Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Leibniz Online

Internetzeitschrift
der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften e.V.

Jahrgang 2021 ● Nummer 42

Ingolf E. Blasig (MLS), Sophie Dithmer und Reiner F. Haseloff: Kurzer Abriss zur Struktur, Funktion und Pharmakologie der Blut-Hirnschranke

Gisela Jacobasch (MLS): Corona. Prävention und Therapie bei Coronavirus-Infektionen

Hans D. Knapp: UNESCO-Weltnaturerbe Buchenwälder. Einzigartig und vielfältig, verletzlich und wunderschön

Armin Jähne (MLS): Redlichkeit der Wissenschaft und Wissen als Grundlage gesellschaftlichen Fortschritts (Sammelrezension)

Viktor Jakupec (MLS): Bernd Meier: Von der allgemeinbildenden Schule in die Arbeitswelt in Zeiten gesellschaftlicher Umbrüche: Rückblicke und Ausblicke (Rezension)

Horst Kant (MLS): Jost Lemmerich: Max von Laue – Furchtlos und treu. Eine Biographie des Nobelpreisträgers für Physik (Rezension)

Heinz Kautzleben (MLS): Marcia Bjornerud: Zeitbewusstheit. Geologisches Denken und wie es helfen könnte, die Welt zu retten (Rezension)

Werner Kriesel (MLS): Jörg Pohle und Klaus Lenk (Hrsg.): Der Weg in die „Digitalisierung“ der Gesellschaft. Was können wir aus der Geschichte der Informatik lernen? (Rezension)

LO-Redakteur: *Rolf Hecker* r.hecker@leibnizsozietaet.de
Redaktionsschluss: 15. März 2021

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Ingolf E. Blasig (MLS), Sophie Dithmer und Reiner F. Haseloff, Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie, Berlin-Buch.

Kurzer Abriss zur Struktur, Funktion und Pharmakologie der Blut-Hirnschranke

Vortrag in der Klasse für Naturwissenschaften und Technikwissenschaften am 6.12.2018

Veröffentlicht: 15. März 2021

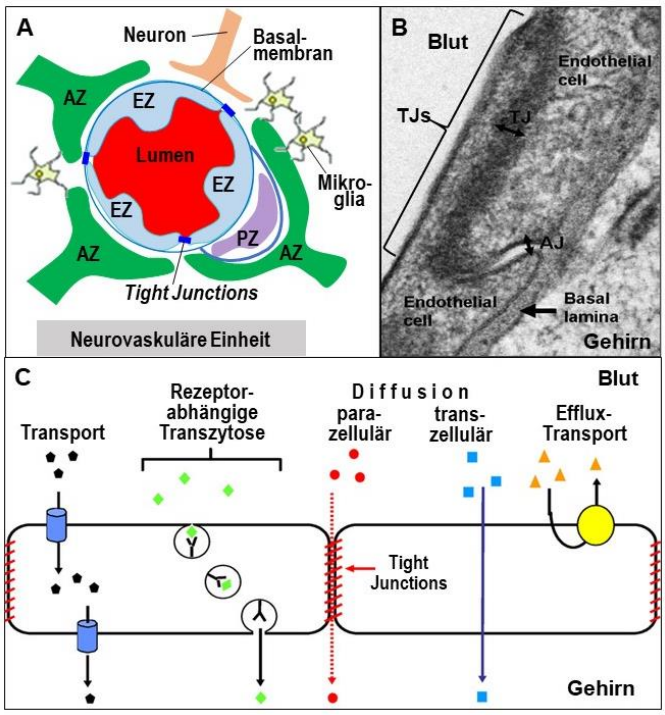


Abb. 1: Die Blut-Hirnschranke. (**A**) Bildung durch Endothelzellen (EZ) unter Einfluss weiterer neurovaskulärer Komponenten. AZ, Astrozytenendfüße; PZ, Perizyten. (**B**) Tight Junctions (TJs) dichten den Spalt zwischen den EZ ab. AJ, Adherens Junction. (**C**) Passagerouten der Blut-Hirnschranke (nach [420]). TJs verhindern parazelluläre passive Diffusion weitestgehend (rot) und bedingen dadurch transzelluläre Diffusion durch Plasmamembran/Zytosol (hellblau), aktiven/erleichterten transzellulären Transport über Transporter/Membrankanäle (schwarz), Rezeptor-vermittelte Transzytose (grün) oder ermöglichen Effluxtransportern barrierewirksam zu werden (gelb).
EZ, Endothelzellen, AZ, Astrozytenendfüße, PZ, Perizyten, AJ, Adhärenz Junction, TJ, Tight Junction

1 Zellbarrieren

Endothelien und Epithelien, wie z.B. in der Blut-Hirnschranke (**BHS**, Abb. 1) bzw. der Blut-Zerebrospinalschranke, grenzen Gewebe voneinander sowie von inneren und äußeren Einflüssen ab und bilden in höheren Organismen lebensnotwendige Kompartimente. Substrate, endogene und exogene Wirkstoffe müssen die Barrieren überwinden um an ihren Wirkort zu gelangen [1]. Dazu sind die Zellmembranen so dicht miteinander verbunden, dass polarisierte Zellen mit polarisierten Plasmamembranen entstehen, deren apikaler und basaler Teil sich strukturell und funktionell unterscheiden [2]. Zellkontakte sind Tight Junctions (**TJ**s; Abb. 1, 2), Adhärenz Junctions, Desmosomen und Gap Junctions [3]. Die TJs sind essentiell für alle Barrierefunktionen.

Adhärenz Junctions werden vornehmlich aus Cadherinen gebildet [4, 5] und stabilisieren interzelluläre Kontakte durch Verknüpfung benachbarter Aktinzytoskelette. Sie unterstützen die TJ-Ausbildung [6, 7] sowie die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Zellbarrieren [8]. In Endothelien liegen Tight- und Adhärenz Junctions als Mischkontakte (im Gehirn weitgehend distinkt), in Epithelien getrennt voneinander vor [9] (beide Komplexe werden auch als apikal-junktionaler Komplex zusammengefasst). Desmosomen sorgen für starke interzelluläre Adhäsion und Zytoskelettverankerung, vor allem in Organen mit starker mechanischer Belastung wie Herz oder Haut [10]. Gap Junctions interagieren mit TJs [3, 11] und unterstützen Barrierefunktionen [12]. Durch Connexine der Gap Junctions [13, 14] werden interzelluläre Kanäle gebildet, die die Zellen elektro- und biochemisch durch Austausch von Ionen,

Botenstoffen und kleinen Metaboliten koordinieren. Zusätzlich zur parazellulären Abdichtung durch TJs (s. Kap. 2) führen asymmetrisch in der apikalen bzw. basalen Zellmembran verteilte Effluxtransporter (Abb. 1C) zur Ausschleusung ansonsten barrieregängiger Solute und verstärken die Schrankenfunktion (s. Kap. 4). Hauptvoraussetzung für die Ausprägung von Zellbarrieren sind also TJs, die im Fall der BHS von Endothelzellen unter Einfluss umgebender zerebraler Strukturen (neurovaskuläre Einheit [15, 16]) exprimiert werden (Abb. 1A).

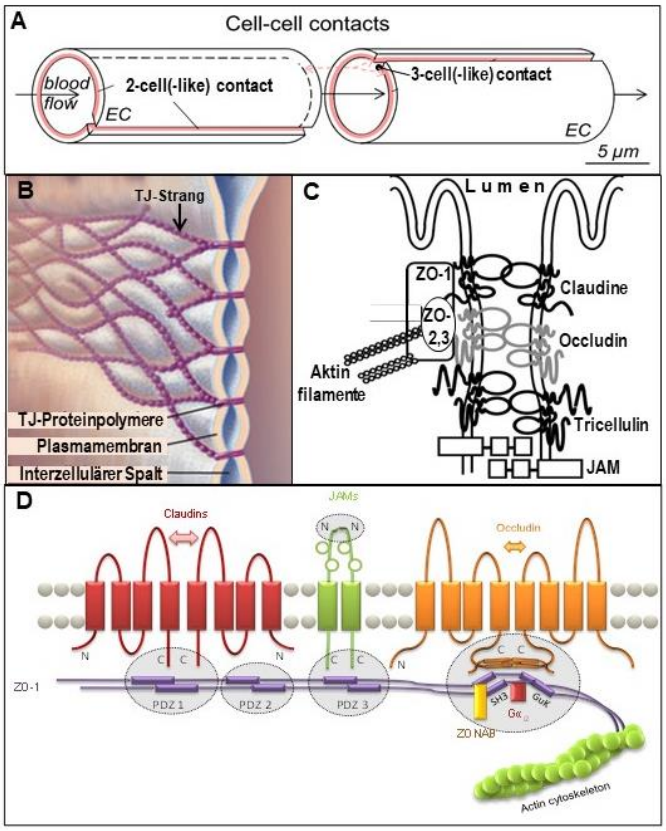


Abb. 2: Schematische Darstellung von Tight junctions (TJs). (**A**) Longitudinale und zirkuläre TJ-Bereiche (pink) an dem am meisten luminalen Teil der lateralen Plasmamembran zerebraler Kapillarendothelzellen (EC). (**B**) Parazelluläre Abdichtung durch gürtelförmiges Strangnetzwerk benachbarter Plasmamembranen durch transmembranale TJ-Proteine (nach [421]). (**C**) TJ-Komponenten (nach [422]): Claudine, Occludin, JAMs (*Junctional Adhesion Molecules*) sind in Zweizellkontakten, Tricellulin in Dreizellkontakten angereichert (vgl. A). Zytosolisch assoziierte *Zonula occludens* (ZO) Proteine fixieren TJs am Zytoskelett (Aktinfilamente). (**D**) Protein-Interaktionen in TJs. Claudine: JAMs, Occludin, (Tricellulin) oligomerisieren entlang der Plasmamembran sowie zwischen zwei (drei) Zellmembranen und werden durch das Adaptorprotein ZO-1 rekrutiert. Selbstassoziation: Claudine extrazellulär, JAMs N-terminal, Occludin C-terminal, und ZO-1 mittels seiner PDZ2-Domäne. Die C-Termini der Claudine binden an PDZ1, die der JAMs an PDZ3 und die von Occludin an die SH3-Hinge-GuK Einheit von ZO-1. Mit letzterer interagieren auch regulatorische Moleküle wie G-Proteine oder der Y-box Transkriptionsfaktor ZONAB (nach [423]).

2 Tight Junctions

TJs sind apikale Zellkontakte (Abb. 1B) und bilden Strangnetzwerke zwischen benachbarten Plasmamembranen [3]. Die Stränge enthalten ca. 10 nm große Partikel, die dicht aneinander gereiht sind und den Zellzwischenraum für lösliche Substanzen, Ionen, Immunzellen, Pathogene und Pharmaka [17, 18] komplett verschließen [19]. TJs können auch eine größen- und ladungsselektive Permeation ermöglichen [20, 21]; so ist z.B. die BHS wesentlich dichter als die Blut-Zerebrospinalschranke [22]. Sie verbinden Zellen gürtelartig (Abb. 2B), und ihre transmembranalen Proteine (Abb. 2C) bedingen apikal und basolateral unterschiedliche Membranzusammensetzungen [23] – was als Membranpolarität bezeichnet wird [24]. Dadurch wird in der Membran eine laterale Diffusion von Lipiden und Proteinen verhindert. TJs sind durch posttranslationale Modifizierungen ihrer Proteine reguliert und an verschiedenen Prozessen, darunter Zellproliferation und -differenzierung [25, 26], beteiligt.

Morphologische Störungen, wie z.B. durch virusbedingte Gewebereorganisation [27, 28], Entzündungen [29], Tumorprogression [30] oder Alkoholexposition [31] beeinträchtigen die Barriereintegrität. Entzündungsstimuli (z.B. Thrombin, Histamin, TNFα, Botenstoffe/Toxine von Tumorzellen bzw. Mikroorganismen) erhöhen die parazelluläre BHS-Durchlässigkeit [32, 33]. Andererseits können antiinflammatorische Mediatoren wie Sphingosin-1-phosphat und Angiopoietin-1 abdichtend wirken [34].

TJ-Proteine umfassen mehr als 30 transmembranale Proteine und eine größere Zahl von Adapterproteinen, die an Ausbildung, Stabilisierung und/oder Regulation der TJs beteiligt sind; dabei ist die Verbindung mit dem Zytoskelett von besonderer Bedeutung. Wesentliche Komponenten sind Mitglieder der Claudin (Cldn) Proteinfamilie [35, 36], TJ-assoziierte MARVEL-Proteine (TAMP: Occludin, Tricellulin, MarvelD3) [37], Junktionale

Adhäsionsmoleküle (JAMs) [38] und zytosolische TJ-assoziierte Proteine (z.B. *Zonula occludens* (ZO)-Proteine) [39] (Abb. 2C, D). JAMs und ZO-Proteine bilden allein keine TJs. Die Transmembranproteine unterliegen einem kontinuierlichen, meist Endozytose-vermittelten Turnover über Clathrin [40, 41], Caveolin [42] oder Makropinozytose [43], gefolgt von lysosomalem Abbau oder Recycling zur Membran [42, 44, 45].

Strukturelle Hauptbestandteile der TJs sind Claudine (27 multigene Mitglieder, 20-29 kDa) [46], deren erste Vertreter 1998 beschrieben wurden [35]. Sie sind unverzichtbar für die parazelluläre Abdichtung [20, 47] und enthalten 4 Transmembrandomänen, 2 extrazelluläre Schleifen (EZS), 1 intrazelluläre Schleife, 1 kurzen N-terminalen sowie 1 variablen C-terminalen Teil [48, 49]. Die Kristallstrukturen (Cldn15: [48], -19: [50], -4: [49]) zeigen ein Bündel aus 4 Transmembranhelices und eine gemeinsame extrazelluläre Strukturdomäne aus einem β-Faltblatt (5 β-Stränge) und 2 kurzen Helices (Abb. 3A). Strukturell unterscheiden sich klassische Claudine mit hoher Sequenzähnlichkeit (Claudine 1-10, 14, 15, 17, 19) und nichtklassische Claudine mit variablen Sequenzen (11-13, 16, 18, 20-27) [20, 46] (Tab. 1A).

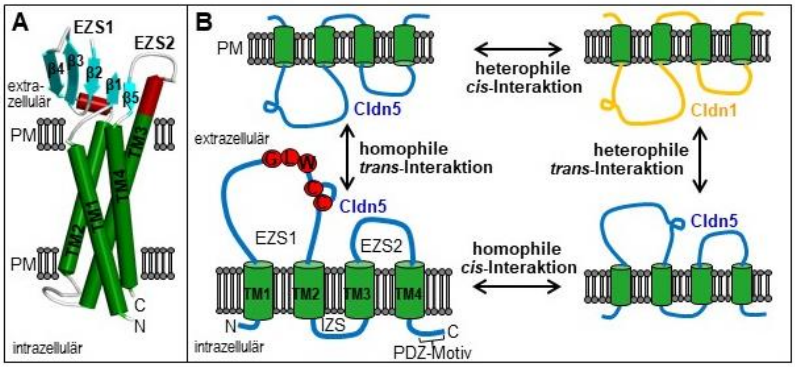


Abb. 3: Struktur- und Wechselwirkungsmodelle von Claudinen. (**A**) Allgemeines Modell, basierend auf der Kristallstruktur von Claudin-15 ([48]); der C-Terminus ist kristallbedingt um 33 Aminosäuren verkürzt. EZS1 und -2 bilden eine extrazelluläre Domäne aus einem β-Faltblatt (5 antiparallele β-Stränge, blau) und 2 α-Helices (rot), unstrukturierte Bereiche (grau). Cldn, Claudin; TM, Transmembrandomäne; EZS/IZS, extra-/intrazelluläre Schleife; PM, Plasmamembran. (**B**) *trans*-Interaktionen zwischen Claudinen benachbarter Zellmembranen sowie *cis*-Interaktionen entlang derselben Plasmamembran. Rot: konservierte Reste, Cys bilden intramolekulare Disulfidbrücke. PDZ, Bindungsmotiv für PDZ1-Domäne an *Zonula occludens*-Proteinen.

Funktionell werden reine Barrierebildner (z.B. Cldn5 [51]) und Abdichter mit selektiver Kanalbildung zwischen zwei Zellen unterschieden (z.B. Cldn15 [52]). Die Funktionen mancher Claudine sind unbekannt oder widersprüchlich beschrieben (z.B. Cldn4 [53, 54], Tab. 1A). Die Claudinzusammensetzung [55, 56] und damit die Gesamtfunktion [57] der Barrieren variiert in Abhängigkeit vom Zelltyp. Außerdem kommen Claudine (Cldn1 [58], Cldn7 [59]) auch in der basolateralen Membran mit dort unbekannter Funktion vor. TJs entstehen insbesondere durch Oligomerisierung extrazellulärer Claudindomänen aneinandergrenzender Zellmembranen [60, 61]. Diese *trans*-Interaktionen bedingen zusammen mit *cis*-Assoziationen entlang der Zellmembran (Abb. 3B) polymere TJ-Stränge [62, 63] (Abb. 4) und dadurch parazelluläre Abdichtung [64, 65] bzw. Kanalfunktion [66, 67] (Tab. 1A).

3 Blut-Hirnschranke und Tight Junction-Proteine

Das Gehirn ist sehr gut vaskularisiert. Humane Kapillaren haben etwa 650 km Länge, 10-20 m^2 Oberfläche und 5 µm Innendurchmesser [68, 69]. Das ZNS benötigt zur störungsfreien Funktion ein konstantes Milieu. Dazu trägt die BHS durch einen leistungsfähigen Stoffaustausch bei und verhindert die Aufnahme von Xenobiotika, peripheren Stoffwechselprodukten, Pathogenen oder Blutzellen [70]. Die BHS wird von einer Endothelschicht unter Einfluss der Basalmembran, benachbarter Perizyten (ebenfalls innerhalb der Basalmembran), Astrozyten, Mikroglia und Neuronen gebildet (Abb. 1A). Die Kapillaren [71] sind lateral (Abb. 1B, 2A) durch ein interzelluläres TJ-Strangnetzwerk verschlossen [72] (Abb. 2B, 4). Die TJs verhindern direkt die passive Diffusion von Na^+, K^+ sowie Wasser und tragen so zur Ionenhomöostase im zerebralen Interstitium bei [73, 74].

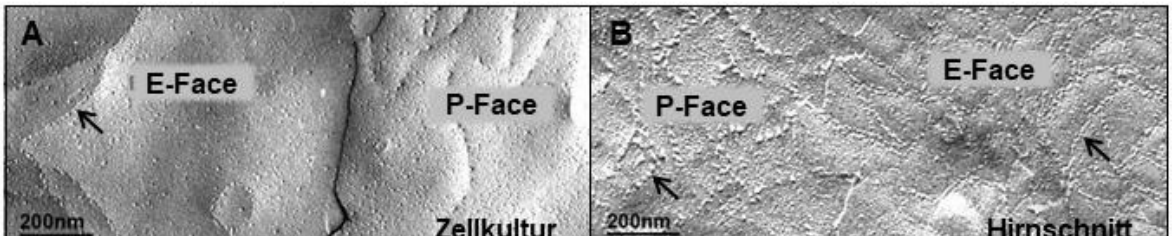


Abb. 4: Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie von Tight Junction(TJ)-Strängen. Strangnetzwerke zwischen murinen Gehirnkapillarendothelzellen ([103]). TJ-Stränge (Pfeile) auf der exoplasmatischen Bruchhälfte (E-Face) sowie der protoplasmatischen Hälfte (P-Face) der Plasmamembran. (**A**) Zellkulturmodell, (**B**) Hirnschnitt.

Perizyten umgeben das Endothel zu 30% [75], unterstützen BHS-Bildung und -Aufrechterhaltung sowie Angiogenese und halten ebenfalls das ZNS-Milieu sowie die neuronalen Funktionen aufrecht. Mikroglia tragen zur Immunabwehr bei und werden unter pathologischen Bedingungen aktiviert [76, 77]. Astrozytenendfüße ummanteln die Kapillaren fast vollständig [75] und fördern die Aufrechterhaltung der BHS-Integrität [78].

Die BHS weist durch die sehr dichten TJs im Vergleich zu anderen Barrieren [79] einen sehr hohen transendothelialen elektrischen Widerstand von ca. 5000 Ωcm^2 auf und gewährleistet sehr geringe Fluxraten für Moleküle, für die es keine Transporter gibt [80]. Zur Versorgung mit zerebralen Substraten und Regulatoren stehen leistungsfähige selektive Transportmechanismen zur Verfügung, deren Funktion – zumindest indirekt – durch TJ bedingt wird (Abb. 1C schwarz und grün, vgl. Kap. 4). Geringe Pinozytotose und geringer vesikulärer Transport sowie fehlende Fenestrierung unterstützen die Barrierefunktion [70, 81]. Somit wird die BHS im Wesentlichen durch die Struktur und Funktion der TJs bedingt [82-84].

3.1 Claudine

Claudine können in vielfältiger Weise miteinander interagieren; BHS-relevante Cldn-Wechselwirkungen (Abb. 3B) sind: *trans*-homophil Cldn1, -3, -5 [85], -11 [86], -12 [87]; *cis*-homophil Cldn1 [88], -3 [85], -5 [62], -11 [86]; *trans*-heterophil Cldn1 mit Cldn3, -5 [85], Occludin, Tricellulin [87], Cldn3 mit Cldn1, -5 [85], Cldn5 mit Cldn1, -3, Occludin, Tricellulin [87], Cldn12 mit Cldn24, -25 und Occludin [89] sowie Cldn25 mit Cldn12, -22, -24, Occludin [89]; *cis*-heterophil Cldn1 mit Cldn3, -5 [85], Occludin, Tricellulin [87], Cldn3 mit Cldn1, -5 [85], Tricellulin [87] sowie Cldn5 mit Cldn1, -3 [85], Tricellulin [87] (vgl. Tab. 1B). Die Affinität ist vom Subtyp abhängig [85, 90, 91] und kann nanomolare Dissoziationskonstanten erreichen (z.B. Cldn1 [92]).

Zwei Cys in der EZS1 aller Claudine und eine darin befindliche intramolekulare Disulfidbrücke sind Teil der Konsensussequenz G-L-W-x-x-C-[7-9 polare/geladene Aminosäuren]-C [20, 57, 93]. C-terminal enthalten viele Claudine ein konserviertes Bindungsmotiv (**Y**/L/F/P)-x-**K**/**R**/L/V-K/R/T/S-x-**Y**-$\mathbf{V}_{COOH}$ [94] für die PDZ1-Domäne von ZO-Proteinen (z.B. Cldn1-8, [95, 96]) (Abb. 3B, unten links). Posttranslationale Modifizierungen (vgl. Skizze in Tab. 1A) regulieren Claudinfunktionen wie Oligomerisierung, Transportprozesse, Proteinbindungen, subzelluläre Lokalisierung oder Homöostase [97]. Häufig sind Phosphorylierungen, z.B. am konservierten Tyr des PDZ-Bindemotivs von Claudinen [98]. Cys-Palmitoylierung an der intrazellulären Schleife oder dem cytosolischen C-terminalen Teil îst essentiell für den TJ-Aufbau [99].

Die BHS exprimiert (auf mRNA-Ebene) Claudin 1, 5, 11, 12, 25 (9, 27 Mensch; 20, 26 Maus) abundant sowie Claudin 2-6, 15, 17, 22 (20, 23 Mensch; 9, 14, 24 Maus) wenig abundant [86] (Abb. 5). Claudin-5 [100] ist BHS-essentiell [51, 101] und parazellulär abdichtend [102] für Moleküle <800 Da [51], was auf die Mehrzahl der Arzneimittel zutrifft. ZO-1 und Occludin begünstigen die Ausbildung von Cldn5 TJ-

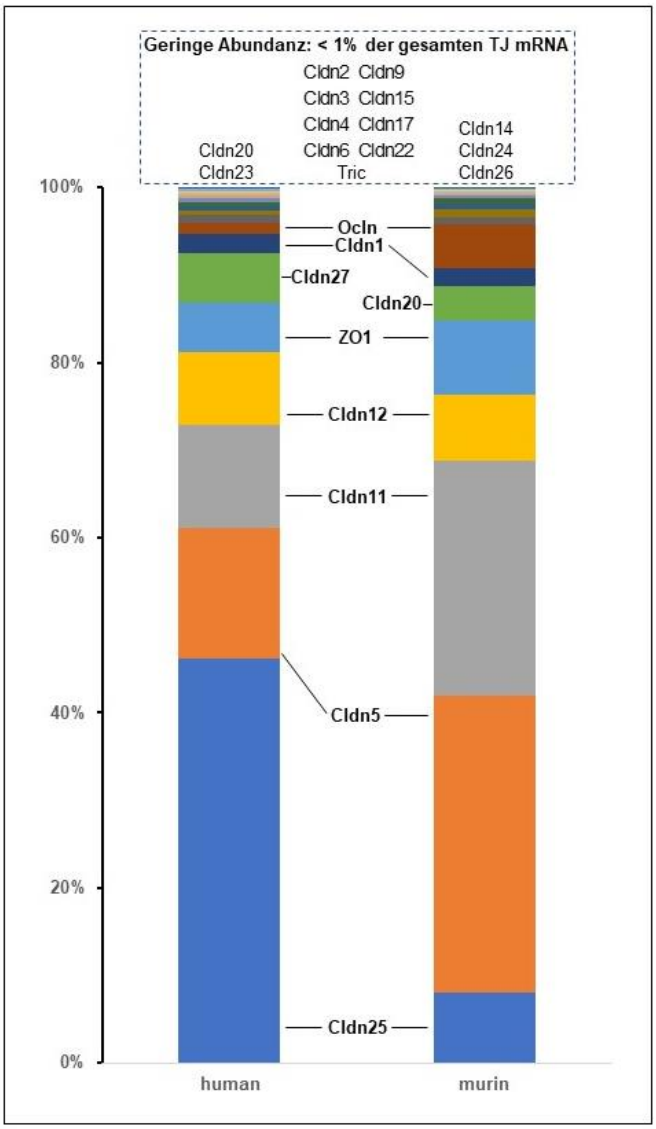


Abb. 5: mRNA Expression von Tight Junction-Proteinen im Gehirnendothel. Anteile einzelner Proteine an der mRNA-Expression der TJ-Proteine. Hoch-abundant, >1%; gering-abundant, <1%, der Gesamt-mRNA (modifiziert nach [86]). Cldn, Claudin, Ocln, Occludin, Tric, Tricellulin.

Strängen [87, 96]. Cldn5 allein bildet (durch Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie visualisierbare) Exoplasma-(E-face) assoziierte TJ-Stränge [61, 62]. Die native BHS enthält außerdem P-(Protoplasma)Face-Stränge [103] (Abb. 4), was auf weitere abundante Strangbildner hinweist. Cldn5 hat in Gehirnendothelzellen eine Halbwertszeit von 13,8 h [104], wird Caveolin-abhängig endozytiert [41, 42] und recycelt [42, 45] sowie nach Polyubiquitinylierung proteasomal abgebaut [97, 105].

Der ebenfalls abundante ([86, 106, 107]) Abdichter Claudin-11 interagiert nur homophil [108], bildet P-Face-Stränge und ist in der BHS fast nur *in vivo* nachweisbar (Abb. 4). Die Homoaffinität ist sehr viel stärker als die von Cldn5, wodurch Cldn11 eine viel geringere TJ-Mobilität aufweist. Knockdown des Claudins in Gehirnendothelzellkulturen erhöht die Permeabilität des Monolayers [107]. Occludin moduliert Cldn11 Stränge indirekt [86]. Insgesamt wirken Cldn11 und -5 in der BHS synergistisch und lassen partiell eine kompensatorische Wirkung erwarten.

Claudin-12 hat hohe Expressionsraten in Zellkontakten der BHS [51, 86], bildet wegen schwacher homophiler [87] und heterophiler [89] Oligomerisierung aber keine TJ-Stränge [85]. Es fehlen ein PDZ-Bindungsmotiv am C-Terminus und homophile *cis*-Interaktion [85].

Ebenso unklar ist die Funktion des reichlich vorhandenen Claudin-25, dem das Potential zur direkten interzellulären Abdichtung bzw. Verbindung, TJ-Bildung oder homophilen *trans*-Oligomerisierung fehlt. Selbstassoziation in *cis* ist möglich. Es lokalisiert in Endothelzellkontakten und unterstützt eine korrekte TJ-Morphologie, wahrscheinlich durch heterophile *trans*-Interaktion mit Occludin [86, 89] bzw. durch Bindung seines C-Terminus an ZO-1 [86], das seinerseits Occludin [109] und Claudine rekrutiert [95]. Außerdem führt Cldn25-Knockdown zur Hyperpermeabilität kleiner Moleküle in einem Zellkulturmodell der BHS [110]. *N*-Glycosylierung in der EZS1 von Cldn25 [111] führt zur Plasmamembranlokalisation [112] und könnte Signaltransduktionsprozesse auslösen [113].

Cldn1 [114-117] und Cldn3 [118] sind P-Face Strangbildner [85, 87] (Abb. 4) und dichten epitheliale Barrieren ab [114, 119]. Ihre genaue BHS-Funktion ist z.T. unklar [120-122]. Sie interagieren stark mit TJ-Abdichtern wie Cldn5 oder Tricellulin [85, 87, 122] und müssen so als wichtige Verschlusskomponenten der BHS angesehen werden.

Claudin-1 wird mit Entwicklungsprozessen in Zusammenhang gebracht [123]. Die Immunreaktivität ist stärker zytosolisch als junktional detektierbar [86], Defizienz bleibt ohne zerebralen Phänotyp [124].

Überexpression dichtet die BHS ab [125] und geringe TJ-Mobilität [87] korreliert mit starker Homoaffinität [92]. Cldn1-basierte Peptidomimetika, die Cldn1-Interaktionen blockieren [92], permeabilisieren Gehirnendothelbarrieren [126].

Claudin-3 ist relativ gering exprimiert [86]. Trotzdem trägt es zur Abdichtung der BHS für kleine Moleküle und Ionen bei. Wie Knockout-Versuche belegen, reduziert die Defizienz die Expression von Cldn5, die junktionale Lokalisation von Occludin und erhöht die Verzweigung der TJ-Stränge. Dadurch werden die Strangnetzwerke insgesamt abgeschwächt und die Permeabilität nimmt zu; im Schlaganfallmodell verringert der Claudinmangel Infarktgröße und Ödembildung [127]. Somit ist anzunehmen, dass TJ-Modulation, z.B. durch Claudininhibitoren [126, 128], Ischämieschäden verringert. Cldn3 besitzt eine hohe Mobilität [85] in TJ, was für regulatorischen Einfluss spricht. So reguliert es die Expression von Cldn1 und die endotheliale Proteinendozytose [127]. Entzündungsprozesse und Tumore führen zum Verlust von Cldn3 im Gehirnendothel, welches das Postulat einer zentralen Funktion in der BHS-Integrität [118] unterstützt.

Tab. 1B enthält weitere Informationen zu Claudinen in der BHS.

3.2 Tight Junction-assoziierte MARVEL-Proteine

Die BHS exprimiert Occludin im Wesentlichen in 2-Zellkontakten [129] (Abb. 2C, D), es ist für TJs ubiquitär und wird als Markerprotein angesehen [130]. Tricellulin (besonders Tricellulin-a, 64 kDa) findet sich vorwiegend – mit einem geringeren Expressionsniveau [86] (Abb. 5) – in 3-Zellkontakten [131]. Beide Proteine besitzen 4 Transmembrandomänen (TM), zytosolische Termini, 1 intrazelluläre und 2 EZS [37]; EZS2 enthält eine konservierte intramolekulare Disulfidbrücke [108, 132]. Die MARVEL-Domäne umfasst alle TM und Schleifen [133]. Beide Proteine sind durch heterophile Wechselwirkungen mit Claudinen [87] (vgl. Kap. 3.1) in die Bildung von TJs sowie parazellulären Barrieren involviert [134, 135], können sich partiell ersetzen [37], aber nicht heterophil binden [87].

Die exakte Funktion von Occludin ist unklar. Eine direkte Barrierefunktion ist nicht bestätigt [136, 137], obwohl es homophil oligomerisiert [87, 132]. Multiple Phosphorylierung [130], erkennbar durch Molekulargewichtsverschiebung bei der Gelelektrophorese (von nominal 59 kDa auf 65 kDa) weist auf regulatorische Bedeutung, z.B. für Interaktionen mit Claudinen oder/und ZO-Proteinen [133], hin. Auch letztere sind mit dem Zytoskelett verbunden [109, 138] (Abb. 2D). Übereinstimmend wird angenommen, dass Occludin indirekt die TJ-Permeabilität reguliert [139, 140].

Im BHS-Endothel, in dem Einzelzellen mit sich selbst Kapillarröhrchen bilden, verschließt Tricellulin den Spalt zwischen drei Membranabschnitten benachbarter Zellen [141, 142] (Abb. 2A). Dort oligomerisiert es homophil, bildet TJs und bewirkt die Abdichtung für Moleküle <10 kDa [143]. Tricellulin liegt auch in bizellulären Kontakten vor [144] und trägt damit zur parazellulären Abdichtung bei [143]. Bemerkenswert ist eine Redox-abhängige TJ-Regulation durch Occludin und Tricellulin, die bei oxidativer Belastung, z.B. Reoxygenierung/Reperfusion, oder reduzierenden Bedingungen, z.B. Hypoxie/Ischämie, wirksam wird [108, 132]. Weitere Details sind in Tab. 2 dargestellt.

3.3 *Junctional Adhesion* Moleküle

Besonders JAM-A (=JAM-1) [145], das Endothelzell-selektive Adhäsionsmolekül (ESAM) sowie JAM-C (=JAM-3) [146] befinden sich in TJs der BHS [147, 148]. Ihnen wird eine unterstützende Funktion beigemessen. Sie sind Monotransmembranproteine der Immunglobulinsuperfamilie [149]. Ihr kurzer C-Terminus ist über die PDZ3-Domäne von ZO-1 mit dem Aktinzytoskelett (Abb. 2D) verbunden [150]. Die N-terminale extrazelluläre Domäne enthält zwei Immunglobulin-artige Schleifen, die homo- und heterophil mit JAMs *cis*- und *trans*-interagieren können (Abb. 2C, D) [149, 151, 152]. JAM-A interagiert mit Integrin αv β3 (*cis*) [153] und Integrin α-L (*trans*) [154], JAM-C mit Integrin α-M (*trans*) [155]. Dies gestattet die Assoziation unterschiedlicher Zelltypen, z.B. Endothelzellen und Leukozyten [154]. JAMs unterstützen andere TJ-Proteine wie Claudine bei der Lokalisation an die TJs [156] und stabilisieren Zellbarrieren [157]. Sie sind regulatorisch an der Bildung von Zellkontakten, Zellmigration oder Mitose und damit an Barrierebildung, Angiogenese und zerebralen Homöostase beteiligt [158]. So wurde gefunden, dass JAM-A die Expression von C/EBP-α (einem Transkriptionsfaktor, der Claudin-5 reguliert)

fördert und auf diese Weise Barriereeigenschaften beeinflußt [159]. ESAM scheint in die Röhrenbildung (Abb. 2A) von Endothelzellen [160] sowie die Extravasation weißer Blutzellen involviert zu sein [161]; die Inaktivierung des ESAM-Gens bewirkte keine Änderung der vaskulären Permeabilität im Gehirn von Mäusen [162]. Daneben haben JAMs noch weitere Funktionen, die nicht direkt die TJ oder die BHS betreffen [148].

3.4 Zytosolische Tight Junction-assoziierte Proteine

Die wichtigsten Membran-assoziierten Guanylatkinase Homologen (MAGuK) [163] der BHS sind ZO-1 (225 kDa) [164] sowie die N-terminal kürzeren ZO-2 (160 kDa) [165] und ZO-3 (130 kDa) [166]. Sie befinden sich an der zytosolischen Seite der TJs, sind auch an der Bildung und Funktion von Adhärenz [167] sowie Gap Junctions [168] beteiligt. ZO-1 wird deshalb häufig als Zellkontaktmarker verwendet [86]. Sie bilden das Gerüst ("*scaffold*") der TJs und verfügen über multiple Bindungsareale (ZO-1: $_{NH2-}$PDZ1—PDZ2—PDZ3—SH3—*hinge region*—GuK—*acidic region*—prolinreiche Regionen—ZU5-Region$_{-COOH}$), die Transmembranproteine rekrutieren und Signal- sowie Strukturproteine zur Regulation der TJs [169] binden. PDZ1 assoziiert Claudine, PDZ2 vermittelt die Dimerisierung von ZO-Proteinen [170, 171], PDZ3 bindet an JAMs, SH3-*hinge*-GuK an Occludin [172], und ein Abschnitt der prolinreichen Region (Aminosäuren 1151-1371) an das Aktinzytoskelett [173] (Abb. 2D). ZO-1 und ZO-2 können sich gegenseitig ersetzen; erst Doppel-Knockdown sorgt für Lokalisationsänderungen von Claudinen sowie Occludin und parazelluläre Undichtheit [167, 174, 175]. Nukleäre Lokalisation von ZO-Proteinen spielt eine Rolle in der Signaltransduktion von TJs bzw. TJ-Proteinen [176, 177].

Zu den Gerüstproteinen des apikal-junktionalen Komplexes gehört auch Afadin (auch AF-6, Gen AFDN; Multidomänen-Gerüstprotein mit einer PDZ-Domäne, JAM-A Bindung), das N-terminal mit membranalen Adhäsions- und Signalproteinen und C-terminal mit dem Aktinfilament und aktinbindenden Proteinen interagiert. Es kann Signalprozesse modulieren, die zelluläre Migration, Invasion und Apoptose beeinflussen [178]. Afadin ist im Gehirnendothel exprimiert [179] und trägt im Zusammenspiel mit dem PI3K/Akt-Signalweg zur Neovaskularisation bei [180].

Für die Aufrechterhaltung der Zellpolarität im Bereich der TJ ist der apikale Polaritätskomplex relevant, dem der PAR-Komplex (Proteine Par3, Par6, aPKC [181]) und der Scribble-Komplex (Proteine Scribble, DLG, LGL, basolateral lokalisiert) zugeordnet werden [182]. Dysregulation der über verschiedene Signalwege (z.B. kleine GTPasen wie RhoA, RAC und besonders CDC42 [182], oder Wnt/β-Catenin-Signalweg [183]) vernetzten Komplexe führt zu Störungen der Barrierefunktion [184]. aPKC und RhoA [156] sind ebenso wie das PDZ-freie Gerüstprotein *cingulin like protein* 1 (Gen JACOP) [185] in die Regulation des endothelialen TJ Komplexes einbezogen.

4 Passagerouten an der Blut-Hirnschranke

Da die TJ-Proteine die BHS parazellulär verschließen (Abb. 1C rot), muss das ZNS durch das Endothel hindurch versorgt werden. Dies geschieht durch passive Diffusion, Transfer durch Transporter, Ionenkanäle oder Rezeptor-vermittelte Transzytose [186, 187]. Transzellulär diffundieren niedermolekulare Gase (z.B. O_2, CO_2) und lipophile Moleküle (z.B. Ethanol) mit log P <5, H-Donatoren <5, H-Akzeptoren <10 und Masse <500 Da [188] (Abb. 1C hellblau). Hydrophile Substrate wie Glucose, Aminosäuren oder Lactat gelangen über *Solute Carrier* (SLC)-Transporter, eine Superfamilie mit mindestens 52 Unterfamilien, durch die luminale und abluminale Endothelzellmembran [189-191]. *Organic anion-transporting polypeptides* transportieren neuroaktive Peptide [192, 193], erlauben aber auch die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten (z.B. Glucuronide, Sulfate) [194]. Diverse Ionentransporter und -kanäle ermöglichen den Ionen- und damit Wasseraustausch durch die BHS, führen zur Na^+-Aufnahme ins Gehirn und sind in die Regulation von extrazellulärem HCO_3^- und pH involviert. Die Na^+,K^+-ATPase reguliert die Aufrechterhaltung der interstitialen K^+-Konzentration [195] (Abb. 1C schwarz). Spezielle Peptide überwinden die Barriere mittels Rezeptoren (Abb. 1C grün) wie Leptin [196, 197], Transferrin [198], Insulin [199] oder LDL [200]. Daneben sind in der BHS weitere Transporter und Rezeptoren zu finden [201].

Auch Effluxtransporter und metabolische Prozesse tragen zur Dichtheit der Barriere bei. Die in der luminalen Endothelmembran gelegenen Effluxtransporter enthalten eine ATP-*binding cassette* (ABC),

sind auswärtsgerichtet (Abb. 1C gelb) und verhindern dadurch die zerebrale Aufnahme [202, 203] von ansonsten kleinen (400-600 Da) lipophilen und ungeladenen Verbindungen [204]. ABC-Transporter der BHS sind *permeability* Glykoprotein (P-gp, ABC-B1, MDR1), *Multidrug Resistance-Related* Proteine (MRP)1-6 (ABC-C Unterfamilie) und *Breast Cancer Resistance* Protein (BCRP, ABC-G2) [191]. P-gp schleust diverse Metabolite, Toxine sowie Antiepileptika [205] oder Chemotherapeutika [206, 207], insgesamt >300 Substanzen [208], aus. Die Behandlung, z.B. von Schizophrenie [209] ebenso wie zerebraler Ischämie [210], kann zur Hochregulation von P-gp im Endothel und so zur Wirkstoffresistenz führen [211]. Die enzymatische bzw. metabolische Barriere [212] beruht auf relativ hohen Aktivitäten an γ-Glutamyltransferase, alkalischer Phosphatase, Glucose-6-Phosphatase, Catechol-O-Methyltransferase, Monoaminooxidase oder Cytochrom P450 in Gehirnendothelzellen. Dadurch können sich die Substrate dieser Enzyme nicht im ZNS anreichern, da sie beim Eintritt in die Zelle oder während ihres transzellulären Durchtritts metabolisiert werden.

