



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

Antagonisierung des NMDA-Rezeptors durch MK-801

Autor: Alexander Meichlböck
Einrichtung: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. W. E. Müller

Von Bedeutung bei der Alterung ist u.a. das glutamaterge, exzitatorische System mit dem NMDA-Rezeptor als wichtigstem Subtyp; bekannter nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist ist MK-801 (=Dizocilpin). In niedrigen Dosen kommt es bei Nagetieren zunächst zu verstärkter Lokomotion und Lernleistungsförderung, bei höheren zu einem typischen motorischen Syndrom.

Zur Beobachtung der Auswirkungen nach einmaliger i.p.-Gabe wurden Verhaltensversuche in vier etablierten Versuchsanordnungen mit weiblichen NMRI-Mäusen verschiedener Altersgruppen durchgeführt.

1. Im **passiven Vermeidungslernen** zeigte sich eine bei jungen Tieren verschlechterte Lernleistung bei Volldosisbehandlung. In niedriger Dosis wurde die Leistung mittelalter Tiere gefördert, ein wesentlicher Altersunterschied zwischen jungen und mittelalten Tieren wurde nicht gefunden. Bei alten Tieren konnte eine positive Beeinflussung der Lernleistung erzielt werden.

2. Im **Morris-Wasserlabyrinth** zeigte sich eine Reduktion der Schwimmstrecke bei jungen Tieren. Ferner war eine vorübergehende Zunahme der Latenzzeiten bemerkbar, die sich aber am 2. Tag weitgehend normalisierte.

3. Die **spontane Richtungsänderung im T-Labyrinth** fand keine weitere Anwendung, da in den Vorversuchen immer nur etwa die Hälfte der Tiere nach der Trainingsphase eine spontane Richtungsänderung zeigte.

4. Im **Open Field** (2 Varianten) fiel eine zunächst leicht verminderte Spontanaktivität der Tiere im Plastik-Open-Field auf, die sich unter MK-801-bedingter Hyperaktivität deutlich verstärkte. Tiere im Holz-Open Field zeigten bleibend erhöhte Spontanaktivitäten.

MK-801 zeigt als Akuteffekt in niedriger bis mittlerer Dosierung eine leicht fördernde Wirkung auf die Lernleistung, v.a. beim passiven Vermeidungslernen, evtl. durch "Zentrierung" von Aktionspotentialen durch partielle Blockade der NMDA-Rezeptoren; störend wirkt sich die Hypersensitivität der Tiere auf äußere Reize aus. Niedrige Dosen haben günstige Effekte bei alten Tieren durch Herabsetzung der Rezeptorempfindlichkeit. Unberücksichtigt bleiben Langzeiteffekte in verschiedenen Dosen und bei verschiedenen Altersgruppen von Mäusen.