

Paul Jona Grube  
Dr. med.

## **The Effects of Oxygen-Glucose Deprivation on Hippocampal Networks in Mice**

Fach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Die Eigenschaften neuronaler Netzwerke nach einem hypoxisch-ischämischen Insult sind unzureichend erforscht. In der vorliegenden Arbeit untersuche ich den Effekt eines transienten Entzugs von Sauerstoff und Glukose auf die Funktion hippocampaler Netzwerke und verschiedene Klassen hippocampaler Neurone. Es wird angenommen, dass *Fast-spiking*-Interneurone, welche für schnelle, rhythmische Netzwerkoszillationen unentbehrlich sind, aufgrund ihres hohen metabolischen Bedarfs besonders anfällig für Sauerstoffmangelzustände sind. Daher lag ein besonderes Augenmerk auf der Empfindlichkeit dieser Interneurone.

Zur Untersuchung des hippocampalen Netzwerks wurden lokale Feldpotenziale in akuten hippocampalen Hirnschnitten aufgezeichnet. Diese zeigen unter normalen Bedingungen spontane *sharp-wave-ripple*-Oszillationen, welche ein Muster koordinierter Netzwerkaktivität darstellen und essenziell für die Gedächtnisfunktion sind. Nach dem Entzug von Sauerstoff und Glukose sowie der darauffolgenden Reoxygenierung erholten sich *sharp-wave-ripple*-Oszillationen, jedoch mit reduzierter Inzidenz, Amplitude und *ripple*-Energie.

Um die zugrundeliegende neuronale Aktivität zu untersuchen, wurden extrazelluläre Aktionspotenziale mit Tetroden aufgezeichnet und einzelnen Einheiten zugeordnet. Diese wiederum wurden mithilfe von maschinellem Lernen in Pyramidenzellen und *fast-spiking*-Interneurone gruppiert. *Fast-spiking*-Interneurone waren deutlich empfindlicher gegenüber dem transienten Insult als Pyramidenzellen. Die starke Verminderung schneller inhibitorischer Aktionspotenziale wurde in *cell-attached* Aufzeichnungen von Interneuronen, welche Paralbumin exprimieren, validiert. Die Kopplung der Zellaktivität an das Netzwerk blieb trotz allem weitestgehend intakt.

Um postsynaptische Effekte zu untersuchen, wurden spontane inhibitorische und exzitatorische postsynaptische Ströme sowie inhibitorische und exzitatorische Leitfähigkeiten während *sharp-wave-ripple*-Komplexen in *whole-cell-voltage-clamp*-Aufzeichnungen von Pyramidenzellen beobachtet. Die Intervalle zwischen exzitatorischen Strömen waren vermindert, während inhibitorische Ströme in verlängerten Intervallen auftraten. Dies spricht für einen eher exzitatorischen Status des posthypoxischen Netzwerkes. Adererseits waren beide Arten von Leitfähigkeit während *sharp-wave-ripples* um einen ähnlichen Faktor vermindert, sodass die exzitatorisch-zu-inhibitorisch-Ratio während spontaner, synchroner Netzwerkaktivität unverändert blieb.

Alles in allem sprechen die im Rahmen meiner Arbeit erhobenen Daten für ein differenziertes Bild von Netzwerkveränderungen infolge transientser Hypoxie-Ischämie. Eine verminderte Erholung von *fast-spiking*-Interneuronen könnte der beobachteten Reduktion von *sharp-wave-ripple*-Oszillationen zugrunde liegen. Daher könnten Therapieansätze, welche den Erhalt inhibitorischer Funktion nach einem Schlaganfall zum Ziel haben, dabei helfen, kognitive Defizite nach einem Schlaganfall zu vermindern.