

Alexander Roosen
Dr. med.

Bedeutung des Nervenwachstumsfaktors Neurotrophin-4 für prä- und postganglionäre sympathische Neurone

Geboren am 02.04.1974 in Essen
Reifeprüfung am 09.07.1993 in Würzburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2001/02
Physikum am 23.03.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Basel, Sydney und Heidelberg
Staatsexamen am 11.06.2002 an der Universität Heidelberg

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

In dieser Arbeit wird gezeigt, daß NT-4 in Neuronen der prä- und paravertebralen sympathischen Ganglien, i.e. dem Ganglion cervicale superius (SCG), dem Ganglion stellatum (SG) und dem Ganglion coeliacum (CG), exprimiert wird. NT-4-defiziente Mäuse zeigten eine signifikante Reduktion (20 – 30 %) präganglionärer sympathischer Neurone in der Columna intermediolateralis (IML-Säule) des thorakalen Rückenmarks. Dagegen blieben die Ganglienzellzahlen in SCG, SG und CG unverändert. Die Anzahl der Axone im Brustgrenzstrang (TST) unmittelbar kaudal des SG war im mutierten Tier ebenfalls vermindert, während die Axonzahl im Halsgrenzstrang keine Unterschiede zeigte. Die Axonverluste im TST wurden begleitet von Verlusten synaptischer Endigungen auf Ganglienzellen des SG, was elektronenmikroskopisch gezeigt werden konnte. Weiterhin war die Immunreaktivität für das synaptische Vesikelantigen SV2 im SG und im CG deutlich reduziert. Katecholamingehalt und Immunreaktivität für Tyrosinhydroxylase waren im SG und im CG des NT-4-defizienten Tieres drastisch reduziert, nicht hingegen im SCG.

Trotz dieser schweren strukturellen und chemischen Defekte konnte bei den Mutanten kein erniedrigter arterieller Blutdruck festgestellt werden, vielmehr zeigten sie einen kreislaufphysiologischen Phänotyp, der typisch ist für Defizite im afferenten Schenkel des arteriellen Baroreflexes.

Bis zum postnatalen Tag 4 blieb die Anzahl der IML-Neurone unbeeinträchtigt, was darauf schließen läßt, daß diese Zellen NT-4 zu einem späteren Zeitpunkt zum Überleben benötigen.

Aufgrund dieser Daten postuliere ich, daß NT-4 von postganglionären sympathischen Neuronen bereitgestellt und für die Ausbildung und den Erhalt von Synapsen der IML-Neurone auf postganglionären Zellen gebraucht wird (Das SCG scheint hiervon ausgenommen.). Störung der synaptischen Integrität resultiert in einer geminderten Impulsflußrate, welche ihrerseits zu einer verringerten Transmittersynthese in postganglionären Zellen führt.