

Simon Gaul

Dr. med.

Alphaxalone increases the conductance of single gamma - aminobutyric acid type A (GABA_A) receptor channels in cultured newborn rat hippocampal neurones

Geboren am 28.09.1976 in Daun

Staatsexamen am 5.10.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R.H.A. Fink

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Effekt des synthetischen Neurosteroids Alphaxalone auf die elektrophysiologischen Eigenschaften einzelner GABA_A Rezeptoren. Diese ligandengesteuerten Ionenkanäle dienen als wichtige Zielproteine einer Reihe von hypnotisch, sedativ und anxiolytisch wirksamen Substanzen. Deren Wirkung kommt durch Potenzierung der durch Gamma-Aminobuttersäure (GABA) evozierten oder spontan entstehenden Einzelkanalströme durch den rezeptorgekoppelten Ionenkanal zustande.

Auch für endogene sowie synthetisch hergestellte neuroaktiv wirksame Steroide ist eine durch GABA_A- Rezeptoren vermittelte Wirkung nachgewiesen. Diese Substanzen stehen im Mittelpunkt wachsenden wissenschaftlichen Interesses, da ihnen durch ihre Beteiligung an zahllosen physiologischen und pathologischen Prozessen wie z.B. Depression, Regeneration nach ischämischem Hirnschaden, Stress und Schwangerschaft sowie durch ihre Funktion als endogene Anxiolytika und Sedativa große klinische Relevanz zukommt.

In dieser Studie sollen die molekularen Grundlagen des Effekts eines solchen Steroids anhand von Einzelkanalmessungen an hippocampalen Neuronen untersucht werden.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit werden zunächst die Eigenschaften einzelner, durch niedrige (0.5-1 mikromolar) GABA-Konzentrationen aktivierter, GABA_A Rezeptorkanäle analysiert. In Übereinstimmung mit neueren Daten anderer Arbeitsgruppen wird gezeigt, dass die Einzelkanalleitfähigkeit dieser Kanäle untereinander stark variiert, ohne dass die Konzentration des Agonisten GABA geändert wird.

Es wird demonstriert, dass Alphaxalone in Konzentrationen im hohen nanomolaren und unteren mikromolaren Bereich nicht nur die Öffnungswahrscheinlichkeit von GABA_A – Rezeptoren, sondern auch deren Einzelkanalleitfähigkeit stark potenziert. Dieser Effekt ist konzentrationsabhängig und kann mit einem Ansteigen der Leitfähigkeit einzelner Rezeptoren auf bis zu 700% der Ausgangswerte einhergehen, wobei die Potenzierung um so stärker ausfällt je niedriger die initiale Leitfähigkeit der Kanäle ist. Der durch Alphaxalone ausgelöste Effekt kann durch zusätzliche Applikation des Benzodiazepins Diazepam noch weiter verstärkt werden. Nicht alle Kanäle ändern jedoch ihre Leitfähigkeit in Gegenwart von Alphaxalone. Auch Diazepam hat an solchen Kanälen keinen Effekt auf die Leitfähigkeit.

Damit kann zum ersten Mal gezeigt werden, dass neben anderen Effektoren des GABA_A Rezeptors wie Benzodiazepinen und Barbituraten auch Steroide die Leitfähigkeit einzelner Rezeptoren potenzieren können. Mögliche molekulare Mechanismen dieser Wirkung wie auch des heterogenen Ansprechens einzelner Rezeptoren (vor allem die Abhängigkeit pharmakologischer Effekte von der Zusammensetzung der Rezeptoruntereinheiten oder der intrazellulären Modulation von Rezeptoren) werden in der Diskussion erörtert.

Zusammenfassend beschreibt die Arbeit einen bisher nicht beschriebenen molekularen Mechanismus der Wirkung von Alphaxalone auf hippokampale Neurone und stellt damit einen wichtigen Schritt auf dem Weg zum Verständnis der molekularen Wirkweise neuroaktiver Steroide dar.