

Johanna Feindt

Dr. med.

**Wird chronischer glucocorticoidabhängiger Stress
über „Nuclear Factor-kappaB“ vermittelt? –
Zerebrale funktionelle und strukturelle Untersuchungen an Ratten**

Geboren am 20.05.1980 in München

Staatsexamen am 16.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. sc. hum. K. Plaschke

Chronischer Stress ist weit verbreitet und gilt als Risikofaktor diverser Erkrankungen, die hauptsächlich kardiovaskulärer, metabolischer, neurodegenerativer und affektiver Natur sind. An deren Pathogenese sind in zahlreichen Fällen sowohl Glucocorticoide als auch der Transkriptionsfaktor NF- κ B beteiligt. Bei der akuten Stressreaktion jedoch wird NF- κ B durch Glucocorticoide direkt und über seinen spezifischen Inhibitor I- κ B α supprimiert. Demgemäß ergab sich die Fragestellung, ob sich diese Interaktion im chronischen Bereich verändert, und ob die zellschädigenden Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden auf molekularer Ebene durch eine dauerhafte Aktivierung von NF- κ B vermittelt werden.

Dazu wurden 28 adulte Ratten für einen Zeitraum von 60 Tagen in drei Versuchsgruppen aufgeteilt: Der ersten wurden täglich zu Beginn ihrer aktiven Phase 10 mg in Sesamöl gelöstes Corticosteron s. c. injiziert, die zweite Gruppe bekam als Placebo nur Sesamöl s. c., und an den Kontroll-Tieren wurde keine Manipulation vorgenommen.

Für verschiedene Parameter wurden Longitudinalvergleiche angestellt:

1. Körpergewicht der Versuchstiere
2. psychometrische Verhaltenstests
3. MRT der Hippocampi
4. peripherenöse NF- κ B- und I- κ B α -Aktivitäten

Außerdem wurden am Ende der Injektionsperiode weitere Analysen durchgeführt:

- Corticosteron-Konzentrationen im Plasma und im 24-Stunden-Urin
- Tagesverlauf der Corticosteron-Plasmakonzentration nach Corticosteron-Injektion
- Nebennierengewicht und -morphologie
- Hippocampale Corticosteron-Konzentration
- NF- κ B- und I- κ B α -Aktivitäten im Hippocampus

Nach Ende des Behandlungszeitraums waren die Nebennieren der Corticosteron-Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich atrophiert, insbesondere im Bereich der „Zona fasciculata“. Das exogen zugeführte Corticosteron wirkte somit systemisch und supprimierte die endogene Produktion in einem funktionierenden Rückkopplungsmechanismus.

Die Analysen der Corticosteron-Konzentrationen in Plasma und Urin ergaben Folgendes: Im Tagesverlauf folgte der Injektion zunächst ein starker Anstieg der Plasmaspiegel mit einem

anschließenden kontinuierlichen Abfall. Die am Ende der Injektionsperiode gemessenen Corticosteron-Konzentrationen in Plasma und Urin der Corticosteron-Tiere waren ebenfalls erhöht. Demnach wurde ein physiologischer Tagesrhythmus des Hormons mit insgesamt oberhalb des Stressniveaus liegenden Spiegeln aufrechterhalten.

In der Psychometrie schlug sich die Glucocorticoid-Wirkung in deutlichen kognitiven Leistungsminderungen nieder. Dies belegt, wie auch die Reduktion der Körpergewichte, dass durch die Corticosteron-Applikation die Glucocorticoid-Komponente des chronischen Stresses effektiv imitiert wurde.

Die MRT-Parameter Volumen, T2 und Diffusion zeigten nach der sechzig-tägigen Behandlung bei keiner der Gruppen signifikante Veränderungen. Es gab also keine auf dieser Ebene sichtbaren strukturellen Korrelate zu den kognitiven Dysfunktionen. Hierfür könnten Partialvolumeneffekte oder eine nicht ausreichende Sensitivität der Messmethode verantwortlich sein. Die Ergebnisse könnten aber auch darauf hindeuten, dass durch Glucocorticoid-Einwirkung zunächst keine permanenten morphologischen Veränderungen, sondern lediglich funktionelle Defizite induziert werden.

Die Ratten der Corticosteron-Gruppe wiesen am Ende der Versuchsperiode im Vergleich zu vorher und zu den anderen Gruppen keine signifikanten Veränderungen von NF- κ B- und I- κ B α -Aktivitäten in Blut und Hippocampus auf. Die im kurzfristigen Rahmen peripher und zentral stattfindende Suppression von NF- κ B durch Glucocorticoide scheint bei chronischer Exposition folglich keine Rolle zu spielen, weder über den I- κ B α -stabilisierenden Effekt noch über direkte Interaktionen. Gleichzeitig entsteht hingegen auch keine unmittelbare dauerhafte Aktivierung von NF- κ B. Als Ansatzpunkte für zukünftige Studien wären die zeitlichen Verläufe, die molekularen Mechanismen sowie die Beeinflussbarkeit der veränderten Interaktion zwischen Glucocorticoiden und NF- κ B interessant, zumal es Hinweise auf eine im chronischen Stress verstärkte NF- κ B-Aktivierung nach zusätzlicher akuter Stimulation gibt.

Im Hippocampus der Corticosteron-Tiere waren die Corticosteron-Spiegel im Vergleich zu den anderen Gruppen hochsignifikant erhöht. Diese Akkumulation wurde erstmals gezeigt und ist bezüglich ihrer Mechanismen und biologischen Relevanz noch nicht geklärt.

In der Kontroll-Gruppe ließen sich bei keinem der erhobenen Parameter Veränderungen nachweisen, während die Placebo-Gruppe ambivalente Ergebnisse aufwies: Die psychometrischen Leistungen verschlechterten sich zum Teil, und auch die Corticosteron-Werte in Urin und Plasma waren erhöht. Derartige Auswirkungen der unspezifischen repetitiven akuten Stressereignisse durch die täglichen Injektionen sind nicht unbedeutend für die tierexperimentelle Forschung und passen zur aktuellen Studienlage.

In Zusammenschau aller Ergebnisse der vorliegenden Studie werden bisher bekannte pathophysiologische Abläufe schlüssig ergänzt. Es kann ein Ausblick gegeben werden auf vervollständigende sowie alternative molekularbiologische Mechanismen zum Verständnis der Folgen chronischen glucocorticoidabhängigen Stresses.