

**Hans Werner Müller**

## **Innovativer Therapieansatz zur Regeneration von Nervenbahnen nach Hirn- und Rückenmarkverletzungen**

In den Industrieländern leiden etwa drei Millionen Menschen an dauerhaften Hirn- und Rückenmarkschäden. Jährlich kommen etwa 60.000 bis 80.000 neue Verletzungsfälle hinzu. Bis heute gibt es jedoch noch kein Therapieverfahren zur Heilung dieser Schäden im Zentralnervensystem. In mehrjähriger tierexperimenteller Forschungsarbeit konnte in der Forschungsgruppe für Molekulare Neurobiologie ein neues Therapieverfahren entwickelt werden, das die Regeneration verletzter Nervenbahnen in Gehirn und Rückenmark ermöglicht.

### **Das „Dogma“ der Neuroregeneration**

Die Ausführung komplexer motorischer, sensorischer und kognitiver Leistungen kann nur durch ein in seiner Struktur und Funktion intaktes Zentralnervensystem (ZNS) geleistet werden. Die Vielfalt und Präzision der neuronalen Verknüpfungen im Gehirn und im Rückenmark bilden das morphologische Substrat dieser außergewöhnlichen Fähigkeiten. Verletzungen des ZNS können zur Unterbrechung von Faserbahnen führen, die meist schwerwiegende und permanente Bewegungs- und Sensibilitätsstörungen zur Folge haben.

Eine wesentliche Ursache für die permanenten Funktionsverluste nach traumatischen Hirn- und Rückenmarkverletzungen (z. B. Querschnittlähmung) wird in der mangelnden spontanen Regenerationsfähigkeit durchtrennter Nervenfasern (Axone) im ZNS gesehen. Die genauen Gründe für dieses Reparaturdefizit im ZNS sind derzeit noch wenig erforscht. Die Suche nach den molekularen Ursachen und die Entwicklung von innovativen Therapieverfahren zählen daher heute zu den größten Herausforderungen der klinischen Neurowissenschaften.

Wird ein Axon durchtrennt, so geht der abgetrennte Axonabschnitt unweigerlich zugrunde, und die Nervenzelle bleibt mit einem Axonstumpf zurück. Es ist grundsätzlich nicht möglich, nach Durchtrennung einer Nervenfasers die beiden entstehenden Enden wieder so miteinander zu „verknüpfen“, dass eine intakte Faser entsteht. Wird eine Nervenfasers außerhalb des ZNS im peripheren Nervensystem (PNS) verletzt, so geht auch hier der abgetrennte Axonabschnitt verloren. Aber im Gegensatz zum ZNS wachsen die verbliebenen Axonstümpfe im PNS erneut aus und ersetzen so nach einiger Zeit das fehlende Axonsegment. Die Nervenfasers hat sich also ohne Eingriffe von außen wieder erneuert. Das ZNS ist zur Regeneration verletzter Axone jedoch nicht in der Lage (Abb. 1). Dieser Mangel an Regenerationsvermögen führte zu dem nachfolgend zitierten „Dogma“, das der berühmte spanische Neuroanatom Santiago Ramón y Cajal vor etwa 100 Jahren formuliert und 1928 in seiner viel beachteten englischen Monographie *Degeneration and Regeneration of the Nervous System* publiziert hat:

Pathologists consider it an unimpeachable dogma that there is no regeneration of the central paths, and therefore that there is no restoration of the normal physiol-

ogy of the interrupted conductors in the spinal cord. A vast series of anatomico-pathological experiments in animals, and an enormous number of clinical cases that have been methodically followed by autopsy, serve as a foundation for this doctrine, which is universally accepted to-day. (Ramón y Cajal 1928: 509)

Dieses „Dogma“, das dem ZNS jegliche Regenerationsfähigkeit abspricht, wurde erst vor etwa 20 Jahren durch überzeugende tierexperimentelle Studien von A. Aguayo und seinen Mitarbeitern an der McGill-Universität in Montreal, Kanada, widerlegt. Diese Gruppe verpflanzte Segmente peripherer Nerven, die aus der Nervenscheide (dem Hüllgewebe peripherer Nerven) und ihren Hilfszellen, den so genannten Schwann'schen Zellen, bestanden, in das verletzte Hirn- und Rückenmarksgewebe von Versuchstieren. Es stellte sich heraus, dass verletzte ZNS Axone durch die implantierten Nervensegmente aus dem PNS zur Regeneration angeregt wurden und in die Schwannzell reiche Nervenscheide einwuchsen. Damit war erstmals die grundsätzliche Regenerationsbereitschaft von Nervenfasern im ZNS bei erwachsenen Säugetieren nachgewiesen (David und Aguayo 1981). Diese Ergebnisse belegen aber gleichzeitig, dass lokale Einflüsse aus der zellulären Umgebung einen entscheidenden Einfluss darauf haben, ob ein verletztes ZNS Axon regenerieren kann oder nicht. Die nach dem Physiologen Theodor Schwann (1810 bis 1882), einem Sohn der Stadt Neuss, benannte Schwann'sche Zelle scheint in den peripheren Nervenhüllen ein regenerationsförderndes Milieu auch für ZNS Fasern darzustellen. Wenn die regenerierenden Fasern jedoch das Ende der implantierten Nervenhüllen erreicht hatten und wieder mit ZNS-Gewebe konfrontiert wurden, stellten sie ihr Wachstum ein. ZNS Gewebe übt offensichtlich einen hemmenden Einfluss auf die Axonregeneration aus.

