

Wadim Vodovozov

Dr. med.

Effects of alternative energy substrates and amino acids on fast hippocampal network oscillations

Fach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Kann

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Veränderungen der Zusammensetzung von Nährstoffen und Aminosäuren auf die Eigenschaften schneller neuronaler Netzwerkoszillationen im Bereich von 30-100 Hz (Gamma-Frequenzbereich) untersucht. Gamma-Oszillationen korrelieren mit einem hohen Energieverbrauch im Gehirn und spielen bei höheren Hirnfunktionen, wie Gedächtnisbildung, Sinneswahrnehmung, bei der Bewusstseinsbildung, aber auch bei Willkürbewegungen eine wesentliche Rolle. Die in den vorliegenden Experimenten eingesetzten hippocampalen Schnittkulturen stellen ein verlässliches Modell für das Studium schneller Netzwerkoszillationen in Hirngewebe dar. Gamma-Oszillationen wurden durch kontinuierliches Einwaschen des Neurotransmitters Acetylcholin und des Acetylcholinesterase-Inhibitors Physostigmin in organotypische hippocampale Schnittkulturen der Ratte in einer Interface-Messkammer induziert und treten am deutlichsten in der CA3 Region des Hippocampus auf. Sie sind auf die rhythmische perisomatische Inhibition von Pyramidenzellen durch GABAerge Interneurone, wie beispielsweise Parvalbumin exprimierende Korbzellen, angewiesen.

Die Leitfrage der vorliegenden Untersuchung war, ob neben Glucose als neuronalem Hauptenergiesubstrat des Gehirns auch andere alternative Energiesubstrate sowie hinzugegebene Aminosäuren die biochemischen und physiologischen Anforderungen von Gamma-Oszillationen erfüllen und damit Hirnaktivität unterhalten können. Im Besonderen wurde die Stabilität von Gamma-Oszillationen gegenüber Veränderungen in der Zusammensetzung verfügbarer Energiesubstrate/Nährstoffe und zugegebener Aminosäuren untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass für verschiedene Entwicklungsstadien der hippocampalen Schnittkulturen (11-14 DIV und 28 DIV) sowie unter Versorgung mit 20% und 95% Sauerstoff die Gamma-Oszillationen aufrecht erhalten blieben und deren Eigenschaften sich nicht signifikant änderten, wenn von der Kontroll-Substanz (standardisierte artifizielle

Cerebrospinalflüssigkeit = ACSF) auf die mit Pyruvat und β -Hydroxybutyrat angereicherte artifizielle Cerebrospinalflüssigkeit (eACSF) gewechselt wurde. Dies lässt sich angesichts der jüngeren Schnittkulturen des vorliegenden Experiments mit der physiologischen Ketose, welche während der Säugezeit der Ratten und sogar darüber hinaus zu beobachten ist, in Einklang bringen.

Mit Glutamin angereichertes Standard-ACSF hatte keine signifikante Auswirkung auf die Eigenschaften der Gamma-Oszillationen. Jedoch konnten steigende Glycin-Konzentrationen (0.5 mM, 1.5 mM und 2.5 mM) in ACSF die Eigenschaften der Gamma-Oszillationen sukzessive verbessern. Im Gegensatz dazu konnten in einem essentiellen Teil des ursprünglichen Kultur-Mediums, minimal essential medium (MEM), keine Gamma-Oszillationen mit Acetylcholin und Physostigmin induziert werden.

Insgesamt zeigt die vorliegende Studie, dass neben Glukose auch andere Energiesubstrate wie Ketonkörper und angereicherte Aminosäuren die Induktion und Aufrechterhaltung hochfrequenter und energieverbrauchender Netzwerk-Oszillationen im Ratten-Hippocampus unterhalten können. Der Hippocampus ist eine Gehirnregion von besonderem Interesse und wurde für die vorliegende Untersuchung gewählt, da er besonders empfindlich gegenüber neuronalem Abbau ist und damit eine Region für verschiedene höhere kognitive Prozesse darstellt, die auf besonders stabile Gamma-Oszillationen angewiesen sind. Glycin als inhibitorischer Neurotransmitter kann sogar die Qualität der Gamma-Oszillationen (Power, Frequenz und innere Kohärenz) erhöhen. Diese Eigenschaft macht es als potentiellen pharmakologischen Wirkstoff für spezifische Erkrankungen besonders interessant, in denen die Funktion von Glycin-Bindungsstellen oder zugehörige Mechanismen krankhaft verändert sind. So hilft beispielsweise das Modell der NMDA-Rezeptor-Hypofunktion, die beobachtete positive Wirkung von Glycin in der Behandlung der Schizophrenie zu erklären.