

Übersichtsartikel

Olga Garaschuk*

Altersbedingte Veränderungen der Mikrogliazellen: ihre Rolle bei gesundem Altern des Gehirns und bei neurodegenerativen Erkrankungen

<https://doi.org/10.1515/nf-2016-0057>

Zusammenfassung: Mikrogliazellen sind die Hauptimmunzellen des Gehirns. Laut jüngster Erkenntnisse sind sie jedoch nicht nur für die Immunabwehr des Gehirns, sondern auch für viele homöostatische Funktionen von entscheidender Bedeutung. Zum Beispiel für die Entwicklung und Erhaltung neuronaler Netze, die Freisetzung von Wachstumsfaktoren zur trophischen Unterstützung umliegender Neurone, die Überwachung und Modulation der synaptischen Übertragung, die Beseitigung von extrazellulären Proteinablagerungen sowie die Reparatur von Mikroschäden des Hirnparenchyms. Folglich wirken sich altersbedingte Veränderungen der Mikroglia-Funktion auf viele Aspekte der Hirnphysiologie aus. In diesem Beitrag möchte ich die physiologischen Eigenschaften der Mikrogliazellen im erwachsenen Säugetiergehirn erörtern und die Veränderungen dieser Eigenschaften während des gesunden Alterns sowie altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen diskutieren. Anschließend sollen die diesen Veränderungen zugrunde liegenden zellulären/molekularen Mechanismen erläutert werden. All diese Daten liefern zusammen einen neuen konzeptionellen Rahmen für die Betrachtung der Rolle der Mikrogliazellen bei altersbedingter Dysfunktion des Gehirns.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Erkrankung; Entzündung; Makrophagen; Mikroglia-Seneszenz; Neuroglia.

Einführung

Mikrogliazellen, die residenten Immunzellen des zentralen Nervensystems (ZNS), stammen von primitiven Dottersackmakrophagen ab, die vor der Bildung der Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn einwandern. Mikrogliazellen sind aus der klassischen Sicht die Immunwächter des Gehirns.

Im gesunden erwachsenen Gehirn sind die Ausläufer der Mikrogliazellen stark verzweigt, wobei jede Zelle ihr eigenes Territorium (sogenannte räumliche Domäne) bedeckt. Die Fortsätze der Mikrogliazellen verteilen sich relativ gleichmäßig in ihrem gesamten Gebiet und sind kontinuierlich in Bewegung (mit ein bis zwei Mikrometern je Minute), wobei sie die Oberfläche aller zellulären Elemente in ihrer Umgebung abtasten. Unter Normalbedingungen stehen Immunantworten von Mikrogliazellen unter strenger Kontrolle von sogenannten OFF-Signalen, die in der intakten Gehirn-Umgebung vorhanden sind (Biber et al., 2007). Die molekularen Substrate der OFF-Signale umfassen membrangebundene Immunglobuline (z. B. CD200, TREM-2, Siglecs), herkömmliche G-Protein-gekoppelte Sieben-Transmembrandomänen-Rezeptoren (z. B. CX3CR1), Rezeptoren für Neurotransmitter, Neurotrophine und TGF- β (transformierender Wachstumsfaktor- β), welche die Anwesenheit des entsprechenden Ligandes überwachen etc. Einige von ihnen stellen Rezeptor-Ligand-Paare dar, wobei von jedem Paar jeweils ein Teil selektiv auf Neuronen und der andere Teil auf Mikrogliazellen exprimiert wird. Bei anderen Paaren handelt es sich um Mikrogliazellen-ansässige Rezeptoren für Moleküle, die während physiologischer neuronaler Aktivität freigesetzt werden. Gemeinsam übermitteln die OFF-Signale die „alles-ist-gut“-Botschaft an Mikrogliazellen, indem sie eine immunsuppressive Umgebung schaffen.

Das Auftreten von entweder Pathogen- (PAMPs) oder schädigungsassoziierten molekularen Mustern (*damage-associated molecular patterns*, DAMPs) in deren Umge-

*Korrespondenzautor: Olga Garaschuk, Physiologisches Institut, Lehrstuhl II, Universität Tübingen, Keplerstr. 15, 72074 Tübingen, E-Mail: olga.garaschuk@uni-tuebingen.de

bung verursacht eine Aktivierung der Mikrogliazellen und löst die Immunantwort dieser Zellen aus. DAMPs umfassen auch neuronale schädigungsassoziierte ON-Signale (z. B. ATP und seine Derivate, RNA, DNA, hohe Konzentrationen an Neurotransmitter-Glutamat etc.). Darüber hinaus kann die Immunantwort von Mikrogliazellen auch durch ein Ausbleiben der OFF-Signale ausgelöst werden. Aktivierte Mikrogliazellen verändern ihre Morphologie in Richtung des hypertrophen bzw. amöboiden Phänotyps, verlieren ihre Territorialität, wandern zur geschädigten Stelle, vermehren sich, erhöhen die Expression von Oberflächenmolekülen (z. B. Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse II Glykoprotein (MHC II)) und beginnen mit der Freisetzung von Immunmediatoren, wie pro- oder antiinflammatorischen Zytokinen sowie reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Darüber hinaus können sich Mikrogliazellen in hoch phagozytische Zellen verwandeln, die Zelltrümmer, pathologische Proteinaggregate oder bakterielle bzw. virale Pathogene entfernen. Analog zur Aktivierung von T-Lymphozyten waren für Mikrogliazellen bisher zwei unterschiedliche Aktivierungsphänotypen definiert. Mit M1-Phänotyp bezeichnete man potenziell neurotoxische, „klassisch aktivierte“ Mikrogliazellen, die entzündungsfördernde (proinflammatorische) Mediatoren (z. B. TNF- α , IL-1 β und IL-6, ROS, Stickstoffmonoxid usw.) freisetzen. Als M2-Phänotyp wurden dagegen „alternativ aktivierte“, neuroprotektive Mikrogliazellen bezeichnet, welche antiinflammatorische Mediatoren (z. B. IL-4 und IL-10, TGF- β) sezernieren. Neuere Daten zeigen jedoch, dass Mikrogliazellen viele verschiedene Aktivierungszustände annehmen können, indem sie klassische Merkmale von M1- und M2-Phänotypen kombinieren (Hanisch und Kettenmann, 2007).

