

## Der Einfluss von Entzündungsreaktionen auf die Funktionen des Nervensystems

Graduiertenkolleg der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass immunologische Prozesse nicht nur an den klassischen Entzündungserkrankungen des Nervensystems beteiligt sind, sondern auch bei Schädigungen, die primär nicht mit Entzündungsreaktionen beginnen, eine wichtige Rolle spielen. Bei Krankheitsbildern wie zum Beispiel bei Hirntraumata, beim Schlaganfall, bei der Alzheimererkrankung aber auch bei so normalen Funktionen des Nervensystems wie Schmerzausbreitung interagieren Immunzellen mit Zellen des Nervensystems. Obwohl sich die initialen Ereignisse stark unterscheiden, gehen wir im Forschungsprogramm des Graduiertenkollegs von der Hypothese aus, dass es gemeinsame Mechanismen der Kommunikation zwischen Immun- und Nervensystem gibt.

### Inhaltlicher Hintergrund des Graduiertenkollegs

Wenn Krankheitserreger, z. B. Viren oder Bakterien, in den Körper eindringen, reagiert der Organismus in der Regel mit einer Entzündung, die die Eindringlinge beseitigen soll. Solche Prozesse laufen in unserem Organismus ständig ab, ohne dass wir davon unbedingt etwas mitbekommen. Auf der Zellebene werden dabei sowohl ortständige Immunzellen aktiviert als auch zusätzlich weitere verschiedene Immunzellen über den Blutstrom an den Ort des Geschehens rekrutiert, um hier ihre sinnvollen Aufgaben zu erfüllen. Für den Organismus ist es von immenser Wichtigkeit, dass die

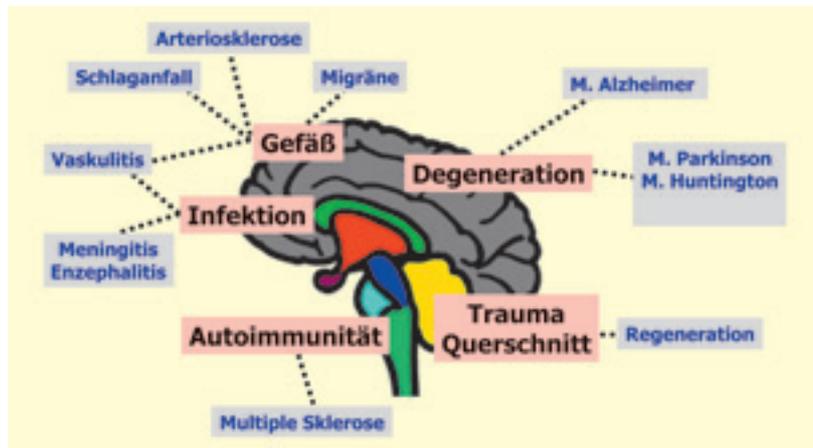


Abb. 2 Beteiligung von Entzündungsprozessen an Erkrankungen des Gehirns

Immunreaktion genau reguliert wird. Insbesondere die Stärke, die Dauer und der Ort der Immunantwort müssen auf die Erfordernisse abgestimmt sein. Eine ungezielte, zu starke oder zu lange Immunreaktion wird, neben der angestrebten Erregerelimination, auch einen mehr oder weniger großen »Kollateralschaden« im körpereigenen Gewebe anrichten. Wenn das Immunsystem dauerhaft fehlgeleitet wird, ihm z. B. eine (fortbestehende) Infektion vorgetäuscht oder eine Immunreaktion nicht adäquat reguliert wird, kann es passieren, dass sich das Immunsystem direkt gegen körpereigene Strukturen richtet. Wir sprechen dann von Autoimmunreaktionen bzw. Autoimmunerkrankungen.

Entzündungsreaktionen im zentralen Nervensystem fesseln Forscher bereits seit über 150 Jahren. Mitte

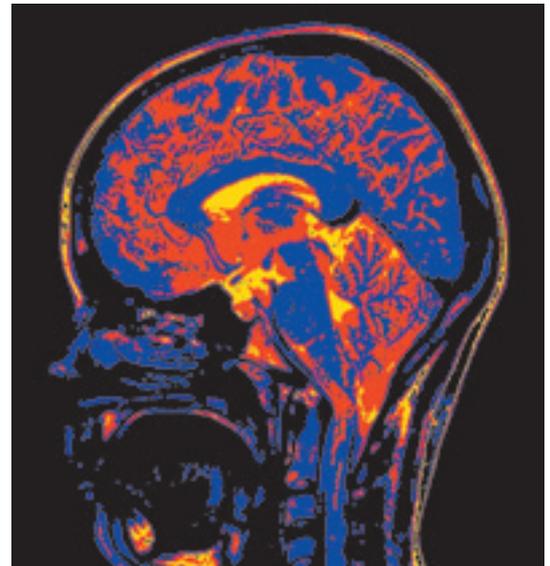


Abb. 1 Magnetresonanztomographische T2-gewichtete Schnittbildaufnahme durch ein menschliches Gehirn. In Ausrichtung parallel zur Nasen-Hinterhaupts-Achse wird durch die Farbkodierung weiße Substanz rot, graue Substanz blau und Nervenwasser (Liquor) gelb dargestellt.

