

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch eine immunzytochemische Markierung mit einem Antikörper gegen das GABA synthetisierende Enzym GAD67 konnte keine generelle Abnahme GABAerger Neurone bei BDNF Knock-out Mäusen festgestellt werden. Der Rückgang peptiderger und Calretinin bzw. Parvalbumin enthaltender Nervenzellen ist somit nicht auf einen generellen Verlust GABAerger Neurone zurückzuführen.

Bezüglich der Zu- bzw. Abnahme spezieller Nervenzellen ergab diese Arbeit folgende Resultate:

In allen Bereichen des Hippocampus kommt es aufgrund des BDNF-Mangels zu einer reduzierten Bildung von Neuropeptid Y - positiven Neuronen.

Erstmalig wird gezeigt, dass der Verlust von BDNF in Bezug auf die Bildung von Somatostatin – positiven Nervenzellen in den einzelnen Hippocampus Regionen zu einer differenzierten Reaktion führt; so konnte neben einer verminderten Bildung in den Regionen Hilus, CA1 und CA3 ein leichter, aber signifikanter Anstieg im Bereich des Subiculus festgestellt werden.

Die Dichte an Parvalbumin - immunreaktiver Zellen war bei BDNF Knock-out Mäusen verglichen mit den Wildtyp Geschwistertieren in verschiedenen Hippocampus Regionen signifikant reduziert.

Bei BDNF -/- Mäusen war bezogen auf die Dichte von Calretinin immunzytochemisch markierten Neuronen teils nur die Tendenz eines Anstiegs, teils jedoch auch signifikant erhöhte Werte in den einzelnen Hippocampusarealen zu verzeichnen.

Es konnten keine Unterschiede bezüglich der Dichte von Calbindin - immunreaktiver Neurone im Stratum radiatum der verschiedenen Hippocampusareale gesehen werden.

4.2 Veränderungen peptiderger Neurone des GABAergen Phänotyps

Durch tierexperimentelle Versuche an Mäusen, denen das Gen für BDNF ausgeknockt wurde, konnte bereits 1994 gezeigt werden, dass der resultierende

BDNF – Mangel Subtypen GABAerger Nervenzellen, hier NPY-, Parvalbumin- und Calbindin – positive Neurone, auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt, ohne dass es zu einer generellen Abnahme der Menge GABAerger Neurone im Hippocampus kommt [Jones et al., 1994]. Große et al. analysierten 2005 mittels Western Blot den GAD67-Gehalt des ganzen Gehirns von je zwei BDNF +/+ und -/- Tieren. Es konnte gezeigt werden, dass das Protein in gleichen Mengen bei den Wildtypen und den Knock-out Mäusen auftritt und somit das Fehlen von BDNF auf die Gesamtmenge der Interneurone keinen Einfluss nimmt.

Dieses Ergebnis konnte mit der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Damit ist belegt, dass durch ein Fehlen an BDNF zwar die Ausbildung der Neuropeptide beeinträchtigt wird, nicht jedoch die Gesamtzahl GABAerger Interneurone. Mittels Western Blot einer Vielzahl synaptischer Proteine, wie Synaptoporin, Synaptotagmin, Synaptophysin, Synaptogyrin and Synaptobrevin und zugehöriger Proteine wie GAD67 und Rab3a, wurde festgestellt, dass deren Gesamtgehalt durch das Fehlen von BDNF nicht beeinträchtigt ist. Somit ist der Verlust von Neuropeptid in GABAergen Neuronen auch nicht als Folge einer Störung in der Entwicklung der synaptischen Funktion zu werten [Große et al., 2005].

4.3 Einfluss des BDNF Mangels auf Neuropeptid Y - immunreaktive Neurone

Neuropeptid Y ist ein 36 Aminosäuren langes Peptid, das der Familie der Polypeptide des Pankreas angehört. Es ist reichlich im Gehirn sowie dem peripheren Nervensystem vorhanden. Physiologisch ist es an der zentralnervösen Steuerung des Hungers und der Angst, der Kontrolle epileptischer Krämpfe, der Blutgefäßkontraktion, der Insulinfreisetzung und der Steuerung der Motilität im Magen-Darm-Trakt beteiligt.

