

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ableitung von Feldpotentialen in der lateralen Amygdala in nicht implantierten Kontrolltieren durch intranukleäre Reizung des LA

#### 3.1.1 Plastizität im lateralen Kern der Amygdala

Als erstes sollte geprüft werden, ob Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) in der lateralen Amygdala in männlichen adulten Tieren mit Hilfe einer intranukleär ausgelösten Hochfrequenzstimulation (HFS) induziert werden kann. Da der Schwerpunkt der hier vorgelegten Studie die Kindlingexperimente waren, die beim elektrischen Kindeln die Implantation der Reizelektrode in der linken BLA voraussetzten, war es notwendig, auch bei den Kontrolltieren die elektrophysiologischen Parameter hemisphärenabhängig zu untersuchen, um später bei den gekindelten Wistarratten den Einfluß der Implantation in die linke Hemisphäre auf die Plastizität besser verifizieren zu können.

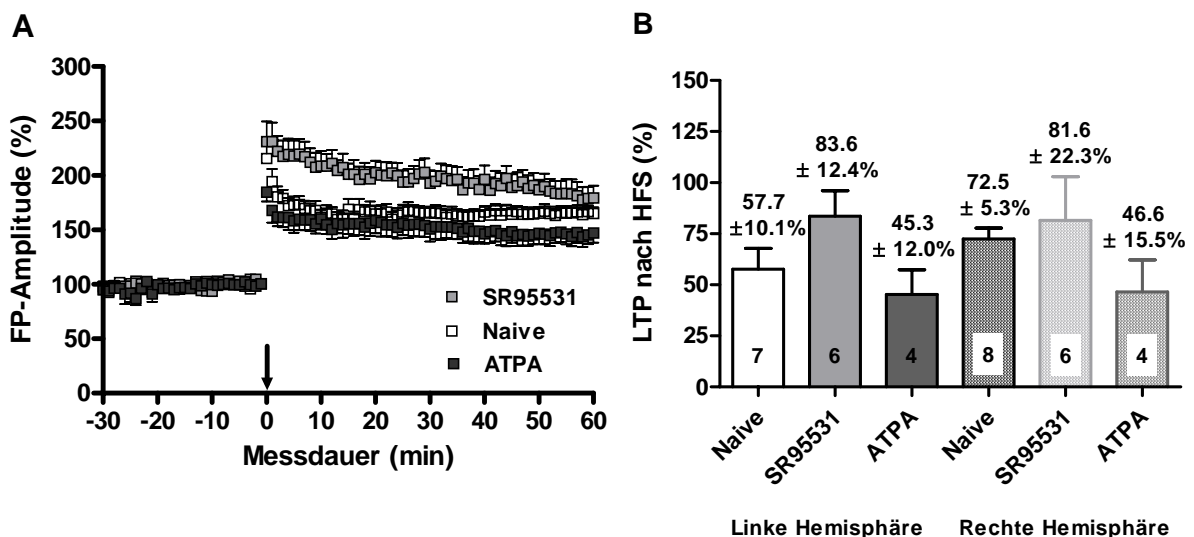
##### 3.1.1.1 Langzeitpotenzierung und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit

Diese LTP-Experimente wurden an 13 männlichen adulten naiven, unbehandelten Wistarratten, welche ein Alter von  $83 \pm 7$  Tage hatten und  $338 \pm 18$  g wogen, durchgeführt.

In Vorbereitung auf die Kindlingexperimente wurde die spezifische Transmitterbeteiligung von GABA<sub>A</sub> und GluR5 geprüft. Hierfür wurde der GABA<sub>A</sub>-Rezeptorantagonist SR95531 und der GluR5-Rezeptorantagonist ATPA verwendet. Um methodenspezifische Ursachen für mögliche Unterschiede auszuschließen, wurde darauf geachtet, daß an einem Tier sowohl Messungen ohne (Kontrollmessungen) und mit Pharmaka stattfanden.

Die intranukleäre hochfrequente Stimulation bewirkte eine Erhöhung der Feldpotentialamplitudenwerte in der lateralen Amygdala um  $65,6 \pm 5,7$  % ( $n = 15$ ) in naiven unbehandelten Wistarratten (Abb. 3.1A). Die Kontrollmessungen (ohne Substanz) dieser Versuchsreihe zeigten überraschenderweise eine deutliche LTP-

Hemisphärendifferenz ( $p < 0,0001$ , Abb. 3.1B). Die amygdaläre LTP in der linken Hemisphäre betrug bei den Kontrollen  $57,7 \pm 10,1\%$  ( $n = 7$ ) und war gegenüber der rechten Hemisphäre signifikant schwächer ausgebildet ( $72,5 \pm 5,3\%$ ;  $n = 8$ ;  $p < 0,0001$ ). Die Daten der  $0,1 \mu\text{M}$  SR95531-Versuchsreihe zeigten diesen hemisphärenspezifischen Unterschied in der LTP des LA nicht mehr ( $p = 0,2799$ ). Man konnte unter SR95531 eine deutliche Verbesserung der LTP in der linken ( $83,6 \pm 12,4\%$ ;  $n = 6$ ) sowie in der rechten ( $81,6 \pm 21,3\%$ ;  $n = 6$ ) Hemisphäre beobachten, wobei in der rechten Hemisphäre der Anstieg der Feldpotentialamplituden geringer ausgeprägt war (Abb. 3.1B). Faßt man die Daten hemisphärenunabhängig zusammen (SR95531:  $82,6 \pm 11,9\%$ ;  $n = 12$ ; Kontrolle:  $65,6 \pm 5,7\%$ ;  $n = 15$ ), so war eine signifikante LTP-Verbesserung von  $\sim 20\%$  unter partieller  $\text{GABA}_A$ -Blockade zu ermitteln ( $p < 0,0001$ ) (Abb.3.1A).



**Abbildung 3.1: Einfluß des  $\text{GABA}_A$ -Antagonisten SR95531 und GluR5-Agonisten ATPA auf die Langzeitpotenzierung bei intranukleärer Reizung der lateralen Amygdala.**

**(A)** Die laterale Amygdala LTP zeigte in Anwesenheit von SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ,  $n = 12$ ) eine deutliche Verbesserung gegenüber den Kontroll-LTP-Messungen. Unter ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ,  $n = 8$ ) wurde eine Verschlechterung der LTP im LA von Wistarratten beobachtet. (Pfeil: LTP-Induktion durch Gabe eines Hochfrequenzstimulus ( $2 \times 100\text{Hz}$ )), **(B)** Säulenhistogramm der ermittelten LTP-Werte hemisphärenspezifisch aufgeteilt für Kontroll-, SR95531- und ATPA-Gruppe. Mittelwert  $\pm$  SEM

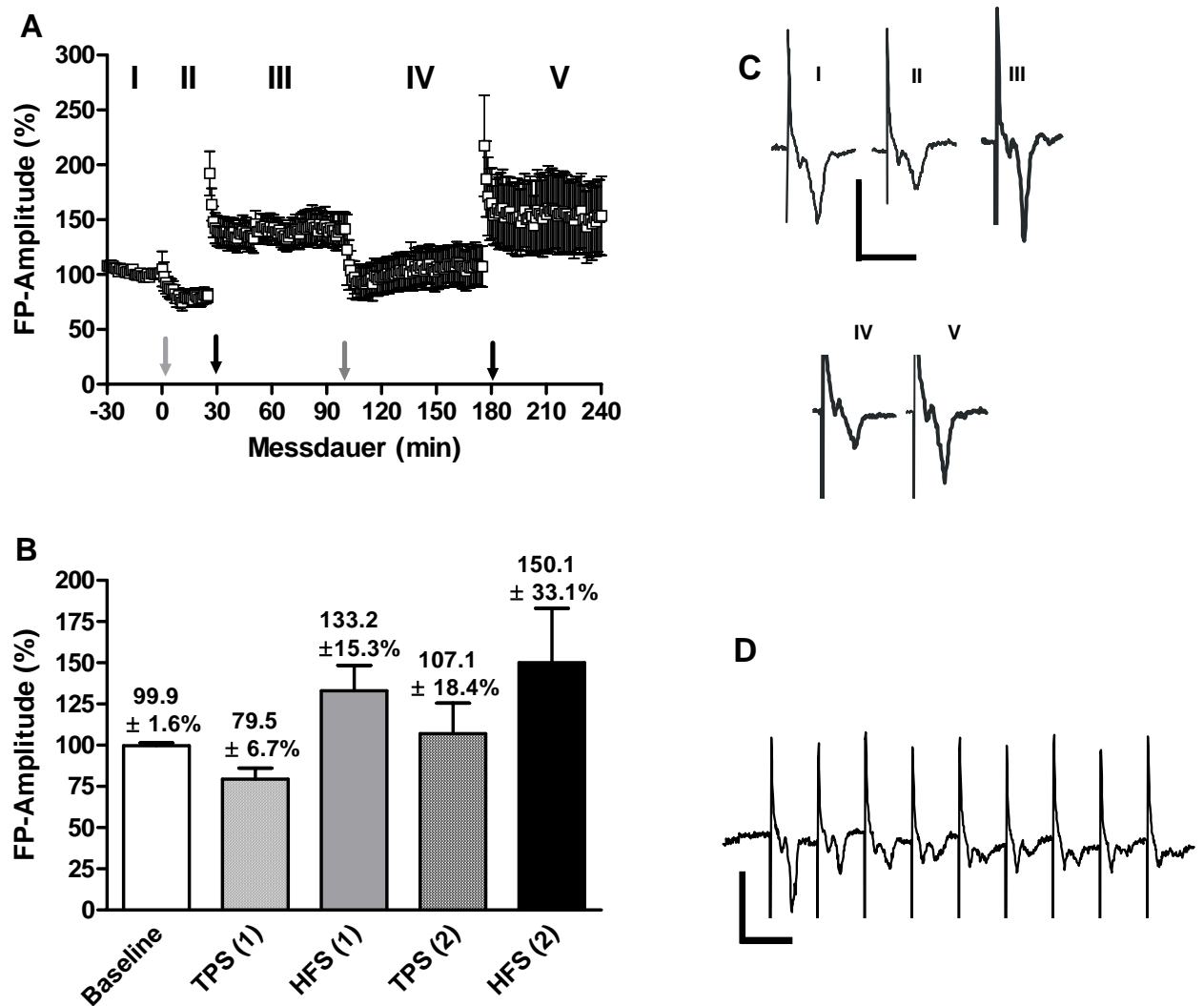
Unter 2  $\mu$ M ATPA konnte ebenfalls keine LTP-Hemisphärendifferenz im LA in dieser Versuchsserie festgestellt werden. Es zeigten sich nahezu identische LTP-Werte für die linke ( $45,3 \pm 12,0$  %;  $n = 4$ ) und rechte ( $46,6 \pm 15,5$  %;  $n = 4$ ) Hemisphäre (Abb.3.1B). Bei diesem Ergebnis ist allerdings die geringe Stichprobengröße zu berücksichtigen. Wurden die Hemisphären-LTP-Daten zusammengefaßt, so konnte unter ATPA eine LTP von  $46,0 \pm 9,2$  % ( $n = 8$ ) in der lateralen Amygdala gemessen werden, was eine signifikante Verschlechterung der LTP gegenüber den Kontrollen um 20 % bedeutete ( $p < 0,0001$ ) (Abb.3.1).

### 3.1.1.2 Langzeitdepression und Reversal

In dieser Versuchsreihe sollte getestet werden, ob eine intranukleäre Thetapulsstimulation (TPS) von 8 Hz für die Dauer von 150 s in der lateralen Amygdala von adulten Wistarratten eine stabile LTD auslösen kann, wie es von sehr jungen Tieren bekannt ist (Kaschel et al., 2004). Zusätzlich sollte geprüft werden, ob diese niederfrequente Reizung auf die nachfolgende Auslösung einer LTP mittels Hochfrequenzstimulation eine Wirkung hat, da bekannt ist, daß die Induktion einer LTP durch die „Vorgeschichte“ einer Synapse, d.h. über den Einfluß auf die Kenngrößen wie Membranpotential, Membranschwelle und synaptische Transmission (Abraham and Williams, 2003) bestimmt werden kann.

In dieser Versuchsreihe kamen 13 Wistarratten mit einem Alter von  $107 \pm 5$  Tage, und einer Körpermasse von  $425 \pm 7$  g zum Einsatz. Aufgrund der geringen Anzahl an Messungen für die linke Hemisphäre ( $n = 3$ ) konnte kein statistischer Vergleich der Hemisphären vorgenommen werden. In dieser Versuchsreihe wurden die gewonnenen Daten daher nicht hemisphärenspezifisch betrachtet.

Die niederfrequente Thetapulsstimulation erzeugte innerhalb von 25 Minuten eine stabile Langzeitdepression von  $-20,5 \pm 6,7$  % ( $n = 10$ ) (Abb.3.2A, Abschnitt II). Die anschließende Hochfrequenzstimulation ( $2 \times 100$  Hz) bewirkte nicht nur ein Reversal, sondern eine Potenzierung der Feldpotentialamplitude um  $53,7 \pm 15,3$  %. Es wurde somit nach 75 Minuten eine amygdaläre LTP von  $33,2 \pm 15,3$  % im lateralen Kern ermittelt (Abb.3.2; Abschnitt III). Wurde nun nochmals nach dieser Zeit ein Thetapulsstimulus (2) appliziert, verursachte dieser eine Senkung der Feldpotentialamplitude um  $26,1 \pm 18,4$  %, was letztendlich nach 75 min zu einem amygdalären LTP-Wert von  $7,1 \pm 18,4$  % führte (Abb.3.2; Abschnitt IV).



**Abbildung 3.2: TPS- und HFS-induzierte Änderungen der Plastizität in der lateralen Amygdala in nicht implantierten Kontrolltieren**

**(A)** Alternierende Gabe von intranukleären LTD- (TPS: grauer Pfeil) und LTP- (HFS: schwarzer Pfeil) induzierenden Reizen ( $n = 10$ ). **(B)** Säulenhistogramm der berechneten prozentualen Feldamplitudenwerte nach den jeweiligen Stimuli in bezug auf den Baseline-Wert. **(C)(D)** Originalfeldpotentialaufzeichnung im LA bei intranukleärer Reizung (I) 5 min vor TPS (1), (II) 25 min nach TPS (1), (III) 75 min nach HFS (1), (IV) 75 min nach TPS (2) und (V) 55 min nach HFS (2). **(D)** Feldpotentialantwort während tetanischer Reizung; vertikale Skalierungslinie: 1mV, horizontale Skalierungslinie: 10 ms

Die durch den Hochfrequenzstimulus (1) - induzierte LTP im LA wurde also nicht vollständig durch den Thetapulsstimulus (2) ausgelöscht.

Gab man nun nochmals bei 6 Messungen einen Hochfrequenzstimulus (2) wurde wiederum eine Feldpotentialamplitudenwert-Steigerung von  $38,3 \pm 11,4 \%$  in der lateralen Amygdala ausgelöst (Abb.3.2; Abschnitt V), d.h. am Ende dieser Versuchsreihe lag eine LTP von  $50,1 \pm 33,1 \%$  ( $n = 6$ ) vor (Abb. 3.2B). Die große Streuung kam durch die unterschiedlichen Thetapulsstimulus (2) – LTD – Feldpotentialamplitudenausgangswerte zustande. Alle im Diagramm aufgeführten Werte unterschieden sich signifikant voneinander ( $p < 0,0001$ ).

### **3.1.2 Pharmakologische Beeinflussung der synaptischen Transmission, Input/Outputkurve und Paired-Pulse-Fazilitierung**

#### **3.1.2.1 Wirkung des GABA<sub>A</sub>-Antagonisten SR95531 und des GluR5-Agonisten ATPA auf die synaptische Transmission**

Während des 40-minütigen Einwaschvorganges wurde eine signifikante Verringerung der Feldpotentialamplitude unter dem GluR5 Agonist ATPA beobachtet. Die Änderungen der synaptischen Transmission betrug  $-27,3 \pm 6,2 \%$  ( $n = 8$ ;  $p < 0,0001$ ). Eine solche Beeinflussung der synaptischen Transmission in der lateralen Amygdala konnte nicht für den GABA<sub>A</sub> Antagonisten SR95531 ( $6,2 \pm 10,6 \%$ ;  $n = 4$ ) in den unbehandelten, nicht implantierten Wistarratten beobachtet werden.

