

2. Literaturübersicht

2.1. Tiermodelle allgemein

Alle Tiermodelle zur Erforschung einer Krankheit entstehen aus einer Hypothese. Aus wirtschaftlichen, ethischen und arbeitsökonomischen Überlegungen heraus entscheidet man sich, diese Hypothese nicht am Menschen als Studienobjekt zu hinterfragen, sondern modelliert die Sachverhalte am Tier. Dabei können Tiermodelle kein vollständiges Äquivalent darstellen, sondern nutzen nur die anatomische und physiologische Homologie von Mensch und Tier, wobei evolutionsbiologische Spezialanpassungen, wie Sprache und Verhalten, kritisch zu prüfen sind. Daher sollten Tiermodelle bestimmte Validitätskriterien erfüllen (Tordjman et al., 2007):

Face-Validity: Das Modell soll geeignet erscheinen, einen Sachverhalt, oder die Symptomatik einer Krankheit abzubilden.

Predictive-Validity: Die gewonnenen Erkenntnisse sollen vom Modell auf den abgebildeten Sachverhalt zurück übertragen werden können, was insbesondere für neue Behandlungsstrategien wichtig ist.

Construct-Validity: Etiologie und pathophysiologische Mechanismen der zu modellierenden Erkrankung sollen nachgebildet werden können.

2.2. Tiermodelle der Schizophrenie

Schon vor über 100 Jahren, als Clouston 1891 Schizophrenie als eine „Entwicklungsstörung“ bezeichnete und wenig später Kraepelin (1896) den Begriff der „Dementia präcox“ prägte (Church et al., 2002), entstand die bis heute ungeklärte Kontroverse, ob Schizophrenie als eine entwicklungsbedingte oder eine neurodegenerative Erkrankung anzusehen sei. Auch die ungewöhnlich große Variabilität in Ausprägung und Verlauf der für diese psychotische Erkrankung typischen Krankheitsbilder führen dazu, dass jedes heute bekannte Tiermodell sehr beschränkt ist und den verschiedenen Validitätskriterien nur in eingeschränktem Maße entsprechen kann. Die bekanntesten Schizophrenietiermodelle sind: Das Läsionsmodell, als Modell der Störung neuronaler Entwicklung; pharmakologische Modelle, wie z.B. Serotonin-, GABA-, Dopamin- oder Glutamat-Hypofunktions-Modell; das genetische Modell.

Im Falle der Schizophrenie ist es möglich, eine Reihe von Primärsymptomen, die an Patienten beobachtet wurden, auch am Tier nachzustellen. Zu diesen Primärsymptomen der Schizophrenie gehören sowohl Positiv- als auch Negativsymptome. Plus- oder Positivsymptome fügen dem normalen Verhaltensrepertoire eines Menschen einen pathologischen Überschuss wie Wahnvorstellungen und Halluzination, Sinnestäuschungen, Ich-Störungen sowie inadäquaten Affekt und assoziative Lockerung hinzu. Diese Symptome sind charakteristisch für fast alle durch psychotomimetische Substanzen hervorgerufenen Persönlichkeitsstörungen. Charakteristisch für die Minus- oder Negativsymptome sind Verhaltensdefizite. Der Kranke erscheint gleichgültig, sein emotionales Erleben und Ausdruck sind abgeflacht, seine Gedankenwelt verarmt, er ist energielos und zieht sich von anderen Menschen zurück, der Patient leidet unter Aufmerksamkeits- und formalen Denkstörungen (Park und Holzman, 1992).

Positivsymptome werden beispielsweise durch Gabe von Amphetaminen (Robinson und Becker, 1986), Positiv- und Negativsymptome werden durch Gabe von Phencyclidin (Phencyclohexylpiperidin, PCP) modelliert (Andine et al., 1999). Behandelte Tiere zeigen Veränderungen in ihren Bewegungsmustern, wie Stereotypien, Ataxie und auch ein verändertes Sozialverhalten (Sams-Dodd, 1996).

2.2.1. Entwicklungsbedingte Störungen

Die Theorie, auf der das Modell der entwicklungsbedingten Störungen basiert, ergibt sich größtenteils aus den Risikofaktoren der Schizophrenie, die aus klinischen Daten erhoben

werden. Sie besagt, dass es nach dem zweiten Drittel einer Schwangerschaft oder während der Geburt zu einer Störung der Hirnentwicklung kommen kann, die ursächlich ist für die Ausbildung einer Schizophrenie im späten Jugendalter oder frühen Erwachsenenleben. Genannt werden, neben einer genetischen Disposition (Pulver, 2000; Harrison und Weinberger, 2005), Schweregeburten mit Sauerstoffmangel (Gunther-Genta et al., 1994), Influenzavirus- (McGrath und Castle, 1995), Bornavirus- (Amsterdam et al., 1985; Selten et al., 2000), Toxoplasmose-Infektion (Torrey und Yolken, 2003; Wang et al., 2006) und lymphocytäre Choriomeningitis (Pearce et al., 2000). Auch die Auswirkungen von psychosozialen Stress auf die Hirnentwicklung können im Tiermodell nachgebildet werden (Kim und Diamond, 2002) und untermauern die so genannte „Two-hit“-Hypothese, derzufolge eine extreme Stresssituation zusammen mit einer prädisponierenden Entwicklungsstörung eine akute schizophreniforme Psychose auslösen kann.

2.2.2. Läsionsmodell

Im Rahmen von Tiermodellen werden Hirnverletzungen instrumentell durch Elektrolyse, mechanisch oder durch direkte Applikation von neurotoxischen Substanzen provoziert. Das Hauptziel der Manipulationen ist der präfrontale Kortex wegen seiner Bedeutung für höhere kognitive Vorgänge (Goldman-Rakic, 1996) und seiner Veränderungen bei Schizophrenen (Weinberger, 1987). Auch auf die hippocampale Formation konzentriert sich die Forschung mit künstlich herbeigeführten Hirnverletzungen, da diese Region für Lernen und Gedächtnis überaus wichtig ist und in Verbindung mit dem präfrontalen Kortex steht (Jay et al., 1989). Die in Kapitel 2.1. beschriebenen Validitätskriterien treffen hier in nur sehr geringem Maße zu.

2.2.3. Pharmakologische Modelle

Die pharmakologischen Schizophrenie-Tiermodelle basieren auf unserem heutigen Verständnis der Veränderungen der verschiedenen Transmittersysteme. Es ist nicht leicht, mit diesen Tiermodellen pathophysiologische Veränderungen zu modellieren. Unser Wissen über die unserer Denkweise und Wahrnehmung, und deren krankhaften Veränderungen, zugrunde liegenden Mechanismen ist recht gering. Somit besitzen diese Modelle, in Bezug auf die oben erwähnten Validitätskriterien, eine geringe Construct-Validity. Das Gleiche gilt für die Face-Validity. Die Predictive-Validity ist im Gegensatz hierzu sehr hoch, denn viele pharmakologische Modelle arbeiten mit Substanzen, die beim Menschen Symptome einer Schizophrenie hervorrufen oder verstärken können.