Im Laufe der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass zusätzlich zu ihrer klassischen Rolle als die erste und wichtigste Form der aktiven Immunabwehr des Gehirns, Mikrogliazellen auch bei vielen „homöostatischen“ Prozessen, welche die Entwicklung und Aufrechterhaltung funktioneller neuronaler Netze beeinflussen, eine Schlüsselrolle spielen. Pränatal sind Mikrogliazellen für die Kontrolle der Anzahl neuronaler Vorläuferzellen in der Hirnrinde sowie für deren Verschwinden in späten Stadien der Neurogenese verantwortlich. Darüber hinaus tragen sie zur embryonalen Vernetzung des Vorderhirns bei. Während der frühen postnatalen Entwicklung beteiligen sich Mikrogliazellen sowohl an der Bildung als auch an der Eliminierung von synaptischen Kontakten und dendritischen Dornfortsätzen, während sie im intakten, reifen Gehirn das Niveau der synaptischen Aktivität messen, dynamisch mit Synapsen interagieren und zu einer fortlaufenden strukturellen Plastizität der synaptischen

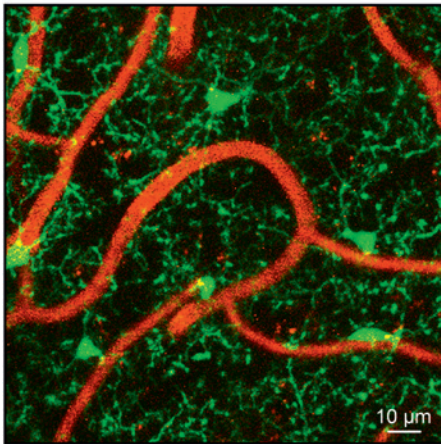
Kontakte beitragen [siehe Zusammenfassung in (Wake et al., 2013; Wu et al., 2015)]. Des Weiteren deuten jüngste Ergebnisse darauf hin, dass Mikrogliazellen die Wirksamkeit von synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen, unter bestimmten Umständen sogar durch physikalische Trennung der prä- und postsynaptischen Elemente, beeinflussen können, und dass durch die Wechselwirkung zwischen Neuronen und Mikrogliazellen die synaptische Plastizität (d. h. die aktivitätsabhängige Modulation der synaptischen Übertragung) verändert werden kann (Wu et al., 2015).

Angeichts ihrer fundamentalen Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Immun- und des Nervensystems des Gehirns wird zunehmend deutlicher, dass die altersbedingte Beeinträchtigung der Physiologie der Mikrogliazellen sehr wahrscheinlich nicht nur die Immunabwehr des Gehirns, sondern auch wichtige kognitive Funktionen in Bezug auf Motivation und Wachsamkeit sowie Lernen und Gedächtnisbildung beeinflusst. In dieser Übersichtsarbeit sollen die neuesten Daten zu funktionellen Eigenschaften von Mikrogliazellen während des normalen Alterns sowie bei altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen analysiert und mögliche Konsequenzen einer altersabhängigen Dysfunktion dieser Zellen behandeln werden.

Normale Alterung der Mikrogliazellen: Reaktivität oder Seneszenz?

Wie oben bereits erwähnt, besitzen Mikrogliazellen im gesunden jungen ZNS eine typische verzweigte Morphologie. Darüber hinaus sind die räumlichen Domänen der Mikrogliazellen gleichmäßig über das gesamte Hirnparenchym verteilt und ermöglichen dadurch eine annähernd komplette räumliche Abdeckung des Hirngewebes. Mit zunehmendem Alter unterliegen Mikrogliazellen morphologischen, physiologischen und molekularen Veränderungen, die in der Gesamtheit den alternden mikroglialen Phänotyp definieren (Abb. 1). Die Länge der Mikroglia-Fortsätze reduziert sich mit fortschreitendem Alter und somit deckt eine einzelne Zelle ein geringeres Gewebenvolumen ab. Darüber hinaus scheint die Anordnung und Gleichförmigkeit der mikroglialen Domäne zu verfallen, wobei einerseits große Bereiche ohne mikrogliale Fortsätze und andererseits Bereiche mit aneinanderhängenden Mikrogliazellen entstehen. Darüber hinaus weisen gealterte Mikrogliazellen ein zunehmendes Soma-Volumen, eine abnehmende Komplexität bzw. Zirkularität des Verzweigungsmusters ihrer Fortsätze (Abb. 1) und eine steigende Anzahl von Zellen in einigen, jedoch nicht in allen untersuchten Hirnre-

Erwachsen



Alt

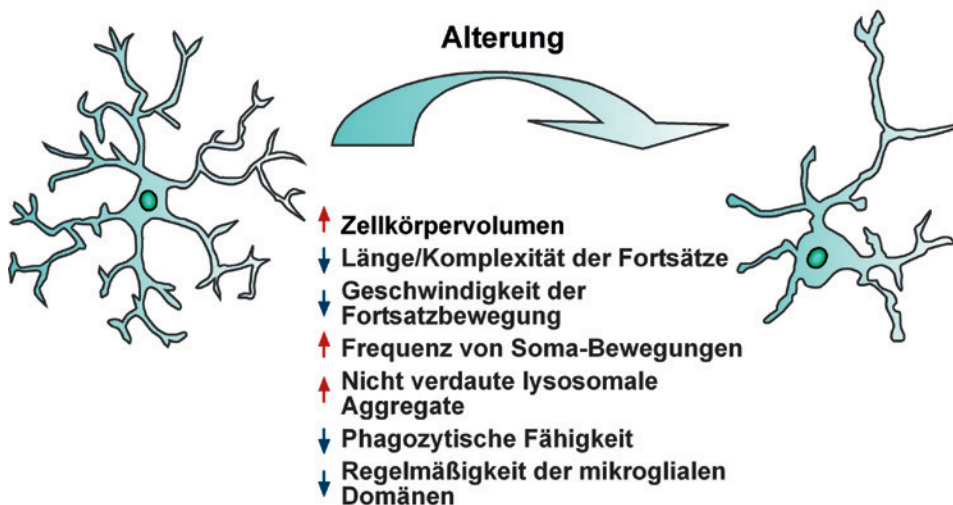
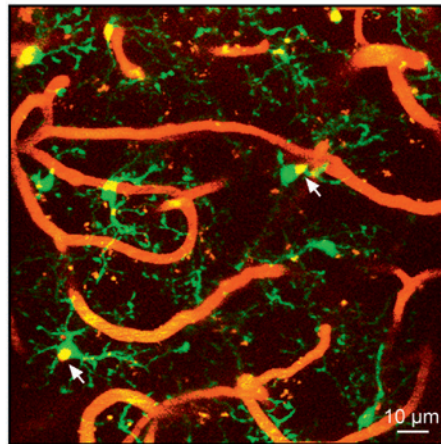


Abb. 1: Unterschiede in morphologischen und funktionellen Eigenschaften zwischen erwachsenen und alten Mikrogliazellen.

