

Thuy-Truc Ta

Dr. med.

Einfluss von Interferon-gamma auf die Aktivierung von Hirnmakrophagen und neuronale Netzwerkaktivität

Fach/ Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Kann

Interferon- γ (IFN γ) ist ein phylogenetisch hochkonserviertes Zytokin mit Schlüsselfunktion in der Vermittlung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem. Unlängst sind pleiotrope biologische Effekte bekannt, darunter derjenige, dass periphere Gewebsmakrophagen durch IFN γ effizientere Mechanismen zur Immunabwehr akquirieren. Doch Auswirkungen auf Zellen im zentralen Nervensystem waren bislang kaum exploriert. Fragestellung dieser Experimentalarbeit war folglich, welche Einflüsse IFN γ einerseits auf Mikroglia und andererseits auf hippocampale neuronale Netzwerke ausübt, welche Gedächtnis, räumliches Navigieren und Emotionen als Teil des limbischen Systems prozessieren. Als Versuchssystem wurde die *In-Vitro*-Methodik organotypischer hippocampaler Schnittkulturen mit der Möglichkeit funktioneller Zellnetzwerkstudien in hoher Auflösung ausgewählt. Histologische Untersuchungen enthüllten drastische morphologische Transformationen ramifizierter Mikroglia zu aktivierten Mikroglia mit hochregulierter Iba1-Expression. Quantifizierungen der Mikrogliazellzahlen in den Schnittkulturen ergaben signifikante Proliferation unter Zytokineinfluss. Dahingegen blieb die Architektur von Pyramidalzellen sowie GABAerger Interneurone erhalten. Zur Beurteilung der Funktionalität neuronaler Netzwerke wurden Feldpotenzialoszillationen im Gammafrequenzbereich (30-100 Hz) pharmakologisch induziert, elektrophysiologisch abgeleitet und charakterisiert. Sie stellen einen sensiblen Parameter für hochkoordinierte Netzwerkaktivität sowie Sensor für mikroglialen Stress dar und werden als Korrelate und Bedingung kognitiver Verarbeitungen verstanden. Ergebnis war, dass IFN γ die Resonanzfrequenz innerhalb des Gammafrequenzbereiches reduzierte. Hieran schloss sich die Frage an, ob die Wirkung unmittelbar neuronal oder mikroglial-vermittelt ansetzte. Unter Mikroglia-dezimierung kam es zu einem Rescue-Phänomen, was auf die Vermittlerrolle von Mikroglia in der Frequenzmodulation schließen ließ. Zusammengefasst zeigte diese Arbeit als

IFN γ -Wirkspektrum mikrogliale Aktivierung, reaktive Mikrogliosis und mikrogliavermittelte Alterierung neuronaler Netzwerkoszillationen auf. Zu diskutierende und objektivierende Bedeutungen dieser Entdeckungen sind (patho-)physiologische Teilhabe von IFN γ /Mikroglia in der Pathogenese kognitiver Dysfunktionen und Erkrankungen, die – womöglich auf Boden einer Inflammation im ZNS – mit alterierten Gammarrhythmen einhergehen.