

Christiane Grimm
Dr. med.

Effekte von Amyloid- β -Oligomeren auf intrinsische und synaptische Eigenschaften hippocampaler Neuronen

Geboren am 29.8.1981 in Heidelberg
Staatsexamen am 27.5.2008 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Effekte des A β ₁₋₄₂-Globulomers

Die pathologische Akkumulation von β -Amyloid (A β) wird als Auslöser für eine Fehlfunktion von Neuronen bei der Alzheimer Erkrankung angenommen. Diese Theorie wurde in letzter Zeit durch die Identifizierung von löslichen Oligomer-Formen als pathologisches Agens erweitert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass A β -Oligomere die synaptische Plastizität stören. Diese Untersuchung zeigt den zugrunde liegenden zellulären Mechanismus für die Modifikation der synaptischen Aktivität durch A β . Für die Experimente wurde eine kürzlich beschriebene stabile oligomere A β -Präparation genutzt, die als „A β ₁₋₄₂-Globulomer“ bezeichnet wird. Diese Arbeit zeigt, dass das A β ₁₋₄₂-Globulomer die intrinsischen Eigenschaften der Neurone nicht beeinflusst. Dies deutet darauf hin, dass die Wirkung über eine unspezifische Veränderung der Membraneigenschaften der Neurone hinausgeht. Außerdem wird nachgewiesen, dass 80 nM A β ₁₋₄₂-Globulomer die spontane synaptische Aktivität spezifisch hemmt aufgrund einer Reduktion der Vesikelfreisetzung sowohl in glutamatergen als auch GABAergen Synapsen. Postsynaptische inhibitorische Ströme blieben weitestgehend unbeeinflusst. Eine detaillierte Suche nach dem genauen molekularen Ziel des A β ₁₋₄₂-Globulomers enthüllte eine spezifische Hemmung von präsynaptischen P/Q-Calciumströmen, während andere spannungsaktivierte Calciumströme unverändert blieben. Aufgrund der Tatsache, dass intakte P/Q-Calciumströme für die synaptische Plastizität benötigt werden, wurde vermutet, dass die Störung dieser Ströme durch das A β ₁₋₄₂-Globulomer für die Defizite in subzellulärer Informationsspeicherung in Gehirnen von Alzheimer-Patienten verantwortlich sein könnten. Der hemmende Effekt des A β ₁₋₄₂-Globulomers auf die synaptische Vesikelfreisetzung konnte durch Roscovitin, einen P/Q-Kanalaktivator, umgekehrt werden. Die selektive Verstärkung der P/Q-Calciumströme könnte eine vielversprechende Strategie in der Behandlung der Alzheimer Erkrankung darstellen.

Modulation der Verteilung von P/Q-Typ und N-Typ-Kanälen in der Zellkultur

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Eigenschaften einer hippocampalen Zellkultur beschrieben, die unter konstanter Blockade der N-Typ-Calciumkanäle mit ω -Conotoxin MVIIA inkubiert wurden.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden an Neuronen aus primären hippocampalen Zellkulturen durchgeführt. Der Effekt der Präinkubation mit dem N-Typ-Kanalblocker ω -Conotoxin MVIIA wurde sowohl anhand von Calciumströmen als auch anhand von synaptischer Transmission im Sinne von spontanen inhibitorischen postsynaptischen Strömen getestet.

Diese Untersuchungen erbrachten eine funktionelle Hochregulation von P/Q-Typ-Kanälen in den mit Toxin behandelten Zellen im Gegensatz zu den nicht-inkubierten Kontroll-Zellen.