#### **3.1.2.2 Wirkung von SR95531 und ATPA auf die Input/Outputkurve und die Paired-Pulse-Fazilitierung (PPF)**

Neben der LTP, die eine Aussage zu langfristigen Änderungen der Plastizität ermöglicht, können auch Input/Outputkurve und kurzzeitig erzeugte Veränderungen in den prä- und postsynaptischen Komponenten durch Paired-Pulse (PP)-Untersuchungen zur Klärung spezifischer Sachverhalte beitragen. Um einen möglichen Effekt der Verstärkung der glutamatergen bzw. der Verringerung der GABA<sub>A</sub>ergen Transmission auf Input/Outputkurve und PPF nach Kindling zu untersuchen, wurden diese Parameter zuerst unter normalen Bedingungen und danach unter Substanz bei nicht implantierten Tieren ermittelt.

Es konnte bei den nicht implantierten Wistarratten keine Veränderung der Input/Outputkurve (I/O) sowie des Paired-Pulse (PP) -Verhältnisses unter  $0,1 \mu\text{M}$  SR95531 (I/O:  $p = 0.6236$ ; PP:  $p = 0.8852$ ) bzw.  $2 \mu\text{M}$  ATPA (I/O:  $p = 0.2122$ ; PP:  $p =$

0.9591) festgestellt werden, obwohl ATPA die synaptische Transmission während des Einwaschvorganges herabsetzte.

### **3.2 Das Kindlingmodell- Extrazelluläre Messungen**

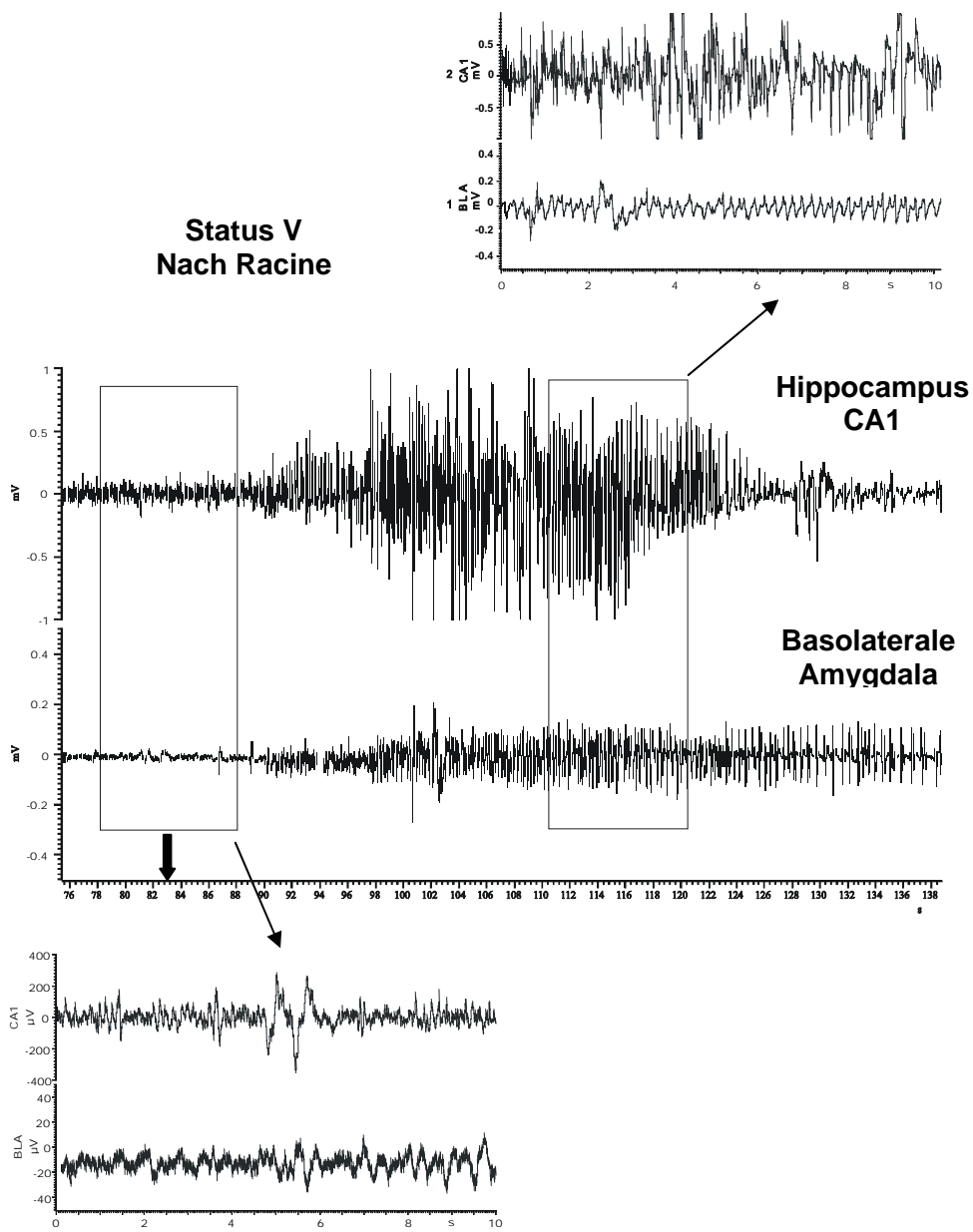
Mit diesem Modell wurden drei Tiergruppen untersucht: (1) implantiert, nicht stimuliert, (2) K7 wiesen 7 Anfälle des Status 5 nach Racine auf und (3) K15, die 15 Anfälle des Status 5 hatten. Bei den Gruppen K7 und K15 wurden die Daten zur Plastizität und Erregbarkeit 48 Stunden nach dem letzten Anfall gewonnen. Der Schwerpunkt dieser Serie war dabei auf die implantierte und die K7-Gruppe gerichtet. Bei diesen beiden Gruppen wurden Untersuchungen der LTP, LTD und Reversal, des Paired-Pulse-Verhaltens und der Input/Outputkurve ohne und mit pharmakologischer Beeinflussung (SR95531, ATPA) durchgeführt, wobei die LTD- und Reversal-Experimente ohne pharmakologische Beeinflussung stattfanden.

#### **3.2.1 EEG in der Amygdala**

Die EEG Ableitung vor, während und nach dem Anfall stellt die Entwicklung und Auswirkung eines epileptischen Anfalls im limbischen System im Detail dar und unterstützte durch das Auftreten von Nachentladungen die Schwellenbestimmung der notwendigen Reizstärke.

Das EEG (Abb. 3.3) zeigte innerhalb der Amygdala und des Hippocampus einen annähernd identischen Verlauf der Anfallsentwicklung und – ausbreitung.

Während des Anfalls wurde jedoch eine bedeutend stärkere EEG-Veränderung im Hippocampus gegenüber dem EEG in der Amygdala beobachtet, wobei die EEG-Veränderungen durch den Anfall in der Amygdala aber von längerer Dauer waren.



**Abbildung 3.3: Tiefen-EEG**

Ableitung des EEGs über zwei implantierte Elektroden (bipolar) im linken Hippocampus und der basolateralen Amygdala, wobei das EEG vor und während des Anfalls in einem zweiten Zeitfenster nochmals herausgestellt wurde. Der Kindlingstimulus wurde bei der Zeitskala von 83 s (schwarzer Pfeil) gegeben. Die ersten EEG-Veränderungen wurden zwischen 5 und 10 Sekunden nach BLA-Stimulus in beiden Strukturen beobachtet.

### 3.2.2 Auswirkung des elektrischen Kurzzeitkindlings im BLA auf die Plastizität

#### 3.2.2.1 Einfluß der Elektrodenimplantation auf die LTP

Obwohl die Wirkungen von Elektrodenimplantationen als minimal schädigend eingeschätzt werden, haben dennoch einige Berichte anhaltende neurochemische, histologische und Verhaltensänderungen als Antwort auf solche Implantationen gezeigt (Löscher et al., 1995). In dieser Versuchsreihe sollte geklärt werden, ob die Implantation der Kindlingelektrode in den linken basolateralen Kern der Amygdala (BLA) zu einer Veränderung in der Langzeitpotenzierung führte.

Die Daten dieser Versuchsserie wurden von 15 implantierten (nicht stimulierten) ( $73 \pm 3$  Tage,  $372 \pm 13$  g) Wistarratten gewonnen.

Es konnte für die linke Hemisphäre, in der die Kindlingelektrode implantiert war, eine amygdaläre LTP von  $53,5 \pm 7,9$  % ( $n = 12$ ) bestimmt werden. Ein ähnlicher LTP-Wert im LA wurde auch in den nicht implantierten Tieren (Kontrolle:  $50,4 \pm 5,6$  %,  $n = 17$ ) für diese Hemisphäre ermittelt. Die LTP in der rechten Hemisphäre in den implantierten Tieren betrug  $52,1 \pm 7,4$  % ( $n = 15$ ) im lateralen Kern. Diese Daten zeigen, daß in den implantierten Tieren (Abb.3.4A) aufgrund einer Verschlechterung der amygdalären LTP in der rechten Hemisphäre um 20 % gegenüber den nicht implantierten Tieren (Kontrolle:  $72,5 \pm 5,3$  %;  $n = 8$ ) keine Hemisphärendifferenz mehr vorlag.

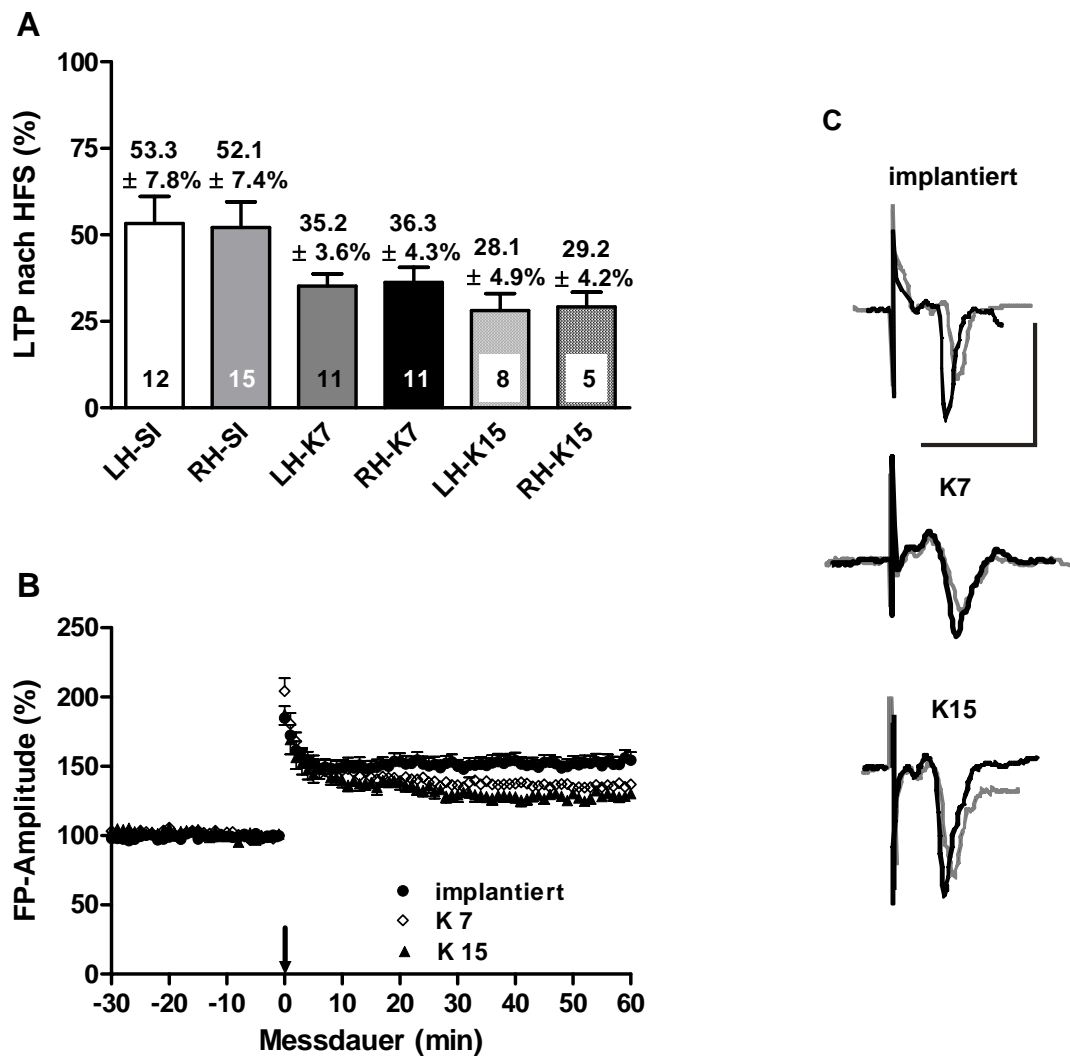
#### 3.2.2.2 Kindling-induzierte Wirkungen auf die Stärke der LTP

Nach Klärung des Kindlingelektrodeneinflusses wurden die implantierten Tiere als Kontrollgruppe für die Kindlinggruppen genutzt. In diesem Abschnitt soll nun geklärt werden, ob Anfälle und möglicherweise deren Anzahl zu einer Veränderung der Plastizität in der Amygdala führen.

Die Daten dieser Versuchsserie wurden von 15 stimulierten (kindled) Wistarratten, d.h. 11 K7 (K7: 7 Anfälle,  $79 \pm 3$  Tage,  $398 \pm 10$  g) und 4 K15 (K15:15 Anfälle,  $78 \pm 4$  Tage,  $436 \pm 24$  g), gewonnen.

Wie in der implantierten, nicht stimulierten Gruppe lagen auch bei den Kindlinggruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hemisphären für den amygdalären LTP-Werte vor (Abb.3.4A). Die Daten der beiden Hemisphären wurden daher gruppenspezifisch zusammengefaßt.





**Abbildung 3.4: Kindling verschlechtert mit zunehmender Anfallsanzahl hemisphärenunabhängig die LTP in der lateralen Amygdala.**

**(A)** Histogramm der ermittelten amygdalären LTP-Werte 51-60 Minuten nach HFS-Applikation hemisphären- und gruppenspezifisch dargestellt. LH – linke Hemisphäre; RH – rechte Hemisphäre; SI – schein-implantiert; K7 – Ableitung 48 h nach 7 x Status-5-Krampfanfällen; K15 – Ableitung 48h nach 15 x Status-5-Krampfanfällen. **(B)** LTP-Messungen in der lateralen Amygdala induziert durch intranukleäre Reizung in Hirnschnitten, welche von implantierten, nicht stimulierten Tieren oder von Tieren, die 48 h nach 7 x Status-5-Anfällen (K7) oder 48 h nach 15 x Status-5-Anfällen getötet wurden, stammen. FP: Feldpotential, Pfeil: HFS (2x100 Hz) **(C)** Originalfeldpotentialableitungen für alle drei Gruppen 5 min vor (grau) und 55 min nach HFS (schwarz); vertikale Skalierung: 1mV, horizontale Skalierung: 10 ms