Im ZNS wird die Funktion von NPY mit einer Verbesserung des Gedächtnisses in Verbindung gebracht; es wird angenommen, dass dies über die Aktivitäten NPY – positiver Neurone im Hippocampus und cerebralen Kortex geschieht. In diesen Regionen kommt NPY gemeinsam mit GABA in den Nervenzellen vor. Im Gegensatz zu NPY wird von GABA angenommen einen Einfluss auf Amnesien zu haben. Daher deutet es darauf hin, dass NPY die Freisetzung von GABA aus der gleichen Zelle hemmt [Tohyama, M., Takatsuji, K., 1998].

Der toxische Effekt von Deltamethrin auf das Überleben hippocampaler Neurone wurde untersucht und es konnte gezeigt werden, dass in vitro bereits niedrige Konzentrationen Deltamethrin (2-20nM) zu einer Reduktion der Gesamtneuronenzahl um 16% führen. Überraschenderweise ergab eine solche Behandlung einen dramatischen Anstieg NPY – positiver Nervenzellen. Vermutlich lassen bereits niedrige Dosen an Deltamethrin die Freisetzung von BDNF ansteigen [Große et al., 2002]. BDNF wiederum ruft eine verstärkte Bildung von NPY hervor [Reibel et al., 2000].

Die eindrucksvollsten Unterschiede innerhalb der Hippocampusformation als Reaktion auf den BDNF Mangel konnten hinsichtlich NPY beobachtet werden.

Jones et al. [1994] hatten bereits eine verminderte Expression von NPY beschrieben. Allerdings bezogen sich ihre Untersuchungen auf den Hippocampus als Ganzes, ohne dass die verschiedenen Hippocampusareale differenziert betrachtet wurden.

Agerman et al. [2003] untersuchten die NPY Expression im Hippocampus genauer und kamen in der Tendenz zu den gleichen Ergebnissen, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden. Prozentual ausgedrückt war die Anzahl NPY – positiver Zellen bei BDNF -/- Mäusen in der Studie von Agerman im Gegensatz zu den Wildtyp Geschwistertieren folgendermaßen: Hilus 36%, CA2/3-Region 49%, CA1-Region 73% und bei unseren Untersuchungen im Gegensatz zu den BDNF +/- Mäusen: Hilus 10%, CA3-Region 79%, CA1-Region 62%. Hierbei zeigte sich in beiden Arbeiten die stärkste Abnahme an Neuronen im Hilus des Gyrus dentatus. Den gleichen Autoren gelang es darüber hinaus zu zeigen, dass bei BDNF Knock-outs mittels Ersatz der Sequenz des BDNF Gens durch das NT-3 Gen der Verlust von BDNF in einigen neuronalen Populationen kompensiert werden konnte. NT-3 wird wie BDNF im Gehirn weitläufig exprimiert und spielt eine große Rolle in der Regulation der Hirnfunktion, indem es den Gehalt an Neuropeptiden und Calciumbindenden Proteinen moduliert.

Vergleiche bezüglich des Gehaltes an hippocampalen NPY - positiven Nervenzellen bei verschieden alten BDNF -/- Mäusen zeigten, dass es bei älteren Tieren zu keinem signifikanten Anstieg kam [Jones et al., 1994]. Diese Erkenntnis legt nahe, dass es sich nicht nur um eine verzögerte Reifung der Neuropeptidausbildung handelt, sondern diese permanent durch das Fehlen an BDNF beeinträchtigt ist.

Die reduzierte NPY Immunreaktivität als Folge eines BDNF Mangels korreliert auch mit Ergebnissen von kortikalen in-vitro Kulturen. Dabei fand man, dass die Zugabe

von BDNF einerseits die NPY Produktion ansteigen lässt und andererseits auch die Differenzierung von NPY Neuronen aktiviert [Barnea et al., 2001, Takei et al., 1996]. Bei Menschen mit schwerer Temporallappen-Epilepsie stieg die BDNF Synthese deutlich an, was auf andere Neurotrophine, wie NGF und NT-3 nicht zutrifft. Dieser spezifische BDNF Anstieg wurde in signifikanten Zusammenhang mit einem steigenden NPY Gehalt beobachtet. Dieses Ergebnis ist ein Hinweis auf die aktivitätsabhängige Bildung von BDNF und seinen potentiellen Anstieg als pathophysiologische Reaktion bei der menschlichen Epilepsie via NPY [Takahashi et al., 1999].

