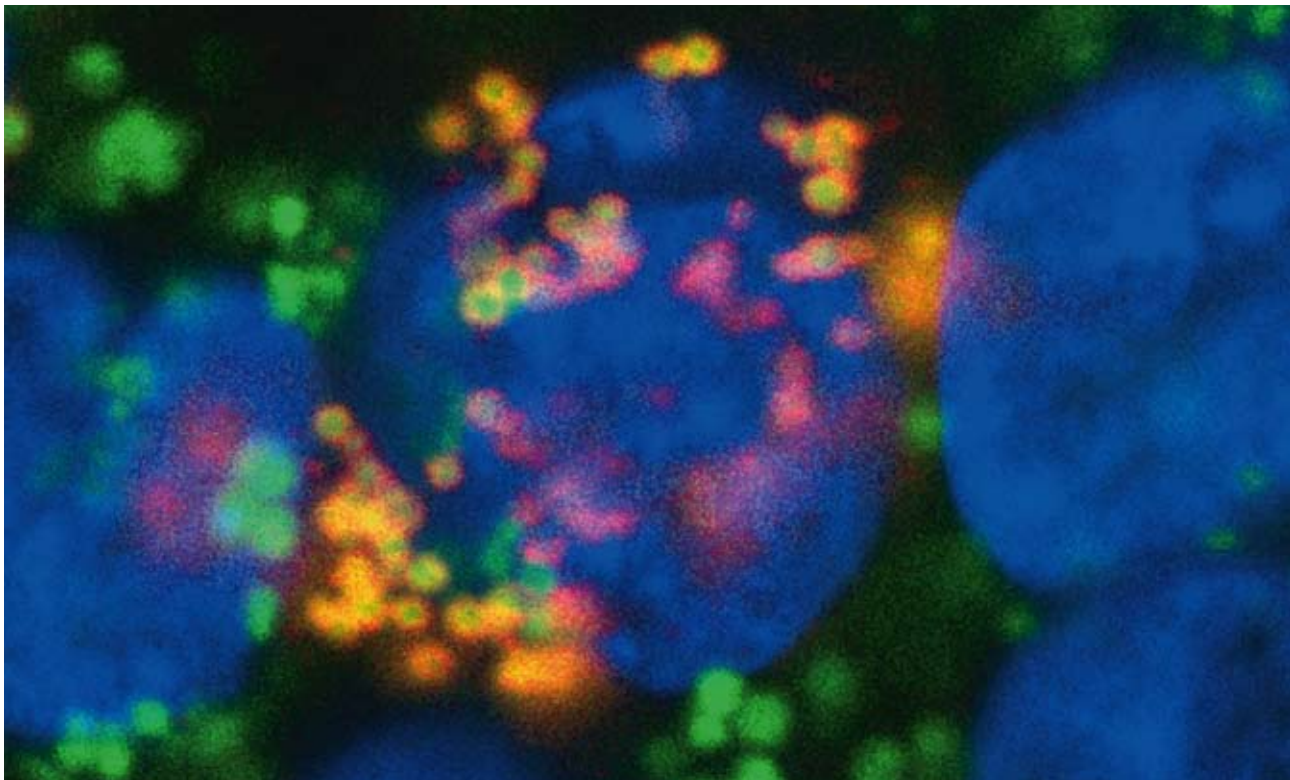


Zentrum Anatomie - Abteilung Anatomie und Embryologie Centre for Anatomy - Department of Anatomy and Embryology



Oberflächenantigen PG2 (orange) auf Mitochondrien (grün) einer embryonalen Keimzelle (blauer Zellkern in Bildmitte) vom Kaninchen
Surface antigen PG2 (orange) on mitochondria (green) of embryonic germ cell (blue cell nucleus in centre) in the rabbit

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Die Körperachsen in der embryonalen Frühentwicklung der Säuger
 - ▷ Differenzierung der Keimzellen (Keimbahn)
 - ▷ Göttinger Referenzzentrum der Humanembryologie (Bleischmidt-Sammlung)
 - ▷ Kardioembryologie
 - ▷ Frühentwicklung des Nervensystems und Elektronenmikroskopie von Spermien
 - ▷ Zur Geschichte, Evolution und Phänomenologie der Krankheiten vom Paläolithikum bis zur Frühneuzeit (Paläopathologie) und Biomineralisation
 - ▷ Chemorezeptive Systeme von Vertebraten - Ontogenese und Strukturentwicklung
 - ▷ The Body Axes in the Early Mammalian Embryo
 - ▷ Germ Cell Differentiation (Germ Line)
 - ▷ Göttingen Reference Centre for Human Embryology (Bleischmidt Collection)
 - ▷ Cardio-embryology
 - ▷ Early Development of the Nervous System and transmission electron microscopy of sperm
 - ▷ History, Evolution and Phenomenology of Diseases from Paleolithic to Early Modern Times (Paleopathology) and Biomineralisation
 - ▷ Chemoreceptive Systems of Vertebrates - Ontogeny and structural development
-



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. med. Christoph Viebahn

Kontaktdaten Contact

Abteilung Anatomie und Embryologie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Kreuzberggring 36, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-0551 / 39-7001, Fax +49-0551 / 39-7043
 christoph.viebahn@medizin.uni-goettingen.de
 www.embryologie.uni-goettingen.de/

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Viebahn, Christoph	Prof. Dr. med.	cviebah@gwdg.de	39-7001
Männer, Jörg	PD Dr. med.	jmaenne@gwdg.de	39-7032
Malz, Cordula	PD Dr. med.	cmalz@gwdg.de	39-7017
Knabe, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wknabe@gwdg.de	39-19447
Schultz, Michael	Apl. Prof. Dr. med. Dr. phil. nat.	mschult1@gwdg.de	39-7028

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Püschel, Bernd	Dr. phil. nat.	bpuesch@gwdg.de	39-7029
Schwartz, Peter	Dr. phil.	pschwar@gwdg.de	39-7027

EINLEITUNG

Zentrales Forschungsthema der Abteilung Anatomie und Embryologie ist die embryonale Frühentwicklung des Säugers, vornehmlich die Entwicklung der Körperachsen und der Keimzellen. Weitere langjährig bestehende und erfolgreiche Forschungsschwerpunkte betreffen die Kardioembryologie, Neuroembryologie und die Paläopathologie. Langfristige Projekte sind das Referenzzentrum Humanembryologie, dessen Basis die umfangreiche Sammlung histologischer Schnittserien von menschlichen Embryonen (Blechschild-Sammlung) bildet, und die Beteiligung am Zentrum für Medizinrecht (Direktor: Prof. Dr. Gunnar Duttge) der Juristischen Fakultät der Universität Göttingen; hierzu trägt die Abteilung ihre biomedizinische Kompetenz in der Reproduktionsmedizin und embryonalen Frühentwicklung und bei der Verwendung von Körperspenden für den vorklinischen Unterricht in der makroskopischen Anatomie bei. Außerdem sieht es die Abteilung als eine ihrer Aufgaben an, in den von der Medizinischen Fakultät betreuten Studiengängen wie auch im wissenschaftstheoretischen und wissenschaftspolitischen Umfeld die Diskussion über ethisch-moralische Fragen der modernen bio- und reproduktionsmedizinischen Möglichkeiten mit der Darstellung naturwissenschaftlicher Grundlagen zu versachlichen. Dazu wird u.a. auf der Homepage der Abteilung der Anlageplan der menschlichen Frühentwicklung mit einigen wichtigen Begriffen zu Stadien und funktionellen Eckpunkten graphisch vorgestellt; außerdem wurde die Abteilung mit der Abfassung und Herausgabe verschiedener embryologischer Standardwerke für den studentischen Unterricht betraut.

PREFACE

The main research focus of the Department of Anatomy and Embryology is the early embryonic development of mammals, in particular the axis determination and germ cell differentiation; other long-standing and successful research topics concern cardioembryology, neuroembryology, and paleopathology. Longterm projects are the Göttingen Reference Centre of Human Embryology, which is based on the large Blechschild Collection of serially sectioned human embryos, and the participation in the Centre of Medical Law (Director: Prof. Dr. Gunnar Duttge), Faculty of Law of the University of Göttingen, to which the Department contributes its biomedical expertise in reproductive medicine and early embryonic development, and its experience in the use of body donations in connection with the dissection course of the Preclinical Section of the Göttingen Medical School Curriculum. In a wider context, i.e. in the fields of theory and politics of science, it is one of the Department's objectives to help the discussion on questions of ethics and morale in the advancing fields of reproductive and regenerative medicine by providing factual descriptions of the scientific basis for biomedical research and procedures. An outline of early human development highlighting stages and functional cornerstones has been provided by the Department on its homepage to this end. Furthermore, the Department is engaged in the writing and editing of standard textbook material on human embryonic development.

