

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Physiologie I (Neurophysiologie)
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-C. Pape

**Wirkung des Glutamat-Antagonisten CNQX auf die räumlich-zeitliche
Verteilung der synaptischen Aktivierung in der CA1-Region des
Hippocampus (Ratte).**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Rovena Pasler

aus Herford

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Wassmann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11. 2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Physiologie I (Neurophysiologie)
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-C. Pape
Referent: Univ.-Prof. Dr. E.-J. Speckmann
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Wassmann

ZUSAMMENFASSUNG

Wirkung des Glutamat-Antagonisten CNQX auf die räumlich-zeitliche Verteilung der synaptischen Aktivierung in der CA1-Region des Hippocampus (Ratte).

Rovena Pasler

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Wirkung des Glutamat-Rezeptor-Antagonisten 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX) auf reizinduzierte Aktivität im Hippocampus-Gewebeschnitt der Ratte (n=21). Hierzu wurde die räumlich-zeitliche Verteilung der neuronalen Aktivierung in der CA1-Region nach Stimulation der Schaffer-Kollateralen (elektrische Einzelreize) untersucht. Gleichzeitig wurde CNQX in den Konzentrationen von 0,1 μmol bis 20 μmol systemisch appliziert.

Die räumlich-zeitliche Verteilung der Aktivitätsmuster wurde mittels des spannungssensitiven Farbstoffes RH 795, sowie eines schnellen optischen Registrierungsverfahrens erfasst. Zusätzlich wurden die konventionellen evozierten Feldpotentiale registriert.

Die Applikation von CNQX in den Konzentrationen 20 μmol , 10 μmol , 5 μmol und 1 μmol führte in allen Versuchen zu einer Reduktion der Signalamplitude, sowie zu einer Verkleinerung des aktivierten Areal. Bei Konzentrationen über 5 μmol fand eine komplette Auslöschung der evozierten Aktivität statt. CNQX in einer Konzentration von 0,1 μmol war ohne Effekt. Die Unterdrückung des Signals durch CNQX erwies sich als unabhängig von der Reizstärke.

Der blockierende Effekt von CNQX war nach Auswaschen reversibel. Die Latenz des Wiederauftretens einer Signalantwort war bei höheren Reizintensitäten kürzer als bei geringen.

Die Tierexperimentelle Arbeit wurde vom Regierungspräsidenten Münster mit dem Schreiben vom 19.12.2002 (AZ: 50.0835.1.0 (G 79/2002) genehmigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11. 2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2.1 Gewebeschnitte des Hippocampus der Ratte.....	3
2.2 Versuchskammer und Badlösungen.....	5
2.3 Elektrophysiologisches Ableitverfahren und elektrische Stimulation.....	6
2.4 Optisches Registrierverfahren.....	8
2.5 Versuchsanordnung zur Erfassung von optischen und bioelektrischen Signalen.....	10
2.6 Versuchsprotokoll.....	11
2.7 Verfahren zur Auswertung und Darstellung der Messergebnisse.....	12
3. Ergebnisse	15
3.1 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 20 µmol/l.....	15
3.2 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 10 µmol/l.....	72
3.3 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 5 µmol/l.....	138
3.4 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 1 µmol/l.....	204
3.5 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 0,1 µmol/l.....	225
4. Diskussion	237
5. Zusammenfassung	243
6. Literaturverzeichnis	244
7. Danksagung	247
8. Lebenslauf	248

1. Einleitung

Zur Erregungsübertragung in Zellverbänden bedarf es eines komplexen Zusammenspiels verschiedener Strukturen und Überträgersubstanzen. Im zentralen Nervensystem bilden im Folgenden genannte Transmitter die Grundlage der Signalübertragung. Als erregende (exzitatorisch wirksame) Substanzen seien zum einen Histamin (Rezeptortyp H_2), Adrenalin (Rezeptortyp β), Dopamin (Rezeptortyp D_1 , D_2) und Serotonin (Rezeptortyp HT_2) genannt, die an exzitatorische Rezeptoren binden und ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) auslösen. Inhibitorisch wirksam sind hier Acetylcholin (Rezeptortyp M_2 , M_4), Adrenalin (Rezeptortyp $\alpha-2$), Dopamin (Rezeptortyp D_2 , D_3 , D_4) und Serotonin (Rezeptortyp HT_1). Nach der chemischen Struktur lassen sich die wesentlichen Transmitter unterscheiden in:

1. Aminosäuren: Glutamat (exzitatorisch), Glycin und γ -Aminobuttersäure (GABA) (inhibitorisch)
2. Monoamine: Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), Histamin und die Catecholamine: Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sowie
3. Choline: Acetylcholin (ACh)

Die Überträgerstoffe (Neurotransmitter) werden präsynaptisch freigesetzt und binden an postsynaptischen Rezeptoren. Die Transmitter-Rezeptor-Komplexbildung ändert die Konfiguration von Ionenkanälen und öffnet sie damit. Bei diesen ligandengesteuerten Ionenkanälen unterscheidet man grundsätzlich zwei verschiedene Wirkmechanismen. Zum einen gibt es Ionenkanäle, die direkt durch Anlagerung der Liganden geöffnet werden. Liegt ein solcher Mechanismus, vor spricht man von ionotropen Kanälen. Daneben gibt es Ionenkanäle, bei denen das Rezeptorprotein selbst keinen Ionenkanal darstellt. Zu deren Öffnung löst die Bindung des Transmitters an einem Membranrezeptor eine Kaskade chemischer Prozesse aus. Als Folge werden, durch Botenstoffe vermittelt, benachbarte Ionenkanäle geöffnet. Durch diese Reihe an chemischen Prozessen, sind solche metabotropen Rezeptoren wesentlich langsamer, als die ionotropen (Alberts, et al., 2003; Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Im Hinblick auf die exzitatorische Erregungsübertragung im Nervenzellverband kommt dem Transmitter Glutamat im zentralen Nervensystem die wesentliche Bedeutung zu. Das präsynaptisch freigesetzte Glutamat kann an verschiedenen Typen von Glutamat-

Rezeptoren binden. Innerhalb der Gruppe der Glutamaterezeptoren unterscheidet man weiterhin Rezeptortypen, die nach ihrem künstlichen Agonisten benannt sind. So findet man Rezeptoren, die nur auf α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA) oder auf N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) oder auf Kainat reagieren. Alle drei sind hochaffin für Glutamat, unterscheiden sich jedoch in ihrem Aufbau sowie in ihren Eigenschaften (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Aktivierung des AMPA/Kainat-Rezeptors öffnet einen Kanal, der einen starken Na^+ -Einstrom und einen schwachen K^+ -Ausstrom ermöglicht. Insgesamt kommt es zu einer hohen und schnellen Depolarisation der Zelle. Die Kanäle der NMDA-Rezeptoren öffnen und schließen langsamer als AMPA/Kainat-Rezeptoren und lassen zusätzlich Ca^{2+} -Ionen in die Zelle einströmen. Glutamat bewirkt deshalb ein biphasisches depolarisierendes Potential mit einer schnellen AMPA/Kainat-Komponente und einer langsamen NMDA-Komponente (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die funktionelle Bedeutung der AMPA/Kainat-Rezeptoren an der synaptischen Umschaltung von den Schaffer-Kollateralen auf die CA1-Neurone im Hippocampus näher zu analysieren. Dazu wurden hippocampale Gewebeschnitte aus Rattenhirnen gewonnen. In diesen Präparaten wurden die Schaffer-Kollateralen im Bereich der CA3-Region des Hippocampus elektrisch mit Einzelimpulsen gereizt und die synaptische Reaktion im Bereich der CA1-Region beobachtet. Um die genauen zeitlichen und räumlichen Aktivierungsmuster zu studieren, wurde die funktionelle Bildgebung mit Hilfe von spannungssensitiven Farbstoffen angewendet. Um den Beitrag erfassen zu können, den die AMPA/Kainat-Rezeptoren liefern, wurden die entsprechenden Rezeptoren durch den spezifischen Blocker 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX) vorübergehend ausgeschaltet.

2. Methodik

2.1 Gewebeschnitte des Hippocampus der Ratte

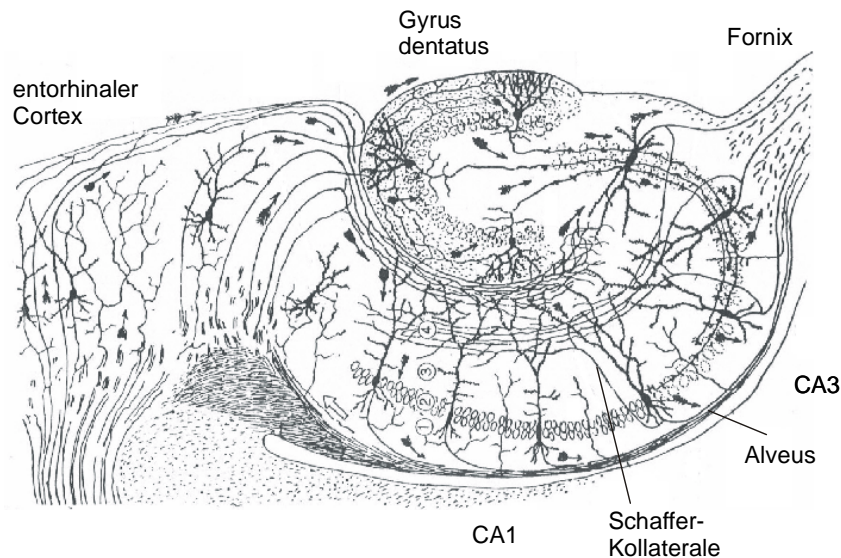


Abb. 2-1: Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes (modifiziert nach Ramòn y Cajal, 1911, aus Brown und Zador, 1990)

Die vorliegenden Experimente wurden an Hippocampus-Schnittpräparaten von erwachsenen Ratten durchgeführt. Es handelte sich um männliche und weibliche Tiere mit einem Gewicht von 300 bis 400 Gramm (n=21). Die Tiere wurden in Äthernarkose versetzt und dekapitiert. Anschließend wurden die Gehirne entnommen und in eisgekühlte Präinkubationslösung (Lösung 1 in Tab. 2-1; 28 °C) gegeben, die mit Carbogen (5 % CO₂ in O₂) begast wurde. Nun wurde der Hippocampus freigelegt und mit Hilfe eines Vibratoms wurden 500 µm dicke Schnitte angefertigt, die parallel zu den Alveusfasern verlaufen. Eine schematische Darstellung des Gewebeschnittes findet sich in Abb. 2-1. Die einzelnen Zellschichten sind in Abb. 2-2 zu erkennen.

Die so angefertigten Schnitte kamen in die Präinkubationslösung. Nach 30 Minuten Präinkubation wurden die Schnitte in die Inkubationslösung (Lösung 2 in Tab. 2-1; 28°C) überführt, die mit Carbogen kontinuierlich begast wurde und verblieben darin für 60 Minuten.

Anschließend wurden die Schnitte in die abgedunkelte Färbekammer gegeben und dort eine Stunde lang gefärbt. Zum Färben wurde ein spannungssensitiver Farbstoff der Styrylgruppe verwendet (RH 795; Molecular Probes, Invitrogen). Der Lichtausschluss war nötig, um ein Ausbleichen des Farbstoffes zu vermeiden. Darüber hinaus sollte die Freisetzung toxischer Sauerstoffradikale und eine dadurch bedingte Schädigung der Nervenzellen vermieden werden. Die Färbelösung (Lösung Nr. 3 in Tab. 2-1) wurde ebenfalls mit Carbogen begast. Während des Färbevorgangs wurde die Lösung leicht gerüttelt, um eine gleichmäßige Diffusion des Farbstoffes zu gewährleisten. Im Anschluss wurden die Schnitte unter Carbogenbegasung eine Stunde lang in Inkubationslösung ausgewaschen. So konnten die nicht-membrangebundenen Anteile des Farbstoffes entfernt werden. Abschließend wurde der Gewebeschnitt mit Hilfe eines Pinsels in die Versuchskammer vom Submerge-Typ überführt.

Für die tierexperimentellen Untersuchungen liegt die Genehmigung der Bezirksregierung Münster vor (AZ: 50.0835.1.0 (G 79/2002) s. Anhang).

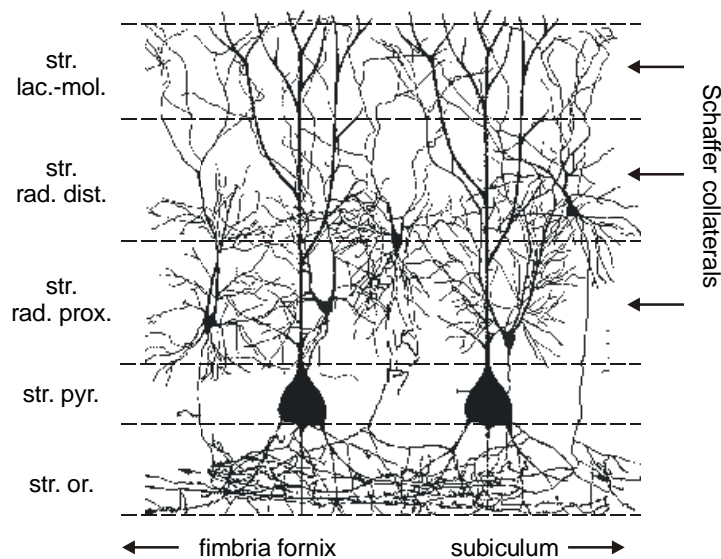


Abb. 2-2: Darstellung der einzelnen Schichten des Hippocampus; str. lac.-mol.: Stratum lacunosum moleculare, str. rad. dist.: Stratum radiatum distale, str. rad. prox.: Stratum radiatum proximale, str. pyr.: Stratum pyramidale, str. or.: Stratum oriens (Speckmann, persönliche Mitteilungen)

2.2 Versuchskammer und Badlösungen

Nr.	Name	NaCl (mmol/l)	KCL (mmol/l)	NaH ₂ PO ₄ (mmol/l)	MgSO ₄ (mmol/l)	NaHCO ₃ (mmol/l)	CaCl ₂ (mmol/l)	Glucose (mmol/l)	Substanz
1	Präinkubation- Lösung (Y I)	124	4	1,24	1,3	26	1	10	
2	Inkubations- Lösung (Y II)	124	4	1,24	1,3	26	2	10	
3	Inkubations- Lösung + Farbstoff	124	4	1,24	1,3	26	2	10	RH 795 12,5 µg/ml
4	Inkubations- Lösung + CNQX	124	4	1,24	1,3	26	2	10	20 µmol/l
5	Inkubations- Lösung + CNQX	124	4	1,24	1,3	26	2	10	10 µmol/l
6	Inkubations- Lösung + CNQX	124	4	1,24	1,3	26	2	10	5 µmol/l
7	Inkubations- Lösung + CNQX	124	4	1,24	1,3	26	2	10	1 µmol/l
8	Inkubations- Lösung + CNQX	124	4	1,24	1,3	26	2	10	0,1 µmol/l

Tab. 2-1: Zusammensetzungen der Badlösungen [YI + YII: Lösungen I + II nach Yamamoto (Yamamoto, 1972); CNQX: 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion, RH 795: spannungssensitiver Farbstoff aus der Styrylgruppe]

Die Gewebeschnitte befanden sich während der Versuchsdurchführung am Boden der Kammer vom Submerge-Typ, die mit einer konstanten Perfusionsgeschwindigkeit von 4ml/min durchspült wurde (Lösungen Nr. 2 und Nr. 4-8 in Tab 2-1). Innerhalb von 6 Minuten fand so ein vollständiger Austausch der Lösung in der Kammer statt. Die Temperatur der Lösungen wurde mit Hilfe eines regelbaren Wärmeaustauschers auf 32°C gehalten. Durch die Carbogenbegasung ließ sich der pH-Wert auf Werte zwischen 7,35 und 7,5 einstellen. Ein Operationsmikroskop, welches über der Versuchskammer angebracht war, diente der visuellen Kontrolle der Schnitte. Über dieses Mikroskop wurden vor Versuchsbeginn mit einer Digitalkamera Übersichtsaufnahmen der Hippocampuschnitte gemacht, in denen man sowohl Reiz- als auch Ableitungselektroden gut sehen konnte. Eine weitere Aufnahme wurde mit Projektion des Diodenarrays auf den Schnitt gemacht.

Als Kontrolllösung wurde eine in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters angegliche Lösung (Lösung Nr. 2 in Tab. 2-1; Yamamoto et al, 1972) verwendet.

Während Phase 2 (siehe Versuchsprotokoll) des Versuches wurde der oben genannten Lösung der Glutamat-Rezeptor-Antagonist 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX) in verschiedenen Konzentrationen zugefügt und in Phase 3 (siehe Versuchsprotokoll) wieder ausgewaschen. Es wurde dabei eine Trockensubstanz verwendet, die von der Firma Tocris (Israel) bezogen wurde.

2.3 Elektrophysiologisches Ableitverfahren und elektrische Stimulation

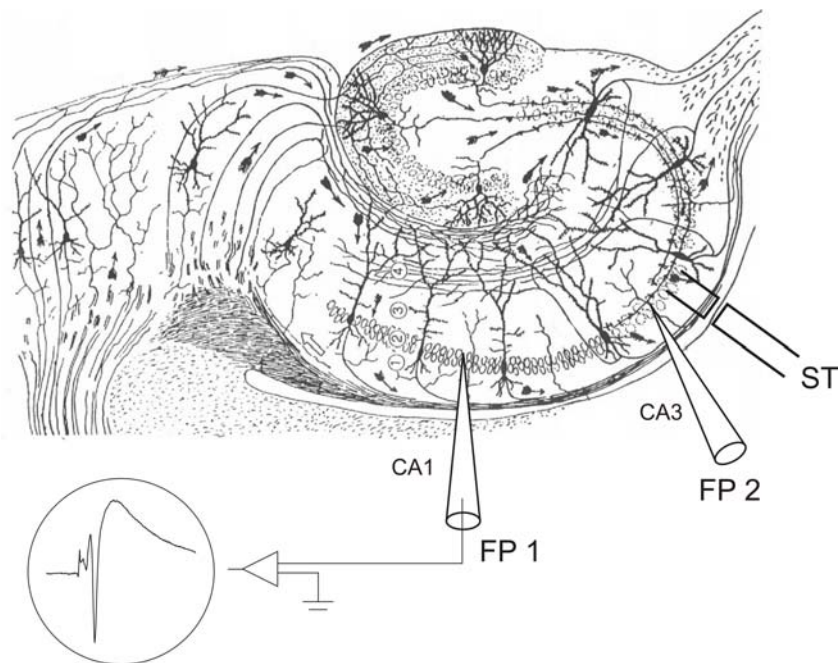


Abb. 2-3: Darstellung des elektrophysiologischen Ableitverfahrens mit Elektroden zur Registrierung von Feldpotentialen (FP1, FP2) und zur elektrischen Stimulation (ST) am Hippocampus der Ratte und exemplarisch dafür eine abgeleitete Kurve. CA1, CA3: Region 1 und 3 des Cornu ammonis; 1: Stratum oriens; 2: Stratum pyramidale; 3: Stratum radiatum; 4: Stratum lacunosum moleculare. (modifiziert nach Ramòn y Cajal, 1911, aus Brown und Zador, 1990)

Die Feldpotentiale (FP) der Neurone wurden mit einer Glaspipette (Spitzendurchmesser 10 μm) gegen eine in der Badlösung befindliche KCl-Ausflusselektrode im Stratum pyramidale der CA1- und CA3-Region abgeleitet (siehe Abb. 2-3-1). Hergestellt

wurden die Pipetten mit Hilfe eines horizontalen Elektrodenziehgerätes (DMZ-Universal Puller, Zeitz-Instrumente, München) aus Filamentborosilikatglaskapillaren. Die so gefertigten Mikroelektroden hatten einen Außendurchmesser von 1,5 mm sowie einem Innendurchmesser von 0,87 mm. Die Spitzen wurden auf einen Durchmesser von 8 bis 10 μm zurück gebrochen. Nach Füllung mit Inkubationslösung (Lösung. Nr.2 in Tab.2-1) lagen die Elektrodenwiderstände zwischen 0,5 und 2 $\text{M}\Omega$.

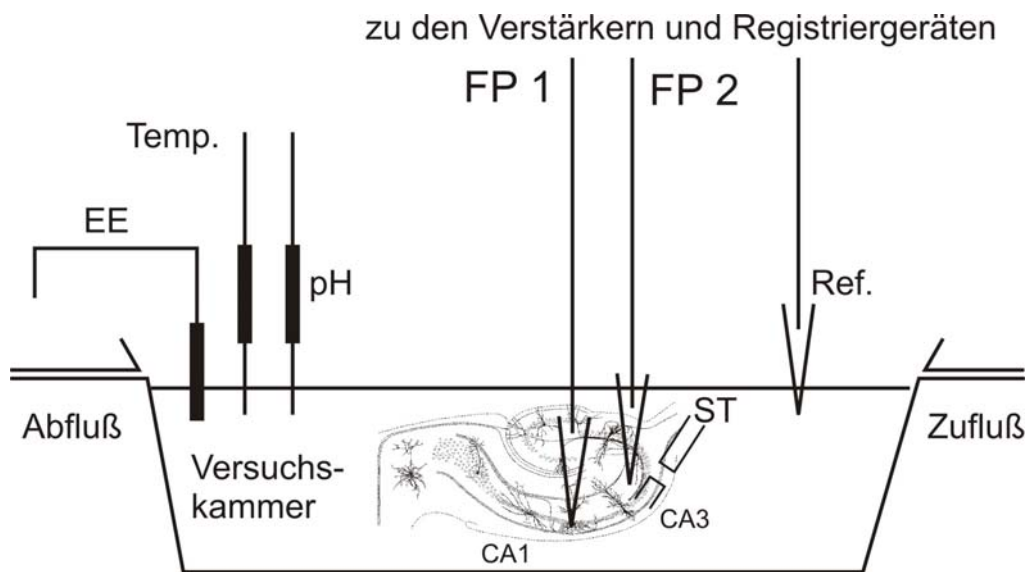


Abb. 2-4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus in der Kammer. CA: Cornu ammonis; ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Ableitelektroden für die Feldpotentiale; Ref.: Referenzelektrode; EE: Erdungselektrode; Temp.: Temperatur (Speckmann, persönliche Mitteilungen)

Die Ableitelektroden, sowie die Referenzelektrode wurden durch KCl-Ag/AgCl -Brücken mit den Feldpotentialverstärkern verbunden und durch Mikromanipulatoren in dem Schnittpräparat platziert. Der Verstärker zur Ableitung der Feldpotentiale wies eine obere Grenzfrequenz von 1 kHz und eine untere Grenzfrequenz von 0 Hz zur DC-Registrierung (Gleichspannungs-Registrierung) bzw. 0,05 Hz zur AC-Registrierung (Wechselspannungs-Registrierung) auf. Die Feldpotentiale wurden mit einem Direktschreiber (Rikadenki) mit einer oberen Frequenz von ca. 1 Hz aufgezeichnet. Gleichzeitig wurden sie über eine Analog-Digital-Wandlerkarte mit einem Computer gespeichert.

Zur Aktivierung des Neuronenverbandes im Hirnschnitt wurden elektrische Reizimpulse appliziert [Intensität: 10 mA (100 %), 5 mA (50 %), 1 mA (10 %); Dauer: 100 μ s]. Zur Auslösung dieser Impulse wurde eine bipolare Gabelelektrode in der CA3-Region positioniert.

2.4 Optisches Registrierverfahren

Das optische Registrierverfahren beruht auf der Messung der Fluoreszenzänderung eines spannungssensitiven Farbstoffes (RH 795) in Abhängigkeit vom Membranpotential der Nervenzellen. Dieser Farbstoff lagert sich bei der Färbung der Hirnschnitte direkt an die äußere Schicht der Doppelmembranen der Neurone an.

Die Fluoreszenzänderungen kommen dadurch zustande, dass sich die Farbstoffmoleküle in der Zellmembran, abhängig von der Spannung, verlagern. So führt eine Depolarisation (Erregungszunahme) zu einer Verlagerung der Farbstoffmoleküle und somit zu einer Fluoreszenzabnahme. Diese Fluoreszenzabnahme wird in der bildlichen Darstellung der einzelnen Signale als Deflektion nach unten wiedergegeben. Es ist somit möglich, den Depolarisationszustand der Nervenzelle, also ihr Membranpotential, zu beurteilen (ähnlich wie bei intrazellulären Messungen). Die so gewonnenen Signale werden in Relation zur Restlichtintensität gebracht. Man bedient sich also keiner absoluten, sondern relativer Werte, da der Hirnschnitt aufgrund struktureller Unterschiede inhomogen gefärbt ist und darüber hinaus im Versuchsverlauf die Intensität der Färbung abnimmt. Deshalb ist eine mehrmalige Bestimmung der Restlichtintensität des Hirnschnittes erforderlich.

Zur Registrierung der optischen Signale bedient man sich mehrerer optischer Filtersysteme, sowie einer Lichtquelle zur Anregung des Hirnschnittes (Versuchsaufbau: Abb. 2-5). Hierbei wird das Anregungslicht einer Xenon-Kurzbogenlampe auf den Hirngewebeschnitt projiziert, welcher zuvor mit dem spannungssensitiven Farbstoff beladen wurde. Bei Belichtung passiert nun das Licht der Xenonlampe zunächst einen Bandpassfilter, der genau für die Wellenlängen (536 nm-556 nm) durchgängig ist, die den Fluoreszenzfarbstoff optimal anregen.

Das Licht gelangt durch den Bandpassfilter zu einem dichromatischen Teilerspiegel, der in einem Winkel von 45 Grad zur Gehirnschnittfläche angebracht ist und wird dann zum darüber befindlichen Gehirnschnitt in die Submerge-Kammer reflektiert. Der Teilerspiegel reflektiert Licht mit einer Wellenlänge unter 580 nm fast vollständig, wohingegen Licht mit einer Wellenlänge, die über diesem Bereich liegt, durchgelassen wird. Nicht reflektiertes Licht wird durch einen Sperrfilter ausgeblendet.

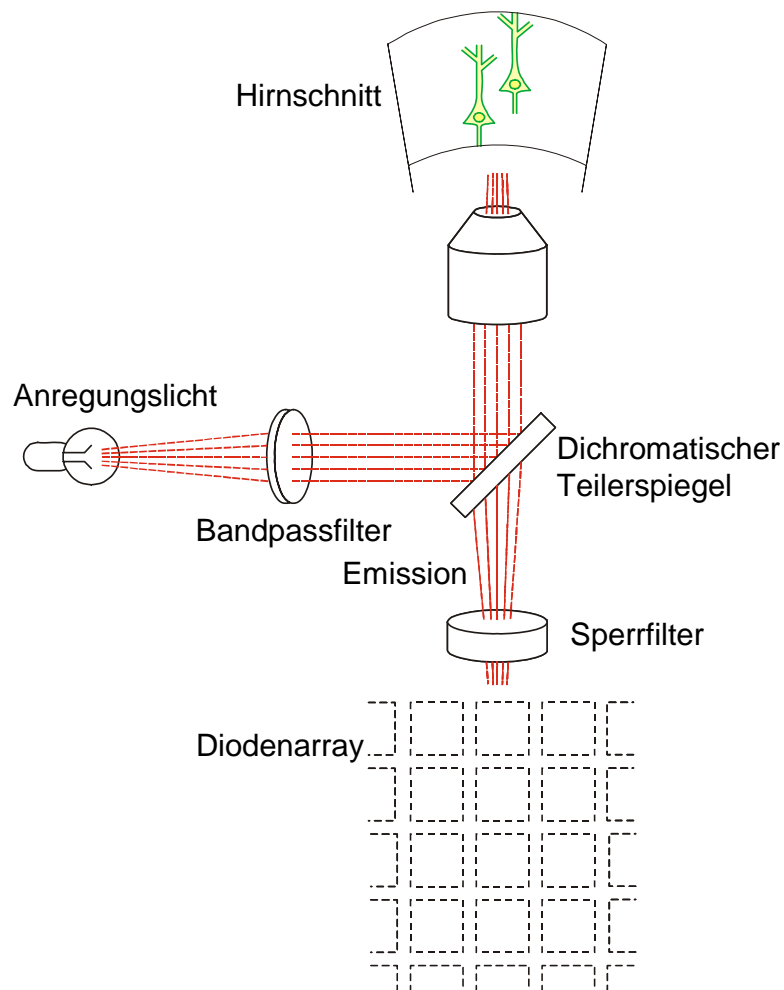


Abb. 2-5: Schematische Darstellung des optischen Registrierungsverfahrens (Speckmann, persönliche Mitteilungen)

Das auf diesem Wege auf den Gehirnschnitt treffende Licht regt den in die Zellmembranen eingelagerten Farbstoff zur Fluoreszenz an. Das vom Gewebeschnitt emittierte Fluoreszenzlicht, mit einer Wellenlänge über 580 nm, passiert nun in

entgegengesetzter Richtung den dichromatischen Teilerspiegel und wird von einem unter dem Schnitt befindlichen Fotodiodenfeld (Fotodiodenarray) aufgenommen. Da ein spannungssensitiver Farbstoff verwendet wird und somit eine feste Beziehung zwischen Fluoreszenz und Membranpotential besteht, kann man auf diese Weise die Verteilung von depolarisierten und hyperpolarisierten Neuronen im Zellverband feststellen.

Zur Messung der reizausgelösten Erregungsausbreitung wurden die Einzelreizungen jeweils in einer zeitlich zugeordneten Belichtungszeit von 1300 ms (+500 ms Vorbelichtung) durchgeführt. Zwischen den einzelnen Reizungen wurde ein zeitlicher Abstand von 5 min eingehalten, damit toxische Sauerstoffradikale, die durch die Belichtung innerhalb des Hirnschnittes entstanden sind, abgebaut werden konnten und sich somit nicht über die gesamte Versuchszeit hinweg ansammeln.

2.5 Versuchsanordnung zur Erfassung von optischen und bioelektrischen Signalen

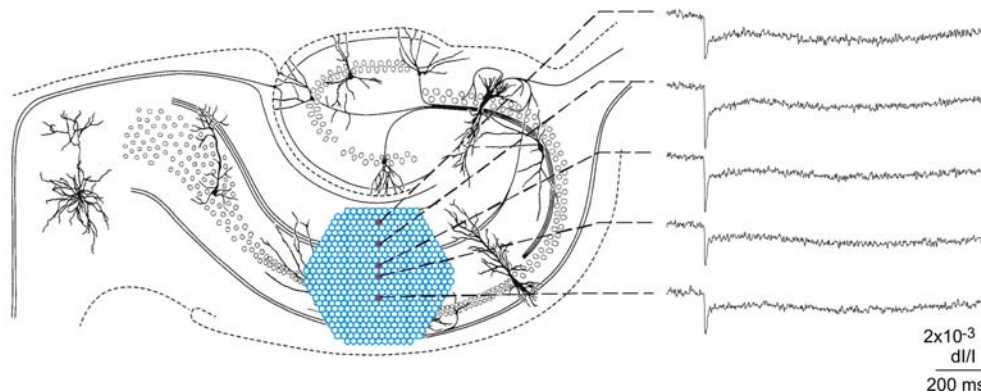


Abb. 2-5: Darstellung der Versuchsanordnung. Das Diodenarray (hier blau) befindet sich an der für die Versuche typischen Position. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren die fünf Schichten des Hippocampus. Rechts daneben werden exemplarisch die Signale aus den einzelnen Schichten dargestellt. (Speckmann, persönliche Mitteilungen)

Zur elektrischen Reizung wurde eine Gabelelektrode in der CA 3-Region positioniert. Zwei weitere Elektroden (FP) wurden zur Ableitung der bioelektrischen Signale etwas versetzt zur Reizelektrode im Stratum pyramidale der CA 3-Region (FP 2) und im Stratum pyramidale der CA1-Region (FP1) platziert (siehe Abb. 2-3).

Die Registrierung der optischen Signale erfolgt über insgesamt 464 Fotodioden, welche in Form eines Hexagons angeordnet sind (Abb. 2-5). Die Größe der durch das Diodenfeld erfassten Gewebeareale wird durch das Mikroskopobjektiv bestimmt. Bei den vorliegenden Versuchen wurde ein Objektiv mit 20-facher Vergrößerung verwendet, woraus sich eine detektierte Gewebsfläche von 0,464 mm² ergibt. Jede Diode repräsentiert dabei eine runde Fläche mit einem Durchmesser von 0,0364 mm und greift die neuronale Aktivität über genau diesem Bereich ab. Das so erhaltene Signal wurde mit Hilfe der Auswertungssoftware Neuroplex (Red Shirt Imaging, LLC, Fairfield, Connecticut, USA) in Form einer Kurve dargestellt (Abb. 2-5). In jedem Versuch wurden einheitlich fünf Dioden herausgegriffen, die den jeweiligen Schichten des Hippocampus entsprechen (vgl. auch Abb. 2-2). Die hierdurch abgeleiteten Signale wurden zur Auswertung der Versuchsdaten herangezogen.

2.6 Versuchsprotokoll

Die Versuche zur Wirkung von CNQX auf die räumlich-zeitliche Verteilung der synaptischen Aktivierung wurden gemäß dem in Tab. 2-2 gezeigten dreiphasigen Versuchsprotokoll durchgeführt.

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Versuchsprotokoll	Kontrolle 1	Zugabe von CNQX	Kontrolle 2
Dauer (min)	65	35	65 (bzw. 125)
Lösungen und Substanzen	Inkubationslösung (YII) (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)	Inkubationslösung (YII) + CNQX (Lsg. Nr.4-8 in Tab. 2-1)	Inkubationslösung (YII) (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)

Tab. 2-2: Versuchsprotokoll; CNQX: 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion; Lsg.: Lösung

In der ersten Phase wurde der Gehirnschnitt zur Kontrolle für 65 Minuten mit Inkubationslösung superfundiert. Anschließend wurde der Glutamat-Rezeptor-Blocker CNQX in verschiedenen Konzentrationen (siehe Lösungen 4-8 in Tab. 2-1) hinzu gegeben (Phase 2). Nach 35 Minuten Einwirkzeit wurde nun die Zufuhr von CNQX unterbunden und der Hirnschnitt wurde für weitere 65 Minuten unter Kontrollbedingungen ausgewaschen (Phase 3).

Um eine mögliche Reversibilität der Substrat-Rezeptorbindung zu untersuchen, wurden einige Versuche (n=3) länger (für 125 Minuten) ausgewaschen.

2.7 Verfahren zur Auswertung und Darstellung der Messergebnisse

Zur Auswertung der **bioelektrischen Signale** wurde wie in der Abb. 2-6 skizziert die Amplitude des Populations-Aktionspotentials (Population Spike; Spitze-Spitze Abstand) ausgemessen. Die so gewonnenen Werte sind als Blockdiagramme im Ergebnisteil unter E1 bis E3 in den Abbildungen graphisch dargestellt.

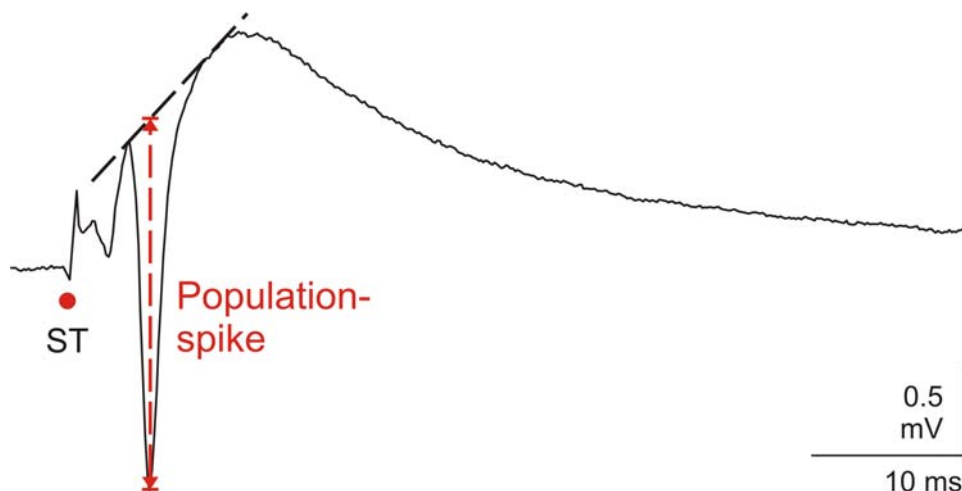


Abb. 2-6: Schematische Darstellung zur Messung der bioelektrischen Signale (Speckmann, persönliche Mitteilungen)

Zur Auswertung der **optischen Signale** wurde zunächst eine Ausgleichsgerade durch den Bereich der Kurve gezogen, der vor der Reizung liegt (vgl. Abb. 2-7). Von dieser Gerade ausgehend wurde die größte Amplitude innerhalb der ersten 25 ms nach Reizbeginn gemessen.

Wie unter 2.4 bereits beschrieben handelt es sich bei den gemessenen Werten um relative Größen. Die Signale sind somit als Fluoreszenzabnahme in Relation zur Restlichtintensität definiert.

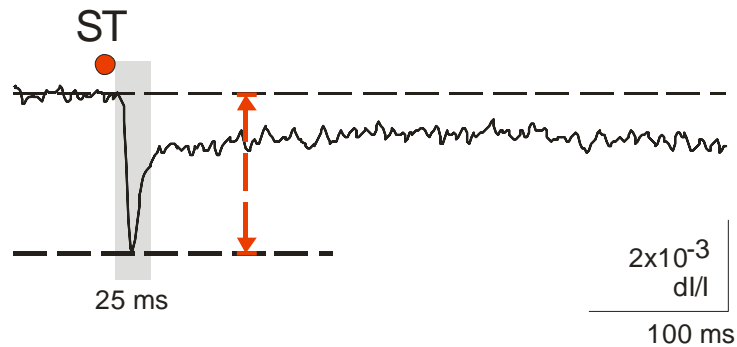


Abb. 2-7: Schematische Darstellung zur der Messung der optischen Signale. ST= Stimulation (Speckmann, persönliche Mitteilungen)

Die so ermittelten Messwerte wurden durch zwei verschiedene Darstellungsverfahren abgebildet.

Zum einen wurden die Fluoreszenzänderungen als Funktion der Zeit von jeweils einer repräsentativen Diode der fünf Schichten des Hippocampus als Kurve dargestellt (siehe jeweils F1 bis F3 in den Abbildungen). Zum anderen wurden die reizkorrelierten Signale in der räumlich-zeitlichen Ausbreitung im Zellverband durch das Diodenfeld in Falschfarben-Kodierung zur Darstellung herangezogen. Je 49 Diodenfelder, die in einem Abstand von 2,5 ms aufgenommen wurden, visualisieren hierbei einen Zeitraum von 122 ms. Sie werden in Form eines Hexagons dargestellt (siehe jeweils G1 bis G3 in den Abbildungen). Die Farbcodierung bezieht sich auf die zentrale Diode des Diodenfeldes, die die Fluoreszenzänderungen im Stratum pyramidale erfasst.

Bei der Darstellung der optischen und bioelektrischen Signale wurde darauf geachtet, dass innerhalb derselben Versuchsreihe für die Diagramme bei allen drei Reizstärken (10 mA: 100 %, 5 mA: 50 %, 1 mA: 10 %) eine einheitliche Achsenskalierung gewählt wurde.

Bei der Reizstärke 100 % erfolgte die Messung 30 min (a) und unmittelbar vor Beginn der CNQX-Applikation (b), 20 min (c) und 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation und 35 min (e) und 65 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.

Bei der Reizstärke 50 % erfolgte die Messung 40 min (a) und 10 min (b) vor Beginn der CNQX-Applikation, 10 min (c) und 25 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation und 25 min (e) und 55 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.

Bei der Reizstärke 10 % erfolgte die Messung 35 min (a) und 5 min (b) vor Beginn der CNQX-Applikation, 15 min (c) und 30 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation und 30 min (e) und 60 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.

Bei den Versuchen, bei denen die Schnitte für einen längeren Zeitraum als oben angegeben ausgewaschen wurden, unterscheiden sich die dargestellten Messergebnisse lediglich in den Messzeitpunkten nach dem Ende der CNQX-Gabe. Messungen erfolgten hier 95 min (e) und 125 min (f) (bei 100 %), 85 min (e) und 115 min (f) (50 %) und 90 min (e) und 120 min (f) (10 %) nach Ende der Applikation von CNQX.

Die in Klammern gesetzten Buchstaben beziehen sich auf die Erläuterungen in den Abbildungslegenden.

3. Ergebnisse

In der folgenden Untersuchung wurde die Wirkung von CNQX auf die durch Reizung der Schaffer-Kollateralen ausgelösten Reaktionen der neuronalen Aktivität der CA1-Region des Hippocampus (der Ratte) analysiert.

Dabei ergab sich im Hinblick auf die Intensität der jeweils maximalen Reaktion und im Hinblick auf die räumliche Ausbreitung der neuronalen Antworten folgender Zusammenhang:

3.1 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 20 $\mu\text{mol/l}$

Maximale Reaktionen: Bei einer Konzentration von 20 $\mu\text{mol/l}$ CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,0 mV bis 6,2 mV 20 min (c) nach Applikation auf 1,0 mV bis 6,0 mV ab und nach 35 min (d) auf 0,95 mV bis 5,7 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 0,8 mV bis 4,7 mV nach 20 min (c) auf 0,4 mV bis 1,4 mV ab und 35 min (d) nach Applikation auf 0,4 mV bis 1,3 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

Bei der halbmaximalen Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,0 mV bis 6,4 mV 10 min (c) nach Applikation auf 1,0 mV bis 5,5 mV ab und nach 25 min (d) auf 0,9 mV bis 5,8 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 0,7 mV bis 4,8 mV nach 10 min (c) auf 0,4 mV bis 1,35 mV ab und 25 min (d) nach Applikation auf 0,4 mV bis 1,35 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,5 mV bis 5,55 mV 15 min (c) nach Applikation auf 0,4 mV bis 2,1 mV ab und nach 30 min (d) auf 0,4 mV bis 2,0 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 0,4 mV bis 1,1 mV nach 15 min (c) auf 0,1 mV bis 0,7 mV ab und 30 min (d) nach Applikation auf 0,1 mV bis

0,7 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

Nach dem Auswaschen von CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,95 mV bis 5,7 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 1,0 mV bis 5,8 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 1,0 mV bis 5,7 mV nach 65 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,4 mV bis 1,4 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,5 mV bis 1,4 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,7 mV bis 3,2 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

Bei halbmaximaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,9 mV bis 5,8 mV 25 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,9 mV bis 5,95 mV 25 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,9 mV bis 5,9 mV nach 55 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,4 mV bis 1,35 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,5 mV bis 1,4 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,6 mV bis 2,7 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,4 mV bis 2,0 mV 30 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,5 mV bis 2,4 mV 30 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,6 mV bis 2,85 mV nach 60 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,1 mV bis 0,7 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,2 mV bis 0,7 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,4 mV bis 0,8 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

Räumliche Ausbreitung: Bei einer Konzentration von 20 $\mu\text{mol/l}$ CNQX verkleinerte sich das Areal der Neurone, welches durch die Reizung aktiviert wurde, so dass je nach Ausgangssituation die räumliche Ausbreitung mehr als halbiert wurde und zum Teil sogar gar keine Neurone mehr aktiviert wurden. Während der Applikation des Glutamat-Antagonisten wurden die Reizantworten bei allen Versuchen unabhängig von der Reizintensität komplett unterdrückt. Nach Beendigung der CNQX-Applikation und mit zunehmender Auswaschzeit ließ sich wieder eine Reizantwort darstellen. Es war zu beobachten, dass bei hoher Reizintensität (100 %) die räumliche Ausbreitung schneller wieder zunahm. Bei den meisten Versuchen die mit dieser Konzentration durchgeführt wurden ließ sich erst bei der letzten Messung nach Beendigung des Auswaschvorgangs wieder eine Reizantwort messen. Bei drei Versuchen stellte sich am Ende der Auswaschzeit das Ausgangsniveau zur Hälfte wieder her, während es bei den übrigen Versuchen nur bei maximaler Reizintensität bzw. gar nicht wieder kam (G1 bis G3 in Abb. 3.1-1 bis Abb. 3.1-6).

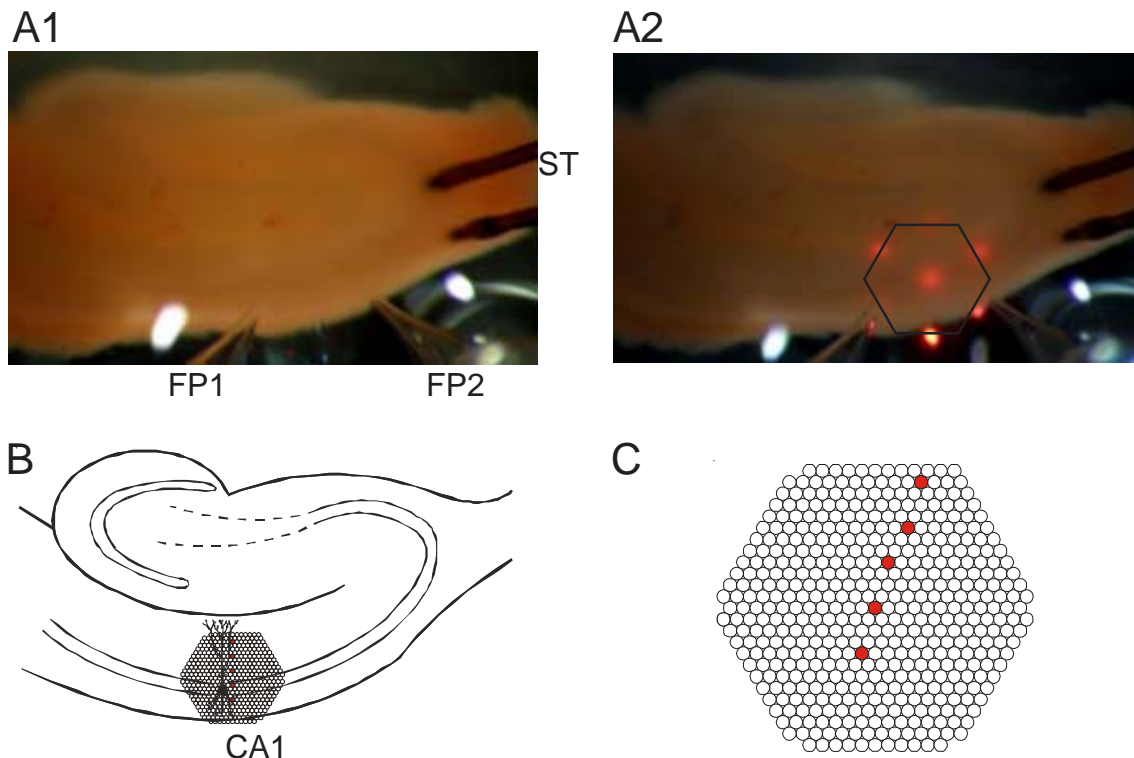
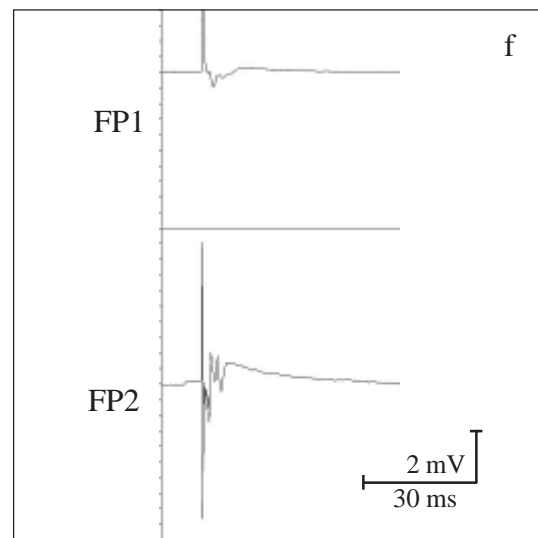
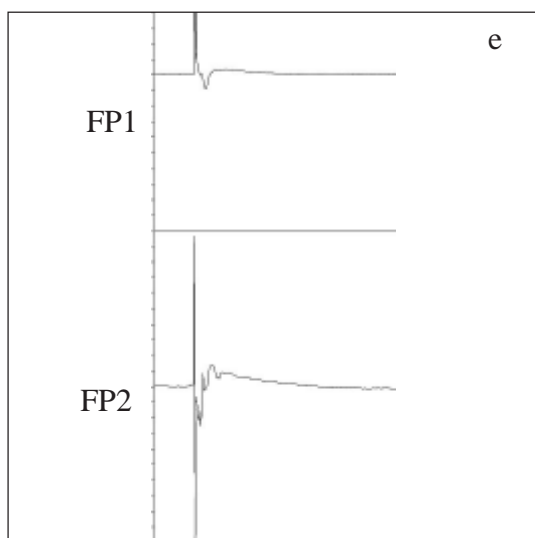
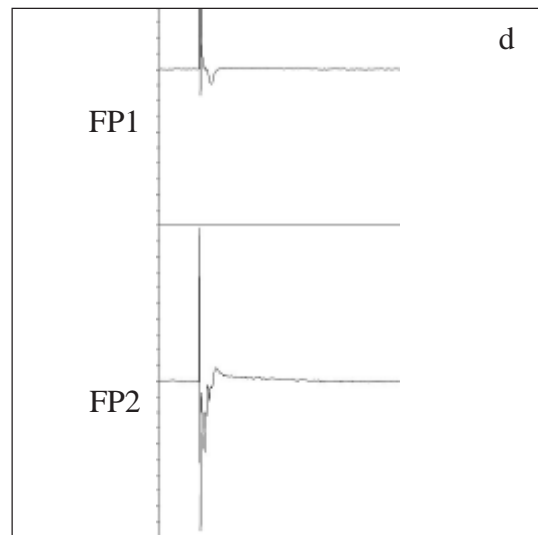
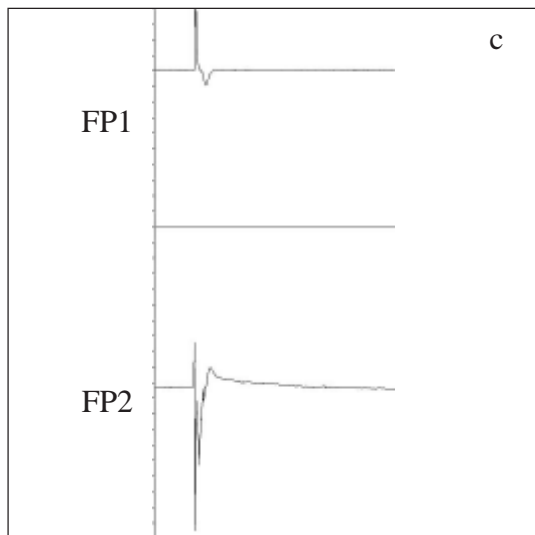
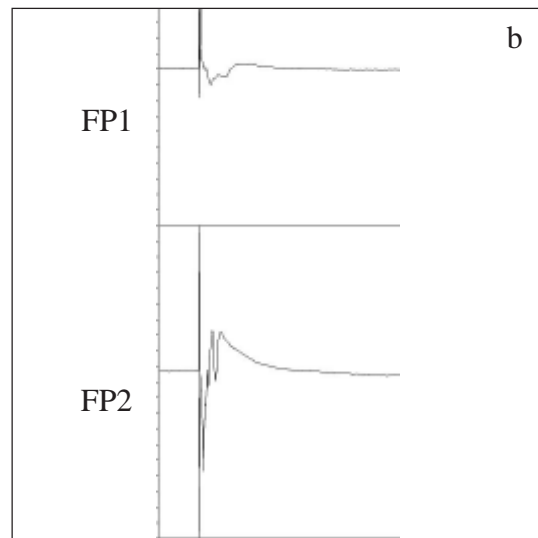
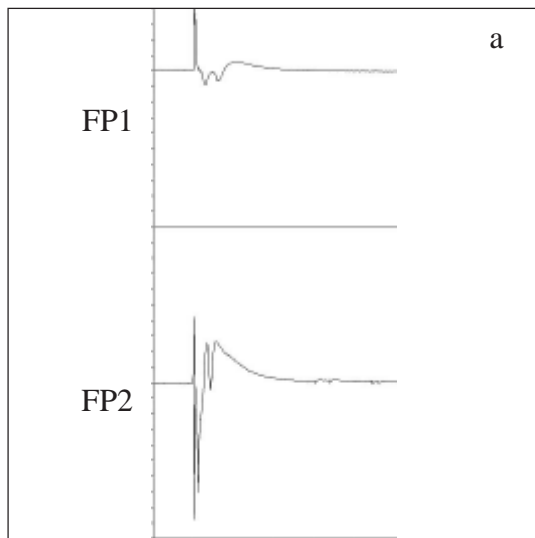


Abb. 3.1-1

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 20 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

