

Thomas M. Freiman

Dr. med.

Brain-derived Neurotrophic Factor reduziert den Neuronentod im Hippocampus von Ratten nach transientscher Ischämie

Geboren am 28.09.1970 in Wiesbaden

Reifeprüfung: 20.06.1990 in Oberursel im Taunus

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1997

Physikum am 20.04.1993 an der Universität in Frankfurt am Main

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 03.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Spranger

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zeitverlauf histologischer Veränderungen von Neuronen und Gliazellen sowie die Aktivität der iNOS nach globaler zerebraler Ischämie analysiert. Aufbauend auf diese Ausgangsdaten wurde geprüft, ob postischämische intrazerebroventrikuläre Infusion von BDNF neuroprotektiv wirkt.

Bei 36 Wistar Ratten wurden eine Vier-Gefäß-Okklusion für 15 Minuten durchgeführt. Bei 6 Tieren wurde postischämisch BDNF intrazerebroventrikulär verabreicht. 20 Tiere dienten als Kontrollgruppe, an denen nur eine Scheinoperation ohne Verschluss von Gefäßen durchgeführt wurde.

Der nach 48 Stunden eintretende neuronale Zelltod wurde durch die intranukleären DNA-Fragmente mittels TUNEL-Färbung identifiziert. Die neuronale Degeneration trat zeitgleich mit einer Aktivierung von Astrozyten und Mikroglia auf, die immunhistochemisch durch eine verstärkte Expression von iNOS charakterisiert waren. Die Mikroglia befand sich im Neuronenband, die Astrozyten in den angrenzenden Schichten.

Es konnte gezeigt werden, daß die intrathekale postischämische Gabe von BDNF den ischämischen Zellschaden am Hippocampus der injizierten Seite komplett, den der Gegenseite inkonstant reduziert.

Unter BDNF unterblieb die Einwanderung der Makrophagen in das Neuronenband und die reaktive Proliferation der Astrozyten. Dies äußerte sich auch in der ausbleibenden Induktion des glialen Aktivitätsmarkers iNOS. Ich postuliere als dahinterliegenden hypothetischen Mechanismus, daß BDNF die mikrogliale Aktivität und NO-Produktion hemmt und dadurch neuroprotektiv wirkt.

Diese Studie liefert damit die Grundlage für eine klinische Testung von BDNF bei Patienten mit hypoxischen Hirnschaden oder Schlaganfall.