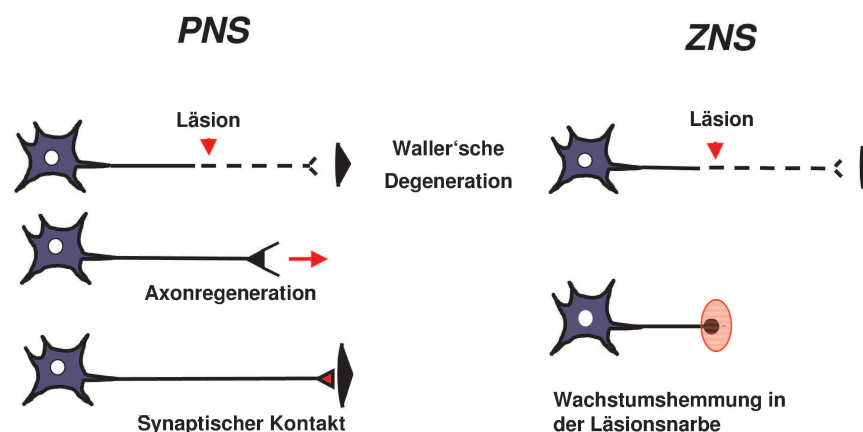


Abb. 1: Unterschiedliche Reaktionen des peripheren (PNS) und zentralen Nervensystems (ZNS) nach traumatischer Läsion. Während verletzte Axone im PNS spontan nachwachsen, können durchtrennte Faserbahnen im ZNS nicht regenerieren.

## Histopathologische Veränderungen nach ZNS Läsionen

Verletzungen im ZNS führen bereits innerhalb weniger Minuten zu lokalen Veränderungen des zellulären und extrazellulären Milieus (Maxwell *et al.* 1990; Schwab und Bartholdi 1996). Diese Veränderungen sind nicht nur in den Nervenzellen (Neuronen), sondern auch in den so genannten Stütz- oder Gliazellen in der unmittelbaren Umgebung von Nerven-

zellen und ihren Ausläufern sowie in den Endothelzellen der betroffenen Blutgefäße zu beobachten. Typische läsionsbedingte pathologische Veränderungen umfassen zum Beispiel Veränderungen der Genexpression und Proteinsynthese und die Aktivierung von Proteolytischen Enzymen und Stresskinasen bis hin zu Entzündungsreaktionen, aber auch Zelldegeneration und Zelluntergängen. Astrozyten, Mikroglia- und Endothelzellen sind die Quelle immunologischer Mediatoren, neurotropher Wachstumsfaktoren, Glykoproteine und Proteoglykane, die nach ZNS Verletzung verstärkt in das extrazelluläre Milieu freigesetzt werden und das Degenerations- und Regenerationsgeschehen maßgeblich beeinflussen. Sie steuern die verletzungsbedingten Reaktionen der Neurone und bewirken am Läsionsort eine Umstrukturierung der Extrazellulärmatrix (EZM), die mit der Ausbildung eines kollagenhaltigen hochvernetzten Proteingeflechts, einer so genannten Basalmembran, verbunden ist (Timpl und Dziadek 1986; Rutka *et al.* 1988; Yurchenko und Schittny 1996). Die Basalmembran, deren komplexe Proteinzusammensetzung bis heute nicht genau bekannt ist, entwickelt sich innerhalb weniger Tage nach ZNS Verletzungen und bildet zusammen mit Gliazellen und Zellen der Hirn- und Rückenmarkshäute (meningeale Fibroblasten) die Wund- oder Glianarbe. Die Ausbildung der Wundnarbe entspricht einem universellen Reaktionsmuster nach traumatischer, ischämischer oder immunologischer Schädigung des ZNS. Die zelluläre und molekulare Zusammensetzung der Wund- oder Glianarbe kann jedoch in Abhängigkeit von der Art des Schädigungsmechanismus oder der betroffenen Hirn- bzw. Rückenmarkregion variieren.

## Die Basalmembran als Regenerationsbarriere

Wichtige Aufgaben der Narbe bestehen im Verschluss der Wunde, der Abkapselung zerstörten Gewebes von unverletzten Organbereichen und auch darin, das Eindringen unerwünschter und gegebenenfalls schädlicher Moleküle und Wirkstoffe (z. B. aus absterbenden Zellen) in das gesunde Gewebe zu unterbinden. Neben diesen durchaus erwünschten restitutierenden Effekten hat die Narbenbildung aber gleichzeitig auch eine negative Wirkung auf das Regenerationsgeschehen. Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen an durchtrennten Faserbahnen im ZNS haben, wie auch im Labor des Autors, gezeigt, dass die Läsions- oder Glianarbe in traumatischen Hirn- und Rückenmarkverletzungen ein unüberwindbares Hindernis für die regenerationsfähigen Axone darstellt (Abb. 2).

Wird eine Faserbahn durchtrennt, dann ziehen sich zunächst die Axonstümpfe von der Läsionszone zurück, um anschließend (nach wenigen Tagen) spontan wieder in Richtung dieser Läsionsstelle auszuwachsen. Beim Erreichen der Läsionsnarbe wird diese Spontanregeneration der ZNS Axone jedoch sofort eingestellt. Man spricht von einem „abortiven Aussprossen“ der Axone. Abortive Aussprossung verletzter Axone ist ein weit verbreitetes Reaktionsmuster nach Hirn- und Rückenmarkläsionen. Um jedoch eine intakte und funktionstüchtige Leitungsbahn wieder herzustellen, müssen regenerierende Axone zunächst einmal die Läsionszone überwinden, dann jenseits der Verletzungsstelle (z. B. im Rückenmark) noch eine längere Wegstrecke zurücklegen, um schließlich in ihr ursprüngliches Zielgebiet einzudringen und dort Kontaktstellen (Synapsen) zur Übertragung der Erregungssignale auf ihre Zielzellen auszubilden. An der Läsionsnarbe endet jedoch das spontane abortive Regenerationsgeschehen im ZNS. Nur wenn diese Hürde überwunden werden kann, ist eine weitere Weg- und Zielfindung der Axone und eine umfassende funktionelle Restitution möglich.

