

# Institut für Anatomie

## Lehrstuhl für Anatomie und Zellbiologie

### Adresse

Krankenhausstraße 9  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8522265  
Fax: +49 9131 8522863  
www.anatomie1.med.fau.de

### Direktorin

Prof. Dr. med. Stefanie Kürten

### Ansprechpartnerin

Prof. Dr. med. Stefanie Kürten  
Tel.: +49 9131 8522265  
Fax: +49 9131 8522863  
stefanie.kuernten@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Die B-Zell-abhängige Immunpathogenese der MS
- Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien für die MS
- Das ENS als Zielstruktur der Autoimmunantwort in der MS
- extrinsische und intrinsische Innervation des Ösophagus als Zielstrukturen der Autoimmunantwort in der MS
- Das ENS des Menschen
- Zellbiologie des NF2-Tumorsuppressor-Proteins
- Untersuchungen zum N. vagus
- intrinsische choroidale Neurone (ICN)
- Innervation des braunen Fettgewebes

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 3  
Beschäftigte: 24  
• Wissenschaftler: 4  
(davon drittmittelfinanziert: 0)  
• Promovierende: 11

### Strukturelle Besonderheit

Das Institut für Anatomie wird von den Inhabern der beiden Lehrstühle in kollegialem Konsens geführt.

### Forschung

Der Hauptforschungsschwerpunkt liegt auf der Immunpathologie der Multiplen Sklerose (MS). Dies beinhaltet auch die Erforschung neuer diagnostischer Möglichkeiten sowie die Entwicklung innovativer Therapiestrategien. Darüber hinaus bildet das Studium des enterischen Nervensystems (ENS) und dessen Beteiligung an neurodegenerativen Erkrankungen einen weiteren Schwerpunkt.

### Die B-Zell-abhängige Immunpathogenese der MS

PI: Prof. Dr. S. Kürten, Dr. R. Chunder  
Die MS ist eine chronische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Rolle der B-Zellen in der Immunpathogenese der MS ist in den letzten Jahren stark in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Neben der Produktion von Autoantikörpern und der Präsentation von Autoantigenen können B-Zellen auch durch die Bildung von tertiären lymphatischen Organen im ZNS in die Erkrankung involviert sein. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, die Mechanismen der B-Zell-Beteiligung durch die Analyse von Mausmodellen näher zu beleuchten. Insbesondere wird dazu die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) verwendet, die durch aktive Immunisierung mit einem Fusionsprotein, bestehend aus dem Myelin-Basischen-Protein und dem Proteolipid-Protein, in Mäusen ausgelöst werden kann und B-Zell-abhängig verläuft. In diesem Modell sollen Schlüssel-moleküle identifiziert werden, die für die Bildung von tertiären lymphatischen Organen wichtig sind. Diese Schlüssel-moleküle sollen dann auch in Patienten mit MS untersucht und in Bezug zum Verlauf und zur Schwere der Erkrankung gesetzt werden. Ebenfalls könnten durch diesen Forschungsansatz neue Therapien entwickelt werden. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt bildet die Entwicklung von B-Zell-basierten Biomarkern für Patienten mit MS. Diese sollen nicht nur diagnostisch genutzt werden, sondern auch die Therapieentscheidung für eine gezielte immunmodulatorische Therapie erleichtern.

### Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien für die MS

PI: Prof. Dr. S. Kürten  
Die derzeit verfügbaren Therapien für die MS zielen vor allem auf die entzündliche Komponente der Erkrankung ab. Es ist jedoch bekannt, dass es bei Patienten bereits mit Beginn der Erkrankung auch zur Neurodegeneration kommt, die im Verlauf weiter fortschreitet und den zunehmenden und irreversiblen Untergang von Nervenfasern bedingt. In Analysen anhand des Mausmodells der MS konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit dem L-Typ Calciumkanal-antagonisten Nimodipin zur Abnahme der axonalen Schädigung und Demyelinisierung bei gleichzeitiger Zunahme der Remyelinisierung führt. In diesem Projekt sollen die Mechanismen der beobachteten Effekte näher studiert werden.

