

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2004

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

2004

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2004**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-3-5

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	15
Rektorat	17
ALFONS LABISCH (Rektor) Autonomie der Universität – Ein Leitbild für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	19
VITTORIA BORSÒ Internationalisierung als Aufgabe der Universität	33
RAIMUND SCHIRMEISTER und LILIA MONIKA HIRSCH Wissenschaftliche Weiterbildung – Chance zur Kooperation mit der Wirtschaft?	51
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	67
WOLFGANG H.M. RAAB (Dekan) Die Medizinische Fakultät – Entwicklung der Lehre	77
THOMAS RUZICKA und CORNELIA HÖNER Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum	81
DIETER HÄUSSINGER Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie	87
IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN, CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems	101
MARKUS MÜSCHEN Illusionäre Botschaften in der malignen Entartung humaner B-Lymphozyten	115

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	127
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	129
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Was hat das Jahr 2004 gebracht?	141
DIETER WILLBOLD	
Die Rolle des Forschungszentrums Jülich für die Mathematisch-Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	147
DAGMAR BRUSS	
Verschränkt oder separabel? Moderne Methoden der Quanteninformationstheorie	155
STEPHANIE LÄER	
Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis	167
HILDEGARD HAMMER	
„Vor dem Abitur zur Universität“ – Studium für Schülerinnen und Schüler an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	183

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	195
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	197
BERND WITTE (Dekan)	
Zur Lage von Forschung und Lehre an der Philosophischen Fakultät	203
WOLFGANG SCHWENTKER	
Geschichte schreiben mit Blick auf Max Weber: Wolfgang J. Mommsen	209
DETLEF BRANDES	
„Besinnungsloser Taumel und maßlose Einschüchterung“. Die Sudetendeutschen im Jahre 1938	221
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, HANS KÖRNER und JÜRGEN WIENER	
Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Innovationen und Kooperationen	241
GERHARD SCHURZ	
Der Mensch – Ein Vernunftwesen? Kognition und Rationalität aus evolutionstheoretischer Sicht	249

RALPH WEISS	
Medien – Im blinden Fleck öffentlicher Beobachtung und Kritik?	265
REINHOLD GÖRLING	
Medienkulturwissenschaft –	
Zur Aktualität eines interdisziplinären Faches	279
BERND WITTE	
Deutsch-jüdische Literatur und literarische Moderne.	
Prolegomena zu einer deutsch-jüdischen Literaturgeschichte	293
Gastbeitrag	
WOLFGANG FRÜHWALD	
Das Geschenk, „nichts erklären zu müssen“.	
Zur Neugründung eines Instituts für Jüdische Studien	307
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	321
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	323
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME (Dekan)	
Der Stabilitäts- und Wachstumspakt –	
Lästiges Übel oder notwendige Schranke?	325
GUIDO FÖRSTER	
Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern	341
ALBRECHT F. MICHLER	
Die Effizienz der Fiskalpolitik in den Industrieländern	363
GERD RAINER WAGNER, RÜDIGER HAHN und THOMAS NOWAK	
Das „Montréal-Projekt“ – Wirtschaftswissenschaftliche	
Kompetenz im internationalen Studienwettbewerb	381
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	393
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	395
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Zehn Jahre Juristische Fakultät – Rückblick und Ausblick	397
ULRICH NOACK	
Publizität von Unternehmensdaten durch neue Medien	405
DIRK LOOSCHELDERS	
Grenzüberschreitende Kindesentführungen im Spannungsfeld	
von Völkerrecht, Europäischem Gemeinschaftsrecht und	
nationalem Verfassungsrecht	423

RALPH ALEXANDER LORZ

- Die unmittelbare Anwendbarkeit des Kindeswohlvorzugs nach
Art. 3 Abs. 1 der UN-Kinderrechtskonvention im nationalen Recht 437

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF

- Jahresbericht 2004 459

Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SEBASTIAN LÖBNER

- Funktionalbegriffe und Frames – Interdisziplinäre Grundlagenforschung
zu Sprache, Kognition und Wissenschaft 463

HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE, PATRICK KÜRY, KERSTIN
HASENPUSCH-THEIL, NICOLE KLAPKA UND SUSANNE GRESCHAT

- Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“ 479

ALFONS SCHNITZLER, LARS TIMMERMANN, BETTINA POLLOK,
MARKUS PLONER, MARKUS BUTZ und JOACHIM GROSS

- Oszillatorische Kommunikation im menschlichen Gehirn 495

MARKUS UHRBERG

- Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren 509

**Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf –
Das Deutsche Diabetes-Zentrum**

GUIDO GIANI, DIRK MÜLLER-WIELAND und WERNER A. SCHERBAUM

- Das Deutsche Diabetes-Zentrum –
Forschung und Klinik unter einem Dach 521

WERNER A. SCHERBAUM, CHRISTIAN HERDER und STEPHAN MARTIN

- Interaktion von Inflammation, Lifestyle und Diabetes:
Forschung an der Deutschen Diabetes-Klinik 525

DIRK MÜLLER-WIELAND und JÖRG KOTZKA

- Typ-2-Diabetes und Metabolisches Syndrom als Folgen einer
„entgleisten“ Genregulation: Forschung am Institut für Klinische
Biochemie und Pathobiochemie 533

GUIDO GIANI, HELMUT FINNER, WOLFGANG RATHMANN und
JOACHIM ROSENBAUER

- Epidemiologie und Public Health des Diabetes mellitus in Deutschland:
Forschung am Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen
Diabetes-Zentrums 537

Universitätsverwaltung

JAN GERKEN und HERMANN THOLE Moderne Universitätsplanung	547
---	-----

**Zentrale Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JAN VON KNOP und DETLEF LANNERT Gefahren für die IT-Sicherheit und Maßnahmen zu ihrer Abwehr	567
--	-----

MICHAEL WETTERN und JAN VON KNOP Datenschutz im Hochschulbereich	575
---	-----

IRMGARD SIEBERT und KLAUS PEERENBOOM Ein Projekt zur Optimierung der Selbstausleihe. Zur Kooperation der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf mit der 3M Deutschland GmbH	591
---	-----

SILVIA BOOCHS, MARCUS VAILLANT und MAX PLASSMANN Neue Postkartenserie der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ...	601
--	-----

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN Autonomie und ministerielle Steuerung beim Aufbau der neuen Fakultäten der Universität Düsseldorf nach 1965	629
---	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT Jahreschronik 2004	643
--	-----

