Karl Martin Keller
Dr. med.

Aktivitätsabhängige Plastizität hippocampaler neuronaler Ensembles *in vitro*

Fach/Einrichtung: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

„Lernen“ ist die elektro-biochemische Modulation des zentralen Nervensystems, welche als neuronale Plastizität bekannt ist. Dabei führen Veränderungen auf molekularer bzw. subzellulärer Ebene zur Modulation der Netzwerkaktivität und damit letztendlich zu einem veränderten Verhalten. Im Vergleich zur „klassischen“ synaptischen Plastizität sind Plastizitätseffekte auf Netzwerkebene kaum verstanden. Jedoch ist die Plastizität neuronaler Netzwerke ein wichtiges Bindeglied im Verständnis der Auswirkung von molekularen Effekten auf das Verhalten und wird daher in vorliegender Arbeit im Hippocampus untersucht. Der Hippocampus spielt eine entscheidende Rolle in der Gedächtniskonsolidierung und der räumlichen Orientierung, welche durch ortsspezifisch aktive Neurone („*place cells*“) unterstützt werden. Durchquert eine Maus einen Raum, werden verschiedene solcher „*place cells*“ aktiv und kodieren den zurückgelegten Weg als funktionelle neuronale Einheit. Solche funktionelle Einheiten bilden neuronale Ensembles und werden während „*sharp-wave ripple*“ Oszillationen (SPW-R) repetitiv reaktiviert. Dies scheint ein wesentlicher Mechanismus der Gedächtniskonsolidierung zu sein, denn die selektive Unterdrückung der SPW-R Aktivität reduziert die räumliche Gedächtnisleistung. Jedoch ist weitgehend unklar, wie SPW-R-assoziierte Ensemble-Reaktivierung das hippocampale Netzwerk beeinflusst.

In der vorliegenden Arbeit wurde die repetitive SPW-R Aktivität *in vitro* modelliert und deren Auswirkungen auf das hippocampale Netzwerk untersucht. Hierzu wurde eine elektrische Stimulation im suprapyramidalen Blatt des Gyrus dentatus etabliert, mit welcher repetitiv und stereotyp SPW-R im Cornu ammonis (CA) evoziert werden können. Im Folgenden wurde ein spezifisches SPW-R Oszillationsmuster 100-fach repetitiv ausgelöst und mittels geeigneter Algorithmen analysiert. In Folge der repetitiven Stimulationen homogenisierten sich die evozierten Wellenformen, was eine Stabilisierung des zugrunde liegenden neuronalen Ensembles nahelegt. Analog dazu reduzierten auch die spontan auftretenden SPW-R Oszillationen ihre Variabilität, wodurch sich die gesamte Netzwerkaktivität homogenisierte. Interessanterweise war die Stabilisierung im distalen Teil des Cornu ammonis (CA1) stärker ausgeprägt als in der proximal gelegenen CA3 Region, wo sich die Ensembles in Ruhe destabilisierten. Des Weiteren war die Stabilisierung in CA1 abhängig von der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren sowie von der zeitlichen Relation zwischen dem Stimulationszeitpunkt und der spontanen Aktivität. Beide Befunde verweisen auf eine Beteiligung von synaptischer Plastizität in der durch Stimulation induzierte Stabilisierung des CA1 Netzwerks.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass repetitive SPW-R Aktivität die Konsolidierung hippocampaler neuronaler Ensembles unterstützt. Das Verhalten der Subregionen CA1 und CA3 weist charakteristische Unterschiede auf, die ebenso wie die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen weiterer Untersuchungen bedürfen.