1. Die Körperachsen in der embryonalen Frühentwicklung

Die Längs- und die Querachse des Körpers wird spätestens durch das Erscheinen des mittleren Keimblattes (Mesoderm) im hinteren Abschnitt des Keimes während der sog. Gastrulationsphase festgelegt. Die Gastrulationsphase beginnt beim Menschen in der zweiten Woche der Embryonalentwicklung fällt mit der Phase der Einnistung des Keimes (Implantation) zusammen. Die zweite Woche ist außerdem eine Entwicklungsphase mit einer hohen spontanen Abortrate, weshalb Gastrulation und Implantation als Schlüsselergebnisse für eine erfolgreiche Embryonalentwicklung angesehen werden können. Im Mittelpunkt dieses Forschungsschwerpunktes stehen zelluläre und molekulare Mechanismen, die die Körperachsenentwicklung steuern. Sie werden mit dem sog. „Vorderen Randbogen“ als Orientierung in den Stadien unmittelbar vor und nach Beginn der Gastrulation vorwiegend am Kaninchen und in jüngster Zeit auch am Schwein als Modellorganismen mit den folgenden Fragestellungen untersucht: (1) Gibt es intra- oder extrazelluläre Merkmale in der licht- und elektronenmikroskopischen Struktur des Keimes, die als erste Anzeichen der Achsenbildung, möglicherweise noch vor dem Auftreten des vorderen Randbogens gelten können? (2) Welche planaren Zellbewegungen (wie z.B. konvergente Extensionsbewegungen und gerichtete Zellteilung) tragen zur Achsenbildung bei? (3) Zu welchem Zeitpunkt wird der normale „Situs“ (Rechts-Links-Verteilung der inneren Organe wie Herz und Leber) auf der während der Gastrulation festgelegten Transversalachse molekular und morphologisch festgelegt? (4) Welche Signalzentren haben „Spemannsche“ Organisator-Aktivität (z.B. der Vordere Randbogen für die Kopfentwicklung oder der Primitivknoten und Chorda dorsalis für die Rechts-Links-Differenzierung) und welche Zuordnung haben diese Signalzentren zu intra- und extraembryonalen Abschnitten des Keimes? (5) Welche funktionellen Zusammenhänge bestehen zwischen ausgewählten Transkriptionsfaktoren (brachyury, gooseoid, ANF) und Signalmolekülen (Wnt, BMPs, Nodal, Activin)? Neben konventioneller Transmissions- und Raster-Elektronenmikroskopie kommen bei diesen Untersuchungen die Multiphotonen-Laser-Mikroskopie mit Zeitraffer-Lebendbeobachtungen an explantierten Blastozysten und Keimscheiben in vitro sowie Genexpressionsanalyse in situ und in Mikromanipulation embryonaler Gewebe zum Einsatz. Interdisziplinäre Berührungspunkte bestehen mit der Pathologie maligner Tumoren (epithelial-mesenchymale Umwandlung von metastasierenden Zellen) und mit der Perinatalmedizin in der Gynäkologie und Pädiatrie (Fehlbildungen der Körperachsen: Siamesische Zwillinge, rechts-links-Differenzierung). Dieses Projekt wird zur Zeit als Einzelprojekt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt. Allgemeingültige zelluläre Mechanismen und die phylogenetischen Verwandtschaften mit anderen Spezies (Vögel, Amphibien, Fische, Insekten), deren Untersuchungen im wissenschaftlichen Umfeld der Universität in Göttingen etabliert sind, bilden die Grundlage für die Beantragung einer fakultätsübergreifenden DFG-Forschergruppe auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie.

1. The Body Axes in the Early Mammalian Embryo

The longitudinal and transversal body axes are irreversibly fixed through the development of the mesoderm germ layer at the posterior pole of the embryonic disc during the gastrulation phase of development. This phase coincides in the human embryo with the implantation period and – falling into the second week of development – is the period of frequent embryonic loss (abortion), mostly with unknown etiology. Mechanisms of axis formation and mesoderm induction can therefore be considered key developmental steps of early embryonic development and are, therefore, the central focus of this project. Using the rabbit, and most recently also the pig, as model organisms and using the anterior marginal crescent (AMC) of the preprimitive-streak embryonic disc as a landmark, we analyse (1) intracellular and extracellular light and electron-microscopical characteristics as signs of initial axis formation, (2) planar cellular movements (such as convergent extension or oriented cell division) which may contribute to the axis formation, (3) the time point of molecular definition of the normal “situs” (right-left-distribution of internal organs such as heart and liver) on the transverse body axis of the gastrulation phase, (4) signalling centres with “Spemann” organizer activity (e.g. AMC for head development or primitive node and notochord for right-left-differentiation) and their distribution in embryonic and extraembryonic tissues, and (5) functional relationships between transcription factors (such as brachyury, gooseoid, ANF) and signaling molecules (Wnt, BMPs, nodal, activin, etc.) during axis formation. Apart from transmission and scanning-electron microscopy, we use multiphoton laser scanning microscopy and time-lapse imaging of living embryos in vitro together with in situ gene expression analysis and micromanipulation of embryonic subcompartments. Interdisciplinary relationships exist with the pathology of malignant tumours (epithelio-mesenchymal transformation) and with malformations of the body axes (Siamese twins, left-right asymmetries). This project is currently supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). General cellular mechanism and mechanisms of axis differentiation in the mammalian embryo are compared to those of other vertebrate classes (birds, amphibia, fish) to reveal possible evolutionary relationships which might give clues as to other mechanisms acting, for example, as safeguards in mammalian development. This integrative and comparative approach is part of a new interfaculty initiative (DFG-Forschergruppe).

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Christoph Viebahn

Dr. Peter Schwartz

Kooperationen Cooperations

Martin Blum, Institut für Zoologie, Universität Hohenheim

Hans-Werner Denker, Institut für Anatomie, Universität Duisburg-Essen

Veronique Duranthon, UMR Biologie du Développement et de la Reproduction INRA, Jouy en Josas, Frankreich

Achim Gossler, Institut für Molekularbiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Detlef Rath, Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Nutztiergenetik, Neustadt

Cliff Tabin, Department of Genetics, Harvard University, Boston, USA

Drittmittelförderung Funding

DFG, Vi 151/8-1, 02.2007-12.2009

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Beckers, A., Alten, L., Viebahn, C., Andre, P., and Gossler, A. (2007) The mouse homeobox gene *Noto* regulates node morphogenesis, notochordal ciliogenesis, and left right patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 2;104(40):15765-70. Epub 2007 Sep 20. Blomberg, L., Hashizume, K., and Viebahn, C. (2008) Blastocyst elongation, trophoblastic differentiation, and embryonic pattern formation. *Reproduction*. 2008 Feb;135(2):181-95.

Blum, M., Andre, P., Muders, K., Schweickert, A., Fischer, A., Bitzer, E., Bogusch, S., Beyer, T., van Straaten, H.W.M., and Viebahn, C. (2007) Ciliation and gene expression distinguish between node and posterior notochord in the mammalian embryo. *Differentiation* 75:133-146.

Gros, J., Feistel, K., Viebahn, C., Blum, B., and Tabin, C.J. (2009) Cell Movements at Hensen's Node Establish Left/Right Asymmetric Gene Expression in the Chick. *Science*. 2009 May 15;324(5929):941-4. Epub 2009 Apr 9.

Hassoun, R., Püschel, B., and Viebahn, C. (2009) *Sox17* expression patterns during gastrulation and early neurulation in the rabbit suggest two sources of endoderm formation. *Cells Tissues Organs* (in press). Reupke, T., Püschel, B., and Viebahn, C. (2009) Tracing and ablation of single cells in the mammalian blastocyst using fluorescent DNA staining and multi-photon laser microscopy. *Histochem Cell Biol* 131: 521-530.