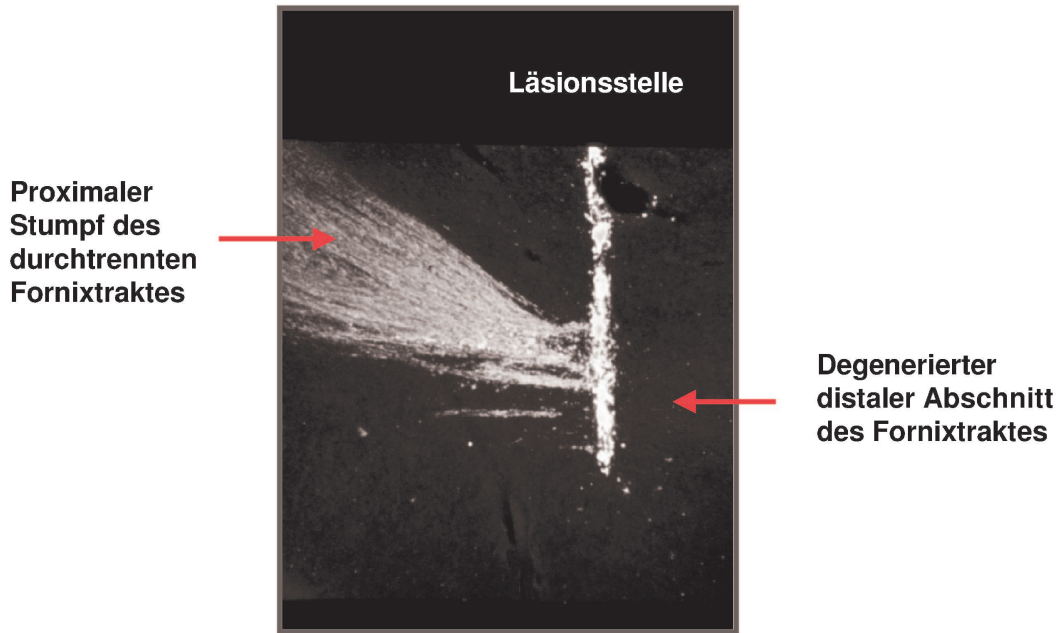


Abb. 2: Die Verletzungsnarbe als unüberwindliche Regenerationsbarriere für durchtrennte Faserbahnen im ZNS. Die Abbildung zeigt den postkommisuralen Fornix-Trakt im Rattenhirn sechs Wochen nach stereotaktischer Durchtrennung mit einem feinen Drahtmesser.

Seit vielen Jahren beschäftigt sich die neurobiologische Regenerationsforschung mit der Frage, welcher Wirkungsmechanismus für den Regenerationsabbruch der ZNS Axone am Läsionsort verantwortlich ist. Ältere Hypothesen gehen von der Ausbildung einer rein physikalischen Barriere als Regenerationshindernis aus. Dieser mechanische Ansatz besagt, dass die Läsionsnarbe ein für Axone undurchdringliches Netzwerk bildet, an dem sowohl reaktive Astrozyten (Astrogliose) als auch die extrazelluläre Basalmembran beteiligt sein könnten. Neuere Untersuchungen favorisieren dagegen die Ausbildung einer physiologischen Regenerationsbarriere, die auf wachstumshemmende Substanzen im ZNS zurückgeführt wird. Letztere schließen Moleküle ein, die von Astrozyten (z. B. Tenascin, Proteoglykane) oder auch von den Myelin bildenden Gliazellen des ZNS, den Oligodendrozyten, gebildet werden (z. B. NOGO-A oder Myelin assoziiertes Glykoprotein, MAG) (Faissner 1997; Brösamle *et al.* 2000). Diese Moleküle treten in Wechselwirkung mit den Axonen und können deren Fortbewegung und Navigation hemmen. Die Proteinkinase „Rho“ scheint maßgeblich an dem intrazellulären Signalmechanismus der Regenerationshemmung der Myelin assoziierten Inhibitorproteine beteiligt zu sein (Skaper *et al.* 2001). Die tatsächliche Anzahl der im ZNS vorkommenden regenerationshemmenden Wirkstoffe ist bis heute nicht bekannt (Klapka *et al.* 2002). Vermutlich kennen wir derzeit erst einen kleinen Bruchteil dieser Inhibitorsubstanzen. Einige der Inhibitorsubstanzen scheinen nach unseren Beobachtungen mit der Basalmembran in ZNS Läsionen assoziiert zu sein (Stichel *et al.* 1998a; 1998b).

Durch tierexperimentelle Studien konnten wir zeigen, dass nach Durchtrennung einer Faserbahn (Fornixstrang) im Rattenhirn die verletzten Axone ihr Wachstum stets in unmittelbarer Nähe der neu gebildeten kollagenreichen Basalmembran in der Läsionsnarbe einstellten (Abb. 3; Stichel *et al.* 1999a). Diese Beobachtung weist auf die Beteiligung

der extrazellulären Basalmembran am Regenerationsabbruch im ZNS hin. Wir vermuten darüber hinaus, dass wachstumshemmende Moleküle, die durch ihre Bindung an die Basalmembran in der Läsionsnarbe angereichert werden, für den Wachstumsstopp der Axone mitverantwortlich sind. Da wir myelinassoziierte Inhibitormoleküle bisher nicht in ZNS Läsionsnarben nachweisen konnten (Stichel *et al.* 1995), scheinen weder NOGO-A noch das MAG Protein an der Regenerationshemmung in der Läsionsnarbe maßgeblich beteiligt zu sein.

