

Ancău Mihai

Dr. med.

## **The role of N-methyl-D-aspartate-receptors in the development of neuronal activity in the medial entorhinal cortex**

Einrichtung: Neurologie, DKFZ

Doktormutter: Prof. Dr. med. Hannah Monyer

Der Fokus dieser experimentellen Dissertation war die Rolle von N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren in der Entwicklung von räumlich-selektiven Zellen, insbesondere *grid cells*, im medialen entorhinalen Kortex von Mäusen.

Eine der bislang unbeantworteten Fragestellungen in diesem Bereich betraf die Mechanismen, die das geometrische Muster der elektrisch-räumlichen Aktivität von *grid cells*, aber auch von anderen Zelltypen, wie *head direction cells*, *conjunctive cells* und *border cells* erzeugen, die alle im Bereich der retrohippocampalen Arealen angesiedelt sind. Dadurch, dass N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren nachweislich der somatotopischen Organisation vom primären somatosensorischen und visuellen Kortex unterliegen, und darüber hinaus, der mediale entorhinale Kortex eine modular aufgebaute Struktur aufweist, konturierte sich die Frage, ob nicht etwa N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren auch an dessen Entwicklung wesentlich dazu beitragen.

Um einen kompletten Verlust von N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren im medialen entorhinalen Kortex herbeizuführen, war es ausreichend, ein Knockout des Gens für die *NRI* Untereinheit des NMDA Rezeptors anhand vom *Cre-loxP*-System, 4 Tage nach Geburt in *NRI-floxed* Mäusen zu erzeugen. Sobald die Mäuse den Erwachsenenalter erreichten, wurde elektrische Aktivität aus ihren medialen entorhinalen Kortex *in vivo* in einem offenen Feld aufgenommen.

Die Knockout-Mäuse zeigten alle eine signifikante Reduktion der Anzahl der elektrisch ableitbaren Zellen und des Anteils an *grid cells* im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen. Trotzdem, wiesen die wenigen übrig gebliebenen *grid cells* gleiche Eigenschaften wie jene in Wildtyp-Mäusen auf. Alle anderen räumlich selektiven Zellen, d. h. *head direction cells*, *conjunctive cells* und *border cells*, zeigten keinerlei Auffälligkeiten in den Knockout-Mäusen. Auch die *theta* Modulation des lokalen Feldpotenzials und die Korrelation zwischen den Aktionspotenzialszeiten und der *theta* Phase blieben unverändert in Knockout-Mäusen.

Diese Studie identifiziert und charakterisiert ein Protokoll, das zur gezielten Testung der Funktion von *grid cells* in Verhaltensanalysen und des Einflusses des *grid cell* Signals auf die *place cells* im Hippocampus gebraucht werden kann.