2. Differenzierung der Keimzellen (Keimbahn)

Keimzellen stehen im Zentrum des entwicklungsbiologischen Interesses nicht erst seit der Entwicklung alternativer Methoden zur Erzeugung von embryonalen Stammzellen und Gewebeersatz aus solchen Stammzellen. Dieses Projekt analysiert die Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung der Keimzellen während der embryonalen Frühentwicklung des Säugers wegen der grundlegenden Bedeutung der Keimzellen für die Erhaltung der Arten. Dabei werden Ort, Zeitpunkt und molekulare Mechanismen untersucht, die an der Entstehung der primordialis Keimzellen aus dem Mesoderm beteiligt sind, und damit zur Etablierung der Keimbahn beim Säuger führen. Bereits vor der Gastrulation beginnt im Kaninchenembryo die Expression von Signalmolekülen (z.B. BMP2, BMP4) und Transkriptionsfaktoren (wie z.B. der Repressor *Blimp1*), die bei der Differenzierung primordialis Keimzellen in der Maus eine wichtige Rolle spielen. Bei den Expressionsmustern gibt es Ähnlichkeiten aber auch Unterschiede zwischen diesen beiden Spezies: BMP2 ist im Kaninchen- und Mausembryo vor allem im Hypoblasten (viszerales Endoderm) exprimiert, während BMP4 mit Beginn der Gastrulation (und damit zeitgleich mit dem definitiven Auftreten der ersten Keimzellen) vor allem im Mesoderm zu finden ist. Auch der Repressor *Blimp1* ist vor Beginn der Gastrulation in einigen wenigen Epiblastzellen, nach Einsetzen der Gastrulation auch in einzelnen Zellen im Mesoderm nachweisbar. Diese Zellen differenzieren sich – soweit bisher bei der Maus nachgewiesen – in der Folge zu Keimzellen weiter. Unterschiede zwischen den beiden Spezies findet man bei der BMP4-Expression, die neben der vergleichbaren Expression im Mesoderm (s.o.) beim Kaninchenembryo einen Bereich des (intraembryonalen) Epiblasten am posterioren Pol der Keimscheibe umfasst, während sie beim Mausembryo nur im extraembryonalen Ektoderm nachweisbar ist. Abgesehen davon exprimieren Kaninchenembryonen vor Beginn

der Neurulation BMP2 im embryonalen Abschnitt des Dottersackepithels, was bei der Maus so bisher nicht beschrieben ist. Der Grund für diese Unterschiede in den Expressionsmustern liegt wahrscheinlich in der spezifischen frühen Embryonalentwicklung, die sich bei Säugern in der topographischen Anordnung der Gewebe aber auch in der zeitlichen Abfolge einzelner Bildungsprozesse drastisch unterscheiden kann. Um generelle Mechanismen der Keimzellendifferenzierung beim Säuger zu verstehen, wird daher in unserer Abteilung das Kaninchen als Modellorganismus für die Keimzellentwicklung untersucht. Anders als die Maus – aber ähnlich wie die meisten anderen Säugetiere – besitzt das Kaninchen während der für die Keimzellentwicklung entscheidenden Phase der Embryonalentwicklung eine (übersichtliche) flache Keimscheibe und kann problemlos *in vitro* experimentell untersucht werden.

Künftig wollen wir durch experimentelle Manipulationen *in vitro* herausfinden, welchen Einfluss die folgenden Faktoren und Prozesse auf die Differenzierung der Keimzellen haben: (a) Zugabe und Unterdrückung der Signalmoleküle BMP2 und BMP4, (b) direkte Zell-Zellwechselwirkungen verschiedener, bei der Keimzellentwicklung topographisch beteiligter embryonaler Gewebe wie Hypoblast, Epiblast, Trophoblast, Dottersackepithel, und (c) direkte Zell-Zell-Wechselwirkungen der sich differenzierenden Keimzellen mit ihrer Umgebung. Für die Analyse der Differenzierung der Keimzellen wird neben den bekannten Keimzellmarkern (z. B. Blimp1, Oct4, Vasa, Nanog) das von einem monoklonalen Antikörper erkannte Mitochondrien-assoziierte Epitop „PG2“ eingesetzt. Es ist beim Kaninchen ab dem Zeitpunkt des ersten Auftretens der primordialen Keimzellen (PGC) während der Gastrulation nur in Keimzellen exprimiert und kann dadurch auch mit anderen, von der Maus bekannten Markern verglichen werden. Für die Bearbeitung dieser Fragestellungen kommen neben Mikromanipulation von embryonalem Gewebe und Kultur *in vitro* auch Methoden der Genexpressionsanalyse *in situ*, Immunfluoreszenz und -histochemie zum Einsatz. Für die Untersuchungen ist neben der Lichtmikroskopie auch die Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie für die subzelluläre Differenzierung von Keimzellen (z. B. Mitochondrien und Zell-Zell-Kontakte) von zentraler Bedeutung.

2. Differentiation of Mammalian Germ Cells (Germ Line)

Germ cells were always at the centre of developmental biology research even before the search for alternative methods for generation of embryonic stem cells and the production of regenerative tissues from these stem cells started in recent years. This project investigates the principal mechanisms of germ cell development in the mesoderm compartment of early mammalian embryos with a view to the germ cells' principal role in maintaining a species through the generations. In the rabbit embryo expression of signalling molecules (e.g. BMP2, BMP4) and transcription factors (e.g. the repressor Blimp1) associated with early primordial germ

cell differentiation starts before gastrulation (the period of development when germ cells can be defined first). Some of these expression patterns are similar while others are different in rabbit and mouse embryos during embryonic development: In both species BMP2 is expressed primarily in the hypoblast (visceral endoderm of the mouse embryo) while with the onset of gastrulation BMP4 is located primarily in the mesoderm. Before gastrulation is initiated the repressor Blimp1 is expressed in a few separated epiblast cells; after the onset of gastrulation separated Blimp1 positive cells can be detected in the mesoderm. These Blimp1 positive mesodermal cells were shown to differentiate to primordial germ cells in the mouse. Differences between the two species concern mainly BMP4 and BMP2 expression patterns. Apart from the corresponding expression in the mesoderm, BMP4 is located in the rabbit in the (intraembryonic) epiblast at the posterior end of the embryonic disc, while it is found in the extraembryonic ectoderm of the mouse embryo. Moreover, rabbit embryos express BMP2 before the onset of neurulation in the surrounding yolk sac epithelium which has not been described for mouse embryos so far. The reason for these discrepancies in expression patterns can probably be found in specific differences which may be drastic amongst mammals as far as topography of tissues and the developmental time schedule of individual developmental processes are concerned. Therefore, to understand the principal mechanisms of mammalian germ cell development the rabbit embryo is investigated in our department as an alternative and supplementary model organism. Different to the mouse embryo – but similar to most other mammalian species – the rabbit has a (“simple”) flat embryonic disc and can be grown and experimented on with ease at the time of initial germ cell development.

The *in vitro* system of experimentally manipulated rabbit embryos will be used to understand the influence of the following factors and processes on germ cell differentiation: (a) application and suppression of BMP2 and BMP4, (b) cell-cell interaction of embryonic tissue topographically associated with germ line development (e.g. hypoblast, epiblast, trophoblast, yolk sac epithelium) and (c) cell-cell interaction of the differentiating germ cell with neighbouring cells. Differentiation of embryonic germ cells is investigated using typical germ cell markers such as Blimp1, Oct4, vasa, and nanog and, in addition, the mitochondrium-associated epitope PG-2 defined by a monoclonal antibody. The PG-2 epitope is specifically expressed in germ cells of the rabbit from their earliest appearance as primordial germ cells (PGC) during gastrulation. Correlation of the PG-2 expression with germ cell markers known from the mouse will be used as a tool to evaluate the extent of functional germ cell differentiation after experimental manipulation. To perform the experiments we excise and micromanipulate embryonic subcompartments and culture the manipulated embryos *in vitro*. Gene expression is studied by *in situ* gene expression analysis or immune fluorescence and immune histochemistry, respectively. Subcellular differentiation of the differentiating germ cells (e.g. mitochondria and cell-cell contacts) is studied by transmission and scanning electron microscopy.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Bernd Püschel

Dr. Peter Schwartz

Kooperationen Cooperations

Rüdiger Behr, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Wolfgang Engel, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

Jean-Paul Renard, UMR Biologie du Développement et de la Reproduction INRA, Jouy en Josas, Frankreich

Eckard Wolf, Genzentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Hernández G, Altmann M, Sierra JM, Urlaub H, del Corral RD, Schwartz P, Rivera-Pomar R (2005) Functional analysis of seven genes encoding eight translation initiation factor 4E (eIF4E) isoforms in *Drosophila*. *MECH DEVELOP*, 122(4): 529-43.

Püschel B, Demus U, Viebahn C (2005) Subcellular characterization of the primordial germ cell antigen PG2 in adult oocytes. *HISTOCHEM CELL BIOL*, 124(3-4):275-84.

Rath D, Töpfer-Petersen E, Michelmann HW, Schwartz P, Ebeling S (2005) Zona pellucida characteristics and sperm-binding patterns of in vivo and in vitro produced porcine oocytes inseminated with differently prepared spermatozoa. *THERIOGENOLOGY*, 63: 352-62.