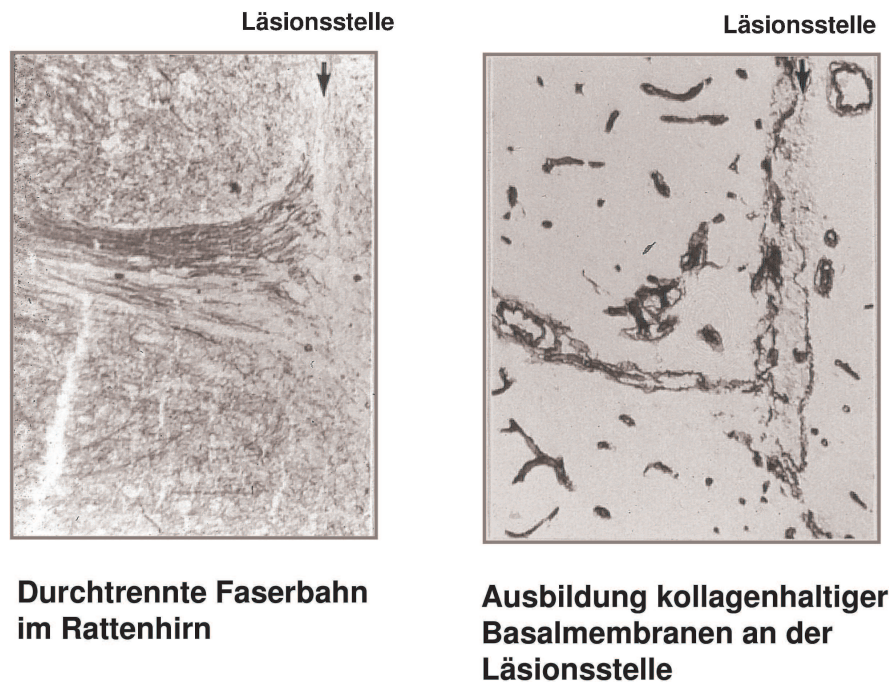


Abb. 3: Nachweis der kollagenhaltigen Basalmembran als regenerationshemmende Struktur in der Verletzungsnarbe. Durchtrennte Faserbahn (links) und Basalmembran (rechts). Die Axonstümpfe enden unmittelbar an der Basalmembran im Läsionsgebiet.

## Innovativer Therapieansatz zur Verbesserung der Axonregeneration im ZNS

Um jedoch zu beweisen, dass die nach einer traumatischen ZNS Verletzung entstehende kollagenhaltige Basalmembran ursächlich für den Regenerationsabbruch nachwachsender Axone im verletzten ZNS verantwortlich ist, muss die Basalmembran entweder beseitigt bzw. ihre extrazelluläre Ablagerung verhindert oder die Kollagen-Biosynthese unterdrückt werden. Der Abbau kollagenhaltiger Wundnarben im ZNS durch Protein spaltende Enzyme, wie zum Beispiel Kollagenasen, läge nahe, hat aber wegen der gleichzeitigen Zerstörung nützlicher Basalmembranen in den umliegenden Blutgefäßen bereits in der Vergangenheit nicht zum Regenerationserfolg, sondern nur zu massiven und lang anhaltenden Einblutungen in das Verletzungsgebiet geführt (Guth *et al.* 1980). Wir haben daher in unserer Arbeitsgruppe in den letzten Jahren einen völlig neuen experimentellen Therapieansatz entwickelt. Dieser innovative Ansatz beruht auf der gezielten und vorübergehenden Hemmung der zellulären Kollagensynthese durch lokale Anwendung von pharmakologischen und immunologischen Wirkstoffen. Durch diese Eingriffe konnte die Bildung

bzw. extrazelluläre Ablagerung der Basalmembran in ZNS Läsionen erfolgreich verzögert werden (Stichel *et al.* 1999a; 1999b; Hermanns *et al.* 2001). Das Verfahren beruht einerseits darauf, Eisenionen, die als Kofaktoren für die Aktivität eines Schlüsselenzyms der Kollagen-Biosynthese, die Prolyl-4-Hydroxylase, benötigt werden, durch so genannte Eisenchelatoren abzufangen (Abb. 4). Durch diesen lokalen Eisenmangel wird das Enzym vorübergehend inaktiviert und es können demzufolge keine stabilen Kollagenmoleküle gebildet werden. Ein alternativer Ansatz besteht in der lokalen Anwendung hochspezifischer Antikörper-Proteine, die eine bestimmte Kollagenvariante (Kollagen Typ IV) erkennen und binden, welche für den Aufbau der netzartigen Grundsubstanz der Basalmembranen verantwortlich ist (Abb. 4). Diese Antikörper fangen die Kollagen-IV Moleküle ab, sobald sie aus der Zelle in den Extrazellulärraum freigesetzt werden. Durch die Anbindung der großen Antikörper-Proteine an die Kollagenmoleküle können sich letztere nicht mehr zu einer intakten Basalmembran zusammenlagern und werden abgebaut.