Mit dem Wissen, dass akute epileptische Anfälle zu einem Anstieg der BDNF-Synthese im Vorderhirn führen, untersuchte Vezzani den biologischen Einfluss dieses Neurotrophins auf epileptisches Gewebe. Sie beobachteten die Veränderungen von BDNF im Hippocampus und in verschiedenen kortikalen Arealen von Ratten zu ansteigenden Zeiten nach einem akuten Anfall, der letztlich in einem spontanen Krampf endete. Zusätzlich stellten sie in Frage, ob die durch einen Anfall hervorgerufene Änderung an BDNF anschließend zu einem veränderten Gehalt an NPY führt. Bereits 100 Minuten nach Anfallsbeginn stieg die Immunreaktivität von BDNF in allen untersuchten Hirnarealen an; ähnliches zeigte sich bei dem Gehalt an NPY. Eine Woche später war das Vorkommen von BDNF und NPY bei 50% der Ratten wieder auf gleichem Niveau mit dem der Kontrollgruppe. Die Ratten, deren Anfall zu spontanen Krämpfen führte, zeigten einen stark erhöhten Gehalt an BDNF und NPY in den hippocampalen und parahippocampalen Fasern, sowie im temporalen Kortex. Diese dynamischen und im Zeitablauf zusammenhängenden Änderungen des Gehaltes an BDNF und NPY im Gehirn legen eine funktionelle Verbindung zwischen diesen beiden Substanzen in der Regulation des Geflechts der Erregbarkeit nahe [Vezzani et al., 1999]. Durch unsere Versuche wird dies in umgekehrter Weise bestätigt, bei denen das Fehlen von BDNF auch zu einer Reduktion von NPY positiven Neuronen führte.

4.4 Einfluss des BDNF Mangels auf Somatostatin - immunreaktive Neurone

Somatostatin wurde erstmals im Jahr 1973 als ein auf Wachstumshormone hemmend wirkender Faktor isoliert [Brazeau et al.]. Ebenso war auch seine auf die

Freisetzung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) hemmende Wirkung bekannt. Abgesehen von diesen Eigenschaften wird Somatostatin für ein Neurotransmitter oder Neuromodulator gehalten. Es wird im Pankreas, sowie von einzelnen Zellen des Hypothalamus und des Gastrointestinaltrakts gebildet.

Bezüglich seiner physiologischen Funktion im Hippocampus, weiß man, dass Somatostatin die cholinerge Transmission verändert. Daraus resultiert die Hypothese, dass es über Acetylcholin an kognitiven Prozessen beteiligt ist [Tohyama, M., Takatsuji, K., 1998].

Die physiologischen und therapeutischen Effekte von Somatostatin werden durch spezifische Rezeptoren vermittelt. Bislang wurden fünf Somatostatinrezeptor-Subtypen 1-5 kloniert und näher charakterisiert. Alle fünf Subtypen weisen den typischen Aufbau G-Protein-gekoppelter Rezeptoren auf [Patel et al., 1995].

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass durch BDNF sowohl die Bildung von Preprosomatostatin mRNA, als auch die Peptid Produktion in verschiedenen Hirnarealen in vitro und in vivo stimuliert wird [Nawa et al., 1993, Nawa et al., 1994, Croll et al., 1999, Loudes et al., 2000, Villuendas et al., 2001, Große et al., 2002].

Im Rahmen dieser Arbeit wird erstmalig gezeigt, dass Somatostatin - bildende Neurone bei BDNF -/- Mäusen im Hilus und der CA3 Region des Hippocampus reduziert sind, dem gegenüber jedoch ein leichter Anstieg Somatostatin positiver Nervenzellen im Subiculum zu beobachten ist.

Mehr als 50% der Somatostatin immunreaktiven Zellen der Hippocampus Formation beinhalten ebenfalls NPY [Kohler et al., 1987]. Die Konzentration verschiedener Neuropeptide, die im selben Interneuron kolokalisiert sind, scheint durch die neuronale Aktivität über verschiedene Mechanismen reguliert zu werden. Die Bildung des Neuropeptids Somatostatin wird durch das Zusammenspiel anregender und hemmender Aktivitäten in gleichem Maße geregelt wie NPY [Marty und Onténiente 1997]. Während es aussieht, als ob der Anstieg des Gehaltes an NPY zumindest teilweise über BDNF und NT-4 vermittelt wird, wird die Zunahme der Somatostatin Immunreaktivität über einen bisher unbekanntem Weg gesteigert [Marty et al., 1999]. Marty [2000 b] untersuchte bei hippocampalen Zellkulturen die Regulierung von Somatostatin durch die zunehmende neuronale Aktivität und BDNF und verglich diese mit den unter gleichen Bedingungen erlangten Ergebnissen von NPY. Er konnte belegen, dass der NPY- und der Somatostatin Gehalt in sich entwickelnden hippocampalen Interneuronen durch das Zusammenspiel stimulierender und

hemmender Aktivitäten kontrolliert wird. BDNF scheint hier jedoch nur Einfluss auf die neuronale Aktivität der NPY Level, nicht aber auf den Somatostatin Gehalt zu nehmen.