2.2.3.1. Dopaminmodell

Das älteste pharmakologische Modell basiert auf der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie. Mit diesem Modell können Positiv- und teilweise auch Negativsymptome der Schizophrenie abgebildet werden. Dabei stützt sich dieses Modell auf die Annahme, dass eine Funktionsstörung des dopaminergen Systems diese Symptome hervorruft (Carlsson, 1988). Die Positivsymptomatik soll beispielsweise durch eine Übererregbarkeit mesolimbischer dopaminergener Neurone ausgelöst werden (Seeman, 1987). Gleichsam soll eine Dopaminunterversorgung für die Negativsymptome verantwortlich sein (Dworkin und Opler, 1992). Eine dopaminerge Übererregbarkeit kann sowohl auf prä-, als auch auf postsynaptischen Veränderungen beruhen. Beispielsweise kommt es bei Schizophrenen nach Amphetamingabe zu einer überschießenden präsynaptischen Dopaminfreisetzung und einem erhöhten L-DOPA-Decarboxylasespiegel (Breier et al., 1997). So können Amphetamin und verwandte Substanzen wie 3,4-Methylendioxyethylamphetamin (MDMA, Ecstasy) bei gesunden Individuen zu psychotischen Symptomen, v.a. Positivsymptomen, führen, bzw. bei Schizophrenen schon in sehr geringen Dosen eine akute Psychose hervorrufen (Laruelle et al., 1999). Postsynaptisch wurde bei Schizophrenen eine erhöhte D2-Rezeptordichte im präfrontalen Kortex beobachtet (Laruelle, 1998). So bestärkt auch die Tatsache, dass alle typischen Antipsychotika D2-Rezeptor-Antagonisten sind und es eine starke Beziehung

zwischen klinisch erkennbarer antipsychotischer Effektivität und dem Maße der D2-Rezeptor antagonistisierenden Wirkung der jeweiligen Medikamente gibt, die Dopamin-Hypothese (Creese et al., 1976). Im Tiermodell verursachen Amphetamine und verwandte Psychostimulantien Verhaltensveränderungen wie Hyperlokomotion und Stereotypien, die durch Antipsychotika behandelbar sind (Kokkinidis und Anisman, 1980). Leider gibt die Dopamin-Hypothese keinen Aufschluss über die Mechanismen, die den Veränderungen der Dopamin-Wirksamkeit zugrunde liegen. Tatsächlich gibt es kaum Anhaltspunkte dafür, dass Dopamin eine ursächliche Rolle an der Entstehung von Schizophrenie hat (Lipska und Weinberger, 2000). Darüber hinaus ist festzustellen, dass einige Schizophreniepatienten, v.a. diejenigen, welche vorwiegend Negativsymptomatik zeigen, schlecht oder gar nicht auf Behandlung mit Dopaminantagonisten reagieren. Vor allem aber die Tatsache, dass die Aktivität der dopaminergen Neurone im Mittelhirn maßgeblich durch glutamaterge Projektionen aus dem präfrontalen Kortex über NMDA-Rezeptoren gesteuert wird (Kegeles et al., 2000), lässt das Dopaminmodell gegenüber dem NMDA- oder Glutamat-Hypofunktionsmodell zurücktreten.

2.2.3.2. Glutamat-Hypofunktionsmodell

Die Glutamat-Hypothese der Schizophrenie unterstellt, dass eine glutamaterge Unterfunktion ursächlich ist für das Krankheitsgeschehen der Schizophrenie. Anfangs ergab sich diese Hypothese aus Studien, die eine auffällige Abnahme der Glutamatkonzentration der Zerebrospinalflüssigkeit von schizophrenen Patienten beobachteten (Kim et al., 1980). Ähnliche Studien legen nahe, dass es bei Schizophrenen zu einer fehlerhaften glutamatergen Erregungsübertragung kommt (Tsai und Coyle, 2002).

Das Glutamat-Hypofunktionsmodell geht auf die Beobachtung zurück, dass der Glutamatrezeptorantagonist PCP, der als dissoziatives Anästhetikum entwickelt worden war, schizophrenieähnliche Symptomatik beim Menschen induzierte (Luby et al., 1959). Es gibt Untersuchungen an freiwilligen gesunden und schizophrenen Testpersonen und an Patienten, die PCP, Ketamin oder MK-801 als Designer-Droge (Hyperdust, Stardust, Rocketfuel, Angeldust, Superwack, etc.) konsumiert haben. Diese Studien (Javitt und Zukin, 1991; Krystal et al., 1994; Newcomer und Krystal, 2001) zeigen, dass PCP und PCP-Analoga sowohl bei Gesunden ein Krankheitsbild erzeugen können, in dem sich bestimmte Primärsymptome eines schizophrenen Krankheitsgeschehens wieder finden, als auch bei chronisch Schizophrenen Symptome einer akuten schizophrenen Episode auslösen können (Adler et al., 1998; Grunze et al., 2000).

Auch bei Tieren kann PCP ähnliche Verhaltens- (Willetts et al., 1990; Andine et al., 1999) und kognitive Störungen verursachen (Jentsch et al., 1997). So scheint PCP unter den Psychostimulantien eine Sonderstellung einzunehmen, denn es verursacht neben den Positivsymptomen auch besonders ausgeprägte Negativsymptome. Hier ist der den beiden Symptomgruppen zugrunde liegende Mechanismus eine Blockade des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptors durch PCP, Ketamin und MK-801 (Lodge und Anis, 1982). Viele dieser Symptome sind auf eine Dysfunktion des Frontallappens zurückzuführen, was die Glaubwürdigkeit eines PCP-Modells für Schizophrenie weiter bestärkt, da Schizophrenie eindeutig auf einer Funktionsstörung des präfrontalen Kortex basiert (Goldman-Rakic und Selemon, 1997). Dies führte zur Annahme, dass einige Aspekte der Schizophrenie einer Funktionsstörung des glutamatergen Systems zuzuschreiben sein könnten.

Die Glutamat-Hypothese leitet sich von der durch Olney und Farber (1995) entwickelten NMDA-Rezeptor-Hypofunktions-Hypothese ab. Olney und Farber sprechen in diesem Zusammenhang von „Excitotoxicity“. Sie vermuteten auf Grund neuropathologischer Befunde nach akuter hochdosierter PCP-Gabe einen verringerten NMDA-Rezeptor-Tonus auf GABAerge Neurone des Hippokampus, was zu einer lokalen Disinhibition mit darauf folgender übermäßiger Erregung nachgeschalteter Strukturen führen soll, die durch diese Übererregung geschädigt werden. Post-mortem-Untersuchungen von Schizophrenen zeigen verschiedene Veränderungen im Glutamatensystem, wie Veränderungen des Glutamatmetabolismus und veränderte Ausbildung von verschiedenen Glutamat-Rezeptoren (Akbarian et al., 1995; Weinberger, 1999). In einer sehr aktuellen Studie konnte die NMDA-

Rezeptor-Hypofunktions-Hypothese untermauert werden, indem gezeigt wurde, dass es in Folge eines gestörten Glutathion-Stoffwechsels, wie er auch bei Schizophrenen beschrieben wird, zu einer Funktionsstörung der NMDA-Rezeptoren kommt (Steullet et al., 2006). Indirekte Unterstützung erhält diese Hypothese auch von neuen Entdeckungen auf dem Gebiet der Genetik. Einige der „Schizophreniegene“ entfalten Ihre Wirkung möglicherweise durch Interaktion mit der Glutamataktivität durch verschiedene Effekte auf die NMDA-Rezeptor-vermittelte Erregungsübertragung (Harrison und Weinberger, 2005). Mit der durch PCP und PCP-Analoga induzierten Psychose hat die experimentelle Schizophrenieforschung also ein Modell zur Verfügung, welches ziemlich genau die klinische Pathophysiologie einer akuten Psychose bei Schizophreniepatienten widerspiegelt.