### Das ENS als Zielstruktur der Autoimmunantwort in der MS

PI: Prof. Dr. S. Kürten, Dr. R. Chunder  
Unsere Vorarbeiten zeigen erstmals, dass auch das ENS Ziel des Autoimmunprozesses bei der MS ist. In diesem Projekt sollen morphologische und funktionelle Analysen einen detaillierten Einblick in die degenerativen Prozesse im ENS im Rahmen der Erkrankung geben und herausstellen, ob diese einen ursächlichen Prozess oder eher ein Epiphänomen darstellen. Ebenfalls ist es unser Ziel, mögliche Zielantigene der Autoimmunantwort im Darm zu identifizieren. Die Ergebnisse aus diesem Projekt könnten langfristig von erheblicher klinischer Relevanz für die Therapie der MS sein. Den Darm in die diagnostischen und therapeutischen Strategien mit einzubeziehen, kann einen völlig neuen Ansatzpunkt auch im Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung darstellen.

### Extrinsische und intrinsische Innervation des Ösophagus als Zielstrukturen der Autoimmunantwort in der MS

PI: Prof. Dr. J. Wörl, Prof. Dr. S. Kürten, Prof. Dr. W.L. Neuhuber  
Aufbauend auf detaillierten Kenntnissen der Ösophagusinnervation, insbesondere der sogenannten enterischen Co-Innervation, untersuchen wir erstmalig in einem Mausmodell der MS, ob gliale oder neuronale Elemente auf zentraler oder peripherer Ebene im Ösophagus durch Autoimmunprozesse bei der MS geschädigt werden. Ziel dieses Projektes ist es herauszufinden, ob Schluckstörungen bei MS-Patienten auf nachweisbare morphologische Veränderungen im Ösophagus zurückzuführen sind. Schluckstörungen werden sehr häufig bei MS-Patienten beobachtet. Die Pathogenese dieser Schluckstörungen ist weitgehend unbekannt.

### Das ENS des Menschen

PI: Prof. Dr. A. Brehmer, PD Dr. S. Jabari  
Trotz erheblich gewachsenen Wissens über Struktur und Funktion des ENS von Versuchstieren sind insbesondere die zellulären Bestandteile des menschlichen ENS weiterhin nur ansatzweise bekannt, eine „enterische Neuropathologie“ steckt deshalb noch in den „Kinderschuhen“. Die morphologisch-immunhistochemische Identifikation und Klassifikation enterischer Neurone im gesunden sowie krankhaft veränderten Darm (v. a. Chagas-Megacolon, Hirschsprung-Megacolon) sind Gegenstand mehrerer Teilprojekte. Daneben stehen die Wechselwirkungen des ENS mit dem Darmepithel und sei-

nen enteroendokrinen Zellen sowie die Entwicklung einer digitalen Pathologie mit im Fokus.

### **Zellbiologie des NF2-Tumorsuppressor-Proteins**

PI: PD Dr. M. Kressel

Das Neurofibromatose Typ 2 (NF2) Protein Merlin ist ein klassisches Tumorsuppressor-Protein, was bedeutet, dass eine Funktionseinschränkung dieses Proteins, z. B. durch hereditäre NF2-Genmutationen, zum Auftreten von Tumoren, typischerweise von Vestibularis-Neurinomen führt. Zusammen mit anderen Bindungspartnern bildet Merlin einen Komplex an der Plasmamembran, der in Abhängigkeit von der Zelldichte die Zellproliferations-fördernde Wirkung des Hippo-Signaltransduktionsweges hemmt. Durch alternatives Spleißen entstandene Protein-Isoformen eines spezifischen NF2-Bindungspartners wurden identifiziert und die Veränderungen in der subzelluläre Lokalisation charakterisiert. Als Vorbereitung für weitere Studien wurde untersucht, inwieweit sich diese Proteine auch in Bakterienzellen exprimieren lassen.

### **Untersuchungen zum N. vagus**

PI: PD Dr. M. Kressel

Die genaue Kenntnis des Verlaufes und des mikroskopischen Aufbaus der terminalen Nervenendigungen des N. vagus ist auf Grund ihrer funktionellen Bedeutung für den Gesamtorganismus Gegenstand intensivster Forschung. Mittels neuronaler Tracing-Methoden wurde im Tiermodell der Verlauf bisher unbekannter Vagus-Endigungen im Bauchraum kartiert und ihr struktureller Zusammenhang zum umliegenden Gewebe untersucht.