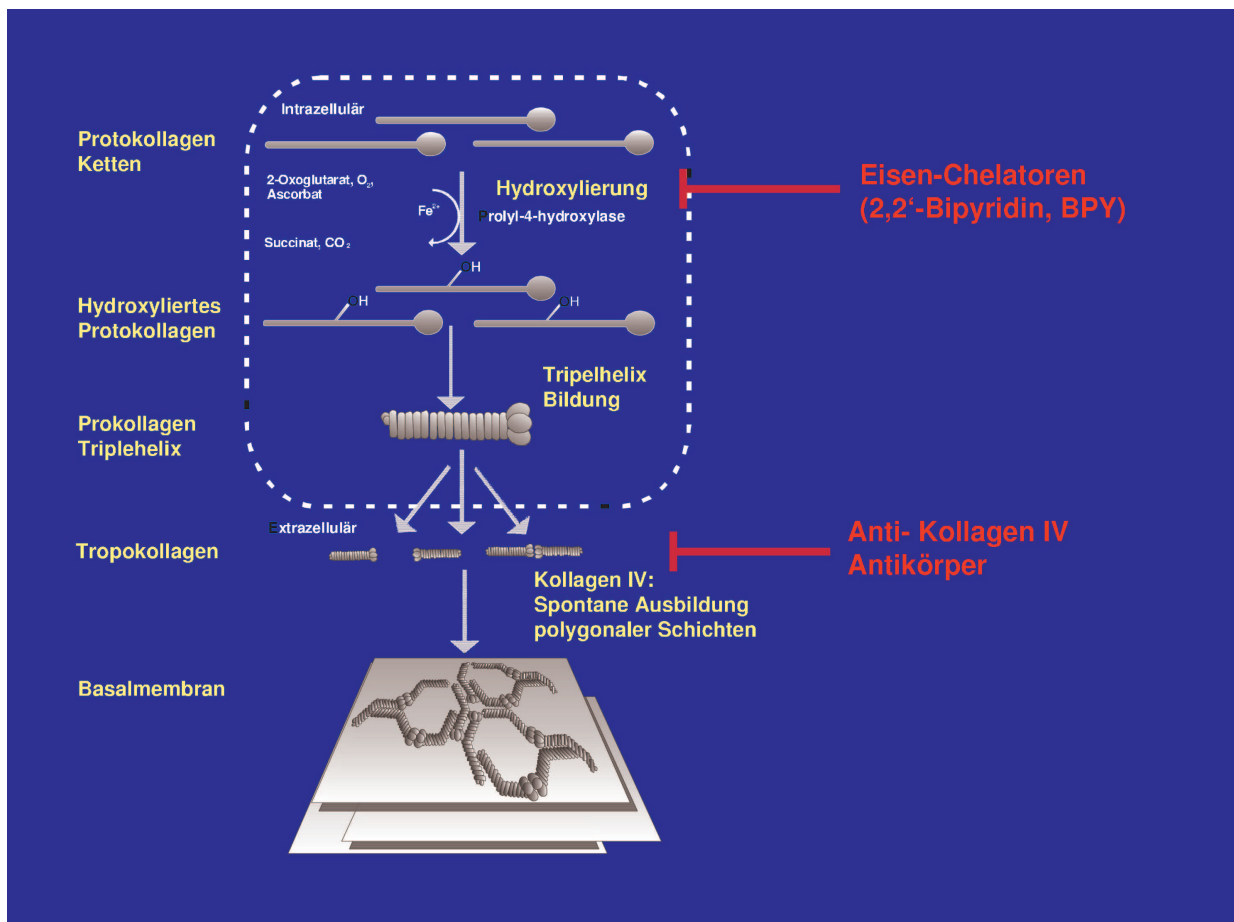


Abb. 4: Hemmung der Kollagen-Biosynthese und Ausbildung einer Basalmembran durch lokale stereotaktische Injektion von Eisenbindungsmolekülen (Chelatoren, hier 2,2'-Bipyridin) bzw. von Anti-Kollagen Typ IV Antikörpern im ZNS.

Die Injektionen der Eisenchelatoren bzw. der Antikörper in akute traumatische Hirnläsionen waren außerordentlich erfolgreich und führten zu einer nahezu vollständigen Unterdrückung der Neubildung von Basalmembranen im Läsionszentrum (Abb. 5; Stichel *et al.* 1999a; Hermanns *et al.* 2001).

