

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Auswirkungen einer niederfrequenten Stimulation (LFS) des dCI

#### 4.1.1. LFS des dCI induziert homosynaptische LTD im dCI

An Gehirnschnittpräparaten von Ratten, die 24 Stunden vor Beginn des Experiments mit einer intraperitonealen Injektion von 0,75 ml steriler, physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden und im Folgenden "Kontrollgruppe" genannt werden, wurde untersucht, ob eine niederfrequente Stimulation (low frequency stimulation, LFS) der Fasern des dCI-Fasertraktes mit 900 mal einem Puls pro sec. eine Langzeitdepression (long term depression, LTD) der dCI-Projektion zur Area CA1 auslösen kann.

Es konnte beobachtet werden, dass das LFS-Stimulationsprotokoll im dCI-Fasertrakt eine relativ schwache LTD in Area CA1 auslöst, die zuverlässig und wiederholbar induziert werden konnte (Abb. 13A). Dies wurde verifiziert, indem vor Applikation der LFS alle 20 sec. Testreize in einer Intensität von 50 % der maximal möglichen Reizstärke verabreicht wurden. Während eines Kontrollzeitraumes von 15 min, der im Weiteren „Baselinemessung“ oder schlicht „Baseline“ genannt wird, wurden die durch Testreize ausgelösten postsynaptischen Potentiale (PSP) aufgezeichnet. Nachdem LFS verabreicht wurde, wurde über einen Zeitraum von mindestens 30 min der Reizerfolg, in diesem Fall eine LTD, aufgezeichnet. Es wurde beobachtet, dass sich nach der niederfrequenten Stimulation des dCI das evozierte PSP bezogen auf die Baselinewerte vor LFS um  $8,2 \pm 3,0$  % verkleinerte (N = 9 Schnitte von 5 Tieren;  $p < 0,05$ ; Abb. 13A). Der sofortige und langanhaltende Potentialabfall konnte zuverlässig und reproduzierbar ausgelöst werden. Langzeitmessungen von bis zu zwei Stunden zeigten, dass dieses Stimulationsprotokoll im dCI-Fasertrakt eine sofort einsetzende und lange anhaltende LTD auslöste.

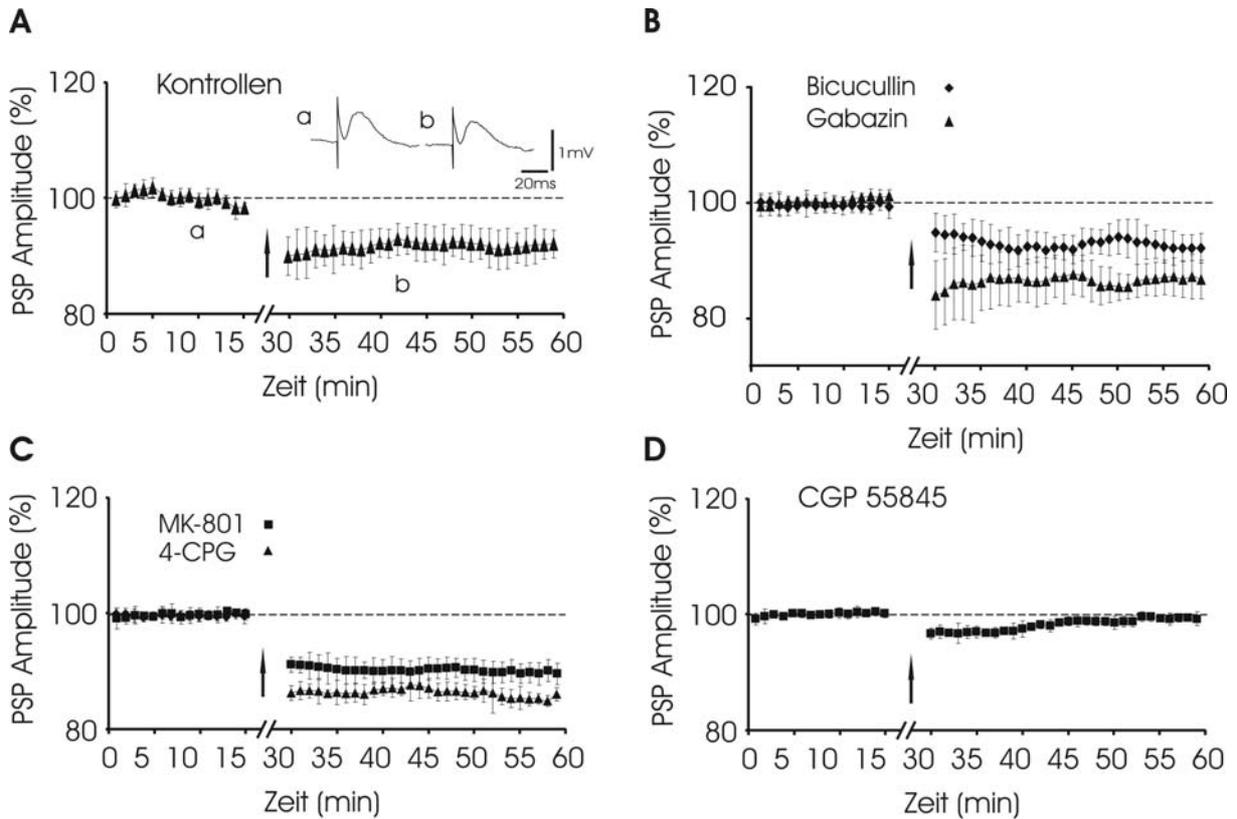
##### 4.1.1.1. Beteiligung verschiedener Rezeptorgruppen

Ein positives PSP, wie es durch die Reizung des dCI ausgelöst wird, kann durch die Induktion von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen hervorgerufen werden. Daher wurde der artifiziellen Hirnflüssigkeit Bicucullin beigefügt, um die inhibitorische Komponente des dCI-Potentials zu blockieren. Um Aufschluß über die Beteiligung von tonischen und phasischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelten Erregungsübertragungen zu erhalten, wurde neben Bicucullin, zur Hemmung von tonischer und phasischer Rezeptoraktivität, auch Gabazin, zur selektiven Hemmung der phasischen Inhibition eingesetzt (Stell und Mody, 2002). Wie in Abbildung 13B dargestellt, können weder Bicucullin noch Gabazin die durch LFS des dCI ausgelöste homosynaptische LTD unterdrücken. Nach LFS verringerte sich die PSP-Amplitude in Anwesenheit von Bicucullin um  $6,6 \pm 2,8$  % (N = 8 Schnitte von 3 Tieren;  $p < 0,05$ ) und nach Applikation von Gabazin um  $9,9 \pm 2,5$  % (N = 7 Schnitte von 3 Tieren;  $p < 0,005$ ).

