

I Abstract

Der Hippocampus ist ein im Temporallappen des Säugergehirns gelegenes Kerngebiet, das eine zentrale Rolle bei der Gedächtnisbildung und -konsolidierung spielt. Eine wichtige Funktion hierbei scheinen aufgrund neuerer Forschungen synchronisierte Potentialschwankungen von Neuronen (sog. Netzwerk-Oszillationen) zu haben.

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten wurden *in vitro* zelluläre, pharmakologische und Netzwerk-Eigenschaften von *sharp wave-ripple* Komplexen (SPW-R) untersucht. *Sharp waves* und die ihnen aufmodulierten ~200 Hz *ripple*-Oszillationen gelten als Träger von neu in den Hippocampus aufgenommenen Gedächtnisinhalten und bilden neben Theta-/Gamma-Oszillationen das zweite fundamentale Muster elektrischer Aktivität im Hippocampus. Mit dem hier vorgestellten Modell gelang es erstmals, das verhaltensphysiologisch relevante Phänomen der SPW-R unter *in vitro*-Bedingungen zu untersuchen und zugrunde liegende zellphysiologische und Netzwerk-Mechanismen zu beschreiben.

Die Analyse ihres Ausbreitungsverhaltens ergab, dass SPW-R in der Area CA3 generiert werden und in die übrigen Felder des Hippocampus propagieren. Das laminare Spannungsprofil der Signale zeigte positive Auslenkungen in den Strata oriens und pyramidale mit negativen Amplituden in den Strata radiatum und lacunosum-moleculare. In einer Serie pharmakologischer Experimente wurde die Rolle verschiedener chemisch-synaptischer Transmittersysteme untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Initiierung von *sharp waves* an glutamaterge (AMPA-Rezeptor-vermittelte) sowie GABA_A-Rezeptor-vermittelte Transmission gekoppelt ist.

Für hochfrequente Oszillationen im *ripple*-Frequenzband wurde dagegen nachgewiesen, dass sie auch in der Abwesenheit GABA_A-Rezeptor-vermittelter Transmission synchronisiert werden können. Die Blockade von NMDA- oder GABA_B-Rezeptoren hatte keinen Einfluss auf die Generierung oder die Ausbreitung von SPW-R bzw. die innere Struktur der *ripple*-Oszillationen.

Dagegen wurde nach pharmakologischer Blockade der elektrischen Kopplung von Neuronen über Gap junctions eine Abnahme der Inzidenz der *sharp waves* sowie eine Desynchronisierung stimulationsinduzierter ~200 Hz-Oszillationen beobachtet. Im Einklang mit diesen Befunden zeigten auch Untersuchungen an Hippocampus-Schnitten von Connexin36- (Cx36-) defizienten Mäusen sowohl eine Abnahme der Inzidenz von SPW-R als auch eine Reduktion der Oszillationsfrequenz der *ripples*.

Die Analyse zellulären Verhaltens während SPW–R zeigte eine starke Aktivierung der betrachteten Zellpopulation auf der Netzwerkebene. Ableitungen aus einzelnen Pyramidenzellen hingegen demonstrierten mehrheitlich eine deutliche Inhibierung dieser Zellen.

Mit der Etablierung des hier vorgestellten Modells von SPW–R konnte die Voraussetzung geschaffen werden, unter den Bedingungen der *in vitro*-Elektrophysiologie ein hoch relevantes neurophysiologisches Aktivitätsmuster experimentell besser zugänglich zu machen. Anhand dieses neuen Modells wurden mit verschiedenen elektrophysiologischen und pharmakologischen Techniken grundlegende Eigenschaften und Mechanismen von SPW–R beschrieben.