

Johannes Baulmann
Dr. med.

Bedeutung der Tachykinine für die Vermittlung der zentralen Antworten auf Stress

Geboren am 03.06.1972 in Neheim-Hüsten/Arnsberg
Reifeprüfung am 06.06.1991 in Sundern
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1999/00
Physikum am 06.09.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Kiel
Praktisches Jahr in Kiel (10 Monate) und Phoenix, Arizona, USA (2 Monate)
Staatsexamen am 17.11.1999 an der Universität Kiel

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Th. Unger

Substanz P (SP) hat eine integrative Funktion in der Regulation kardiovaskulärer, neuroendokriner und Verhaltensantworten auf Stress. Stimulation periventriculärer Rezeptoren im Vorderhirn führt zu einem typischen Muster kardiovaskulärer Reaktionen, welches über sympathoadrenale Aktivierung zustande kommt und identisch ist mit der klassischen „Defence Reaction“. Um Gehirngebiete aufdecken zu können, die auf Stimulation periventriculärer NK₁ Rezeptoren reagieren und an der Generierung der Antworten daran beteiligt sind, wurde die Induktion der c-Fos Expression im Rattengehirn nach intracerebroventrikulärer (i.c.v.) Gabe von SP (25, 100 und 500 pmol) untersucht. Stimulation zentraler NK₁ Rezeptoren durch in den Seitenventrikel (i.c.v.) injizierte SP resultierte in einer erhöhten c-Fos Expression in den Nuclei paraventricularis (PVN), dorsomedialis (NDM) et parabrachialis (PBN) und im medialen Thalamus (MTh). 25 pmol SP reichte nicht aus, um c-Fos zu aktivieren und 100 pmol SP i.c.v. induzierte bereits eine maximale c-Fos Expression in den 4 auf SP reagierenden Gebieten. I.c.v. Vorbehandlung mit dem NK₁ Rezeptor-Antagonisten RP 67580 (500 pmol) hemmte die SP-induzierte c-Fos Expression in allen 4 Gebieten fast komplett, während das inaktive Enantiomer RP 68651 keine Auswirkung auf die SP-induzierte c-Fos Expression hatte. SP i.c.v. induziert somit ein spezifisches c-Fos Expressionsmuster im Gehirn der Ratte über Stimulation periventriculärer NK₁ Rezeptoren. Dieses spezifische Expressionsmuster beinhaltet Gehirngebiete, welche traditionell mit der zentralen Regulation kardiovaskulärer und neuroendokriner Reaktionen auf Stress oder Schmerzreize in Verbindung gebracht werden.

NK₃ Rezeptor-Liganden i.c.v. induzieren ein zu SP i.c.v. unterschiedliches Bild der kardiovaskulären und Verhaltensantwort mit Freisetzung von Vasopressin aus der Neurohypophyse und „wet-dog-shakes“. Neurokinin B (NKB, 500 pmol i.c.v.), der natürliche Ligand für NK₃ Rezeptoren, aktivierte die Expression von c-Fos in der ventralen tegmentalen Area, Subfornikalorgan, Organum vasculosum laminae terminalis, medianen präoptischen Region, MTh, PVN, dem Nucleus hypothalamicus anterior und dem Nucleus supraopticus. Diese Ergebnisse zeigen, dass SP und NKB spezifische und deutlich unterschiedliche c-Fos Expressionsmuster induzieren. Die Gehirngebiete, die durch NKB i.c.v. aktiviert wurden, stehen bekanntermaßen in Zusammenhang mit zentraler Regulation von Blutdruck, Salz-Wasser-Haushalt und Verhalten.

Pharmakologische Studien deuten darauf hin, dass SP und NKA, dem natürlichen Liganden für NK₂ Rezeptoren, jeweils eine Funktion als Neurotransmitter in durch Stress aktivierten Schaltkreisen im Gehirn zukommt. Wiederum wurde c-Fos als Marker für erhöhte neuronale

Aktivität eingesetzt, um Gehirnregionen zu identifizieren, die durch nozizeptive Stressreize aktiviert werden, und um die Auswirkung einer zentralen Vorbehandlung mit den NK₁ und NK₂ Rezeptor-Antagonisten zu untersuchen. Formalin (5 %, 50 µl) subkutan durch einen chronisch implantierten Katheter in den Unterschenkel der Ratten injiziert, induzierte c-Fos Expression in 10 Gehirngebieten. I.c.v. Vorbehandlung mit dem NK₁ Antagonisten RP 67580 (500 pmol) oder mit dem NK₂ Antagonisten SR 48968 (500 pmol) reduzierte die Formalin-induzierte c-Fos Expression im präfrontalen Cortex, in den Nuclei dorsomedialis und ventromedialis, im Locus coeruleus und im periaquäduktalen Grau. Hierbei vermochte der NK₁ Rezeptor-Antagonist stärker als der NK₂ Rezeptor-Antagonist und zusätzlich noch im Nucleus paraventricularis die c-Fos Expression zu hemmen. Simultane Inhibition mit beiden Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten ergab keine stärkere Hemmung als RP 67580 allein. Die inaktiven Enantiomere waren ohne jegliche Wirkung. Die Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten hatten keinen Einfluss auf die erhöhte c-Fos Expression im Nucleus septohypothalamicus, MTh, PBN und im Nucleus amygdaloideus centralis. Sehr wahrscheinlich sind andere Neurotransmitter als SP oder NKA für die Aktivierung dieser Gebiete nach Stress verantwortlich.

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass:

1. Stimulation periventriculärer NK₁ Rezeptoren durch Substanz P spezifisch Gehirngebiete aktiviert, die sämtlich auch durch nozizeptive Stimuli aktiviert werden.
2. Substanz P über seine Wirkung an NK₁ Rezeptoren einen der wichtigsten Neurotransmitter/-modulatoren in neuronalen Stress-Schaltkreisen darstellt. Darüber hinaus wurden die Gehirngebiete identifiziert, in denen Substanz P diese Funktion als Neurotransmitter/-modulator ausübt.
3. NK₁ Rezeptor-Antagonisten zentralnervöse Reaktionen auf Stress zu unterdrücken vermögen.

Es wäre deshalb denkbar, dass NK₁ Rezeptor-Antagonisten die Entstehung einer Stressbedingten Hypertonie verhindern könnten.