Obere Reihe: Maximumintensitätsprojektionen von *in vivo* aufgenommenen Bildreihen der Schicht 2/3 des frontalen bzw. motorischen Kortex von 5 Monate alten (linkes Bild; 30–68 µm Tiefe, Schritt 1 µm) und 18 Monate alten (rechtes Bild, 9–47 µm Tiefe; Schritt 1 µm) CX3CR1⁺/GFP-Mäusen. Die Aufnahmen wurden bei ähnlichen Beleuchtungsbedingungen durchgeführt, die Blutgefäße wurden durch eine i.p. Injektion des roten Fluoreszenzfarbstoffes Sulforhodamin B markiert. Weiße Pfeile zeigen große Lipofuszingranula in Mikrogliazellen an. Untere Reihe: Eine schematische Darstellung von erwachsenen (links) und alten (rechts) Mikrogliazellen, zusammen mit einer Liste von morphologischen und funktionellen Eigenschaften, die sich im Laufe der Alterung verändern (siehe Text für weitere Einzelheiten). Farbige Pfeile zeigen die Richtung der Veränderung.

gionen bzw. Mäusestämmen auf. Diese morphologischen Veränderungen treten zusammen mit einer Abnahme der Basismotilität von mikroglialen Fortsätzen und einer langsameren gerichteten Fortsatzbewegung auf eine Läsionsstelle hin auf. In Gehirnen älterer Menschen zeigen einige Mikrogliazellen eine dystrophische Morphologie, in denen einige mikrogliale Fortsätze deramifiziert erscheinen, wobei die übrigen Fortsätze eine erhöhte Gewundenheit

und eine zytoplasmatische Fragmentierung aufweisen (Streit, 2006).

Ein weiteres typisches Merkmal von gealterten Mikrogliazellen ist die Anhäufung von großen Einschlüssen (Abb. 1), sogenannten Lipofuszingranula, die ein „Abnutzungspigment“ – das Lipofuszin – enthalten. Wie kürzlich gezeigt wurde, enthalten mikrogliale Lipofuszingranula neben großen Mengen an Lipiden, Zuckern und Metallen

auch Myelin-Fragmente. Genetische Manipulationen, die den lysosomalen Abbau oder die Langzeitstabilität des Myelins beeinträchtigten, verstärkten die Anhäufung dieser nicht abbaubaren lysosomalen Aggregate in erwachsenen, nicht gealterten Mikrogliazellen, und parallel dazu auch die Anhäufung von morphologischen und molekularen Zeichen der mikroglialen Seneszenz. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine mikrogliale Seneszenz zum Teil durch die Überlastung der Stoffabbauwege verursacht wird.

Aus molekularer Sicht geht die Alterung eines Organismus mit einer tiefgreifenden Veränderung der Expressionsmuster von Mikroglia-Genen einher (Wong, 2013). So zeigen gealterte Mikrogliazellen eine erhöhte mRNA-Expression von pro- (TNF- α , IL-1 β , IL-6) und antiinflammatorischen (IL-10, TGF- β) Zytokinen, im Einklang mit der Erkenntnis, dass eine andauernde geringgradige Aktivierung des Immunsystems ein typisches Merkmal der kognitiv normalen Gehirnalterung ist (von Bernhardt et al., 2010). Tatsächlich fand man heraus, dass die Alterung sowohl von Nagetieren als auch von Menschen mit einer verstärkten Expression von Immunsystem- bzw. entzündungsrelevanten Genen einhergeht (von Bernhardt et al., 2010). Dies ermöglichte Franceschi und seinen Kollegen einen neuen Begriff zu prägen, welcher den chronischen proinflammatorischen Zustand des gealterten Organismus als „Inflammaging“ beschreibt (Franceschi et al., 2007).

Im Gehirn wird „Inflammaging“ vor allem über chronisch erhöhte Expression von proinflammatorischen (TNF- α , IL-1 β und IL-18) bzw. modulatorischen (z. B. TGF- β)

Zytokinen, einer Hochregulation des Expressionsniveaus von Caspase-1 (ein für die Produktion von L-1 β und IL-18 verantwortliches Enzym), MHC II, Komplementrezeptor 3 (CD11b), sowie einer Herunterregulation von antiinflammatorischen Genen wie IL-10, IL-4 oder einen im Gehirn gebildeten Nervenwachstumsfaktor (BDNF) definiert (von Bernhardt et al., 2010; Norden and Godbout, 2013). Da das Immunsystem des Gehirns hauptsächlich aus Mikrogliazellen besteht, dachte man, dass Mikrogliazellen den oben beschriebenen proinflammatorischen Zustand des alternden Gehirns vermitteln. Eine neuere Studie, die sich speziell mit den altersabhängigen Veränderungen des Genexpressionsmusters von Mikrogliazellen mittels direkter mRNA-Sequenzierung (ohne Amplifikation oder cDNA-Synthese) beschäftigte, zeigte jedoch, dass in alternden Mikrogliazellen mehrere proinflammatorische oder neurotoxische Pfade herunter- und neuroprotektive Pfade scheinbar hochreguliert wurden. So wurden in gealterten Mikrogliazellen 24 von 37 Markern des „alternativ aktivierten“, M2-Phänotyps im Gegensatz zu 5 von 12 Markern des potenziell neurotoxischen M1-Phänotyps signifi-

kant hochreguliert. Darüber hinaus entdeckten die Autoren eine bedeutende Veränderung im Expressionsmuster von Genen, die für die Wahrnehmung der mikroglialen Umgebung wichtig sind. Gentranskripte, die mit der Erkennung endogener Liganden (z. B. Neurotransmitter) assoziiert sind, schienen herunterreguliert worden zu sein, während diejenigen, die an der Erkennung von Erregern und der Neuroprotektion beteiligt sind, sind hochreguliert worden. Bei den Genen, die an der Phagozytose beteiligt sind wie z. B. CD11b, CD14, CD68 und ICAM-Gene, gab es laut Autoren wenig Veränderungen, was vermuten ließ, dass alternde Mikrogliazellen ihre phagozytische Fähigkeit u. U. bewahren können. Die Autoren schlossen daraus, dass die Fähigkeit der Mikrogliazellen gegen infektiöse Pathogene vorzugehen beim Altern erhalten bleibt, die Zellen versuchen jedoch die Aktivierung durch endogene Reize abzuschwächen um im chronisch proinflammatorischen Milieu nicht ständig aktiviert sein zu müssen.