Schwartz P, Hinney B, Nayudu PI, Michelmann HW (2003) Oocyte-sperm interaction in the course of IVF: a scanning electron microscopy analysis. *REPROD BIOMEDICINE ONLINE*, 7(2): 205-10.

Weckelmann A, Viebahn C, Püschel B (2008) Subcellular redistribution of the mitochondrial PG2 epitope during development from cleavage to primordial germ cell formation in the rabbit embryo. *SEX DEV* 2(1): 31-42

USA, who has access to additional serial sections of the Carnegie Collection of Human Embryos and has established the technique in digitalizing serial sections of human embryos.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Christoph Viebahn

Kooperationen Cooperations

Raymond Gasser, Department of Anatomy, Louisiana State University, New Orleans, USA

Henny van Straaten, Department of Anatomy and Embryology; University Maastricht, Niederlande

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Adham IM, Gille M, Gamel AJ, Reis A, Dressel R, Steding G, Brand-Saberi B, Engel W (2005) The Scoliosis (sco) mouse: a new allele of Pax 1. *CYTOGENET GENOME RES*, 111(1): 16-26.

Lee HJ, Goring W, Ochs M, Mühlfeld C, Steding G, Paprotta I, Engel W, Adham IM (2004) Sox 15 is required for skeletal muscle regeneration. *MOL CELL BIOL*, 24(19): 8428-36.

Adham IM, Sallam MA, Steding G, Korabiowska M, Brinck U, Hoyer-Fender S, Oh C, Engel W (2003) Disruption of the pelota gene causes early embryonic lethality and defects in cell cycle progression. *MOL CELL BIOL*, 23(4): 1470-6.

Dermietzel R, Viebahn C (2003) Allgemeine Entwicklungslehre. In: Drenckhahn, D (Hg.) Benninghoff Anatomie, 16th ed. Urban und Fischer, München, Kap. 4, 210-30.

Viebahn C (2003) Eine Skizze der embryonalen Frühentwicklung des Menschen. In: Damschen G, Schönecker D (Hg.) Der moralische Status menschlicher Embryonen, De Gruyter, Berlin, 269-77.

Viebahn C, Wartenberg H (2003) Entwicklung des Harn- und Genitalsystems. In: Drenckhahn D (Hg.) Anatomie. Urban & Fischer Verlag, Jena, 732-49.

3.**Göttinger Referenzzentrum der Humanembryologie (Blechschildt-Sammlung)**

Aus der in den 50er bis 70er Jahren des 20. Jahrhunderts von Erich Blechschildt aufgebauten Sammlung von vollständigen Schnittserien menschlicher Embryonen sollen ausgewählte Serien bei hoher Auflösung photographiert und in digitaler Form der wissenschaftlichen Welt zur Verfügung gestellt werden. Interessierte Wissenschaftler mit einem spezifischen Projekt können auf Antrag einzelne Schnittserien in Göttingen einsehen. Dieses Projekt wird in enger Abstimmung mit Dr. Raymond Gasser, Louisiana State University, New Orleans, USA, durchgeführt, der über zusätzliche Schnittserien der Carnegie Collection of Human Embryos verfügt und die grundlegende Methodik für die digitale Erfassung embryonaler Schnittserien vom Menschen etabliert hat.

3.**Göttingen Reference Centre for Human Embryology (Blechschildt Collection)**

The Blechschildt Collection of serially sectioned human embryos, established during the fifties and sixties of the 20th century, will be digitalized at high resolution and will be made available to the scientific community worldwide. Once the necessary infrastructure is created, individual series may be made accessible to visiting scientists with specific research project at conditions yet to be defined. This project will be closely coordinated with a similar initiative based on the Carnegie Collection of Human Embryos and lead by Dr Raymond Gasser, Louisiana State University, New Orleans,

4.**Kardioembryologie**

Kardiovaskuläre Fehlbildungen finden sich bei etwa 1 % aller lebend geborenen Neugeborenen und sind daher von hoher klinischer Relevanz. Die von uns durchgeführten Untersuchungen konzentrierten sich auf drei Bereiche: a) die Entwicklung des Proepikards und der Koronargefäße; b) die Morphogenese des sinu-atrialen Herzsegmentes; c) in vivo Visualisierung der Pumpaktion des frühembryonalen Hühnerherzens.

a) Das Proepikard ist eine embryonale Vorläuferzellpopulation, die die Zellen für das Epikard, das kardiale Interstitium und das gesamte koronare Blutgefäßsystem liefert. Verschiedene Aspekte der Proepikard- und Koronargefäßentwicklung wurden an Hühner, Maus, und Froschembryonen (*Xenopus laevis*), sowie mittels Wachtel-Huhn-Chimären untersucht. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Thomas Brand (Würzburg) konnten wir zeigen, dass sich das Proepikard aus bilateral paarigen Anlagen entwickelt und dass sich diese Anlagen spezies-spezifisch entweder in einem bilateral symmetrischen (Maus) oder einem bilateral asymmetrischen Muster (Huhn, Frosch) entwickeln. Erste experimentelle Daten legen nahe, dass die asymmetrische Bildung des Proepikards durch rechts-links Signale gesteuert wird. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Jörg Wilting (Göttingen) konnten wir zeigen, dass das Proepikard keinen wesentlichen materiellen Beitrag zur Bildung der kardialen Lymphgefäße leistet. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Pilar Ruiz-Lozano (La Jolla, USA) wurde der Phänotyp von proepikard-spezifischen beta-Catenin knock-out Mäusen analysiert. Hierbei zeigte sich, dass beta-Catenin eine wich-

tige Rolle bei der Entwicklung der Koronararterien spielt. In Zusammenarbeit mit Mesud Yelbuz (Hannover) und Lars Thrane (Roskilde, Dänemark) wurde die Funktionsentwicklung der Koronararterien untersucht. Hierbei konnte erstmalig der Blutfluss in den Koronararterienstämmen von 9 Tage alten Hühnerembryonen mittels optischer Kohärenz Tomographie (OCT) visualisiert werden.

b) Fehlbildungen des sinu-atrialen Herzsegmentes (z.B. Lungenvenenfehlöffnungen) sind häufige Komponenten von komplexen angeborenen Herzfehlern. Als Grundlage für das Verständnis von derartigen Fehlbildungen wurde die Normalentwicklung des sinu-atrialen Segmentes bei Embryonen verschiedener Spezies (Huhn, Maus, *Xenopus laevis*) dokumentiert.

c) Das Herz ist das erste Organ das seine Funktion aufnimmt. Beim Menschen z.B. beginnt die mechanische Herzaktion um den 21. Entwicklungstag. Zu diesem Zeitpunkt ist das Herz ein klappenloser Schlauch, der das Blut mittels gerichteter Kontraktionswellen durch den Körper pumpt. Um Einblicke in die Pumpmechanik des embryonalen Herzschauches zu gewinnen wurden, in Zusammenarbeit mit den Gruppen von Mesud Yelbuz (Hannover) und Lars Thrane (Roskilde, Dänemark), die durch die Pumpaktion bedingten inneren und äußeren Deformationen des Herzschauches von Hühnerembryonen mittels OCT dokumentiert.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Humangenetik der Universität Göttingen wurden Untersuchungen zur Charakterisierung des Phänotyps diverser Mausmutanten durchgeführt.

4. Cardio-embryology

Cardiovascular malformations are found in approximately 1 % of all liveborn infants and are therefore of considerable clinical importance. Our studies focussed on three aspects of cardiovascular development: a) the development of the proepicardium and coronary vessels; b) the morphogenesis of the sinu-atrial heart segment; c) in vivo visualization of the pumping action of the early embryonic chick heart.

a) The proepicardium is an embryonic progenitor cell population that provides the epicardium, the myocardial interstitium and the coronary blood vessels. We have analyzed several aspects of the development of the proepicardium and coronary vessels in chick, mouse and frog (*Xenopus laevis*) embryos as well as in quail-chick chimeras. In cooperation with the group of Thomas Brand (Würzburg), we have shown that the proepicardium arises from bilaterally paired Anlagen. These Anlagen develop in species-specific fashion either in a bilaterally symmetric (mouse) or in bilaterally asymmetric (chick, frog) pattern. Our experimental data suggest that asymmetric formation of the proepicardium is controlled by left-right signals. In cooperation with the group of Jörg Wilting (Göttingen), we have shown that the proepicardium does not make substantial material contributions to the lymphatic vessels of the heart. In cooperation with the group of Pilar Ruiz-Lozano (La Jolla, USA), we have analyzed the phenotype of proepicardium-specific beta-catenin knock-out mice. The data show that beta-catenin plays an important role in

coronary artery development. In cooperation with the groups of Mesud Yelbuz (Hannover) and Lars Thrane (Roskilde, Denmark), we have analyzed the functional development of the coronary arteries. Using optical coherence tomography (OCT), we have documented, for the first time, the blood flow through the coronary arteries stems of 9-day-old chick embryos.

b) Malformations of the sinu-atrial heart segment (e.g. anomalous pulmonary venous return) are frequently found in complex congenital heart defects. To gain insight into the patho-morphogenesis of such malformations, we have started to analyse the normal morphogenesis of the sinu-atrial heart segment in several species (chick, mouse, *Xenopus laevis*).

c) The heart is the first organ to function in vertebrate embryos. The human heart for example starts its pumping action around the 21st day of development. At this time point, the heart is seen as a valveless tube, which propels the blood through the body by waves of contraction. To gain insight into the pumping action of the tubular embryonic heart, we have started to document the cardiac cycle-related changes in the cross-sectional shape of the early chick embryo heart by OCT. These studies are carried out in cooperation with the groups of Mesud Yelbuz (Hannover) and Lars Thrane (Roskilde, Denmark).

