

## **Kurzzusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war, Erkenntnisse über die Funktion von HCN1-Kanälen (hyperpolarisation-activated and cyclic nucleotide-gated) in der retinalen Signalverarbeitung zu gewinnen. Dazu stand eine transgene Mauslinie zur Verfügung, deren HCN1-Kanäle genetisch ausgeschaltet worden waren („HCN1-Knock-out“, HCN1  $-/-$ ).

Mit immunhistochemischen Methoden wurde das Expressionsmuster von HCN-Kanälen in Retinae von Knock-out- und Wildtyp-Tieren untersucht. Die Analyse ergab, dass HCN1 die dominierende Isoform in der Retina ist und besonders in Photorezeptoren exprimiert wird. Die anderen Isoformen HCN2-4 sind schwächer exprimiert. Es wurden keine Unterschiede im Expressionsmuster und Expressionsniveau dieser drei Isoformen zwischen Retinae von HCN1-Knock-out- und Wildtyp-Mäusen gefunden.

Retinale Lichtantworten wurden mit zwei Methoden abgeleitet und zwischen Wildtyp und Knock-out verglichen. In einem systemischen Ansatz wurden Elektroretinogramme (ERGs) abgeleitet. Bei dem Vergleich zwischen Wildtyp und Knock-out wurde besonderes Augenmerk auf die Länge der B-Welle und auf die Frequenzübertragung bei Blitzfolgen gelegt. Sowohl unter skotopischen (Stäbchen-ERG) als auch unter photopischen (Zapfen-ERG) Bedingungen wurden bei Reizen geringer Intensität kaum Veränderungen der B-Welle bzw. der Frequenzübertragung im ERG des Knock-out gefunden. Erst bei hohen Lichtintensitäten war die B-Welle deutlich verlängert und eine dramatische Verschlechterung der Frequenzübertragung wurde beobachtet.

In weiteren Untersuchungen wurden retinale Ganglienzellen *in vitro* abgeleitet. Erste Messungen zeigten, dass die Defizite, die im ERG des HCN1-Knock-outs beobachtet wurden, auch in den Ganglienzellen zum tragen kamen. Sowohl im ON- als auch im OFF-Kanal der retinalen Signalverarbeitung scheint die Frequenzübertragung verschlechtert zu sein.

Vertebratenphotorezeptoren zeigen eine hyperpolarisierende Lichtantwort. Im Wildtyp werden HCN1-Kanäle während der Hyperpolarisation aktiviert und wirken durch eine Depolarisation einer Sättigung der Lichtantwort entgegen. Im HCN1-Knock-out dagegen sättigen vermutlich die Lichtantworten. Diese Sättigung könnte zu einer Blockade der Weiterleitung von Lichtsignalen führen.

Diese Ergebnisse liefern erste Hinweise auf eine bisher nicht beschriebene Funktion des HCN1-Kanals in der retinalen Signalverarbeitung.

