



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

Einfluss von Alkohol auf die D-Serin Produktion im Nucleus caudatus/ Putamen und Präfrontalkortex von Ratten

Autor: Carola Zieger
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Gebicke-Haerter

Seitdem die Alkoholabhängigkeit 1968 als Erkrankung anerkannt und die Leistungspflicht der Kranken- und Rentenversicherung festgeschrieben wurde, sind die entstehenden Kosten enorm. Neben Ausgaben im Gesundheitswesen fallen auch indirekte Kosten, wie beispielsweise Verluste der volkswirtschaftlichen Produktivität durch Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung, an. Die Aufklärung von molekularen Mechanismen, die zu diesem Krankheitsbild führen, stellt dabei die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieprinzipien dar, die möglichst effizient sind und auf die Ursachen des Problems abzielen.

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass Alkohol initial die hemmenden Signale im Gehirn verstärkt und die erregenden hemmt. So wird beispielsweise konzentrationsabhängig der Kalziumeinstrom durch die NMDA-Rezeptoren, einem Subtyp der Glutamatrezeptoren gehemmt. Unter chronischem Alkoholkonsum versucht das Nervensystem als autoregulatorisches System durch Anpassung an die veränderten Bedingungen seine Funktionsfähigkeit zu erhalten. Kompensatorisch findet somit im Bereich der NMDA-Rezeptoren eine Heraufregulation statt, wobei nicht abschließend geklärt ist, wie genau diese vonstatten geht. Eine mögliche Erklärung besteht in der gesteigerten Bereitstellung bzw. dem verminderten Abbau des Koagonisten D-Serin, der für den mehrstufigen Aktivierungsprozess notwendig ist. Da das Gehirn über keine D-Aminosäuretransporter verfügt, muss das vorhandene D-Serin aus endogenen Quellen stammen. D-Serin wird durch die Serin-Racemase (Srr) aus L-Serin gebildet, welches auf einem Nebenweg der Glykolyse durch die 3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase (3-Phgdh) bereitgestellt werden kann. Abgebaut wird das D-Serin durch die D-Aminosäure Oxidase (DAO).

Um der Frage nachzugehen, ob unter chronischem Alkoholkonsum Veränderungen im Bereich des D-Serin Stoffwechsels vorliegen, wurden 24 männliche Wistar Ratten in vier gleichgroße Gruppen geteilt. Eine Gruppe erhielt zu keinem Zeitpunkt Alkohol, wogegen die restlichen Tiere einen Wechsel der Alkoholverfügbarkeit und -entzug durchlebten. Zum Zeitpunkt des Todes befanden sie sich in unterschiedlichen Phasen der Alkoholbehandlung: Eine Gruppe war inmitten einer Trinkphase, eine wurde am ersten Tag eines Entzugs und die letzte am ersten Tag nach Wiederbereitstellung von Alkohol nach einer Entzugsphase dekapitiert.

Aus den entnommenen Gehirnen wurde der Nucleus caudatus/ Putamen (CPu) präpariert und im so gewonnenen Gewebe zunächst mittels einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie das Verhältnis von D-Serin zum Gesamtseringehalt bestimmt. Danach führten wir eine relative Quantifizierung der Transkripte von am Stoffwechsel des D-Serins beteiligten Enzyme mittels RT-PCR im Nucleus caudatus/ Putamen sowie dem Präfrontalkortex (PFC) durch und bestimmten zuletzt in Western Blots deren Proteingehalt.

Die in diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass unter Alkoholeinfluss vermehrt D-Serin produziert wird. Im CPu wurden signifikant höhere D-Serin-Werte bei alkoholbehandelten Tieren gemessen und eine Tendenz zu erhöhtem Serin-Racemase-Protein gezeigt. Diese Tendenz wurde auch im PFC gefunden. Auf Transkript- Ebene waren die Ergebnisse weniger eindeutig. Hier zeigten sich vor allem hinsichtlich der DAO-Expression interessante Aspekte, welche gegenläufige Expressionen im PFC und CPu erkennen ließen. Insgesamt wird deutlich, dass die Produktion von D-Serin in vivo komplexen Regulationsmechanismen unterliegt, beginnend bei der Transkriptionsrate beteiligter Enzyme, über deren Translation in Enzymprotein, bis hin zur Regulation der Enzymaktivität durch Kofaktoren.