



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Der Einfluss der Elektrokrampftherapie auf Typ-1 Zellproliferation
und Neubildung von Neuronen im Gyrus dentatus und Bulbus
olfactorius in transgenen fate-mapping Mäusen**

Autor: Barbara Katharina Lentz
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. D. Bartsch

Adulte Neurogenese findet zeitlebens in zwei Regionen des Gehirns von Säugetieren statt: im Gyrus dentatus (DG) des Hippocampus und in der subventrikulären Zone (SVZ). In diesen beiden neurogenetischen Regionen finden sich GFAP+ Stammzellen (Typ-1 Zellen), aus denen sich über mehrere zelluläre Zwischenschritte schließlich neue Neuronen im DG und Bulbus olfactorius (OB) entwickeln. Zur Detektion sich teilender Zellen wird das Thymidin-Analogon BrdU verwendet. Diese Methode weist jedoch mehrere Nachteile auf, insbesondere die wiederholten, intraperitonealen Injektionen, der BrdU-Verdünnungseffekt durch aufeinanderfolgende Zellteilungen und die kurze Halbwertszeit von BrdU, wodurch nur ein geringer Teil der sich teilenden Zellen markiert wird. Um das Phänomen der adulten Neurogenese besser erforschen zu können, wurden transgene fate-mapping Mäuse generiert (mGFAP-tTA/Ptet-Cre/R26R Mäuse), die durch eine induzierbare, genetische Reportermarkierung von Typ-1 Zellen und deren Nachkommen mit β galactosidase (β gal) eine Verfolgung der adulten Neurogenese über einen langen Zeitraum erlauben. Mit Hilfe dieses Mausmodells wurden die Auswirkungen einer Elektrokrampfbehandlung (ECS) auf die adulte hippocampale und olfaktorische Neurogenese untersucht. Die Tiere wurden bis P60 mit Doxyzyklin supprimiert. Dann wurde Doxyzyklin aus dem Trinkwasser entfernt, wodurch die Typ-1 Markierung induziert wurde. Zwei Wochen nach Reaktivierung erhielten die narkotisierten Tiere über fünf Tage täglich einen elektrischen Impuls (5-ECS Gruppe), der einen Krampfanfall auslöste. Die Kontrolltiere wurden gleichermaßen behandelt, erhielten jedoch keinen Krampfanfall (5-sham Gruppe). Es wurden 3 Kohorten 7 (D7), 26 (D26) und 95 (D95) Tage nach Beginn der ECS/sham-Behandlung perfundiert und mit verschiedenen Antikörperkombinationen immunhistochemisch gefärbt, konfokal mikroskopiert und die Zellphänotypen der adulten Neurogenese quantifiziert. Es zeigte sich eine aktivitätsabhängige Markierung der Typ-1 Zellen, so dass Typ-1 Zellen der subgranulären Zone (SGZ) nur dann β gal-markiert wurden, wenn sie aus ihrem ruhenden Stadium in ihren proliferierenden Zustand übergingen. Somit wurden ausschließlich sich teilende Typ-1 Zellen und alle aus ihnen hervorgehenden Zellen dauerhaft markiert und konnten über ihren gesamten Entwicklungsprozess verfolgt werden. Die Ergebnisse zeigten weiterhin, dass es zu einem kurzzeitigen, massiven, unspezifischen Proliferationsschub in der subgranulären Zone (SGZ) des Gyrus dentatus (DG) zum Zeitpunkt D7 kam. Dieser ließ sich sowohl in der Kontrollgruppe, wie auch in der 5-ECS-Gruppe beobachten, trat jedoch signifikant stärker in der 5-ECS-Gruppe auf. Während die sham-Behandlung einen unspezifischen Proliferationsschub in der SGZ des Gyrus dentatus auslöste, konnte gezeigt werden, dass die 5-ECS Behandlung zusätzlich einen für die Typ-1 Zellen spezifischen Proliferationsreiz auslöste. Dieser führte einmal zu einer Zunahme der Typ-1 Zellen, was wahrscheinlich durch eine symmetrische Typ1-Zellteilung hervorgerufen wurde und zweitens zu einer asymmetrischen Typ-1 Zellteilung. Diese führte zunächst zu einer Akkumulation unreifer, mitotisch aktiver DCX+/ β gal+ Neuroblasten. Durch nachfolgende symmetrische Zellteilungen kam es schließlich 95 Tage nach Beginn der ECS (D95) in der 5-ECS Gruppe zu einer signifikant höheren Anzahl von β gal+/NeuN+ Neuronen im Vergleich zur 5-sham-Gruppe in der GCL des DG. Im Bereich des OB zeigte sich keine signifikant höhere Anzahl neu entstandener Neurone in der 5-ECS Gruppe, was für einen Gyrus dentatus -spezifischen Effekt der ECS spricht.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass es durch die ECS sowohl zu einer symmetrischen, als auch zu einer asymmetrischen Zellteilung von proliferierenden Typ-1 Zellen kommt, die in einer erhöhten Anzahl reifer Neuronen im Bereich des Gyrus dentatus resultiert.