



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

Einfluss von Alkohol auf die Enzymexpression von D-Aminosäureoxidase, 3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase und Serin-Racemase im PFC und Hippocampus von Rattenhirnen

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

Alkohol zählt in unserer heutigen Gesellschaft sowohl zu den Genuss- als auch zu den Suchtmitteln. Die Alkoholabhängigkeit ist weltweit eine der häufigsten Suchterkrankungen, wobei Europa der Kontinent mit dem höchsten Pro-Kopf-Alkoholkonsum sowie der höchsten Mortalität und Morbidität in der Folge des Alkoholmissbrauches ist. Um jedoch eine effektive Therapie des chronischen Alkoholabusus zu gewährleisten, sind insbesondere die molekularen Grundlagen der Wirkung von Alkohol von Bedeutung. So ist es zwar bekannt, dass es unter kurzfristigem Alkoholeinfluss initial zu einer Blockierung der NMDA-Rezeptoren und damit zu einer hemmenden Wirkung auf die glutamaterge Neurotransmission kommt, wobei bei weiterem chronischen Abusus eine kompensatorische Up-Regulierung der NMDA-Rezeptoren zu beobachten ist, die genauen Mechanismen dafür sind jedoch noch weitestgehend ungeklärt. Das als Co-Agonist der Glyzinbindungsstelle am NMDA-Rezeptor bekannte D-Serin könnte eine entscheidende Rolle in der durch Alkohol beeinflussten Neurotransmission spielen. Um mögliche Regulationsmechanismen des D-Serin-Spiegels unter Alkoholeinfluss ausfindig zu machen, wurden für diese Studie 24 Wistar Ratten in vier gleich große Gruppen eingeteilt und davon drei Gruppen ab dem 3. Lebensmonat in regelmäßigen Abständen Zugang zu einer Ethanollösung gewährt bzw. verweigert. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen lag dann in der Trinkphase zum Zeitpunkt des Todes. Eine 4. Gruppe fungierte als Kontroll-Gruppe, in welcher die Tiere zu keinem Zeitpunkt Zugang zu Alkohol hatten. Im Hippocampus und präfrontalen Kortex (PFC) dieser Ratten untersuchten wir die drei am D-Serin-Stoffwechsel beteiligten Enzyme D-Aminosäureoxidase (DAO), 3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase (3-Phgdh) und Serin-Racemase (Srr) mittels quantitativer Real-Time Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) und verglichen diese mit dem D-Serin-Gehalt im Hippocampus, welcher durch ein high performance liquid chromatographic assay (HPLC) ermittelt werden konnte. Zusätzlich wurde die Srr mittels Western Blot untersucht.

In dieser Arbeit zeigt sich, dass es unter Alkoholeinfluss zu einem signifikanten Anstieg des D-Serin-Gehaltes im Hippocampus kommt, wobei die Menge des aufgenommenen Alkohols und der Zeitraum über welchen die Aufnahme erfolgte, zusätzliche Einflussfaktoren auf die Erhöhung des D-Serin-Gehaltes zu sein scheinen. Innerhalb der 3-Phgdh sowie der Srr sind in den mit Alkohol behandelten Tieren signifikante Erniedrigungen festzustellen. Die erhöhten D-Serin-Werte scheinen also nicht auf eine erhöhte D-Serin-Produktion durch eine erhöhte Bereitstellung der 3-Phgdh bzw. Srr zurück zu führen zu sein. Hingegen zeigt sich tendenziell ein verminderter RNA-Gehalt der DAO innerhalb des PFC in allen mit Alkohol behandelten Gruppen. Im Hippocampus lassen sich ebenfalls verminderte RNA-Werte verzeichnen, lediglich in der Gruppe 1dnoA ist die RNA-Menge erhöht. Auch wenn für diese Ergebnisse keine Signifikanzen nachzuweisen sind, deutet sich mit dieser Arbeit an, dass ein verminderter Abbau von D-Serin durch die D-Aminosäureoxidase eine mögliche Erklärung für die erhöhten D-Serin-Spiegel unter Alkoholeinfluss sein könnte, wobei auch die aufgenommene Alkoholmenge bzw. der Zeitraum, über den der Alkoholabusus anhält, unterschiedliche Rollen spielen.