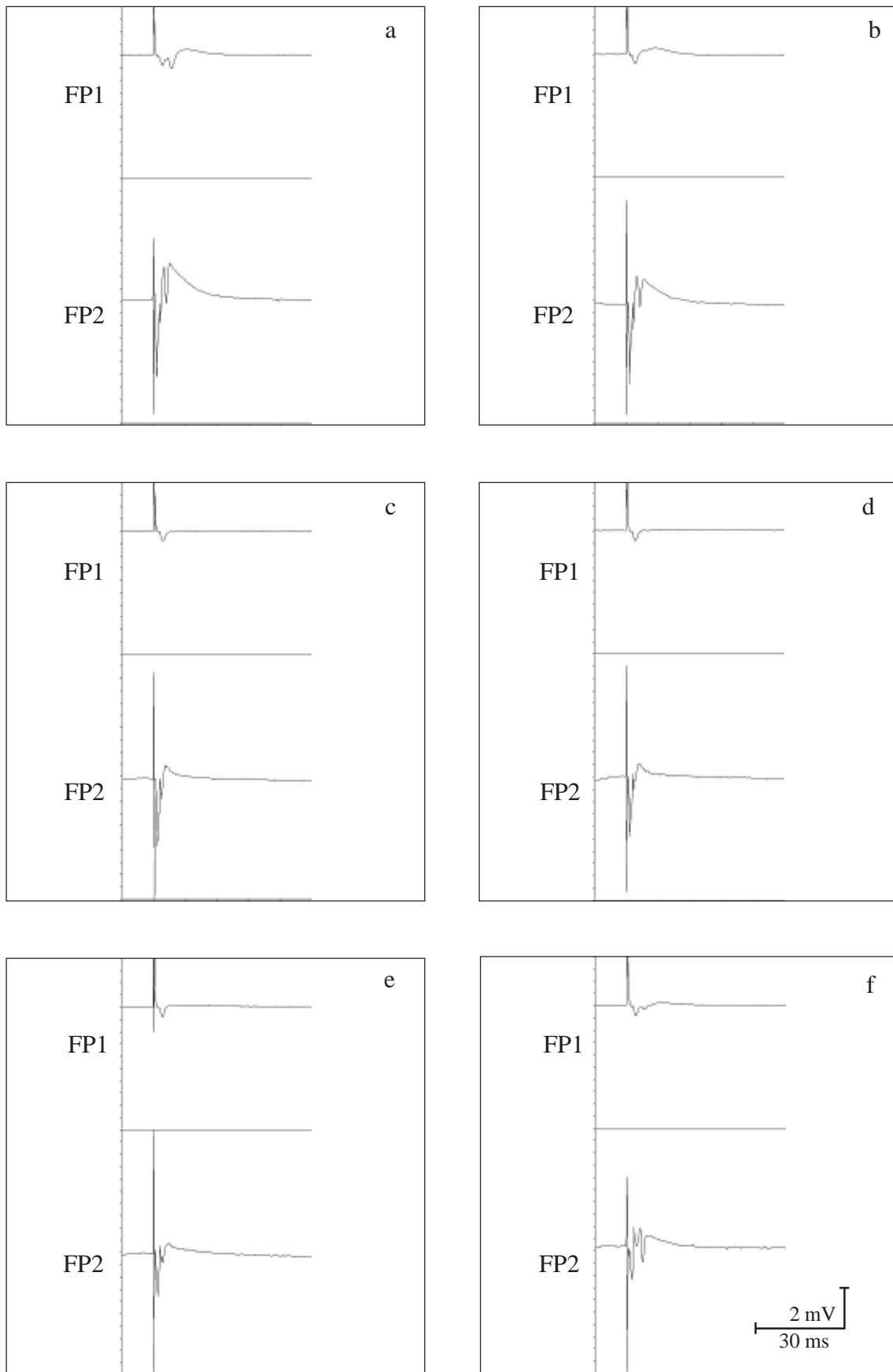
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (20 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



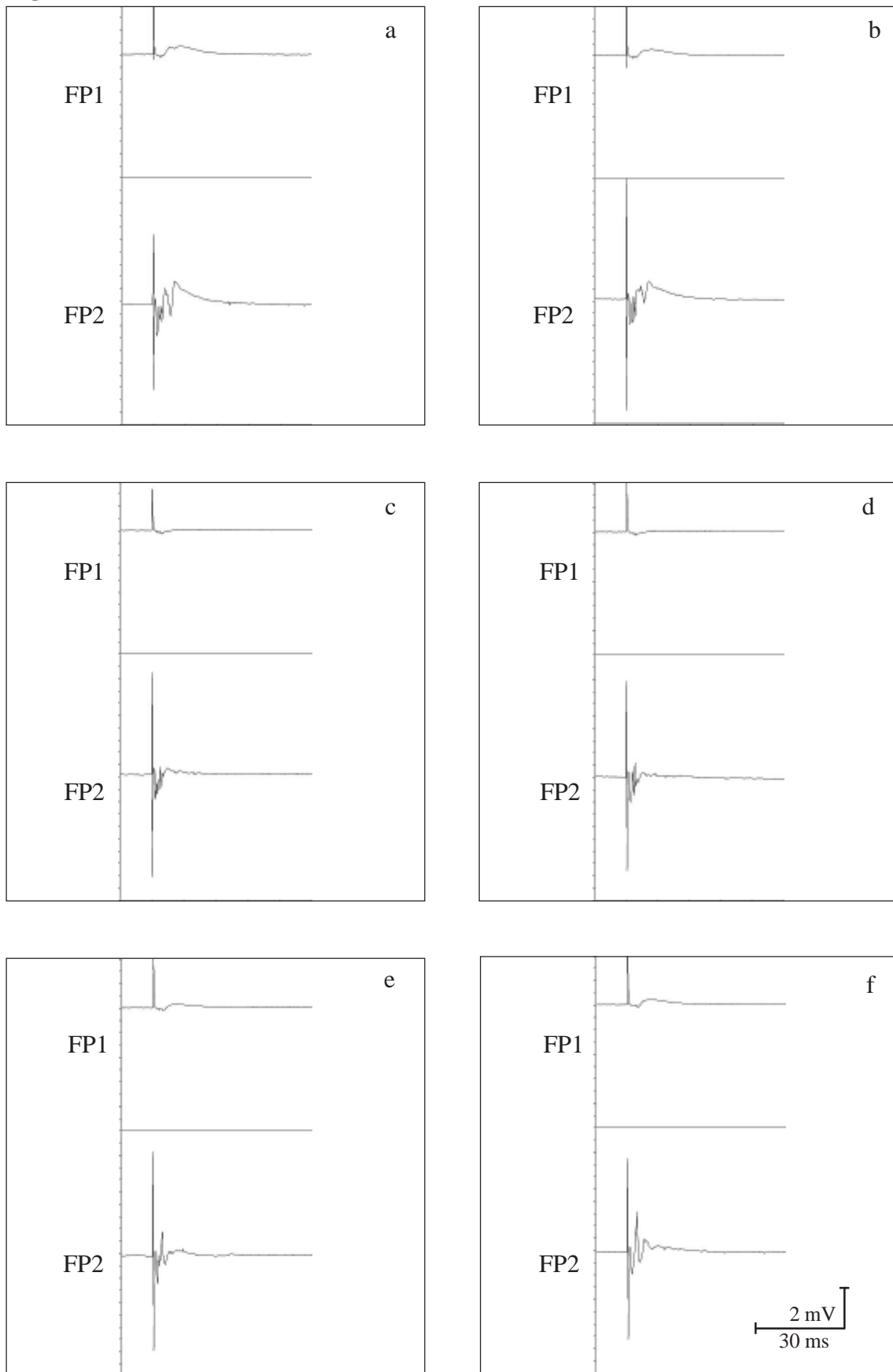
Fortsetzung Abb. 3.1-1

D2

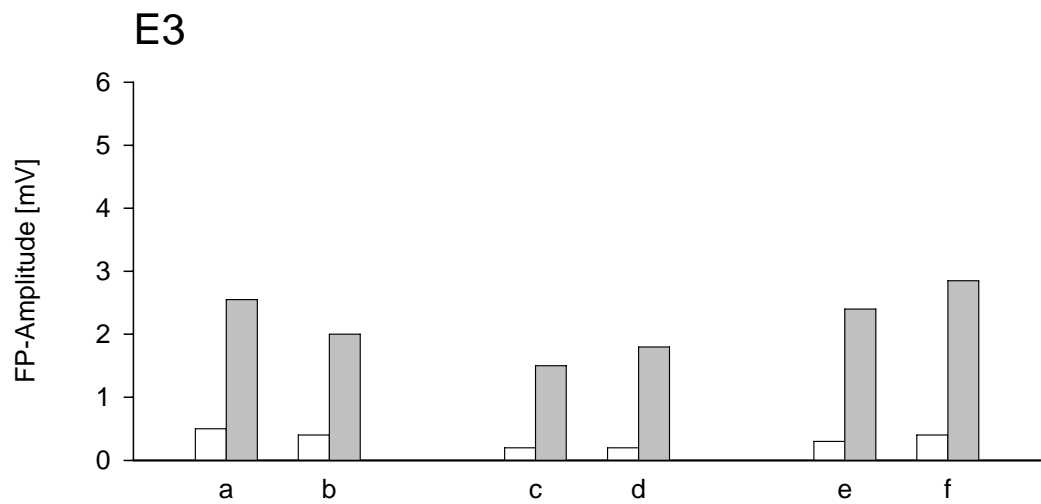
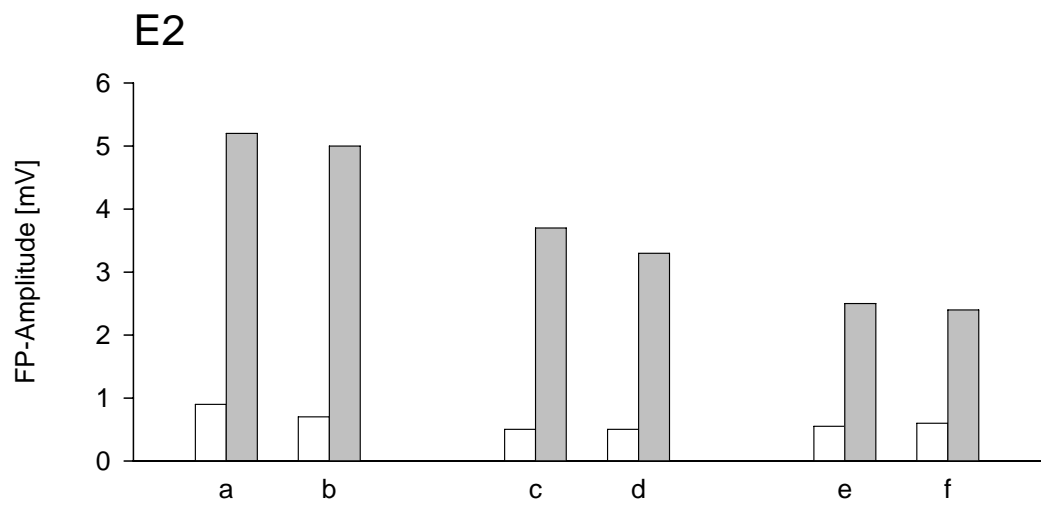
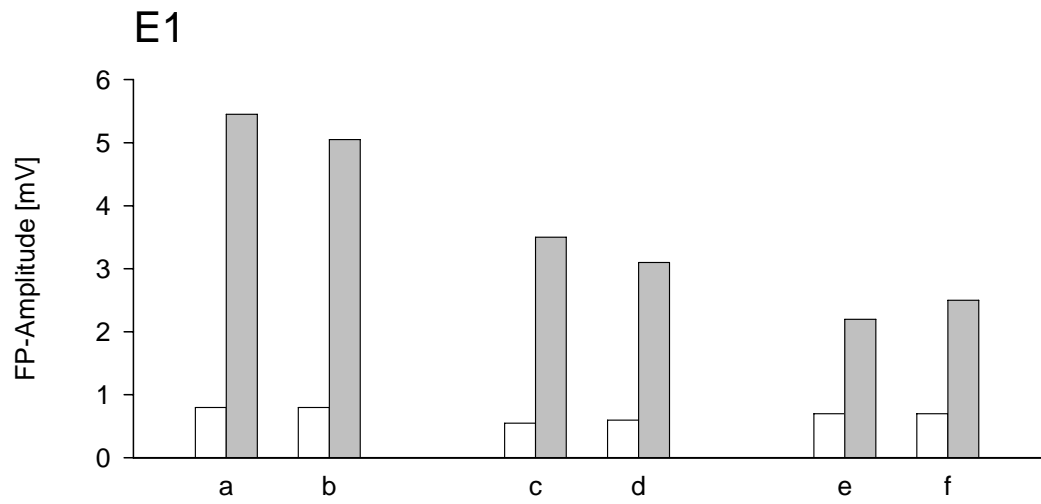


Fortsetzung Abb. 3.1-1

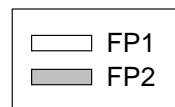
D3



Fortsetzung Abb. 3.1-1

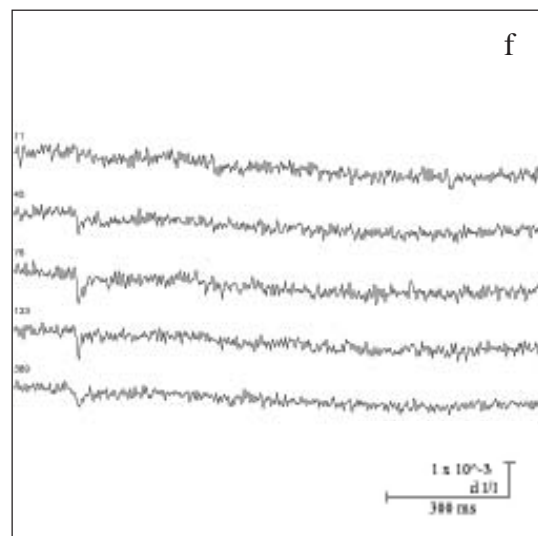
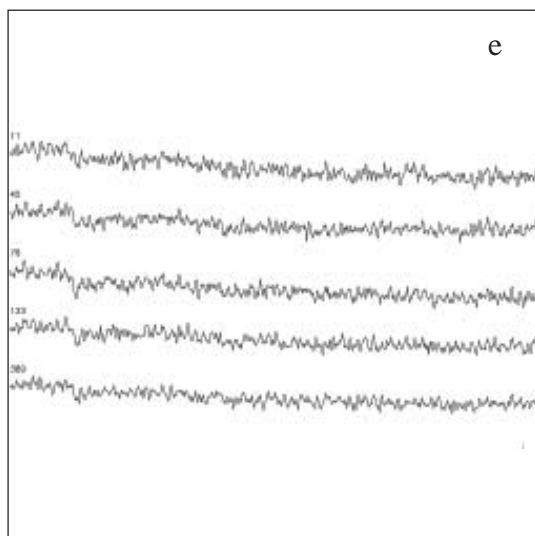
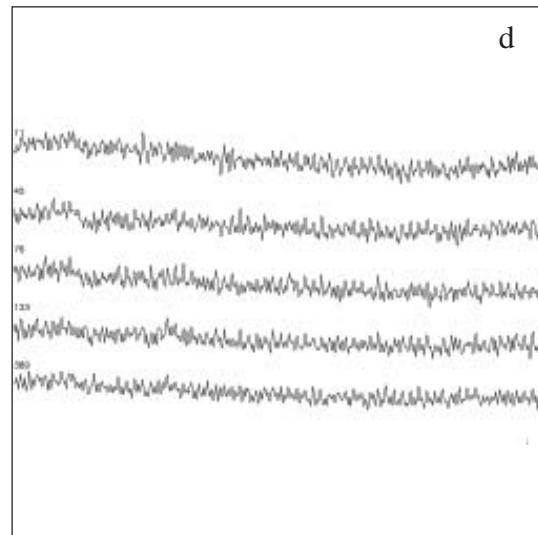
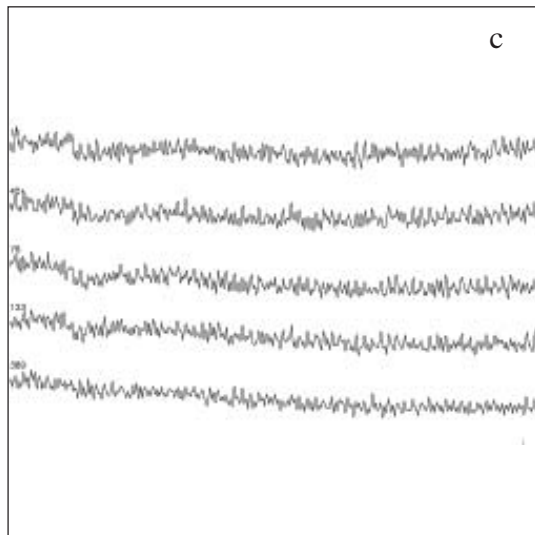
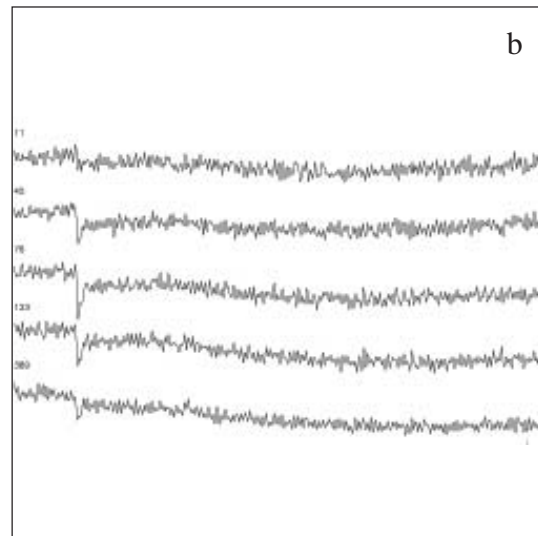
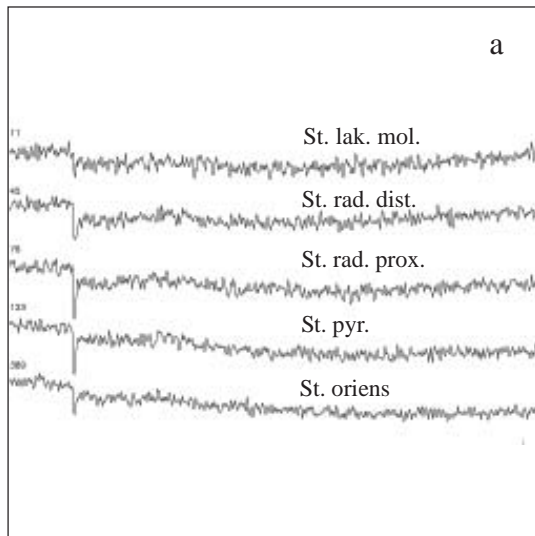


Versuchs-Protokoll



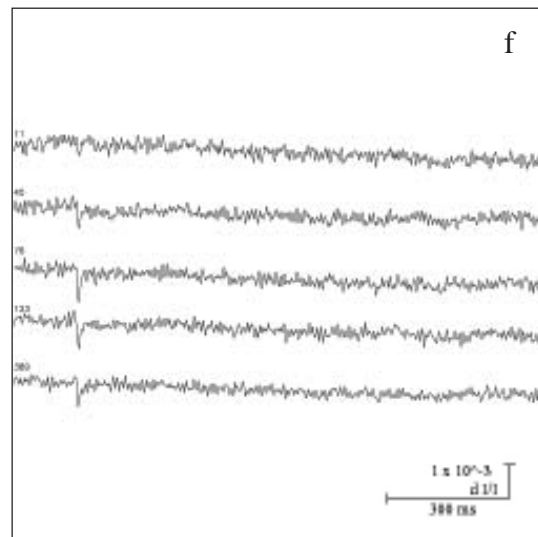
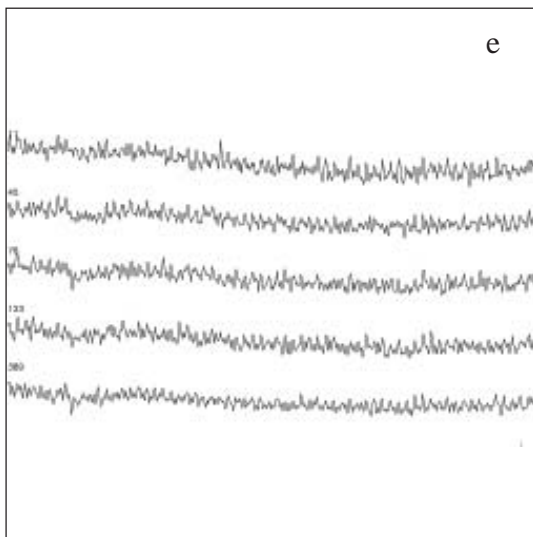
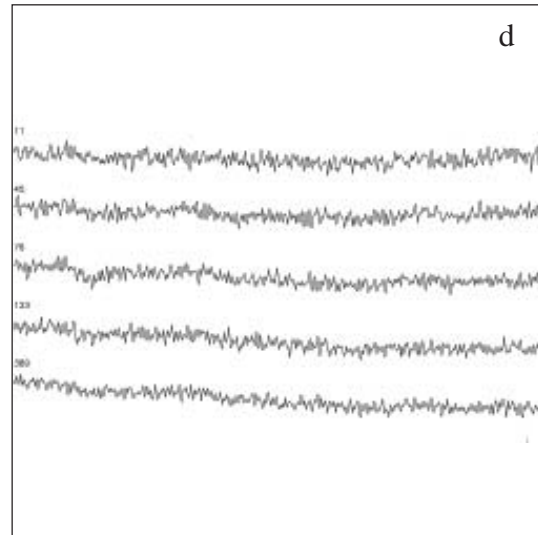
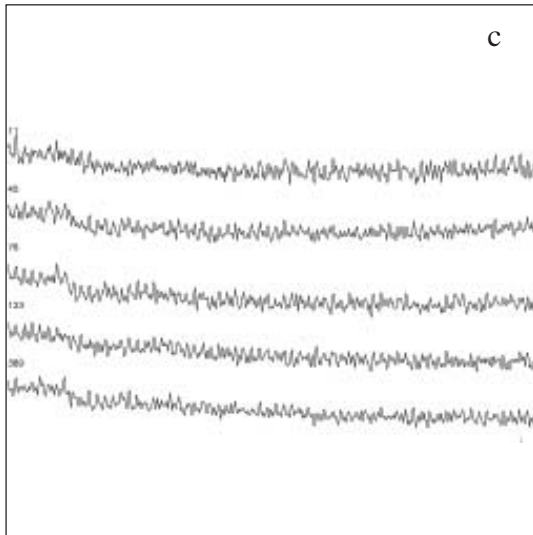
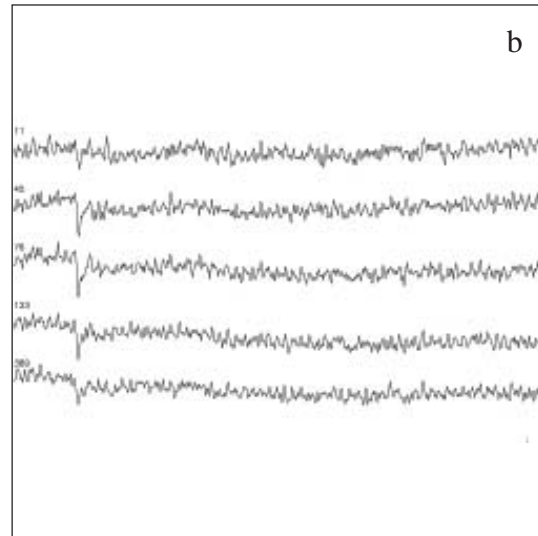
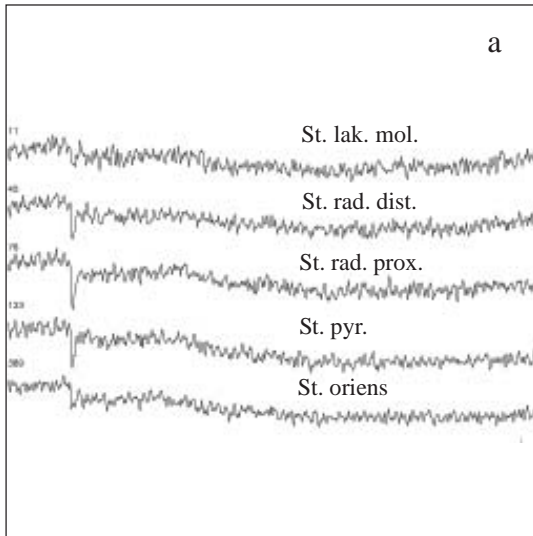
Fortsetzung Abb. 3.1-1

F1



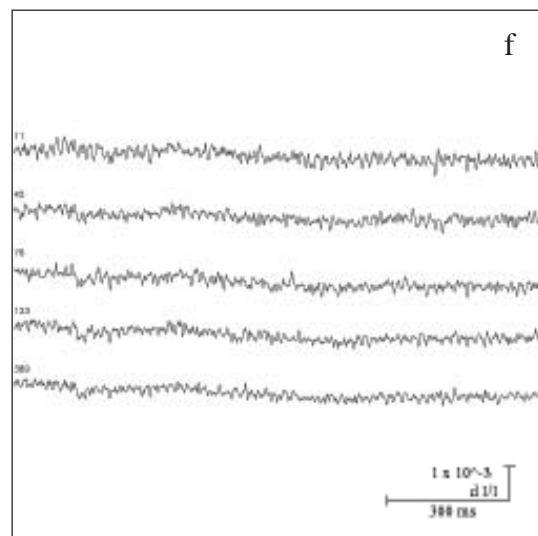
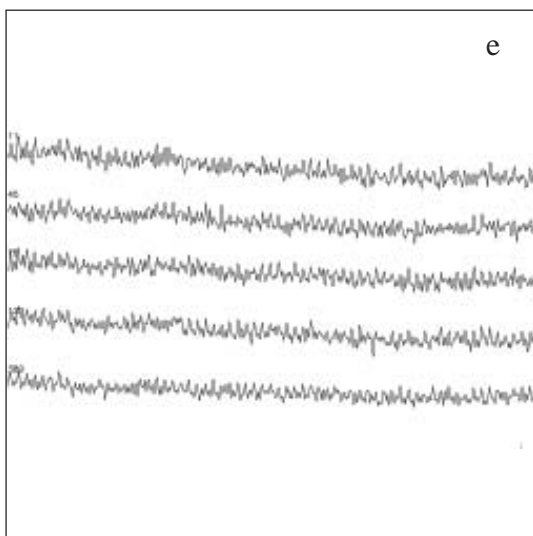
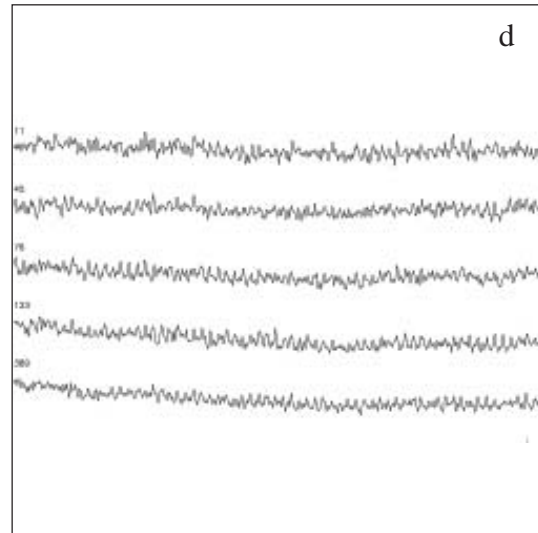
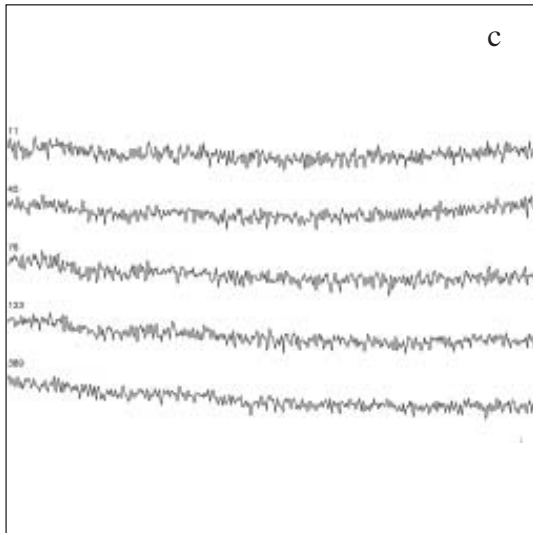
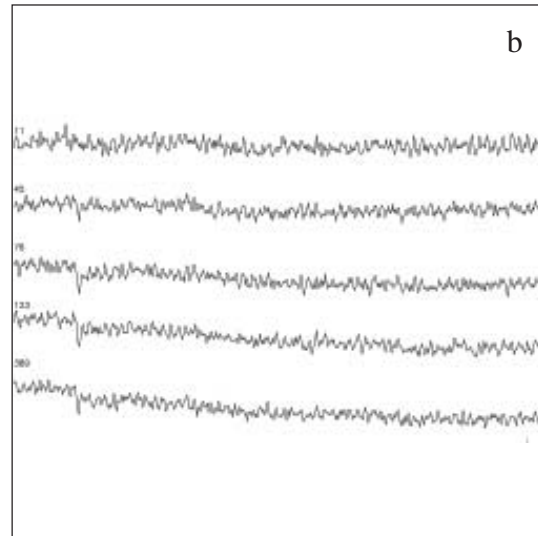
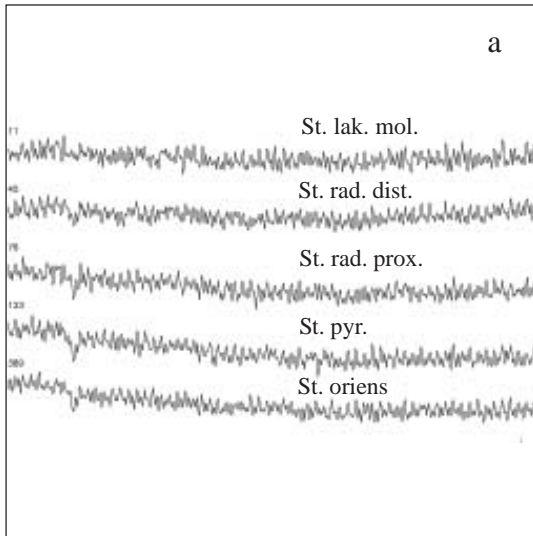
Fortsetzung Abb. 3.1-1

F2

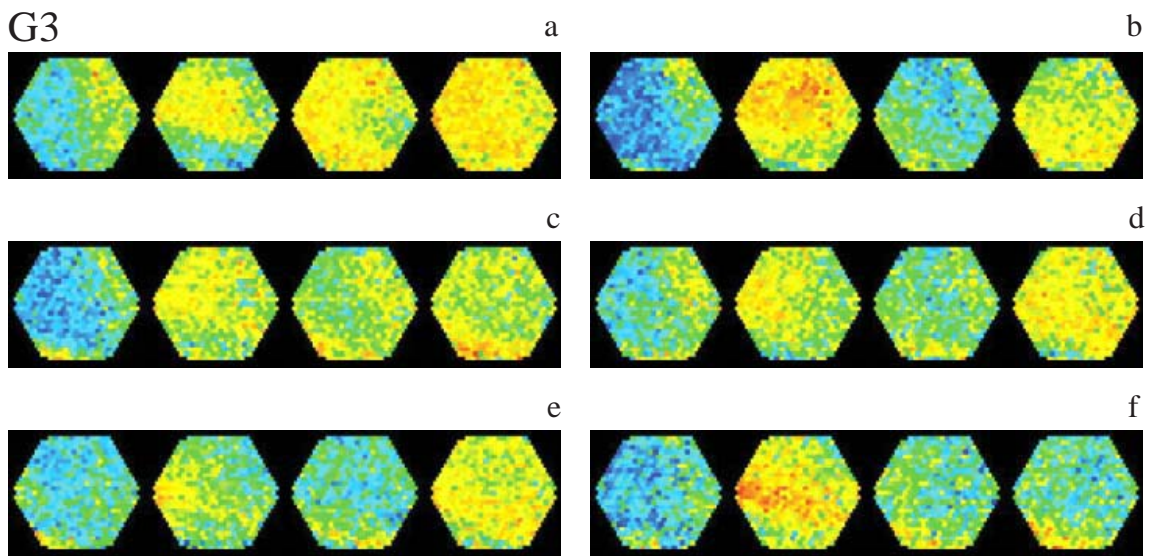
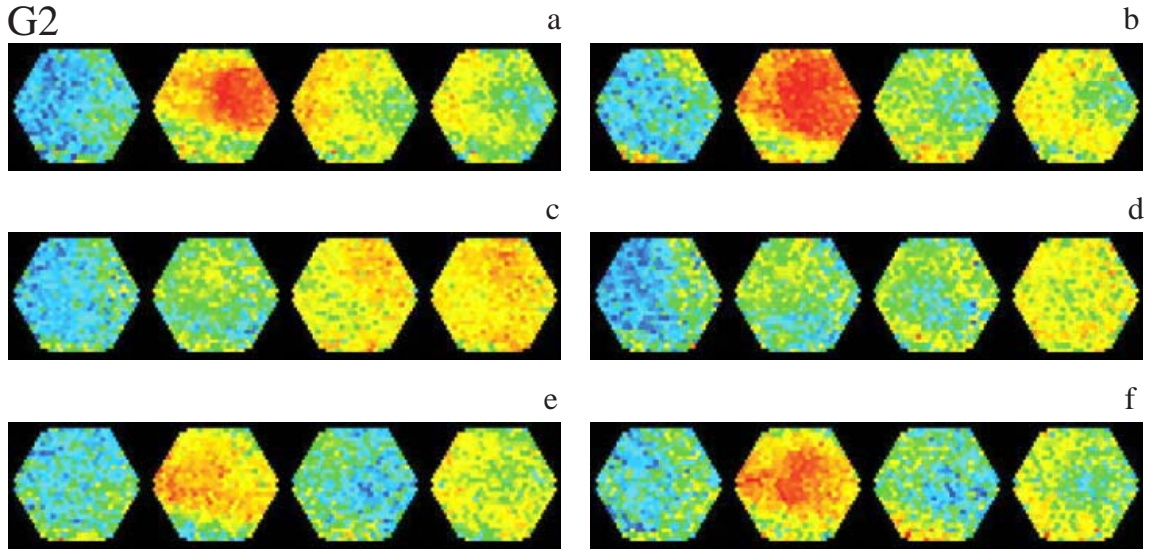
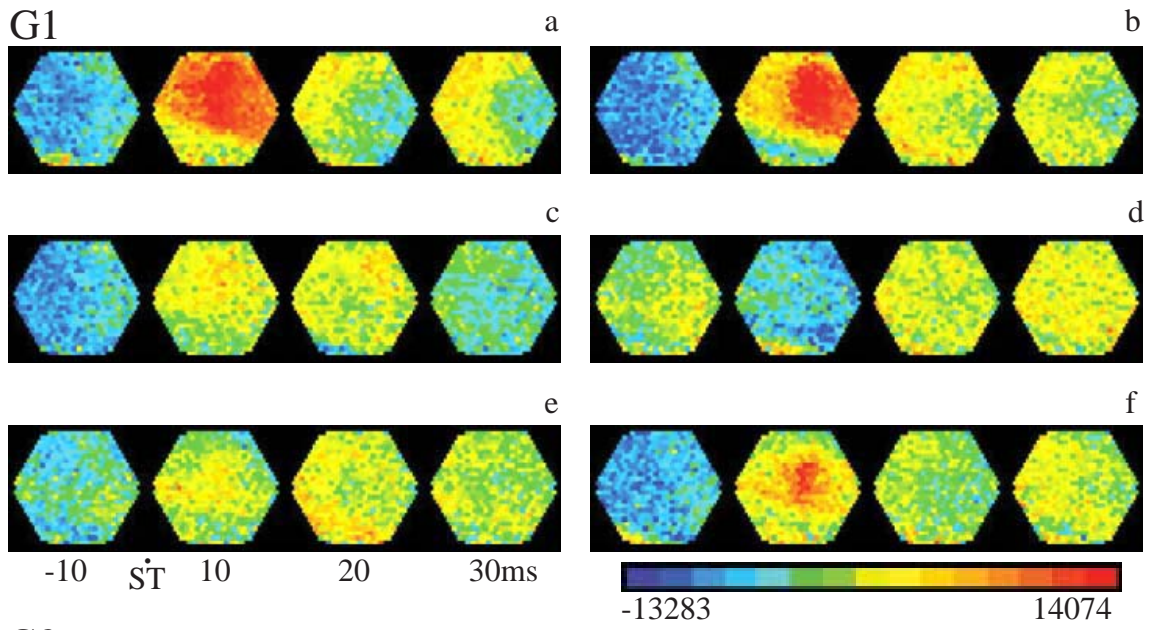


Fortsetzung Abb. 3.1-1

F3



Fortsetzung Abb. 3.1-1



Fortsetzung Abb. 3.1-1

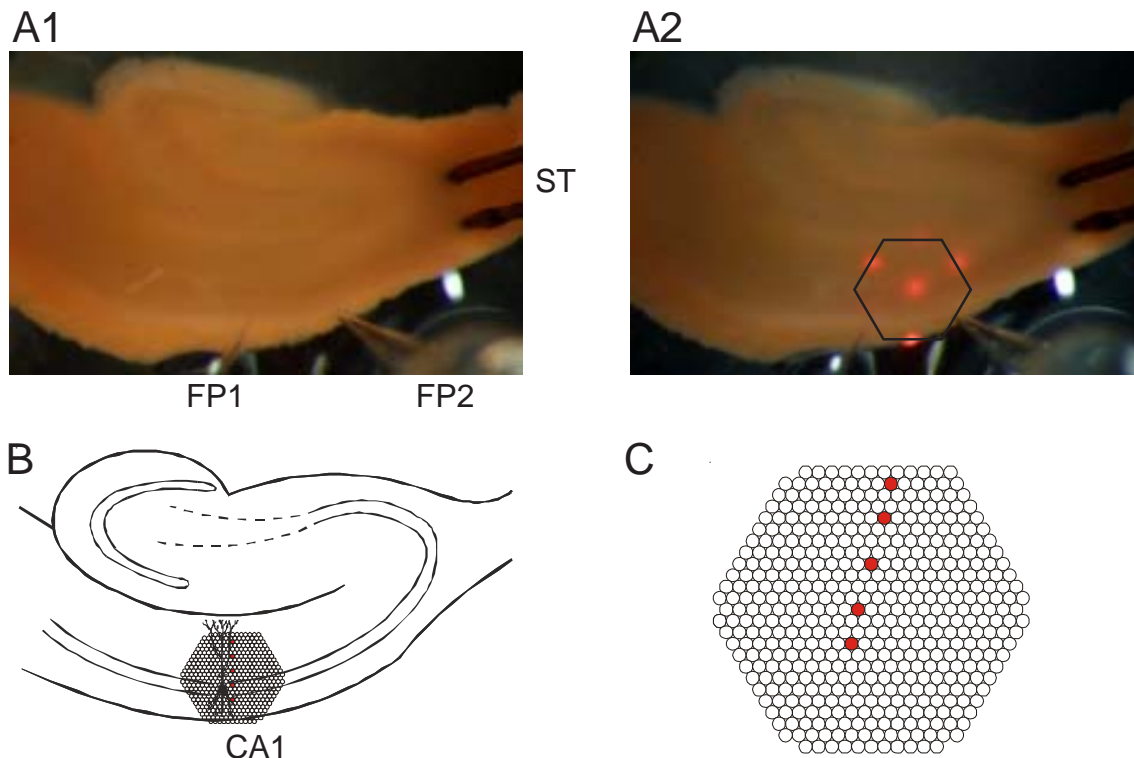
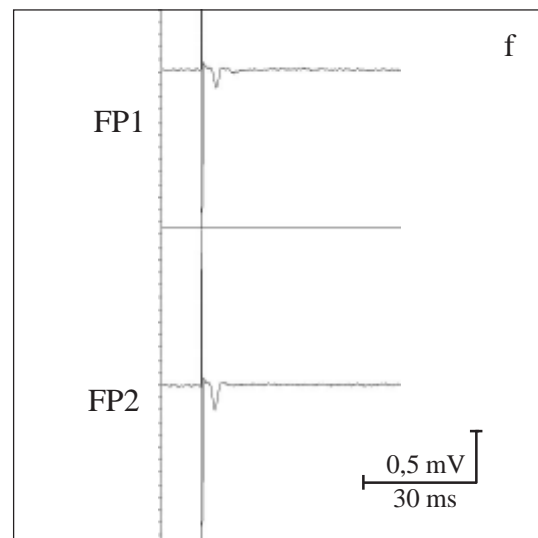
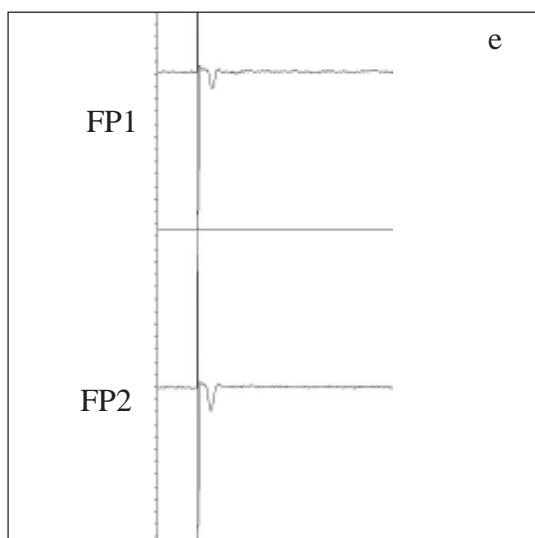
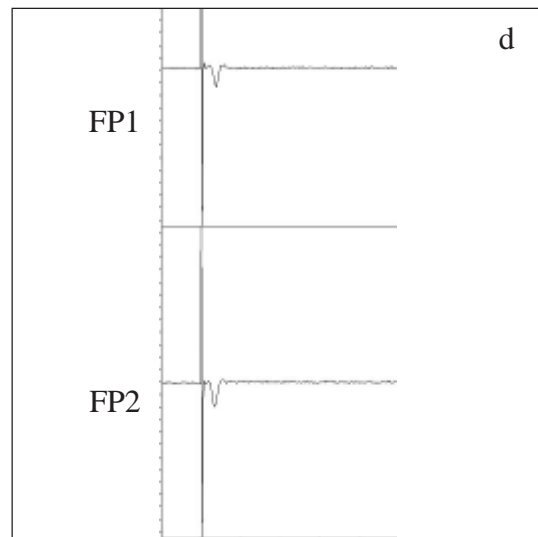
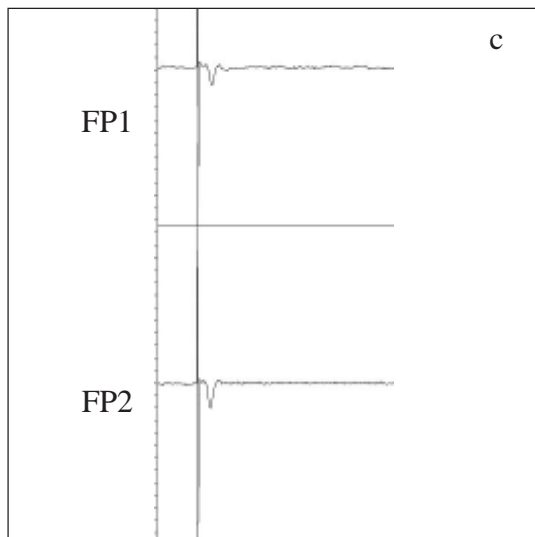
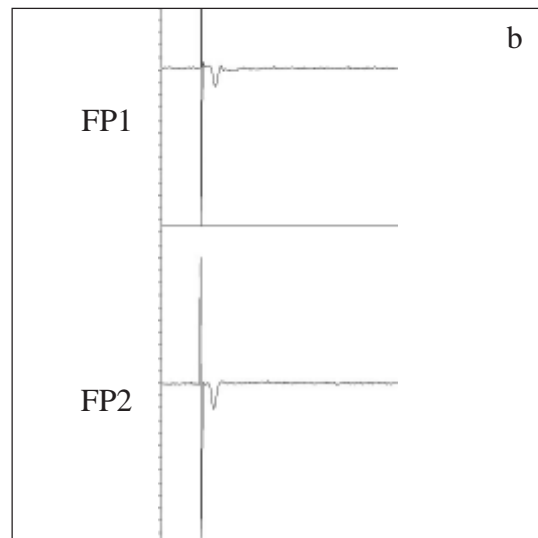
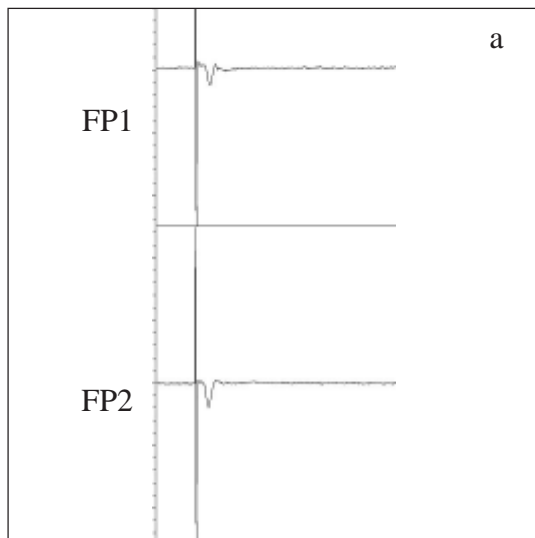


Abb. 3.1-2

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 20 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

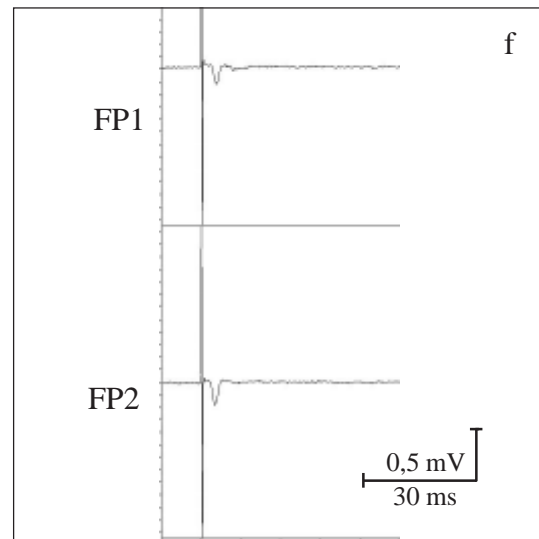
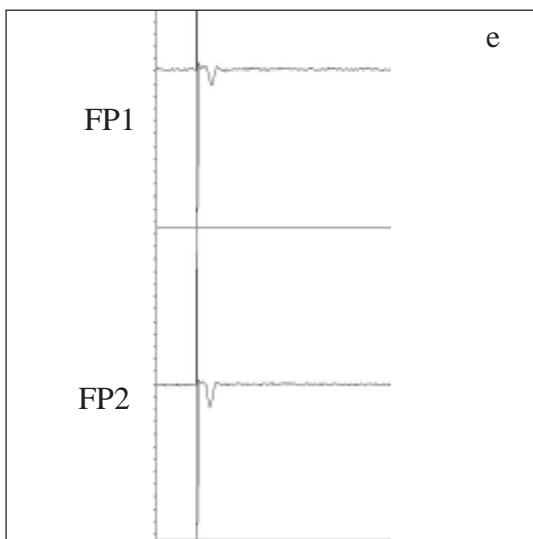
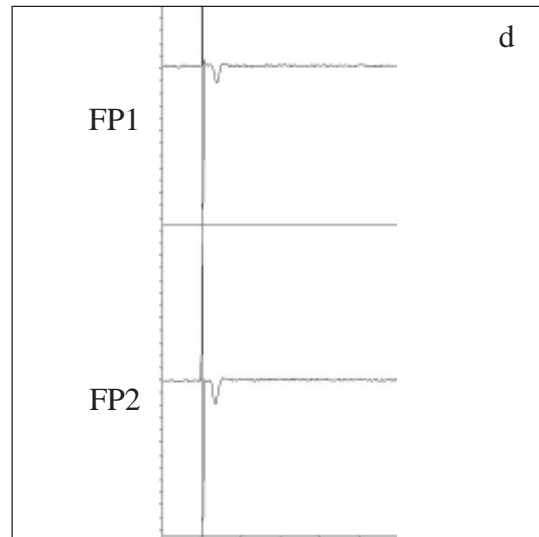
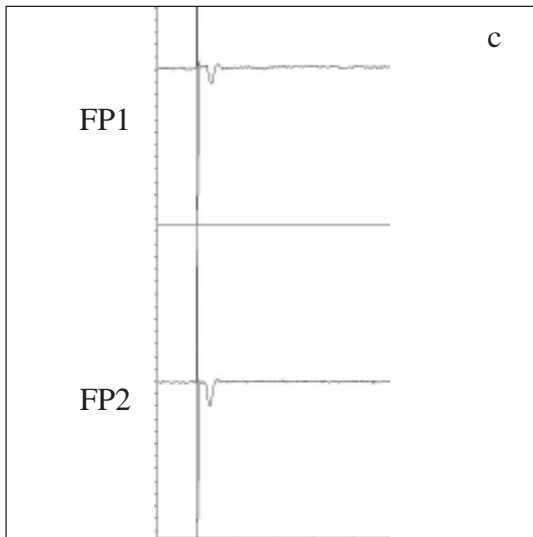
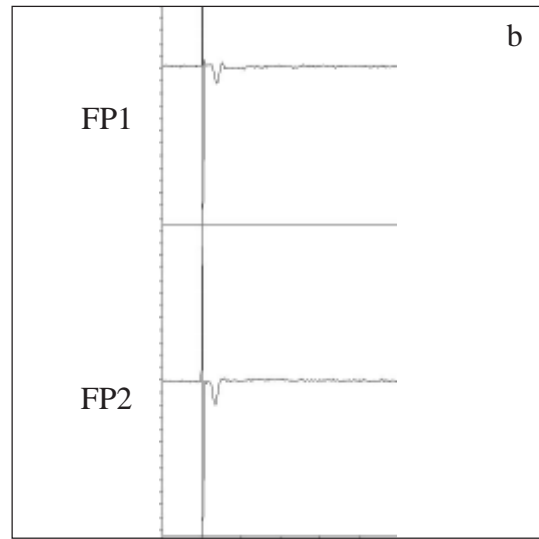
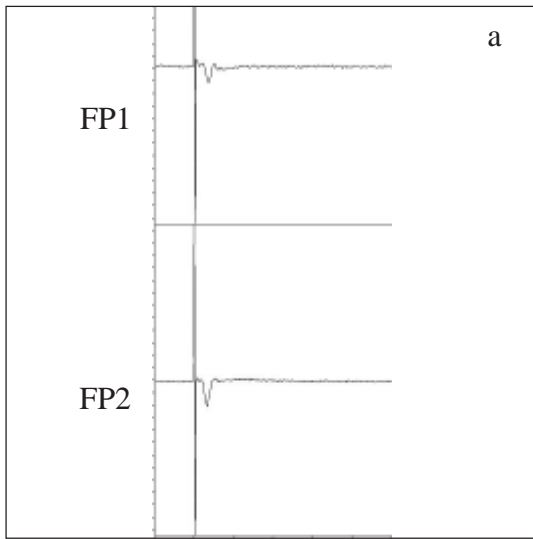
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (20 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



