

**Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt**

**Neurologie**

Habilitationsschrift zur Erlangung

der Venia legendi für das Fach

**Pädiatrie**

„Die Apoptose als wesentlicher Todesmechanismus

nach Schädigung des unreifen Gehirns“

von Frau Dr. med. Petra Bittigau

geboren am 22.01.1965 in Dresden

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät**

**Charité - Universitätsmedizin Berlin**

**Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul**

Eingereicht: Mai 2005

**Gutachter:** 1. Prof. Dr. I. Krägelow-Mann, Tübingen

2. Prof. Dr. E. Boltshauser, Zürich

<b>Inhalt</b> .....	Seite
<b>1. Einleitung</b> .....	5
<b>1.1. Ursachen einer perinatalen und frühkindlichen Hirn- schädigung</b> .....	5
1.1.1. Trauma .....	5
1.1.2. Antiepileptika .....	7
1.1.3. Äthanol und andere Suchtmittel.....	8
<b>1.2. Modellsysteme zur Untersuchung der Patho- mechanismen nach perinataler und frühkindlicher Hirnschädigung</b> .....	10
1.2.1. Die Phase des rapiden Hirnwachstums beim Menschen und in anderen Spezies .....	10
1.2.2. Neurotransmittersysteme während der Entwicklung.....	12
1.2.3. Traumamodelle.....	15
<b>1.3. Der aktive Zelltod</b> .....	16
1.3.1. Der programmierte Zelltod während der Hirnentwicklung .....	16
1.3.2. Die apoptotische Signalkaskade.....	18
1.3.3. Apoptose als Zelltodform im unreifen Gehirn .....	20
<b>1.4. Der passive Zelltod</b> .....	21
1.4.1. Exzitotoxizität.....	21

<b>1.5. Überlebensstrategien und Neurotrophe Faktoren im unreifen Gehirn</b> .....	23
1.5.1. Die Beeinflussung der apoptotischen Signalkaskade .....	23
1.5.2. Neurotrophe Faktoren.....	23
1.5.3. Östrogene .....	25
<b>2. Fragestellungen der vorgestellten Arbeiten</b> .....	26
<b>3. Eigene Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie des unreifen Hirns</b> .....	27
<b>3.1. Hirnschäden durch Trauma</b> .....	27
<b>3.2. Hirnschäden durch Blockade von NMDA-Rezeptoren</b> .....	27
<b>3.3. Hirnschäden durch Äthanol</b> .....	28
<b>3.4. Hirnschäden durch Antiepileptika</b> .....	28
<b>3.5. Ausgewählte Originalarbeiten</b> .....	29
<b>4. Diskussion</b> .....	89
<b>4.1. Hirnschäden durch Trauma</b> .....	89
<b>4.2. Hirnschäden durch Blockade von NMDA-Rezeptoren und Äthanol</b> .....	92
4.2.1. Das fetale Alkoholsyndrom .....	95
<b>4.3. Apoptotische Neurodegeneration im unreifen Gehirn nach Gabe von Antiepileptika</b> .....	97

<b>4.4. Strategien zur Neuroprotektion in Schadensmodellen des unreifen Gehirns .....</b>	<b>101</b>
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>105</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>107</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>108</b>
<b>8. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>124</b>