In einigen Fällen wird eine Abhängigkeit der LTD-Induktion von Gruppe-I-metabotropen Glutamat-Rezeptoren (mGluR) mit und ohne Beteiligung der NMDA-Rezeptoren beschrieben (Braunewell und Manahan-Vaughan, 2001). Daher wurden die Auswirkungen einer Blockade dieser Rezeptoren durch 4-CPG bzw. MK-801 untersucht (Abb. 13C). Keine der beiden Substanzen verhinderte die Entstehung einer LTD. In Anwesenheit von 4-CPG waren die Durchschnittswerte der PSP-Amplituden nach der LFS um  $13,9 \pm 2,4$  % (N = 5 Schnitte von 3 Tieren;  $p < 0,005$ ) und in Anwesenheit von MK-801 um  $10,1 \pm 2,7$  % (N = 8 Schnitte aus 3 Tieren;  $p < 0,01$ ) verringert. Diese Daten legen der Schluß nahe, dass weder metabotrope Glutamat-Rezeptoren noch NMDA-Rezeptoren noch GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren für die Induktion der homosynaptischen LTD nach 1-Hz-Stimulation des dCI eine große Bedeutung haben.

So wurde als nächstes die Auswirkung des GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antagonisten CGP 55845 untersucht, da die Blockade der GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren die homosynaptische LTP im dCI beeinträchtigt (Remondes und Schuman, 2003). Es wurde beobachtet, dass die LTD-

Induktion verhindert war. Die PSP-Amplituden waren um nur  $4,2 \pm 5,5 \%$  nicht signifikant verkleinert ( $N = 8$  Schnitte von 3 Tieren;  $p = 0,475$ ; Abb. 13D).



**Abbildung 13: Effekte einer LFS des dCI auf homosynaptische Plastizität im dCI**

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der 1-Hz-Stimulation (LFS). Einzelpulsreize wurden vor und nach der HFS alle 20 sec gegeben. Die Amplitude der postsynaptischen Potentiale (PSP) wurde in den 15 min vor und 30 min nach LFS aufgezeichnet.

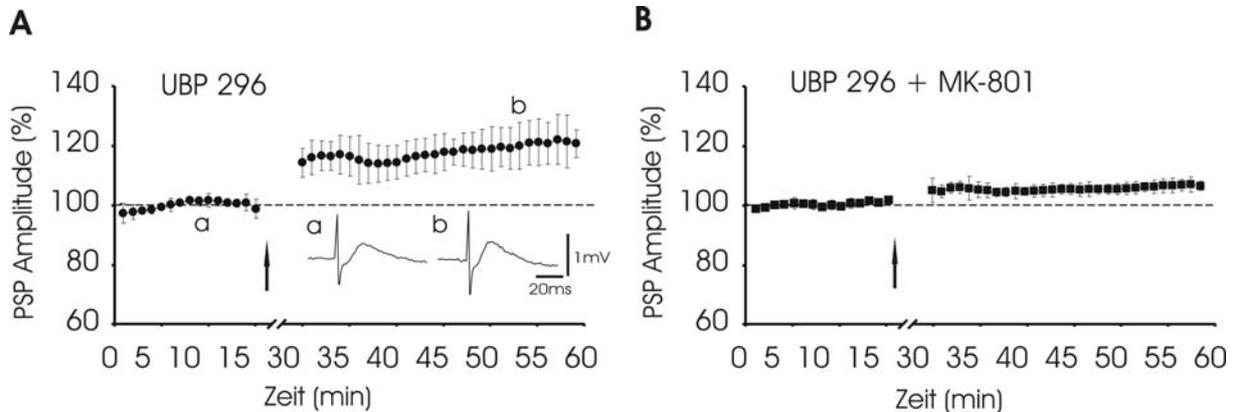
(A) LFS des dCI ruft eine homosynaptische LTD der durch dCI-Reizung ausgelösten PSPs hervor. Das Inset zeigt exemplarisch PSPs vor (a) und nach (b) LFS.

(B) Trotz Badapplikation von MK-801 oder 4-CPG bleibt die homosynaptischen LTD erhalten.

(C) Auch nach Badapplikation von Bicucullin oder Gabazin bleibt die homosynaptische LTD erhalten.

(D) Badapplikation von CGP 55845 stört die homosynaptische LTD

Um die Rolle der Kainat-Rezeptoren aufzuzeigen, wurde der Kainat-Rezeptor-Antagonist UBP 296 verwendet. Unter Einfluß von UBP 296 löste eine LFS des dCI eine stabile Zunahme der PSP-Amplitude um  $20,2 \pm 5,4$  % aus (N = 6 Schnitte von 3 Tieren;  $p < 0,05$ ; Abb. 14A). Diese LTP wurde verkleinert, wenn UBP 296 und MK-801 zusammen appliziert wurden. Die Ursprungswerte waren bezogen auf die Baselinewerte vor LFS nur noch um  $8,6 \pm 2,0$  % erhöht (N = 8 Schnitte von 4 Tieren;  $p < 0,005$ ; Abb. 14B).



**Abbildung 14: Effekte einer LFS des dCI auf homosynaptische Plastizität im dCI**

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der 1 Hz-Stimulation (LFS). Einzelpulsreize wurden vor und nach der HFS alle 20 sec gegeben. Die Amplitude der postsynaptischen Potentiale (PSP) wurde in den 15 min vor und 30 min nach LFS aufgezeichnet.

(A) Badapplikation von UBP 296 stört die homosynaptische LTD und generiert eine homosynaptische LTP. Inset zeigt exemplarisch PSPs vor (a) und nach (b) LFS.

(B) Badapplikation von UBP296 zusammen mit MK-801 verringert diesen Effekt.