5 Pathologische Veränderungen der Blut-Hirnschranke

Neurologische Erkrankungen wie akute/chronische Ischämie, Schädelhirntrauma, Hirnblutungen, multiple Sklerose, Tumore oder Infektionen können zu BHS-Störungen, Imbalancen von Ionen- bzw. Molekülfluxen, erhöhter Extravasation von Blutzellen und einer gestörten TJ-Morphologie führen [213] (Tab. 3).

Ischämische Zustände, die z.B. Schlaganfälle und Ödeme verursachen [214], erhöhen die Durchlässigkeit der BHS [215]. Eine erhöhte parazelluläre Permeabilität ist bei den meisten o.g. Krankheiten von Störungen an TJ-Proteinen bzw. der TJ-Dichtheit [216] begleitet. Andererseits begrenzt die Beeinträchtigung von TJ-Proteinen die Infarktausbreitung. Cldn3-Mangel und Occludinreduktion können beispielsweise TJs und BHS schützen. Eine demgemäße TJ-Modulation wird als neuartiger Ansatz zur Schlaganfallbehandlung postuliert [127]. Als ursächliche Mechanismen werden multiple Faktoren wie oxidativer/nitrosativer Stress, metabolische/ionische Dysregulation und/oder entzündliche/neurodegenerative Prozesse [217] diskutiert. Durchblutungsstörungen werden durch Adipositas [218], D. mellitus [219] oder Mikroangiopathien [220] sowie deren Pathogenesefaktoren begünstigt.

Bei multipler Sklerose ist Cldn3 an der Blut-Zerebrospinalbarriere [22] und Cldn11 an dieser sowie der BHS vermindert [107], wodurch beide Barrieren undichter werden. Für intrazerebellare Blutungen wird im Endothel die Verringerung von Cldn25 und ein Verlust an Abdichtung gegen kleine Moleküle berichtet [110].

Gehirntumore zeigen in frühen und mittleren Stadien eine intakte BHS, die erst danach zusammenbricht [221]. Cldn1, -3, -5 und Occludin werden mit dem Tumorgrad reduziert [118, 222, 223]. Die sehr heterogenen Tumore rekrutieren sich aus Primärtumoren, zumeist Glioblastomen, aber auch Astrozytomen, sowie Metastasen, die bis zu 40% von Brust- und Lungenkrebs stammen [224-227].

Im Entzündungsgeschehen trägt *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) mit Alterationen von Claudin-5 [228] zur BHS Öffnung bei [125, 229]. Eine erhöhte BHS-Durchlässigkeit wird als Reaktion der Endothelzellen auf proinflammatorische Stimuli wie Thrombin (via Tyrosinphosphorylierung und Verlust der ZO-1-Bindung an Occludin [230]) oder auf Toxine von Mikroorganismen (via Herabregulation von Occludin und Claudin-5 [32]) beobachtet. Eine Abdichtung der Barriere bewirken dagegen antiinflammatorische Mediatoren, z.B. durch Aufrechterhaltung der Membranlokalisation von Occludin (Sphingosin-1-phosphat, [231]) oder durch Begünstigung der Dephosphorylierung von Occludin (Angiopoietin-1, [230]).

Bei der Alzheimer'schen Erkrankung triggert β-Amyloid Angiogeneseprozesse, was in Nagern zum Verlust von mikrovaskulären TJ-Proteinen wie Claudin-1 und -5 führt und so die Durchlässigkeit bewirkt [116, 232]. Auch bei neurodegenerativen sowie kognitiven Störungen sind Veränderungen der BHS beschrieben [233]

6 Pharmakologie der Blut-Hirnschranke

Parazelluläre Abdichtung, Effluxtransporter und katabole Prozesse limitieren die Behandlung von ZNS-Erkrankungen für 98% der Wirkstoffe [234]. So sind z.B. Chemotherapeutika im ZNS relativ wenig

wirksam [235, 236]; Antiepileptika werden häufig durch Resistenzentwicklung unwirksam [205]. Entsprechend ist die Zulassungsrate von ZNS-Pharmaka nur halb so hoch wie für andere Pharmazeutika [237]. Generell ermöglichen folgende Substanzeigenschaften BHS-Gängigkeit: 20-70 Atome (180-500 Da), kein Substrat für ABC-Transporter, log P = -0,4 bis 5,6, geringe H-Brückenbildung [188, 238, 239].

Eine Möglichkeit der Verbesserung der Wirkung von Pharmaka, die die o.g. Anforderungen nicht erfüllen, bieten sogenannte Drugenhancer (Abb. 1, Tab. 4). Bisher überwiegen unspezifische Ansätze. Klinisch eingeführt zur Chemotherapie zerebraler Lymphome ist seit langem intraarterielles hyperosmolares Mannitol [240]. Es reißt die Endothelzellschicht osmotisch auseinander, zeigt starke Nebenwirkungen [241] und schlechte Reproduzierbarkeit [242]; neuere Ansätze zur Optimierung der Methode erfordern einen erheblichen technischen Aufwand [243]. Hochintensiver fokussierter Ultraschall ermöglicht nach komplettem BHS-Zusammenbruch [244] erhöhte Zytostatikapermeabilität [245]; klinische Studien zeigen positive Ergebnisse [246]. Kurzkettige Alkylglyzerole [247, 248] und Caprat [249] sind invasive Öffner, zumindest letzteres mit schweren Nebeneffekten [250]. VEGF beeinflusst die BHS nebst deren TJ-Proteine (z.B. Cldn5 [228]), führt zur Permeationssteigerung auch großer Moleküle [251] und zu Störungen in peripheren Organen [252] (Tab. 4).

Neben dem parazellulären Weg gibt es unspezifische transzelluläre Verfahren zur besseren Wirkstoffaufnahme wie z.B. Chemotherapeutika-enthaltende Liposomen [253, 254], Wirkstoff-gekoppelte zellpenetrierende Peptide [255, 256] (*in vitro* [257, 258]) oder Zytostatika-beladene Gold-Nanopartikel [259] (vgl. [260] zu deren Toxizität). Nanopartikel [261], besonders für nasale Applikation [262, 263], befinden sich in klinischer Testung. PLGA-Nanopartikel können die BHS überwinden und zur Schmerz- bzw. Tumorbehandlung genutzt werden [264, 265] (Tab. 4), dies gilt auch für Lipidnanoformulierungen [266]. Weitere Nanopartikelformulierungen befinden sich in Entwicklung [267, 268]. Spezifischer ist die Ausnutzung von Influxtransportern wie dem *Solute Carrier* Unterfamilie 21 (SLCO1A2 = OATP-A), der Arzneistoffe aus dem Blut in die BHS und so zur Aufnahme ins Gehirn bringt [269, 270]. Auch *L-Type amino acid transporter 1* (Gen SLC3A2) [271] und *Glucose transporter type 1* (Gen SLC2A1) [272] werden in diesem Zusammenhang diskutiert. Ein weiterer Kandidat ist *sodium-dependent lysophosphatidylcholine symporter 1* (Gen MFSD2A) [273], ein BBB-Protein mit wichtigen regulatorischen Funktionen [274]. Ebenso ist die pharmakologische Beeinflussung von BHS-Funktionen durch Modulation von Ionenkanälen in Betracht gezogen worden [275, 276].

Zur Rezeptor-vermittelten Transzytose wurde das von Bradykinin abgeleitete Peptid RMP-7 entwickelt. Es erhöht die Zytostatikadurchlässigkeit im Gliomamodell der Ratte [277], welches sich allerdings in der klinischen Phase-II nicht bestätigte [278]. Spezifischer erscheint die Transzytose durch den zerebral stark exprimierten Rezeptor LRP-1 (Lipoprotein-*related* Protein-1) [279]. Ein Konjugat aus Paclitaxel und dem LRP-1-Liganden Angiopep-2 reduziert Gehirntumoren [280, 281], wie eine klinische Phase-II Studie bestätigt [282]. Auch der Transferrinrezeptor wird häufig für Transzytoseansätze genutzt [283].

Zur Beseitigung einer Arzneimittelresistenz von Antiepileptika kann die Inhibierung von Effluxtransportern dienen [284], z.B. von p-Glykoprotein durch Cyclosporin A, das zur Erhöhung der Doxorubicinkonzentration im Gehirn führt [285]. Die Hemmung selbst ist von starken Nebenwirkungen wie Toxizität oder Alteration anderer Organe [286, 287] begleitet, diese Limitierung könnte durch neuere Ansätze überwunden werden [288, 289].

Neben den genannten pharmakokinetischen Bemühungen haben neuere Vorhaben direkt TJ-Proteine der BHS zum therapeutischen Ziel. Hier ist vor allem der Einsatz von Cldn5 siRNA zu nennen [101], der temporär und größenselektiv die BHS moduliert und die Ödembildung bei Schädelhirntrauma vermindert [290]. Weitere spezifische Modulatoren von Cldn5 sind shRNA [291], monoklonale Antikörper [292] oder Peptidomimetika aus der EZS1 [128]; sie permeabilisieren die BHS temporär und sind nicht toxisch. Diese Vorgehensweise hat das Potential zur Behandlung weiterer Erkrankungen mit Hirnödem, wie z.B. beim Schlaganfall. Darüber hinaus sollten Modulatoren von Cldn1 [126] und -3 untersucht werden, die in der BHS exprimiert sind [86] und die Wasserpermeation durch Barrieren regulieren [114, 127, 293]. Peptidische Wirkstoffe wurden von der ersten extrazellulären Schleife von Cldn1 abgeleitet [126] oder mittels Phagendisplay (PN-78, PN-159) gefunden [294-296]. Zielproteine von PN-159 sind Cldn1 und -5 [106]. Ebenso wurde Cldn25 als Target vorgeschlagen, das zur BHS-Abdichtung

beiträgt [86, 110] und dessen Herabregulation hämorrhagische Ödeme abschwächt [110]. Die genannten Ansätze lassen im Schlaganfallgeschehen eine Wirksamkeit auch bei späterer Applikation erwarten [127] – im Gegensatz zur bisher einzigen klinischen Therapie (intravenöse Gabe von *tissue plasminogen activator*), die nur bis 3 h nach Schlaganfallbeginn effektiv ist [297].

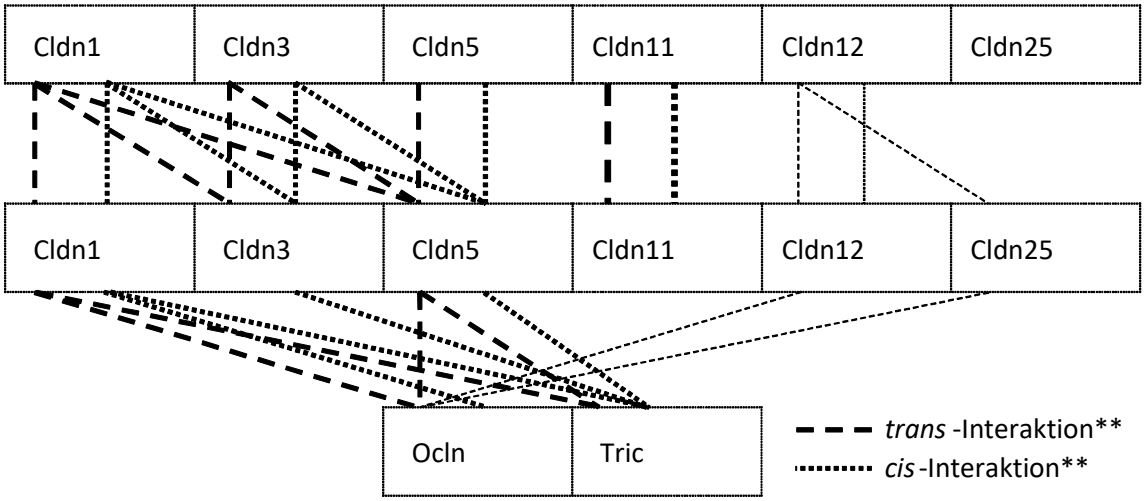
7 Zusammenfassung und Perspektiven

Für alle Blut-Hirnschranken(BHS)-Funktionen sind Tight Junctions (TJs) essentiell, die den Stoffaustausch mit dem Gehirn direkt oder indirekt regulieren. Das transmembrane TJ-Protein Claudin-5 ist nicht allein für die parazelluläre BHS-Abdichtung verantwortlich. Deshalb sind die Eigenschaften zusätzlicher Abdichter wie z.B. Claudin-11, -1 und -3 für Zweizellkontakte bzw. Tricellulin für Dreizellkontakte weiter aufzuklären. Die genaue Relevanz der BHS ist bei vielen ZNS-Erkrankungen unklar. Meist wird BHS-Öffnung als Folge eines Krankheitsverlaufes gesehen. Für eine ursächliche Rolle der BHS an bestimmten Hirnstörungen bestehen Hinweise, die in künftigen Untersuchungen zu verifizieren sind und neue therapeutische sowie diagnostische Möglichkeiten erwarten lassen. Für viele Wirkstoffe ist die BHS unüberwindlich, dies limitiert die Behandlung diverser Krankheiten. Bisherige Ansätze zur Verbesserung des Wirkstoffdurchtritts sind meist unspezifisch und mit starken Nebenwirkungen durch Zusammenbruch der BHS oder periphere Schädigungen verbunden. Für eine möglichst spezifische Modulation versprechen Strategien Erfolg, die auf Targetstrukturen gerichtet sind, die die BHS selektiv, temporär und moderat beeinflussen. Dies betrifft nicht nur pharmakokinetische Ansätze, sondern ebenso eine direkte Behandlung der BHS über deren pathogenetisch relevante Faktoren.

Danksagung: Wir danken MLS Peter Oehme, Summt, für ständige Förderung der Thematik und fruchtbare Diskussionen vieler damit im Zusammenhang stehender Probleme, sowie der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin am Interesse der Darstellung neuer Aspekte der Erforschung zerebraler Fragestellungen sowie deren praktischer Anwendung.

Tabelle 1A: Claudin (Cldn) Funktionen in Tight Junctions und potentielle Wechselwirkungen in der Blut-Hirnschranke

Klasse	**F u n k t i o n e n**			
	parazellulär abdichtend	**Abdichter und Kanalbildner**	**andere**	**unklar**
klassisch*	Cldn1 [298]	Cldn2 [299]/(Na^+, K^+) [300]		
	Cldn3 [119]	Cldn4 [54]/Na^+ [66]		
	Cldn4 [53]	Cldn7 [301]/Na^+ [302]		
	Cldn5 [51]	Cldn10 Dichtheit/-10a An^-, -10b Kat^+ [303]		
	Cldn6 [304]	Cldn15 Dichtheit/Na^+, K^+ [66]	Cldn6 [305]	
	Cldn8 [306]	Cldn17 Dichtheit/An^- [307]		
	Cldn9 [304]		Cldn9 [305]	
	Cldn14 [308]			
	Cldn19 [309]			
nicht-klassisch	Cldn11 [310]	Cldn16 Dichtheit/Kat^{++} [309]	Cldn13 [305]	Cldn12, -13,-20 [86]
	Cldn18 [311]	Cldn21 Dichtheit/Na^+, K^+, Solute ≤0,56 nm [312]		Cldn22, -23,-24 [86]
	Cldn25 indirekt [110] via TJ-Struktur [86]			Cldn25, -26,-27 [86]



*, hohe Sequenzhomologie [20]; Kat, Kationen; An, Anionen; Ocln, Occludin; Tric, Tricellulin

**, Liniendicke symbolisiert Bindungsstärke

Tabelle 1B: Eigenschaften von Claudinen der Blut-Hirnschranke (BHS)

Expression	Funktion	Struktur/Interaktionen	Regulation/Signalwege
Claudin-1 (*Senescence-associated epithelial membrane protein*)			
- Gen *CLDN1*, Chromosom 3 (human), -16 (Maus) [313, 314] - membranale, zytosolische Lokalisation [127] - knock-out – Maus: postnatal lethal durch Dehydrierung [114]	- bedingt Dichtheit (TER) [298, 315] - Rezeptor für Hepatitis C-Virus [316]	- kontinuierliche P-face Stränge nach Transfektion in TJ-freie Zellen [87] - Bindung an PDZ1 von ZO-1 [317] - homo-/heterophile *trans*-/*cis*-Interaktion mit Claudinen und TAMP [85, 87]	- *hypoxia induceable factor* -Komplex [318] - Dehydroepiandrosteronsulfat/Gnα11 [319] - G-Protein-gekoppelter Rezeptor GPR30 via ERK und/oder Akt [320] - differentielle Regulation nach Virusinfektion [321-325]
Claudin-3 (*Clostridium perfringens enterotoxin receptor* 2)			
- Gen *CLDN3*, Chromosom 7 (human), 5 (Maus): human [118, 326], Maus [118, 327], Ratte [328, 329] - knock-out – Maus: Cldn5-, Occludinmenge, Permeabilität vermindert [127]; andere Autoren [330] finden keine Änderungen	- verstärkt BHS-Integrität *in vivo* [118], erhöht TJ-Strangnetz Komplexität [127] - kontrolliert parazellulärer Dichtheit [119, 331, 332], besonders kleiner Moleküle/Ionen; begrenzt endotheliale Endozytose; begünstigt Infarkt-/Ödembildung [127] - stabilisiert Barriere und TJ [333]	- kontinuierliche P-face TJ-Stränge [85, 91] - stärkt TJ-Netzwerk/-verzweigung [127] - homo-/heterophile *trans*-/*cis*-Interaktion mit Claudinen, *cis*-Interaktion mit TAMP [85, 87]	- Wnt/β-Catenin[333] - Na/K-ATPase [334]
Claudin-5 (*Transmembrane protein deleted in velocardiofacial syndrome*)			
- Gen *CLDN5*, chromosome 22 (human), 16 (Maus) - sehr hohe Expression[86, 118, 335], embryonal einsetzend mit zerebraler Angiogenese [336]	- bedingt parazelluläre Permeabilität für Moleküle <800 Da [51], induziert und erhält TJ-Dichtheit [36, 338] vermittelt durch EZS1 [65] und EZS2 [62]	- diskontinuierliche E-*face* assoziierte TJ-Stränge nach Transfektion in TJ-freie Zellen [36, 62] - gemischte E-/P-face assoziierte TJ-Stränge mit Cldn3 [85]	- TGF-β/Activin-Inhibierung erhöht Cldn5 [339] - VE-Cadherin via Akt-Aktivierung: Phosphorylierung von FoxO1 induziert Cldn5 [340]

- knock-down: BHS Bruch in Kultur humaner Gehirnendothelzellen [337] - knock-out – Maus: abnormale TJs in Kapillaren, parazelluläre Permeabilität (<800 Da), lethal ~10 h postnatal [51]		- homo-/heterophile Interaktionen via EZS2 [62, 85], in *trans*/*cis* mit Cldn5, anderen Claudinen und TAMP [85, 87] - Mutation C54S und C64S (Maus EZS1): TER verringert, parazellulärer Flux (Mannitol) erhöht, Barrierefunktion geschwächt [65]	- Adrenomedullin erhöht Expression und TER, verringert Permeabilität [338] - Glukokortikoide erhöhen Promotoraktivität, mRNA-/Proteinmenge und TER [341, 342] - Östrogen erhöht Promotoraktivität, mRNA-/Protein [343] - ROCK via EphA2 verringert Expression [344] - C/EBP-α (stimuliert durch JAM-A) erhöht Expression, verringert Permeabilität [159]
Claudin-11 (*Oligodendrocyte-specific protein)*			
- Gen *CLDN11*, Chromosom 3 (human), 3 (Maus) - sehr hohe Expression (human, Maus, Ratte) *in vivo* wie Cldn5, *in vitro* stark verringert [86, 107] - knock-down: erhöht Permeabilität durch Gehirnendothel [107] - knock-out – Maus: milde neurologische Defizite [345], Taubheit (geringes endocochleares Potential) [346]	- trägt zu endothelialer Dichtheit bei [86, 107]	- TJs kontinuierliche P-*face* Stränge, indirekt durch Occludin moduliert [86] - starke homophile *cis*- und *trans*-Interaktion [108]	
Claudin-12			
- Gen *CLDN12,* Chromosom 7 (human), 5 (Maus) - Gehirnendothelzellen [51, 347, 348] zeigen hohe mRNA Expression *in vivo* [37]		- keine Strangbildung - schwache heterophile (Cldn25, Occludin) *trans*-Interaktion [89]	- Ouabain-aktivierte Na/K-ATPase verringert Expression [334] - Hochenergie-Diät verringert mRNA-Expression, erhöht Permeabilität im Hippocampus [349]

			- Hyperammonämie verringert mRNA *in vitro* Gehirnendothelzellen [350]
Claudin-25 (*Claudin domain-containing protein* 1) - Gen *CLDND1,* Chromosom 3 (human), 16 (Maus), - sehr hohe mRNA Expression *in vivo* in Gehirnendothelzellen [86]	- parazelluläre Permeabilität für kleine Moleküle [110]	- keine Strangbildung, indirekter Beitrag zur Strangmorphologie (via Occludin) [86] - schwache heterophile (Cldn12, Occludin) *trans*-Interaktion [89]	- Xenobiotika-aktivierter Arylhydrocarbon-Rezeptor [351], *retinoic acid receptor-related orphan receptor* α [352] und Myeloid Zinkfinger 1 [353] erhöhen mRNA Expression - Transkriptionshemmung durch miR-124 [354]

BHS, Blut-Hirnschranke; C/EBP, CCAAT/*enhancer-binding protein*; Cldn, Claudin; E-/P-*face*, Exoplasma-/Protoplasma-*face*; EphA2, *ephrin type-A receptor* 2; ERK, *extracellular-signal regulated kinase*; EZS, extrazelluläre Schleife; JAM, *junctional adhesion molecule*; ROCK, Rho-*associated protein kinase*; TAMP, TJ-assoziierte MARVEL-Proteine (Occludin, Tricellulin); TER, transendothelialer elektrischer Widerstand; TGF, *transforming growth factor*; TJ, *tight junction*; ZO-1, *Zonula occludens* protein 1

Tabelle 2. Tight Junction-assoziierte MARVEL-Proteine der Blut-Hirnschranke

Expression	Funktion	Struktur/Interaktionen	Regulation/Signalwege
Occludin			
- Gen *OCLN*, Chromosom 5 (human), 13 (Maus) - Kokultur von Gehirn-EZ mit Astrozyten/Perizyten [355], Neuronen [356] erhöht Expression - knock-out Maus: TJ-Morphologie unbeeinflusst, Kalzifikation des Gehirns [139] - Halbwertszeit 6.2 h [104] - Degradation durch MMP [357, 358], Calpain (Zn^{2+}-abhängig) [359], Proteasom [360, 361]	- TJ-Regulation postuliert [362] - Redoxsensor in TJ [132] - Transduktion Zytokin-vermittelter Signale [363] - Interaktionen C-terminaler OCEL-Domäne begrenzen Makromolekülflux [364] - kontrolliert HIV-Transkription [365], Glukoseaufnahme/ ATP-Synthese [366] von Perizyten - reguliert Apoptose via Caspase-3 Transkription [367] - reguliert Centrosomen in Kortexgenese [368] - Occludin/Caveolin-1/Alix-Komplex reguliert HIV-Permeation durch BHS [362]	- 3D-Strukturen: zytosolische C-terminale Region [369], Komplex ZO-1 (PDZ3-SH3-U5-GuK)/Occludin (CC-Domäne) [140] - MARVEL-Domäne vermittelt *cis*-Oligomerisation via Cys und Membraninsertion [370] - Hypoxie-/redoxsensitive Oligomerisierung über Disulfidbrücke in EZS2 [132] - CC-Domäne interagiert m. ZO-1 (SH3-hinge-GuK) [172] - Tyr398, Ser408: hochkonservierte Phosphorylierungsstellen für c-Src, PKCs, CK2 [371] - Peptid von CC-Domäne bindet PKC ζ, c-Yes, PI3K, Connexin 26 [372] - ubiquitiniert durch E3 Ubiquitinligasen Nedd4-2 [373] und Itch [360] (Itch-Effekt verhindert durch Blockade von γ-Sekretase [374])	- VEGF-, Hypoxie-aktivierte PLCγ, PI3K/Akt, PKG bedingen BHS-Öffnung, Occludin-, ZO-1-, ZO-2-Umverteilung [375] - VEGF-aktivierte atypische PKC öffnen BHS [376] - VEGF/Flk-1-ERK abhängige BHS-Öffnung, Herabregulation, Tyr-Phosphorylierung, ZO-1-Dissoziation durch Mikrowellenstrahlung [377] - Ischämie/Reperfusion: Ser490 Phosphorylierung und Ubiquitinierung via VEGFR2 [378] - EGFR-Aktivierung, p38 MAPK/NFκB Signalweg reduziert Expression [379] - TGF-β verringert Expression via MMPs [223] - knockdown der E3 Ubiquitin Ligase MARCH3 verringert Permeabilität der EZ-Barriere, erhöht Occludin-, Claudin-5 Expression via *Forkhead box protein* O1-Deaktivierung [380] - Interleukin-17 verringert Expression [381]
Tricellulin (MARVEL domain-containing protein 2)			
- Gen *MARVELD2,* Chromosom 5 (human), 13 (Maus) - Gehirn [141] und Retina [142, 382]	- Abdichtung für Makromoleküle [143] - reguliert H_2O-Permeabilität [387]	- Kristallstruktur (2.2-Å) der C-terminalen CC-Domäne: Dimerbildung mit ausgedehntem polaren Interface [388]	- nukleäre Lokalisation in schwach differenziertem Gewebe bei MAPK- und PKC-Aktivierung [394]

- membranal in trizellulären und bizellulären Kontakten [383], auch nukleär, perinukleär lokalisiert [141] - knock-out-Maus: Hörverlust, Haarzellen in Cochlea degeneriert [384] - Degradation: MMP2/3 [385], Caspase an Asp487 u. Asp441 (nach Induktion von Apoptose) [386]	- Bindung/Rekrutierung in TJ durch Angulinproteine [389] - N-Terminus bindet Dynamin-*binding protein (=Scaffold protein Tuba)* [390] - heterophile Interaktionen: Claudin-1, -5 [87] und MarvelD3 [391] - assoziiert humanes Plasminogen [392] - Ubiquitinierung durch Itch [393]	- induziert durch Inhibierung von miRNA-203 [382] - Toxin *ESX-1 secretion-associated protein EspG1* verringert Expression [395] - Herabregulation durch Interleukin-13 (via IL-13-Rezeptor α2) [396], Choleratoxin [397], O_2/Glukoseentzug [398]

BHS, Blut-Hirnschranke; CC, *coiled-coil*; CK, casein kinase; EGFR, *epidermal growth factor* Rezeptor; ERK, *extracellular-signal regulated kinase*; EZ, Endothelzellen; EZS, extrazelluläre Schleife; MMP, Matrixmetalloproteinase; NFκB, *nuclear factor* κB; OCEL, *coiled-coil* Occludin/ELL; PI3K, Phosphoinositol 3-Kinase; MA, *mitogen-activated*; PL, Phospholipase; PK, Proteinkinase; TGF, *transforming growth factor*; TJ, t*ight junction*; VEGFR, *vascular endothelial growth factor* Rezeptor; ZO-1, *Zonula occludens* protein 1

Tabelle 3: Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirnschranke durch zerebrale und periphere Erkrankungen

Erkrankungen	**Bemerkungen**	**Quelle**
Neurodegeneration	- Morbus Alzheimer	[116, 232, 399, 400]
	- Multiple Sklerose	[401]
	- Amyotrophe Lateralsklerose	[402, 403]
	- Morbus Parkinson	[404]
	- Chorea Huntington	[405]
Epilepsie		[406]
Schizophrenie		[407, 408]
Gehirntumore		[118, 223]
Schädelhirntrauma		[409, 410]
Ischämie/Schlaganfall		[217, 411]
	verstärkt durch	
	- Adipositas	[218]
	- D. mellitus	[219]
	- Mikroangiopathien	[118, 220, 223]
Entzündungen	Zerebral durch proinflammatorische Stimuli	[125, 229]
	Thrombin, Histamin, TNFα, Botenstoffe/ Toxine von Tumorzellen/Mikroorganismen	[32, 33]
Infektionen	- viral	[412]
	- bakteriell	[413]
	- peripher	[414]
Schmerz		[414, 415]
Bluthochdruck		[416, 417]
Alkohol- /Drogenmissbrauch		[418, 419]

Tabelle 4: Verbesserung der Wirkstoffpassage durch die Blut-Hirnschranke (ausgewählte Beispiele zur Modulation von Effluxtransportern und der parazellulären oder transzellulären Route)

Prinzip	Modulator / Wirkstoff	Mechanismus / Target / Cargo	Referenz
Effluxinhibierung	Cyclosporin (u.a. Inhibitoren)	p-Glykoprotein	[285, 289]
Parazelluläre Öffnung	Ultraschall	Endothelschädigung	[244, 246]
	Mannitol	Endothelzellschrumpfung (hyperosmolare Dosierung)	[240, 243]
	Caprat	Membranemulgator, Zytoskelettkontraktion, Cldn-Dissoziation	[249]
	Alkylglyzerole	physikochemisch ?	[247, 248]
	siRNA/shRNA	Cldn5	[101, 291]
	Antikörper	Cldn5	[292]
	Peptidomimetika	Cldn5	[128]
	Peptide	via Cldn1, -5	[106, 126]
	VEGF	Angiogenese, Cldn5,	[228, 251]
Transzelluläre Passage	Nanopartikel (z.B. PLGA)	Bindung an LDL-Rezeptor, Transport von:	[259, 267]
		• Zytostatika	[264]
		• Analgetika	[265]
	Liposomen	physikochemisch	[253, 254]
	Rezeptorliganden	• Bradykinin B2 Rezeptorantagonist (RMP7): Carboplatin	[277]
		• LRP-1-Angiopep-2 Konjugat: Paclitaxel	[280, 282]
		• anti-TfR-Nanopartikel: Neurotensin	[283]
	zellpenetrierende Peptide	? / E-Cadherin-vermittelt	[257, 258]/[256]
	Influxtransporter-Effektoren	Wirkstoffaufnahme durch SLC21 / SLC2A1 / SLC3A2	[269]/[272]/[271]

Cldn, Claudin; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; PLGA, *poly(lactic-co-glycolic acid)*; LDL, *low density lipoprotein*; LRP1, *low density lipoprotein receptor-related protein 1*; SLC, *solute carrier*; TfR, Transferrinrezeptor

8 Literatur

1 Powell, D.W. (1981): Barrier function of epithelia. American Journal of Physiology 241, G275-G288.
2 Rodriguez-Boulan, E. and Macara, I.G. (2014): Organization and execution of the epithelial polarity programme. Nature Reviews Molecular Cell Biology 15, 225-242, doi: 10.1038/nrm3775.
3 Farquhar, M.G. and Palade, G.E. (1963): Junctional Complexes in Various Epithelia. Journal of Cell Biology 17, 375-412.
4 Irie, K.; Shimizu, K.; Sakisaka, T.; Ikeda, W. and Takai, Y. (2004): Roles and modes of action of nectins in cell-cell adhesion. Seminars in Cell & Developmental Biology 15, 643-656, doi: 10.1016/j.semcdb.2004.09.002.
5 Tunggal, J.A.; Helfrich, I.; Schmitz, A.; Schwarz, H.; Gunzel, D.; Fromm, M.; Kemler, R.; Krieg, T. and Niessen, C.M. (2005): E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. EMBO Journal 24, 1146-1156, doi: 10.1038/sj.emboj.7600605.
6 Itoh, M.; Nagafuchi, A.; Moroi, S. and Tsukita, S. (1997): Involvement of ZO-1 in cadherin-based cell adhesion through its direct binding to or catenin and actin filaments. Journal of Cell Biology 138, 181-192, doi: 10.1083/jcb.138.1.181.
7 Hartsock, A. and Nelson, W.J. (2008): Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1778, 660-669, doi: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
8 Baum, B. and Georgiou, M. (2011): Dynamics of adherens junctions in epithelial establishment, maintenance, and remodeling. Journal of Cell Biology 192, 907-917, doi: 10.1083/jcb.201009141.
9 Schulze, C. and Firth, J.A. (1993): Immunohistochemical localization of adherens junction components in blood-brain-barrier microvessels of the rat. Journal of Cell Science 104, 773-782.
10 Thomason, H.A.; Scothern, A.; McHarg, S. and Garrod, D.R. (2010): Desmosomes: adhesive strength and signalling in health and disease. Biochemical Journal 429, 419-433, doi: 10.1042/bj20100567.
11 Wagner, R. and Kachar, B. (1995): Linear gap and tight junctional assemblies between capillary endothelial-cells in the eel rete-mirabile. Anatomical Record 242, 545-552, doi: 10.1002/ar.1092420410.
12 Nagasawa, K.; Chiba, H.; Fujita, H.; Kojima, T.; Saito, T.; Endo, T. and Sawada, N. (2006): Possible involvement of gap junctions in the barrier function of tight junctions of brain and lung endothelial cells. Journal of Cellular Physiology 208, 123-132, doi: 10.1002/jcp.20647.
13 Kwak, B.R.; Pepper, M.S.; Gros, D.B. and Meda, P. (2001): Inhibition of endothelial wound repair by dominant negative connexin inhibitors. Molecular Biology of the Cell 12, 831-845, doi: 10.1091/mbc.12.4.831.
14 Chen, C.H.; Mayo, J.N.; Gourdie, R.G.; Johnstone, S.R.; Isakson, B.E. and Bearden, S.E. (2015): The connexin 43/ZO-1 complex regulates cerebral endothelial F-actin architecture and migration. American Journal of Physiology-Cell Physiology 309, C600-C607, doi: 10.1152/ajpcell.00155.2015.
15 Wang, X.Y. and Lo, E.H. (2003): Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. Molecular Neurobiology 28, 229-244, doi: 10.1385/mn:28:3:229.
16 Neuwelt, E.A. (2004): Mechanisms of disease: The blood-brain barrier. Neurosurgery 54, 131-140, doi: 10.1227/01.Neu.0000097715.11966.8e.
17 Shen, L.; Weber, C.R.; Raleigh, D.R.; Yu, D. and Tumer, J.R. in *Annual Review of Physiology,* Vol.73 Eds.: D. Julius and D. E. Clapham), 2011, p. 283-309.
18 Kirschner, N.; Rosenthal, R.; Furuse, M.; Moll, I.; Fromm, M. and Brandner, J.M. (2013): Contribution of Tight Junction Proteins to Ion, Macromolecule, and Water Barrier in Keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology 133, 1161-1169, doi: 10.1038/jid.2012.507.
19 Staehelin, L.A. (1973): Further observations on fine-structure of freeze-cleaved tight junctions. Journal of Cell Science 13, 763-786.
20 Krause, G.; Winkler, L.; Mueller, S.L.; Haseloff, R.F.; Piontek, J. and Blasig, I.E. (2008): Structure and function of claudins. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1778, 631-645.

21 Anderson, J.M. and Van Itallie, C.M. (2009): Physiology and Function of the Tight Junction. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 1, doi: 10.1101/cshperspect.a002584.
22 Kooij, G.; Kopplin, K.; Blasig, R.; Stuiver, M.; Koning, N.; Goverse, G.; van der Pol, S.M.A.; Hof, B.V.; Gollasch, M.; Drexhage, J.A.R.; Reijerkerk, A.; Meij, I.C.; Mebius, R.; Willnow, T.E.; Muller, D.; Blasig, I.E. and de Vries, H.E. (2014): Disturbed function of the blood-cerebrospinal fluid barrier aggravates neuro-inflammation. Acta Neuropathologica 128, 267-277, doi: 10.1007/s00401-013-1227-1.
23 Cao, X.W.; Surma, M.A. and Simons, K. (2012): Polarized sorting and trafficking in epithelial cells. Cell Research 22, 793-805, doi: 10.1038/cr.2012.64.
24 Cereijido, M.; Valdes, J.; Shoshani, L. and Contreras, R.G. (1998): Role of tight junctions in establishing and maintaining cell polarity. Annual Review of Physiology 60, 161-177, doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.161.
25 Matter, K.; Aijaz, S.; Tsapara, A. and Balda, M.S. (2005): Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. Current Opinion in Cell Biology 17, 453-458, doi: 10.1016/j.ceb.2005.08.003.
26 Gonzalez-Mariscal, L.; Tapia, R. and Chamorro, D. (2008): Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1778, 729-756, doi: 10.1016/j.bbamem.2007.08.018.
27 Boven, L.A.; Middel, J.; Verhoef, J.; De Groot, C.J.A. and Nottet, H. (2000): Monocyte infiltration is highly associated with loss of the tight junction protein zonula occludens in HIV-1-associated dementia. Neuropathology and Applied Neurobiology 26, 356-360, doi: 10.1046/j.1365-2990.2000.00255.x.
28 Liu, S.F.; Yang, W.; Shen, L.; Turner, J.R.; Coyne, C.B. and Wang, T.Y. (2009): Tight Junction Proteins Claudin-1 and Occludin Control Hepatitis C Virus Entry and Are Downregulated during Infection To Prevent Superinfection. Journal of Virology 83, 2011-2014, doi: 10.1128/jvi.01888-08.
29 Prasad, S.; Mingrino, R.; Kaukinen, K.; Hayes, K.L.; Powell, R.M.; MacDonald, T.T. and Collins, J.E. (2005): Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. Laboratory Investigation 85, 1139-1162, doi: 10.1038/labinvest.3700316.
30 Martin, T.A. and Jiang, W.G. (2009): Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1788, 872-891, doi: 10.1016/j.bbamem.2008.11.005.
31 Koval, M. in *Annual Review of Physiology,* Vol.75 (Ed.: D. Julius), 2013, p. 551-567.
32 Schellenberg, A.E.; Buist, R.; Del Bigio, M.R.; Toft-Hansen, H.; Khorooshi, R.; Owens, T. and Peeling, J. (2012): Blood-brain barrier disruption in CCL2 transgenic mice during pertussis toxin-induced brain inflammation. Fluids Barriers CNS 9, 10, doi: 10.1186/2045-8118-9-10.
33 Xie, H.; Xue, Y.X.; Liu, L.B. and Liu, Y.H. (2010): Endothelial-monocyte-activating polypeptide II increases blood-tumor barrier permeability by down-regulating the expression levels of tight junction associated proteins. Brain Research 1319, 13-20, doi: 10.1016/j.brainres.2010.01.023.
34 Mehta, D. and Malik, A.B. (2006): Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiological Reviews 86, 279-367, doi: 10.1152/physrev.00012.2005.
35 Furuse, M.; Fujita, K.; Hiiragi, T.; Fujimoto, K. and Tsukita, S. (1998): Claudin-1 and -2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. Journal of Cell Biology 141, 1539-1550, doi: 10.1083/jcb.141.7.1539.
36 Morita, K.; Furuse, M.; Fujimoto, K. and Tsukita, S. (1999): Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96, 511-516.
37 Raleigh, D.R.; Marchiando, A.M.; Zhang, Y.; Shen, L.; Sasaki, H.; Wang, Y.M.; Long, M.Y. and Turner, J.R. (2010): Tight Junction-associated MARVEL Proteins MarvelD3, Tricellulin, and Occludin Have Distinct but Overlapping Functions. Molecular Biology of the Cell 21, 1200-1213, doi: 10.1091/mbc.E09-08-0734.
38 Martin-Padura, I.; Lostaglio, S.; Schneemann, M.; Williams, L.; Romano, M.; Fruscella, P.; Panzeri, C.; Stoppacciaro, A.; Ruco, L.; Villa, A.; Simmons, D. and Dejana, E. (1998): Junctional adhesion

molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. Journal of Cell Biology 142, 117-127.

39 Guillemot, L.; Paschoud, S.; Pulimeno, P.; Foglia, A. and Citi, S. (2008): The cytoplasmic plaque of tight junctions: A scaffolding and signalling center. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1778, 601-613, doi: 10.1016/j.bbamem.2007.09.032.

40 Ivanov, A.I.; Nusrat, A. and Parkos, C.A. (2004): Endocytosis of epithelial apical junctional proteins by a clathrin-mediated pathway into a unique storage compartment. Molecular Biology of the Cell 15, 176-188, doi: 10.1091/mbc.E03-05-0319.

41 Zwanziger, D.; Staat, C.; Andjelkovic, A.V. and Blasig, I.E. in *Annals of the New York Academy of Sciences,* Vol.1257 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), 2012, p. 29-37.

42 Stamatovic, S.M.; Keep, R.F.; Wang, M.M.; Jankovic, I. and Andjelkovic, A.V. (2009): Caveolae-mediated Internalization of Occludin and Claudin-5 during CCL2-induced Tight Junction Remodeling in Brain Endothelial Cells. Journal of Biological Chemistry 284, 19053-19066, doi: 10.1074/jbc.M109.000521.

43 Bruewer, M.; Utech, M.; Ivanov, A.I.; Hopkins, A.M.; Parkos, C.A. and Nusrat, A. (2005): Interferon-gamma induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. Faseb Journal 19, 923-933, doi: 10.1096/fj.04-3260com.

44 Takahashi, S.; Iwamoto, N.; Sasaki, H.; Ohashi, M.; Oda, Y.; Tsukita, S. and Furuse, M. (2009): The E3 ubiquitin ligase LNX1p80 promotes the removal of claudins from tight junctions in MDCK cells. Journal of Cell Science 122, 985-994, doi: 10.1242/jcs.040055.

45 Gehne, N.; Lamik, A.; Lehmann, M.; Haseloff, R.F.; Andjelkovic, A.V. and Blasig, I.E. (2017): Cross-over endocytosis of claudins is mediated by interactions via their extracellular loops. Plos One 12, doi: 10.1371/journal.pone.0182106.

46 Mineta, K.; Yamamoto, Y.; Yamazaki, Y.; Tanaka, H.; Tada, Y.; Saito, K.; Tamura, A.; Igarashi, M.; Endo, T.; Takeuchi, K. and Tsukita, S. (2011): Predicted expansion of the claudin multigene family. Febs Letters 585, 606-612, doi: 10.1016/j.febslet.2011.01.028.

47 Furuse, M. and Tsukita, S. (2006): Claudins in occluding junctions of humans and flies. Trends in Cell Biology 16, 181-188, doi: 10.1016/j.tcb.2006.02.006.