### **Intrinsische choroidale Neurone (ICN)**

PI: Prof. Dr. W. Neuhuber

Die Aderhaut des Auges von höheren Primaten, insbesondere des Menschen, und von Vögeln beherbergt mehrere Tausend Neurone, die sogenannten ICN, die ein Netzwerk nicht unähnlich dem ENS bilden und choroidale Blutgefäße und nicht-vaskuläre glatte Muskulatur innervieren. Andererseits werden ICN von postganglionären sympathischen und parasympathischen sowie von trigeminalen peptidergen afferenten Neuronen kontaktiert. Ihre funktionelle Bedeutung ist nach wie vor rätselhaft, doch ist eine Rolle bei der okulären Homöostase wahrscheinlich. Ein Hinweis darauf könnte die tageszeitlich abhängige Schwankung von VIP (vasoaktives intestinales Peptid) sein, eines vasodilatierenden Transmitters der ICN.

Das Projekt ist eine Kooperation mit der Augenklinik sowie der PMU Salzburg.

### **Innervation des braunen Fettgewebes**

PI: Prof. Dr. W. Neuhuber

Das braune Fettgewebe ist nicht nur für die Thermogenese bei Säuglingen wichtig, sondern auch bei Erwachsenen im paraxialen Bereich (supraclavikulär, zervikal und thorakal paraspinal) reichlich vorhanden und von noch weitgehend unerforschter metabolischer Bedeutung. Mit immunhistochemischen und molekularbiologischen Methoden werden Fettgewebe und sympathische Ganglien bei der Maus und beim Menschen untersucht. Das Projekt ist eine Kooperation mit Baton Rouge, USA.

### **Lehre**

Der Lehrstuhl für Anatomie und Zellbiologie beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie der Molekularen Medizin. Insbesondere ist der Lehrstuhl für die gesamte Lehre auf dem Gebiet der Neuroanatomie verantwortlich und maßgeblich an der Ausrichtung des gleichwohl für die Vorklinik zentralen als auch in personeller, technischer und zeitlicher Hinsicht aufwändigen Präparierkurses für ca. 230 Studierende der Medizin und Zahnmedizin pro Semester beteiligt. Darüber hinaus bietet der Lehrstuhl die Wahlpflichtfächer „Angewandte Anatomie (EMPTY-Kurs)“ und „Anatomie am Lebenden“ an. Besonders hervorzuheben ist auch die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der vorklinisch/klinischen „Verzahnung“ gemeinsam mit der Neurologischen Klinik, der (Neuro)Chirurgischen Klinik, der Frauenklinik, dem Institut für Radiologie und der Neuroradiologischen Abteilung.

Darüber hinaus werden Bachelor- und Masterarbeiten im Studiengang Molekulare Medizin und Biologie sowie vor allem human- und zahnmedizinische Promotionen betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Wunsch M et al. The enteric nervous system is a potential autoimmune target in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2017 Aug;134(2):281-295

Schampel A, Volovitch O, Koeniger T, Scholz CJ, Jörg S, Linker RA, Wischmeyer E, Wunsch M, Hell JW, Ergün S, Kuerten S. Nimodipine fosters remyelination in a mouse model of multiple sclerosis and induces microglia-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Apr 18;114(16):E3295-E3304

Zetzmann K, Strehl J, Geppert C, Kuerten S, Jabari S, Brehmer A. Calbindin D28k-Immunoreactivity in Human Enteric Neurons. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 8;19(1)

Simon M, Ipek R, Homola GA, Rovituso DM, Schampel A, Kleinschnitz C, Kuerten S. Anti-CD52 antibody treatment depletes B cell aggregates in the central nervous system in a mouse model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2018 Aug 11;15(1):225

Hohberger B, Jessberger C, Hermann F, Zenkel M, Kaser-Eichberger A, Bergua A, Jünemann AG, Schrödl F, Neuhuber W. VIP changes during daytime in chicken intrinsic choroïdal neurons. *Exp Eye Res.* 2018 May;170:8-12

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. P. V. Lehmann, MD, PhD, Cellular Technology Limited, Shaker Heights: USA

Prof. C. Linington, PhD, University of Glasgow, Glasgow: Großbritannien

Prof. ABM da Silveira, PhD, Federal University of Uberlandia, Uberlandia: Brasilien

Prof. J. Shimizu, DVM, PhD, Gifu University, Gifu City: Japan

Prof. L. Steinman, MD, PhD, Stanford University, Stanford: USA