The phenotypes of mutant mice were analysed in cooperation with the Department of Human Genetics (University of Göttingen).

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Jörg Männer

Kooperationen Cooperations

Thomas Brand, Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie, Universität Würzburg

Wolfgang Engel, A.U. Mannan, I.M. Adham; Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

Dietrich Kluth, Abteilung Kinderchirurgie, Universität Leipzig

Ralf J. Radlanski, Abteilung Orale Strukturbiochemie, Charité Campus Benjamin Franklin FU Berlin

Pilar Ruiz-Lozano, Burnham Institute for Medical Research, La Jolla, California, U.S.A.

Lars Thrane, DTU Fotonik, Department of Photonics Engineering, Technical University of Denmark, Roskilde, Denmark

T. Mesud Yelbuz, Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, MHH, Hannover

Drittmittelförderung Funding

DFG, MA 2377/4-1, MA 2377/4-2, 2004-2006

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Jahr M, Schlueter J, Brand T, Männer J (2008) Development of the proepicardium in *Xenopus laevis*. *DEV DYN*, 237: 3088-96.

Goering W, Adham IM, Pasche B, Männer J, Ochs M, Engel W, Zoll B. (2008) Impairment of gastric acid secretion and increase in embryonic lethality in *Foxq1*-deficient mice. *CYTOGENET GENOME RES*, 121: 88-95.

Männer J, Thrane L, Norozi K, Yelbuz TM (2008) High-resolution in vivo imaging of the cross-sectional deformations of contracting embryonic heart loops using optical coherence tomography. *DEV DYN*, 237: 953-61.

Norozi K, Thrane L, Männer J, Pedersen F, Wolf I, Mottl-Link S, Meinzer HP, Wessel A, Yelbuz TM (2008) In vivo visualisation of coronary artery development by high-resolution optical coherence tomography. *HEART*, 94: 130.

Zamora M, Männer J, Ruiz-Lozano P (2007) Epicardium-derived progenitor cells require beta-catenin for coronary artery formation. *PROC NATL ACAD SCI U S A*, 104:18109-14.

Männer J, Merkel N. (2007) Early morphogenesis of the sinuatrial region of the chick heart: a contribution to the understanding of the pathogenesis of direct pulmonary venous connections to the right atrium and atrial septal defects in hearts with right isomerism of the atrial appendages. *ANAT REC*, 290: 168-80.

Wiltling J, Buttler K, Schulte I, Papoutsis M, Schweigener L, Männer J (2007) The proepicardium delivers hemangioblasts but not lymphangioblasts to the developing heart. *DEV BIOL*, 305: 451-9.

Schulte I, Schlueter J, Abu-Issa R, Brand T, Männer J (2007) Morphological and molecular left-right asymmetries in the development of the proepicardium: a comparative analysis on mouse and chick embryos. *DEV DYN*, 236:684-95.

Schlueter J, Männer J, Brand T (2006) BMP is an important regulator of proepicardial identity in the chick embryo. *DEV BIOL*, 295: 546-58.

Brade T, Männer J, Kühl M (2006) The role of Wnt signalling in cardiac development and tissue remodelling in the mature heart. *CARDIOVASC RES*, 72: 198-209.

5. Frühentwicklung des Nervensystems und Elektronenmikroskopie von Spermien

Interaktionen zeitlich und räumlich gerichtet ablaufender Proliferations- und Apoptoseereignisse tragen entscheidend zur Frühentwicklung des Nervensystems und der Sinnesorgane bei. Wir haben Muster und Funktionen dieser zellulären Ereignisse während der Entstehung von Plakoden sowie in primär neurulierenden Abschnitten des Rückenmarks unter Einsatz unseres in Kooperation mit der Firma ZEISS und der Technischen Universität Chemnitz etablierten 3-D-Rekonstruktionssystems untersucht. Zunächst haben wir am Beispiel der Trigeminalplakode überprüft, ob Wellen von Apoptose- und Proliferationsereignissen, die wir zuvor bei der Entwicklung der neurogenen Epibranchialplakoden beobachtet hatten, in vergleichbarer Weise auch die Morphogenese anderer Plakoden unterstützen. Es stellte sich heraus, dass auch im Falle der Trigeminalplakode, die sich von anderen Plakoden dadurch unterscheidet, dass sie nicht als solide Verdickung des Oberflächenektoderms, sondern in Form von ausgedehnten „Feldern“ kleinster fokaler Zellaggregate vorliegt, plakodale Vorläuferzellen schon innerhalb des panplakodalen Primordiums und anschließend auch in der definitiven Plakode apoptotisch „selektiert“ werden. Überreste der Trigeminalplakode werden nach Abschluss der Neuroblastendelamination gleichfalls durch Apoptose eliminiert. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass Apoptosemuster, die wir zuerst bei der Morphogenese der Epibranchialplakoden von *Tupaia belangeri* (Scandentia) gefunden hatten, bei der Labormaus gleichartig ablaufen. Die Auslösung dieser sowohl an den Grenzen benachbarter als auch innerhalb der sich bildenden Plakoden beobachteten Apoptoseereignisse hängt höchstwahrscheinlich mit der zeitversetzten Herunterregulierung von Pax2 und Pax8 zusammen, deren antiapoptotische Funktion in anderen Organsystemen bereits nachgewiesen werden konnte. Im embryonalen Rückenmark durchlaufen Wellen von Apoptose- und Proliferationsereignissen offenbar mehrfach sowohl die dorsale als auch die ventrale Mittellinie. Ihr zeitversetzter Beitrag zum Neuralrohrverschluss, zur „Selektion“ unter prä-migratorischen Neuralleistenzellen sowie zur Entstehung der Signalzentren „Deckplatte“ und „Bodenplatte“ wurde dokumentiert.

Zwei weitere Forschungsprojekte beschäftigten sich mit dem visuellen System von *Tupaia belangeri*. Wir konnten nachweisen, dass die an der Entstehung richtungsselektiver Netzwerke maßgeblich beteiligten cholinergen Amakrinzellen früher als bisher ange-

nommen in der Lage sind, potenziell morphogenetisch wirksames Acetylcholin zu produzieren. Die Etablierung der beiden von den Dendriten dieser Amakrinzellen spiegelbildlich in der inneren plexiformen Schicht positionierten Strata hängt von der temporären Koexpression bestimmter Kombinationen von Neurofilamentproteinen ab. Die frühzeitige Etablierung dieses „Gerüstwerks“ ist offenbar eine entscheidende Voraussetzung für das nachfolgende gezielte Einwachsen der Dendriten richtungsselektiver Ganglienzellen. Unsere in Kooperation mit der Sektion „Experimentelle Neurochirurgie“ der Universität Würzburg bisher durchgeführten Untersuchungen an Stat5-knockout Embryonen der Labormaus legen die Vermutung nahe, dass das Stat5-System sowohl für die Etablierung richtungsselektiver retinaler Netzwerke als auch für die Morphogenese von Plakoden bedeutungsvoll ist.

Die Hypothese, dass Richtungsentscheidungen über den Verlauf ipsilateraler und kontralateraler retinaler Ganglienzellaxone im Chiasma opticum von Beuteltieren und plazentalen Säugetieren prinzipiell unterschiedlich ablaufen, konnten wir widerlegen. Bei *Tupaia belangeri* werden ipsilaterale Axone, wie bei Beuteltieren, schon am Übergang vom Sehnerven zum Chiasma opticum durch eine Palisade glialer Wachtpostenzellen zur Herkunftsseite umgelenkt.

