

## 5 Zusammenfassung

Die physiologischen Mechanismen aufzuklären, welche Lernen und Gedächtnis zugrundeliegen, bleibt vielleicht eine der größten Herausforderungen, der die neurowissenschaftliche Gemeinschaft heute entgegentritt. Einer der wichtigen Fortschritte der letzten zwei Jahrzehnte in bezug auf das fortschreitende Verständnis des Lernens und Gedächtnisses ist die Entdeckung und Untersuchung des Phänomens der Langzeitpotenzierung (LTP). Die LTP ist eine langanhaltende Zunahme der synaptischen Effizienz, die vermutlich das neuronale Korrelat des Lernens im intaktem Tier repräsentiert. Eine mögliche Erklärung des Phänomens Kindling ist die Idee, daß epileptische Anfälle LTP verursachen können. Mehrmalige Alkoholintoxikation und -entzug veranlassen auch „epileptisches Kindling“, eine Form der synaptischen Plastizität, die zu Anfällen führt. Das so genannte Kindling der konvulsiven Aktivität läßt vermuten, daß es Veränderungen der Effizienz der neuronalen Transmission in der Amygdala reflektiert. In der Amygdala werden Assoziationen zwischen spezifischen Umweltereignissen und aversiven Reizen gebildet. Sie ist auch in die Expression von Furchtreaktionen involviert. Sie steuert auf diese Weise vegetative, hormonale und Verhaltensantworten in Reaktion auf Gefahr. Das Ziel der hier vorgestellten Studie war der Vergleich von Änderungen in basaler Transmission, Kurzzeitplastizität (Doppelpulsreizung) und Langzeitplastizität (LTP, Langzeitdepression (LTD)) im lateralen Kern der Amygdala (LA) bei verschiedenen Tiermodellen der Temporallappenepilepsie (Amygdalakindling und Pilocarpin-Behandlung bei Wistarratten) bzw. Alkoholentzug bei Lister-hooded Ratten. Die Ergebnisse in der hier vorgestellten Studie in unbehandelten Wistar- und Lister-hooded Ratten zeigten, daß die LTP in der rechten lateralen Amygdala bedeutend stärker ausgeprägt war als in der linken. Diese Lateralisierung der Hemisphären ist wahrscheinlich durch eine Lateralisierung des Transmittersystems bedingt und deutet auf eine weitere Verbindung zwischen synaptischer Langzeitplastizität in der Amygdala und dem Erwerb des Pawlowschen-Furchtgedächtnisses hin und der Lateralisierung dieser Funktionen. Die Wistarratten wurden durch die tägliche Applikation von kurzen elektrischen Reizen über eine implantierte Elektrode in der linken basolateralen Amygdala (BLA) gekindelt, die resultierenden Krampfanfälle wurden nach Racine

klassifiziert. Die Feld-EPSPs (extrazelluläre Ableitungen) oder EPSPs (intrazelluläre Ableitungen) wurden bei den gekindelten Ratten 48 Stunden nach dem letzten induzierten epileptischen Anfall, sowie in Schnitten von implantierten und nicht implantierten Kontrollen, im lateralem Kern der Amygdala des horizontalen Hirnschnittpräparat abgeleitet. Es konnte gezeigt werden, daß die Kindlingprozedur zu einer Art Sättigung der Potenzierung 48 Stunden nach dem letzten Kindling-induzierten Anfall führte. Die LTP in der lateralen Amygdala wurde mit zunehmender Anfallsanzahl signifikant reduziert. Eine ähnliche Depression der amygdalären LTP wurde auch bei Pilocarpin-behandelten Tieren beobachtet, die spontane epileptische Anfälle vor den *in-vitro* Experimenten entwickelten, sowie bei Ratten, die einen einmaligen bzw. mehrmaligen Alkoholentzug unterworfen wurden. Diese Depression der LTP im LA könnte die elektrophysiologische Grundlage der Gedächtnisverschlechterungen sein, die bei Tieren nach Kindling oder bei Patienten mit Temporallappenepilepsie bzw. nach Alkoholentzug beobachtet werden. In den Ratten, in denen wir unsere elektrophysiologischen Experimente durchgeführt haben, haben diese wiederholten Phasen von hohem Alkoholkonsum und Alkoholentzug zu einer Hemmung der Fähigkeit zur konditionierten Assoziation zwischen sensorischen und aversiven unkonditionierten Reizen geführt. Das scheinbare Paradox der erhöhten Anfallssensitivität und der verstärkten Angstantworten während des Entzugs, sowie die beeinträchtigte Furchtkonditionierung könnte jedoch dadurch erklärt werden, daß die wiederholte Erfahrung des Entzugs zu plastischen Veränderungen führt. Die Transmission wird faziilitiert und die Kapazität für die synaptische Plastizität, die zum Lernen nötig ist, jedoch beschränkt.

