

## Kurze Zusammenfassung

Der *Gyrus dentatus* ist eine anatomische Region im Hippocampus und besitzt die einzigartige Fähigkeit auch im adulten Gehirn lebenslang neue Nervenzellen zu generieren. Dieser Prozess wird als adulte Neurogenese bezeichnet, stellt eine besondere Form struktureller Plastizität dar und es wurde gezeigt, dass adult neugebildete Körnerzellen im *Gyrus dentatus* essentiell am Prozess des hippocampalen Lernens und der Gedächtnisausbildung beteiligt sind. Es wird vermutet, dass neue Körnerzellen aufgrund ihrer charakteristischen Eigenschaften verstärkt auf neue Informationsmuster reagieren können und darauf spezialisiert sind Muster, die eine hohe Ähnlichkeit zueinander haben zu separieren und diese Unterschiede zu kodieren. Obwohl bereits eine Vielzahl von wissenschaftlichen Studien zum Verständnis der Entwicklung und Funktion adult neugebildeter Körnerzellen beitragen konnte, bestehen immer noch Unklarheiten darin, wie sich diese neuen Nervenzellen strukturell entwickeln, wann es zu einer funktionellen Integration kommt und wie diese beiden Prozesse miteinander zusammenhängen. In den vorliegenden Arbeiten wurde die strukturelle Entwicklung und synaptische Integration adult neugebildeter Körnerzellen in das bestehende hippocampale Netzwerk der Ratte und Maus unter *in vivo* Bedingungen untersucht. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Methoden aus der Anatomie, Histologie und *in vivo* Elektrophysiologie kombiniert. Der Nachweis neuer Körnerzellen erfolgte entweder durch immunhistologische Färbungen gegen spezifische Marker für unreife und reife Körnerzellen, Markierungen mit Bromdesoxyuridin oder retro- bzw. adenovirale intrazerebrale Injektionen und Expression von GFP. Es wurde eine *in vivo* Stimulation des *Tractus perforans* in der anästhesierten Ratte zur Langzeitpotenzierung der Körnerzellsynapsen und anschließend eine immunhistologische Analyse der Expression von synaptischen Aktivitäts- und Plastizitätsmarkern in neugebildeten und reifen Körnerzellen nach der Stimulation durchgeführt. Zusätzlich wurden detaillierte drei-dimensionale Rekonstruktion dendritischer Bäume erstellt und dendritische Dornenfortsätze an retroviral markierten Zellen analysiert.

Die vorliegenden Daten belegen den generellen Verlauf der Entwicklung neugeborener Körnerzellen in zwei unterschiedliche Phasen: eine frühe dendritische Reifung und eine späte funktionelle und synaptische Integration. Neugeborene

Körnerzellen zeigten ein rasches dendritisches Auswachsen, dass innerhalb der ersten drei bis vier Wochen abgeschlossen war. Während dieses Wachstumsprozesses passieren Dendriten nacheinander die Körnerzellschicht und anschließend die innere, mittlere und äußere Molekularschicht. Dadurch sind sie innerhalb ihrer morphologischen Entwicklungsphasen anatomisch auf spezifische präsynaptische Partner limitiert. In der wissenschaftlichen Literatur wird eine transiente kritische Phase beschrieben, in der neugeborene Körnerzellen eine starke Plastizität und sensitivere synaptische Erregbarkeit aufweisen. Obwohl die vorliegenden Resultate keine direkten Hinweise auf eine stärkere bzw. sensitivere Plastizität neugeborener Körnerzellen liefern, konnte eine Phase zwischen vier und fünf Wochen identifiziert werden, in der neue Körnerzellen einen sprunghaften Anstieg in ihrer Fähigkeit zur Expression synaptischer Aktivitätsmarker (z.B. Arc und c-fos) und Ausbildung struktureller Plastizität (Dendriten und Dornenfortsätze) zeigten. Die präsentierten Resultate machen deutlich, dass Dornenfortsätze neuer Körnerzellen nach elf Wochen eine vergleichbare Dichte, Größenverteilung und Plastizität aufzeigen, die vergleichbar mit denen vorhandener Körnerzellen sind. Die Fähigkeit zur dendritischen Plastizität nach synaptischer Aktivierung zeigten jedoch nur neugeborene Körnerzellen zwischen der vierten und fünften Woche. Diese Ergebnisse implizieren, dass die Integration neugebildeter Körnerzellen kontinuierlich verläuft und obwohl die vorliegenden Daten die Existenz einer dendritischen Plastizität und einen sprunghaften Anstieg synaptischer Plastizität in der vierten und fünften Woche belegen, wurden keine weiteren Hinweise auf eine transiente kritische Phase gefunden. Des Weiteren zeigten dendritische Bäume von gereiften adult neugeborenen und reifen Körnerzellen Unterschiede, die daraufhin deuten, dass neue Körnerzellen eine eigene Subpopulation darstellen.