

Katrin Klein
Dr. med.

Veränderte Autofeedback-Regulation der hypothalamischen Norepinephrinfreisetzung in der chronisch urämischen Ratte.

Geboren am 07.06.1972 in Stuttgart, Bad Cannstatt
Reifeprüfung am 19.05.1992 in Schorndorf (Baden- Württemberg)
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000
Physikum am 29.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Gent (Be)
Praktisches Jahr in Heidelberg und Padua (It)
Staatsexamen am 08.06.2000 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. F. Schaefer

In dieser Arbeit untersuchten wir die Norepinephrinfreisetzung und Kennzeichen des Autoinhibitionsregelkreises am α_2 -Adrenozeptor zentraler norepinephrinerger Nerventerminalen bei experimenteller Urämie. Die Untersuchung wurde in hypothalamischen und hippocampalen Gewebeschnitten durchgeführt. Wir fanden Anzeichen einer spezifisch präsynaptischen Veränderung der norepinephrinen Neurotransmission im anterioren Hypothalamus, einem Kontrollzentrum für multiple vegetative Funktionen.

Zunächst untersuchten wir, ob elektrische Stimulation eine quasi physiologische Norepinephrinfreisetzung in der Urämie hervorruft. Dies konnten wir durch Blockade, der stimulierten Freisetzung mittels Superfusion von Kalziumfreiem und Tetrodotoxinhaltigem Medium nachweisen. Eine Aktionspotential-vermittelte Transmitterfreisetzung widerlegt die Annahme einer Freisetzung durch urämiebedingte zelluläre Schädigung. Basale sowie stimulierte Fraktionen unterschieden sich zwischen den drei Versuchsgruppen nicht. So scheint norepinephrinerge Exozytose nicht basal durch die Urämie gestört zu sein.

Nach initialer elektrischer Stimulation, untersuchten wir die norepinephrinerge Autoinhibition, indem wir ansteigende Konzentrationen von Norepinephrin vor der folgenden Stimulation dem Gewebe zuführten und das Freisetzungsverhalten hierunter beobachteten. So ermittelten wir eine konzentrationsabhängige Inhibition der endogenen Norepinephrinfreisetzung.

Wohingegen sich keine signifikanten Unterschiede in hippocampalem Gewebe zeigten, wurde im Hypothalamus der chronisch urämischen Tiere eine höhere exogene Konzentration an Norepinephrin benötigt, um das gleiche Ausmaß einer Hemmung der Norepinephrinfreisetzung zu erzielen. Die maximale inhibitorische Norepinephrinkonzentration in urämischen Hypothala-

lami konnte kaum bestimmt werden, da bei Konzentrationen größer 10^{-55} mol/l eine ansteigende Norepinephrinaufnahme zu einem gesteigerten Ausfluss von [3 H]-Komponenten führte, obwohl die Reuptake-Blockade supramaximale Konzentrationen von Desipramin und Oxaprotilin enthielt. Damit wäre also selbst die halbmaximale inhibitorische Konzentration, die man für urämisch hypothalamisches Gewebe berechnet hätte, gegenüber dem wahren Wert unterbewertet.

Die Parameter der Konzentrations-Wirkungs-Kurve der Norepinephrinfreisetzung unter Bedingungen mit Autoinhibition können benutzt werden, um den endogenen Tonus am α_2 -Autorezeptor festzustellen, welcher als Äquivalent der Norepinephrinkonzentration im synaptischen Spalt gilt. Wir bestimmten im Hippocampus eine Biophasenkonzentration zwischen $10^{-5.1}$ und $10^{-7.73}$ mol/l, was mit vorhergegangenen Studien übereinstimmt. Das kleine Areal des anterioren Hypothalamus lässt keine maximal akkurate Bestimmung des endogen norepinephrineren Tonus im hypothalamischen Gewebe zu.

Um mögliche Mechanismen der veränderten Autoinhibition zu ermitteln, bestimmten wir die Expression der α_2 -Autorezeptoren in den genannten Gehirnregionen. Während die Menge an α_{2c} -Autorezeptoren niedrig war, konnte man α_{2A} -Autorezeptorprotein in hippocampalen und hypothalamischen Gewebe nachweisen. Im Gegensatz zum Hippocampus, wo keine signifikanten Unterschiede in der Expression α_2 -Autorezeptoren zu finden war, erschien sie im Hypothalamus der nephrektomierten Tiere bis zu beinahe 30% herabgesetzt. Reduzierte Expression der präsynaptischen α_2 -Autorezeptoren könnte zumindest teilweise die defekte Autoinhibition der Norepinephrinfreisetzung erklären, wie sie in nephrektomierten Ratten beobachtet wurde.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei chronisch niereninsuffizienten Ratten eine reduzierte Autoinhibition der Norepinephrinfreisetzung auf spezifische Gehirnregionen limitiert ist.

Es gelang uns nicht, unsere ursprüngliche Hypothese, dass sekundär bedingter renaler Hypogonadismus infolge fehlerhafter Norepinephrinsteuerung der GnRH-Neurone entstehe, zu bestätigen. Im Gegenteil beobachteten wir eine reduzierte Unterdrückung der Norepinephrinfreisetzung im urämischen Hypothalamus. Eine veränderte sympathische Neurotransmission findet sich auch bei renaler Hypertension als Komplikation chronischer Urämie. Regulatorische Zentren der Blutdruckkontrolle und der Aktivität des autonomen Nervensystems sind im Hypothalamus in enger Nachbarschaft des GnRH-Pulsgenerators lokalisiert [DiBona GF, 2003]. In der 5%- nephrektomierten Ratte wurde im Vergleich zu Kontrollratten eine erhöhte Norepinephrin-Turnover-Rate beobachtet [Bigazzi et al., 1994] und eine höhere Norepinephrinsekretion des posterioren Hypothalamus [Ye et al., 1997]. Angesichts der ausgeprägten

peripheren Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [Converse et al., 1992] könnten unsere Beobachtungen einen neuen Mechanismus darstellen, der einen weiteren Beitrag zum Verständnis dieser kennzeichnenden Funktionsstörung im urämischen Stoffwechsellzustand liefert.