



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Nahrungsdeprivation, Lipidgehalt und Membranfluidität im
Zentralnervensystem der Ratte - mögliche Erklärungsansätze für
Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der
Anorexia nervosa**

Autor: Petra Schweinhardt
Einrichtung: Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. M.H. Schmidt

Viele Patientinnen mit Anorexia nervosa weisen im Verlauf der Erkrankung Einschränkungen der individuellen kognitiven Leistungsfähigkeit auf. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich chemisch-physikalische Folgen hypokalorischer Ernährung im Rattenhirn finden lassen, die Erklärungsansätze kognitiver Veränderungen anorektischer Patienten darstellen können. Da neuronalen Membranen bei informationsverarbeitenden Prozessen eine entscheidende Rolle zukommt, wurden der Cholesterol- und Phospholipidgehalt und die Membranfluidität des Cerebrums gewichtsreduzierter Ratten (-30% der Ausgangsgewichte) und nach Gewichtsreduktion wieder auf die Ausgangsgewichte aufgefütterter Tiere untersucht; letzteres, um die Reversibilität möglicher Veränderungen beurteilen zu können.

Der Cholesterolgehalt wurde nach Folch bestimmt, die Phospholipide mittels Dünnschichtchromatographie. Die Membranfluidität wurde mit Hilfe der Fluoreszenzdepolarisation von DPH gemessen. Die Auswertung erfolgte mit dem U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon, die Berechnung der Korrelationen mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Sowohl bei den gewichtsreduzierten wie auch bei den wiederaufgefütterten Tieren fand sich ein niedrigerer Sphingomyelin- und ein höherer Phosphatidylcholingehalt als bei der Kontrollgruppe. Auch zeigten die beiden Versuchsgruppen höhere zerebrale Membranfluiditäten als die Kontrolltiere. Hinsichtlich des zerebralen Cholesterolgehalts konnte lediglich eine tendenzielle Verringerung bei den wiederaufgefütterten Tieren gegenüber den Kontrolltieren festgestellt werden. Für Sphingomyelin zeigte sich ein gegensinniger Zusammenhang mit der Membranfluidität. Das passt zu der beschriebenen Eigenschaft von Sphingomyelin, den Ordnungsgrad der Lipide in der Membran zu erhöhen und diese damit zu versteifen.

Was könnte die Konsequenz des verminderten Sphingomyelingehalts der nahrungsdeprivierten Tiere sein? Es ist zu prüfen, ob der Sphingomyelingehalt deshalb vermindert ist, weil die Aktivität der Sphingomyelinase erhöht ist. Sowohl die Sphingomyelinase als auch das bei diesem Stoffwechselweg entstehende Ceramid werden als Regulatoren der Interleukin-6-Genexpression gesehen. Interleukin-6 wird eine Rolle bei neurodegenerativen Prozessen zugeschrieben. Interessanterweise gibt es bei der Anorexia nervosa Hinweise auf erhöhte Interleukin-6-Serumspiegel. Falls die Sphingomyelinase eine erhöhte Aktivität aufweist, ergäbe sich an dieser Stelle eine Beziehung zur Expression neuromodulativer Zytokine. Der tendenziell erniedrigte zerebrale Cholesterolgehalt und die erhöhte zerebrale Membranfluidität wurden als Korrelat eines defizienten zentralen Serotonin(5-HT)-Systems der unterernährten Ratten interpretiert. Denn das spezifische 5-HT-Bindungsvermögen der synaptischen Membranen im Rattenhirn sinkt, wenn die Membranfluidität steigt, und es wird vermutet, dass eine Erniedrigung des Membrancholesterols zu einer Verringerung der 5-HT-Rezeptoren auf der Membranoberfläche führt; mit Vorstellungen über Störungen des serotoninergen Systems bei Patientinnen mit Essstörungen ist das vereinbar.

Eine weitere Fragestellung war die etwaige Reversibilität der durch die Gewichtsreduktion bei den Ratten entstandenen Veränderungen. Es zeigte sich bei Mehrzahl der zerebralen Veränderungen keine Reversibilität nach Gewichtsnormalisierung. Möglicherweise entstanden durch das extreme Ausmaß der Gewichtsreduktion zerebrale Schäden, die irreversibel sind. Dazu passend finden sich bei magnetresonanztomographischen Untersuchungen anorektischer Patienten irreversible Volumenverluste der grauen Substanz.