2.2.3.3. GABA-Modell

Mit der zuvor erwähnten Glutamat-Hypofunktions-Hypothese eng verbunden ist das Modell der Veränderten GABAergen Transmission (Olney und Farber, 1995).

Obwohl es noch einer Reihe von Studien bedarf, um von einem eigentlichen GABA-Modell der Schizophrenie zu sprechen, weist einiges darauf hin, dass bei Schizophrenen eine Störung der GABAergen Übertragung im Zusammenspiel mit dem dopaminergen System besteht. Hierfür spricht beispielsweise: GABAerge Neurone der mittleren präfrontalen Schichten werden durch dopaminerge Faserendigungen innerviert (Lewis, 2000), diese Neurone hemmen die erregenden Signale der Hauptzellen der III. Zellschicht (Goldman-Rakic und Selemon, 1997), und diese Neuronen erfahren gravierende Umbauprozesse zu einer Zeit, dem späten Jugendalter, zu der es am häufigstem zum Ausbruch der ersten Schizophreniesymptome kommt (Lewis et al., 1999). Es gibt aber auch Anhaltspunkte, die für eine direkte Störung des GABAergen Systems ohne Beteiligung der dopaminergen Transmission in Schizophrenen sprechen, z.B.: Im Temporallappen sind die GABA-Aufnahmestellen vermindert (Simpson et al., 1989), in den oberflächlichen Schichten des cingulären Kortex ist die GABA_A-Rezeptordichte erhöht (Benes et al., 1992) und im präfrontalen Kortex ist die Genexpression für Glutamatdecarboxylase erhöht (Volk et al., 2000).

Zwar gibt es Tierverhaltensuntersuchungen, in denen mit Picrotoxin die „prepuls inhibition of startle“ untersucht wurde, um die Beziehung zwischen GABAerger Transmission und Schizophreniesymptomen zu studieren (Japha und Koch, 1999; Swerdlow et al., 2005), jedoch sind die gewonnenen Erkenntnisse nicht ausreichend, um ein Modell mit hinreichender Predictiv- und Face-Validity zu erkennen.

2.2.3.4. Serotoninmodell

Die Bedeutung des serotoninergen Systems für die Entstehung einer Schizophrenie ist nicht eindeutig geklärt. Zwar können Positivsymptome der Schizophrenie durch halluzinogene Substanzen wie LSD oder Meskalin, die beide an den 5HT_{2A}-Rezeptoren angreifen, nachgeahmt werden (Penington und Fox, 1994). Auch die Tatsache, dass das atypische Antipsychotikum Clozapine neben Dopaminrezeptoren an die 5HT_{2A}-Rezeptoren bindet und einige Daten aus Tierversuchen geben Grund zur Annahme, dass das serotoninerge System im Krankheitsgeschehen der Schizophrenie bedeutsam ist. Aber die beobachteten Symptome nach LSD- und Meskalingabe könnten auch durch ihre indirekte Wirkung an Glutamat-Rezeptoren (Yamada et al., 1999) oder eine gesteigerte Glutamatfreisetzung (Aghajanian und Marek, 2000) verursacht werden. Somit gibt es vergleichsweise wenige Anhaltspunkte dafür, dass eine Fehlfunktion dieses Transmittersystems als alleinige Ursache für Schizophrenie anzusehen ist. Darüber hinaus verursacht eine wiederholte Verabreichung von LSD im Tierversuche eine Abschwächung der Symptome, was dem Krankheitsbild der Schizophrenie widerspricht.

2.3. Der Hippokampus

2.3.1. Bedeutung

Der Hippokampus, mit Sitz im mesialen Temporallappen, ist der phylogenetisch älteste Teil des Großhirns. Außer für unser emotionales Leben, spielt er eine bedeutende Rolle sowohl für die Gedächtnisleistung als auch für die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung (O'Keefe und Nadel, 1978; Morris et al., 1982; Morris et al., 1986; Squire und Zola-Morgan, 1991; Jarrard, 1993; Rempel-Clower et al., 1996; Moser et al., 1998; Scoville und Milner, 2000; Eichenbaum, 2000). Auch die Auswirkungen von Stress auf die Funktion des Hippokampus sollen in diesem Zusammenhang erwähnt werden (Xu et al., 1997). Der Hippokampus besitzt eine hohe Anfälligkeit gegenüber Ischämie und zeigt strukturelle Veränderungen bei neurologischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Epilepsie.

2.3.1.1. Hippokampus und Stress

Stress verursacht über eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) eine Ausschüttung von Glukokortikoiden, Enkephalinen, Katecholaminen und anderen Neuromodulatoren, die wiederum direkt und indirekt, über die Amygdala, den Hippokampus beeinflussen (Kim und Diamond, 2002). Kortikosteroide beispielsweise verändern die intrinsischen Eigenschaften von Nervenzellen des Hippokampus (Joels, 2001) und stören die synaptische Plastizität indem sie LTP abschwächen (Kim et al., 1996) und LTD verstärken (Coussens et al., 1997).

Da die Auswirkungen von Stress auf synaptische Plastizität im Hippokampus für die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche nicht zu vernachlässigen sind, wurde versucht, Angst und Stress der Versuchstiere möglichst gering zu halten und allen Tieren eine vergleichbare Unterbringung und Behandlung angeeignet zu lassen.

2.3.1.2. Hippokampus und Gedächtnisleistung

Neurobiologen und Psychologen sind sich darin einig, dass die Hauptfunktion des Hippokampus in der Ausbildung von Erinnerungen an persönlich erlebte Ereignisse, dem episodischen- oder autobiographischen Gedächtnis, besteht. Einige sehen den Hippokampus verantwortlich für die allgemeine deklarative Gedächtnisleistung, das sind Erinnerungen, die sich verbalisieren lassen – meist Erinnerungen an Begleitumstände von episodischen Erinnerungen.

Im Hippokampus fließen Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammen, werden dort verarbeitet und zum Kortex zurückgesandt. Damit ist der Hippokampus eminent wichtig für die Gedächtniskonsolidierung, also die Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Arbeits- in das Langzeitgedächtnis.

Ein Paradebeispiel hierfür ist die Fallbeschreibung des Patienten H. M. aus dem Jahr 1953. Diesem Patienten, der an unheilbaren epileptischen Anfällen litt, wurde von seinem Arzt William Scoville beidseitig die hippokampale Formation entfernt. Dabei wurde auch sein gesamter entorhinaler Kortex zerstört. Nach diesem Eingriff war es dem Patienten nicht mehr möglich Ereignisse ins Langzeitgedächtnis zu überführen, an alte Gegebenheiten hingegen konnte er sich erinnern. Folglich war zwar der Speicherungs- bzw. Lernprozess gestört, nicht aber das Abrufen bereits gespeicherter Informationen (Scoville und Milner, 2000).