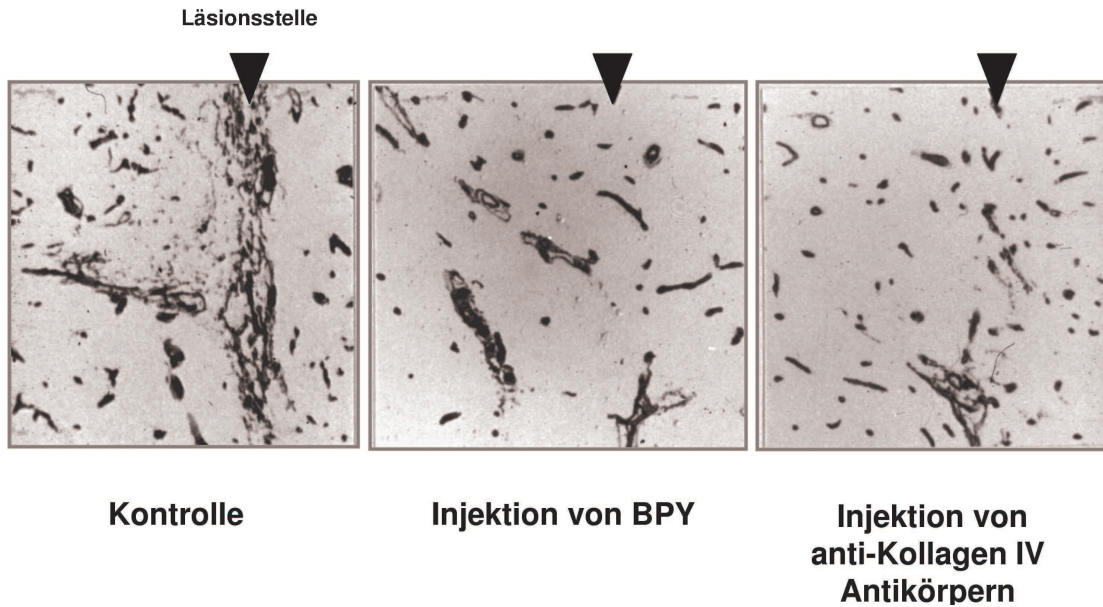


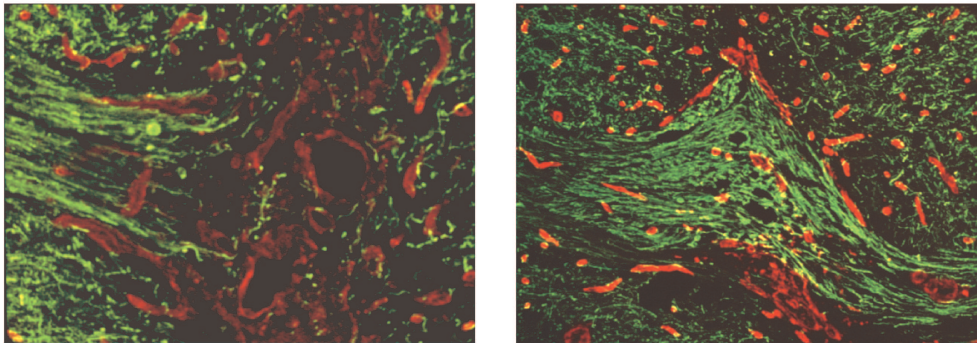
Abb. 5: Erfolgreiche Unterdrückung der Basalmembran in der Läsionsnarbe durch Bipyridin (BPY, Mitte) oder anti-Kollagen IV Antikörper (rechts) im Vergleich zu Kontrolltieren (links). Die bereits bestehenden Basalmembranen der umliegenden Blutgefäße bleiben in den behandelten Tieren erhalten.

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, bleiben bei dieser Behandlung die bereits bestehenden Basalmembranen in den umliegenden Blutgefäßen erhalten. Dadurch werden lang anhaltende massive Einblutungen vermieden, wie sie in den früheren Studien anderer Arbeitsgruppen aufgetreten sind.

Als Folge der von uns entwickelten pharmakologischen bzw. immunologischen Behandlungsstrategie wird die Läsionsnarbe durchlässig für nachwachsende Axone (Abb. 6). Axone einer verletzten Faserbahn, die in unbehandelten Kontrolltieren an der läsionsinduzierten Basalmembran ihr Wachstum einstellen (Abb. 6, links), setzen dieses nun in beachtlicher Anzahl fort (Abb. 6, rechts) und regenerieren entlang ihrer früheren Projektionsbahn bis in ihr ursprüngliches Zielgebiet (hier: Mammillarkörper im Hypothalamus, Abb. 7). Dort bilden die regenerierenden Axone schließlich synaptische Kontaktstellen mit ihren Zielzellen zur Übertragung der Erregungssignale (Abb. 7). Die Axone werden entlang ihrer Regenerationsstrecke auch wieder mit einer isolierenden Myelinhülle versehen (Abb. 7), die gewährleistet, dass die Erregungsleitung in den Axonen mit der gleichen Geschwindigkeit erfolgt wie bei einer unverletzten Faserbahn (Stichel *et al.* 1999a).

**Durchtrennter Fornixtrakt:  
Kontrolle (ohne Behandlung)**

**Regenerierender Fornixtrakt  
nach Behandlung**



**Rot:** Kollagen IV; Basalmembran  
**Grün:** Neurofilament; Axonmarker

Abb. 6: Erfolgreiche Axonregeneration nach Unterdrückung der Kollagennarbe im durchtrennten Fornix bei der Ratte (rechts); keine Axonregeneration im unbehandelten Kontrolltier (links).

Inzwischen ist es uns auch gelungen, mit diesem therapeutischen Ansatz im Rückenmark der Ratte eine verletzte motorische Faserbahn (*Tractus corticospinalis dorsalis*, CST), die Befehle aus dem Gehirn in das Rückenmark leitet, über eine Strecke von ca. 2 cm zu regenerieren (Abb. 8). Diese Abbildung zeigt ein regenerierendes Faserbündel jenseits der Verletzungsstelle (Abb. 8, Mitte). Die nachwachsenden Axone sind mit einem speziellen Farbstoff (BDA, biotinyliertes Dextranamin) gefüllt, der in die Ursprungsregion der Faserbahn im Gehirn (motorischer Cortex) injiziert und dort von den Nervenzellen aufgenommen und in die regenerierenden Axone transportiert wurde.

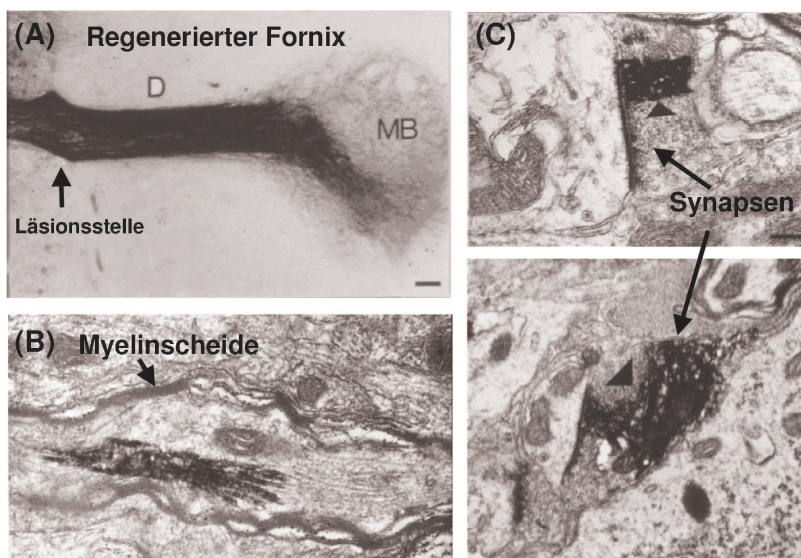


Abb. 7: Ultrastruktureller Nachweis (A) der Reinnervation des Zielgebiets, (B) der Axon-Myelinisierung und (C) der Synapsenbildung durch regenerierende Fornixfasern im Rattenhirn nach Hemmung der Kollagenbiosynthese.