48 Suzuki, H.; Nishizawa, T.; Tani, K.; Yamazaki, Y.; Tamura, A.; Ishitani, R.; Dohmae, N.; Tsukita, S.; Nureki, O. and Fujiyoshi, Y. (2014): Crystal Structure of a Claudin Provides Insight into the Architecture of Tight Junctions. Science 344, 304-307, doi: 10.1126/science.1248571.

49 Shinoda, T.; Shinya, N.; Ito, K.; Ohsawa, N.; Terada, T.; Hirata, K.; Kawano, Y.; Yamamoto, M.; Kimura-Someya, T.; Yokoyama, S. and Shirouzu, M. (2016): Structural basis for disruption of claudin assembly in tight junctions by an enterotoxin. Scientific Reports 6, doi: 10.1038/srep33632.

50 Saitoh, Y.; Suzuki, H.; Tani, K.; Nishikawa, K.; Irie, K.; Ogura, Y.; Tamura, A.; Tsukita, S. and Fujiyoshi, Y. (2015): Structural insight into tight junction disassembly by Clostridium perfringens enterotoxin. Science 347, 775-778, doi: 10.1126/science.1261833.

51 Nitta, T.; Hata, M.; Gotoh, S.; Seo, Y.; Sasaki, H.; Hashimoto, N.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2003): Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. Journal of Cell Biology 161, 653-660, doi: 10.1083/jcb.200302070.

52 Alberini, G.; Benfenati, F. and Maragliano, L. (2018): Molecular Dynamics Simulations of Ion Selectivity in a Claudin-15 Paracellular Channel. Journal of Physical Chemistry B 122, 10783-10792, doi: 10.1021/acs.jpcb.8b06484.

53 Van Itallie, C.; Rahner, C. and Anderson, J.M. (2001): Regulated expression of claudin-4 decreases paracellular conductance through a selective decrease in sodium permeability. Journal of Clinical Investigation 107, 1319-1327, doi: 10.1172/jci12464.

54 Hou, J.H.; Renigunta, A.; Yang, J. and Waldegger, S. (2010): Claudin-4 forms paracellular chloride channel in the kidney and requires claudin-8 for tight junction localization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 107, 18010-18015, doi: 10.1073/pnas.1009399107.

55 Rahner, C.; Mitic, L.L. and Anderson, J.M. (2001): Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. Gastroenterology 120, 411-422, doi: 10.1053/gast.2001.21736.

56 Kirk, A.; Campbell, S.; Bass, P.; Mason, J. and Collins, J. (2010): Differential expression of claudin tight junction proteins in the human cortical nephron. Nephrology Dialysis Transplantation 25, 2107-2119, doi: 10.1093/ndt/gfq006.

57 Gunzel, D. and Yu, A.S.L. (2013): Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiological Reviews 93, 525-569, doi: 10.1152/physrev.00019.2012.

58 Gregory, M.; Dufresne, J.; Hermo, L. and Cyr, D.G. (2001): Claudin-1 is not restricted to tight junctions in the rat epididymis. Endocrinology 142, 854-863, doi: 10.1210/en.142.2.854.

59 Inai, T.; Sengoku, A.; Hirose, E.; Iida, H. and Shibata, Y. (2007): Claudin-7 expressed on lateral membrane of rat epididymal epithelium does not form aberrant tight junction strands. Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology 290, 1431-1438, doi: 10.1002/ar.20597.

60 Van Itallie, C.M.; Mitic, L.L. and Anderson, J.M. (2011): Claudin-2 Forms Homodimers and Is a Component of a High Molecular Weight Protein Complex. Journal of Biological Chemistry 286, 3442-3450, doi: 10.1074/jbc.M110.195578.

61 Rossa, J.; Ploeger, C.; Vorreiter, F.; Saleh, T.; Protze, J.; Gunzel, D.; Wolburg, H.; Krause, G. and Piontek, J. (2014): Claudin-3 and Claudin-5 Protein Folding and Assembly into the Tight Junction Are Controlled by Non-conserved Residues in the Transmembrane 3 (TM3) and Extracellular Loop 2 (ECL2) Segments. Journal of Biological Chemistry 289, 7641-7653, doi: 10.1074/jbc.M113.531012.

62 Piontek, J.; Winkler, L.; Wolburg, H.; Müller, S.L.; Zuleger, N.; Piehl, C.; Wiesner, B.; Krause, G. and Blasig, I.E. (2008): Formation of tight junction: Determinants of homophilic interaction between classical claudins. Faseb Journal 22, 146-158.

63 Piehl, C.; Piontek, J.; Cording, J.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2010): Participation of the second extracellular loop of claudin-5 in paracellular tightening against ions, small and large molecules. Cellular and Molecular Life Sciences 67, 2131-2140.

64 Colegio, O.R.; Van Itallie, C.; Rahner, C. and Anderson, J.M. (2003): Claudin extracellular domains determine paracellular charge selectivity and resistance but not tight junction fibril architecture. American Journal of Physiology-Cell Physiology 284, C1346-C1354, doi: 10.1152/ajpcell.00547.2002.

65 Wen, H.J.; Watry, D.D.; Marcondes, M.C.G. and Fox, H.S. (2004): Selective decrease in paracellular conductance of tight junctions: role of the first extracellular domain of claudin-5. Molecular and Cellular Biology 24, 8408-8417, doi: 10.1128/mcb.24.19.8408-8417.2004.

66 Colegio, O.R.; Van Itallie, C.M.; McCrea, H.J.; Rahner, C. and Anderson, J.M. (2002): Claudins create charge-selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells. American Journal of Physiology-Cell Physiology 283, C142-C147, doi: 10.1152/ajpcell.00038.2002.

67 Veshnyakova, A.; Krug, S.M.; Mueller, S.L.; Piontek, J.; Protze, J.; Fromm, M. and Krause, G. in *Annals of the New York Academy of Sciences,* Vol.1257 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), 2012, p. 45-53.

68 Begley, D.J. (2003): Understanding and circumventing the blood-brain barrier. Acta Paediatrica 92, 83-91, doi: 10.1080/08035320310020904.

69 Cecchelli, R.; Berezowski, V.; Lundquist, S.; Culot, M.; Renftel, M.; Dehouck, M.P. and Fenart, L. (2007): Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. Nature Reviews Drug Discovery 6, 650-661, doi: 10.1038/nrd2368.

70 Abbott, N.J.; Patabendige, A.A.K.; Dolman, D.E.M.; Yusof, S.R. and Begley, D.J. (2010): Structure and function of the blood-brain barrier. Neurobiology of Disease 37, 13-25, doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.

71 Risau, W. and Wolburg, H. (1990): Development of the blood-brain-barrier. Trends in Neurosciences 13, 174-178, doi: 10.1016/0166-2236(90)90043-a.

72 Wolburg, H. and Lippoldt, A. (2002): Tight junctions of the blood-brain barrier: Development, composition and regulation. Vascular Pharmacology 38, 323-337, doi: 10.1016/s1537-1891(02)00200-8.
73 Kimelberg, H.K. (2004): Water homeostasis in the brain: Basic concepts. Neuroscience 129, 851-860, doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.033.
74 Liebner, S.; Dijkhuizen, R.M.; Reiss, Y.; Plate, K.H.; Agalliu, D. and Constantin, G. (2018): Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. Acta Neuropathologica 135, 311-336, doi: 10.1007/s00401-018-1815-1.
75 Mathiisen, T.M.; Lehre, K.P.; Danbolt, N.C. and Ottersen, O.P. (2010): The Perivascular Astroglial Sheath Provides a Complete Covering of the Brain Microvessels: An Electron Microscopic 3D Reconstruction. Glia 58, 1094-1103, doi: 10.1002/glia.20990.
76 Readnower, R.D.; Chavko, M.; Adeeb, S.; Conroy, M.D.; Pauly, J.R.; McCarron, R.M. and Sullivan, P.G. (2010): Increase in Blood-Brain Barrier Permeability, Oxidative Stress, and Activated Microglia in a Rat Model of Blast-Induced Traumatic Brain Injury. Journal of Neuroscience Research 88, 3530-3539, doi: 10.1002/jnr.22510.
77 Zhao, Y.N.; Wang, F.; Fan, Y.X.; Ping, G.F.; Yang, J.Y. and Wu, C.F. (2013): Activated microglia are implicated in cognitive deficits, neuronal death, and successful recovery following intermittent ethanol exposure. Behavioural Brain Research 236, 270-282, doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.052.
78 Abbott, N.J.; Ronnback, L. and Hansson, E. (2006): Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature Reviews Neuroscience 7, 41-53, doi: 10.1038/nrn1824.
79 Butt, A.M.; Jones, H.C. and Abbott, N.J. (1990): Electrical resistance across the blood-brain-barrier in anesthetized rats - a developmental-study. Journal of Physiology-London 429, 47-62, doi: 10.1113/jphysiol.1990.sp018243.
80 Lauschke, K.; Frederiksen, L. and Hall, V.J. (2017): Paving the Way Toward Complex Blood-Brain Barrier Models Using Pluripotent Stem Cells. Stem Cells and Development 26, 857-874, doi: 10.1089/scd.2017.0003.
81 Villegas, J.C. and Broadwell, R.D. (1993): Transcytosis of protein through the mammalian cerebral epithelium and endothelium .2. Adsorptive transcytosis of WGA-HRP and the blood-brain and brain blood barriers. Journal of Neurocytology 22, 67-80, doi: 10.1007/bf01181571.
82 Mark, K.S. and Davis, T.P. (2002): Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 282, H1485-H1494.
83 van der Goes, A.; Wouters, D.; van der Pol, S.M.A.; Huizinga, R.; Ronken, E.; Adamson, P.; Greenwood, J.; Dijkstra, C.D. and de Vries, H.E. (2001): Reactive oxygen species enhance the migration of monocytes across the blood-brain barrier in vitro. Faseb Journal 15, 1852-+, doi: 10.1096/fj.00-0881fje.
84 Lochhead, J.J.; Yang, J.Z.; Ronaldson, P.T. and Davis, T.P. (2020): Structure, Function, and Regulation of the Blood-Brain Barrier Tight Junction in Central Nervous System Disorders. Frontiers in Physiology 11, 17, doi: 10.3389/fphys.2020.00914.
85 Piontek, J.; Fritzsche, S.; Cording, J.; Richter, S.; Hartwig, J.; Walter, M.; Yu, D.; Turner, J.R.; Gehring, C.; Rahn, H.P.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2011): Elucidating the principles of the molecular organization of heteropolymeric tight junction strands. Cellular and Molecular Life Sciences 68, 3903-3918.
86 Berndt, P.; Winkler, L.; Cording, J.; Breitkreuz-Korff, O.; Rex, A.; Dithmer, S.; Rausch, V.; Blasig, R.; Richter, M.; Sporbert, A.; Wolburg, H.; Blasig, I.E. and Haseloff, R.F. (2019): Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5. Cellular and Molecular Life Sciences 76, 1987-2002, doi: 10.1007/s00018-019-03030-7.
87 Cording, J.; Berg, J.; Kading, N.; Bellmann, C.; Tscheik, C.; Westphal, J.K.; Milatz, S.; Gunzel, D.; Wolburg, H.; Piontek, J.; Huber, O. and Blasig, I.E. (2013): In tight junctions, claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization. Journal of Cell Science 126, 554-564, doi: 10.1242/jcs.114306.

88 Milatz, S.; Piontek, J.; Schulzke, J.D.; Blasig, I.E.; Fromm, M. and Gunzel, D. (2015): Probing the cis-arrangement of prototype tight junction proteins claudin-1 and claudin-3. Biochem J 468, 449-458, doi: 10.1042/BJ20150148.
89 Breitkreuz-Korff, O. (2018): Charakterisierung und Modulation von Claudinen zur Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. Freie Universität Berlin, Germany, doi: 10.17169/refubium-8365.
90 Daugherty, B.L.; Ward, C.; Smith, T.; Ritzenthaler, J.D. and Koval, M. (2007): Regulation of heterotypic claudin compatibility. Journal of Biological Chemistry 282, 30005-30013, doi: 10.1074/jbc.M703547200.
91 Furuse, M.; Sasaki, H. and Tsukita, S. (1999): Manner of interaction of heterogeneous claudin species within and between tight junction strands. Journal of Cell Biology 147, 891-903.
92 Dabrowski, S.; Staat, C.; Zwanziger, D.; Sauer, R.S.; Bellmann, C.; Guenther, R.; Krause, E.; Haseloff, R.F.; Rittner, H. and Blasig, I.E. (2015): Redox-Sensitive Structure and Function of the First Extracellular Loop of the Cell-Cell Contact Protein Claudin-1: Lessons from Molecular Structure to Animals. Antioxidants & Redox Signaling 22, 1-14.
93 Tsukita, S.; Tanaka, H. and Tamura, A. (2019): The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. Trends in Biochemical Sciences 44, 141-152, doi: 10.1016/j.tibs.2018.09.008.
94 Zhang, Y.N.; Yeh, S.; Appleton, B.A.; Held, H.A.; Kausalya, P.J.; Phua, D.C.Y.; Wong, W.L.; Lasky, L.A.; Wiesmann, C.; Hunziker, W. and Sidhu, S.S. (2006): Convergent and divergent ligand specificity among PDZ domains of the LAP and zonula occludens (ZO) families. Journal of Biological Chemistry 281, 22299-22311, doi: 10.1074/jbc.M602902200.
95 Itoh, M.; Furuse, M.; Morita, K.; Kubota, K.; Saitou, M. and Tsukita, S. (1999): Direct binding of three tight junction-associated MAGUKs, ZO-1, ZO-2 and ZO-3, with the COOH termini of claudins. Journal of Cell Biology 147, 1351-1363, doi: 10.1083/jcb.147.6.1351.
96 Ruffer, C. and Gerke, V. (2004): The C-terminal cytoplasmic tail of claudins 1 and 5 but not its PDZ-binding motif is required for apical localization at epithelial and endothelial tight junctions. European Journal of Cell Biology 83, 135-144, doi: 10.1078/0171-9335-00366.
97 Liu, J.; Weaver, J.; Jin, X.C.; Zhang, Y.; Xu, J.; Liu, K.J.; Li, W.P. and Liu, W.L. (2016): Nitric Oxide Interacts with Caveolin-1 to Facilitate Autophagy-Lysosome-Mediated Claudin-5 Degradation in Oxygen-Glucose Deprivation-Treated Endothelial Cells. Molecular Neurobiology 53, 5935-5947, doi: 10.1007/s12035-015-9504-8.
98 Tanaka, M.; Kamata, R. and Sakai, R. (2005): EphA2 phosphorylates the cytoplasmic tail of claudin-4 and mediates paracellular permeability. Journal of Biological Chemistry 280, 42375-42382.
99 Van Itallie, C.M.; Gambling, T.M.; Carson, J.L. and Anderson, J.M. (2005): Palmitoylation of claudins is required for efficient tight-junction localization. Journal of Cell Science 118, 1427-1436, doi: 10.1242/jcs.01735.
100 Morita, K.; Sasaki, H.; Furuse, M. and Tsukita, S. (1999): Endothelial claudin: Claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. Journal of Cell Biology 147, 185-194, doi: 10.1083/jcb.147.1.185.
101 Campbell, M.; Kiang, A.S.; Kenna, P.F.; Kerskens, C.; Blau, C.; O'Dwyer, L.; Tivnan, A.; Kelly, J.A.; Brankin, B.; Farrar, G.J. and Humphries, P. (2008): RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. Journal of Gene Medicine 10, 930-947, doi: 10.1002/jgm.1211.
102 Amasheh, S.; Schmidt, T.; Mahn, M.; Florian, P.; Mankertz, J.; Tavalali, S.; Gitter, A.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2005): Contribution of claudin-5 to barrier properties in tight junctions of epithelial cells. Cell and Tissue Research 321, 89-96, doi: 10.1007/s00441-005-1101-0.
103 Wolburg, H.; Noell, S.; Mack, A.; Wolburg-Buchholz, K. and Fallier-Becker, P. (2009): Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. Cell and Tissue Research 335, 75-96, doi: 10.1007/s00441-008-0658-9.
104 Ramirez, S.H.; Fan, S.S.; Dykstra, H.; Rom, S.; Mercer, A.; Reichenbach, N.L.; Gofman, L. and Persidsky, Y. (2013): Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 beta Promotes Tight Junction Stability in Brain Endothelial Cells by Half-Life Extension of Occludin and Claudin-5. Plos One 8, 15, doi: 10.1371/journal.pone.0055972.

105 Mandel, I.; Paperna, T.; Volkowich, A.; Merhav, M.; Glass-Marmor, L. and Miller, A. (2012): The Ubiquitin-Proteasome Pathway Regulates Claudin 5 Degradation. Journal of Cellular Biochemistry 113, 2415-2423, doi: 10.1002/jcb.24118.

106 Bocsik, A.; Walter, F.R.; Gyebrovszki, A.; Fulop, L.; Blasig, I.; Dabrowski, S.; Otvos, F.; Toth, A.; Rakhely, G.; Veszelka, S.; Vastag, M.; Szabo-Revesz, P. and Deli, M.A. (2016): Reversible Opening of Intercellular Junctions of Intestinal Epithelial and Brain Endothelial Cells With Tight Junction Modulator Peptides. Journal of Pharmaceutical Sciences 105, 754-765, doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.018.

107 Uchida, Y.; Sumiya, T.; Tachikawa, M.; Yamakawa, T.; Murata, S.; Yagi, Y.; Sato, K.; Stephan, A.; Ito, K.; Ohtsuki, S.; Couraud, P.O.; Suzuki, T. and Terasaki, T. (2019): Involvement of Claudin-11 in Disruption of Blood-Brain, -Spinal Cord, and -Arachnoid Barriers in Multiple Sclerosis. Mol Neurobiol 56, 2039-2056, doi: 10.1007/s12035-018-1207-5.

108 Cording, J.; Gunther, R.; Vigolo, E.; Tscheik, C.; Winkler, L.; Schlattner, I.; Lorenz, D.; Haseloff, R.F.; Schmidt-Ott, K.M.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2015): Redox Regulation of Cell Contacts by Tricellulin and Occludin: Redox-Sensitive Cysteine Sites in Tricellulin Regulate Both Tri- and Bicellular Junctions in Tissue Barriers as Shown in Hypoxia and Ischemia. Antioxidants & Redox Signaling 23, 1035-1049, doi: 10.1089/ars.2014.6162.

109 Fanning, A.S.; Jameson, B.J.; Jesaitis, L.A. and Anderson, J.M. (1998): The tight junction protein ZO-1 establishes a link between the transmembrane protein occludin and the actin cytoskeleton. Journal of Biological Chemistry 273, 29745-29753.

110 Ohnishi, M.; Ochiai, H.; Matsuoka, K.; Akagi, M.; Nakayama, Y.; Shima, A.; Uda, A.; Matsuoka, H.; Kamishikiryo, J.; Michihara, A. and Inoue, A. (2017): Claudin Domain Containing 1 Contributing to Endothelial Cell Adhesion Decreases in Presence of Cerebellar Hemorrhage. Journal of Neuroscience Research 95, 2051-2058, doi: 10.1002/jnr.24040.

111 Wollscheid, B.; Bausch-Fluck, D.; Henderson, C.; O'Brien, R.; Bibel, M.; Schiess, R.; Aebersold, R. and Watts, J.D. (2009): Mass-spectrometric identification and relative quantification of N-linked cell surface glycoproteins (vol 27, pg 378, 2009). Nature Biotechnology 27, 864-864, doi: 10.1038/nbt0909-864a.

112 Berndt, P. (2017): Claudins and tight junction-associated MARVEL proteins at the blood-brain barrier – contribution to paracellular barrier formation. Freie Universität Berlin, Germany, doi: 10.17169/refubium-12348.

113 Moremen, K.W.; Tiemeyer, M. and Nairn, A.V. (2012): Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. Nature Reviews Molecular Cell Biology 13, 448-462, doi: 10.1038/nrm3383.

114 Furuse, M.; Hata, M.; Furuse, K.; Yoshida, Y.; Haratake, A.; Sugitani, Y.; Noda, T.; Kubo, A. and Tsukita, S. (2002): Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. Journal of Cell Biology 156, 1099-1111, doi: 10.1083/jcb.200110122.

115 Fletcher, N.F.; Wilson, G.K.; Murray, J.; Hu, K.; Lewis, A.; Reynolds, G.M.; Stamataki, Z.; Meredith, L.W.; Rowe, I.A.; Luo, G.X.; Lopez-Ramirez, M.A.; Baumert, T.F.; Weksler, B.; Couraud, P.O.; Kim, K.S.; Romero, I.A.; Jopling, C.; Morgello, S.; Balfe, P. and McKeating, J.A. (2012): Hepatitis C Virus Infects the Endothelial Cells of the Blood-Brain Barrier. Gastroenterology 142, 634-643, doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028.

116 Hartz, A.M.S.; Bauer, B.; Soldner, E.L.B.; Wolf, A.; Boy, S.; Backhaus, R.; Mihaljevic, I.; Bogdahn, U.; Klunemann, H.H.; Schuierer, G. and Schlachetzki, F. (2012): Amyloid-beta Contributes to Blood-Brain Barrier Leakage in Transgenic Human Amyloid Precursor Protein Mice and in Humans With Cerebral Amyloid Angiopathy. Stroke 43, 514-523, doi: 10.1161/strokeaha.111.627562.

117 Kratzer, I.; Vasiljevic, A.; Rey, C.; Fevre-Montange, M.; Saunders, N.; Strazielle, N. and Ghersi-Egea, J.F. (2012): Complexity and developmental changes in the expression pattern of claudins at the blood-CSF barrier. Histochemistry and Cell Biology 138, 861-879, doi: 10.1007/s00418-012-1001-9.

118 Wolburg, H.; Wolburg-Buchholz, K.; Kraus, J.; Rascher-Eggstein, G.; Liebner, S.; Hamm, S.; Duffner, F.; Grote, E.H.; Risau, W. and Engelhardt, B. (2003): Localization of claudin-3 in tight junctions of

the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. Acta Neuropathologica 105, 586-592, doi: 10.1007/s00401-003-0688-z.

119 Milatz, S.; Krug, S.M.; Rosenthal, R.; Gunzel, D.; Muller, D.; Schulzke, J.D.; Amasheh, S. and Fromm, M. (2010): Claudin-3 acts as a sealing component of the tight junction for ions of either charge and uncharged solutes. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1798, 2048-2057, doi: 10.1016/j.bbamem.2010.07.014.

120 Bauer, H.C.; Krizbai, I.A.; Bauer, H. and Traweger, A. (2014): "You Shall Not Pass"-tight junctions of the blood brain barrier. Frontiers in Neuroscience 8, 21, doi: 10.3389/fnins.2014.00392.

121 Haseloff, R.F.; Dithmer, S.; Winkler, L.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2015): Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: Structural and functional aspects. Seminars in Cell & Developmental Biology 38, 16-25.

122 Sladojevic, N.; Stamatovic, S.M.; Johnson, A.M.; Choi, J.; Hu, A.N.; Dithmer, S.; Blasig, I.E.; Keep, R.F. and Andjelkovic, A.V. (2019): Claudin-1-Dependent Destabilization of the Blood-Brain Barrier in Chronic Stroke. Journal of Neuroscience 39, 743-757, doi: 10.1523/jneurosci.1432-18.2018.

123 Wang, X.H.; Matsumoto, H.; Zhao, X.M.; Das, S.K. and Paria, B.C. (2004): Embryonic signals direct the formation of tight junctional permeability barrier in the decidualizing stroma during embryo implantation. Journal of Cell Science 117, 53-62, doi: 10.1242/jcs.00826.

124 Paganelli, M.; Stephenne, X.; Gilis, A.; Jacquemin, E.; Henrion-Caude, A.; Girard, M.; Gonzales, E.; Revencu, N.; Reding, R.; Wanty, C.; Smets, F. and Sokal, E.M. (2011): Neonatal Ichthyosis and Sclerosing Cholangitis Syndrome: Extremely Variable Liver Disease Severity From Claudin-1 Deficiency. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 53, 350-354, doi: 10.1097/MPG.0b013e3182169433.

125 Pfeiffer, F.; Schafer, J.; Lyck, R.; Makrides, V.; Brunner, S.; Schaeren-Wiemers, N.; Deutsch, U. and Engelhardt, B. (2011): Claudin-1 induced sealing of blood-brain barrier tight junctions ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. Acta Neuropathologica 122, 601-614, doi: 10.1007/s00401-011-0883-2.

126 Staat, C.; Coisne, C.; Dabrowski, S.; Stamatovic, S.M.; Andjelkovic, A.V.; Wolburg, H.; Engelhardt, B. and Blasig, I.E. (2015): Mode of action of claudin peptidomimetics in the transient opening of cellular tight junction barriers. Biomaterials 54, 9-20, doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.007.

127 Winkler, L.; Blasig, R.; Breitkreuz-Korff, O.; Berndt, P.; Dithmer, S.; Helms, H.C.; Puchkov, D.; Devraj, K.; Kaya, M.; Qin, Z.; Liebner, S.; Wolburg, H.; Andjelkovic, A.V.; Rex, A.; Blasig, I.E. and Haseloff, R.F. (2020): Tight junctions in the blood-brain barrier promote edema formation and infarct size in stroke - Ambivalent effects of sealing proteins. J Cereb Blood Flow Metab, doi: 10.1177/0271678X20904687.

128 Dithmer, S.; Staat, C.; Muller, C.; Ku, M.C.; Pohlmann, A.; Niendorf, T.; Gehne, N.; Fallier-Becker, P.; Kittel, A.; Walter, F.R.; Veszelka, S.; Deli, M.A.; Blasig, R.; Haseloff, R.F.; Blasig, I.E. and Winkler, L. (2017): Claudin peptidomimetics modulate tissue barriers for enhanced drug delivery. Annals of the New York Academy of Sciences 1397, 169-184, doi: 10.1111/nyas.13359.

129 Furuse, M.; Hirase, T.; Itoh, M.; Nagafuchi, A.; Yonemura, S.; Tsukita, S. and Tsukita, S. (1993): Occludin - a novel integral membrane-protein localizing at tight junctions. Journal of Cell Biology 123, 1777-1788, doi: 10.1083/jcb.123.6.1777.

130 Wong, V. (1997): Phosphorylation of occludin correlates with occludin localization and function at the tight junction. American Journal of Physiology-Cell Physiology 273, C1859-C1867.

131 Ikenouchi, J.; Furuse, M.; Furuse, K.; Sasaki, H.; Tsukita, S. and Tsukita, S. (2005): Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. Journal of Cell Biology 171, 939-945, doi: 10.1083/jcb.200510043.

132 Bellmann, C.; Schreivogel, S.; Gunther, R.; Dabrowski, S.; Schumann, M.; Wolburg, H. and Blasig, I.E. (2014): Highly Conserved Cysteines Are Involved in the Oligomerization of Occludin-Redox Dependency of the Second Extracellular Loop. Antioxidants & Redox Signaling 20, 855-867, doi: 10.1089/ars.2013.5288.

133 Blasig, I.E.; Bellmann, C.; Cording, J.; del Vecchio, G.; Zwanziger, D.; Huber, O. and Haseloff, R.F. (2011): Occludin Protein Family: Oxidative Stress and Reducing Conditions. Antioxidants & Redox Signaling 15, 1195-1219, doi: 10.1089/ars.2010.3542.
134 Balda, M.S.; Whitney, J.A.; Flores, C.; Gonzalez, S.; Cereijido, M. and Matter, K. (1996): Functional dissociation of paracellular permeability and transepithelial electrical resistance and disruption of the apical-basolateral intramembrane diffusion barrier by expression of a mutant tight junction membrane protein. Journal of Cell Biology 134, 1031-1049, doi: 10.1083/jcb.134.4.1031.
135 Hirase, T.; Staddon, J.M.; Saitou, M.; AndoAkatsuka, Y.; Itoh, M.; Furuse, M.; Fujimoto, K.; Tsukita, S. and Rubin, L.L. (1997): Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells. Journal of Cell Science 110, 1603-1613.
136 Saitou, M.; Fujimoto, K.; Doi, Y.; Itoh, M.; Fujimoto, T.; Furuse, M.; Takano, H.; Noda, T. and Tsukita, S. (1998): Occludin-deficient embryonic stem cells can differentiate into polarized epithelial cells bearing tight junctions. Journal of Cell Biology 141, 397-408, doi: 10.1083/jcb.141.2.397.
137 Schulzke, J.D.; Gitter, A.H.; Mankertz, J.; Spiegel, S.; Seidler, U.; Amasheh, S.; Saitou, M.; Tsukita, S. and Fromm, M. (2005): Epithelial transport and barrier function in occludin-deficient mice. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1669, 34-42, doi: 10.1016/j.bbamem.2005.01.008.
138 Li, D.X. and Mrsny, R.J. (2000): Oncogenic Raf-1 disrupts epithelial tight junctions via downregulation of occludin. Journal of Cell Biology 148, 791-800, doi: 10.1083/jcb.148.4.791.
139 Saitou, M.; Furuse, M.; Sasaki, H.; Schulzke, J.D.; Fromm, M.; Takano, H.; Noda, T. and Tsukita, S. (2000): Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. Molecular Biology of the Cell 11, 4131-4142, doi: 10.1091/mbc.11.12.4131.
140 Tash, B.R.; Bewley, M.C.; Russo, M.; Keil, J.M.; Griffin, K.A.; Sundstrom, J.M.; Antonetti, D.A.; Tian, F. and Flanagan, J.M. (2012): The occludin and ZO-1 complex, defined by small angle X-ray scattering and NMR, has implications for modulating tight junction permeability. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 109, 10855-10860, doi: 10.1073/pnas.1121390109.
141 Mariano, C.; Palmela, I.; Pereira, P.; Fernandes, A.; Falcao, A.S.; Cardoso, F.L.; Vaz, A.R.; Campos, A.R.; Goncalves-Ferreira, A.; Kim, K.S.; Brites, D. and Brito, M.A. (2013): Tricellulin expression in brain endothelial and neural cells. Cell and Tissue Research 351, 397-407, doi: 10.1007/s00441-012-1529-y.
142 Iwamoto, N.; Higashi, T. and Furuse, M. (2014): Localization of Angulin-1/LSR and Tricellulin at Tricellular Contacts of Brain and Retinal Endothelial Cells in vivo. Cell Structure and Function 39, 1-8.
143 Krug, S.M.; Amasheh, S.; Richter, J.F.; Milatz, S.; Gunzel, D.; Westphal, J.K.; Huber, O.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2009): Tricellulin Forms a Barrier to Macromolecules in Tricellular Tight Junctions without Affecting Ion Permeability. Molecular Biology of the Cell 20, 3713-3724, doi: 10.1091/mbc.E09-01-0080.
144 Kojima, T.; Ninomiya, T.; Konno, T.; Kohno, T.; Taniguchi, M. and Sawada, N. (2013): Expression of tricellulin in epithelial cells and non-epithelial cells. Histology and Histopathology 28, 1383-1392.
145 Yeung, D.; Manias, J.L.; Stewart, D.J. and Nag, S. (2008): Decreased junctional adhesion molecule-A expression during blood-brain barrier breakdown. Acta Neuropathologica 115, 635-642, doi: 10.1007/s00401-008-0364-4.
146 Aurrand-Lions, M.; Johnson-Leger, C.; Wong, C.; Du Pasquier, L. and Imhof, B.A. (2001): Heterogeneity of endothelial junctions is reflected by differential expression and specific subcellular localization of the three JAM family members. Blood 98, 3699-3707, doi: 10.1182/blood.V98.13.3699.
147 Jia, W.; Martin, T.A.; Zhang, G.B. and Jiang, W.G. (2013): Junctional Adhesion Molecules in Cerebral Endothelial Tight Junction and Brain Metastasis. Anticancer Research 33, 2353-2359.
148 Kummer, D. and Ebnet, K. (2018): Junctional Adhesion Molecules (JAMs): The JAM-Integrin Connection. Cells 7, 12, doi: 10.3390/cells7040025.

149 Severson, E.A.; Jiang, L.; Ivanov, A.I.; Mandell, K.J.; Nusrat, A. and Parkos, C.A. (2008): Cis-dimerization mediates function of junctional adhesion molecule A. Molecular Biology of the Cell 19, 1862-1872, doi: 10.1091/mbc.E07-09-0869.
150 Itoh, M.; Sasaki, H.; Furuse, M.; Ozaki, H.; Kita, T. and Tsukita, S. (2001): Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3: a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to tight junctions. Journal of Cell Biology 154, 491-497, doi: 10.1083/jcb.200103047.
151 Bazzoni, G.; Martinez-Estrada, O.M.; Mueller, F.; Nelboeck, P.; Schmid, G.; Bartfai, T.; Dejana, E. and Brockhaus, M. (2000): Homophilic interaction of junctional adhesion molecule. J Biol Chem 275, 30970-30976, doi: 10.1074/jbc.M003946200.
152 Lamagna, C.; Meda, P.; Mandicourt, G.; Brown, J.; Gilbert, R.J.C.; Jones, E.Y.; Kiefer, F.; Ruga, P.; Imhof, B.A. and Aurrand-Lions, M. (2005): Dual interaction of JAM-C with JAM-B and alpha(M)beta(2) integrin: Function in junctional complexes and leukocyte adhesion. Molecular Biology of the Cell 16, 4992-5003, doi: 10.1091/mbc.E05-04-0310.
153 Naik, M.U. and Naik, U.P. (2006): Junctional adhesion molecule-A-induced endothelial cell migration on vitronectin is integrin alpha(v)beta(3) specific. Journal of Cell Science 119, 490-499, doi: 10.1242/jcs.02771.
154 Ostermann, G.; Weber, K.S.C.; Zernecke, A.; Schroder, A. and Weber, C. (2002): JAM-1 is a ligand of the beta(2) integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. Nature Immunology 3, 151-158, doi: 10.1038/ni755.
155 Santoso, S.; Sachs, U.J.H.; Kroll, H.; Linder, M.; Ruf, A.; Preissner, K.T. and Chavakis, T. (2002): The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. Journal of Experimental Medicine 196, 679-691, doi: 10.1084/jem.20020267.
156 Tornavaca, O.; Chia, M.; Dufton, N.; Almagro, L.O.; Conway, D.E.; Randi, A.M.; Schwartz, M.A.; Matter, K. and Balda, M.S. (2015): ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. Journal of Cell Biology 208, 821-838, doi: 10.1083/jcb.201404140.
157 Bazzoni, G. (2003): The JAM family of junctional adhesion molecules. Current Opinion in Cell Biology 15, 525-530, doi: 10.1016/s0955-0674(03)00104-2.
158 Ebnet, K. (2017): Junctional adhesion molecules (JAMs): cell adhesion receptors with pleiotropic functions in cell physiology and development. Physiological Reviews 97, 1529-1554, doi: 10.1152/physrev.00004.2017.
159 Kakogiannos, N.; Ferrari, L.; Giampietro, C.; Scalise, A.A.; Maderna, C.; Rava, M.; Taddei, A.; Lampugnani, M.G.; Pisati, F.; Malinverno, M.; Martini, E.; Costa, I.; Lupia, M.; Cavallaro, U.; Beznoussenko, G.V.; Mironov, A.A.; Fernandes, B.; Rudini, N.; Dejana, E. and Giannotta, M. (2020): JAM-A Acts via C/EBP-alpha to Promote Claudin-5 Expression and Enhance Endothelial Barrier Function. Circulation Research 127, 1056-1073, doi: 10.1161/circresaha.120.316742.
160 Ishida, T.; Kundu, R.K.; Yang, E.; Hirata, K.; Ho, Y.D. and Quertermous, T. (2003): Targeted disruption of endothelial cell-selective adhesion molecule inhibits angiogenic processes in vitro and in vivo. Journal of Biological Chemistry 278, 34598-34604, doi: 10.1074/jbc.M304890200.
161 Wegmann, F.; Petri, B.; Khandoga, A.G.; Moser, C.; Khandoga, A.; Volkery, S.; Li, H.; Nasdala, I.; Brandau, O.; Fassler, R.; Butz, S.; Krombach, F. and Vestweber, D. (2006): ESAM supports neutrophil extravasation, activation of Rho, and VEGF-induced vascular permeability. Journal of Experimental Medicine 203, 1671-1677, doi: 10.1084/jem.20060565.
162 Duong, C.N.; Nottebaum, A.F.; Butz, S.; Volkery, S.; Zeuschner, D.; Stehling, M. and Vestweber, D. (2020): Interference With ESAM (Endothelial Cell-Selective Adhesion Molecule) Plus Vascular Endothelial-Cadherin Causes Immediate Lethality and Lung-Specific Blood Coagulation. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 40, 378-393, doi: 10.1161/atvbaha.119.313545.
163 Stevenson, B.R.; Siliciano, J.D.; Mooseker, M.S. and Goodenough, D.A. (1986): Identification of ZO-1 - a high-molecular-weight polypeptide associated with the tight junction (Zonula occludens) in a variety of epithelia. Journal of Cell Biology 103, 755-766, doi: 10.1083/jcb.103.3.755.
164 Anderson, J.M.; Stevenson, B.R.; Jesaitis, L.A.; Goodenough, D.A. and Mooseker, M.S. (1988): Characterization of ZO-1, a Protein-Component of the Tight Junction from Mouse Liver and

Madin-Darby Canine Kidney Cells. Journal of Cell Biology 106, 1141-1149, doi: 10.1083/jcb.106.4.1141.

165 Jesaitis, L.A. and Goodenough, D.A. (1994): Molecular characterization and tissue distribution of ZO-2, a tight junction protein homologous to ZO-1 and the drosophila disks-large tumor-suppressor protein. Journal of Cell Biology 124, 949-961, doi: 10.1083/jcb.124.6.949.

166 Haskins, J.; Gu, L.J.; Wittchen, E.S.; Hibbard, J. and Stevenson, B.R. (1998): ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. Journal of Cell Biology 141, 199-208, doi: 10.1083/jcb.141.1.199.

167 Ikenouchi, J.; Umeda, K.; Tsukita, S.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2007): Requirement of ZO-1 for the formation of belt-like adherens junctions during epithelial cell polarization. Journal of Cell Biology 176, 779-786, doi: 10.1083/jcb.200612080.

168 Giepmans, B.N.G. and Moolenaar, W.H. (1998): The gap junction protein connexin43 interacts with the second PDZ domain of the zona occludens-1 protein. Current Biology 8, 931-934, doi: 10.1016/s0960-9822(07)00375-2.

169 Fanning, A.S. and Anderson, J.M. in *Annals of the New York Academy of Sciences,* Vol.1165 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), 2009, p. 113-120.

170 Wu, J.W.; Yang, Y.S.; Zhang, J.H.; Ji, P.; Du, W.J.; Jiang, P.; Xie, D.H.; Huang, H.D.; Wu, M.; Zhang, G.Z.; Wu, J.H. and Shi, Y.Y. (2007): Domain-swapped dimerization of the second PDZ domain of ZO2 may provide a structural basis for the polymerization of claudins. Journal of Biological Chemistry 282, 35988-35999, doi: 10.1074/jbc.M703826200.

171 Fanning, A.S.; Lye, M.F.; Anderson, J.M. and Lavie, A. (2007): Domain swapping within PDZ2 is responsible for dimerization of ZO proteins. J Biol Chem 282, 37710-37716, doi: 10.1074/jbc.M707255200.

172 Muller, S.L.; Portwich, M.; Schmidt, A.; Utepbergenov, D.I.; Huber, O.; Blasig, I.E. and Krause, G. (2005): The tight junction protein occludin and the adherens junction protein alpha-catenin share a common interaction mechanism with ZO-1. Journal of Biological Chemistry 280, 3747-3756.

173 Fanning, A.S.; Ma, T.Y. and Anderson, J.M. (2002): Isolation and functional characterization of the actin-binding region in the tight junction protein ZO-1. Faseb Journal 16, 1835-+, doi: 10.1096/fj.02-0121fje.

174 Umeda, K.; Ikenouchi, J.; Katahira-Tayama, S.; Furuse, K.; Sasaki, H.; Nakayama, M.; Matsui, T.; Tsukita, S.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2006): ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. Cell 126, 741-754, doi: 10.1016/j.cell.2006.06.043.

175 Fanning, A.S.; Van Itallie, C.M. and Anderson, J.M. (2012): Zonula occludens-1 and-2 regulate apical cell structure and the zonula adherens cytoskeleton in polarized epithelia. Molecular Biology of the Cell 23, 577-590, doi: 10.1091/mbc.E11-09-0791.

176 Gottardi, C.J.; Arpin, M.; Fanning, A.S. and Louvard, D. (1996): The junction-associated protein, zonula occludens-1, localizes to the nucleus before the maturation and during the remodeling of cell-cell contacts. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, 10779-10784, doi: 10.1073/pnas.93.20.10779.

177 Traweger, A.; Fuchs, R.; Krizbai, I.A.; Weiger, T.M.; Bauer, H.C. and Bauer, H. (2003): The tight junction protein ZO-2 localizes to the nucleus and interacts with the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein scaffold attachment factor-B. Journal of Biological Chemistry 278, 2692-2700, doi: 10.1074/jbc.M206821200.

178 Huxham, J.; Tabaries, S. and Siegel, P.M. (2020): Afadin (AF6) in cancer progression: A multidomain scaffold protein with complex and contradictory roles. Bioessays, 17, doi: 10.1002/bies.202000221.

179 Vasileva, E.; Sluysmans, S.; Bochaton-Piallat, M.L. and Citi, S. (2017): Cell-specific diversity in the expression and organization of cytoplasmic plaque proteins of apical junctions. Annals of the New York Academy of Sciences 1405, 160-176, doi: 10.1111/nyas.13391.

180 Zhai, X.; Li, Y.L.; Liang, P.; Li, L.S.; Zhou, Y.D.; Zhang, W.D.; Wang, D.F. and Wei, G.H. (2018): PI3K/AKT/Afadin signaling pathway contributes to pathological vascularization in glioblastomas. Oncology Letters 15, 1893-1899, doi: 10.3892/ol.2017.7461.

