

Emre Tanay  
Dr.med.

## **Postischämische Regulation von Markermolekülen synaptischer Plastizität nach endogener und exogener Neuroprotektion in unterschiedlichen tierexperimentellen Ischämie-Modellen**

Geboren am 18.08.1976 in Waiblingen  
Staatsexamen am 08.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Clemens Sommer

Diese Arbeit untersucht die endogene und exogene Neuroprotektion in zwei unterschiedlichen tierexperimentellen Modellen der zerebralen Ischämie.

Die ischämische Präkonditionierung, die Anfang der 1990er Jahre entdeckt wird, beschreibt das Phänomen der endogenen ischämischen Toleranzinduktion. Eine kurzzeitige Ischämie von 1,5-2,5 Minuten wappnet die Neurone vor einer nach einigen Tagen folgenden, normalerweise letalen fünfminütigen Ischämieperiode.

Wenig ist über die Langzeitfolgen einer Präkonditionierung oder Ischämie mit vorausgehender Präkonditionierung bekannt.

In dieser Arbeit werden die Auswirkungen auf die neuronale Integrität und die Expression Plastizitäts-assoziiertes dendritischer Proteine nach einer langen Überlebenszeit von sechs Wochen bei Tieren untersucht, die einer alleinigen Präkonditionierung von 2,5 Minuten, als auch einer fünfminütigen Ischämie mit vorausgegangener Präkonditionierung ausgesetzt werden. Als immunhistochemische dendritische Marker dienen MAP1b und Synaptopodin, sowie der klassische, etablierte Marker MAP2.

Die kurzzeitige Ischämie, die üblicherweise zur Präkonditionierung genutzt wird verursacht einen substantiellen Verlust der hippocampalen CA1-Neurone in einem Teil der Versuchstiere. Die weitere Untersuchung der Hippocampi ohne Zellverlust ergibt für den klassischen dendritischen Marker ischämischer Schädigungen MAP2 in den Feldern CA1 und CA3 keine Reduktion. Bei MAP1b und Synaptopodin hingegen zeigt sich eine deutliche Reduktion um bis zu 20% in der CA1- und CA 3- Region, die Signifikanz ( $p < 0,05$ ) nur für Synaptopodin im Stratum oriens und Stratum pyramidale erreicht.

Damit wird eine Dissoziation zwischen neuronaler Zelldichte und der Dichte dendritischer Markerproteine der präkonditionierten Hippocampi offensichtlich. Zugleich wird gezeigt das Synaptopodin der sensitivste Marker für subtile ischämische Veränderungen ist.

Der zweite Teil der Arbeit vergleicht die exogene Neuroprotektion des Wachstumsfaktors Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) mit dem rehabilitativen Modell des „Forced Arm Use“ (FAU) im Modell der fokalen Ischämie bei Verschluss der Arteria cerebri media bei einer Überlebenszeit von einer und sechs Wochen.

BDNF und etwas weniger FAU bewirken eine signifikante Reduktion der Astrogliose, die durch die GFAP-Immunhistochemie gemessen wurde. Es scheint, als ob durch Inhibition der glialen Reaktion die Neurotoxizität reduziert wird. Der signifikante Anstieg des präsynaptischen Markerproteins Synaptophysin bei BDNF-behandelten Tieren nach sechs Wochen deutet auf ausgedehnte Remodelling-Prozesse hin.

Die Behandlung mit FAU hat weder das funktionelle motorische Ergebnis, noch das Infarktvolume reduziert, jedoch die sensomotorische Funktion verschlechtert. Die postischämische intravenöse BDNF-Behandlung hat ebenfalls die Infarktendgröße nicht beeinflusst, aber die motorische Regeneration klar verbessert und weit reichendes neuronales Remodelling induziert. Erstmalig wird belegt, dass BDNF nicht nur neuroprotektiv wirkt, sondern auch die Rekonvaleszenz nach einem Infarkt induziert.