Das in Kooperation mit dem Friedrich-Loeffler-Institut (Neustadt) durchgeführte Projekt „Ultrastrukturelle und molekulare Charakterisierung geschlechtsbestimmter Spermien“ erbrachte Belege dafür, dass die nach dem Sortiervorgang beobachtete verminderte Beweglichkeit der Spermien mit (teilweise reversiblen) Veränderungen der Membrankonfiguration von Mitochondrien des Mittelstücks in Zusammenhang steht. Laufende Forschungsarbeiten verfolgen das Ziel, den möglichen Beitrag individueller Komponenten des Sortiersystems zur Entstehung der beobachteten ultrastrukturellen Veränderungen zu identifizieren.

5. Early Development of the Nervous System and Transmission Electron Microscopy of Sperm

Interactions of spatiotemporally regulated apoptotic and proliferative events essentially contribute to the early development of the nervous system and sensory organs. Using our three-dimensional reconstruction system that has been established in cooperation with ZEISS and the Technical University of Chemnitz, we have studied the patterns and functions of apoptosis and proliferation during the development of placodes as well as during primary neurulation of the spinal cord. In the beginning, we have investigated whether characteristic waves of apoptotic and proliferative events, first observed during the morphogenesis of the neurogenic epibranchial placodes, also contribute to the development of the trigeminal placode. The trigeminal placode differs from all other placodes in that solid thickenings of the surface ectoderm are entirely missing. Instead, the trigeminal placode consists of discrete focal thickenings which, together, represent the “placodal field”. Apoptosis eliminates subpopulations of pla-

codal precursor cells already in the panplacodal primordium and, later, within the developing trigeminal placode. Finally, apoptosis assists in the disposal of the remnants of the trigeminal placode as soon as neuroblast delamination has ceased. In the next step, evidence was provided that patterns of apoptotic events, first observed during the morphogenesis of the epibranchial placodes in *Tupaia belangeri* (Scandentia), pass through the developing epibranchial placodes of laboratory mice in an almost identical manner. Most probably, these apoptotic events which “demarcate” the borders of neighbouring placodes and, later, reside in the definitive placodes are, at least partly, induced by the down-regulation of *pax2/pax8* which, in other organ systems, are also known to mediate antiapoptotic effects. In the embryonic spinal cord, waves of apoptotic and proliferative events pass repeatedly through the dorsal as well as the ventral midlines. They first contribute to the fusion of the neural folds, then eliminate subpopulations of premigratory neural crest cells and, finally, assist in the maturation of the major signalling centers of the embryonic spinal cord (roof plate, floor plate).

Two other projects were devoted to the developing visual system of *Tupaia belangeri*. We have demonstrated that cholinergic amacrine cells, which are critically involved in the early development of direction-selective retinal circuits, produce acetylcholine, which drives morphogenesis prior to synapse formation, much earlier than has been reported previously. Establishment of the two dendritic strata of cholinergic amacrine cells which mirror-image each other in the inner plexiform layer depends on the temporary co-expression of fixed combinations of neurofilament proteins. Obviously, these early developing “scaffolds” are essential for the precise ingrowth of the dendrites of direction-selective ganglion cells. Related projects using Stat5-knockout mice are carried out in cooperation with the research group “Experimental Neurosurgery” (University of Würzburg). Our findings suggest that Stat5 significantly contributes to the development of direction-selective retinal circuits as well as to the morphogenesis of placodes.

It has been repeatedly stated that guidance of ipsilateral and contralateral retinal ganglion cell axons depends on principally different mechanisms in marsupials and eutherian mammals, respectively. Our findings in *Tupaia belangeri* disprove this hypothesis, and demonstrate that a palisade of specialized glial guide post cells, like in marsupials, assists in the abrupt divergence of ipsilaterally projecting axons already at the transition of the optic nerve and chiasm.

The project “Ultrastructural and Molecular Characterization of Sex-Sorted Sperm” is carried out in cooperation with the Friedrich-Loeffler-Institute (Neustadt). We have demonstrated that sex-sorted spermatozoa reveal characteristic, partly reversible ultrastructural changes in the configuration of the membranes of midpiece mitochondria. These ultrastructural changes might well explain the transient decrease in the motility of sex-sorted spermatozoa. Current studies aim to identify components of the sorting systems which mainly introduce the observed ultrastructural changes.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Wolfgang Knabe

Kooperationen Cooperations

Guido Brunnett, Technische Universität, Chemnitz

Anna-Leena Sirén, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

Detlef Rath, Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Nutztiergenetik, Neustadt

Nicole Happel, Institut für Biochemie und molekulare Zellbiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Drittmittelförderung Funding

DFG, KN 525/1-2 mit BR 1184/4-1, 2002-2003, Grundlage noch laufender Projekte

Forschungsbeihilfe: MASTERRIND GmbH, Verden, „Ultrastrukturelle und molekulare Charakterisierung geschlechtsbestimmter Spermien“, 01. 12. 2007 bis voraussichtlich 01. 12. 2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Knabe W, Washausen S, Happel N, Kuhn H-J (2007) Development of starburst cholinergic amacrine cells in the retina of *Tupaia belangeri*. J COMP NEUROL, 502: 584-597.

Kienel E, Vanco M, Brunnett G, Kowalski T, Clauß R, Knabe W: A framework for the visualization of cross sectional data in biomedical research; in: Mathematics and visualization, Visualization in medicine and life sciences; hrsg. v. Linsen L, Hagen H, Hamann B; Springer, Berlin, 2007, 77-98

Knabe W, Washausen S, Happel N, Kuhn H-J (2008) Diversity in mammalian chiasmatic architecture: Ipsilateral axons are deflected at glial arches in the prechiasmatic optic nerve of the eutherian *Tupaia belangeri*. J COMP NEUROL 508: 437-457.

6.

Zur Geschichte, Evolution und Phänomenologie der Krankheiten vom Paläolithikum bis zur Frühneuzeit (Paläopathologie) und Biomineralisation

Geschichte, Evolution und Phänomenologie der Krankheiten vom Paläolithikum bis zur Frühneuzeit (Paläopathologie)

Es werden Ursachen und Häufigkeiten von Krankheitsspuren an archäologischen Skelettfunden und rezenten Exponaten pathologischer Lehrsammlungen vergleichend untersucht. Dabei stehen die Geschichte der Krankheiten vom Paläolithikum bis zur Frühneuzeit - insbesondere für die Zeit vor Beginn einer schriftlichen Überlieferung - sowie die damals üblichen ärztlichen Hilfsmaßnahmen im Vordergrund. Ein weiteres Ziel der Untersuchungen ist es, die Morbiditäts- und Mortalitätsraten zwischen prähistorischen und historischen Populationen einerseits und heutigen Populationen (z.B. in Ländern der so genannten Dritten Welt) andererseits zu vergleichen, um Rückschlüsse auf die Entwicklung bestimmter Krankheiten zu ziehen und die Abhängigkeit ihres Auftretens von damals herrschenden äußeren Lebensbedingungen aufzuzeigen (z.B. Ernährung, Wohn- und Arbeitsverhältnisse, geographische und klimatische Faktoren sowie sanitäre und hygienische Gegebenheiten). Pathologisch veränderte Skelette werden makroskopisch, endoskopisch, röntgenologisch sowie licht- und rasterelektronenmikroskopisch untersucht. In ausgesuchten Fällen werden Knochenproben - in Kooperation mit dem Zentrum Biochemie - auf die Verteilung von kollagenen und nicht-kollagenen Proteinen der extrazellulären Matrix befundet. Schwerpunkte sind: 1.) fossile Hominiden, 2.) frühneolithische Ackerbauernpopulationen Mitteleuropas und des Vorderen Orients, 3.) bronzezeitliche Populationen Mittel- und Osteuropas, des Vorderen und Mittleren Orients unter Einschluss Anatoliens und Ägyptens, 4.) bronze- und eisenzeitliche Populationen des Fernen Ostens, 5.) germanische Populationen

des Frühmittelalters, 6.) byzantinische Populationen Anatoliens, 7.) präkolumbische Populationen des nordamerikanischen Südwestens und Südostens sowie Mexikos.

