

Die Rolle metabotroper Glutamat-Rezeptoren vom Subtyp 5 bei den Folgen von Schlafentzug

Sebastian C. Holst^{a, d}, Hans-Peter Landolt^{a, b, c, d}

^a Institut für Pharmakologie und Toxikologie; ^b Klinischer Forschungsschwerpunkt Sleep & Health; ^c Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ); ^d Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP), Universität Zürich, Zürich



Hintergrund

Wir verbringen ungefähr ein Drittel unseres Lebens im Schlaf. Eine allgemein akzeptierte Antwort auf die Frage «Warum schlafen wir?» liegt jedoch weitgehend im Dunkeln. Die biologische Funktion des Schlafs ist deshalb gegenwärtig eine der brennendsten offenen Fragen der Neurowissenschaften und der medizinischen Forschung.

Es ist gut dokumentiert, dass Schlaf-Wach-Störungen (z.B. chronische Insomnie) die Lebensqualität und häufig auch die kognitiven Leistungen der Patienten vermindern und wichtige Risikofaktoren zur Entwicklung affektiver Erkrankungen darstellen. Seit dem Altertum sind Schlafstörungen eines der Hauptmerkmale der Depression. Mittels Schlafentzug (während einer ganzen Nacht oder in der zweiten Nachthälfte) können depressive Symptome innerhalb von Stunden verbessert werden [1]. Um die zugrundeliegenden Mechanismen der «Wachtherapie» zu verstehen und eventuell zur Entwicklung neuer Therapieansätze nutzbar zu machen, müssen die molekularen Grundlagen der Schlaf-Wach-Regulation, insbesondere der Schlaf-Wach-Homöostase (d.h. Aufbau des Schlafdrucks im Wach, Abbau des Schlafdrucks im Schlaf), aufgeklärt werden.

Glutamat ist der wichtigste erregende Neurotransmitter im Gehirn und spielt eine herausragende Rolle bei der neuronalen Plastizität, die sowohl dem Lernen als auch dem Gedächtnis zugrunde liegt. Eine Störung plastischer glutamaterger Prozesse könnte sowohl zur Depression als auch zu bestimmten genetischen Formen der geistigen Behinderung wie dem «Fragiles-X-Syndrom» (FXS) beitragen [2]. Tatsächlich wurde kürzlich gezeigt, dass die Verfügbarkeit metabotroper Glutamat-Rezeptoren des Subtyps 5 (mGlu5) bei depressiven Patienten in verschiedenen Gehirnbereichen reduziert ist [3]. Dagegen kann der Phänotyp des FXS in genetisch veränderten Tiermodellen durch eine selektive pharmakologische Blockierung der mGlu5-Rezeptoren abgeschwächt werden [2]. Beim FXS trägt das FMR1-Gen (fragile-X mental retardation 1 gene) eine Mutation, wodurch das FMR1-Protein im Gehirn der Patienten nicht produziert wird.

Zielsetzung und Hypothese

Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wird die Hypothese überprüft, dass mGlu5-Rezeptoren bei der Schlaf-Wach-Homöostase eine wichtige Rolle spielen. Es wurde untersucht, ob Schlafentzug die Verfügbarkeit der mGlu5-

Rezeptoren im Gehirn von gesunden Probanden verändert. Im Weiteren wurde erforscht, ob diese Veränderungen mit subjektiven (z.B. Schläfrigkeit) und objektiven (z.B. langsam-wellige Hirnstromaktivität [Delta-Aktivität] im Schlaf) Folgen des erhöhten Schlafdrucks nach Schlafentzug zusammenhängen und durch eine genetische Variante beim FMR1-Gen moduliert werden.

Methodik

Zur Überprüfung der vorliegenden Forschungsfragen wird ein multidisziplinäres Verfahren angewandt, das Methoden der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Verhaltensmessung und kognitiven Testung, Elektroenzephalographie (EEG) und Humangenetik umfasst. Bisher wurden 23 junge Männer im Alter zwischen 20 und 30 Jahren untersucht. Nach einer Angewöhnungs- und einer Kontrollnacht im Schlaflabor der Universität Zürich-Irchel absolvierten alle Probanden zwei Untersuchungen mittels PET, bei denen die Verfügbarkeit der mGlu5-Rezeptoren im Gehirn sowohl nach 9 als auch nach 33 Stunden kontrollierter Wachzeit quantifiziert wurde. Dazu wurde der am UniversitätsSpital Zürich und an der ETH Zürich entwickelte radioaktiv markierte, nichtkompetitive, selektive mGlu5-Rezeptor-Antagonist 11C-ABP688 als PET-Tracer verwendet [4]. Unmittelbar vor der einstündigen PET/EEG-Messung schätzten die Probanden mittels validierter Fragebögen ihre Schläfrigkeit und ihr Wohlbefinden ein. Nachher kehrten sie für die Erholungsnacht ins Schlaflabor zurück. Die Hirnstromaktivität wurde während aller Nächte polysomnographisch aufgezeichnet und mittels Spektralanalyse quantifiziert. Zur Untersuchung des FMR1-Gens auf dem X-Chromosom, das auch bei gesunden Menschen in unterschiedlicher Ausprägung vorliegt und eine unterschiedliche Anzahl von CGG-Motiven aufweist, wurde die Erbsubstanz (DNA) aus einer Blutprobe isoliert.

Wichtigste Ergebnisse

Die regional spezifische Bindung von 11C-ABP688 (Abb. 1) bestätigte, dass die mGlu5-Rezeptoren im Gehirn hauptsächlich in der frontalen und temporalen Grosshirnrinde, im limbischen System (vorderes Cingulum, Mandelkern und Gyrus parahippocampalis), in der Inselrinde und in den Basalganglien exprimiert sind [5]. Dagegen werden diese Rezeptoren im Kleinhirn praktisch nicht ausgebildet. Im Vergleich zur Kontrollbedingung führte der Schlafentzug bei 17 der 23 Probanden

Die Studie wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds (Forschungs-Grant-Nr.: 320030_135414) unterstützt und erhielt Beiträge des Nationalen Forschungsschwerpunkts Neural Plasticity and Repair sowie der Novartis Foundation for Biomedical Research. ABP688 und die Vorläufer-substanzen wurden durch die Novartis Pharma AG zur Verfügung gestellt.