Autorinnen und Autoren	657
-------------------------------------	-----

**IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN,
CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN**

Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems

Die primäre Aufgabe unseres Immunsystems ist es, den Organismus vor eindringenden Pathogenen (Bakterien, Viren, Pilzen) zu schützen. Aufgrund der hohen Variabilität der in unserer Umwelt vorhandenen Infektionserreger verwendet das Immunsystem komplexe genetische und zelluläre Selektionsmechanismen, die es gewährleisten, ein möglichst vielfältiges Repertoire von Immunzellen mit diversen Antigen-Spezifitäten bereitzustellen. Neben der Erkennung klassischer Infektionserreger besteht jedoch eine ständig wachsende Auseinandersetzung des Immunsystems mit chemischen und physikalischen Schadstoffen der Umwelt. Dazu gehören niedermolekulare chemische Verbindungen (so genannte Xenobiotika), Staubpartikel verschiedenster Zusammensetzung und Größe, wie auch physikalische Strahlung, z. B. die auf unsere Haut einwirkende UVA/UVB-Strahlung. Die Exposition des Immunsystems mit derartigen Substanzen kann zur Entstehung von allergischen Reaktionen, aber auch zur Immunsuppression führen. Der Arbeitsbereich Immunologie/Allergologie des Instituts für Umweltmedizinische Forschung (IUF) beschäftigt sich anhand verschiedener Modellsysteme mit aktuellen Fragestellungen der Immuntoxikologie. Zurzeit werden schwerpunktmäßig allergische Reaktionen auf das verbreitete Umweltallergen Nickel bzw. die Verhinderung derselben durch Induktion von Immuntoleranz gegenüber Nickel untersucht. Ein besonderes Interesse besteht auch an der Funktion von hautassoziierten dendritischen Zellen und von diesen produzierten chemotaktisch wirksamen Botenstoffen bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis. Ein weiterer Fokus liegt auf der Analyse der Funktion des Arylhydrocarbonrezeptors, der für die Reaktion von Zellen auf verschiedenste Umweltsignale wie Dioxine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aber auch Nahrungsmittelbestandteile verantwortlich ist. Die immunsuppressive Wirkung von UV-Strahlung wird mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mäusen untersucht. Die einzelnen Teilprojekte werden im Folgenden im Detail vorgestellt.

Nickeltoleranz *versus* Nickelallergie

Nickel (Ni) ist ein ubiquitär vorkommendes Metall und Bestandteil verschiedenster Legierungen in zahlreichen metallischen Gegenständen.¹ Es gibt z. B. rostfreiem Stahl Härte, Stabilität und Resistenz gegen Korrosion und Hitze. Ein Nachteil von Nickel ist, dass es ein ausgeprägtes Potenzial besitzt, Allergien auszulösen. Ob durch Nickel eine Allergie oder Toleranz entsteht, wird durch die Art des Erstkontaktes entschieden. Nach dem Erstkontakt auf der entzündeten Haut, wie z. B. bei nickelhaltigem Schmuck im durchstoche-
nen Ohr, induziert Nickel häufig eine Allergie.² Da in sehr vielen Produkten nickelhaltige

¹ Vgl. Schäfer *et al.* (2000).

² Vgl. Schäfer *et al.* (2000) sowie Artik *et al.* (2004).

Legierungen verarbeitet sind, ist es für Nickelallergiker fast unmöglich, den Kontakt mit Nickel im alltäglichen Leben zu vermeiden. Ein Erstkontakt durch orale Aufnahme von Nickel scheint die Toleranz gegenüber dem Metall zu begünstigen. Jugendliche, die vor dem Durchstechen der Ohren nickelhaltige Zahnspangen trugen, wiesen später eine niedrigere Inzidenz der Nickelallergie auf als solche, bei denen dies nicht der Fall war, oder solche, die Zahnspangen erst *nach* dem *ear piercing* trugen.³

Wir haben ein Mausmodell entwickelt, in dem wir sowohl die nickelinduzierte Kontaktallergie⁴ als auch die oral induzierte Nickeltoleranz⁵ untersuchen können. Die immunologische Toleranz ist ein aktiver Prozess, der unerwünschte Immunantworten gegen eigentlich harmlose, z. B. körpereigene oder oral mit der Nahrung aufgenommene Antigene unterdrückt. Durch orale Gabe von NiCl₂ an unbehandelte Mäuse lässt sich eine stabile *Immuntoleranz* gegenüber Ni erzielen.⁶ Die so erreichte Nickeltoleranz ist mittels Zelltransfers auf weitere Mäuse übertragbar. Bemerkenswert ist dabei der Befund, dass die Übertragung der Nickeltoleranz nicht nur mit T-Zellen, sondern auch mit B-Zellen der Milz toleranter Spender gelingt.⁷ Erstaunlicherweise sind bereits 100 T-Zellen (genauer: 50 CD4⁺- plus 50 CD8⁺-T-Zellen) aus den Milzen nickeltoleranter Spender hierzu in der Lage. Demnach müssen mindestens zwei Prozent der CD4⁺- und zwei Prozent der CD8⁺-T-Zellen, mithin etwa vier Prozent oder mehr der T-Zellen in der Milz toleranter Mäuse die nickelinduzierten Neoantigene erkennen können. Eine Erklärung für diesen hohen Prozentsatz nickelreaktiver T-Zellen ist darin zu suchen, dass Nickel-Ionen aufgrund ihrer Fähigkeit, verschiedenartige Metall-Protein-Komplexe zu bilden, offenbar eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Neoantigene mit auf Molekülen des Haupthistokompatibilitätslokus (MHC) präsentierten Selbstpeptiden bilden können.⁸ Nickel-Ionen brauchen daher, anders als die Peptide aus Protein-Antigenen, nicht um die MHC-Bindungsstellen zu konkurrieren. Während ein Nickel-Ion einerseits also an ein MHC-Molekül und ein darin eingebettetes Selbstpeptid binden kann, kann es zusätzlich auch an den T-Zellrezeptor binden, denn es ist befähigt, bimolekulare Proteinkomplexe zu generieren. Dabei ist es in Bezug auf seine vier oder sechs Liganden nicht sehr wählerisch.

Direkt nach Beendigung der vierwöchigen oralen NiCl₂-Zufuhr kann die Nickeltoleranz sowohl durch eine niedrige Zahl von T-Zellen als auch durch eine niedrige Zahl von Antigen präsentierenden Zellen (APZ) aus der Milz, die zu 60 Prozent aus B-Zellen bestehen, übertragen werden. Dies ist aber nicht mehr der Fall, wenn nach Beendigung der oralen Nickelzufuhr ein behandlungsfreies Intervall von 20 Wochen eingelegt wird; danach sind nur noch die T-Zellen zur Toleranzübertragung fähig. Dies entspricht dem Prinzip des immunologischen Gedächtnisses: Im Gegensatz zu APZ besitzen regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen) ein spezifisches Langzeitgedächtnis für die durch Ni²⁺ induzierten Neoantigene.

Eine weitere Erklärung für die niedrige zur Toleranzübertragung benötigte Zahl der Treg-Zellen und APZ ist der Mechanismus der „infektiösen Toleranz“.⁹ Hierbei handelt es sich um einen Amplifikationsmechanismus, bei dem die Toleranz von den zahlenmä-

³ Vgl. Kerosuo *et al.* (1996).

⁴ Vgl. Artik *et al.* (1999).

