

6 ZUSAMMENFASSUNG

Serotonerge Neurone spielen im zentralen Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle autonomer Funktionen und bei dem Verhalten. Daneben sind viele psychiatrische und neurodegenerative Erkrankungen mit Störungen des serotonergen Systems verbunden. Trophische Faktoren, welche die Entwicklung des serotonergen Systems fördern sollen, sind neben Serotonin Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ein Neurotrophin und S100 β , ein gliales calciumbindendes Protein. In der vorliegenden Studie sollte mithilfe eines BDNF-gendefizienten Mausmodells geklärt werden, wie sich das Fehlen von BDNF auf das serotonerge System auswirkt. Als weiterer Schwerpunkt wurde der Einfluss von BDNF und S100 β auf serotonerge Raphe- und auf Hippokampus-Neurone aus Primärkulturen untersucht. Bei 16 Tage alten BDNF-gendefizienten Mäusen war die Anzahl der serotonergen Neurone und die Menge der serotonergen Fasern erhöht. Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure-Konzentrationen waren in wichtigen Zielregionen serotonerger Innervation ebenfalls erhöht. Das überschießend entwickelte serotonerge System der BDNF-gendefizienten Mäuse lässt auf eine Kompensation von BDNF durch einen anderen Faktor schließen.

In Primärkulturen der Raphe von NMRI-Mäusen führte die BDNF-Behandlung zu einer Verdopplung der serotonergen Neurone sowie zu einer erhöhten Anzahl der Dendriten in serotonergen Raphe- und Hippokampus-Neuronen. Vermutlich induziert BDNF die Bildung primärer Dendriten. Die gleichzeitige Behandlung mit BDNF und S100 β führte bei beiden Neuronenpopulationen zu einer Hemmung des Dendritenwachstums und zusätzlich spezifisch bei serotonergen Neuronen zu einer verstärkten Axonverzweigung. Das deutet auf eine gegenseitige Beeinflussung von BDNF und S100 β hin.

Die Stimulation glialer Primärkulturen mit BDNF zeigte eine vermehrte S100 β -Synthese in den Astrozyten. Ergänzend war bei den BDNF-gendefizienten Mäusen die S100 β -Immunreaktivität in der Raphe-Region reduziert. Beide Befunde deuten auf eine Förderung der Expression oder Synthese von S100 β durch BDNF hin.

Im Gehirn der BDNF-gendefizienten Mäuse zeigte sich ein etwa um die Hälfte reduzierter Myelinhalt. Umgekehrt führte die Behandlung von primären Hippokampus-Neuronen mit BDNF zu einer erhöhten Anzahl myelinbildender Oligodendrozyten. Das zeigt, dass BDNF bei der Myelinbildung im Zentralnervensystem ebenfalls wie im peripheren Nervensystem eine wichtige Rolle spielt.