

Sandra Hedwig Mades

Dr. med.

Präsynaptische Modulation der GABA Freisetzung durch Adenosin und Dopamin in der Substantia nigra der Ratte

Geboren am 18.01.1976 in Weinheim

Reifeprüfung am 26.06.1995 in Hemsbach

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2003

Physikum am 24.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Mannheim

Praktisches Jahr in Bruchsal

Staatsexamen am 28.10.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. U. Misgeld

D₁ Rezeptor Aktivierung durch endogenes Dopamin erhöht die GABA Freisetzung in der SN der Ratte, während die Stimulation von A₁ Rezeptoren eine Hemmung der GABA Freisetzung bewirkt. D₁ Rezeptoren befinden sich auf GABAergen Afferenzen vom Neostriatum, während A₁ Rezeptoren auf diesen Afferenzen mit D₁ Rezeptoren ko-lokalisiert und auch auf Afferenzen der GABAergen Interneurone zu finden sind. Eine mögliche Wechselwirkung zwischen diesen beiden Rezeptortypen wurde in früheren Studien beschrieben. Um diese mögliche Wechselwirkung zwischen Adenosin und Dopamin über A₁ und D₁ Rezeptoren zu untersuchen, leitete ich von Neuronen der SN ab. Diese Neurone konnte ich aufgrund Ihrer Lage und elektrophysiologischen Eigenschaften in zwei Gruppen unterteilen: dopaminerge SNC Neurone und nicht dopaminerge (GABAerge) SNR Neurone. Hemmende postsynaptische Ströme (IPSCs) wurden durch Stimulation in der Nähe des abgeleiteten Neurons erzeugt. Exzitatorische Einflüsse wurden durch Glutamat Rezeptor Antagonisten unterdrückt. Die Stimulationsintensität wurde so gewählt, dass nur eine kleine Gruppe von Afferenzen aktiviert wurde.

Die Adenosin A₁ Rezeptor Agonisten R-PIA (0,3 µM) und 2-CADO (1 µM) reduzierten die Amplituden der evozierten IPSCs (eIPSCs), aber die Effekte waren nicht deutlich und sehr

variabel. In Gegenwart des D₁ Rezeptor Antagonisten SCH23390 (1-3 µM) wurde diese Wirkung der A₁ Rezeptor Aktivierung sehr viel deutlicher, die Variabilität nahm ab und die Suppression wurde stärker. Bei der Analyse der spontanen IPSCs (sIPSCs) wurde dieser Unterschied noch deutlicher. sIPSCs bei nicht dopaminergen SNR und dopaminergen SNC Neuronen wurden durch den A₁ Rezeptor Agonisten R-PIA (0,3 µM) nicht vermindert. Blockierte ich aber die D₁ Rezeptoren durch den D₁ Rezeptor Antagonisten SCH23390, so konnte ich nun eine deutliche hemmende Wirkung auf die sIPSCs erkennen. Der Effekt von 2-CADO (1 µM) war auf die sIPSCs der nicht dopaminergen SNR Neurone in Kontrolllösung zwar vorhanden, wurde aber unter D₁ Rezeptor Blockade deutlicher. Ich vermute, dass solange A₁ Rezeptor Aktivierung durch Enthemmung der dopaminergen SNC Neurone den lokalen endogenen Dopaminspiegel erhöht, Dopamin über präsynaptische D₁ Rezeptoren der A₁ Rezeptor Aktivierung entgegenwirken kann. Somit wird der A₁ Rezeptor Aktivierung, also der Hemmung der IPSCs, entgegengesteuert und deshalb wird der Effekt der A₁ Rezeptor Aktivierung in einer Reduktion der eIPSCs und sIPSCs unter diesen Versuchsbedingungen nicht sichtbar.

Präsynaptische GABA_B Rezeptor Aktivierung führt wie präsynaptische A₁ Rezeptor Stimulation zu einer Reduktion der GABA Freisetzung, und könnte so auch zu einer Enthemmung der dopaminergen SNC Neurone führen. Deshalb wäre eine mögliche Wechselwirkung zwischen GABA und Dopamin über GABA_B und D₁ Rezeptoren denkbar.

Um dies zu untersuchen, applizierte ich den GABA_B Rezeptor Agonisten R-Bac und analysierte die Reduktion der eIPSCs und sIPSCs. R-Bac verminderte sowohl die eIPSCs als auch die sIPSC in Abwesenheit des D₁ Rezeptor Antagonisten bei dopaminergen SNC und nicht dopaminergen SNR Neuronen. Dieser Effekt konnte durch D₁ Rezeptor Blockade nicht verstärkt werden.

Ein Unterschied zum A₁ Rezeptor besteht darin, dass der GABA_B Rezeptor in der SN nicht nur präsynaptisch, sondern auch postsynaptisch lokalisiert ist. Aktivierung der postsynaptischen GABA_B Rezeptoren des dopaminergen SNC Neurons durch R-Bac führt zu einer Hyperpolarisation. Dies könnte der Enthemmung durch die präsynaptische GABA_B Stimulation entgegenwirken, und es kommt deshalb nicht zu einer vermehrten dendritischen Dopaminfreisetzung, d.h. der extrazelluläre, endogene Dopamin-Tonus wird nicht in dem Maße verändert, wie es bei der A₁ Rezeptor Aktivierung der Fall ist. Somit kommt es nicht zu einer Wechselwirkung zwischen GABA_B und D₁ Rezeptoren.