des 19. Jahrhunderts erkannte der Berliner Pathologe Rudolf Virchow, dass Hirngewebe nicht nur aus Neuronen, also Nervenzellen besteht. Virchow entdeckte eine zweite Zellpopulation, von der er annahm, dass es sich um Hilfszellen handelt, die das Gehirn zusammenhalten, indem sie als eine Art Leim die Nervenzellen zusammenkleben. Daher nannte er diese Zellen Nerven Kitt oder Neuroglia (Glia = Kitt, Leim). Heute wissen wir, dass Virchows Gliazellen keineswegs eine homogene Zellgruppe darstellen, sondern eine Vielzahl verschiedener Zelltypen mit unterschiedlichsten Eigenschaften und Funktionen umfassen. Vereinfacht unterscheiden wir Oligodendrozyten, die primär für die Umhüllung von Nervenfasern und deren Versorgung mit Nährstoffen zuständig sind, Astrozyten, die als Stütz- und Pufferzellen dienen, aber auch bei der Interaktion mit dem Immunsystem eine wichtige Rolle spielen und schließlich Mikrogliazellen, die als hirneigene Fresszellen (Makrophagen) vermutlich eine erste Verteidigungslinie im ZNS gegen eindringende Mikroorganismen bilden. Die spärliche Expression von Transplantationsantigenen wie den Molekülen der Klasse II des »Major Histocompatibility Complex« (MHC) im gesunden Gehirn zeigt, dass die Mikrogliazellen unter physiologischen Bedingungen kaum aktiv sind. Die Moleküle der MHC-Klasse II spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Initiierung einer Immunreaktion, da an ihnen bestimmte mikroorganismen Bestandteile gebunden und anderen Immunzellen »präsentiert« werden. Werden diese mikroorganismen Moleküle als schädlich erkannt, kann im Zusammenspiel mit weiteren Signalmolekülen und herbeirekrutierten Immunzellen eine Immunreaktion ausgelöst werden. Im Rahmen einer solchen Immunreaktion lässt sich regelmäßig eine starke Hochregulation von Transplantationsantigenen beobachten. Eine weitere Schlüsselrolle bei der Früherkennung von ins Nervensystem eingedrungenen Bakterien-, Viren-, Pilz- oder Parasitenzellwandbestandteilen sowie doppelsträngigen Nukleinsäuren, also genetischem Material,

spielen die Mitglieder aus der Familie der »Toll-like Rezeptoren«. Das Gehirn besitzt also im Zusammenspiel mit dem Immunsystem ein sehr wirkungsvolles Immunrepertoire zur Bekämpfung von potentiell schädlichen Mikroorganismen.

Dennoch unterscheidet sich das Gehirn im Hinblick auf Entzündungsreaktionen von vielen anderen Organen. Seit langem ist das Phänomen bekannt, dass Entzündungen des gesunden Gehirns vergleichsweise selten und nur in sehr begrenztem Umfang auftreten. Dabei sind im Gehirngewebe regelmäßig kompetente Immunzellen zu finden. Der aus der Transplantationsmedizin übernommene Terminus »Immunprivileg« beschreibt

die Fähigkeit des Gehirns, mittels verschiedener aktiver und passiver Mechanismen einerseits das Eindringen von Mikroorganismen zu erschweren, andererseits Entzündungsreaktionen zu unterdrücken, indem aktivierte Immunzellen gewissermaßen »abgeschaltet« oder sogar eliminiert werden können. Es ist unschwer nachzuvollziehen, welche katastrophalen Folgen eine massive Entzündungsreaktion im Gehirn mit den bereits erwähnten Kollateralschäden haben kann. Wie müssen wir uns dieses Immunprivileg vorstellen? Zusammengefasst ist das Immunprivileg die Folge eines überaus komplexen Zusammenspiels zwischen dem Immun- und Nervensystem, an dem verschiedene Zellpopulationen aus beiden Systemen beteiligt sind.

#### **Graduiertenkolleg 1258:**

##### **Der Einfluss von Entzündungsreaktionen auf die Funktionen des Nervensystems**

Arbeitshypothese für die Erforschung des Einflusses von Entzündungsreaktionen auf die Funktionen des Nervensystems ist, dass es gemeinsame Mechanismen der Kommunikation zwischen Immun- und Nervensystem gibt. Das Graduiertenprogramm studiert diese Interaktionen, indem es moderne Methoden der molekularen und zellulären Biologie mit bildgebenden Verfahren (2-Photonen-Mikroskopie, Infrarotfluoreszenz und Magnetresonanztomographie) kombiniert. Wir haben Modellsysteme einschließlich Tiermodelle für Entzündungskrankheiten des Nervensystems, Schlaganfall und Schmerzfunktionen bei Gelenkentzündungen und ermöglichen den Studenten gleichzeitig Patientenkontakt in Ambulanzen oder im stationären Bereich. Die wissenschaftliche Zielstellung dieses Programms fokussiert sich auf Interaktionen von pro-entzündlichen und regulatorischen Immunzellen mit Zellen des zentralen Nervensystems, den Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikrogliazellen und Neuronen. Wir untersuchen die durch Entzündung induzierten Antworten dieser Zellen und ihre Bedeutung für normale Funktionen, pathologische Veränderungen und Regeneration im Nervensystem. Die zu Grunde liegenden Mechanismen dieser Prozesse zu studieren, ist eine Herausforderung für motivierte junge Studenten und gleichzeitig eine Gelegenheit, diese verschiedenen Ansätze kennen zu lernen. Das Graduiertenkolleg wird in den internationalen Master-/MD/PhD-Studiengang *Medical Neurosciences* der Humboldt-Universität integriert. Gemeinsam mit den Gremien des Studiengangs werden die Studenten ausgewählt, basierend auf einem etablierten Test und einem Vortrag. Durch die Einbindung in den Studiengang und Teilnahme an Vorlesungen und Kursen dieses Pro-