⁵ Vgl. Artik *et al.* (2001).

⁶ Vgl. Artik *et al.* (2001).

⁷ Vgl. Roelofs-Haarhuis *et al.* (2003).

⁸ Vgl. Artik *et al.* (2004).

⁹ Vgl. Cobbold und Waldmann (1998).

Big weitaus geringeren Treg-Zellen des Spenders auf die um ein Vielfaches zahlreicheren antigenspezifischen T-Zellen des Empfängers übergeht; Letztere können dann die Toleranz auf wieder neue Empfänger übertragen, ohne dass die T-Zellen des ursprünglichen Spenders hieran noch beteiligt wären. Über das von Cobbold und Waldmann (1998) beschriebene Modell der Übertragung der infektiösen Toleranz von T- auf weitere T-Zellen hinaus konnten wir weitere Übertragungswege zwischen APZ und T-Zellen, und umgekehrt, nachweisen.

Bei den nickeltoleranten Mäusen ist die Expression von CD40 auf B-Zellen stark erniedrigt, wohingegen die Expression von CD38 stark erhöht ist; dies entspricht einem tolerogenen Phänotyp.¹⁰ Insofern ist es nicht völlig überraschend, dass auch B-Zellen aus der Milz nickeltoleranter Spender die Toleranz übertragen können.

Eine Dominanz der nickelspezifischen Treg-Zellen in unserem System besteht nicht nur gegenüber naiven nickelspezifischen T-Zellen, sondern auch gegenüber den bereits geprägten T-Zellen nickelsensibilisierter Mäuse, wenngleich in minderen Maße als gegenüber naiven T-Zellen. Die Treg-Zellen unterdrücken die Proliferation der sensibilisierten T-Zellen bei *In-vitro*-Restimulation mit NiCl₂.

Natürliche Killer-T-Zellen (NKT-Zellen) sind eine Subpopulation von T-Zellen, die in den frühen Phasen einer Immunantwort aktiviert werden. NKT-Zellen sind nach ihrer Aktivierung in der Lage, sowohl große Mengen unterschiedlicher Zytokine, wie beispielsweise IL-10, zu produzieren als auch von ihnen erkannte Zellen in den programmierten Zelltod (Apoptose) zu führen. Während diesen Zellen zunächst Funktionen im angeborenen Immunsystem zugeschrieben wurden, zeigte sich in den letzten Jahren, dass NKT-Zellen darüber hinaus helfen, Autoimmunreaktionen gegen körpereigene Strukturen, wie es bei juvenilem Diabetes mellitus der Fall ist, zu verhindern. Neben einigen in der Literatur beschriebenen Autoimmunreaktionen sind NKT-Zellen an der Nickeltoleranz beteiligt. Über welche exakten Mechanismen NKT-Zellen funktionieren, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.¹¹ Was somit die an der Toleranzinduktion beteiligten Zellpopulationen betrifft, fällt eine große Ähnlichkeit zwischen der oral induzierbaren Nickeltoleranz und anderen Toleranzsystemen, insbesondere der durch Antigen-Injektion in die vordere Augenkammer induzierbaren Toleranz gegenüber Ovalbumin, auf, an deren Ausbreitung im Körper ebenfalls nicht allein CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen sowie klassische APZ, sondern auch NKT-Zellen und B-Zellen in der Milz beteiligt sind.¹² Anscheinend existiert ein gemeinsamer, verschiedene Zellstationen passierender Pfad, auf dem sich eine Toleranz im Organismus ausbreitet. Über welche exakten Mechanismen diese Zellstationen miteinander in Verbindung stehen, wird derzeit von uns erforscht.

Immunstimulation durch dendritische Zellen bei atopischer Dermatitis

Atopische Dermatitis (Neurodermitis) ist eine chronische Hauterkrankung, die besonders häufig bei Kleinkindern auftritt. Etwa zehn Prozent der Kinder und drei Prozent der Erwachsenen sind heutzutage von der atopischen Dermatitis betroffen, wobei ein deutlicher

¹⁰ Vgl. Roelofs-Haarhuis *et al.* (2003).

¹¹ Vgl. Roelofs-Haarhuis *et al.* (2004).

¹² Vgl. Nakamura *et al.* (2003).

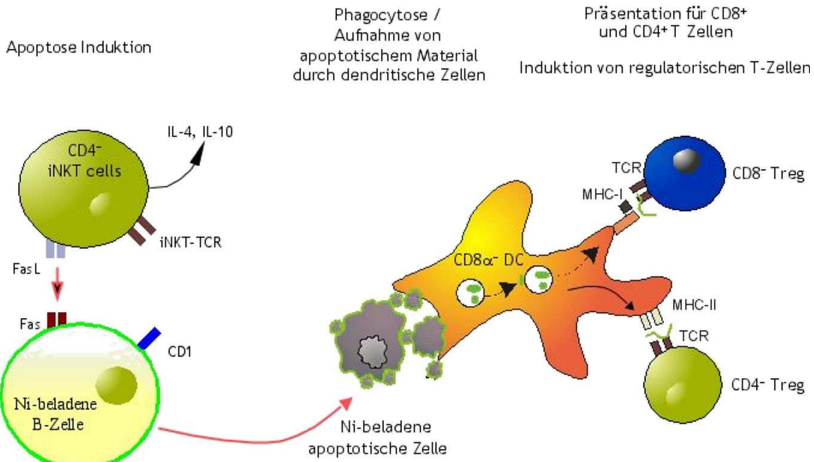


Abb. 1: Hypothetischer Mechanismus der Toleranzinduktion gegenüber Nickel. Nickelbeladene B-Zellen werden durch NKT-Zellen in den programmierten Zelltod (Apoptose) getrieben. Apoptotische Zellfragmente werden von dendritischen Zellen (DC) aufgenommen und in tolerogener Form präsentiert, was zur Selektion regulatorischer T-Zellen führt.

Anstieg der Krankheitsfälle zu beobachten ist. Die Manifestation der Erkrankung wird durch bestimmte Umweltfaktoren und Allergene in der Umgebung begünstigt. Bei Kindern spielen dabei häufig Nahrungsmittelallergien eine Rolle, während bei Erwachsenen Reaktionen auf Milben, Pollen, Duftstoffe oder Konservierungsmittel an der Entstehung der Krankheit beteiligt sein können. Dabei haben viele der Patienten nicht nur eine atopische Dermatitis, sondern zusätzlich auch Heuschnupfen und/oder allergisches Asthma. Alle drei Erkrankungen gehören zum Formenkreis der „atopischen Erkrankungen“.