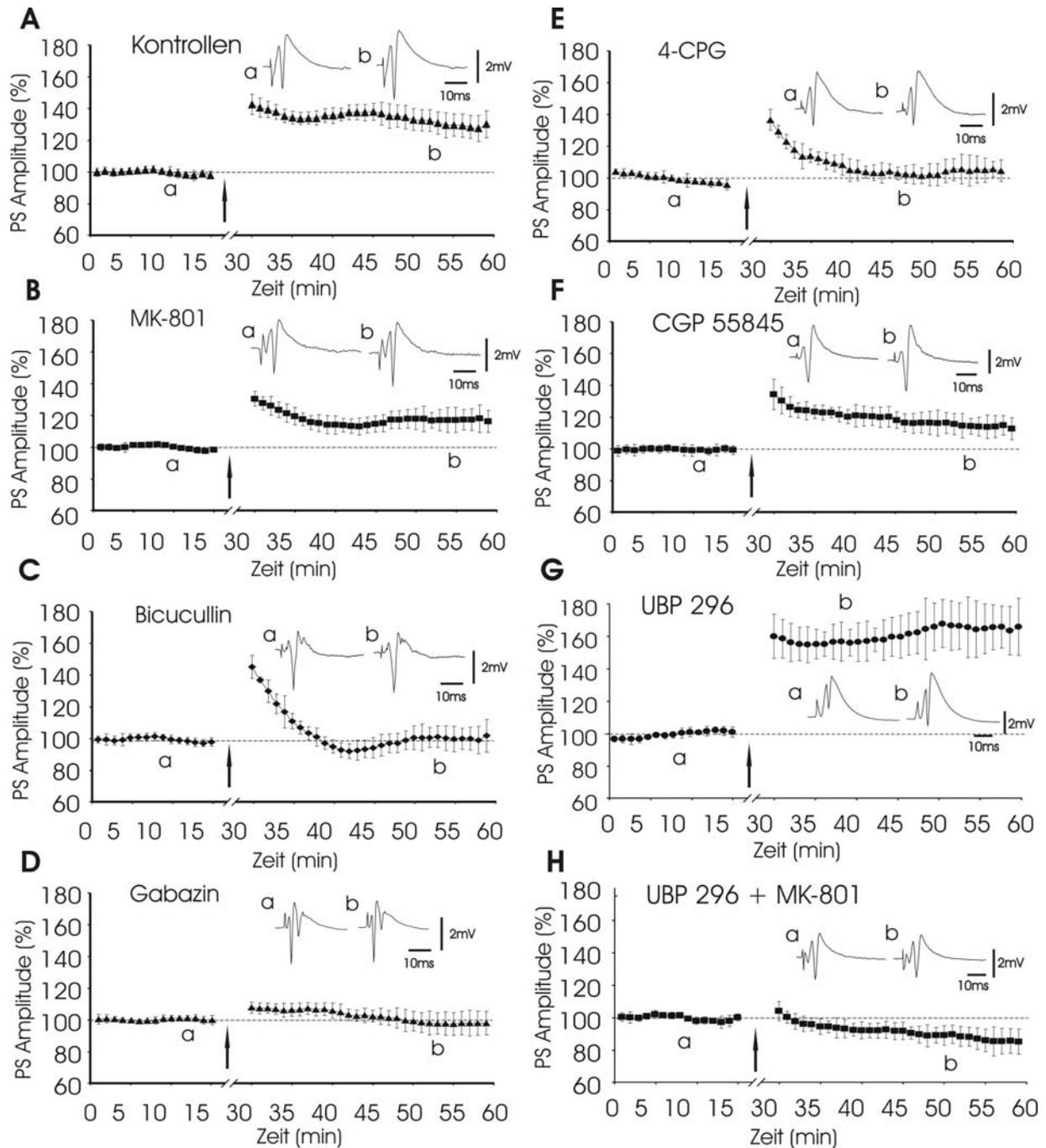
#### 4.1.2. LFS des dCI induziert heterosynaptische LTP der SC-Projektion

Zeitgleich mit der Messung der homosynaptischen dCI-LTP (siehe 4.1.1) wurden SC-induzierte Potentiale aufgezeichnet, um zu untersuchen, ob eine HFS des dCI Einfluß nehmen kann auf die bisher unberührte heterosynaptische Transmission zwischen Schaffer-Kollateralen und CA1. In der Tat hatte eine LFS des dCI einen langanhaltenden heterosynaptischen Effekt auf die Effizienz der synaptischen Übertragung zwischen SC und CA1-Pyramidenzellen. Die durch SC-Reizung ausgelösten Summenaktionspotentiale waren nach LFS des dCI um  $28,1 \pm 5,3$  % (N = 14 Schnitte von 7 Tieren;  $p < 0,0001$ ; Abb. 15A) erhöht.

##### 4.1.2.1. Beteiligung verschiedener Rezeptorgruppen

Die Induktion der durch LFS des dCI ausgelösten heterosynaptischen SC-LTP war unempfindlich gegenüber einer NMDA-Rezeptor-Blockade durch MK-801. In Anwesenheit von MK-801 waren nach erfolgter dCI-LFS die SC-induzierten Potentiale noch immer um  $16,0 \pm 6,6$  % erhöht (N = 11 Schnitte von 7 Tieren;  $p < 0,05$ ; Abb. 15B). Die Beteiligung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wurde durch Applikation von Bicucullin und Gabazin überprüft. Überraschenderweise verhinderte Bicucullin die Aufrechterhaltung der heterosynaptischen LTP trotz anfänglicher Potenzierung. Nach ca. 10 min fielen die Potentiale wieder auf das ursprüngliche Niveau zurück und während der letzten 10 min Aufnahmezeit lagen die Durchschnittswerte der Potentiale lediglich  $4,2 \pm 6,4$  % (N = 8 Schnitte von 5 Tieren;  $p = 0,536$ ; Abb. 15C) über denen der Ursprungswerte vor LFS. Auch in Anwesenheit von Gabazin lagen die Messwerte nach LFS lediglich  $3,2 \pm 5,9$  % (N = 7 Schnitte von 3 Tieren;  $p = 0,609$ ; Abb. 15D) unter den Baselinewerten. Auch der Gruppe-I-mGlu-Rezeptor-Antagonisten 4-CPG war, wie Bicucullin und Gabazin, in der Lage, eine heterosynaptische LTP zu unterdrücken. Unter Einfluß von 4-CPG verringerten sich die Reizantworten auf SC Reizung nach LFS des dCI im Vergleich zu den Ausgangswerten um  $6,9 \pm 10,8$  % (N = 6

Schnitten von 5 Tieren;  $p = 0,542$ ; Abb. 15E). Der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antagonist CGP 55845, der die Induktion einer homosynaptischen LTD unterbunden hatte, beeinflusste nicht die heterosynaptische LTP. Im Beisein von CGP 55845 waren die durch SC-Reizung ausgelösten Potentiale dennoch um  $15,7 \pm 5,6 \%$  vergrößert ( $N = 6$  Schnitte von 3 Tieren;  $p < 0.05$ ; Abb. 15F).



**Abbildung 15: Effekte einer LFS des dCI auf heterosynaptische Plastizität im SCI**

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der 1 Hz-Stimulation (LFS). Einzelpulsreize wurden vor und nach der HFS alle 20 sec gegeben. Die Amplitude der Potentiale (PS) wurde in den 15 min vor und 30 min nach LFS aufgezeichnet. Insets zeigen exemplarisch PSs vor (a) und nach (b) LFS. (A) Unter Kontrollbedingungen ruft LFS des dCI eine heterosynaptische LTP der durch SC-Reizung ausgelösten PSs hervor. (C+D) Nach Badapplikation von Bicucullin und Gabazin wird dieser Effekt unterdrückt. (B+E) Nach Badapplikation von MK-801 und CGP 55845 bleibt die LTP erhalten. (F) Badapplikation von 4-CPG stört die heterosynaptische LTP nicht (G) Badapplikation von UBP 296 verstärkt die heterosynaptische LTP. (H) Badapplikation von UBP 296 zusammen mit MK-801 erzeugt heterosynaptische LTD.