gramms erhalten die Studenten eine breite Ausbildung in den Neurowissenschaften. Komplementär dazu gibt es ein eigenes Kurs- und Vorlesungsprogramm des Graduiertenkollegs. Jeder Student wird von zwei Tutoren betreut und soll auch im Rahmen von Kooperationen und Rotationen in anderen Abteilungen des Graduiertenkollegs arbeiten. Eine Serie von Seminarprogrammen ermöglicht den Studenten den Aufbau internationaler Kontakte. Dies ist verbunden mit einem internationalen Austauschprogramm mit einer Anzahl exzellenter Gruppen aus dem Feld, mit denen die Tutoren laufende Kollaborationen haben. Die Studenten lernen, für ihre eigene Ausbildung Verantwortung zu übernehmen, indem sie ihre Ergebnisse sowohl bei Tagungen als auch vor Gastwissenschaftlern präsentieren, Diskussionsrunden innerhalb des Graduiertenprogramms organisieren, sich an der Organisation von Symposien beteiligen und an Schulen im Oberstufenbereich ihre Ergebnisse vorstellen. Unser Ziel ist es, junge Studenten auszubilden und zu motivieren und eine Umgebung zu schaffen, in der Naturwissenschaftler und Mediziner sich zügig und auf hohem Niveau qualifizieren und eine Basis für eine kreative und erfolgreiche Wissenschaftskarriere erhalten.

#### **Sprecher/in:**

*Prof. Dr. Frauke Zipp*

Charité – Universitätsmedizin Berlin

*Prof. Dr. Helmut Kettenmann*

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin

#### **Fördereinrichtung:**

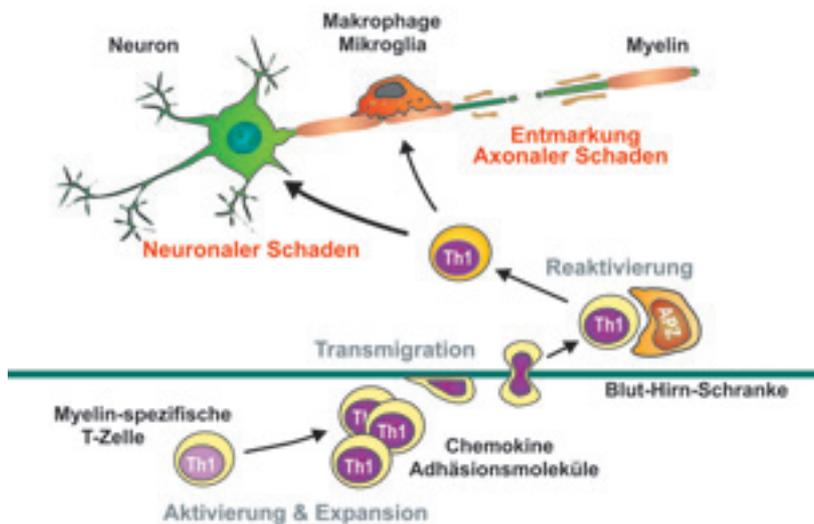
DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft

#### **Laufzeit:**

04/2006 – 09/2010 (erste Förderperiode)

Um eine Immunreaktion, also im weiteren Sinne eine Entzündung auszulösen, müssen Immunzellen zunächst aus dem Blutstrom ins Nervensystem einwandern. Hier angelangt, gehen die blutstämmigen Immunzellen vielschichtige Wechselbeziehungen mit den hirneigenen Immunzellen, insbesondere mit den Mikrogliazellen und Astrozyten ein. Neuere Daten zeigen, dass sogar ein reger Austausch zwischen den

vaskulären Endothels. Adhäsionsmoleküle wie z. B. VCAM oder LFA-1 dienen als Kontaktstellen zwischen im Blutstrom zirkulierenden Immunzellen und Endothelzellen, indem Immunzellen gewissermaßen daran »haften« bleiben. Folglich kann über eine Hoch- oder Herunterregulation von Adhäsionsmolekülen das Durchwandern der Blut-Hirn-Schranke erleichtert oder auch erschwert werden. Einige neue Therapie-konzepte bei entzündlichen Erkrankungen des Gehirns, beispielsweise der Multiplen Sklerose, basieren auf einer Blockade von Adhäsionsmolekülen durch spezifische Antikörper wie z. B. dem VLA-4 Antikörper Natalizumab. So eine Blockade erschwert ebenfalls das Einwandern von Entzündungszellen ins Gehirn.



**Abb. 3**  
Entstehungsmechanismus von autoimmun-entzündlichen Erkrankungen des Gehirns  
Autoreaktive lymphozytäre Immunzellen vom T-Helfer Typ 1 (Th1) werden auf ungeklärte Weise, höchstwahrscheinlich im Rahmen von Infektionen, außerhalb des Gehirns aktiviert. Nach Durchwandern der Blut-Hirn-Schranke werden sie durch erneute Antigenpräsentation reaktiviert und induzieren im Konzert mit sekundär einwandernden Immunzellen eine Entzündungsreaktion, in deren Folge eine Entmarkung und eine Schädigung sowohl von Oligodendrozyten als auch von neuronalen Strukturen entsteht.

hirneigenen Mikrogliazellen und bestimmten blutstämmigen Immunzellen, den Monozyten, stattfindet. Der Eintritt peripherer Immunzellen ins Zentralnervensystem wird physiologischerweise durch die Blut-Hirn-Schranke kontrolliert. Unter normalen Umständen verhindert diese Barriere den Eintritt von aktivierten Immunzellen nahezu vollständig. Die Barriere wird von Endothelzellen gebildet, die die innere Gefäßwand auskleiden und miteinander durch so genannte »Tight Junctions« verbunden sind. Neben den Endothelzellen sind die über ihre Endausläufer mit den Endothelzellen verbundenen Astrozyten wesentlich an dieser mechanischen Barriere beteiligt. Auch zwischen Mikroglia und Endothelzellmembran gibt es Kontakte. Die genau abgestimmte Interaktion zwischen Mikrogliazellen, Astrozyten und Endothelzellen reguliert die Dichte bzw. Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und kontrolliert auf diese Weise direkt den Übertritt z.B. von Entzündungszellen aus dem Blutstrom in das Gehirn. Auf diese Weise nimmt die Interaktion zwischen diesen Zellpopulationen direkt Einfluss auf das Ausmaß des Entzündungsprozesses im ZNS.

