

Zusammenfassung

Mit ~50 % aller zentralen noradrenergen Neurone ist der Locus Coeruleus (LC) der wichtigste noradrenerge Nucleus des Gehirns. Der LC liegt lateral am vierten Ventrikel im dorso-rostralen Anteil des Pons. Von hier projizieren die LC Neurone durch das gesamte zentrale Nervensystem. Aufgrund dieses weitreichenden neuronalen Netzwerks, ist der LC an vielen verschiedenen Gehirnfunktionen beteiligt wie z.B. Schlaf, Erregungszustände, Aufmerksamkeit und Stress. Viele Studien haben die Rolle des LCs in der Regulation von Schlaf und von Erregungszuständen untersucht. Diese konnten zeigen, dass verschiedene Aktivitätsmuster des LCs mit unterschiedlichen Schlafphasen und Erregungszuständen korrelieren. Desweiteren wurde gezeigt, dass der noradrenerge dorsale Raphe Nucleus, ähnlich wie der LC, seine Aktivität in Abhängigkeit von verschiedenen Schlafphasen ändert. Obwohl auch schon gezeigt wurde, dass der LC und der dorsale Raphe Nucleus sich gegenseitig innervieren und modulieren ist die physiologische Relevanz dieser neuronalen Verbindung nicht vollends untersucht.

Um die genaue Rolle des LCs im zentralen Nervensystem und seine Modulation durch Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) besser zu verstehen ist es essenziell die intrinsischen Membraneigenschaften der LC Neuronen elektrophysiologisch zu charakterisieren. Obwohl vorangegangene Studien bereits einige elektrophysiologische Eigenschaften von LC Neuronen beschrieben haben, gibt es drei wesentliche Gründe die es notwendig machen diese Charakterisierung zu konsolidieren: Erstens wurden vorherige Studien fast ausschließlich in Ratten, Katzen und Affen durchgeführt. Heute ist jedoch die Maus eines der vielseitigsten und damit eines der wichtigsten Modellorganismen für viele biologische Forschungsfelder. Zweitens haben die meisten dieser Studien die Funktionen des LCs in Hinblick auf sein gesamtes Netzwerk erforscht oder haben die untersuchten Neurone nicht synaptisch isoliert um tatsächlich die intrinsischen Eigenschaften zu erfassen. Drittens ist es heute möglich, mittels der in den letzten Jahren weiterentwickelten "perforated patch clamp" Technik, Neurone abzuleiten ohne deren intrinsischen Prozesse zu stören.

Aus diesen Gründen wurde die "perforated patch clamp" Technik auf synaptisch isolierte LC Neurone in Maushirnschnitten angewendet um die intrinsischen Membraneigenschaften von Maus LC Neuronen zu charakterisieren. Desweiteren wurde auf Grundlage dieser Charakterisierung die Modulation der LC Neurone durch 5-HT untersucht.

Im Einklang mit der Literatur feuerten alle LC Neurone spontan mit einer sehr regelmäßigen Frequenz. Diese spontane Aktivität wurde durch die synaptische Isolation nicht gestoppt, jedoch führte sie zu einer Erhöhung der Feuerfrequenz. Durch Stimulation ausgelöste Aktionspotentialserien waren gefolgt von einer Ca^{2+} abhängigen und langanhaltende Nachhyperpolarisation. Außerdem zeigten alle abgeleiteten LC Neurone nach einer hyperpolarisierenden Stimulation eine Latenz zum ersten Aktionspotential (AP). Diese Latenz war stark abhängig von schnellen transienten K^+ Ionenströmen. Interessanterweise konnten die APs von LC Neuronen, aufgrund von Unterschieden in ihrer Depolarisationsrate und Schwelle, in mindestens zwei unterschiedliche Typen unterteilt werden.

Applikation von 5-HT modulierte LC Neurone in einer bidirektionalen Art und Weise. Zum einen reduzierte 5-HT die Responsivität auf schwache Stimuli durch eine hyper-

polarisation des Membranpotenzials und Erniedrigung des Eingangswiderstands. Zum anderen erhöhte 5-HT drastisch die Responsivität zu stärkeren Stimuli, wodurch LC Neurone, im Vergleich zu Kontrollwerten, mit deutlich mehr APs auf den gleichen Stimulus antworteten. Die erniedrigte Responsivität ist wohlmöglich durch die Modulation von G-Protein gekoppelte K^+ Ionenkanäle zu erklären. Okklusionsexperimente konnten zeigen, dass die erhöhte Responsivität von spannungsaktivierten Ca^{2+} Ionenkanäle und Ca^{2+} abhängigen K^+ Ionenkanälen getrieben ist. Diesbezüglich konnte weiter gezeigt werden, dass Ca^{2+} Transienten die durch Aktionspotentialserien ausgelöst wurden, durch die Applikation von 5-HT reduziert wurden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Ionenstrom der durch schwach leitende K_{Ca} Ionenkanäle geleitet wird durch 5-HT reduziert wird. Diese Ergebnisse legen nahe, dass durch 5-HT das Signal-Rausch-Verhältnis moduliert und somit die Signaldetektion verändert wird. Diese spannende Interpretation beschreibt also einen Mechanismus durch den die Signalverarbeitung direkt durch die Modulation von intrinsischen Membraneigenschaften individueller Neurone beeinflusst wird.

Zusammengefasst konnten die in Ratten beschriebenen elektrophysiologischen Charakteristika von LC Neuronen auch für Maus LC Neurone bestätigt werden. Darüberhinaus konnte mindestens zwei Typen von APs identifizieren was andeutet, dass die Zellpopulation des LCs weniger homogen ist als viele bisherige Studien nahelegen. Die Ergebnisse der 5-HT Experimente bestätigten, dass 5-HT LC Neurone moduliert, jedoch auf eine deutlich komplexere Art und Weise als bisher beschrieben.