

Werner Zoder  
Dr. med.

## **Intravenös appliziertes Brain-Derived Neurotrophic Factor bei temporärer fokaler Ischämie. Auswirkungen auf die Infarktgrösse und Apoptose bei der Ratte- Eine tierexperimentelle Studie**

Geboren am 14.06.1966 in Mosbach  
Reifeprüfung am 13.06.1986 in Mosbach  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 99  
Physikum am 28.05.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Luzern (CH)  
Staatsexamen am 23.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: PD Dr. med. Stefan Schwab

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die intraventikuläre Gabe von BDNF die Grösse der Läsion nach fokaler zerebraler Ischämie verringern kann. In dieser Untersuchung wurde die Wirkung von intravenös verabreichten BDNF nach fokaler zerebraler Ischämie untersucht.

Im sogenannten Fadenmodell wurde bei Wistarratten die rechte A.cerebri media für zwei Stunden verschlossen. 30 Minuten nach Gefässverschluss wurde BDNF (300µg/kg/h) in Lösung bei zwölf Versuchstieren kontinuierlich über drei Stunden infundiert. Bei 13 Kontrolltieren wurde bei identischen Versuchsbedingungen nur Lösungsmittel infundiert. Nach 24 Stunden wurden die Tiere gewogen und ein neurologischer Status erhoben. Anschliessend wurden die Tiere getötet und die Gehirne einer 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid-Färbung (TTC) für die Messung der Infarktgrösse, bzw. einer Paraffineinbettung zur morphologischen und immunhistochemischen Beurteilung (TUNEL, Bax, Bcl-2) unterzogen.

Bei den physiologischen Parametern und der Gewichtsentwicklung war zwischen den Versuchsgruppen kein Unterschied feststellbar. Das neurologische Defizit der mit BDNF behandelten Tiere war signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Das Infarktvolumen der BDNF-Gruppe ( $121,3 \pm 80,3 \text{ mm}^3$ ) konnte gegenüber der Kontrollgruppe ( $229,7 \pm 97,7 \text{ mm}^3$ ) signifikant ( $p < 0,05$ ) verkleinert werden. Auf die subkortikale Infarktausdehnung hatte BDNF keinen Effekt. Unterschied festgestellt werden. In der histologischen Untersuchung zeigte die Penumbra der mit BDNF behandelten Tiere eine signifikante Verringerung ( $p < 0,05$ ) der Bax-positiven Neurone. Die Zahl der Bcl-2-positiven Neurone der mit BDNF behandelten Tiere war signifikant ( $p < 0,001$ ) vermehrt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch intravenöse Gabe von BDNF nach Induktion einer fokalen zerebralen Ischämie die Infarktgrösse verkleinert und der neurologische Status verbessert werden kann. Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein möglicher Mechanismus der

neuroprotektiven Wirkung von BDNF die verminderte Apoptosetätigkeit im Grenzgebiet zwischen intaktem Hirnparenchym und nekrotischem, infarziertem Hirngewebe sein kann.