

Martin Canis  
Dr. med.

## **Entwicklung autoradiographischer Methoden zur Bestimmung der lokalen zerebralen Dichte von Monocarboxylattransportproteinen im Rattenhirn**

Geboren am 26.10.1976 in Stuttgart  
Reifeprüfung am 24.06.1996 in Stuttgart  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/1998 bis SS 2003  
Physikum 16.09.1999 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg und Wien  
Praktisches Jahr in Heidelberg, Houston (USA) und Heiden (CH)  
Staatsexamen am 20.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Roman Duelli

Monocarboxylate wie Laktat, Pyruvat, Beta-hydroxybutyrat und Acetoacetat können neben Glukose als zusätzliche Energiequelle für verschiedene Zellen des Gehirns dienen. Der Transport von Monocarboxylaten über biologische Membranen erfolgt durch erleichterte Diffusion mit Hilfe transmembranöser Monocarboxylattransportproteine. Bisher wurden neun verschiedene Isoformen der Monocarboxylattransportproteine kloniert, wobei im Gehirn hauptsächlich MCT1 und MCT2 vorkommen. MCT1 ermöglicht den Transport von Monocarboxylaten über die Membranen der Endothelzellen, Astrozyten und Ependymozyten. MCT2 ist vor allem an den Endfüßen der Astrozyten und wahrscheinlich in Neuronen lokalisiert.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die regionale Verteilung der Monocarboxylattransportproteine MCT1 und MCT2 im Rattenhirn quantitativ zu erfassen. Überdies sollten mögliche Änderungen der Dichten der Monocarboxylattransportproteine nach einer Erhöhung des Plasmamonocarboxylatspiegels am Versuchsmodell der chronischen Hyperglykämie untersucht werden. Als weitere Fragestellung wurden Veränderungen der Monocarboxylattransporterdichten nach einer länger dauernden Stimulierung des Gehirnstoffwechsels mittels Nikotin analysiert.

Zur Quantifizierung der lokalen zerebralen Dichten von MCT1 und MCT2 wurden immunautoradiographische Methoden entwickelt. Eine chronische Hyperglykämie mit dadurch bedingter Erhöhung der im Plasma zirkulierenden Monocarboxylate erfolgte durch die Zerstörung der B-Zellen des Pankreas mittels Streptozotocin. Eine globale Stimulierung des Gehirnstoffwechsels wurde durch eine kontinuierliche Infusion von Nikotinlösung mittels subkutan implantierter osmotischer Minipumpen erreicht.

Die Dichten von MCT1 und MCT2 sind im Gehirn heterogen verteilt. Bezogen auf Rattenhomogenat ergaben sich Werte zwischen 43 % und 165 % für MCT1 und zwischen 40 % und 205 % für MCT2. Die lokalen Dichten von MCT1 und MCT2 korrelieren mit den lokalen Dichten der Glukosetransportproteine Glut1 und Glut3.

Eine Erhöhung der zirkulierenden Monocarboxylate durch chronische Hyperglykämie führte zu einer signifikanten Zunahme der Dichten von MCT1 in 11 von 38 untersuchten Hirnstrukturen und dadurch auch zu einer Erhöhung der mittleren Dichte um 4 %. Für MCT2 ergab sich eine signifikante Erhöhung der Dichten in 20 der 38 untersuchten Hirnstrukturen. Die mittlere Dichte war um 10 % erhöht.

Unter unspezifischer Stimulation des Stoffwechsels einzelner Hirnstrukturen durch chronische Nikotininfusion nahm die Dichte von MCT1 in 22 von 38 untersuchten Strukturen signifikant zu, wobei vor allem in Strukturen der grauen Substanz eine Zunahme verzeichnet werden konnte. Die mittlere Dichte war signifikant um 9 % erhöht. Für MCT2 war die Dichte nur in einer Struktur signifikant erhöht. Die mittlere Dichte zeigte keine signifikante Änderung.

Die Experimente zeigen eine heterogene Verteilung der Monocarboxylattransportproteine im Gehirn. Ihre Dichten korrelieren eng mit den Dichten der Glukosetransportproteine. Die Transporterdichten für MCT1 und MCT2 werden dynamisch an die lokalen metabolischen Anforderungen des Gehirns angepasst. Sowohl bei einer Erhöhung der zirkulierenden Monocarboxylate als auch bei einer Stimulierung des Gehirnstoffwechsels können die Dichten der Monocarboxylattransporter MCT1 und MCT2 längerfristig zunehmen.