

Individuelle Stressempfindlichkeit, Zuckerstoffwechsel und Gehirnfunktion hängen zusammen

Störung im Zuckerstoffwechsel des Gehirns als Ursache für stressbedingte Lern- und Gedächtnisstörungen im Tiermodell identifiziert

Insbesondere chronischer Stress gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung psychischer Erkrankungen wie beispielsweise depressive Störungen. Zudem kann er sich negativ auf den Stoffwechsel und besonders auf den Zuckerstoffwechsel auswirken. Nun haben Wissenschaftler der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz und des Deutschen Resilienz-Zentrums Mainz (DRZ) im Tiermodell untersucht, ob Stress, eine Störung des Zuckerstoffwechsels und psychische Symptome direkt und ursächlich miteinander verknüpft sind. Ihre Untersuchungen zeigten, dass sich in zeitlichem Zusammenhang mit Stress eine Störung des Glukosestoffwechsels entwickeln kann, und zwar sowohl im Blut als auch im Gehirn. Demnach kann eine stressinduzierte Störung des Zuckerstoffwechsels mit der Entstehung von stressabhängigen psychischen Erkrankungen zusammenhängen. Die Ergebnisse sind in der aktuellen Ausgabe der hochrangigen Fachzeitschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* veröffentlicht.

Das menschliche Gehirn benötigt selbst unter Ruhebedingungen sehr viel Energie: Die benötigte Menge beträgt das Zehnfache der Energiemenge, die alle übrigen Körperorgane zusammen verbrauchen. Die Hirnfunktionen sind damit in hohem Maße abhängig von einer optimalen Energiezufuhr. Die Aufnahme der Zuckerart Glukose aus dem Blut ist dabei besonders wichtig. Wenn sich das Gleichgewicht des Glukosestoffwechsels auch nur geringfügig verändert, reagiert das Gehirn sehr empfindlich.

Warum führt chronischer Stress bei manchen Personen zur Entwicklung psychischer Symptome, wie beispielsweise zu depressiver Stimmung oder einer Funktionsstörung des Gedächtnisses, während andere Menschen unter identischen Lebensbedingungen gesund bleiben und seelisch widerstandsfähig, also resilient sind? Welche Rolle spielt chronischer Stress für die Entwicklung einer stressabhängigen Veränderung des Zuckerstoffwechsels, dem sogenannten Glukosestoffwechsel? Und sind Stress, Glukosestoffwechsel und psychische Veränderungen möglicherweise sogar ursächlich miteinander verknüpft? Diesen Fragen widmeten sich Wissenschaftler einer Arbeitsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Marianne Müller, Leiterin Translationale Psychiatrie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz, gemeinsam mit interdisziplinären Kooperationspartnern.

Für die hier vorgestellte Studie beobachteten die Forscher in einem Tiermodell für sozialen Stress über längere Zeit die Veränderungen im Glukosestoffwechsel. Sie konnten zeigen, dass sich in zeitlichem Zusammenhang mit Stress sowohl im Blut als auch in jenen Gehirnarealen, die für Lernen und Gedächtnisfunktionen verantwortlich sind, eine Störung des Glukosestoffwechsels entwickeln kann: Die gestressten Tiere wiesen erhöhte Blutzuckerwerte und eine deutliche Störung der Glukoseregulation im Gehirn auf - und das sogar noch nach Beendigung der Stressphase. Für ihre Forschungen nutzten die Wissenschaftler den aus der Diabetesbehandlung bekannten SGLT-2-Hemmer Empagliflozin. Dieser sorgt dafür, dass vermehrt Glukose mit dem Urin ausgeschieden

wird, wodurch der Blutzuckerspiegel sinkt. Durch die Behandlung mit Empagliflozin normalisierte sich die Störung des Glukosestoffwechsels.

Bei der detaillierten Auswertung der Daten machten die Mainzer Wissenschaftler aber eine interessante Entdeckung: Nicht alle Tiere reagierten gleich stark. Innerhalb der Gruppe der gestressten Tiere gab es Untergruppierungen. So beobachteten sie sehr empfindliche, so genannte susceptible Tiere, die auf den Stress mit einer deutlichen Störung des Glukosestoffwechsels, konkret mit einer erhöhten Glukosekonzentration, reagierten. Diese ging mit einer Störung der Gedächtnisfunktion einher. Eine andere Untergruppe, jene der resilienten Tiere, zeigte hingegen keine nennenswerten Veränderungen und schnitt in den Untersuchungen ähnlich gut ab wie die Kontrollgruppe.

Wie die Wissenschaftler zudem herausfanden, ging mit der Behandlung mit Empagliflozin nur in der suszeptiblen Untergruppe von Tieren eine verbesserte Gedächtnisleistung einher. In der Untergruppe der „resilienten“ Tiere, bei denen der Stress keine erhöhte Glukosekonzentration ausgelöst hatte, führte die Gabe von Empagliflozin hingegen sogar zu schlechteren Gedächtnisleistungen.

„Diese Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig eine Bewertung der individuellen Faktoren im Rahmen therapeutischer Entscheidungen ist. Durch den frühzeitigen Einsatz von personalisierter, also einer individuell maßgeschneiderten Medizin lassen sich möglicherweise Spätfolgen von Stress vermindern. Da auch Menschen auf widrige Lebenssituationen in unterschiedlichem Maße verletzlich (vulnerabel) oder seelisch widerstandsfähig (resilient) reagieren, sind Erkenntnisse über einen ursächlichen Zusammenhang dieser Faktoren von hoher medizinischer Relevanz. Dies unterstreicht auch die Tatsache, dass Stress und psychische Erkrankungen in der Bevölkerung immer weiter verbreitet sind“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Marianne Müller, Leiterin Translationale Psychiatrie der Universitätsmedizin Mainz, in deren Arbeitsgruppe die Studie gemeinsam mit interdisziplinären Kooperationspartnern durchgeführt wurde.

„In der vorliegenden Studie haben wir uns zu Nutze gemacht, dass es bei Mäusen ähnlich ist wie beim Menschen: Ein Teil der Tiere reagiert relativ gelassen auf chronischen Stress, während eine andere Gruppe durch den Stress deutliche Verhaltensänderungen und insbesondere eine Störung ihrer Gedächtnisleistung aufweist. Für uns ist es wichtig zu hinterfragen, ob unsere Befunde auch auf den Menschen übertragbar sind. Es gilt herauszufinden, ob wir durch unsere Erkenntnisse dazu beitragen können, die Therapiemöglichkeiten für stressassoziierte Erkrankungen langfristig zu verbessern“, erklären Dr. Michael van der Kooij und Tanja Jene, beide gemeinsame Erstautoren der Studie.

Weitere Informationen zur Originalpublikation:

“Chronic social stress-induced hyperglycemia in mice couples individual stress susceptibility to impaired spatial memory”; Michael A van der Kooij, Tanja Jene, Giulia Treccani, Isabelle Miederer, Annika Hasch, Nadine Voelxen, Stefan Walenta, Marianne Mueller;
PNAS published ahead of print October 9, 2018 <https://doi.org/10.1073/pnas.1804412115>

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. Rund 3.400 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz ausgebildet. Mit rund 7.800 Mitarbeiterinnen und

Mitarbeitern ist die Universitätsmedizin zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de