

Daniel Gruneberg

Dr. med.

## **Über den Effekt von neuronenspezifischer Prolyl-4-Hydroxylase-2 Defizienz in einem Mausmodell von cerebraler Minderperfusion**

Fach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hugo Marti

Die Integrität und Funktionsfähigkeit des neuronalen Netzwerkes ist von entscheidender Wichtigkeit für ein eigenständiges und selbstbestimmtes Leben. Die größte Bedrohung für die Leistungsfähigkeit geht, vor allem im alternden Organismus von zwei Erkrankungsgruppen aus - dem Schlaganfall und den demenziellen Erkrankungen. Weltweit stellen sie eine der häufigsten Ursache für Tod und erworbene Behinderung dar. Neben der persönlichen Bedeutung ist auch der volkswirtschaftliche Schaden beträchtlich. Bis heute sind die Behandlungsoptionen jedoch begrenzte. Verursacht wird der zelluläre Schaden sowohl beim Schlaganfall als auch bei demenziellen Erkrankungen durch Hypoxie und cerebrale Minderperfusion. Die Sauerstoff- und Energiehomöostase ist für Neurone von besonderer Bedeutung, da sie über limitierte Kompensationsmechanismen verfügen. Der wohl wichtigste Signalweg zur Regulation der Sauerstoffhomöostase ist der Signalweg des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF). Durch Applikation einzelner HIF-Zielgene konnten im Tiermodell positive Effekte auf das neurologische Outcome nach cerebraler Minderperfusion gezeigt werden. Ein gut messbarer Marker für die kognitive Funktion im Tiermodell ist dabei die Lern- und Gedächtnisleistung. Bisher wurde noch nicht untersucht, inwieweit eine selektiv neuronale Aktivierung des HIF-Signalweges zu einer Verbesserung der Lern und Gedächtnisleistung unter cerebraler Minderperfusion in verschiedenen Altersgruppen führt. Diese Frage wurde in der vorliegenden Arbeit adressiert.

Es wurde ein neuronaler Knockout der Prolylhydroxylase-Domäne 2 (PHD2) kreiert. Im physiologischen Zustand führt PHD2 unter Anwesenheit von Sauerstoff zu einer Destabilisierung von HIF und damit zu einer Hemmung des entsprechenden Signalweges. Durch den Knockout kommt es zu einer Stabilisierung von HIF und damit zu einer Stimulierung der endogenen Hypoxieantwort in neuronalen Zellen. Im Morris Water Maze wurde Lern- und Gedächtnisleistung der Versuchstiere untersucht. Knockout-Tiere zeigten unter Normoperfusion und unter cerebraler Hypoperfusion eine verbesserte kognitive Leistung. Der Effekt war in jungen und, in etwas geringer ausgeprägtem Maße, auch in alten Tieren zu beobachten. Begleitet wurde die verbesserte Lern- und Gedächtnisleistung von erhöhten Spiegeln an Erythropoetin und Vascular Endothelial Growth Factor in gedächtnisrelevanten Hirnregionen. Beide Proteine sind Zielgene des Hypoxie-induzierten Faktors und für ihre neuroprotektiven und neurotrophen Eigenschaften bekannt. Die vaskuläre

Mikroarchitektur und die Architektur des neuronalen Netzwerkes blieben dagegen unverändert. Knockout- und Wildtyp-Tiere zeigten identische Kapillarzeldichten in den untersuchten Hirnregionen. Auch wiesen die Dichte und Morphologie dendritischer Dornfortsätze keine Unterschiede zwischen den getesteten Gruppen auf. Gleiches galt für die Expressionsmuster neuronaler Plastizitätsgene. Allerdings zeigte sich unter HIF-Stabilisierung

eine signifikant gesteigerte Teilungsrate neuronaler Vorläuferzellen in der subgranulären Zone des Hippocampus.

In der vorliegenden Arbeit konnte also in einem Mausmodell cerebralen Minderperfusion gezeigt werden, dass die selektive Stimulation des Hypoxie-induzierten Faktors in Neuronen des Vorderhirns das räumliche Lernen und Gedächtnis in jungen und alten Tieren verbessert. Es gelang die vermehrte Teilungsrate neuronaler Vorläuferzellen in der subgranulären Zone des Hippocampus als einen möglichen Wirkmechanismus unterhalb der direkten Zielgene von HIF zu identifizieren. Die Ergebnisse belegen die wichtige Rolle des Hypoxie-induzierten Faktors für die Aufrechterhaltung der neuronalen Funktion und Integrität unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Auch wenn die präsentierten Ergebnisse den Nutzen der Stabilisierung des Hypoxie-induzierten Faktors im Mausmodell der cerebralen Minderperfusion unterstreichen, gibt es noch immer Kontroversen über dessen Rolle im Kontext der neuronalen Schädigung. Art und Schwere der Schädigung sowie der Zeitpunkt der Intervention scheinen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg oder Misserfolg einer Behandlung zu haben. Sollten die zugrundeliegenden Mechanismen in weiterführenden Experimenten geklärt werden können, so eröffnen die gewonnenen Erkenntnisse neue Möglichkeiten in Prävention und Therapie von Schlaganfall und demenziellen Erkrankungen. Bereits heute sind pharmakologische Inhibitoren der Prolylhydroxylase-Domäne 2 für andere Indikationen in klinischer Anwendung. Zusammen mit etablierten Therapiekonzepten, könnten sie in Zukunft einen Beitrag leisten, die aktuell steigende Krankheitslast, welche durch Schlaganfall, Demenz und andere neurodegenerative Erkrankungen verursacht wird, zu senken.