersucht, wie sich die Expressionsmuster der Neurotrophine NGF, BDNF, NT-3 und NT-4 und ihren Rezeptoren Trk-A, Trk-B, Trk-C und p75NTR *in vivo* verändern, wenn IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$  in die Haut injiziert werden ([Beitrag 2.4](#)). Es zeigte sich, dass IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$  sowie ein Cocktail dieser drei Zytokine die NGF-Expression in epithelialen und mesenchymalen Zellpopulationen der Haut hochregulieren ([Beitrag 2.4](#)). Der Zytokin-Cocktail steigerte darüber hinaus die epitheliale NT-3- und NT-4-Expression und die p75NTR-Expression in der dermalen Papille ([Beitrag 2.4](#)).

Dies ist ein erster *in-vivo*-Hinweis, dass Zytokine die Expression von Neurotrophinen und ihren Rezeptoren beeinflussen können. Vor dem Hintergrund dieser und anderer Studien untersuchten wir nun, ob die für Zytokine beschriebenen Effekte auf axonales Auswachsen sich möglicherweise primär über eine Modulation der Neurotrophin-Wirkung im Rahmen Neurotrophin-abhängiger axonaler Regeneration erklären lassen ([Beitrag 2.5](#)).

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.4

Bläsing H\*, **Hendrix S\***, Paus R:

Pro-inflammatory cytokines upregulate the skin immunoreactivity for NGF, NT-3, NT-4 and their receptor, p75NTR in vivo.

Arch Dermatol Res 296:580-584, 2005

\*gleichberechtigt

---

## 2.5. Zytokine beeinflussen Neurotrophin-abhängiges Axonwachstum nach Läsion des peripheren Nervensystems

Um zu untersuchen, welchen Einfluss entzündungsassoziierte Zytokine auf Neurotrophin-abhängige axonale Regeneration im peripheren Nervensystem haben, charakterisierten wir im ersten Schritt den Einfluss der Neurotrophine NGF, NT-3 und NT-4 auf das axonale Auswachsen kultivierter Spinalganglien der Maus ([Beitrag 2.5](#)). Die Spinalganglien wurden am embryonalen Tag 13 entnommen und in Matrigel für zwei Tage kultiviert, um dann die axonale Morphologie, Dichte und Länge mit Hilfe einer Bildanalyse-Software zu bestimmen. Die Neurotrophine wurden einmalig entweder als Einzelfaktor (50ng/ml) oder in Zweifach- oder Dreifachkombination zu den Kulturen hinzugegeben. NT-3, NT-4, und deren Kombination induzierten eine moderate Steigerung des axonalen Wachstums im Vergleich zu Kontrollen ohne Zytokine. NGF und alle Kombinationen, die NGF enthielten, führten darüber hinaus zu einer noch weitaus stärkeren axonalen Wachstumssteigerung. Das geringe spontane Auswachsen der Spinalganglien konnte vollständig blockiert werden durch den Pan-Neurotrophin-Rezeptor-Antagonisten K252a, der - richtig dosiert - spezifisch TrkA, TrkB und TrkC (nicht aber p75NTR) inhibiert. Dies ist ein sehr deutlicher Hinweis, dass auch das spontane Axonwachstum Neurotrophin-abhängig ist und von endogenen Neurotrophinen induziert wird ([Beitrag 2.5](#)).

Nach der Charakterisierung dieser Wachstumsmuster, kultivierten wir die organotypischen Spinalganglien unter Zugabe der verschiedenen Neurotrophine bzw. ihrer Kombinationen und gaben die folgenden Zytokine in einer niedrigen (50 ng/ml) oder hohen Dosis (500ng/ml) dazu: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  ([Beitrag 2.5](#)). Spontanes Axonwachstum (ohne exogene Neurotrophine) wurde nur von IL-6 und TNF $\alpha$  moduliert. Durch rekombinante Neurotrophine induziertes axonales Auswachsen wurde durch alle untersuchten Zytokine beeinflusst außer durch IL-1 $\beta$ . IL-6 stimulierte NT-3+NT-4-induziertes Wachstum. IFN $\gamma$  steigerte die Neuriten-Extension in der Gegenwart der Neurotrophin-Kombinationen NT-3+NT-4 und NT-3+NGF. TNF $\alpha$  hatte einen inhibierenden Einfluss auf NT-3-, NT-3+NGF-, NT-4+NGF- und NT-3+NT-4+NGF-induziertes Axonwachstum. Interessanterweise hatte IL-4 einen dosisabhängigen Effekt: in niedriger Konzentration unterdrückte IL-4 NT-4+NGF- und NT-3+NT-4+NGF-induzierte Neuriten-Extension, während eine hohe Dosis IL-4 NT-4-abhängiges Axonwachstum förderte ([Beitrag 2.5](#)). Dies ist unseres

