



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

**Änderung der Kreatintransporterdichte nach antidepressiver
Therapie am Tiermodell der kongenitalen Erlernten Hilflosigkeit**

Autor: Patrick Lugenbiel
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. FA Henn

Die Major Depression ist eine sehr schwerwiegende Krankheit und ist, nach kardiovaskulären Erkrankungen, eine der bedeutendsten Krankheiten in der westlichen Welt. Diese Erkrankung ist u.a. charakterisiert durch eine starke Niedergeschlagenheit, Interessenverlust, Libidoverlust, Appetitlosigkeit und dem Verlust, Freude zu empfinden. Etwa 10- 15% der Patienten sterben letztendlich durch Suizid. Um die Etiologie dieser Erkrankung möglichst genau untersuchen zu können, benötigt man ein geeignetes Tiermodell, das eine möglichst hohe Validität und Reliabilität aufweist. Das Tiermodell der Erlernten Hilflosigkeit (LH), das am ZI mit Sprague-Dawley Ratten etabliert wurde, ist ein valides Modell zur Erforschung der Pathogenese der Depression. Nach selektiver Aufzucht, basierend auf dem Verhalten der Tiere, wurden sie auf LH getestet und in zwei Zuchtlinien aufgeteilt: Ratten mit kongenitaler LH (cLH) und Ratten, die resistent gegenüber stressinduzierter Hilflosigkeit sind (cNLH). In der Pathogenese der Depression spielen Defekte im Energiemetabolismus der Nervenzellen möglicherweise eine große Rolle. Kreatin (Cr) bzw. Phosphokreatin (PCr) ist vor allem in Zellen, die schnell große Mengen an Energie in Form von ATP benötigen, wie dies bei Neuronen der Fall ist, von großer Bedeutung. Kreatin wird im Gehirn u.a. von neuronalen Gliazellen synthetisiert und gelangt dann mit Hilfe eines $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ abhängigen Kreatintransporters (CRT) in die Neuronen. Das energiereiche Phosphat wird in einer reversiblen Reaktion, mit Hilfe einer Kreatinkinase (CK), auf ADP übertragen. In der vorliegenden Arbeit legten wir das Augenmerk auf die Änderung der CRT- Dichte im präfrontalen Kortex (PFC), dem Hippokampus sowie dem Cerebellum, nach antidepressiver Therapie mit Desipramin und Elektrokrampftherapie (EKT). Als Kontrolle dienten Wild Typ Tiere (WT), sowie die Behandlung aller drei Tiergruppen mit NaCl. Die genannten Hirnareale wurden herauspräpariert, homogenisiert und der CRT mittels Western-Blot quantifiziert. Es zeigte sich vor allem bei den cLH und cNLH nach der Behandlung mit EKT eine signifikante Erhöhung der CRT- Dichte im PFC und im Hippokampus. Die WT-Tiere hingegen zeigten nach der Behandlung mit EKT keinerlei Änderungen in der CRT-Dichte. Diese Resultate lassen vermuten, dass ein gestörter Energiemetabolismus von Neuronen im PFC und Hippokampus bei depressiven Patienten unter anderem durch eine alterierte CRT Expression reflektiert wird.