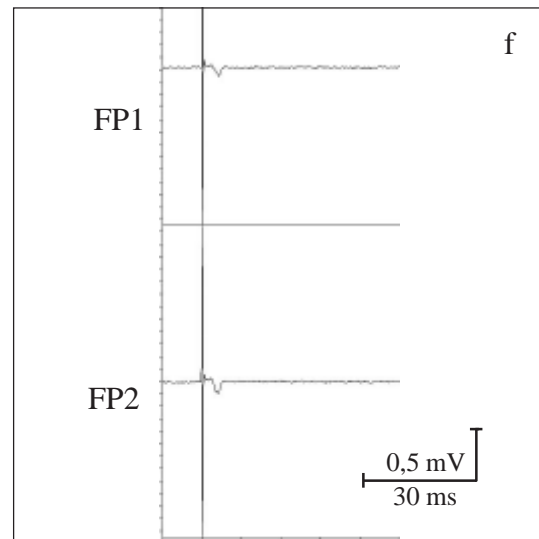
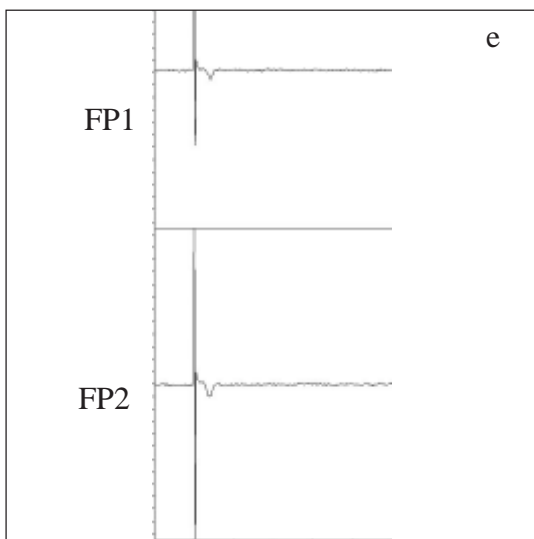
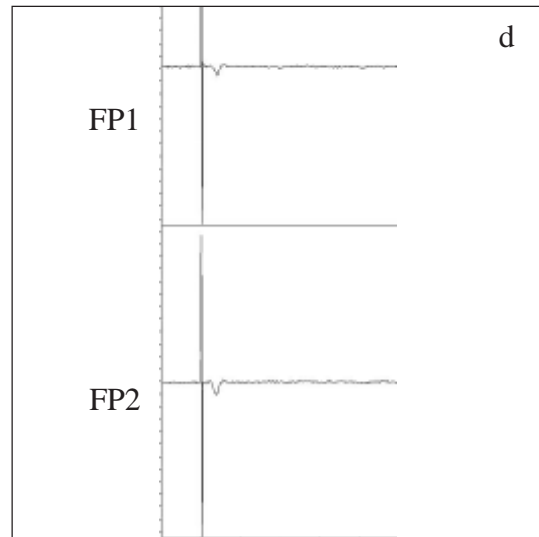
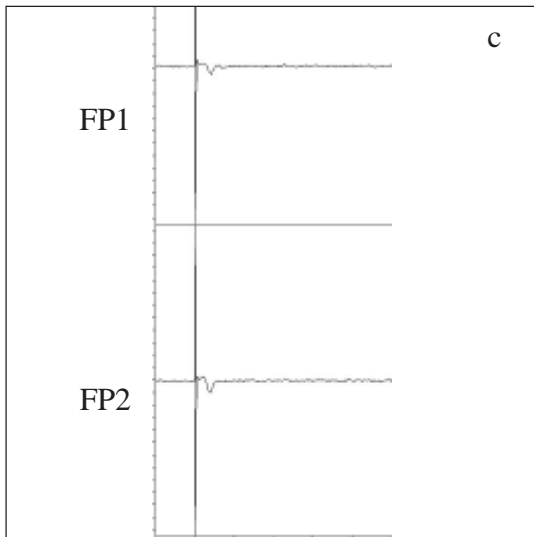
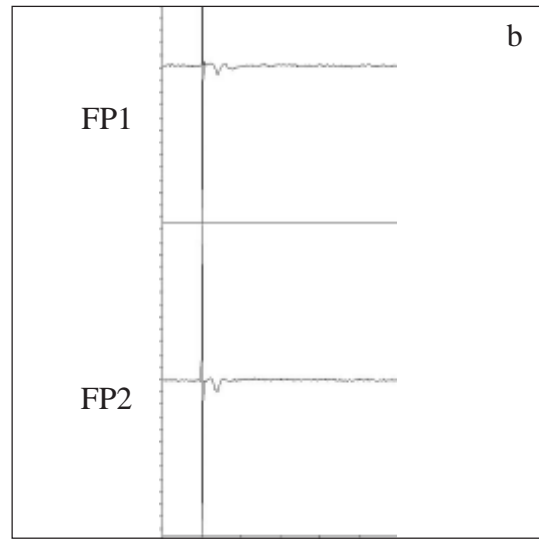
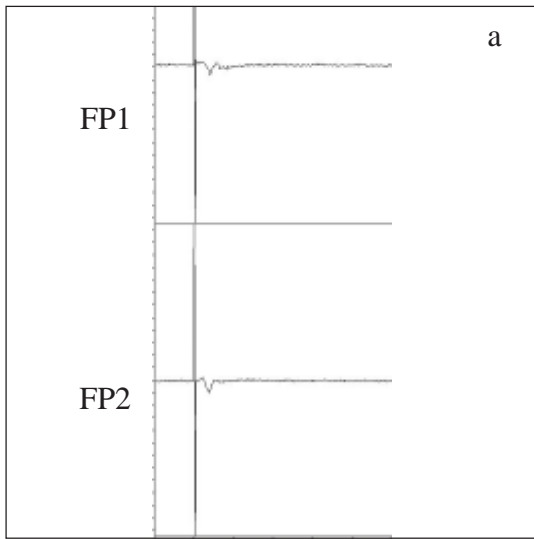
Fortsetzung Abb. 3.1-2

D2

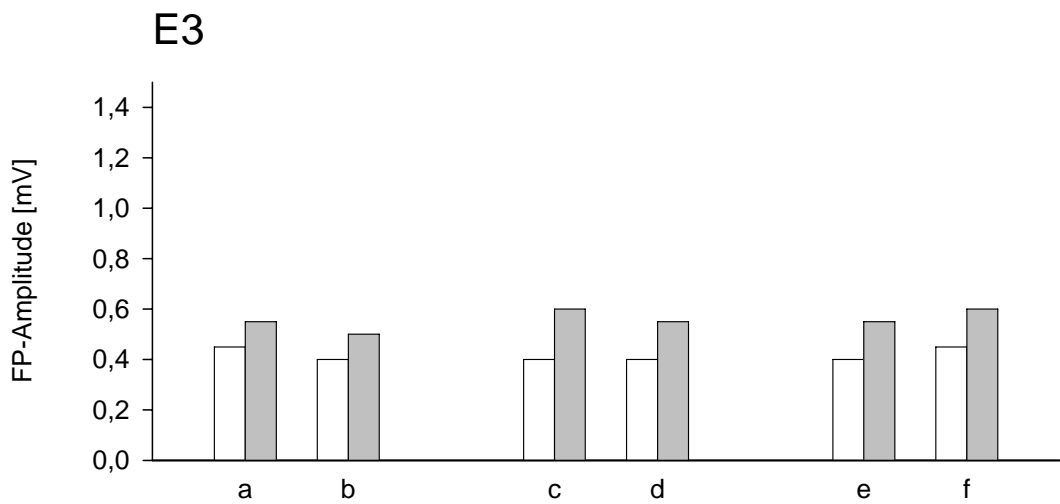
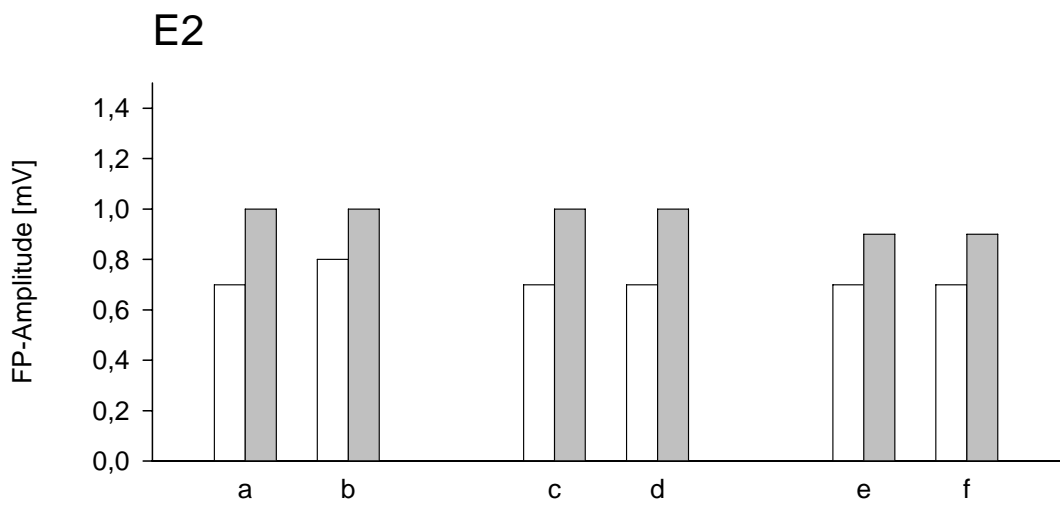
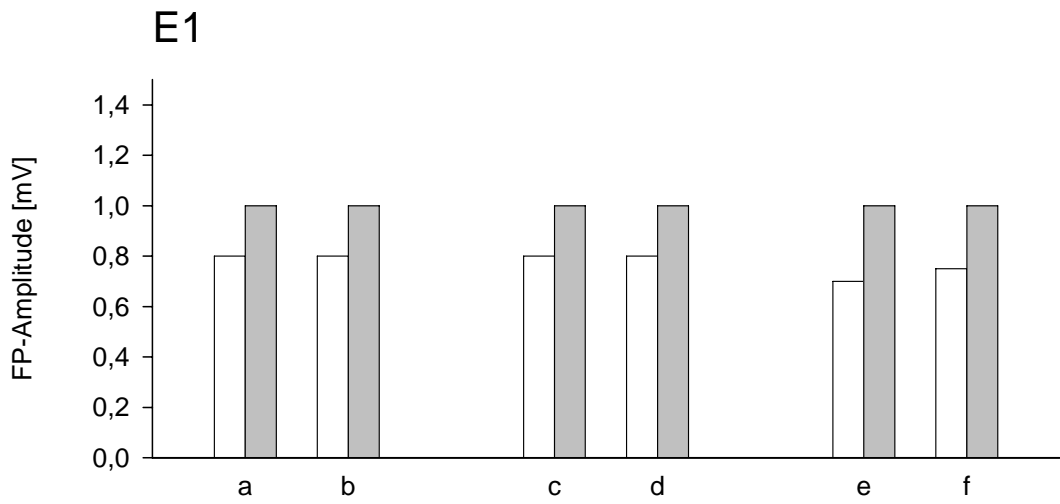


Fortsetzung Abb. 3.1-2

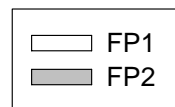
D3



Fortsetzung Abb. 3.1-2

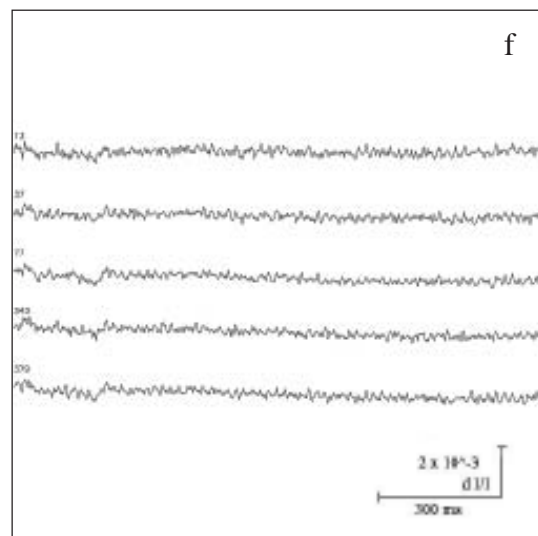
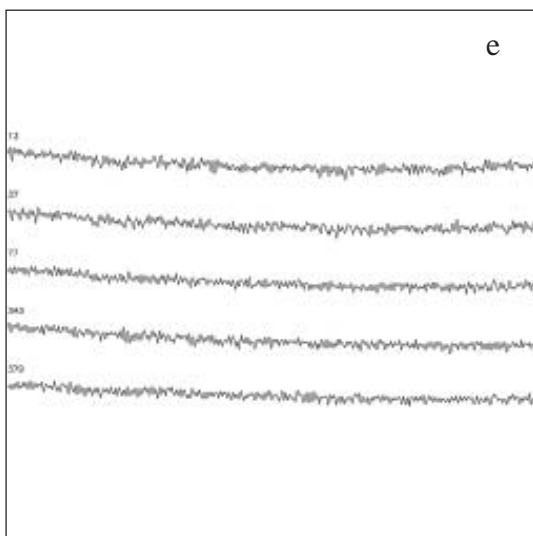
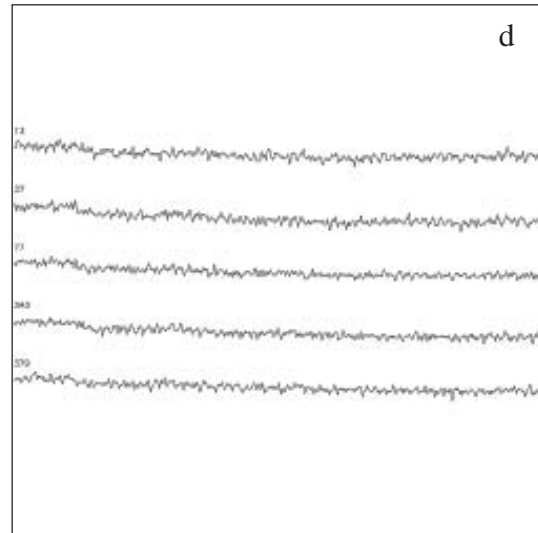
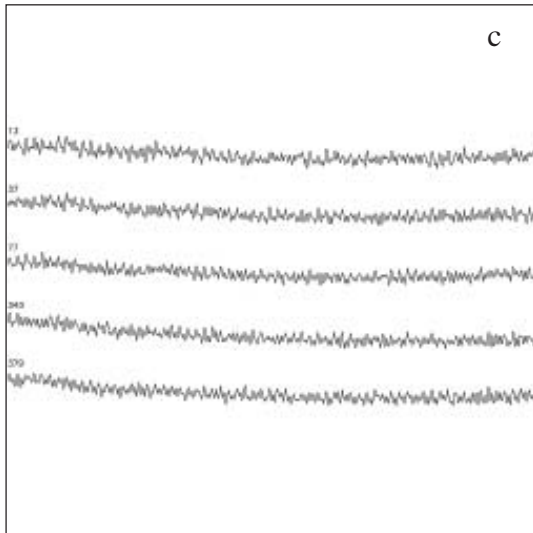
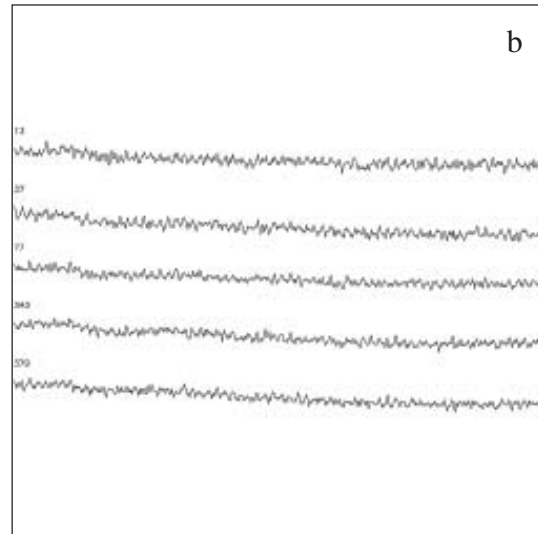
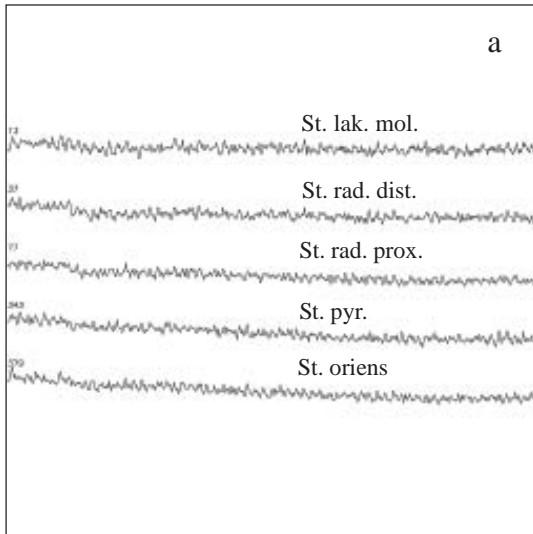


Versuchs-Protokoll



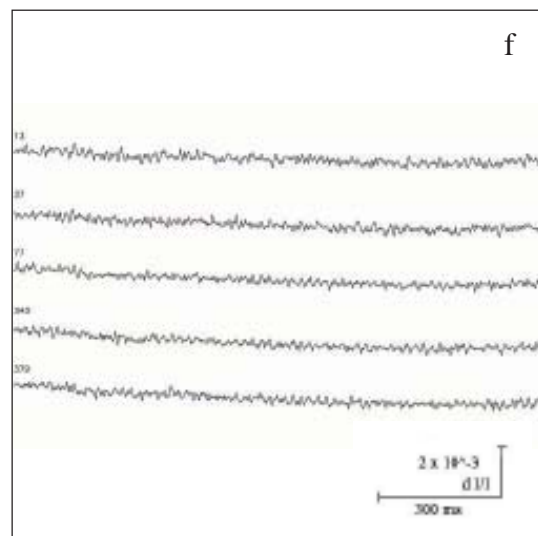
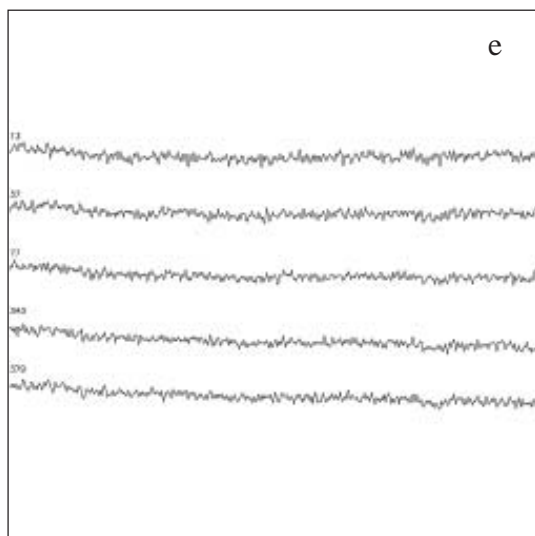
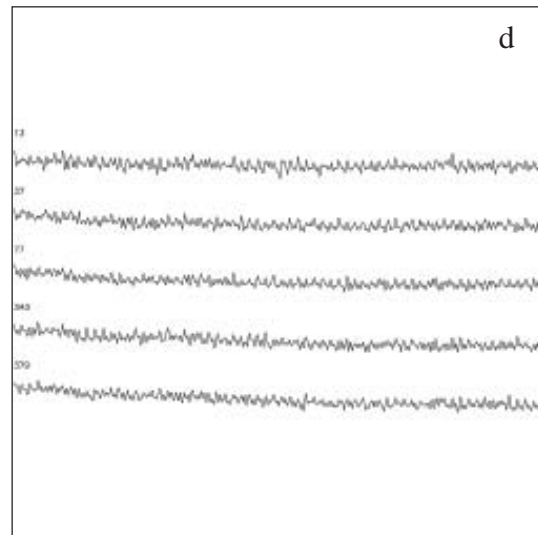
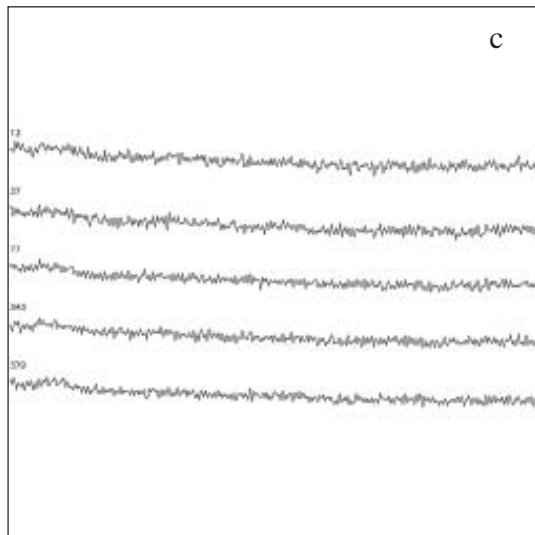
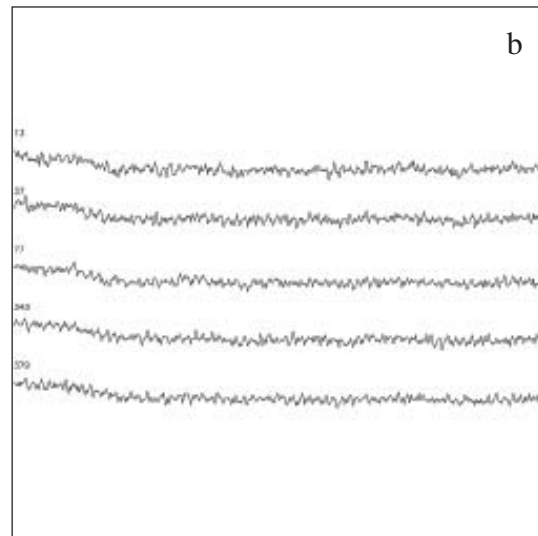
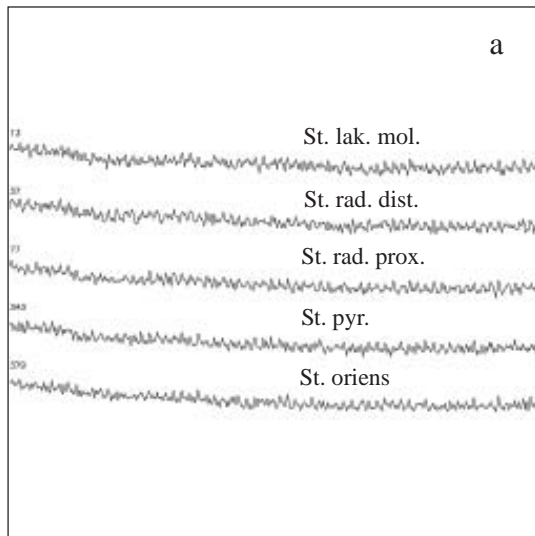
Fortsetzung Abb. 3.1-2

F1



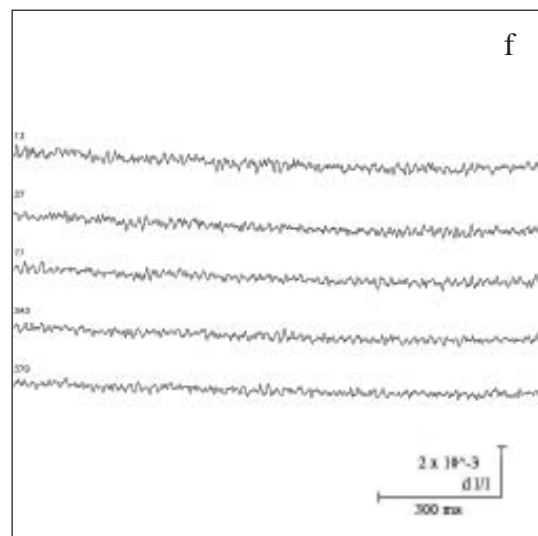
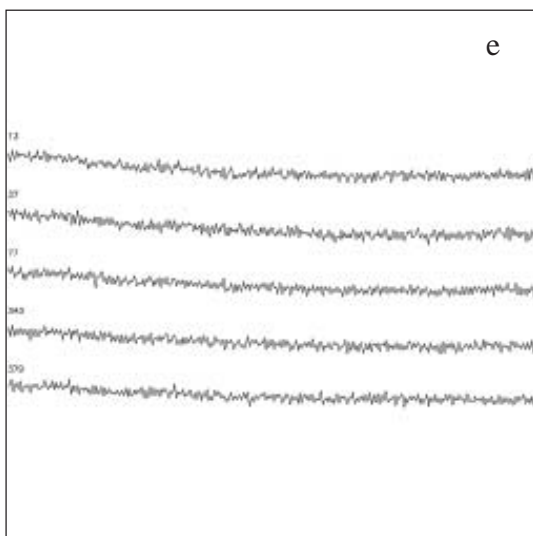
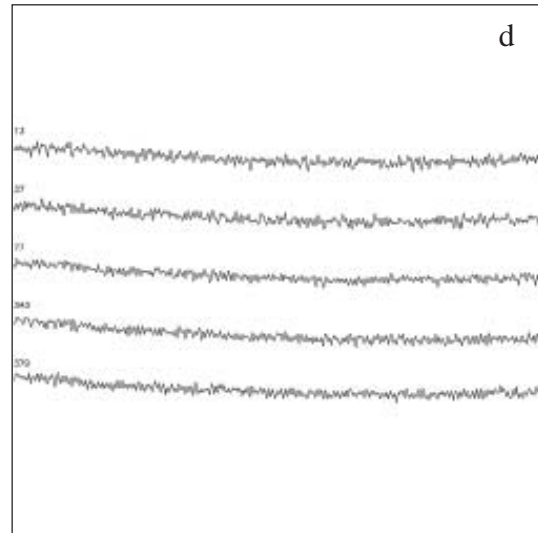
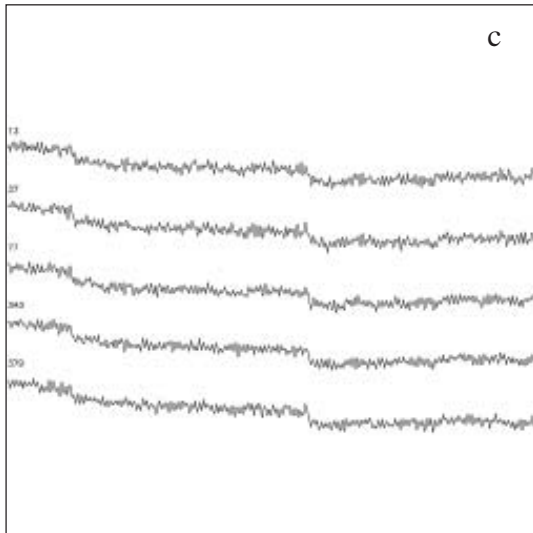
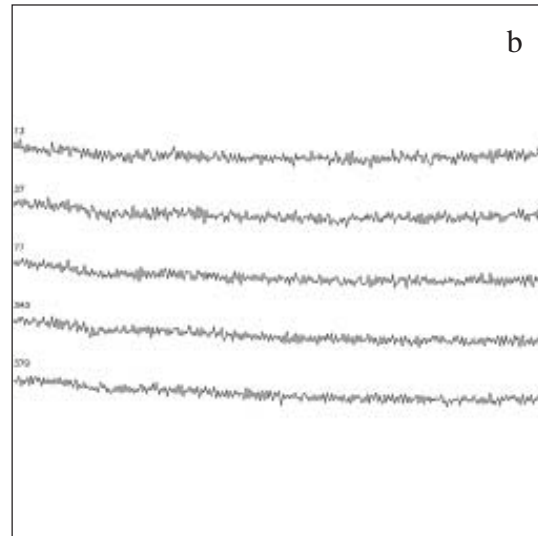
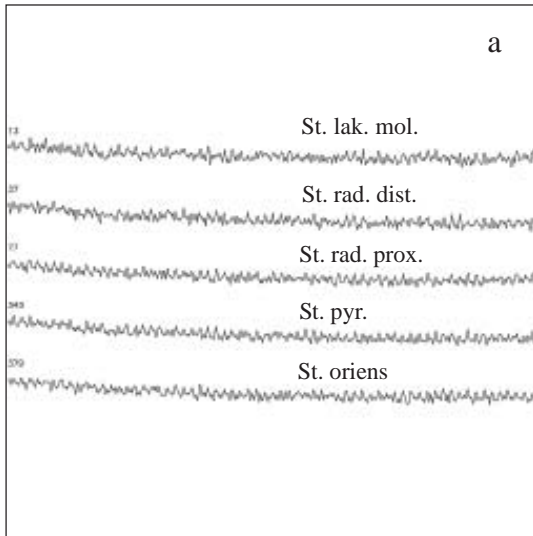
Fortsetzung Abb. 3.1-2

F2

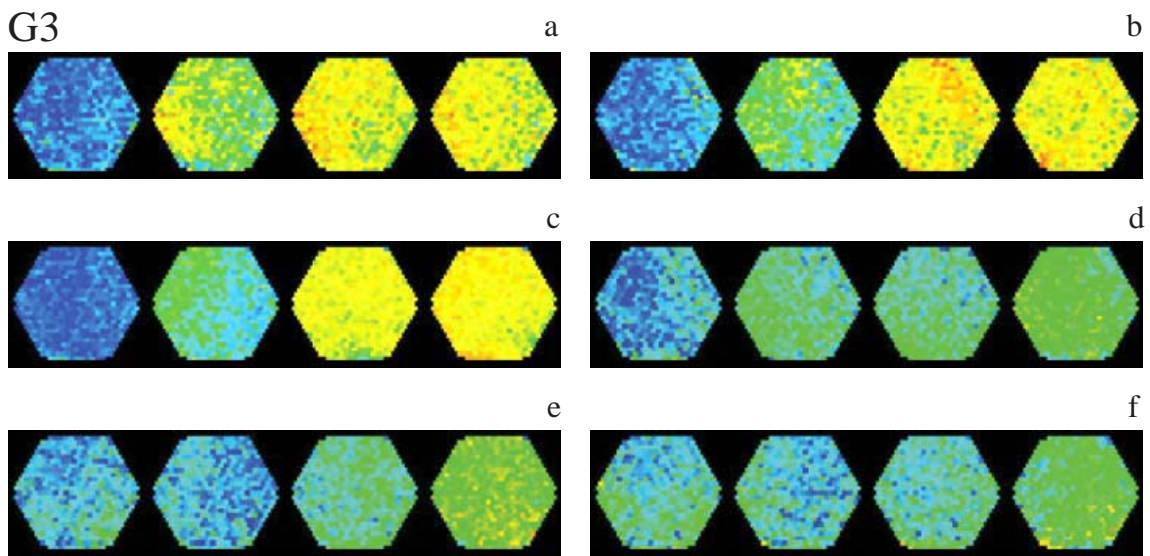
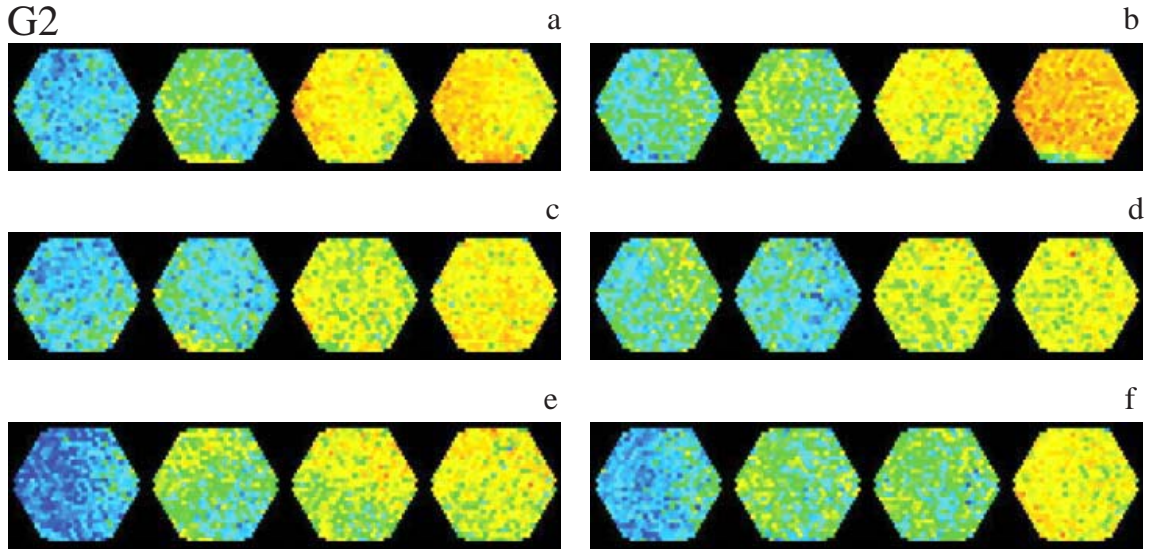
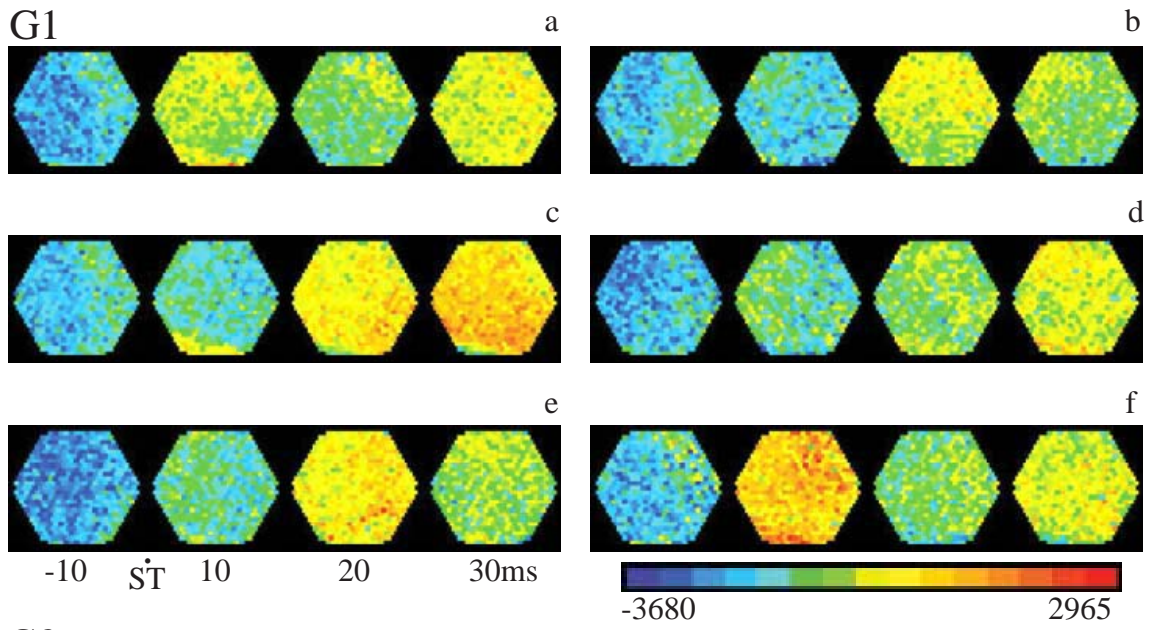


Fortsetzung Abb. 3.1-2

F3



Fortsetzung Abb. 3.1-2



Fortsetzung Abb. 3.1-2

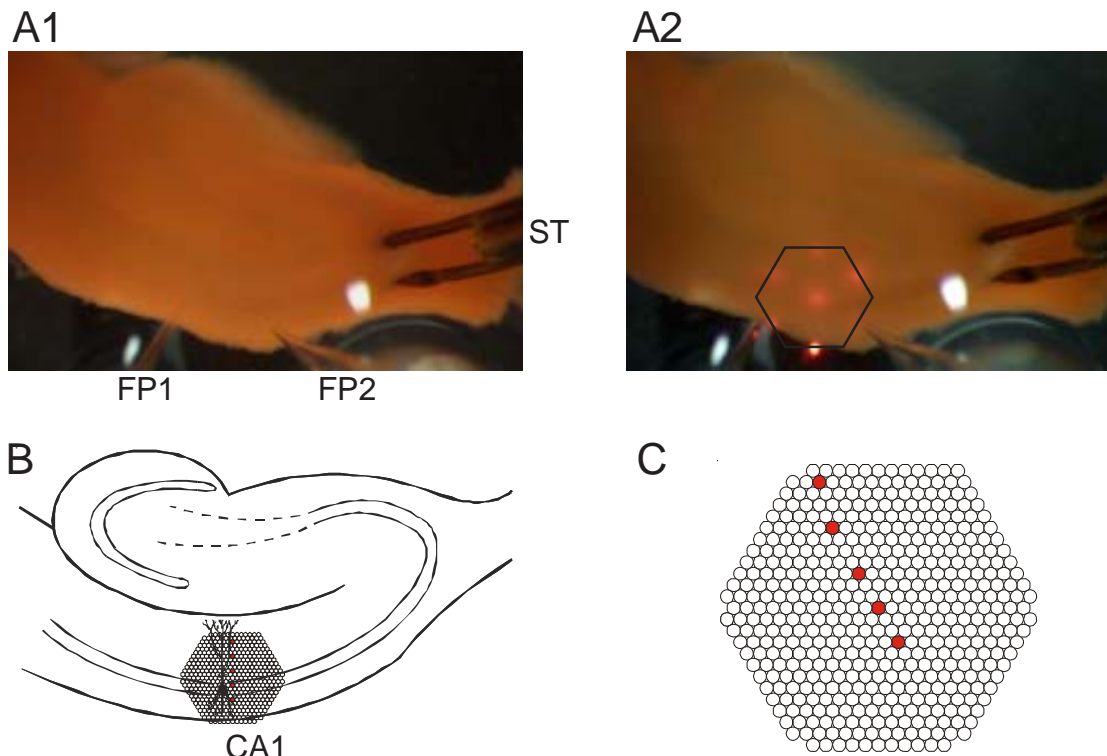
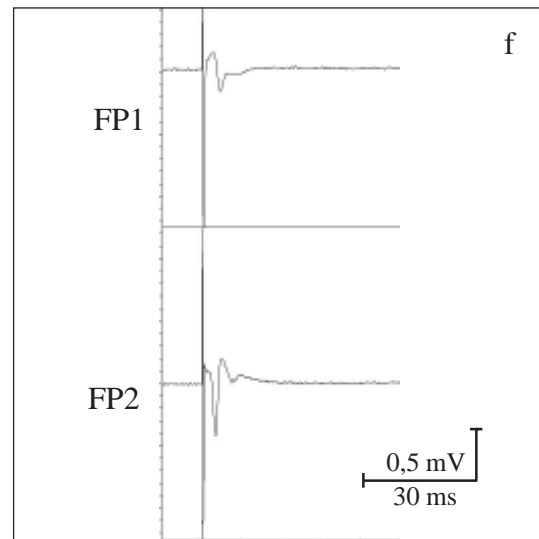
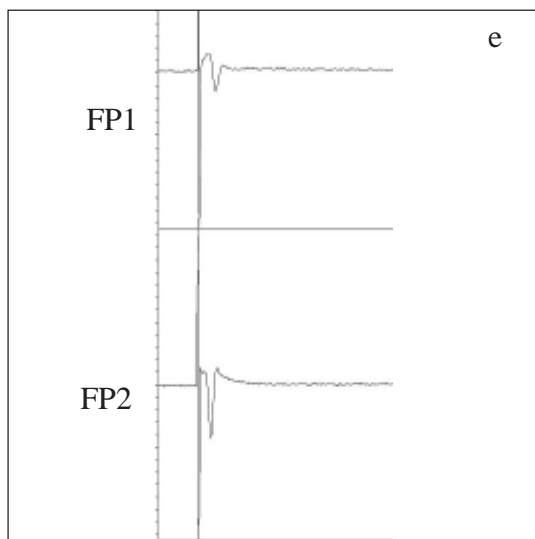
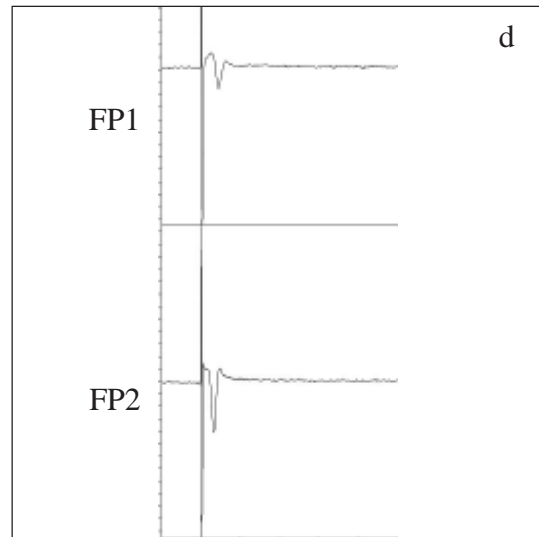
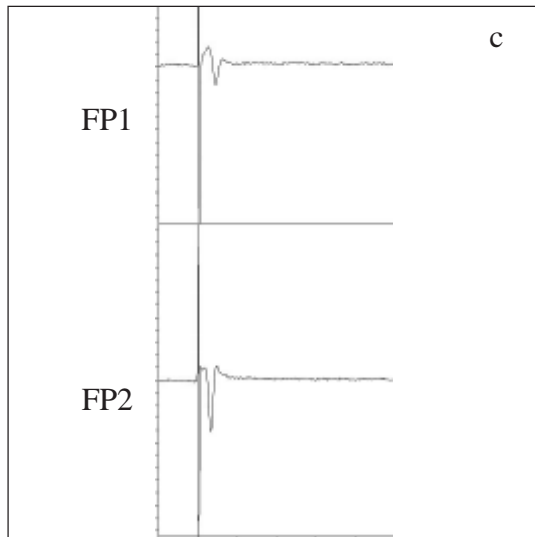
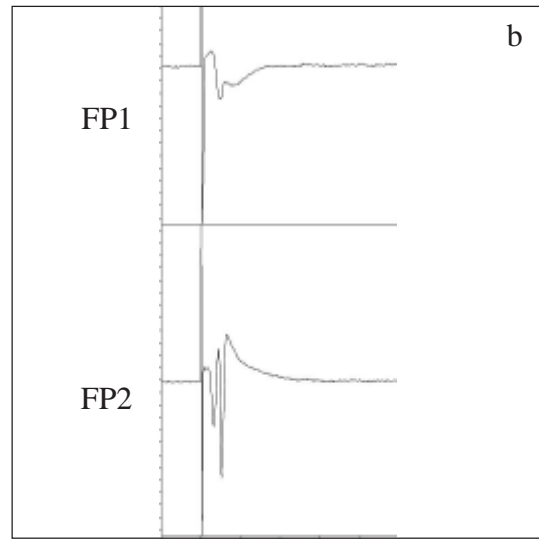
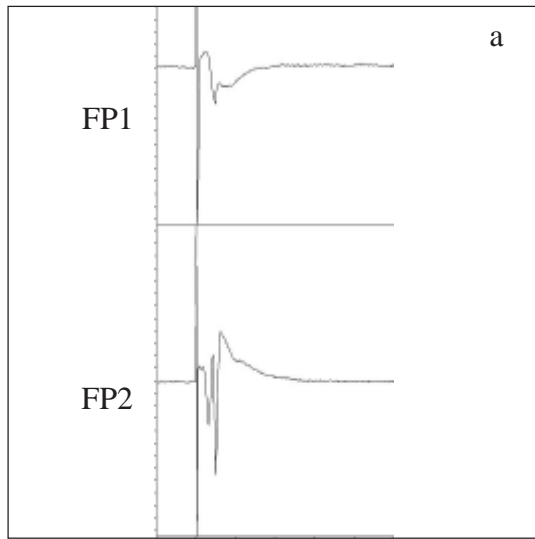


Abb. 3.1-3

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 20 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

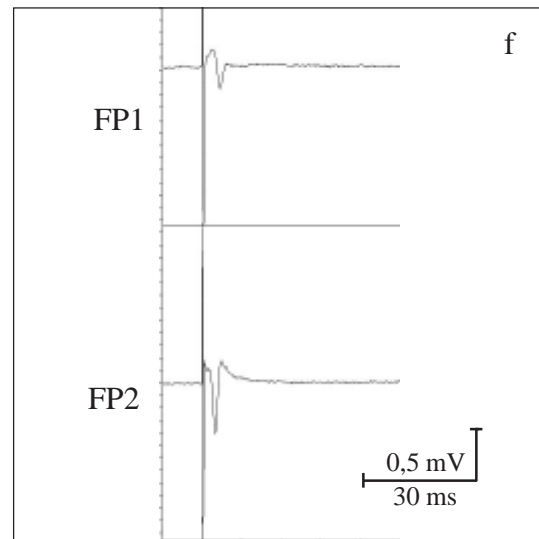
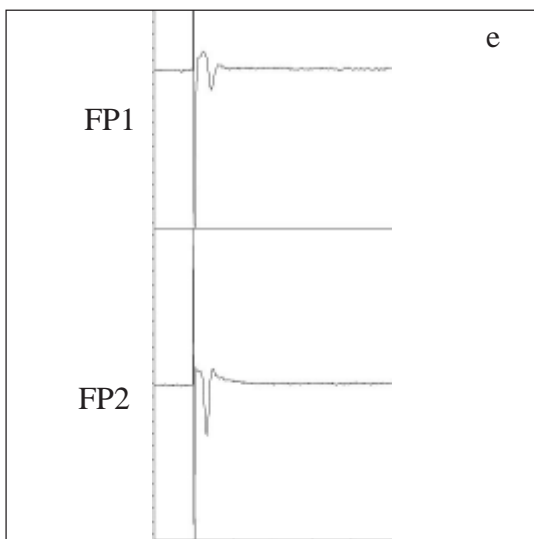
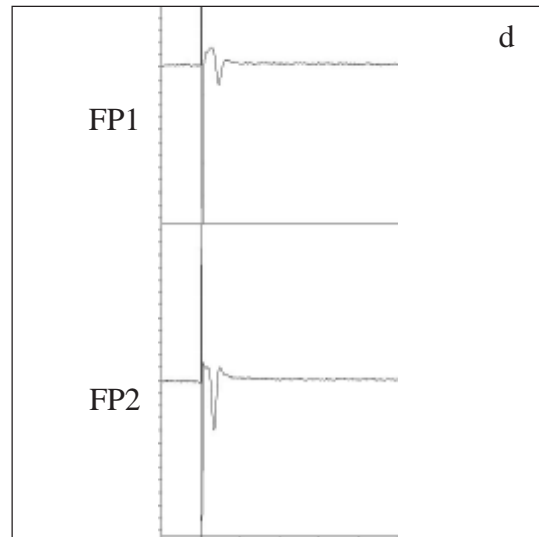
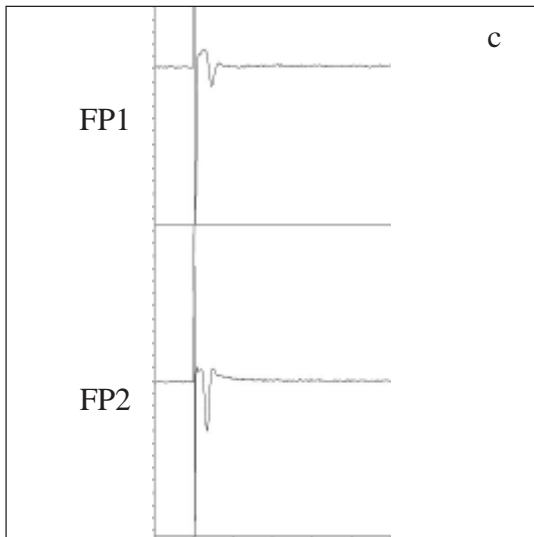
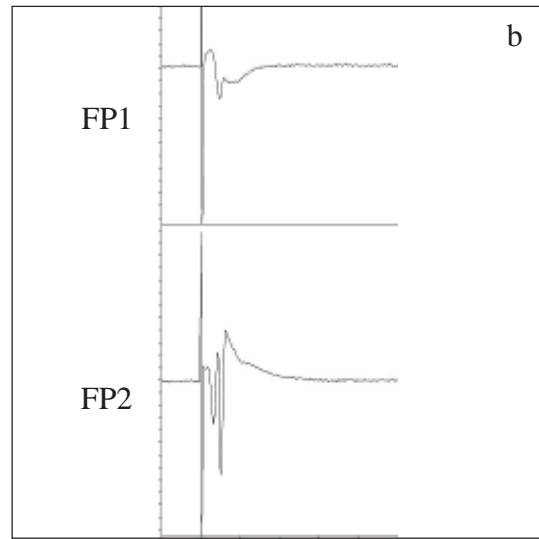
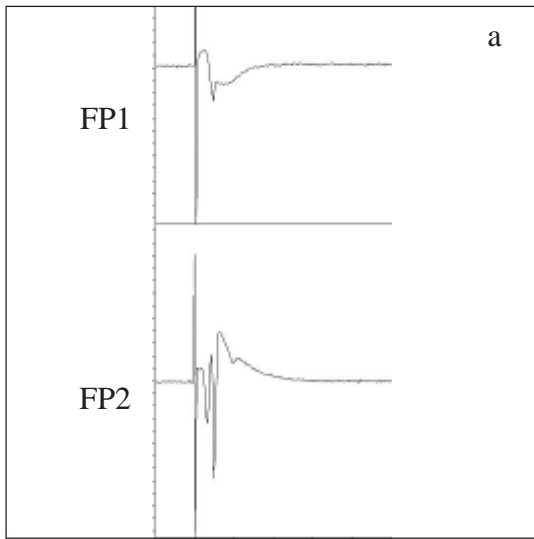
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (20 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



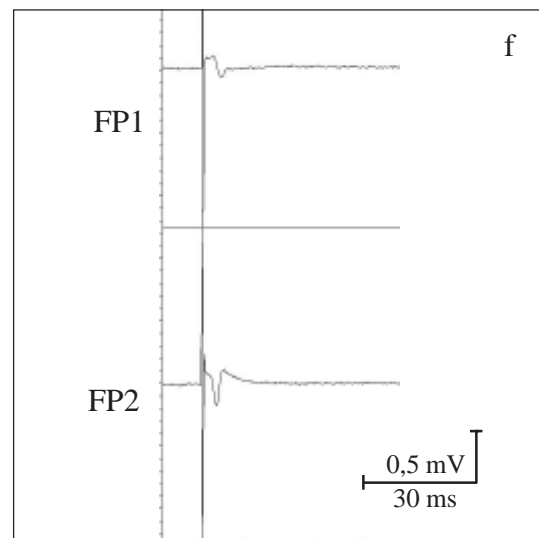
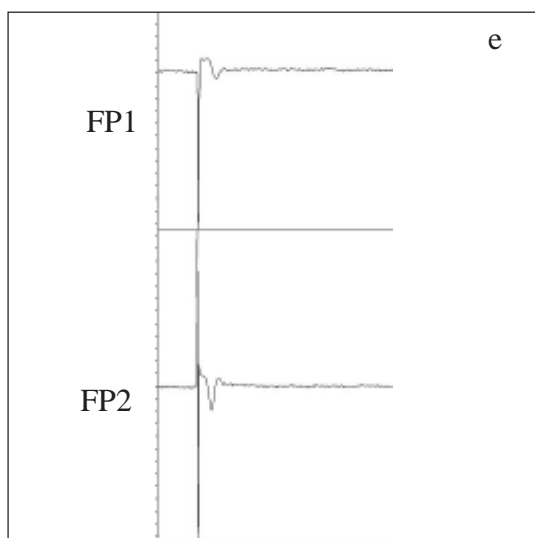
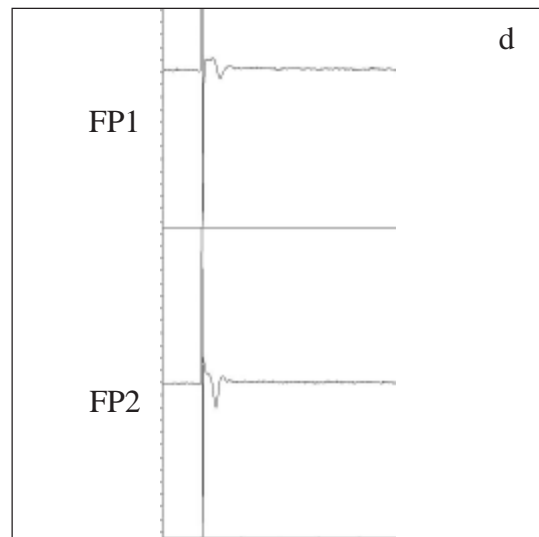
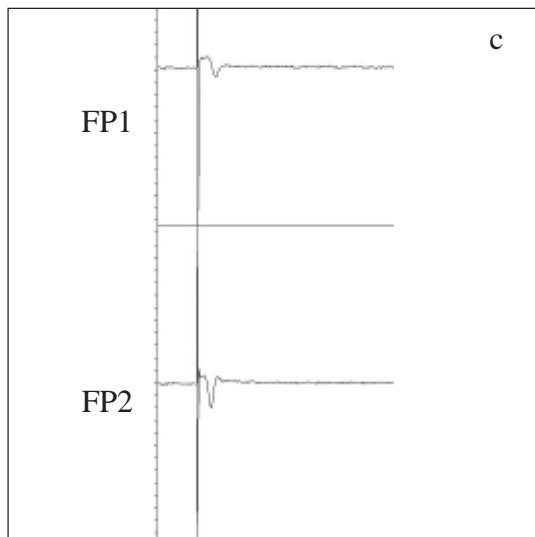
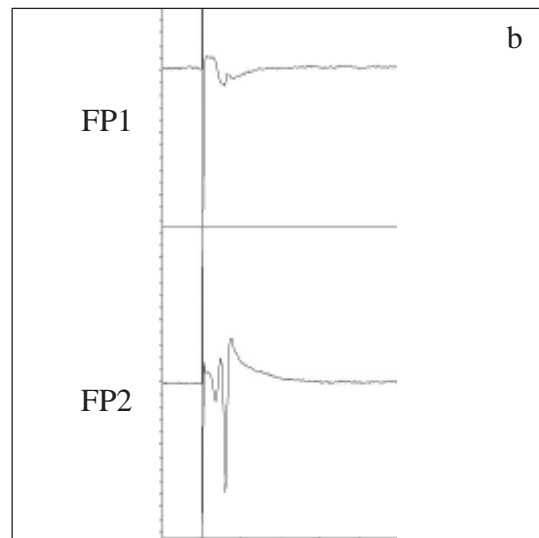
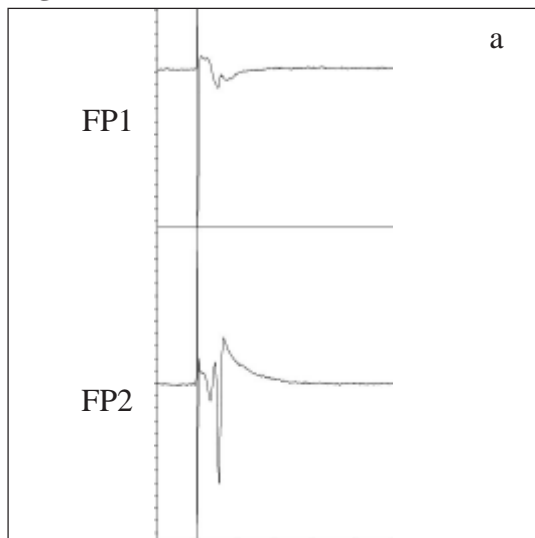
Fortsetzung Abb. 3.1-3

