

Hasan Onur Dikmen  
Dr. med.

## **Aktivierung von Mikrogliazellen und neuronale Dysfunktionen in hippocampalen Hirnschnittkulturen durch den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor**

Fach: Physiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Kann

Der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor mit immunologischen Funktionen. Die bisherigen Untersuchungen seiner Funktion in der Peripherie zeigten die kritische Rolle dieses Zytokins innerhalb der Immunabwehr. Über seine Funktionen im zentralen Nervensystem und seine Auswirkungen auf die residenten Gehirnmakrophagen, Mikrogliazellen, ist jedoch wenig bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Einflüsse der chronischen GM-CSF-Exponierung (72 Stunden) auf die Mikrogliazellen und hochempfindliche neuronale Netzwerkaktivität in postnatalem Hirngewebe ohne Leukozyteninfiltration (in situ) systematisch analysiert. Die dafür verwendeten organotypischen hippocampalen Schnittkulturen wurden mittels elektrophysiologischer Ableitung der lokalen Feldpotenziale, immunhistochemischer Färbungen und designbasierter Stereologie untersucht. Hierbei dienten hochempfindliche Oszillationen im Gammafrequenzbereich (30-70 Hertz) als sensitiver Parameter neuronaler Netzwerkaktivität. Auf morphologischer Ebene triggerte GM-CSF eine nahezu Verdopplung der Population der Mikrogliazellen, während die Struktur der exzitatorischen Prinzipalneurone und inhibitorischen Interneurone erhalten blieb. Auf funktioneller Ebene verursachte GM-CSF dosisabhängige, lang anhaltende Störungen der Gamma-Oszillationen, die sich in Form von langsamen Beta-Oszillationen sowie kontinuierlichen neuronalen *Bursts* zeigten. Diese Störungen waren nach der Dezimierung der Mikrogliazellen mittels Clodronat-Liposomen abgeschwächt. Anders als beim *Priming*-Konzept mit dem Zytokin Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) bewirkte GM-CSF keinen kompletten Verlust der Funktionalität bei der Zugabe des bakteriellen Lipopolysaccharids (LPS). Eine strukturelle Zerstörung der neuronalen Zellen blieb zudem unter chronischer GM-CSF-Exponierung weitgehend aus. Außerdem waren die mit GM-CSF induzierten Effekte auf die neuronale Netzwerkaktivität unabhängig vom Stickstoffmonoxid (NO), während IFN- $\gamma$  seine Wirkung über einen NO-abhängigen Mechanismus entfaltete. In Anbetracht dieser Ergebnisse unterschied sich GM-CSF von dem klassischen T-Zell-Zytokin IFN- $\gamma$  bezüglich der Wirkung auf funktioneller Ebene sowie des genauen Mechanismus. Alles in allem spielt GM-CSF eine besondere Rolle in der Aktivierung von Mikrogliazellen und besitzt das Potenzial, neuronale Dysfunktionen hervorzurufen. Diese Erkenntnisse könnten zum besseren Verständnis der neuroinflammatorischen Prozesse im Rahmen verschiedener Erkrankungen wie Multipler Sklerose dienen.