

6 ZUSAMMENFASSUNG

Mikroglia sind spezialisierte Immunzellen im Gehirn, deren Funktion hauptsächlich darin besteht, die hochempfindlichen Neurone vor Erkrankungen zu schützen und deren normale Funktionen durch Sekretion neurotrophischer Stoffe zu unterstützen. Mikroglia tasten mit ihren beweglichen Zellausläufern ständig das umgebende Gewebe ab und können bei Veränderungen sofort reagieren. Demnach müssen diese Zellen besonders schnelle Aktivierungsmechanismen aufweisen. Neurone erreichen schnelle Informationsweiterleitung durch Aktionspotentiale, d.h. eine Depolarisation des Membranpotentials durch das Öffnen von Na^+ -Kanälen. Möglicherweise nutzen auch Mikroglia Ionenkanäle um sehr schnell auf Veränderungen ihrer Umgebung reagieren zu können. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die, durch LPS-Stimulation aktivierten spannungsgesteuerten, auswärtsrektifizierenden K^+ -Kanäle (*voltage-gated K^+ channels* Kv) Kv1.5 und Kv1.3 wichtige Zellfunktionen wie Proliferation und NO-Freisetzung unterschiedlich modulieren.

Um jedoch adäquat auf ein neuronales Signal reagieren zu können, müssen Mikroglia kontinuierlich über den Zustand der umliegenden Neurone informiert sein. Dazu sollten Mikroglia neuronale Signale wahrnehmen können. Neurone kommunizieren untereinander und auch mit Astrozyten über die Ausschüttung von Neurotransmittern. Deshalb war es nahe liegend zu untersuchen ob auch Mikroglia neuronale Signale in Form von Neurotransmittern wahrnehmen können.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten funktionelle Rezeptoren für Dopamin, Noradrenalin, Histamin und Serotonin auf der Mikroglia *in vitro* und *in situ*, sowohl auf amöboiden als auch auf ramifizierten Zellen nachgewiesen werden. Die Stimulation dieser Rezeptoren bewirkt ebenfalls eine Änderung des K^+ -Stromprofils, hierbei handelt es sich jedoch vermutlich um einen G-Protein gekoppelten K^+ -Kanal. Demnach scheint die Aktivierung von Mikroglia maßgeblich durch die Expression unterschiedlicher K^+ -Kanäle beeinflusst werden.

7 SUMMARY

The main functions of microglia, the immunocompetent cells in the brain, are to protect the very fragile neurons against pathological events and to support them with neurotrophic factors. Microglia continually survey their microenvironment with extremely motile processes and can immediately respond to changes. Therefore they require a rapid activation system. Neurons can respond very fast through the activation of Na⁺ channels and a massive depolarization of the membrane potential. Potentially microglia use similar mechanisms for a fast response.

As shown in this work microglia respond to LPS activation with the induction of a voltage gated outwardly rectifying K⁺ current mediated by two channel proteins Kv1.5 and Kv1.3. These channels can modulate distinct immune functions such as nitric oxide release or proliferation. These channels are possibly co-expressed on microglia cells and lead to the precise immune response.

For an adequate immune response the microglia need information about the state of health of the surrounding neurons. Hence they need a communication system. Neurons communicate among each other and with astrocytes via neurotransmitter release. Consequently the question arises whether microglial cells are able to sense neurotransmitters as well. I could show that microglia *in vitro* and *in situ* express functional receptors for some of the main neurotransmitters, dopamine, noradrenaline, serotonin and histamine. Ramified as well as amoeboid microglia respond in the same way to dopamine, noradrenalin and histamine application, indicating that there is a common mechanism for neurotransmitter action on microglia. Receptor stimulation results again, as shown for LPS activation, in a change in the K⁺ current profile mediated by a G-protein coupled mechanism.

According to these observations one could conclude that the activation of microglial cells is decisively influenced by the expression of K⁺ currents and that these currents modulate distinct functions.