D2

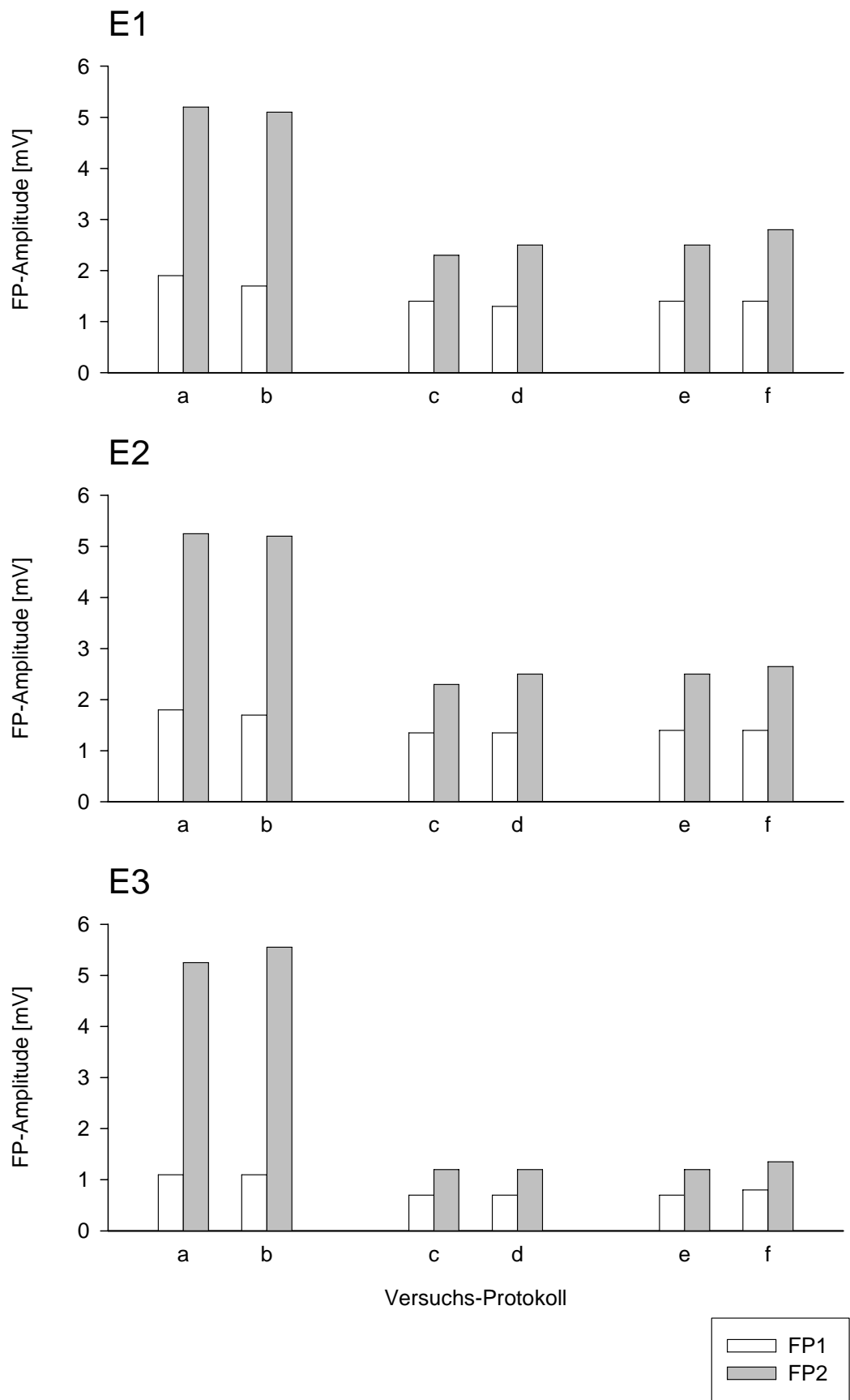


Fortsetzung Abb. 3.1-3

D3

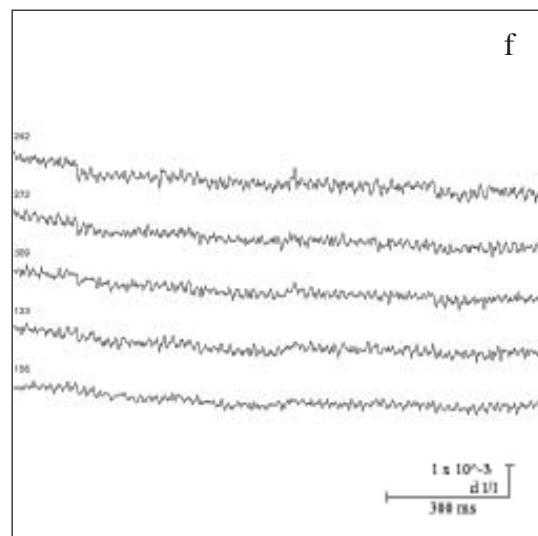
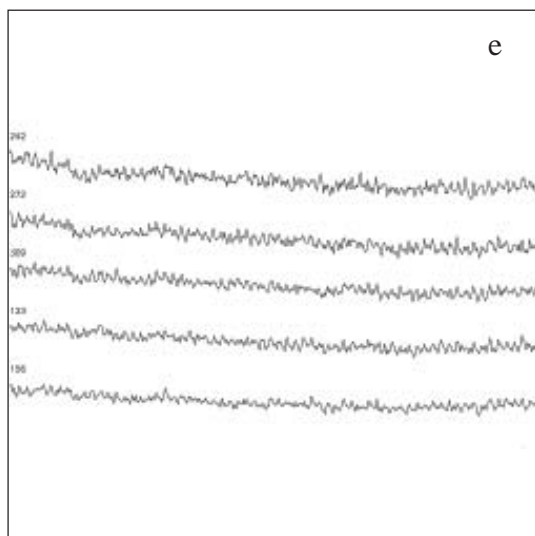
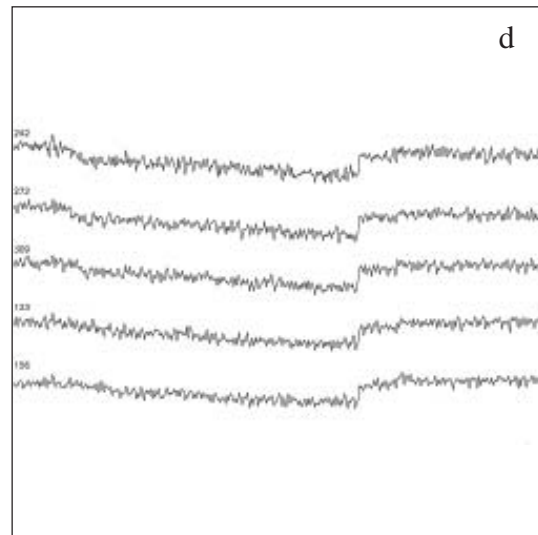
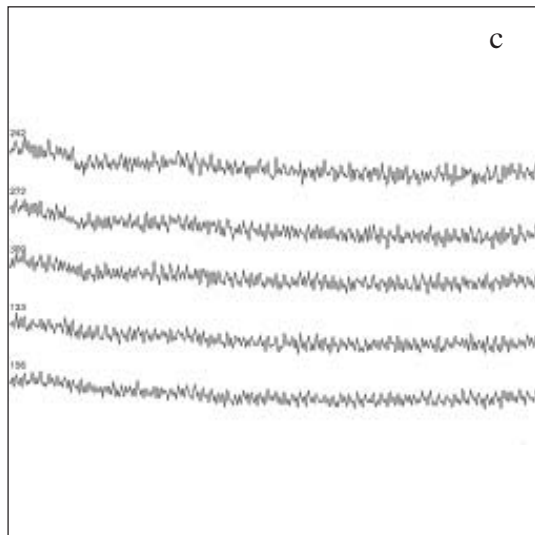
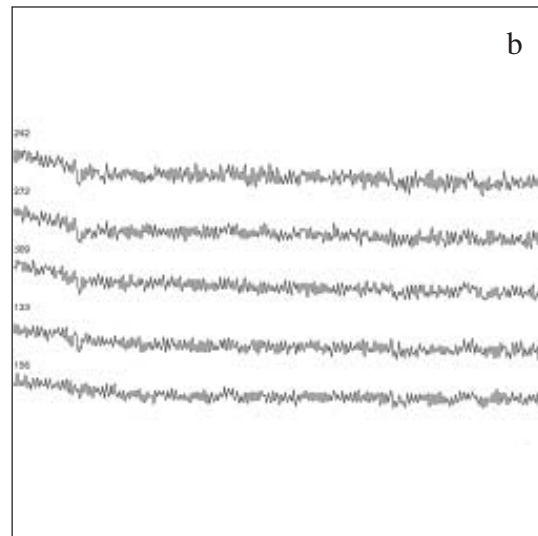
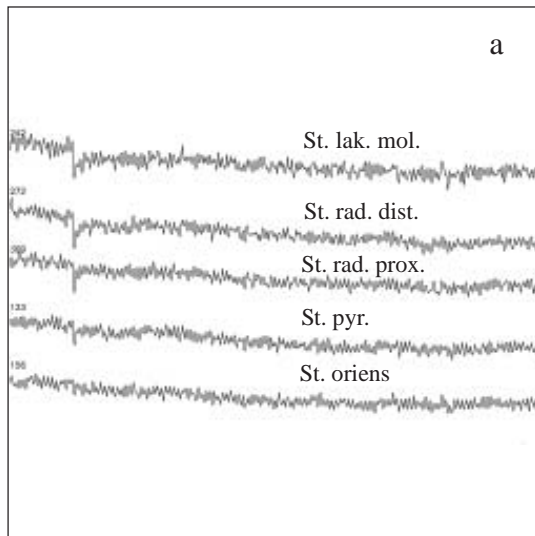


Fortsetzung Abb. 3.1-3



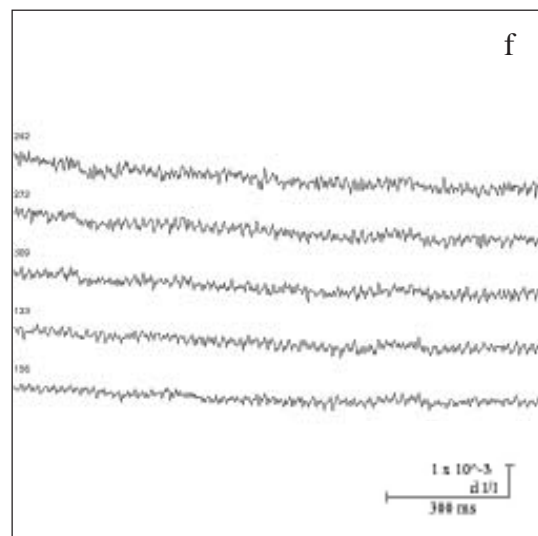
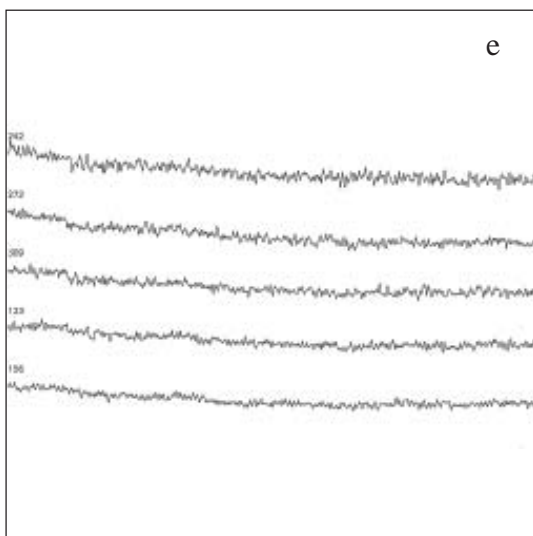
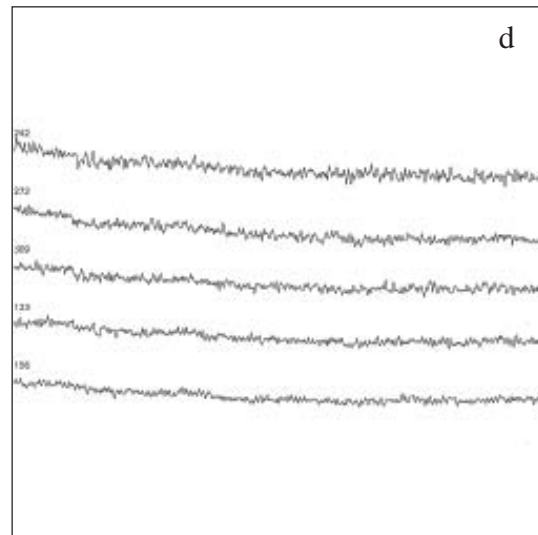
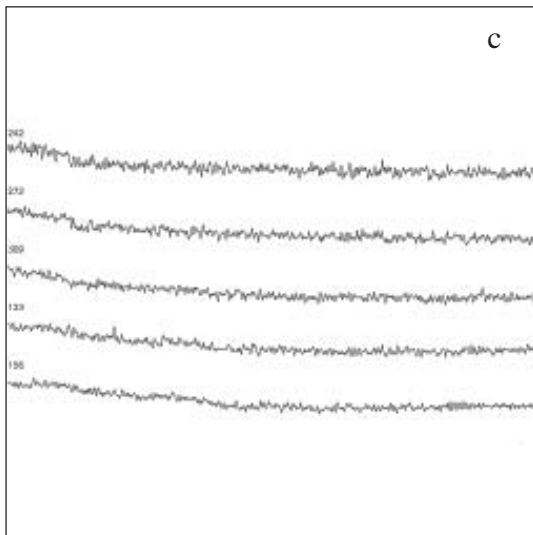
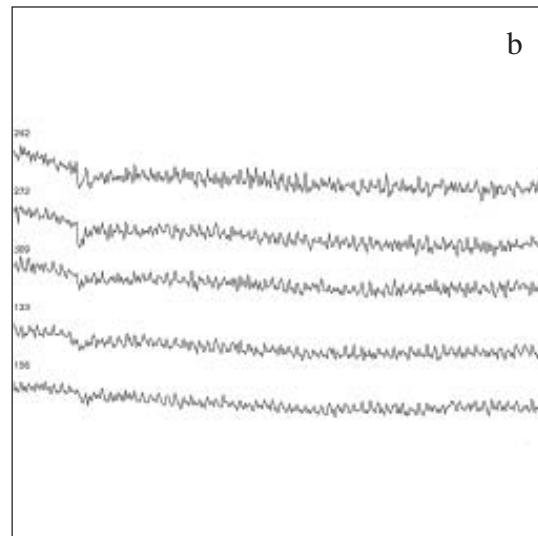
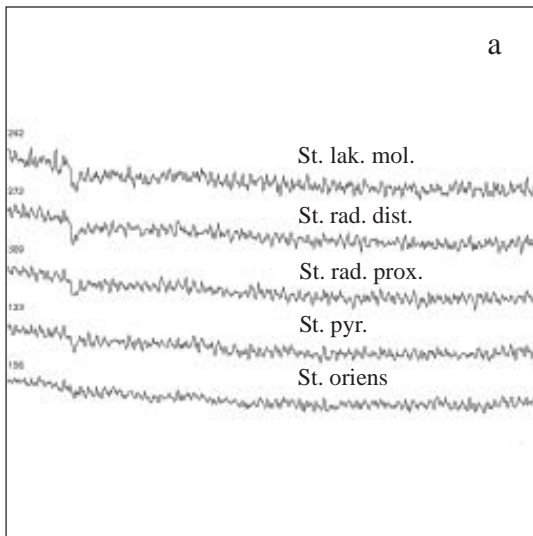
Fortsetzung Abb. 3.1-3

F1



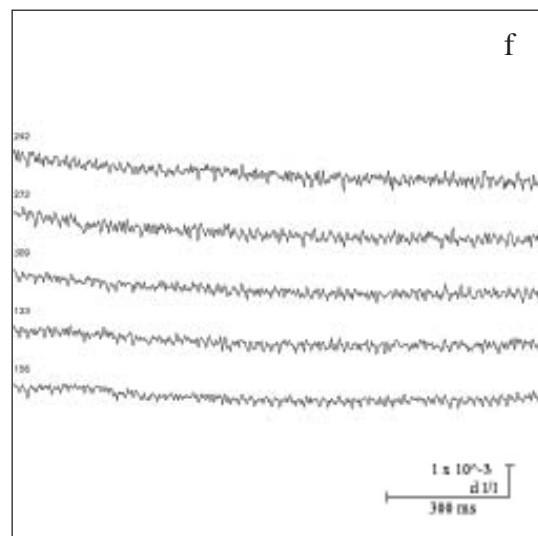
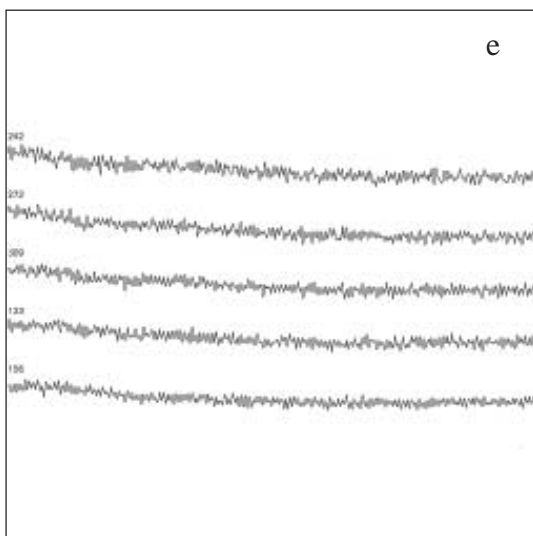
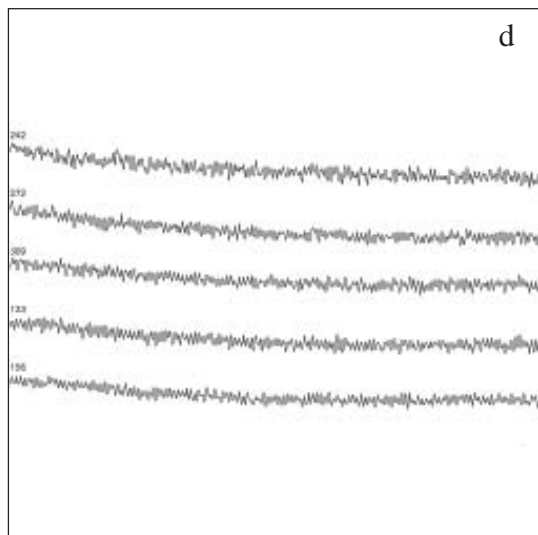
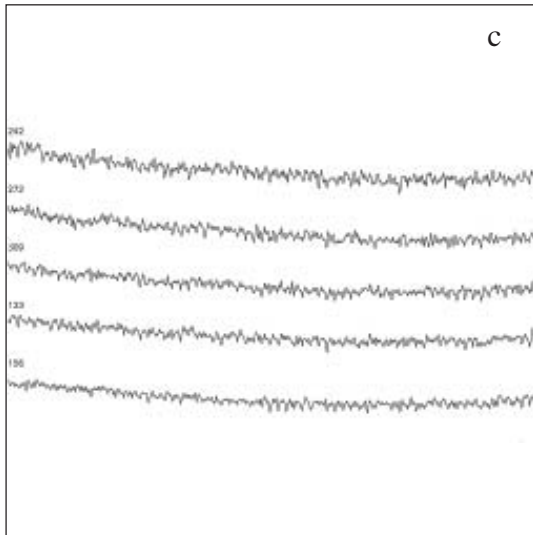
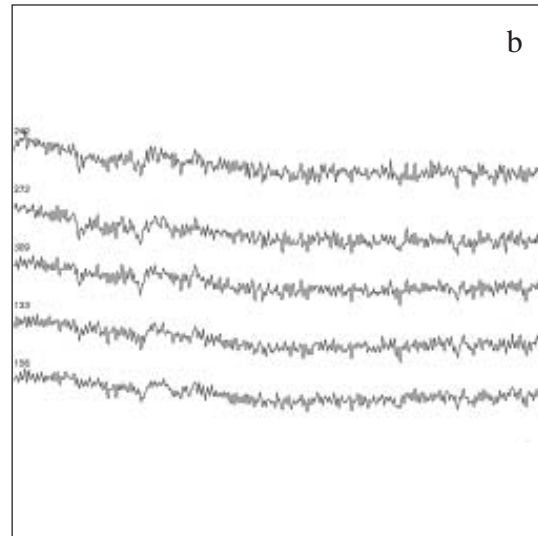
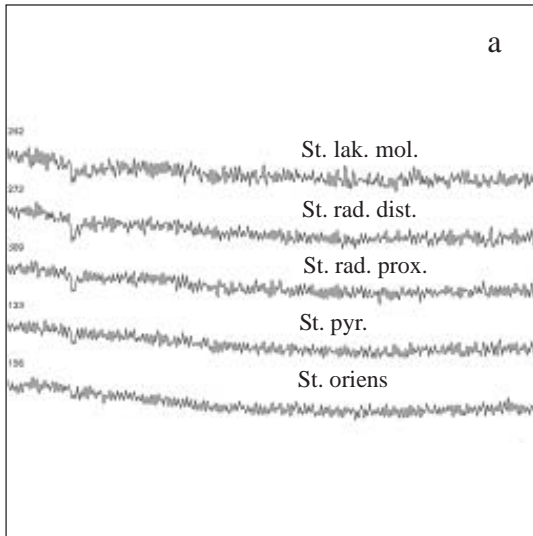
Fortsetzung Abb. 3.1-3

F2

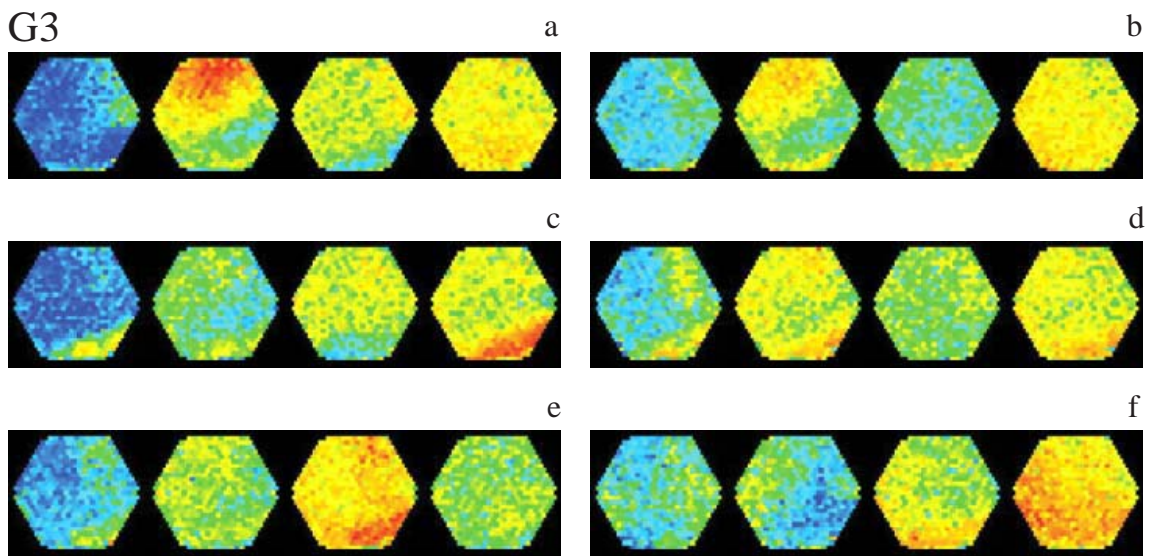
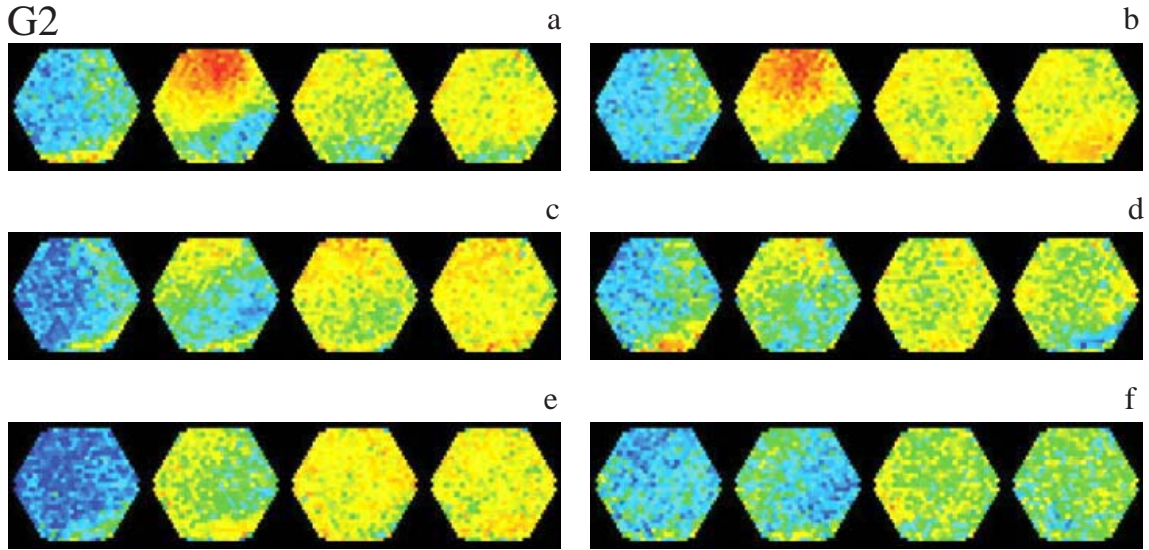
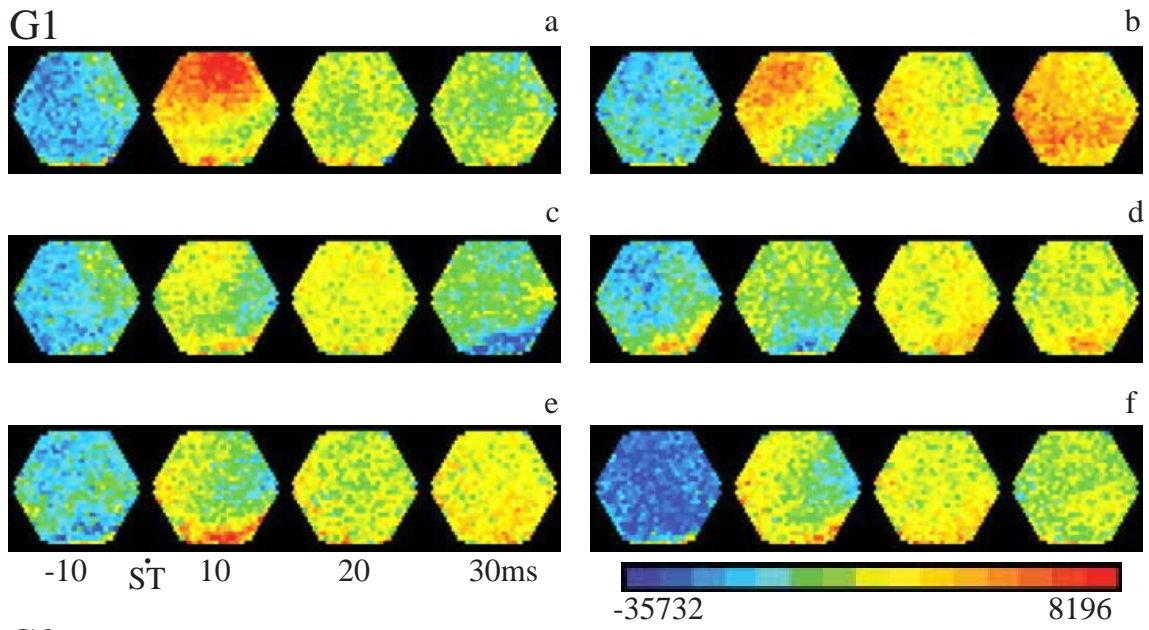


Fortsetzung Abb. 3.1-3

F3



Fortsetzung Abb. 3.1-3



Fortsetzung Abb. 3.1-3

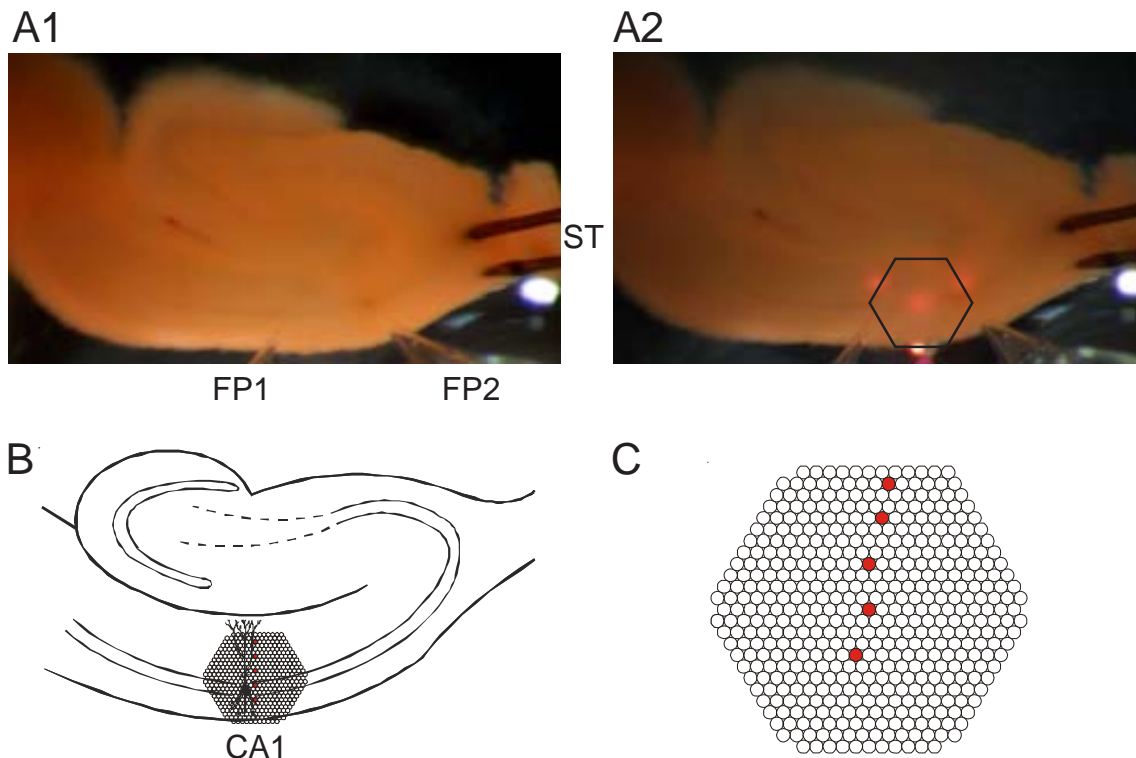
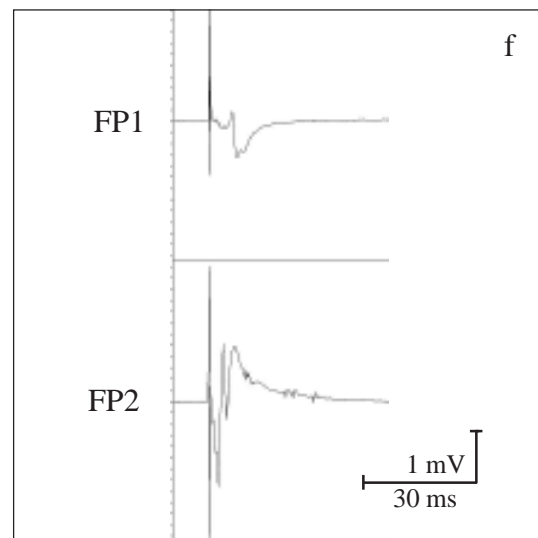
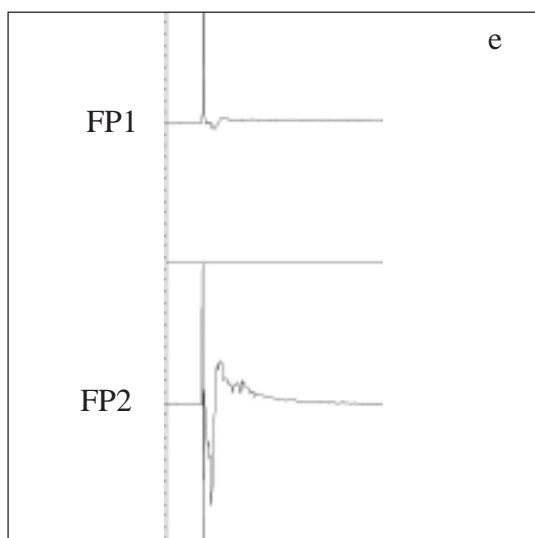
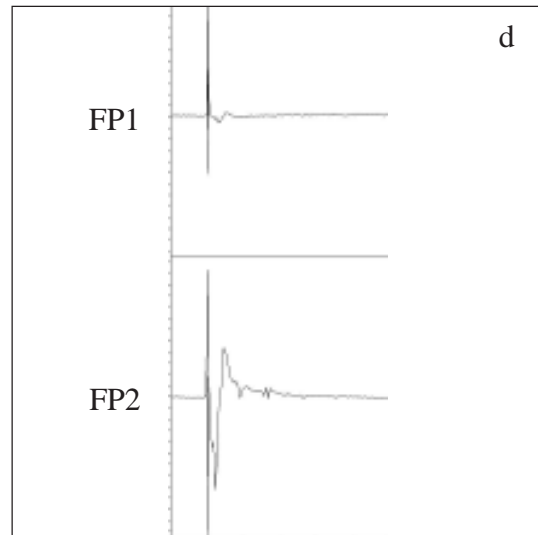
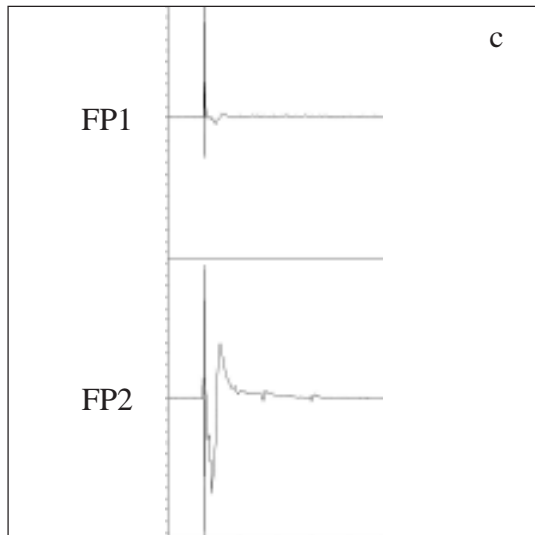
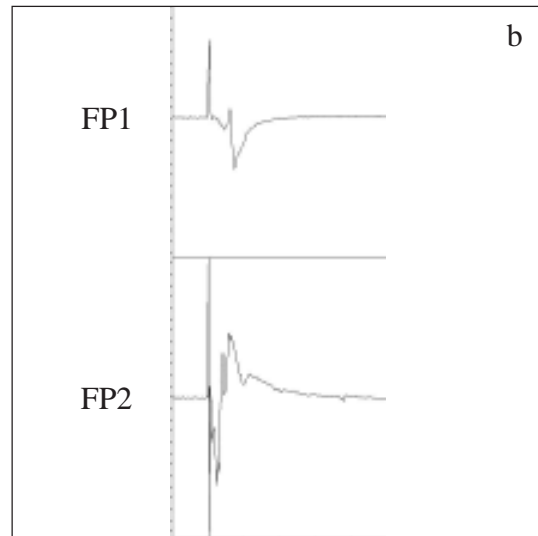
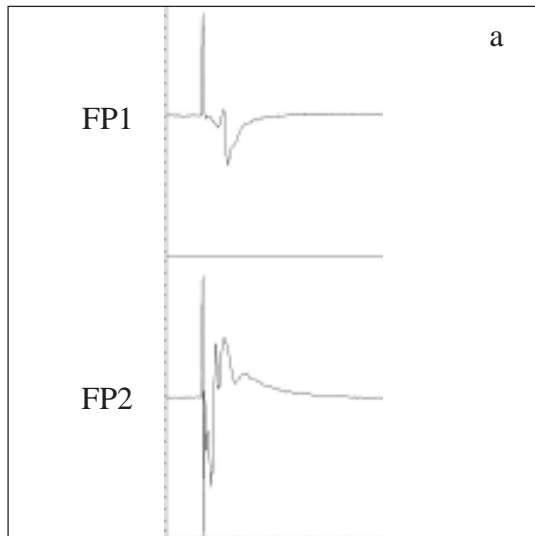


Abb. 3.1-4

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 20 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

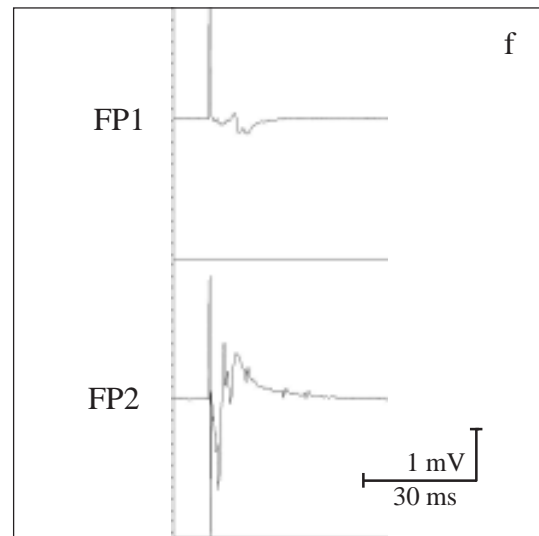
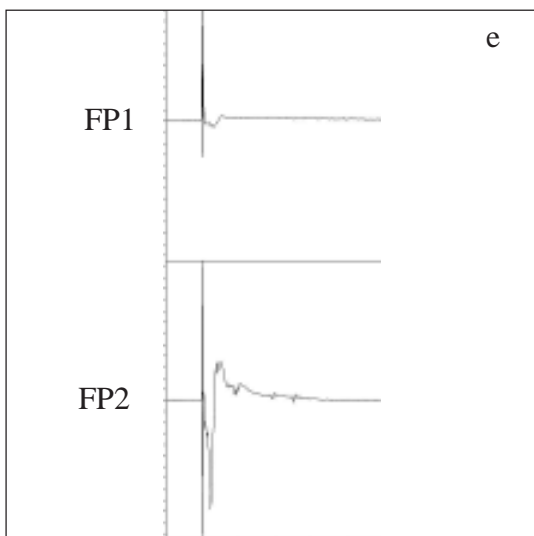
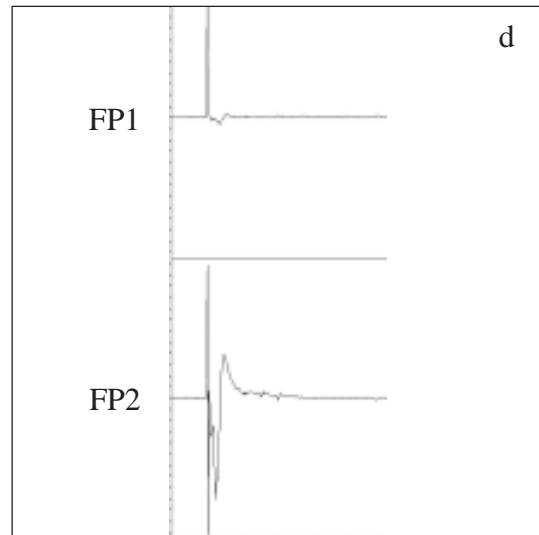
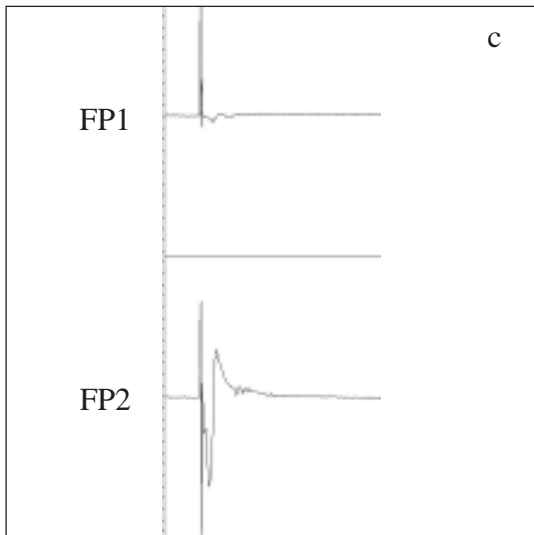
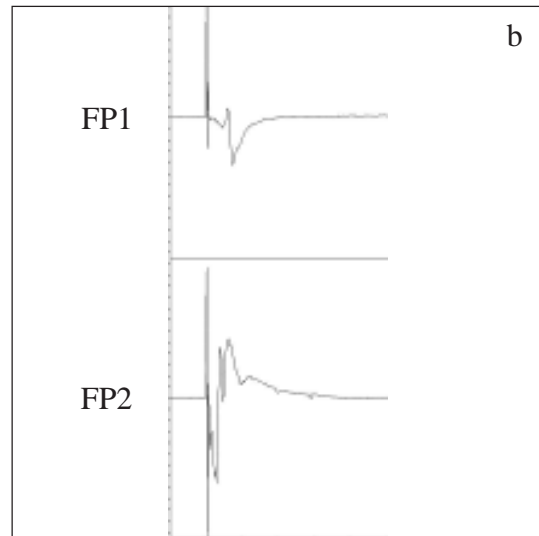
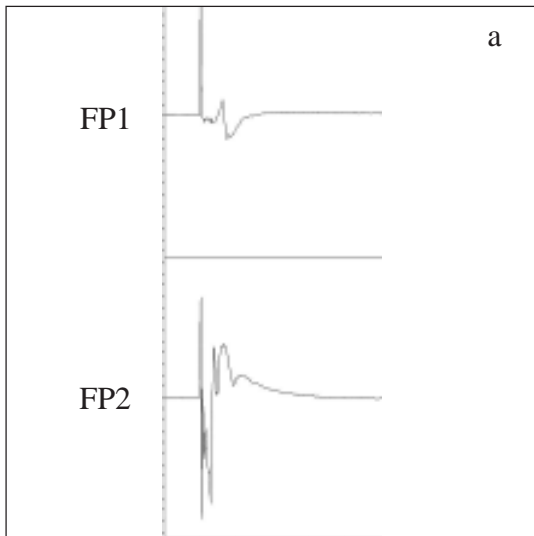
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (20 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



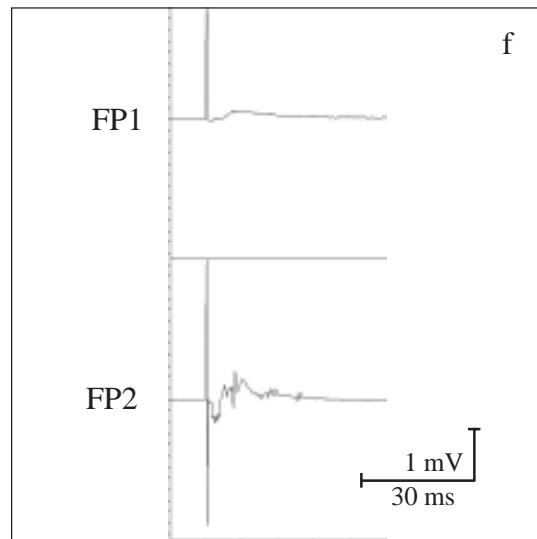
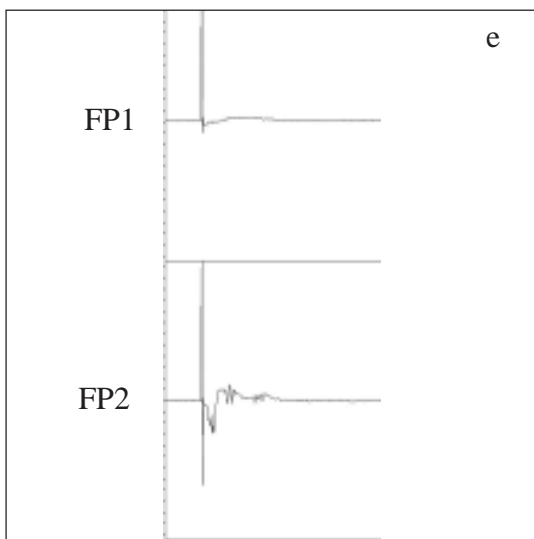
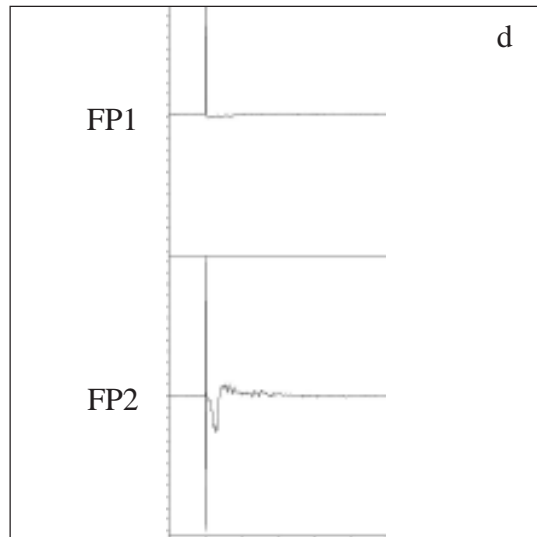
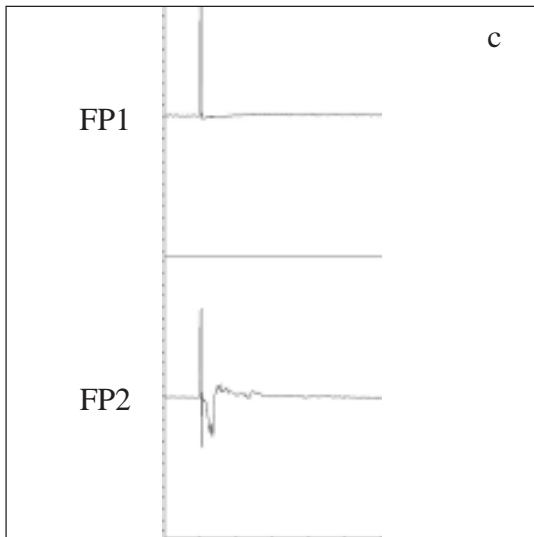
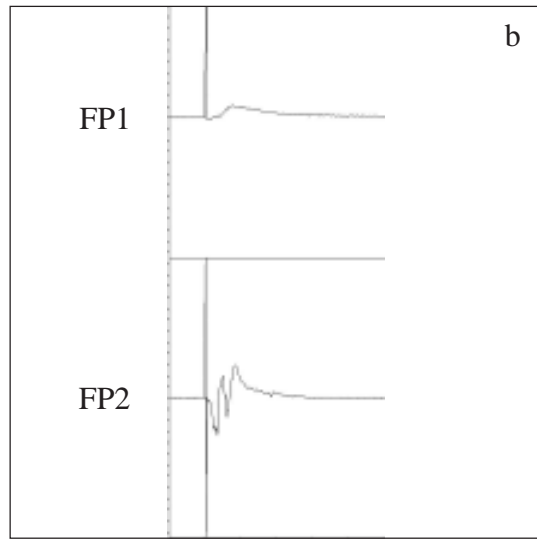
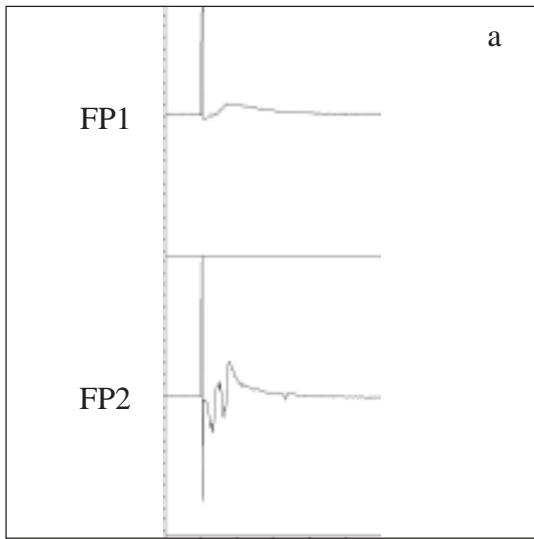
Fortsetzung Abb. 3.1-4

D2

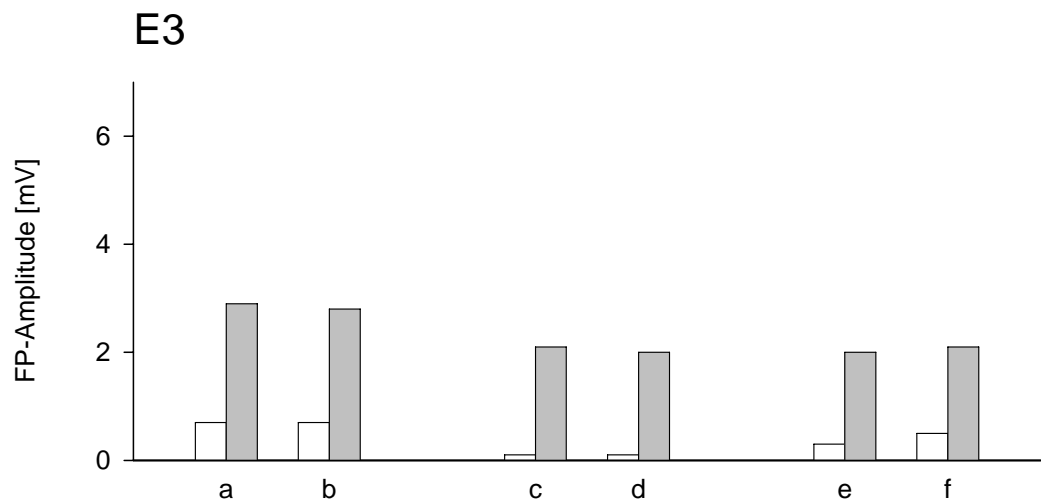
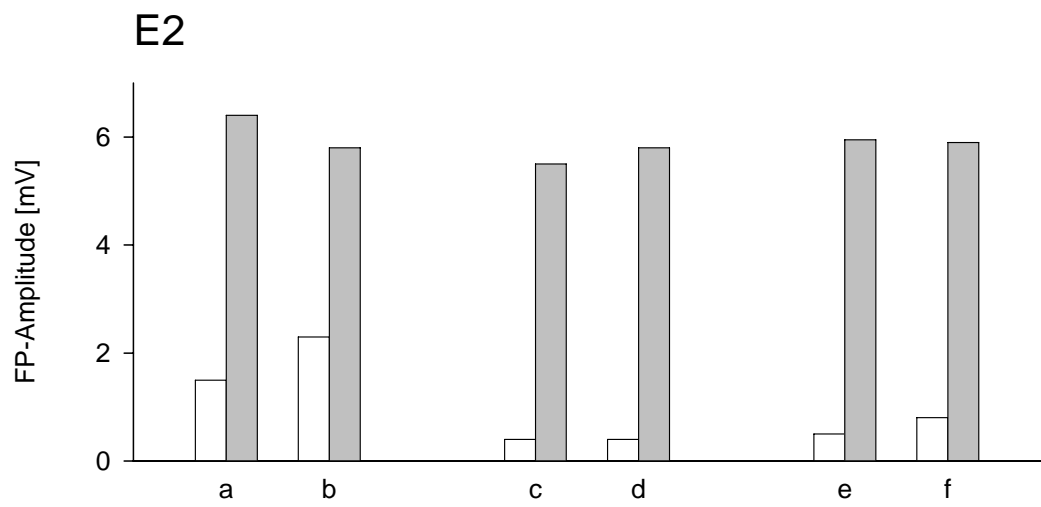
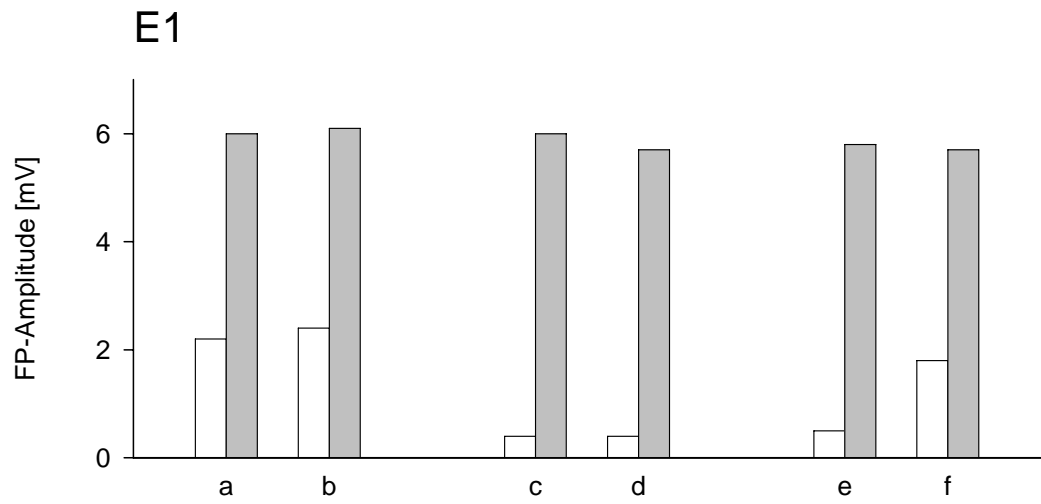