181 Coureuil, M.; Mikaty, G.; Miller, F.; Lecuyer, H.; Bernard, C.; Bourdoulous, S.; Dumenil, G.; Mege, R.M.; Weksler, B.B.; Romero, I.A.; Couraud, P.O. and Nassif, X. (2009): Meningococcal Type IV Pili Recruit the Polarity Complex to Cross the Brain Endothelium. Science 325, 83-87, doi: 10.1126/science.1173196.
182 Worzfeld, T. and Schwaninger, M. (2016): Apicobasal polarity of brain endothelial cells. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 36, 340-362, doi: 10.1177/0271678x15608644.
183 Cho, C.; Wang, Y.; Smallwood, P.M.; Williams, J. and Nathans, J. (2019): Dlg1 activates beta-catenin signaling to regulate retinal angiogenesis and the blood-retina and blood-brain barriers. Elife 8, doi: 10.7554/eLife.45542.
184 Sewduth, R.N.; Kovacic, H.; Jaspard-Vinassa, B.; Jecko, V.; Wavasseur, T.; Fritsch, N.; Pernot, M.; Jeaningros, S.; Roux, E.; Dufourcq, P.; Couffinhal, T. and Duplaa, C. (2017): PDZRN3 destabilizes endothelial cell-cell junctions through a PKC zeta-containing polarity complex to increase vascular permeability. Science Signaling 10, doi: 10.1126/scisignal.aag3209.
185 Chrifi, I.; Hermkens, D.; Brandt, M.M.; van Dijk, C.G.M.; Burgisser, P.E.; Haasdijk, R.; Pei, J.Y.; van de Kamp, E.H.M.; Zhu, C.B.; Blonden, L.; Kros, J.M.; Duncker, D.J.; Duckers, H.J. and Cheng, C. (2017): Cgnl1, an endothelial junction complex protein, regulates GTPase mediated angiogenesis. Cardiovascular Research 113, 1776-1788, doi: 10.1093/cvr/cvx175.
186 Mikitsh, J.L. and Chacko, A.M. (2014): Pathways for small molecule delivery to the central nervous system across the blood-brain barrier. Perspect Medicin Chem 6, 11-24, doi: 10.4137/PMC.S13384.
187 Pulgar, V.M. (2019): Transcytosis to Cross the Blood Brain Barrier, New Advancements and Challenges. Frontiers in Neuroscience 12, 9, doi: 10.3389/fnins.2018.01019.
188 Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. and Feeney, P.J. (1997): Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews 23, 3-25, doi: 10.1016/s0169-409x(96)00423-1.
189 Tsuji, A. (2005): Small molecular drug transfer across the blood-brain barrier via carrier-mediated transport systems. NeuroRx 2, 54-62, doi: 10.1602/neurorx.2.1.54.
190 Nalecz, K.A. (2017): Solute Carriers in the Blood-Brain Barier: Safety in Abundance. Neurochemical Research 42, 795-809, doi: 10.1007/s11064-016-2030-x.
191 Morris, M.E.; Rodriguez-Cruz, V. and Felmlee, M.A. (2017): SLC and ABC Transporters: Expression, Localization, and Species Differences at the Blood-Brain and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers. Aaps Journal 19, 1317-1331, doi: 10.1208/s12248-017-0110-8.
192 Gao, P.; Stieger, B.; Noe, B.; Fritschy, J.M. and Meier, P.J. (1999): Localization of the organic anion transporting polypeptide 2 (Oatp2) in capillary endothelium and choroid plexus epithelium of rat brain. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 47, 1255-1263, doi: 10.1177/002215549904701005.
193 Thompson, B.J.; Sanchez-Covarrubias, L.; Slosky, L.M.; Zhang, Y.F.; Laracuente, M.L. and Ronaldson, P.T. (2014): Hypoxia/reoxygenation stress signals an increase in organic anion transporting polypeptide 1a4 (Oatp1a4) at the blood-brain barrier: relevance to CNS drug delivery. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 34, 699-707, doi: 10.1038/jcbfm.2014.4.
194 Hagenbuch, B. and Meier, P.J. (2003): The superfamily of organic anion transporting polypeptides. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1609, 1-18, doi: 10.1016/s0005-2736(02)00633-8.
195 Hladky, S.B. and Barrand, M.A. (2016): Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. Fluids Barriers CNS 13, 19, doi: 10.1186/s12987-016-0040-3.
196 Bjorbaek, C.; Elmquist, J.K.; Michl, P.; Ahima, R.S.; van Bueren, A.; McCall, A.L. and Flier, J.S. (1998): Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. Endocrinology 139, 3485-3491, doi: 10.1210/en.139.8.3485.
197 Gruzdeva, O.; Borodkina, D.; Uchasova, E.; Dyleva, Y. and Barbarash, O. (2019): Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity-Targets and Therapy 12, 191-198, doi: 10.2147/dmso.s182406.

198 Zhang, Y. and Pardridge, W.M. (2001): Rapid transferrin efflux from brain to blood across the blood-brain barrier. Journal of Neurochemistry 76, 1597-1600, doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00222.x.
199 Prasad, S.; Sajja, R.K.; Naik, P. and Cucullo, L. (2014): Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. J Pharmacovigil 2, 125, doi: 10.4172/2329-6887.1000125.
200 Zhao, Y.H.; Li, D.D.; Zhao, J.J.; Song, J.N. and Zhao, Y.L. (2016): The role of the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) in regulating blood-brain barrier integrity. Reviews in the Neurosciences 27, 623-634, doi: 10.1515/revneuro-2015-0069.
201 Moura, R.P.; Martins, C.; Pinto, S.; Sousa, F. and Sarmento, B. (2019): Blood-brain barrier receptors and transporters: an insight on their function and how to exploit them through nanotechnology. Expert Opinion on Drug Delivery 16, 271-285, doi: 10.1080/17425247.2019.1583205.
202 Wang, Q.; Yang, H.; Miller, D.W. and Elmquist, W.F. (1995): Effect of the P-Glycoprotein Inhibitor, Cyclosporine-A, on the Distribution of Rhodamine-123 to the Brain - An in-vivo Microdialysis Study in Freely Moving Rats. Biochemical and Biophysical Research Communications 211, 719-726, doi: 10.1006/bbrc.1995.1872.
203 Loscher, W. and Potschka, H. (2005): Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. Progress in Neurobiology 76, 22-76.
204 Loscher, W. and Potschka, H. (2005): Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. Nature Reviews Neuroscience 6, 591-602, doi: 10.1038/nrn1728.
205 Feldmann, M. and Koepp, M. (2016): ABC Transporters and Drug Resistance in Patients with Epilepsy. Current Pharmaceutical Design 22, 5793-5807, doi: 10.2174/1381612822666160810150416.
206 Ohnishi, T.; Tamai, I.; Sakanaka, K.; Sakata, A.; Yamashima, T.; Yamashita, J. and Tsuji, A. (1995): In vivo and in vitro evidence for ATP dependency of P-glycoprotein-mediated efflux of doxorubicin at the blood-brain barrier. Biochemical Pharmacology 49, 1541-1544, doi: 10.1016/0006-2952(95)00082-b.
207 Sparreboom, A.; vanAsperen, J.; Mayer, U.; Schinkel, A.H.; Smit, J.W.; Meijer, D.K.F.; Borst, P.; Nooijen, W.J.; Beijnen, J.H. and vanTellingen, O. (1997): Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94, 2031-2035, doi: 10.1073/pnas.94.5.2031.
208 Wang, Z.; Chen, Y.Y.; Liang, H.; Bender, A.; Glen, R.C. and Yan, A.X. (2011): P-glycoprotein Substrate Models Using Support Vector Machines Based on a Comprehensive Data set. Journal of Chemical Information and Modeling 51, 1447-1456, doi: 10.1021/ci2001583.
209 Hoosain, F.G.; Choonara, Y.E.; Tomar, L.K.; Kumar, P.; Tyagi, C.; du Toit, L.C. and Pillay, V. (2015): Bypassing P-Glycoprotein Drug Efflux Mechanisms: Possible Applications in Pharmacoresistant Schizophrenia Therapy. Biomed Research International 2015, doi: 10.1155/2015/484963.
210 Cen, J.; Liu, L.; Li, M.S.; He, L.; Wang, L.J.; Liu, Y.Q.; Liu, M. and Ji, B.S. (2013): Alteration in P-glycoprotein at the bloodbrain barrier in the early period of MCAO in rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology 65, 665-672, doi: 10.1111/jphp.12033.
211 Tsuji, A. (1998): P-glycoprotein-mediated efflux transport of anticancer drugs at the blood-brain barrier. Therapeutic Drug Monitoring 20, 588-590, doi: 10.1097/00007691-199810000-00024.
212 El-Bacha, R.S. and Minn, A. (1999): Drug metabolizing enzymes in cerebrovascular endothelial cells afford a metabolic protection to the brain. Cellular and Molecular Biology 45, 15-23.
213 Rosenberg, G.A. (2012): Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 32, 1139-1151, doi: 10.1038/jcbfm.2011.197.
214 Michinaga, S. and Koyama, Y. (2015): Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. International Journal of Molecular Sciences 16, 9949-9975, doi: 10.3390/ijms16059949.
215 Weiss, N.; Miller, F.; Cazaubon, S. and Couraud, P.O. (2009): The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1788, 842-857, doi: 10.1016/j.bbamem.2008.10.022.

216 Jiao, H.X.; Wang, Z.H.; Liu, Y.H.; Wang, P. and Xue, Y.X. (2011): Specific Role of Tight Junction Proteins Claudin-5, Occludin, and ZO-1 of the Blood-Brain Barrier in a Focal Cerebral Ischemic Insult. Journal of Molecular Neuroscience 44, 130-139, doi: 10.1007/s12031-011-9496-4.

217 Sandoval, K.E. and Witt, K.A. (2008): Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. Neurobiology of Disease 32, 200-219, doi: 10.1016/j.nbd.2008.08.005.

218 Li, C.; Jiang, Z.; Lu, W.; Arrick, D.; McCarter, K. and Sun, H. (2016): Effect of obesity on early blood-brain barrier disruption following transient focal cerebral ischemia. Obesity Science & Practice 2, 58-68, doi: 10.1002/osp4.30.

219 Venkat, P.; Chopp, M. and Chen, J. (2017): Blood-Brain Barrier Disruption, Vascular Impairment, and Ischemia/Reperfusion Damage in Diabetic Stroke. Journal of the American Heart Association 6, doi: 10.1161/jaha.117.005819.

220 Arba, F.; Leigh, R.; Inzitari, D.; Warach, S.J.; Luby, M.; Lees, K.R. and Collaboration, S.V.I. (2017): Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. Neurology 89, 2143-2150, doi: 10.1212/wnl.0000000000004677.

221 On, N.H.; Mitchell, R.; Savant, S.D.; Bachmeier, C.J.; Hatch, G.M. and Miller, D.W. (2013): Examination of blood-brain barrier (BBB) integrity in a mouse brain tumor model. Journal of Neuro-Oncology 111, 133-143, doi: 10.1007/s11060-012-1006-1.

222 Liebner, S.; Fischmann, A.; Rascher, G.; Duffner, F.; Grote, E.H.; Kalbacher, H. and Wolburg, H. (2000): Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. Acta Neuropathologica 100, 323-331, doi: 10.1007/s004010000180.

223 Ishihara, H.; Kubota, H.; Lindberg, R.L.P.; Leppert, D.; Gloor, S.M.; Errede, M.; Virgintino, D.; Fontana, A.; Yonekawa, Y. and Frei, K. (2008): Endothelial cell barrier impairment induced by glioblastomas and transforming growth factor beta(2) involves matrix metalloproteinases and tight junction proteins. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 67, 435-448, doi: 10.1097/NEN.0b013e31816fd622.

224 Schouten, L.J.; Rutten, J.; Huveneers, H.A.M. and Twijnstra, A. (2002): Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer 94, 2698-2705, doi: 10.1002/cncr.10541.

225 Patchell, R.A. (2003): The management of brain metastases. Cancer Treatment Reviews 29, 533-540, doi: 10.1016/s0305-7372(03)00105-1.

226 Ferlay, J.; Parkin, D.M. and Steliarova-Foucher, E. (2010): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. European Journal of Cancer 46, 765-781, doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.

227 Nayak, L.; Lee, E.Q. and Wen, P.Y. (2012): Epidemiology of Brain Metastases. Current Oncology Reports 14, 48-54, doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.

228 Wen, L.J.; Tan, Y.A.; Dai, S.H.; Zhu, Y.; Meng, T.T.; Yang, X.Q.; Liu, Y.P.; Liu, X.; Yuan, H. and Hu, F.Q. (2017): VEGF-mediated tight junctions pathological fenestration enhances doxorubicin-loaded glycolipid-like nanoparticles traversing BBB for glioblastoma-targeting therapy. Drug Delivery 24, 1843-1855, doi: 10.1080/10717544.2017.1386731.

229 Argaw, A.T.; Asp, L.; Zhang, J.Y.; Navrazhina, K.; Pham, T.; Mariani, J.N.; Mahase, S.; Dutta, D.J.; Seto, J.; Kramer, E.G.; Ferrara, N.; Sofroniew, M.V. and John, G.R. (2012): Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. Journal of Clinical Investigation 122, 2454-2468, doi: 10.1172/jci60842.

230 Siddiqui, M.R.; Mayanil, C.S.; Kim, K.S. and Tomita, T. (2015): Angiopoietin-1 Regulates Brain Endothelial Permeability through PTPN-2 Mediated Tyrosine Dephosphorylation of Occludin. Plos One 10, 13, doi: 10.1371/journal.pone.0130857.

231 Yanagida, K.; Liu, C.H.; Faraco, G.; Galvani, S.; Smith, H.K.; Burg, N.; Anrather, J.; Sanchez, T.; Iadecola, C. and Hla, T. (2017): Size-selective opening of the blood-brain barrier by targeting endothelial sphingosine 1-phosphate receptor 1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 114, 4531-4536, doi: 10.1073/pnas.1618659114.

232 Biron, K.E.; Dickstein, D.L.; Gopaul, R. and Jefferies, W.A. (2011): Amyloid Triggers Extensive Cerebral Angiogenesis Causing Blood Brain Barrier Permeability and Hypervascularity in Alzheimer's Disease. Plos One 6, doi: 10.1371/journal.pone.0023789.
233 Costea, L.; Meszaros, A.; Bauer, H.; Bauer, H.C.; Traweger, A.; Wilhelm, I.; Farkas, A.E. and Krizbai, I.A. (2019): The Blood-Brain Barrier and Its Intercellular Junctions in Age-Related Brain Disorders. International Journal of Molecular Sciences 20, 28, doi: 10.3390/ijms20215472.
234 Pardridge, W.M. (2005): The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. NeuroRx 2, 3-14, doi: 10.1602/neurorx.2.1.3.
235 Heimans, J.J.; Vermorken, J.B.; Wolbers, J.G.; Eeltink, C.M.; Meijer, O.W.M.; Taphoorn, M.J.B. and Beijnen, J.H. (1994): Paclitaxel (TAXOL®) concentrations in brain-tumor tissue. Annals of Oncology 5, 951-953, doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058736.
236 Lesniak, M.S.; Upadhyay, U.; Goodwin, R.; Tyler, B. and Brem, H. (2005): Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. Anticancer Research 25, 3825-3831.
237 Kaitlin, K.I. (2014): CNS drugs take longer to develop, have lower success rates, than other drugs. Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, USA.
238 Ghose, A.K.; Viswanadhan, V.N. and Wendoloski, J.J. (1999): A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. Journal of Combinatorial Chemistry 1, 55-68, doi: 10.1021/cc9800071.
239 Pardridge, W.M. (2012): Drug transport across the blood-brain barrier. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 32, 1959-1972, doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.
240 Kobrinsky, N.L.; Packer, R.J.; Boyett, J.M.; Stanley, P.; Shiminski-Maher, T.; Allen, J.C.; Garvin, J.H.; Stewart, D.J. and Finlay, J.L. (1999): Etoposide with or without mannitol for the treatment of recurrent or primarily unresponsive brain tumors: A Children's Cancer Group Study, CCG-9881. Journal of Neuro-Oncology 45, 47-54, doi: 10.1023/a:1006333811437.
241 Cosolo, W.C.; Martinello, P.; Louis, W.J. and Christophidis, N. (1989): Blood-brain-barrier disruption using mannitol - time course and electron-microscopy studies. American Journal of Physiology 256, R443-R447.
242 Kanner, A.A.; Marchi, N.; Fazio, V.; Mayberg, M.R.; Koltz, M.T.; Siomin, V.; Stevens, G.H.J.; Masaryk, T.; Ayumar, B.; Vogelbaum, M.A.; Barnett, G.H. and Janigro, D. (2003): Serum s100 beta - A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. Cancer 97, 2806-2813, doi: 10.1002/cncr.11409.
243 Chu, C.Y.; Jablonska, A.; Lesniak, W.G.; Thomas, A.M.; Lan, X.Y.; Linville, R.M.; Li, S.; Searson, P.C.; Liu, G.S.; Pearl, M.; Pomper, M.G.; Janowski, M.; Magnus, T. and Walczak, P. (2020): Optimization of osmotic blood-brain barrier opening to enable intravital microscopy studies on drug delivery in mouse cortex. Journal of Controlled Release 317, 312-321, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.11.019.
244 Burgess, A.; Ayala-Grosso, C.A.; Ganguly, M.; Jordao, J.F.; Aubert, I. and Hynynen, K. (2011): Targeted Delivery of Neural Stem Cells to the Brain Using MRI-Guided Focused Ultrasound to Disrupt the Blood-Brain Barrier. Plos One 6, 6, doi: 10.1371/journal.pone.0027877.
245 Liu, H.L.; Hua, M.Y.; Chen, P.Y.; Chu, P.C.; Pan, C.H.; Yang, H.W.; Huang, C.Y.; Wang, J.J.; Yen, T.C. and Wei, K.C. (2010): Blood-Brain Barrier Disruption with Focused Ultrasound Enhances Delivery of Chemotherapeutic Drugs for Glioblastoma Treatment. Radiology 255, 415-425, doi: 10.1148/radiol.10090699.
246 Idbaih, A.; Canney, M.; Belin, L.; Desseaux, C.; Vignot, A.; Bouchoux, G.; Asquier, N.; Law-Ye, B.; Leclercq, D.; Bissery, A.; De Rycke, Y.; Trosch, C.; Capelle, L.; Sanson, M.; Hoang-Xuan, K.; Dehais, C.; Houillier, C.; Laigle-Donadey, F.; Mathon, B.; Andre, A.; Lafon, C.; Chapelon, J.Y.; Delattre, J.Y. and Carpentier, A. (2019): Safety and Feasibility of Repeated and Transient Blood-Brain Barrier Disruption by Pulsed Ultrasound in Patients with Recurrent Glioblastoma. Clinical Cancer Research 25, 3793-3801, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-3643.
247 Hulper, P.; Veszelka, S.; Walter, F.R.; Wolburg, H.; Fallier-Becker, P.; Piontek, J.; Blasig, I.E.; Lakomek, M.; Kugler, W. and Deli, M.A. (2013): Acute effects of short-chain alkylglycerols on

blood-brain barrier properties of cultured brain endothelial cells. British Journal of Pharmacology 169, 1561-1573, doi: 10.1111/bph.12218.

248 Ibegbu, D.M.; Boussahel, A.; Cragg, S.M.; Tsibouklis, J. and Barbu, E. (2017): Nanoparticles of alkylglyceryl dextran and poly(ethyl cyanoacrylate) for applications in drug delivery: Preparation and characterization. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials 66, 265-279, doi: 10.1080/00914037.2016.1201827.

249 Del Vecchio, G.; Tscheik, C.; Tenz, K.; Helms, H.C.; Winkler, L.; Blasig, R. and Blasig, I.E. (2012): Sodium Caprate Transiently Opens Claudin-5-Containing Barriers at Tight Junctions of Epithelial and Endothelial Cells. Molecular Pharmaceutics 9, 2523-2533, doi: 10.1021/mp3001414.

250 Preston, E.; Slinn, J.; Vinokourov, I. and Stanimirovic, D. (2008): Graded reversible opening of the rat blood-brain barrier by intracarotid infusion of sodium caprate. Journal of Neuroscience Methods 168, 443-449, doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.11.004.

251 Lundy, D.J.; Lee, K.J.; Peng, I.C.; Hsu, C.H.; Lin, J.H.; Chen, K.H.; Tien, Y.W. and Hsieh, P.C.H. (2019): Inducing a Transient Increase in Blood-Brain Barrier Permeability for Improved Liposomal Drug Therapy of Glioblastoma Multiforme. Acs Nano 13, 97-113, doi: 10.1021/acsnano.8b03785.

252 Jiang, S.Z.; Xia, R.; Jiang, Y.; Wang, L. and Gao, F.B. (2014): Vascular Endothelial Growth Factors Enhance the Permeability of the Mouse Blood-brain Barrier. Plos One 9, 7, doi: 10.1371/journal.pone.0086407.

253 Soni, V.; Kohli, D.V. and Jain, S.K. (2008): Transferrin-conjugated liposomal system for improved delivery of 5-fluorouracil to brain. Journal of Drug Targeting 16, 73-78, doi: 10.1080/10611860701725381.

254 Lakkadwala, S.; Rodrigues, B.D.; Sun, C.W. and Singh, J. (2019): Dual functionalized liposomes for efficient co-delivery of anti-cancer chemotherapeutics for the treatment of glioblastoma. Journal of Controlled Release 307, 247-260, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.033.

255 Kristensen, M. and Brodin, B. (2017): Routes for Drug Translocation Across the Blood-Brain Barrier: Exploiting Peptides as Delivery Vectors. Journal of Pharmaceutical Sciences 106, 2326-2334, doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.080.

256 Yang, S.Y.; Chen, Y.; Feng, M.; Rodriguez, L.; Wu, J.Q. and Wang, M.Z. (2019): Improving Eflornithine Oral Bioavailability and Brain Uptake by Modulating Intercellular Junctions With an E-cadherin Peptide. Journal of Pharmaceutical Sciences 108, 3870-3878, doi: 10.1016/j.xphs.2019.09.015.

257 Oller-Salvia, B.; Sanchez-Navarro, M.; Ciudad, S.; Guiu, M.; Arranz-Gibert, P.; Garcia, C.; Gomis, R.R.; Cecchelli, R.; Garcia, J.; Giralt, E. and Teixido, M. (2016): MiniAp-4: A Venom-Inspired Peptidomimetic for Brain Delivery. Angewandte Chemie-International Edition 55, 572-575, doi: 10.1002/anie.201508445.

258 Diaz-Perlas, C.; Sanchez-Navarro, M.; Oller-Salvia, B.; Moreno, M.; Teixido, M. and Giralt, E. (2017): Phage display as a tool to discover blood-brain barrier (BBB)-shuttle peptides: panning against a human BBB cellular model. Biopolymers 108, doi: 10.1002/bip.22928.

259 Petri, B.; Bootz, A.; Khalansky, A.; Hekmatara, T.; Muller, R.; Uhl, R.; Kreuter, J. and Gelperina, S. (2007): Chemotherapy of brain turnour using doxorubicin bound to surfactant-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles: Revisiting the role of surfactants. Journal of Controlled Release 117, 51-58, doi: 10.1016/j.jconrel.2006.10.015.

260 Li, C.H.; Shyu, M.K.; Jhan, C.; Cheng, Y.W.; Tsai, C.H.; Liu, C.W.; Lee, C.C.; Chen, R.M. and Kang, J.J. (2015): Gold Nanoparticles Increase Endothelial Paracellular Permeability by Altering Components of Endothelial Tight Junctions, and Increase Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. Toxicological Sciences 148, 192-203, doi: 10.1093/toxsci/kfv176.

261 Loureiro, J.A.; Ramalho, M.J. and Pereira, M.D. (2020): Immuno-nanocarriers for brain delivery: limitations from in vitro to preclinical and clinical studies. Nanomedicine 15, 543-545, doi: 10.2217/nnm-2019-0402.

262 Agrawal, M.; Saraf, S.; Saraf, S.; Antimisiaris, S.G.; Chougule, M.B.; Shoyele, S.A. and Alexander, A. (2018): Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. Journal of Controlled Release 281, 139-177, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.05.011.

263 Bruinsmann, F.A.; Vaz, G.R.; Alves, A.D.S.; Aguirre, T.; Pohlmann, A.R.; Guterres, S.S. and Sonvico, F. (2019): Nasal Drug Delivery of Anticancer Drugs for the Treatment of Glioblastoma: Preclinical and Clinical Trials. Molecules 24, doi: 10.3390/molecules24234312.

264 Gelperina, S.; Maksimenko, O.; Khalansky, A.; Vanchugova, L.; Shipulo, E.; Abbasova, K.; Berdiev, R.; Wohlfart, S.; Chepurnova, N. and Kreuter, J. (2010): Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: Influence of the formulation parameters. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 74, 157-163, doi: 10.1016/j.ejpb.2009.09.003.

265 Fornaguera, C.; Dols-Perez, A.; Caldero, G.; Garcia-Celma, M.J.; Camarasa, J. and Solans, C. (2015): PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood-brain barrier. Journal of Controlled Release 211, 134-143, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.06.002.

266 Pottoo, F.H.; Sharma, S.; Javed, M.N.; Barkat, M.A.; Harshita; Alam, M.S.; Naim, M.J.; Alam, M.O.; Ansari, M.A.; Barreto, G.E. and Ashraf, G.M. (2020): Lipid-based nanoformulations in the treatment of neurological disorders. Drug Metabolism Reviews 52, 185-204, doi: 10.1080/03602532.2020.1726942.

267 Wunsch, A.; Mulac, D. and Langer, K. (2020): Lipoprotein imitating nanoparticles: Lecithin coating binds ApoE and mediates non-lysosomal uptake leading to transcytosis over the blood -brain barrier. International Journal of Pharmaceutics 589, 11, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119821.

268 Ansari, M.A.; Chung, I.M.; Rajakumar, G.; Alzohairy, M.A.; Alomary, M.N.; Thiruvengadam, M.; Pottoo, F.H. and Ahmad, N. (2020): Current Nanoparticle Approaches in Nose to Brain Drug Delivery and Anticancer Therapy - A Review. Current Pharmaceutical Design 26, 1128-1137, doi: 10.2174/1381612826666200116113912.

269 Ose, A.; Kusuhara, H.; Endo, C.; Tohyama, K.; Miyajima, M.; Kitamura, S. and Sugiyama, Y. (2010): Functional Characterization of Mouse Organic Anion Transporting Peptide 1a4 in the Uptake and Efflux of Drugs Across the Blood-Brain Barrier. Drug Metabolism and Disposition 38, 168-176, doi: 10.1124/dmd.109.029454.

270 Ronaldson, P.T.; Finch, J.D.; DeMarco, K.M.; Quigley, C.E. and Davis, T.P. (2011): Inflammatory Pain Signals an Increase in Functional Expression of Organic Anion Transporting Polypeptide 1a4 at the Blood-Brain Barrier. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 336, 827-839, doi: 10.1124/jpet.110.174151.

271 Montaser, A.B.; Jarvinen, J.; Loffler, S.; Huttunen, J.; Auriola, S.; Lehtonen, M.; Jalkanen, A. and Huttunen, K.M. (2020): L-Type Amino Acid Transporter 1 Enables the Efficient Brain Delivery of Small-Sized Prodrug across the Blood-Brain Barrier and into Human and Mouse Brain Parenchymal Cells. Acs Chemical Neuroscience 11, 4301-4315, doi: 10.1021/acschemneuro.0c00564.

272 Anraku, Y.; Kuwahara, H.; Fukusato, Y.; Mizoguchi, A.; Ishii, T.; Nitta, K.; Matsumoto, Y.; Toh, K.; Miyata, K.; Uchida, S.; Nishina, K.; Osada, K.; Itaka, K.; Nishiyama, N.; Mizusawa, H.; Yamasoba, T.; Yokota, T. and Kataoka, K. (2017): Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. Nature Communications 8, 9, doi: 10.1038/s41467-017-00952-3.

273 Wang, J.Z.; Xiao, N.; Zhang, Y.Z.; Zhao, C.X.; Guo, X.H. and Lu, L.M. (2016): Mfsd2a-based pharmacological strategies for drug delivery across the blood brain barrier. Pharmacological Research 104, 124-131, doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.024.

274 Ben-Zvi, A.; Lacoste, B.; Kur, E.; Andreone, B.J.; Mayshar, Y.; Yan, H. and Gu, C.H. (2014): Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. Nature 509, 507-+, doi: 10.1038/nature13324.

275 Wu, X. and Reddy, D.S. (2012): Integrins as receptor targets for neurological disorders. Pharmacology & Therapeutics 134, 68-81, doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.12.008.

276 Sarada, S.K.; Titto, M.; Himadri, P.; Saumya, S. and Vijayalakshmi, V. (2015): Curcumin prophylaxis mitigates the incidence of hypobaric hypoxia-induced altered ion channels expression and impaired tight junction proteins integrity in rat brain. J Neuroinflammation 12, 113, doi: 10.1186/s12974-015-0326-4.

277 Bartus, R.T.; Snodgrass, P.; Marsh, J.; Agostino, M.; Perkins, A. and Emerich, D.F. (2000): Intravenous cereport (RMP-7) modifies topographic uptake profile of carboplatin within rat

glioma and brain surrounding tumor, elevates platinum levels, and enhances survival. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 293, 903-911.

278 Warren, K.; Jakacki, R.; Widemann, B.; Aikin, A.; Libucha, M.; Packer, R.; Vezina, G.; Reaman, G.; Shaw, D.; Krailo, M.; Osborne, C.; Cehelsky, J.; Caldwell, D.; Stanwood, J.; Steinberg, S.M. and Balis, F.M. (2006): Phase II trial of intravenous lobradimil and carboplatin in childhood brain tumors: a report from the Children's Oncology Group. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 58, 343-347, doi: 10.1007/s00280-005-0172-7.

279 Candela, P.; Saint-Pol, J.; Kuntz, M.; Boucau, M.C.; Lamartiniere, Y.; Gosselet, F. and Fenart, L. (2015): In vitro discrimination of the role of LRP1 at the BBB cellular level: Focus on brain capillary endothelial cells and brain pericytes. Brain Research 1594, 15-26, doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.047.

280 Demeule, M.; Currie, J.C.; Bertrand, Y.; Che, C.; Nguyen, T.; Regina, A.; Gabathuler, R.; Castaigne, J.P. and Beliveau, R. (2008): Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector Angiopep-2. Journal of Neurochemistry 106, 1534-1544, doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05492.x.

281 Regina, A.; Demeule, M.; Che, C.; Lavallee, I.; Poirier, J.; Gabathuler, R.; Beliveau, R. and Castaigne, J.P. (2008): Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2. British Journal of Pharmacology 155, 185-197, doi: 10.1038/bjp.2008.260.

282 Kumthekar, P.; Tang, S.C.; Brenner, A.J.; Kesari, S.; Piccioni, D.E.; Anders, C.; Carrillo, J.; Chalasani, P.; Kabos, P.; Puhalla, S.; Tkaczuk, K.; Garcia, A.A.; Ahluwalia, M.S.; Wefel, J.S.; Lakhani, N. and Ibrahim, N. (2020): ANG1005, a Brain-Penetrating Peptide-Drug Conjugate, Shows Activity in Patients with Breast Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis and Recurrent Brain Metastases. Clinical Cancer Research 26, 2789-2799, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-3258.

283 Wouters, Y.; Jaspers, T.; De Strooper, B. and Dewilde, M. (2020): Identification and in vivo characterization of a brain-penetrating nanobody. Fluids and Barriers of the CNS 17, 10, doi: 10.1186/s12987-020-00226-z.

284 Leandro, K.; Bicker, J.; Alves, G.; Falcao, A. and Fortuna, A. (2019): ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches. Pharmacological Research 144, 357-376, doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.031.

285 Hughes, C.S.; Vaden, S.L.; Manaugh, C.A.; Price, G.S. and Hudson, L.C. (1998): Modulation of doxorubicin concentration by cyclosporin A in brain and testicular barrier tissues expressing P-glycoprotein in rats. Journal of Neuro-Oncology 37, 45-54, doi: 10.1023/a:1005900908540.

286 Palmeira, A.; Sousa, E.; Vasconcelos, M.H. and Pinto, M.M. (2012): Three Decades of P-gp Inhibitors: Skimming Through Several Generations and Scaffolds. Current Medicinal Chemistry 19, 1946-2025, doi: 10.2174/092986712800167392.

287 Callaghan, R.; Luk, F. and Bebawy, M. (2014): Inhibition of the Multidrug Resistance P-Glycoprotein: Time for a Change of Strategy? Drug Metabolism and Disposition 42, 623-631, doi: 10.1124/dmd.113.056176.

288 Dewanjee, S.; Dua, T.K.; Bhattacharjee, N.; Das, A.; Gangopadhyay, M.; Khanra, R.; Joardar, S.; Riaz, M.; De Feo, V. and Zia-Ul-Haq, M. (2017): Natural Products as Alternative Choices for P-Glycoprotein (P-gp) Inhibition. Molecules 22, 93, doi: 10.3390/molecules22060871.

289 Zahra, R.; Furqan, M.; Ullah, R.; Mithani, A.; Saleem, R.S.Z. and Faisal, A. (2020): A cell-based high-throughput screen identifies inhibitors that overcome P-glycoprotein (Pgp)-mediated multidrug resistance. Plos One 15, 17, doi: 10.1371/journal.pone.0233993.

290 Campbell, M.; Hanrahan, F.; Gobbo, O.L.; Kelly, M.E.; Kiang, A.S.; Humphries, M.M.; Nguyen, A.T.H.; Ozaki, E.; Keaney, J.; Blau, C.W.; Kerskens, C.M.; Cahalan, S.D.; Callanan, J.J.; Wallace, E.; Grant, G.A.; Doherty, C.P. and Humphries, P. (2012): Targeted suppression of claudin-5 decreases cerebral oedema and improves cognitive outcome following traumatic brain injury. Nature Communications 3, doi: 10.1038/ncomms1852.

291 Campbell, M.; Humphries, M.M.; Kiang, A.S.; Nguyen, A.T.; Gobbo, O.L.; Tam, L.C.; Suzuki, M.; Hanrahan, F.; Ozaki, E.; Farrar, G.J.; Kenna, P.F. and Humphries, P. (2011): Systemic low-molecular

weight drug delivery to pre-selected neuronal regions. EMBO Mol Med 3, 235-245, doi: 10.1002/emmm.201100126.

292 Hashimoto, Y.; Shirakura, K.; Okada, Y.; Takeda, H.; Endo, K.; Tamura, M.; Watari, A.; Sadamura, Y.; Sawasaki, T.; Doi, T.; Yagi, K. and Kondoh, M. (2017): Claudin-5-Binders Enhance Permeation of Solutes across the Blood-Brain Barrier in a Mammalian Model. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 363, 275-283, doi: 10.1124/jpet.117.243014.

293 Tanaka, H.; Imasato, M.; Yamazaki, Y.; Matsumoto, K.; Kunimoto, K.; Delpierre, J.; Meyer, K.; Zerial, M.; Kitamura, N.; Watanabe, M.; Tamura, A. and Tsukita, S. (2018): Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice. Journal of Hepatology 69, 1308-1316, doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.025.

294 Johnson, P.H. and Quay, S.C. (2005): Advances in nasal drug delivery through tight junction technology. Expert Opin Drug Deliv 2, 281-298, doi: 10.1517/17425247.2.2.281.

295 Herman, R.E.; Makienko, E.G.; Prieve, M.G.; Fuller, M.; Houston, M.E. and Johnson, P.H. (2007): Phage display screening of epithelial cell monolayers treated with EGTA: Identification of peptide FDFWITP that modulates tight junction activity. Journal of Biomolecular Screening 12, 1092-1101, doi: 10.1177/1087057107310216.

296 Chen, S.C.; Eiting, K.; Cui, K.Y.; Leonard, A.K.; Morris, D.; Li, C.Y.; Farber, K.; Sileno, A.P.; Houston, M.E.; Johnson, P.H.; Quay, S.C. and Costantino, H.R. (2006): Therapeutic utility of a novel tight junction modulating peptide for enhancing intranasal drug delivery. Journal of Pharmaceutical Sciences 95, 1364-1371, doi: 10.1002/jps.20510.

297 Peplow, P.V. (2015): Neuroimmunomodulatory effects of transcranial laser therapy combined with intravenous tPA administration for acute cerebral ischemic injury. Neural Regeneration Research 10, 1186-1190, doi: 10.4103/1673-5374.162687.

298 Inai, T.; Kobayashi, J. and Shibata, Y. (1999): Claudin-1 contributes to the epithelial barrier function in MDCK cells. European Journal of Cell Biology 78, 849-855, doi: 10.1016/s0171-9335(99)80086-7.

299 Furuse, M.; Furuse, K.; Sasaki, H. and Tsukita, S. (2001): Conversion of Zonulae occludentes from tight to leaky strand type by introducing claudin-2 into Madin-Darby canine kidney I cells. Journal of Cell Biology 153, 263-272, doi: 10.1083/jcb.153.2.263.

300 Amasheh, S.; Meiri, N.; Gitter, A.H.; Schoneberg, T.; Mankertz, J.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2002): Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. Journal of Cell Science 115, 4969-4976, doi: 10.1242/jcs.00165.

301 Hou, J.H.; Gomes, A.S.; Paul, D.L. and Goodenough, D.A. (2006): Study of claudin function by RNA interference. Journal of Biological Chemistry 281, 36117-36123, doi: 10.1074/jbc.M608853200.

302 Alexandre, M.D.; Lu, Q. and Chen, Y.H. (2005): Overexpression of claudin-7 decreases the paracellular Cl- conductance and increases the paracellular Na+ conductance in LLC-PK1 cells. Journal of Cell Science 118, 2683-2693, doi: 10.1242/jcs.02406.

303 Van Itallie, C.M.; Rogan, S.; Yu, A.; Vidal, L.S.; Holmes, J. and Anderson, J.M. (2006): Two splice variants of claudin-10 in the kidney create paracellular pores with different ion selectivities. American Journal of Physiology-Renal Physiology 291, F1288-F1299, doi: 10.1152/ajprenal.00138.2006.

304 Sas, D.; Hu, M.C.; Moe, O.W. and Baum, M. (2008): Effect of claudins 6 and 9 on paracellular permeability in MDCK II cells. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology 295, R1713-R1719, doi: 10.1152/ajpregu.90596.2008.

305 Abuazza, G.; Becker, A.; Williams, S.S.; Chakravarty, S.; Truong, H.T.; Lin, F.M. and Baum, M. (2006): Claudins 6, 9, and 13 are developmentally expressed renal tight junction proteins. American Journal of Physiology-Renal Physiology 291, F1132-F1141, doi: 10.1152/ajprenal.00063.2006.

306 Yu, A.S.L.; Enck, A.H.; Lencer, W.I. and Schneeberger, E.E. (2003): Claudin-8 expression in Madin-Darby canine kidney cells augments the paracellular barrier to cation permeation. Journal of Biological Chemistry 278, 17350-17359, doi: 10.1074/jbc.M213286200.

307 Krug, S.M.; Gunzel, D.; Conrad, M.P.; Rosenthal, R.; Fromm, A.; Amasheh, S.; Schulzke, J.D. and Fromm, M. (2012): Claudin-17 forms tight junction channels with distinct anion selectivity. Cellular and Molecular Life Sciences 69, 2765-2778, doi: 10.1007/s00018-012-0949-x.

308 Ben-Yosef, T.; Belyantseva, I.A.; Saunders, T.L.; Hughes, E.D.; Kawamoto, K.; Van Itallie, C.M.; Beyer, L.A.; Halsey, K.; Gardner, D.J.; Wilcox, E.R.; Rasmussen, J.; Anderson, J.M.; Dolan, D.F.; Forge, A.; Raphael, Y.; Camper, S.A. and Friedman, T.B. (2003): Claudin 14 knockout mice, a model for autosomal recessive deafness DFNB29, are deaf due to cochlear hair cell degeneration. Human Molecular Genetics 12, 2049-2061, doi: 10.1093/hmg/ddg210.

309 Hou, J.H.; Renigunta, A.; Konrad, M.; Gornes, A.S.; Schneeberger, E.E.; Paul, D.L.; Waldegger, S. and Goodenough, D.A. (2008): Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. Journal of Clinical Investigation 118, 619-628, doi: 10.1172/jci33970.

310 McCabe, M.J.; Foo, C.F.H.; Dinger, M.E.; Smooker, P.M. and Stanton, P.G. (2016): Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, in vitro. Asian Journal of Andrology 18, 620-626, doi: 10.4103/1008-682x.163189.

311 Jovov, B.; Van Itallie, C.M.; Shaheen, N.J.; Carson, J.L.; Gambling, T.M.; Anderson, J.M. and Orlando, R.C. (2007): Claudin-18: a dominant tight junction protein in Barrett's esophagus and likely contributor to its acid resistance. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 293, G1106-G1113, doi: 10.1152/ajpgi.00158.2007.

312 Tanaka, H.; Yamamoto, Y.; Kashihara, H.; Yamazaki, Y.; Tani, K.; Fujiyoshi, Y.; Mineta, K.; Takeuchi, K.; Tamura, A. and Tsukita, S. (2016): Claudin-21 Has a Paracellular Channel Role at Tight Junctions. Molecular and Cellular Biology 36, 954-964, doi: 10.1128/mcb.00758-15.

313 Burek, M.; Konig, A.; Lang, M.; Fiedler, J.; Oerter, S.; Roewer, N.; Bohnert, M.; Thal, S.C.; Blecharz-Lang, K.G.; Woitzik, J.; Thum, T. and Forster, C.Y. (2019): Hypoxia-Induced MicroRNA-212/132 Alter Blood-Brain Barrier Integrity Through Inhibition of Tight Junction-Associated Proteins in Human and Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. Translational Stroke Research 10, 672-683, doi: 10.1007/s12975-018-0683-2.