2.3.1.3. Hippokampus und Orientierung

Mit der Entdeckung der sogenannten „Place-cells“, die aktiviert werden, wenn sich ein Tier an einer bestimmten Stelle im Raum befindet (O'Keefe und Dostrovsky, 1971), wurde die Bedeutung des Hippokampus für die Orientierung im Raum deutlich. Untersuchungen an Tieren zeigten, dass ein unversehrter Hippokampus zur Ausführung von einfachen Orientierungstests notwendig und von besonderer Bedeutung ist, wenn Abkürzungen oder neue Wege zwischen zwei bekannten Ortspunkten gefunden werden sollen. Eine

interessante Studie in diesem Zusammenhang wurde am University College London durchgeführt. Man fand heraus, dass ein Teil der Hippokampi von Londoner Taxifahrern im Vergleich zur Normalbevölkerung vergrößert ist: Bei erfahrenen Fahrern ist sogar der gesamte Hippokampus vergrößert (Maguire et al., 2000).

2.3.2. Topographie

Die Grundlage zur Erforschung des Hippokampus wurde 1888 von Ramón y Cajal durch seine histologischen Betrachtungen des Rattenhirns gelegt und von seinem Schüler Lorente de Nó weitergeführt (Ramon y Cajal, 1893; De No, 1934).

Der paarig angelegte Hippokampus (Abb. 1) ist der am weitesten medial gelegene Teil des Telenzephalons (Großhirn). Als Teil des limbischen Systems sitzt er im medialen Temporallappen und bildet den sogenannten Archikortex (Lopes da Silva und Witter, 1990). In c-förmiger Ausbildung zieht er von den septalen Nuclei des basalen Vorderhirns ausgehend über das Diencephalon in dorsorostrale Richtung. Medial wird er vom Thalamus begrenzt, lateral wölbt er sich in die Höhle des Seitenventrikels. Die Ähnlichkeit zu einem Seepferdchen hat ihm, dank seiner gekrümmten Form, den Namen „Hippokampus“ eingebracht.

Die hippokampale Formation besteht aus den c-förmigen, ineinander verschlungenen Zellschichten des Subikulums und des Ammonshorns (Cornu ammonis, CA) bzw. des Gyrus dentatus.

Mikroanatomisch gliedert man den Hauptteil des Hippokampus (Hippocampus proper) weiter in vier Felder, CA1 bis CA4, die sich vor allem durch die Ausdehnung und Dichte ihrer Pyramidenzellschicht voneinander unterscheiden (Ramon y Cajal, 1893). Im superioren Teil des Hippokampus trennt das Subikulum die CA1-Region vom entorhinalen Kortex (Witter, 1993). Durch die CA2-Region ist das erste Ammonshornfeld von den inferior liegenden CA3- und CA4-Arealen getrennt.

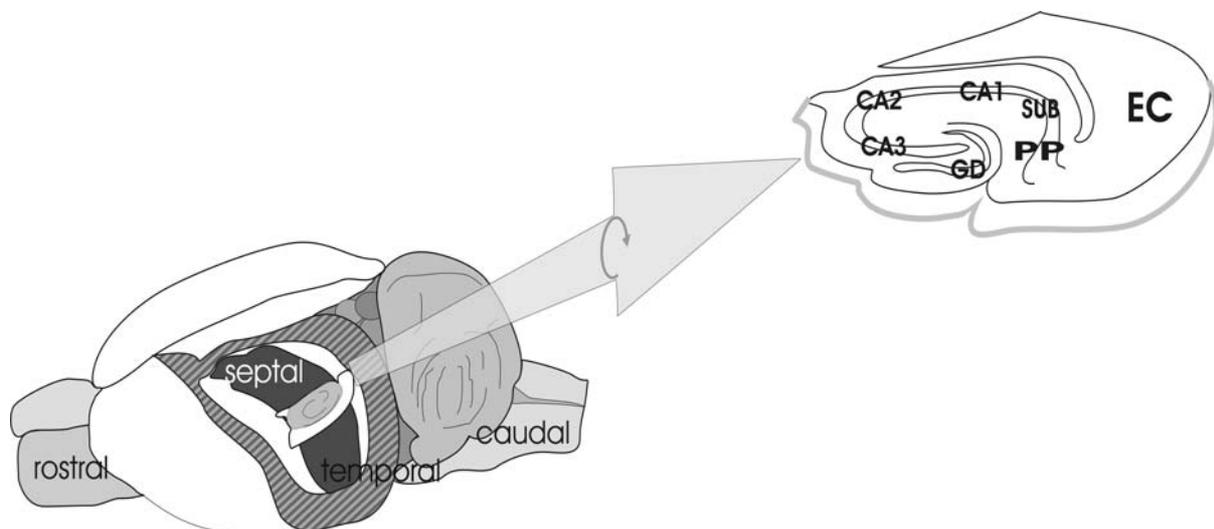


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Rattenhirns und des Hirnschnittpräparates

Im linken Bereich der Abbildung ist eine Darstellung eines Rattenhirns, dem rechtskortikale Strukturen entfernt wurden, um die Lage des Hippokampus (schwarz) zu zeigen. Rechts ist als Vergrößerung das kombinierte Hirnschnittpräparat mit Hippokampus und entorhinalen Kortex, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde. Folgende Strukturen sind zu erkennen: Entorhinaler Kortex (EC), Tractus perforans (PP), Gyrus dentatus (GD), Area CA3, CA2 und CA1 des Ammonshorns (cornu ammonis, CA), Subikulum (SUB), (modifiziert nach Fuster, 1997).

2.3.3. Zytoarchitektur

Die verschiedenen hippokampalen Regionen besitzen einen unterschiedlichen zellulären Aufbau (Lopes da Silva und Witter, 1990).

Im Gyrus dentatus finden sich drei Zellschichten. Die Molekularzellschicht im Bereich der Dendritenbäume, die Körnerzellschicht und der Hilus mit seinen lose verteilten, vielgestaltigen Nervenzellen, der von de Nó dem Ammonshorn zugeordnet und CA4-Region genannt wird.

Im Ammonshorn beginnen die Zellschichten an der hippokampalen Fissur mit dem Stratum moleculare, das oftmals zusammen mit dem benachbarten Stratum lacunosum als Stratum lacunosum-moleculare bezeichnet wird. In dieser Zellschicht liegen parallele Fasern und apikale dendritische Endigungen.

Das Stratum radiatum besteht aus zerstreut liegenden Zellkörpern und einigen Fasertrakten, von denen die Schaffer-Kollateralen die bedeutendsten sind. Diese Assoziationsfasern verbinden die CA3- mit der CA1-Region.

Im Stratum pyramidale liegen dicht gedrängt die Zelleiber.

Das Stratum oriens, die nächste Zellschicht, besteht aus den basalen Dendriten der Pyramidenzellen und aus den vielgestaltigen Zellkörpern verschiedener inhibitorischer Nervenzellen.

Im daran anschließenden Alveus findet man Axone der Pyramidenzellen.

Zum Ventrikel hin wird der Hippokampus letztendlich durch die Endothelschicht abgegrenzt.

Das Subikulum enthält ein Stratum moleculare und ein Stratum pyramidale. Im weiteren Verlauf zieht die Zellschicht des Subikulum über das innere Hauptblatt des Prä- und Parasubikulums, sowie die Schichten IV-VI des EC in die tiefen Schichten des retrosplenialen Kortex (zum Überblick, siehe Lopes da Silva und Witter, 1990).