Fortsetzung Abb. 3.1-4

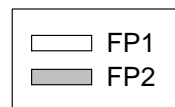
D3



Fortsetzung Abb. 3.1-4

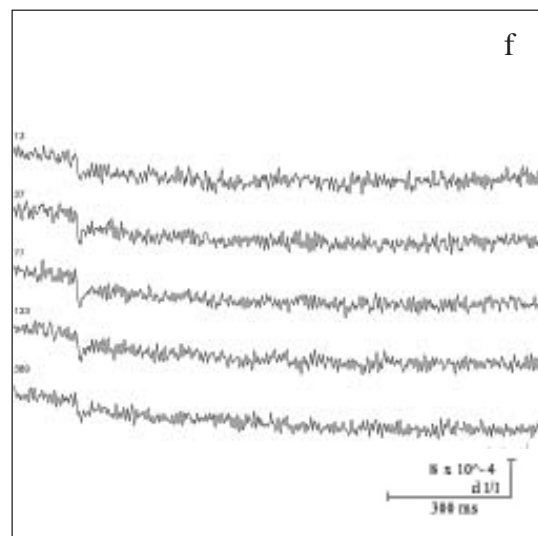
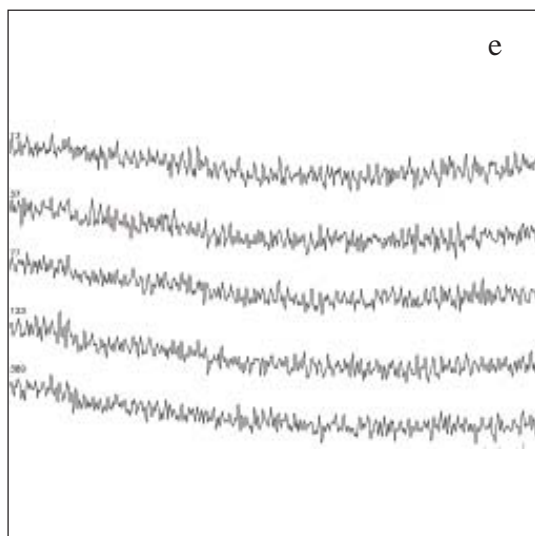
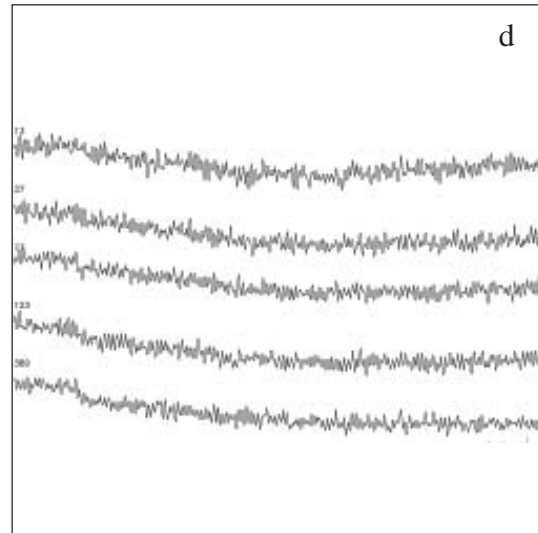
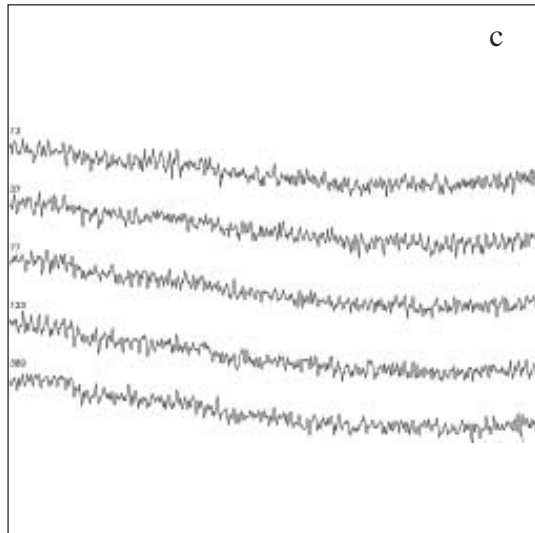
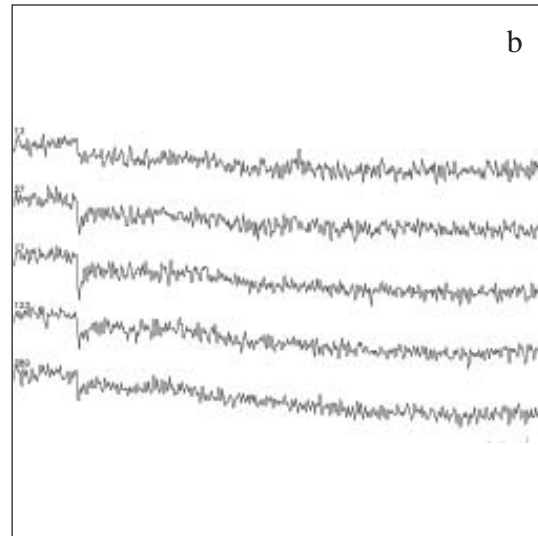
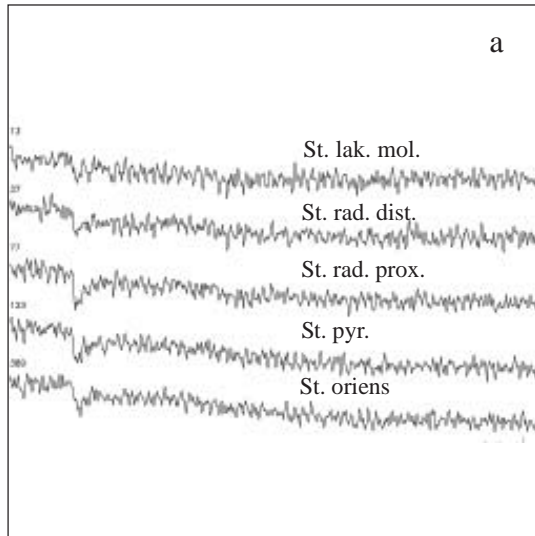


Versuchs-Protokoll



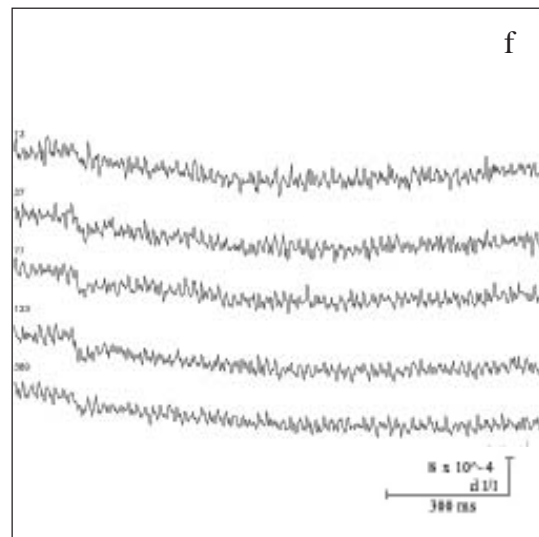
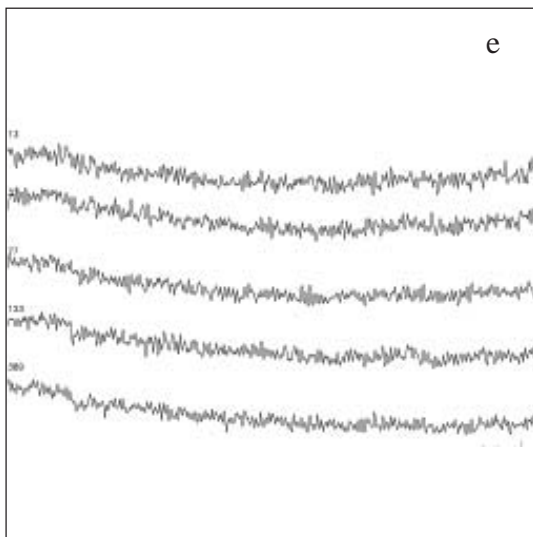
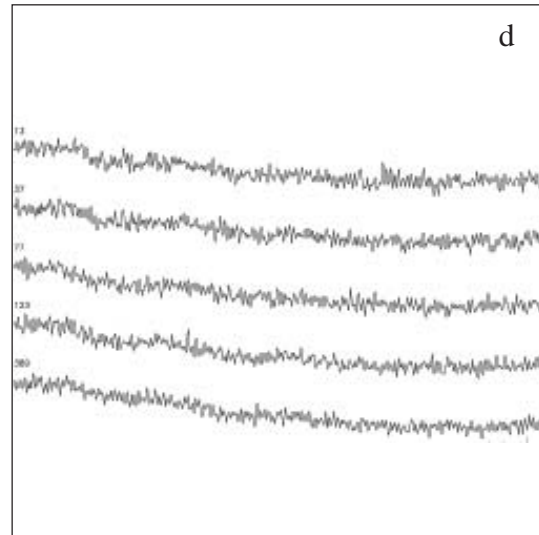
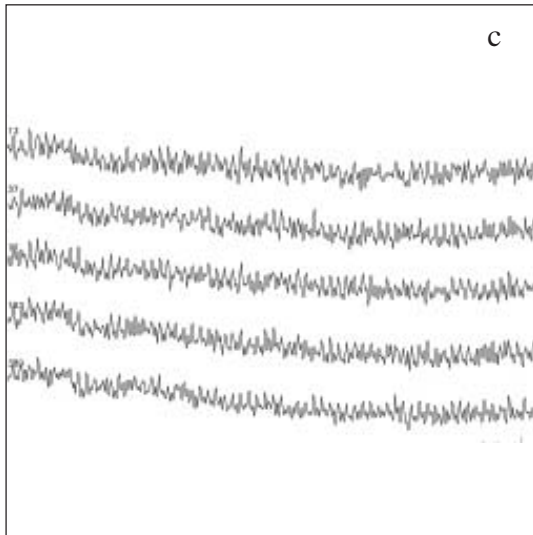
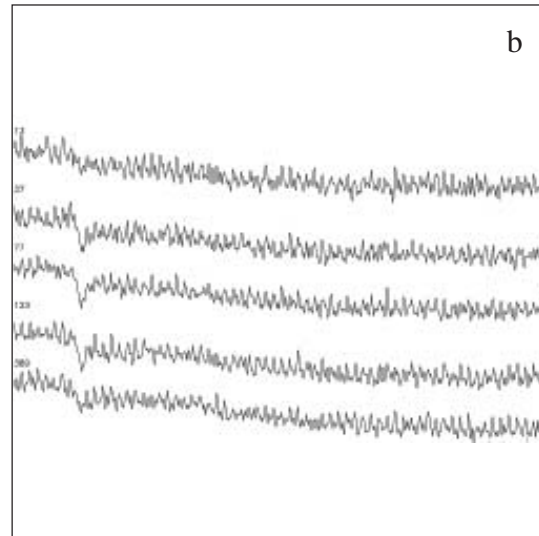
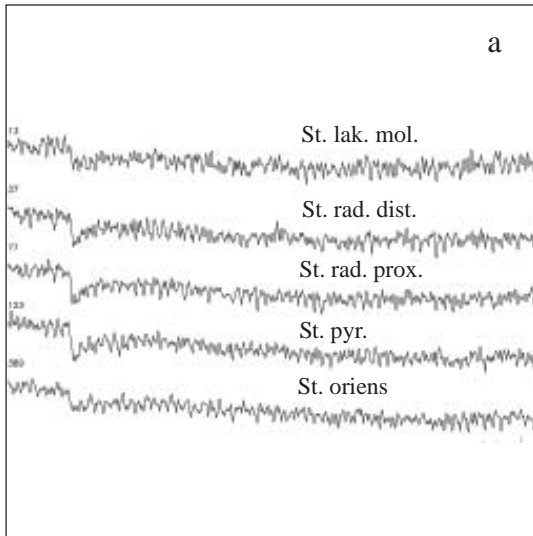
Fortsetzung Abb. 3.1-4

F1



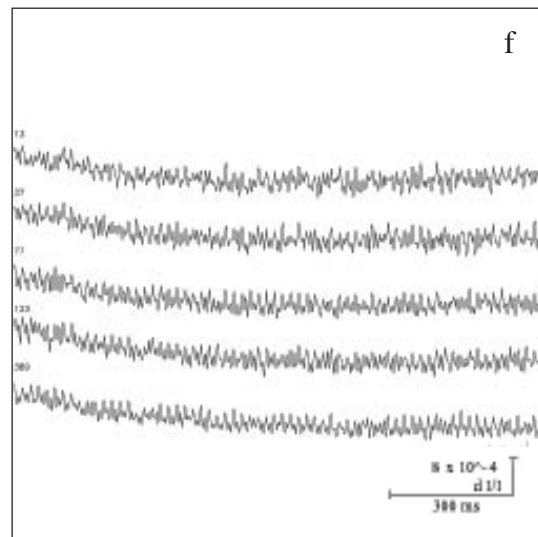
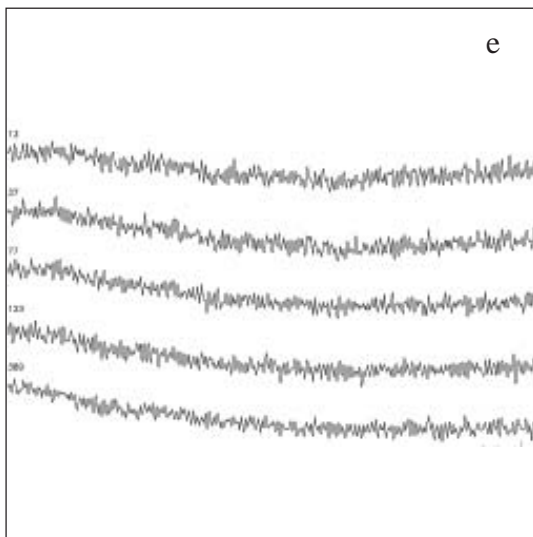
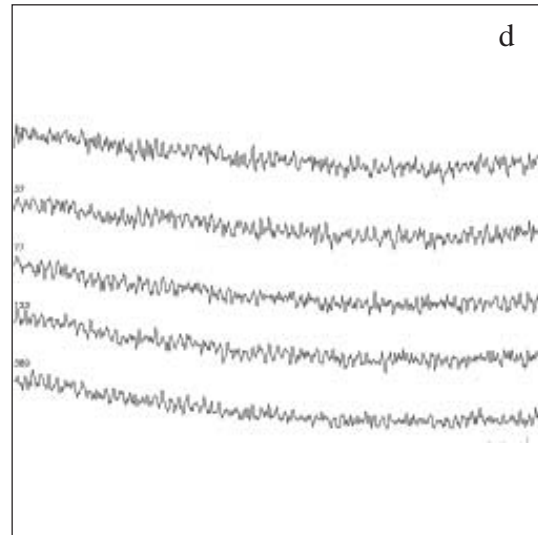
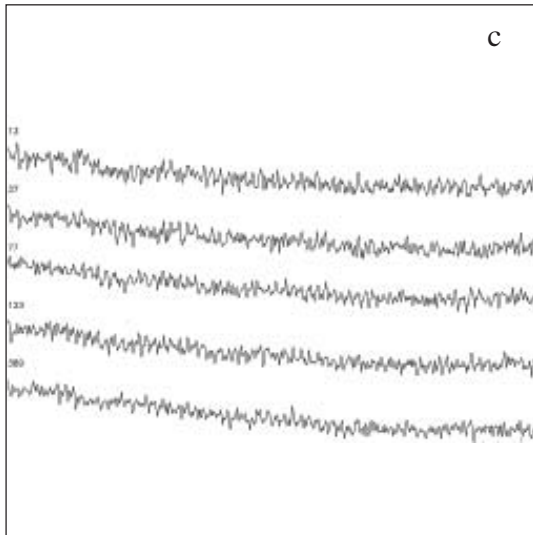
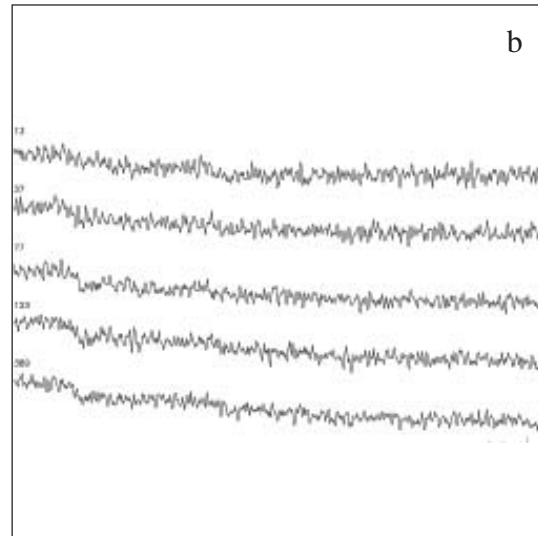
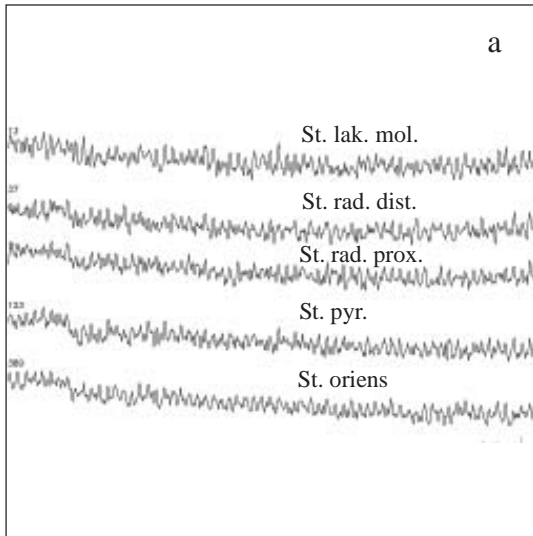
Fortsetzung Abb. 3.1-4

F2

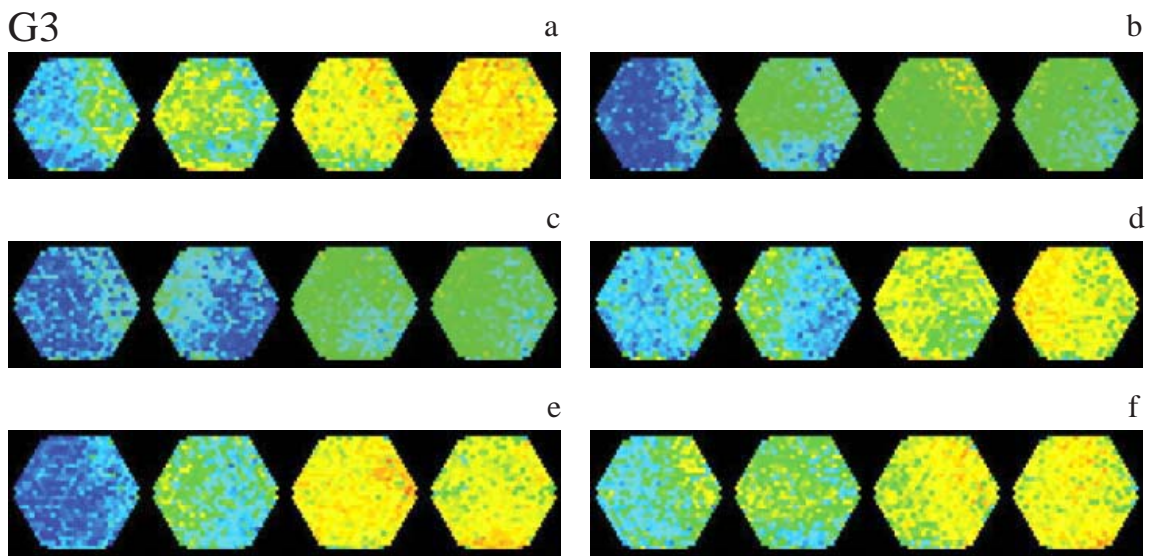
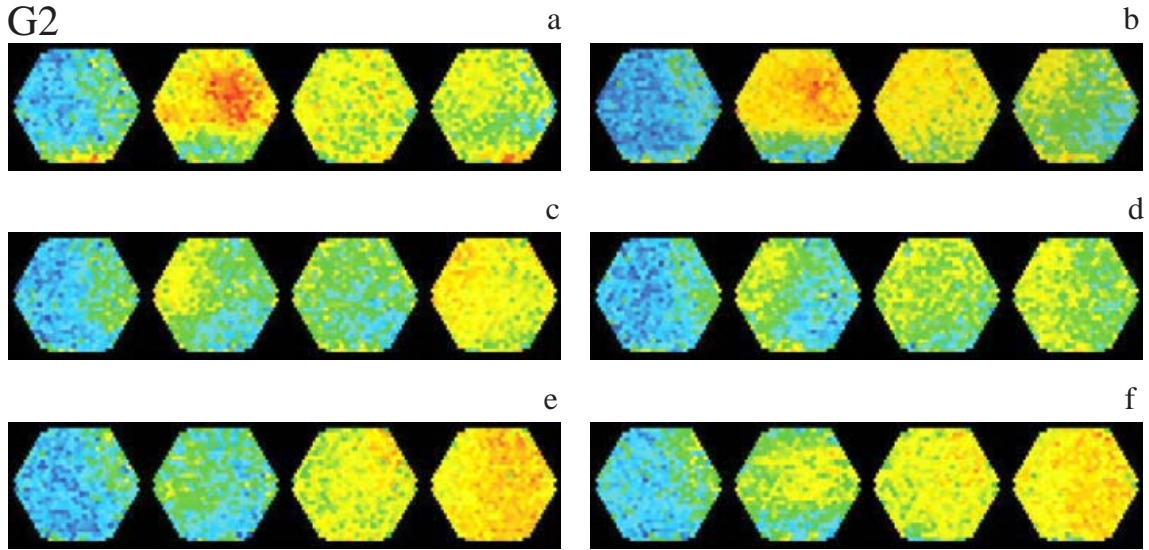
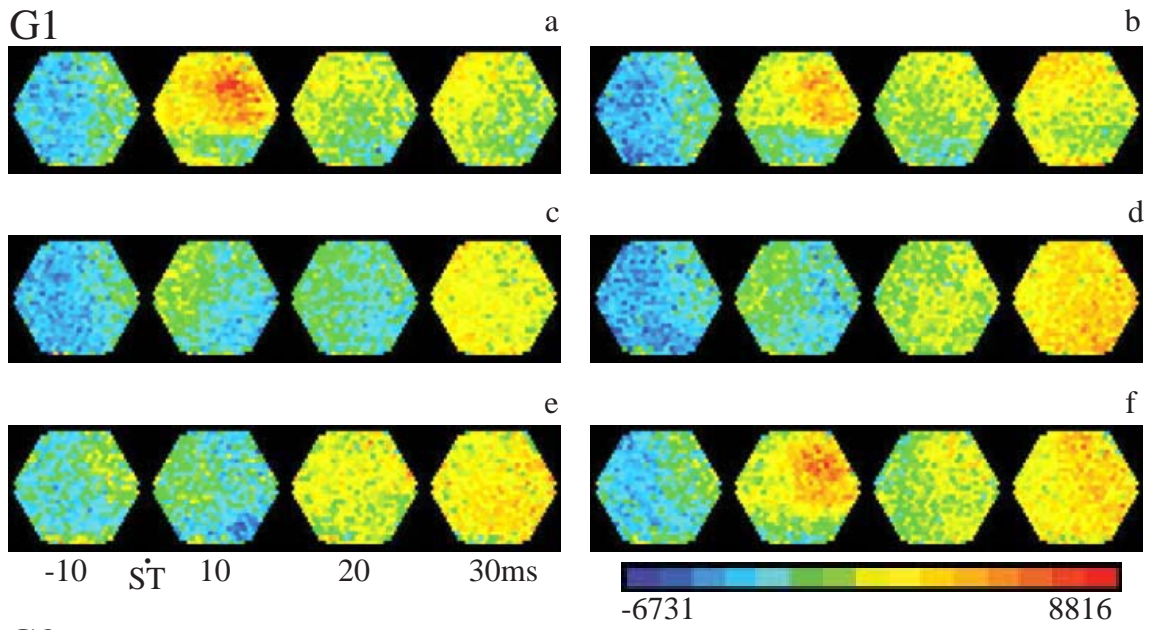


Fortsetzung Abb. 3.1-4

F3



Fortsetzung Abb. 3.1-4



Fortsetzung Abb. 3.1-4

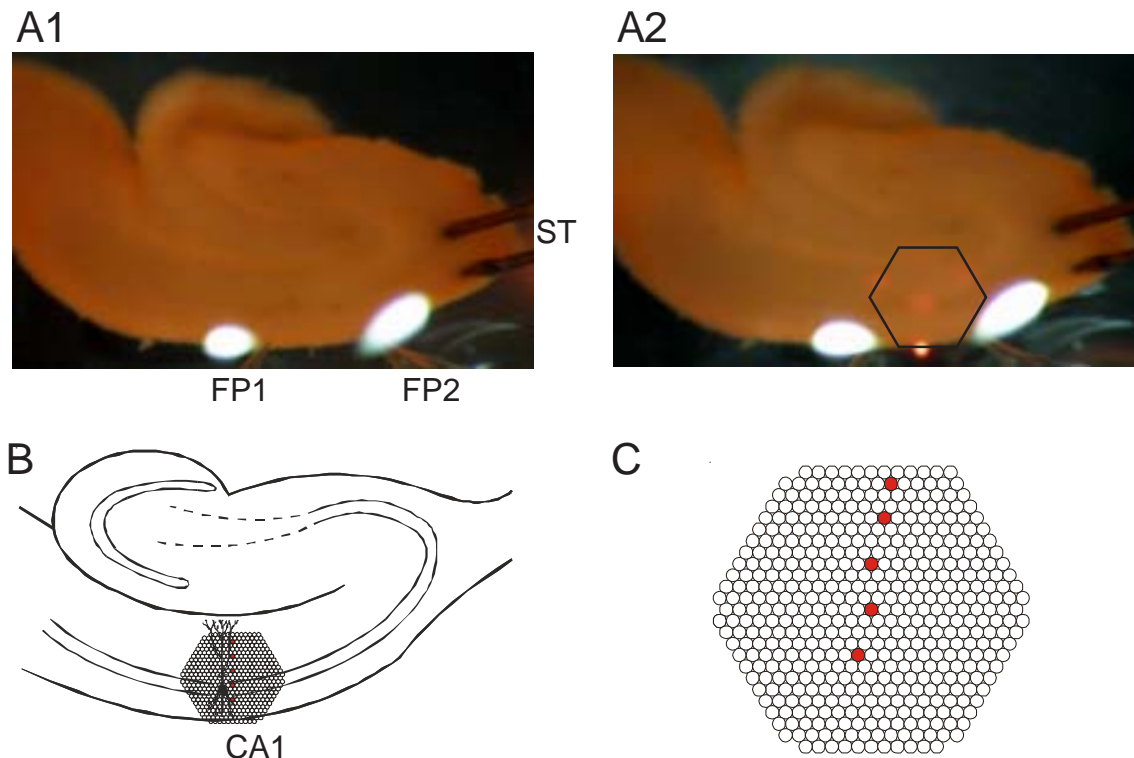
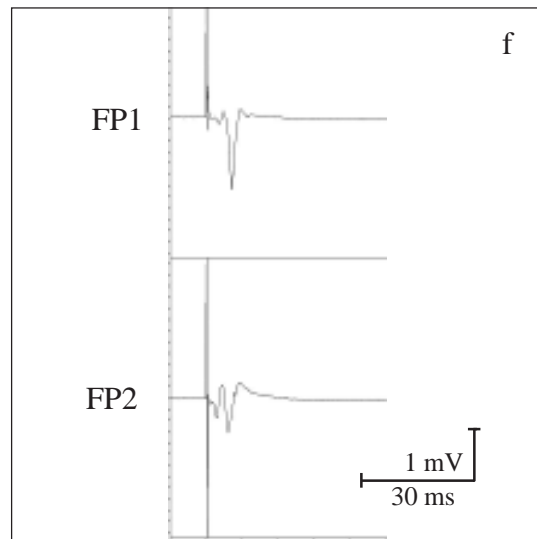
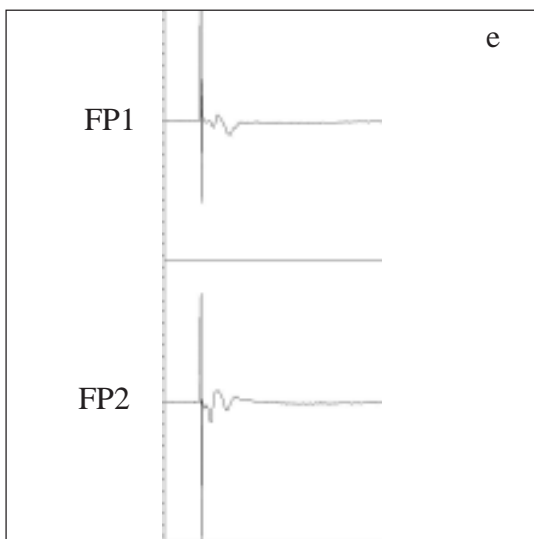
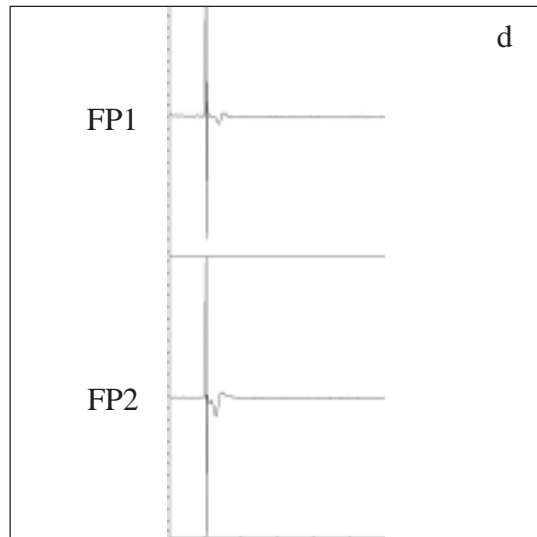
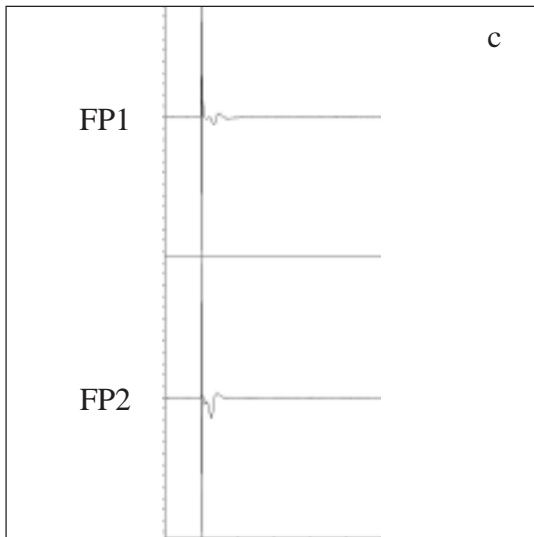
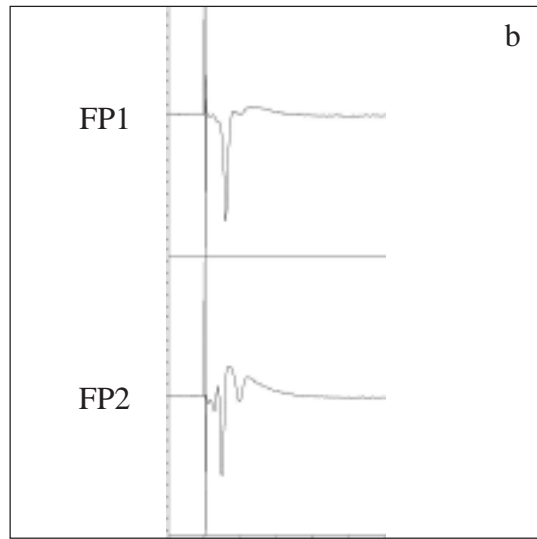
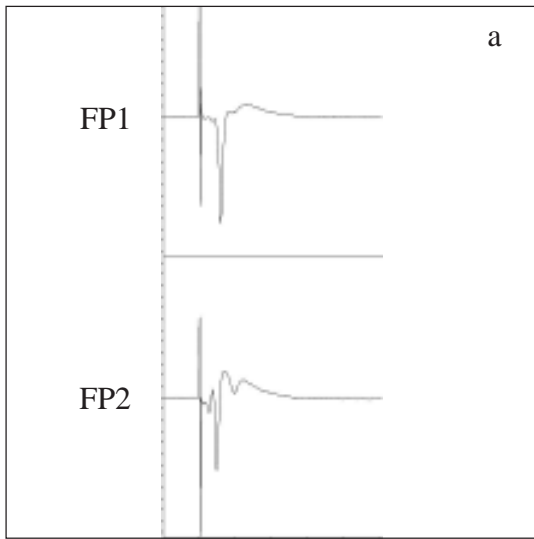


Abb. 3.1-5

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 20 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

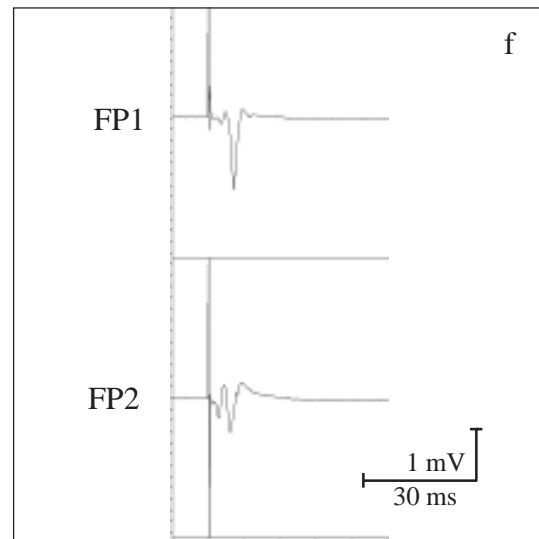
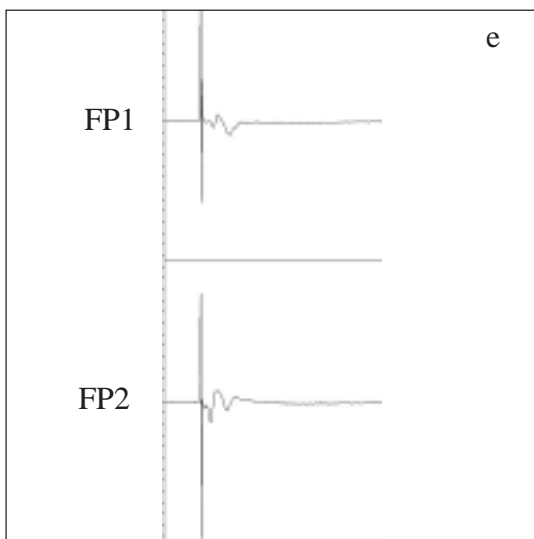
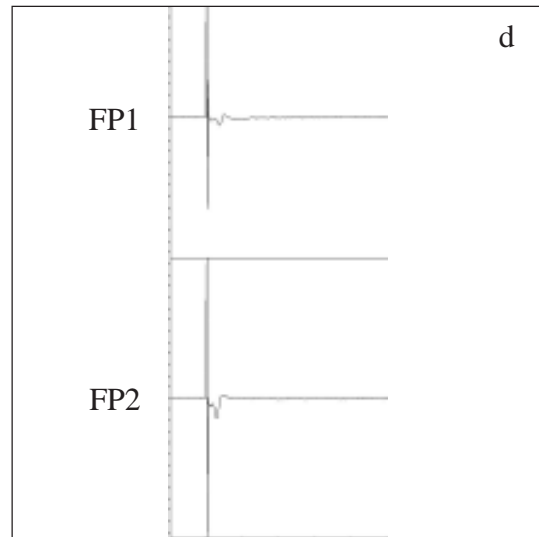
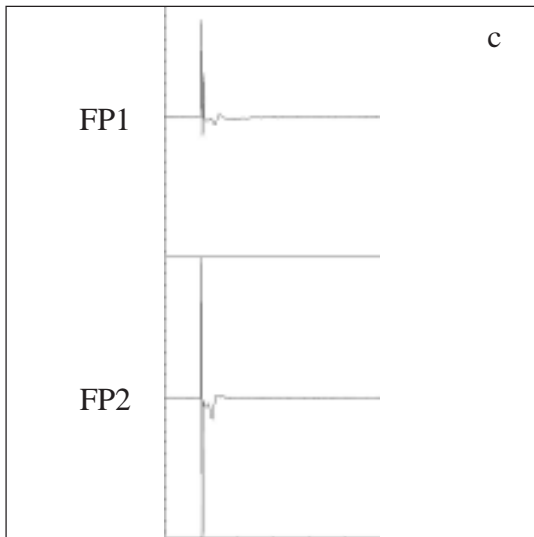
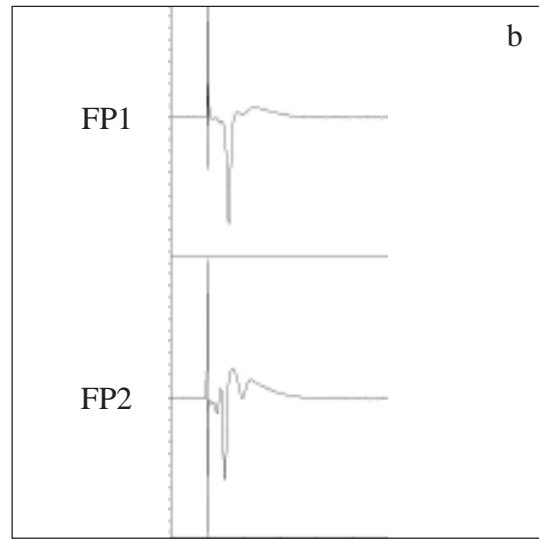
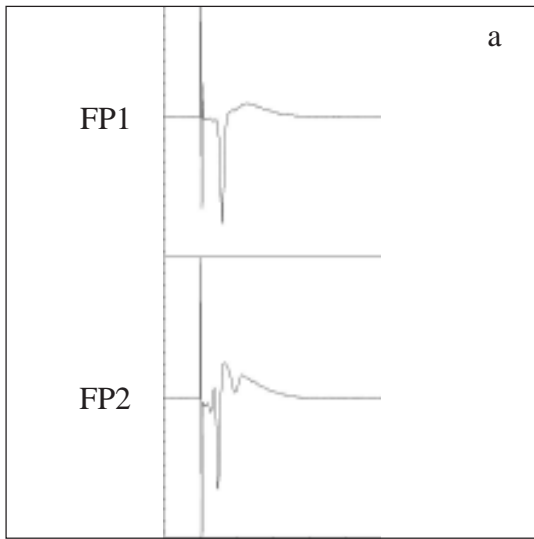
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farblich markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (20 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



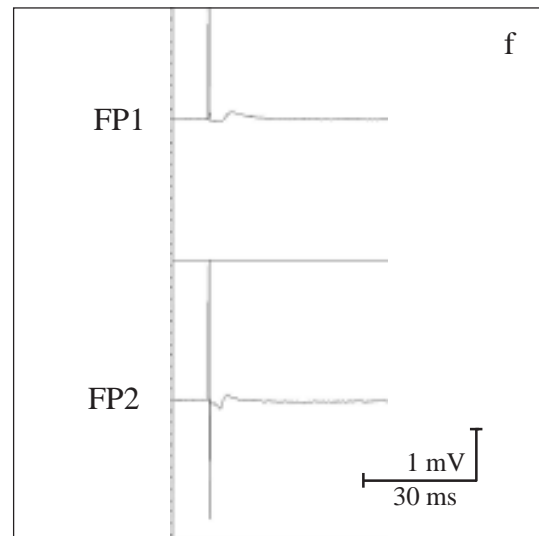
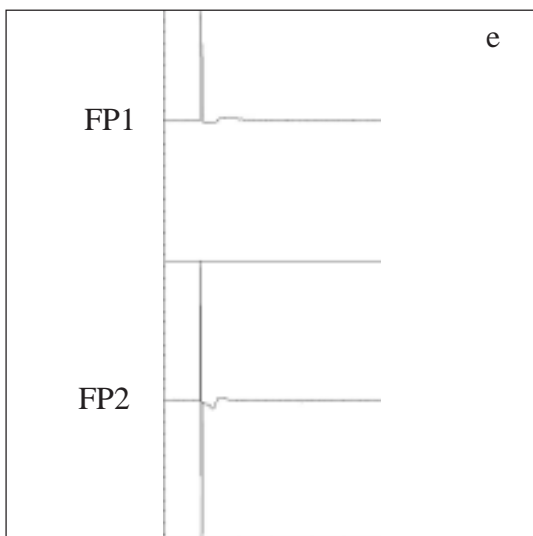
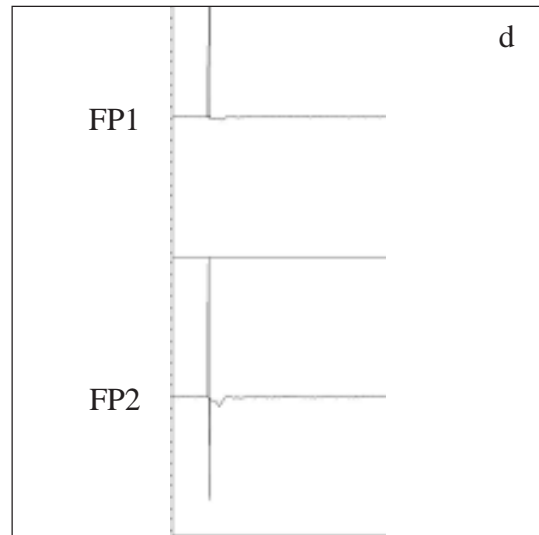
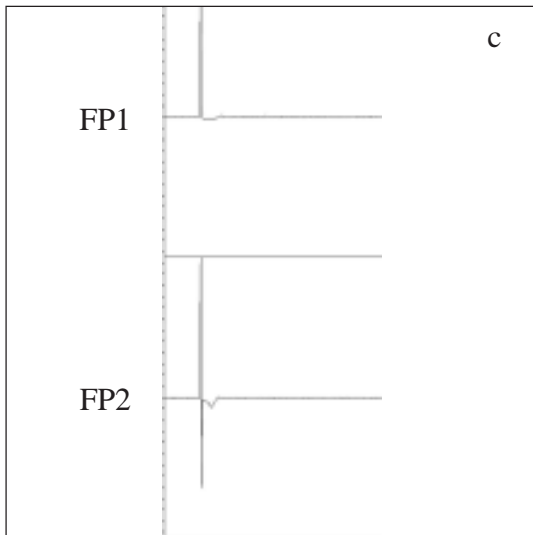
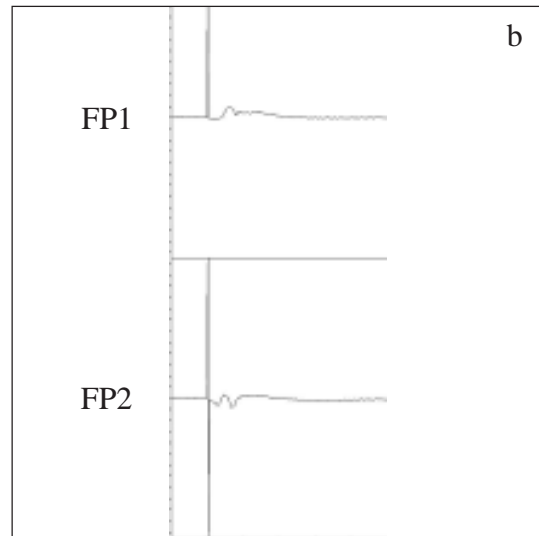
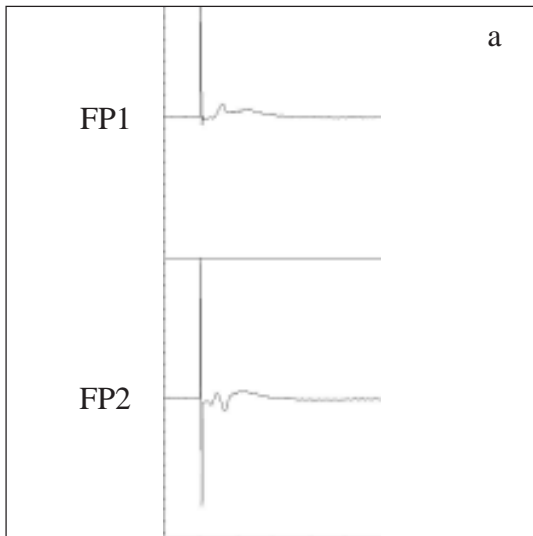
Fortsetzung Abb. 3.1-5

D2

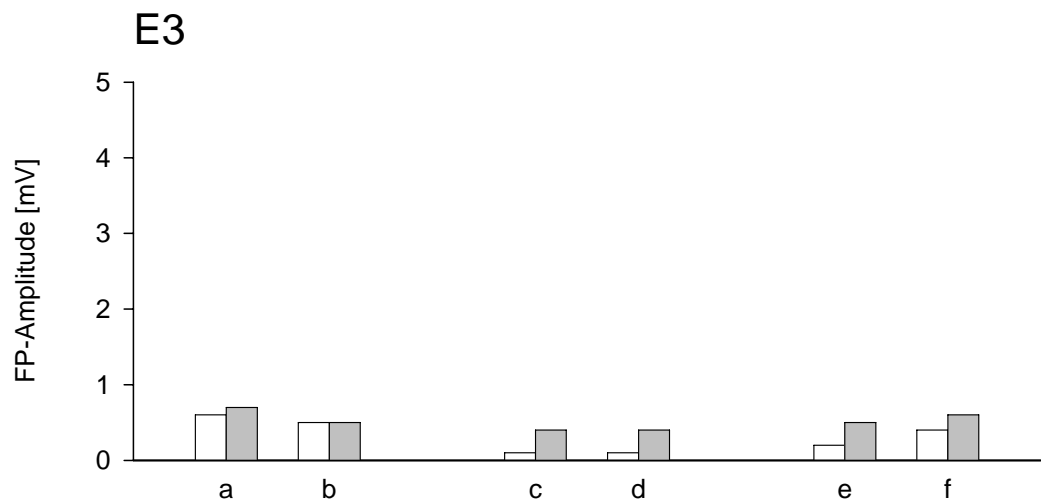
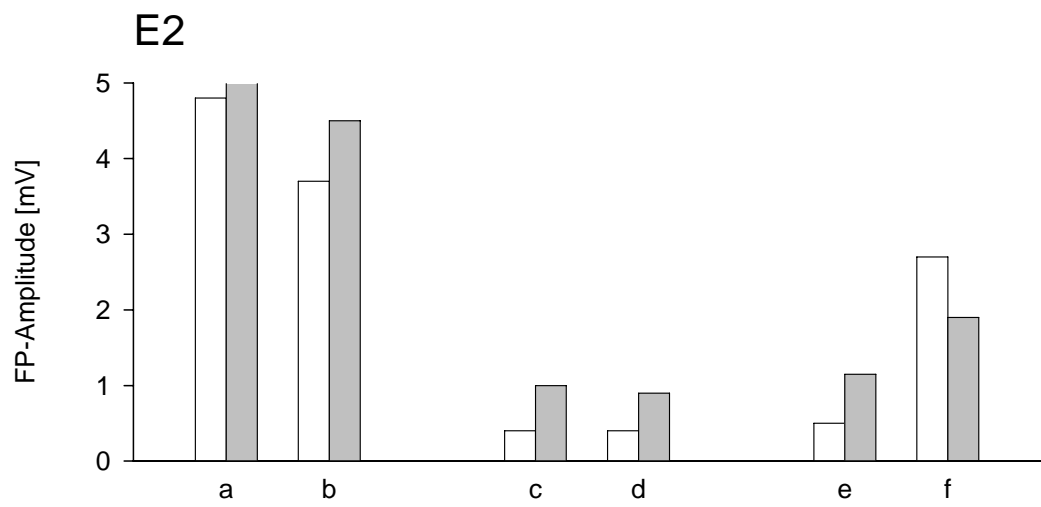
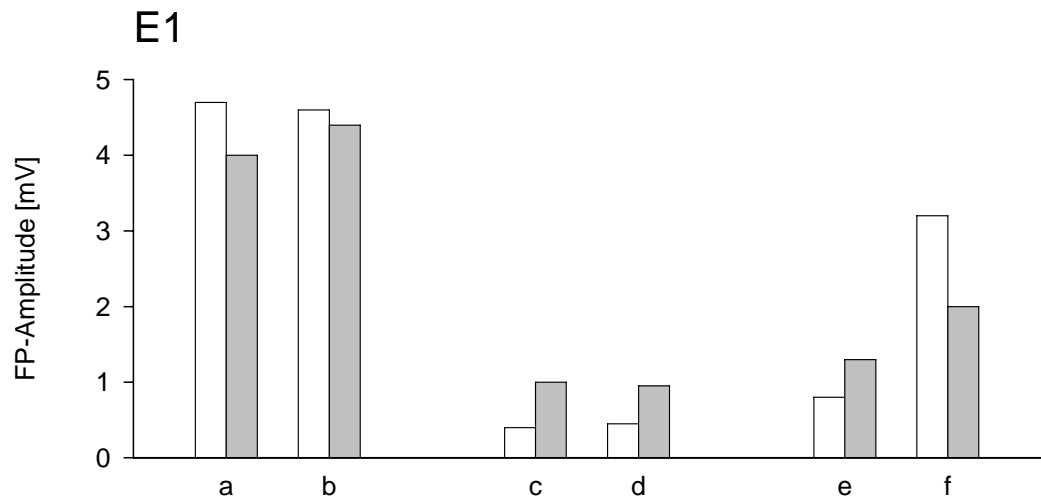


