

Inhalt

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Tiermodelle allgemein	2
2.2.	Tiermodelle der Schizophrenie	2
2.2.1.	Entwicklungsbedingte Störungen	2
2.2.2.	Läsionsmodell	3
2.2.3.	Pharmakologische Modelle	3
2.2.3.1.	Dopaminmodell	3
2.2.3.2.	Glutamat-Hypofunktionsmodell	4
2.2.3.3.	GABA-Modell	5
2.2.3.4.	Serotoninmodell	5
2.3.	Der Hippokampus	6
2.3.1.	Bedeutung	6
2.3.1.1.	Hippokampus und Stress	6
2.3.1.2.	Hippokampus und Gedächtnisleistung	6
2.3.1.3.	Hippokampus und Orientierung	6
2.3.2.	Topographie	7
2.3.3.	Zytoarchitektur	8
2.3.4.	Verschaltung	8
2.4.	Synaptische Plastizität	9
2.4.1.	Synaptische Plastizität und Gedächtnis	10
2.4.2.	Synaptische Plastizität im Hippokampus	10
2.4.3.	Doppelreizverhalten	11
2.4.4.	Hippokampale LTP: Mechanismus	11
2.4.5.	Hippokampale LTD: Mechanismus	12
2.4.6.	Synaptische Plastizität der Schaffer-Kollateralen (SC)-Pyramidenzellsynapse	12
2.4.6.1.	LTP der CA3-CA1 Synapsen	12
2.4.6.2.	LTD der CA3-CA1 Synapsen	13
2.4.7.	Synaptische Plastizität der direkten kortikalen Projektion	13
2.4.7.1.	LTP der EC-CA1 Synapsen	13
2.4.7.2.	LTD der EC-CA1 Synapsen	14
2.4.7.3.	Beeinflussung der SC-Plastizität durch Stimulation der dCI	14
2.5.	Fragestellung	15
3.	Material und Methoden	16
3.1.	Versuchstiere	16
3.2.	Präparation und Anfertigung der Gehirnschnitte	16
3.3.	Messkammer	17
3.3.1.	Allgemeines zur Arbeit mit der „Interface“-Perfusionskammer	18
3.4.	Perfusionslösung	18
3.5.	Elektroden	18
3.5.1.	Reizelektroden	18
3.5.2.	Referenzelektroden	19
3.5.3.	Extrazelluläre Messelektroden	19
3.6.	Elektrophysiologische Messungen	19
3.6.1.	Extrazelluläre Feldpotentialmessung	19
3.6.2.	Reizparadigma für hochfrequente Stimulation (HFS)	21
3.6.3.	Reizparadigma für niederfrequente Stimulation	21
3.7.	Eingesetzte Pharmaka	21
3.7.1.	MK-801	22
3.7.2.	CGP 55845	23