Inzwischen konnte in der Arbeitsgruppe ein tierexperimentelles Verhaltenslabor aufgebaut werden, in dem derzeit lokomotorische und sensorische Testverfahren durchgeführt werden um zu prüfen, in welchem Ausmaß eine funktionelle (motorische, sensible) Restitution nach Rückenmarkverletzungen durch Anwendung des hier beschriebenen neuartigen Therapieansatzes erreicht werden kann.

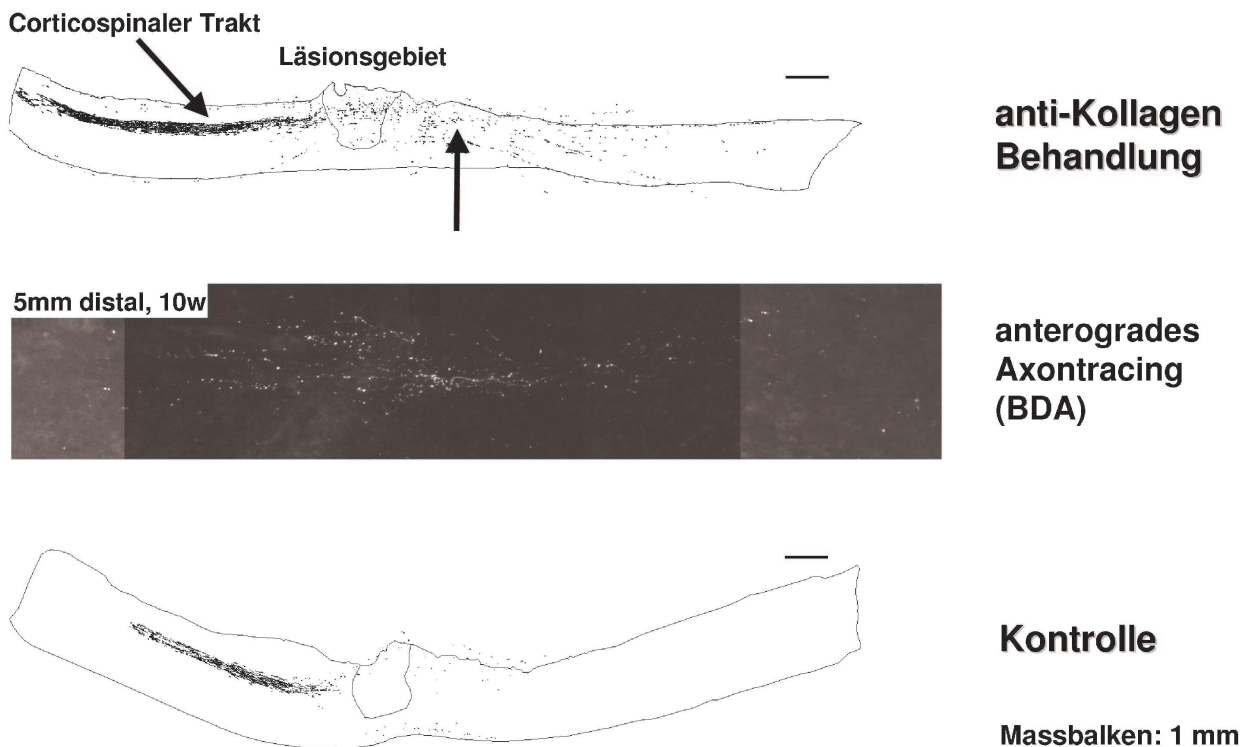


Abb. 8: Regeneration einer motorischen Projektionsbahn (Corticospinaltrakt, CST) im verletzten Rückenmark der Ratte (oben). Die Axone des CST wurden auf Höhe des Brustwirbels 8 durchtrennt und drei Monate nach Verletzung durch einen speziellen Farbstoff (biotinyliertes Dextranamin, BDA) markiert, der in das Rattenhirn gespritzt, von den Nervenzellen aufgenommen und in die Axone transportiert wurde. Die Abbildung in der Mitte zeigt die laserfluoreszenzmikroskopische Aufnahme eines regenerierenden Faserbündels ca. 5 mm hinter der Verletzungsstelle (Pfeil). Im Rückenmark von Kontrolltieren (unten) gelingt es verletzten Fasern hingegen nur in ganz seltenen Ausnahmefällen, die Läsionsstelle im Bereich der Rückenmarkshäute oder über intakt gebliebene Gewebebrücken zu umwachsen. Die obere und die untere Abbildung stellen lichtmikroskopische Rekonstruktionen mit dem Neurolucida-System aus jeweils drei Gewebeschnitten dar.

## Potentielle Anwendungen und klinische Perspektiven

Der Erfolg des Narben reduzierenden Verfahrens im Tiermodell weckt die berechtigte Hoffnung, dass diese Strategie prinzipiell auch erfolgreich auf den Menschen übertragen werden kann und dort die strukturelle und funktionelle Erholung verletzter Projektionsbahnen ermöglicht. Da die Ausbildung von kollagenhaltigen Basalmembranen zwangsläufig als Folge traumatischer Verletzungen des ZNS auftritt, zählen Rückenmark- bzw. Querschnittverletzungen und Schädel-Hirn-Traumata zu den primären Applikationsgebiete-

ten des neuen Therapieansatzes. Fibröse Vernarbungen treten auch nach ischämischen Läsionen und neurochirurgischen Eingriffen auf, z. B. bei der chirurgischen Entfernung von Tumoren und Epilepsiefoci, und schränken dadurch die Regeneration geschädigter Faserbahnen ein. Dieser unerwünschte, bislang unvermeidbare Begleiteffekt invasiver Eingriffe und Läsionen könnte durch den Einsatz des Narben reduzierenden Verfahrens vermindert werden.