Auch die Auswirkungen von UBP 296 auf heterosynaptische LTP wurde untersucht. Der Kainat-Rezeptor-Antagonist UBP 296 verstärkte die heterosynaptische LTP bezogen auf die Baselinewerte vor LFS erheblich um  $59,3 \pm 13,4 \%$  ( $N = 5$  Schnitte von 3 Tieren;  $p < 0,05$ ; Abb. 15G). Wenn UBP 296 und MK-801 kombiniert wurden, war die Induktion der heterosynaptischen LTP blockiert. Die Werte sanken um  $11,1 \pm 5,6 \%$ , unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Baselinewerten vor LFS ( $N = 6$  Schnitte von 3 Tieren;  $p = 0,108$ ; Abb. 15H).

#### 4.1.3. Paired-Pulse-Verhalten

Um abschätzen zu können, ob prä- oder postsynaptische Prozesse zu den während der Badapplikation der verschiedenen eingesetzten Pharmaka beobachteten Veränderungen der synaptischen Plastizität führten, wurde für jede Einzelmessung der jeweiligen Behandlungsgruppen vor und nach LFS das Paired-Pulse-Verhalten dokumentiert. Zur Darstellung des Paired-Pulse-Verhaltens wurde die PSP-Amplitude der zweiten Reizantwort zur PSP-Amplitude der ersten Reizantwort ins Verhältnis gesetzt. Werte kleiner 1 entsprachen einer Inhibition der 2. Reizantwort, Werte größer 1 einer Fazilitierung. Bei Impulsabständen von 50 ms zwischen den Einzelreizen des dCI zeigten alle Gruppen eine annähernd starke Paired-Pulse-Fazilitation. Eine Beeinflussung dieser Paired-Pulse-Fazilitation konnte bei keiner Behandlungsgruppe beobachtet werden.

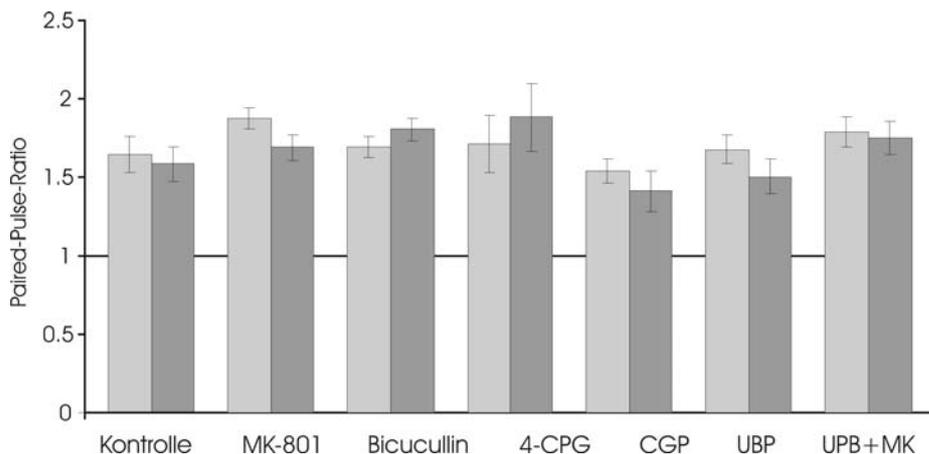


Abbildung 16: Paired-Pulse-Verhalten

Die Paired-Pulse-Ratio des dCI wurde für die verschiedenen Untersuchungsgruppen vor (hell) und nach LFS (dunkel) dargestellt. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Die hier angegebene Stichprobenanzahl stimmt mit der unter 4.1.2.1. genannten Stichprobenanzahl überein.

#### 4.1.4. Korrelation von homosynaptischer LTD und heterosynaptischer LTP

Nachdem beobachtet worden ist, dass eine LFS des dCI homosynaptisch eine LTD im dCI und gleichzeitig heterosynaptisch eine LTP der SC-CA1-Synapsen, die zuvor keine Stimulation erfahren hatten, auslösen kann, sollte untersucht werden, ob die Stärken der homosynaptischen LTD und der heterosynaptischen LTP korrelieren. Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  zwischen der Stärke der LTD und der heterosynaptischen LTP im selben Schnitt (N = 9) betrug 0,067 ( $p = 0,865$ ). Dies zeigt, dass LTD nicht mit LTP korreliert (Abb. 17).

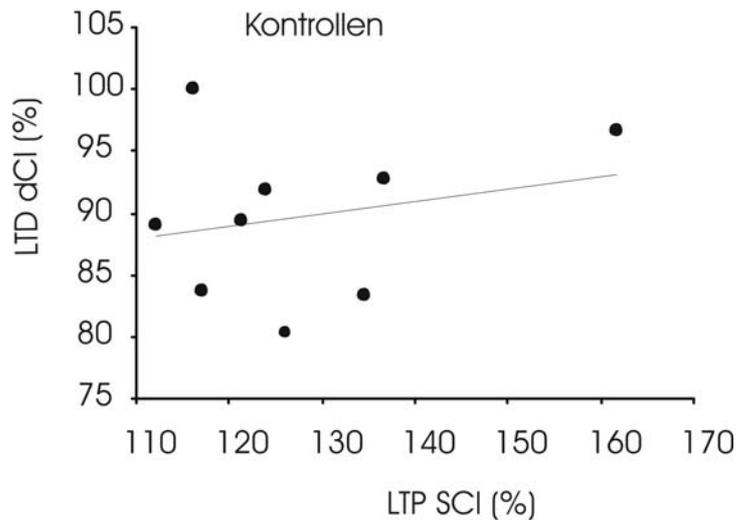


Abbildung 17: Korrelation von LTP und LTD

Für 9 Kontrollmessungen wurden die Werte für LTD und LTP gegeneinander aufgetragen, um die Streuung der Werte um die Trendlinie zu verdeutlichen.