Während dieser mechanische Regulationsmechanismus eher fürs Grobe zuständig ist, erfolgt die Feinabstimmung durch die Expression von Adhäsionsmolekülen und so genannten Todesliganden entlang des

Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem im Allgemeinen und Entzündungsreaktionen im Speziellen werden zudem maßgeblich durch eine Vielzahl von Chemokinen und Zytokinen beeinflusst. Kommt es auf irgendeiner Ebene dieses komplexen Zusammenspiels zu Fehlregulationen, kann daraus eine übermäßige Aktivierung des Immunsystems mit fatalen Folgen resultieren.

**Beispiele entzündungsbedingter neurologischer Erkrankungen**

Entzündungsvorgänge spielen bei vielen häufigen neurologischen Erkrankungen eine entscheidende, mitunter auch zweiseitige Rolle, die im Folgenden an typischen Erkrankungen exemplarisch dargestellt werden soll:

**Erregerbedingte neurologische Erkrankungen**

Ein typisches Beispiel einer erregerbedingten Erkrankung des Zentralnervensystems ist die bakterielle Meningitis, die häufig durch Pneumokokken ausgelöst wird. Hier folgt die Entzündungsreaktion zunächst zweckmäßig mit dem Ziel der Erregerelimination. Die Kehrseite zeigt sich jedoch unmittelbar, wenn eine häufig auftretende überschießende Immunantwort gegen bestimmte bakterielle Bestandteile eine verheerende Schädigung von Nervenzellen und Hirngewebe nach sich zieht. Diese überschießende unkontrollierte Immunant-

wort ist ein wichtiger Grund für die trotz hochmoderner Antibiotikatherapie noch immer sehr hohe Sterblichkeit von bis zu 20% und stellt einen wichtigen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien dar.

#### Autoimmunbedingte neurologische Erkrankungen

Die Multiple Sklerose gilt als Prototyp einer Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems, bei der ohne Vorhandensein einer Infektion eine Entzündungsreaktion gegen hirneigene Strukturen auftritt und zur Zerstörung von Hirngewebe führt. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der MS spielen autoaggressive, gegen bestimmte Zellbestandteile der Oligodendrozyten gerichtete Immunzellen (T-Lymphozyten), die nach einer fehlgesteuerten Aktivierung die Blut-Hirn-Schranke durchwandern können, ins Zentralnervensystem eindringen und dort die Entzündungsreaktion initiieren. Es kommt zu einer Schädigung und Zerstörung von Oligodendrozyten und der von diesen Zellen gebildeten Myelinumhüllung der Nervenfortsätze. Als Folge dieser Schädigung können Nervenimpulse nicht mehr richtig fortgeleitet werden. Im weiteren Verlauf der Entzündungsreaktion spielen auch andere Immunzellen eine wichtige Rolle. Hierzu gehören sowohl solche, die aus dem Blutstrom ins Nervensystem einwandern als auch Mikrogliazellen, die an Ort und Stelle aktiviert werden. Bei der Multiplen Sklerose tritt die Entzündung primär ohne Nutzen auf. Während lange Zeit die Oligodendrozyten als entscheidendes Ziel des Autoimmunprozesses angesehen wurden, setzt sich mehr und mehr die Erkenntnis durch, dass auch Nervenzellen und ihre Ausläufer direkt geschädigt werden. Die längerfristigen Folgen sind bleibende Behinderungen wie Lähmungen, Sehstörungen, Gefühlsstörungen oder Koordinationsstörungen.

#### Durchblutungsstörungen des Gehirns

Beim Schlaganfall kommt es z. B. durch einen Gefäßverschluss zu einer akuten Minderdurchblutung bestimmter Gehirnabschnitte. Obwohl der Schlaganfall an sich ein hochakutes Ereignis ist, das auf den ersten Blick nichts mit einer Entzündung zu tun hat, lassen sich nach einem Schlaganfall Entzündungsprozesse im Gehirn nachweisen, deren genaue Funktion und Bedeutung allerdings noch nicht gut verstanden sind. Vermutlich tragen diese Prozesse dazu bei, dass das zerstörte Gewebe abgebaut wird, möglicherweise werden im Rahmen der Entzündung aber auch Substanzen freigesetzt, die eine eher schützende oder reparierende Funktion auf die Nervenzellen ausüben.

