

Guido Kerkhoffs

Dr. med.

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

Geboren am 31.08.1971 in Aachen

(Staats-)Examen am 12.11.1997 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 <sup>5</sup>/<sub>6</sub>-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 Ca<sup>2+</sup>-Entzug und unter Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle durch 10<sup>-6</sup> 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.

Die Konzentrationen sowohl der exzitatorischen und inhibitorischen Aminosäuren wiesen bei urämischen Tieren charakteristische Veränderungen im Vergleich zu Kontrolltieren auf. Die extrazellulären Konzentrationen von GABA war bei urämischen Tieren sowohl basal als auch unter KCl-Stimulation erhöht. Der GABA-Ausfluß war Ca<sup>2+</sup>-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<sup>2+</sup>- 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.

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.