## 4.2. Auswirkungen einer hochfrequenten Stimulation (HFS) des dCI

### 4.2.1. Homo- und heterosynaptische Plastizität in Area CA1 von Kontrolltieren

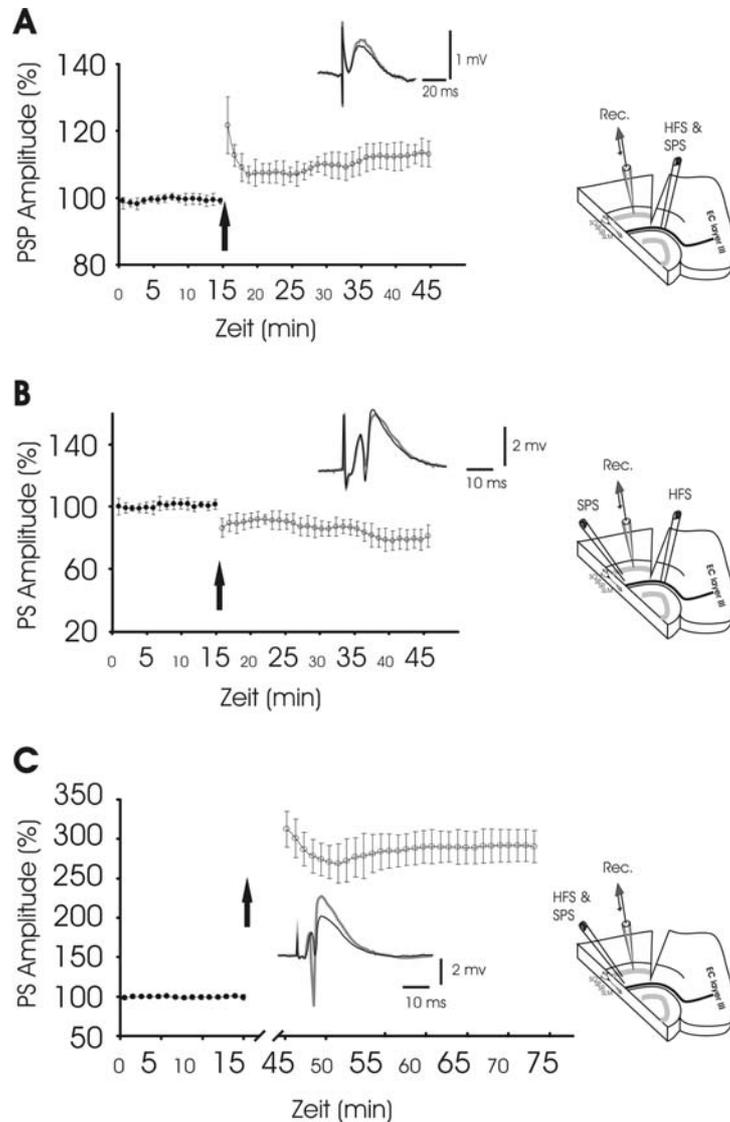


Abbildung 18: Effekte einer HFS auf homo- und heterosynaptische Plastizität bei Kontrolltieren

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der HFS. Die Darstellung rechts zeigt die Position der verwendeten Elektroden für Aufzeichnung (Rec.). Einzelimpulsreize (single pulse stimulation, SPS) wurden vor und nach der HFS alle 20 sec gegeben. Die eingefügte Graphik zeigt die Amplitude der Reizantwort auf SPS, übereinandergelegt, vor (schwarz) und 30 min nach HFS (grau).

(A) HFS der dCI-Projektion ruft eine homosynaptische LTP der durch dCI-Reizung ausgelösten postsynaptischen Potentiale (PSP) hervor.

(B) HFS der dCI-Projektion ruft eine heterosynaptische LTD der durch SC-Reizung ausgelösten Potentiale (population spike, PS) hervor.

(C) HFS der SC ruft eine homosynaptische LTP der durch SC-Reizung ausgelösten PSs hervor.

#### **4.2.1.1. HFS der dCI-Projektion induziert homosynaptische LTP**

Das hochfrequente Stimulationsprotokoll löste im dCI-Fasertrakt eine relativ schwache LTP in Area CA1 aus, die jedoch zuverlässig und wiederholbar induziert werden konnte (Abb. 18A). Durchschnittlich betragen die PSP während der Baselinemessung  $0,90 \pm 0,17$  mV. Nachdem der hochfrequente Reiz verabreicht wurde, stiegen die PSP auf  $1,04 \pm 0,19$  mV und somit um  $15,6 \pm 3,1$  % (N = 14 Schnitte von fünf Tieren). Dies wurde über einen Zeitraum von mindestens 30 min aufgezeichnet. Der sofortige und langanhaltende Potentialanstieg konnte zuverlässig und wiederholbar ausgelöst werden. Langzeitmessungen von bis zu zwei Stunden zeigten, dass die Potentiale nach einem rasanten Abfall in den ersten min und einem darauf folgenden sanften Anstieg nach ca. 15 min Messdauer konstant blieben. Ein T-Test, der die Mittel der Messwerte während der Baselinemessung mit den Messwerten im Zeitraum zwischen der 20. und 30. min nach hochfrequenter Stimulation vergleicht, berechnet ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0001$ . Somit kann gesagt werden, dass eine hochfrequente Stimulation der dCI-Fasern eine homosynaptische LTP hervorzurufen vermag.

#### **4.2.1.2. HFS der dCI-Projektion induziert heterosynaptische LTD der SC-Projektion**

Wie bereits beschrieben, hat eine LFS des dCI heterosynaptische Effekte auf die durch SC-Reizung ausgelösten Potentiale in Area CA1 (siehe Kap. 4.1.2.). Daher war es interessant zu sehen, ob auch eine HFS konforme Veränderungen verursachen würde. Mit einer Reizintensität von 30 % der maximalen Reizstärke zeigte die Stimulation der Stratum-radiatum-Fasern zwischen Area CA3 und Area CA1 bei Kontrolltieren als Reizantwort ein Summenaktionspotential (Populationsspike, PS) von  $2,15 \pm 0,22$  mV. Nach HFS des dCI verringerte sich die Antwort auf eine Reizung der SC-Fasern im SR signifikant von  $2,15 \pm 0,22$  mV auf  $1,63 \pm 0,19$  mV und somit um  $22,7 \pm 5,0$  % bei Vergleich der letzten 10 min der Aufnahmezeit mit der Baselinemessung (N = 12 Schnitte von neun Tieren;  $p < 0,001$ ; Abb. 18B).

#### **4.2.1.3. HFS der SC-Projektion induziert homosynaptische LTP**

Nach 30 min Aufzeichnung der durch HFS ausgelösten Veränderung der heterosynaptischen SC-Signale (siehe 4.1.12), wurde ein HFS der SC durchgeführt. Dieser Stimulus verursachte einen markanten Anstieg der Summenaktionspotentiale, die als Antwort auf eine Reizung der Schaffer-Kollaterale beobachtet wurden, um  $195,1 \pm 19,1$  % von  $2,15 \pm 0,22$  mV auf  $6,36 \pm 0,64$  mV (N = 13 Schnitte von 9 Tieren;  $p < 0,0001$ ; Abb. 18C).

### **4.2.2. Effekte einer Badapplikation von MK-801**

Um die Bedeutung der NMDA-Rezeptoren auf homosynaptische LTP und heterosynaptische LTD, hervorgerufen durch eine HFS des dCI, zu studieren, wurde MK-801 in einer Konzentration von 50  $\mu$ M 30 min vor Beginn des Experiments dem Nährmedium zugegeben.

#### **4.2.2.1. MK-801 unterdrückt homosynaptische LTP der dCI-Projektion**

Unter Einfluss von MK-801 resultierte eine HFS des dCI nicht mehr in einer signifikanten, homosynaptischen LTP. Die Potentiale waren, im Gegensatz zu einer fast 16 %-igen Erhöhung unter Standardbedingungen, nun ohne Signifikanz um lediglich  $4,5 \pm 2,1$  % erhöht (N = 9 Schnitte von 5 Tieren;  $p = 0,06$ ; Abb. 19A).

