



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

**Der Effekt von experimentell ausgelöster Epilepsie in Tsc2^{+/-}-
(Eker)-Ratten auf Lernen, Gedächtnis und Sozialverhalten**

Autor: Birte Svenja Japs
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. D. Bartsch

Zielsetzung der Arbeit: Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störungen, Epilepsie und mentale Retardierung kommen häufig gemeinsam vor. Trotz offensichtlicher Assoziation dieser drei Krankheitsbilder ist bislang jedoch wenig über die ursächlichen pathophysiologischen Zusammenhänge bekannt. Tuberöse Sklerose (TSC) ist eine monogenetische autosomal-dominant vererbte Erkrankung, bei der eine Mutation im Tsc1- oder Tsc2-Gen vorliegt. Charakteristisch sind neuropsychiatrische Manifestationen. Oft liegen mentale Retardierung, Autismus-Spektrum-Störungen und Epilepsie gleichzeitig vor, wodurch sich die von TSC betroffene Patientengruppe als sehr geeignet erweist, die Zusammenhänge und mögliche gemeinsame Ursachen dieser neuropsychiatrischen Auffälligkeiten zu studieren. 70% der TSC-Betroffenen weisen einen fast durchschnittlichen IQ auf, während 30% schwer beeinträchtigt sind (IQ<20). Sorgfältige Beobachtungen dieser zwei unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungsformen von TSC und der zugrunde liegenden Auslösungsmechanismen versprechen somit, hierzu aufschlussreiche Informationen zu liefern

Die Tsc2^{+/-} (Eker)-Ratte wurde hier als Modell verwendet, um zu testen, ob experimentell ausgelöste epileptische Anfälle während der frühen Entwicklungsphase dieser Tiere ursächlich an der Entstehung von kognitiven Einschränkungen und Störungen im Sozialverhalten beteiligt sind.

Methoden: Tsc2^{+/-} (Eker) Ratten sowie Kontrolltiere ohne Mutation erhielten am 7. und am 14. Lebenstag eine intraperitoneale Injektion mit Kainatsäure, die einen Status epilepticus in den Tieren auslöste. Nach drei bis sechs Monaten wurden an diesen Tieren allgemeines Verhalten, Lernen und Gedächtnis sowie soziale Interaktion untersucht. Hierzu wurden die Verhaltenstests Open Field, Dark-Light-Box, Novel Object Recognition, Morris Water Maze und Social Interaction eingesetzt.

Ergebnisse: Weder die Tsc2^{+/-} mutierten Ratten noch die Tiere mit experimentell ausgelöster Epilepsie zeigten Beeinträchtigungen in Lernen und Gedächtnis. Die Annahme, dass die Kombination von experimentell ausgelöster Epilepsie und Mutation in den Tieren kognitive Beeinträchtigung hervorruft, bestätigte sich in diesem Tiermodell nicht. Es waren aber andere Verhaltensauffälligkeiten zu beobachten. Die mutierten Tiere zeigten im Open Field weniger Rearings, geringere Gesamtexplorationszeit in Novel Object Recognition und verminderte soziale Exploration. Die Auswirkungen der induzierten epileptischen Anfälle im jungen Tier auf das Verhalten der ausgewachsenen Ratte äußerten sich unabhängig von der vorliegenden Mutation durch vermehrte Angst in der Dark-Light-Box und in Social Interaction durch weniger nicht-anogenitale Exploration, geringeres Kontaktverhalten und verstärkten sozialen Rückzug. Diese Befunde weisen insgesamt auf einen Autismus-ähnlichen Phänotyp hin.

Auswertung: Dies ist die erste Studie, die bei der Tsc2^{+/-} (Eker)-Ratte Autismus-ähnliches Verhalten nachweist. Ausgehend von diesen Ergebnissen kann als primäre Ursache der autistischen Störungen bei TSC-Betroffenen eine zelluläre Manifestation der Mutation vermutet werden, deren Symptomatik durch epileptische Anfallsaktivität erschwert werden kann.