---

Wissens der erste Nachweis, dass das T-Zell-Zytokin IL-4 einen direkten oder indirekten Einfluss auf axonales Auswachsen hat. Wir konnten in einer parallel durchgeführten Studie im ZNS zeigen, dass IL-4 auch eine zentrale Rolle spielt bei einer durch T-Helferzellen induzierten Steigerung axonalen Auswachsens nach mechanischer Schädigung sowohl des Gehirns als auch des Rückenmarks ([Beitrag 2.6](#)).

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.5

Gölz G, Uhlmann L, Lüdecke D, Markgraf N, Nitsch R, **Hendrix S**:

The cytokine/neurotrophin axis in peripheral axon outgrowth.

**Eur J Neurosci**, doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05155.x

---

## 2.6. T-Helfer-Zellen stimulieren die axonale Regeneration im zentralen Nervensystem durch Interleukin-4

Da es einige indirekte Hinweise in der Literatur gibt, dass Th2-Zellen eine wichtige, aber bisher unverstandene Rolle bei einer mechanischen ZNS-Läsion spielen, untersuchten wir, ob Th2-Zellen und die von ihnen sezernierten Zytokine die axonale Regeneration nach mechanischer ZNS-Schädigung fördern ([Beitrag 2.6](#)). Wir konnten *in vitro* und *in vivo* zeigen, dass Th2-Zellen via IL-4 signifikant das axonale Auswachsen nach entorhinaler Kortex-Läsion fördern. Darüber hinaus steigerte die intraläsionale Injektion von unspezifisch aktivierten Th2-Zellen signifikant die axonale Regeneration nach einer Kontusionsverletzung des Rückenmarks in Mäusen. Wir konnten ferner nachweisen, dass IL-4 der entscheidende Faktor des Th2-induzierten Axonwachstum ist, da es sowohl durch Antikörper gegen IL-4 geblockt wird als auch nicht mehr in organotypischen Hirnschnitten aus IL-4-Rezeptor-Knockout-Mäusen induzierbar ist. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass rekombinantes IL-4 die Reinnervation des denervierten Hippocampus fördert und dass die konstante Sekretion von IL-4 durch transfizierte Plasmazymzellen das axonale Auswachsen unterstützt. IL-4-Rezeptorexpression ist nach Läsion auf den neuronalen Zellen der hippocampalen Formation sowie auf reaktiven Astrozyten hochreguliert. Ferner regulieren Th2-Zellen *in vitro* und *in vivo* die Neurotrophinrezeptor-Expression auf Entorhinalen Cortex-Explantaten hoch. Diese Hochregulation wird durch Anti-IL-4-Antikörper blockiert. Die durch Th2-Zellen induzierte Steigerung des Axonwachstums ist abhängig von der Neurotrophin-Signaltransduktion, da es durch Antikörper gegen Neurotrophine deutlich reduziert und durch den Pan-Neurotrophin-Rezeptor-Blocker K252a vollständig inhibiert werden kann. Dies ist der erste formale Beleg, dass Th2-Zellen durch ihr Marker-Zytokin IL-4 Neurotrophin-abhängiges axonales Auswachsen nach Läsion fördern ([Beitrag 2.6](#)).

Die hier zusammengefassten Arbeiten sind erste deutliche Hinweise darauf, dass die axonale Regeneration nach Nervenschädigung im PNS und ZNS über eine Zytokin/Neurotrophin-Achse reguliert wird.

---

## Zusammenstellung wesentlicher Originalarbeiten

### Beitrag 2.6

**Hendrix S**, Hechler D, Sallach S, Lüdecke D, Gölz G, Brandt C, Kammertöns T, Blankenstein T, Lühder F, Gold R, Schnell L, Schwab M, Siffrin V, Zipp F, Nitsch R:

T helper cells stimulate neurotrophin-dependent axonal outgrowth via interleukin-4.

2006, eingereicht