

Zusammenfassung

Viele neurodegenerative Erkrankungen, wie die Alzheimer-Erkrankung als auch die frontotemporale Demenz, sind charakterisiert durch die intrazelluläre Akkumulation von hyperphosphorylierten tau-Protein. Die kritische Rolle des tau-Proteins wurde durch Studien an dem P301L pR5 Mausmodell nachgewiesen. Dieses Mausmodell exprimiert mutiertes (P301L Mutation) humanes tau-Protein unter anderem in hippocampalen Pyramidenzellen. Die P301L Mutation führt zur Hyperphosphorylierung und einer Umverteilung des tau-Proteins hin zu somato-dendritischen Abschnitten der Neurone und dies sowohl in jungen als auch alten pR5 Mäusen. Gerade die pathologische somato-dendritische Verteilung des tau-Protein scheint das hippocampale neuronale Netzwerk, welches für Lernen und Gedächtnis verantwortlich gemacht wird, besonders zu beeinträchtigen. Um die Konsequenzen des fehllokalisierten, hyperphosphoryliertem tau-Proteins innerhalb hippocampaler Neurone aufzuzeigen, wurden CA1 Pyramidenzellen und das neuronale Netzwerk elektrophysiologisch analysiert. In dieser Arbeit konnte ich demonstrieren, dass hyperphosphoryliertes tau-Protein zu einer verminderten neuronalen Erregbarkeit führte. Diese äußerte sich durch eine depolarisierte Schwelle für Aktionspotentiale und einem Anstieg des einwärtsgerichteten Kaliumstroms durch Kir-Kanäle, im Vergleich zu den nicht transgenen Geschwistertieren. Zusätzlich resultiert die Fehllokalisierung und Hyperphosphorylierung des tau-Proteins in einer verminderten synaptischen Plastizität in alten (13-24 Monate) und jungen (5-10 Wochen) pR5 Mäusen. Weiterhin konnte ich aufzeigen, dass das pathologisch phosphorylierte und fehlplatzierte tau-Protein erheblichen Einfluss auf die synaptische Plastizität vor allem in jungen transgenen Mäusen hat. Die jungen transgenen Tiere zeigen im Vergleich zu den alten transgenen Tieren eine stärker reduzierte Langzeitpotenzierung und eine verminderte präsynaptische Erregbarkeit. Diese Resultate deuten darauf hin, dass die jungen Mäuse stärker durch die Fehllokalisierung von pathologisch phosphoryliertem tau-Protein beeinträchtigt sind, als die alten Mäuse.

Weiterhin implizieren diese Resultate, dass die Menge an hyperphosphoryliertem tau-Protein nicht positiv mit der synaptischen Beeinträchtigung korreliert ist. Denn das humane P301L tau Konstrukt wird über die komplette Lebensspanne der Mäuse exprimiert, wodurch es im Alterungsprozess zu vermehrter Akkumulation von hyperphosphoryliertem tau-Protein kommt. Zusätzlich

scheint es einen Kompensationsmechanismus zu geben, welcher während des Alterungsprozess die synaptische Plastizität in alten Mäusen zum Teil wiederherstellt.

Zusammenfassend zeigen meine Resultate, dass schon die somato-dendritische Fehlverteilung von kleinen Mengen des pathologisch phosphoryliertem tau-Protein fundamentale Konsequenzen für sowohl die neuronale Erregbarkeit als auch die synaptische Plastizität von hippocampalen CA1 Pyramidenzellen hat.

Abstract

The intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau protein characterizes many neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. A critical role for tau is supported by studies in transgenic mouse models expressing the P301L mutation with accumulation of mislocated, hyperphosphorylated human tau in hippocampal pyramidal neurons of old as well as young mice. Especially the somatodendritic mislocalization of hyperphosphorylated tau seems to affect the memory and learning-forming neuronal network of the hippocampus. To show the consequences of soluble mislocated hyperphosphorylated tau within hippocampal neurons of aged (13-24months) and young (5-10weeks) mice, the CA1 pyramidal cells and the hippocampal network were analyzed electrophysiologically. Here I demonstrate in the P301L pR5 mouse (tg pR5) model that hyperphosphorylated tau led to diminished neuronal excitability in form of a depolarized threshold for action potential initiation and an increased current of inward rectifying potassium channels. Additionally, the hyperphosphorylation and mislocalization of tau resulted in a decrease of synaptic plasticity in old as well as in young transgenic pR5 mice. Especially, I was able to demonstrate that young pR5 mice displayed a higher decrease of synaptic plasticity in case of long term potentiation and paired pulse facilitation in comparison to the old tg pR5 mice. These results indicate that young tg pR5 mice are more affected by mislocalization of pathological phosphorylated tau protein than the old tg pR5 mice.

These results implicate that the amount of pathological phosphorylated tau protein is not positively correlated with the impairment of synaptic plasticity because the human P301L tau construct gets expressed over the whole lifespan and the accumulation of hyperphosphorylated tau increases by aging. Additionally, there seems to be a compensatory mechanism which restored synaptic plasticity during the aging process.

Together these results demonstrate that mislocalization of a small amount of pathological phosphorylated tau protein to somatodendritic compartments and spines may have fundamental consequences for the neuronal excitability as well as synaptic plasticity of hippocampal pyramidal CA1 neurons.