Dies erklärt, warum bei BDNF $-/-$ Mäusen die Dichte von NPY - immunreaktiven Zellen in der CA1 Region des Hippocampus signifikant reduziert war, während die Dichte Somatostatin - bildender Zellen unverändert blieb.

Von einer ähnlichen Entdeckung wurde in einer Studie über den Einfluss einer Ischämie auf hippocampale Interneurone bei Ratten berichtet, welche pyramidale Neurone der CA1 Region selektiv zerstört, ohne dass das Überleben von Interneuronen beeinträchtigt wird. In diesem Modell kommt es nicht mehr zur Bildung von NPY, während die von Somatostatin bestehen bleibt [Bering et al., 1997]. Somit belegen unsere Daten, dass der Effekt von BDNF auf die Bildung von Neuropeptiden innerhalb einer einzelnen Untergruppe von Interneuronen, zumindest während der Hirnentwicklung, variabel ist.

4.5 Einfluss des BDNF Mangels auf Parvalbumin - immunreaktive Neurone

Die Reduktion Parvalbumin - bildender Zellen im Hippocampus und im Kortex von BDNF $-/-$ Mäusen bestätigt frühere Ergebnisse [Agerman et al., 2003, Jones et al., 1994]. Beim Vergleich der Parvalbuminbildung in den hippocampalen Unterregionen zeigte sich eine analoge Reduktion, bestehend aus mehr als 50% mit Ausnahme vom Subiculum.

Veränderungen in der Bildung von Neuropeptiden im Kortex von BDNF $-/-$ Mäusen spiegeln diese im Hippocampus grob wieder [Große et al., 2005]. Verglichen mit der Reduktion im Hippocampus und im Kortex war im Striatum nur die Parvalbumin Bildung merklich reduziert. Der Verlust der Parvalbumin Bildung im Striatum stimmt mit früheren Erkenntnissen überein [Altar et al., 1997], steht jedoch im Gegensatz zu einer neueren Studie [Agerman et al., 2003]. Diese Diskrepanzen könnten anhand des unterschiedlichen genetischen Hintergrundes der BDNF $-/-$ Mäuse erklärt werden. Da die Subtypen GABAerger Interneurone im Striatum eine normale Dichte aufweisen, ist der Verlust von Parvalbumin nicht auf eine Reduktion dieser Neurone zurückzuführen [Große et al., 2005, Jones et al., 1994].

Parvalbumin enthaltende fast-spiking (schnell-entladende) Interneurone und

Somatostatin enthaltende bei niedrigem Schwellenwert feuernde Neurone wurden im Striatum unterschieden [Kawaguchi et al., 1995]. Berghuis erforschte in vitro, ob die funktionelle Differenzierung der fast-spiking Zellen und die Anordnung hemmender Mikroschaltkreise alleine durch BDNF, oder aber gemeinsam mittels lang anhaltender KCl-induzierter Depolarisierung gesteuert wird. Sie konnten beobachten, dass sich BDNF und KCl gegenseitig in ihrer Wirkung steigern, was sich in einer signifikant beschleunigten Reifung synaptischer Kontakte, sowie einer hohen Entladungshäufigkeit spiegelt, und dass beide für die Formation wechselseitiger Verbindungen zwischen den fast-spiking Zellen erforderlich sind. Dies belegt die enorme Wichtigkeit beider Substanzen, um hemmende Schaltkreise während der Hirnentwicklung zu errichten [Berghuis et al., 2004].

Die Parvalbumin enthaltenden fast-spiking Interneurone und Somatostatin enthaltende bei niedrigem Schwellenwert entladende Neurone unterscheiden sich auch in ihrer axonalen Verästelung und in den postsynaptischen Endigungen, was eine funktionelle Unterscheidung GABAerger Interneurone im Striatum nahe legt [Kubota et al., 2000]. Außerdem ist eines der Hauptziele des kortikalen Inputs zum Striatum die Klasse der GABAergen Interneurone, die Parvalbumin bilden [Bennett et al., 1994, Cowan et al., 1990, Lapper et al., 1992]. Dementsprechend war, nach einer globalen Vorderhirnischämie bei Ratten, die Anzahl Parvalbumin - positiver striataler Interneurone signifikant reduziert, während NPY - positive und cholinerge Interneurone unverändert blieben [Larsson et al., 2001].