Immunologisch ist die Krankheit in den meisten Fällen von erhöhten Mengen an allergenspezifischem Immunglobulin E (IgE) begleitet und es besteht vorwiegend eine Infiltration der Haut mit T-Helferzellen des Th2-Typs, die durch die Bildung von Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-10 gekennzeichnet sind.¹³ In den letzten Jahren wurde eine neue Klasse von Botenstoffen identifiziert, so genannte Chemokine, die die chemotaktische Anziehung von Immunzellen bewirken. Im Fall der atopischen Dermatitis sind insbesondere die Chemokine CCL1, CCL17, CCL18, CCL22 und CCL27 stark hochreguliert.¹⁴ CCL17 und CCL22 binden an den Rezeptor CCR4, der vor allem auf T-Zellen des Th2-Typs ausgeprägt wird, was die verstärkte Infiltration von Th2-Zellen in entzündete Hautregionen bei atopischer Dermatitis erklären könnte. Durch differenzielle Genexpressionsanalyse von dendritischen Zellen und Makrophagen konnten wir zeigen, dass das Chemokin CCL17 sehr spezifisch von reifen dendritischen Zellen ausgeprägt wird.¹⁵ Bei den dendritischen Zellen handelt es sich um eine hoch spezialisierte Zellpopulation, die in der Lage ist, in

¹³ Vgl. Grewe *et al.* (1998).

¹⁴ Vgl. Homey und Zlotnik (1999).

¹⁵ Vgl. Lieberam und Förster (1999).

ihrer Umgebung vorhandene Moleküle und Partikel sehr effizient aufzunehmen, in kleine Bestandteile zu zerlegen und diese in Assoziation mit MHC-Molekülen T-Zellen zu präsentieren. Sie sind nach heutigem Wissen die einzige Zellpopulation, die naive T-Zellen erstmalig in eine Immunantwort treiben kann.

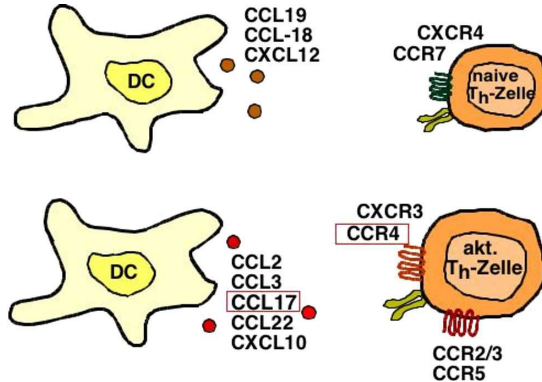


Abb. 2: Chemokine und Chemokinrezeptoren, die an der Anziehung von Th-Zellen durch dendritische Zellen (DC) beteiligt sind.

In der Haut findet man zwei verschiedene Populationen von dendritischen Zellen, die Langerhans-Zellen und die dermalen dendritischen Zellen. Normalerweise befinden sich diese Zellen in einem unreifen Zustand und können über lange Zeit in der Haut bleiben. Im Fall einer externen Reizung der Haut werden die dendritischen Zellen aktiviert, nehmen eindringende Antigene auf und wandern in die Haut drainierenden Lymphknoten, wo sie antigenspezifische T-Zellen stimulieren. Aktivierte T-Zellen wiederum sind in der Lage, in die entzündeten Hautregionen einzuwandern und eindringende Krankheitserreger abzuwehren. Bei allergischen Reaktionen kommt es jedoch häufig zu einer überschießenden Aktivierung der Immunzellen sowie unerwünschter zellulärer Infiltration und Freisetzung von entzündungsfördernden Botenstoffen.

Mit Hilfe der homologen Rekombination in embryonalen Stammzellen (Gentargeting) konnten wir eine Mauslinie generieren, in der ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) unter der Kontrolle des CCL17-Genlokus ausgeprägt wird. In diesen Tieren können alle CCL17 produzierenden Zellen durch ihre grüne Fluoreszenz direkt erkannt werden.¹⁶ Lokalisation der GFP-positiven Zellen *in vivo* zeigte, dass sie sich präferenziell in Grenzorganen wie Darm, Lunge, Haut und deren drainierenden Lymphknoten befinden, also an den Eintrittspforten exogener Mikroben oder Allergene in den Organismus. Die Expression des Chemokins CCL17 wird durch Aktivierung der dendritischen Zellen stark hochreguliert. In CCL17-defizienten Tieren konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass durch Kontaktallergene ausgelöste Überempfindlichkeitsreaktionen deutlich schwächer ausgeprägt sind.¹⁷ In Zukunft sollen diese Mausmutanten dazu verwendet werden, die Pathogenese der atopischen Dermatitis in Bezug auf die Rolle von dendritischen Zellen und von

¹⁶ Vgl. Alferink *et al.* (2003).

¹⁷ Vgl. Alferink *et al.* (2003).

diesen produzierter Chemokine und Zytokine zu erforschen. Zu diesem Zweck sollen auch zelltypspezifische Knock-out-Mäuse eingesetzt werden, wie sie bereits erfolgreich für die Untersuchung der Funktion von Makrophagen und Granulozyten verwendet wurden.¹⁸

Immunsuppression durch den Arylhydrocarbonrezeptor

Immunsuppression ist unter den möglichen Fehlfunktionen des Immunsystems diejenige, die am schwersten zu fassen ist. Der Begriff ist im Wesentlichen operational definiert. Immunsuppression bedeutet, dass das Immunsystem geschwächt gegenüber Pathogenen oder Toxinen ist und es so zu häufigeren Infekten oder schwereren Krankheitsverläufen als im Normalfall kommt. Die abgeschwächte Reaktion kann alle oder ausgewählte Facetten des Immunsystems betreffen, d. h. B-Zellen, T-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen und so weiter. Betroffen sein können alle Funktionen der Zellen, also ihre Proliferationsfähigkeit, ihr Zusammenspiel mit anderen Zellen, ihre Produktion von Wirkstoffen bis hin zu ihrer Fähigkeit, sich innerhalb des Körpers zu bewegen. Immunsuppression kann *in vitro* nachgewiesen oder epidemiologisch erfasst werden. Eine Reihe von Tests zur Erfassung des immunsuppressiven Potenzials einer Substanz steht zur Verfügung, es gibt allerdings keinen „Masterstest“, der das immunsuppressive Potenzial einer Substanz sicher vorhersagen kann.