2.3.4. Verschaltung

Der Hippokampus erhält die meisten seiner Afferenzen vom entorhinalen Kortex (Abb. 2). Sie konvergieren im angulären Bündel, durchdringen im Tractus perforans die Pyramidenzellschicht des Subikulum und ziehen in den inferioren bzw. superioren Hippokampus. Zwei voneinander unterschiedliche Fasersysteme nehmen ihren Ausgang im entorhinalen Kortex: Die trisynaptische Schleife und die direkte Projektion.

Die Projektionsfasern der Sternzellen der Schicht II des entorhinalen Kortex führen im Tractus perforans zur ipsilateralen, bzw. durch die hippokampale Fissur zur contralateralen Molekularzellschicht der Area dentata (Lopes da Silva und Witter, 1990; Witter et al., 2000). Hier nehmen sie zu den Dendriten der Körnerzellen Kontakt auf, deren Axone, die sogenannten Moosfasern, zu den Dendriten von Pyramidenzellen der CA3-Region ziehen und von dort über die im Stratum radiatum parallel liegenden Faserbündel der „Schaffer-Kollateralen“ (Schaffer collaterals, SC) zu den Pyramidenzellen der CA1-Region projizieren. Von hier ziehen Verbindungen zu Subikulum und Schicht IV bis VI des entorhinalen Kortex. Diese Verschaltung wird „Trisynaptische Schleife“ genannt und stellt den bedeutendsten Weg für die Übertragung von Informationen im Hippokampus dar. Beim Menschen ist sie Teil des Papez-Kreises (Papez, 1937).

Der zweite Fasertrakt entspringt den Pyramidenzellen der Schicht III des entorhinalen Kortex und führt im Tractus perforans direkt, ohne den "Umweg" über die Area dentata zu nehmen, hauptsächlich in das Subikulum und das Stratum lacunosum-moleculare der CA1-Region. In der Area CA1 erhalten sowohl distale apikale Dendriten der Pyramidenzellen als auch Interneurone direkte GABAerge Afferenzen aus dem entorhinalen Kortex. Darüber hinaus finden sich zahlreiche Verbindungen zwischen den einzelnen hippokampalen Regionen sowie eine große Anzahl von Interneuronen, die entlang beider Achsen der Hippokampusformation modulierende Verbindungen darstellen (Ramón y Cajal, 1911; Steward und Scoville, 1976; Witter et al., 1989).

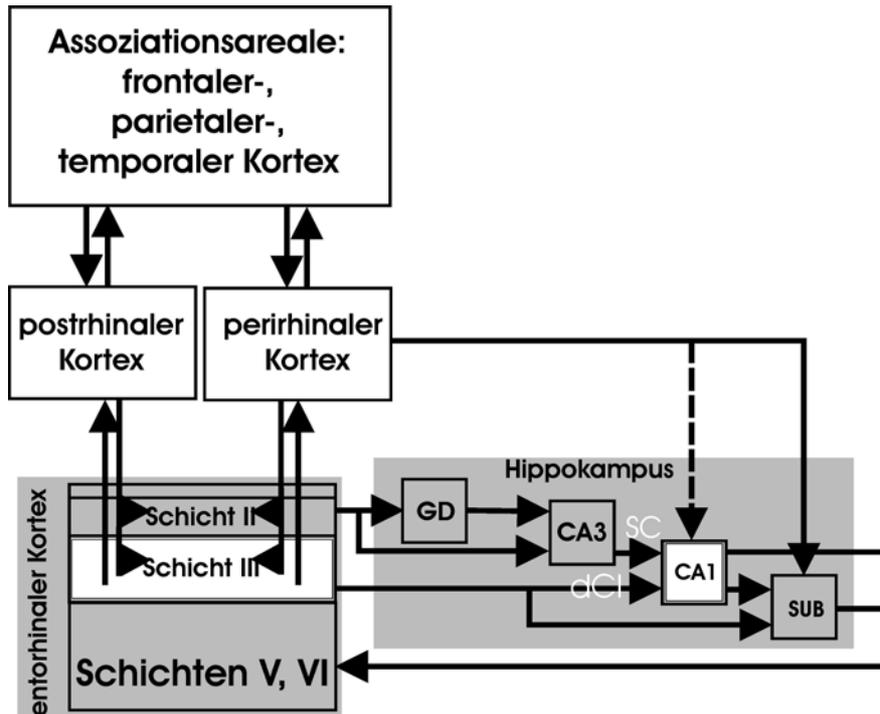


Abbildung 2: Übersichtsdiagramm zur Verschaltung des Hippokampus mit anderen Gehirnarealen

Die durchgezogenen Linien zeigen die experimentell belegten Verbindungen, die gestrichelte Linie zeigt eine Verbindung an, die noch nicht mit Sicherheit bestätigt wurde. Der Hauptinformationsfluß aus den kortikalen Strukturen erfolgt über den post- und perirhinalen Kortex, die den größten Einfluß aus dem entorhinalen Kortex erfahren. Innerhalb des Hippokampus wird eine sogenannte trisynaptische Schleife aktiviert, indem die Information aus dem entorhinalen Kortex zum Gyrus dentatus (GD) und von dort über CA3, zur CA1 (Schaffer Kollaterale, SC) und Subikulum (SUB) zurück zum entorhinalen Kortex geleitet wird. Eine zweite, wichtige, direkte Verbindung zwischen Schicht III des entorhinalen Kortex direkt zu Area CA1 (direct cortical input, dCI) und Subikulum umgeht den Gyrus dentatus (modifiziert nach Naber et al., 1999).

2.4. Synaptische Plastizität

Der Gedanke, dass sich die zellulären Veränderungen, die sich während des Lernens abspielen, vornehmlich auf synaptischer Ebene ereignen, reicht weit zurück (Ramon y Cajal, 1893; Hebb, 1949; Spencer und Kandel, 1969).

Eine der bedeutendsten Theorien in diesem Zusammenhang kam 1949 von Donald O. Hebb. Sie besagt, dass die synaptische Verbindung zwischen zwei Nervenzellen gestärkt wird, wenn beide zeitgleich aktiviert werden. Synaptische Plastizität, hervorgerufen durch Zusammentreffen von prä- und postsynaptischer Aktivität, wird daher Hebb'sche Plastizität genannt.