Biom mineralisation - Untersuchung extrazellulärer Knochenmatrixproteine

Extrazellulären Matrixproteinen kommt ein wesentlicher Einfluss auf den Vorgang der Biom mineralisation des gesunden und pathologisch veränderten Knochengewebes zu. Es werden die Proteine der extrazellulären Knochenmatrix aus rezentem und archäologischem Knochengewebe isoliert, um Rückschlüsse auf den physiologischen und pathologischen Knochenaufbau und -umbau zu gewinnen. Nach elektrophoretischer Auftrennung erfolgt die Quantifizierung und Identifizierung dieser Proteine, die nach eigener Methode extrahiert wurden (Schmidt-Schultz und Schultz 2004). Im Vordergrund der Untersuchungen stehen Überlegungen zur Abhängigkeit der Art der Knochenmatrixproteinmuster vom biologischen bzw. chronologischen Lebensalter und zur Evolution der Hartgewebe.

6. History, Evolution and Phenomenology of Diseases from the Palaeolithic to Early Modern Times (Paleopathology) and Biom mineralisation

History, Evolution and Phenomenology of Diseases from the Paleolithic to Early Modern Times (Paleopathology)

The causes and frequencies of vestiges of diseases in archaeological skeletons and recent pathological specimens have been examined in a comparative investigation, with special emphasis on the history of diseases from the Palaeolithic up to Early Modern Times, particularly the period before written records existed, and on the medical methods practised. A further aim of the investigations is to compare the morbidity and mortality rates between prehistoric and historical populations on the one hand, and modern populations (e.g. in third world countries) on the other, in order to be able to draw conclusions on the evolution of certain diseases and to show the dependence of their phenomenology and occurrence on external living conditions (nutrition, living and working conditions, geographical and climatic factors, as well as sanitary and hygienic circumstances). The skeletons are examined macroscopically, endosmotically, by X-ray techniques and by light and scanning-electron microscopic techniques. In special cases, bone samples will be studied in cooperation with the Centre for Biochemistry, with respect to collagenous and non-collagenous proteins of the extracellular matrix. Emphasis is placed on (1) fossil hominids, (2) Early Neolithic agricultural populations of central Europe, (3) Bronze Age populations from central and eastern Europe, the Near and the Middle East including Anatolia and Egypt, (4) Bronze and Iron Age populations from the Far East, 5) Germanic populations of the early Middle Ages, (5) Byzantine populations from Anatolia and (6) pre-Columbian populations of the North American Southwest and Southeast and Mexico.

Biom mineralisation - Investigation on extracellular bone matrix proteins

Extracellular matrix proteins are highly susceptible to the process of biom mineralisation of the healthy and pathologically changed bone tissue. The proteins of the extracellular bone matrix from recent and archaeological bone tissue are isolated to obtain information on the physiological and pathological bone modelling and remodelling. Following electrophoretic separation, these proteins, extracted by a method developed by Schmidt-Schultz und Schultz (2004), are identified and quantified. The main emphasis of these investigations is placed on the dependence of the nature of the pattern characteristic of bone matrix proteins and their distribution on the biological and chronological age, as well as on the evolution of mineralised tissues.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Michael Schultz

Kooperationen Cooperations

J. Bátorá, Archäologisches Museum der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Nitra, Slowakei

L. Beck, Museum and Department of Anthropology, University of Arizona, Tucson, USA

S. Dušek, Thüringisches Landesamt für Denkmalpflege in Erfurt

H. Eiffert, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Göttingen

M. Frangipane, Dipartimento di Scienze Storiche, Università di Roma "La Sapienza", Italien

F. Gaballah, Department of Anatomy, Kasr el-Aini, University of Cairo und das Egyptian Museum in Cairo, Ägypten

G. Hotz, Anthropologische Sammlung des Naturhistorischen Museums Basel, Schweiz

U. Jaeger, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Jena

N. Kanawati, Department of Egyptology, University of Sydney, Sydney, Australien

H. Kierdorf, K. Kreutz, Institut für Biologie und Chemie der Universität Hildesheim

C.S. Larsen, Department of Anthropology, University of Columbus, Ohio, USA

J. Mansilla Lory und C.M. Pijuan Aguade, Dirección de Antropología Física des Museo Nacional de Antropología [I.N.A.H.], Mexiko-Stadt, Mexiko

C.F. Merbs, Department of Anthropology, Arizona State University, Tempe, Arizona, USA

H. Parzinger, Deutsches Archäologisches Institut Berlin

B. Patzak, Pathologisch-Anatomisches Bundesmuseum in Wien, Österreich

I. Probst, Abteilung Biochemie I, Universitätsmedizin Göttingen

W.-R. Teegen, Historisches Seminar, Professur für Ur- und Frühgeschichte der Universität Leipzig

M. Teschler-Nicola, Anthropologische Abteilung des Naturhistorischen Museums Wien, Österreich

R. Tyson, San Diego Museum of Man, San Diego, California, USA

Drittmittelförderung Funding

Deutsches Archäologisches Institut, Zentrale Berlin, seit 2003

DFG Reisebeihilfe/Normalverfahren, seit 2003

EUROGENDIS, seit 2005

Institute of Bioarchaeology, San Francisco, USA, seit 2003

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Schmidt-Schultz TH, Schultz M (2005) Intact growth factors are indeed conserved in the extracellular matrix of ancient human bone and tooth: A storehouse for the study of human evolution in health and disease. *BIOL CHEM*, 386:767-76.

Kierdorf U, Kierdorf H, Schultz M, Rolf HJ (2004) Histological structure of antlers in castrated male fellow deer (*Dama dama*). *ANATOMICAL RECORD, Part A*, 281A: 1352-62.

Schmidt-Schultz TH, Schultz M (2004) Bone protects proteins over thousands of years: Extraction, analysis, and interpretation of extracellular matrix proteins in archeological skeletal remains. *AM J PHYS ANTHROPOL*, 123: 30-9.

Schultz M (2004) Differential diagnosis of intravital and postmortem bone loss at the micro-level. In: Agarwal SC, Stout SD (Hg.) Bone loss and osteoporosis. Kluwer Academic Publishers, New York, 173-87.

Schultz M, Schmidt-Schultz TH, Gresky J, Kreutz K, Berner M (2004) Die Menschen von Basta und Baja im akeraischen Neolithikum. In: Salje B, Riedl N, Schauerte G (Hg.) *Gesichter des Orients*. Philipp von Zabern Verlag, Mainz, 57-60.

Wapler U, Crubézy, Schultz M (2004) Is *Cribra orbitalia* synonymous with anemia? Analysis and interpretation of cranial pathology in Sudan. *AM J PHYS ANTHROPOLOG*, 123: 333-9.

Bräuer G, Groden C, Dellling G, Kupczik K, Mbua E, Schultz M (2003) Pathological alterations in the Archaic *Homo sapiens* cranium from Eliye Springs, Kenya. *AM J PHYS ANTHROPOLOG*, 120: 200-4.

Mirzaie M, Schultz M, Schwartz P, Coulibaly M, Schondube F (2003) Evidence of woven bone formation in heart valve disease. *ANN THORAC CARDIOVASC SURG*, 9: 163-9.

Schultz M (2003) Light microscopic analysis in skeletal paleopathology. In: Ortner DJ (Hg.) *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Academic Press, Elsevier Science, Amsterdam/Boston/London/New York/Oxford/Paris/San Diego/San Francisco/Singapore/Sydney/Tokyo, 73-108.

Schultz M, Schmidt-Schultz TH, Wolf M (2003) Paläopathologische und paläobiochemische Untersuchungen an ausgewählten Skelettfunden aus der Nekropole von Bajkara. In: Parzinger H, Zajbert V, Nagler A, Plesakov A (Hg.) *Der große Kurgan von Bajkara - Bolschoi kurgan Bajkara*. Von Zabern Verlag, Mainz, 149-94.

7. Chemorezeptive Systeme von Vertebraten - Ontogenese und Strukturentwicklung

Die olfaktorische Plakode (Riechplakode) ist der Ursprung für das olfaktorische System, das vomeronasale System, das Septalorgan von Mäusen das Nervus terminalis-System und das Grüneberg Ganglion. Bis heute ist unklar, welche Funktionen bei verschiedenen Wirbeltieren, einschließlich des Menschen, übereinstimmend einem der fünf Systeme zugeordnet werden können, bzw. ob beispielsweise das olfaktorische System der einen Spezies die chemorezeptiven Wahrnehmungsfunktionen des Nervus terminalis einer anderen Spezies besitzt. Es geht bei allen fünf Systemen um die Aufnahme von chemischen Signalen oder deren Modulation sowie die Untersuchung möglicher Asymmetrien hinsichtlich ihrer Projektionsareale im Vertebratengehirn.