Während in BLA-gekündelten Ratten die Erregbarkeit in der lateralen Amygdala erhöht war, wurde die Paired-Pulse-Fazilitierung durch die verschiedenen Behandlungen nicht beeinflußt. Auch die meisten Zellparameter der Pyramiden-ähnlichen Neurone waren durch Kindling nicht verändert. Interessanterweise führten Paradigmen, die in den nicht implantierten und implantierten Kontrollen eine Langzeitdepression der synaptischen Aktivität in der lateralen Amygdala (Thetapuls-induzierte LTD oder Niederfrequenzstimulus-induzierte LTD) verursachten, in den gekündelten Ratten zu einer LTP.

Das Auslösen der amygdalären LTP in den gekündelten Ratten durch die Nutzung von LTD-induzierenden Stimulationparametern könnte das Ergebnis einer Kindling-induzierten Schwellenänderung sein. Allgemeiner betrachtet, bedeutet dies, daß Variationen in der Transmitterfunktion bei den behandelten Tieren die optimalen

Bedingungen für die Induktion von LTP oder LTD ändern könnten. Sie könnten das Ausmaß, das Muster oder die Effektivität der plastischen Änderungen, die zum Lernen notwendig sind, stören.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese könnte Kindling eine Form von Metaplastizität repräsentieren, welche möglicherweise optimale Bedingungen für das Lernen behindert.

Um Mechanismen der beobachteten pathologischen Neuroplastizität bei den gekindelten Tieren aufzuklären, blockierten wir partiell die GABAerge Transmission oder versuchten die glutamaterge Transmission zu erhöhen. Die partielle Blockade der GABAergen Transmission mit dem spezifischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten SR95531 (0,1 µM) führte in den extrazellulären Ableitungen zu einer signifikanten Erhöhung der induzierten LTP im LA in allen Tiergruppen, wobei die Kindling-induzierte Hemmung der LTP nicht komplett aufgehoben werden konnte. Im Gegensatz dazu verursachte der spezifische Kainat-GluR5-Agonist ATPA (2 µM) eine schwächere amygdaläre LTP in den Kontrollen. Bei den gekindelten Tieren mit 7 Status-5-Anfällen steigerte ATPA demgegenüber die amygdaläre LTP (intra- und extrazellulär) in einer solchen Weise, daß die LTP im LA in ATPA-behandelten Schnitten sich nicht von der amygdalären LTP in substanzfreien Schnitten der nicht implantierten Kontrollen unterschied. Die Stimulation von Kainat-GluR5-Rezeptoren kann somit die Kindling-induzierten Plastizitätsänderungen in der Amygdala kompensieren. Es zeigte sich aber auch, daß ATPA keinen Einfluß auf die amygdaläre LTP in Pilocarpin-behandelten Tieren hatte. Schlußfolgernd kann festgestellt werden, daß das kontinuierliche Wachsen unseres Verständnisses der diversen Konsequenzen des Kindlings durch die Verwendung verschiedener Paradigmen und ihrer Dynamik uns auch helfen könnte, die Mechanismen der Gedächtnisfunktion, welche durch Anfälle beeinflusst sein können, zu identifizieren.