314 D'Souza, T.; Sherman-Baust, C.A.; Poosala, S.; Mullin, J.M. and Morin, P.J. (2009): Age-Related Changes of Claudin Expression in Mouse Liver, Kidney, and Pancreas. Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences 64, 1146-1153, doi: 10.1093/gerona/glp118.

315 McCarthy, K.M.; Francis, S.A.; McCormack, J.M.; Lai, J.; Rogers, R.A.; Skare, I.B.; Lynch, R.D. and Schneeberger, E.E. (2000): Inducible expression of claudin-1-myc but not occludin-VSV-G results in aberrant tight junction strand formation in MDCK cells. Journal of Cell Science 113, 3387-3398.

316 Mailly, L. and Baumert, T.F. (2020): Hepatitis C virus infection and tight junction proteins: The ties that bind. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes 1862, 12, doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183296.

317 Rajapakse, H.E.; Gahlaut, N.; Mohandessi, S.; Yu, D.; Turner, J.R. and Miller, L.W. (2010): Time-resolved luminescence resonance energy transfer imaging of protein-protein interactions in living cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 107, 13582-13587, doi: 10.1073/pnas.1002025107.

318 Saeedi, B.J.; Kao, D.J.; Kitzenberg, D.A.; Dobrinskikh, E.; Schwisow, K.D.; Masterson, J.C.; Kendrick, A.A.; Kelly, C.J.; Bayless, A.J.; Kominsky, D.J.; Campbell, E.L.; Kuhn, K.A.; Furuta, G.T.; Colgan, S.P. and Glover, L.E. (2015): HIF-dependent regulation of claudin-1 is central to intestinal epithelial tight junction integrity. Molecular Biology of the Cell 26, 2252-2262, doi: 10.1091/mbc.E14-07-1194.

319 Upmanyu, N.; Bulldan, A.; Papadopoulos, D.; Dietze, R.; Malviya, V.N. and Scheiner-Bobis, G. (2018): Impairment of the Gn alpha 11-controlled expression of claudin-1 and MMP-9 and collective migration of human breast cancer MCF-7 cells by DHEAS. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 182, 50-61, doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.010.

320 Akimoto, T.; Takasawa, A.; Takasawa, K.; Aoyama, T.; Murata, M.; Osanai, M.; Saito, T. and Sawada, N. (2018): Estrogen/GPR30 Signaling Contributes to the Malignant Potentials of ER-Negative Cervical Adenocarcinoma via Regulation of Claudin-1 Expression. Neoplasia 20, 1083-1093, doi: 10.1016/j.neo.2018.08.010.

321 Velandia-Romero, M.L.; Calderon-Pelaez, M.A. and Castellanos, J.E. (2016): In Vitro Infection with Dengue Virus Induces Changes in the Structure and Function of the Mouse Brain Endothelium. Plos One 11, doi: 10.1371/journal.pone.0157786.
322 Blackmon, A.M.; Como, C.N.; Bubak, A.N.; Mescher, T.; Jones, D. and Nagel, M.A. (2019): Varicella Zoster Virus Alters Expression of Cell Adhesion Proteins in Human Perineurial Cells via Interleukin 6. Journal of Infectious Diseases 220, 1453-1461, doi: 10.1093/infdis/jiz095.
323 Yumine, N.; Matsumoto, Y.; Ohta, K.; Fukasawa, M. and Nishio, M. (2019): Claudin-1 inhibits human parainfluenza virus type 2 dissemination. Virology 531, 93-99, doi: 10.1016/j.virol.2019.01.031.
324 Tian, T.; Zi, X.; Peng, Y.; Wang, Z.; Hong, H.; Yan, Y.; Guan, W.; Tan, K.S.; Liu, J.; Ong, H.H.; Kang, X.; Yu, J.; Ong, Y.K.; Thong, K.T.; Shi, L.; Ye, J. and Wang, D.Y. (2018): H3N2 influenza virus infection enhances oncostatin M expression in human nasal epithelium. Experimental Cell Research 371, 322-329, doi: 10.1016/j.yexcr.2018.08.022.
325 Kast, J.I.; McFarlane, A.J.; Globinska, A.; Sokolowska, M.; Wawrzyniak, P.; Sanak, M.; Schwarze, J.; Akdis, C.A. and Wanke, K. (2017): Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. Clinical and Experimental Immunology 190, 351-359, doi: 10.1111/cei.13042.
326 Mahajan, S.D.; Aalinkeel, R.; Sykes, D.E.; Reynolds, J.L.; Bindukumar, B.; Adal, A.; Qi, M.S.; Toh, J.; Xu, G.X.; Prasad, P.N. and Schwartz, S.A. (2008): Methamphetamine alters blood brain barrier permeability via the modulation of tight junction expression: Implication for HIV-1 neuropathogenesis in the context of drug abuse. Brain Research 1203, 133-148, doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.093.
327 Hanske, S.; Dyrna, F.; Bechmann, I. and Krueger, M. (2017): Different segments of the cerebral vasculature reveal specific endothelial specifications, while tight junction proteins appear equally distributed. Brain Structure & Function 222, 1179-1192, doi: 10.1007/s00429-016-1267-0.
328 Li, W.S.; Li, R.; Zhao, S.; Jiang, C.; Liu, Z. and Tang, X.B. (2018): Lithium Posttreatment Alleviates Blood-Brain Barrier Injury After Intracerebral Hemorrhage in Rats. Neuroscience 383, 129-137, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.001.
329 Wachter, B.; Schurger, S.; Schmid, A.; Groger, A.; Sadler, R.; Speidel, A.; Rolinger, J.; Pichler, B.J.; Berg, D.; Wagner, H.J.; von Ameln-Mayerhofer, A. and Kuppers, E. (2012): 6-Hydroxydopamine leads to T2 hyperintensity, decreased claudin-3 immunoreactivity and altered aquaporin 4 expression in the striatum. Behavioural Brain Research 232, 148-158, doi: 10.1016/j.bbr.2012.04.005.
330 Dias, M.C.; Coisne, C.; Lazarevic, I.; Baden, P.; Hata, M.; Iwamoto, N.; Francisco, D.M.F.; Vanlandewijck, M.; He, L.Q.; Baier, F.A.; Stroka, D.; Bruggmann, R.; Lyck, R.; Enzmann, G.; Deutsch, U.; Betsholtz, C.; Furuse, M.; Tsukita, S. and Engelhardt, B. (2019): Claudin-3-deficient C57BL/6J mice display intact brain barriers. Scientific Reports 9, 16, doi: 10.1038/s41598-018-36731-3.
331 Hashimoto, K.; Oshima, T.; Tomita, T.; Kim, Y.; Matsumoto, T.; Joh, T. and Miwa, H. (2008): Oxidative stress induces gastric epithelial permeability through claudin-3. Biochemical and Biophysical Research Communications 376, 154-157.
332 Zuo, S.L.; Ge, H.F.; Li, Q.; Zhang, X.; Hu, R.; Hu, S.L.; Liu, X.; Zhang, J.H.; Chen, Y.J. and Feng, H. (2017): Artesunate Protected Blood-Brain Barrier via Sphingosine 1 Phosphate Receptor 1/Phosphatidylinositol 3 Kinase Pathway After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. Molecular Neurobiology 54, 1213-1228, doi: 10.1007/s12035-016-9732-6.
333 Liebner, S.; Corada, M.; Bangsow, T.; Babbage, J.; Taddei, A.; Czupalla, C.J.; Reis, M.; Felici, A.; Wolburg, H.; Fruttiger, M.; Taketo, M.M.; von Melchner, H.; Plate, K.H.; Gerhardt, H. and Dejana, E. (2008): Wnt/beta-catenin signaling controls development of the blood-brain barrier. Journal of Cell Biology 183, 409-417.
334 Markov, A.G.; Fedorova, A.A.; Kravtsova, V.V.; Bikmurzina, A.E.; Okorokova, L.S.; Matchkov, V.V.; Cornelius, V.; Amasheh, S. and Krivoi, II (2020): Circulating Ouabain Modulates Expression of Claudins in Rat Intestine and Cerebral Blood Vessels. International Journal of Molecular Sciences 21, 16, doi: 10.3390/ijms21145067.
335 Ohtsuki, S.; Ikeda, C.; Uchida, Y.; Sakamoto, Y.; Miller, F.; Glacial, F.; Decleves, X.; Scherrmann, J.M.; Couraud, P.O.; Kubo, Y.; Tachikawa, M. and Terasaki, T. (2013): Quantitative Targeted

Absolute Proteomic Analysis of Transporters, Receptors and Junction Proteins for Validation of Human Cerebral Microvascular Endothelial Cell Line hCMEC/D3 as a Human Blood-Brain Barrier Model. Molecular Pharmaceutics 10, 289-296.

336 Ek, C.J.; Dziegielewska, K.M.; Stolp, H. and Saunders, N.R. (2006): Functional effectiveness of the blood brain barrier to small water-soluble molecules in developing and adult opossum (Monodelphis domestica). Journal of Comparative Neurology 496, 13-26, doi: 10.1002/cne.20885.

337 Luissint, A.C.; Federici, C.; Guillonneau, F.; Chretien, F.; Camoin, L.; Glacial, F.; Ganeshamoorthy, K. and Couraud, P.O. (2012): Guanine nucleotide-binding protein G alpha i2: a new partner of claudin-5 that regulates tight junction integrity in human brain endothelial cells. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 32, 860-873.

338 Honda, M.; Nakagawa, S.; Hayashi, K.; Kitagawa, N.; Tsutsumi, K.; Nagata, I. and Niwa, M. (2006): Adrenomedullin improves the blood-brain barrier function through the expression of claudin-5. Cellular and Molecular Neurobiology 26, 109-118, doi: 10.1007/s10571-006-9028-x.

339 Watabe, T.; Nishihara, A.; Mishima, K.; Yamashita, J.; Shimizu, K.; Miyazawa, K.; Nishikawa, S. and Miyazono, K. (2003): TGF-beta receptor kinase inhibitor enhances growth and integrity of embryonic stem cell-derived endothelial cells. Journal of Cell Biology 163, 1303-1311, doi: 10.1083/jcb.200305147.

340 Taddei, A.; Giampietro, C.; Conti, A.; Orsenigo, F.; Breviario, F.; Pirazzoli, V.; Potente, M.; Daly, C.; Dimmeler, S. and Dejana, E. (2008): Endothelial adherens junctions control tight junctions by VE-cadherin-mediated upregulation of claudin-5. Nature Cell Biology 10, 923-934, doi: 10.1038/ncb1752.

341 Sadowska, G.B.; Malaeb, S.N. and Stonestreet, B.S. (2010): Maternal glucocorticoid exposure alters tight junction protein expression in the brain of fetal sheep. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 298, H179-H188.

342 Felinski, E.A.; Cox, A.E.; Phillips, B.E. and Antonetti, D.A. (2008): Glucocorticoids induce transactivation of tight junction genes occludin and claudin-5 in retinal endothelial cells via a novel cis-element. Experimental Eye Research 86, 867-878, doi: 10.1016/j.exer.2008.01.002.

343 Burek, M.; Arias-Loza, P.A.; Roewer, N. and Forster, C.Y. (2010): Claudin-5 as a Novel Estrogen Target in Vascular Endothelium. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 30, 298-U317, doi: 10.1161/atvbaha.109.197582.

344 Zhao, Y.L.; Li, W.M.; Song, J.N.; Zhang, M.; Huang, T.Q. and Wei, X. (2020): High expression of EphA2 led to secondary injury by destruction of BBB integrity though the ROCK pathway after diffuse axonal injury. Neuroscience Letters 736, 10, doi: 10.1016/j.neulet.2020.135234.

345 Chow, E.; Mottahedeh, J.; Prins, M.; Ridder, W.; Nusinowitz, S. and Bronstein, J.M. (2005): Disrupted compaction of CNS myelin in an OSP/claudin-11 and PLP/DM20 double knockout mouse. Molecular and Cellular Neuroscience 29, 405-413, doi: 10.1016/j.mcn.2005.03.007.

346 Gow, A.; Davies, C.; Southwood, C.M.; Frolenkov, G.; Chrustowski, M.; Ng, L.; Yamauchi, D.; Marcus, D.C. and Kachar, B. (2004): Deafness in Claudin 11-null mice reveals the critical contribution of basal cell tight junctions to stria vascularis function. Journal of Neuroscience 24, 7051-7062, doi: 10.1523/jneurosci.1640-04.2004.

347 Ohtsuki, S.; Yamaguchi, H.; Katsukura, Y.; Asashima, T. and Terasaki, T. (2008): mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. Journal of Neurochemistry 104, 147-154, doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05008.x.

348 Wang, J.; Chen, J.Q.; Tang, Z.X.; Li, Y.; Hu, L.M. and Pan, J.Q. (2016): The Effects of Copper on Brain Microvascular Endothelial Cells and Claudin Via Apoptosis and Oxidative Stress. Biological Trace Element Research 174, 132-141, doi: 10.1007/s12011-016-0685-4.

349 Kanoski, S.E.; Zhang, Y.S.; Zheng, W. and Davidson, T.L. (2010): The Effects of a High-Energy Diet on Hippocampal Function and Blood-Brain Barrier Integrity in the Rat. Journal of Alzheimers Disease 21, 207-219, doi: 10.3233/jad-2010-091414.

350 Belanger, M.; Asashima, T.; Ohtsuki, S.; Yamaguchi, H.; Ito, S. and Terasaki, T. (2007): Hyperammonemia induces transport of taurine and creatine and suppresses claudin-12 gene

expression in brain capillary endothelial cells in vitro. Neurochemistry International 50, 95-101, doi: 10.1016/j.neuint.2006.07.005.

351 Hao, N.; Lee, K.L.; Furness, S.G.B.; Bosdotter, C.; Poellinger, L. and Whitelaw, M.L. (2012): Xenobiotics and Loss of Cell Adhesion Drive Distinct Transcriptional Outcomes by Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling. Molecular Pharmacology 82, 1082-1093, doi: 10.1124/mol.112.078873.

352 Matsuoka, H.; Shima, A.; Uda, A.; Ezaki, H. and Michihara, A. (2017): The retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha positively regulates tight junction protein claudin domain-containing 1 mRNA expression in human brain endothelial cells. Journal of Biochemistry 161, 441-450, doi: 10.1093/jb/mvw092.

353 Shima, A.; Matsuoka, H.; Yamaoka, A. and Michihara, A. (2021): Transcription of CLDND1 in human brain endothelial cells is regulated by the myeloid zinc finger 1. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 10, doi: 10.1111/1440-1681.13416.

354 Matsuoka, H.; Tamura, A.; Kinehara, M.; Shima, A.; Uda, A.; Tahara, H. and Michihara, A. (2018): Levels of tight junction protein CLDND1 are regulated by microRNA-124 in the cerebellum of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Biochemical and Biophysical Research Communications 498, 817-823, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.063.

355 Hori, S.; Ohtsuki, S.; Hosoya, K.; Nakashima, E. and Terasaki, T. (2004): A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. Journal of Neurochemistry 89, 503-513, doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02343.x.

356 Savettieri, G.; Di Liegro, I.; Catania, C.; Licata, L.; Pitarresi, G.L.; D'Agostino, S.; Schiera, G.; De Caro, V.; Giandalia, G.; Giannola, L.I. and Cestelli, A. (2000): Neurons and ECM regulate occludin localization in brain endothelial cells. Neuroreport 11, 1081-1084, doi: 10.1097/00001756-200004070-00035.

357 Lohmann, C.; Krischke, M.; Wegener, J. and Galla, H.J. (2004): Tyrosine phosphatase inhibition induces loss of blood-brain barrier integrity by matrix metalloproteinase-dependent and -independent pathways. Brain Research 995, 184-196, doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.002.

358 Liu, J.; Jin, X.C.; Liu, K.J. and Liu, W.L. (2012): Matrix Metalloproteinase-2-Mediated Occludin Degradation and Caveolin-1-Mediated Claudin-5 Redistribution Contribute to Blood-Brain Barrier Damage in Early Ischemic Stroke Stage. Journal of Neuroscience 32, 3044-3057, doi: 10.1523/jneurosci.6409-11.2012.

359 Miyoshi, Y.; Tanabe, S. and Suzuki, T. (2016): Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 311, G105-G116, doi: 10.1152/ajpgi.00405.2015.

360 Traweger, A.; Fang, D.; Liu, Y.C.; Stelzhammer, W.; Krizbai, I.A.; Fresser, F.; Bauer, H.C. and Bauer, H. (2002): The tight junction-specific protein occludin is a functional target of the E3 ubiquitin-protein ligase itch. Journal of Biological Chemistry 277, 10201-10208, doi: 10.1074/jbc.M111384200.

361 Li, R.R.; Qi, Y.N.; Jiang, M.; Zhang, T.H.; Wang, H.W.; Wang, L.G. and Han, M.Y. (2019): Primary tumor-secreted VEGF induces vascular hyperpermeability in premetastatic lung via the occludin phosphorylation/ubiquitination pathway. Molecular Carcinogenesis 58, 2316-2326, doi: 10.1002/mc.23120.

362 Torices, S.; Roberts, S.A.; Park, M.; Malhotra, A. and Toborek, M. (2020): Occludin, caveolin-1, and Alix form a multi-protein complex and regulate HIV-1 infection of brain pericytes. Faseb Journal 34, 16319-16332, doi: 10.1096/fj.202001562R.

363 Van Itallie, C.M.; Fanning, A.S.; Holmes, J. and Anderson, J.M. (2010): Occludin is required for cytokine-induced regulation of tight junction barriers. Journal of Cell Science 123, 2844-2852, doi: 10.1242/jcs.065581.

364 Buschmann, M.M.; Shen, L.; Rajapakse, H.; Raleigh, D.R.; Wang, Y.T.; Wang, Y.M.; Lingaraju, A.; Zha, J.M.; Abbott, E.; McAuley, E.M.; Breskin, L.A.; Wu, L.C.; Anderson, K.; Turner, J.R. and Weber, C.R. (2013): Occludin OCEL-domain interactions are required for maintenance and regulation of

the tight junction barrier to macromolecular flux. Molecular Biology of the Cell 24, 3056-3068, doi: 10.1091/mbc.E12-09-0688.

365 Castro, V.; Bertrand, L.; Luethen, M.; Dabrowski, S.; Lombardi, J.; Morgan, L.; Sharova, N.; Stevenson, M.; Blasig, I.E. and Toborek, M. (2016): Occludin controls HIV transcription in brain pericytes via regulation of SIRT-1 activation. Faseb Journal 30, 1234-1246, doi: 10.1096/fj.15-277673.

366 Castro, V.; Skowronska, M.; Lombardi, J.; He, J.; Seth, N.; Velichkovska, M. and Toborek, M. (2018): Occludin regulates glucose uptake and ATP production in pericytes by influencing AMP-activated protein kinase activity. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 38, 317-332, doi: 10.1177/0271678x17720816.

367 Kuo, W.T.; Shen, L.; Zuo, L.; Shashikanth, N.; Ong, M.; Wu, L.C.; Zha, J.M.; Edelblum, K.L.; Wang, Y.T.; Wang, Y.M.; Nilsen, S.P. and Turner, J.R. (2019): Inflammation-induced Occludin Downregulation Limits Epithelial Apoptosis by Suppressing Caspase-3 Expression. Gastroenterology 157, 1323-1337, doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.058.

368 Bendriem, R.M.; Singh, S.; Aleem, A.A.; Antonetti, D.A. and Ross, M.E. (2019): Tight junction protein occludin regulates progenitor Self-Renewal and survival in developing cortex. Elife 8, 26, doi: 10.7554/eLife.49376.

369 Li, Y.H.; Fanning, A.S.; Anderson, J.M. and Lavie, A. (2005): Structure of the conserved cytoplasmic C-terminal domain of occludin: Identification of the ZO-1 binding surface. Journal of Molecular Biology 352, 151-164, doi: 10.1016/j.jmb.2005.07.017.

370 Yaffe, Y.; Shepshelovitch, J.; Nevo-Yassaf, I.; Yeheskel, A.; Shmerling, H.; Kwiatek, J.M.; Gaus, K.; Pasmanik-Chor, M. and Hirschberg, K. (2012): The MARVEL transmembrane motif of occludin mediates oligomerization and targeting to the basolateral surface in epithelia. Journal of Cell Science 125, 3545-3556, doi: 10.1242/jcs.100289.

371 Dorfel, M.J. and Huber, O. in *Annals of the New York Academy of Sciences,* Vol.1257 Eds.: M. Fromm and J. D. Schulzke), Blackwell Science Publ, Oxford, 2012, p. 38-44.

372 Nusrat, A.; Chen, J.A.; Foley, C.S.; Liang, T.W.; Tom, J.; Cromwell, M.; Quan, C. and Mrsny, R.J. (2000): The coiled-coil domain of occludin can act to organize structural and functional elements of the epithelial tight junction. Journal of Biological Chemistry 275, 29816-29822, doi: 10.1074/jbc.M002450200.

373 Raikwar, N.S.; Vandewalle, A. and Thomas, C.P. (2010): Nedd4-2 interacts with occludin to inhibit tight junction formation and enhance paracellular conductance in collecting duct epithelia. American Journal of Physiology-Renal Physiology 299, F436-F444, doi: 10.1152/ajprenal.00674.2009.

374 Zhang, G.S.; Tian, Y.; Huang, J.Y.; Tao, R.R.; Liao, M.H.; Lu, Y.M.; Ye, W.F.; Wang, R.; Fukunaga, K.; Lou, Y.J. and Han, F. (2013): The ?-Secretase Blocker DAPT Reduces the Permeability of the Blood-Brain Barrier by Decreasing the Ubiquitination and Degradation of Occludin During Permanent Brain Ischemia. Cns Neuroscience & Therapeutics 19, 53-60, doi: 10.1111/cns.12032.

375 Fischer, S.; Wiesnet, M.; Marti, H.H.; Renz, D. and Schaper, W. (2004): Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells. Journal of Cellular Physiology 198, 359-369, doi: 10.1002/jcp.10417.

376 Titchenell, P.M.; Lin, C.M.; Keil, J.M.; Sundstrom, J.M.; Smith, C.D. and Antonetti, D.A. (2012): Novel atypical PKC inhibitors prevent vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier dysfunction. Biochem J 446, 455-467, doi: 10.1042/BJ20111961.

377 Wang, L.F.; Li, X.; Gao, Y.B.; Wang, S.M.; Zhao, L.; Dong, J.; Yao, B.W.; Xu, X.P.; Chang, G.M.; Zhou, H.M.; Hu, X.J. and Peng, R.Y. (2015): Activation of VEGF/Flk-1-ERK Pathway Induced Blood-Brain Barrier Injury After Microwave Exposure. Molecular Neurobiology 52, 478-491, doi: 10.1007/s12035-014-8848-9.

378 Muthusamy, A.; Lin, C.M.; Shanmugam, S.; Lindner, H.M.; Abcouwer, S.F. and Antonetti, D.A. (2014): Ischemia-reperfusion injury induces occludin phosphorylation/ubiquitination and retinal vascular permeability in a VEGFR-2-dependent manner. J Cereb Blood Flow Metab 34, 522-531, doi: 10.1038/jcbfm.2013.230.

379 Chen, F.; Hori, T.; Ohashi, N.; Baine, A.M.; Eckman, C.B. and Nguyen, J.H. (2011): Occludin Is Regulated by Epidermal Growth Factor Receptor Activation in Brain Endothelial Cells and Brains of Mice with Acute Liver Failure. Hepatology 53, 1294-1305, doi: 10.1002/hep.24161.

380 Leclair, H.M.; Andre-Gregoire, G.; Treps, L.; Azzi, S.; Bidere, N. and Gavard, J. (2016): The E3 ubiquitin ligase MARCH3 controls the endothelial barrier. Febs Letters 590, 3660-3668, doi: 10.1002/1873-3468.12417.

381 Kebir, H.; Kreymborg, K.; Ifergan, I.; Dodelet-Devillers, A.; Cayrol, R.; Bernard, M.; Giuliani, F.; Arbour, N.; Becher, B. and Prat, A. (2007): Human T(H)17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nature Medicine 13, 1173-1175, doi: 10.1038/nm1651.

382 Su, P.; Zhao, F.; Cao, Z.P.; Zhang, J.B.; Aschner, M. and Luo, W.J. (2015): Mir-203-mediated tricellulin mediates lead-induced in vitro loss of blood-cerebrospinal fluid barrier (BCB) function. Toxicology in Vitro 29, 1185-1194, doi: 10.1016/j.tiv.2015.05.002.

383 Ikenouchi, J.; Sasaki, H.; Tsukita, S.; Furuse, M. and Tsukita, S. (2008): Loss of Occludin Affects Tricellular Localization of Tricellulin. Molecular Biology of the Cell 19, 4687-4693, doi: 10.1091/mbc.E08-05-0530.

384 Kamitani, T.; Sakaguchi, H.; Tamura, A.; Miyashita, T.; Yamazaki, Y.; Tokumasu, R.; Inamoto, R.; Matsubara, A.; Mori, N.; Hisa, Y. and Tsukita, S. (2015): Deletion of Tricellulin Causes Progressive Hearing Loss Associated with Degeneration of Cochlear Hair Cells. Scientific Reports 5, 12, doi: 10.1038/srep18402.

385 Eum, S.Y.; Jaraki, D.; Bertrand, L.; Andras, I.E. and Toborek, M. (2014): Disruption of epithelial barrier by quorum-sensing N-3-(oxododecanoyl)-homoserine lactone is mediated by matrix metalloproteinases. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 306, G992-G1001, doi: 10.1152/ajpgi.00016.2014.

386 Janke, S.; Mittag, S.; Reiche, J. and Huber, O. (2019): Apoptotic Fragmentation of Tricellulin. International Journal of Molecular Sciences 20, 15, doi: 10.3390/ijms20194882.

387 Ayala-Torres, C.; Krug, S.M.; Schulzke, J.D.; Rosenthal, R. and Fromm, M. (2019): Tricellulin Effect on Paracellular Water Transport. International Journal of Molecular Sciences 20, 15, doi: 10.3390/ijms20225700.

388 Schuetz, A.; Radusheva, V.; Krug, S.M. and Heinemann, U. (2017): Crystal structure of the tricellulin C-terminal coiled-coil domain reveals a unique mode of dimerization. Annals of the New York Academy of Sciences 1405, 147-159, doi: 10.1111/nyas.13408.

389 Higashi, T.; Tokuda, S.; Kitajiri, S.; Masuda, S.; Nakamura, H.; Oda, Y. and Furuse, M. (2013): Analysis of the 'angulin' proteins LSR, ILDR1 and ILDR2-tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. Journal of Cell Science 126, 966-977, doi: 10.1242/jcs.116442.

390 Oda, Y.; Otani, T.; Ikenouchi, J. and Furuse, M. (2014): Tricellulin regulates junctional tension of epithelial cells at tricellular contacts through Cdc42. Journal of Cell Science 127, 4201-4212, doi: 10.1242/jcs.150607.

391 Cording, J.; Arslan, B.; Staat, C.; Dithmer, S.; Krug, S.M.; Kruger, A.; Berndt, P.; Gunther, R.; Winkler, L.; Blasig, I.E. and Haseloff, R.F. (2017): Trictide, a tricellulin-derived peptide to overcome cellular barriers. Annals of the New York Academy of Sciences 1405, 89-101, doi: 10.1111/nyas.13392.

392 Sumitomo, T.; Nakata, M.; Higashino, M.; Yamaguchi, M. and Kawabata, S. (2016): Group A Streptococcus exploits human plasminogen for bacterial translocation across epithelial barrier via tricellular tight junctions. Scientific Reports 6, 13, doi: 10.1038/srep20069.

393 Jennek, S.; Mittag, S.; Reiche, J.; Westphal, J.K.; Seelk, S.; Dorfel, M.J.; Pfirrmann, T.; Friedrich, K.; Schutz, A.; Heinemann, U. and Huber, O. (2017): Tricellulin is a target of the ubiquitin ligase Itch. Annals of the New York Academy of Sciences 1397, 157-168, doi: 10.1111/nyas.13349.

394 Takasawa, A.; Murata, M.; Takasawa, K.; Ono, Y.; Osanai, M.; Tanaka, S.; Nojima, M.; Kono, T.; Hirata, K.; Kojima, T. and Sawada, N. (2016): Nuclear localization of tricellulin promotes the oncogenic property of pancreatic cancer. Scientific Reports 6, 12, doi: 10.1038/srep33582.

395 Morampudi, V.; Graef, F.A.; Stahl, M.; Dalwadi, U.; Conlin, V.S.; Huang, T.; Vallance, B.A.; Yu, H.B. and Jacobson, K. (2017): Tricellular Tight Junction Protein Tricellulin Is Targeted by the

Enteropathogenic Escherichia coli Effector EspG1, Leading to Epithelial Barrier Disruption. Infection and Immunity 85, 20, doi: 10.1128/iai.00700-16.

396 Krug, S.M.; Bojarski, C.; Fromm, A.; Lee, I.M.; Dames, P.; Richter, J.F.; Turner, J.R.; Fromm, M. and Schulzke, J.D. (2018): Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor alpha 2, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. Mucosal Immunology 11, 345-356, doi: 10.1038/mi.2017.52.

397 Markov, A.G.; Vishnevskaya, O.N.; Okorokova, L.S.; Fedorova, A.A.; Kruglova, N.M.; Rybalchenko, O.V.; Aschenbach, J.R. and Amasheh, S. (2019): Cholera toxin perturbs the paracellular barrier in the small intestinal epithelium of rats by affecting claudin-2 and tricellulin. Pflugers Archiv-European Journal of Physiology 471, 1183-1189, doi: 10.1007/s00424-019-02294-z.

398 Tornabene, E.; Helms, H.C.C.; Pedersen, S.F. and Brodin, B. (2019): Effects of oxygen-glucose deprivation (OGD) on barrier properties and mRNA transcript levels of selected marker proteins in brain endothelial cells/astrocyte co-cultures. Plos One 14, 20, doi: 10.1371/journal.pone.0221103.

399 Montagne, A.; Zhao, Z. and Zlokovic, B.V. (2017): Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction? Journal of Experimental Medicine 214, 3151-3169, doi: 10.1084/jem.20171406.

400 Zlokovic, B.V. (2011): Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nature Reviews Neuroscience 12, 723-738, doi: 10.1038/nrn3114.

401 Alvarez, J.I.; Cayrol, R. and Prat, A. (2011): Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease 1812, 252-264, doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.017.

402 Henkel, J.S.; Beers, D.R.; Wen, S.; Bowser, R. and Appel, S.H. (2009): Decreased mRNA expression of tight junction proteins in lumbar spinal cords of patients with ALS. Neurology 72, 1614-1616, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41228.

403 Brylev, L.V.; Zakharova, M.N.; Zavalishin, I.A. and Gulyaeva, N.V. (2012): Disruption of Blood-Brain Barrier in Amyotrophic Lateral Sclerosis: an Update. Neurochemical Journal 6, 64-70, doi: 10.1134/s1819712411040064.

404 Gray, M.T. and Woulfe, J.M. (2015): Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 35, 747-750, doi: 10.1038/jcbfm.2015.32.

405 Drouin-Ouellet, J.; Sawiak, S.J.; Cisbani, G.; Lagace, M.; Kuan, W.L.; Saint-Pierre, M.; Dury, R.J.; Alata, W.; St-Amour, I.; Mason, S.L.; Calon, F.; Lacroix, S.; Gowland, P.A.; Francis, S.T.; Barker, R.A. and Cicchetti, F. (2015): Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology. Annals of Neurology 78, 160-177, doi: 10.1002/ana.24406.

406 Marchi, N.; Granata, T.; Ghosh, C. and Janigro, D. (2012): Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. Epilepsia 53, 1877-1886, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x.

407 Greene, C.; Kealy, J.; Humphries, M.M.; Gong, Y.; Hou, J.; Hudson, N.; Cassidy, L.M.; Martiniano, R.; Shashi, V.; Hooper, S.R.; Grant, G.A.; Kenna, P.F.; Norris, K.; Callagha, C.K.; Islam, M.N.; O'Mara, S.M.; Najda, Z.; Campbell, S.G.; Pachter, J.S.; Thomas, J.; Williams, N.M.; Humphries, P.; Murphy, K.C. and Campbell, M. (2018): Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. Molecular Psychiatry 23, 2156-2166, doi: 10.1038/mp.2017.156.

408 Kealy, J.; Greene, C. and Campbell, M. (2020): Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. Neuroscience Letters 726, 14, doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.033.

409 Higashida, T.; Kreipke, C.W.; Rafols, J.A.; Peng, C.Y.; Schafer, S.; Schafer, P.; Ding, J.Y.; Dornbos, D.; Li, X.H.; Guthikonda, M.; Rossi, N.F. and Ding, Y.C. (2011): The role of hypoxia-inducible factor-la, aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury Laboratory investigation. Journal of Neurosurgery 114, 92-101, doi: 10.3171/2010.6.Jns10207.

410 Jungner, M.; Siemund, R.; Venturoli, D.; Reinstrup, P.; Schalen, W. and Bentzer, P. (2016): Blood-brain barrier permeability following traumatic brain injury. Minerva Anestesiologica 82, 525-533.

411 Merali, Z.; Huang, K.; Mikulis, D.; Silver, F. and Kassner, A. (2017): Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke. Plos One 12, doi: 10.1371/journal.pone.0171558.
412 Spindler, K.R. and Hsu, T.H. (2012): Viral disruption of the blood brain barrier. Trends in Microbiology 20, 282-290, doi: 10.1016/j.tim.2012.03.009.
413 van Sorge, N.M. and Doran, K.S. (2012): Defense at the border: the blood-brain barrier versus bacterial foreigners. Future Microbiology 7, 383-394, doi: 10.2217/fmb.12.1.
414 Huber, J.D.; Witt, K.A.; Hom, S.; Egleton, R.D.; Mark, K.S. and Davis, T.P. (2001): Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 280, H1241-H1248.
415 Brooks, T.A.; Hawkins, B.T.; Huber, J.D.; Egleton, R.D. and Davis, T.P. (2005): Chronic inflammatory pain leads to increased blood-brain barrier permeability and tight junction protein alterations. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 289, H738-H743, doi: 10.1152/ajpheart.01288.2004.
416 Mohammadi, M.T. and Dehghani, G.A. (2014): Acute hypertension induces brain injury and blood-brain barrier disruption through reduction of claudins mRNA expression in rat. Pathology Research and Practice 210, 985-990, doi: 10.1016/j.prp.2014.05.007.
417 Setiadi, A.; Korim, W.S.; Elsaafien, K. and Yao, S.T. (2018): The role of the blood-brain barrier in hypertension. Experimental Physiology 103, 337-342, doi: 10.1113/ep086434.
418 Sajja, R.K.; Rahman, S. and Cucullo, L. (2016): Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 36, 539-554, doi: 10.1177/0271678x15616978.
419 Rubio-Araiz, A.; Porcu, F.; Perez-Hernandez, M.; Garcia-Gutierrez, M.S.; Aracil-Fernandez, M.A.; Gutierrez-Lopez, M.D.; Guerri, C.; Manzanares, J.; O'Shea, E. and Colado, M.I. (2017): Disruption of blood-brain barrier integrity in postmortem alcoholic brain: preclinical evidence of TLR4 involvement from a binge-like drinking model. Addiction Biology 22, 1103-1116, doi: 10.1111/adb.12376.
420 Gabathuler, R. (2010): Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases. Neurobiology of Disease 37, 48-57, doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.028.
421 Pollard, T.D.; Earnshaw, W.C.; Lippincott-Schwartz, J. and Johnson, G., 2017, *Cell Biology (3rd Edition)*, Elsevier, B.V., Philadelphia, PA, USA.
422 Kondoh, M.; Takahashi, A.; Fujii, M.; Yagi, K. and Watanabe, Y. (2006): A novel strategy for a drug delivery system using a claudin modulator. Biological & Pharmaceutical Bulletin 29, 1783-1789, doi: 10.1248/bpb.29.1783.
423 Castro, V. (2011): The interplay between occludin and ZO-1 is redox sensitive. Freie Universität Berlin, Germany, doi: 10.17169/refubium-12742.

Adresse des Verfassers: iblasig@berlincures.com

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Gisela Jacobasch (MLS)

CORONA
Prävention und Therapie bei Coronavirus-Infektionen

Veröffentlicht: 15. März 2021

Als ein Mangel der derzeitigen Strategie zur Therapie von Coronapatienten ist zu bemängeln, dass sie zu spät einsetzt und Medikamente, die spezifisch das Coronavirus inaktivieren, nicht zur Verfügung stehen. Jedoch mit Impfungen allein ist das Problem nicht lösbar. Es ist unbedingt erforderlich, antiviral wirkende Medikamente, deren therapeutische Wirkung vor allem bei Atemwegserkrankungen klinisch geprüft wurde, so frühzeitig wie möglich, zur Therapie der Virusinfektion und zur Prophylaxe bei Risikopersonen einzusetzen. Eine Expertengruppe hat dafür eine große Anzahl von antiviral wirksamen Präparaten vor kurzer Zeit eingeschätzt. Nur 2 Präparate wurden als für die Therapie von Corana-Patienten geeignet empfohlen, darunter das Monoterpen *1,8-Cineol*. Eine antimikrobielle Wirkung von 1,8-Cineol ist bereits seit über 150 Jahren bekannt; Clouez wies auf dieses wichtige Monoterpen im Eukalyptusöl mit seiner antimikrobiellen Aktivität zum ersten Mal hin (1). 1,8-Cineol ist mit 85% die Hauptkomponente des Eukalyptusöls. Diese Verbindung ist aber auch in Lorbeerblättern und einigen anderen Pflanzen enthalten. **(Abb.1).** Das relativ kleine Molekül verleiht der Pflanze ein breites faszinierendes Spektrum von Schutzeffekten, die sie im Verlauf der Evolution gegen eine Vielzahl schädigender Einflüsse aus der Umwelt entwickelt haben. Tiere und Menschen verfügen nicht über die Stoffwechselwege zur Synthese von 1,8-Cineol, aber Ärzte nutzen diese Verbindung zunehmend in der Prävention und Therapie vor allem bei Erkrankungen der Atemwege (1, 2, 3, 4). Zu den Wirkungen von 1,8-Cineol zählen: *entzündungshemmende, antioxidative, Schleim lösende, antispasmolytische, bronchiodilatorische, antiseptische, antibakterielle, antivirale, fungizide, immunmodellierende und analgetische Effekte*. Auch chronische Entzündungen, wie sie durch LPS (Lipopolysaccharid) induziert werden können, zählen dazu. Darüber hinaus übt 1,8-Cineol auch steroidähnliche Effekte auf den Arachidonsäure Stoffwechsel aus.

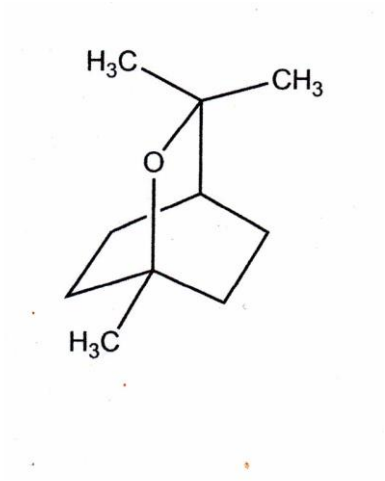


Abb. 1

Chemische Struktur von 1,8-Cineol

In Deutschland wird das Präparat z.Z. vorrangig zur medizinischen Behandlung und Prophylaxe bei Bronchitiden, Asthma, chronisch obstruktiver pulmonarer Erkrankung (COPD), Rhinosinositis, Lungenemphysem und Keuchhusten eingesetzt. In der Zahnmedizin wird es zur Wurzelbehandlung verwendet. Hervorzuheben ist, dass 1,8-Cineol keine toxischen Nebenwirkungen aufweist und bis zu 800mg gefahrlos täglich aufgenommen werden kann.

Im Zusammenhang mit Coronainfektionen ist von Interesse, dass es gelang, durch 1,8-Cineol einen Schutzeffekt in einer tierexperimentellen Studie bei Infektionen mit dem Influenza-A-Virus nachzuweisen (5). In dieser umfangreichen Studie mit BALBc Mäusen wurden die Tiere, die 2 Tage vor und weitere 5 Tage nach der Infektionsauslösung, oral 1,8-Cineol erhielten, vor der klinischen Manifestation der Viruserkrankung geschützt. Diese Abschwächung der Infektion ging mit einer Abnahme der

Konzentration der Interleukine IL-4, IL-5 und des Chemokins MCP in der Spülflüssigkeit der Bronchien einher, sowie von IL- 1β, IL-6, TNF-α und IFN- γ im Lungengewebe. Der verminderte Entzündungsgrad spiegelt sich auch in der Abnahme der Anzahl der Leukozyten insbesondere der Makrophagen und Neutrophilen in den alveolaren Zellen der Bronchien wider. Dieser Befund wurde durch die Abnahme der Konzentration von NF- ϰ B p65 ergänzt sowie des interzellulären Adhäsionsmoleküls (ICAM-1) und des vaskulären Zelladhäsionsmolekül (VCAM-1) im Lungengewebe. Beide Adhäsionsmoleküle sind Oberflächenproteine. Ihre Konzentrationen nehmen bei grippalen Infektionen auf den alveolaren Epithelzellen und Mikrogefäßen der Bronchien zu und sind an der Akkumulation von Leukozyten und deren Rekrutierung beteiligt. Die durch 1,8-Cineol bewirkte Abnahme der Konzentration der Adhäsionsmoleküle war mit entscheidend für den leichten Krankheitsverlauf.

Auch die Aktivierung einiger intrazellulärer Signalwege, die für Virusinfektionen typisch sind, war durch 1,8-Cineol zu verhindern. Während der Replikation aktivieren die Viren in der Wirtszelle die RAF/MEK/ERK-Kaskade und die Transkriptionsaktivität durch NF- ϰ B, wodurch die proinflammatorischen Prozesse verstärkt werden. Da durch 1,8-Cineol jedoch die Translokation von NF- ϰ B p65 in den Zellkern gehemmt wurde, konnte die Traskriptionsaktivität nicht ansteigen und die Synthese der proinflammatoischen Cytokine fand nicht statt. Dieser Mechanismus beruht darauf, dass 1,8-Cineol die Aktivität des antiviralen Transkriptionsfaktor (IRF 3) induzieren kann (6).