#### Neurodegenerative Erkrankungen

Die Parkinson-Erkrankung, die Huntington'sche Erkrankung oder die Alzheimer-Demenz sind Erkran-

kungen des meist höheren Lebensalters, bei denen lange Zeit von einer reinen neurodegenerativen Ursache ausgegangen wurde. Bei der Parkinson-Erkrankung führt der Untergang bestimmter Nervenzellen zu einer Verarmung des Botenstoffs Dopamin im Gehirn. Bei der Huntington'schen Erkrankung führt die Degeneration bestimmter, für Bewegungsabläufe zuständiger Hirnstrukturen zu Bewegungsstörungen. Bei der

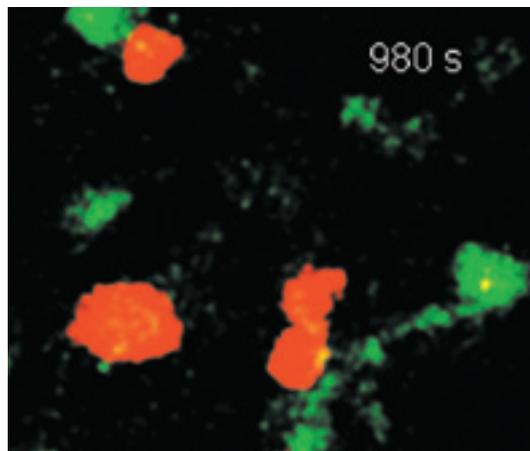


Abb. 4

Interaktion zwischen Immunzellen und Nervenzellen im Hirngewebe von Mäusen lassen sich mit Hilfe der 2-Photonen-Mikroskopie direkte Interaktionen zwischen Immunzellen (rot) und Nervenzellen (grün) beobachten. Es resultiert eine Schädigung der Nervenzellen.

Alzheimer-Demenz führen Ablagerungen zu einer Fehlfunktion und Zerstörung von Nervenzellen und damit zu den bekannten Gedächtnis- und Persönlichkeitsstörungen. Eine Reihe von experimentellen Daten und bereits erste klinische Studien weisen aber darauf hin, dass auch bei diesen Erkrankungen Entzündungen eine Rolle spielen und möglicherweise anti-entzündliche Therapiestrategien sinnvoll werden könnten.

#### Schmerzen

Schmerzen entstehen z. B. durch Gewebeschädigung im Rahmen von Verletzungen. Die Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerzsignalen ist eine wesentliche Aufgabe des Nervensystems. Wir wissen inzwischen, dass Entzündungsprozesse an der Entstehung, Ausbreitung und Verarbeitung von Schmerz in entscheidender Weise beteiligt sind.

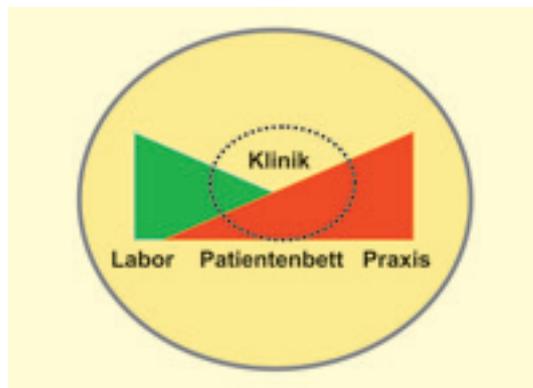
Interaktionen zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem spielen, wie bereits angedeutet, vermutlich auch bei Regenerations- und Reparationsprozessen eine wichtige Rolle. Verglichen mit dem peripheren Nervensystem hat das zentrale Nervensystem des Menschen ein niedriges Regenerationspotenzial. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf unterschiedliche Interaktionen mit dem Immunsystem zurückzuführen, denn nach einer Gewebeschädigung wandern Immunzellen, insbesondere Makrophagen, erst sehr viel später und in kleinerer Anzahl ins zen-

trale Nervensystem ein als es im peripheren Nervensystem der Fall ist. Es ist möglich, dass diese späte und verminderte Reaktion und Interaktion die Regenerationskapazität vermindert. Doch nicht nur das Immunsystem beeinflusst Funktion und Integrität des Nervensystems. Umgekehrt wird auch das Immunsystem durch das Nervensystem moduliert. Dies wird z. B. dadurch deutlich, dass nach einem Hirntrauma oder auch nach einem Schlaganfall eine gewisse Immunsuppression, also Unterdrückung des Immunsystems mit einer erhöhten Infektanfälligkeit auftritt.

Es bestehen also zahlreiche Wechselbeziehungen zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem, deren Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf vieler neurologischer Erkrankungen zunehmend erkannt und akzeptiert wird. Modulationen dieser Wechselwirkungen bieten vielversprechende Ansätze zur Behandlung zahlreicher neurologischer Erkrankungen. Jedoch ist unser Verständnis der schwierigen und komplexen Wechselwirkungen zwischen den zellulären und löslichen Mitspielern noch unvollständig.

Abb. 5

Aus dem Forschungslabor in die Arztpraxis  
Ein modernes, krankheitsorientiertes Forschungskonzept zielt darauf ab, Fragen aus der Klinik heraus zu stellen, um dann die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung wiederum in den klinischen Bereich zu übertragen und schließlich den Patienten zu Gute kommen zu lassen.



Um die Wechselbeziehungen zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem besser zu verstehen, ist an der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Federführung von Prof. Dr. Frauke Zipp (Cecilie-Vogt-Klinik für Molekulare Neurologie) und Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin) ein Graduiertenprogramm etabliert worden, das verschiedene Teilbereiche des Berliner neurowissenschaftlichen Forschungsschwerpunkts integriert. Dieses Programm bietet neue multimodale Forschungsansätze und stellt eine fruchtbare Plattform für die Ausbildung von Studenten mit neurowissenschaftlichem Interessenschwerpunkt dar.

Dieses Netzwerk, an dem viele namhafte und äußerst produktive Arbeitsgruppen aus dem Berliner Raum teilnehmen, bietet die Chance, Synergieeffekte zu

erzielen, die den unterschiedlichen Arbeitsgruppen neue Impulse geben werden. Durch die Schaffung neuer Strukturen wird eine fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den Gruppen und ein gedanklicher, inhaltlicher und methodischer Austausch erleichtert, was die Produktivität jeder Gruppe und die Entfaltungsmöglichkeiten jedes Einzelnen deutlich verbessert.

