

Katinka Marie Beyer
Dr. med.

Downstream effects of sharp wave-ripple oscillations on medial entorhinal cortex layer V neurons *in vitro*

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

Die Hirnregionen Hippocampus und entorhinaler Cortex sind Teil des medialen Temporallappens, wobei der Hippocampus sich als Teil des Allocortex anatomisch deutlich vom isocortikalen entorhinalen Cortex unterscheidet. Eine Funktion des medialen Temporallappens ist die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis. Die diesem Prozess zu Grunde liegenden Mechanismen und Interaktionen zwischen den beiden Regionen prägen Gedächtnistheorien in allen Hirnregionen. Die Neurone des Hippocampus zeigen verschiedene verhaltensabhängige Netzwerk-Oszillationen, welche wahrscheinlich der Organisation neuronaler Aktivität während der Gedächtniskonsolidierung dienen. Während sogenannter Sharp wave-ripple Komplexe, welche vor allem während des Tiefschlafes auftreten, werden Neurone in den hippocampalen Regionen Cornu ammonis 3 und 1 in ~ 200 Hz Oszillationen rekrutiert, welche sich dann weiter in den entorhinalen Cortex verbreiten. Eine stark reziproke Verbindung zwischen dem entorhinalen Cortex und weiten Teilen des restlichen Cortex erlaubt möglicherweise eine Modulation neuronaler Aktivität durch Sharp wave-ripple Komplexe in weiteren Teilen des Gehirns. Die zeitlich präzise Organisation von Neuronen in ~ 200 Hz Oszillationen während der Sharp wave-ripple Komplexe dient hierbei möglicherweise der selektiven Synchronisation von Neuronengruppen, welche während vorangegangenen Verhalten gemeinsam aktiv waren, also episodisch verknüpfte Inhalte repräsentieren. Als Ergebnis der synchronen Aktivität, könnte die Stärke der synaptischen Verbindungen zwischen den Neuronengruppen selektiv verändert werden. Wie genau die Verbreitung von Sharp wave-ripple Komplexen abläuft und ob sich die hochorganisierten zeitlichen Organisationsmuster in den synaptischen Strömen sowie der Aktivität von Neuronen im medialen entorhinalen Cortex widerspiegelt, ist dabei nicht gut untersucht.

Um der Verbreitung von Sharp wave-ripple Komplexen in den medialen entorhinalen Cortex zu Grunde liegende Mechanismen zu untersuchen, wurde die Aktivität von Projektionsneuronen in Schicht V des medialen entorhinalen Cortex in horizontalen Hirnschnitten der Maus untersucht. Hierbei wurden intrazelluläre Messungen mit scharfen Elektroden oder mit der Patch-Clamp-Technik an Neuronen des medialen entorhinalen Cortex mit extrazellulären Messungen der sich ausbreitenden Netzwerk-Oszillationen im Cornu ammonis 1 sowie der Schicht V des medialen entorhinalen Cortex kombiniert. Für einen Vergleich mit einer intrahippocampalen Verbreitung wurden mit den selben Methoden Einzelzellmessungen an Neuronen des Cornu ammonis 1 in Kombination mit extrazellulären Messungen der sich ausbreitenden Netzwerk-Oszillationen im Cornu ammonis 3 und - 1 durchgeführt.

Auf jeden Sharp wave-ripple Komplex in Cornu ammonis 1 folgte ein negativer Ausschlag im Feldpotential des medialen entorhinalen Cortex. Die Ausbreitung erfolgte hierbei größtenteils über eine monosynaptische, exzitatorische

Faserverbindung im Alveus, sodass das Zeitfenster exzitatorischer synaptischer Ströme in Projektionsneuronen der Schicht V des medialen entorhinalen Cortex direkt von dem der Aktionspotentiale in Cornu ammonis 1 abhing. Ein Vergleich der intrahippocampalen Verbreitung von Cornu ammonis 3 zu -1 zeigte eine ähnliche Rolle von exzitatorischen Faserverbindungen. Allerdings fiel in Cornu ammonis 1 eine zusätzliche starke Sharp wave-ripple Komplex abhängige, rhythmische Rekrutierung von Interneuronen auf, welche sich auch in extrazellulär messbaren Netzwerk-Oszillationen widerspiegelte; vergleichbare Mechanismen während der Verbreitung in den medialen entorhinalen Cortex konnten jedoch nicht gezeigt werden.

Diese Unterschiede in der Verbreitung von Sharp wave-ripple Komplexen unterstreichen das Auftreten von differenzierten Verarbeitungsprozessen während der Verbreitung von Netzwerkaktivität in jeder einzelnen Region des medialen Temporallappens und gegebenenfalls weiten Teilen des restlichen Cortex.