



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

**Beeinflußung der NMDA-Rezeptoren durch intrastriatale Applikation
von NMDA-Agonisten und NMDA-Antagonisten**

Autor: Markus Roth
Einrichtung: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof Dr. K. Faßbender

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von NMDA-Rezeptor-Agonisten und Antagonisten auf die intrastriatale Freisetzung von Acetylcholin und Cholin untersucht. Die Versuche wurden mit der Mikro-dialysetechnik an wachen Wistar-Ratten durchgeführt. Die Operationen wurden in Chloralhydratnarkose durchgeführt.

Als Agonist wurde hierbei eine NMDA-Lösung in den Konzentrationen 10^{-2} M bis 10^{-5} M gewählt. Zur Untersuchung der Einflüsse von NMDA-Rezeptorantagonisten wurde der selektive kompetitive NMDA-Antagonist AP-5 verwendet. Beide Substanzen wurden jeweils intrastriatal appliziert.

Die Perfusion mit dem NMDA-Agonisten NMDA führte in den Konzentrationen 10^{-2} M bis 10^{-4} M zu einer signifikanten Reduktion der Acetylcholinfreisetzung bei gleichzeitigem signifikantem Anstieg der CholinKonzentration. Bei der Perfusion mit NMDA in der Konzentration 10^{-5} M zeigte sich ein signifikanter Anstieg der AcetylcholinKonzentration.

AP-5 verursachte eine Reduktion der Acetylcholinfreisetzung, die durch die Zugabe von NMDA beeinflusst werden konnte. Im Gegensatz hierzu blieb die CholinKonzentration unverändert.

Des Weiteren wurden die Versuche unter Narkose mit dem selektiven NMDA-Antagonist Ketamin durchgeführt, und dessen Auswirkung auf die Acetylcholinfreisetzung gemessen.

Hierbei konnte gezeigt werden, daß Ketamin eine deutliche Einflußnahme auf die Ergebnisse ausübt. In den Versuchen mit NMDA-Agonisten stellten sich bei den Tieren mit einer Chloralhydratnarkose wesentlich stärkere Auswirkungen (neurotoxische Effekte) schon in geringen Konzentrationen dar, d.h. Ketamin blockiert als kompetitiver NMDA-Antagonist selektiv die NMDA-Rezeptoren.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, daß eine tonische Stimulation der striatalen cholinergen Interneurone durch glutamaterge Neurone über NMDA-Rezeptoren besteht, und im Weiteren auch eine Modulation der striatalen Acetylcholin-freisetzung durch NMDA-Antagonisten möglich ist.