

Kristin Hartmann

Dr. sc. hum.

## **Funktionelle Eigenschaften und Plastizität GABAerger Inhibition im Hippocampus**

Geboren am 14.04.1975 in Haldensleben

Diplom der Fachrichtung Biologie am 05.11.1999 an der Universität Leipzig

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung wird durch ionotrope und metabotrope GABA Rezeptoren vermittelt. Die ionotropen GABA Rezeptoren zeichnen sich durch eine große molekulare Heterogenität in ihrer Zusammensetzung aus, welche sich in unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften widerspiegelt. Aufgrund ihrer molekularen, kinetischen und pharmakologischen Eigenschaften werden ionotrope Rezeptoren gegenwärtig in GABA<sub>A</sub> und GABA<sub>C</sub> unterteilt. Im ersten Teil der vorliegenden Untersuchung wurden ionotrope GABA Rezeptoren in hippocampalen CA1 Pyramidenzellen der Ratte auf das Vorhandensein von GABA<sub>C</sub> Rezeptoren hin untersucht. Dabei konnte eine subsynaptisch vorkommende Rezeptorpopulation mit bislang nicht beschriebenen Eigenschaften identifiziert werden. Der untersuchte Rezeptorsubtyp weist einige kennzeichnende Eigenschaften von GABA<sub>C</sub> Rezeptoren auf: er ist selektiv durch den spezifischen GABA<sub>C</sub> Rezeptor Antagonisten TPMPA zu blockieren und durch den GABA<sub>C</sub> Agonisten CACA zu aktivieren. Gleichzeitig ist die Rezeptorpopulation aber auch durch den klassischen GABA<sub>A</sub> Rezeptor Antagonisten Bicucullin zu blockieren. Eine eindeutige Zuordnung dieses Rezeptorsubtyps zu GABA<sub>A</sub> oder GABA<sub>C</sub> ist deshalb anhand der gegenwärtigen Klassifizierung nicht möglich. Die subsynaptische Lokalisation des GABA<sub>C</sub> artigen Rezeptors deutet auf eine Einbindung in die phasische synaptische Übertragung hin. Zusammengefasst veranschaulicht diese Untersuchung die Existenz atypischer ionotroper GABA Rezeptoren in CA1 Pyramidenzellen. Weiterführende Untersuchungen müssen den molekularen Aufbau und die daraus resultierende spezifische Funktion dieses Rezeptors aufklären.

Durch dynamische und adaptive Anpassung der synaptischen Übertragung an die unmittelbare Netzwerkaktivität wird im zentralen Nervensystem ein physiologischer Funktionszustand gewährleistet. Dabei ist die aktivitätsabhängige Modulation der Balance zwischen Erregung und Hemmung von zentraler Bedeutung. Die Integration und Balancierung erregender und hemmender synaptischer Eingänge wird durch homöostatische Plastizität erreicht. Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Frage, inwieweit eine homöostatische Anpassung an unterschiedliche Aktivitätszustände in inhibitorischen synaptischen Verbindungen im Bereich der CA1 Region im Hippocampus der Maus erfolgt und wie dies gegebenenfalls mechanistisch erklärt werden kann. Es konnte nachgewiesen werden, dass die lokale Erhöhung der Netzwerkaktivität mittels Stimulation der Schaffer Kollaterale durch eine Anpassung der inhibitorischen synaptischen Übertragung kompensiert wird. Dieser Anpassung liegt eine gesteigerte Füllung präsynaptischer Vesikel mit dem inhibitorischen Transmitter GABA zu Grunde. Als Quelle der vesikulären Füllung konnte die Wiederaufnahme bereits freigesetzten Transmitters identifiziert werden. Wie die sequentielle Blockade der membranständigen Transmitter Transporter GAT-1 und EAAT3 zeigt, ist sowohl die Aufnahme von GABA als auch Glutamat in die Füllung präsynaptischer Vesikel eingebunden. Die vollständige Hemmung jeglicher Transmitteraufnahme verhindert die adaptive Anpassung der inhibitorischen synaptischen Übertragung an die erhöhte Netzwerkaktivität. Die Bereitstellung von Substrat zur vesikulären Füllung durch Aufnahme von GABA und Glutamat aus dem extrazellulären Raum ist auch unter basalen Aktivitätsbedingungen von Bedeutung. Die anhaltende Blockade der Transmitteraufnahme führt langfristig zu einer Verarmung von GABA in der Präsynapse und damit zu einer reduzierten vesikulären Füllung. Zusammenfassend demonstrieren diese Ergebnisse einen schnellen adaptiven Mechanismus zur Anpassung der inhibitorischen synaptischen Übertragung an eine akut veränderte Netzwerkaktivität. Ob länger andauernde Veränderungen der Netzwerkaktivität möglicherweise homöostatisch durch Proteinsynthese abhängige Prozesse balanciert werden, müssen zukünftige Untersuchungen klären.