

Brigitte Plaschka geb. Wiegand

Dr. med.

Charakterisierung eines neuen Tachykininrezeptorantagonisten, RP 67580, in Bezug auf die kardiovaskulären- und Verhaltenseffekte im Gehirn

Geboren am 23.01.1962 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 02.06.1981

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1983/84 bis WS 1987/88 an der Universität- GHS Essen;

Physikum am 27.08.1985 an der Universität- GHS Essen (in Marl);

Klinisches Studium in Essen; Studienortwechsel zum SS 1988 nach Freiburg im Breisgau

Praktisches Jahr in Karlsruhe, St. Vincentiuskrankenhaus (LKH der Universität Freiburg)

Staatsexamen am 28.05.1990 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Th. Unger;

Die Wirkung der Tachykinine SP, NKA und NKB werden über verschiedene Tachykininrezeptortypen, NK₁, NK₂ und NK₃, vermittelt. Die Stimulation von NK₁-Tachykininrezeptoren in periventriculären Hirnarealen löst bei Ratten eine integrierte kardiovaskuläre, Verhaltens- und endokrine Antwort im Sinne einer klassischen "Defense Reaction" aus.

Vorliegende Arbeit soll zur Charakterisierung eines neuen Tachykininrezeptorantagonisten, RP 67580, bezüglich kardiovaskulärer- und Verhaltenseffekte im Gehirn dienen. Es wurde die Spezifität und Potenz dieses neuen Antagonisten bezüglich seiner Hemmung des NK₁-Rezeptors in vivo untersucht. Hierzu wurden die spezifischen Wirkungen, die kardiovaskulären- und Verhaltenseffekte von SP und anderen Tachykininen benutzt, welche durch die Stimulation zentraler Tachykininrezeptoren ausgelöst werden.

Die Versuche wurden an wachen, männlichen Wistar- Ratten, welche unter standardisierten Bedingungen gehalten wurden, durchgeführt. Mittels einer implantierten Kanüle konnten die Pharmaka intracerebroventrikulär injiziert und die kardiovaskulären Daten über einen eingebrachten Femoraliskatheter über einen Zeitraum von 20 Minuten nach der Injektion mittels einer speziellen Software (MEGA) berechnet werden.

SP und NKA (25 pmol, i.c.v.) lösen einen Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz gleicher Höhe aus. Die kardiovaskulären Antworten auf beide Peptide werden von der Auslösung eines bestimmten Verhaltensmusters begleitet (FW, HG, WDS). Durch NKA wird die Verhaltensweise HG vergleichsweise schwächer ausgelöst als durch SP, während das Verhalten WDS nach NKA (25 pmol, i.c.v.) stärker ausgelöst wird.

Die kardiovaskuläre Antwort auf NKB (50 pmol, i.c.v.) schließt ebenfalls eine Erhöhung der Parameter Blutdruck und Herzfrequenz ein, jedoch ist die Verhaltensantwort auf NKB nur schwach ausgeprägt.

RP 67580 konnte in einer Dosierung von (100 pmol, i.c.v.), 10 oder 30 Minuten vor dem Tachykininpeptid SP injiziert, die kardiovaskuläre- und die Verhaltensantwort auf das Peptid hemmen, während niedrigere Dosierungen des TRA die Antworten nicht beeinflussten.

Erfolgte eine Vorbehandlung mit RP 67580 (500 pmol, i.c.v.) 10 oder 30 Minuten vor SP, wurde die Blutdruckantwort reduziert. Von den Verhaltensmanifestationen wurde lediglich FW gehemmt. In einer Dosierung von (2500 pmol) steigerte der Tachykininrezeptorantagonist die Blutdruckantwort, während er die Verhaltensantwort nicht beeinflusste. RP 68651, das inaktive Enantiomer von RP 67580, beeinflusste weder die zentrale kardiovaskuläre- noch die Verhaltensantwort. Der Tachykininrezeptorantagonist war bezüglich eines synthetisch hergestellten NK₁- Rezeptoragonisten [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-SP jedoch nicht so wirksam. Bei einer Dosierung von RP 67580 (2500 pmol, i.c.v.) konnte die Herzfrequenz- jedoch nicht die Blutdruckantwort gehemmt werden. Bei einer Dosierung von RP 67580 (100 pmol, i.c.v.) konnte vor allem WDS nach [Sar⁹, Met (O₂)¹¹]-SP

(5 pmol, i.c.v.) stark reduziert werden, bei RP 67580 (500 pmol) waren es HG und WDS und bei (2500 pmol, i.c.v.) FW, HG und WDS. Das inaktive Enantiomer, RP 68651, hatte keinen Einfluß weder auf die kardiovaskulären- noch auf die Verhaltensparameter der Tiere nach i.c.v.- Gabe von [Sar⁹, Met (O₂)¹¹]-SP. Weder RP 67580 noch RP 68651 jeweils in einer Dosierung von (100 pmol, i.c.v.) beeinflussten die kardiovaskuläre- und Verhaltensantwort auf NKA bzw. auf NKB. Beide Subtypen zeigten keine intrinsische Aktivität.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dokumentieren, daß der nicht-peptiderge Antagonist RP 67580 ein potenter und spezifischer Antagonist für den zentralen NK₁-Rezeptor bei Ratten ist.