Der Begriff synaptische Plastizität beschreibt allgemein die Eigenschaft synaptischer Nervenzellverbindungen des Zentralnervensystems (ZNS), die Effizienz Ihrer Signalübertragung modifizieren zu können. Diese Veränderung kann sowohl eine Verstärkung, Potenzierung, als auch eine Abschwächung, Depression, der Übertragung bedeuten. Das zeitliche Fenster dieser Veränderung ist recht weit. Es reicht von einer nur wenige Millisekunden anhaltenden Faszilitierung bzw. Suppression, über die ca. 15 min anhaltenden Kurzzeitveränderungen, bis hin zu Langzeitveränderungen, Langzeit-Potenzierung (long-term potentiation, LTP) und -Depression (long-term depression, LTD), die über Stunden, Tage und Wochen nachgewiesen werden können. Auch im Menschen wurde ein Äquivalent zu diesem im Tierversuch sehr intensiv untersuchten Phänomen beschrieben (Beck et al., 2000). Es gibt sehr viele Theorien, die versuchen, die der synaptischen Plastizität zugrunde liegenden Mechanismen aufzudecken. Prä- und postsynaptische

Veränderungen, wie eine veränderte Anzahl, Form und Sensibilität von Rezeptoren, Bindungsstellen und Ionenkanälen, Veränderungen der Stoffwechselforgänge der in den Synapsen stattfindenden Transmitter-Synthese, -Ausschüttung, und -Wieder-aufnahme, sowie eine veränderte Anzahl und Form von Nervenzellverbindungen allgemein, bzw. eine veränderte Relation von hemmenden und erregenden Nervenfasern im Speziellen, stehen zur Debatte. Das Handwerkszeug, diese Veränderungen zu studieren, ist ebenso vielgestaltig, wie die Anzahl der möglichen ursächlichen Veränderungen. LTP und LTD werden nach Induktionsform, Transmitterbeteiligung und Signalweg in den verschiedenen Hirnregionen unterschieden und mittels elektrophysiologischer, histologischer sowie molekularbiologischer Ansätze studiert.

2.4.1. Synaptische Plastizität und Gedächtnis

Die Anpassungsfähigkeit der Nervenzellen wird als grundlegender Mechanismus für Lernen und Gedächtnis gesehen. Ohne diese Anpassungsfähigkeit wäre es nicht möglich, Informationen so zu verarbeiten, dass daraus neues Wissen und neue Fertigkeiten entstehen. Hierfür ist es essenziell, dieses Wissen zu speichern und abrufen zu können.

In den Neurowissenschaften sind die Begriffe Synaptische Plastizität und Lernen und Gedächtnis seit der Zeit Hebb's (1949) zu Synonymen geworden. In verhaltensbiologischen-, pharmakologischen- und elektrophysiologischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass LTP (Bliss und Collingridge, 1993; Izquierdo und Medina, 1993; Martin et al., 2000) und LTD (Nakao et al., 2002; Kemp und Manahan-Vaughan, 2004) in Verbindung mit Lernen und Gedächtnis stehen. Selbst die Beeinflussung des Lernens durch vorherige LTP-Induktion wurde gezeigt (Moser et al., 1998).

2.4.2. Synaptische Plastizität im Hippokampus

Das Phänomen LTP wurde zuerst in den spätern 60er Jahren im Labor von Per Andersen beobachtet (Andersen und Lomo, 1967). Im Jahre 1973 veröffentlichten Bliss und Lomo ihre Studien an anästhesierten und nicht-anästhesierten Kaninchen (Bliss und Lomo, 1973; Bliss und Gardner-Medwin, 1973). Sie waren die ersten, die beobachteten, wie eine hochfrequente Stimulation erregender Fasern zwischen entorhinalem Kortex und Gyrus dentatus eine langandauernde Steigerung der Effizienz synaptischer Übertragung in diesen Nervenbahnen hervorrufen kann. Dieses Phänomen nannten sie LTP (Bliss und Lomo, 1973).

Darauf folgende Untersuchungen mit dem Ziel, die Mechanismen der LTP aufzuzeigen, wurden an erregenden Synapsen des Hippokampus durchgeführt: Im Gyrus dentatus (Bliss und Lomo, 1973; Bliss und Gardner-Medwin, 1973; Douglas und Goddard, 1975; Alger und Teyler, 1976), in der Area CA3 (Alger und Teyler, 1976; Yamamoto und Chujo, 1978) und in der Area CA1 (Schwartzkroin und Wester, 1975; Alger und Teyler, 1976; Lynch et al., 1977; Andersen et al., 1977). Vor allem aber die Verbindung zwischen Axonen der Area-CA3-Pyramidenzellen und apikalen Dendriten der CA1-Pyramidenzellen (Schaffer-Kollateralen) wurde intensiv studiert. LTP wurde auch in anderen Strukturen beobachtet. Der Hippokampus ist jedoch nach wie vor, in Verbindung mit Lernen und Gedächtnis, die wichtigste. Es zeigte sich bald, dass im Hippokampus selbst die LTP nicht nur auf den trisynaptischen Weg (siehe 2.3.4.) beschränkt ist. LTP wurde auch für septale Projektionen zur Area CA1 (Racine et al., 1983) und Gyrus dentatus (McNaughton und Miller, 1984), sowie in den Kommissurenfasern zur Area CA1 (Buzsaki, 1980) und auch in den direkten, ipsilateralen Projektionen zur CA1-Region (Doller und Weight, 1985) beschrieben. Seither ist hippocampale LTP das wichtigste Modell zur Erforschung synaptischer Veränderungen im Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis (Bliss und Collingridge, 1993; Morris, 2003; Morris et al., 2003; Lynch, 2004).

Der erste Hinweis auf die Mechanismen, die für die Induktion der LTP verantwortlich sind, kam 1983 von Collingridge et al.. Sie zeigten, dass der selektive kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist DL-2-Amino-5-Phosphonovalerat (APV) die Induktion von LTP an Schaffer-Kollateralen-CA1-Synapsen blockieren kann. Ebenfalls 1983 konnten Lynch et al.

(1983) zeigen, dass eine intrazelluläre Injektion des Kalziumchelators EGTA in Pyramidenzellen der Area CA1 gleichfalls die LTP-Induktion an SC-CA1 Synapsen unterbinden kann. Die Studien von Nowak et al. (1984) gaben eine Erklärung sowohl für die Spannungsabhängigkeit der NMDA-Rezeptor-Aktivierung als auch für die Merkmale der Induktion der LTP. LTP ist charakterisiert durch drei Eigenschaften, die bereits aus der Hebb'schen Theorie hervorgehen: Kooperativität, Assoziativität und Input-Spezifität (Hebb, 1949). Demnach ist für die Auslösung einer LTP das Zusammenspiel von prä- und postsynaptischer Aktivität notwendig. Das bedeutet, dass einerseits der erregende (exzitatorische) Transmitter Glutamat aus präsynaptischen Endigungen infolge hochfrequenter Stimulation freigesetzt wird und andererseits gleichzeitig die postsynaptische Zelle durch diese Glutamatfreisetzung depolarisiert wird.

2.4.3. Doppelreizverhalten

Beim Doppelreizverhalten (Paired-Pulse-Verhalten) handelt es sich um einen Parameter der Kurzzeitpotenzierung (Zucker, 1989), der möglicherweise für die Ausprägung der LTP von Bedeutung ist (Schulz, 1997).

Jeder einzelne Reiz, der auf eine Nervenzelle einwirkt, wirkt sich auf die Stärke der Reizantwort eines ihm folgenden Reizes aus. Vergrößert sich die Reizantwort, so nennt man das Paired-Pulse-Fazilitation (PPF), wird sie kleiner, so bezeichnet man das als Paired-Pulse-Depression (PPD). Der Anstieg der präsynaptischen intrazellulären Kalziumionenkonzentration, der durch den ersten Reiz ausgelöst wurde, erhöht die Wahrscheinlichkeit der Transmitterausschüttung für den zweiten Reiz und führt so zu PPF. PPF ist daher ein Phänomen, das auf präsynaptischen Prozessen beruht (Schulz et al., 1994).

