

Projektbeschreibung Else Kröner Promotionskolleg Schritt 2026

Dynamik spontaner Aktivitätsmuster und deren Einfluss auf Schlaf-Wach-Rhythmik in der Alzheimer-Progression: Eine Langzeitstudie im APPswe/PS1ΔE9-Mausmodell

Einrichtung:

Institut für Experimentelle Chirurgie

Verantwortliche/r Wissenschaftler/in:

apl. Prof. Angela Kuhla

Institut für Experimentelle Chirurgie

Universitätsmedizin Rostock

Schillingallee 69a

18057 Rostock

+49-381-494-2503

angela.kuhla@med.uni-rostock.de

Rationale des Projektes:

Für das APPswe/PS1ΔE9-Mausmodell wurden Veränderungen der Aktivität, des Schlafs und der zirkadianen Rhythmik beschrieben, jedoch fehlt bislang eine systematische, geschlechtsabhängige Langzeituntersuchung der spontanen Aktivität unter standardisierten Home-Cage-Bedingungen über mehrere Krankheitsstadien hinweg und in direkter Beziehung zur sich ab dem 4.-6. Lebensmonat entwickelnden Alzheimer-Pathologie. Der Beobachtungszeitraum von 2 bis 15 Monaten in Home-Cage-Systemen mit integrierten Laufrädern ermöglicht die kontinuierliche longitudinale und cross-sektionale Erfassung präsymptomatischer, früher und später Krankheitsstadien sowie die Analyse, ob Veränderungen der Gesamtaktivität und der Tag-/Nacht-Rhythmik der Entwicklung neuropathologischer Veränderungen und kognitiver Defizite vorausgehen, parallel auftreten oder ihnen folgen. Da in diesem Modell sowohl neuronale Hyperexzitabilität mit möglicher Hyperaktivität und Schlafstörungen als auch phasenweise reduzierte Mobilität beschrieben wurden, soll untersucht werden, inwieweit Aktivitätsdysregulation selbst zur Krankheitsprogression beitragen kann und ob sich ein Zeitfenster identifizieren lässt, in dem Veränderungen der spontanen Mobilität besonders eng mit der Pathologieentwicklung verknüpft sind.

Arbeitshypothesen:

- Altersabhängige Veränderungen der spontanen Mobilität spiegeln frühe Hyperaktivität sowie spätere reduzierte Aktivität wider und treten vor dem Auftreten kognitiver Defizite auf.

- Dysregulation der Mobilität geht mit Schlaf-Wach-Störungen einher und gibt Aufschluss über das zeitliche Auftreten von Rhythmusdefiziten in der Alzheimer-Progression.
- Weibliche und männliche Tiere unterscheiden sich in der Entwicklung von Aktivitätsmustern, Schlaf-Wach-Rhythmik und Amyloid-Pathologie.
- Home-Cage-Parameter der Spontanaktivität und Laufradleistung korrelieren mit histopathologischen Markern (Plaquelast, Neuroinflammation) und erlauben Rückschlüsse auf Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen Aktivitätsdysregulation und Krankheitsprogression.

Wichtigste Methoden zur Beantwortung der Hypothesen:

1. Kontinuierliches Home-Cage-Monitoring (digital ventilated cages; DVC) mit integrierten Laufrädern zur Erfassung von Spontanaktivität, Laufdistanz, Geschwindigkeit und zirkadianer Rhythmik als longitudinale Studie von 2 bis 15 Monaten mit wiederholten Messungen sowie ergänzenden cross-sektionalen Analysen definierter Altersgruppen (e.g. 4, 9, 12 Monate)
2. Geschlechtsspezifische Auswertung aller Aktivitäts- und Verlaufparameter zur Identifikation spezifischer Unterschiede.
3. Verhaltens- und kognitive Testbatterie (z.B. Gedächtnis- und Motoriktests mit Nutzung von IntelliCage) zur phänotypischen/klinischen Charakterisierung der Tiere.
4. Longitudinale Erfassung der Alzheimer-Pathologie mittel MRT/MRS und PET/CT Bildgebung (hierbei Atrophie bzw. 18F-Florbetaben)
5. Histopathologische Quantifizierung (cross-sektional) der Alzheimer-Pathologie (Amyloid-Plaques, Neuroinflammation) und Korrelationsanalyse mit Aktivitätsparametern zur Untersuchung möglicher Ursache-Wirkungs-Beziehungen (hier ggf. Nutzung von KI)

Wichtigste Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dem Projekt:

1. Bühler D, Power Guerra N, Müller L, Wolkenhauer O, Düffer M, Vollmar B, Kuhla A, Wolfien M. Leptin deficiency-caused behavioral change - A comparative analysis using EthoVision and DeepLabCut. *Front Neurosci.* 2023 Mar 24;17:1052079. doi: 10.3389/fnins.2023.1052079.
2. Müller L, Power Guerra N, Stenzel J, Rühlmann C, Lindner T, Krause BJ, Vollmar B, Teipel S, Kuhla A. Long-Term Caloric Restriction Attenuates β -Amyloid Neuropathology and Is Accompanied by Autophagy in APP^{swe}/PS1^{delta9} Mice. *Nutrients.* 2021 Mar 18;13(3):985. doi: 10.3390/nu13030985.
3. Power Guerra N, Parveen A, Bühler D, Brauer DL, Müller L, Pilz K, Witt M, Glass Ä, Bajorat R, Janowitz D, Wolkenhauer O, Vollmar B, Kuhla A. Fibroblast Growth Factor 21 as a Potential Biomarker for Improved Locomotion and Olfaction Detection Ability after Weight Reduction in Obese Mice. *Nutrients.* 2021 Aug 24;13(9):2916. doi: 10.3390/nu13092916.