

Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Heinrich Lannert
Dr. med.

Effekte von Streptozotozin, Streptozotozin/Estradiol und Kortikosteron auf Lernverhalten, Gedächtnisfunktion und Energiestoffwechsel im zerebralen Kortex und Hippokampus der adulten männlichen Ratte

Geboren am 04.09.1962 in Lampertheim
Reifeprüfung am 11.06.1983 in Wald-Michelbach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis SS 1998
Physikum am 26.03.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 27.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Hoyer

In der sporadischen Alzheimer Krankheit wird ein dramatisches Absinken des zerebralen Glukose-Umsatzes beobachtet. Die Folge ist eine Reduktion verfügbarer Energie. Als mögliche Ursache für diese abnormen Veränderungen wird die Dysfunktion der neuronalen Insulin-Signal-Transduktion-Kaskade angesehen.

Ein geeignetes Tiermodell für die sporadische Demenz vom Alzheimer Typ (SDAT) sollte anhand der Kenntnisse über die Pathophysiologie dieser Krankheit zu den entsprechenden Störungen der Lern- und Gedächtnis-funktionen und Veränderungen im Glukose-/Energiestoffwechsel führen. Dies wurde durch die Weiterentwicklung des Streptozotozin (STZ)-Tiermodells und einer dreifachen intrazerebroventrikulären (icv.) STZ-Applikation angestrebt.

Psychometrische Testverfahren im „Tiermodell Ratte“ ermöglichen die qualitative und quantitative Erfassung von Lern- und Gedächtnisfunktionen. Die Ratte hat sich hierbei als optimaler Test„partner“ bewährt. Voraussetzung für psychometrische Testverfahren im Tiermodell „Ratte“ ist die Verwendung spezieller Meßgeräte und -methoden: z.B. das offene Feld, das Holeboard, sowie der Vermeidungstest (Passive Avoidance). Diese Kombination verschiedener psychometrischer Tests in einer bestimmten zeitlichen Sequenz, wie auch die Durchführung verschiedener Phasen (Habituation, Training, Test, Retest), erlauben, Aussagen über die Lern- und Gedächtnisentwicklung auch über längere Testzeiträume zu treffen. Die Gedächtnisleistungen Working Memory (WM) und Reference Memory (RM) wurden im Holeboard-Test mittels Quotienten verschiedener Fehlerarten definiert und untersucht. Ein wichtiges Ergebnis und ein essentieller Fortschritt in der Hirnforschung bedeutet die Erkenntnis und der Beweis, daß Ratten ebenso wie Menschen über meßbare unterschiedliche individuelle Lern- und Gedächtnisleistungen verfügen. Diese konnten mit Hilfe dieser Meßsysteme erfaßt und direkt mit biochemischen Befunden bezüglich des Hirnstoffwechsels korreliert werden. Ein entsprechendes „in vivo“ Schädigungs-Tiermodell an Ratten (durch die dreimalige icv. Applikation von STZ), das den zerebralen Glukose-/Energie-Stoffwechsel und die Gedächtnisfunktionen in ähnlicher Weise verändert, wie man es bei der Alzheimer Krankheit beobachtet, wurde nunmehr etabliert.

Damit ergeben sich diverse Möglichkeiten für das Verständnis der wichtigsten und häufigsten neurodegenerativen Erkrankung, der sporadischen Alzheimer Krankheit. Es

wurde ein möglicher Entstehungsmechanismus der SDAT durch Hyperkortisolismus (Kortison ein Gegenspieler des Insulins) beruhend auf der Streß-Kortisol-Hypothese im Tiermodell überprüft und mit dem STZ-Tiermodell verglichen. Bei diesem Vergleich deuten die Ergebnisse in beiden Tiermodellen auf einen unterschiedlichen Pathomechanismus für die zerebralen Störungen hin. Der in diesem Tiermodell induzierte Hyperkortisolismus führte sehr schnell zu einer Abnahme der Gedächtnisfunktionen WM und RM. Die drastische und wesentlich stärkere Abnahme im Vergleich zum STZ-Tiermodell korreliert hierbei mit einer erheblichen lokomotorischen Aktivitätsminderung. Demgegenüber war der Energiestatus im STZ-Tiermodell insgesamt stärker reduziert. Da nur in einer kleinen Anzahl von Patienten mit SDAT ein Hyperkortisolismus nachgewiesen wurde, scheint dieser Mechanismus eher eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dies soll aber die Möglichkeit bei normalen Kortisolspiegel eine über die Rezeptoren vermittelte zerebrale Funktionsstörungen nicht unbeachtet lassen.

Der hormonelle Einfluß von Kortikosteron und Estradiol auf die Hirnfunktionen stehen derzeit aktuell im Vordergrund vieler Untersuchungen. Die potentielle Rolle von Estradiol in der Therapie und/oder zur Prävention der Alzheimer Krankheit wurde im STZ-Tiermodell untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse unterstützen die Annahme der günstigen Wirkung von Estradiol auf den Hirnstoffwechsel. Estradiol beeinflusst in positiver Weise „STZ-geschädigte Tiere“ in ihren Lern- und Gedächtnisfunktionen und verbessert den zerebralen Energie-Stoffwechsel im Kortex und im Hippokampus, wodurch die neuronale Vulnerabilität reduziert wird. Unsere Studie wurde an männlichen erwachsenen Ratten durchgeführt, um auch den gegengeschlechtlichen Effekt zu untersuchen. Ob auch das humane männliche Geschlecht, das seltener als das weibliche Geschlecht von der SDAT betroffen ist, von einer Estradiol-Therapie profitieren kann, werden in naher Zukunft Untersuchungen zur Aromatase zeigen. Die Aromatase konvertiert im Gehirn Testosteron in Estradiol. Somit dürfte sich das hier vorgestellte Modell zur Bearbeitung pathophysiologischer Fragestellungen auf zellulärer und molekularer Ebene sowie zur Überprüfung von Therapiestrategien bei der sporadischen Alzheimer Krankheit eignen.