#### 4.2.2.2. MK-801 überführt heterosynaptische LTD in eine LTP

Im Gegensatz zu den Beobachtungen unter Standardbedingungen, zeigte die HFS des dCI unter Einfluß von 50  $\mu\text{M}$  MK-801 anstelle einer Abschwächung der Übertragungsleistung der Synapsen zwischen SC und CA1 nun eine signifikante Verstärkung. Wie in Abbildung 19B gezeigt, vergrößerte sich der Populationsspike, der als Antwort auf Schaffer-Kollateralen-Reizung aufgezeichnet wurde, um  $19,0 \pm 6,3 \%$  ( $N = 12$  Schnitte von 7 Tieren;  $p < 0,05$ ). Zur Erinnerung: Unter Standardbedingungen verkleinerte sich der PS um  $22,7 \pm 5,0 \%$ .

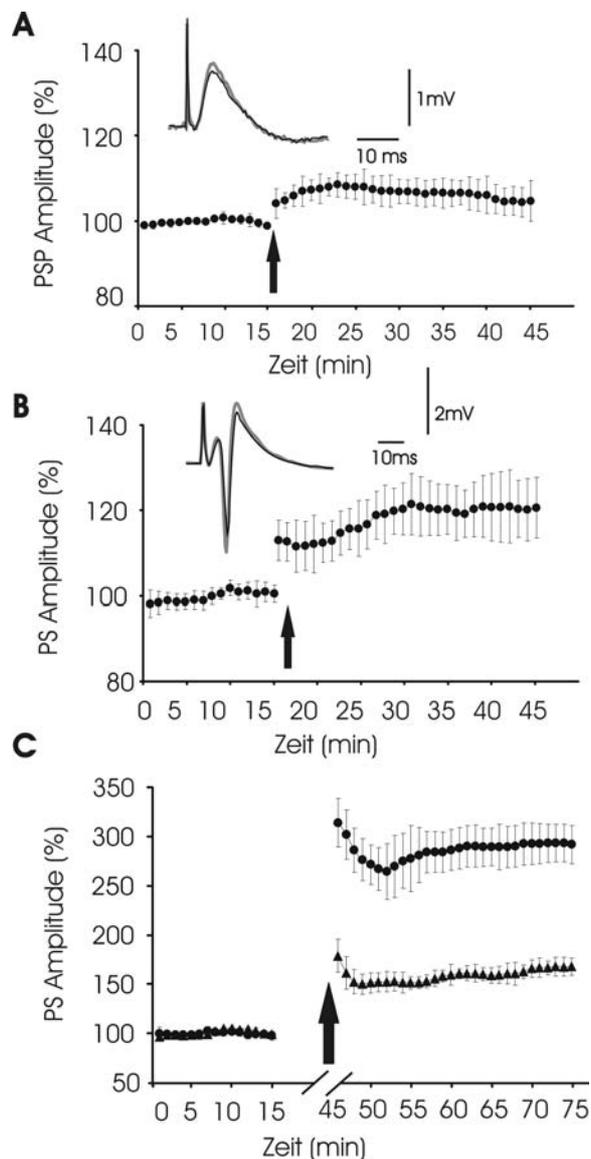


Abbildung 19: Effekte einer HFS auf homo- und heterosynaptische Plastizität nach Badapplikation von MK-801

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der HFS. Die eingefügte Kleingrafik zeigt die Amplitude der Reizantwort auf SPS, übereinandergelegt, vor (schwarz) und 30 min nach HFS (grau).

(A) MK-801 vermindert die durch HFS der dCI-Projektion verursachte homosynaptische LTP der durch dCI-Reizung ausgelösten postsynaptischen Potentiale (PSP).

(B) Nach Badapplikation von MK-801 löst HFS der dCI-Projektion keine heterosynaptische LTD, sondern eine heterosynaptische LTP der durch SC-Reizung ausgelösten Potentiale hervor.

(C) MK-801 verringert die durch HFS der SC hervorgerufene homosynaptische LTP der durch SC-Reizung evozierten Potentiale.

#### 4.2.2.3. MK-801 vermindert homosynaptische LTP der SC-Projektion

30 min nach HFS des dCI wurden die SC-Fasern mit demselben HFS stimuliert. Dies führte zu einer stark verringerten Form der unter Standardbedingungen hervorgerufenen LTP. Während unter Standardbedingungen die Antwort auf Schaffer-Kollateralen-Reizung um fast 200 % erhöht war, war sie in Gegenwart von MK-801 nur noch um  $48,5 \pm 8,1$  % höher als die Baselinewerte (N = 8 Schnitte von 5 Tieren;  $p < 0,001$ ; Abb. 19C). Anders ausgedrückt, unter Einfluß von  $50 \mu\text{M}$  MK-801 ist die Effizienz der synaptischen Übertragung an SC-CA1 Synapsen bedeutend geringer als unter Standardbedingungen ( $p < 0,005$ ).

#### 4.2.3. Effekte einer systemischen Gabe von MK-801

##### 4.2.3.1. Wirkung von MK-801 auf homosynaptische LTP der dCI-Projektion

Eine einmalige Gabe von  $5 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht i.p. ist in der Lage, kurzzeitig die homosynaptische dCI-LTP zu unterdrücken. Dieser Effekt verschwindet jedoch innerhalb von vier Wochen nach der Behandlung. 24 Stunden nach Behandlung mit MK-801 führte eine HFS im dCI zu keiner nennenswerten Änderung der dCI-Potentiale. Die Potentiale waren um  $0,3 \pm 2,7$  % erhöht (N = 9 Schnitte von 5 Tieren;  $p = 0,930$ ; Abb. 20 A + C).

