

Joris Manuel Probst

Dr. med.

Pathomechanismen der Chronischen Hyperammonämie in *Danio rerio*

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Hyperammonämien sind durch erhöhte Plasma-Ammoniakspiegel definierte potenziell lebensbedrohliche metabolische Zustände, die durch unterschiedliche erworbene und vererbte Erkrankungen hervorgerufen werden können. Unter den vererbten Erkrankungen gehören Harnstoffzyklusdefekte zu den häufigsten und schwerwiegendsten Ursachen von Hyperammonämien im Kindesalter. Sie weisen häufig einen frühen Erkrankungsbeginn, eine hohe Mortalität und schwerwiegende neurologische Folgen bei Überlebenden auf. Während betroffene Individuen für gewöhnlich schwere Symptome einer akut hyperammonämischen Enzephalopathie zeigen, entwickeln auch Patient:innen mit einer chronischen Hyperammonämie fortschreitende neuronale Schädigungen. Chronisch hyperammonämische Zebrafischlarven zeigen eine reduzierte (Fortbewegungs-)Aktivität und eine verminderte Nahrungsaufnahme. Diese auch in chronisch hyperammonämischen Patient:innen gemachten Beobachtungen weisen auf eine Einschränkung komplexer Hirnfunktionen hin.

Im Gegensatz zur akuten Hyperammonämie sind die Mechanismen der chronischen Hyperammonämie noch weitgehend ungeklärt. Die vorliegende Arbeit soll zu deren Verständnis beitragen.

Gesteigerte Transaminierungsprozesse durch verstärkte Expression der Glutamat-Pyruvat-Transaminase 2 und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 1 führen bei chronisch hyperammonämischen Zebrafischlarven zu einer verringerten α -Ketoglutaratkonzentration. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in akut hyperammonämischen fällt bei chronisch hyperammonämischen Zebrafischlarven gleichzeitig die Glutamatkonzentration um ca. 40 %.

Auf die gesunkene Glutamatkonzentration reagieren drei spezifische NMDA-Rezeptoruntereinheiten – dieselben drei, die auf die bei akut hyperammonämischen Zebrafischlarven gesteigerte Glutamatkonzentration mit einer verminderten Expression reagieren – mit einer kompensatorisch gesteigerten Expression. Mit Gria2a ist gleichzeitig diejenige AMPA-Rezeptoruntereinheit verstärkt exprimiert, die im Menschen durch die Undurchlässigkeit für Calcium-Ionen (in einer posttranskriptionell modifizierten Form) eine neuroprotektive Funktion hat.

Die gesteigerte Expression der Glutamat-Decarboxylasen 1a und 2 sowie erhöhte GABA-Konzentrationen unterstützen die Annahme, dass die beobachtete Glutamat-Depletion zumindest teilweise durch die Decarboxylierung von Glutamat zu GABA verursacht wird.

Die GABA_A-Rezeptoruntereinheiten $\alpha 1$, $\gamma 2$, ζ und δ sind trotz der erhöhten GABA-Konzentration in chronisch hyperammonämischen Zebrafischlarven verstärkt exprimiert. Dies deutet auf eine dysregulatorisch verstärkte GABA-Signaltransduktion hin.

Bioenergetische Beeinträchtigungen wie ein dysfunktionaler Zitratzyklus, eine kompensatorisch gesteigert ablaufende (anaerobe) Glykolyse und in der Endstrecke ein vermindertes ATP/ADP-Verhältnis – wie unter akut hyperammonämischen Bedingungen beobachtet – wurden bei chronisch hyperammonämischen Zebrafischlarven als Ursache der beobachteten funktionellen Auffälligkeiten ausgeschlossen; die gesteigerte Propionatoxidation kompensiert den im Rahmen der Transaminierungsprozesse gesteigerten Verbrauch von α -Ketoglutarat.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, ein Standardmodell der chronischen Hyperammonämie in Zebrafischlarven zu etablieren. Mit diesem konnten die pathophysiologischen Mechanismen der chronischen Hyperammonämie im Zebrafisch dargestellt und die grundlegenden Unterschiede zur Pathophysiologie der akuten Hyperammonämie herausgearbeitet werden. Durch das genauere Verständnis der chronisch hyperammonämischen Enzephalopathie ergibt sich nun die Möglichkeit, neue Therapieansätze zu entwickeln und diese im Hochdurchsatzverfahren im Sinne einer funktionellen und morphologischen Compound-Testung zu evaluieren.