4.6 Einfluss des BDNF Mangels auf Calretinin - immunreaktive Neurone

Prinzipiell wird das calciumbindende Protein Calretinin von Subpopulationen glutamaterger und GABAerger Nervenzellen gebildet. Die Dichte Calretinin - immunreaktiver Neurone bei BDNF $-/-$ Mäusen war im Hilus tendenziell erhöht, ausgeprägter noch in der CA3 Region und signifikant angestiegene Werte waren in der CA1 Region des Hippocampus zu beobachten. Es konnten in diesem Aspekt die früheren Ergebnisse von Agerman et al. [2003] bestätigt werden, die bei den Knock-outs in der CA2/CA3 Region eine um 245% und in der CA1 Region ein um 139% vermehrte Calretinin enthaltende Neuronendichte verzeichneten. Die Variablen zu

unseren Ergebnissen, bei denen der Anstieg der Calretinin-positiven Zellen bei den BDNF $-/-$ Mäusen in der CA3 Region 144% und in der CA1 Region 187% betrug, entstehen vermutlich aufgrund methodischer Unterschiede. So betrachteten wir die CA3 Region separat von der CA2 Region. Des Weiteren mag es an der unterschiedlichen genetischen Herkunft der Versuchstiere liegen.

Den Einfluss von BDNF auf die Expression von Calretinin und Calbindin untersuchten Fiumelli et al. [2000] in einem in-vitro Modell mit kortikalen Neuronen. Dabei zeigten sie, dass die chronische Exposition einer steigenden Konzentration an BDNF zu einem konzentrationsabhängigen Abfall der Anzahl Calretinin positiver Nervenzellen und zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg Calbindin positiver Zellen führte. Im Einklang mit der immunzytochemischen Analyse, reduzierte BDNF die Calretinin m-RNA Spiegel und erhöhte die Calbindin m-RNA Ausbildung, womit belegt wird, dass für genannte Veränderungen eine Modifikation der Genexpression verantwortlich ist. Einen ähnlichen Effekt bewirkte NT-4, wohingegen NGF wirkungslos blieb. Die Inkubation kortikaler Neurone mit NT-3 führte ebenfalls zu einer verminderten Calretinin Expression, zeigte jedoch keine Wirkung auf die Calbindin Expression. Doppelt kennzeichnende Experimente bewiesen, dass Calretinin und Calbindin positive Zellen zu verschiedenen neuronalen Subpopulationen gehören, was vermuten lässt, dass BDNF und NT-4 entsprechend dem neurochemischen Phenotyp der Zielzelle unterschiedliche Effekte erzielen.

Bei Patienten mit der Parkinson Krankheit begleitet eine verminderte Bildung von BDNF innerhalb der Substantia nigra den Verlust dopaminerger Neurone. Um Analysen der Langzeitwirkung des Fehlens von BDNF im ZNS anzufertigen, führten Baquet et al. [2005] Versuche an Wnt-BDNF $-/-$ Mäusen durch, denen es an BDNF im Mittel- und Rautenhirn fehlt und die lebensfähig sind. In der Substantia nigra pars compacta (SNC) wurde die Anzahl Tyrosin Hydroxylase (TH) positiver Neurone mittels stereologischer Methoden geschätzt, wobei eine fortdauernde ca. 23%ige Reduktion dieser Zellen am P21 bei den Wnt-BDNF Knock-outs festgestellt wurde. Diese Reduktion war von Geburt an bis zum P120 nachweisbar. Das BDNF Defizit scheint hier lediglich die dopaminerge Populationen zu beeinflussen, da am P21 die Gesamtneuronenanzahl innerhalb des SNC gegenüber den Wildtyp Tieren nicht signifikant reduziert war. Interessanterweise sind SNC Neuronen Subpopulationen nicht in gleicher Weise betroffen. Calbindin und Calretinin exprimierende SNC Nervenzellen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Demnach führt die BDNF

Verarmung des Mittel- und Rautenhirns selektiv zu einer verminderten TH Bildung in einer Subpopulation der Nervenzellen; unklar bleibt jedoch, ob diese Zellen zugrunde gehen.