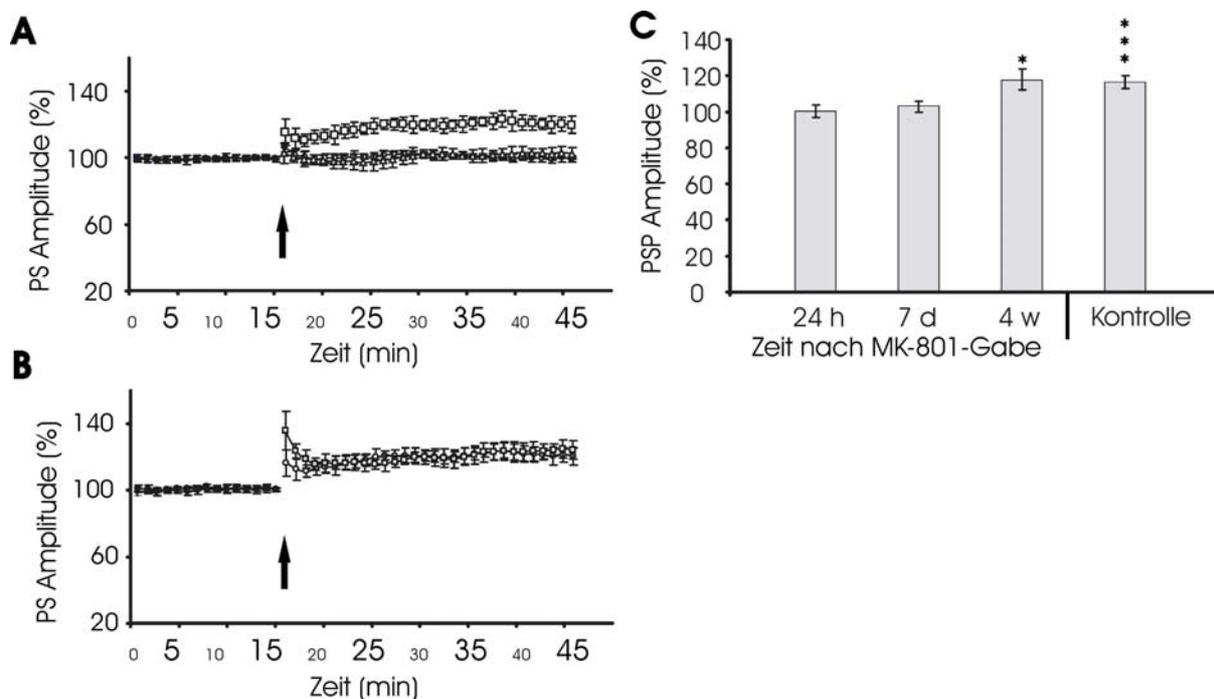


Abbildung 20: Effekte einer HFS des dCI auf homosynaptische Plastizität im dCI bei MK-801-behandelten Tieren

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der HFS. Die Sternchen zeigen das Signifikanzniveau der LTP bzw. der Gruppenunterschiede an.

(A) 24 Stunden und 7 Tage nach MK-801-Behandlung ist die durch HFS des dCI verursachte homosynaptische LTP der durch dCI-Reizung ausgelösten postsynaptischen Potentiale (PSP) (Kreise und Dreiecke), im Vergleich zu Kontrollwerten (Quadrate), gestört.

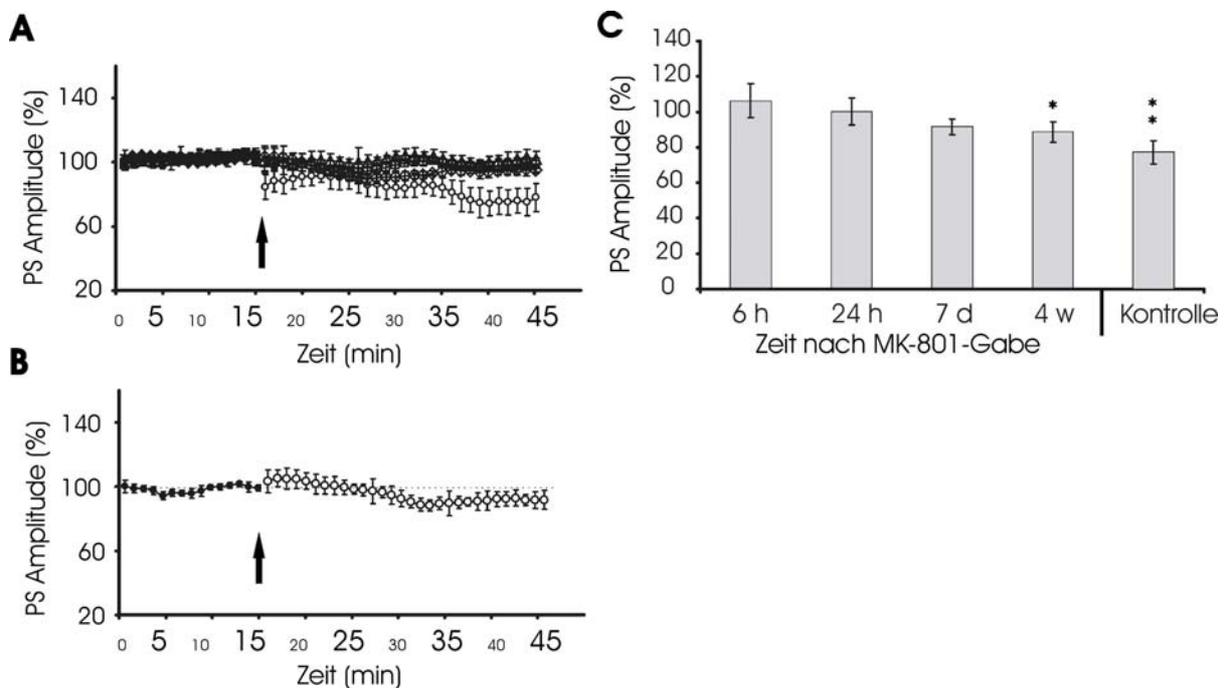
(B) 4 Wochen nach MK-801-Behandlung ruft HFS des dCI wieder eine homosynaptische LTP der durch dCI-Reizung ausgelösten PSP hervor. Werte der behandelten Tiere und Kontrollwerte sind stark überlagert

(C) 24 Stunden und 7 Tage nach MK-801-Gabe ist die homosynaptische LTP unterdrückt. Nach 4 Wochen ist eine unvollständige Erholung zu sehen.

Sieben Tage nach MK-801-Behandlung war die homosynaptische LTP der dCI-CA1-Synapsen weiterhin beeinträchtigt. Die Potentiale stiegen nicht signifikant um  $2,2 \pm 2,5 \%$  ( $N = 10$  Schnitte von 5 Tieren;  $p = 0,409$ ; Abb. 20 A + C). Nach 4 Wochen kann mit einem Potentialanstieg um  $16,5 \pm 6 \%$  nach HFS wieder eine LTP beobachtet werden ( $N = 10$  Schnitte von 5 Tieren;  $p < 0,05$ ; Abb. 20 B + C). Im Vergleich sind die Werte 4 Wochen nach Behandlung fast identisch ( $p = 0,99$ ) mit den Werten der unbehandelten Kontrolltiere, bei denen der Potentialanstieg ebenfalls fast 16 % betrug.

#### 4.2.3.2. Wirkung von MK-801 auf heterosynaptische LTD

Wurde MK-801 in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht, so hatte es einen deutlichen und langanhaltenden Effekt auf die beschriebene heterosynaptische LTD (siehe 4.1.1.2.). Es konnte keine Beeinflussung der Schaffer-Kollateralen-Reizung als Folge einer HFS des dCI beobachtet werden. Im Vergleich zu Kontrolltieren erzeugte eine HFS des dCI in behandelten Tieren also keine heterosynaptische LTD. Auch die während der Badapplikation beobachtete langanhaltende heterosynaptische LTP konnte nicht beobachtet werden. Dies traf zu auf Schnitte von Tieren, die 6 Stunden, 24 Stunden und 1 Woche zuvor mit MK-801 behandelt wurden. In der Kontrollgruppe wurden nach HFS des dCI die SC-Potentiale um ca. 20 % vermindert.