### Das Netzwerk der Beteiligten

Das Graduiertenkolleg bietet allen an Interaktionen zwischen Nerven- und Immunsystem interessierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Berliner neurowissenschaftlichen Gemeinschaft ein Forum zum inhaltlichen Austausch und zur Kooperation. Die Brückenschläge zwischen verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen, zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung und zwischen molekularer und klinischer Bildung verknüpfen neurologisches, biologisches, immunologisches, anatomisch-physiologisches und mikrobiologisches Know-how mit klinischer Fachkenntnis. Sie vereint Forschungsschwerpunkte im zentralen Nervensystem mit solchen des peripheren Nervensystems ebenso wie Gruppen, die sich mehr mit akuten oder eher mit chronischen Entzündungen auseinandersetzen. Dieser integrative Prozess ist synoptisch in Abb. 6 dargestellt. Hierdurch ist ein äußerst fruchtbares Umfeld entstanden, in dem sich junge, ambitionierte Studenten entfalten können und unkompliziert einen weit reichenden Überblick und tiefe Einblicke in ein sich schnell entwickelndes hochaktuelles Wissenschaftsfeld bekommen.

Der klinische Forschungssektor wird bestritten von Prof. Frauke Zipp (Molekulare Neurologie), Prof. Christoph Stein (Anästhesiologie) und Prof. Jörg Weber (Neurologie). Der Grundlagenbereich wird vertreten von Prof. Helmut Kettenmann (Neurobiologie), Prof. Robert Nitsch, Prof. Ingo Bechmann (beide Neuroanatomie), Prof. Ulrich Dirnagl (Experimentelle Neurologie), Prof. Gary Lewin (Neurophysiologie), Dr. Kirsten Falk (Immunologie). Beteiligte Wissenschaftler sind außerdem: Prof. Joachim Sieper (Rheumatologie), Prof. Ralf Schumann (Mikrobiologie) sowie Dr. Olaf Röttschke, Dr. Sven Hendrix und Dr. Shabaan Mousa, Dem Graduiertenkolleg steht eine große Auswahl modernster Methoden und Modelle zur Verfügung. Hierzu zählen neben verschiedenen Tiermodellen einschließlich Knock-out-Modellen, ausgereifter Zellkultur und molekularbiologischen Anwendungen, Hightech-Mikroskopie (konfokale Mikroskopie, 2-Photonen- und Elektronenmikroskopie) und Kernspinresonanztomographie auch die Arbeit mit menschlichem Hirngewebe, das nach entsprechender Zustimmung durch die Patienten im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe zur Behandlung von therapieresistenter Epilepsie gewonnen wird.

**Auswahl der Kollegiaten**

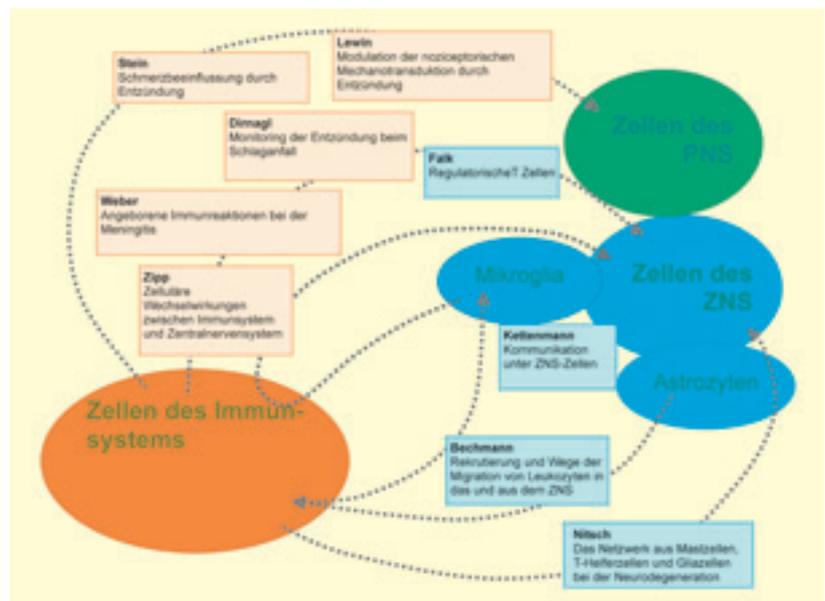
Das Graduiertenkolleg richtet sich an Medizinstudenten und junge Naturwissenschaftler, die bei Antragstellung nicht älter als 30 Jahre sein dürfen. Die Auswahl erfolgt auf der Grundlage einer schriftlichen Prüfung und einer mündlichen Präsentation. Die entscheidenden Kriterien für eine Auswahl sind neben dem Streben nach einer wissenschaftlichen Karriere, hoher Motivation und Kommunikationsfähigkeit vor allem die Bereitschaft zu lernen, zu forschen und zu lehren. Da etwa die Hälfte der Studenten aus dem Ausland stammt, ergibt sich eine interessante multikulturelle Zusammensetzung. Die »Verkehrssprache« des Graduiertenkollegs ist daher Englisch. Alle Studenten haben die Möglichkeit, sich in das »Internationale Master-MD/PhD-Programm der medizinischen Neurowissenschaften« einzuschreiben. Die Auswahl erfolgt erneut kompetitiv auf der Basis eines Tests. Dadurch haben die Studenten die Möglichkeit, ihr Studium mit einem international anerkannten Doktor- bzw. PhD-Titel abzuschließen.

