

Johannes Woitzik
Dr. med.

Auswirkungen von chronischer Urämie, Ernährungszustand und Gonadenfunktion auf das hypothalamische Neurotransmitter-Milieu bei der männlichen Ratte

Geboren am 15.02.1971 in Homburg/ Efze
(Staats-)Examen am 10.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Schaefer

In der vorliegenden Arbeit wurde bei männlichen Ratten der Einfluß von Urämie, Malnutrition und Gonadenfunktion auf das Neurotransmittermilieu der exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat, und der inhibitorischen Aminosäuren GABA und Taurin in der MPOA untersucht.

Hierzu wurden mittels Mikrodialyse bei wachen ⁵/₆-nephrektomierten und kastrierten Tieren sowie entsprechenden Kontrollen die hypothalamischen Neurotransmitter-Konzentrationen ermittelt. Messungen erfolgten unter Basalbedingungen, unter neuronaler Depolarisation durch Perfusion mit 100 mM KCl, unter Blockade der neurovesikulären Sekretion durch lokalen Ca²⁺-Entzug und unter Blockade spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle durch 10⁻⁶ M TTX. Desweiteren wurde der GABA-Reuptake durch 0.5 mM Nipicotinsäure blockiert. Zur Analyse von Effekten der urämieassoziierten Mangelernährung wurden auch paargefütterte Kontrollgruppen untersucht. Ein möglicher Einfluß der Gonadenfunktion wurde durch Testosteron- bzw. Placebo-Substitution der kastrierten Tiere untersucht.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der Effekt der Urämie auf in der MPOA produziertes Stickstoffmonoxid (NO) und dessen Wechselwirkung sowohl mit dem sympathischen Nervensystem, als auch mit den exzitatorischen und inhibitorischen Aminosäuren untersucht.

Die Mikrodialysat-Proben wurden durch kontinuierliche Perfusion in 10-minütigen Intervallen gewonnen und die Aminosäuren mit einem isokratischen HPLC-System detektiert und quantifiziert. Die totale NO-Produktion wurde anhand der stabilen Abbauprodukte Nitrat und Nitrit mittels eines enzymatischen Assays gekoppelt an HPLC-Detektion quantifiziert.

Die Konzentrationen sowohl der exzitatorischen und inhibitorischen Aminosäuren wiesen bei urämischen Tieren charakteristische Veränderungen im Vergleich zu Kontrolltieren auf. Die extrazelluläre Konzentration von GABA war bei urämischen Tieren sowohl basal, als auch unter KCl-Stimulation erhöht. Der GABA-Ausfluß war Ca²⁺-und TTX-unabhängig; somit scheint ein

nicht-vesikulärer, spannungsunabhängiger Mechanismus für die GABA-Erhöhung verantwortlich zu sein.

Auch die Konzentrationen von Aspartat und Glutamat waren unter Basalbedingungen bei den urämischen Tieren erhöht. Nach KCl-Stimulation zeigte sich bei Aspartat Ca^{2+} - und TTX-unabhängig ein höherer Anstieg im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Während Testosteron keinen Einfluß auf die exzitatorischen Aminosäuren hatte, fanden sich bei substituierten Tieren höhere hypothalamische GABA-Konzentrationen. Im wesentlichen sprechen diese Daten jedoch gegen einen bedeutenden Einfluß der Androgene auf das Neurotransmitter-Milieu im Hypothalamus.

Hinsichtlich der NO-Produktion konnten wir durch selektive Inhibitionsexperimente belegen, daß für den basalen NO-Tonus im Hypothalamus überwiegend die neuronale NO-Synthase verantwortlich ist. Die Stimulation von Glutamat auf die NO-Synthase scheint im Hypothalamus eine untergeordnete Rolle zu haben. Weder basal noch nach Modulation durch Glutamat oder das sympathische Nervensystem fanden sich spezifische Veränderungen des hypothalamischen NO-Tonus unter Urämie.

Die vorliegenden Daten zeigen eine komplexe Dysregulation des hypothalamischen Neurotransmitter-Milieus bei Urämie mit einem gesteigertem lokalen Turnover sowohl inhibitorischer, als auch exzitatorischer Aminosäuren. Die gefundenen Veränderungen könnten für die gestörte Aktivität der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Hormonachse bei Urämie verantwortlich sein.