Interessant für den späteren Einsatz in der Klinik ist auch die Tatsache, dass bis zur Ausbildung einer regenerationshemmenden Basalmembran nach ZNS-Verletzung mehrere Tage vergehen. Dieses Zeitfenster (zwei bis drei Tage bei der Ratte; Stichel *et al.* 1999c) erlaubt eine subakute Anwendung des hier vorgestellten therapeutischen Verfahrens und ermöglicht dadurch zunächst eine sorgfältige klinische Überprüfung und Abklärung von Umfang und Schwere der Verletzung sowie die Durchführung notwendiger Akutbehandlung der Betroffenen.

Die internationale Forschung auf dem Gebiet der ZNS-Regeneration durchläuft derzeit eine stürmische Entwicklung, die eine Erfolg versprechende klinische Anwendung neuer innovativer Therapieansätze als sehr realistisch erscheinen lässt. Der hier neu entwickelte Narben reduzierende Ansatz, der die Ausbildung der Regenerationsbarriere unterdrückt, kann problemlos mit anderen (komplementären) Therapiemaßnahmen, die beispielsweise das Axonwachstum mit Hilfe neurotropher Proteinfaktoren beschleunigen, sinnvoll ergänzt werden.

## Bibliographie

- BRÖSAMLE, C., A. B. HUBER, M. FIEDLER, A. SKERRA und M. SCHWAB. „Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat induced by a recombinant, humanized IN-1 antibody fragment“, *Journal of Neuroscience* 20 (2000), 8061-8068.
- DAVID, S. und A. J. AGUAYO. „Axonal elongation into peripheral nervous system ‘bridges’ after central nervous system injury in adult rats“, *Science* 214 (1981), 931-933.
- FAISSNER, A. „Glial derived extracellular matrix components: important roles in axon growth and guidance“, *The Neuroscientist* 3 (1997), 371-380.
- GUTH, L., E. X. ALBUQUERQUE, S. S. DESHPANDE, C. P. BARRETT, E. J. DONATI und J. E. WARNICK. „Ineffectiveness of enzyme therapy on regeneration in the transected spinal cord of the rat“, *Journal of Neurosurgery* 52 (1980), 73-86.
- HERMANN, S., R. REIPRICH und H. W. MÜLLER. „A reliable method to reduce collagen scar formation in the lesioned rat spinal cord“, *Journal of Neuroscience Methods* 110 (2001), 141-146.
- KLAPKA, N., S. HERMANN und H. W. MÜLLER. „Interactions between glia and extracellular matrix and their role for axonal growth“, in: H. ALDSKOGIUS und J. FRAHER (Hrsg.). *Glial interfaces in the nervous system*. Amsterdam 2002, 139-151.
- MAXWELL, W. L., R. FOLLOWS, D. E. ASHHURST und M. BERRY. „The response of the cerebral hemisphere of the rat to injury. I. The mature rat“, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences* 328 (1990), 479-500.

- RAMÓN Y CAJAL, S. *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. London 1928.
- RUTKA, J. T., G. APODACA, R. STERN und M. ROSENBLUM. „The extracellular matrix of the central and peripheral nervous systems: structure and function“, *Journal of Neurosurgery* 69 (1988), 155-170.
- SKAPER, S. D., S. E. MOORE und F. S. WALSH. „Cell signalling cascades regulating neuronal growth-promoting and inhibitory cues“, *Progress in Neurobiology* 65 (2001), 593-608.
- SCHWAB, M. und D. BARTHOLDI. „Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord“, *Physiological Review* 76 (1996), 319-370.
- STICHEL, C. C., G. WUNDERLICH, M. SCHWAB und H. W. MÜLLER. „Clearance of myelin constituents and axonal sprouting in the transected postcommissural fornix of the adult rat“, *European Journal of Neuroscience* 7 (1995), 401-411.
- STICHEL, C. C. und H. W. MÜLLER. „Experimental strategies to promote axonal regeneration after traumatic central nervous system injury“, *Progress in Neurobiology* 56 (1998a), 119-148.
- STICHEL, C. C. und H. W. MÜLLER. „The CNS lesion scar: new vistas on an old regeneration barrier“, *Cell & Tissue Research* 294 (1998b), 1-9.
- STICHEL, C. C., S. HERMANN, H. LUHMANN, F. LAUSBERG, H. NIERMANN, D. D'URSO, G. SERVOS, H.-G. HARTWIG und H. W. MÜLLER. „Inhibition of collagen IV deposition promotes regeneration of injured CNS axons“, *European Journal of Neuroscience* 11 (1999a), 632-646.
- STICHEL, C. C., H. NIERMANN, D. D'URSO, F. LAUSBERG, S. HERMANN und H. W. MÜLLER. „Basal membrane-depleted scar in lesioned CNS: characteristics and relationships with regenerating axons“, *Neuroscience* 93 (1999b), 321-333.
- STICHEL, C. C., F. LAUSBERG, S. HERMANN und H. W. MÜLLER. „Scar modulation in subacute and chronic CNS lesions: effects on axonal regeneration“, *Restorative Neurology & Neuroscience* 15 (1999c), 1-15.
- TIMPL, R. und M. DZIADEK. „Structure, development and molecular pathology of basement membranes“, *International Review of Experimental Pathology* 29 (1986), 1-112.
- YURCHENCO, P. D. und J. C. SCHITTNY. „Molecular architecture of basement membranes“, *FASEB Journal* 4 (1990), 1577-1590.