Es muss dennoch erwähnt werden, dass die beobachtete Herunter- bzw. Hochregulierung unterschiedlicher an der Liganden-Erkennung beteiligter Gene eine Veränderung des subtilen Gleichgewichtes zwischen den ON und OFF-Signalen verursacht. Gentranskripte, die für klassische mikrogliale OFF Moleküle wie TREM-2, DAP12, Siglecs, CD200R kodieren, nehmen mit zunehmendem Alter ab (Abb. 2), parallel zu der Abnahme der entsprechenden neuronalen Transkripte für z. B. CD200, CX3CL1 (Fraktalkin)). Gleichzeitig wirkt sich der Alterungsprozess unterschiedlich auf die Expression von purinergen Rezeptoren (ATP z. B. ist ein klassisches ON-Signal) aus (Abb. 2). Die Anzahl der Transkripte für P2X4 steigt während die für P2X7, P2Y12 und P2Y13 Rezeptoren abnimmt.

Zusammenfassend betrachtet befinden sich Mikrogliazellen im alternden Gehirn, im Vergleich zu Zellen im jungen erwachsenen Gehirn, in einem anderen Lebensumfeld. Sie leben in einer milden proinflammatorischen Umgebung mit veränderter Verteilung von ON und OFF-Signalen. Daher ist es nicht überraschend, dass viele morphologische und biochemische Eigenschaften von alternden Mikrogliazellen einen aktivierten Phänotyp aufweisen. Während die klassische Literatur das neurotoxische Potenzial von alternden Mikrogliazellen betont, lassen einige neuere Studien vermuten, dass Mikrogliazellen versuchen, sich an die veränderten Lebensumstände anzupassen indem sie ihr neuroprotektives Potenzial hochregulieren.

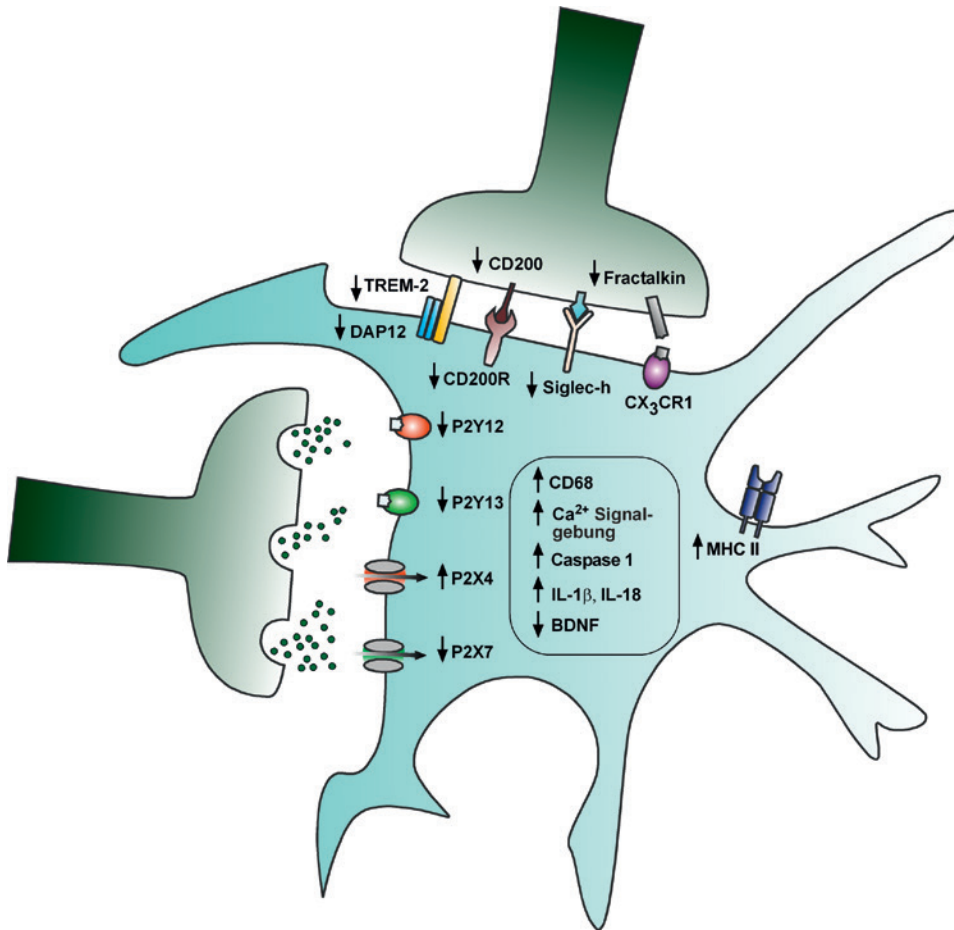


Abb. 2: Molekulare Veränderungen in den alternden Mikrogliazellen. Alterung der Mikrogliazellen geht mit Veränderungen im Expressionsmuster von OFF-Signalen (z. B. TREM-2, DAP12, CD200R/CD200, Siglec-h, CX₃CR1/Fraktalkin), purinergen Rezeptoren (P2Y12, P2Y13, P2X4, P2X7), MHC II sowie mit einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumsignalgebung einher. Letztere verursacht die Aktivierung von kalziumempfindlichen Signalkaskaden.

Wie beeinflusst die Alterung der Mikrogliazellen ihre homöostatischen Funktionen?

Der Beitrag der Mikrogliazellen zur Aufrechterhaltung der Hirnhomeostase umfasst (i) die trophische Unterstützung der umgebenden Neurone, (ii) die Überwachung und Modulation der synaptischen Aktivität, (iii) die Phagozytose sich ansammelnder extrazellulärer Zelltrümmer und (iv) die Reparatur von Mikroschäden des Hirnparenchyms. Die trophischen Faktoren, die durch Mikrogliazellen freigesetzt werden, umfassen BDNF, der neuronales Wachstum, Differenzierung, Überleben und lernabhängige Entstehung von Synapsen fördert, sowie TNF- α , welcher die Neuroprotektion während der zerebralen Ischämie mitunterstützt. Darüber hinaus spielt der von den Mikrogliazellen stammende TNF- α bei der Kontrolle der Gluta-

matfreisetzung aus Astrozyten eine wichtige Rolle. Somit reguliert er direkt die neuronale Feuerrate sowie die durch Glutamat hervorgerufene Neurotoxizität. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Kontakte zwischen mikroglialen Fortsätzen und neuronalen Somata sowohl die spontane als auch die durch äußere Reize evozierte neuronale Aktivität verringern.