2.4.4. Hippokampale LTP: Mechanismus

LTP wird durch tetanische Stimulation von Nervenzellverbindungen induziert. Durch diese hochfrequente Stimulation glutamaterger Neurone kommt es präsynaptisch zur Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat. Durch Glutamat kommt es postsynaptisch durch Aufsummierung der einzelnen exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (Einzel-EPSPs), die durch den Natrium-Einstrom über sogenannte AMPA-Glutamatrezeptorkanäle entstehen, zur schrittweisen Depolarisation bis der Magnesiumblock im NMDA-Rezeptor gelöst wird. Es kommt dann zu einem schnellen Kalziumeinstrom. Dieser Kalziumstrom ist für die Entstehung von LTP essenziell (Baimbridge und Miller, 1981; Lynch et al., 1983). Es gibt aber auch einen zweiten, NMDA-Rezeptor unabhängigen Mechanismus über spannungsgesteuerte Kalziumkanäle, der einen Kalziumeinstrom in die Postsynapse verursachen kann (Grover und Teyler, 1990). Das einströmende Kalzium bildet mit dem Kalzium-Chelator Calmodulin einen Komplex, der die Kalzium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMK II) aktiviert (Mody et al., 1984; Malenka et al., 1989; Malinow et al., 1989). Analog wird die Kalzium/Phospholipid-abhängige Proteinkinase C (PKC) aktiviert (Akers et al., 1986). Durch diese Proteinkinasen wird durch Phosphorylierung die Erregbarkeit spannungsabhängiger Kaliumkanäle erhöht. Die vorhandenen AMPA-Rezeptoren werden in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt. Die intrazellulären AMPA-Rezeptoren werden phosphoryliert und ihre Biosyntheserate erhöht, was zur Insertion von AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran führt (Malinow und Malenka, 2002). Die auf die frühe LTP folgende Phase der späten LTP kann durch wiederholte Anwendung hochfrequenter tetanischer Reize induziert werden. Im Unterschied zur frühen LTP erfordert die späte LTP die Transkription von Genen und die Proteinsynthese (Frey et al., 1988). Die Aktivierung von CaMK II führt zur Aktivierung von CaMK IV. Außerdem führt der erhöhte Kalziumspiegel über Adenylatzyklase-1 zu vermehrter cAMP-Synthese, das wiederum Proteinkinase A (PKA) aktiviert, die zur Phosphorylierung und somit zur Aktivierung von MAPK (mitogen-activated protein kinase) beiträgt (Pearson et al., 2001). Das cAMP bewirkt die Translokation von CaMK II und IV, sowie PKA und MAPK zum Zellkern, wo sie die Phosphorylierung von CREB-1 (cAMP response element binding protein-1) vermitteln

(Miyamoto, 2006). In der Kaskade der Gentranskription wird CREB-1 für den wichtigsten Transkriptionsfaktor gehalten (Impey et al., 1998). Die durch CREB-1 vermittelte Transkription und Proteinsynthese führt zur Produktion aller für neue synaptische Verbindungen benötigten Bausteine.

Möglicherweise wird die späte LTP teilweise auch durch den retrograden Messenger Stickoxyd (NO) beeinflusst (Lu et al., 1999). NO wird vermutlich durch die postsynaptisch lokalisierte NO-Synthetase produziert und führt über die Aktivierung von Guanylatzyklase zur Produktion zyklischen GMP's und Aktivierung der Proteinkinase G (PKG), die wiederum direkt CREB-1 aktivieren oder über die Öffnung von Ryanodyn-Rezeptor-Kanälen die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern vermitteln und dadurch indirekt zur Aktivierung von CREB-1 führen können.

2.4.5. Hippokampale LTD: Mechanismus

Definitionsgemäß versteht man unter LTD (long-term-depression) eine langanhaltende Abschwächung der Effizienz der Signalübertragung an Synapsen zwischen Nervenzellen, die nicht durch Zelltod oder andere pathologische Veränderungen verursacht wird.

Als Standardprotokoll zur Induktion der LTD hat sich eine Stimulation mit 900 Impulsen bei 1 Hz bewährt (Dudek und Bear, 1992; Mulkey und Malenka, 1992). Diese niederfrequente, afferente Reizung verursacht postsynaptisch einen langsamen Kalziumeinstrom durch spannungsabhängige Kalziumkanäle, sowie metabotrope Glutamat-Rezeptoren, AMPA- und NMDA-Rezeptorkanäle. Der langsame Kalziumstrom ist, via Calmodulin, der entscheidende Auslöser für die Aktivierung von Proteinphosphatase 1 und Proteinphosphatase 2A (Mulkey und Malenka, 1992) und für die Inaktivierung von CaMK II und PKC α (Bear und Abraham, 1996). Dadurch kommt es zu einem veränderten Gleichgewicht von Kinasen und Phosphatasen bzw. Phosphorylierung und Dephosphorylierung. Die Veränderungen des Aktivierungsgrades von AMPA-Rezeptoren, spannungsabhängigen Kalziumkanälen und anderen zellulären Substraten und die veränderte Biosyntheserate von AMPA-Rezeptoren und die reduzierte Insertion von AMPA-Rezeptoren in die synaptische Membran führen zu einer Verschiebung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Dies verringert zunächst die Erregbarkeit der Nervenzelle und führt danach zu einer späten, proteinsyntheseabhängigen Form der LTD (Manahan-Vaughan et al., 2000).

Die präsynaptische LTD wird sowohl durch Aktivierung von metabotropen Glutamat-Rezeptoren (mGluR) als auch durch NO initiiert. Die mGluR vermittelte Erniedrigung der cAMP-Konzentration führt direkt durch Inhibition von präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanälen und Veränderung der präsynaptischen Kalziumströme zur verminderten Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat. Indirekt verursacht die Aktivierung der mGluRs eine Kalziumausschüttung aus Inositoltriphosphat-sensitiven und Ryanodyn-Rezeptor-gesteuerten intrazellulären Kalziumspeichern. Der erhöhte Kalziumspiegel aktiviert die CaMKII, die präsynaptisch die Transmitterfreisetzung vermindert. Auch die NO-vermittelte Erhöhung der cGMP-Konzentration durch Guanylatzyklase und die Aktivität der cGMP-abhängigen Proteinkinase PKG bewirken sowohl direkt als auch indirekt durch Öffnung von Ryanodyn-Rezeptorkanälen der Kalziumspeicher eine verminderte Glutamatfreisetzung (Zur Übersicht siehe: Braunewell und Manahan-Vaughan, 2001)

2.4.6. Synaptische Plastizität der Schaffer-Kollateralen (SC)-Pyramidenzellsynapse

2.4.6.1. LTP der CA3-CA1 Synapsen

Die SC-CA1 Synapsen sind wahrscheinlich die am besten charakterisierten Synapsen des ZNS. Die grundlegenden Mechanismen der Induktion synaptischer Plastizität wurden an ihnen besonders früh studiert. Eine Modulation ihrer synaptischen Übertragung ist auf mehreren Wegen möglich. Hier sollen nur die erwähnt werden, die in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kommen: NMDA-, GABA_A-, GABA_B-, und mGlu-Kainat-Rezeptor-Blocker.