**Betreuung der Studenten**

Die Anleitung und Betreuung der Studenten erfolgt sowohl durch persönliche als auch durch übergeordnete Tutoren. Jedem Studenten wird dabei ein persönlicher Tutor zugeordnet, der als direkter Ansprechpartner für alle inhaltlichen und organisatorischen Fragen zur Verfügung steht. Zusätzlich werden weitere Mitarbeiter aus der jeweiligen Arbeitsgruppe als Co-Tutoren fungieren und Hilfestellungen leisten. Daneben bekommt jeder Student einen Mentor, in der Regel ein erfahrener Hochschullehrer aus einem anderen Bereich des Kollegs, mit dem in regelmäßigen Abständen der Fortschritt der geleisteten Arbeit diskutiert wird. Der Mentor unterstützt und fördert auch die persönliche Entwicklung des Studenten. Mentoren und Tutoren ergänzen sich gegenseitig. In der Regel kooperieren die Betreuer bereits untereinander, viele haben gemeinsame Publikationen veröffentlicht. Die Betreuer pflegen zahlreiche Kontakte und Kooperationen mit führenden Wissenschaftlern im In- und Ausland, so dass den Studenten die Möglichkeit angeboten werden kann, einen Teil der Zeit im Ausland zu verbringen. Angestrebt wird, dass jeder Student durchschnittlich drei Monate in einer mit dem Graduiertenkolleg kooperierenden Einrichtung verbringt. Alle Tutoren haben tiefgehende Erfahrung, Studenten zu unterrichten und zu betreuen. Durch Gruppentutorien wird zudem ein intensiver Austausch zwischen den Studenten verschiedener Einrichtungen gewährleistet. Nicht zuletzt ist eine weitere Quelle der Hilfe und Ermutigung für Studenten natürlich das Graduiertenkolleg selbst, eine anregende Gemeinschaft von Studenten und Tutoren in verschiedenen Stadien ihres Bildungsweges oder ihrer wissenschaftlichen Karriere.

**Lehrinhalte des Graduiertenkollegs**

Das Graduiertenkolleg folgt einem detaillierten Lehrplan. Integraler Bestandteil ist die neurowissenschaftliche Seminar- und Vorlesungsreihe, die an der Charité und am Max-Delbrück-Centrum stattfindet, und die von allen Mitgliedern des Kollegs bestritten wird. Alle zwei Monate finden obligatorische Treffen der Studenten und Betreuer statt, auf denen sowohl die Inhalte der Lehrveranstaltungen als auch organisatorische Dinge diskutiert werden. Einmal im Jahr findet ein wissenschaftliches Meeting statt, in dessen Organisation und inhaltliche Ausgestaltung die Studenten voll einbezogen werden. Die kompetente Vermittlung und Weitergabe wissenschaftlicher Erkenntnisse ist ein unabdingbarer Bestandteil einer jeden wissenschaftlichen Karriere.



*Abb. 6  
Aufbau und Vernetzung des Graduiertenkollegs  
Das Graduiertenkolleg verbindet verschiedene Arbeitsgruppen, Grundlagenforscher und Kliniker bei der Erforschung von Interaktionen des Immunsystems mit dem zentralen (ZNS) und peripheren (PNS) Nervensystem.*

Zur Übung und Weiterentwicklung kommunikativer Fähigkeiten präsentieren die Studenten die Inhalte und Erkenntnisse ihrer Forschungsarbeit regelmäßig in kleinerem aber auch größerem Rahmen. Zum Erlernen und Verbessern von Präsentationstechniken werden regelmäßig spezielle Kurse von internen und externen Experten angeboten. Einmal im Jahr muss jeder Student den Stand seines Projektes auf dem Jahrestreffen vorstellen und diskutieren. Hierdurch lernt der Student, seine Leistung zu »verkaufen« und sich mit kritischen Fragen auseinanderzusetzen. Zum Erwerb eigener Lehrerfähigkeiten können im Rahmen von Kooperationen mit verschiedenen Oberschulen Schulstunden im naturwissenschaftlichen Bereich gehalten werden. Die Integration verschiedener klinischer Bereiche wie z. B. Spezialambulanzen ermöglicht den Studenten klinische Einblicke und den Kontakt zu Patienten.



#### Prof. Dr. Frauke Zipp

Jg. 1963. 1982–89 Medizinstudium an der Universität Frankfurt/Main, in den USA, in Canada und UK. Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes; 1989–92 Wissenschaftliche Assistentin in der Neurologie und Promotion (1990) an der Universität Frankfurt/Main; 1993–95 Stipendiatin der DFG am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Martinsried; 1995–98 Wissenschaftliche Assistentin in der Neurologie und Habilitation am Klinikum der Universität Tübingen; 1996 Visiting Scientist am National Institute of Health, Bethesda, MD, USA; 1998–02 Oberärztin in der Neurologie und Leiterin der AG Klinische Neuroimmunologie an der Charité; 2002–06 Professorin für Neuroimmunologie und Direktorin des Instituts für Neuroimmunologie der Charité; seit 2006 Direktorin der Cecilie-Vogt-Klinik für Molekulare Neurologie und Arbeitsgruppenleiterin am MDC, Charité Campus Buch.

#### Kontakt

Cecilie-Vogt-Klinik für Molekulare Neurologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
D-10117 Berlin  
Tel.: +49 30 450-539028  
Fax: +49 30 450-539906  
E-Mail: frauke.zipp@charite.de  
www.charite.de/nimmu

Das Konzept der Graduiertenschule ist es Studenten zu motivieren, indem man ihnen einerseits eine lückenlose Betreuung anbietet, andererseits aber ein hohes Maß an Autonomie gewährt und sie dazu ermutigt, diese Chance auf eigenständige Arbeit auch wahrzunehmen.