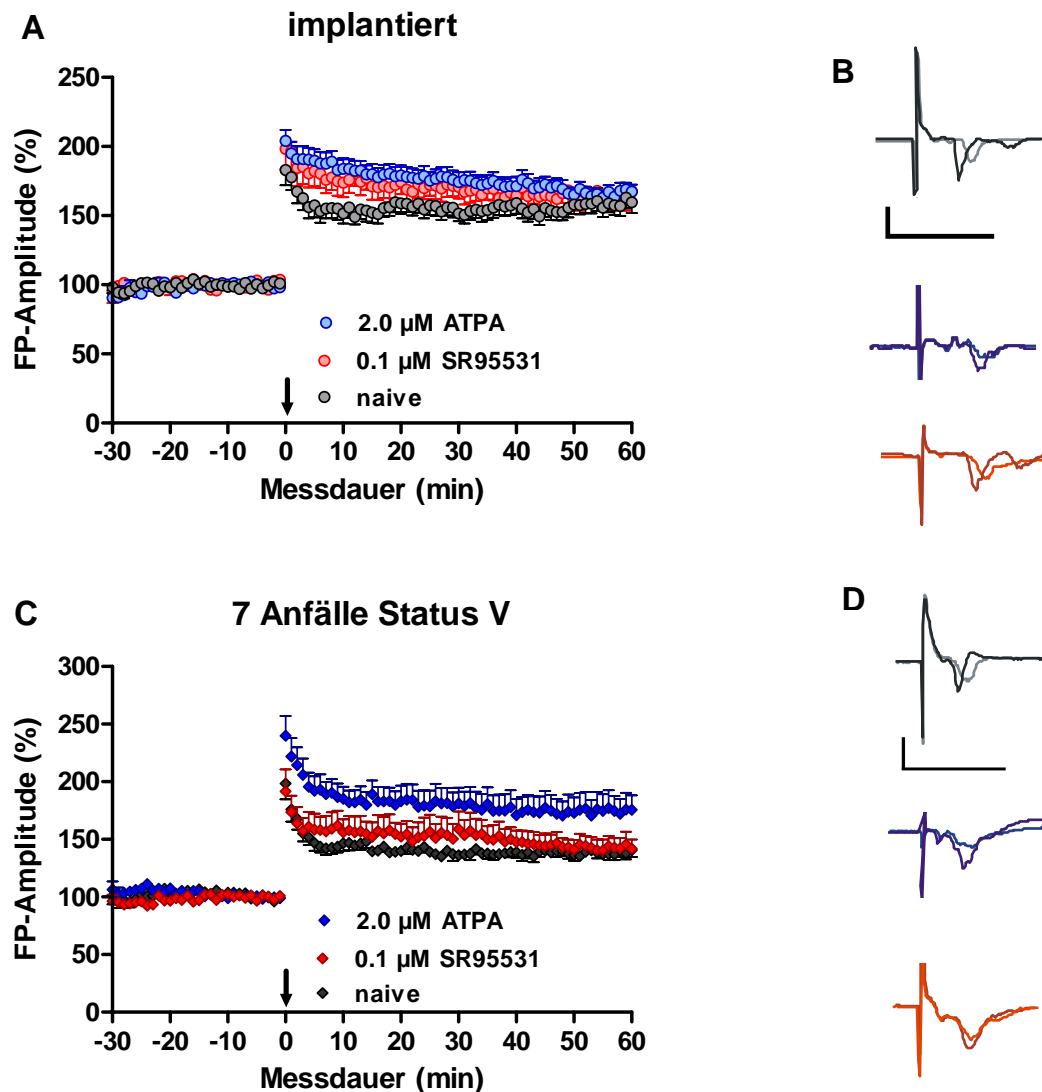
Anhand dieser zusammengefaßten Daten wurde eine deutliche Abnahme der LTP-Werte sowohl in der K7- ( $35,7 \pm 2,8 \%$ ;  $n = 22$ ) als auch in der K15-Gruppe ( $28,4 \pm 3,5 \%$ ;  $n = 13$ ) gegenüber den implantierten Kontrollen ( $52,6 \pm 5,3 \%$ ;  $n = 27$ ) im LA ermittelt ( $p < 0,0001$ , Abb.3.4B).

Das Säulenhistogramm macht deutlich, daß eine größere Anzahl von Krampfentladungen (K15-Gruppe) zu einer stärkeren Beeinträchtigung der LTP im Vergleich zur K7-Gruppe ( $p < 0,0001$ ) in der lateralen Amygdala führte.

### 3.2.2.3 Veränderung der LTP in der lateralen Amygdala unter SR95531 und ATPA in implantierten und K7 Tieren

Um die Vergleichbarkeit der ermittelten Daten sicherzustellen, wurden auch in dieser Versuchsserie substanzbehandelte und ACSF-perfundierte Hirnschnitte im Wechsel untersucht. Die LTP in normalen unbehandelten horizontalen Schnitten von implantierten Tieren betrug in diesem Versuchsabschnitt  $58,6 \pm 6,9 \%$  ( $n = 16$ ) im LA. Applizierte man SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ) bei der implantierten Gruppe, konnte, wie schon in den Kontrollen (Kap. 3.1.1.1), keine signifikante LTP-Hemisphärendifferenz (LH:  $61,0 \pm 12,0 \%$ ;  $n = 4$ ; RH:  $67,2 \pm 11,1 \%$ ;  $n = 5$ ;  $p = 0,2127$ ) in der lateralen Amygdala beobachtet werden. Die gemittelte amygdaläre LTP im lateralen Kern unter SR95531 für alle Hirnschnitte betrug  $64,2 \pm 7,8 \%$  ( $n = 9$ ) und war etwas größer als die Kontroll-LTP (Abb. 3.6,  $p = 0,0189$ ). Auch unter  $2 \mu\text{M}$  ATPA konnte keine signifikante Hemisphärendifferenz nach LTP-Induktion (LH:  $68,8 \pm 6,8 \%$ ;  $n = 9$ ; RH:  $63,5 \pm 7,2 \%$ ;  $n = 8$ ;  $p = 0,1160$ ) in der lateralen Amygdala gefunden werden. Für die gesamte Stichprobe war eine signifikante Verbesserung der LTP auf  $66,3 \pm 4,9 \%$  ( $n = 17$ ) unter der Gabe von  $2 \mu\text{M}$  ATPA in den horizontalen Hirnschnitten der implantierten Ratten zu ermitteln (Abb.3.5A,  $p = 0,0003$ ).

Bei den K7-Ratten wurde eine LTP in normalen unbehandelten horizontalen Schnitten von  $38,0 \pm 4,6 \%$  ( $n = 11$ ) in der lateralen Amygdala errechnet. Eine Applikation des GABA<sub>A</sub> Antagonisten SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ) erbrachte in der linken gekindelten Hemisphäre eine LTP von  $53,4 \pm 13,5 \%$  ( $n = 6$ ), welches eine signifikante Verbesserung der LTP unter SR95531 in den gekindelten Tieren bedeutete ( $p < 0,0001$ ). Die rechte, contralaterale Hemisphäre wies keine solche Verbesserung der LTP im LA auf. Hier wurde ein LTP von  $27,5 \pm 4,8 \%$  ( $n = 4$ ) unter SR95531 ermittelt.



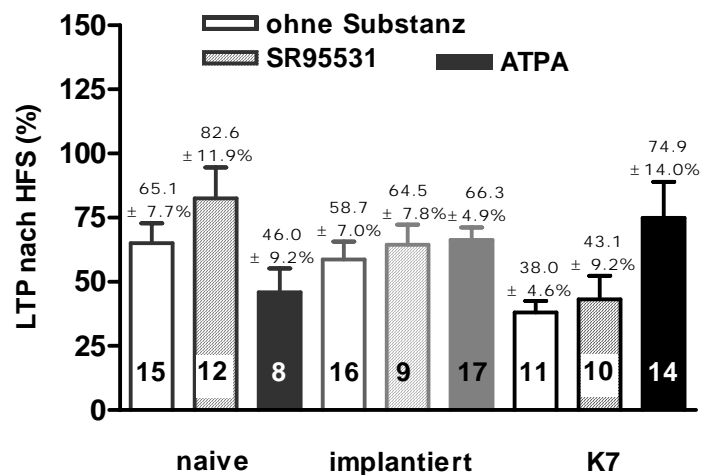
**Abbildung 3.5: LTP-Verstärkung unter ATPA**

(A), (C) LTP-Messungen im LA unter dem Einfluß des GABA<sub>A</sub>-Antagonisten SR95531 (0,1  $\mu\text{M}$ ) und dem GluR5-Agonisten ATPA (2  $\mu\text{M}$ ) in implantierten, aber nicht stimulierten Wistarratten (A) und in gekindelten/stimulierten Wistarratten, die 7 Status 5 Anfälle (C) nach Racine aufwiesen. Die LTP-Induktion erfolgte durch die intranukleäre Gabe eines Hochfrequenzstimulus (schwarzer Pfeil); FP- Feldpotential (B), (D) Repräsentative Darstellung von Originalableitungen der Feldpotentiale, welche in der lateralen Amygdala 5 min vor (hell) und 55 min nach (dunkel) intranukleärer Hochfrequenzstimulation ohne Substanz (schwarz), unter SR95531 (rot) und unter ATPA (blau) in implantierten (B) und K7- (D) Tieren aufgenommen wurden. Vertikale Skalierungslinie: 1 mV, horizontale Skalierungslinie: 10 ms;

Wurden die Daten keiner spezifischen Hemisphärenbetrachtung unterzogen, so zeigte der Vergleich der SR95531-LTP ( $43,1 \pm 9,2\%$ ,  $n = 10$ ) und der LTP ohne Substanz in gekindelten Tieren keinen signifikante Veränderung der amygdalären LTP (Abb. 3.5C,  $p = 0,9158$ ). Wurde ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ) bei dieser Gruppe in die Meßkammern eingewaschen, in denen Hirnschnitte der linken Hemisphäre lagen, so betrug die Hochfrequenzstimulus-induzierte LTP  $86,1 \pm 20,7 \%$  ( $n = 9$ ) im LA. In Schnitten der rechten Hemisphäre fiel sie etwas schwächer aus ( $54,9 \pm 9,1 \%$ ,  $n = 5$ ). Somit konnte unter ATPA eine LTP-Hemisphärendifferenz in den gekindelten Tieren beobachtet werden ( $p < 0,0001$ ).

Auch wenn die Daten beider Hemisphären zusammengefaßt wurden, dominierte der fasilitierende Einfluß der GluR5-Stimulation auf die amygdaläre LTP im lateralen Kern ( $74,9 \pm 14,0 \%$ ,  $n = 14$ ) (Abb. 3.5C,  $p < 0,0001$ ). Es ergab sich eine Steigerung von etwa 35 %. ATPA ebenso wie SR95531 zeigten vor allem in der gekindelten Hemisphäre eine starke fasilitierende Wirkung auf die LTP.

In Abbildung 3.6 wurden alle gruppenspezifisch ermittelten Daten substanzabhängig zusammengefaßt dargestellt.



**Abbildung 3.6: Einfluß von ATPA und SR95531 auf die amygdaläre LTP.**

Histogramm der Amplitudenendwerte 60 min nach intranukleärer Hochfrequenzstimulation im lateralen Kern der Amygdala für die jeweiligen Substanzen, gruppenspezifisch gegenübergestellt. Die ungefüllten Balken zeigen die ermittelten LTP-Werte ohne Substanz, die gestreiften für  $0,1 \mu\text{M}$  SR95531 und die gefüllten für  $2 \mu\text{M}$  ATPA. Mittelwert  $\pm$  SEM

### 3.2.2.4 Die Effekte des Kindlings auf die Feldpotentialamplitude bei Thetapulsstimulation (TPS) und Niederfrequenz-Stimulation (LFS)

Li et al. (2001) konnten bei niederfrequenter Reizung (LFS: 1 Hz, 900 Pulse) kortikaler Afferenzen im BLA von Sprague-Dawley Ratten eine LTP induzieren, welche durch Stimulation des GluR5 bedingt war. In dieser Versuchsreihe sollte geprüft werden, ob Thetapulsstimulation (TPS), welche in nicht implantierten Tieren zur LTD führte, in den implantierten und gekindelten Tieren ebenfalls die gleiche Wirkung hat. Weiterhin sollte untersucht werden, welche Feldpotentialamplitudenveränderungen unter dem Li et al. (2001)-Paradigma (LFS), welches in jungen unbehandelten Tieren bei intranukleären Reizung der lateralen Amygdala eine LTD induzierte (Kaschel et al. 2004), in gekindelten (K7) Tieren zu beobachten ist. Beide, TPS und LFS lösen eine LTP (LFS:  $43,3 \pm 13,3 \%$  ( $n = 6$ ); TPS:  $17,2 \pm 13,5 \%$  ( $n = 9$ ); Abb.3.7) in K7-Tieren aus, wobei die durch LFS verursachte LTP signifikant stärker war als die durch TPS induzierte LTP ( $p < 0,0001$ ). In der nicht-implantierten und implantierten Gruppe wurde unter TPS eine LTD von  $\sim 20 \%$  im LA beobachtet (Abb.3.7).

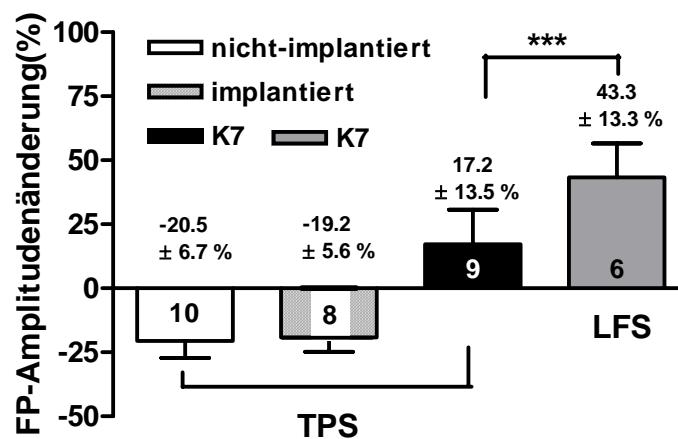


Abbildung 3.7: Kindling verursacht TPS- und LFS –induzierte LTP

Histogramm der Amplitudenendwerte nach Thetapulsstimulation (TPS) bzw. Niederfrequenzstimulation (LFS) für die jeweilige Gruppen; \*\*\* $p < 0,0001$ ; Mittelwert  $\pm$  SEM, FP = Feldpotential

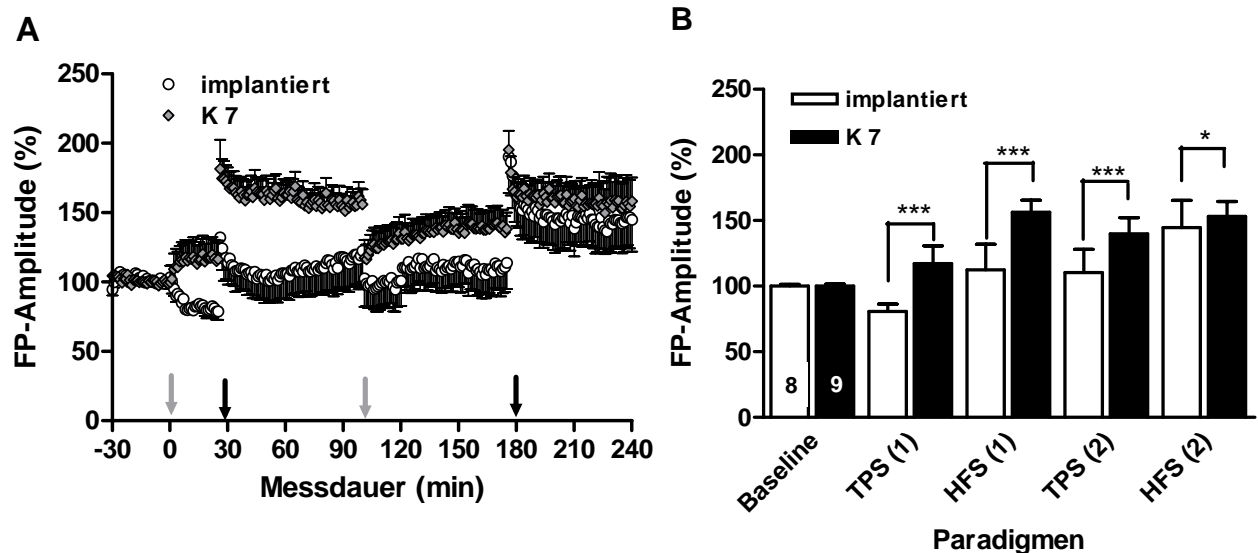
### 3.2.2.5 Langzeitdepression und Reversal

Es sollte hier geprüft werden, inwieweit die durch Thetapulsstimulation (TPS) induzierten Änderungen der Feldpotentialamplitude durch Hochfrequenzstimulation (HFS) verstärkt oder aufgehoben werden können. Für diese Versuchsreihe wurden 6 implantierte Tiere im Alter von  $101 \pm 6$  Tage ( $384 \pm 7$  g) sowie 7 Kindlingtiere mit 7-mal Status 5- Anfällen im Alter von  $118 \pm 2$  Tage ( $437 \pm 9$  g) verwendet. In den LTD-Reversal-Versuchen konnte aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine statistische Betrachtung der einzelnen Hemisphären vorgenommen werden.