Es ist an der Zeit, 1,8-Cineol auch zur Therapie bei Patienten, die mit dem Coronavirus infiziert sind, insbesondere bei Risikopatienten und ältere Menschen zu nutzen, um einen schweren Krankheitsverlauf zu verhindern. Heute weiß man, dass 1,8-Cineol sowohl über antibakterielle als auch antivirale Eigenschaften verfügt; und die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen sind weitgehend aufgeklärt (3). Beide antimikrobiellen Wirkungen, ebenso die entzündungshemmenden, Schleim lösenden Effekte und die Aktivierung immunologischer Abwehrmechanismen, die 1,8-Cineol ausüben kann, sind erforderlich, um die Coronainfektion im Anfangsstadium zu blockieren.

SARS-CoV-2 und ebenso andere Coronaviren gelangen in den humanen Wirtsorganismus, in dem das relativ groß Spike-Glykoprotein an die Oberfläche des ACE-2-Rezeptors (Angiotensin Converting Enzym 2) der Epithelzellen bindet.

An der Oberfläche des Spikepartikels befinden sich außer dem an Epithelzellen bindenden Glykoprotein, ein weiteres Glykoprotein für die Entwicklungsmembran, ein Nucleocapsid Phosphoprotein, ein Replikationskomplex und 5 andere Proteine.

Einige Arten von Coronaviren bilden dagegen an ihrer Oberfläche nur einen kurzen Spikepartikel, der einen Hemagglutininester enthält.

Die Coronainfektionen erfolgen bevorzugt im Mund-Nasen-Rachenbereich. Die Epithelzellen dieser Schleimhäute, insbesondere die der Speicheldrüsen, verfügen über etwa 10-mal mehr ACE-2-Rezeptoren als Zellen anderer Körperoberflächen. Darüber hinaus bildet die Speicheldrüse für Coronaviren ein hervorragendes Kulturmedium.

Die ersten Symptome, die von infizierten Patienten wahrgenommen werden, sind Fieber, trockener Husten, Atemnot und Muskelschmerzen. Diese Symptome sind ein Anzeichen dafür, dass der Infektionsprozess mit einer Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen eingeleitet wurde und die große Gefahr besteht, dass der Entzündungsprozess immer schneller weiter fortschreitet (7, 8). Das trifft besonders zu für Patienten mit akuten oder chronischen bakteriell verursachten Begleitkrankheiten (Bronchitis, Asthma, Lungenemphysem, Lungenentzündung, Herzkrankheiten, Adipositas und für chronische Raucher), denn das Coronavirus kann auch bakterielle Herde aktivieren, wodurch der Entzündungsprozess weiter beschleunigt wird und sich schneller im gesamten Atmungstrakt einschließlich der Lunge ausbreitet und auf das Herz übergreift. In einem solchen Entwicklungsstadium der Infektion, nimmt die Überlebenschance drastisch ab. Daraus ergibt sich, dass der Zeitraum für eine effektive medikamentöse Therapie bei Coronapatienten nur für einen kurzen Zeitraum von weniger als 6 bis 7 Tage besteht. Deshalb sind auch prophylaktische Maßnahmen zu empfehlen, die bei einer Coronavirus-Infektion sofort wirksam werden können. Dafür ist 1,8-Cineol ebenfalls geeignet. Außerdem kann das Terpen über einen längeren Zeitraum auch in erhöhter Konzentration ohne toxische Nebenwirkungen aufgenommen werden.

Das Ziel dieser Prophylaxe besteht darin, die Aufnahme des Coronavirus in die Zellen des humanen Wirtsorganismus weitgehend zu verhindern und sie rasch unschädlich zu machen.

Folgende Maßnahmen sind bei der Coronavirus Pandemie/Epidemie zu empfehlen:

1. Tägliche orale Einnahme. Früh und abends je 1Kapsel eines 1,8-Cineol-Präparates (Tagesdosis 400mg) jeweils ca. 20 Minuten vor dem Essen. Bei einem positiven Coronatest sollte die Konzentration von 1,8-Cineol auf 600mg erhöht werden.
2. 2 bis 3 mal tägliche gründliche Mundspülung einschließlich Gurgeln mit einem 1,8-Cineol haltigen Spülmittel. Dadurch können die Coronaviren aus dem Mund- und Rachenraum entfernt werden.
3. Bei Schupfen, Bronchitis oder Asthmabronchiale sollte ergänzend eine Inhalation mit einem 1,8-Cineol-haltigen Spray durchgeführt werden.

Zur Unterstützung der Prophylaxe sind außer 1,8-Cineol auch die Zufuhr von Flavonoiden insbesondere von Rutin und Quercetinglukosiden zu empfehlen. Gute Quellen dafür sind: z.B. Buchweizen, Beerenfrüchte, Äpfel, Paprika. Das Aglykon Quercetin verfügt ebenfalls über Entzündungshemmende, antibakterielle und antivirale Eigenschaften. Sie zählen außerdem zu den essentiellen Nahrungsmitteln, die nur Pflanzen synthetisieren können (8). Auch durch eine Aufnahme von alpha-Terpenen, gamma-Terpenen oder alpha-Pinenen kann die Prophylaxe unterstützt werden.

1,8-Cineol wird in der Bundesrepublik Deutschland für die medizinische Anwendung industriell hergestellt. Es ist als lizensiertes medizinisches Produkt zugelassen und in Apotheken erhältlich als Kapseln (Solanum TM, SINOPLAN Forte), sowie als Mundspül- und als Inhalations-Mittel. Die Zulassung gilt für Erwachsene und für Jugendliche ab 12 Jahren. Es treten keine toxischen Nebenwirkungen auf; deshalb kann es auch für Langzeitbehandlungen und zur Prophylaxe eingesetzt werden. Zur Prophylaxe reicht eine Tagesdosis von 400mg, zur Therapie akuter Erkrankungen sollte sie bis zu 800mg erhöht werden. Die Einnahme sollte früh und am Abend jeweils 20 Minuten vor dem Essen erfolgen. Die Kapseln sind mit etwas kaltem Wasser am einfachsten oral aufzunehmen.

Einfluss von 1,8-Cineol auf die Reproduktionsrate des Coronavirus

Die Unterbindung der Reproduktion des positiven RNA-Einstrang Corona-Virus ist ein wichtiges Ziel der Behandlungsstrategie. Die Corona Hauptprotease (MPRO/3cl) spielt eine entscheidende Rolle in der Genexpression und Replikation des Virus durch die proteolytische Prozessierung des Replikase Polyproteins. Es ist deshalb ein hervorragendes Ziel zum Einsatz von Inhibitoren, um die Replikation des Virus zu verhindern. Diese Hauptprotease ist somit essentiell für die Reproduktion des Virus; denn die dafür benötigten spezifischen Enzyme werden zunächst als ein sehr großes Ausgangsprotein gebildet. Aus ihm spaltet dann die aktive Chymotrysin-ähnliche Hauptprotease die weiteren Enzyme, die für die Reproduktion benötigt werden, ab. Die Hemmung dieser Hauptprotease würde folglich eine Virusneubildung verhindern. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass in diesem essentiellen Enzym des Virus keine Mutationen auftreten. Die Struktur dieser Hauptprotease wurde bereits aufgeklärt (9). Das Enzym ist aus 3 verschiedenen strukturellen Domänen aufgebaut. Die Domäne 1 bilden die Aminosäuren 8 bis 101, Domäne 2 die Aminosäuren 102 bis184. Diese 2 Domänen sind durch Beta Tonnen-Motive charakterisiert und enthalten den Chymotrypsin katalytischen Strukturbereich. Die Domäne 3 bilden die Aminosäuren185 bis 200,

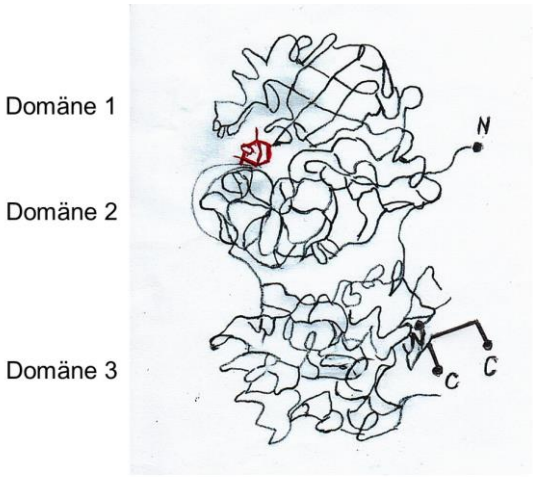


Abb. 2

Hauptprotease des Coronavirus mit eingelagertem 1,8–Cineol (rot)
Skizze: G. Jakobasch 2021

die eine typische helikale Struktur formen. Sie ist für die Komplexierung des Gesamtproteins und die katalytische Aktivität des Enzyms erforderlich. Unter Nutzung der vorliegenden Enzymstrukturdaten wurde nach geeigneten Hemmstoffen gesucht, mit denen eine Blockierung dieser Hauptprotease zu erreichen ist. Zwischen den Domänen 1 und 2 befindet sich das aktive Zentrum des Enzyms mit den Aminosäuren His 61 und PHe 138 in einer Vertiefung. Das ist die Position, die blockiert werden muss. Für eine Reihe bekannter antiviral wirkender Medikamente, aber auch für einige Flavonoide, für die antivirale Eigenschaften beschrieben wurden, sowie für einige Terpenoide und auch 1,8-Cineol wurden mit verschiedenen physikalischen Methoden und Computer Berechnungen ermittelt, welche dieser Chemikalien sich in den gewünschten Bereich des aktiven Zentrums des Enzyms einlagern und welche strukturellen Bindungen sie mit ihm eingehen (9, 10, 11, 12). Außerdem war es wichtig, Aussagen darüber machen zu können, an welche Aminosäuren des Enzyms sich der geprüfte Hemmstoff bindet und welche Konsequenzen sich daraus für die Proteinflexibilität und die katalytische Proteaseaktivität ergeben. Anhand der Befunde wurde 1,8-Cineol als ein potenter Hemmstoff eingeschätzt **(Abb. 2)** (10). Diese Ergebnisse müssen nun auf ihre Effektivität unter in vivo Bedingungen überprüft werden.

Literatur

1 L. Joy Juergens, H. Worth, U. R. Juergens; New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. Adv. Ther. **37,** 1737-1753 (2020)

2 U. R. Jurgens, U. Dethlelsen, G. Steinkamp et al: Ant-inflammatory activity of 1,8-Cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: A double-blind placebo-controlled trial. Respiratory **97**, 250-256 (2003)

3 J. Müller, J. F. W. Greiner, M. Zeuner et al.: 1,8-Cineol potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and an ex vivo model of rhinosinusitis. Clinical Science (London) **130**, 1339 1352 (2016)

4 H. Sudhoff, C. Klenke, J. F. W. Greiner et al.: 1.8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. PLoS One. **10**, e0133040. (2015)

5 Y. Li, Y. Lai, Y. Wang et al.; 1,8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Infected Pneumonia in Mice. Inflammation **39**, 1582-1593 (2016)

6 J. F. W. Greiner, J. Müller, M.-T. Zeuner et al.: 1,8-Cineol inhibits nuclear translocation of NF-kappa B p65 and NF-kappa B-dependent transcriptional activity. Biochem. Biophys. Acta (BBA) – Molecular Cell Research. **183**, 2866-2878 (2013)

7 D. Panne, S. McWhirter, T. Maniatis et al.: Interferon regulatory factor 3 regulated by a dual phosphorylation-dependent switch. J. Biol. Chem. **282**, 22816-22822 (2007)

8 G. Jacobasch, J. Gross. G. Dongowski: Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen. UNI MED Verlag AG Bremen 2013

9 X. Xue, H, Yu, H. Yang et al.: Structures of Two Coronavirus Main Proteases: Implications for Substrate Binding and Antiviral Drug Design. J. Virol. **82**, 2515-2527 (2008)

10 X. Liu: Potent inhibitors against 2019-nCCoV corona virus M protease from clinically approved medicines. J. Genomics **47**, 119-121 (2020)

11 K. Anand, J. Ziebuhr, P. Wadhwani et al.: Coronavirus Main Protease (3Clpro) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs. Science **300**, 1763-17612 (2003)

12 A. D. Sharma, I. Kaur: Eucalyptol (1,8 cineol) from eucalyptus essential oil a potent inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studies.doi:10.20944/preprunts202003.0455.v1

E-Mail-Adresse des Verfasserin: g.k.jacobasch@t-online.de

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Hans D. Knapp, Michael Succow Stiftung

UNESCO-Weltnaturerbe Buchenwälder
Einzigartig und vielfältig, verletzlich & wunderschön

Zusammenfassung des Vortrages zum Leibniz-Tag am 26. November 2020 in Berlin

Veröffentlicht: 15. März 2021

Weltnaturerbe Buchenwälder

Am Sonnabend, 25. Juni 2011 um 10:30 Uhr verkündete die Vorsitzende der 35. Sitzung des Welterbekomitees in Paris die Einschreibung der „Alten Buchenwälder Deutschlands“ in die Welterbeliste. Sie bilden mit den bereits 2007 eingeschriebenen Buchenurwäldern der Karpaten die gemeinsame serielle transnationale Weltnaturerbestätte „Primeval Beech Forests of the Carpathians and Ancient Beech Forests of Germany“. Sie bestand aus 6 Gebieten in der Ukraine, 4 Gebieten in der Slowakei und 5 Gebieten in Deutschland. 2017 erfolgte auf Antrag von Österreich eine zweite Erweiterung. Die Welterbestätte der „Ancient and Primeaval Beech Forests of the Carpathians and other Regions of Europe“ umfasst derzeit 78 Teilgebiete mit einer Gesamtfläche von über 92.000 Hektar in 12 Ländern Europas. 2020 reichte die Schweiz eine Erweiterung um nochmals 37 Teilgebiete in 10 Ländern bei der UNESCO ein.

Land	**Anzahl / und Fläche [ha] der Teilgebiete**			
	2007	**2011**	**2017**	**Antrag 2020**
Einschreibung 2007				
Ukraine	6 / 23.512		9 / 5.473	
Slowakei	4 / 5.766			
1. Erweiterung 2011				
Deutschland		5 / 4.392		
2. Erweiterung 2017				
Albanien			2 / 3.391	
Belgien			5 / 269	
Bulgarien			9 / 10.989	
Italien			10 / 2.127	6
Kroatien			3 / 3.321	
Österreich			5 / 7.119	
Rumänien			12 / 23.983	
Slowenien			2 / 795	
Spanien			6 / 886	
3. Erweiterung Antrag 2020				
Bosnien-Herzegowina				1
Frankreich				9
Montenegro				2
Tschechei				1
Polen				4
Serbien				5

Schweiz				2
Slowakei (Neufassung)				6
Nord-Mazedonien				1
Summe	10 / 29.278	+ 5 / 4.392 =15 / 33.670	+ 63 / 58.353 = **78 / 92.023**	+37 /ca. 20.000

Tab. 1: Erweiterungsschritte und beteiligte Länder der seriellen transnationalen Welterbestätte europäischer Buchenwälder

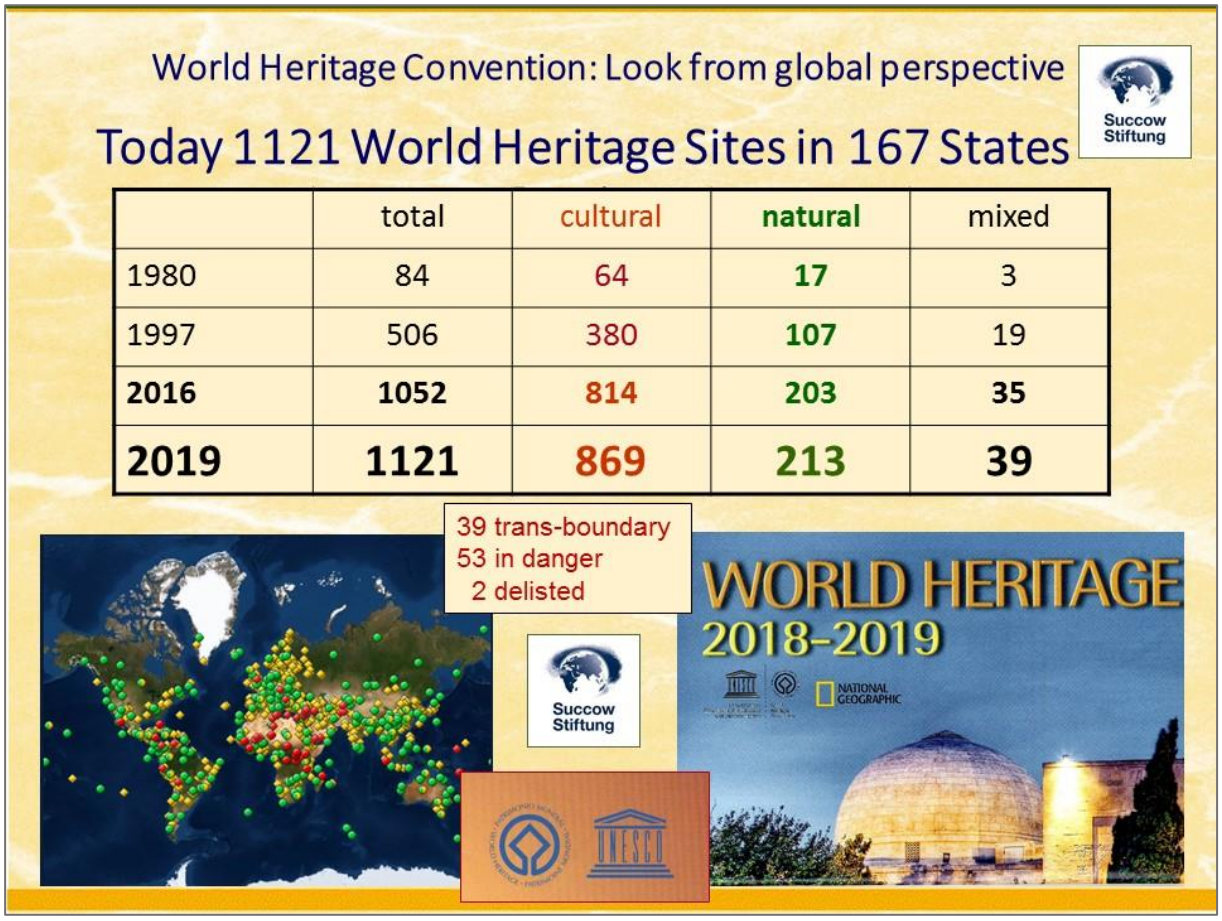
Abb. 1: Lage der Teilgebiete der „Ancien and Primeval Beech Forests oft he Carpathians and Other Regions of Europe“ in den Buchenwald-Regionen Europas

Lange Zeit galten Buchenwälder als eintönig, artenarm und uninteressant für den Naturschutz. So stellt sich die Frage, was ist Besonderes an ihnen und wie kam es, dass sie nun sogar zum Welterbe der Menschheit zählen? Dazu sei zunächst ein Blick in die Geschichte geworfen.

Die „Konvention für den Schutz des Kultur- und Naturerbes der Welt“ wurde 1972 von der UNESCO verabschiedet. Die Welterbe-Konvention kann auf Antrag der Mitgliedsstaaten Stätten von „außerordentlichem universellem Wert“ (OUV) unter den Schutz der Weltgemeinschaft stellen. Die Hürden zur Einschreibung in die Welterbeliste sind hoch, der Nominierungsprozess aufwendig und formalisiert. Im Fall von Naturstätten muss u.a. mindestens eines von vier Kriterien zur Begründung des OUV erfüllt sein. Weltweit gibt es viermal mehr Weltkulturerbe als Naturerbe (s Abb. 2). In Europa besteht ein noch größeres Ungleichgewicht, da hier kaum Naturstätten verblieben sind, die den hohen Anforderungen der Konvention genügen. Deutschland hat derzeit 43 Kulturstätten und drei Naturstätten auf der Welterbeliste.

Vor 2000 gab es in Europa 28 Weltnaturerbestätten, darunter 8 mit Wäldern als wesentlichem Bestandteil, doch nur zwei mit der in Europa großflächig verbreiteten natürlichen Waldvegetation, die

Urwälder von Komi am nördlichen Ural in Russland als Beispiel borealer Nadelwälder und der Urwald von Bielowieza in Polen und Belarus als Beispiel sommergrüner Laubwälder Osteuropas. In ganz Mittel- und Westeuropa gab es keine Welterbestätte mit Wald als Schutzgegenstand, wenn man von Lorbeerwald auf Madeira und den Kanaren absieht.



	total	cultural	natural	mixed
1980	84	64	17	3
1997	506	380	107	19
2016	**1052**	**814**	**203**	**35**
2019	**1121**	**869**	**213**	**39**

Abb. 2: Entwicklung der Welterbeliste seit 1980

Als Ergebnis eines in der Zeit des Kalten Krieges begonnenen und zwei Jahrzehnte über den Eisernen Vorhang hinweg betriebenen beispielhaften Gemeinschaftsprojektes europäischer Botaniker wurde 2000 vom Bundesamt für Naturschutz (BfN) die „Karte der natürlichen Vegetation Europas“ herausgegeben, in der Buchenwälder entsprechend ihrer Bedeutung breiten Raum einnehmen.[1] 2001 regte das Buchenwaldinstitut e.V. in Korbach (Hessen) eine europäische Buchenwaldinitiative an, die vom BfN mit zwei Workshops 2003 und 2007 an der Internationalen Naturschutzakademie Insel Vilm aufgegriffen wurde.[2]

2003 veranstalteten das ukrainische Karpaten-Biosphärenreservat und die Eidgenössische Forschungsanstalt für Wald, Schnee und Landschaft eine „International Conference on Natural Forests in the Temperate Zone of Europe“ in Mukachevo in der Ukraine. Aus Diskussionen dieser Konferenz ging letztlich 2007 das transnationale Welterbe „Primeval Beech Forests of the Carpathians“ hervor. Etwa zeitgleich begann die Diskussion in Deutschland, ausgewählte deutsche Buchenwälder als Welterbe zu nominieren und damit den Waldnaturschutz in Deutschland auch als nationalen Beitrag zum Erweiterten Waldarbeitsprogramm der Konvention über die biologische Vielfalt (CBD) voran zu bringen.

---

1 Bohn, U. & Neuhäusl, R. et al. (Hrsg.) (2000, 2004): Karte der natürlichen Vegetation Europas mit Legende und Erläuterungsband. BfN, Bonn – Bad Godesberg.

2 Knapp, H. D. & Spangenberg, A. (Red.) (2007): Europäische Buchenwaldinitiative. BfN-Skripten 222.

Aufbauend auf den Ergebnissen einer vom BfN in Auftrag gegebenen Machbarkeitsstudie[3] wurde 2007 mit dem Nominierungsprozess begonnen und die trilaterale Zusammenarbeit mit Slowakei und Ukraine entwickelt, in deren Ergebnis 2010 ein Cluster aus fünf Buchenwäldern in Deutschland als Erweiterung des bilateralen Welterbes in den Karpaten offiziell nominiert worden sind. Es handelt sich um jeweils Teile der Nationalparke Kellerwald-Edersee in Hessen, Hainich in Thüringen, Müritz und Jasmund in Mecklenburg-Vorpommern sowie des Biosphärenreservates Schorfheide-Chorin in Brandenburg.[4]

Parallel zum Nominierungsprozess entspann sich eine rege und in Teilen kontroverse Diskussion über den Umgang mit Wäldern, speziell Buchenwäldern in Deutschland auf dem Hintergrund globaler Verantwortung und Vorbildwirkung für den internationalen Schutz der Wälder. BfN veranstaltete mehrere Tagungen an der INA Insel Vilm und gab mehrere Publikationen zu grundsätzlichen Themen des Waldnaturschutzes heraus und löste damit eine breite Diskussion und zahlreiche Aktivitäten in den Bundesländern Deutschlands aus.[5] Ein wesentlicher Fortschritt bedeutete die Formulierung des Zieles, 5% der Wälder Deutschlands bis 2020 der natürlichen Waldentwicklung zu überlassen in der Nationalen Strategie zur biologischen Vielfalt.[6] Dieses Ziel wurde allerdings 2020 wie viele andere Ziele der Strategie verfehlt, es scheiterte am Widerstand der Forstlobby.

Mit dem Workshop „Beech Forests – Joint Natural Heritage of Europe" im Oktober 2010 an der INA Insel Vilm wurde ein Forum für die Vernetzung von Akteuren der Urwaldforschung und des Waldnaturschutzes in Europa ins Leben gerufen. Daran nahmen Experten aus 14 Ländern Europas teil und bekundeten Interesse an der Entwicklung eines Netzwerkes von Wissenschaftlern, Vertretern von Naturschutzbehörden und Schutzgebieten sowie politischen Entscheidungsträgern mit dem Ziel eines wirksameren Schutzes europäischer Buchenwälder und Wälder überhaupt. Auf sieben weiteren Workshops in Deutschland Ukraine, Italien und Österreich wurden die fachlichen Grundlagen für die Erweiterungsnominierung durch Österreich 2016 erarbeitet und auf drei interministeriellen Treffen der beteiligten Länder abgestimmt.[7]

Einzigartig

Die Buche ist pflanzengeographisch ein typisches Element sommergrüner Laubwälder der Holarktis. Die Gattung *Fagus* ist mit *F. grandiflora* im östlichen Nord-Amerika, mit *F. sylvatica* in weiten Teilen Europas, mit der nahe verwandten *F. orientalis* in West-Asien und mit etwa 6 Arten meist kleiner Areale in Ost-Asien verbreitet. Die Verbreitung der Buche in Europa wurde erstmals von Schouw (1823) dargestellt, dies ist eine der ersten Pflanzenverbreitungskarten überhaupt in der Geschichte der Pflanzengeographie[8]. Hundert Jahre später rief Rübel (1925) zur systematischen Erforschung der Buchen-

---

[3] Buchenwaldinstitut (2007): Machbarkeitsstudie für eine UNESCO-Welterbenominierung eines ausgewählten deutschen Buchenwaldclusters, Teilprojekt 1: Fachwissenschaftlicher Teil. Plachter, H. et al. (2007): Teilprojekt 2: Strategisch-logistischer Teil.

[4] Lenkungsgruppe (2009): Anmeldung „Alte Buchenwälder Deutschlands" als Erweiterung des Weltnaturerbes Buchenurwälder der Karpaten. Nominierungsdossier für die UNESCO zur Eintragung in die Welterbeliste. Knapp, H. D. & Großmann, M. (2011): Eine Vision wird Realität. Welterbestatus für fünf deutsche Buchenwaldgebiete. Nationalpark 154 (4/2011), S 28-30.

[5] Natur und Landschaft 9/10 (2007): Schwerpunkt Buchenwälder. BfN (2008): Beech Forests – a German contribution to the global forest biodiversity. BfN-Skripten 233. BfN (2008): Bonner Thesen zum "Naturerbe Buchenwälder". BfN (2008): Naturerbe Buchenwälder. Situationsanalyse und Handlungserfordernisse. BfN-Skripten 240.

[6] BMU (2008): Nationale Strategie zur biologischen Vielfalt.

[7] Ibisch, P., Waldherr, M. & Knapp, H. D. (2017): Erweiterungsnominierung zu den „Buchenurwäldern der Karpaten und Alten Buchenwäldern Deutschlands" als paneuropäische UNESCO-Weltnaturerbestätte. Natur u. Landschaft 93/3, S. 109-118.

[8] Schouw, J. F. (1823): Grundzüge einer allgemeinen Pflanzengeographie. Berlin.

wälder Europas auf. Als Ergebnis dieser ersten europaweiten Gemeinschaftsarbeit zur Erforschung eines zentralen Vegetationstyps gab Rübel (1932) das Buch „Die Buchenwälder Europas“ heraus mit Beiträgen über Buchenwälder in 13 europäischen Ländern sowie über *Fagus orientalis* im Kaukasus.[9]

Die Buche ist heute von den britischen Inseln, der Bretagne und nordspanischen Gebirgen im Westen bis zum östlichen Karpaten-Vorland im Osten, von Süd-Skandinavien im Norden bis Sizilien im Süden verbreitet (Abb. 3).

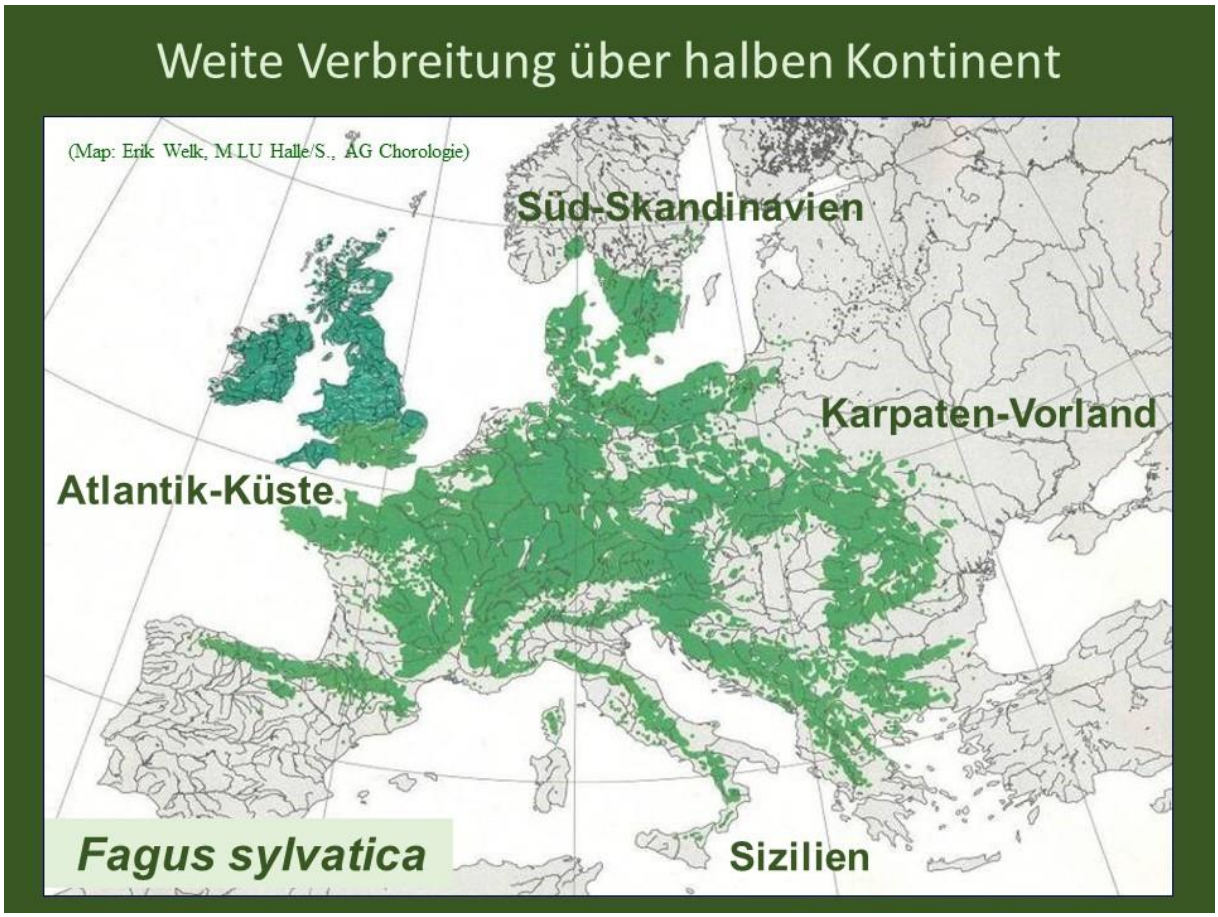


Abb. 3: Die Verbreitung der Rotbuche *(Fagus sylvatica)* in Europa

Sie wächst von der Meeresküste, durch Tiefland, Hügel- und Bergland bis an die obere Waldgrenze in Gebirgen. Sie weist eine extreme standörtliche Amplitude auf, wächst auf nacktem Sand ebenso wie auf blankem Kalk, auf saurem Fels und schwerem Lehm, ja kommt sogar auf Torflagern vor. Sie kann über 600 Jahre alt werden. Die ältesten Bäume wurden im italienischen Apennin, in den südlichen Alpen und den ukrainischen Karpaten festgestellt, jeweils in höheren Berglagen unter ungünstigen Wuchsbedingungen nahe der Waldgrenze. Innerhalb des für die Buche geeigneten temperierten humiden Klimas sind ihr lediglich durch Nässe oder extreme Trockenheit Grenzen gesetzt. Dank großer Schattentoleranz und der Versorgung von Mutterbäumen können junge Buchen jahrzehntelang im Schatten überdauern und nach Zusammenbruch von Altbäumen die entstandenen Lücken rasch wieder schließen.

Einzigartig an der Buche ist aber vor allem ihre nacheiszeitliche Ausbreitungsgeschichte aus eiszeitlichen Refugien, in deren Verlauf es ihr gelungen ist, in weiten Teilen Europas zur Vorherrschaft in der natürlichen Vegetation zu gelangen. Unter dem Schirm einer einzigen dominierenden Baumart hat sich eine Vielzahl von Waldtypen herausgebildet.

---

[9] Rübel, E, (1925): Vorschläge zur Untersuchung von Buchenwäldern. Beiblatt zu den Veröffentlichungen des Geobotanischen Institutes Rübel in Zürich Heft 3. Rübel, E. (Hrsg.) (1932): Die Buchenwälder Europas. Veröffentlichungen des Geobotanischen Institutes Rübel in Zürich. 8. Heft.

Vielfältig

In der Karte der natürlichen Vegetation Europas werden auf nährstoffreichen Standorten allein 58 Buchenwald-Typen in 24 geographischen Varianten unterschieden, auf nährstoffärmeren Standorten nochmals 28 Buchenwald-Typen in 12 geographischen Varianten.[10] In vielen Waldtypen herrscht die Buche absolut, in Buchen-Mischwäldern ist sie mit insgesamt zahlreichen aber jeweils nur wenigen anderen Baumarten vergesellschaftet. Die Krautschicht von Buchenwäldern ist in Abhängigkeit vom Standort und der geographischen Lage höchst vielfältig. Aufgrund der Klimadifferenzierung und unterschiedlichen pflanzengeographischen Zusammensetzung können innerhalb des Buchenareals verschiedene Buchenwald-Regionen unterschieden werden (Abb. 4).

In höheren Berglagen gesellen sich Tanne und Fichte im Bergmischwald zur Buche. In Schluchten des mitteleuropäischen Hügel- und Berglandes gesellen sich Berg-Ahorn, Berg-Ulme, Sommer-Linde und Esche zur Buche, in trockenwarmen Lagen Feld-Ahorn und Elsbeere. Im atlantischen Europa ist die immergrüne Stechpalme ein stetiger Begleiter der Buche. Auf der Pyrenäen-Halbinsel kommt die Buche zusammen mit Pyrenäen-Eiche vor, in der zentralmediterranen Region in Italien berührt sich ihre Verbreitung mit derjenigen der immergrünen mediterranen Stein-Eiche, auf der Balkan-Halbinsel u.a. mit Schwarz-Kiefer, Schlangenhaut-Kiefer und Hopfenbuche.

Im Vortrag wurden Beispiele aus allen 12 Buchenwald-Regionen gezeigt. Die Reise begannt in Orient-Buchenwäldern am Nord-Abfall des Alborz-Gebirges im nördlichen Iran führte über die Kolchis in Georgien, Halbinsel Krim und Nord-Anatolien (BFR 12) zur Balkan-Halbinsel (Griechenland, Nord-Mazedonien, Albanien, BFR 4), zu den Ost-Alpen in Österreich (BFR 6) und den Karpaten (Rumänien, Ukraine, Slowakei, BFR 8). Mit einem Abstecher in das nördliche Vorland der Karpaten (BFR 11) ging die Reise weiter über Deutschland (BFR 5, 11) in den Ostseeraum bis Süd-Norwegen (BFR 10), durch das atlantische Europa (BFR 9) zur Südwestgrenze der Buchenverbreitung (Spanien, BFR 1), über Mittel- und Süd-Italien und endete schließlich bei den südlichsten Vorkommen am Ätna auf Sizilien (BFR 2).

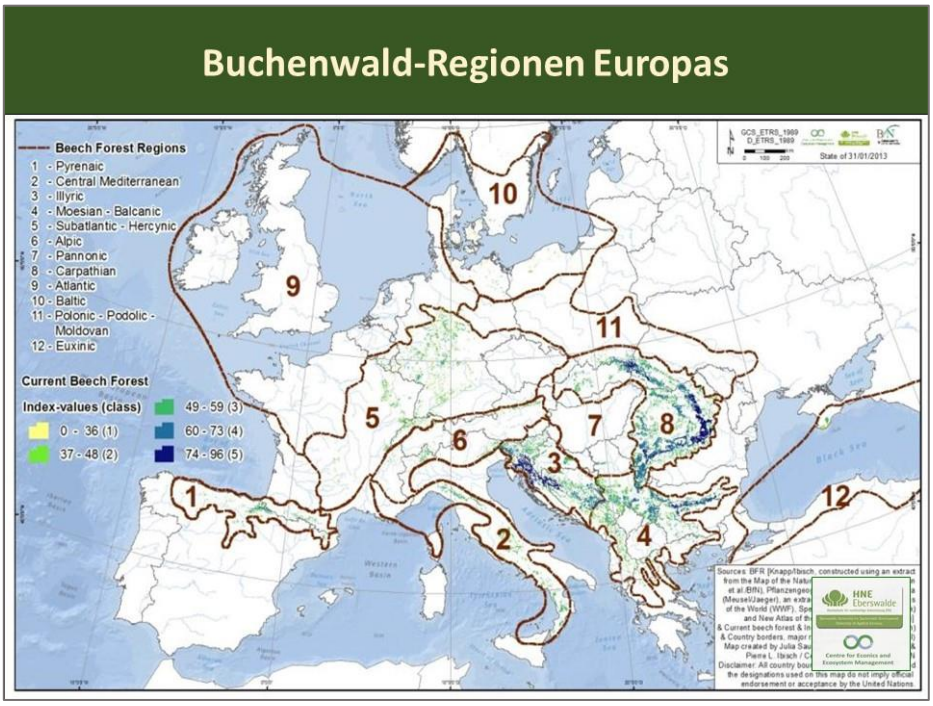


Abb. 4: Aufgrund klimatischer, naturräumlicher und pflanzengeographischer Unterschiede können 12 Buchenwald-Regionen (Beech Forest Regions, BFR) in Europa unterschieden werden

[10] Bohn, U. & Neuhäusl, R. et al. (Hrsg.) (2000, 2004): Karte der natürlichen Vegetation Europas mit Legende und Erläuterungsband. BfN, Bonn – Bad Godesberg; Bohn, U. & Gollub, G. (2007): Buchenwälder als natürliche Vegetation Europas. Natur u. Landschaft 82(9/10), S. 391-397.

Nicht nur die Buchenwälder sind vielfältig in ihrer Zusammensetzung und Struktur sondern auch die Buche als Baum weist sehr vielfältige Wuchsformen auf. Sie strebt im geschlossenen Bestand mit geraden Stämmen und schlanken Kronen himmelwärts zum Licht, kann im Einzelstand mächtige dicke Stämme und gedrungene breite Kronen ausbilden. An Felsstandorten ducken sich zwergwüchsige Bäume mit gedrungenen Stämmen und gewundenen Ästen an den Fels, in schneereichen Lagen der oberen Bergstufe sind die Stammbasen als „Säbelwuchs“ gebogen und nahe der Waldgrenze bildet die Buche dem Boden anliegende Legformen aus. In Naturwäldern sind die Bäume über ihr Wurzelgeflecht und Mykorrhiza-Pilze miteinander verbunden und oft wachsen mehrere bis viele Buchen gruppenweise zusammen.

Abb. 5: Zwischen erstarrter Lava am Süd-Abfall des Ätna erreicht die Buche die Südgrenze ihrer Verbreitung in Europa

Verletzlich

Trotz expansiver Ausbreitung, trotz Konkurrenzkraft und Kooperationsvermögen, trotz Anpassungsfähigkeit und Flexibilität ist die Buche eine verletzliche Baumart, sind Buchenwälder ein gefährdetes Ökosystem. Die Buche erleidet bei plötzlicher Freistellung „Sonnenbrand“ an der Rinde, zeigt Trockenschäden bei zu geringen Niederschlägen und sinkendem Grundwasser.

Buchenwälder wurden einst in ihrer Ausbreitung über Europa indirekt vom Menschen gefördert, indem sie auf brachfallendem Kulturland im Verlauf der Waldregeneration in Wüstungsphasen zur Vorherrschaft gelangen konnte. Die Wälder, insbesondere Buchenwälder Europas wurden im Verlauf mehrerer frühgeschichtlicher und historischer Rodungsphasen stark reduziert und die verbliebenen Restwälder durch Übernutzung degradiert und seit Ende des 18. Jahrhunderts weithin in Kiefern- und Fichtenforsten umgewandelt. Buchen-Urwälder gibt es bis auf einzelne Ausnahmen nicht mehr, alte,

lange Zeit nicht durch Holznutzung degradierte Buchenwälder nur noch in meist kleinen Restbeständen.

Die Rodung von Urwäldern und der Wandel von Wald-Wildnis zu Kulturlandschaften in der Vergangenheit waren eine Voraussetzung für die Entwicklung unserer Zivilisation. Der Schutz der verbliebenen alten Wälder heute ist eine Bedingung für den Fortbestand von Zivilisation.