Eine Vielzahl chemischer Stoffe aus sehr unterschiedlichen Stoffklassen wirkt immunsuppressiv. Hier genannt seien Organozinnverbindungen, Pestizide, Chlordan, Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Furane und Dioxine. Auf zellulärer und molekularer Ebene können die immunsuppressiven Stoffe sehr spezifisch sein, an Proteine angreifen und wichtige Signalwege blocken oder stören. Typisch ist hierbei das Dioxin, das aufgrund seiner planaren Struktur und seiner Größe in die Bindungstasche eines körpereigenen Proteins, des Arylhydrocarbonrezeptors (AhR), passt. Die eigentliche Funktion dieses Rezeptors, der ein Transkriptionsfaktor aus einer evolutionär alten Proteinfamilie ist, ist noch nicht wirklich klar. Klar ist, dass die Überaktivierung des Rezeptors durch Dioxine zu vermehrter oder verminderter Ausprägung von Genen und damit einhergehend zu einer Reprogrammierung von Zellen führen kann. Direkt oder indirekt führt das zu den vielfältigen toxischen Wirkungen von Dioxinen und chemisch verwandten Stoffen: zu Immuntoxizität, Neurotoxizität, Chlorakne, Entwicklungsstörungen des Fötus, Herzschäden, Abmagerung, endokrinen Störungen, bis hin zu Krebs.¹⁹ Dass der AhR für alle diese Schäden verantwortlich ist, zeigt sich daran, dass man Mäuse, denen der AhR fehlt, mit Dioxin so gut wie nicht mehr vergiften kann.²⁰ Dioxin ist nur einer der chemischen Stoffe, die an den AhR binden können, ein so genannter Ligand. Viele weitere Substanzen, die als Liganden fungieren können, existieren in unserer Umwelt. Es gibt dabei sowohl die von Menschenhand hergestellten Chemikalien wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aber auch Pflanzenstoffe wie Flavonoide und Indole, oder sehr komplexe andere Naturstoffe.²¹ Diese „natürlichen“ Liganden binden oft mit geringerer Stärke an den AhR und sind weniger stabil als Dioxin und Co.; sie führen daher eventuell zu anderen Veränderungen im Zellprogramm. Hier ist noch vieles nicht bekannt, obwohl solche Substanzen

¹⁸ Vgl. Clausen *et al.* (1999), Takeda *et al.* (1999), Cramer *et al.* (2003) sowie Herbert *et al.* (2004).

¹⁹ Vgl. Baccarelli *et al.* (2004).

²⁰ Vgl. Fernandez-Salguero *et al.* (1996).

²¹ Vgl. Denison und Nagy (2003).

aus pharmazeutischer Sicht hochinteressant sein könnten.²² Intensive Untersuchungen zur Struktur-Funktionsbeziehung zwischen niedermolekularen Liganden und Proteinen sind also notwendig.

Im IUF interessiert die Rolle des AhR in Zellen des Immunsystems (Thymozyten, T-Zellen, dendritischen Zellen) und der Haut (Keratinocyten, Langerhans-Zellen, Melanozyten).²³ Ein besonderes Interesse gilt dabei den molekularen Vorgängen der Zell-Programmierung und damit korrelierten Veränderungen in der Funktionstüchtigkeit der Zellen.

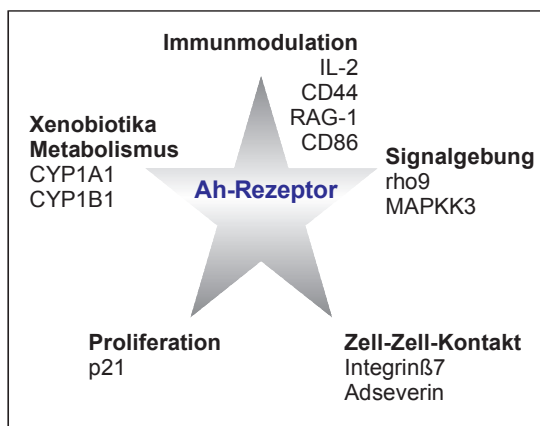


Abb. 3: Der Ah-Rezeptor ist ein Signalweg in der Zelle, der für verschiedene Funktionen bedeutsam ist. Anfänglich bekannt für seine Rolle in der Induktion von CYP450 1A1, wurden mehr und mehr durch diesen Signalweg kontrollierte Funktionen offensichtlich. Hier gezeigt sind verschiedene Gene, die durch den AhR kontrolliert werden können.

Neben der Immunsuppression ist die Thymusatrophie, d.h. ein Schrumpfen des Thymus, ein in allen Labortieren zu findender Effekt von Dioxinbelastung. Inwiefern beide Phänomene miteinander verbunden sind, ist noch ungeklärt. Der Thymus ist ein Organ, das gut mit „Schule der T-Zellen“ umschrieben werden kann. Vorläuferzellen der späteren T-Zellen wandern in den Thymus ein (hier werden sie dann Thymozyten genannt) und erhalten hier ihre funktionelle Kompetenz in einer Reihe ganz einzigartiger und für den Forscher spannender Differenzierungsvorgänge. Im IUF konnte nachgewiesen werden, dass Dioxin die Proliferation der Vorläuferzellen, die den Thymus besiedeln, verändert, die immunologisch so bedeutsame positive Selektion stört, die Differenzierung hin zu den so genannten Killer-T-Zellen verschiebt und in die Entscheidung eingreift, ob ein Thymozyt den $\alpha\beta$ oder $\gamma\delta$ T-Zellrezeptor ausprägen wird.²⁴ Wenn Dioxine im Spiel sind, verlassen Thymozyten darüber hinaus bereits in einem sehr frühen Entwicklungsstadium den Thymus, und diese unreifen Stadien finden sich in ungewöhnlich großer Zahl in der Peri-

²² Vgl. Carlson und Perdew (2002).

²³ Vgl. Esser (2002).

²⁴ Vgl. Kremer *et al.* (1994), Lai *et al.* (1994), Esser *et al.* (1994), Lai *et al.* (1995), Kronenberg *et al.* (2000) sowie Jeon und Esser (2000).

pherie.²⁵ Alle diese Ereignisse können zur Immunsuppression beitragen: weniger Zellen, falsche Zellen, funktionsuntüchtige Zellen, unreife Zellen. Die Immunsuppression kann lebenslang wirken. In Arbeitern, die vor über 20 Jahren bei einem Unfall mit hohen Dosen Dioxin belastet worden waren, waren noch verminderte T-Zellfunktionen nachweisbar.²⁶ In Mäusen, die in ihrer Jugend mit Dioxin belastet worden waren, waren dioxinabhängige Defekte noch am Ende ihrer Lebensspanne vorhanden.²⁷ Die „Thymusemigranten“ wurden von uns im letzten Jahr intensiv untersucht, da sie einerseits einen neuartigen regulatorischen Zelltyp darstellen könnten und andererseits Aufschluss geben könnten über die bis heute noch sehr unklaren Signale, wie Thymozyten nach ihrer Reifung aus dem Thymus ausgeschleust werden. So konnte erstmals die Beteiligung von zwei Molekülen an der Emigration gezeigt werden, und zwar von bestimmten Varianten von CD44 und S100A9.²⁸

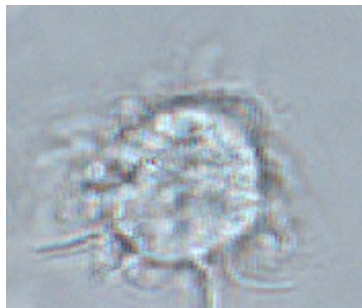


Abb. 4: Frisch isolierte Langerhans-Zelle aus der Maus; Foto: Bettina Jux, 2004.