Wie bereits ausgeführt, sind die NMDA-Rezeptoren für die Induktion der SC-LTP notwendig. Ihre Blockade, z.B. durch APV (Harris et al., 1984) oder MK-801 (Swartzwelder et al., 1989), unterdrückt die „normale“ SC-LTP. Durch ein sehr starkes LTP-Induktionsparadigma ist es jedoch möglich, eine NMDA-Rezeptor unabhängige Form von SC-LTP, via spannungsabhängiger Kalziumkanäle, auszulösen (Grover und Teyler, 1990).

Die SC-LTP wird durch veränderte synaptische Übertragungsleistung hemmender (GABAerger) Interneurone in Area CA1 moduliert. Unter Einfluß des GABA_A-Rezeptor-Blockers Bicucullin sind sowohl Reizantworten auf SC-Reizung als auch SC-LTP verstärkt (Chapman et al., 1998). Genauso führt auch eine GABA_B-Rezeptor-Blockade zur Zunahme der SC-LTP (Olpe und Karlsson, 1990). Little et al. (1995) zeigten, dass in Anwesenheit des Blockers der mGlu-Rezeptoren sowohl die NMDA-Rezeptor-abhängige als auch die NMDA-Rezeptor-unabhängige SC-LTP unterdrückt ist. Auch andere Studien sehen die Aktivierung von mGlu-Rezeptoren für eine Stabilisierung und verbesserte Induzierbarkeit der SC-LTP verantwortlich (Cohen und Abraham, 1996; Wilsch et al., 1998).

Die Bedeutung der Kainat-Rezeptoren für die Plastizität in Area CA1 ist bisher ungeklärt. Es liegen jedoch Untersuchungen vor, die die Bedeutung dieses Rezeptors für die LTP in Synapsen zwischen Gyrus dentatus und Area CA3 belegen (Bortolotto et al., 1999; More et al., 2004).

2.4.6.2. LTD der CA3-CA1 Synapsen

Eine weitaus größere Rolle spielen die metabotropen Glutamat-Rezeptoren für die SC-LTD verglichen mit ihrer Bedeutung für die LTP. Sie scheinen zusammen mit einem schnellen Kalziumeinstrom (Otani und Connor, 1998), der durch NMDA-Rezeptoren oder spannungsabhängige Kalziumkanäle vermittelt sein kann (Nicoll et al., 1998), für die SC-LTD verantwortlich zu sein. Die Blockade der NMDA-Rezeptoren (nicht jedoch die der spannungsgesteuerten Kalziumkanäle) unterbindet SC-LTD (Dudek und Bear, 1992; Mulkey und Malenka, 1992). Wagner und Alger (1995) konnten bei adulten Ratten LTD nur in Anwesenheit von GABA_A-Rezeptor-Blockern induzieren und zeigten, dass GABA_B-Rezeptor Blockade bei juvenilen Tieren die SC-LTP verhindert.

2.4.7. Synaptische Plastizität der direkten kortikalen Projektion

2.4.7.1. LTP der EC-CA1 Synapsen

Die direkte kortikale Projektion (direct cortical input, dCI), d.h. die Verbindung zwischen entorhinalem Kortex und Gyrus dentatus bzw. Area CA1 wurde in einer elektrophysiologischen Studie als erstes von Andersen et al. (1966) beschrieben. Erst 1982 wurde die Existenz der direkten Verbindung zwischen der Schicht III des entorhinalen Kortex zur Area CA1 des Hippocampus elektrophysiologisch bestätigt (Doller und Weight, 1982). Die gleiche Forschergruppe zeigte wenig später auch, dass es möglich ist, durch hochfrequente Stimulation homosynaptische LTP in dieser Verbindung zu erzeugen (Doller und Weight, 1985).

Colbert und Levy (1992) zeigten außerdem, dass die synaptische Übertragung zwischen entorhinalem Kortex und Area CA1 durch Glutamat vermittelt wird und sowohl aus erregenden als auch aus hemmenden Anteilen besteht. Auch konnten sie im disinhibierten Gehirnschnittpräparat, das heißt unter Einfluß des GABA_A-Rezeptor-Blockers Bicucullin, LTP induzieren (Colbert und Levy, 1993). Empson und Heinemann (1995) zeigten, dass die erregende Komponente von inhibitorischen Einflüssen überlagert wird.

Remondes und Schuman (2002) konnten ohne Disinhibition eine dCI-LTP auslösen. Sie zeigten, dass eine hochfrequente Stimulation des dCI in einer NMDA-Rezeptor-abhängigen LTP resultiert. Wenig später bestätigten sie diese Befunde und zeigten darüber hinaus, dass die dCI-LTP auf die Funktion von spannungsabhängigen Kalziumkanälen sowie einer intakten GABA_B-Rezeptor-vermittelten, inhibitorischen Transmission angewiesen ist. Durch GABA_A-Rezeptor-Blockade wurde die dCI-LTP nicht beeinflusst, jedoch wurde sie durch die

Kombination von GABA_A- und GABA_B-Rezeptor-Blockade verstärkt (Remondes und Schuman, 2003).

Über die Bedeutung der metabotropen Glutamat-Rezeptoren und Kainat-Rezeptoren in diesem Fasertrakt ist nichts bekannt.

2.4.7.2. LTD der EC-CA1 Synapsen

Nur wenige Gruppen beschäftigten sich bisher mit dem Phänomen der LTD der EC-CA1 Synapsen. Lediglich Dvorak-Carbone und Schuman (1999a) induzierten mittels niederfrequenter Stimulation eine LTD in diesem Fasertrakt. Sie zeigten außerdem, dass diese LTD NMDA-Rezeptor-abhängig, hingegen sowohl GABA_A- als auch GABA_B-Rezeptor-unabhängig ist.

2.4.7.3. Beeinflussung der SC-Plastizität durch Stimulation der dCI

Remondes und Schuman (2002) zeigten, dass es möglich ist durch, Thetaburst-Stimulation des dCI 20-80 ms vor einem einzelnen SC-Reiz die Reizantwort auf SC-Reize zu vergrößern. Sie nannten dieses Phänomen „spike enhancement“. Auch das Gegenteil davon, ein „spike blocking“, konnte zeitabhängig ausgelöst werden. Sowohl durch hochfrequente- als auch durch niederfrequente Stimulation konnten diese Effekte verstärkt bzw. abgeschwächt werden.

2.5. Fragestellung

Die vorliegende Dissertationsschrift behandelt, unter Verwendung von elektrophysiologischen und pharmakologischen Untersuchungsmethoden, am Hirnschnittpräparat der Ratte:

1. Langzeitveränderungen der Effizienz der Signalübertragung zwischen SC und CA1-Pyramidenzellsynapsen.
2. Langzeitveränderungen der Effizienz der Signalübertragung zwischen Schicht-III-Zellen des entorhinalen Kortex und CA1-Pyramidenzellen und CA1-Interneuronen (direkte kortikale Projektion, dCI)
3. Die Möglichkeit der Beeinflussung der Übertragungseffizienz der SC Projektion durch eine veränderte synaptische Plastizität der dCI Projektion.
4. Die Bedeutung verschiedener Rezeptoren für diese Mechanismen.
5. Die Bedeutung dieser Mechanismen für Gedächtnisfunktion und Lernen.
6. Veränderungen dieser Mechanismen bei akuten schizophreniformen Psychosen am MK-801-Modell.