

Emile Wogram
Dr. med.

Spontaneous electrical activity in microglial cells

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

Mikrogliazellen sind die immunkompetenten Zellen des Zentralen Nervensystems. Sie spielen eine wichtige Rolle in zahlreichen Gehirnerkrankungen und sind an physiologischen Prozessen des gesunden Zentralen Nervensystems mit beteiligt. Im gesunden Gehirn bearbeiten Mikrogliazellen neuronale Netzwerke, indem sie neuronale Synapsen in Abhängigkeit der neuronalen Aktivität entfernen. Mikrogliazellen exprimieren funktionelle Rezeptoren für Neurotransmitter, sodass sie neuronale Aktivität spüren könnten. Jedoch wurde bislang nicht gezeigt, ob Mikrogliazellen eine elektrische Aktivität besitzen, die mit neuronaler Aktivität korreliert.

In dieser Forschungsarbeit wurde untersucht, ob neuronale Aktivität das Membranpotenzial von Mikrogliazellen im gesunden, erwachsenen Gehirn beeinflusst.

Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei Mikrogliazellen beigemessen, deren Zellkörper eng mit neuronalen Zellkörpern assoziiert sind. Diese unmittelbare, physische Beziehung gab Grund zur Annahme, dass diese Zellen funktionell miteinander interagieren. Diese Art von Mikrogliazelle wird Satellitenmikrogliazelle genannt, wohingegen Nicht-Satellitenmikrogliazellen solche Zellen sind, die nicht mit neuronalen Zellkörpern assoziiert sind.

Gegenstand der Untersuchungen waren Mikrogliazellen in akuten Hirnschnitten von gesunden, erwachsenen Mäusen. Konfokale Mikroskopie und Elektronenmikroskopie wiesen die Existenz von Satellitenmikrogliazellen in dem intakten Mausgehirn nach. Tatsächlich berührten sich die Zellmembranen beider Zelltypen, wobei an der Berührungsstelle keine Membranspezialisierungen erkennbar waren.

Ferner wurde untersucht, ob das Membranpotenzial der Satellitenmikrogliazellen von der elektrischen Aktivität des assoziierten Neurons beeinflusst wird. Dafür wurden simultane Patch-Clamp Versuche an solchen Zellpaaren durchgeführt. Die Patch-Clamp Messungen zeigten, dass neuronale Aktivität das Membranpotenzial der assoziierten Satellitenmikrogliazelle nicht veränderte. Weder spontane, noch evozierte neuronale Aktivität veränderte das Membranpotenzial ebendieser. Bemerkenswerterweise fiel jedoch in Satellitenmikrogliazellen eine spontane, elektrische Aktivität auf. Spontane Depolarisationen erschienen in manchen Satellitenmikrogliazellen, fielen jedoch nicht mit den Potenzialen des assoziierten Neurons zusammen.

Weitere Analysen ergaben, dass die Potenziale auf Grund ihrer Kinetik in zwei unterschiedlichen Klassen eingeteilt werden können: schnell-ansteigende Potenziale imponierten auf Grund ihrer schnelle Anstiegsphase, wohingegen langsam-ansteigende Potenziale eine charakteristisch langsame Anstiegsphase aufwiesen. Dabei trat spontane elektrische Aktivität sowohl in Satellitenmikrogliazellen, als auch in Nicht-Satellitenmikrogliazellen auf. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in den schnell-ansteigenden Potenzialen zwischen den beiden Subtypen von Mikrogliazellen. Satellitenmikrogliazellen hatten schnell-ansteigende Potenziale mit einer höheren Anstiegsgeschwindigkeit und größeren Amplitude als Nicht-Satellitenmikrogliazellen.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass schnell-ansteigende Potenziale eine andere Spannungsabhängigkeit aufwiesen als langsam-ansteigende Potenziale. Ferner wurden

schnell-ansteigende Potenziale von dem inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure partiell inhibiert, während dies nicht auf langsam-ansteigende Potenziale zutraf. Diese Unterschiede zwischen beiden Klassen von Potenzialen legen nahe, dass sie unterschiedlich generiert werden. Jedoch konnte in dieser Studie nicht endgültig bestimmt werden, welche Ionenkanäle oder welche spezifischen Ionen die Potenziale in den Mikrogliazellen verursachen.

Weitere Versuche sind erforderlich, um die Ursache der spontanen, elektrischen Aktivität in Mikrogliazellen zu identifizieren. Außerdem könnten zukünftige Experimente die Rolle der elektrischen Aktivität in Mikrogliazellen in der Gehirnentwicklung und in Gehirnerkrankungen untersuchen. Da nicht alle Neurone mit einer Satellitenmikrogliazelle assoziiert sind, bleibt auch die Ursache und Bedeutung dieser unmittelbaren, physischen Zell-zu-Zell Assoziation zu untersuchen.

Zusammenfassend weist die Studie die Existenz von Satellitenmikrogliazellen nach, die im gesunden, adulten Zentralen Nervensystem von Mäusen eng mit neuronalen Zellkörpern assoziiert sind. Ferner wurde gezeigt, dass Mikrogliazellen spontane elektrische Potenziale aufweisen, die nicht mit spontanen oder evozierten elektrischen Potenzialen benachbarter Neurons zusammenfallen.