



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Synaptische Plastizität in einem Tiermodell der Depression

Autor: Christian Herweh
Institut / Klinik: Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. F. A. Henn

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Pathophysiologie der Depression anhand eines Tiermodells für Depression, der „erlernten Hilflosigkeit“.

Das Paradigma der „learned helplessness“, in den 60er Jahren entwickelt, stellt ein gut untersuchtes und valides Tiermodell für Depression dar. So zeigen „hilflose“ Tiere nicht nur sehr ähnliche Verhaltensauffälligkeiten (vermind. Antrieb, Appetit und Libido) wie depressive Patienten, sondern diese Defizite lassen sich auch spezifisch durch Gabe von Antidepressiva behandeln. Die gemeinsame Endstrecke der meisten antidepressiven Therapien besteht auf zellulärer Ebene in einer Stimulation der Transkription von „brain derived neurotrophic factor (BDNF)“, einem Neurotrophin, was eine Beteiligung des BDNF an der Entstehung der Depression (und der learned helplessness) nahelegt. Erst in jüngerer Zeit konnte gezeigt werden, daß BDNF auch eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung von „long term potentiation (LTP)“ im Hippokampus, einem synaptischen Phänomen, das als zelluläres Modell für Lernen und Erinnerung gilt, spielt.

Nachdem die Tiere im Rahmen des Trainings frustriert worden waren, wurden sie anhand ihres Verhalten im anschließende Test als „hilflos“ oder „nicht-hilflos“ klassifiziert. Diese beiden Gruppen wurden dann später mit unbehandelten Kontrolltieren verglichen. Die Tiere wurden narkotisiert dekapitiert, die Hirne wurden zügig entnommen und die Hippokampi herausprepariert und in 400µm-Scheiben geschnitten, die in oxygenierter Nährlösung aufbewahrt und später für die elektrophysiologischen Messungen verwandt. Während die Schaffer-Kollateralen unterschiedlich stimuliert wurden, wurden in der CA1-Schicht extrazellulär zunächst Einzelpotentiale, dann PPF und schließlich LTP abgeleitet.

Hinsichtlich der Parameter der basalen synaptischen Transmission wiesen die 3 Gruppen keinerlei Unterschiede auf. Bei der LTP zeigte jedoch die „hilflose“ Gruppe eine Reduktion gegenüber der „nicht-hilflosen“- und der Kontroll-Gruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch statistisch keine Signifikanz.

Da sich in der basalen synaptischen Transmission kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte, muß ein Unterschied in der LTP hierfür spezifisch sein und kann nicht in einer grundlegenden morphologischen oder funktionellen Störung der Synapse begründet sein. Da weiterhin zwischen den Kontrolltieren und den „nicht-hilflosen“ Tieren kein Unterschied in der LTP vorliegt, kann auch der Stress während der Verhaltensexperimente nicht für die LTP-Reduktion der „hilflosen“ Tiere verantwortlich gemacht werden. Vielmehr scheint dies ein für die „Hilflosigkeit“ spezifischer und somit wahrscheinlich auch ein BDNF-spezifischer Effekt zu sein.

Zahlreiche jüngerer Studien haben, mit ähnlichem Versuchsaufbau, gezeigt, daß LTP an dieser Synapse, wenn, wie auch hier, mit einem speziellen Stimulationsprotokoll (TBS) induziert, BDNF-abhängig ist. Durch diverse Stressoren nimmt die BDNF-Expression in den CA3-Zellen ab, wohingegen sie durch antidepressive Therapie erhöht wird. Von hier aus wird BDNF nachgewiesenermaßen axonal anterograd zur CA3-CA1-Synapse transportiert, dort freigesetzt und von den CA1-Dendriten aufgenommen. Da bei den „hilflosen Tieren“ von einer Reduktion der BDNF-Expression ausgegangen werden muß, ist dies die wahrscheinlichste Begründung für ein reduziertes LTP an dieser Synapse. Schließlich legt der zeitliche Versuchsablauf nah, daß zum Zeitpunkt der LTP-Induktion, also 24 h nach Test bereits die Konzentration an BDNF-Protein erniedrigt war und somit die Voraussetzungen für die erfolgreiche Induktion von LTP, nämlich das Vorhandensein von BDNF-Protein in einem Zeitraum bis 10 min. nach Induktion, nicht erfüllt war.