

Birgit Doris Holfelder

Dr. med.

**Azetylcholin- und Cholinkonzentrationen in Hirnarealen der Ratte nach intrazerebroventrikulärer Schädigung mit Streptozotozin**

Geboren am 14.11.1967 in Mainz

Reifeprüfung am 5.6.1986 in Heppenheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987 bis WS 1994

Physikum am 14.9.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.11.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Hoyer

Bereits im Frühstadium der sporadischen Form der Demenz vom Alzheimer Typ (SDAT) ist eine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels des Gehirns auf der Grundlage einer Glukoseverwertungsstörung des zerebralen Gewebes zu verzeichnen. Aufbauend auf diesem Befund wurde die intrazerebroventrikuläre Injektion der diabetogenen Substanz Streptozotozin (STZ) bei der adulten Ratte, was zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung der zerebralen Glukoseutilisation führt, als Tiermodell für die SDAT entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Azetylcholin- und Cholinkonzentration in verschiedenen Kortex- und Hippokampusarealen nach drei- und sechswöchiger Schädigungsphase untersucht. Die Veränderungen der Azetylcholinkonzentrationen vollzogen sich arealspezifisch, ließen jedoch keine zeitlichen Unterschiede erkennen. Auch die regionale Abnahme in den Hippokampussubarealen Subiculum und Area dentata verfehlte knapp die Grenze der statistischen Signifikanz. Die Cholinkonzentrationen ließen eine arealspezifische Zunahme im Subiculum, Cortex frontalis und Cortex temporalis erkennen. Die Zunahme der Cholinkonzentration kann am ehesten auf eine Steigerung des Phospholipidkatabolismus, der sich in der Akkumulation von Fettsäuren im Gewebe spiegelt, nach STZ-Schädigung zurückgeführt werden.

Die nur geringfügig abfallende Gewebekonzentration von Azetylcholin steht im Zusammenhang mit der durch die STZ-Schädigung beeinträchtigten Glukoseutilisation. Es ist zu vermuten, daß es entweder durch die Degeneration der cholinergen Neurone und damit durch einen verminderten Abtransport des neurotrophen Faktors NGF aus dem hippocampalen System, oder durch eine verminderte Bindungskapazität der geschädigten Neurone zu einer Akkumulation des NGF im Hippokampus und Neokortex kommt. Durch die nachgewiesene funktionserhaltende und neuroprotektive Wirkung des NGF auf cholinerge Neurone läßt sich die nur geringfügige abgefallene Azetylcholin-Konzentration erklären.

In der Pathogenese der SDAT ist die Beeinträchtigung des cholinergen Systems, insbesondere in Bezug auf die fortschreitenden kognitiven und mnestischen Defizite, von wesentlicher Bedeutung. Die beobachteten Veränderungen des cholinergen Systems in kortikalen und hippocampalen Gehirngewebe nach STZ-Schädigung reflektieren ein ähnliches Schädigungsmuster wie bei der SDAT. Somit können mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Tiermodell entscheidende pathobiochemische Prozesse der SDAT imitiert werden. Es erscheint daher geeignet, zelluläre pathobiochemische Veränderungen zu erforschen, um somit einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Ätiopathogenese der Demenz vom Alzheimer Typ zu leisten.