Gegenwärtig unterliegen Wälder weltweit jedoch massivem Nutzungsdruck durch global agierende Holzlobby. Davon sind auch Buchenwälder nicht ausgenommen. Besonders krasse Waldzerstörung findet derzeit in den rumänischen Karpaten statt. Aber selbst in Deutschland, dem Ursprungsland des Nachhaltigkeitsprinzips, unterliegen die Wälder intensivem Nutzungsdruck. „Der Wald in Deutschland geht nicht nur am Klimawandel zugrunde, sondern auch an einer falschen, naturwidrigen und nicht mehr zeitgemäßen Forstwirtschaft. Trotz dieser Wald-Krise setzen Forst- und Holzlobbyisten weiterhin auf ein Waldbaukonzept, das sowohl ökonomisch als auch ökologisch längst schon gescheitert ist.“[11]

Urwald und alter Wald sind von unwiederbringlichem Wert, weil sie nicht „gemacht“ werden können. Der Faktor Zeit kann vom Menschen weder beschleunigt noch ersetzt werden. Die wenigen verbliebenen Reste von altem Naturwald sind zu wertvoll für Bretter zersägt oder geschreddert und zu Pellets gepresst zu werden. Es ist eine tragische Fehlentwicklung und Ungeheuerlichkeit, dass durch die Erklärung von Holz zu regenerativer Energie die Zerstörung von Naturwäldern als „Klimaschutz“ proklamiert wird. Die UNESCO Welterbe-Konvention kann als ein Instrument gegen globale Waldzerstörung und für einen wirksamen Schutz auch von Wäldern genutzt werden. Das Welterbe europäischer Buchenwälder trägt dazu bei, Wert und Bedeutung von Urwäldern und alten Wäldern einschließlich ihrer natürlichen Dynamik ins Bewusstsein breiter Öffentlichkeit zu bringen, Restbestände zu sichern und eine notwendige Waldwende herbeizuführen.[12]

Wunderschön

Abschließend wird mit Ansichten aus vier Jahreszeiten der ästhetische Wert von alten Buchenwäldern hervorgehoben. Buchenwälder offenbaren zu allen Jahreszeiten und bei jedem Wetter ihre besondere Schönheit. Sei es das frische Grün des Lauaustriebs im Frühjahr, der kühlende Schatten im Sommer, die leuchtende Laubfärbung im Herbst oder sei es die Klarheit der Baumstrukturen im Winter – Buchenwälder sind einfach schön. Der Vortrag schloss mit einem Zitat des Dramatikers Bertolt Brecht (1898-1956): „Weißt du was ein Wald ist? Ist ein Wald etwa nur zehntausend Klafter Holz? Oder ist er eine grüne Menschenfreude?“[13]

E-Mail-Adresse des Verfassers: hannes.knapp@t-online.de

---

[11] Panek, N. (2019): Holzfabriken in der Krise. Vöhl-Basdorf, 26 S.

[12] Knapp, H. D., Klaus, S. & Fähser, L. (Hrsg.) (2021): Der Holzweg – Wald im Widerstreit der Interessen. München, 477 S.

[13] Brecht, B., Herr Puntila und sein Knecht Matti.

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Armin Jähne (MLS)

Redlichkeit der Wissenschaft und Wissen als Grundlage gesellschaftlichen Fortschritts (Sammelrezension)

Gerhard Banse, Wolfgang Küttler, Heinz-Jürgen Rothe (Hrsg.): 25 Jahre Leibniz-Sozietät – Vielfalt des wissenschaftlichen Lebens 1993–2018. Berlin 2018, 147 S. (Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften, Bd. 137);

Gerhard Banse (Hrsg.): Disziplinäres und Interdiziplinäres. Einblicke und Ausblicke. Festvorträge auf Leibniz-Tagen der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin von 1994 bis 2019. Berlin 2020, 520 S. (Abhandlungen der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften, Bd. 60);

Gerhard Banse, Dieter B. Herrmann, Herbert Hörz (Hrsg.): 25 Jahre Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin. Reden der Präsidenten auf den Leibniztagen 1993–2017. Berlin 2018, 404 S. (Abhandlungen der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften, Bd. 50)

Veröffentlicht: 15. März 2021

I.

Am 15. April 2918 feierte die Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e.V. (fernerhin: LS) ihr 25jähriges Jubiläum. Gegründet als freie, unabhängige Gelehrtengesellschaft, knüpfte sie in historischer und geistiger Tradition an die 1700 von Gottfried Wilhelm Leibniz ins Leben gerufene ehrwürdige Kurfürstlich-Brandenburgische Societät der Wissenschaften an, die später als Preußische Akademie der Wissenschaften und seit dem 1. Juli 1946 auf SMAD-Befehl 187/46 als Deutsche Akademie der Wissenschaften weiterlebte (1972 umbenannt zur Akademie der Wissenschaften der DDR).

Im 2018 erschienenen Band 137 der „Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften“ (fernerhin: SBLS) wird anlässlich des Jubiläums eine vorläufige Bilanz gezogen: „25 Jahre Leibniz-Sozietät – Vielfalt des wissenschaftlichen Leben 1993 – 2018“.

Neben dem Festvortrag des damaligen Präsidenten der LS, Prof. Dr. Gehard Banse, der mit Stolz, an das breite disziplinäre und interdisziplinäre Leistungsspektrum ihrer Mitglieder erinnerte, und den Grußworten, berichten die innerhalb der LS existierenden, disziplinär bzw. interdiziplinär und thematisch ausgerichteten, Arbeitskreise (fernerhin: AK) über ihre bisherige Entwicklung (bis Ende 2017), ihre Aufgaben und ihre Perspektiven. Ihre Tätigkeit zeichnet sich durch zwei Besonderheiten aus. Zum einen stammen die sich dort engagierenden Wissenschaftler nicht nur aus der LS, sondern kommen zu einem nicht geringen Teil von außerhalb der LS. Zum anderen finden die Treffen der AK, mehr oder weniger lose an sie angekoppelt, sowohl in der Sozietät als auch anderenorts statt, da sie ein relativ selbständiges Dasein führen. Die Berichte der AK gliedern sich in der Regel wie folgt: Gründung, thematischer Gegenstand, Arbeitsweise. Aktivitäten und künftige Vorhaben.

Der AK Wissenschaftsgeschichte (seit 2001), geschaffen als beratendes Organ des Präsidiums der LS, befasst sich vorrangig mit der Berliner Akademiegeschichte, aber auch anderen wissenschaftsgeschichtlichen Themen, so u.a. *Akademische und außerökonomische Forschung in Deutschland* (Abhandlungen der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften [fernerhin: AbhLS], Bd. 34, 2013) oder *Akademie und Universität in historischer und aktueller Sicht* (AbhLS, Bd. 29, 2013).

Der *AK Allgemeine Technologie* (seit 2001; geleitet von Gerhard Banse und Ernst-Otto Reher [gest. 2016] bzw. – seit 2018 – Norbert Mertzsch) gehört wie die AK Geo-, Montan-, Umwelt-, Weltraum- und Astrowissenschaften (seit 2002), Pädagogik (seit 2000) und Vormärz- und 1848er

Revolutionsforschung (2002 angeschlossen an die LS) zu den besonders aktiven, erfolg- und resultatreichen Fachgruppen. Breit aufgestellt ist die „Allgemeine Technologie“, deren Bericht – neben der Bestimmung des Forschungsgegenstandes – eine lange Liste wissenschaftlicher und wissenschaftorganisatorischen Aktivitäten enthält: die Symposien 2001 (*Allgemeine Technologie – Vergangenheit und Gegenwart*), 2004 (*Fortschritte bei der Herausbildung der Allgemeinen Technologie*), 2007 (*Allgemeine Technologie – verallgemeinertes Fachwissen und konkretisiertes Oprientierungswissen zur Technologie*), 2010 (*Ambivalenzen von Technologien – Chancen, Gefahren, Missbrauch*), 2012 (*Technik – Sicherheit – Techniksicherheit*), 2014 (*Technologiewandel in der Wissensgesellschaft – qualitative und quantitative Veränderungen*) und 2016 (*Technologie und nachhaltige Entwicklung*). Der Vorstellung der sieben Symposien sind die Listen der dort gehaltenen Vorträge und ihrer Veröffentlichung in den SBLS bzw. in den AbhLS beigegeben. Inzwischen haben im November 2018 das 8. Symposium *Von der Idee zur Technologie – Kreativität im Blickpunk* und im November 2020 das 9. Symposium *Lebenszyklusanalysen* stattgefunden. Die praktische Nutzung einiger der Dokumentationen geschah u.a. im Sommersemester 2013 an der Hochschule Merseburg in der Lehrveranstaltung *Einführung in die Allgemeine Technologie – Umrisse einer Theorie der Technik* im Umfange von zwei Semesterwochenstunden. Vor den Studenten, einschließlich der Gruppe „Sachzeugen der chemischen Industrie“, traten Gerhard Banse, Wolfgang Fratzscher, Klaus Krug und Ernst-Otto Reher auf.

Die Konferenz „Vom Mineral zur Noosphäre“ über Vladimir I. Vernadskij im Jahre 2013 führte im Zuge nachfolgender Überlegungen 2015 zur Gründung des *AK Emergente Systeme, Information und Gesellschaft* (Leiter: Wolfgang Hofkirchner; Stellvertreter: Hans-Jörg Kreowski). Inhaltlich beschäftigt sich dieser AK mit dem wissenschaftlichen, disziplinübergreifenden Verständnis von Natur, Technik und Gesellschaft und den Wechselbeziehungen zwischen Systemansätzen und Informationswissenschaften, wobei insbesondere der Frage nachgegangen wird, inwieweit Information und Informationstechnik zum Schlüssel für die Zukunft der Gestaltung der menschlichen Gesellschaft werden kann. Kernthema des AK ist folgerichtig die Bewertung von Technologien und die Problemanalyse technologischer Probleme als Teil sozialer Systeme. Obwohl der AK noch sehr jung ist, weist er bereits eine beachtliche Reihe von wissenschaftsorganisatorischen Aktivitäten und Resultaten auf, von denen nur einge angeführt seien: die Mitarbeit am *Handbook of Cyber-Development, Cyber-Democrazy, and Cyber-Defense* (vier angenommene und 2018 veröffentliche Beiträge), die Teilnahme am 10. Internationalen Leibniz-Kongress im Juli 2016 in Hannover, der Workshop *Information und Bedeutung sowie Emergenz und Möglichkeitsfelder* im Oktober 2016 in Nürnberg, das AK-Treffen im April 2017 in Wien, die gemeinsame Tagung der AK Emergente Systeme… und Gesellschaftsanalyse und Klassen im September 2017 in Berlin sowie das Kolloqium *Technik und Literatur* im Dezember 2017 ebenfalls in Berlin. Hinzu kommen die Forschungsprojekte *Systemansätze zur Informationsethik* (seit Anfang 2017) und *Ursprünge des systemischen Denkens* (Start August 2017, Wien). Als Planungsvorgaben figurieren ein Syposium zu Emergenz und Gesellschaft (Herbst 2019) und die Herausgabe eines Sammelbandes in der Buchreihe „Systems“ des Bertalanffy-Zentrums.

Einer der ältesten, aktivsten und erfolgreichsten AK der LS ist der *AK Geo-, Montan-, Umwelt-, Weltraum- und Astrowissenschaften*, 2002 von Heinz Kautzleben ins Leben gerufen, der lange Jahre (bis 2014) sein Sprecher und Spiritus rector war. Anliegen des AK ist es, im Rahmen interdisziplinärer Verflechtung globale Probleme wie Ursachen, Ablauf und Auswirkungen der derzeitigen Klimaveränderungen, die sichere Versorgung der Menschheit mit Energie, Rohstoffen und Wasser oder Aspekte der Energiewende zu behandeln. Zu Buche der Arbeit des AK schlagen, neben der Würdigung herausragender Mitglieder der Vorgängerakademien der LS, aber auch von deren Mitgliedern selbst anlässlich von Jubiläen in Form von Konferenzen, Kolloquia, Workshops oder Festsitzungen, die Teilnahme an den jährlich von Dieter B. Herrmann veranstalteten „Raumfahrthistorischen Kolloquien“ ebenso wie die Kontakte zu Großforschungszentren wie das GFZ Potsdam, die DLR mit ihrem Standort in Berlin-Adlershof oder das Alfred-Wegener-Institut.

Der *AK Gesellschaftsanalyse und Klassen* (ab 2007, Leiter: Michael Thomas, Stellvertreter Ulrich Busch), knapper und treffender auf „Gesellschaftsanalyse“ reduziert, führt sich auf die Initiative des

Soziologen Helmut Steiner (gest. 2009) zurück. Sein Wirkungsfeld lässt sich wie folgt umreißen: Erstens geht es um eine breit angelegte Verständigung über unterschiedliche gesellschaftliche Entwicklungen, soziale, regionale und globale Umbrüche sowie über die Vielfalt von Transformationsprozessen. Das geschah und geschieht auf dem Wege von Fallstudien und Workshops u.a. zu historischen und aktuellen Entwicklungen in Lateinamerika und China, zum us-amerikanischen New-Deal der 1930er Jahre, zu einer bäuerlichen Dritter-Weg-Variante (Aleksandăr Stambolijski) im Bulgarien der 1920er Jahre oder dem schwedischen Wohlfahrtsmnodell, wobei sich zeigt, dass der AK ohne ein breit gefächertes Netzwerk, auch über die Grenzen der LS hinaus, nicht auskommt. Zweitens werden etwa ab 2013 die thematisch verzweigten und oft nur locker verbundenen Diskussionen zu einer konzeptionell stringenten Arbeitsperspektive gebündelt (Phase thematischer Konsolidierung). Die Ergebnisse, die der AK vorlegte, finden sich in vier Bänden der AbhLS zusammengefasst: *Transformation im 21. Jahrhundert. Theorien – Geschichte – Fallstudien* (2015, Bd. 39, zwei Halbbände), *Ein Vierteljahrhundert Deutsche Einheit: Facetten einer unvollendeten Integration* (2015, Bd. 42), *Reform – Revolution – Transformation. Zur Theoriegeschichte sozialen Wandels* (2016, Bd. 45), *Digitalisierung und Transformation. Industrie 4.0 und digitalisierte Gesellschaft* (2017, Bd. 49).

Der zunächst jüngste *AK Mentale Repräsentationen*, im Januar 2018 von Kerstin Störl gegründet und seither von ihr geleitet, hat die Erforschung der Beziehungen von Sprache und Denken und damit verbunden eines Netzwerkes von Konzepten zum Inhalt, „das durch eine Vielzahl verbaler und nonverbaler Mittel ausgedrückt“ und mit dem Begriff „Multimodalität“ charakterisiert wird. Zur Mitarbeit im AK wurden Linguisten, Philosophen, Psychologen, Neurologen, Kulturwissenschaftler, Anthropolgen eingeladen, kurzum Wissenschaftler, die sich mit den verschiedensten Kulturkreisen der Welt beschäftigen. Gerechnet wird mit zwei- bis dreimaligen Veranstaltungen im Jahr.

Der *AK Pädagogik* entstand 2000 (Leitung: Christa Uhlig, Dieter Kirchhöfer [gest. 2017], Bernd Meier als Sprecher seit 2014) auf Initiative von Gerhart Neuner (gest. 2008) als Reaktion auf den schon damals zu konstatierenden Reformstau im deutschen Bildungswesen, der einherging mit beträchtlichen Leistungsdefiziten im internationalen Vergleich und in unmittelbarem Zusamenhang von Bildungserfolg bzw. –mißerfolg und sozialer Herkunft stand. Mit Kolloquien, Workshops und Publikationen zu Bildungsfragen sollten fortan die Erfahrungen und wissenschaftliche Potenziale der LS in den Bildungsdiskussionen des Landes explizit zum Tragen kommen. Das gelang mit solch streitbaren Themen wie *Wissenschaft als Aufklärung* (1999, SBLS Bd. 28, H. 1), *Allgemeinbildung unzeitgemäß?* (1999, SBLS, Bd. 31, H. 4), der Tagung *Soziale Befreiung – Emanzipation – Bildung. „Das Jahrhundert des Kindes“ zwischen Hoffnung und Resignation*“ (2001, AbhLS Bd. 5), *Bewahranstalt oder Kreativschule? Bildung in der frühen Kindheit in Deutschland im 20. Jahrhundert. Empirie, Theorie, Utopie* (2004, AbhLS Bd. 16), *Kindheit in der DDR* (2003, Frankfurt/Main, Verlag Peter Lang), *Bildung heute – Gefährdungen und Möglichkeiten* (2004, SBLS, Bd. 72) und nicht zuletzt mit der internationalen Tagung anlässlich des 350. Jahrestages des Druckes der „Opera didactica omnia“ von Johann Amos Comenius unter dem Thema *Religiöse Toleranz, Weltfrieden und allumfassende Bildung aller Menschen*, die im März 2007 in Berlin stattfand (vgl. SBLS, Bd. 106 [2010]). Öffentlichkeit erlangte der AK auch mit der Beteiligung am Forum Bildung, das im Jahre 2000 vom Bundesministerium für Bildung und der Kultusministerkonferenz geschaffen wurde, um die Bildungsreformdebatte in der BRD zu intensivieren. Herausgehoben zu werden verdient die 2005 von Christa Uhlig, Bodo Friedrich und Dieter Kirchhöfer initierte Reihe von eigenständigen erziehungswissenschaftlichen Publikationen, die vom Peter Lang Verlag betreut wurden. Bis 2017, als die Reihe geschlossen wurde, waren 17 zumeist Sammelbände erschienen, so – in freier Auswahl – *Robert Alt (1905–1978)* im Jahre 2006 (Bd. 1), *Naturwissenschaftliche Bildung im Gesamtkonzept von schulischer Allgemeinbildung* (2009, Bd. 6), *Bildung und soziale Differenzierung in der Gesellschaft* (2012, Bd. 9), *Inklusion und Integration. – Theoretische Grundfragen und Fragen der praktischen Umsetzung im Bildungsbereich* (2013, Bd. 13) und *Schulreform 1946 in der Sowjetischen Besatzungszone Deutschlands* (2017, Bd. 17). Inhaltliche Schwerpunkte der wissenschaftlichen Aktivitäten des AK bilden erstens die gesellschaftlichen und pädagogisch-theoretischen Ausgangsbedingungen der Bildungsentwicklung in der DDR, zweitens die pädagogischen

Theoriediskurse und die Wissenschaftsentwicklung in der DDR zwischen Anspruch und gesellschaftlicher Widersprüchlichkeit und drittens Problemfelder pädagogischer Entwicklung in historischen und aktuellen Zusammenhängen.

Was ist unter dem Begriff „Prinzip Einfachheit“ zu verstehen? Darauf eine zufriedenstellende Antwort zu geben, denn es handelt sich um ein sehr diffiziles Problem, ist nicht nur Sache von Fachvertretern der kognitiven Psychologie und der Wissenschaftsphilosophie, sondern gleichfalls der Natur-, Technik- und Lebenswissenschaften, und nicht weniger – in ihrer gesamten Bandbreite – auch der Sozial- und Geisteswissenschaften. Die Gründungsveranstaltung des *AK Prinzip Einfachheit* im April 2010 trug dieser Forderung nach einer weitestgehend interdisziplinären Herangehensweise voll Rechnung. Klar hoben sich ergebnisoffen einige entscheidende Fragestellungen allgemeiner wie spezieller Natur heraus. Der zur Debatte stehende allgemeine Fragenkomplex lautet: Ist Einfachheit ein universelles Prinzip in der Natur – und möglicherweise auch in der Gesellschaft... und ist das Prinzip Einfachheit in allen zu betrachtenden wissenschaftlichen Disziplinen nachweisbar? Aus der allgemeinen leiten sich zwei spezifische Fragestellungen ab: Erstens, welches sind die Erscheinungsformen des Prinzips Einfachheit in den zu betrachtenden unterschiedlichen Disziplinen zweitens, und welches sind – darauf eingegrenzt – dort die Voraussetzungen für Einfachheit, d.h. welches sind die Prozesse, die im Resultat zu einfachen Strukturen, Abläufen, Funktionen, Gesetzen geführt haben bzw. führen? Der AK (Leiter: Erdmute Sommerfeld, Herbert Hörz, Werner Krause) trifft sich mit in der Regel 15 bis 25 Personen zweimal im Jahr. Abgerechnet werden außer der Gründungsveranstaltung für die Zeitspanne von 2010 bis 2017 fünfzehn halbjährliche Colloquia, u.a. *Einfachheit und Komplexität im Klimasystem der Erde* (2010), *Information und Entropien – komplexe Werk- und Denkzeuge des Prinzips Einfachheit* (2013), *Einfachheit in Rechtswissenschaft und Rechtspraxis: Plurimae leges – corruptissima re publica?* (2013), *Die verführerische Illusion „einfacher“ Konzepte – Kritische Beobachtungen zum Prinzip Einfachheit an Hand von Beispielen aus Molekularbiologie und Medizin* (2014), *Einfachheit, Wahrheit und Schönheit* (2017). Ergebnisse sind in den SBLS 108 (2010) und 125/126 (2016) enthalten.

Der Beginn seines Wirkens setzte für den *AK Toleranz* mit der 1. Toleranzkonferenz im November 2002 in Oranienburg bei Berlin ein (SBLS, Bd. 56 (2002)). Es folgten weitere zehn Konferenzen bis zum Jahre 2011 (in Auswahl): *Toleranz und ethnische Minderheiten in Deutschland und Europa* (2003, SBLS Bd. 65 (2004)), *Toleranz im Spannungsfeld religiöser, sozialer und kultureller Pluralität* (2004, SBLS, Bd. 77 (2005)), *Toleranz in ökonomischen Prozessen und Verhältnissen* (2006, SBLS, Bd. 91 (2007)), *Bildung und Toleranz* (2007, SBLS, Bd. 97 (2008)), *Oranienburg – Beispiele einer Stadt zwischen Toleranz und Intoleranz* (2012). Leiter des AK waren Siegfried Wollgast (gest. 2017), ab 2004 gemeinsam mit Erich Hahn, Dieter Kirchhöfer, Lothar Kolditz und Lothar Ebner. Nachdem Lothar Ebener 2014 als „Verantwortlicher vor Ort“ verstorben war, die Resonanz der Toleranzkonferenzen nachzulassen begann und sich keine neuen Alternativen für eine Fortsetzung fanden, wurde der AK aufgelöst. In AbhLS, Bd. 33 (20913) ist eine Auswahl an Texten enthalten. – Die wissenschaftliche Behandlung der Toleranzproblematik stieß, gesellschaftspolitisch bedingt, auf gewisse Schwierigkeiten und war mit einigen einseitigen Vorurteilen äußerer Herkunft belastet. Wie ist Toleranz zu definieren? Ist Toleranz unendlich dehnbar, wie die deutschen Ultramoralisten glauben? Oder hat André Comte-Sponville mit der Behauptung recht: „Eine unendliche Toleranz wäre das Ende der Toleranz“ bzw. „universelle Toleranz“ ist […] weder tugendhaft noch praktizierbar“ (zit. nach AbhLS Bd. 33, S. 9). Mit anderen Worten, Toleranz ohne Grenzen ist eine Luftnummer. Gesellschaftliche Toleranz, soll sie Toleranz bleiben, bedarf wie die Toleranz im Breich der Technik, der Astronautik etc. der Beschränkung. Diese Grenzsetzung (auch Grenzwerte) ist sozial, politisch, kulturell, technisch nicht allgemein mit Intoleranz geichzusetzen, aber grenzenlose Toleranz führt letztlich zu Intoleranz (in jedem der betroffenen Bereiche anders), zu gesellschaftlichen Verwerfungen, technischen Problemen und im Extremfall zur Katastrophe. Dieser Zusammenhang wird leider – und gerade heute – sträflichst ignoriert. Die Beschäftigung mit der Toleranzproblematik lässt noch viele Fragen offen – theoretisch wie praktisch.

Der *AK Vormärz und 1848er Revolutionsforschung* wurde im November 1992 von fünfzehn Historikerinnen und Historikern gegründet. Sie hatten in der DDR bis 1990 auf den Gebieten Vormärz

und 1848er Revolution geforscht und publiziert. Sprecher dieser Bündelung geistigen Potenzials war lange Jahre Walter Schmidt, seit Sommer 2016 dann Rudolf Zewell (Bonn). Als selbständiges wissenschaftliches Forum existierte der AK anfangs ohne eine institutionelle Anbindung. Sein Anschluss an die Leibniz-Sozietät erfolgte erst 2002, und allmählich vollzog sich der Wandel hin zu einem „gesamtdeutschen" Unternehmen. Seit 1998 entstanden unter dem Titel *Akteure eines Umbruchs* 50 sogenannte Erstporträts (Gesamtporträts) von Achtundvierzigern. 2003 erschien dann der erste Band der *Männer und Frauen der Revolution von 1848/49*. Es folgten die Bände 2 (2007), 3 (2010), 4 (2013), 5 (2016), 6 (2019). Die Reihe bezog nicht nur deutsche Exponenten der Revolutionszeit ein, sondern auch ausländische Akteure wie Ludwik Mieroslawski, Giuseppe Garibaldi oder Daniele Manin. Einige Biografien wurden durch die Publikation unbekannter Quellen ergänzt. Eine ausführliche Darstellung der Geschichte des AK findet sich 2015, verfasst von Walter Schmidt, in „BzG – Beiträge zur Geschichte der Arbeiterbewegung" (Jg. 57 (2015), H. 3, S. 3–58).

Der *AK Zeit und Evolution* entstand 2003 aus dem Zusammenschluss des *AK Zeitrhythmik* (Leiter: Herbert Hörz) und des *AK Evolutionsforschung als Rekonstruktion der Vergangenheit* (Leiter: Rolf Löther, gest. 2020). Nachdem die Thematik des AK im Rahmen des in der LS verfügbaren Leistungsvermögens ausgeschöpft war, beendete der AK sein Bestehen.

Angefügt an die Leistungsbilanz der AK werden im besprochenen SBLS auch die Früchte der wissenschaftlichen Zusammenarbeit von LS und der Makedonischen Akademie der Wissenschaften und Künste (MANU) dargestellt. Vereinbart wurde diese Zusammenarbeit im November 2007 bei einem Besuch des damaligen Präsidenten der LS, Dieter B. Herrmann, und Horst Klinkmanns anlässlich des 40jährigen Bestehens der MANU in Skopje (Nordmakedonien), um zukunftsorientiert gemeinsame Forschungen auf den Gebieten der Natur und Technikwissenschaften sowie der Sozial- und Geisteswissenschaften zu fördern. Bisher fanden fünf Konferenzen statt: Im November 2007 internationale Konferenz zum 40. Jubiläum der MANU (Skopje), im April 2010 (Skopje) über *Wissenschaft und Kunst*, 2014 (Berlin) zum Thema *Der 1. Weltkrieg auf dem Balkan. Großmachtinteressen und Regionalkonflikte (von Berlin 1878 bis Neuilly 1919/1920)*, 2015 (Ochrid, Nordmakedonien) erneut über *Wissenschaft und Kunst 2* und 2019 (Berlin) über *West/Mitteleuropa und der Balkan im geistig-kulturellen Dialog 1900–1939*. Um die Ergebnisse dieser Konferenzen zu publizieren, wurde seitens der MANU, der dafür ein besonderer Dank gebührt, die zweisprachige Reihe (in Makedonisch und Deutsch) „Raspravi – Auseinandersetzungen" geschaffen. Drei Protokollbände der Konferenzen 2010 bis 2015 liegen bereits vor. Der vierte wird zum Druck vorbereitet.

II.

Ebenfalls zum 25jährigen Jubiläum der LS erschien Band 60 der AbhLS. Unter dem Titel *Disziplinäres und Interdisziplinäres. Einblicke und Ausblicke* vereinigt er die auf den jährlichen Leibniz-Tagen 1994 bis 2019 gehaltenen Festvorträge. Mit Ausnahme der Gastredner Jürgen Mittelstraß (2001), Hartmut Rudolph (2008), Abdusalam A. Guseynov (2015), Ortwin Renn (2018) und Axel Kleidon (2019) erlauben die Beiträge der Festredner aus den eigenen Reihen einen weitgehenden Einblick in das vielfältige Leistungsvermögen der Sozietät. Andererseits offenbaren sie den enormen wissenschaftlichen Erkenntnizuwachs, wenn man die Darlegungen von damals mit dem Wissensstand von heute vergleicht. Beim neuerlichen Abdruck der Vorträge wurde – soweit möglich – auf die Erstveröffentlichungen, sprich: die Originale, zurückgegriffen. Das gelang dank der Unterstützung vor allem von Georg B. Kaiser, BMB-BuchManufacturBerlin, der das nicht leichte Konvertieren der zumeist nur als pdf-Dokumente verfügbaren Texte übernahm. Der Herausgeber, Wolfgang Weist, trafo Wissenschaftsverlag Berlin, hat dann die Texte überwiegend in ihrer ursprünglichen Form belassen. Leider gab es von einigen Vorträgen keine gedruckten Versionen (Otto Prokop, 1993; Horst Klinkmann, 1995; Hans-Joachim Schellnhuber, 2004) und von den Vorträgen 2014 (Michael Decker) und 2017 (Ali Mehmet Celâl Şengör) nur Präsentationsfolien. Im letzten Falle ist das umso betrüblicher, denn der hinreißend Vortragende lieferte ein Meisterstück der Wissensvermittlung. Die Texte all dieser Beiträge fehlen im Band.

Da nicht auf alle Festvorträge gleichermaßen ausführlich eingegangen werden kann, beschränkt sich der Rezensent auf eine Auswahl davon. Zwei Vorträge hielt der Wissenschaftshistoriker und Fachmann für die Geschichte der Akademien, Conrad Grau: 1994 über *Gelehrtengesellschaft und Forschungsgemeinschaft. Zur Organisationsgeschichte der Akademien der Wissenschaften in Deutschland im 20. Jahrhundert* und 1997 über *Akademie – Stadt – Wissenschaften.* Im ersten Vortrag werden vornehmlich Einschnitte in der Akademiengeschichte im genannten Zeitraum als Orientierungespunkte gesetzt, Einschnitte, die das Verhältnis zwischen außeruniversitärer Forschung in Deutschland, gebündelt in der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (1911, fernerhin: KWG), und der Rolle der Akademien betrafen. In diesem Zusammenhang verweist Grau auf ein sehr wesentliches Faktum. Die Berliner Akademie, die um eine Vorrangstellung innerhalb der deutschen Akademienlandschaft bemüht war, wollte 1939/1940, wie in ihrer „Denkschrift“ von 1930 bereits angedeutet, die außerakademischen Forschungsinstitute zugunsten ihrer Institute beseitigen, die KWG also auflösen. Als sich die Berliner Akademie 1946 neu konstituierte, trafen zwei Konzepte aufeinander, ein eher politisch motiviertes, das auch von der sowjetischen Besatzungsmacht beeinflusst wurde und eine zentrale antifaschistisch-demokratisch verortete Forschungsinstitution vorsah, und ein anderes, das traditionell und gesamtdeutsch ausgerichtet war und Gelehrtengesellschaft und Forschungsgemeinschaft zu einer Einheit verschmolz, womit die Akademiezugehörigkeit einen unvergleich höheren Stellenwert bekam. Für Einrichtungen wie die KWG in neuer Form war kein Platz mehr. Grau wirft schließlich noch die Frage auf, inwieweit das Leibnizsche Akademieprojekt unter den veränderten gesellschaftlichen Bedingungen fortwirken konnte. Im zweiten Vortrag wandte sich Grau der Geschichte des Leibniz-Tages und seinem Platz in der LS zu, die in ihren ersten Jahren durch Herkunft und Ort in der Mitte Berlins verankert war und diesen Platz, wie angemerkt sei, nach Neueröffnung der Staatsbibliothek Unter den Linden wieder einnehmen sollte.

Mit der Akademiethematik – ähnlich wie bei Grau – beschäftigten sich auch Friedhilde Krause, zu DDR-Zeiten Generaldirektorin der Staatsbibliothek, Hubert Laitko und Herbert Hörz.

Friedhilde Krause beschäftigt sich in ihrem Vortrag *Von Mathurin Veyssière de La Croze bis Adolf von Harnack: Mitglieder der Gelehrtensozietät als Leiter der Bibliothek* (1997) – wie der Titel schon sagt – mit jener stolzen Reihe von Akademiemitgliedern, deren Verdienste als Leiter der Bibliothek in von Harnacks berühmter Akademiegeschichte von 1905 zwar nicht besonders herausgehoben wurden, deren Wirken aber aufs engste mit der Geschichte der Berliner Staatsbibliothek verbunden war. Den Reigen eröffnete der polyglotte Franzose und Hugenotte Mathurin Veyssière de La Croze (1661–1739), der sich mit der Bessenheit und Hingabe des Wissenschaftlers und Bücherfreundes um die Belange der Bibliothek kümmerte und um das Wohl ihre Angestellten sorgte. Ihm folgten – nicht zeitlich – nach: der Jurist Johann Erich Biester (1749–1816), der fast 32 Jahre seine bibliothekarische Hauptaufgabe darin sah, die Schätze, die er verwahrte, zu vermehren und ihre Benutzung auszudehnen. Letzterer kam mit der Gründung der Berliner Universität 1810 eine wachsende Bedeutung zu; der Altertumskundler Friedrich Wilken (1777–1840), dem es gelang, den Erwerbsetat fast zu verdoppeln; der Historiker Georg Heinrich Pertz (1795–1876, im Amt ab 1842), dessen größte Leistung der Systematische Katalog war; der Ägyptologe Richard Lepsius (1810–1884), der 1873 die Leitung der Bibliothek übernahm (bis 1884) und zwei große Aufgaben vor sich hatte: die Lösung der prekären Raumfrage und den Ausbau der inneren Verwaltungsstrruktur und der, in seiner Denkschrift vom April 1884, den Gedanken entwickelte, die Königliche Bibliothek gleich der Bibliothek des Britischen Museums und der französischen Bibliothèque Nationale zu einer deutschen Reichs- oder Landesbibliothek und damit zu einer der großen Weltbibliotheken zu machen, ein perspektivisches Vorhaben, das schon damals an der Kulturhoheit der Länder scheiterte. Das letzte Akademiemitglied, das in Krauses Aufzählung 1905 mit der Leitung der Bibliothek beauftragt wurde, war der Theologe und großartige Wissenschaftsorganisator Adolf von Harnack (1851–1930). In seiner Amtszeit vollzog sich der Umzug (1909–1914) mit mehr als 2 Millionen Bänden aus der „Kommode“ in den Neubau Unter den Linden.

In seinem Vortrag zum Leibniz-Tag 2000 *Theoria cum praxi. Anspruch und Wirklichkeit* untersuchte Hubert Laitko anfangs den Grundsatz „Das theoria-cum-praxi-Postulat und der Wissenschaftsbegriff“, um sich dann der Einheit und Vielfalt der Wissenschaft und dem

Selbstverständnis der Akademie zuzuwenden. Anschließend referierte er über Wissenschaftsakademien als institutioneller Typus (Identität und Wandel) und über institutionelle Weichenstellungen in der Berliner Akademiegeschichte. Zum Schluss legte er als Fazit – vorsichtig – seine Vorstellungen über akademische Optionen und Perspektiven, d.h. die Rolle der Akademien im 21. Jahrhundert, dar. Mit Laitkos Vortrag korrespondiert in gewisser Weise die Rede von Herbert Hörz 2013 über den *Schwierigen Weg einer traditionsreichen Wissenschaftsakademie ins 21. Jahrhundert – 20 Jahre Leibniz-Sozietät*, in der er, trotz nicht zu leugnender Erfolge, eine durchaus kritische Bilanz zieht und die er mit den Worten schließt: „Gehen wir also weiter den erfolgreichen Weg als interdisziplinäre, kreative und plurale Wissenschaftsakademie mit akademiewürdigen Leistungen und aktiven Mitgliedern. Unsere Zukunft gestalten wir selbst!“

Zu naturwissenschaftlich-technisch-medizinischen Themen und Fragestellungen äußerten sich u.a. Achim Müller, Werner Ebeling, Helmut Moritz, Karl Lanius, Sabine Müller, Tom Rapoport und Gisela Jacobasch. Achim Müller mit seinem Vortrag *Chemie und Ästhetik – die Formenvielfalt der Natur als Ausdruck ihrer Kreativität* (2002) erinnerte den Rezensenten an seine Oberschulzeit, genauer an seinen Zeichen- und Kunstgeschichtslehrer Siegfried Hedusch: „Sucht ihr nach Mustern, Vorlagen z.B. für ein Mosaik“, sagte er, „dann geht in die Natur“ und zeigte uns den durchschnittenen Stengel eines Farnkrauts. Müller geht aus von den in der Natur sich findenden faszinierenden, vielgestaltigen Formen, wofür allein schon die Schönheitswelt der Kristalle spricht. Deshalb sollte es für Mathematik und Naturwissenschaften möglich sein, nachvollziehbare Kriterien des ästhetisch Schönen als Eigenschaft der uns umgebenden Welt zu bestimmen und nach intersubjektiv feststellbaren Merkmalen von Schönheit zu forschen. Am Ende seines Vortrages steht das Schillerwort: „Nur durch das Morgentor der Schönheit drangst du in das Erkenntnisland“. *Selbstorganisation – Entwicklung des Konzeptes und neue Anwendungen* war der Gegenstand des Vortrages von Werner Ebeling (2003). Helmut Moritz (2007) referierte über *Das Internationale Geophysikalische Jahr 1957 und seine Folgen*, die negativ und positiv sein konnten, positiv wie der erste künstlicher Satellit, die Kartierung des Ozean-Bodens und seiner Magnetisierung und damit die Bestätigung von Wegeners Plattentektonik, die erste detaillierte Studie des antarktischen Kontinents und der Antarktis-Vertrag (unter den Bedingungen des Kalten Krieges). Karl Lanius (2009) sprach über den Wandel im Weltbild der Physik, Sabine Müller (2011) über *Künstliches Leben – Fluch oder Segen der synthetischen Biologie*, eine ambivalente und umstrittene Thematik, Tom Rapoport (2012) über *Kompartimentierung und Strukturierung biologischer Zellen*, ein Vortrag, der auf der Basis auch eigener Forschungsergebnisse basierte und die zunehmende medizinische Relevanz der Zellbiologie betonte. Gisela Jacobasch (2005) stellte in ihrem sehr speziellen, gesundheitspolitisch bedeutsamen Referat *Ernährung, Kolitis und Krebsrisiko* im Dickdarm aus eigener Forschung gewonnene Erkenntnisse zur Wechselwirkung zwischen dem Stoffwechsel des intestinalen Mikrobioms und dem der Schleimhaut des Dickdarms vor und zu den pathologischen Auswirkungen, die aus der Störung dieser Interaktion resultieren können. Immer wieder pointierte sie, welche entscheidende Rolle bei der präbiotischen Prävention die Ernährung spielt, insbesondere der in pflanzlicher Nahrung befindliche Anteil der Flavonoide.

In den Bereich der Geistes- und Sozialwissenschaften (neben der Akademiegeschichte) gehören die Vorträge des Romanisten Hans-Otto Dill und des Völkerrechtlers und Rechtsphilosophen Herrmann Klenner. Dill (2010) wandte sich in seinem Beitrag dem nach wie vor aktuellen Thema *Kunst im Kontext von Wissenschaft, Technik, Kultur und Kommerz* zu. „Das magische Quadrupel Kunst, Wissenschaft, Technik, Wirtschaft“, meinte er, „ist konstitutiv für die Menschheitskultur, jedoch wenig erforscht“. Was es mit dieser „Quadrupel“ auf sich hat, erläuterte er an einer Vielzahl unterschiedlichster Beispiele: die Rhythmik arbeitsbegleitender Gesänge, des Trommelwirbels bei militärischen Angriffshandlungen, Trommelsignale als Informationsvermittlung, Hörnerklang bei Jagden, das Posthorn, Sirenengeheul bei Bombenangriffen, die Signale von Feuerwehr, Polizei und Rettungsfahrzeugen etc. Weiter behandelt Dill die Kunstproduktion als solche, die Integralität und den Synkretismus der Künste, die Wissenschaften versus Künste, das Verhältnis von Künsten, Naturwissenschaften und Technik. Er geht ein auf Kunst und Kommerz in der Postmoderne, auf die Weltkultur in Zeiten der Globalisierung, auf das Triviale in Kultur- und Kunstbetrieb und lässt auch –

höchst aktuell in den Tagen der Corona-Pandemie – die Vernichtung von Kultur nicht außer Acht. Dill resümiert mahnend: „Es liegt ein ungeheuerer Vorrat an Kunstwerken aller Epochen und aller Kontinente vor. Es mangelt aber an einer die Rezeptionsbedürfnisse fördernden Bildungs- und Wirtschaftspolitik. Kunst, Wissenschaft, Technik und Wirtschaft, die ursprünglich als Quadrupel zusammengehörten, müssen wieder, und zwar im Weltmaßstab, harmonisiert werden, sonst besteht die Gefahr eines ungeheuren Kulturverlusts und Werteverfalls“. Klenner (2006) listet im Prolog zu seinen Ausführungen *Juristenaufklärung über Gerechtigkeit* einhundert Gerechtigkeitsbehauptungen auf: von der Bibel, der Antike, dem China des Konfuzius, von den Kirchenvätern, dem arabischen Orient, über Mittelalter, Renaissance, Neuzeit bis ins Jetzt. Als ein Beispiel führt er den Schriftsteller Friedrich Dürrenmatt an: „Es gibt keine gerechte Gesellschaftsordnung, weil der Mensch, sucht er Gerechtigkeit, mit Recht jede Gesellschaftsordnung als ungerecht, und sucht er Freiheit, mit Recht jede Gesellschaftsordnung als unfrei empfinden muß“. Als Klenner dann zum „Deutschen Rechtsgefüge“ übergeht, fällt er, nach eigenen Worten, „mit der Tür ins Haus“, denn, wenn es „Staaten an Gerechtigkeit mangelt – was anderes sind sie dann als große Verbrecherbanden!“ (Aurelius Augustinus, 5. Jahrhundert, De civita dei). An drei Vorgängen macht Klenner deutlich, wie fragwürdig die Verwendung des Gerechtigkeitsbegriffs in Gerichtsentscheidungen zuweilen ist. Es betrifft die Gerechtigkeit und die Homosexualität, die Gerechtigkeit bei Systemumbrüchen und das ungerechte Rechstsgeschäft, wobei sich Gerechtigkeit, Recht und Gesetz oftmals gegenseitig im Wege stehen. Noch einmal sei Klenner zitiert: „Es gehört zu den größten Leistungen der aufgeklärten, bis zum heutigen Tag aufklärenden Rechtsphilosophie Europas, nur jenen Staat als gerecht zu legitimieren, dessen Autorität aus der freien Entscheidung seiner Bürger hervorgeht, und nur jenes Recht als gerecht anzuerkennen, dessen Autor und Adressat letzlich identisch sind; nur einem solchen Recht sei Gehorsam geschuldet. Solch eine Herrschaftsordnung nennt man Demokratie, und es handelt sich bei ihr um nichts anderes als um eine Vergesellschaftung des Staates, seiner poltischen Macht. Welche Gründe, die für diese Vergesellschaftung sprachen, sprechen eigentlich gegen eine Vergesellschaftung auch der wirtschaftlichen und medialen Macht? Solch eine Frage ernst zu nehmen, heißt dem Gerechtigkeitsproblem eine Sichtweise zu eröffnen, die schließlich auf die Widersprüche innerhalb der Macht/Ohnmachtstruktur der Gegernwartsgesellschaft als auf unsere Hoffnungen setzt“. Klenner fügte seinem Vortrag noch eine Bibliographie von 150 Gerechtigkeitsmonographien hinzu.