Warum aber verändern Dioxin und andere Liganden des AhR die Reifung und Funktion von Zellen? Wie oben erwähnt, ist der AhR ein Transkriptionsfaktor, d. h., er steuert die Ausprägung von Genen. Es gibt heutzutage technisch die Möglichkeit, das ganze Spektrum der Gene, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem Zelltyp aktiv sind, auf einem kleinen Chip nachzuweisen. Erstellt man solche Transkriptionsprofile nach Belastung mit Dioxin, zeigt sich, dass Dioxin massiv die Transkription von Genen verändert. In Thymusemigranten sind beispielsweise bis zu 1,5 Prozent des gesamten Genoms verändert transkribiert, das entspricht Hunderten von Genen, die entweder neu angeschaltet oder abgeschaltet werden.²⁹ Auch in anderen Zelltypen können es viele Gene sein. Welche Gene durch Dioxin modulierbar sind, hängt stark vom Zelltyp ab, nur ein paar wenige Gene scheinen universell auf Dioxin anzusprechen.³⁰ Wir beginnen erst zu verstehen, welche Faktoren dabei eine Rolle spielen und welche Gene auf Dioxin und den AhR ansprechen. Sicher ist, dass die Transkription von Genen – also das Abrufen genetischer Programme für das Funktionieren einer Zelle – komplex gesteuert ist und sich daher auch für die Wir-

²⁵ Vgl. Esser *et al.* (2004), Majora *et al.* (im Druck).

²⁶ Vgl. Tonn *et al.* (1996).

²⁷ Vgl. Esser *et al.* (2005).

²⁸ Vgl. Esser *et al.* (2004).

²⁹ Vgl. Majora *et al.* (im Druck).

³⁰ Vgl. Frericks *et al.* (2004).

kung eines Umweltschadstoffes wie Dioxin, der die Transkription verändert, kein simples, für alle Zellen oder Organe typisches Schadensbild ergibt. Die Ergebnisse im IUF zeigen auch entsprechend, dass dioxinveränderte Transkriptionsprofile in Thymozyten, T-Zellen und anderen Zellen des Immunsystems unterschiedlich sind. Daraus lässt sich auch auf die biologische Funktion des AhR rückschließen, der nicht in allen Geweben gleich stark ausgeprägt ist.³¹ Besonders interessant sind dabei Untersuchungen an Zellen der Haut, die als Barriereorgan mit Umweltchemikalien in Berührung kommt und ihre eigenen Mechanismen hat, um immunologisch mit dieser Vielzahl an Stoffen umzugehen.

UV-induzierte Immunsuppression

Die Sonne emittiert ein breites Spektrum elektromagnetischer Strahlung. Dieses Spektrum umfasst Wellenlängen von 0,1 nm (Gammastrahlung) bis zu 1 mm (Radiowellen). Lebende Organismen haben sich über Jahrmillionen unter dem Einfluss dieser unbegrenzten Energiequelle entwickelt. Das hat Konsequenzen: Auf der einen Seite ist das Sonnenlicht die Grundlage für die Photosynthese und damit Basis für das vielfältige Leben auf der Erde. Auf der anderen Seite kann die Energie der Sonne auch schädigende Wirkungen auf die Lebewesen haben.

Neben dem sichtbaren Licht zählt der Bereich der UV-Strahlung zum biologisch relevanten Teil des Sonnenspektrums. So ist kurzwellige UV-Strahlung (UVB) unerlässlich für die Vitamin-D-Synthese. Aber UV-Effekte führen auch zu Gesundheitsschädigungen wie Sonnenbrand, Entzündungen, vorzeitiger Hautalterung, Apoptose und Hautkrebs. UV kann zu Mutationen im Erbmateriale der Zellen führen. Für die Entstehung von Hautkrebs ist jedoch noch ein weiterer UV-vermittelter Mechanismus notwendig: die UV-induzierte Immunsuppression, die eine Abstoßung des Tumors verhindert.

Eine Verbindung zwischen Sonnenexposition und der Ausbildung von Hautkrebs wurde bereits Anfang des letzten Jahrhunderts vermutet, da Hauttumore, mit Ausnahme des malignen Melanoms, auffällig häufig an den Stellen der Haut entstehen, die intensiv der Sonne ausgesetzt sind. In den 1970er Jahren wurde dieser Zusammenhang erstmals experimentell im Tiermodell untersucht und nachgewiesen. Tiere, denen ein Hauttumor übertragen wurde, können ihn normalerweise abstoßen, aber nicht, wenn sie vorher mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt, oder – das war neu – vor der Transplantation mit UV bestrahlt werden. Auf diese Ergebnisse folgten viele weitere Studien; es entwickelte sich ein völlig neues Forschungsfeld – die Photoimmunologie.³²

Hinsichtlich ihrer Wirkungen auf das Immunsystem ist der kurzwellige UVB-Bereich am umfangreichsten untersucht worden. Schäden, die durch UV-Strahlung verursacht werden, betreffen verschiedene Zellstrukturen und Moleküle, z. B. die Zellmembran und den Zellkern. Die primären UVB-induzierten Wirkungen wiederum verursachen sekundäre Effekte: verändertes Zytokinmilieu, Wirkung auf Immunzellen der Haut (Langerhans-Zellen) sowie Einwandern von Makrophagen und Neutrophilen. Insgesamt sind entzündliche Immunreaktionen (Th1-Antworten) unterdrückt. Das hat sich in einer Reihe von Studien gezeigt, die die Wirkungen von UVB-Strahlung auf die Ausbildung von Kontakthypersensibilisierungen untersuchen. Die Beobachtung, dass Mausstämme sowie verschiede-

³¹ Vgl. Li *et al.* (1994) sowie Döhr *et al.* (1996).

³² Vgl. Schade *et al.* (2005).

ne Tierarten bzw. der Mensch unterschiedlich sensibel für UVB-induzierte Effekte sind, deutet auf die Beteiligung einer genetischen Komponente hin. So können zum Beispiel UVB-induzierte DNS-Schäden durch ein effektives DNS-Reparatursystem beseitigt werden.³³ Darüber hinaus kann die individuelle UVB-Sensibilität durch Pigmentierung und durch die Verfügbarkeit antioxidativer Substanzen beeinflusst werden.³⁴ Eine kürzlich in Kooperation mit Univ.-Prof. Dr. Häussinger und Dr. Warskulat von der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf veröffentlichte Arbeit konnte demonstrieren, dass ein weiterer Faktor – die Verfügbarkeit von Osmolyten – eine Rolle beim Schutz vor UVB-bedingten Schädigungen spielt.³⁵ Osmolyte sind niedermolekulare Substanzen, die von entscheidender Bedeutung für die Regulation des Hydratationszustandes der Zelle sind. Der Hydratationszustand ist wichtig für die normale Funktionsfähigkeit der Zelle und wird entsprechend sorgfältig einreguliert. UV-Strahlung führt zur vermehrten Expression von Osmolyttransportern in primären humanen Keratinozyten. Dies geht einher mit der verstärkten Aufnahme von entsprechenden Osmolyten. Ein wichtiger Osmolyttransporter ist derjenige für das Osmolyt Taurin, eine niedermolekulare Aminosäure. Taurin hat eine zentrale Bedeutung in der UV-induzierten Stressantwort. Im IUF konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit taurinangereicherterem Medium die UV-induzierte Expression von immunmodulatorischen Zytokinen wie TNF- α und IL-10 verhindern kann.

