

Zusammenfassung

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) ist für seinen positiven und überlebensstützenden Effekt auf die Entwicklung und Differenzierung von Neuronenpopulationen im zentralen Nervensystem bekannt. Es vermittelt seine Wirkung neurotroph über Bindung an hoch- (TrkB) und niedrigaffine (p75) Rezeptoren.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welchen Einfluss das Fehlen des Neurotrophins BDNF auf die Bildung von Neuropeptiden und Calcium-bindenden Proteinen im Hippocampus von BDNF Knock-out Mäusen und den entsprechenden Wildtyp Geschwistertieren hat.

Durch den Gebrauch hoch spezifischer Antikörper wurden im Hippocampus immunhistochemisch folgende Moleküle markiert: Glutamat Decarboxylase mit 67 kDa, Neuropeptid Y, Somatostatin, Parvalbumin, Calretinin und Calbindin. Dafür positive Nervenzellen wurden jeweils gezählt und die Ergebnisse der BDNF Knock-out Mäuse mit denen der Wildtyptiere verglichen.

Es konnte keine generelle Abnahme GABAerger Neurone bei BDNF $-/-$ Mäusen festgestellt werden. Damit ist dies als Ursache für die veränderte Dichte der zu untersuchenden Interneurone, die durch einen GABAergen Phänotyp und durch die Kolokalisation von entweder Neuropeptiden oder Calcium-bindenden Proteinen charakterisiert sind, auszuschließen.

Als Folge des BDNF Mangels konnte im Hippocampus eine reduzierte Bildung sowohl von Neuropeptid Y-, als auch von Parvalbumin-positiven Zellen beobachtet werden. Erstmals wird gezeigt, dass durch das Fehlen von BDNF Somatostatin in verschiedenen Hippocampusarealen differenziert exprimiert wird. Dem gegenüber ist die Dichte Calretinin immunreaktiver Neurone bei BDNF $-/-$ Mäusen grundsätzlich erhöht. Es zeigte sich keine Beeinträchtigung von Calbindin-positiven Zellen.

Die Gesamtheit der beschriebenen Veränderungen zeigt die Bedeutung des BDNFs für eine differenzierte Entwicklung neuronaler Strukturen in den verschiedenen Arealen des Hippocampus.

Summary

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is well known for its positive effects on survival, development and differentiation of neurons in the central nervous system. It exerts its action through binding to its high (TrkB) and low (p75) affinity receptors.

This work examines the expression of neuropeptides and calcium-binding proteins in the hippocampus of BDNF knockout mice (BDNF $-/-$) and their corresponding wild type littermates.

With the use of highly specific antibodies the hippocampus was immunohistochemically stained for GAD67, neuropeptide Y, somatostatin, parvalbumin, calretinin and calbindin. Positive cells were counted and results from BDNF $-/-$ and wild type animals were compared.

In BDNF $-/-$ mice the number of GABAergic neurones was not diminished. Therefore, this finding does not explain the reduced density of those interneurons, that are characterized by a GABAergic phenotype and co-localisation of either neuropeptides or calcium-binding proteins.

As a consequence of the lack of BDNF a decreased expression of neuropeptide Y- and parvalbumin- positive cells could be observed. For the first time it can be demonstrated, that BDNF deficiency differentially influences somatostatin in the diverse hippocampal subregions. In contrast, in these distinct areas the density of calretinin-immunoreactive neurones is mostly increased in BDNF $-/-$ mice. The expression of Calbindin positive cells is unchanged.

In conclusion, the described changes point to the importance of BDNF for the differential development of neuronal structures in the different hippocampal subregions.