Fortsetzung Abb. 3.1-5

D3



Fortsetzung Abb. 3.1-5

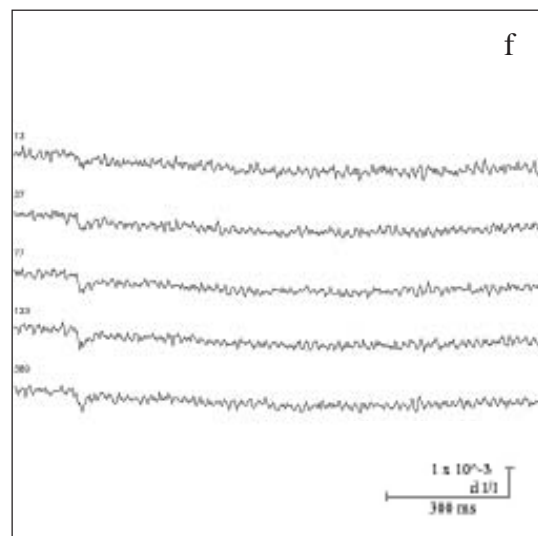
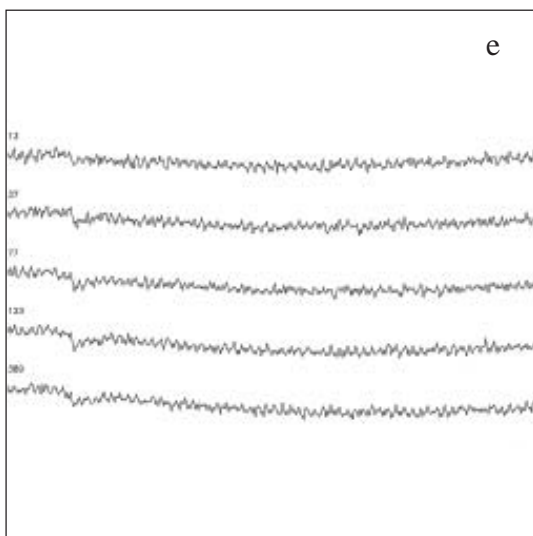
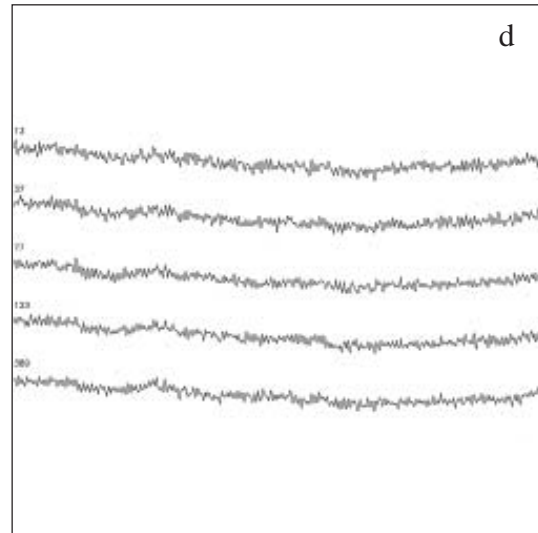
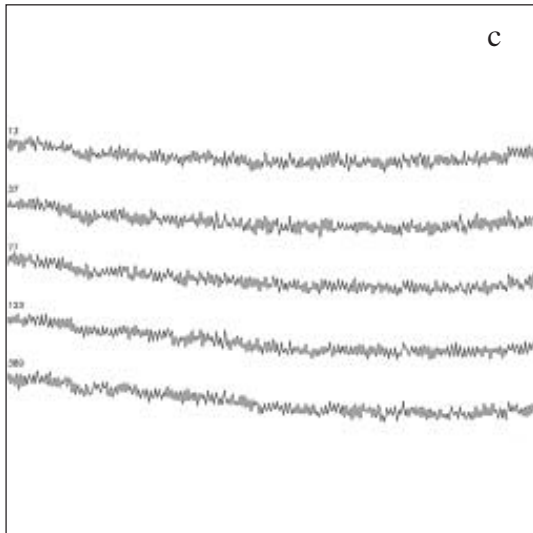
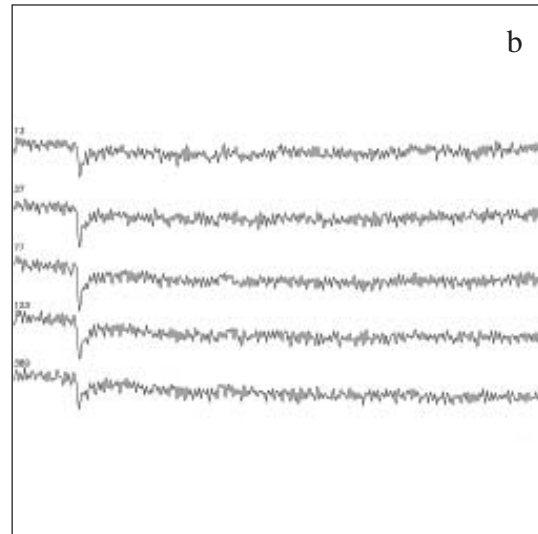
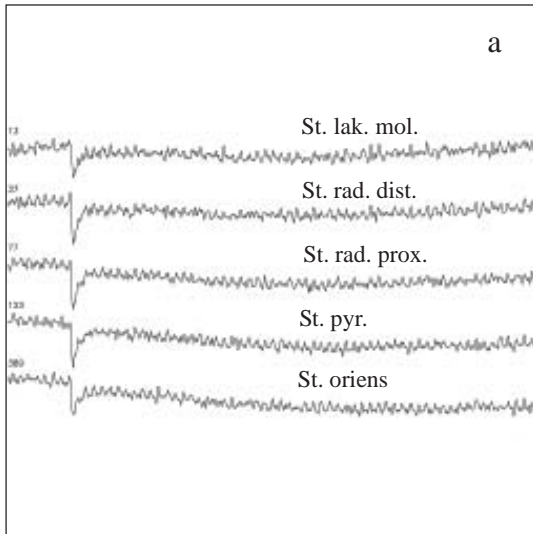


Versuchs-Protokoll



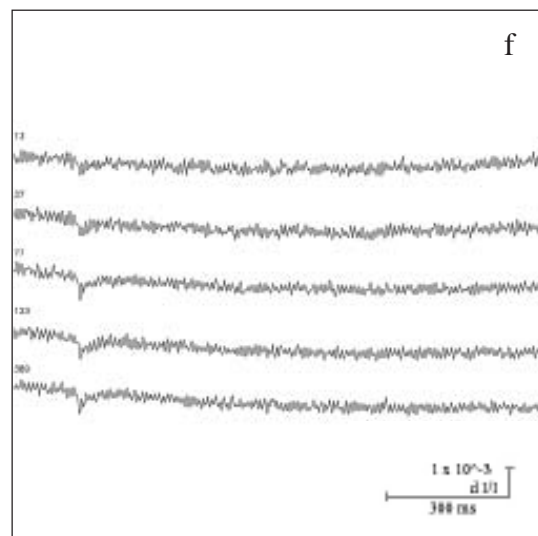
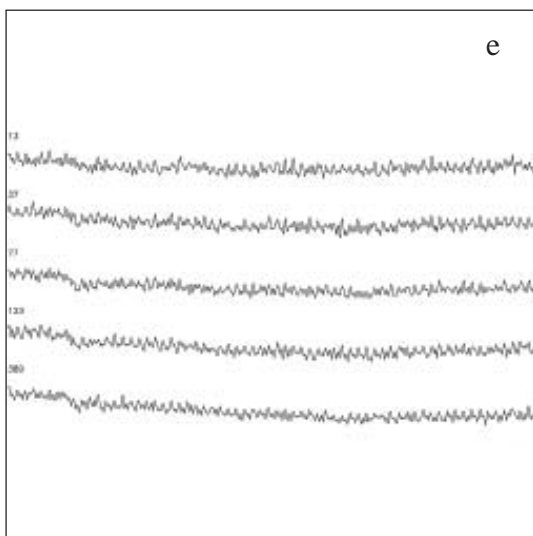
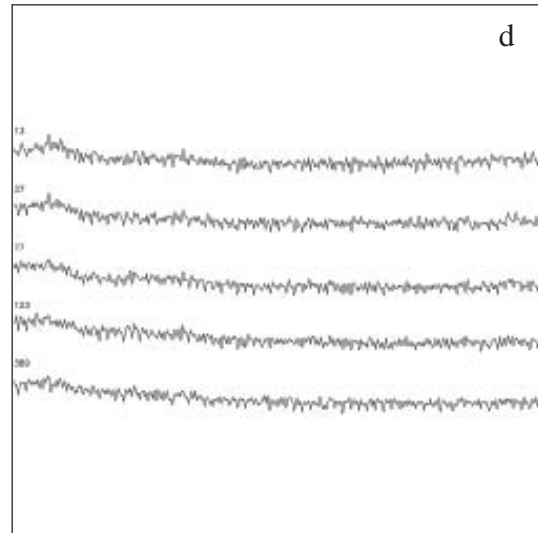
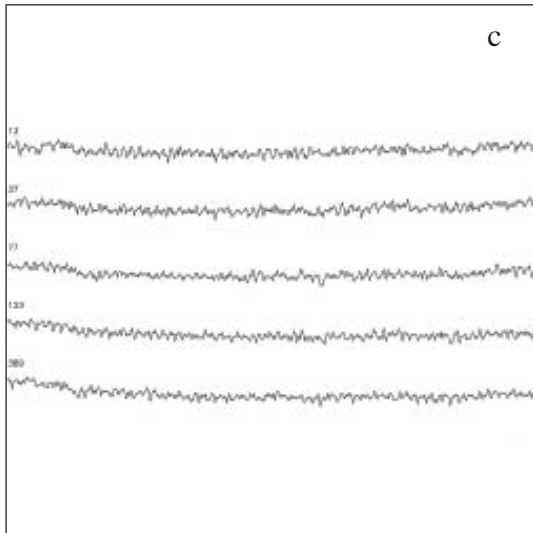
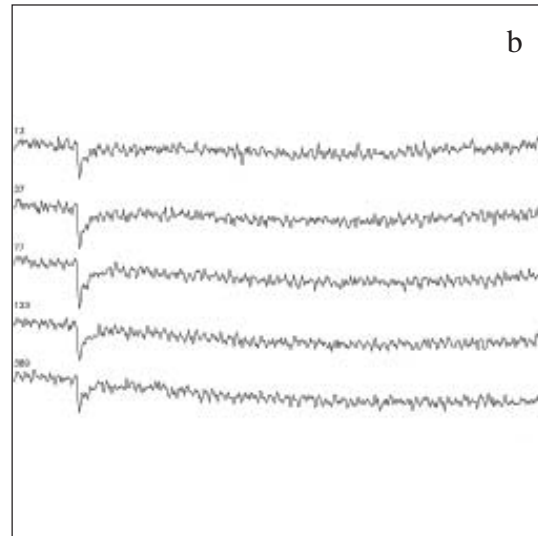
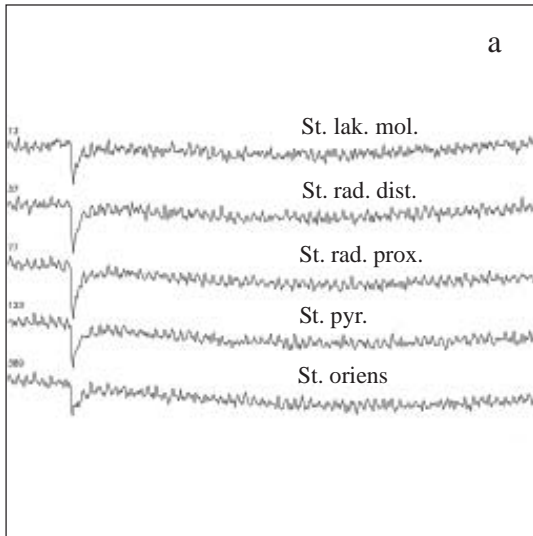
Fortsetzung Abb. 3.1-5

F1



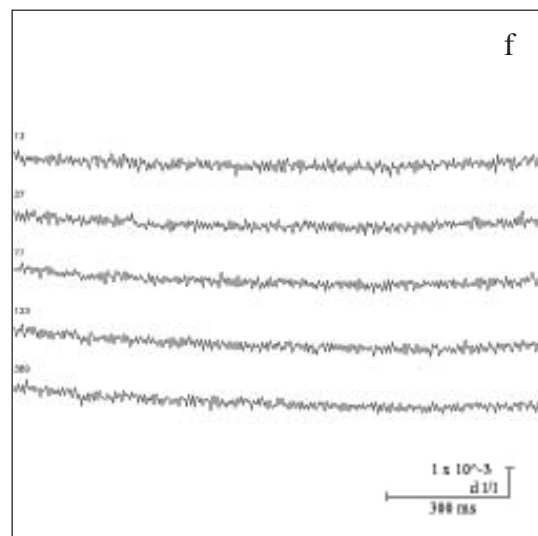
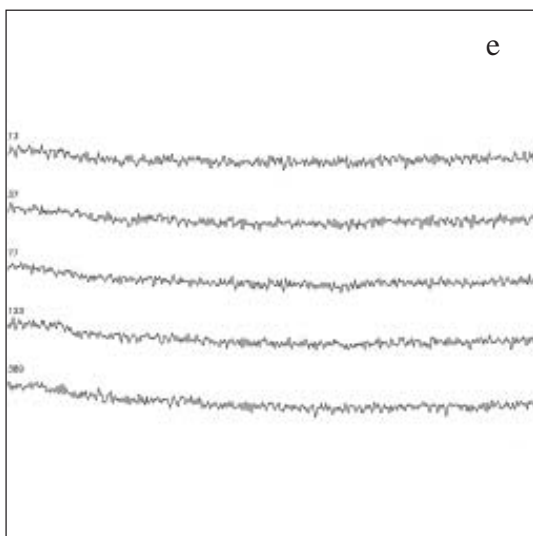
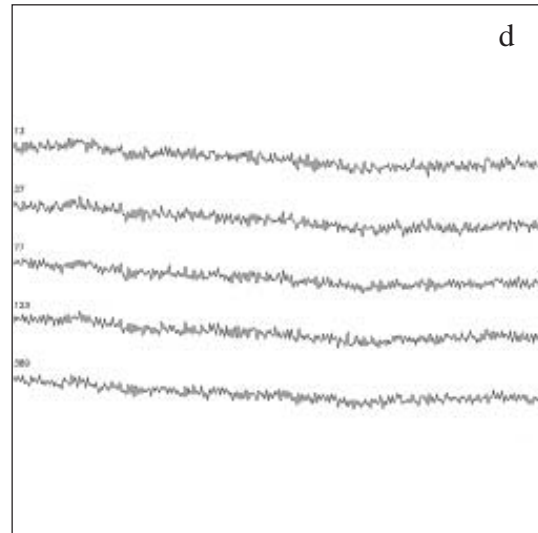
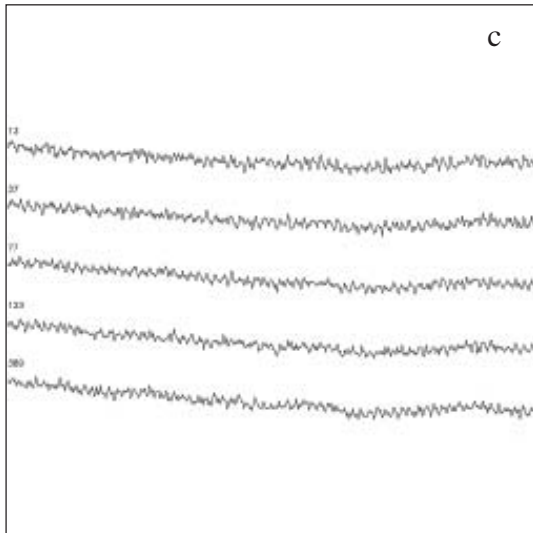
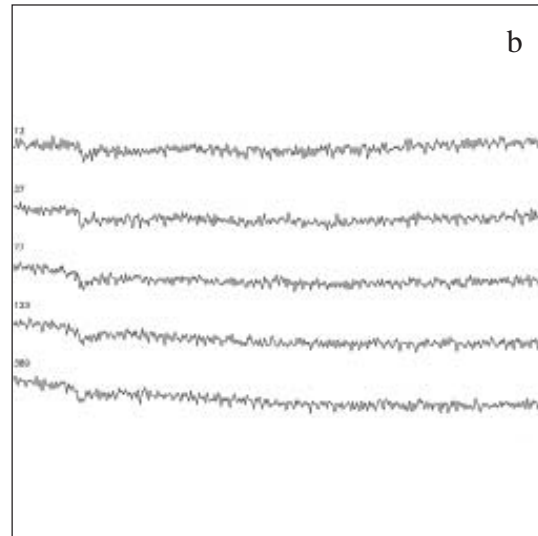
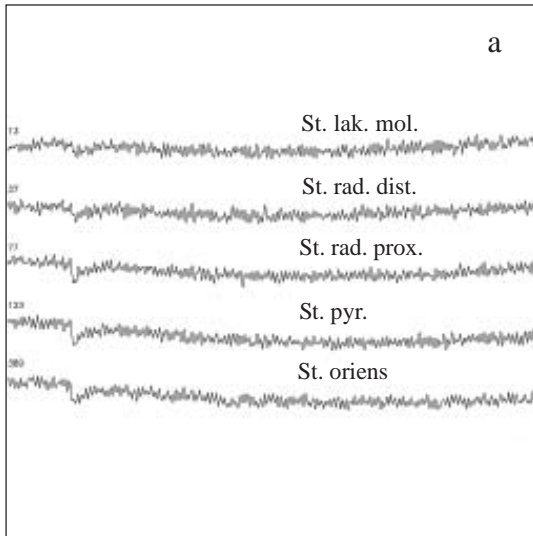
Fortsetzung Abb. 3.1-5

F2

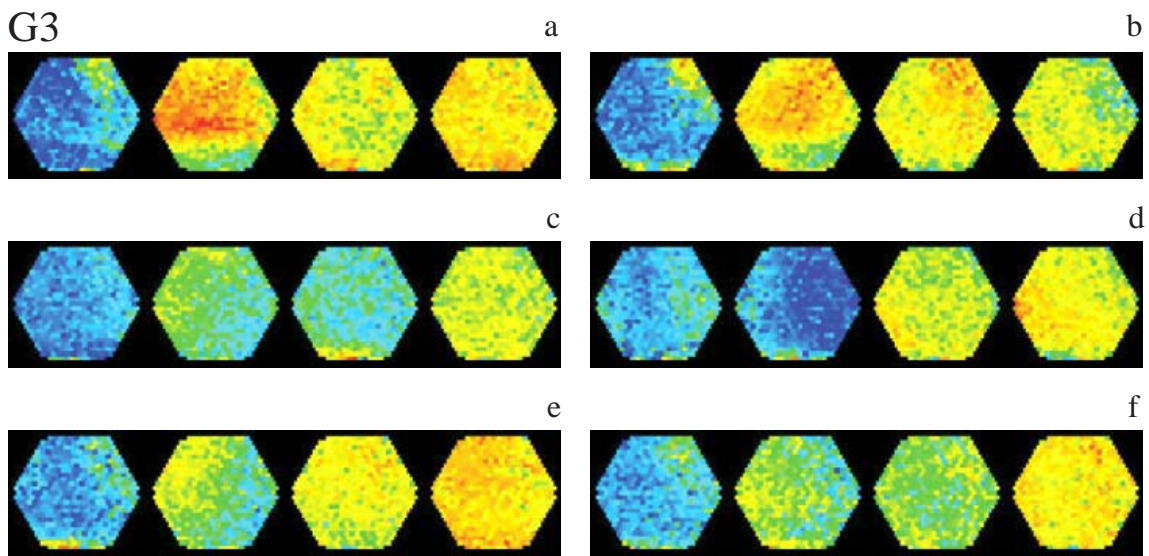
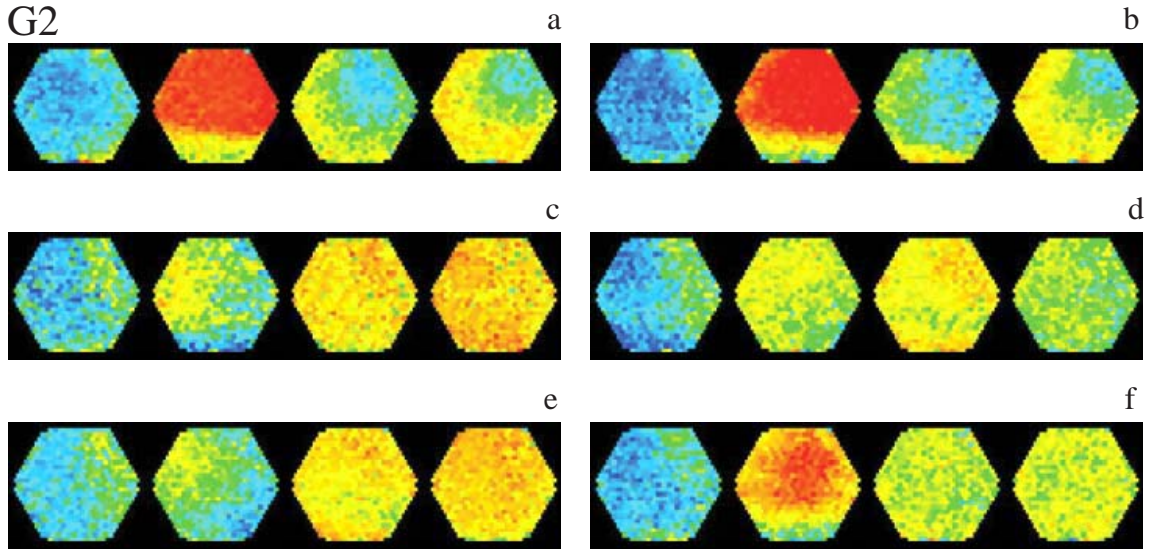
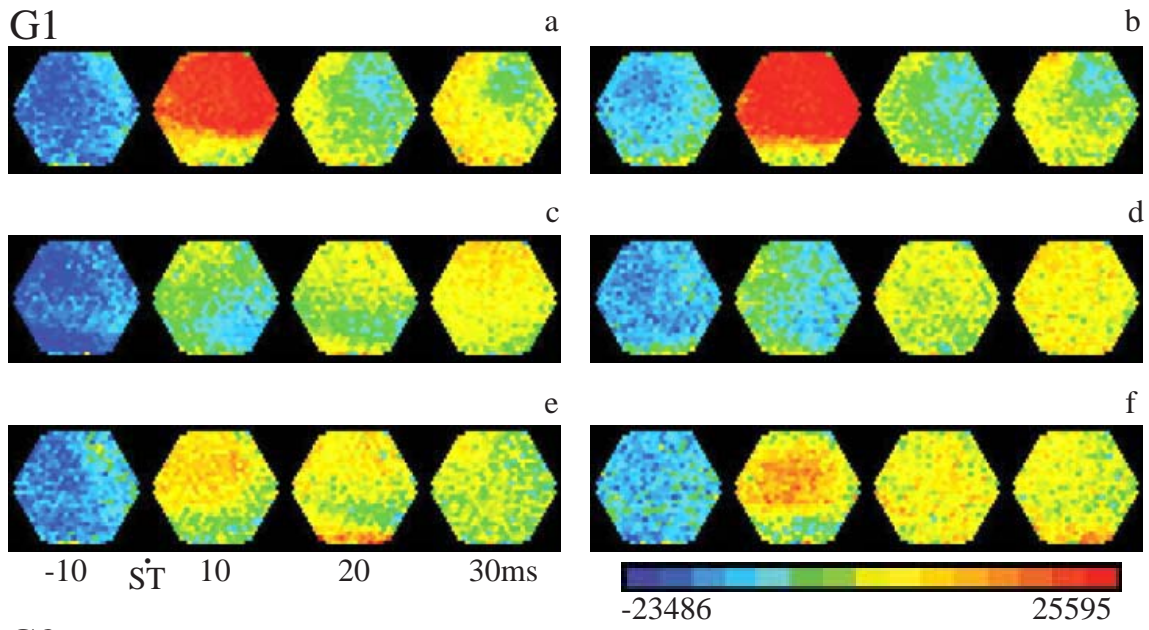


Fortsetzung Abb. 3.1-5

F3



Fortsetzung Abb. 3.1-5



Fortsetzung Abb. 3.1-5

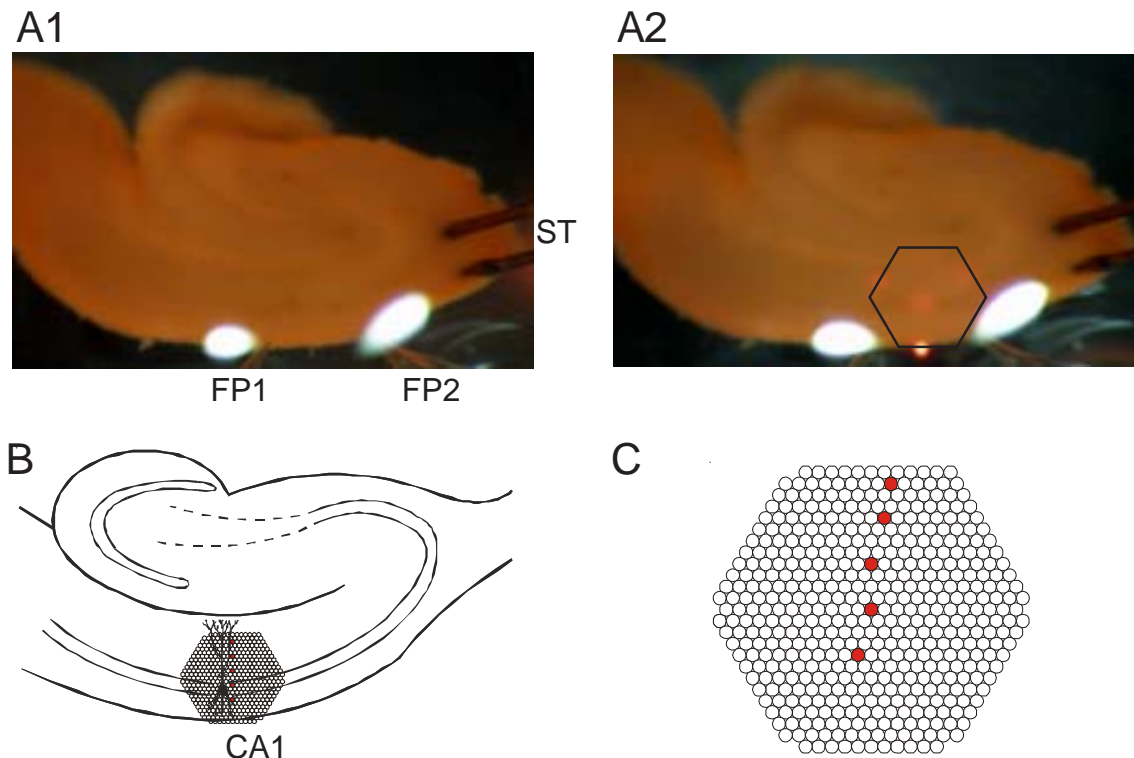
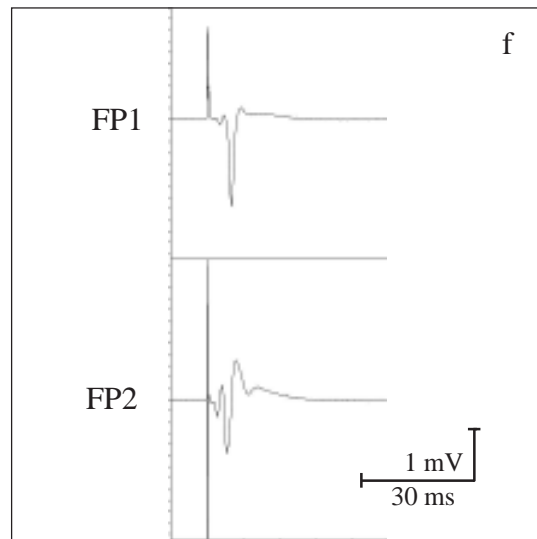
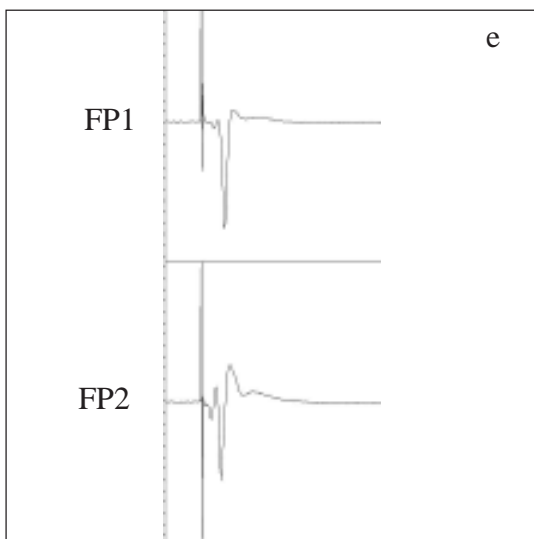
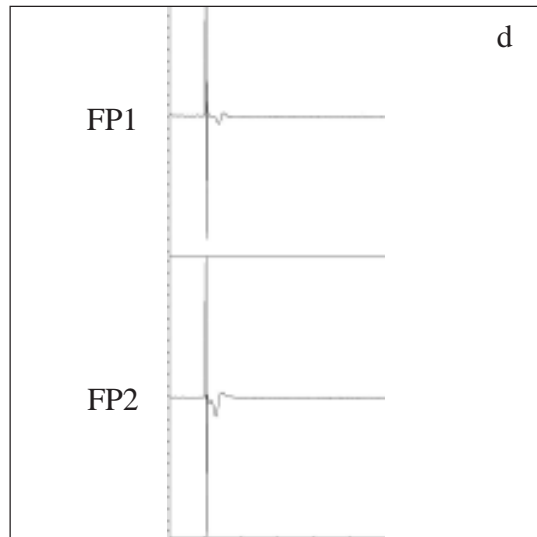
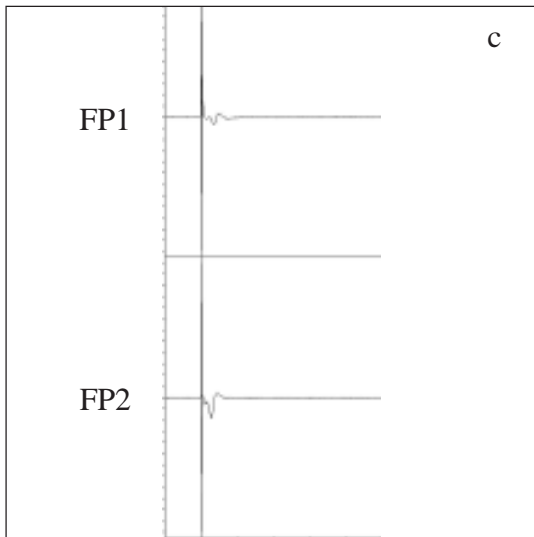
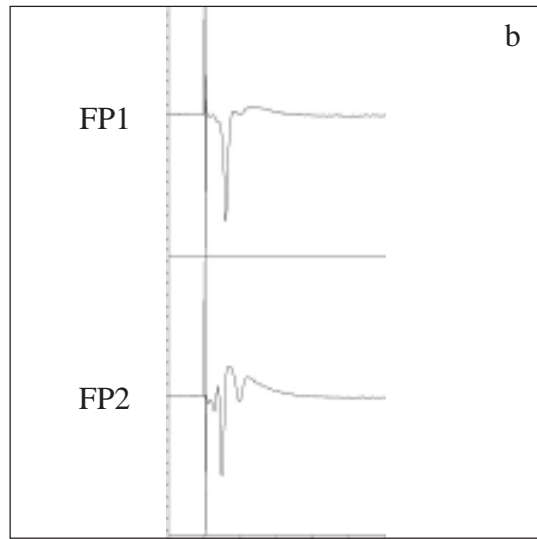
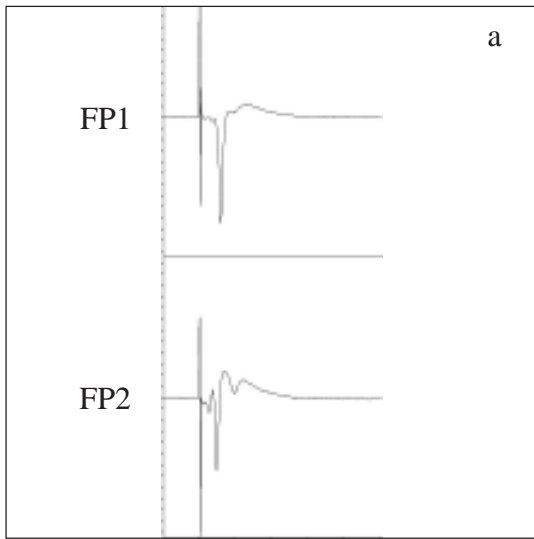


Abb. 3.1-6

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 20 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

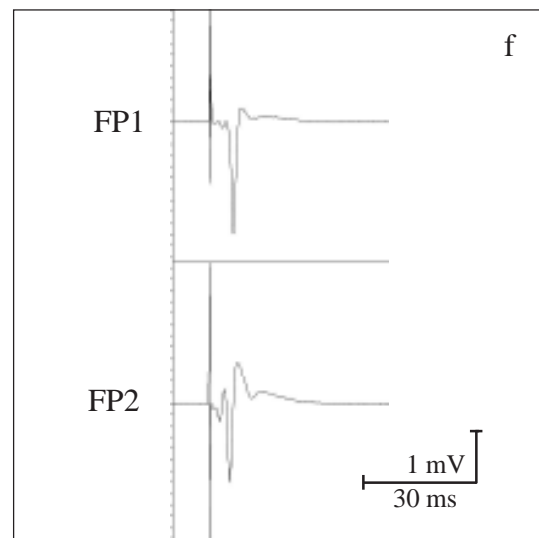
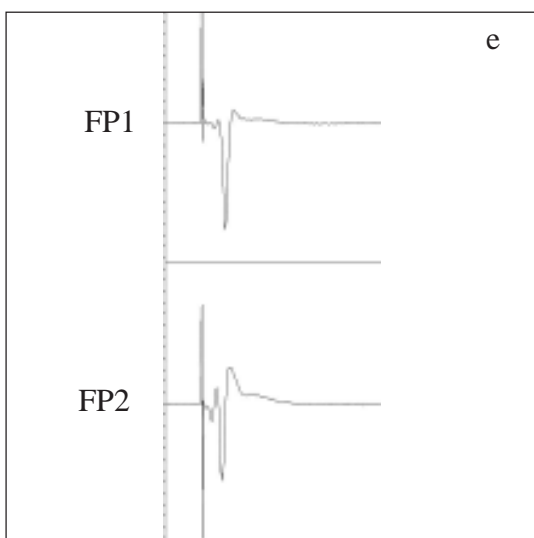
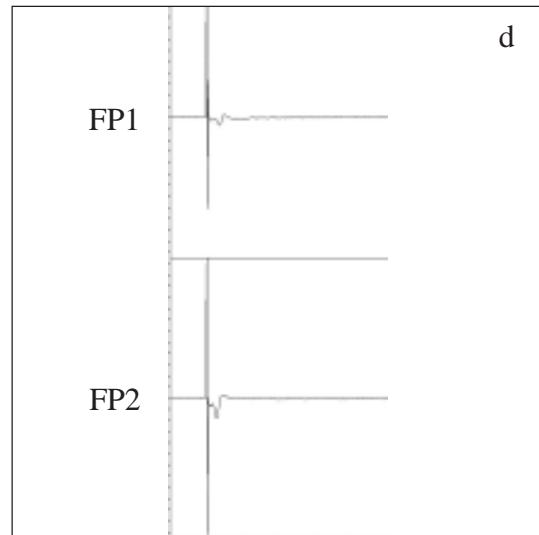
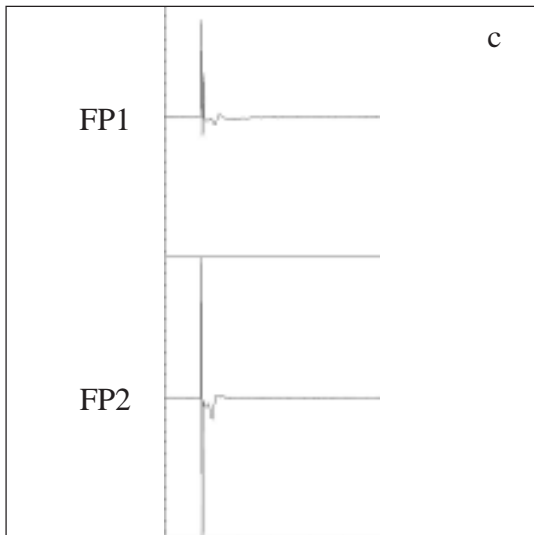
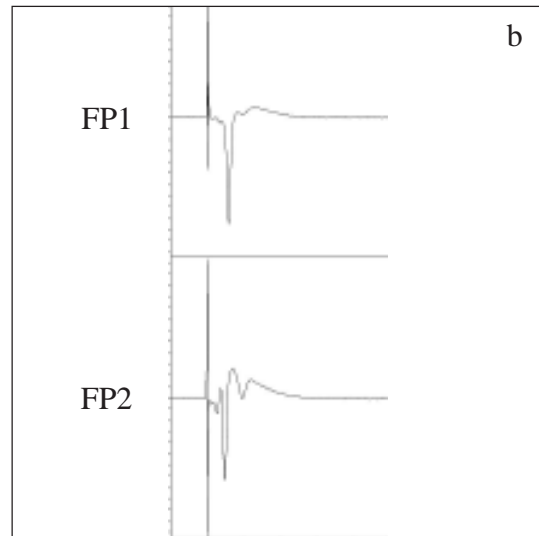
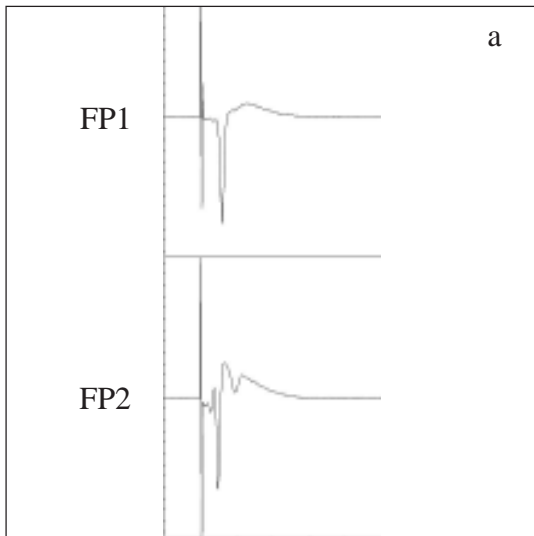
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (20 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



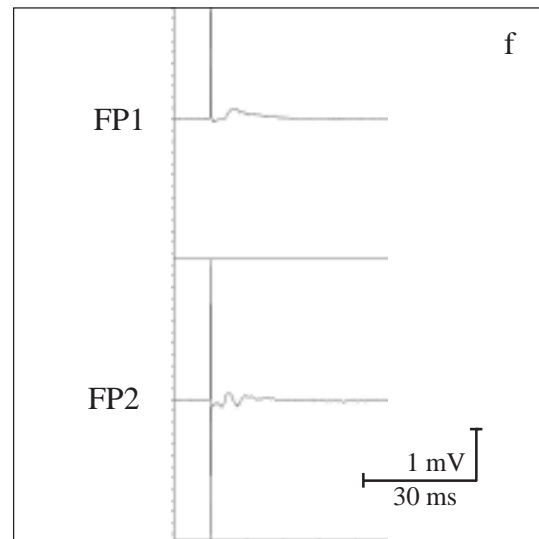
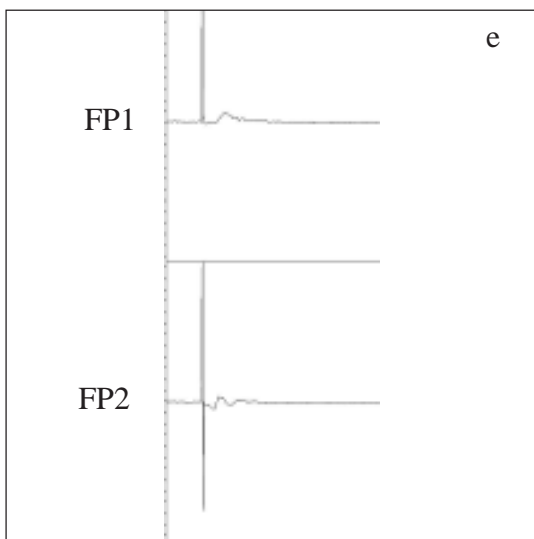
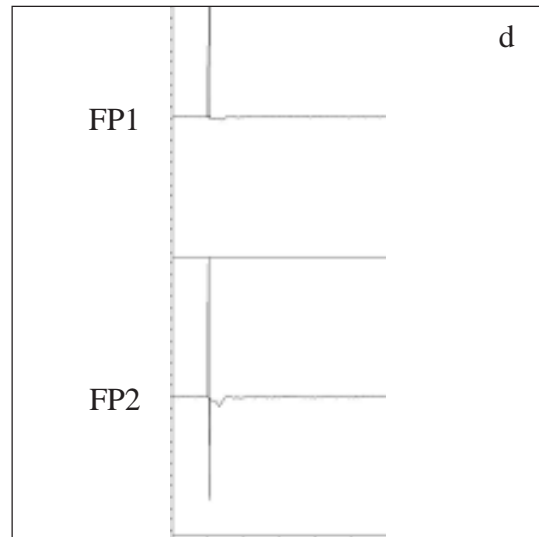
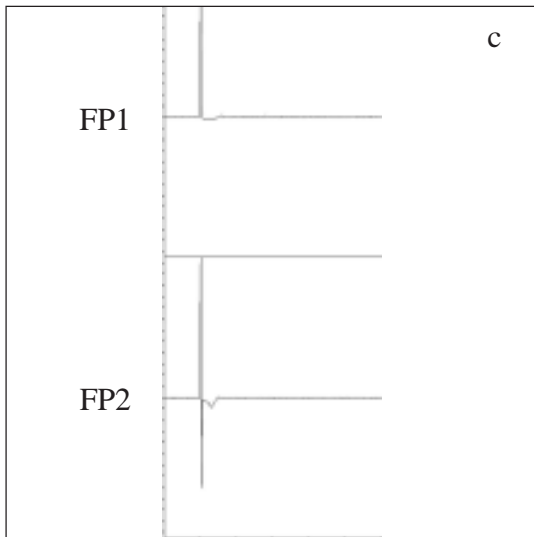
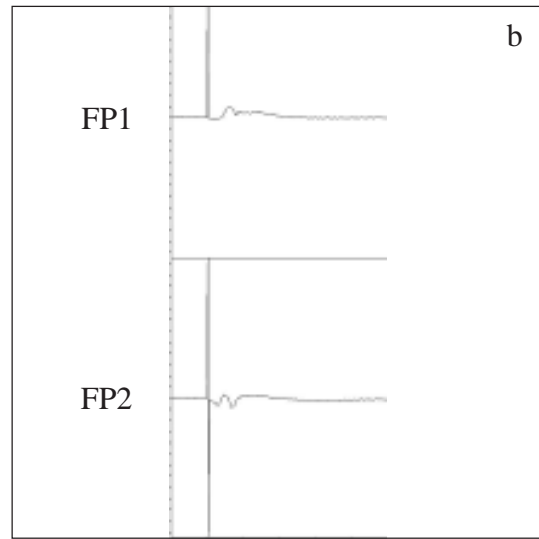
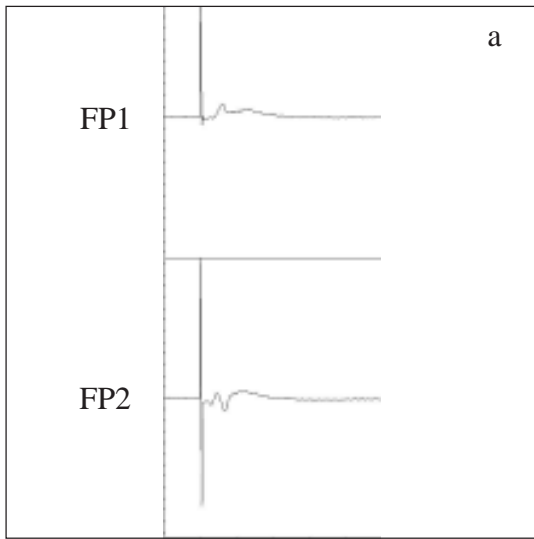
Fortsetzung Abb. 3.1-6

D2

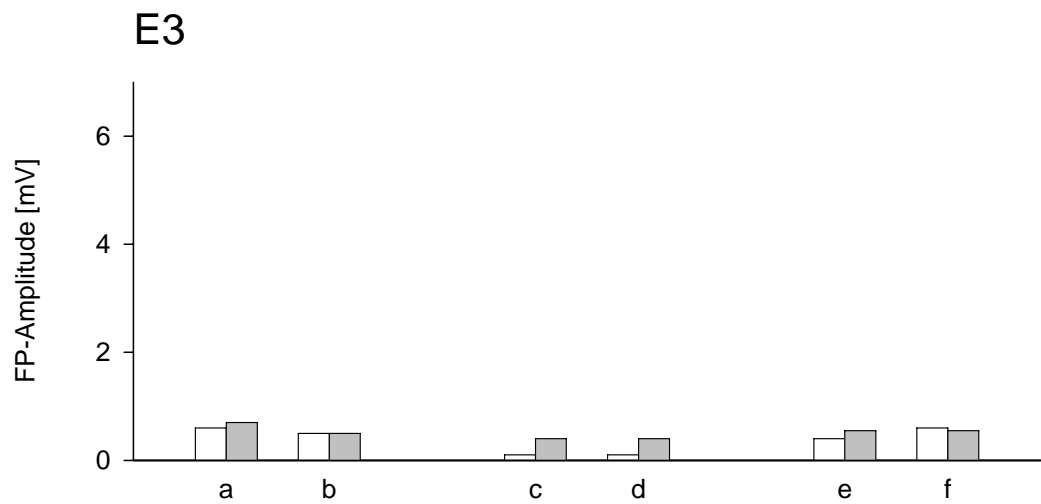
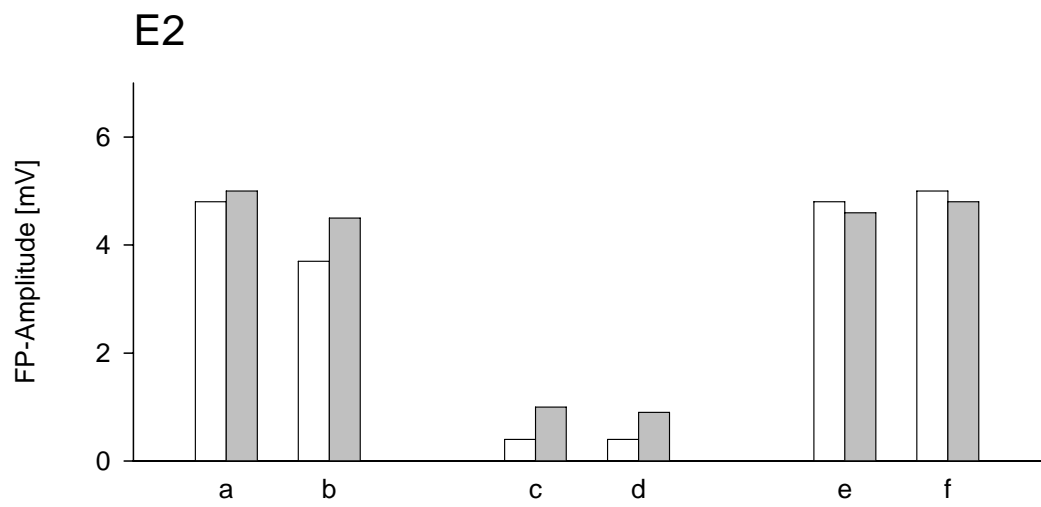
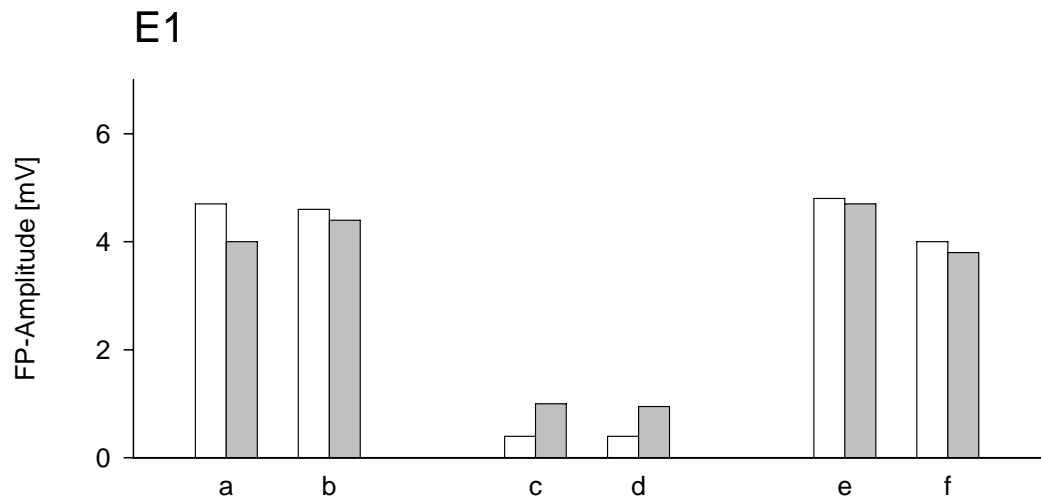


Fortsetzung Abb. 3.1-6

D3



Fortsetzung Abb. 3.1-6

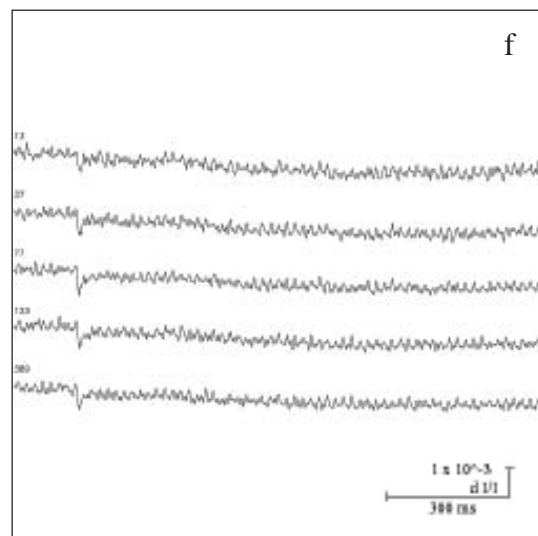
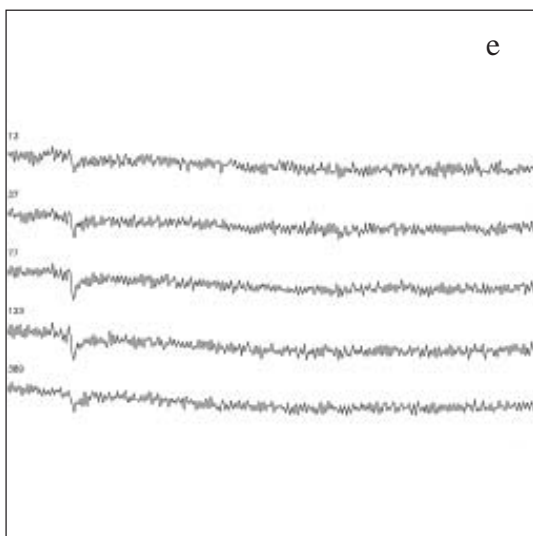
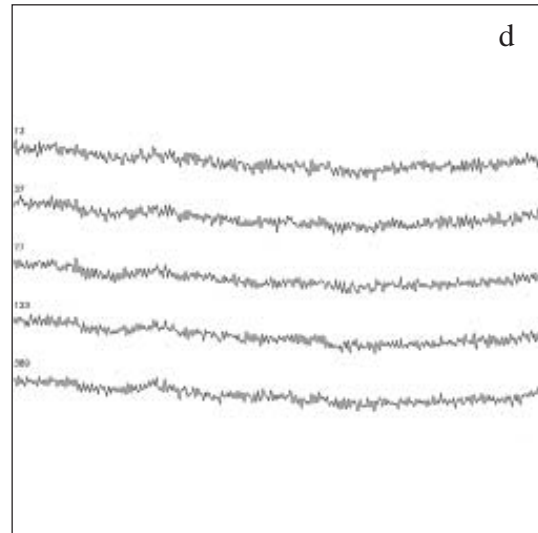
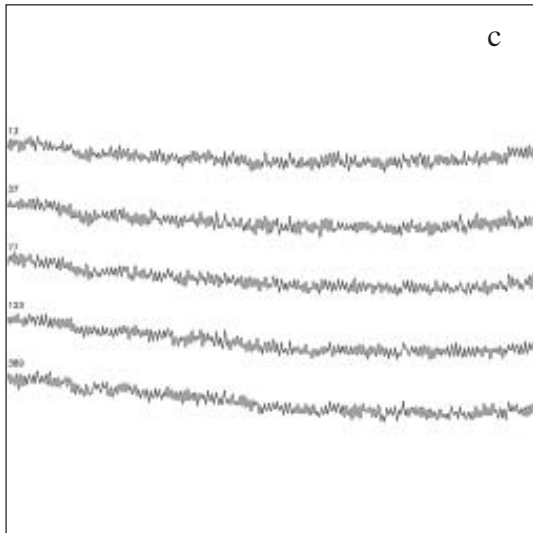
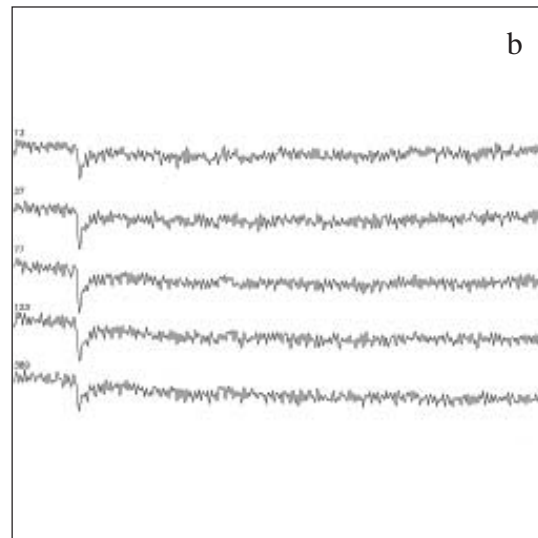
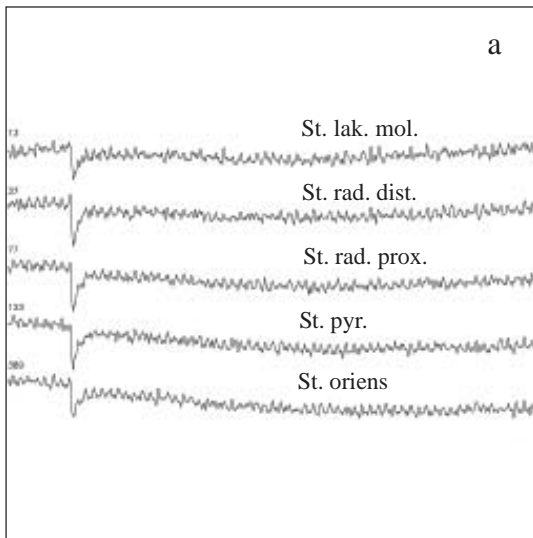