**Abbildung 21:** Effekte einer HFS des dCI auf heterosynaptische Plastizität im SCI bei MK-801-behandelten Tieren

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der HFS. Die Sternchen zeigen das Signifikanzniveau der Langzeit-Potentialveränderungen bzw. der Gruppenunterschiede an.

(A) 6 Stunden, 24 Stunden und 1 Woche nach MK-801 Behandlung ist die durch HFS des dCI verursachte heterosynaptische LTP der durch SC-Reizung ausgelösten Potentiale (PS), im Vergleich zu Kontrolltieren (untere Linie, grau gefüllte Kreise), gestört.

(B) 4 Wochen nach MK-801-Behandlung ruft HFS des dCI wieder ansatzweise eine heterosynaptische LTP der durch Reizung der SC ausgelösten Potentiale (PS) hervor.

(C) 6 Stunden, 24 Stunden und 7 Tage nach MK-801-Gabe war die heterosynaptische LTD unterdrückt. 4 Wochen nach Behandlung konnte eine leichte Erholung der heterosynaptischen Plastizität beobachtet werden.

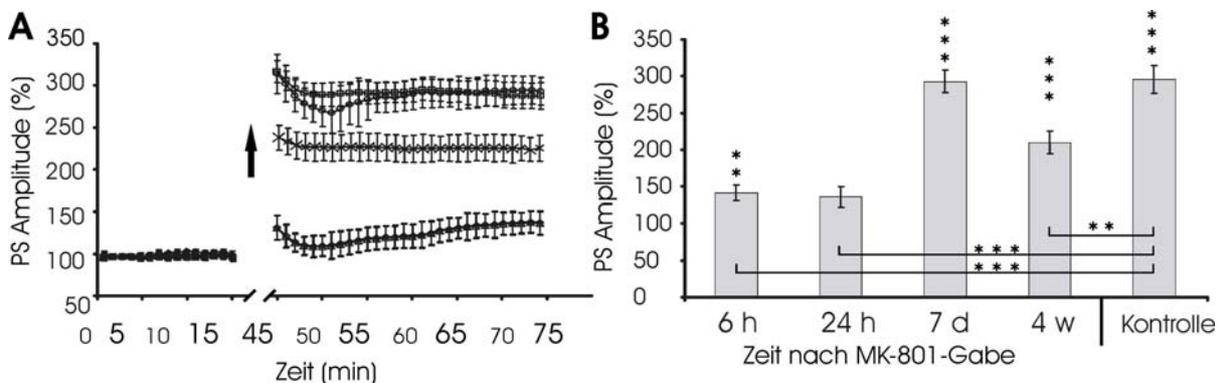
Bei Tieren, die 6 Stunden nach MK-801-Behandlung untersucht wurden, veränderten sich die Potentiale um  $5,8 \pm 8,3$  (N = 13 Schnitte von 6 Tieren;  $p = 0,58$ ; Abb. 21 A + C). 24 Stunden nach Behandlung veränderten sich die Potentiale um  $0,7 \pm 7,3$  % (N = 10 Schnitte von 5 Tieren;  $p = 0,92$ ; Abb. 21 A + C). Auch eine Woche nach Behandlung mit MK-801 verringerten sich die Potentiale um  $8,7 \pm 5$  % (N = 11 Schnitte von 5 Tieren;  $p = 0,11$ ; Abb. 21 A + C). Bei Tieren, deren Gehirn 4 Wochen nach MK-801 Behandlung untersucht wurde, verursachte eine HFS des dCI eine heterosynaptische Depression um  $10,1 \pm 4,5$  % (N = 8 Schnitte von 4 Tieren;  $p = 0,049$ ), die jedoch bedeutend geringer ist, als bei unbehandelten Tieren (Abb. 21 B + C).

#### 4.2.3.3. Wirkung von MK-801 auf homosynaptische LTP der SC-Projektion

Nun wurde untersucht, ob eine systemische Gabe von MK-801 sich auch auf die durch HFS der SC verursachte LTP der Synapsen zwischen SC und CA1 auswirkt. Es zeigte sich, die Behandlung von Versuchstieren mit 5 mg/kg Körpergewicht MK-801 beeinträchtigt akut die homosynaptische SC-LTP und verursacht langanhaltende Defizite.

Während unter Standardbedingungen die Summenaktionspotentiale nach der HFS der Schaffer-Kollateralen um fast 200 % angestiegen waren, war diese LTP bei Tieren, die 6 Stunden und 24 Stunden zuvor behandelt wurden, sehr stark beeinträchtigt bzw. verhindert. Wie in Abbildung 22 gezeigt, lag die LTP bei 6 Stunden zuvor behandelten Tieren nur noch  $40,6 \pm 10,5$  % (N = 12 Schnitte von 4 Tieren;  $p < 0,003$ ) über den Kontrollwerten und bei der Gruppe der 24 Stunden zuvor behandelten Tieren sogar nur  $32,7 \pm 15,3$  % (N = 8 Schnitte von 4 Tieren;  $p = 0,07$ ) darüber.

Eine Woche nach systemischer Gabe von MK-801 erzeugte die HFS der Schaffer-Kollateralen eine LTP von  $192,7 \pm 15,2$  % (N = 12 Schnitte von 5 Tieren;  $p < 0,0001$ ) und kann somit gleichgesetzt werden mit der bei Kontrolltieren beobachteten LTP. Vier Wochen nach MK-801-Gabe war die gemessene LTP mit  $114,3 \pm 10,8$  % (N = 12 Schnitte von 5 Tieren) signifikant kleiner als unter Standardbedingungen ( $p < 0,005$ ; Abb. 22 B).



**Abbildung 22:** Effekte einer HFS der SC auf homosynaptische Plastizität des SCI bei MK-801-behandelten Tieren

Alle angegebenen Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der hochfrequenten Stimulation (HFS). Die Sternchen zeigen das Signifikanzniveau der Langzeitpotenzierung (LTP) bzw. der Gruppenunterschiede an.

(A) HFS der SC ruft eine homosynaptische LTP der durch SC-Reizung ausgelösten PSs hervor (Kreis).

Störung der homosynaptischen SC-LTP 6 Stunden (Diamant) und 24 Stunden (Dreieck) nach MK-801 Behandlung (Linien stark überlagert)

Scheinbare Erholung der homosynaptischen SC-LTP 1 Woche nach MK-801 Behandlung (Quadrat).

Reduktion der homosynaptischen SC-LTP 4 Wochen nach MK-801 Behandlung (Kreuz).

(B) Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die homosynaptische LTP 6 Stunden und 24 Stunden nach MK-801-Gabe sehr stark beeinträchtigt, 4 Wochen nach MK-801-Behandlung noch immer affektiert.