

II Einleitung

Die Resultate der hier vorgestellten Arbeiten (1-3) wurden im Hippocampus erhoben, einem Kerngebiet, das beim Säugetier als wesentliche Struktur für eine Reihe von Gedächtnisformen betrachtet wird (4-6). Diese „Hippocampus-abhängigen“ Formen schließen z.B. beim Nager das räumliche Gedächtnis (6), beim Menschen das episodische und semantische Gedächtnis ein (4), welche autobiographische, „persönliche“ Informationen (episodisches Gedächtnis) bzw. Faktenwissen (semantisches Gedächtnis) speichern. Neben der Einbindung in diese *physiologischen* Prozesse ist der Hippocampus auch bei einer Vielzahl von *pathophysiologischen* Zuständen involviert. Hier sei der Zusammenhang zur Temporallappenepilepsie (7), zur Depression (8), zur Amnesie (9), aber auch zu neuropsychologischen Symptomen der Schizophrenie (10) und neurodegenerativen Erkrankungen wie dem M. Alzheimer (11) erwähnt.

II.1 Netzwerkoszillationen im Hippocampus.

Unter physiologischen Bedingungen ist die Aktivität im EEG des Säugerhippocampus durch zwei Zustände gekennzeichnet, die sich in ihrem Auftreten wechselseitig ausschließen. Im Hippocampus des Nagers dominieren bei räumlicher Exploration und während der REM-Schlafphasen Theta-Oszillationen von ~5-10 Hz (12). Ihnen aufmoduliert sind kleiner-amplitudige Gamma-Oszillationen, deren Frequenzband in den Grenzen von ca. 30 und 100 Hz liegt (Abb. 1 hier; (12)). Es konnte gezeigt werden, dass während dieser Oszillationen selektiv bestimmte Prinzipalzellen im Hippocampus aktiviert werden, sog. Ortszellen, die für bestimmte Aufenthaltsbereiche des Tieres im Raum kodieren (siehe z.B. (6)).

Im wachen, entspannten Zustand sowie im Tiefschlaf dominieren im EEG des Hippocampus hingegen *sharp waves* (13, 14), denen hochfrequente Wellen, die sog. ~200 Hz-*ripples*, aufgelagert sind (SPW-R; siehe Abb. 1 hier und (14)).

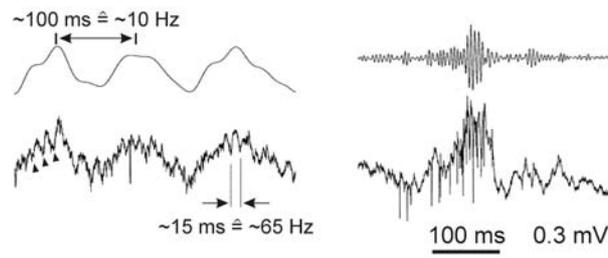


Abbildung 1 Theta-Band Oszillationen (links) und SPW-R (rechts) aus dem Hippocampus der Ratte *in vivo*. Die oberen Datenspur zeigen jeweils gefilterte Ableitungen der entsprechenden Originalregistrierung (Bandpass; 5-25 Hz, links und Isolierung von *ripples* bei 150-250 Hz, rechts). Pfeilspitzen: Gamma-Oszillationen, die den Thetazyklen aufmoduliert sind. Die Pfeile verdeutlichen die ungefähren Zyklusdauern bzw. die Oszillationsfrequenzen von Theta- und Gamma-Oszillationen. Mit Genehmigung modifiziert nach (12).

Nach dem „Zwei-Stufen-Modell zur Gedächtnisbildung“ (5, 15) werden diesen zwei elektrophysiologisch charakterisierbaren Zuständen des Hippocampus zwei funktionelle Zustände zugeordnet: Während der Theta-Phasen erfolgt das Einlesen von Information in den Hippocampus („*open loop state*“). Die Konsolidierung der neu akquirierten Informationen erfolgt nach dieser Theorie dann in den Phasen, die durch SPW-R charakterisiert sind. In dieser zweiten Stufe ist der Hippocampus von subkortikalen Eingängen funktionell deafferenziert („*closed loop state*“), und die wiederholte sequentielle Aktivierung von Zellen innerhalb des hippocampalen Netzwerkes – wie sie während des „*replay*“ von Sequenzen zuvor gelernter Ortszellen beschrieben wurde (16) – soll zur Verstärkung der Kopplung synaptischer Verbindungen und damit zur Konsolidierung von zuvor eingelesenen Gedächtnisinhalten führen (5, 15). In diesem Modell zur Rolle des Hippocampus im Rahmen der Gedächtnisbildung gelten SPW-R demnach als elektrophysiologische Korrelate für den Transfer von intermediär gespeicherten Informationen in das kortikal lokalisierte Langzeitgedächtnis (17).

Die Frage nach den zellulären Mechanismen, die den während der *sharp waves* auftretenden *ripples* zugrunde liegen, ist nach wie vor nicht geklärt. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden die folgenden zwei konkurrierenden Modelle vorgelegt:

(1) Die Interneuron-Netzwerk-Hypothese.

Von Buzsáki und Mitarbeitern (14, 18) wurde für die Generierung von ~200 Hz-*ripples* vorgeschlagen, dass Netzwerke von inhibitorischen Interneuronen unterschwellig phasische Eingänge auf Pyramidenzellen projizieren und so zeitliche Fenster definieren,

während deren es den Pyramidenzellen – bei ausreichender tonischer Aktivierung – möglich ist, zu entladen. Dieses Konzept wurde durch anatomische Daten, aber auch durch eine Reihe elektrophysiologischer Befunde gestützt (14, 19, 20; siehe auch 21).

(2) Das Traub/Bibbig-Modell für ~200 Hz-ripple-Oszillationen.

Mit computer-basierten Simulationen, gestützt auf elektrophysiologische Daten, haben Traub und Bibbig (22) eine alternative Hypothese für die Genese von ~200 Hz-ripples vorgestellt. Im Zentrum dieses Modells steht ein Netzwerk elektrisch gekoppelter Axone von CA1-Pyramidenzellen. Durch einen afferenten exzitatorischen Antrieb, wie er physiologisch während der SPWs vorkommt, wird in diesem Netzwerk die Bildung ektooper Aktionspotentiale angeregt; über die Gap junction-vermittelte Kopplung der Axone wird die Synchronisierung der resultierenden unterschwelligen Oszillationen im ~200 Hz-Band hergestellt. Diese wiederum regen, AMPA-Rezeptor-vermittelt, phasisch Interneurone zum „Feuern“ von Aktionspotentialen an, die ihrerseits über GABA_A-Rezeptoren IPSCs in Pyramidenzellen und in der Summe die *ripple*-Oszillation verursachen. Diesem Modell entsprechend ist der Generator der *ripple*-Oszillationen also das elektrisch gekoppelte Axonnetzwerk, von wo die übrigen Kompartimente, d.h. Interneurone und Pyramidenzellsomata, in die Oszillation einbezogen werden.