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

Glutamaterge Korrelate kognitiv-mnestischer Defizite nach perinataler Alkoholexposition, eine tierexperimentelle Studie

Autor: Thomas Ferbert
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. M. Zink

Perinatale Exposition gegenüber Alkohol induziert neben generellen Entwicklungsstörungen spezifische neuropsychiatrische Funktionsstörungen. Die vorliegende Arbeit untersucht auf molekularer Ebene glutamaterge Korrelate kognitiv-mnestischer Defizite nach perinataler Alkoholexposition. Hierzu verwendeten wir ein Tiermodell, mit Ethanol-Inhalationskammern. Nach der Geburt wurden Muttertiere (Wistar Ratten) zusammen mit ihrem Wurf gegenüber Alkohol exponiert. Dies führte über die ersten postnatalen Tage zu einer signifikanten Entwicklungsretardierung, ferner an adulten Nachkommen zu einer markanten Beeinträchtigung des hippokampus-abhängigen räumlichen Lernens. Somit wurde ein verhaltensbiologisch valides Tiermodell der PEA entwickelt. Ziel der vorgelegten Arbeit war es, an asserviertem Hirnmaterial der exponierten Nachkommen (PD 8 und adulte männliche Tiere) die Hypothese zu prüfen, ob die Ethanolexposition Veränderungen in der glutamatergen Neurotransmission hervorrief. Zu diesem Zweck wurde mit Hilfe von *In-situ* Hybridisierungen eine semiquantitative Bestimmung der Expression glutamaterger Gene durchgeführt. Neben den NMDA Rezeptoruntereinheiten NR1 und NR2A-D untersuchten wir die Expression der Glutamat Transporter EAAT1-4 und vGlut1. Hier zeigte sich eine deutliche Dysregulation der Genexpression nach perinataler Alkoholexposition. Sowohl der vesikuläre Glutamat Transporter vGlut1, die Subtypen der exzitatorischen Aminosäuretranporter EAAT1, EAAT2 und EAAT3 als auch die NMDA-Rezeptoruntereinheiten NR2A, NR2B, NR2C und NR2D zeigten eine signifikant induzierte Genexpression im Vergleich zu nicht exponierten Kontrolltieren. Parallel führten wir mit Hilfe von ^{3}H-MK801-Rezeptorautoradiographien eine semiquantitative Bestimmung der NMDA Rezeptorbindung durch. Auch hier zeigte sich nach perinataler Alkoholexposition eine signifikant induzierte Rezeptorbindung. Die beschriebenen Veränderungen zeigten sich im adulten Gehirn stärker ausgeprägt als unmittelbar nach Exposition, so dass progressive Störungen der glutamatergen Genexpression, möglicherweise über epigenetische Mechanismen, naheliegen. Ferner fielen regional-spezifische Unterschiede auf, wobei gerade die glutamaterge Dysregulation im Bereich des Hippokampus sehr gut vereinbar erscheint mit den kognitiven Defiziten der untersuchten Tiere.
Einblicke in die molekulare Pathogenese im Tierversuch erlauben experimentelle Manipulationen bis hin zu explorativen Therapieinterventionen. Konkrete Möglichkeiten ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit durch Modulatoren der glutamatergen Neurotransmission und der epigenetischen Regulation. Es erscheint aussichtsreich, dass diese Experimente perspektivisch zur Verbesserung der neurobiologischen Therapie perinatal alkohol-exonierter Kinder beitragen, obwohl der medizinisch-therapeutische Fokus ohne jeden Zweifel in der Prävention dieser weitreichenden Störungen liegen muss.