



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Wirkungen einer Behandlung mit Melatonin und dem synthetischen Melatonin-Agonisten S-21767 auf die Resynchronisation unterdrückter und phasenverschobener circadianer Rhythmen kardiovaskulärer Parameter bei normotensiven Sprague-Dawley-Ratten

Autor: Walter Grebmer
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

In der vorliegenden Arbeit wurde mit zwei unterschiedlichen Versuchsansätzen die Wirkung von Melatonin-Agonisten auf circadiane Rhythmen der Ratte untersucht. Zunächst wurde geprüft, ob die durch Licht supprimierte Rhythmik kardiovaskulärer Parameter durch tägliche Gabe von Melatonin oder einem synthetischen Analogon wiederhergestellt werden kann. Die Melatonin-Agonisten sollten dabei das "Dunkel-Signal" ersetzen. Im zweiten Teil wurde untersucht, ob Melatonin-Agonisten die Wiederanpassung an ein verschobenes Licht-Dunkel-Schema beschleunigen können. In diesem Teil sollten die Agonisten als Zeitgeber wirken.

Für die Untersuchungen wurden normotensive Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Den Tieren wurden Transmitter zur kontinuierlichen telemetrischen Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und motorischer Aktivität implantiert.

Im ersten Versuchsabschnitt wurden die Ratten zunächst unter einem alternierenden Licht-Dunkel-Wechsel (LD 12:12 Stunden) synchronisiert und anschließend einer konstanten Beleuchtung niedriger Intensität ausgesetzt. Innerhalb der ersten 3 Wochen kam es dabei zu einem fast vollständigen Verschwinden der circadianen Rhythmik in den gemessenen Parametern. Die tägliche Placebo-Gabe über 2 Wochen hatte keinen Effekt, während sowohl Melatonin als auch der synthetische Agonist bei 2 von 6 Tieren eine Zunahme der circadianen Rhythmik der Herzfrequenz auslöste. Blutdruck und motorische Aktivität blieben unbeeinflusst.

Im zweiten Versuchsabschnitt wurden die Ratten wiederum unter LD 12:12 Stunden synchronisiert. Dann erfolgten jeweils im zweiwöchigen Abstand 3 Verschiebungen des "Licht aus"-Zeitpunkts um 6 Stunden nach vorn. Die Tiere erhielten in der ersten Woche nach Phasenverschiebung randomisiert entweder Placebo, Melatonin oder einen synthetischen Melatonin-Agonisten als tägliche i.p.-Injektion zum Zeitpunkt "Licht aus". Nach einer weiteren Woche, in der die Tiere nicht behandelt wurden, erfolgte die nächste Verschiebung des LD-Schemas. Abschließend wurde eine vierte Phasenverschiebung ohne Behandlung durchgeführt. Dabei wurde beobachtet, daß die Resynchronisation für die motorische Aktivität generell am schnellsten gelang, dann folgten Herzfrequenz- und Blutdruck-Rhythmik. Die Behandlung der Tiere mit Placebo-Lösung, Melatonin und dem synthetischen Agonisten führte zu keiner wesentlichen Beeinflussung der Resynchronisation.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunde zeigen, daß Melatonin-Agonisten bei Ratten das "Dunkel-Signal" nicht vollständig ersetzen können. Ob sie als Zeitgeber die Resynchronisation verschobener circadianer Rhythmen bei Ratten beschleunigen können, kann aufgrund der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantwortet werden.