

Richard Erhard Staudt
Dr. med.

Über den chronischen Einfluß von Nikotin auf die Glukosetransporterichte, den Glukosemetabolismus und die kinetischen Glukosetransportraten im Rattenhirn

Geboren am 20.07.1969 in Heidelberg
Reifeprüfung am 12.05.1989 in Neckargemünd
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1998
Physikum am 15.09.1992
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Sinsheim
Staatsexamen am 06.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Kuschinsky

Glukose wird aus dem Blut durch erleichterte Diffusion in das Gehirn transportiert. Hierbei sind zwei Glykoproteine, Glut1 und Glut3, die häufigsten und wesentlichen Glukosetransporter. Durch die Blut-Hirn-Schranke wird Glukose mittels Glut1 in den Extrazellulärraum des Gehirns transportiert, von dort gelangt Glukose mit Hilfe von Glut3 in die Neurone.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob ein längerdauernder erhöhter Glukosestoffwechsel im Gehirn zu einer Änderung der Glukosetransporterichte führt. Hierzu wurde eine unbehandelte Kontrollgruppe von Ratten mit Ratten einer zweiten Gruppe verglichen, denen durch eine implantierte osmotische Minipumpe sieben Tage lang kontinuierlich Nikotin infundiert wurde. Es war aus früheren Untersuchungen bekannt, daß chronische Nikotinzufuhr zu einem erhöhten lokalen Glukosestoffwechsel in einigen Strukturen des Gehirns führt. Neben der lokalen Transporterichte sollte die lokale Kapillardichte sowie die lokale Glukosetransportrate bestimmt werden.

Die Glukosetransporter Glut1 und Glut3 wurden immunautoradiographisch quantifiziert und lokalisiert. Die Dichte der Kapillaren wurde mittels Fibronektinfärbung bestimmt. Fibronektin ist ein Marker der extrazellulären Matrix, welcher als Kapillarmarker hervorragend geeignet ist. Die Transportraten K_1 und k_2 wurden mit der 3-O-Methylglukosemethode bestimmt. 3-O-Methylglukose ist ein Glukose-Analog, welches mit Hilfe des Glukosetransporters Glut1 über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wird, aber nicht verstoffwechselt werden kann. Es ist daher für Messungen des Glukosetransports sehr gut geeignet. Die Werte des lokalen Glukosestoffwechsels wurden aus einer früheren Arbeit (Grünwald et al., 1987) mit Hilfe einer weiterentwickelten Analysenmethode gewonnen. Diese Untersuchung war unter den gleichen Bedingungen wie die gegenwärtige Untersuchung vorgenommen worden.

Die Glukosetransporterichte in den 27 untersuchten Strukturen erhöhte sich für Glut1 in 16 Strukturen signifikant und für Glut3 in 14 Strukturen. In diesen Strukturen war auch die lokale Glukoseutilisation erhöht.

Die Dichte der Kapillaren änderte sich nach der chronischen Gabe von Nikotin in keiner der untersuchten Strukturen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Es kann daher gefolgert werden, daß es während der einwöchigen Nikotinstimulation trotz erhöhtem lokalen Stoffwechselwerten zu keiner Zunahme der Kapillardichte kommt. Es nimmt jedoch die Zahl der Glukosetransporter pro Kapillare in den Hirnstrukturen mit einer erhöhten Glukosetransporterichte zu.

Die lokalen Transportraten von 3-O-Methylglukose sanken unter der chronischen Gabe von Nikotin in 45 der 46 untersuchten Strukturen auf etwa 60% der Kontrollgruppe ab. Es ergab sich somit der überraschende Befund, daß der Transfer des Glukoseanaloges 3-O-Methylglukose trotz erhöhtem Glukosestoffwechsel vermindert war.

Zwischen den lokalen Transportraten und der Glukosetransporterichte von Glut1 und Glut3 bestand unter Kontrollbedingungen und bei chronischer Nikotिंगabe eine enge Korrelation.

Die Ergebnisse zeigen, daß ein durch chronische Nikotiningabe erhöhter Glukosestoffwechsel im Gehirn zu einem Anstieg der Dichte der Glukosetransporter Glut1 und Glut3 führt. Die Erhöhung der Transporterichte könnte entweder mit dem erhöhten Glukosestoffwechsel oder mit der unter Nikotin verminderten Glukosetransportraten erklärt werden. Insgesamt bleibt die enge lokale Kopplung zwischen Glukosestoffwechsel, Transporterichten von Glut1 und Glut3 und lokaler Glukosetransportrate bei chronischer Nikotिंगabe erhalten.