Bei verschiedenen Fischen sowie an Embryonen und postnatalen Entwicklungsstadien von *Tupaia belangeri* wurde die Expression spezifischer immunhistochemischer Marker untersucht, um die Entwicklung dieser Systeme und des Ductus nasolacrimalis und die phylogenetisch relevanten morphologischen, insbesondere immunhistochemischen Charakteristika darzustellen. Darüber hinaus soll mittels nichtinvasiver, hochauflösender bildgebender Verfahren wie der Flachdetektorcomputertomographie in Verbindung mit Kontrastmitteln, ihre dreidimensionale Strukturentwicklung *in vivo* dargestellt werden.

7. Chemoreceptive Systems of Vertebrates - Ontogeny and structural development

The olfactory placode gives rise to the olfactory system, the vomeronasal system, the septal organ of mouse, the nervus terminalis system and the Grüneberg ganglion. It is still unclear which function in different vertebrates, including humans, can be definitely attributed to one of the five systems or whether for example the sensory functions of the olfactory system in one species are com-

parable to that of the nervus terminalis in another species. All five systems are involved in perception and/or modulation of chemical signals. The development, the central projections and phylogenetically relevant morphological aspects, identities and differences, were investigated in these derivatives of the olfactory placode and the nasolacrimal duct. Here, the fluids of the lacrimal and the Harderian glands are drained by moisten the rhinarium and support the adhesion of olfactory molecules and their transport to the olfactory and vomeronasal epithelia. We studied the expression of specific immunohistochemical markers in various fish and in pre- and postnatal stages of *Tupaia belangeri*. Moreover, the three dimensional structure of these organs should be shown by optical imaging like the flatpanel- volumetric computed tomography.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Cordula Malz

Kooperationen Cooperations

Frauke Alves, Max-Planck-Institute of Exp. Medicine, Göttingen

Jeanine Missbach-Guentner, Department of Haematology and Oncology, University of Göttingen

Arun G. Jadhao, Department of Zoology, University of Pune, Ganeshkhind, Pune, Indien

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Missbach-Guentner J, Dullin C, Kimmina S, Zientkowska M, Domeyer-Missbach M, Malz C, Grabbe E, Stühmer W, Alves F (2008) Morphologic Changes of Mammary Carcinomas in Mice over Time as Monitored by Flat-Panel Detector Volume Computed Tomography. *NEOPLASIA* 10(7): 663-673.

Jadhao AG, Malz CR (2007) Localization of calcium-binding protein (calretinin, 29kD) in the brain and pituitary gland of teleost fish: An immunohistochemical study. *Neurosci Res* 59, 265-276

Sieblist C, Kuhn H-J, Malz CR (2007) The Grüneberg Ganglion in the tree shrew *Tupaia belangeri* *Ann Anat* 189 Suppl

Anhang Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Obermayer B, Dr. med., Muster und Funktionen von Apoptose und Proliferation während der Morphogenese der Trigeminalplakode von *Tupaia belangeri* (Tupaiaidae, Scandentia, Mammalia). Dissertation Universität Göttingen 2008

Swyters R, Dr. med., Volumetrische Untersuchungen der Habenulakerne verschiedener Vogel-spezies. Dissertation Universität Göttingen 2006

Merkel N, Dr. med. dent., Morphologische Untersuchungen der frühen Entwicklung der sinuatrialen Region beim Hühnerembryo. Dissertation Universität Göttingen 2006

Gresky J, Dr. med., Ätiologie und Epidemiologie der Erkrankungen des Craniums bei der Population des bajuwarischen Gräberfeldes von Harting (Oberpfalz) - Ein Beitrag zur Rekonstruktion des Gesundheitsstatus frühmittelalterlicher Populationen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Sieblist C, Dr. med., Akzessorische olfaktorische Organe am Nasenseptum von *Tupaia belangeri*. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Stegemann-Auhage P, Dr. med., Ausprägung und Häufigkeit der Arthrose in den großen Extremitätengelenken der frühmittelalterlichen Population aus dem Westteil des Gräberfeldes Straubing-Bajuwarenstraße (Niederbayern): Eine vergleichende Untersuchung zur Ätiologie und Epidemiologie der. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Swyter R, Dr. med., Bilaterale Asymmetrie im Diencephalon: eine quantitativ-volumetrische Bestimmung der Lateralisationsrichtung der Habenula bei Vögeln. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Washausen S, Dr. med., Muster und Funktionen von Apoptose und Proliferation während der Morphogenese der Epibranchialplakoden von *Tupaia belangeri* (Tupaiaidae, Scandentia, Mammalia). Dissertation Universität Göttingen 2006.

Lagodny K, Dr. med. dent., Über teratogene Wirkungen von Trypanblau - Experimentelle Untersuchungen an Hühnerembryonen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Sürmann H, Dr. med. dent., Wachstumsbewegungen der Ausflussbahn des Herzens - Experimentelle Untersuchungen an Hühnerembryonen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

**Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)
Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)**

Piltzner J, Dr. rer. nat., Variabilität molekularer axialer Differenzierung am Beginn der Gastrulation beim Kaninchen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Inga Schulte, Dr. rer. nat., Induktion und Differenzierung der proepikardialen Serosa: Analyse einer Vorläuferzellpopulation des embryonalen Herzens, Universität Göttingen 2007.

Hornig H, Dr. rer. nat., Leben und Sterben im nordmesopotamischen Magdala (Syrien) - Die demographische und ernährungsbezogene Rekonstruktion der Population eines parthisch/römischen Friedhofs. Dissertation Freie Universität Berlin 2008.

Piltzner J, Dr. rer. nat., Variabilität molekularer axialer Differenzierung am Beginn der Gastrulation beim Kaninchen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Flohr S, Dr. rer. nat., Paläopathologische Untersuchung zu Erkrankungen der Cavitas tympani und der angrenzenden pneumatischen Räume im frühen Mittelalter. Dissertation Universität Frankfurt am Main 2007.

Roumelis N, Dr. rer. nat., Palaeopathology of Kirchberg - Evidence of deficiency, inflammatory and tumorous disease in a medieval rural population in Hessa, Germany. Dissertation Universität Stockholm 2007.

Wanner I, Dr. rer. nat., Anthropologische Untersuchung von vier hochmittelalterlichen Bestattungen aus dem Umfeld der kaiserlichen Grabanlage in der Stiftskirche zu Königslutter. Dissertation Universität Hildesheim 2007.

Diplomarbeiten Diploma Theses

Stifter E, Dipl.-Biol., Paläopathologische Untersuchungen zu Veränderungen in den Sinus des Schädels und des Endocraniums an einem merowingerzeitlichen Gräberfeld aus Rhens (Kreis Mayen-Koblenz). Diplomarbeit Universität Frankfurt am Main 2007.

Bachelor und Master-Arbeiten Bachelor and Master Theses

Siede, J., Molekularer Charakterisierung von primordialen Keimzellen im Kaninchenembryo. Bachelorarbeit Universität Göttingen 2008

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. Wolfgang Knabe

Anatomische Gesellschaft

Zentrum für Neurobiologie des Verhaltens („Systems Neuroscience“, Göttingen, Mitglied des Vorstands)

PD Dr. Cordula R. Malz

Anatomische Gesellschaft

PD Dr. Jörg Männer

Anatomische Gesellschaft

Member of the Nucleus of the ESC (European Society of Cardiology) Working Group on Developmental Anatomy and Pathology

Prof. Dr. Dr. Michael Schultz

Anatomische Gesellschaft

Gesellschaft für Anthropologie

Paleopathology Association

Mitglied des Editorial Board des "Journal of Paleopathology", Edigrafital S.p.A. - S.Atto - Teramo, Italien, seit 1986

Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Anthropologischen Fachzeitschrift „HOMO - The Journal of Comparative Human Biology“, Fischer Verlag, Stuttgart/Jena, seit 1989

Past President der US-amerikanischen Paleopathology Association [PPA], 2003-2005

Mitglied des Scientific Committee des 14th European Meeting of the Paleopathology Association, Durham, UK, 2004

Prof. Dr. Christoph Viebahn

Anatomische Gesellschaft

British Society of Developmental Biology

Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie

Gesellschaft für Entwicklungsbiologie

Histochemische Gesellschaft

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Proliferation und Apoptose migrierender Vorläuferzellen neurogener Plakoden“ (Dr. Stefan Washausen)

Stipendiaten/Stipendiantinnen Scholarship Holders

Hassoun, Romia, Singwan/Syrien, Promotionsstipendium der Syrischen Regierung, 2005 - 2010

Harmoush, Braah, Jableh/Syrien, Promotionsstipendium der Syrischen Regierung, 2007 - 2011

Gastwissenschaftler/innen Guest Scientists

Prof. Dr. med. vet. Michael H. Stoffel, Abteilung Veterinär-Anatomie, Universität Bern, Schweiz, Oktober und November 2008.