#### Einbindung des Kollegs in Berlins neurowissenschaftliche Strukturen

Berlin hat eine große und aktive, international hoch angesehene neurowissenschaftliche Szene. Die Charité als Zentrum der neurowissenschaftlichen Forschung verfolgt die Politik, jungen, viel versprechenden Forschern unabhängige Forschungsmöglichkeiten anzubieten. Als Paradebeispiel hat die Fakultät vor einigen Jahren das Neurowissenschaftliche Forschungszentrum (NWFZ) eingerichtet. In diesem Zentrum sind die Labore der Cecilie-Vogt-Klinik für Molekulare Neurologie unter der Leitung von Prof. Frauke Zipp angesiedelt, von der die entscheidenden Gründungsimpulse für dieses Graduiertenkolleg stammten. Forschungsschwerpunkte sind die Entstehung und Beeinflussung von Entzündungsprozessen bei der Multiplen Sklerose, die zur Schädigung des Gehirns führen, die Regulation von Immunzellen und deren Interaktion mit Nerven- und Gliazellen in Gehirn und Rückenmark sowie die molekulare und klinische Bildgebung. Im Tiermodell der MS gelang es bereits nachzuweisen, dass bestimmte Immunzellen, nämlich T-Lymphozyten durch direkten Zellkontakt Nervenzellen schädigen können und dass bei dieser Schädigung das Apoptose auslösende Molekül TRAIL eine entscheidende Rolle spielt. Wichtige Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung werden unmittelbar in den klinischen Forschungsbereich und damit auch potentiell in die Klinik umgesetzt. So läuft derzeit eine Studie mit MS-Patienten, die die im Modell bereits nachgewiesene Wirksamkeit eines cholesterinsenkenden Medikaments untersucht. Die Forschergruppe um Gründungsvater Prof. Helmut Kettenmann vom Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin in Berlin-Buch beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Interaktion von Mikrogliazellen mit Astrozyten und Nervenzellen. Insbesondere die Bedeutung von Chemokin-Rezeptoren wie CXCR3 und von Ionenkanälen für die Regulierung von Mikrogliazellen konnte durch Untersuchungen dieser Gruppe weiter aufgeschlüsselt werden. Das Team um Prof. Ulrich Dirnagl aus der experimentellen Neurologie der Charité hat in den vergangenen zehn Jahren wesentliche Beiträge zum Verständnis der Pathophysiologie des Schlaganfalls geleistet und neue Ansätze zur endogenen Protektion von Nervenzellen aufgezeigt. Einige Erkenntnisse sind bereits in klinischen Studien umgesetzt worden. Dr. Kirsten Falk und Dr. Olaf Röttschke

vom Max-Delbrück-Centrum untersuchen die Rolle, die Regulierung und die Interaktionen von regulatorischen T-Lymphozyten bei Autoimmunerkrankungen, insbesondere im Tiermodell der Multiplen Sklerose. Prof. Gary Lewin, ebenfalls ansässig am Max-Delbrück-Centrum, beschäftigt sich mit dem Einfluss von Entzündungsreaktionen auf die Schmerzverarbeitung. Die Forschergruppe um Prof. Robert Nitsch und Dr. Sven Hendrix vom Institut für Neuroanatomie der Charité konnte u. a. nachweisen, dass T-Lymphozyten vom Th2-Typ im Verbund mit Astrozyten neurotrophe Substanzen ausschütten können, die für das Wachstum von Nervenzellen nach Schädigung von großer Bedeutung sein könnten. Prof. Ingo Bechmann, ebenfalls aus der Neuroanatomie der Charité, untersucht die Funktion und Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke und die Mechanismen des Immunprivilegs im Gehirn. Insbesondere einige neue Erkenntnisse über das Schicksal infiltrierender Immunzellen im Gehirn konnte diese Gruppe gewinnen. Die anästhesiologische Gruppe um Prof. Christoph Stein vom Campus Benjamin Franklin beschäftigt sich in Kooperation mit Prof. Joachim Sieper mit dem Einfluss körpereigener Schmerzmittel (Endorphine), die im Rahmen von Entzündungsreaktionen freigesetzt werden, auf die Funktionsweise von Nervenzellen. Die überschießende Immunreaktion bei der Pneumokokken-Meningitis, die eine wichtige Ursache für die nach wie vor hohe Sterblichkeit dieser Erkrankung ist, ist das Betätigungsfeld von Prof. Jörg Weber (Neurologie) und Prof. Ralf Schumann (Mikrobiologie).

Das Graduiertenkolleg passt sich somit ein in eine Vielzahl laufender Projekte. Ergänzt werden diese durch die Aktivitäten der Sonderforschungsbereiche 507 (Die Bedeutung nicht-neuronaler Zellen bei neurologischen Erkrankungen) und 650 (Zelluläre Ansätze zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen). Die Produktivität des Graduiertenkollegs ist durch eine Anzahl hochrangig publizierter Veröffentlichungen belegt.

Zusammenfassend bietet das Graduiertenkolleg eine hervorragende Plattform, eine exzellente neurowissenschaftliche Ausbildung mit neuroimmunologischem Schwerpunkt zu erhalten. Als Ganzes gesehen stellt das Graduiertenkolleg mit seinen Leistungstests und persönlicher Supervision, seinen durch Studenten organisierten lokalen und internationalen Seminaren, seinen örtlichen und internationalen Rotationen und seinen engen Kontakten mit dem Internationalen Master-MD/PhD-Programm ein intensives und zeiteffizientes Programm in einer internationalen Umgebung dar.

Mitarbeiter des Beitrags: Dr. Jan-Markus Dörr