



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

**Einfluss von NMDA-Rezeptorantagonisten auf die Regulation der
"Inneren Uhr" : vergleichende Studie an 3 Rattenstämmen**

Autor: Melanie Toffel
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lemmer

Die „Innere Uhr“ ist Teil des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) einem Kerngebiet des Hypothalamus und in die Regulation und Synchronisation der circadianen Rhythmen eingebunden. Hierbei spielt der N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor eine entscheidende Rolle. NMDA-Rezeptorantagonisten hemmen die Übertragung der Lichtinformation von der Retina zum SCN wie es bereits in Aktivitätsversuchen mit Hamstern gezeigt werden konnte, indem sie die lichtinduzierte Phasenverschiebung während einer Dauerdunkelphase hemmen. Allerdings liegen bisher keine Untersuchungen zum kardiovaskulären Rhythmus und Temperaturrehythmus der Ratten vor.

Wir untersuchten daher den Effekt der NMDA-Rezeptorantagonisten, Memantin und MK-801, auf die durch einen Lichtimpuls zum Zeitpunkt CT 14 und CT 21 veränderte circadiane Rhythmik bei Ratten (Sprague-Darwley, Wistar und Wistar-Kyoto). Der Blutdruck, die Herzfrequenz, Aktivität und Temperatur wurden mit Hilfe von Telemetriesendern aufgezeichnet.

Zu unserer Überraschung konnte keine Blockade der lichtinduzierten Phasenverschiebung in allen drei Rattenstämmen nachgewiesen werden. Daher untersuchten wir die mRNA-Expression der vier Untereinheiten (NR2A, NR2B, NR2C und NR2D) des NMDA-Rezeptors aus dem Hypothalamusextrakt der Ratten. Zum einen erfolgte die Expression aus einem „Gesamt-RNA-Extrakt“ zum anderen aus einem mRNA-Extrakt. Nur die NR2C-Untereinheit konnte durch beide Verfahren, die NR2A-Untereinheit nur durch das „Gesamt-RNA-Extrakt“ im Hypothalamus der SDR, WS und WKY Ratten nachweisen werden.

Ishida et al. 1994 konnte die NR2C-Untereinheit im SCN der Ratte, Gannon und Rea 1995 konnten hingegen weder die NR2A- und NR2B- noch die NR2C-Untereinheit nachweisen. Versuche mit NR2C-knock-out Mäusen zeigten, dass diese Untereinheit nicht an der Lichtsynchronisation beteiligt sein kann (Moriya et al. 2000b).

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass der spezie-spezifischen Unterschied in der Zusammensetzung der NMDA-Rezeptoren im Hypothalamus der Ratten für den fehlenden Effekt von Memantin und MK-801 verantwortlich sein könnte. Zum anderen scheint auch die Lage der Untereinheit im SCN eine wichtige Rolle zu spielen. Durch unsere Methode wurde der gesamte Hypothalamus untersucht. Wir können daher keine Aussage über die Lagebeziehung der Untereinheiten treffen.