Wie bereits oben erwähnt, geht die Alterung von Mikrogliazellen mit einer Abnahme der Expression der BDNF-Gentranskripte und vermutlich auch der Freisetzung von BDNF, einer Erhöhung des TNF- α im Gehirngewebe und einer verminderten Beweglichkeit von Mikroglia-Fortsätzen einher (von Bernhardt et al., 2010; Wong, 2013), was insgesamt eine verminderte Neuroprotektion und erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration im Hirnparenchym zur Folge hat. Dies verstärkt die Aktivität von alternden Neuronen und fördert eine durch Glutamat hervorgerufene Neurotoxizität.

Die langsamere, weniger effiziente Bewegung der mikroglialen Fortsätze zu einer Läsionsstelle hin verringert die Fähigkeit von Mikrogliazellen kleine Hirnschäden, die beispielsweise durch Rupturen von winzigen Blutgefäßen oder kleinen ischämischen Ereignissen verursacht werden, zu begrenzen. Darüber hinaus sind diese Mikroschäden die wahrscheinlichste Ursache für die verstärkte „spontane“ Kalziumsignalgebung der alternden Mikrogliazellen (Brawek et al., 2014). Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration wiederum kann viele kalziumabhängige Prozesse, wie die Herstellung und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen IL-1 β und IL-18 bzw. Stickstoffmonoxid aktivieren, was zu Veränderungen in der synaptischen Übertragung und Plastizität führt.

Als spezialisierte Hirnmakrophagen, akkumulieren alternde Mikrogliazellen große Mengen an Lipofuszin-Granula (Abb. 1) sowie andere Arten von Einschlüssen. Diese scheinen nahezu vollständig mit Zellschutt gefüllt zu sein. Dieser Zustand ist wahrscheinlich eine Nebenfolge von lebenslangen phagozytischen Aktivitäten dieser Zellen (im griechischen bedeutet „Makrophage“ wörtlich „großer Esser“) und weist auf eine mögliche Erschöpfung ihrer phagozytischen Fähigkeiten hin (Streit, 2006). Darüber hinaus ist bekannt, dass die Expression von TREM-2 – einem mikroglialen Rezeptor, der die Phagozytose ankurbelt – im fortgeschrittenen Alter herunterreguliert wird (Abb. 2).

Folglich deuten immer mehr Beweise darauf hin, dass mit zunehmendem Alter alle homöostatischen Funktionen von Mikrogliazellen verändert bzw. beeinträchtigt werden.

Wie beeinflusst das Altern der Mikroglia die Immunabwehr des Gehirns?

Als Hauptimmunzellen des Gehirns reagieren Mikrogliazellen auf akute Verletzungen, Infektionen oder Krankheiten mit einer biphasischen Antwort, beginnend mit einer schnellen, proinflammatorischen Aktivierungsphase gefolgt von der langsameren antiinflammatorischen und neuroprotektiven Gewebereparaturphase, die während der Entzündungsauflösung auftritt. Das richtige Timing beider Phasen ist einerseits für die effiziente Reaktion auf Verletzungen und Infektionen und andererseits für den Schutz des Hirnparenchyms vor Mikroglia-induzierten Schäden notwendig (Wong, 2013). Die sich anhäufenden Beweise deuten darauf hin, dass alternde Mikrogliazellen

übertriebene proinflammatorische Reaktionen auf sowohl periphere als auch zentrale Entzündungen generieren (Norden und Godbout, 2013; Wong, 2013). In einem alternden Organismus bewirkt beispielweise die periphere Injektion des bakteriellen Zellwandbestandteiles LPS eine langanhaltende und übertriebene Immunantwort im Gehirn, die mit einer Hochregulierung der Gentranskripte für IL-1 β , IL-6 und TNF- α gefolgt von einer Erhöhung der Konzentration entsprechender proinflammatorischer Zytokine einhergeht. Die mRNA-Expression von IL-1 β und TNF- α bleibt bis zu 72 Stunden lang nach LPS-Injektion erhöht – viel länger als im adulten Gehirn (bis zu 24 Stunden). Die lang anhaltende Entzündungsreaktion im Gehirn korrelierte gut mit der verlängerten LPS-induzierten Verhaltensstörung von alternden Versuchstieren, was eine Verringerung des Appetits und einen depressiven Rückzug aus normalen sozialen Aktivitäten zur Folge hatte (Norden und Godbout, 2013). Alternde Tiere wiesen übertriebene Immunreaktionen auch auf andere Stressfaktoren wie hämorrhagische Schlaganfälle, Verletzungen, Neurotoxine oder Traumata auf (Wong, 2013). Dieser partielle Kontrollverlust über das angeborene Immunsystem des Gehirns könnte zu einer längeren Beeinträchtigung der Gehirnfunktion, des Gedächtnisses und der Kognition und im Extremfall auch zur Neurodegeneration führen.

Mikrogliazellen und altersbedingte neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen, einschließlich Alzheimer-, Parkinson- und die Huntington-Krankheit, sind unheilbare Krankheiten, die eine fortschreitende funktionelle Beeinträchtigung, Degeneration und den Tod neuronaler Zellen zur Folge haben. Obwohl jede der neurodegenerativen Erkrankungen eine eigene Ätiologie aufweist, entstehen viele von ihnen im fortgeschrittenen Alter und gehen mit anomalen Proteinablagerungen im Gehirn (sogenannter Amyloidose) einher. Aufgrund der weltweiten Alterung der Bevölkerung (Zahl der Menschen älter als 65 Jahre wird sich voraussichtlich in den nächsten 15–20 Jahren verdoppeln, und der Anteil der ältesten Alten (85+) wird von derzeit 7% auf 12% der Bevölkerung ansteigen), stellen diese Krankheiten große Herausforderungen für die öffentlichen Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt dar. Zum Beispiel sind von der Demenz, unter der die Alzheimer-Krankheit (AD) die vorherrschende Form ist, mehr als 25 Millionen Menschen weltweit betroffen. Die Hauptmerkmale der AD umfassen intrazelluläre Ansammlungen von hyperphosphoryliertem Mikrotubuli-assoziiertem Pro-

tein Tau, die Akkumulation von Amyloid- β -Ablagerungen im Hirnparenchym, den Verlust von Synapsen und eine progressive Beeinträchtigung der neuronalen Funktion, was schließlich zum Tod vieler Nervenzellen führt.