In Abbildung 3.8A (Abschnitt II) ist erkennbar, daß die implantierten Tiere, ähnlich wie die nicht implantierten Tiere (Kapitel 3.1.1.2;  $-20,5 \pm 6,7$  %;  $n = 10$ ), eine LTD von  $-19,2 \pm 5,6$  % ( $n = 8$ ) im LA nach TPS ausbildeten. Die Implantation der Kindlingelektrode führte somit zu keiner Veränderung der Thetapulsstimulus-induzierten LTD. Allerdings hob der nachfolgend applizierte Hochfrequenzstimulus (1) die Feldpotentialamplitude nur um 31,5 % an, was einer LTP von  $12,3 \pm 19,6$  % zur Baseline entsprach und somit bedeutend schwächer ausfiel als bei den Messungen im nicht implantierten Tier (Abb. 3.8; Abschnitt III). Der zweite Thetapulsstimulus (2) hatte keine Wirkung auf die Hochfrequenzstimulus (1) induzierte amygdaläre LTP im lateralen Kern, der LTP-Wert betrug unverändert  $10,4 \pm 17,7$  % (Abb. 3.8; Abschnitt IV;  $p = 0,7762$ ). Eine erneute HFS (2) löste noch einmal ein LTP von 34,3 % aus, so daß am Ende des Experimentes ein LTP Wert von  $44,7 \pm 20,6$  % im LA zur Baseline ermittelt wurde (Abb. 3.8; Abschnitt V).

Bei den K7-Tieren bildete sich nach Gabe einer TPS keine LTD, sondern eine LTP von  $17,2 \pm 13,5$  % ( $n = 9$ ) heraus (Abb. 3.8B). Diese wurde durch die nachfolgende HFS (1) um 39,2 % verstärkt. Es lag nun eine LTP von  $56,5 \pm 9,1$  % in der lateralen Amygdala gegenüber dem Baseline-Wert vor (Abb. 3.8; Abschnitt III). Die erneute Gabe eines Thetapulsstimulus verstärkte die LTP nicht, sondern führte zu einer Depression der LTP-Amplitude um 16,5 % im LA, so daß am Ende dieses Versuchsparadigmas die Feldpotentialamplitude nur noch eine Verbesserung von  $39,9 \pm 12,2$  % gegenüber dem Baseline-Wert aufwies (Abb. 3.8; Abschnitt IV). Diese Depression konnte durch die Gabe des zweiten Hochfrequenzreizes fast vollständig rückgängig gemacht werden. Am Ende dieses Experimentes konnte somit ein LTP-Wert von  $53,2 \pm 11,2$  % für den LA berechnet werden (Abb. 3.8; Abschnitt V). Dieser Wert lag etwas höher als der entsprechende LTP-Wert in der implantierten Tiergruppe (Abb.3.8B,  $p = 0,0102$ ).

In Abbildung 3.8B sind alle gruppenspezifisch ermittelten Daten paradigmnenabhängig dargestellt.



**Abbildung 3.8: Beeinflussung der Induktion von LTD und LTP durch Implantation und Kindling**

**(A)** Meßkurvendarstellung des Versuchsverlaufes zur alternierenden Applikation von niederfrequenten und hochfrequenten Reizen in implantierten (Kreis) und gekindelten (graues Quadrat) Tieren. Die grauen Pfeile zeigen die Thetapulsstimulation (TPS) und die schwarzen Pfeile die Hochfrequenzstimulation (HFS, 2x100 Hz) an. **(B)** Histogramm der Amplitudenendwerte für das jeweilige Paradigma gruppenspezifisch gegenübergestellt. Die weißen Balken zeigen die ermittelten Daten in den implantierten und die schwarzen in den gekindelten (7 x Status 5 Anfälle) Tieren. (\*\*\*)  $p < 0,0001$ , (\*)  $p = 0,0102$ , FP- Feldpotential

### 3.2.3 Die Effekte der pharmakologischen Beeinflussung der synaptischen Transmission bei implantierten und K7-Tieren bei intranukleärer Reizung in der lateralen Amygdala

Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptorantagonist SR95531 (0,1 µM) führte bei den implantierten Tieren wie auch schon für die naiven Tiere gezeigt (Kapitel 3.1.2.1) zu einer minimalen Vergrößerung der Feldpotentialamplitude, die sich jedoch nicht signifikant von den Werten unterschied, welche in Pharmako-freien Schnitten gemessen wurden. In der

K7-Gruppe führte SR95531 demgegenüber zu einer deutlichen Vergrößerung der Feldpotentialamplitude um  $20,0 \pm 7,1\%$  ( $n = 10$ ,  $p < 0,0001$ ; Tab.3.1).

Bei Gabe des GluR5-Agonisten ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ) konnte man bei den implantierten und K7-Tieren ebenso wie bei den nicht implantierten Tieren eine Verringerung der synaptischen Transmission erkennen. Wie aus Tabelle 3.1 zu entnehmen ist, betrug die Feldpotentialamplitudenabnahme bei den implantierte Tieren unter ATPA  $27,0 \pm 4,1\%$  ( $n = 16$ ) und bei den K7-Tieren  $20,5 \pm 3,9\%$  ( $n = 18$ ), wobei die Abnahme der synaptischen Transmission in den K7-Tieren unter ATPA geringer war als in den implantierten Tieren ( $p < 0,0001$ ).

Substanz	Naive	Implantiert	Kindling 7x Status 5
0,1 $\mu\text{M}$ SR95531	$6,2 \pm 10,6\%$ $n = 4$	$6,9 \pm 4,7\%$ $n = 15$	$20,0 \pm 7,1\%^*$ $n = 10$
2 $\mu\text{M}$ ATPA	$-27,3 \pm 6,2\%$ $n = 8$	$-27,0 \pm 4,1\%$ $n = 16$	$-20,5 \pm 3,9\%^*$ $n = 18$

**Tabelle 3.1: Synaptische Transmission 40 min nach Beginn der Substanzeinwaschung**

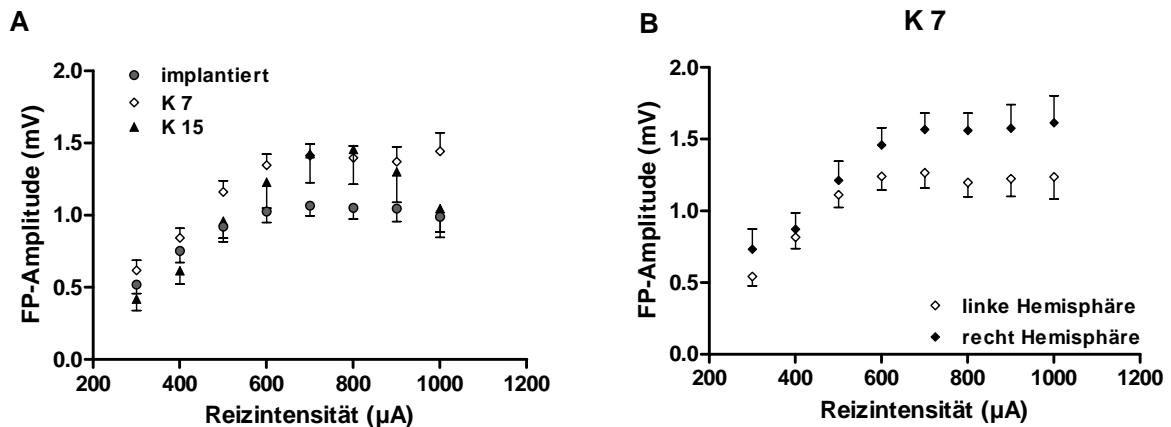
Darstellung der Substanzeffekte auf die Feldpotentialamplituden nach einer Einwaschphase von 40 Minuten gruppenspezifisch gemessen im LA durch intranukleäre Reizung. \* $p < 0,0001$ ; Die Veränderungen der Kindlinggruppe gegenüber der implantierten bzw. nicht implantierten Kontrollgruppe sind signifikant.

### 3.2.4 Die Veränderung der Input/Outputkurve durch Implantation und Kindling sowie durch SR95531 und ATPA in der lateralen Amygdala

Mit zunehmender Reizintensität zeigte sich bei K7-Tieren eine Absenkung der Input/Outputkurve in der linken, gekindelten Hemisphäre ( $n = 52$ ) gegenüber der rechten, contralateralen Hemisphäre ( $n = 46$ ) (Abb. 3.9B;  $p = 0,0268$ ;  $600\text{-}1000 \mu\text{A}$ :  $p = 0,0079$ ). Diese Hemisphärendifferenz wurde weder in den implantierten (LH:  $n = 49$ ; RH:  $n = 47$ ) noch in K15-Tieren (LH:  $n = 10$ ; RH  $n = 8$ ) beobachtet. Der hemisphärenunabhängige Vergleich aller Input/Outputkurven der implantierten ( $n = 96$ ) und K7-Tiere ( $n = 98$ ) erbrachte eine Anhebung der Input/Outputkurve in den K7-Tieren ( $p = 0,0499$ ;  $400\text{-}1000 \mu\text{A}$ :  $p = 0,0175$ ; Abb. 3.9A).



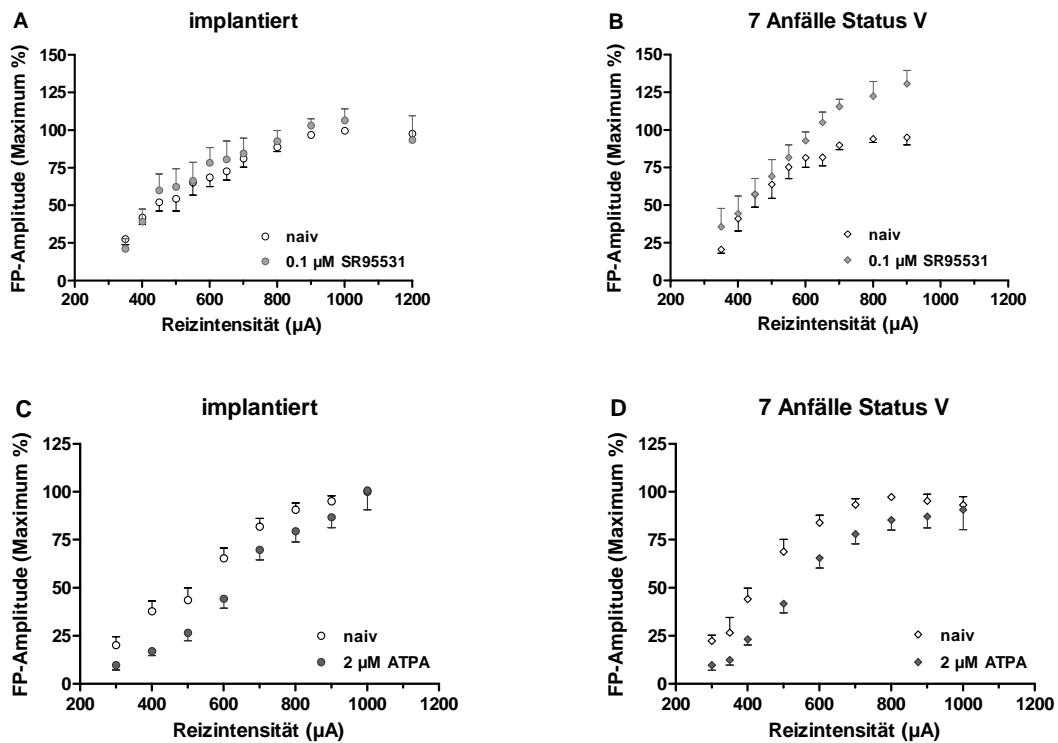
Diese Anhebung wurde auch zwischen den implantierten und K15-Tieren ( $n = 18$ ; 600-900  $\mu\text{A}$ :  $p = 0,0286$ ) im höheren Reizstärkebereich beobachtet. Zwischen K7 und K15 konnte keine signifikante Veränderung der Input/Outputkurven festgestellt werden.



**Abbildung 3.9: Einfluß des Kindlings auf die Input/Outputkurve**

(A), (B) Input/Outputkurven (A) von implantierten ( $n = 96$ ), K7- ( $n = 98$ ) und K15-Tieren ( $n = 18$ ). (B) Hemisphärenspezifische Aufschlüsselung (links:  $n = 52$ , rechts:  $n = 46$ ;  $p = 0,0268$ ) der K7-Gruppe (7 x Status 5 Anfall). FP-Feldpotential

Die Input/Outputkurve zeigte bei den implantierten Tieren keine Beeinflussung durch SR95531 (0,1  $\mu\text{M}$ ) ( $p = 0,7508$ ,  $n = 12$ , Abb.3.10A). Ebenso ließ sich der hemmende Einfluß von ATPA (2  $\mu\text{M}$ ) bezüglich der Input/Outputkurven nicht statistisch sichern ( $p = 0,0766$ ,  $n = 18$ , Abb. 3.10C). Allerdings wurde in der K7-Gruppe unter SR95531 bei höheren Reizintensitäten ein steilerer Anstieg der Input/Outputkurve für den LA ermittelt ( $n = 12$ , 600-900  $\mu\text{A}$   $p = 0,0286$ , Abb. 3.10B), während sich die Hemmung unter ATPA wiederum nicht sichern ließ ( $n = 18$ ,  $p = 0,1903$ , Abb. 3.10D).



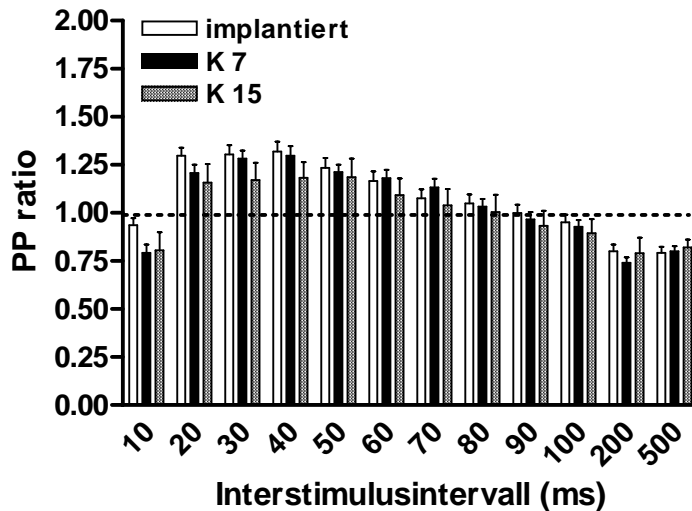
**Abbildung 3.10: Anhebung der Input/Outputkurve unter SR95531 in K7-Tieren**

Darstellung der Input/Outputkurven unter pharmakologischer Beeinflussung in der implantierten und K7-Gruppe unter spezifischen Pharmaka. **(A)** Keine Änderungen der I/O-Kurve unter dem GABA<sub>A</sub>-Antagonisten SR95531 (0,1 µM, n = 12) bei implantierten Tieren. **(B)** Anhebung der Input/Outputkurve bei erhöhten Reizintensitäten in der K7-Gruppe unter SR95531 (n = 9). **(C)** Minimale Absenkung der I/O-Kurve unter dem GluR5-Agonisten ATPA (2 µM, n = 18) bei implantierten Tieren. **(D)** Verstärkte I/O-Kurvenabsenkung (Rechtsverschiebung) unter ATPA in der K7-Gruppe (n = 18).

### 3.2.5 Behandlungsabhängige und pharmakologische Beeinflussung des Paired-Pulse-Verhalten

Die Effekte der Doppelpulsreizung wurde hemisphärenabhängig weder durch die Implantation (LH: n = 44; RH: n = 48) noch durch die Kindlingprozedur (K7; LH: n = 52; RH: n = 38; K15; LH: n = 10; RH: n = 8) signifikant beeinflusst. Daher wurden alle Messungen zusammengefaßt und gruppenspezifisch verglichen.

Es konnte weder zwischen implantiert ( $n = 90$ ) und K7 ( $n = 92$ ) bzw. K15 ( $n = 18$ ) noch zwischen K7 und K15 eine Veränderung der PP-Fazilitierung im LA über das gesamte Interstimulusintervall nachgewiesen werden (Abb.3.11). Diese Daten zeigen somit keine Beeinflussung der Kurzzeitplastizität des LA durch Kindling.