Die hier anläßlich des 25jährigen Jubiläums der LS vorgestellte Bilanz wissenschaftlichen Arbeitens und Forschens bleibt unvollständig, weil die in den beiden Klassen und im Plenum gehaltenen Vorträge in diese Leistungsschau nicht einbezogen wurden.

III.

Das Jubiläum der LS war auch der Grund für die Veröffentlichung – auf Beschluss des Präsidiums – der Reden ihrer Präsidenten auf den Leibniz-Tagen von 1993 bis 2017, erstmals in dieser Vollständigkeit. Es sind das sechs Reden von Samuel Mitja Rapoport, dessen erste Rede 1993 aus dem Gründungsjahr der LS ein besonderes Zeitdokument darstellt. Es folgen jeweils sechs Reden der Präsidenten Herbert Hörz, Dieter B. Hermann und Gerhard Banse. Die Reden der Präsidenten sind jährliche Rechenschaftsberichte, die den Stand der Entwicklung der LS, Fragen und Probleme ihrer inneren Struktur, der Zuwahlpolitik, der Sicherung ihrer Interdisziplinarität oder der Projektforschung wiedergeben. Perspektivisch werden künftige Zielsetzungen benannt, zugleich aber auch bestehende Defizite angemahnt. Die Reden gehen auf das eigene Selbstverständnis der Sozietät ein, sind kritisch in der Analyse und reflektieren darüber hinaus allgemeine Probleme der Wissenschaft, ihrer Stellung und Funktion heute und ihrer Einbettung in globale Zusammenhänge.

Mit den hier besprochenen zwei Bänden der AbhLS und dem Bd. 137 der SBLS liegt eine wichtige Sammlung von Zeitdokumenten vor, die sowohl die nicht immer einfache 25jährige Entwicklung der Leibniz-Sozietät beleuchten, vor allem jedoch deutlich werden lassen, welch leistungsfähige nationale wie internationale wissenschaftlich-geistige Potenz sich in dieser akademischen Gemeinschaft versammelt findet. Die dargebotene Rückschau setzt zugleich auch Maßstäbe für die

künftige Arbeit der Sozietät. Für die Zusammenführung der Texte ist den Herausgebern Gerhard Banse, Dieter B. Herrmann, Herbert Hörz, Wolfgang Küttler und Heinz-Jürgen Rothe höchste Anerkennung zu zollen.

Abschließend möchte der Rezensent dem Berliner Senat, namentlich der Abteilung Forschung der Senatskanzlei, danken, ohne dessen finanzielle Unterstützung die beiden Bände der AbhLS nicht hätten gedruckt werden können.

E-Mail-Adresse des Verfassers: suajaehne@web.de

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Viktor Jakupec (MLS)

Bernd Meier: Von der allgemeinbildenden Schule in die Arbeitswelt in Zeiten gesellschaftlicher Umbrüche: Rückblicke und Ausblicke (Review)

Series: Treatises of the Leibniz Sozietät der Wissenschaften. Series Editor: President of the Leibniz Sozietät der Wissenschaften, volume 64.
Published by trafo Wissenschaftsverlag, Berlin, 2021, 438 pp., ISBN 978-3-86464-216-6

Veröffentlicht: 15. März 2021

Aspects of education systems during periods of social change within a context of transformation have mostly been under-studied as a part of history of educational research. Compared to topics relating to primary and secondary education, as well as vocational and higher education, the issue of the impact of social change on education systems is very moderately represented in the educational literature. This is particularly the case when these transitions are analysed from a political, economic, social and cultural perspective under the conditions of social upheaval and the related ideas and reform movements.

For this reason alone, is the Bernd Meier's edited volume welcomed for it presents a number of contributions by leading scholars in a comprehensive manner. The contents provide a wide-ranging overview of the topic through historical retrospectivity and forward-looking perspectives. The book provides retrospective analyses of transition processes of the vocational and polytechnical education in the second half of the 20th century. This is analysed in particular with regard to social upheavals and the related ideas and reform movements, from pedagogical, political, economic, social and cultural perspectives. Thus, the authors have succeeded in bringing up contemporary new research results for discussion.

The book itself is divided into three larger sections. The overarching topic of the first section is work teaching and work school as pedagogical approaches in the first half of the 20th century. It includes contributions from Christa Uhlig, Frank Tosch, Andreas Tietze, and Frank Ohlmeyer. These texts have an overarching historical-systematic discussion topic. Christa Uhlig discusses *Arbeitsunterricht* at the Reichsschulkonferenz 1920. Frank Tosch examines the topic of *Arbeitsschulen* as a reform-pedagogical movement. Andreas Tietze analyses the topic of reform-pedagogical *Arbeitsschule*n in the occupation zones and Frank Ohlmeyer presents for discussion the concepts of school-based vocational training in the Soviet occupation zone from Command No. 49 of the SMAD on 12.02.1946 to the founding of the first company vocational schools in 1948.

The second section ideals with the topic: *from polytechnics to work theory in the second half of the 20th century.* The section contains contributions from Bern Meier, Hermann Zöllner (as individual and co-authors), Siegfried Arnz and Anne-Christine Wolf (as co-authors), Siegfried Arnz and Elke Hartmann. In the first chapter of this section Bernd Meier discusses the development trajectory of work-oriented general education in the German Democratic Republic since the beginning of the 1950s. This is followed by Hermann Zöllner's contribution with the same theme, however, in relation to the Federal Republic of Germany since the mid-1960s. As co-authors, Meier and Zöllner deal with the transitions from polytechnic to *Arbeitslehre* following the political change of the 1989/90s. The authors address especially the upper secondary education subsector and examine to which extend concepts of polytechnics still exists in the 21st century. The discussion is extended by the contribution of Siegfried Arnz and Anne-Christine Wolf in the form of an interview concerning the topic of the school structure reform carried out in the state of Berlin in 2010 with special attention to dual learning. In the following

treatise, Siegfried Arnz examines the educational policy approaches of dual learning in the integrated secondary school in Berlin. In the last article of the second section, Elke Hartmann discusses the training of teachers of Arbeitslehre and polytechnic education, with particular reference to the training concepts and learning plan organization in the 1956-1989. Finally, Elke Hartmann articulates the transformation of polytechnic teacher training to train teachers for economics and technology teachers in Saxony-Anhalt in the post-1990 era.

The third section deals with the topic of change in vocational education and training in national and international contexts. The first chapter of this section is by Bernhard Beckmann and Dirk Plickat. The authors deal with the topic of engineering pedagogical renaissances, focusing on explorations on interface concepts concerning region-school-economy nexus in transformation processes. They articulate the question of an increased reflection of the living and economic forms of the interface concepts of the region-school-economy nexus. Subsequently, Dieter Hölterhoff investigates the connections between vocational and political education, and knowledge and deficits in the operational task analysis. The discussion relates, among other things, to the law governing the national examination for economics and social studies. Volkmar Herkner undertakes a historical-systematic study of the training of vocational schoolteachers and brings to the fore concrete changes in the context of the transition from the GDR to the FRG for discussion. This is followed by the final contribution of the third section by Ina Pieranski and Wladyslaw Pieranski. The two authors go beyond national borders and, in parallel with Volkmar Herkner's contribution, address the issue of vocational education and training system reforms in Poland. The main focus of the chapter is the transition to the market economy following the political change at the beginning of the 1990s. In addition to education policy issues, the questions of funding, the examination methods, the classification of occupations, including professional qualifications, and the qualifications framework are also addressed.

The volume is coherently structured, and the three sections are thematically well focused. The strength of the volume is not only the individual contributions, but also the syntheses of individual texts, and the authors' different historical, social and political points of view. In other words, the first section of the book contains a detailed although divers discussion of the above-mentioned pedagogical approaches relating to work, teaching and schools, during the second half of the 20th century. The interplay of school reform in the Weimar Republic (see Christa Uhlig's contribution) and the concept of the *Arbeitsschule* as a reforming pedagogical movement is worth noting (see Tosch's article in this volume). The connection between Andreas Tietze's examination of the reform-educational *Arbeitsschule* in the occupation zones and Frank Ohlmeyer's treatise concerning the concepts of school-based vocational training in the Soviet occupation zone put the implications of the period in question in the foreground.

The thematic coherence of the second section arises from a juxtaposition of the development trajectory of polytechnic education and work-oriented education in the Federal Republic of Germany for discussion. This follows an extension of the development strategies for polytechnics and (poly-)technical education after the 1990s (see contributions by Meier and Zöllner). In line with the contributions of Meier and Zöllner, the discussion on dual learning (Siegfried Arnz and Anne-Christine Wolf), school reform in Berlin (Siegfried Arnz) and training of teachers in the context of polytechnic and the work–economy–technology nexus (Elke Hartmann) is discursively closely linked to each other as pedagogical concepts.

The contributions in the third section form a critical appraisal of the historical changes in transformation processes from different perspectives. These historical discourses bring to the fore the complexity of the transformation processes. These could be seen as important from historical backgrounds, with a potential to articulate a forward-looking view. The discussions in this section go further beyond ordinary historicism and focus on transformation processes within a framework of socio-political and economic contexts (Dirk Plickat and Bernhard Beckmann). This treatise extends to historically complex connections between vocational and political education (Dieter Hölterhoff). The conclusion is the historical contributions of Volkmar Herkner, who provides a nexus between the historical training of teachers for vocational school in the transition period from the GDR to the German Federal Republic, on the one hand, and Ina Pieranski and Wladyslaw Pieranski's treatise on

the reforms in Poland's vocational education system, on the other. This is particularly interesting because these reforms took place in approximately the same political epoch.

As always, it can be seen from the short summary that the contributions represent a wide-ranging discussion in the field of the transformation process and questions of education in the subject area of work-technology-economy. The "red thread" that permeates the three sections and contributions is not only the historical focus, but also a focus, which points to the outlook of this transformation process on the present and future situation from a historical perspective. The collected texts deserve the attention of people who deal with the topic of vocational education, vocational and political education, the training of teachers for economics and technology education, school reforms, etc. at the institutional and systemic level. It is a volume which should also be of significant interest to policymakers in the field of vocational training and the above-mentioned focus.

***

Aspekte der Bildungssysteme in Zeiträumen gesellschaftlichen Wandels gehören unter dem Begriff „Transformation“ zu den Feldern, die in der Geschichte der Bildungsforschung seit jeher eine unzureichende Beachtung finden. Im Vergleich zu Themen über Primar- und Sekundarstufe sowie Berufs- und höherer Bildung ist die Thematik des Einflusses des gesellschaftlichen Wandels auf die Bildungssysteme in der erziehungswissenschaftlichen Fachliteratur nur mäßig vertreten. Das ist insbesondere der Fall, wenn man diese Transitionen unter den Voraussetzungen gesellschaftlicher Umbrüche und die damit im Zusammenhang stehenden Ideen und Reformbewegungen aus politischer, ökonomischer, sozialer und kultureller Perspektive analysiert.

Allein schon deshalb ist es erfreulich, dass Bernd Meier als Herausgeber eine Anzahl von Beiträgen führender Forscherinnen und Forscher in einem umfassenden Band zur Diskussion vorlegt. Die Inhalte verschaffen einen weitgreifenden Überblick zum Thema durch geschichtliche Rückblicke und zukunftsweisende Ausblicke. Gewährt werden auch Rückblicke über die Transition der berufsbildenden und polytechnischen Prozesse in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Dies wird insbesondere unter Beachtung gesellschaftlicher Umbrüche und die damit im Zusammenhang stehenden Ideen und Reformbewegungen aus pädagogischen, politischen, ökonomischen, sozialen und kulturellen Perspektiven analysiert. Dadurch ist es den Autorinnen und Autoren gelungen, zeitgemäße neuere Forschungsergebnisse zur Diskussion zu stellen.

Das Buch selbst gliedert sich in drei größere Abschnitte. Der erste Abschnitt *Arbeitsunterricht und Arbeitsschule als pädagogische Ansätze in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts* beinhaltet Beiträge von Christa Uhlig, Frank Tosch, Andreas Tietze, und Frank Ohlmeyer. Diese Texte haben ein übergreifendes historisch-systematisches Abhandlungsthema. Christa Uhlig stellt „Arbeitsunterricht“ auf der Reichsschulkonferenz 1920 zur Diskussion. Frank Tosch erörtert das Thema „Arbeitsschule als reformpädagogische Bewegung“. Andreas Tietze analysiert das Thema „Reformpädagogische Arbeitsschule in den Besatzungszonen“ und Frank Ohlmeyer stellt die Konzepte schulischer Berufsausbildung in der sowjetischen Besatzungszone vom Befehl Nr. 49 der SMAD am 12.02.1946 bis zur Gründung der ersten Betriebsberufsschulen 1948 zur Diskussion.

Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit dem Thema *Von der Polytechnik zur Arbeitslehre ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts* und enthält Beiträge von Bernd Meier, Hermann Zöllner (als Einzel- und Co-Autoren), Siegfried Arnz und Anne-Christine Wolf (als Co-Autoren), Siegfried Arnz sowie Elke Hartmann. Im ersten Beitrag dieses Abschnittes diskutiert Bernd Meier die Entwicklungslinien arbeitsorientierter Allgemeinbildung in der DDR mit Beginn der 1950er Jahre. Darauf folgt Hermann Zöllners Beitrag mit demselben Thema, aber bezogen auf die BRD und als Epoche seit der Mitte der 1960er Jahre. Als Co-Autoren behandeln Meier und Zöllner die Transitionen von der Polytechnik zur Arbeitslehre folgend der politischen Wende der 1989/90er Jahre. Sie beziehen sich besonders auf die Sekundarbereich I und II und untersuchen, was im 21. Jahrhundert vom Konzept der Polytechnik noch Bestand hat. Die Diskussion ist durch den Beitrag in Form eines Interviews von Siegfried Arnz und Anne-Christine Wolf über die im Bundesland Berlin durchgeführten Schulstrukturreform im Jahr 2010 unter

besonderer Beachtung des Dualen Lernens erweitert. In der darauffolgenden Abhandlung untersucht Siegfried Arnz die bildungspolitischen Ansätze der Dualen Lernens in der integrierten Sekundarschule in Berlin. In dem letzten Beitrag des zweiten Abschnittes widmet sich Elke Hartmann der Ausbildung der Lehrkräfte für Werken und Polytechnik unter besonderer Berücksichtigung der Ausbildungskonzepte und Studienorganisation in der Zeit von 1956 bis 1989. Zum Abschluss artikuliert Elke Hartmann die Wandlung der Polytechniklehrerausbildung zur Ausbildung der Lehrer*innen für Wirtschaft-Technik in Sachsen-Anhalt in der Post-1990-Ära.

Im dritten Abschnitt wird das Thema *Wandel beruflicher Bildung in nationalen und internationalen Kontexten* verfasst. Der erste Beitrag dieses Abschnittes kommt von Bernhard Beckmann und Dirk Plickat. Die Autoren befassen sich mit dem Thema „Ingenieurpädagogische Renaissancen – Sondierungen zu Schnittstellenkonzepten Region-Schule-Wirtschaft in Transformationsprozessen“. Sie artikulieren die Frage einer erhöhten Spiegelung der Lebens- und Wirtschaftsformen der Schnittstellenkonzepte Region-Schule-Wirtschaft. Anschließend unterzieht Dieter Hölterhoff die Zusammenhänge zwischen beruflicher und politischer Bildung einer Analyse. Die Diskussion bezieht sich u. a. auf das Prüfungsrecht und überregional erstellten Prüfungsaufgaben für Wirtschafts- und Sozialkunde. Volkmar Herkner unternimmt eine historisch-systematische Untersuchung der Ausbildung der Berufsschullehrkräfte und bringt konkrete Veränderungen im Kontext des Übergangs von der DDR zur BRD zur Diskussion. Darauf folgt der abschließende Beitrag des Bandes von Ina Pierańska und Władysław Pierański. Die beiden Autoren gehen über Staatsgrenzen hinaus und thematisieren parallel zu dem Beitrag von Volkmar Herkner das Thema der Reformen im Berufsbildungssystem Polens. Der Schwerpunkt des Beitrags ist der Übergang in das marktwirtschaftliche System nach der politischen Wende zu Beginn der 1990er Jahre. Zusätzlich werden neben den bildungspolitischen Fragen auch die Fragen Finanzierung des Prüfungssystems, der Einstufung von Berufen einschließlich Berufsqualifikationen sowie des Qualifikationsrahmens behandelt.

Das Band ist kohärent strukturiert und die drei Abschnitte sind thematisch fokussiert. Die Stärke dieses Bands sind nicht nur die einzelnen Beiträge, sondern auch die Verknüpfung einzelner Texte und deren unterschiedliche historischen, gesellschaftlichen und politischen Standpunkte. Das heißt, im ersten Abschnitt des Buches finden man ein detailliertes Panorama der oben erwähnten pädagogischen Ansätze des Arbeitsunterrichts und der Arbeitsschule während der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Bemerkungswert ist dabei das Zwischenspiel von der Schulreform in der Weimarer Republik (siehe Christa Uhligs Beitrag) und dem Konzept der Arbeitsschule als eine reformpädagogische Bewegung (siehe Beitrag von Tosch in diesem Band). Der Zusammenhang zwischen Andreas Tietzes Auseinandersetzung mit der reformpädagogischen Arbeitsschule in den Besatzungszonen und Frank Ohlmeyers Abhandlung der Konzepte schulischer Berufsausbildung in der sowjetischen Besatzungszone stellen bildungspolitische Konnotation der betreffenden Epoche in den Vordergrund.

Die thematische Kohärenz des zweiten Abschnittes entsteht aus einer Juxtaposition der Entwicklungslinien polytechnischer Bildung und Erziehung und arbeitsorientierter Bildung in der BRD. Diese folgt eine Erweiterung der Entwicklungslinien der Polytechnik und (Poly-)technischen Bildung nach den 1990er Jahren (siehe Beiträge von Meier und Zöllner). Annähernd an die Beiträge von Meier und Zöllner wird die Diskussion über das Duale Lernen (Siegfried Arnz und Anne-Christine Wolf), Schulreform in Berlin (Siegfried Arnz) und Ausbildung von Lehrkräften im Kontext von Polytechnik und Arbeit – Wirtschaft – Technik (Elke Hartmann) miteinander vertiefend diskursiv verbunden.

Die Beiträge im dritten Abschnitt widmen sich kritisch dem historischen Wandel der Transformationsprozesse aus verschiedenen Perspektiven. Diese historischen Behandlungen erörtern die Komplexität der Transformationsprozesse, die aus historischen Hintergründen auch für eine potenziell zukunftsweisende Anschauung von Bedeutung sein könnte. Die Diskussionen in diesem Abschnitt gehen weiter über den gewöhnlichen Historizismus hinaus und bringen in den Fokus die Transformationsprozesse innerhalb eines Rahmens von sozio-politischen und ökonomischen Zusammenhängen (Dirk Plickat und Bernhard Beckmann). Diese Abhandlung erweitert sich auf historisch komplexe Zusammenhänge zwischen beruflicher und politischer Bildung (Dieter Hölterhoff).

Den Abschluss bilden die historischen Beiträge von Volkmar Herkner, welcher einen Nexus zwischen der historischen Ausbildung von Berufsschullehrkräften in der Übergangsepoche von der DDR zur BRD einerseits und Ina Pieranska und Wladyslaw Pieranskis Abhandlung über die Reformen im Berufsbildungssystem Polens andererseits schafft. Das ist besonders interessant, da diese Reformen in approximativ derselben politischen Epoche stattfanden.

Es ist aus der, wie immer kurzen Zusammenfassung ersichtlich, dass die Beiträge eine weitreichende Diskussion im Feld des Transformationsprozesses und Fragen der Bildung im Gegenstandsbereich Arbeit-Technik-Wirtschaft darstellen. Der „Rote Faden", welcher die drei Abschnitte und Beiträge durchzieht, ist nicht nur der geschichtliche Fokus, sondern ein Fokus, welcher auch zusätzlich die Ausblicke dieser Transformationsprozesse auf die gegenwärtige und zukünftige Lage aus geschichtlicher Perspektive hindeutet. Die Texte verdienen die Aufmerksamkeit von Personen, welche sich mit dem Thema Berufspädagogik, beruflicher und politischer Bildung, Ausbildung von Lehrkräften, Schulreformen etc. auf institutioneller und systemischer Ebene befassen. Es ist ein Band, der auch für politische Entscheidungsträger im Feld der Berufsbildung und den oben genannten Fokus vom bedeutenden Interesse sein sollte.

E-Mail-Adresse des Verfassers: vjakupec@uni-potsdam.de

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Horst Kant (MLS)

Jost Lemmerich: Max von Laue – Furchtlos und treu. Eine Biographie des Nobelpreisträgers für Physik (Rezension)

Basilisken-Presse, Rangsdorf 2020, 591 S., Preis: 68,00 €; ISBN: 978-3-941365-56-8

Veröffentlicht: 15. März 2021

„Furchtlos und treu“ – das Motto des Adelsemblems der Familie von Laue (der Vater wurde 1913 nobilitiert) wurde auch in den Titel dieser Biographie über Max von Laue (1879–1960) integriert, nicht zu Unrecht, zählte ihn Albert Einstein nach dem 2. Weltkrieg doch zu den wenigen deutschen Wissenschaftlern, die „aufrecht blieben“. Ein Laue-Biographie war längst überfällig; einzig Friedrich Hernecks kleines Bändchen von 1979 in der Biographien-Reihe des Leipziger Teubner-Verlages ist zu erwähnen.[1]

Eine Biographie im eigentlichen Sinne ist leider auch diese Abhandlung nicht, doch wird kein künftiger Biograph an dieser Darstellung vorbeigehen können. Dem Verlag ist zu danken, dass er es nach dem Tode des Autors übernommen hat, das umfangreiche Werk zu edieren und somit die Fülle nützlicher Gedanken und Hinweise dem interessierten Leser zugänglich gemacht und damit erhalten zu haben. Wer die verdienstvollen Arbeiten Lemmerichs aus früheren Zeiten kennt, wird ahnen, dass dem Autor eine in sich geschlossenere und zugleich lesbarere Darstellung vermutlich auch dann nicht so recht gelungen wäre, hätte ihm das Schicksal noch etwas mehr Zeit zur Fertigstellung gelassen.

Max Laue wurde am 9. 10. 1879 in Pfaffendorf bei Koblenz geboren. Er studierte ab 1898 an den Universitäten Straßburg, Göttingen, München und Berlin Physik und Mathematik und promovierte 1903 bei Max Planck in Berlin. Seit dieser Zeit zog es ihn immer stark nach Berlin und in die dort ansässige Wissenschaftscommunity, und nach Stationen in München, Zürich und Frankfurt am Main konnte er 1919 dieses Ziel auch realisieren. Im wesentlichen gliedert sich das vorliegende Buch nach diesen Stationen, wobei die Berliner Zeiten naturgemäß den weitaus größten Teil einnehmen und gegliedert sind in die Abschnitte: *Berlin – Allgemeine und Spezielle Relativitätstheorie*, *Physik und Politik im Berlin der 1930er Jahre*, *Physik und Politik im zweiten Weltkrieg* und schließlich – nach den Abschnitten *Kriegsende und Farm Hall* sowie *Wieder in Deutschland – Wieder in Berlin, in Westberlin* (wo er am 24. 4. 1960 infolge eines Autounfalls starb). Vervollständigt wird der Band durch einen umfangreichen Anmerkungsteil, ein Literaturverzeichnis und ein Personenregister sowie zahlreiche Abbildungen im Text. Ein Nachruf auf Jost Lemmerich von Armin Stock schließt den Band ab.

Vielfach wird sehr ausführlich zitiert, was einerseits wegen der Authentizität begrüßenswert ist, andererseits aber den Lesefluss bremst, wenn mehrere längere Zitate aufeinander folgen. Dafür belegen die ausführlichen Zitate aus Briefwechseln sowie aus wissenschaftlichen Publikationen plastisch, wie manche Überlegungen sich entwickeln und wie Forschungsergebnisse im wechselseitigen Austausch entstehen – ein Beleg für das Fortschreiten wissenschaftlicher An- und Einsichten durch Kommunikation, beispielsweise bei der Entdeckung der Röntgenbeugung an Kristallen ab 1911 (S. 62ff.), für die ihm bereits 3 Jahre später der Nobelpreis für Physik verliehen wurde. Dennoch wirken manche Teile der Darstellung eher wie das Referat eines Artikels (und sind es letztlich auch).

Manchmal stehen verschiedene längere Zitate aber auch recht abrupt nebeneinander und der Autor überlässt es dem Leser, entsprechende Zusammenhänge oder Schlussfolgerungen selbst zu ziehen, vermeidet aber verbindende bzw. orientierende Wort (so betont er – um nur ein Beispiel zu

[1] Friedrich Herneck: Max von Laue (Biographien hervorragender Naturwissenschaftler, Techniker und Mediziner, Bd. 42), Leipzig, BSB B. G. Teubner 1979.

nennen – einerseits für die Zeit des 1. Weltkrieges, dass Laue solche Machwerke wie das „Manifest der 93“ nicht unterschrieben hatte, zitiert dann aber doch einige chauvinistische Äußerungen, und ob er beispielsweise seine Einberufung nur erwartete oder doch erhoffte, wird dann nicht ganz klar – z.B. S. 113; einige Seiten weiter erfolgt dann eine gewisse Erklärung, aber wiederum nur durch Zitate). Da das Werk relativ stark der chronologischen Darstellung folgt, werden Zusammenhänge oft etwas auseinandergerissen.

Des Öfteren werden Personen eingeführt, mit denen Laue zusammenarbeitete oder auf die er sich bezog, ohne dass ein genauerer Hinweis erfolgt, um wen es sich handelt. Für einen mit der Materie nicht unmittelbar vertrauten Leser erschwert dies das Verständnis. So hätte man sich (um nur ein Beispiel zu geben), wenn S. 180 erwähnt wird, dass Laue eine Arbeit mit Hermann Mark über die Röntgenstrahlstreuung an mikrokristallinen Körpern publizierte, etwa den Hinweis gewünscht, dass es sich bei Mark um den später bekannten Mitbegründer der modernen Polymerwissenschaften handelte, der damals am KWI für Faserstoffchemie arbeitete. An anderer Stelle (S. 204) wird erwähnt, dass Laue auf seiner Amerikareise 1930 (Informationsreise betreffend einen möglichen Institutsbau für das KWI für Physik) hoffte, Einstein in Pasadena zu treffen, aber warum Einstein zu der Zeit gerade dort weilte, wird nicht gesagt (wo er doch ansonsten nach wie vor in Berlin war). – Im Personenregister sind dann leider auch einige Namen durchs Gitter gefallen, darunter beispielsweise Niels Bohr, Edgar Meyer und Hermann Mark.

Seit 1920 war Laue Mitglied der Preußischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, und trotz zahlreicher Mitgliedschaften in anderen Akademien hat er diese auch nach dem Zweiten Weltkrieg aktiv aufrecht erhalten (1946–1972 als Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin benannt); 1959 wurde ihm die Helmholtz-Medaille der Akademie verliehen (S. 508).

Insgesamt ist die Publikation verdienstvoll und enthält für den interessierten Leser, der sich ein bisschen mit der Materie auskennt, eine Fülle von Material zu Max von Laue als Person und als Wissenschaftler sowie insbesondere auch zum politischen Umfeld (trotz mancher genannter Einschränkungen), aber insgesamt ist sie tatsächlich eher eine ausgezeichnete Materialsammlung. Eine wirkliche Laue-Biographie steht weiterhin aus.

E-Mail-Adresse des Verfassers: kant@mpiwg-berlin.mpg.de

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Heinz Kautzleben (MLS)

Marcia Bjornerud: Zeitbewusstheit. Geologisches Denken und wie es helfen könnte, die Welt zu retten (Rezension)

Deutsche Ausgabe, 1. Auflage Berlin 2020, MSB Matthes & Seitz Berlin Verlagsgesellschaft mbH, gebunden, 243 Seiten, 12 Abbildungen, 3 Tabellen, 28 €, ISBN 978-3-95757-923-2
Aus dem amerikanischen Englisch übersetzt von Dirk Höfer

US-amerikanische Originalausgabe 2018: Timefulness. How Thinking Like a Geologist Can Help Save the World, Princeton University Press

V**eröffe**ntlicht: 15. März 2021

Wissenschaftler sind es gewöhnt, präzise zu formulieren. Dann wirft der Titel des Buches Fragen auf. Was ist mit „Welt“ gemeint? Man könnte vermuten, dass die Autorin den Begriff mit „Erde“ gleichsetzt. Eine Definition, was mit „Erde“ gemeint ist, gelingt am ehesten. Der Geologe ist Naturforscher. Für ihn ist „Erde“ der Teil des Planeten Erde, aus dem er direkte Beobachtungen gewinnen kann, es sind das die Gesteine. Den Geologen interessiert der Lebensraum des Menschen, vor allem, wie er geworden ist – über einen nach menschlichen Maßstäben ungeheuer großen Zeitraum von vier und einer halben Milliarde Jahren.

Anthropozän. Der Mensch – ein globaler geologischer Faktor. Klimawandel. Alle Welt redet davon, was bedeutet das? Lesen Sie das Sachbuch von Frau Marcia Bjornerud. Sie ist Professorin für Geowissenschaften und Umweltstudien an der Lawrence University in Appleton, Wisconsin, USA. Das ist eine kleine Privatuniversität, die eine Fakultät für Geowissenschaften hat. „Geoscience is the interface between humans and the environment.“ Die Forschungsgebiete von Frau Bjornerud sind Strukturgeologie, Tektonik, Gesteinsmechanik und Erdgeschichte.

Beginnen Sie mit dem Anhang auf Seite 215, er enthält auf 10 Seiten drei Tabellen:

I. Vereinfachte geologische Zeitskala,
II. Dauer und Raten der Erdphänomene,
III. Umweltkrisen der Erdgeschichte: Ursachen und Folgen.

Tabelle I zeigt die Problematik. Die Zeitskala wird aus guten Gründen in zwei Teilen vorgestellt. Der erste umfasst den Zeitraum der Erdgeschichte von Heute an zurück bis zum Beginn der geologischen Periode „Kambrium“ vor 541 Millionen Jahren, die Zeiteinheit ist 1 Million Jahre. Der Zeitraum wird Phanerozoikum genannt, übersetzbar mit „Zeitalter des sichtbaren Lebens“. Der zweite Teil umfasst den „Rest“ der Erdgeschichte vom Beginn des Kambrium an zurück bis zur Entstehung der Erde vor 4,5 Milliarden Jahren, die Zeiteinheit ist 1 Milliarde Jahre. Der „Rest“ wird einfach Präkambrium genannt. Inzwischen wissen die Geologen, dass das Präkambrium drei geologische Zeitalter umfasst: das Proterozoikum, dessen Beginn auf 2,5 Milliarden Jahre vor Heute datiert wird, und das Archaikum, dessen Beginn auf 4,0 Milliarden Jahre vor Heute datiert wird, und davor noch das Hadaikum, aus dem es auf der Erde keine Gesteinsproben mehr gibt, es reicht zurück bis zur Entstehung der Erde. Der erste Teil der Tabelle I beginnt mit der obersten Ära der Erdgeschichte, dem Känozoikum (es begann vor 65 Millionen Jahren), dessen oberste Periode ist das Quartär (es begann vor 3 Millionen Jahren), dessen oberster Teil ist das Holozän, die geologische Epoche, die vor 0,01 Millionen Jahren begann. Mit dem Holozän beginnt die Geschichte des Menschen, etwa vor 11,7 Tausend Jahren.

In der Tabelle mit der vereinfachten geologischen Zeitskala taucht der Begriff „Anthropozän“ nicht auf. Er wurde 2002 vom Meteorologen (Atmosphärenchemiker) Paul Crutzen geprägt. Der Beginn wird nicht durch ein geologisches Ereignis definiert, sondern durch ein Kalenderjahr. In der Diskussion ist

u.a. 1950. Seitdem gab es zwei neue menschliche Generationen. Wenn man den Beginn des Industriezeitalters ansetzt, wären es sechs Generationen. Wie weit reicht das Gedächtnis einer menschlichen Generation und wie weit im Voraus bedenkt eine menschliche Generation die Folgen ihrer Tätigkeit? Wie nachhaltig sind diese?

Die „Erde“ verändert sich ständig: fast unmerklich langsam und dann plötzlich heute messbar rasant, verknüpft mit Katastrophen sogar globalen Ausmaßes.

Das Buch ist in 6 Kapitel gegliedert. Die Überschriften geben den Inhalt sehr gut wieder, machen Lust zu lesen.

1. Mehr Zeitbewusstheit
2. Ein Atlas der Zeit
3. Das Tempo der Erde
4. Es liegt was in der Luft
5. Große Beschleunigungen
6. Zeitbewusstheit, utopisch und wissenschaftlich

Die Ausführungen geben den jüngsten Stand des Wissens wieder. Eine großartige Leistung, vor allem, wenn man bedenkt, wie tiefgreifend und rasant die Geowissenschaften sich seit etwa der Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelt haben. Was wusste zum Beispiel der große deutsche Geologe Hans Stille (1876-1966, er wurde 1916 zum Mitglied der AdW zu Göttingen gewählt, 1933 zum Mitglied der Preußischen AdW, war 1946-1951 Vizepräsident der Deutschen AdW zu Berlin, gründete 1946 das Geotektonische Institut der DAW) von der Geologie im Bereich der Weltmeere? Im Buch wird er gar nicht mehr erwähnt. Seine „Geotektonik“ ist längst von der „New Global Tectonics“ verdrängt.

Kann man die Veränderungen der „Erde“ vorhersagen? Eine Chance hat man nur, wenn man die Gesetzmäßigkeiten, die wirken, möglichst gut kennt, und selbstverständlich muss man die Anfangs- und die Randbedingungen kennen. Dennoch bleiben es immer nur Modellbetrachtungen. Und die Erde“ ist kein einfaches Modell. Der Geologie liegt die Vorstellung zugrunde, dass die heutigen Prozesse sich nicht von denen in der Vergangenheit unterscheiden – bekannt als Uniformitätsprinzip oder Aktualismus. Einen fundamentalen Bruch damit bedeutet die Idee vom Anthropozän. Sie betont, dass die geologischen Prozesse in der Gegenwart schneller ablaufen als die in der Vergangenheit. Was zu beweisen ist!

Ein Sachbuch zur Allgemeinbildung, sehr zu empfehlen.

E-Mail-Adresse des Verfassers: kautzleben@t-online.de

Leibniz Online, Nr. 42 (2021)
Zeitschrift der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.
ISSN 1863-3285

Werner Kriesel (MLS)

Jörg Pohle, Klaus Lenk (Hrsg.): Der Weg in die „Digitalisierung“ der Gesellschaft. Was können wir aus der Geschichte der Informatik lernen? (Rezension)

Metropolis-Verlag, Marburg 2021, ISBN 978-3-7316-1461-6, 407 S.

Veröffentlicht: 15. März 2021

Die beiden Herausgeber und zugleich Autoren greifen ein hochaktuelles Thema auf, das gerade in der gegenwärtigen Corona-Pandemie auch eine sehr praktische Bedeutung erlangt hat. Genannt seien hierzu die Schlagworte „Homeoffice“, „Homeschooling“ und „Videoschalte“, die zugleich einen deutlichen Schub in der breiten Nutzung von „Digitalisierung“ erbracht haben. Und dabei ist schon heute feststehend, dass dieser gerade ablaufende Digitalisierungsschub auch nach der Corona-Pandemie seine bleibenden Spuren dauerhaft hinterlässt.

Daher ist es besonders interessant, die Herausbildung der heutigen Begriffswelt „Digitalisierung“ zurück bis an ihre Wurzeln zu verfolgen. Auf diesem Wege werden ihre mehrfachen Wandlungen und zahlreichen Widersprüche offengelegt. Dies geschieht aus den unterschiedlichen Blickwinkeln von nahezu 20 namhaften Autoren (von denen mehr als 70 % eigene Wikipedia-Artikel haben), die sich ursprünglich zu einer wissenschaftlichen Tagung mit dem Titel „Fundationes: Informatisierte Arbeit, informatisierte Organisation, informatisierte Gesellschaft? Was können wir aus der Geschichte der Informatik lernen?“ in Berlin zusammengefunden hatten.

Den „Urknall“ zu dieser wissenschaftlichen Entwicklungslinie verorten die Herausgeber in die Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg. Hier wurden die bislang geheimen Resultate militärischer Forschungs- und Entwicklungsarbeiten verallgemeinert und veröffentlicht, insbesondere für die neuartigen Phänomene der *Informationsprozesse*. Der von Norbert Wiener 1948 hierfür gewählte Begriff „Kybernetik“ war griffig und setzte sich von den USA aus international durch. Das deutsche Äquivalent „Allgemeine Regelkreislehre“ von Hermann Schmidt war wissenschaftlich beachtlich, konnte sich aber aus dem kriegsgeschwächten und schuldbeladenen Deutschland heraus nicht durchsetzen und wurde daher adaptiert.

Norbert Wiener verallgemeinerte die Sichtweise des geschlossenen Regelkreises mit seiner typischen Feedback-Struktur von den Maschinen auf die Lebewesen sowie auf die Gesellschaft, wobei er Steuerung und Kommunikation von vornherein einbezogen hat. Langfristig entscheidend war jedoch, dass er die *Informationswelt* als eigenständigen Teil mit eigenen Gesetzmäßigkeiten neben der Stoff- und Energiewelt erkannt hat. Diese Informationswelt basiert primär auf Strukturen und nicht auf den Erhaltungssätzen für Stoffe (Massen) und Energien, obwohl die stofflich-energetischen Informationsträger diesen Erhaltungssätzen unterliegen. Daher können Informationen auch ohne Verlust kopiert und geteilt werden (Drucker, Kopierer, Printmedien oder TV), was bei Stoffen und Energien nicht möglich ist.

Ein solcher radikaler Paradigmenwechsel öffnete seit etwa 1950 eine neuartige Welt für die Wissenschaft und für die Technologie, die innerhalb von mehr als 70 Jahren mehrfache Weiterentwicklungen mit inneren und äußeren Umbrüchen erfahren hat. Hierzu arbeiten die Autoren die dominierende Rolle verschiedener Generationen der digitalen Computer- und Kommunikationstechniken einschließlich der zugehörigen Software- und Orgwaresysteme sowie die Rolle der zugrunde liegenden Generationen der Mikroelektronik (Mikroprozessortechnik) heraus. Hierbei wird auch der mehrfache Strukturwandel von überwiegenden Zentralstrukturen mit Großrechnern hin zu Strukturen mit einem höheren Anteil dezentraler Komponenten am

Arbeitsplatz. Hierbei zeigen die Autoren zugleich entscheidende Fortschritte in der Vernetzung, die von der Arbeitsebene bis zur weltweiten Vernetzung reichen und auch Computersysteme direkt untereinander verbinden.

Ein besonderer Digitalisierungsschub hat sich in den letzten 20 Jahren dadurch entwickelt, dass die Mobilfunktechnik es geschafft hat, dass jedes Smartphone mit den wichtigsten Netzen (Telefonnetz; Internet) verbunden ist. Dies hat sowohl zu einer „Massenanwendung“ als auch zu einer „Breitenanwendung“ der Digitalisierung auf sehr unterschiedlichen Gebieten geführt, wie dies von den Autoren immer wieder herausgestellt wird.

Es ist daher geradezu natürlich – und so wird es auch von den Herausgebern und Autoren dargestellt – dass es innerhalb einer solchen gravierenden, historisch erstmaligen Umbruchphase verschiedene Abschnitte gibt, in denen entwicklungsbedingt spezielle Aspekte in den Vordergrund treten, und dass diese Aspekte auch spezielle Bezeichnungen erhalten. Das ist auf dem Wege von der damaligen Kybernetik über die Automatisierung, die EDV, die informationellen Technologien, über Informatik und E-Government bis hin zur heutigen Digitalisierung mehrfach erfolgt, und diese Entwicklung wird sich auch in Zukunft noch fortsetzen. Denn die Autoren sind sich überwiegend darin einig, dass die im Untertitel des Buches gestellte Frage auch derart beantwortet werden muss, dass die bisherige Geschichte der Informatik keineswegs abgeschlossen ist. Und sie unterbreiten hierzu unterschiedliche Gedanken, in welche Richtungen die künftigen Arbeiten in Wissenschaft und Anwendung vorangetrieben werden sollten.

Es gehört zu den interessanten Seiten dieses Buchtitels, dass hier eine breite Palette von Sichtweisen mit Anwendungen vorwiegend aus dem Bereich der Verwaltungsorganisation angeboten und der Blickwinkel nicht unnötig eingeengt wird. Somit spricht das Buch zugleich einen sehr breiten Leserkreis an.

E-Mail-Adresse des Verfassers: werner.kriesel@gmx.net