Um die Rolle von Taurin in der UVB-induzierten Immunsuppression näher zu charakterisieren, untersuchen wir Mäuse, denen das Gen für den Taurintransporter entfernt wurde, auf ihre UVB-Sensibilität.³⁶ Dieses Mausmodell, das von Univ.-Prof. Dr. Häussinger stammt, besteht sowohl aus homozygoten und heterozygoten taurintransporterdefizienten Tieren als auch aus Wildtyp-Mäusen. Vergleichende Untersuchungen des Immunsystems der Tiere demonstrierten, dass die Tiere, die keinen Taurintransporter mehr haben, deutlich sensibler auf eine UVB-induzierte Immunsuppression reagieren als die Wildtyp-Mäuse. Diese Beobachtung konnten wir machen, indem wir bei den Tieren nach Bestrahlung mit verschiedenen UVB-Dosen eine Kontakthypersensibilisierung mit der Chemikalie Dinitrofluorbenzol auslösten. Weitere Untersuchungen werden klären, welche molekularen Mechanismen diesem Phänomen zugrunde liegen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verfügbarkeit und Aufnahmefähigkeit von Taurin – vergleichbar zur DNS-Reparatur und Pigmentierung – eine neu entdeckte, wichtige Schutzstrategie von Hautzellen gegen schädigende Effekte, die durch UVB-Strahlung ausgelöst werden, ist.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppen, die an den beschriebenen Projekten beteiligt waren, sowie bei unseren wissenschaftlichen Kooperationspartnern für die Bereitstellung von Reagenzien und Mauslinien. Wir bedanken uns insbesondere für die finanzielle Unterstützung der Forschung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 503, TP B2 (Jean Krutmann) und TP C8 (Ernst Gleichmann); Sonderforschungsbereich 576, TP A2 (Irmgard Förster)), die Volks-

³³ Vgl. Berneburg und Krutmann (2000), Krutmann und Berneburg (2001) sowie Schwarz *et al.* (2002).

³⁴ Vgl. Eicker *et al.* (2003).

³⁵ Vgl. Warskulat *et al.* (2004a).

³⁶ Vgl. Warskulat *et al.* (2004b).

wagenstiftung (Irmgard Förster), das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Charlotte Esser) und die Forschungskommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Bettina Jux, Frank Kopp, Ernst Gleichmann, Jean Krutmann).

Literatur

- ALFERINK, J., I. LIEBERAM, W. REINDL, A. BEHRENS, S. WEISS, N. HÜSER, K. GERAUER, R. ROSS, A. RESKE-KUNZ, P. AHMAD-NEJAD, H. WAGNER und I. FÖRSTER. „Compartmentalized production of CCL17 *in vivo*: strong inducibility in peripheral dendritic cells contrasts selective absence from the spleen“, *Journal of Experimental Medicine* 197 (2003), 585-599.
- ARTIK, S., C. VON VULTEE, E. GLEICHMANN *et al.* „Nickel allergy in mice: enhanced capacity of Nickel at higher oxidation states“, *Journal of Immunology* 163 (1999), 1143-1152.
- ARTIK, S., K. HAARHUIS, X. WU, J. BEGEROW und E. GLEICHMANN. „Tolerance to nickel: oral nickel administration induces a high frequency of anergic T cells with persistent suppressor activity“, *Journal of Immunology*. 167 (2001), 6794-6803.
- ARTIK, S., E. GLEICHMANN und T. RUZICKA. „Toleranzinduktion gegen Nickel“, *Der Hautarzt* 55 (2004), 1052-1059.
- BACCARELLI, A., A.C. PESATORI, S.A. MASTEN, D.G. PATTERSON JR., L.L. NEEDHAM, P. MOCARELLI, N.E. CAPORASO, D. CONSONNI, J.A. GRASSMAN, P.A. BERTAZZI und M.T. LANDI. „Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy“, *Toxicology Letters* 149 (2004), 287-293.
- BERNEBURG, M. J. und KRUTMANN. „Photoimmunology, DNA repair and photo-carcinogenesis“, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 54 (2000), 87-93.
- CARLSON, D.B. und G.H. PERDEW. „A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling? Insights from a diverse group of Ah receptor interacting proteins“, *Journal of Biochemistry and Molecular Toxicology*. 16 (2002), 317-325.
- CLAUSEN, B.E., C. BURKHARDT, W. REITH, R. RENKAWITZ und I. FÖRSTER. „Conditional gene targeting in macrophages and granulocytes using LysMcre mice“, *Transgenic Research*. 8 (1999), 265-277.
- COBBOLD, S. und H. WALDMANN. „Infectious tolerance“, *Current Opinion in Immunology* 10 (1998), 518-524.
- CRAMER, T., Y. YAMANISHI, B.E. CLAUSEN, I. FÖRSTER, R. PAWLINSKI, N. MACKMAN, V.H. HAASE, R. JAENISCH, M. CORR, V. NIZET, G. FIRESTEIN, H.P. GERBER, N. FERRARA und R.S. JOHNSON. „HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation“, *Cell* 112 (2003), 645-657.
- DENISON, M.S. und R. NAGY. „R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals“, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 43 (2003), 309-334.
- DÖHR, O., W. LI, S. DONAT, C. VOGEL und J. ABEL. „Aryl hydrocarbon receptor mRNA levels in different tissues of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive and nonresponsive mice“, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 387 (1996), 447-459.
- EICKER, J., V. KURTEN, S. WILD, G. RISS, R. GORALCZYK, J. KRUTMANN und M. BERNEBURG. „Betacarotene supplementation protects from photoaging-associated mitochondrial DNA mutation“, *Photochemical and Photobiological Sciences* 2 (2003), 655-659.