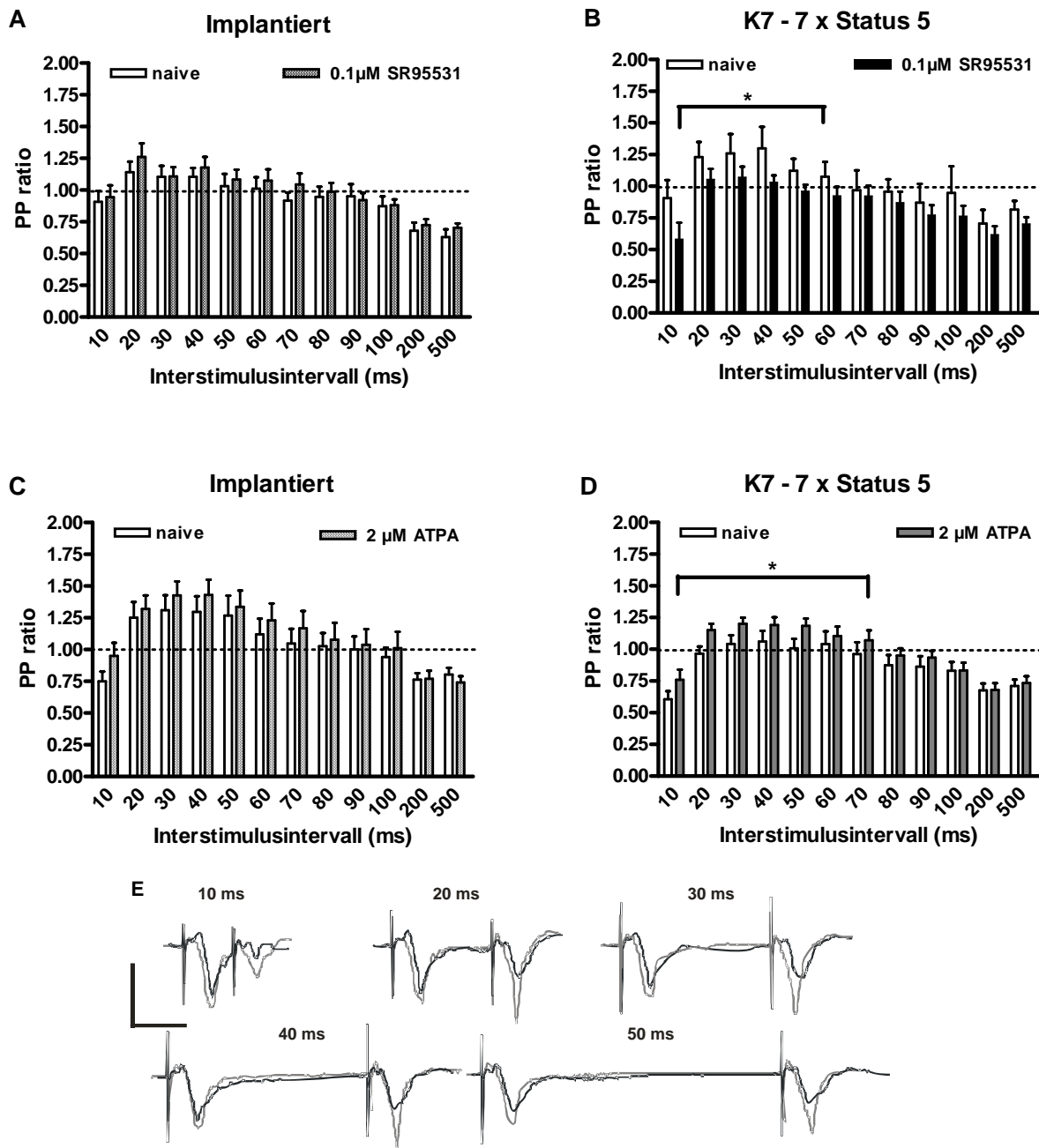


**Abbildung 3.11: Keine Veränderung durch Implantation oder Kindling in der PPF**

Paired-Pulse-Fazilitierung bei intranukleärer Reizung des LA in horizontalen Hirnschnitten von implantierten ( $n = 90$ ), K7 (7 x Status 5 Anfälle,  $n = 92$ ) und K15 (15 x Status 5 Anfälle,  $n = 18$ ) Tieren.

Untersuchte man die Paired-Pulse-Fazilitierung (PPF) unter dem GABA<sub>A</sub>-Antagonisten SR95531 (0,1  $\mu$ M) in den Schnitten von implantierten Tieren, so wurde keine Veränderung in der amygdalären PPF ( $p = 0,4358$ ,  $n = 12$ , Abb.3.12A) im lateralen Kern beobachtet. In den K7-Schnitten sah man hingegen unter SR95531 eine Verschlechterung des PPF im Intervall von 10-60 ms ( $n = 9$ ,  $p = 0,0411$ , Abb.3.12B). Bei hemisphärenspezifischer Betrachtung der K7-Schnitte sah man nur in der linken Hemisphäre der lateralen Amygdala eine deutliche PP-Reduktion unter SR95531 ( $p = 0,0102$ ,  $n = 5$ ).

In den implantierten Tieren zeigte ATPA (2  $\mu$ M), der GluR5 Agonist, genau wie SR95531 keine deutlichen Veränderungen in der PPF ( $n = 18$ ,  $p = 0,3079$ , Abb.3.12C). Demgegenüber wurde in den K7-Tieren die PPF für die Intervalle von 10-70 ms signifikant verstärkt ( $n = 18$ ,  $p = 0,0175$ , Abb. 3.12D).



**Abbildung 3.12:** Verschlechterung der PPF durch den GABA<sub>A</sub>-Antagonisten sowie Verstärkung der PPF durch ATPA bei kurzen PP-Intervallen in der K7 Gruppe.

Paired-Pulse-Verhalten bei intranukleärer Reizung des LA in horizontalen Hirnschnitten von **(A)(C)** implantierten (SR95531: n = 12; ATPA: n = 18) und **(B)(D)** K7-Tieren (7 x Status 5 Anfälle, SR95531: n = 9; ATPA: n = 18) unter Substanz. **(E)** Originalfeldpotentialaufzeichnungen des PP- Verhaltens 10-50 ms im LA bei intranukleärer Reizung im unbehandelten K7-Schnitt (schwarz) und unter ATPA (2 μM) (grau); vertikale Skalierungslinie: 1 mV, horizontale Skalierungslinie: 10 ms

### 3.3 Das Kindlingmodell - Intrazelluläre Messungen

Für diese Studie wurden Ratten des Wistarstammes verwendet. Folgende drei Gruppen wurden untersucht: naive ( $104 \pm 9$  Tage,  $388 \pm 23$  g,  $n = 10$ ), implantierte ( $101 \pm 6$  Tage,  $384 \pm 7$  g,  $n = 6$ ) und K7-Tiere (7 x Status 5 Anfälle,  $118 \pm 2$  Tage,  $437 \pm 9$  g,  $n = 7$ ).

#### 3.3.1 Identifikation der Neurone in der lateralen Amygdala

Stabile Messungen in horizontalen Hirnschnitten mit der scharfen Mikroelektrode wurden in 33 Zellen von naiven, 15 Zellen von implantierten und 18 Zellen von K7-stimulierten Tieren durchgeführt. Insgesamt wurden 66 Neurone des LA entsprechend ihrer elektrophysiologischen Zellparameter (Washburn and Moises, 1992; Rainnie et al., 1993; Faber et al., 2001) als Projektionsneurone klassifiziert. Die analysierten Zellparameter werden in Tabelle 3.2 für jede Tiergruppe dargestellt.

Das mittlere Ruhemembranpotential (RMP) der Zellen der naiven Tiere betrug  $-72,2 \pm 1,5$  mV. Der mittlere Eingangswiderstand (R(I)) der Zellen wurde durch die Verabreichung eines 200 ms langen, hyperpolarisierenden Strompulses ( $-0,2$  nA) bestimmt und betrug bei den Zellen naiver, nicht implantierter Tiere  $45,1 \pm 2,7$  M $\Omega$  (Tab.3.2). Die Aktionspotentiale wurden durch die Gabe kurzer depolarisierender intrazellulärer Strompulse ( $+0,1$  bis  $+0,9$  nA) bei den Zellen der naiven Tiere bei einem mittleren Membranpotential von  $-56,4 \pm 1,4$  mV hervorgerufen und wiesen eine mittlere Amplitude von  $66,0 \pm 0,7$  mV auf (Tab.3.2).

Die Implantation der Kindlingelektrode führte zu keiner signifikanten Veränderung in den gemessenen Zellparametern wie RMP, R(I),  $\tau$  oder den Aktionspotentialparametern (Tab.3.2). Bei den Neuronen der K7-Tiere wurden zwar ebenfalls keine deutlichen Veränderungen im RMP oder  $\tau$  beobachtet, aber eine signifikante Abnahme des R(I) (Abb.3.14B,  $p < 0,0001$ ). Gleichzeitig wurde auch eine signifikante Abnahme der Aktionspotentialamplitude in dieser Gruppe gegenüber der von implantierten (Kontrollgruppe,  $p = 0,0029$ ) bzw. naiven Tieren ( $p < 0,0001$ ) festgestellt (Tab.3.2).

	Naive(n = 33)	Implantiert (n = 15)	K7 (n = 18)
RMP (mV)	- 72,2 ± 1,5	- 71,9 ± 1,4	-70,2 ± 1,6
R(I) (MΩ)	45,1 ± 2,7	47,7 ± 4,8	<b>37,3 ± 2,6*</b>
τ (ms)	20,6 ± 0,9	18,1 ± 1,3	20,6 ± 0,8
APS(mV)	-56,4 ± 1,4	- 55,2 ± 2,1	- 53,7 ± 1,3
AP (mV)	66,0 ± 0,7	63,9 ± 1,5	<b>57,2 ± 1,2 *</b>
APHW (ms)	0,97 ± 0,03	0,89 ± 0,03	0,95 ± 0,02

**Tabelle 3.2: Ermittelte Zellparameter für naive, implantierte und K7-Tiere**

MP = Membranpotential, R(I) = Eingangswiderstand bei 0,2 nA, τ = Membran-Zeitkonstante bei 0,2 nA, APS = Membranpotentialschwelle zur Auslösung von Aktionspotentialen (AP), AP = Aktionspotential, APHW = Aktionspotential-Halbe-Weite, \* Signifikanz  $p < 0,05$

Mit Hilfe der Akkommodation wurden drei Zelluntertypen für die als Projektionszellen klassifizierten Zellen im lateralen Kern der Amygdala für alle drei Tiergruppen nach Mangan et al (2000) bestimmt (Abb.3.13).



**Abbildung 3.13: Zelltypen in der lateralen Amygdala**

Originalaufzeichnung des Akkommodationsparadigmas bei einem depolarisierenden Rechteckpuls von 400 pA; vertikale Skalierungslinie: 25 mV, horizontale Skalierungslinie: 100 ms

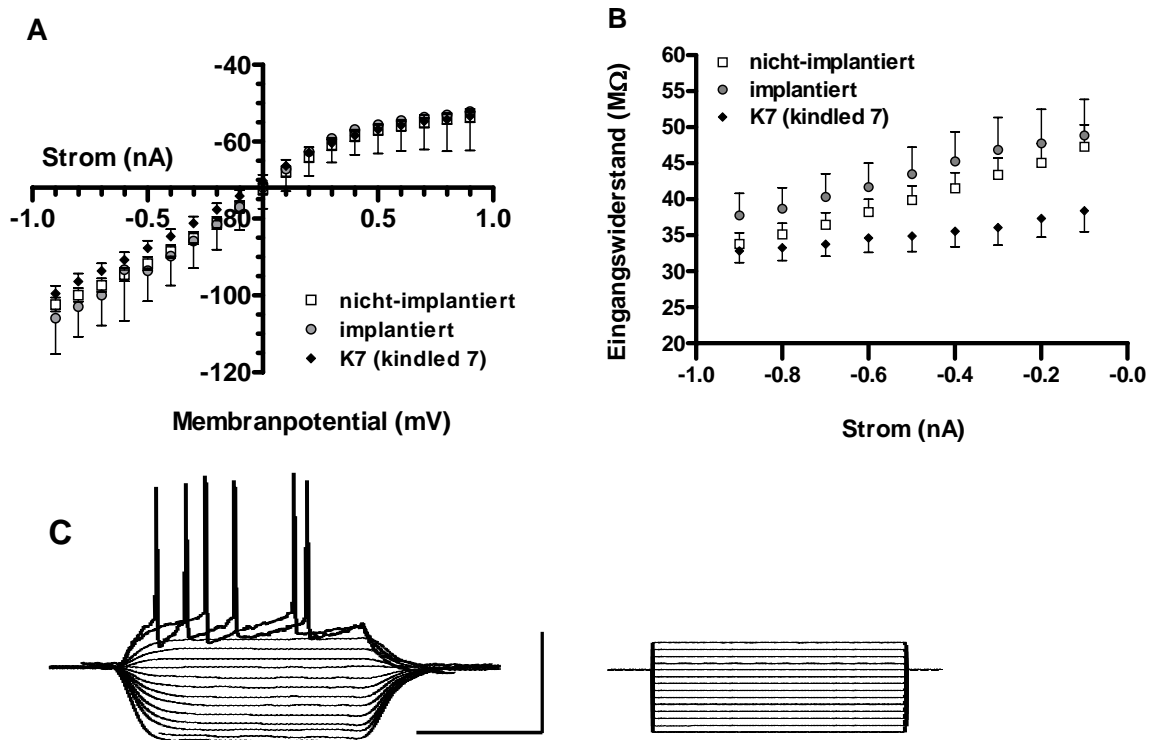
Der erste Zelltyp (ZT1) bestand aus Zellen, die weder „bursten“ noch akkommodierten und war der am häufigsten gemessene Zelltypus mit ~70 % Auftretswahrscheinlichkeit. Der zweite Zelltyp (ZT2) zeigte ebenfalls keine „bursts“, aber akkommodierte und war für ~ 20 % der analysierten Neurone typisch. Der dritte Zelltyp (ZT3) (Auftrittswahrscheinlichkeit ~10%) zeigte gruppierte Entladungen (Bursts), aber akkommodierte nicht (Tab.3.3). Es wurde keine Veränderung des Verhältnisses der Zelltypen in den implantierten bzw. gekindelten (K7) Tieren beobachtet.

	Naive(n=33)	Implantiert (n=15)	K7 (n=18)
ZT1	23 Zellen; 69,7 %	10 Zellen; 66,7%	13 Zellen; 72,2%
ZT2	7 Zellen; 21,2 %	3 Zellen; 20,0%	4 Zellen; 22,2%
ZT3	3 Zellen; 9,1%	2 Zellen; 13,3%	1 Zelle; 5,6%

**Tabelle 3.3: Zelltypen in der lateralen Amygdala**

Zelltyp 1 (ZT1) keine Bursts, keine Akkommodation, Zelltyp 2 (ZT2) keine Bursts, Akkommodation, Zelltyp 3 (ZT3) Bursts, keine Akkommodation

In Abbildung 3.14A wird die typische Veränderung des Membranpotentials durch Applikation hyperpolarisierender und depolarisierender Strompulse für alle drei Gruppen dargestellt.



**Abbildung 3.14: Zellparameter Neurone im lateralen Kern der Amygdala**

(A) Präsentation des Strom-Spannungsverhältnisses sowie (B) des Eingangswiderstandes (R(I)) für die drei untersuchten Tiergruppen nicht-implantiert (n = 33), implantiert (n = 15) und gekindelt (7 x Status 5 Anfälle; n = 18). (C) Originalaufzeichnung einer Zell-I/O-Kurve (-900-+400pA) mit nebenstehendem Stromapplikationsbild, vertikale Skalierungslinie: 50 mV, horizontale Skalierungslinie: 100 ms; Stromapplikationsbild, -900 pA bis + 400 pA Impulse, 100 pA Schritte, 200 ms Pulslänge;

### 3.3.2 Effekte von SR95531 und ATPA auf Zelleigenschaften

Unter SR95531 (0,1  $\mu$ M) wurde eine Zunahme des Eingangswiderstandes in der K7-Gruppe ( $41,7 \pm 3,2 \text{ M}\Omega$  vs.  $50,3 \pm 6,0 \text{ M}\Omega$ ,  $n = 7$ ,  $p = 0,0005$ ) ermittelt. Die nicht-implantierte und die implantierte Tiergruppe zeigten diese Veränderungen in den Neuronen des LA nicht. ATPA (2,0  $\mu$ M) verursachte eine Erniedrigung des R(I) in nicht-implantierten ( $-13,3 \pm 4,0 \%$ ,  $n = 10$ ,  $p = 0,0188$ ) und implantierten Tieren ( $-16,9 \pm 9,6 \%$ ,  $n = 5$ ,  $p = 0,0003$ ). Im Unterschied dazu wurde bei den K7-Tieren unter ATPA eine Zunahme des Eingangswiderstandes um  $+17,8 \pm 9,3 \%$  ( $n = 6$ ,  $p < 0,0001$ ) beobachtet. Für die anderen Zellparameter der Neurone des LA wie das Membranpotential oder  $\tau$ , die Membranzeitkonstante, wurde in keiner der Gruppen eine Veränderung unter SR95531 bzw. ATPA beobachtet.

