



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

Verhaltensbiologische und neurochemische Untersuchungen zur Neurotrophin-Hypothese der Depression mit transgenen Mäusen

Autor: Björn Zörner
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Gass

Die „Neurotrophin-Hypothese der Depression“ postuliert einerseits, dass der BDNF-TrkB-Signalkaskade bei der Pathogenese depressiver Störungen eine bedeutende Rolle zukommt, und andererseits, dass antidepressive Therapien durch Aktivierung und Konsolidierung dieses Signalweges zur klinischen Besserung führen. Nach diesem Konzept soll die chronische Applikation von Antidepressiva über eine Steigerung der monoaminergen Neurotransmission die Synthese des Nervenwachstumsfaktors BDNF in Neuronen induzieren und somit die Interaktion des Neurotrophins mit seinem spezifischen Rezeptor TrkB verstärken. Andererseits wird BDNF im Hippocampus von Ratten durch Stress herunterreguliert. Diese stressinduzierte Suppression von BDNF wird als pathogenetische Grundlage der Depression angesehen. Zur tierexperimentellen Überprüfung dieser Hypothese ließen sich folgende drei experimentellen Ansatzpunkte ableiten:

1. Akuter (Immobilisations-) Stress müsste BDNF/TrkB
2. Chronische Behandlung mit dem Antidepressivum Tranylcypromin sollte BDNF/TrkB induzieren
3. Verhaltensbiologische Untersuchungen bei transgenen Mäusen mit Störung des BDNF/TrkB-Signalwegs sollten zeigen, ob diese Tiere ein genetisches Mausmodell der Depression darstellen

In dieser Dissertation wurden zu allen drei Punkten Expressionsstudien und verhaltens-biologische Untersuchungen mit Mäusen durchgeführt. Zweistündiger akuter Immobilisationsstress bei Wildtyp-Mäusen führte zu einer transienten Suppression von BDNF im Hippocampus, wie mittels *In-situ*-Hybridisierung und Autoradiographie nachgewiesen wurde. Dagegen blieb die TrkB-Expression im Hippocampus nach akutem Stress unverändert. Eine chronische Behandlung von Wildtyp-Mäusen mit dem Antidepressivum Tranylcypromin steigerte zwar die TrkB-Expression im Hippocampus, wider Erwarten aber nicht die BDNF-Expression. Allerdings verminderte die Behandlung mit Tranylcypromin signifikant die stressinduzierte Suppression von BDNF.

BDNF^{+/-}-Mäuse mit einer 40% reduzierten hippocampalen BDNF-Expression, die in einer Serie von Verhaltenstests für emotionales Verhalten analysiert wurden, zeigten keine Verhaltensauffälligkeiten. Bei Mäusen mit einem konditionalen vorderhirnspezifischen Knockout des TrkB-Rezeptors konnten gesteigerte motorische Aktivität, stereotype Verhaltensmuster, verminderte Bereitschaft zu "despair-/giving up-" Verhaltensweisen nachgewiesen werden. Zusammenfassend ergaben sich bei beiden Mauslinien keinerlei Hinweise für depressionsähnliche Verhaltensmuster sowie keine Abweichungen des HPA-Systems.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Veränderungen des BDNF/TrkB-Signalwegs bei der *Pathogenese der Depression* eine untergeordnete Rolle spielen. Die transiente Herunterregulation von BDNF durch akuten Stress kann nicht als auslösender Faktor der Depression angesehen werden sondern eher als koinzidenteller Nebeneffekt. Störungen des BDNF/TrkB-Signalwegs im ZNS von Mäusen führen nicht zur Entwicklung depressionsähnlicher Symptome, d.h. die beiden getesteten mutanten Mauslinien repräsentieren kein genetisches Tiermodell der Depression.

Die signifikant verminderte stressinduzierte Suppression der BDNF-Expression im Hippocampus von Wildtyp-Mäusen nach chronischer antidepressiver Therapie sowie deren direkter Effekt auf die TrkB-Expression zeigen, dass dem BDNF-TrkB-Signalweg bei der *Behandlung der Depression* eine entscheidende Rolle zukommt.