- ESSER, C., Z. LAI und E. GLEICHMANN. „Proliferation inhibition and CD4/CD8 thymocyte subset skewing by in vivo exposure of C57BL/6 mice to Ah receptor-binding 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl“, *Experimental Clinical Immunogenetics* 11 (1994), 75-85.
- ESSER, C. „The role of the Ah-Receptor in the immune system: heading from toxicology to immunology“, *Recent Research and Development of Molecular Pharmacology* 1 (2002), 141-155.
- ESSER, C., V. TEMCHURA, M. MAJORA, C. HUNDEIKER, C. SCHWÄRZLER und U. GÜNTHERT. „Signaling via the AHR leads to enhanced usage of CD44v10 by murine fetal thymic emigrants: possible role for CD44 in emigration“, *International Immunopharmacology* 4 (2004), 805-818.
- ESSER, C., S. STEINWACHS, C. HERDER, M. MAJORA und Z.W. LAI. „Effects of a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, given at post-puberty, in senescent mice“, *Toxicology Letters* 157 (2005), 89-98.
- FERNANDEZ-SALGUERO, P.M., D.M. HILBERT, S. RUDIKOFF, J.M. WARD und F.J. GONZALEZ. „Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity“, *Toxicology and Applied Pharmacology* 140 (1996), 173-179.
- FRERICKS, M., M. MAJORA und C. ESSER. „Gene expression profiling of a thymocyte subset after exposure to 2,3,7,8-TCDD reveals secondary signaling events after AHR-induction“, *Archives of Pharmacology* 369 (2004), R132.
- GREWE, M., C.A. BRUIJNZEEL-KOOMEN, E. SCHOPF, T. THEPEN, A.G. LANGEVELD-WILDSCHUT, T. RUZICKA und J. KRUTMANN. „A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis“, *Immunology Today* 19 (1998), 359-361.
- HERBERT, D.R., C. HOLSCHER, M. MOHR, B. ARENDSE, A. SCHWEGMANN, M. RADWANSKA, M. LEETO, R. KIRSCH, P. HALL, H. MOSSMANN, B. CLAUSSEN, I. FÖRSTER und F. BROMBACHER. „Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology“, *Immunity* 20 (2004), 623-635.
- HOMEY, B. und A. ZLOTNIK. „Chemokines in allergy“, *Current Opinion in Immunology* 11 (1999), 626-634.
- JEON, M.S. und C. ESSER. „The murine IL-2 promoter contains distal regulatory elements responsive to the Ah receptor, a member of the evolutionarily conserved bHLH-PAS transcription factor family“, *Journal of Immunology* 165 (2000), 6975-6983.
- KEROSUO, H., A. KULLAA, E. KEROSUO, L. KANERVA und A. HENSTEN PETTERSEN. „Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears“, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 109 (1996), 148-154.
- KREMER, J., E. GLEICHMANN und C. ESSER. „Thymic stroma exposed to arylhydrocarbon receptor-binding xenobiotics fails to support proliferation of early thymocytes but induces differentiation“, *Journal of Immunology* 153 (1994), 2778-2786.
- KRONENBERG, S., Z. LAI und C. ESSER. „Generation of alphabeta T-cell receptor+ CD4- CD8+ cells in major histocompatibility complex class I-deficient mice upon activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin“, *Immunology* 100 (2000), 185-193.
- KRUTMANN, J. und M. BERNEBURG. „DNA repair and Immunology: united we stand?“, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 65 (2001), 87.
- LAI, Z.W., J. KREMER, E. GLEICHMANN und C. ESSER. „3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl inhibits proliferation of immature thymocytes in fetal thymus organ culture“, *Scandinavian Journal of Immunology* 39 (1994), 480-488.
- LAI, Z.W., P. GRIEM, E. GLEICHMANN und C. ESSER. „CD8 thymocytes derived from 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-exposed fetal thymi possess killing activity“, *Toxicology and Applied Pharmacology* 133 (1995), 223-232.

- LI, W., S. DONAT, O. DÖHR, K. UNFRIED und J. ABEL. „Ah receptor in different tissues of C57BL/6J and DBA/2J mice: use of competitive polymerase chain reaction to measure Ah-receptor mRNA expression“, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 315 (1994), 279-284.
- LIEBERAM, I. und I. FÖRSTER. „The murine β -chemokine TARC is expressed by subsets of dendritic cells and attracts primed CD4⁺ T cells“, *European Journal of Immunology* 29 (1999), 2684-2694.
- MAJORA, M., M. FRERICKS, V. TEMCHURA, G. REICHMANN und C. ESSER. „Detection of a novel population of fetal thymocytes characterized by preferential emigration and a TCR-gamma-delta T cell fate after dioxin exposure“, *International Immunopharmacology* (im Druck).
- NAKAMURA, T., K.H. SONODA, D.E. FAUNCE, J. GUMPERZ, T. YAMAMURA, S. MIYAKE und J. STEIN-STREILEIN. „CD4⁺ NKT Cells, But Not Conventional CD4⁺ T Cells, Are Required to Generate Effluent CD8⁺ T Regulatory Cells Following Antigen Inoculation in an Immune-Privileged Site“, *Journal of Immunology* 171 (2003), 1266-1271.
- ROELOFS-HAARHUIS, K., X. WU, M. NOWAK, M. FANG, S. ARTIK und E. GLEICHMANN. „Infectious nickel tolerance: a reciprocal interplay of tolerogenic APCs and T suppressor cells that is driven by immunization“, *Journal of Immunology* 171 (2003), 2863-2872.
- ROELOFS-HAARHUIS, K., X. WU und E. GLEICHMANN. „Oral Tolerance to Nickel Requires CD4(+) Invariant NKT Cells for the Infectious Spread of Tolerance and the Induction of Specific Regulatory T Cells“, *Journal of Immunology* 173 (2004), 1043-1050.
- SCHADE, N., C. ESSER und J. KRUTMANN. „Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations“, *Photochemical and Photobiological Science* 3 (2005), 699-708.
- SCHÄFER, T., E. BÖHLER, H.E. WICHMANN, B. FILIPIAK und J. RING. „Die KORA-Allergie-Studie: Ergebnisse der Epikutantestung“, *Allergo Journal* 9 (2000), 474-479.
- SCHWARZ, A., S. STANDER, M. BERNEBURG, M. BOHM, D. KULMS, H. VAN STEEG, K. GROSSE-HEITMEYER, J. KRUTMANN und T. SCHWARZ. „Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair“, *Nature Cell Biology* 4 (2002), 26-31.
- TAKEDA, K., B.E. CLAUSEN, T. KAISHO, T. TSUJIMURA, N. TERADA, I. FÖRSTER und S. AKIRA. „Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils“, *Immunity* 10 (1999), 39-49.
- TONN, T., C. ESSER, E.M. SCHNEIDER, W. STEINMANN-STEINER-HALDENSTÄTT und E. GLEICHMANN. „Persistence of decreased T-helper cell function in industrial workers 20 years after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin“, *Environmental and Health Perspectives* 104 (1996), 422-426.
- WARSKULAT, U., A. REINEN, S. GREYER-BECK, J. KRUTMANN und D. HÄUSSINGER. „The osmolyte strategy of normal human keratinocytes in maintaining cell homeostasis“, *Journal of Investigative Dermatology* 123 (2004a), 516-521.
- WARSKULAT, U., U. FLÖGEL, C. JACOBY, H.G. HARTWIG, M. THEWISSEN, M.W. MERX, A. MOLOJAVYI, B. HELLER-STILB, J. SCHRADER und D. HÄUSSINGER. „Taurine transporter knockout depletes muscle taurine levels and results in severe skeletal muscle impairment but leaves cardiac function uncompromised“, *FASEB Journal* 18 (2004b), 577-579.