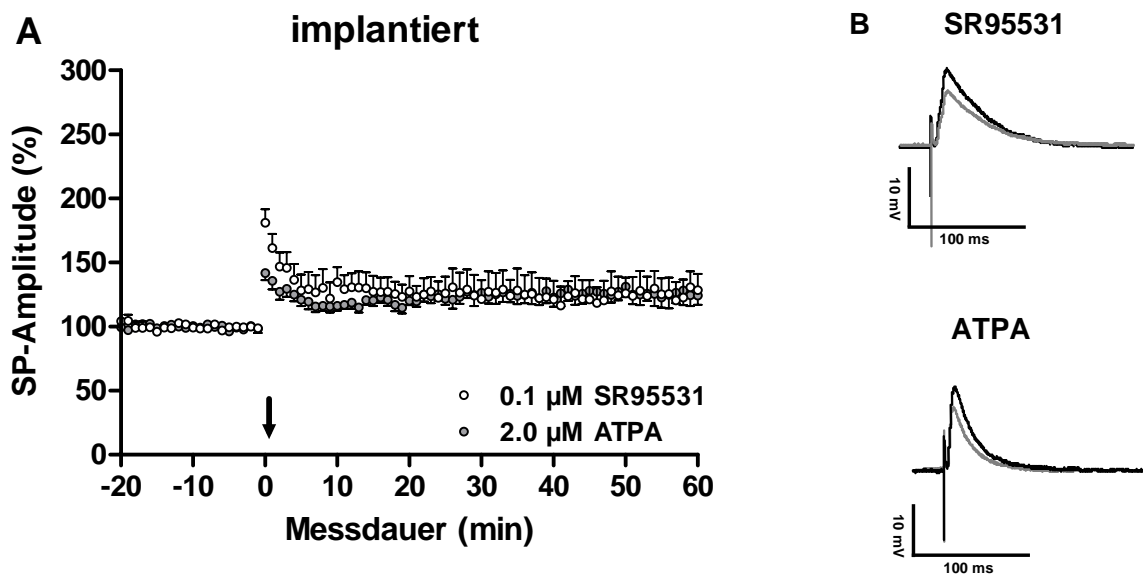
Zum Abschluß der Messungen wurde noch einmal der Eingangswiderstand bestimmt. R(I) blieb im Verlauf der Versuche in allen drei Gruppen unverändert. In den Zellen der lateralen Amygdala im horizontalem Hirnschnitt von naiven Tieren wurde ein  $R(I)_S$  von  $38,9 \pm 4,9 \text{ M}\Omega$  zu Beginn des Experimentes und  $39,7 \pm 4,3 \text{ M}\Omega$  am Ende ( $R(I)_E$ ) ( $n = 11$ ) ermittelt. Für die implantierte Gruppe betrug  $R(I)_S$   $42,0 \pm 10,6 \text{ M}\Omega$  und  $R(I)_E$   $43,0 \pm 9,3 \text{ M}\Omega$  ( $n = 4$ ). In den K7-Tieren betrug  $R(I)_S$   $34,5 \pm 3,3 \text{ M}\Omega$  und  $R(I)_E$   $36,9 \pm 3,8 \text{ M}\Omega$  ( $n = 10$ ).

### 3.3.3 Effekte von SR95531 und ATPA auf das synaptische Potential bei intranukleärer Reizung (Einzelpulsreizung und HFS) des LA

Das Einwaschen von SR95531 (0,1  $\mu$ M) bewirkte für die Zellen der implantierten Tiere kaum Änderungen des synaptischen Potentials (SP) ( $4,9 \pm 9,1 \%$ ,  $n = 6$ ). Im Unterschied dazu verursachte die partielle Blockade der GABAergen Transmission durch SR95531 bei den Zellen der gekindelten Tiere (K7) einen starken Anstieg der synaptischen Potentialamplitude von  $55,2 \pm 17,3 \%$  ( $n = 9$ ). Diese Daten korrelieren sehr gut mit den extrazellulär gemessenen Feldpotentialamplitudenergebnissen aus Kapitel 3.2.3. Auch ATPA (2  $\mu$ M) veränderte die Amplitude des synaptischen Potentials auf gleiche Weise, wie es bei den extrazellulären Untersuchungen nachgewiesen werden konnte. Die synaptische Potentialamplitude wurde durch ATPA sowohl bei Neuronen implantierter ( $-22,8 \pm 5,8 \%$ ,  $n = 11$ ) als auch gekindelter Tiere ( $-24,0 \pm 8,3 \%$ ,  $n = 13$ ) um  $\sim 20 \%$  gesenkt.



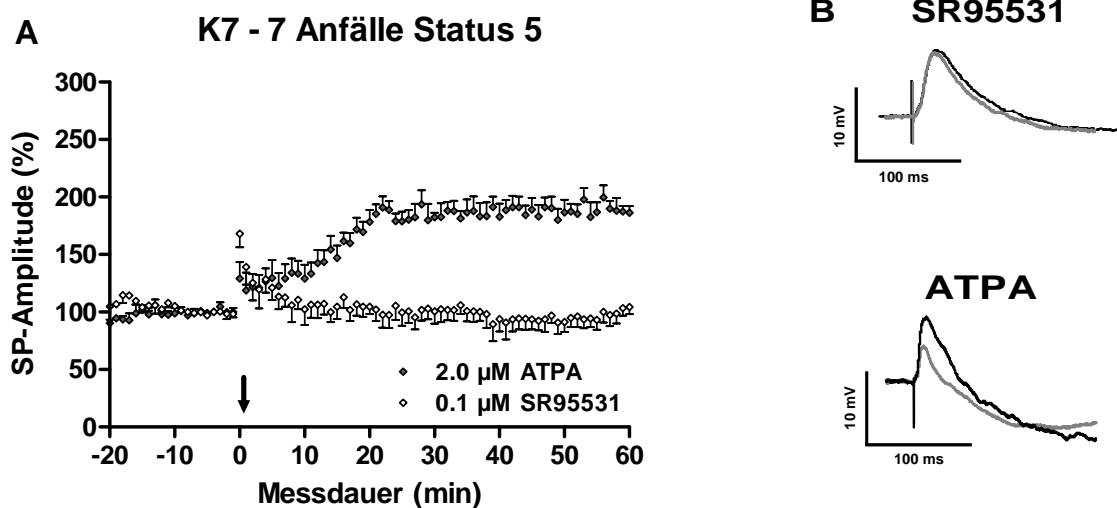
Im weiteren wurde der Einfluß der Hochfrequenzstimulation (HFS) auf die synaptische Potentialamplitude substanz- und gruppenabhängig geprüft. Die HFS führte zu einer Vergrößerung der synaptischen Potentialamplituden um etwa 25 % unter 0,1  $\mu\text{M}$  SR95531 ( $26,0 \pm 13,7 \%$ ,  $n = 6$ ) und unter 2  $\mu\text{M}$  ATPA ( $25,5 \pm 8,6 \%$ ,  $n = 9$ ) bei den Neuronen des LA in den implantierten Tieren (Abb. 3.15).



**Abbildung 3.15: GABA<sub>A</sub>-Antagonist und GluR5-Agonist führten zu einer 25 % Steigerung der synaptischen Transmission nach HFS im implantierten Tier.**

**(A)** Intrazelluläre LTP-Messungen synaptischer Potentiale im lateralen Kern der Amygdala hervorgerufen durch intranukleäre Reizung in den Schnitten implantierter, nicht-stimulierter Tiere unter SR95531 (0,1  $\mu\text{M}$ ;  $n = 6$ ) und ATPA (2  $\mu\text{M}$ ;  $n = 9$ ). LTP wurde durch die Gabe eines Hochfrequenzstimulus (2x100 Hz, schwarzer Pfeil) ausgelöst. **(B)** Originalaufzeichnung eines synaptischen Potentials 5 min vor (grau) und 55 min (schwarz) nach der intranukleären HFS in der lateralen Amygdala unter SR95531 bzw. ATPA. Die vertikale Skalierungslinie entspricht 10 mV und die horizontale 100 ms.

Durch Abbildung 3.16 wird deutlich, daß in den Kindlingtieren (K7) unter dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten SR95531 keine Langzeitpotenzierung ausgelöst werden konnte ( $-2,4 \pm 8,1 \%$ ,  $n = 5$ ). Der GluR5 Agonist, ATPA, hingegen verursachte eine ausgeprägte Potenzierung der synaptischen Potentialamplituden von  $89,5 \pm 8,8 \%$  ( $n = 5$ ) nach HFS. Die unter ATPA gewonnenen Daten korrelierten mit den ATPA-Daten der extrazellulär gemessenen Feldpotentiale (s. Kap. 3.2.2.4). In beiden Fällen wurde eine Verstärkung der amygdalären LTP im lateralen Kern unter ATPA 48 Stunden nach Kindling beobachtet.



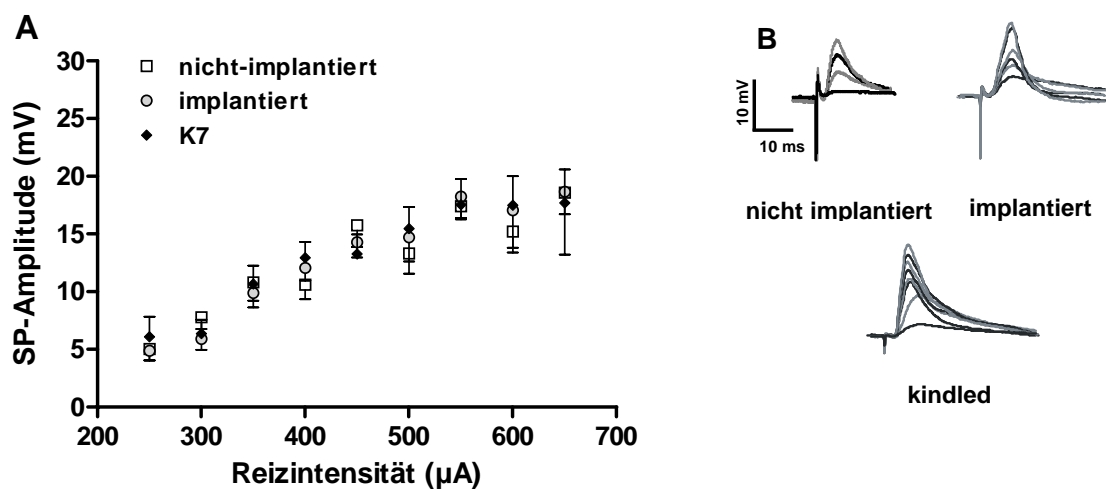
**Abbildung 3.16: LTP-Verstärkung unter ATPA im gekindelten Tier**

(A) Intrazelluläre LTP-Messungen synaptischer Potentiale im lateralen Kern der Amygdala hervorgerufen durch intranukleäre Reizung in Schnitten gekindelter Tiere in welchen 7 Status-5-Anfälle ausgelöst worden waren unter SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ;  $n = 5$ ) bzw. ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ;  $n = 5$ ). LTP wurde durch die Hochfrequenzstimulation (HFS) ( $2 \times 100 \text{ Hz}$ , schwarzer Pfeil) ausgelöst. (B) Originalaufzeichnung eines synaptischen Potentials 5 min vor (grau) und 55 min (schwarz) nach der intranukleärer HFS in der lateralen Amygdala unter SR95531 bzw. ATPA. Die vertikale Skalierungslinie entspricht 10 mV und die horizontale 100 ms.

### 3.3.4 Input/Outputkurven und PPF der synaptischen Potentiale im LA in nicht-implantierten, implantierten und K7-Tieren

Die aufgenommenen Input/Outputkurven der synaptischen Potentiale in der lateralen Amygdala (Abb. 3.17) zeigten keine signifikanten Veränderungen durch die Kindlingelektrodenimplantation (naive:  $n = 29$ ; implantiert:  $n = 12$ ) oder durch 7 Anfälle des Status 5 (K7,  $n = 17$ ). ATPA ( $2,0 \mu\text{M}$ ) senkte im LA die I/O-Kurve in allen Tiergruppen (nicht-implantierten:  $n = 10$ ,  $p = 0,0002$ , implantierten:  $n = 7$ ,  $p = 0,0039$ , K7:  $n = 6$ ,  $p = 0,0020$ ).

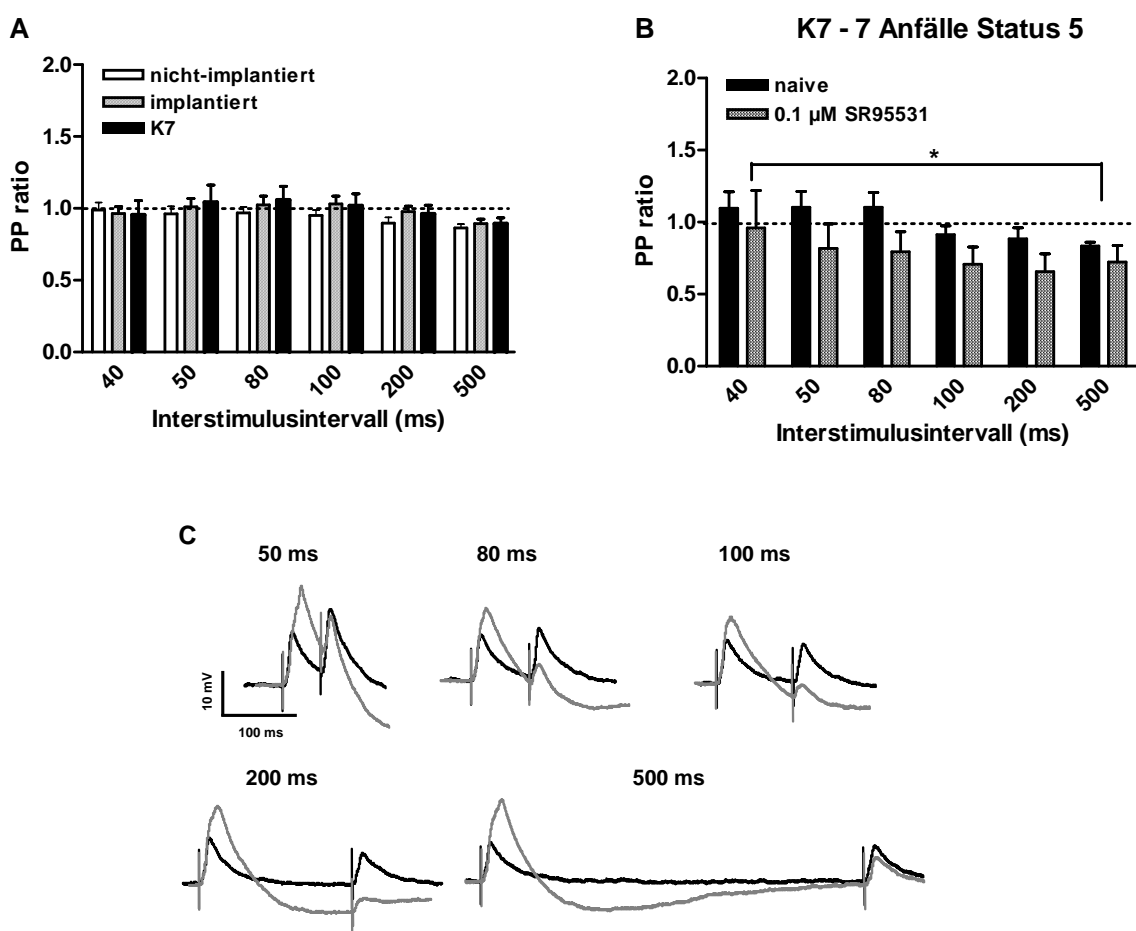
Betrachtet man die einzelnen Tiergruppen unter dem Einfluß von SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ), so zeigt sich, daß diese Substanz keine Wirkung auf die Input/Outputkurve in der nicht-implantierten und implantierten Tiergruppe hatte. In der K7-Gruppe ließ sich dagegen unter SR95531 eine Anhebung der I/O Kurve mit zunehmender Reizstärke ermitteln ( $n = 7$ ,  $p = 0,0391$ ).