Neuere genomweite Assoziationsstudien haben viele Gene als AD-Risikofaktoren identifiziert, die mit den Mikrogliazellen bzw. der Immunantwort zusammenhängen. Das Risiko, das mit einer spezifischen Mutation in dem für das TREM2-Protein kodierenden Gen assoziiert ist, ist z. B. so hoch wie jenes, welches mit dem $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E assoziiert ist. Der Letztere war bekanntlich bis vor Kurzem der einzige bekannte genetische Risikofaktor für die sporadische Form der Alzheimer-Krankheit. Gleichzeitig wurde jedoch berichtet, dass der Unterschied in der Expression Immunsystem-relevanter Gene im Gehirn von jungen und alten gesunden Probanden viel größer ist als der zwischen Hirnen von gesunden Probanden und AD-Patienten gleichen Alters. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die altersbedingte milde chronische Entzündung und speziell die erhöhte Reaktivität der gealterten Mikrogliazellen die Entwicklung von AD fördern könnten. Einer der möglichen Mechanismen der entzündungsvermittelten Entstehung der Alzheimer-Krankheit wurde vor Kurzem von der Beth-Stevens-Arbeitsgruppe entdeckt. Es konnte gezeigt werden, dass die klassischen Komplementsystem-vermittelten Mechanismen der Beseitigung von Synapsen, die in der frühen postnatalen Entwicklung überschüssige Synapsen eliminieren, durch Amyloid-Ansammlungen reaktiviert werden und eine Mikroglia-vermittelte Zerstörung der Synapsen im Laufe der Alzheimer-Krankheit verursachen.

Sowohl beim Menschen als auch bei Mausmodellen der Erkrankung weisen Mikrogliazellen, insbesondere diejenigen, die sich in unmittelbarer Nähe der Amyloid- β -Ansammlungen (sogenannte senile Plaques) befinden, eine aktivierte Morphologie [siehe beispielsweise Abb. 1 in (Brawek et al., 2014)] und eine erhöhte Expression der proinflammatorischen Marker wie MHC II und CD68 auf. Darüber hinaus zeigen Plaque-assoziierte Mikrogliazellen eine dramatische funktionelle Beeinträchtigung: (i) mehr als 80% der Zellen sind „hyperaktiv“ in Bezug auf ihre spontane Kalzium-Signalgebung (Brawek et al., 2014); (ii) die Zellen zeigen eine verminderte phagozytotische Aktivität und (iii) beeinträchtigte Reaktionen auf Zell- bzw. Gewebeschäden in ihrer Nachbarschaft, wodurch das umgebende Gewebe nicht ausreichend geschützt wird. Zu beachten ist, dass TREM2 und CD33, die kürzlich als AD-Risiko-Gene identifiziert wurden, an der mikroglialen Phagozytose beteiligt sind. Während die letztgenannten Befunde auf eine Amyloid-induzierte Seneszenz der Mikrogliazellen hindeuten, weist eine übertriebene Kalzium-

Signalgebung auf die erhöhte Reaktivität der Plaque-assoziierten Mikrogliazellen hin. Wie bereits oben im Kontext des normalen Alterns der Mikroglia erwähnt, kann die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration die Herstellung und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen IL-1 β und IL-18 über den Caspase-1-vermittelten Weg hervorrufen. Ebenso bewirkt sie die Freisetzung von Stickstoffmonoxid sowie die Aktivierung der kalziumabhängigen Proteinphosphatase Calcineurin, welche die Zytokin-Expression durch Aktivierung des NFAT (*nuclear factor of activated T-cells*) hochreguliert (Sama und Norris, 2013). Interessanterweise benötigt ein NLRP3-Inflammasom, ein Caspase 1 aktivierender Multiprotein-Komplex, erhöhte intrazelluläre Kalziumpegel auch für die eigene Aktivierung. Die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms ist bei Menschen sowie Mäusen mit AD besonders hoch. Darüber hinaus reduziert die Deletion des NLRP3-Inflammasom codierenden Genes die Plaque-Belastung bei AD-Mäusen und schützt sie vor dem Verlust des räumlichen Gedächtnisses.

Obwohl die Tatsache, dass die Amyloid-Ablagerungen innerhalb des AD-Gehirns die Aktivierung von Gliazellen hervorrufen, seit der Pionierarbeit von Alois Alzheimer bekannt ist, wurden die aktivierten Mikrogliazellen bis vor Kurzem als eine Spätfolge der Amyloidose betrachtet, als eine Nebenerscheinung, welche die fortlaufende Pathologie entweder ein wenig verstärkt, oder es nicht schafft, mit ihr fertig zu werden. Erst vor Kurzem wurde klar, dass die altersbedingte Dysfunktion der Mikrogliazellen für die altersabhängige Akkumulation von Amyloiden in erster Linie entscheidend sein kann (Abb. 3).

Die anhaltende geringgradige Entzündung innerhalb des alternden Gehirns und die dadurch bedingte Dysfunktion der Mikroglia führen zur verminderten Beweglichkeit der mikroglialen Fortsätze sowie zur Beeinträchtigung der Phagozytosefähigkeit durch Sättigung der Substanzabbaumechanismen. Unter diesen Bedingungen können natürlich vorkommende Amyloide von Mikrogliazellen nicht effizient entdeckt und eliminiert werden, weswegen sie sich im Hirnparenchym ansammeln und dadurch wiederum eine verstärkte Dysfunktion von Mikrogliazellen verursachen. Diese Amyloid-induzierte Dysfunktion beschleunigt die Alterung von Mikrogliazellen, löst eine Komplementsystem-abhängige Synapseneliminierung hervor und verstärkt die Beeinträchtigung der intrazellulären Kalzium-Homöostase in Mikrogliazellen. Letzteres steigert die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- α und IL- β) über verschiedene kalziumabhängige Wege (z. B. Aktivierung von Caspase-1, Calcineurin oder NF κ B). Die proinflammatorischen Zytokine verstärken einerseits Entzündung im alternden Gehirn

