

Karin Wegener
Dr. med.

**Dynorphin A- und α -Neoendorphin-immunreaktive Nervenfasern im Meerschweinchenherzen:
Verteilung, Herkunft und Kolo-kalisation mit weiteren Neuropeptiden**

Geboren am 22.11.1965 in Minden / Westfalen
Reifeprüfung am 23.05.1985 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis WS 1992 / 1993
Physikum am 10.04.1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr im Krankenhaus Bruchsal, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg und im Spital Wetzikon, Universität Zürich, Schweiz
Staatsexamen am 26.05.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Professor Dr. med. W. Kummer

Opioidpeptide hemmen die Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenfasern im Herzen. Dies erfolgt beim Meerschweinchen und beim Kaninchen durch die κ -Opioidrezeptoren, deren Liganden Opioidpeptide sind, welche vom Präpro-dynorphin-Vorläufermolekül abgespalten werden.

Durch immunhistochemische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Opioidpeptide Dynorphin A 1-17 und α -Neoendorphin (α -NEO) im Meerschweinchenherzen in den Nervenfasern lokalisiert sind. Sie können aber im Meerschweinchen in verschiedenen Organen sowohl in sensiblen als auch in postganglionär sympathischen und parasymphatischen Neuronen auftreten, so dass die Herkunft der Dynorphin (DYN)- und der α -NEO-immunreaktiven Nervenfasern im Herzen unklar war. Erste Hinweise darauf, dass diese Opioidpeptide in noradrenergen Nervenfasern gespeichert seien könnten, kamen von chromatographisch-radioimmunologischen Untersuchungen an Meerschweinchenherzen nach chemischer Sympathektomie mit 6-Hydroxydopamin, welche nicht nur die zu erwartende Reduktion der Katecholamine, sondern auch von Opioidpeptiden wie DYN oder α -NEO aufzeigten.

Zur Klärung der Fragen, wie die Opioidpeptide im Meerschweinchenherzen verteilt sind, mit welchen weiteren Inhaltsstoffen sie in Axonen kolo-kalisiert sind, z.B. Tyrosinhydroxylase (TH), Neuropeptid Y (NPY), Substanz P (SP) oder Calcitonin gene-related peptide (CGRP) und welcher Herkunft die opioidpeptidhaltigen Nervenfasern sind, wurden folgende Versuche durchgeführt:

Kryostatschnitte fixierter Meerschweinchenherzen wurden mit Antiseren gegen DYN und α -NEO sowie gegen weitere Neuropeptide und das Katecholaminsyntheseenzym TH inkubiert. Primäre Antiseren verschiedener Spezies wurden in Verbindung mit 3 separat darstellbaren Fluoreszenzmarkern (Texas Red, Fluorescein-5-Isothiocyanat (FITC), 7-Amino-4-Methylcoumarin-3-Azetat (AMCA)) zur Doppel- und Dreifachimmunfluoreszenz verwendet. Neben Kontrolltieren wurden mit 6-Hydroxydopamin chemisch sympathektomierte sowie vehikelinjizierte Tiere untersucht.

Diese Untersuchungen zeigen, dass sowohl DYN- als auch α -NEO-immunreaktive Nervenfasern ein reichhaltiges Geflecht um Koronargefäße und ihre myokardialen Endaufzweigungen sowie zwischen den kardialen Myozyten bilden. Diese Axone enthalten stets TH- sowie NPY-Immunreaktivität, zeigen aber keine Koexistenz mit SP-Immunreaktivität oder

CGRP-Immunreaktivität. Während SP/CGRP-immunreaktive Axone nach chemischer Sympathektomie mit 6-Hydroxydopamin persistieren, sind TH/NPY/DYN- bzw. TH/NPY/ α -NEO-immunreaktive Axonendigungen unter diesen Bedingungen nicht mehr nachweisbar.

Die Befunde zeigen, dass die Präprodynorphin-Derivate DYN und α -NEO im Meerschweinchenherzen in sympathischen und nicht in parasympathischen oder sensiblen Nervenfasern enthalten sind. Unter den sympathischen Axonen stellen sie nicht eine weitere, bisher unbekannte Fasergruppe dar, sondern entsprechen den bereits bekannten TH/NPY-immunreaktiven Nervenfasereindigungen.

Verschiedenen Wirkungen der Opioidpeptide im Herzen wurden bisher beobachtet. Über eine präsynaptische Beeinflussung von κ -Opioidrezeptoren können Opioidpeptide wie DYN in postganglionären sympathischen Nervenfasern die Freisetzung von Noradrenalin im Sinne eines präsynaptischen Rückkopplungsmechanismus inhibieren. Des Weiteren wird vermutet, dass Opioidpeptide der sympathischen Nervenfasern des Herzens über Opioidrezeptoren, deren Lokalisation an parasympathischen, über den N. vagus verlaufenden Nervenfasern vermutet wird, eine Hemmung einer vagal ausgelösten Bradykardie bewirken. Auch eine physiologische Rolle bei der Beeinflussung der Zellfunktion der Myozyten durch Veränderung der Kontraktionsamplitude ist bekannt.

Die Koexistenz mit Katecholaminen (wahrscheinlich Noradrenalin) und NPY läßt vermuten, daß die bekannten Opioideffekte dieser Peptide im Herzen nicht isoliert auftreten, sondern sich mit Wirkungen der anderen Inhaltsstoffe überlagern.