

Paul Lingor
Dr. med.

Neuroprotektion mesencephaler dopaminerger Neurone nach Behandlung mit neurotoxischen Radikal-Donatoren

Geboren am 06.11.1973 in Pawlodar
Reifeprüfung am 26.06.1993 in Chemnitz
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001
Physikum am 10.09.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier, Frankreich
Praktisches Jahr in Heidelberg und New York, U.S.A.
Saatsexamen am 13.06.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Unsicker

Aufgabe dieser Arbeit war die Untersuchung des toxischen Potentials von Radikaldonatoren sowie der protektiven Effekte neurotropher Faktoren in Primärkulturen des embryonalen Mesencephalons der Ratte.

Die getesteten Radikaldonatoren - darunter Übergangsmetalle, Stickstoffmonoxid-donatoren und Superoxiddonatoren - beeinträchtigten dosisabhängig sowohl das Überleben dopaminerger Neurone als auch der Gesamtkultur. Dopaminerge Neurone schienen aber gegenüber einer radikaltoxischen Schädigung besonders suszeptibel zu sein, was mit ihren spezifischen Eigenschaften, z.B. Dopaminmetabolismus, erklärbar wäre.

Mit Hilfe der TUNEL-Methode konnte die Apoptose als eine Form des radikalinduzierten Zelltodes dopaminerger Neurone identifiziert werden.

Faktoren aus der Gruppe der Neurotrophine (NT-3 und NT-4) und der TGF- β s (GDNF und GDF-5) wurden auf ihre protektiven Eigenschaften gegenüber dopaminergen Neuronen getestet.

Unter den getesteten neurotrophen Faktoren waren NT-4, GDNF und GDF-5, nicht jedoch NT-3, in der Lage, den Anteil der überlebenden dopaminergen Neurone nach Radikalschädigung im Vergleich zur Kontrolle signifikant zu erhöhen. GDNF zeigte dabei die stärksten protektiven Effekte und war sowohl im Eisen- als auch im NO-Modell wirksam.

Bei der Untersuchung der Mechanismen der Protektion konnte gezeigt werden, daß GDNF die Apoptose in der Gesamtkultur nach Intoxikation reduziert. Die Vermutung, daß GDNF auch über eine Erhöhung der SOD-Expression protektiv wirkt, konnte nicht bestätigt werden.

Damit wurde in dieser Arbeit die protektive Funktion von neurotrophen Faktoren in einem Modell untersucht, welches der Pathophysiologie der Parkinson'schen Erkrankung möglicherweise näher kommt als frühere Modelle. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß neurotrophe Faktoren, besonders aus der Gruppe der TGF- β s, künftig eine wichtige Rolle in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen spielen werden.