**Abbildung 3.17: Input/Output-Kurven synaptischer Potentiale**

(A) Input/Output-Kurven der synaptischen Potentiale im lateralen Kern der Amygdala für die nicht-implantierte ( $n = 29$ ), implantierte ( $n = 12$ ) und K7-Tiergruppe ( $n = 17$ ). (B) Repräsentative Darstellungen der synaptischen Potentiale bei steigender Reizintensität.

Es wurden keine signifikanten Veränderungen im PP-Verhalten des synaptischen Potentials beim Gruppenvergleich der nicht-implantierten ( $n = 19$ ) mit implantierten Tieren ( $n = 12$ ) bzw. zwischen den implantierten und gekindelten (K7,  $n = 17$ ) Tieren ermittelt (Abb.3.18A). Unter SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ) wurden bei nicht-implantierten ( $n = 9$ ) und implantierten ( $n = 7$ ) Tieren ebenfalls keine Veränderungen in der Paired-Pulse-Fazilitierung beobachtet. In den K7-Tieren konnte eine Depression in der PPF unter SR95531 aufgezeigt werden ( $n = 7$ ,  $p = 0,0152$ , Abb.3.18B). ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ) hingegen verursachte in keiner der Gruppen eine Veränderung der PPF.



**Abbildung 3.18: Reduzierung der PPF durch SR95531 im gekindelten Tier**

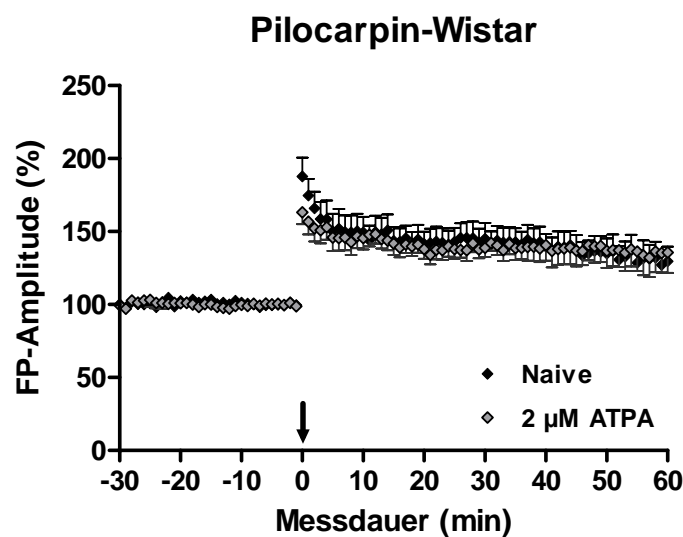
PPF-Fazilitierung (PPF) der synaptischen Potentials mittels intranukleärer Reizung im LA. **(A)** Vergleich der Tiergruppen, **(B)** Effekt von SR95531 ( $0,1 \mu\text{M}$ ) auf das PP-Verhältnis im gekindelten Tier, welche 7 Status-5-Anfälle aufwiesen. **(C)** Originalaufzeichnung des PP-Verhältnisses eines synaptischen Potentials unter SR95531 (grau) im gekindelten Tier.

### 3.4 Pilocarpinmodell

Vier Pilocarpin-behandelte Wistarratten wurden mir freundlicherweise durch die Arbeitsgruppe Prof. U. Heinemann zur Untersuchung der Plastizität in der lateralen Amygdala zur Verfügung gestellt. Die Tiere hatten eine Körpermasse von  $311 \pm 3$  g und zeigten unter Videomonitoring spontane Anfälle.

#### 3.4.1 Langzeitpotenzierung in Pilocarpin-Ratten mit und ohne GluR5 Agonisten ATPA

Da die vorhergehenden Untersuchungen in den gekindelten Tieren die größten Veränderungen unter Anwendung des GluR5 Agonisten ATPA gezeigt hatten, wurde nur ATPA in dieser Versuchsgruppe getestet. Beim Einwaschen von ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ) in die horizontalen Amygdala-Schnitte der Pilocarpin-behandelten Tiere wurde eine Reduzierung der Feldpotentialamplitude um  $12,0 \pm 4,1$  % ( $n = 10$ ) im LA beobachtet.



**Abbildung 3.19: LTP unter ATPA in Pilocarpin - behandelten Tieren.**

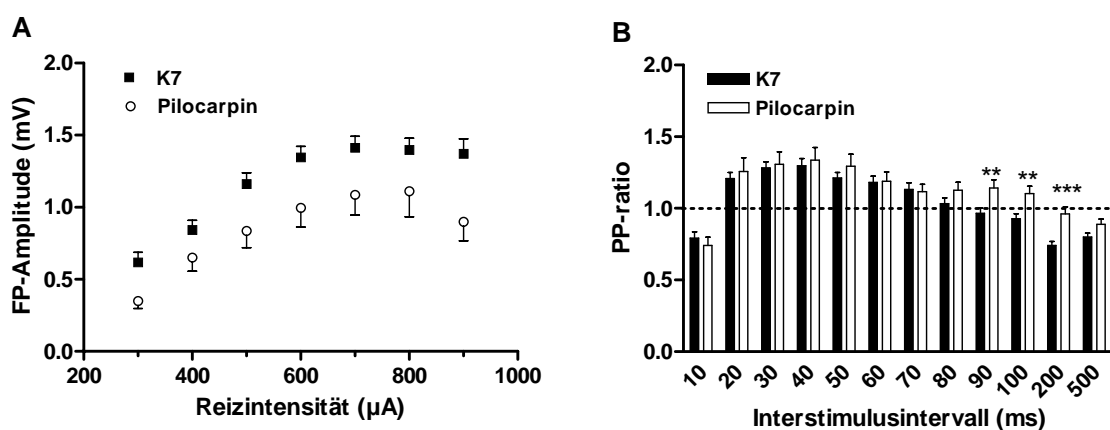
Intranukleär induzierte LTP-Messungen im LA von Pilocarpin-behandelten Tieren mit ( $n = 13$ ) und ohne ( $n = 13$ ) den GluR5 Agonisten ATPA ( $2\mu\text{M}$ ). Die LTP-Induktion erfolgte durch eine intranukleäre Hochfrequenzstimulation von  $2 \times 100$  Hz (schwarzer Pfeil).

Vergleicht man den gewonnenen LTP-Wert der Pilocarpin-Tiere mit dem der K7-Tiere ( $35,7 \pm 2,8 \%$ ;  $n = 22$ ) so konnte eine identische Verschlechterung der LTP in beiden Tiermodellen für den LA festgestellt werden. Die Hochfrequenzstimulation induzierte eine LTP unter ATPA von  $35,9 \pm 12,9 \%$  ( $n = 13$ ). Vergleich man diesen ATPA-LTP-Wert mit den Kontroll- LTP-Wert ohne Substanz ( $32,1 \pm 10,2 \%$ ;  $n = 13$ ), konnte keine signifikante Veränderung der amygdalären LTP durch ATPA gefunden werden ( $p = 0,3099$ , Abb.3.19).

### 3.4.2 Input/Outputkurve und Paired-Pulse-Fazilitierung (PPF) von Pilocarpin-behandelten Tieren unter $2 \mu\text{M}$ ATPA und der Vergleich mit gekindelten Tieren (K7)

Es wurde ebenfalls kein Einfluß von ATPA ( $2 \mu\text{M}$ ) auf die I/O-Kurve oder die PP-Fazilitierung bei den Pilocarpin-behandelten Tieren festgestellt.

Der Vergleich der I/O-Kurven der beiden Tiermodelle Pilocarpin und Kindling zeigte, daß in den Pilocarpin-Tieren die gleichen Reizintensitäten geringere Amplitudenwerte verursachten (Abb. 3.20 A,  $p = 0,0281$ ). Bezüglich der Doppelreizung wurde eine stärkere PP-Fazilitierung der Pilocarpin-behandelten Tiere bei den PP Intervallen 90, 100 und 200 ms gegenüber den K7-Tieren beobachtet (Abb. 3.20 B).



**Abbildung 3.20: Differenzen in Input/Outputkurven und PPF zwischen gekindelten und Pilocarpin-behandelten Tieren**

(A) Input/Outputkurven und (B) PPF von K7 ( $n = 94$ ) und Pilocarpin-Tieren ( $n = 27$ ). \*\*  $p < 0,01$ , FP: Feldpotential

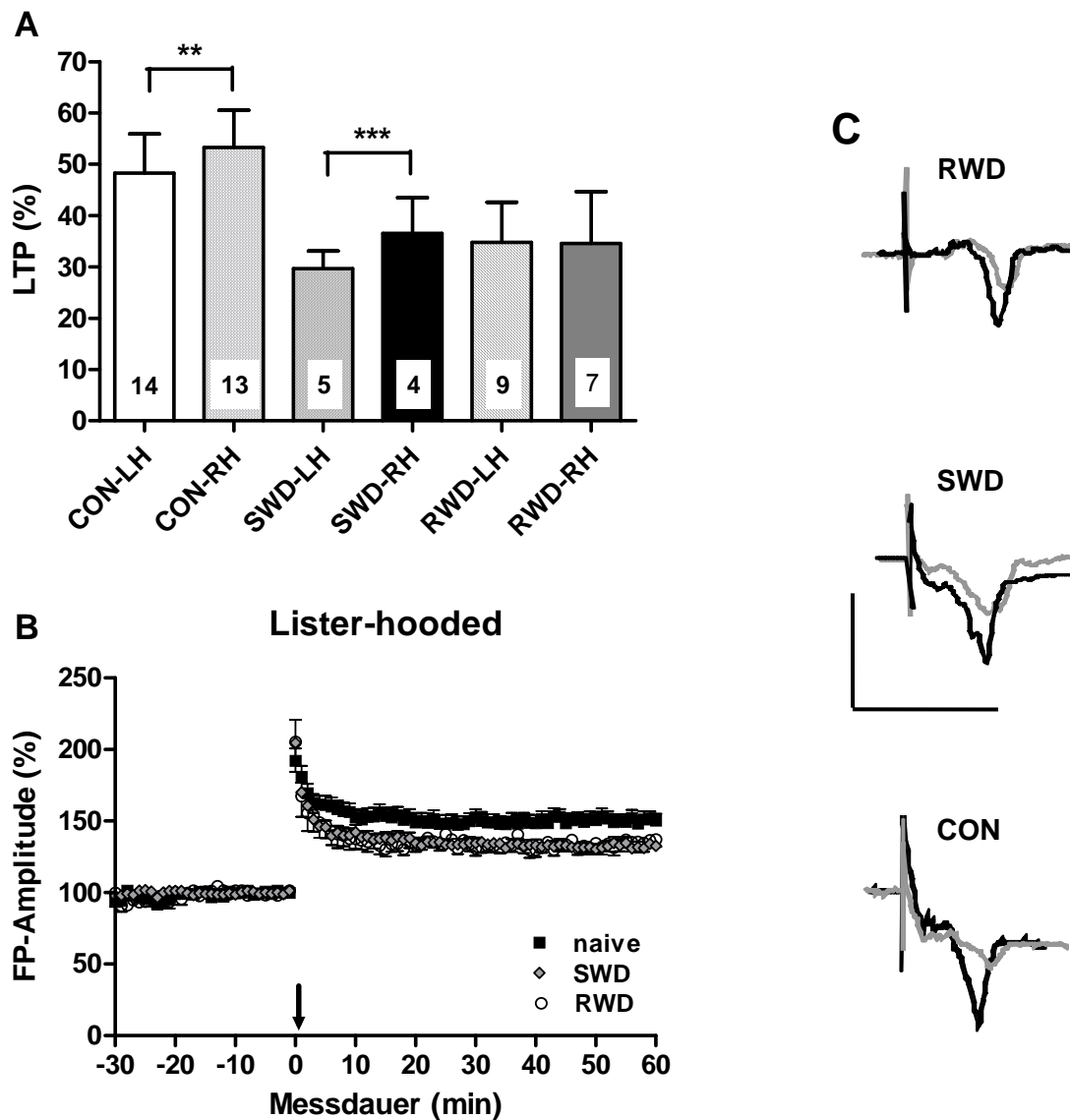
## 3.5 Alkoholentzug

### 3.5.1 Induzierte Langzeitplastizität in der lateralen Amygdala von Lister-hooded Ratten nach Alkoholentzug durch Reizung der externen Kapsel

Die Auswirkung eines Alkoholentzuges (SWD) bzw. wiederholter Alkoholentzüge (RWD) auf die Plastizität wurde untersucht, indem je 6 so behandelte Lister-hooded Ratten für die Versuche zur LTP-Induktion im LA bei Stimulation der externen Kapsel herangezogen wurden. Die hier gewonnenen Daten wurden dann mit den Daten in unbehandelten Tieren (s. Kapitel 3.6.1) verglichen. Die beiden Alkoholentzugs-Gruppen wiesen ein gleiches Alter (5 Monate) und Gewicht auf (SWD:  $495 \pm 7$  g, RWD:  $503 \pm 14$  g).

Die Hemisphären-spezifische Betrachtung zeigte, daß in den SWD-Ratten die LTP, welche in Schnitten der linken Hemisphäre ausgelöst wurde, sich von der rechten signifikant unterschied (links:  $29,7 \pm 3,4$  %;  $n = 9$ ; rechts:  $36,5 \pm 6,9$  %;  $n = 7$ ;  $p < 0,0001$ ). Wie in den unbehandelten Kontrolltieren (links:  $48,3 \pm 7,6$  %;  $n = 14$ ; rechts:  $53,3 \pm 7,2$  %;  $n = 13$ ) war die LTP in der lateralen Amygdala in der linken Hemisphäre schwächer ausgebildet.

Bei den mehrmaligen Alkoholentzugstieren (RWD) konnte keine signifikante Hemisphärendifferenz mehr beobachtet werden. Hier wurde eine amygdaläre LTP von  $35,0 \pm 7,6$  % ( $n = 5$ ) für die linke und  $34,6 \pm 10,1$  % ( $n = 4$ ) für die rechte Hemisphäre im lateralen Kern bestimmt (Abb. 3.21A). Wurden diese gewonnenen Hemisphären-Daten für die einzelnen Versuchsgruppen zusammengefaßt, so konnte man sehen, daß sowohl einmaliger ( $32,7 \pm 3,6$  %;  $n = 16$ ) als auch mehrmaliger Alkoholentzug ( $34,8 \pm 5,8$  %;  $n = 9$ ) zu einer signifikanten Verschlechterung der LTP im LA führte (Kontrolle:  $50,8 \pm 5,3$  %;  $n = 27$ ;  $p < 0,0001$ ). Die LTP-Verschlechterung betrug  $\sim 15$  % gegenüber den Kontrollen. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen einmaligem und mehrmaligem Entzug gefunden werden (Abb. 3.21B).



