

Simon Alexander Kranig
Dr. med.

Synaptic Plasticity and Neuronal Network Activity in Mouse Hippocampal Slices: Studies on the Role of Key Molecules

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Der Hippocampus stellt eine Kernstruktur vieler mit Lernen und Gedächtnis assoziierter Prozesse im ZNS dar und vermag hierbei verschiedene zustandsabhängige Oszillationsmuster anzunehmen. In vitro Schnittpräparate des Gehirnes stellen ein essentielles Mittel bei der Erforschung und dem Verstehen der verschiedenen physiologischen Zustände des Hippocampus dar; dies gilt sowohl für Abläufe auf der Netzwerk- als auch auf der zellulären Ebene.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei zentrale regulatorische Schnittstellen der Signaltransduktion und der Netzwerkkommunikation untersucht und im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die normalen physiologischen Funktionen des Hippocampus untersucht und manipuliert. Dabei lag der Fokus auf den verschiedenen Oszillationsmustern des Hippocampus. Die spezifischen Auswirkungen der Manipulation bieten hier nicht nur tiefere Einsicht in die Entstehung, sondern auch Aufschluß über mögliche Pathologien, die eng mit der physiologischen Funktion verknüpft sind.

- Hyperpolarisationsaktivierte und zyklisch Nukleotid-gesteuerten Kanäle, die im Herzen auch als

Schrittmacherkanäle bekannt sind, werden zudem weitläufig im Gehirn exprimiert. Hier sind sie in einer Reihe von verschiedenen Funktionen involviert. Diese stammen aus dem Feld der Rezeption und der zeitlichen Integration von dendritischen Signalen, sowie der Erzeugung rhythmischer Oszillationen und der Regulierung zeitlicher Präzision während neuronaler Aktivität. Jüngste Daten lassen außerdem auf eine Beteiligung bei der Entwicklung von neuro-pathologischen Schmerzen, sowie auf einen Einfluß auf den Verlauf epileptischer Anfälle schließen. In dieser Arbeit wurden die Kanäle mittels Cäsiumchlorid und Cilobradine geblockt. Die Ergebnisse zeigen, dass hyperpolarisationsaktivierte und zyklisch Nukleotid-gesteuerte Kanäle einen deutlichen Einfluss auf die Entstehung der spezifischen Oszillationsmuster des Hippocampus haben. Ihre Blockade bewirkt einen Anstieg der Sharp Wave Ripple Amplitude und eine Verminderung ihrer Frequenz. Ferner scheinen hyperpolarisationsaktivierte und zyklisch Nukleotid-gesteuerte Kanäle die gesamte Erregbarkeit von Nervenzellen im Hippocampus zu beeinflussen. Ihre Blockade bewirkt hier eine Verringerung der evozierten Populations Spike Amplituden.

- Der hämatopoetische Wachstumsfaktor GM-CSF exprimiert im ZNS pro-neurogene und anti-apoptische Effekte. Neuere Publikationen berichten von Verhaltens- und Lernstörungen in Mäusen mit einem GM-CSF Rezeptor Knockout. Um den kognitiven Einfluß auf einer funktionalen Ebene zu untersuchen, wurde ein Protokoll für synaptische Langzeitpotenzierung im Hippocampus analysiert. Die Ergebnisse zeigen entgegen der Erwartungen keine funktionellen Veränderungen der synaptischen Potenzierung und Plastizität in dem Knockout Modell. Die Korrelation zwischen hippocampalem LTP

und komplexen Vorgängen wie das Lernen wird im Weiteren diskutiert.

- Ein signifikanter Anteil von Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie ist auch von Lernstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen betroffen. Die Ätiologie dieser Störungen ist allerdings bis jetzt nur unvollständig verstanden. In dieser Arbeit wurden verschiedene hippocampale Oszillationszustände in einem allgemein akzeptierten Mausmodell der Duchenne Muskeldystrophie im Netzwerk und auf der zellulären Ebene analysiert. Die Daten zeigen ein funktional intaktes hippocampales Netzwerk im Mausmodell, mit einigen Variationen im Bereich der Gamma Oszillationen und der hochfrequenten Ripple (~ 200 Hz) Oszillationen, als auch dem aktiven Feuerverhalten der einzelnen Neurone innerhalb des aktiven Netzwerkes. Die Gamma Frequenz war höher in dem Duchenne Mausmodell; die Ausprägung der hochfrequenten Ripple Komponente war regionsspezifisch innerhalb des Hippocampus. Darüber hinaus feuerten CA3 Pyramidenzellen der Muskeldystrophie Mäuse weniger Aktionspotentiale mit antidromer Form, waren jedoch während der Sharp Waves stärker hyperpolarisierten und waren tendenziell öfters gänzlich inaktiviert während des Zeitraumes einer Messung.