

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

D<sub>1</sub> Rezeptor Aktivierung durch endogenes Dopamin erhöht die GABA Freisetzung in der SN der Ratte, während die Stimulation von A<sub>1</sub> Rezeptoren eine Hemmung der GABA Freisetzung bewirkt. D<sub>1</sub> Rezeptoren befinden sich auf GABAergen Afferenzen vom Neostriatum, während A<sub>1</sub> Rezeptoren auf diesen Afferenzen mit D<sub>1</sub> 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 A<sub>1</sub> und D<sub>1</sub> 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 A<sub>1</sub> 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 D<sub>1</sub> Rezeptor Antagonisten SCH23390 (1-3 µM) wurde diese Wirkung der A<sub>1</sub> 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 A<sub>1</sub> Rezeptor Agonisten R-PIA (0,3 µM) nicht vermindert. Blockierte ich aber die D<sub>1</sub> Rezeptoren durch den D<sub>1</sub> 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 D<sub>1</sub> Rezeptor Blockade deutlicher. Ich vermute, dass solange A<sub>1</sub> Rezeptor Aktivierung durch Enthemmung der dopaminergen SNC Neurone den lokalen endogenen Dopaminspiegel erhöht, Dopamin über präsynaptische D<sub>1</sub> Rezeptoren der A<sub>1</sub> Rezeptor Aktivierung entgegenwirken kann. Somit wird der A<sub>1</sub> Rezeptor Aktivierung, also der Hemmung der IPSCs, entgegensteuert und deshalb wird der Effekt der A<sub>1</sub> Rezeptor Aktivierung in einer Reduktion der eIPSCs und sIPSCs unter diesen Versuchsbedingungen nicht sichtbar.

Präsynaptische GABA<sub>B</sub> Rezeptor Aktivierung führt wie präsynaptische A<sub>1</sub> 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<sub>B</sub> und D<sub>1</sub> Rezeptoren denkbar.

Um dies zu untersuchen, applizierte ich den GABA<sub>B</sub> 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 D<sub>1</sub> Rezeptor Antagonisten bei dopaminergen SNC und nicht dopaminergen SNR Neuronen. Dieser Effekt konnte durch D<sub>1</sub> Rezeptor Blockade nicht verstärkt werden.

Ein Unterschied zum A<sub>1</sub> Rezeptor besteht darin, dass der GABA<sub>B</sub> Rezeptor in der SN nicht nur präsynaptisch, sondern auch postsynaptisch lokalisiert ist. Aktivierung der postsynaptischen GABA<sub>B</sub> Rezeptoren des dopaminergen SNC Neurons durch R-Bac führt zu einer Hyperpolarisation. Dies könnte der Enthemmung durch die präsynaptische GABA<sub>B</sub> 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 A<sub>1</sub> Rezeptor Aktivierung der Fall ist. Somit kommt es nicht zu einer Wechselwirkung zwischen GABA<sub>B</sub> und D<sub>1</sub> Rezeptoren.