**Abbildung 3.21: Depression der amygdalären LTP durch Alkoholentzug**

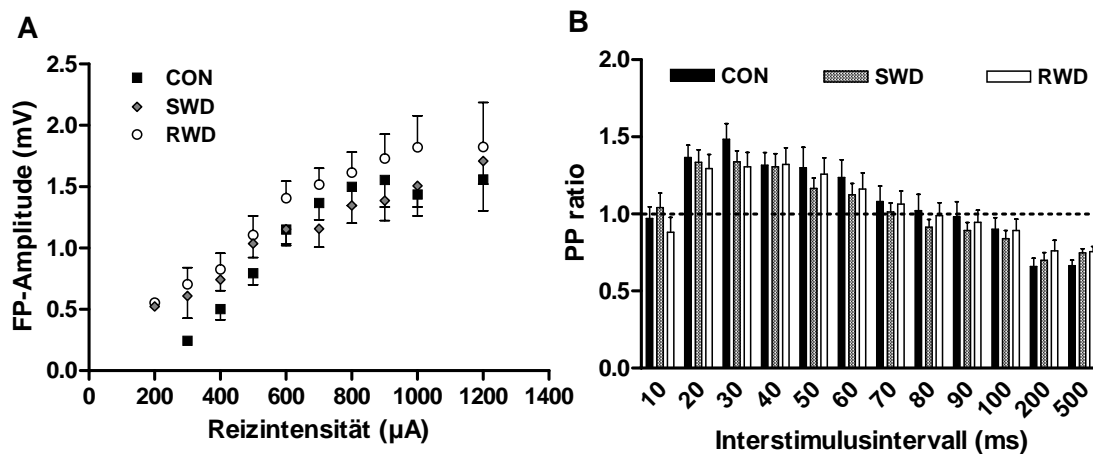
Histogramm der Hemisphären-spezifischen LTP in der linken (LH) und rechten Hemisphäre (RH) des LA von naiven (CON), einmaligem (SWD) und mehrmaligem (RWD) Alkoholentzogenen Lister-hooded Ratten, welche durch Reizung der externen Kapsel induziert wurde. **(B)** Gesamtdarstellung der Hochfrequenzstimulus- (Pfeil) induzierten LTP-Daten der drei Gruppen des Rattenstamms Lister-hooded, naive (n = 27), SWD (n = 9) und RWD (n = 16). **(C)** Repräsentative Feldpotentiale für die drei Gruppen 5 min vor (grau) und 60 min nach (schwarz) Hochfrequenzreizung der externen Kapsel. Vertikale Skalierung: 1 mV, horizontale Skalierung: 10 s



### 3.5.2 Input/Outputkurve und PPF nach Alkoholentzug

Der Vergleich der Input/Outputkurven erbrachte in der SWD und RWD-Gruppe keinen Unterschied zwischen den Hemisphären. Auch der Vergleich der Input/Outputkurven unter den Gruppen SWD, RWD und Kontrollen ließ keine signifikanten Veränderungen erkennen (Abb.3.22A).

Äquivalent zu den Daten der I/O-Kurven erbrachte der Vergleich der PP-Fazilitierung der linken und rechten Hemisphäre weder in der SWD noch in der RWD-Gruppe eine Veränderung. Auch der Vergleich des PP-Verhältnisses unter den Gruppen SWD, RWD und Kontrollen ließ keine signifikanten Veränderungen erkennen (Abb. 3.22B).



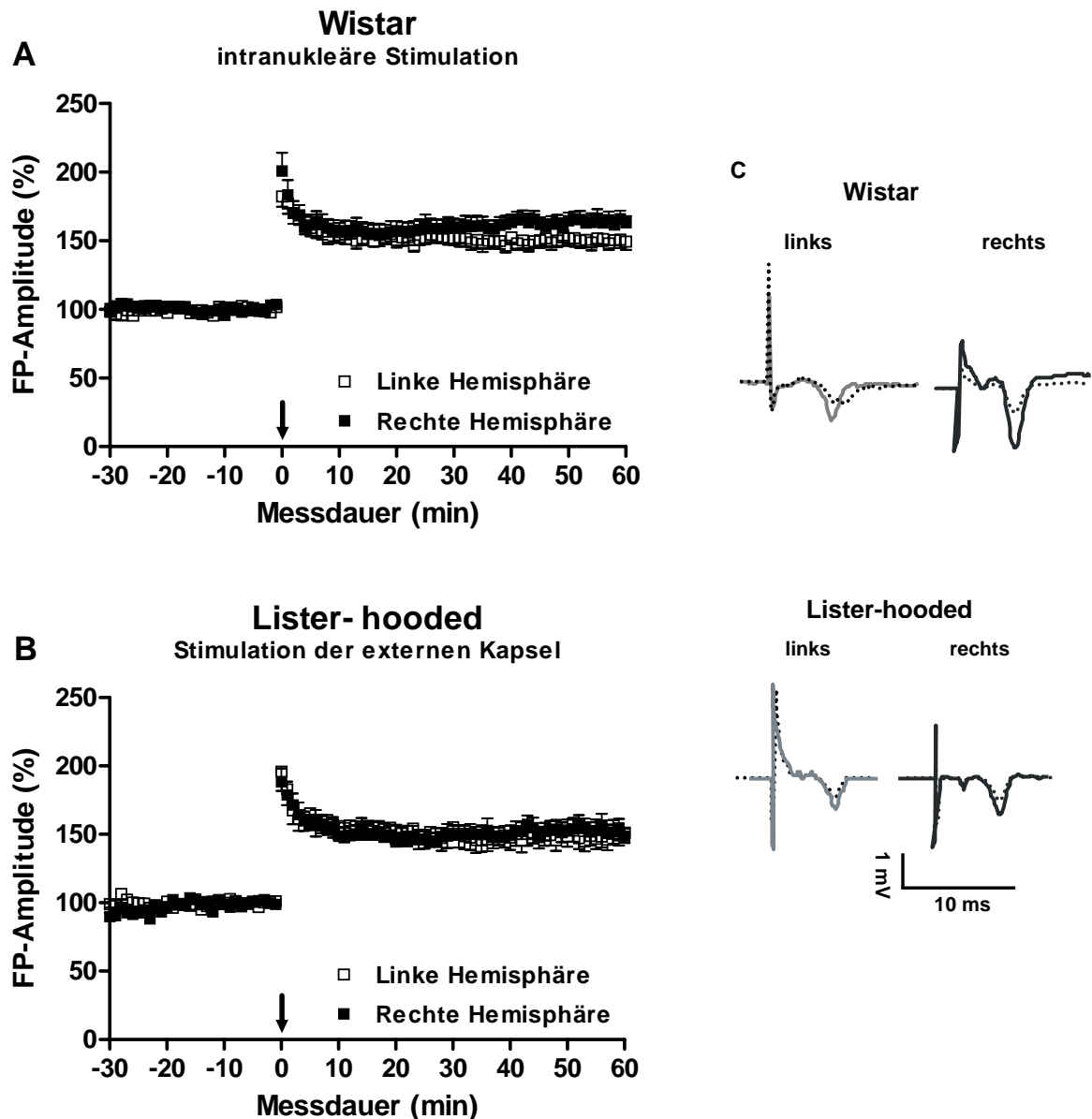
**Abbildung 3.22: Alkoholentzug hatte keine Auswirkung auf die I/O-Kurve oder die Paired-Pulse-Fazilitierung**

**(A)** Input/Outputkurven der einmaligen (SWD) und mehrmaligen Alkoholentzugsgruppe (RWD) sowie der unbehandelten Kontrollgruppe (CON) aufgenommen durch die Reizung der externen Kapsel. **(B)** Paired-Pulse-Verhältnisse der einzelnen Gruppen des Alkoholentzuges. CON: Kontrolle, SWD: einmaliger, RWD: mehrmaliger Alkoholentzug

### 3.6 Vergleich der Reizung der externen Kapsel mit der Reizung intranukleärer Afferenzen der lateralen Amygdala

#### 3.6.1 Langzeitpotenzierung

Es wurde geprüft, ob die LTP in der lateralen Amygdala in männlichen adulten Tieren in ihrer Induktion und Stärke vom Reizort bestimmt wird. Die Versuche wurden in zwei verschiedenen Rattenstämmen durchgeführt. Die erste Tierversuchsgruppe bestand aus Ratten des Wistarstammes (W) (Tiere der Kindlingexperimente) und die zweite aus Lister-hooded Ratten (LH) (Tiere der Alkoholentzugsexperimente). Es wurden 19 Wistarratten, mit einem Alter von  $71 \pm 2$  Tage und einem Gewicht von  $343 \pm 9$  g und 8 naive, unbehandelte LH-Ratten im Alter von 5 Monaten mit einem Gewicht von  $481 \pm 17$ g für die elektrophysiologischen Untersuchungen zur Plastizität herangezogen. Im Rattenstamm Wistar wurde die LTP im LA durch intranukleäre Reizung und in Lister-hooded durch Reizung der externen Kapsel (EC) mittels einer Hochfrequenzstimulation ( $2 \times 100$  Hz) induziert. Durch die hochfrequente Reizung konnte in beiden Tierstämmen eine langanhaltende Erhöhung der extrazellulär abgeleiteten Feldpotentialamplituden beobachtet werden. Es zeigte sich, daß die Feldpotentialamplituden 60 Minuten nach intranukleärer Hochfrequenzstimulation (HFS) im Wistarstamm in der linken Hemisphäre eine schwächere LTP von  $50,4 \pm 5,6$  % ( $n = 17$ ) gegenüber der rechten von  $64,4 \pm 5,8$  % ( $n = 15$ ) aufwies ( $p < 0,0001$ ). Dieser signifikante Hemisphärenunterschied ( $p = 0,0011$ ) der amygdalären LTP wurde auch in den Lister-hooded Ratten bei Reizung der externen Kapsel beobachtet, war jedoch etwas schwächer ausgeprägt. Die Lister-hooded Ratten zeigten eine Potenzierung von  $48,6 \pm 7,6$  % ( $n = 14$ ) in der linken und von  $53,1 \pm 7,2$  % ( $n = 13$ ) in der rechten Hemisphäre. Zusammenfassend ergaben sich für die Wistarratten ( $57,1 \pm 4,2$  %;  $n = 32$ ) und die Lister-hooded Ratten ( $50,8 \pm 5,3$  %;  $n = 27$ ) eine rund 50%ige Steigerung der synaptischen Transmission nach HFS, wobei die durch Reizung der externen Kapsel induzierte LTP in der lateralen Amygdala in den Lister-hooded Ratten schwächer ausgeprägt war als in den Wistarratten, in den die Potentiale durch intranukleäre Reizung verursacht wurden ( $p = 0,0004$ ).

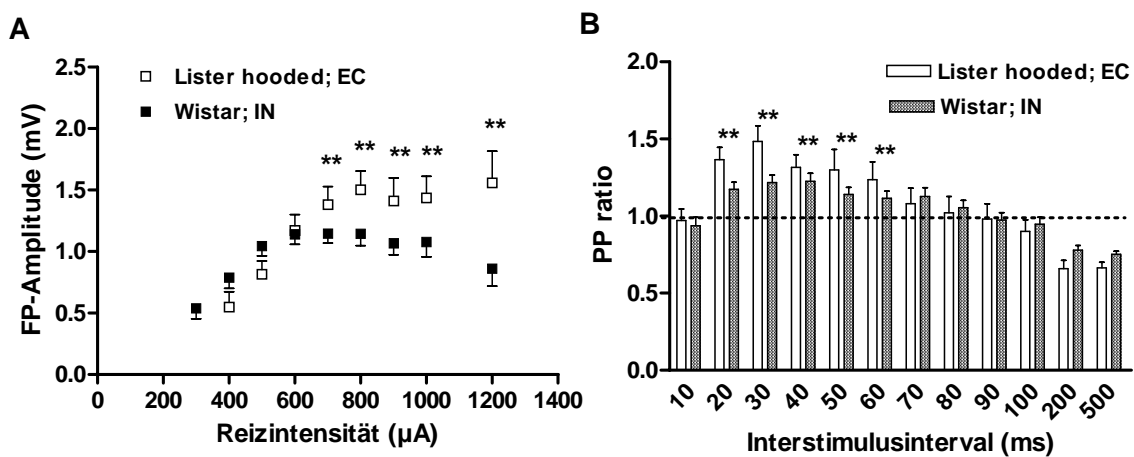


**Abbildung 3.23: LTP-Induktion im LA mittels intranukleärer Hochfrequenzstimulation (HFS) bzw. Reizung der externen Kapsel**

Die LTP-Induktion im LA erfolgte nach einer 30-minütigen Baseline-Aufzeichnung durch eine HFS (Pfeil) von 2 x 100 Hz **(A)** intranukleär in Wistarratten und **(B)** Reizung der externen Kapsel in Lister-hooded Ratten. **(C)** Originalaufzeichnungen der Feldpotentiale, welche in der lateralen Amygdala 5 min (gepunktet) vor und 60 min (durchgehend) nach HFS in den Hirnschnitten der linken (grau) und rechten Hemisphäre (schwarz) für beide Reizorte aufgezeichnet wurden. Vertikale Skalierungslinie: 1 mV, Horizontale Skalierungslinie: 10 ms.

### 3.6.2 Input/Outputkurve und Paired-Pulse-Fazilitierung

Die Daten zu diesen zwei Paradigmen zeigen, daß sowohl in den Wistarratten (linke Hemisphäre:  $n = 36$ , rechte Hemisphäre:  $n = 33$ ) als auch in den Lister-hooded Ratten (linke Hemisphäre  $n = 14$ , rechte Hemisphäre  $n = 13$ ) die synaptische Transmission und das PP-Verhalten keine Hemisphärenunterschiede wie sie bei den LTP-Experimenten beobachtet wurden, aufwiesen. Der Vergleich beider Reizorte gegeneinander (Wistar, intranukleär:  $n = 69$ , Lister-hooded, EC:  $n = 27$ ) erbrachte dagegen einen signifikanten Unterschied bezüglich Input/Outputkurve (700-1200  $\mu\text{A}$ ;  $p = 0,0079$ ) und PP- Verhalten (20 -60 ms;  $p = 0,0079$ ; Abb. 3.24).



**Abbildung 3.24: Reizort-abhängige Änderungen der Input/Outputkurve und des Verhaltens auf Doppelreizung**

**(A)** Input/Outputkurve (Wistar:  $n = 69$ , Lister-hooded:  $n = 27$ ;  $p = 0,0464$ ) und **(B)** Paired-Pulse-Verhalten (20 – 60 ms;  $p = 0,0079$ ) in den Rattenstämmen Wistar und Lister-hooded in der lateralen Amygdala. EC- Reizung der externen Kapsel; IN- intranukleäre Reizung

### 3.7 Ergebnisüberblick

In Tabelle 3.4 werden noch einmal alle Ergebnisse der hier vorliegenden Studie kompakt dargestellt.

	Gruppe	I/O-Kurve		Synaptische Transmission		PP		LTP - HFS				Zellparameter			
		EZ	IZ	EZ	IZ	EZ	IZ	EZ	Substanz	A↔B B↔C	IZ	R(l)	AP		
Wistar Ratten, intranukleäre Stimulation	A nicht implan- tiert	L↔R	n.s.			n.s.		n.s.						n.s.	
		SR95531	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	L↑;R↑			n.s.			
		ATPA	n.s.	↓	↓	↓	n.s.	n.s.	L↓;R↓			↓			
	B Implan- tiert	A↔B	n.s.	n.s.			n.s.	n.s.	n.s.		L n.s.; R↓			n.s.	n.s.
		L↔R	n.s.				n.s.		n.s.						
		SR95531	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	L↑;R↑	L↓;R↓	n.s.	n.s.		
		ATPA	n.s. (↓)	↓ A↔B n.s.	↓ A↔B n.s.	↓ A↔B n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	L↑;R↑	L↑;R↑	n.s.	↓		
	C Kindled (7)	B↔C	↑	n.s.			n.s.	n.s.	n.s.						↓
		L↔R	<				n.s.		n.s.						
		SR95531	↑	↑	↑	↑	↓	↓	>	L↑;R↓	L↓;R↓	↓	↑		
ATPA		n.s. (↓)	↓ B↔C n.s.	↓ B↔C n.s.	↓ B↔C n.s.	↑	n.s.	>	L↑;R↑	L↑;R↓	↑	↑			
D Kindled (15)	B↔D↔C	B↔D ↑ C↔D n.s.				n.s.		n.s.						↓	
	L↔R	n.s.				n.s.		n.s.							
E Pilocar- pin	E↔C	<				n.s.		n.s.						n.s.	
	ATPA	n.s.				n.s.		n.s.	n.s.						
F CON	L↔R	n.s.				n.s.		n.s.							
	L↔R	n.s.				n.s.		n.s.							
G SWD	F↔G	n.s.				n.s.		n.s.							
	L↔R	n.s.				n.s.		n.s.							
H RWD	G↔H	n.s.				n.s.		n.s.							
	F↔A	>				n.s.		n.s.							
LH Ratten FC-Stim.															
LH↔W														<	

**Tabelle 3.4: Alle Ergebnisse der vorliegenden Studie - kompakt**

n.s. – nicht signifikant, ↑ verbessert/angehoben ↓ verschlechtert/abgesenkt, > größer als, < kleiner als; EZ- extrazellulär, IZ – intrazellulär, R(l)-Eingangswiderstand, AP – Aktionspotentialgröße, L↔R – Hemisphärenvergleich links↔ rechts, A↔B – Gruppenvergleich, EC-Stim. – Stimulation der externen Kapsel