Versuchs-Protokoll



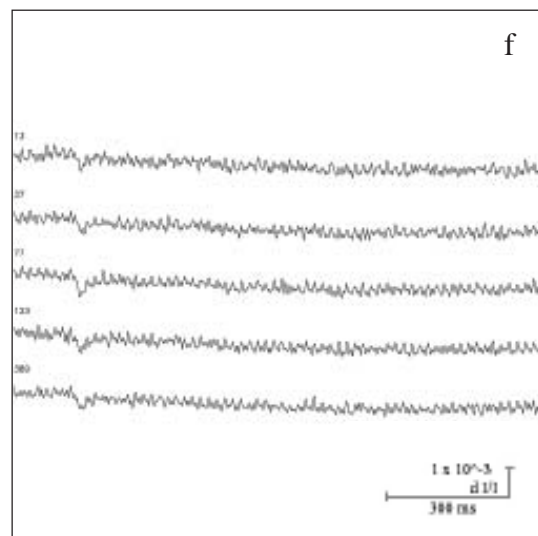
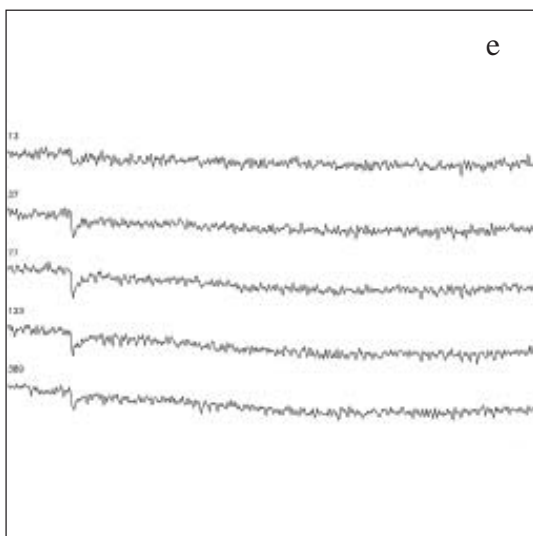
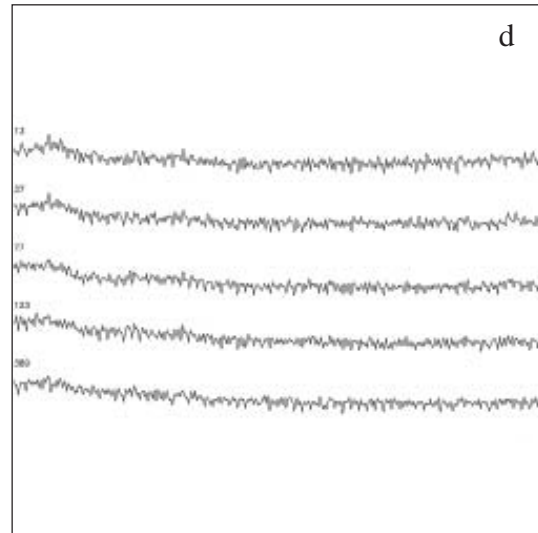
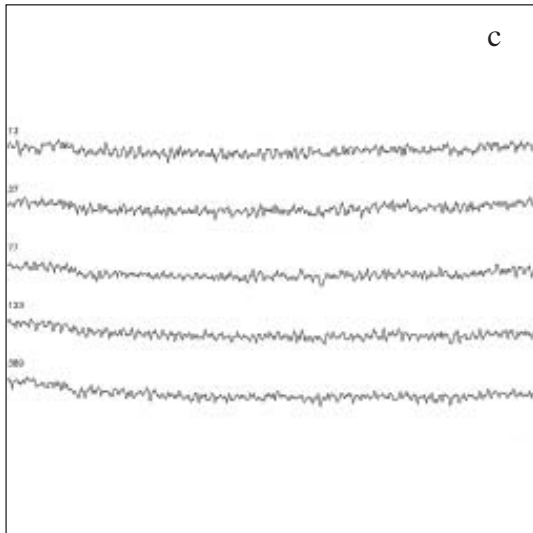
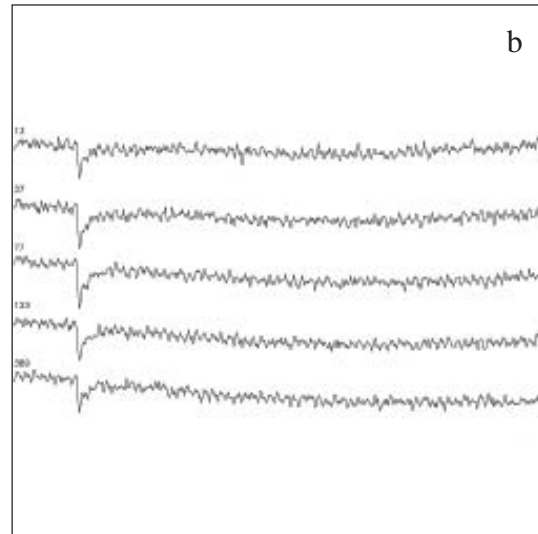
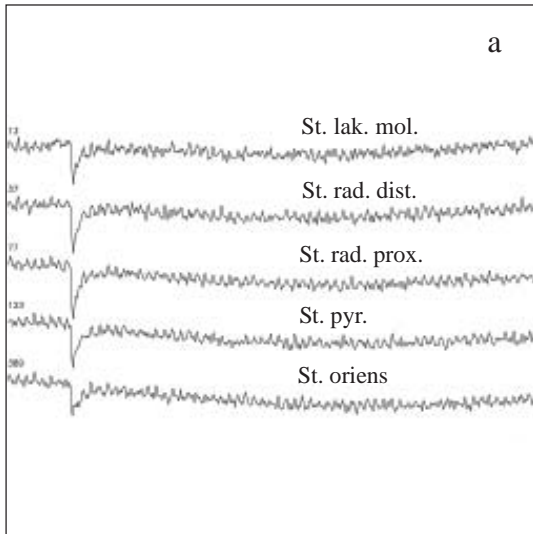
Fortsetzung Abb. 3.1-6

F1



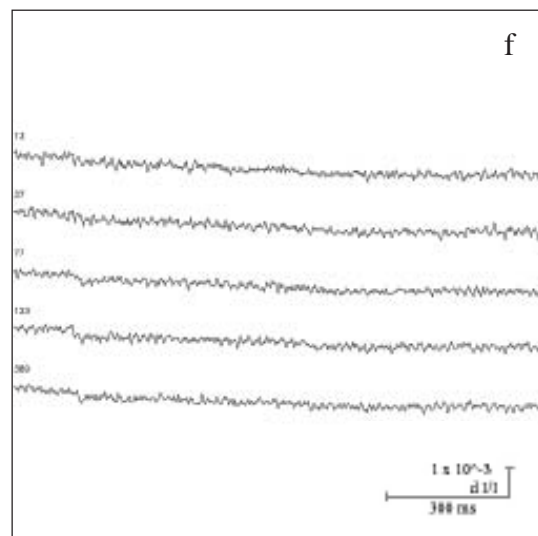
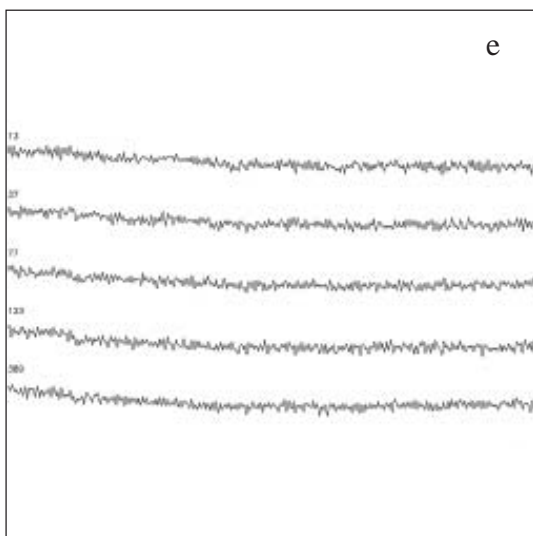
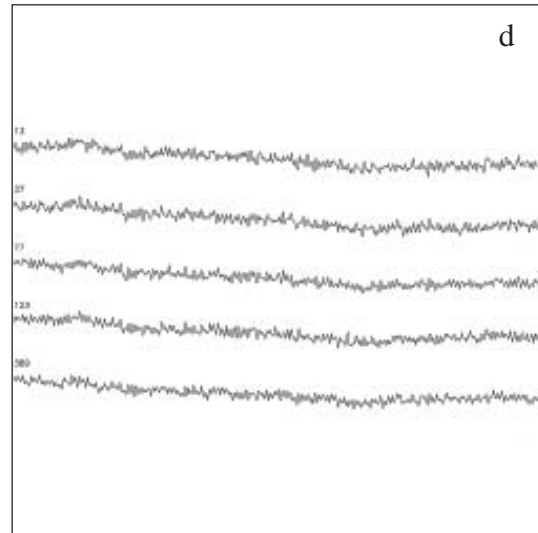
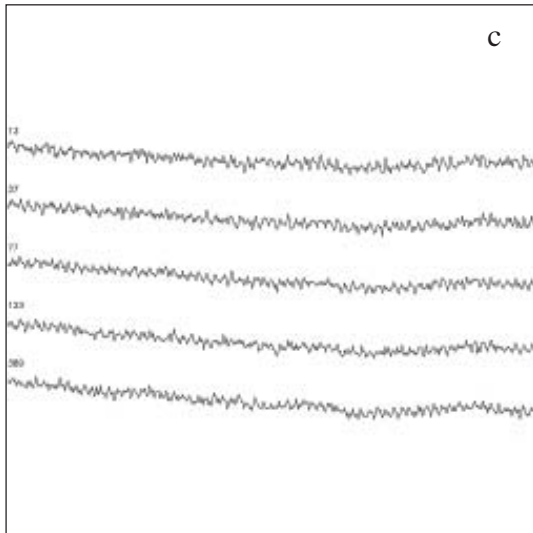
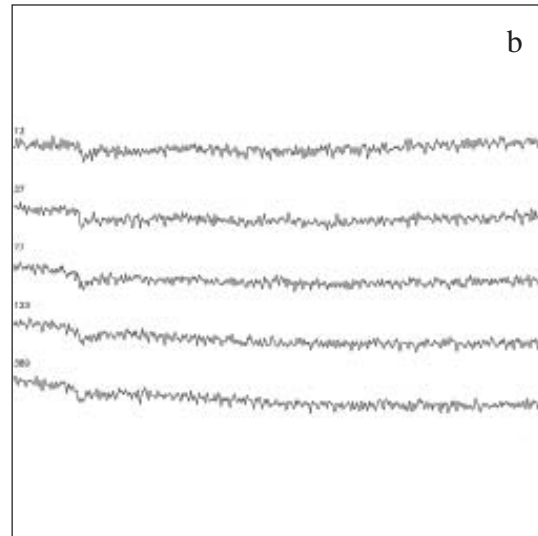
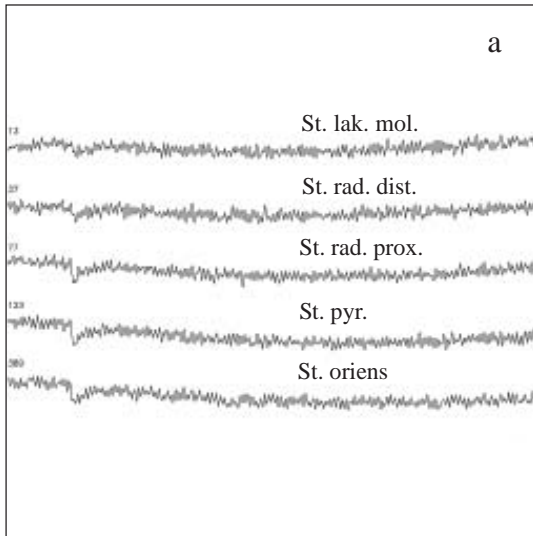
Fortsetzung Abb. 3.1-6

F2

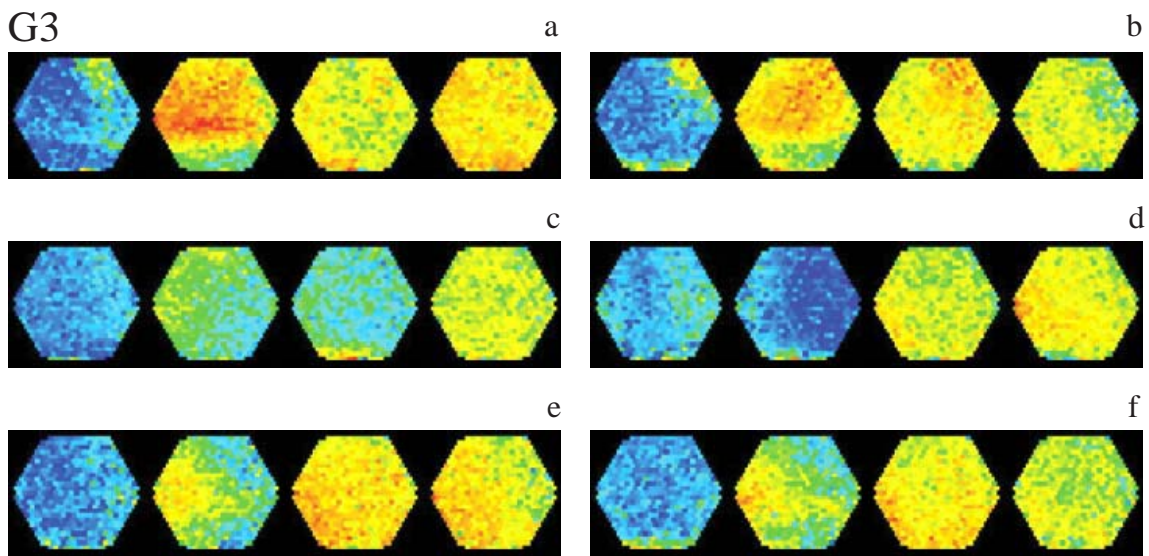
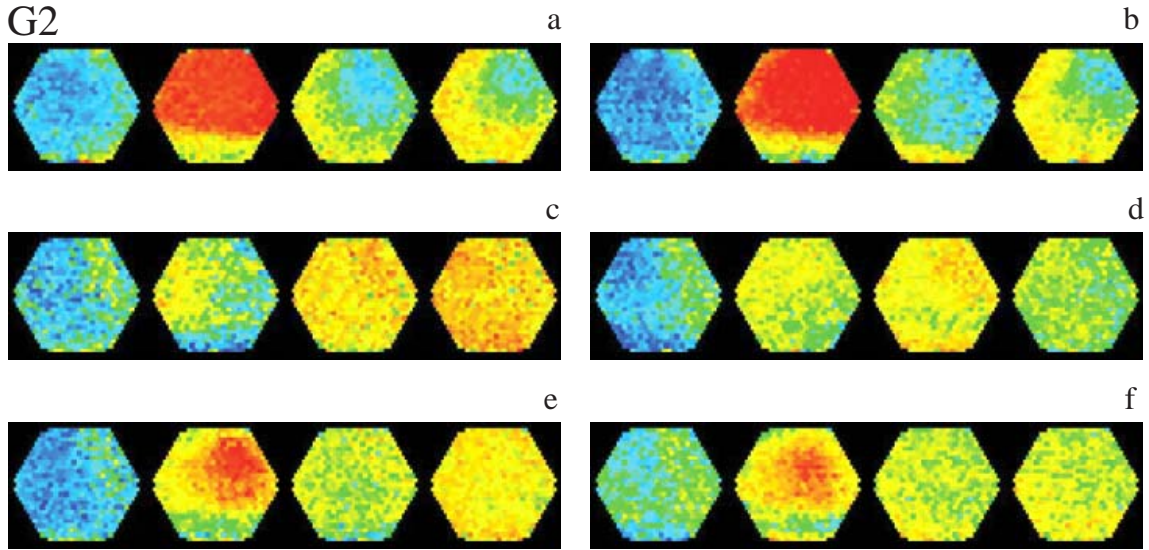
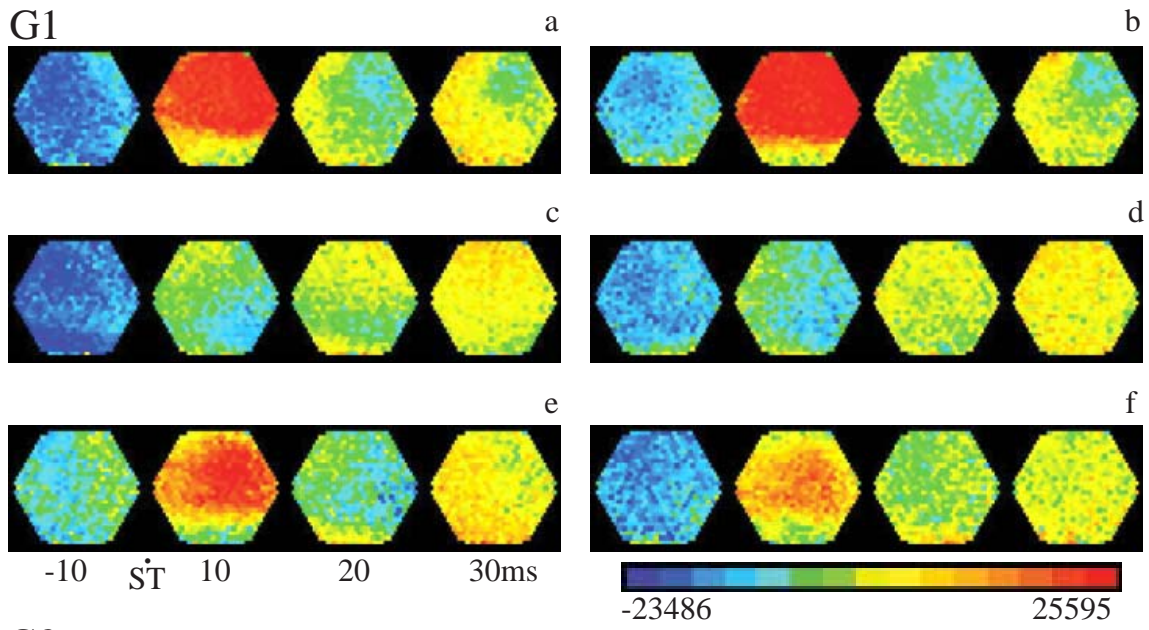


Fortsetzung Abb. 3.1-6

F3



Fortsetzung Abb. 3.1-6



Fortsetzung Abb. 3.1-6

3.2 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$

Maximale Reaktionen: Bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,4 mV bis 7,15 mV 20 min (c) nach Applikation auf 0,2 mV bis 6,3 mV ab und nach 35 min (d) auf 0,6 mV bis 6,0 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 1,1 mV bis 7,7 mV nach 20 min (c) auf 0,15 mV bis 1,6 mV ab und nach 35 min (d) nach Applikation auf 0,3 mV bis 1,6 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

Bei der halbmaximalen Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 2,0 mV bis 7,5 mV 10 min (c) nach Applikation auf 0,55 mV bis 6,1 mV ab und nach 25 min (d) auf 0,5 mV bis 5,6 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 2,3 mV bis 7,7 mV nach 10 min (c) auf 0,2 mV bis 2,9 mV ab und 25 min (d) nach Applikation auf 0,2 mV bis 1,4 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,4 mV bis 5,8 mV 15 min (c) nach Applikation auf 0,2 mV bis 4,0 mV ab und nach 30 min (d) auf 0,2 mV bis 4,1 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 0,4 mV bis 4,3 mV nach 15 min (c) auf 0,1 mV bis 2,4 mV ab und 30 min (d) nach Applikation auf 0,1 mV bis 1,4 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

Nach dem Auswaschen von CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,6 mV bis 6,0 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,45 mV bis 5,8 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 1,4 mV bis 5,2 mV nach 65 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,3 mV bis 1,6 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,3 mV bis 4,4 mV 35 min (e) nach Ende

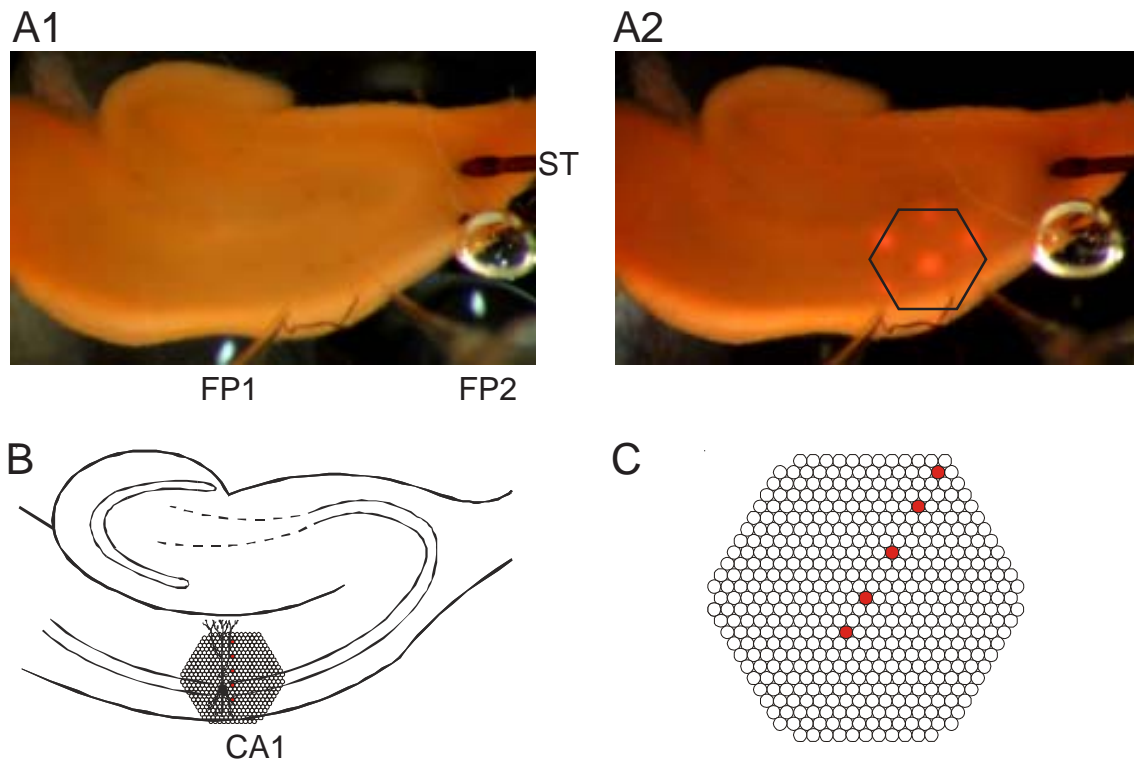
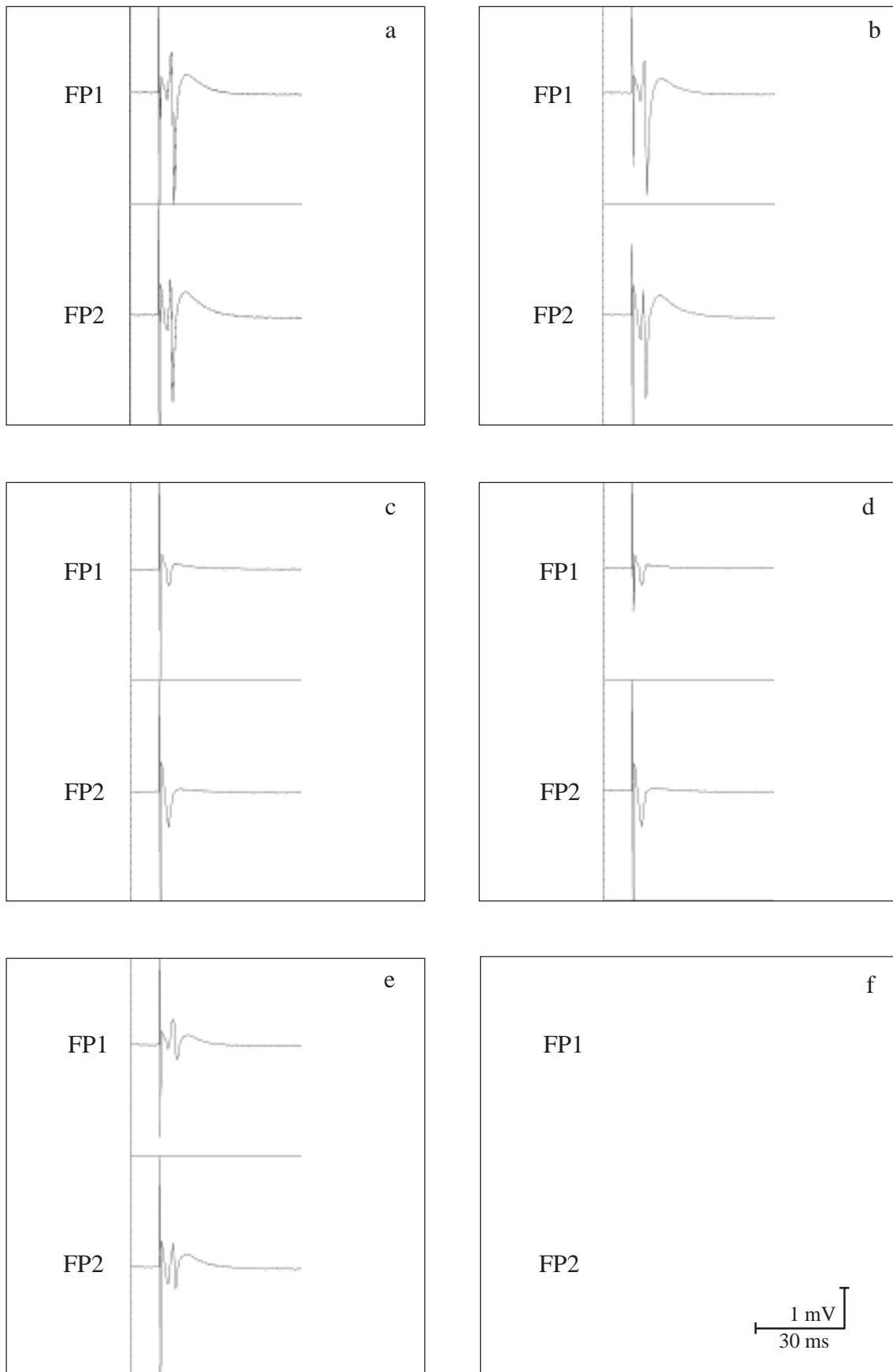


Abb. 3.2-1

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

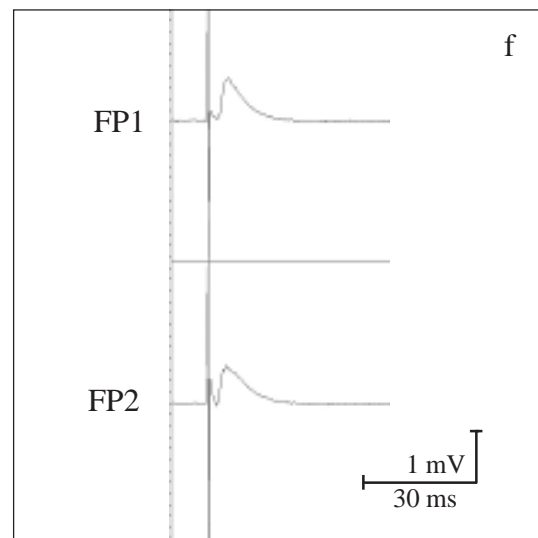
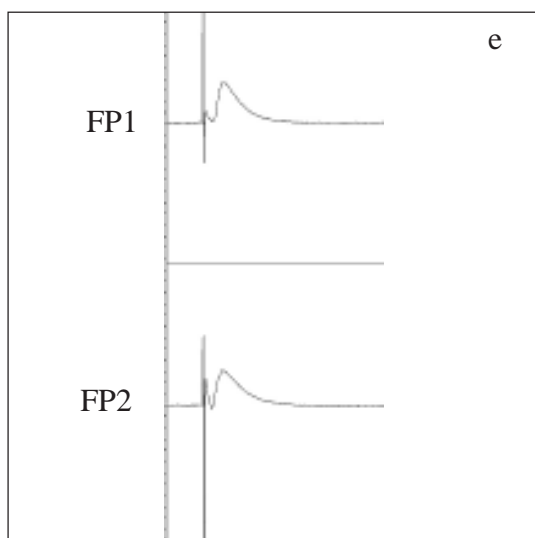
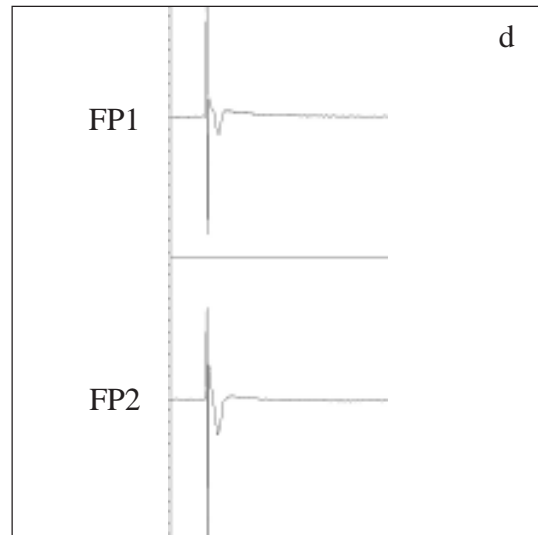
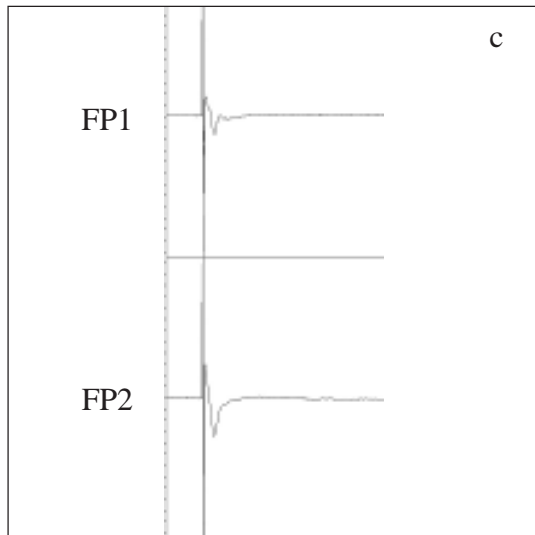
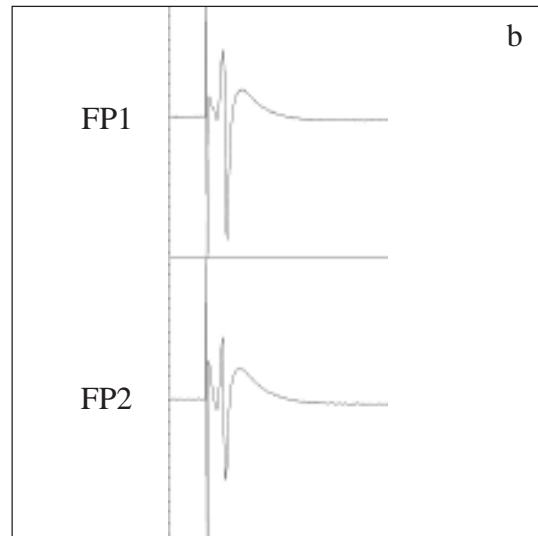
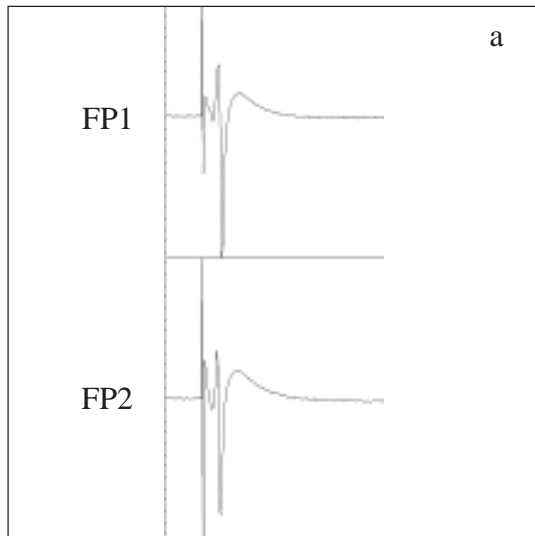
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



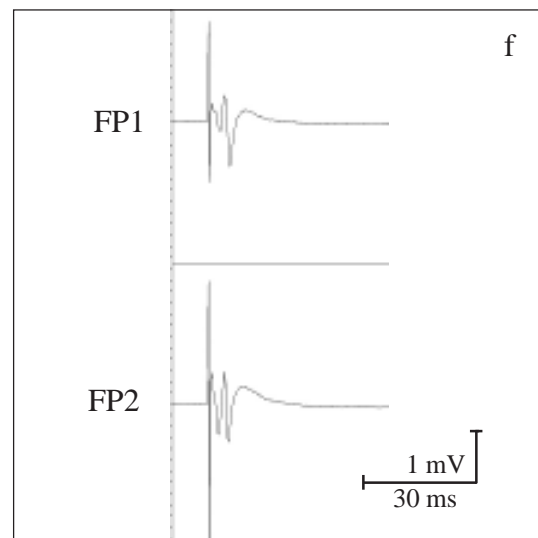
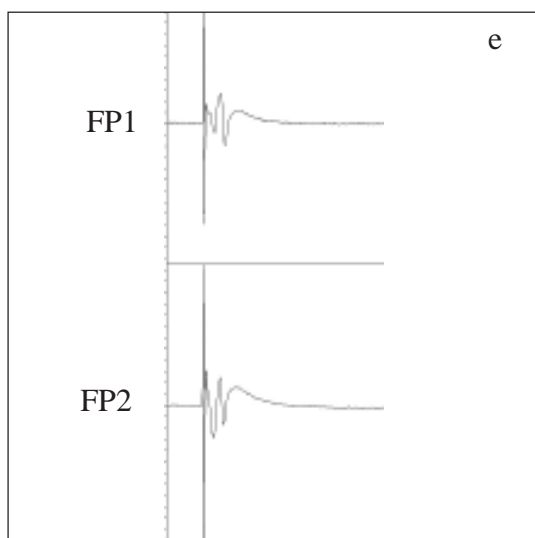
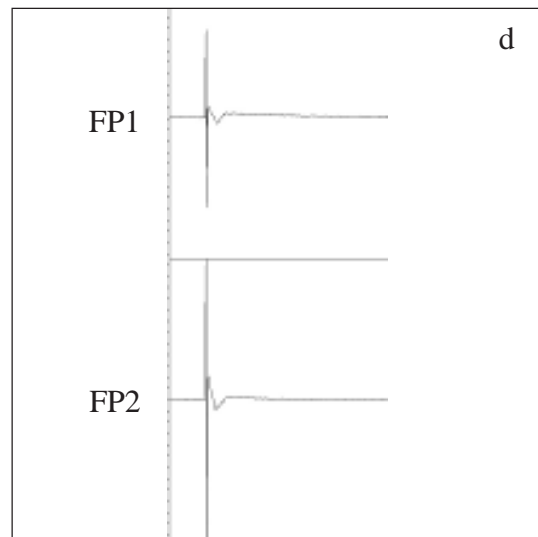
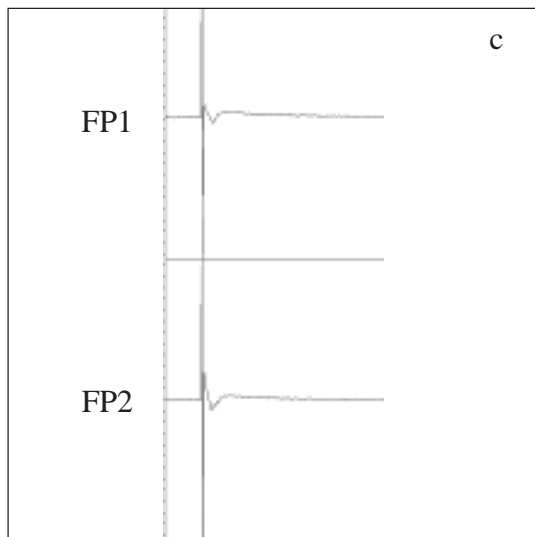
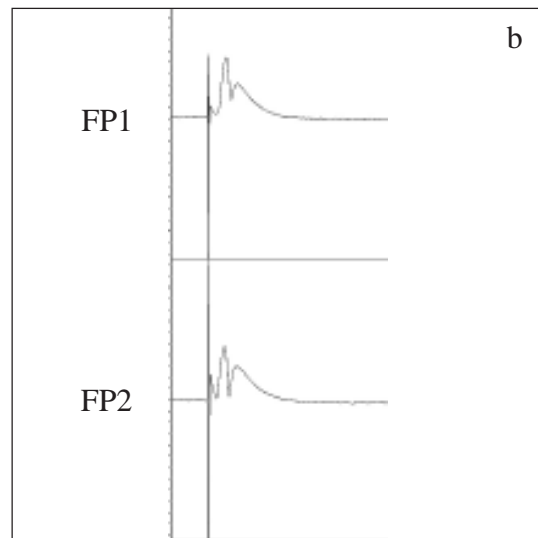
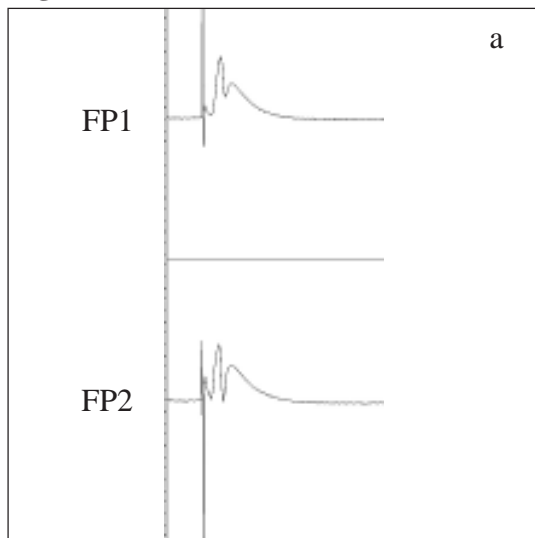
Fortsetzung Abb. 3.2-1

D2

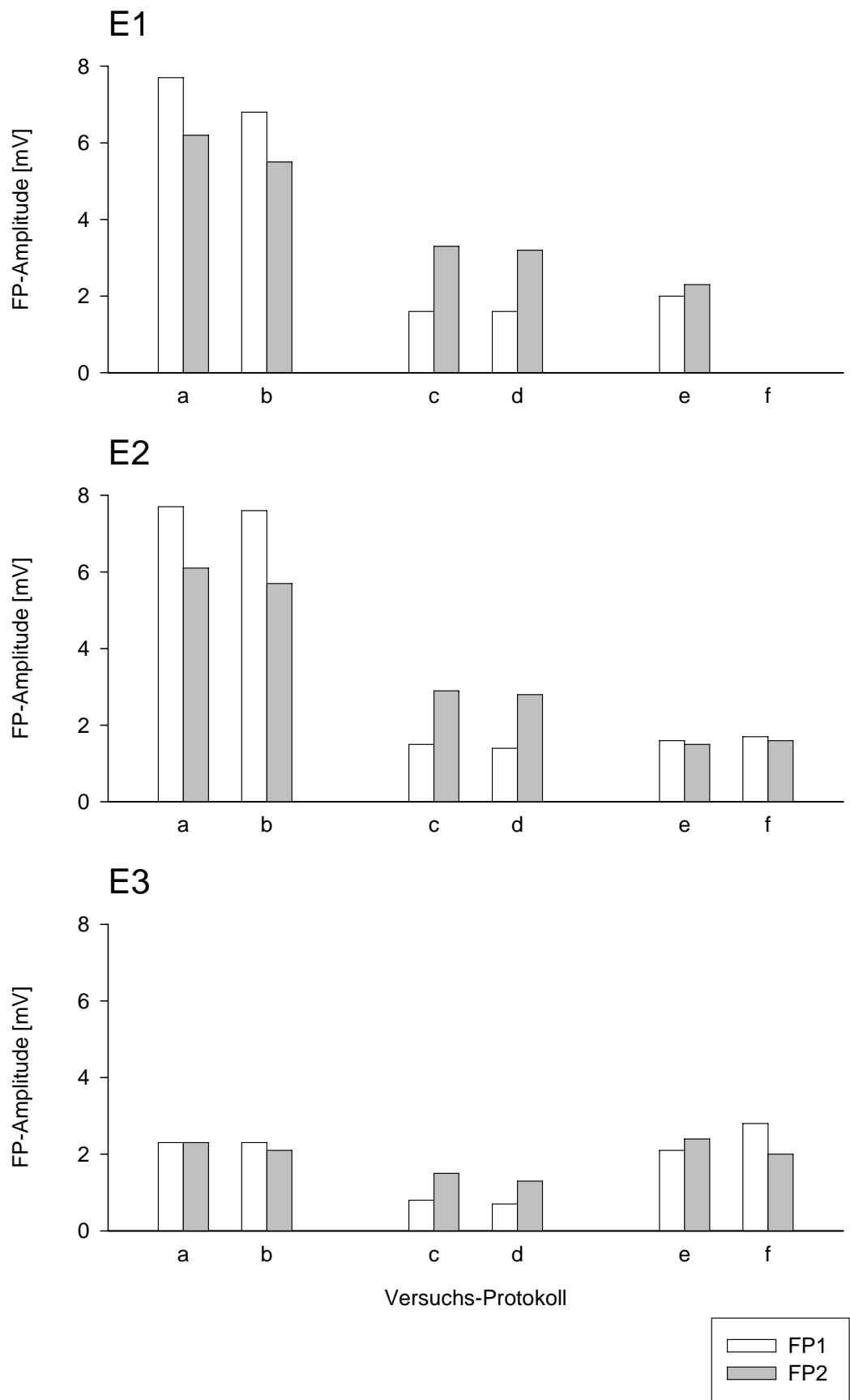


Fortsetzung Abb. 3.2-1

D3

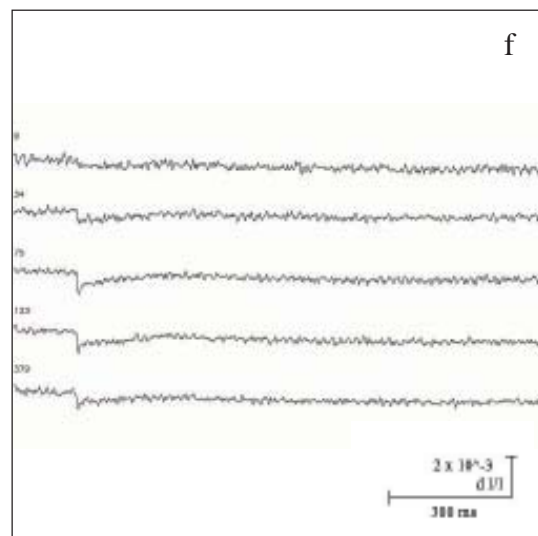
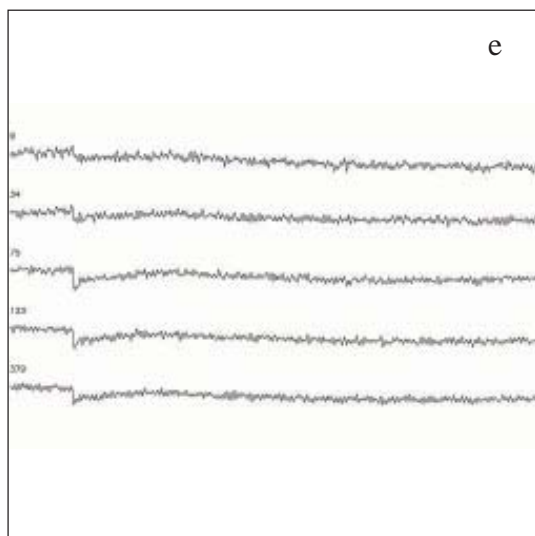
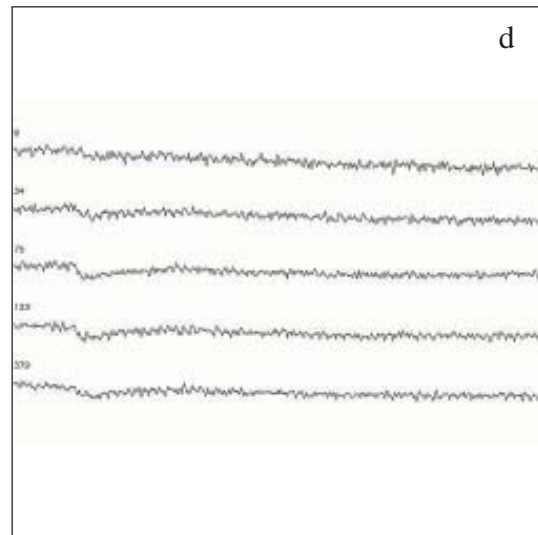
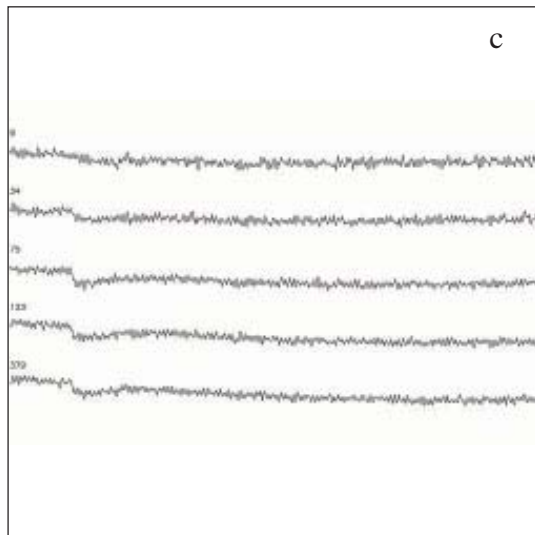
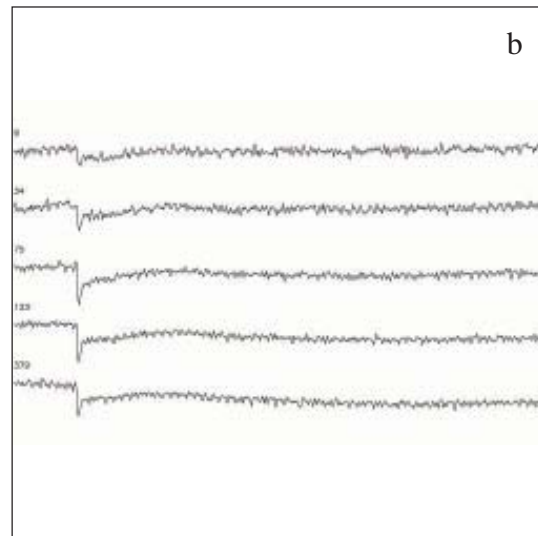
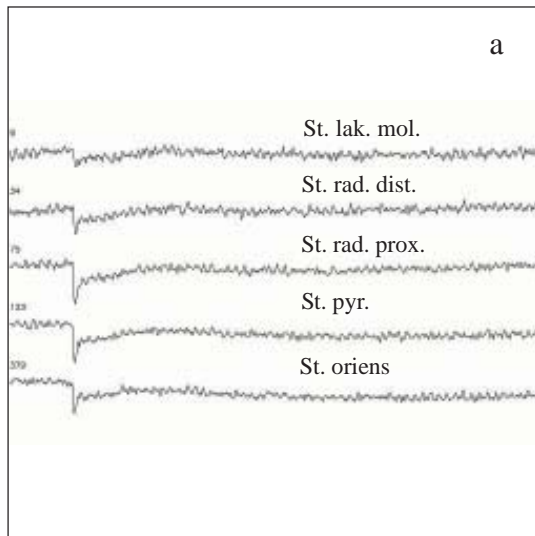


Fortsetzung Abb. 3.2-1



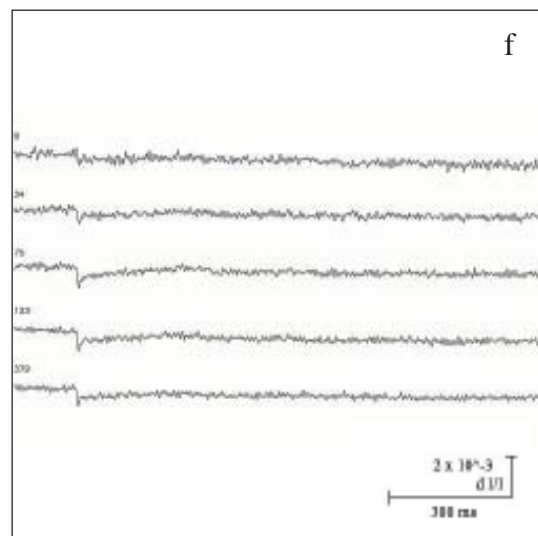
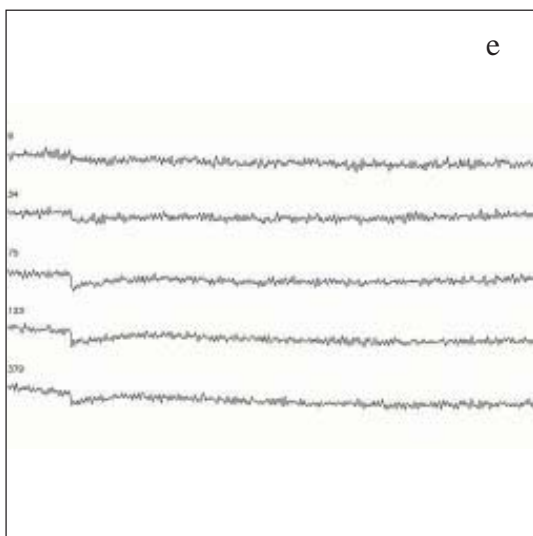
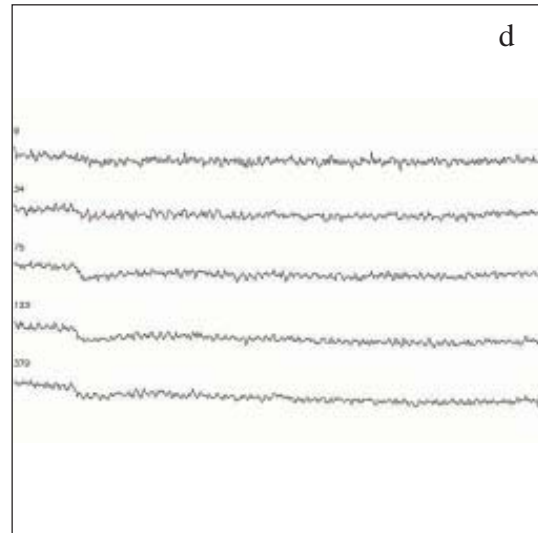
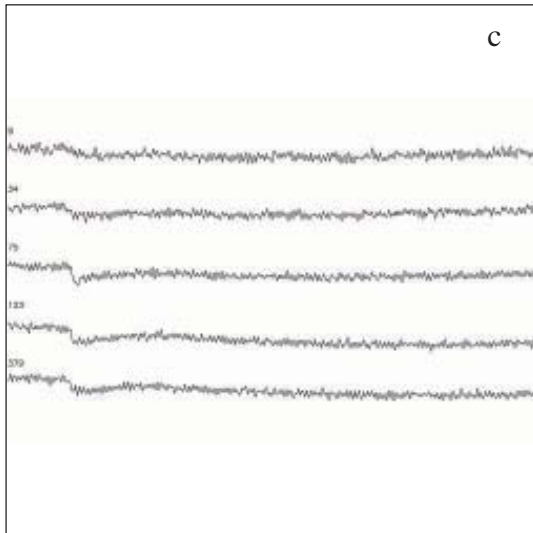
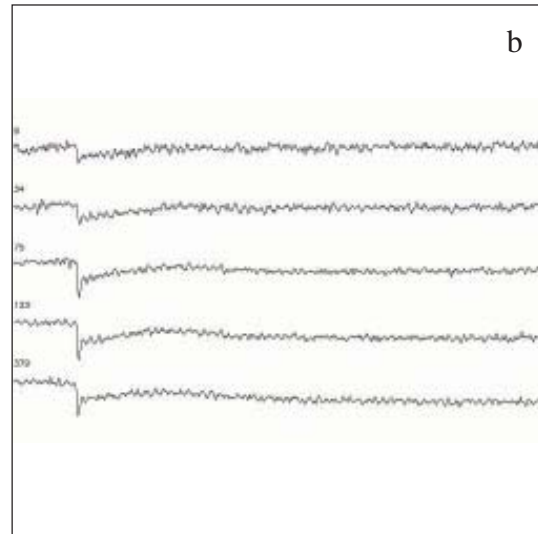
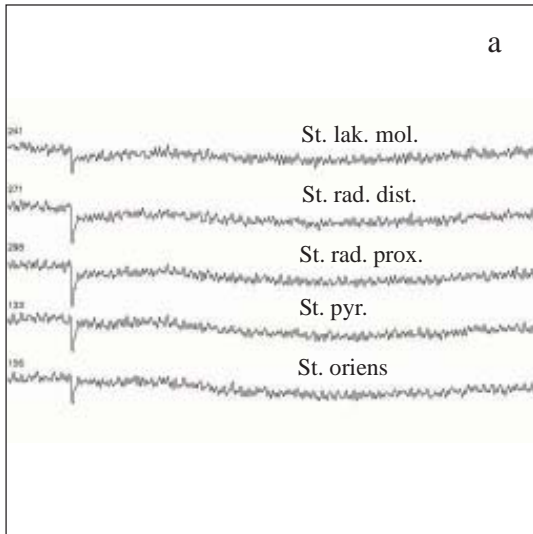
Fortsetzung Abb. 3.2-1