4.7 Einfluss des BDNF Mangels auf Calbindin - immunreaktive Neurone

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Immunreaktivität gegen Calretinin konnten wir im Stratum radiatum der Hippocampus Areale CA1/CA2/CA3 von BDNF -/- Mutanten keine Unterschiede bezüglich der Neuronendichte Calbindin - positiver Zellen im Vergleich zu den Wildtyp Geschwistertieren feststellen.

Dieser Befund stimmt überein mit den Resultaten von Agerman et al. [2003], die zeigten, dass die Anzahl Calbindin - immunreaktiver Nervenzellen bei BDNF -/- Mäusen in den Hippocampus Regionen CA1/CA2/CA3 nicht beeinflusst waren. Im Gegensatz dazu beschrieben Jones et al. [1994] eine Reduktion der Calbindinexpression im Hippocampus.

Gründe für diese Diskrepanz sind am ehesten methodischer Natur: eine Differenzierung der verschiedenen Hippocampusareale wurde nicht vorgenommen, es wurde ein Antikörper eines anderen Herstellers verwendet und das Antikörperverschüttungsverhältnis unterschied sich wesentlich. Weitere Unterschiede sind aufgrund der spärlichen Angaben zur Methodik nicht auszuschließen.

In anderen Regionen des Gehirns, wie z.B. dem Striatum ist der Einfluss von BDNF auf die Calbindinexpression ebenfalls untersucht worden, ohne dass ein Unterschied festgestellt werden konnte.

Das Protein Calbindin wird sowohl in Subpopulationen glutamaterger, als auch GABAerger Nervenzellen exprimiert. Im Striatum von Ratten sind der wesentliche Teil Calbindin - positiver Zellen GABAerge Neurone [Celio, 1990]. Bei BDNF -/- Tieren erscheint das Striatum histologisch unauffällig und GABAerge Neurone scheinen in normaler Dichte vorhanden zu sein; demzufolge ist es wahrscheinlich, dass BDNF für die Differenzierung dieser Neurone, jedoch nicht für deren Überleben wichtig ist [Jones et al., 1994].

4.8 Abschließende Überlegungen

BDNF besitzt unterschiedliche funktionelle Effekte, wie z.B. die Wichtigkeit für das Wachstum und die Entwicklung des ZNS [Eisch 2002, Lu 2004]. Im Hippocampus steigern Behandlungen mit BDNF die Reizweiterleitung [Lu 2004, Scharfman 1997, Asztely et al., 2000] und es kann die Morphologie und Aktivität hemmender Neurone im Gyrus dentatus regulieren [Marty 2000 b, Olofsdotter et al., 2000]; des Weiteren beeinflusst dieses Neurotrophin das Wachstum und Überleben von Körnerzellen in Primärkulturen [Holtzman et al., 1995] und die Morphologie reifer Körnerzellen [Danzer et al., 2002]. Im Gyrus dentatus steigert BDNF die Neurogenese der Körnerzellen [Scharfman et al., 2005].

Die Gesamtheit der beschriebenen Veränderungen zeigt die Bedeutung des BDNF für eine differenzierte Entwicklung neuronaler Strukturen in den verschiedenen Arealen des Hippocampus. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass BDNF nur einer von vielen Faktoren ist, die diese komplexen Prozesse beeinflussen. Es ist davon auszugehen, dass BDNF Teil eines Netzwerkes von Molekülen ist, die bezüglich der Expression der untersuchten Faktoren hemmende oder fördernde Eigenschaften besitzen. Ferner handelt es sich bei diesen Ergebnissen lediglich um eine Momentaufnahme, da die involvierten Entwicklungsschritte in höchstem Maße dynamisch sind. Weitere Einblicke sind gegebenenfalls möglich durch die zusätzliche Modifikation der Expression anderer Gene [Ren-Patterson et al., 2005]. Von großer Bedeutung sind auch Studien bezüglich des Einflusses von BDNF auf die Neurogenese beim Erwachsenen. So konnten Bedard et al. [2005] zeigen, dass durch eine einzelne Injektion eines adenoviralen Vektors, der die menschliche BDNF cDNA kodiert, in den Seitenventrikel erwachsener Totenkopffaffen, die Anzahl neu gebildeter striataler Neurone anstieg. Diese Nervenzellen zeigen den chemischen Phentyp von medium-spiny Projektionsneuronen, welche spezifisch bei der Huntington Krankheit betroffen sind.

Schlussfolgerungen mit Bezug auf pathophysiologische Vorgänge im Gehirn müssen daher weiter erforscht werden.