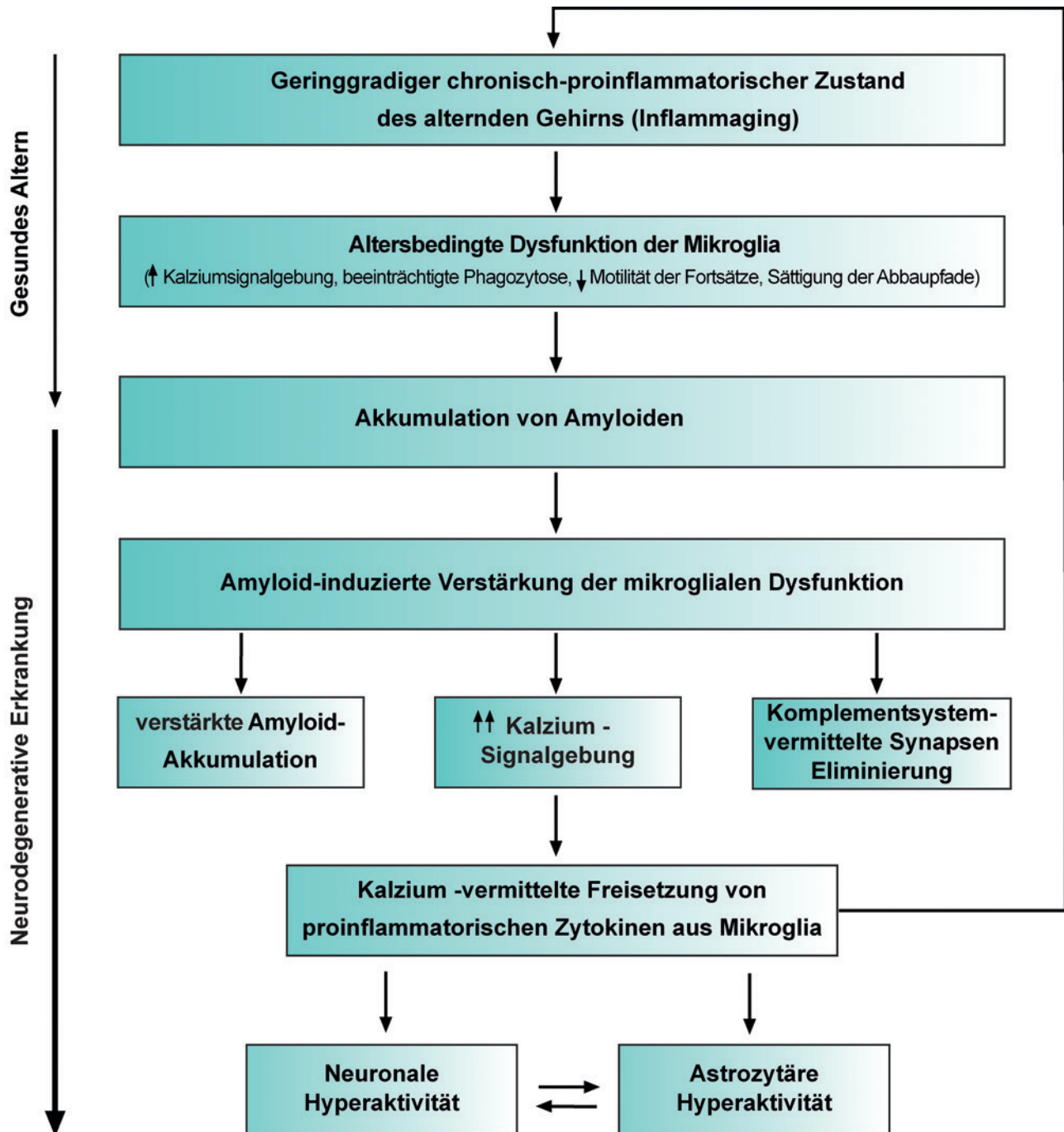


Abb. 3: Flussdiagramm der entzündungsbasierten Hypothese der Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen (Einzelheiten im Text).

und schließen so den Teufelskreis der entzündungsbedingten Hirnalterung. Andererseits verursachen sie die Hyperaktivität der Kalziumsignalgebung in Neuronen und Astrozyten (Brawek und Garaschuk, 2014), was die Amyloid-induzierte Dysfunktion neuronaler Netze verschlimmert (Abb. 3). Obwohl diese Hypothese noch einen strengen experimentellen Nachweis erfordert, stellt

ihre Plausibilität Mikrogliazellen und die geringgradige andauernde Entzündung des alternden Gehirns ins Zentrum von AD-fördernden pathologischen Ereignissen und ermöglicht es, die Alzheimer-Krankheit, aber vielleicht auch andere neurodegenerative Erkrankungen, als direkte Folge der altersbedingten Dysfunktion des Immunsystems des Gehirns zu betrachten.

Danksagung: Ich danke K. Riester und M. Olmedillas del Moral für die Bereitstellung von Daten für Abb. 1, A. Kaupp für die grafische Unterstützung sowie B. Brawek und B. Kovalchuk für ihre Kommentare zum Manuskript. Diese Arbeit wurde von der Alzheimer Forschung Initiative e. V. (Nr. 14812) und der VolkswagenStiftung (Nr. 90233) unterstützt. Ich entschuldige mich bei allen Kollegen, deren Publikationen auf Grund des begrenzten Literaturumfanges dieses Übersichtsartikels nicht explizit berücksichtigt werden konnten.

Glossar

TREM-2 (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*), ein Immunglobulin, das Entzündungsreaktionen in Makrophagen hemmt. Im Gehirn wird TREM-2 ausschließlich von Mikrogliazellen exprimiert.

DAP12 (*DNAX-activating protein 12 kDa*), ein von TREM-2 verwendetes Adaptermolekül zur intrazellulären Signalübertragung.

Siglecs (*sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins*), an Sialinsäure bindende Immunglobuline. Unter physiologischen Bedingungen scheint die Erkennung von Sialinsäuren auf der neuronalen Glykokalyx die zelluläre Integrität zu signalisieren und damit die Aktivierung von Mikrogliazellen zu hemmen.

CX3CL1 (CX3C-Ligand, Fraktalkin), ein Zytokin, das an der Adhäsion und Migration von Leukozyten beteiligt ist.

CX3CR1 (CX3C-Chemokin-Rezeptor 1), Rezeptor für das Chemokin Fraktalkin.

MHC II (Haupthistokompatibilitätskomplex II), ein Oberflächenprotein, das normalerweise nur auf Antigen-präsentierenden Zellen zu finden ist.

ROS (reaktive Sauerstoffspezies), reaktive chemische Spezies, die Sauerstoff enthalten. Unter physiologischen Bedingungen sind ROS an der Zell-Signalgebung und der Homöostase beteiligt, in hohen Konzentrationen verursachen sie Zellschäden durch oxidativen Stress.

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), ein Wachstumsfaktor, der für die neuronale Differenzierung und für das Überleben der Nervenzellen wichtig ist.

NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), ein ubiquitärer Transkriptionsfaktor, der an zellulären Reaktionen auf Stress, Zytokine, freie Radikale, Schwermetalle, Ultraviolett-Bestrahlung und bakterielle oder virale Pathogene beteiligt ist.

TNF-α (Tumornekrosefaktor α) eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine, die durch aktivierte Makrophagen produziert werden.

TGF-β (transformierender Wachstumsfaktor β) ein immunsuppressives Zytokin, das von vielen Zelltypen einschließlich Makrophagen sezerniert wird.

IL-1β (Interleukin-1β), eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine. IL-1β ist an vielen Vorgängen, einschließlich der Zellproliferation, Differenzierung, Apoptose, entzündlicher Schmerzüberempfindlichkeit etc. beteiligt.

IL-6 (Interleukin 6), ein proinflammatorisches Zytokin, das durch Makrophagen und T-Zellen sezerniert wird. IL-6 ist ein wichtiger Auslöser der Körpertemperaturerhöhung (Fieber) und der Akute-Phase-Reaktion.

IL-4 (Interleukin 4), ein entzündungshemmendes Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der Wundreparatur spielt.

IL-10 (Interleukin 10), ein entzündungshemmendes Zytokin, das LPS-vermittelte Induktion von proinflammatorischen Zytokinen hemmt.

CD11b (*cluster of differentiation molecule 11b*), ein von vielen Leukozyten einschließlich Monozyten, Granulozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen exprimiertes Oberflächenmolekül. Unter entzündlichen Bedingungen reguliert es die Chemotaxis, die Leukozytenadhäsion, die zellvermittelte Zytotoxizität sowie die Phagozytose.

CD14 (*cluster of differentiation molecule 14*), ein Oberflächenmolekül, das hauptsächlich in Makrophagen exprimiert wird und als Co-Rezeptor für die Erkennung von LPS dient.

CD68 (*cluster of differentiation molecule 68*), ein Glykoprotein, das in lysosomalen und Oberflächenmembranen myeloider Zellen vorkommt. CD68 ist ein Marker für die Phagozytose-Fähigkeit der Zelle.

CD33 oder **Siglec-3** (*sialic acid binding Ig-like lectin 3*), ein Sialinsäure-Rezeptor, der auf myeloiden Zellen exprimiert wird.

ICAMs (*intercellular adhesion molecules*), Immunglobuline, die kontinuierlich in niedrigen Konzentrationen in den Membranen von Leukozyten vorliegen.

CD200 (*cluster of differentiation molecule 200*), ein Immunglobulin, das die Aktivität myeloider Zellen hemmt.

CD200R, Rezeptor für CD200. Im ZNS exprimieren Mikrogliazellen CD200R, während CD200 auf der Membran von Neuronen und Astrozyten exprimiert wird. Zusammen hemmt dieses Ligand-Rezeptor-Paar Entzündungsreaktionen der Mikrogliazellen.

LPS (Lipopolysaccharide), ein Bestandteil der bakteriellen Zellwand von Gram-negativen Bakterien, der eine angeborene Immunantwort hervorruft.

ApoE (Apolipoprotein E), eine Klasse von Apolipoproteinen. Fasst Proteine zusammen, die Lipoproteine, fettlösliche Vitamine und Cholesterin transportieren.

Literatur

- Biber, K., Neumann, H., Inoue, K. and Boddeke, H.W. (2007). Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia. *Trends Neurosci.* 30, 596–602.
- Brawek, B. and Garaschuk, O. (2014). Network-wide dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res.* 427–438.
- Brawek, B., Schwendele, B., Riester, K., Kohsaka, S., Lerdkrai, C., Liang, Y. and Garaschuk, O. (2014). Impairment of in vivo calcium signaling in amyloid plaque-associated microglia. *Acta Neuropathol.* 127, 495–505.
- Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., Panourgia, M.P., Invidia, L., Celani, L., Scurti, M., Cevenini, E., Castellani, G.C. and Salvioli, S. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and

- longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing. Dev.* 128, 92–105.
- Hanisch, U.K. and Kettenmann, H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat. Neurosci.* 10, 1387–1394.
- Norden, D.M. and Godbout, J.P. (2013). Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39, 19–34.
- Sama, D.M. and Norris, C.M. (2013). Calcium dysregulation and neuroinflammation: discrete and integrated mechanisms for age-related synaptic dysfunction. *Ageing Res. Rev.* 12, 982–995.
- Streit, W.J. (2006). Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? *Trends Neurosci.* 29, 506–510.
- von Bernhardi, R., Tichauer, J.E. and Eugenin, J. (2010). Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders. *J. Neurochem.* 112, 1099–1114.
- Wake, H., Moorhouse, A.J., Miyamoto, A. and Nabekura, J. (2013). Microglia: actively surveying and shaping neuronal circuit structure and function. *Trends Neurosci.* 36, 209–217.
- Wong, W.T. (2013). Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front. Cell. Neurosci.* 7, 22.
- Wu, Y., Dissing-Olesen, L., MacVicar, B.A. and Stevens, B. (2015). Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. *Trends Immunol.* 36, 605–613.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2016-A057>

Autoreninformationen



Prof. Dr. Olga Garaschuk
 Physiologisches Institut, Lehrstuhl II,
 Universität Tübingen, Keplerstr. 15,
 72074 Tübingen
 Tel: +49 7071 2973640
 Fax: +49 7071 295395
 E-Mail: olga.garaschuk@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Olga Garaschuk (geb. 1966 in Kyiv, Ukraine) studierte physiko-chemische Biologie am Moskauer Institut für Physik und Technologie (1983–1989; Diplom mit Auszeichnung) und promovierte 1992 am Bogomoletz Institut für Physiologie (Kyiv). Zwischen 1992 und 1997 arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Bogomoletz Institut für Physiologie (Kyiv), am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (Göttingen) und am Institut für Physiologie der Universität des Saarlandes. 2003 habilitierte sie für das Fachgebiet Physiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (München). 2006 folgte die Berufung zur Universitätsprofessorin für Neuronale Bildgebung (W2) am Institut für Neurowissenschaften der Technischen Universität München und seit 2008 ist sie die Inhaberin des II. Lehrstuhls für Physiologie an der Eberhard Karls Universität Tübingen. Die Forschungsprojekte von Prof. Garaschuk beschäftigen sich mit der Funktionsanalyse neuronaler Netzwerke in vivo, besonders in Bezug auf die adulte Neurogenese, Interaktion zwischen dem Nerven- und dem Immunsystem des Gehirns sowie die Alterung und Neurodegeneration.