

Nathalie Diemert
Dr. med.

Erlernte Hilflosigkeit im Mausmodell der ischämischen Herzinsuffizienz

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Chronische Herzinsuffizienz und depressive Erkrankungen zählen nicht nur zu den häufigsten Erkrankungen in Europa sondern sind auch miteinander assoziiert. Hinsichtlich Entstehung und Ausprägung dieser psychokardiologischen Komorbidität ist derzeit immer noch unklar, ob primär eine bestehende Herzinsuffizienz die Entstehung einer depressiven Symptomatik begünstigt oder ob das Vorhandensein einer Depression zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion führt. Modelle für die Assoziation zwischen Herzinsuffizienz und depressiver Erkrankung wurden bisher vorrangig mit Ratten durchgeführt. Genetisch modifizierte Mausmodelle wurden kaum verwendet.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein experimentelles Herzinfarkt-Modell mit verschiedenen Verhaltenstests für ängstliches und depressives Verhalten kombiniert. Dafür wurden neben Wildtyp Tieren (WT) auch heterozygote Glukokortikoidrezeptor Knockout-Mäuse (GR +/- Mäuse) verwendet, die als prädisponiert für depressives Verhalten beschrieben wurden.

Dabei wurde bei diesen Tieren nach einem experimentellen Herzinfarkt innerhalb von drei Wochen eine Testbatterie durchgeführt, die sowohl Lokomotion und Ängstlichkeit als auch in zwei verschiedenen Tests depressives Verhalten untersucht. Der für diese Arbeit wichtigste Test ist hierbei das Paradigma der Erlernenen Hilflosigkeit. Bei diesem Test handelt es sich um ein dreitägiges Procedere, in dem die Tiere zunächst zwei Tage lang unter standardisierten Bedingungen unvorhersehbarem und unvermeidbarem Stress ausgesetzt werden. Am dritten Tag erfolgt der Test auf Erlernte Hilflosigkeit. Dabei besteht für die Tiere die Möglichkeit, dem durch ein Lichtsignal angekündigten Elektroschock durch das Wechseln in ein anderes Kompartiment der zweigeteilten Box zu entgehen. Das wichtigste Ergebnis war, dass infarzierte WT Mäuse häufig nicht oder verspätet in den anderen Teil der Box gingen und damit deutliche Zeichen einer Erlernenen Hilflosigkeit als Zeichen einer Depression zeigen. Um zu testen ob die GR +/- Mäuse aufgrund der beschriebenen

Prädisposition zur Depression eine stärkere Neigung zur Depression im Herzinfarkt-Model zeigen, wurden bei diesen Tieren die gleichen Verhaltenstests durchgeführt. Es zeigte sich allerdings kein Unterschied gegenüber den WT Tieren. Damit wurde nachgewiesen, dass die Myokardinfarkt-induzierte Herzinsuffizienz in WT Mäusen im Paradigma der Erlernten Hilflosigkeit zu depressivem Verhalten führt. Außerdem konnte mit dem Paradigma der Erlernten Hilflosigkeit eine Methodik etabliert werden mit der zukünftig Herzinfarkt-assoziierte Depressivität weiter studiert werden kann. Inwiefern eine depressive Prädisposition umgekehrt die Entwicklung der Herzinsuffizienz beeinflusst, muss dagegen in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Aufgrund der Beobachtung, dass Tiere mit experimentellem Herzinfarkt depressives Verhalten zeigen, wurde die Frage gestellt, ob sich Herzinfarkt-assoziierte molekulare Veränderungen im Hippocampus der Tiere identifizieren lassen.

Eine Microarray-Analyse mit der mRNA aus den Hippocampi der Tiere führte über mehrere Auswertungsschritte zu einer Liste von möglichen Kandidaten-Genen, wobei unter anderem der Glucagon-like Peptide 1 receptor (Glp1r) identifiziert wurde. Die Rolle von Glp1r und der Glp1 Signalkaskade für die Entstehung von depressivem Verhalten soll in Zukunft untersucht werden.