

DPG – Paper of the Month März 2022

Stress vulnerability shapes disruption of motor cortical neuroplasticity

Gellner AK, Sitter A, Rackiewicz M, Sylvester M, Philippen A, Zimmer A & Stein V.

Chronischer Stress ist mittlerweile als eine wichtige Ursache für neuropsychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen anerkannt. Die Entschlüsselung der Mechanismen der individuellen Stressanfälligkeit bzw. -resilienz ist wichtig, um die Prävention, Diagnose und Behandlung neuropsychiatrischer Störungen voranzutreiben. Im Vergleich zu affektiven Symptomen sind motorische Symptome und ihre Pathophysiologie bei psychiatrischen Patienten und ihren präklinischen Modellen noch zu wenig bekannt und erforscht.

Physiologen um **Anne-Kathrin Gellner** und **Valentin Stein** der **Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie** sowie vom **Institut für Physiologie II** des Universitätsklinikums Bonn, nutzten in ihrer Studie ein chronisches soziales Stressmodell und charakterisierten im Anschluss die Mäuse durch eine Kombination verschiedener Verhaltenstests als stressempfindlich oder -resilient. Diese Phänotypen spiegelten sich ebenfalls klar in der jeweiligen (Dys-)regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wider.

Mittels longitudinaler *in-vivo* 2-Photonen-Mikroskopie durch ein chronisches kraniales Knochenfenster gelang es den Forschern, die Dynamik dendritischer Spines von Pyramidenzellen aus Schicht V des motorischen Kortex als Reaktion auf Stress zu verfolgen. Bemerkenswert war ein deutlicher Verlust dendritischer Spines im Vergleich zu ungestressten Kontrolltieren, der direkt nach Ende der Stressphase gemessen wurde. Diese reduzierte Spinedichte erholte sich abhängig vom Stress-Phänotyp mit deutlicher Verzögerung bei den stressempfindlichen Mäusen.

Im Hinblick auf den individuellen Stress-Phänotyp identifizierten die Forscher stressinduzierte Muster einer veränderten motorischen Lernfähigkeit und damit einhergehender struktureller Plastizität des primärmotorischen Kortex. Während resiliente Mäuse bei der grobmotorischen Lernaufgabe hervorragend abschnitten und stressempfindliche Mäuse diese nicht erfolgreich absolvierten, gelang es beiden Stress-Phänotypen nicht, die feinmotorische Aufgabe zu erlernen. Dies ging mit einer verminderten Stabilität der während des Lernens gebildeten dendritischen Spines einher. Neben den neuronalen Veränderungen wurden eine chronische Astrogliose und veränderte Mikroglia-Morphologie zusammen mit einer verstärkten Interaktion zwischen Mikroglia und Neuronen im motorischen Kortex der stressempfindlichen Mäuse entdeckt.

Liquorveränderungen sind ein translational wichtiges Instrument, um zentrale Effekte von Stress auf das Gehirn weiter entschlüsseln zu können. In der Studie wurden proteomische Fingerabdrücke im Liquor fünf Wochen nach Stress analysiert. Damit konnten die gezeigten Verhaltensänderungen und strukturellen Veränderungen der Neuroplastizität mit neurodegenerativen Störungen und einer gestörten synaptischen Homöostase in Verbindung gebracht werden. Die Arbeit unterstreicht die Bedeutung der synaptischen Integrität und das Risiko der Neurodegeneration bei neuropsychiatrischen Störungen wie der Depression.

Zusammenfassend gelang es, die Charakterisierung von stressempfindlichen und -resilienten Individuen im chronischen sozialen Stressmodell weiter zu verfeinern. Das Team fand bei resilienten, phänotypisch eigentlich gesunden Mäusen eine Beeinträchtigung des feinmotorischen Lernens und einen Verlust von dendritischen Spines im motorischen Kortex. Vor diesem Hintergrund sollten mögliche Stressfolgen im Bereich der Motorik in die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für den Menschen einbezogen werden. Darüber hinaus unterstreichen die Daten die Notwendigkeit einer kritischen Neubewertung von Resilienz nach belastenden, traumatischen Lebensereignissen.

Transl Psychiatry. 2022 Mar 4;12(1):91. doi: 10.1038/s41398-022-01855-8.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.