3.7.3.	(S)-4-CGP	23
3.7.4.	Gabazin	24
3.7.5.	Bicucullin	24
3.7.6.	UBP 296	25
3.8.	Datenerfassung und -analyse.....	25
3.8.1.	Datenerhebung	25
3.8.2.	Dateninterpretation und Statistik.....	26
3.8.3.	Präsentation der Daten	26
4.	Ergebnisse.....	28
4.1.	Auswirkungen einer niederfrequenten Stimulation (LFS) des dCI.....	28
4.1.1.	LFS des dCI induziert homosynaptische LTD im dCI.....	28
4.1.1.1.	Beteiligung verschiedener Rezeptorgruppen.....	28
4.1.2.	LFS des dCI induziert heterosynaptische LTP der SC-Projektion.....	30
4.1.2.1.	Beteiligung verschiedener Rezeptorgruppen.....	30
4.1.3.	Paired-Pulse-Verhalten	32
4.1.4.	Korrelation von homosynaptischer LTD und heterosynaptischer LTP	33
4.2.	Auswirkungen einer hochfrequenten Stimulation (HFS) des dCI.....	34
4.2.1.	Homo- und heterosynaptische Plastizität in Area CA1 von Kontrolltieren.....	34
4.2.1.1.	HFS der dCI-Projektion induziert homosynaptische LTP	35
4.2.1.2.	HFS der dCI-Projektion induziert heterosynaptische LTD der SC-Projektion	35
4.2.1.3.	HFS der SC-Projektion induziert homosynaptische LTP	35
4.2.2.	Effekte einer Badapplikation von MK-801.....	35
4.2.2.1.	MK-801 unterdrückt homosynaptische LTP der dCI-Projektion	35
4.2.2.2.	MK-801 überführt heterosynaptische LTD in eine LTP	36
4.2.2.3.	MK-801 vermindert homosynaptische LTP der SC-Projektion	37
4.2.3.	Effekte einer systemischen Gabe von MK-801.....	37
4.2.3.1.	Wirkung von MK-801 auf homosynaptische LTP der dCI-Projektion	37
4.2.3.2.	Wirkung von MK-801 auf heterosynaptische LTD	38
4.2.3.3.	Wirkung von MK-801 auf homosynaptische LTP der SC-Projektion	39
5.	Diskussion	40
5.1.	Bedeutung der direkten kortikalen Projektion.....	40
5.2.	Befunde der Kontrollgruppe	41
5.3.	Befunde nach Badapplikation ausgewählter Rezeptorantagonisten	42
5.3.1.	Homosynaptische Effekte	43
5.3.2.	Heterosynaptische Effekte	44
5.4.	MK-801-Modell.....	46
5.4.1.	Befunde nach systemischer MK-801-Behandlung	46
6.	Zusammenfassung	49
7.	Summary.....	50
8.	Zitierte Literatur	51
9.	Anhang.....	62
9.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	62
9.2.	Publikationen	63
9.3.	Tabellarischer Lebenslauf.....	64
9.4.	Danksagung.....	65
9.5.	Selbständigkeitserklärung.....	66

Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Rattenhirns und des Hirnschnittpräparates	7
Abbildung 2: Übersichtsdiagramm zur Verschaltung des Hippokampus mit anderen Gehirnarealen ..	9
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Interface-Messkammer	17
Abbildung 4: Elektrodenpositionierung.....	20
Abbildung 5: Begriffserklärung für „homo- und heterosynaptisch“:.....	20
Abbildung 6: Strukturformel von MK-801	22
Abbildung 7: Strukturformel von CGP 55845	23
Abbildung 8: Strukturformel von 4-CPG	23
Abbildung 9: Strukturformel von Gabazin.....	24
Abbildung 10: Strukturformel von Bicucullin.....	24
Abbildung 11: Strukturformel von UBP 296.....	25
Abbildung 12: Analyse der Feldpotentiale.....	25
Abbildung 13: Effekte einer LFS des dCI auf homosynaptische Plastizität im dCI	29
Abbildung 14: Effekte einer LFS des dCI auf homosynaptische Plastizität im dCI.....	30
Abbildung 15: Effekte einer LFS des dCI auf heterosynaptische Plastizität im SCI	31
Abbildung 16: Paired-Pulse-Verhalten	32
Abbildung 17: Korrelation von LTP und LTD.....	33
Abbildung 18: HFS auf homo- und heterosynaptische Plastizität bei Kontrolltieren	34
Abbildung 19: HFS auf homo- und heterosynaptische Plastizität nach Badapplikation von MK-801 ...	36
Abbildung 20: HFS des dCI auf homosynaptische Plastizität im dCI bei MK-801-beh. Tieren.....	37
Abbildung 21: HFS des dCI auf heterosynaptische Plastizität im SCI bei MK-801-beh. Tieren	38
Abbildung 22: HFS der SC auf homosynaptische Plastizität des SCI bei MK-801-beh. Tieren	39
Abbildung 23: Hypothetische Rezeptorlokalisierung bei homosynaptischer LTD.....	43
Abbildung 24: Hypothetische Rezeptorlokalisierung bei heterosynaptischer LTP	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eingesetzte Wirkstoffe und ihre Konzentrationen.	22
Tabelle 2: Befunde der Kontrollgruppen für dCI.....	42
Tabelle 3: Befunde nach systemischer Gabe von MK-801	47