F1



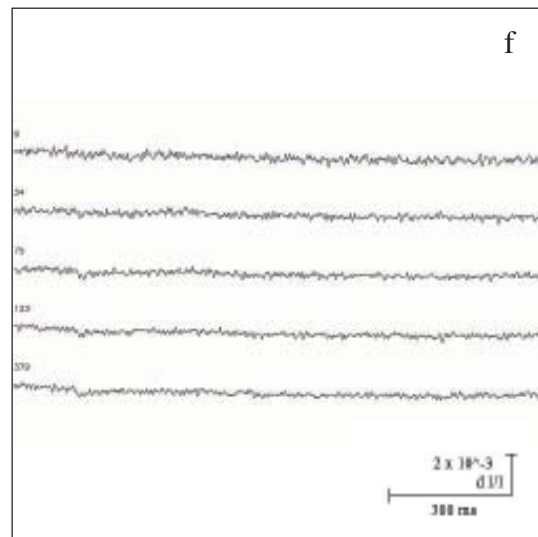
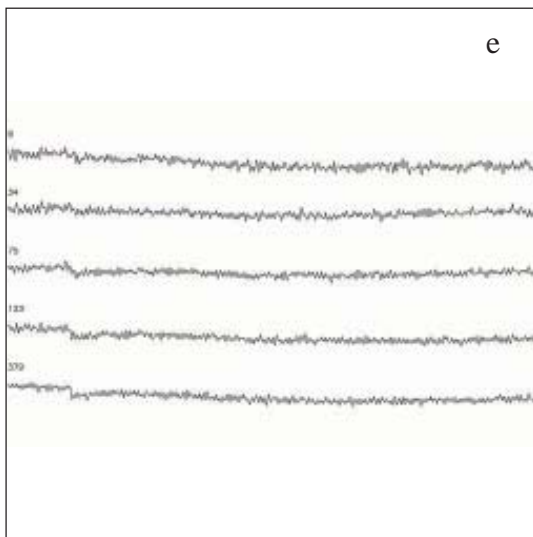
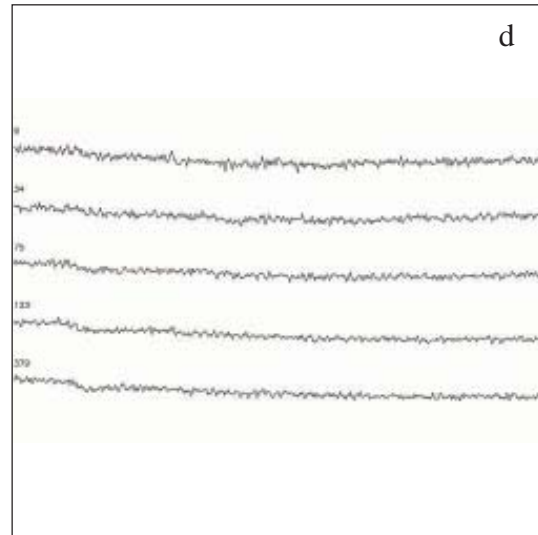
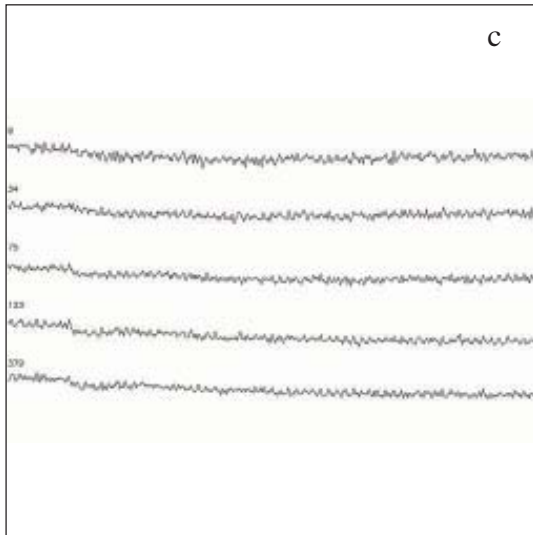
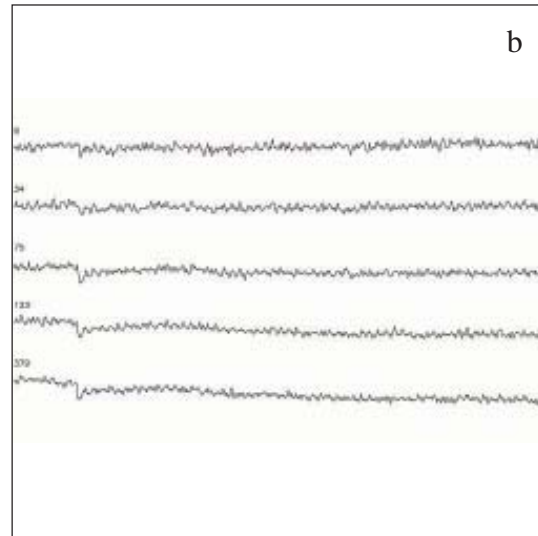
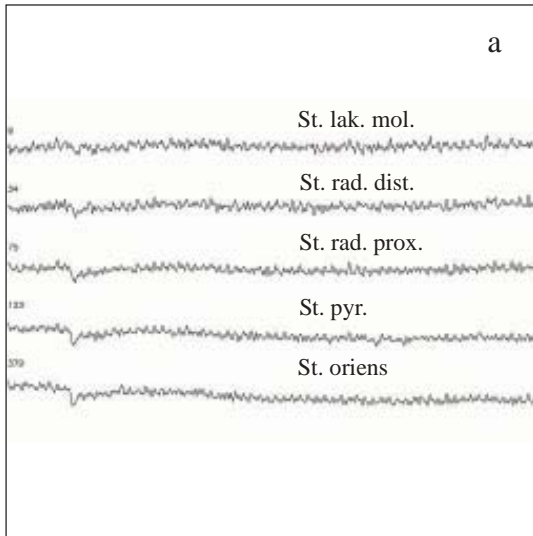
Fortsetzung Abb. 3.2-1

F2

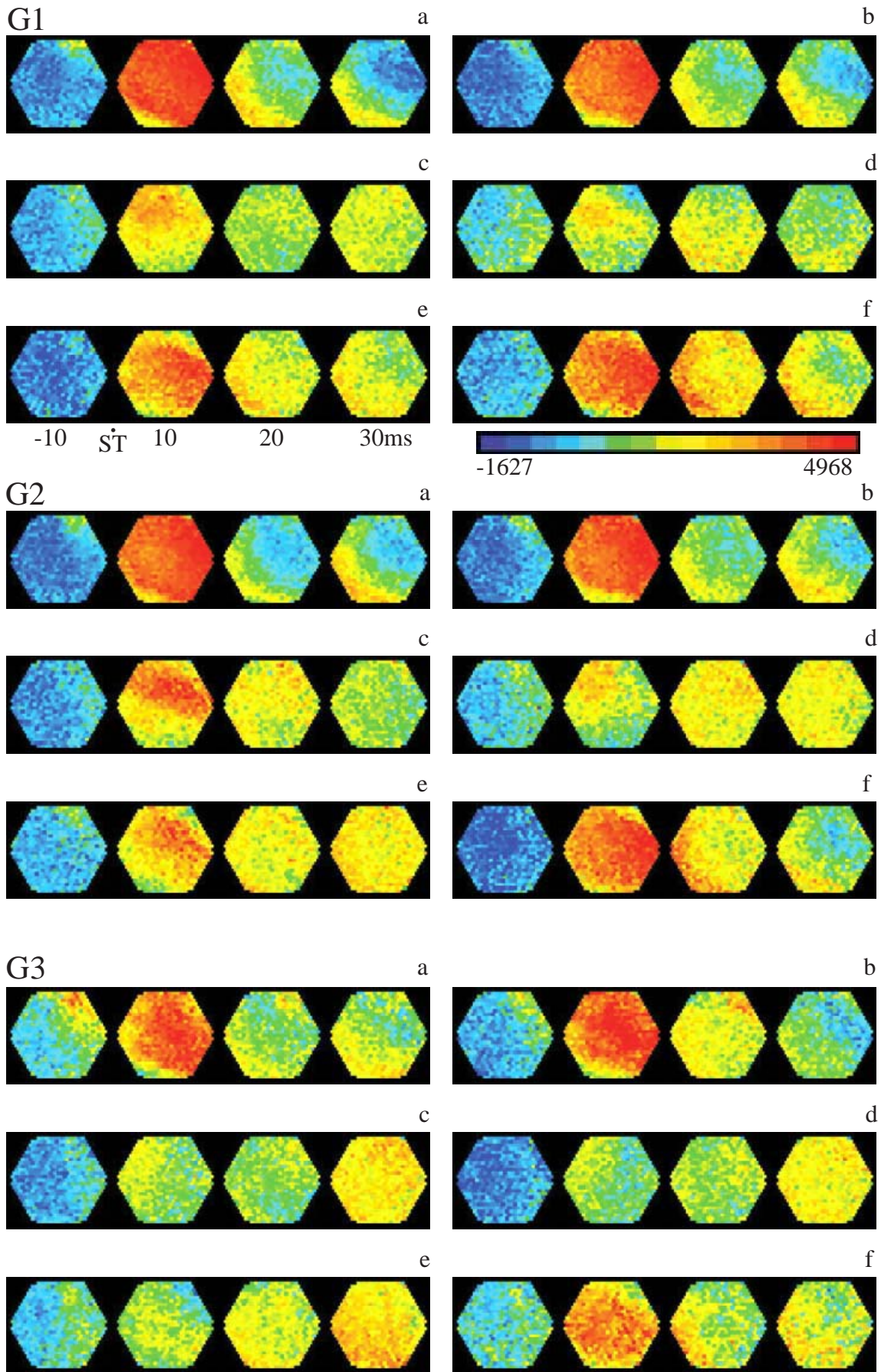


Fortsetzung Abb. 3.2-1

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-1



Fortsetzung Abb. 3.2-1

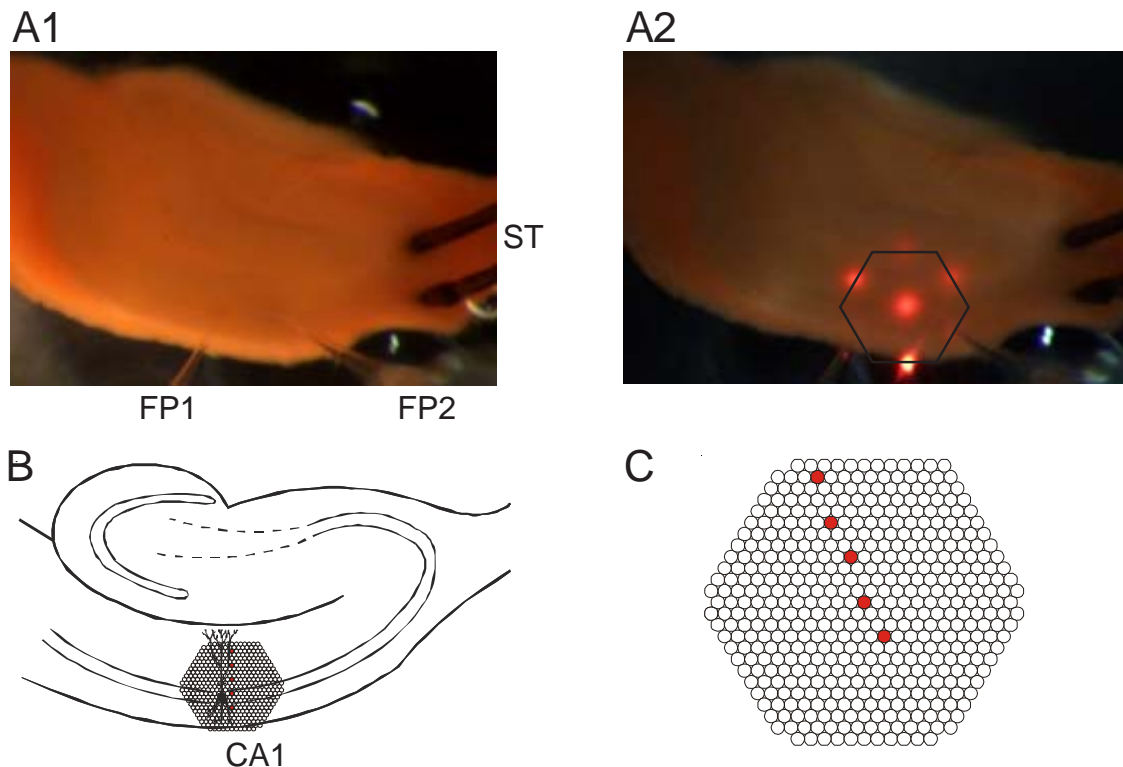
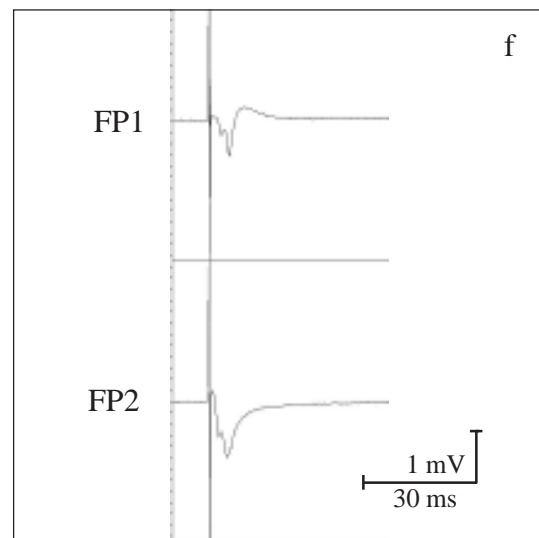
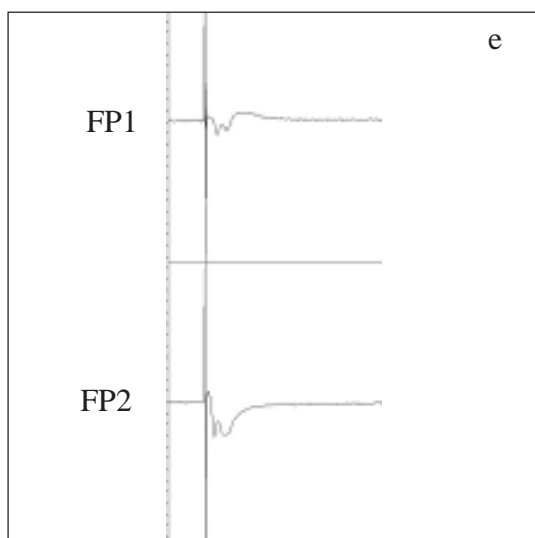
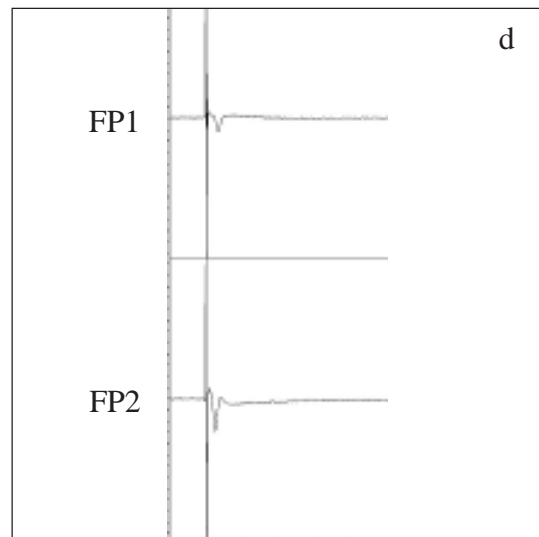
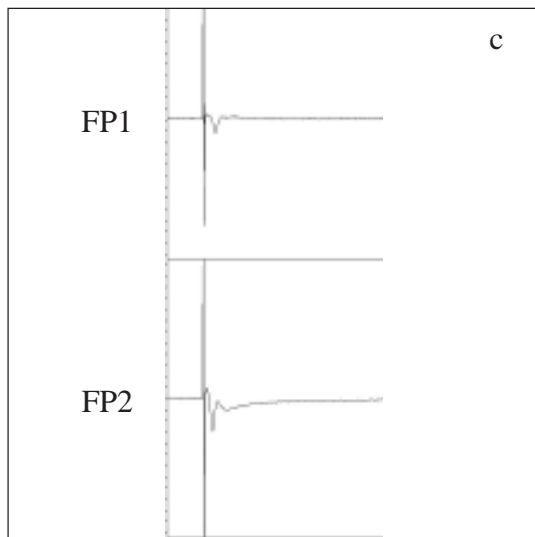
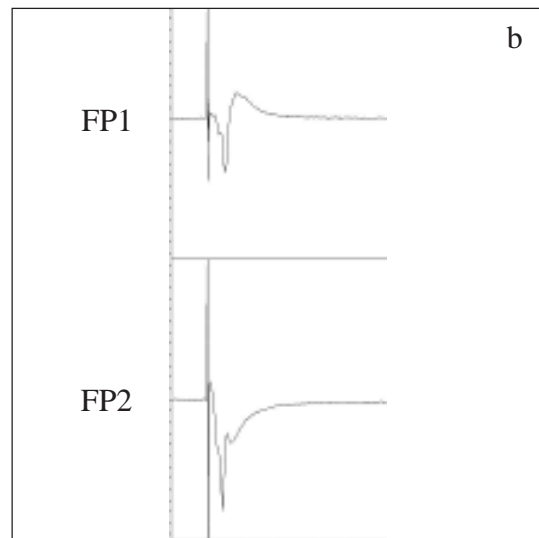
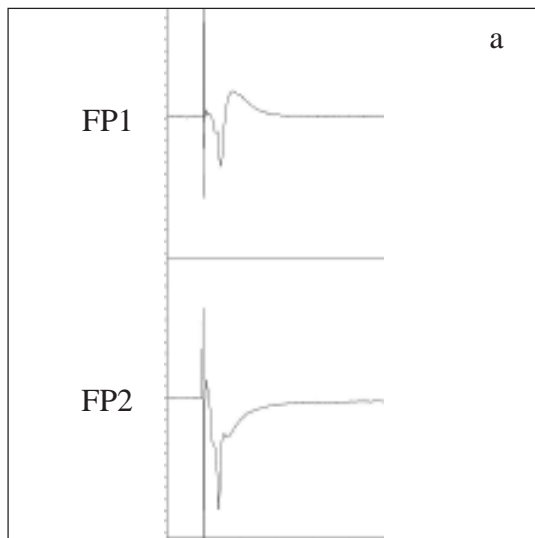


Abb. 3.2-2

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

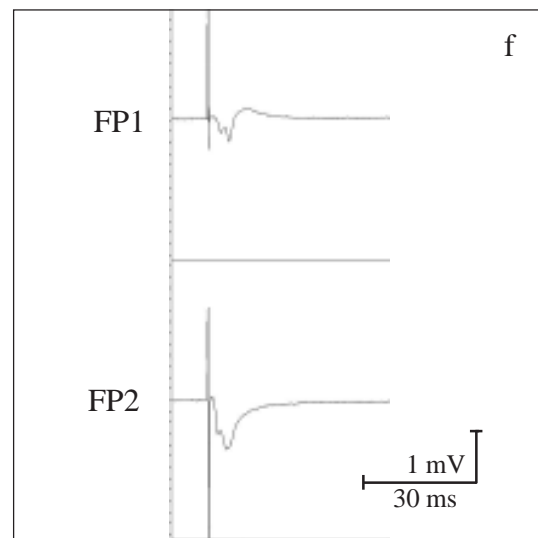
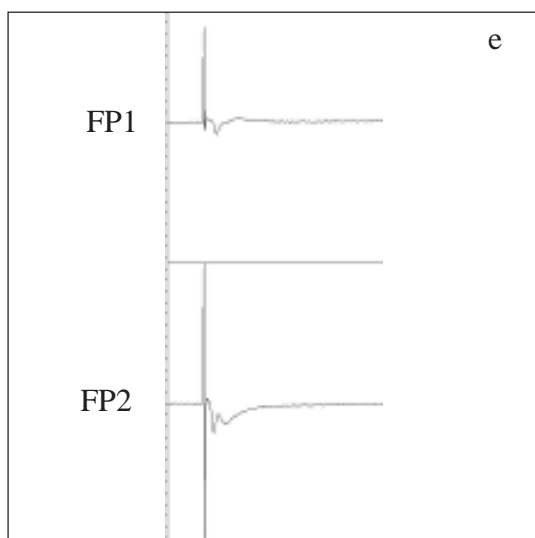
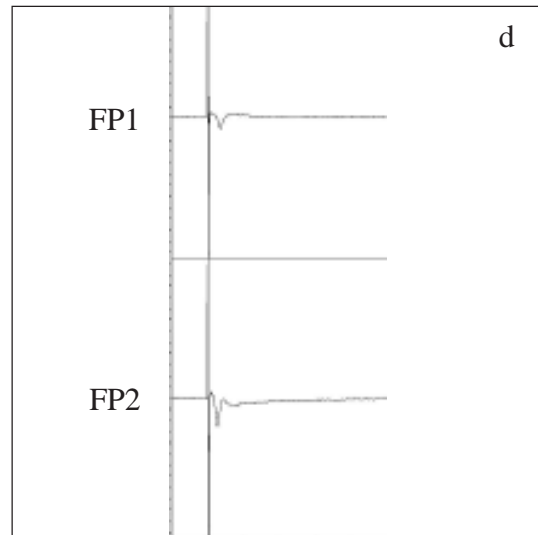
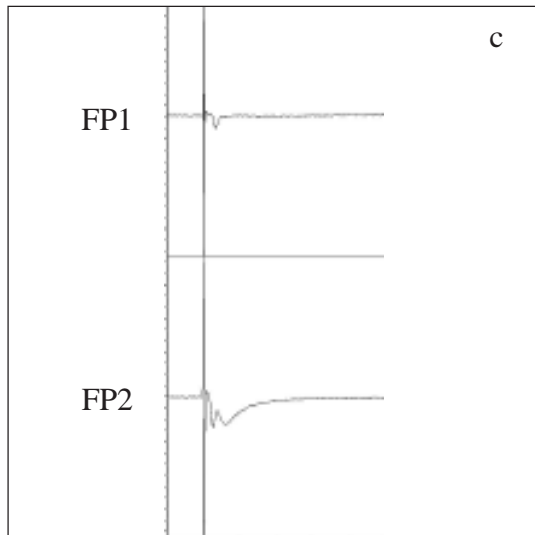
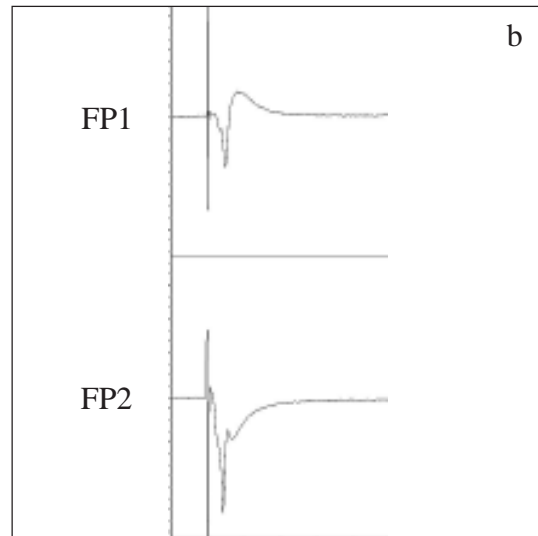
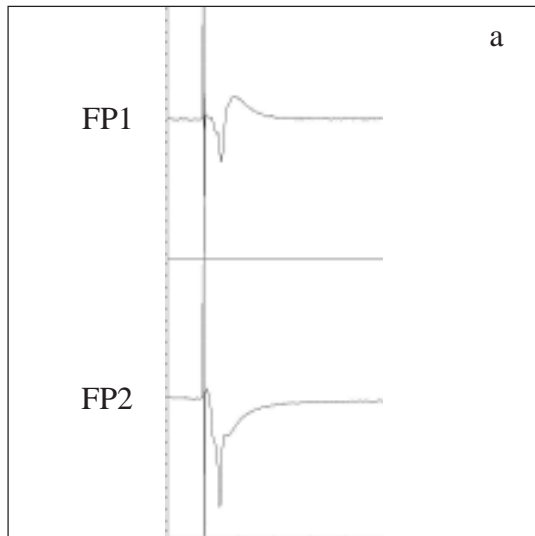
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



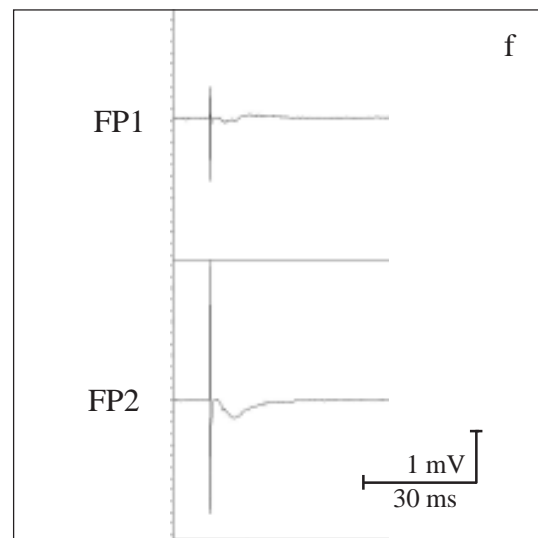
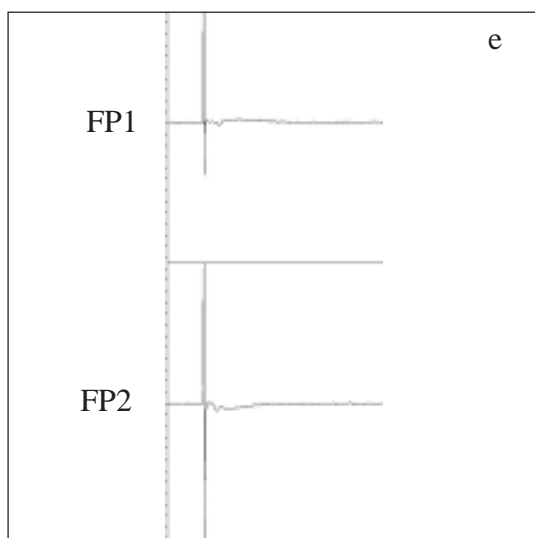
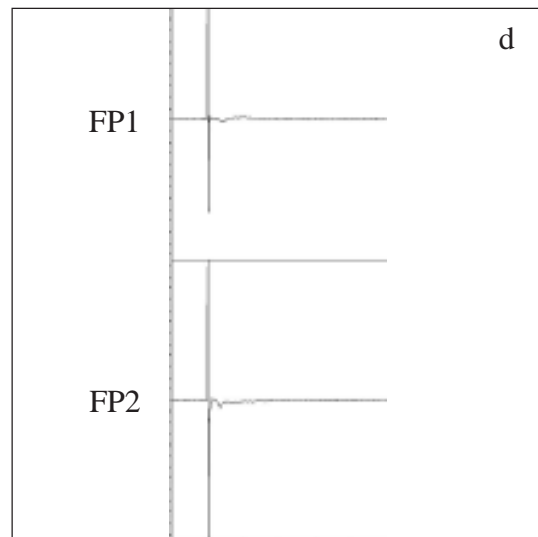
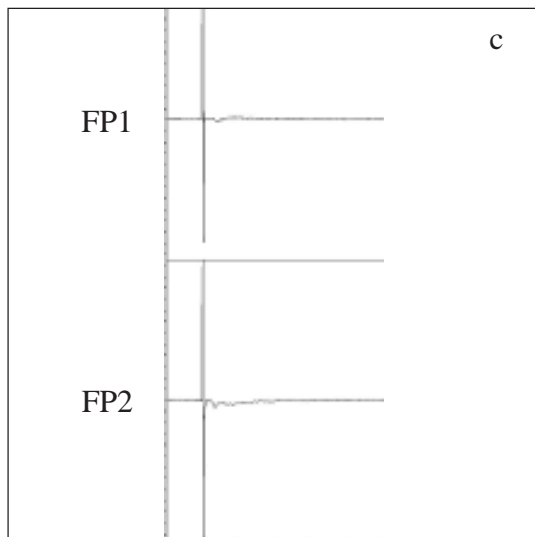
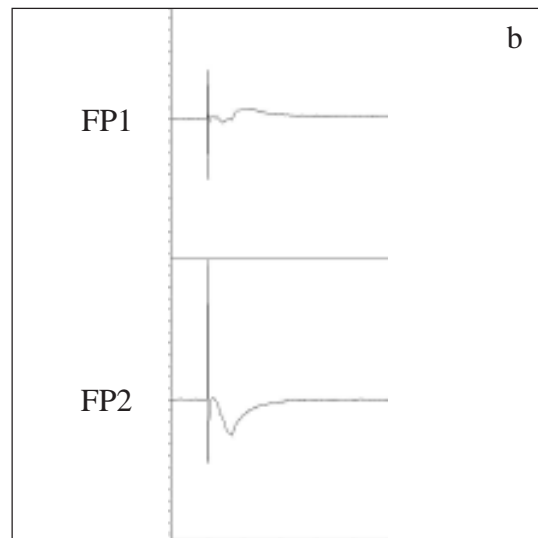
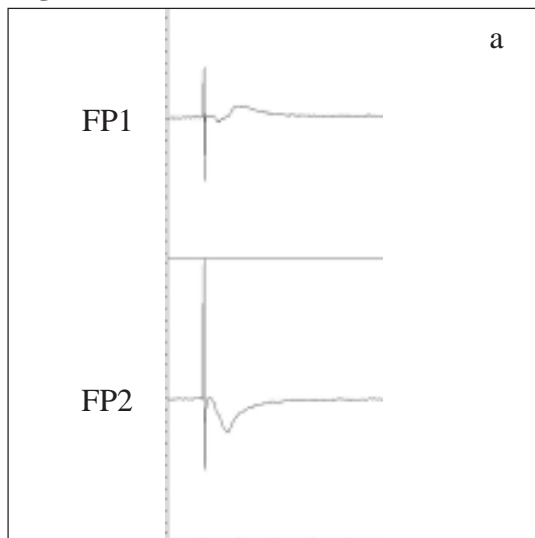
Fortsetzung Abb. 3.2-2

D2

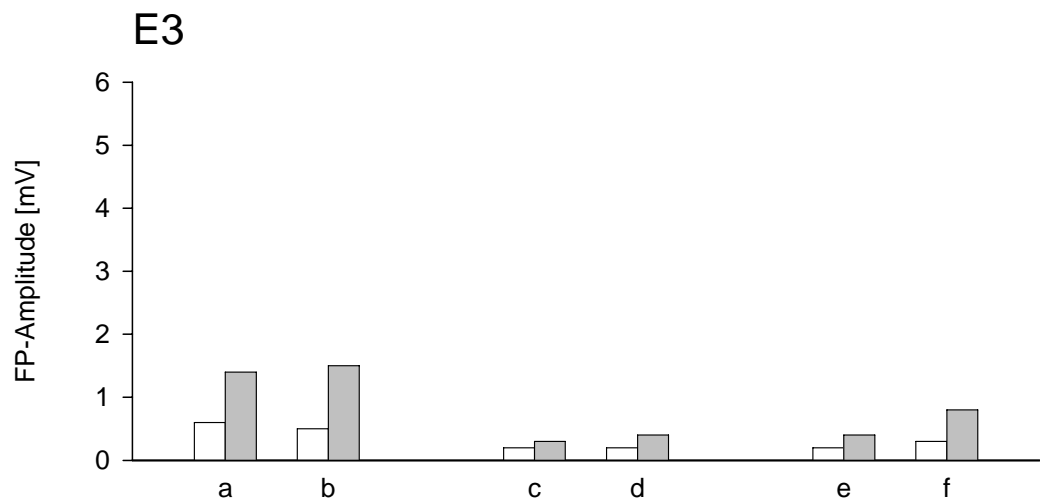
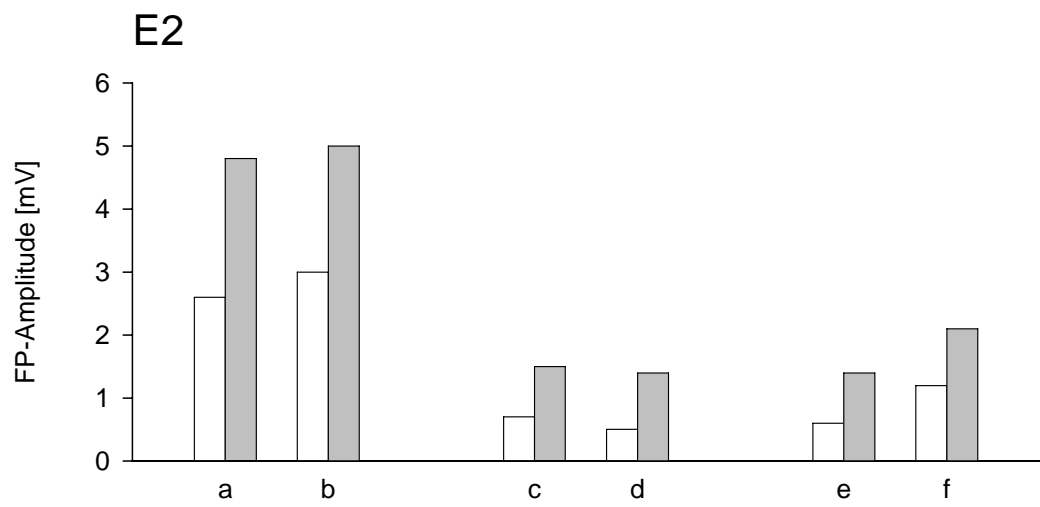
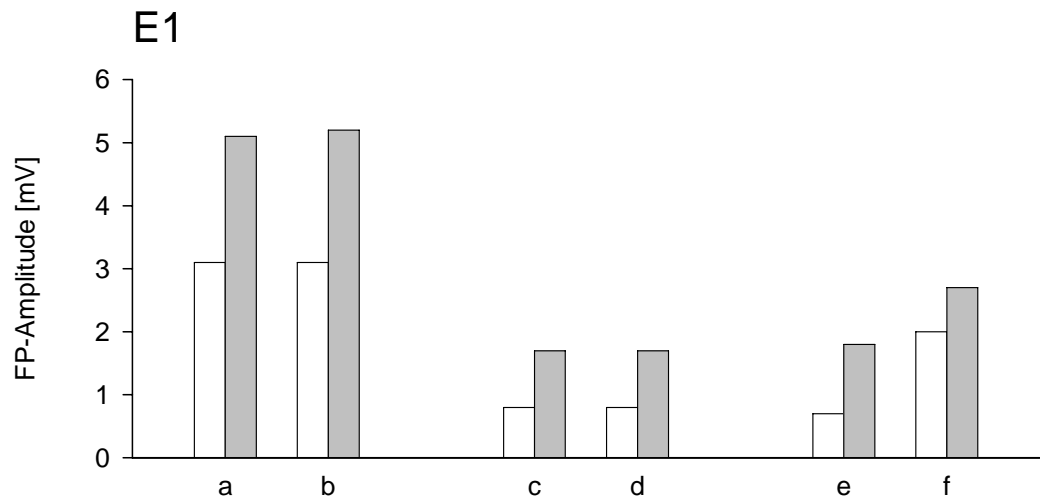


Fortsetzung Abb. 3.2-2

D3



Fortsetzung Abb. 3.2-2

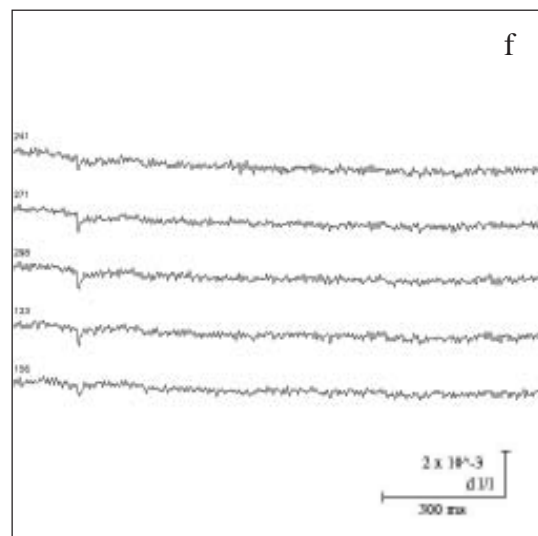
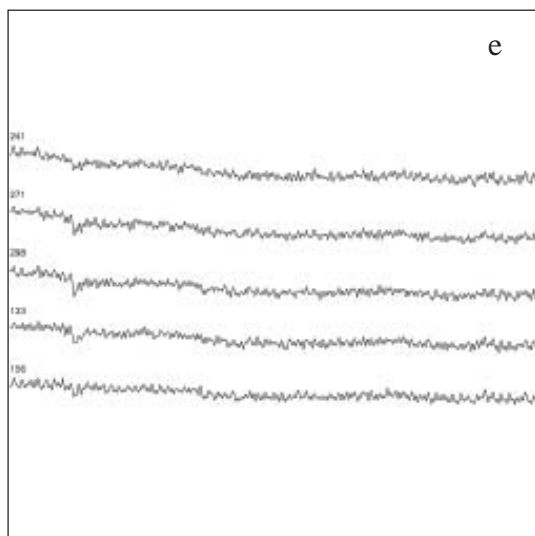
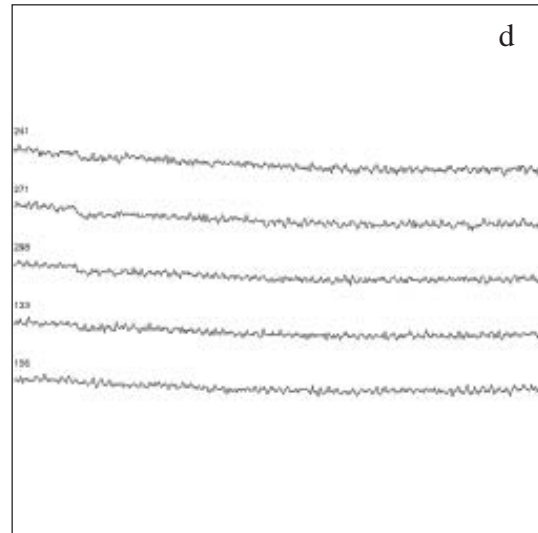
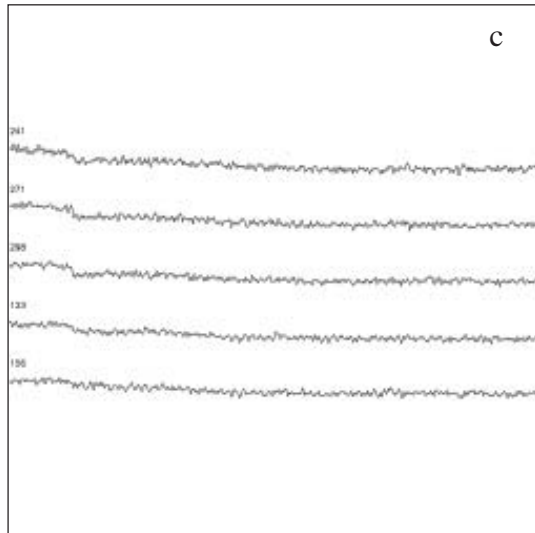
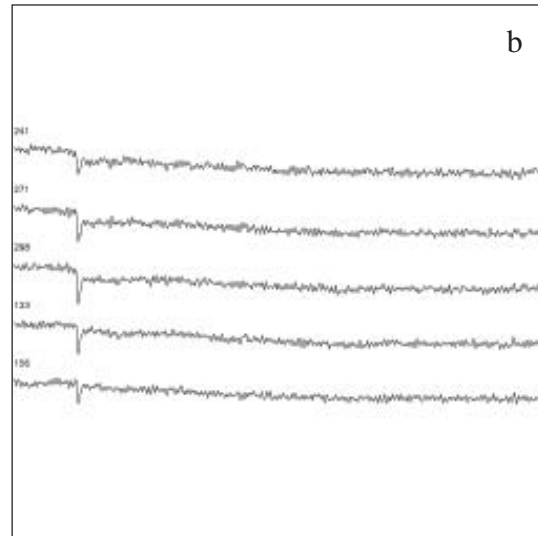
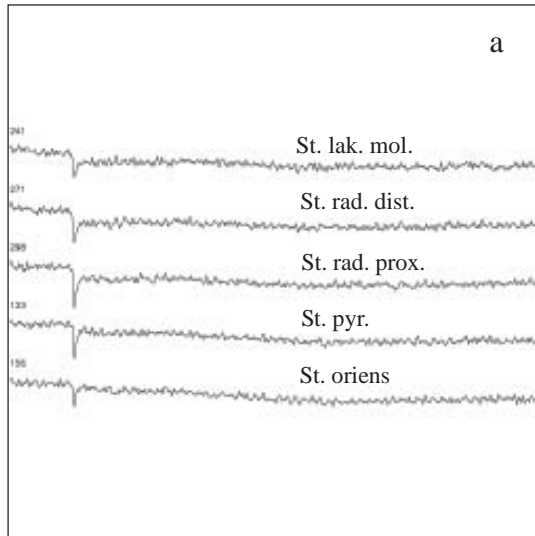


Versuchs-Protokoll



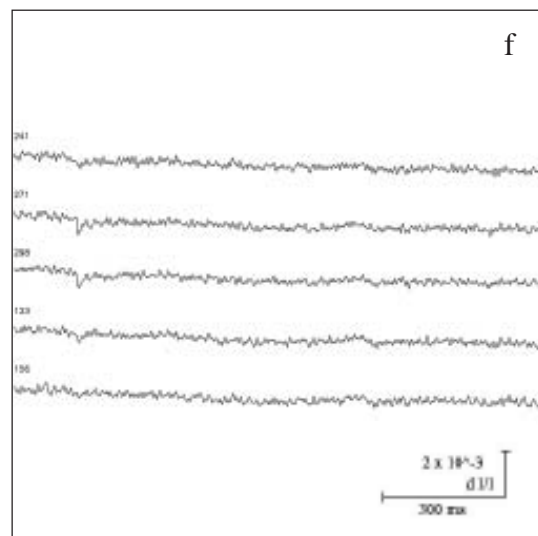
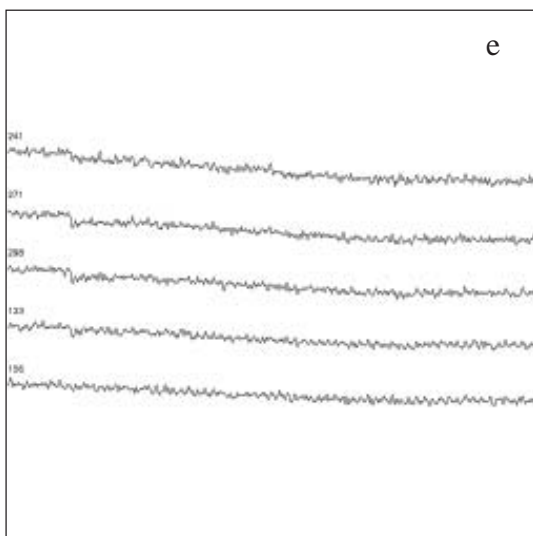
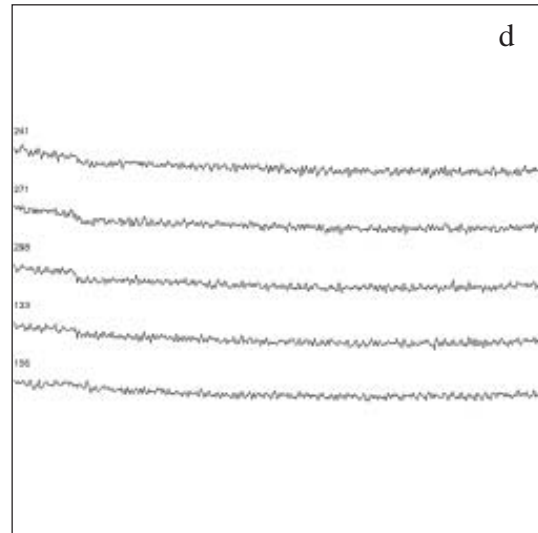
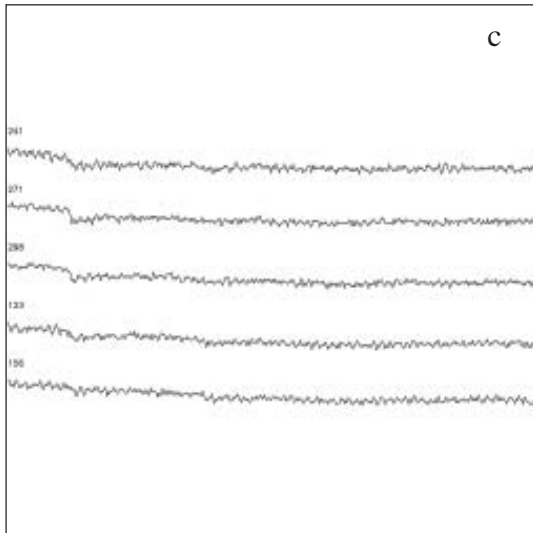
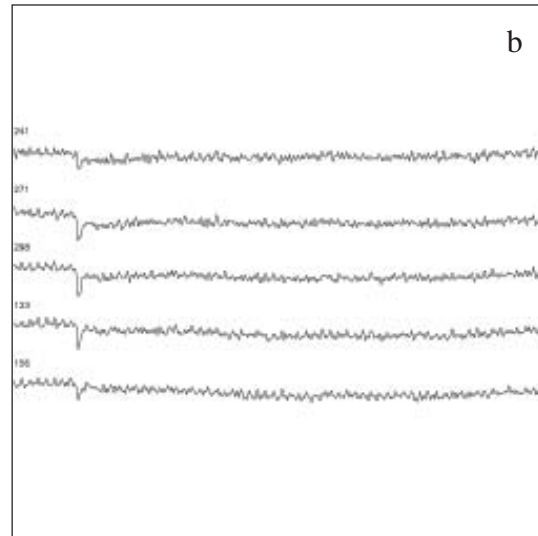
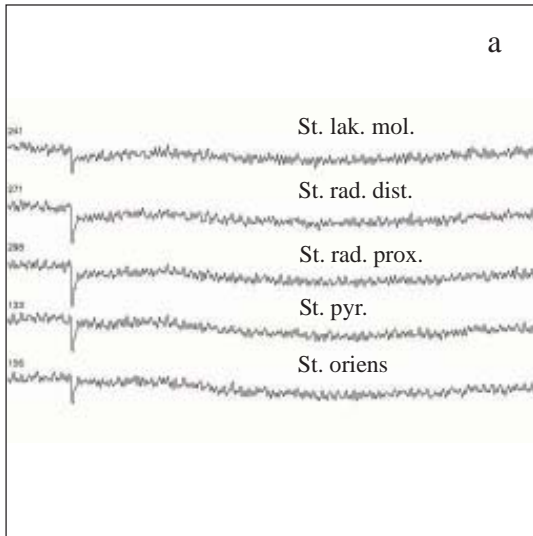
Fortsetzung Abb. 3.2-2

F1



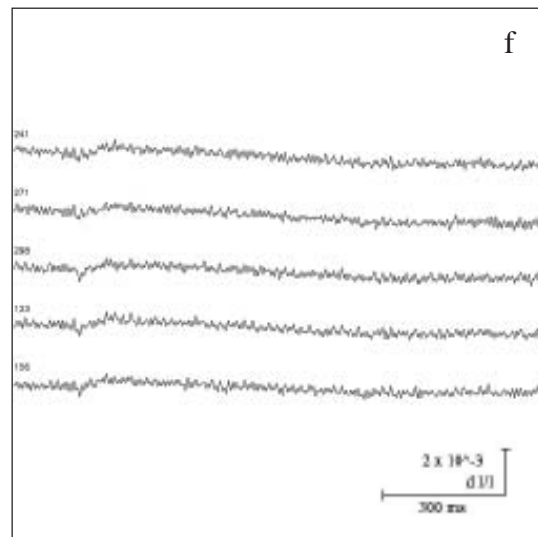
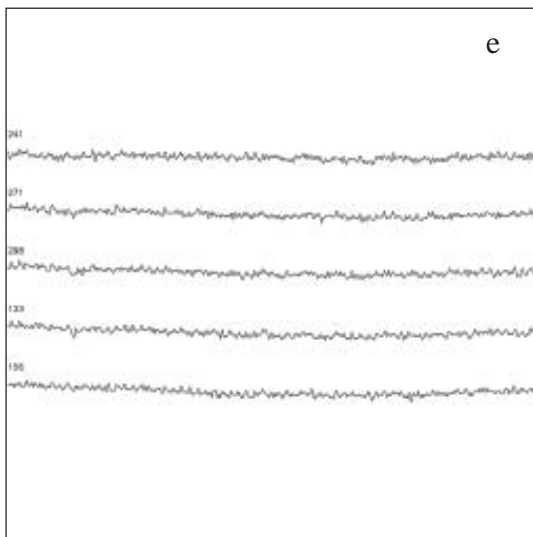
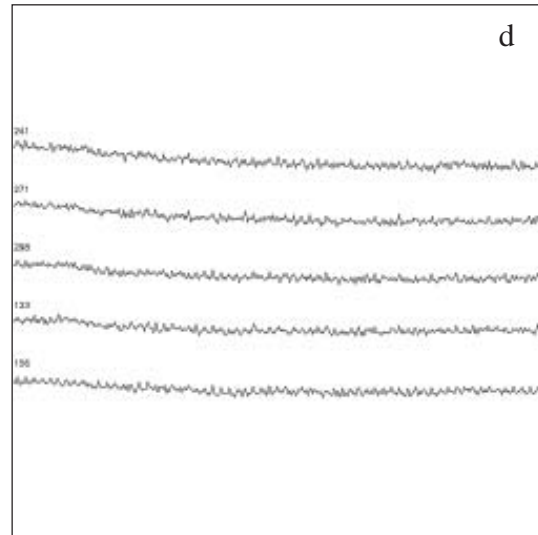
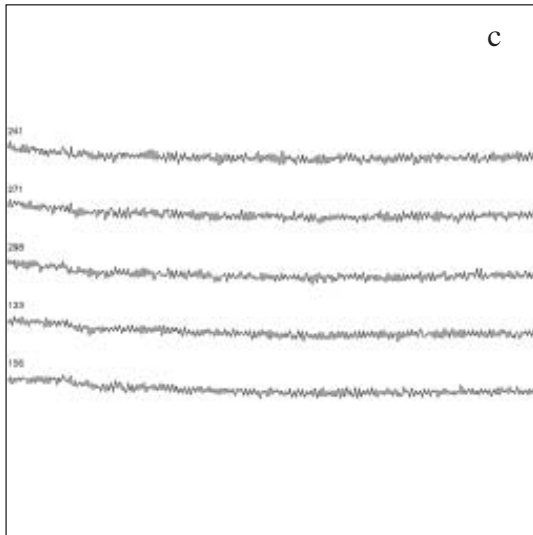
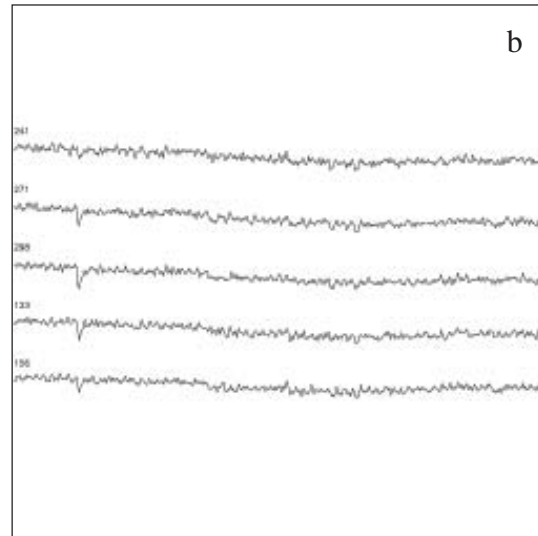
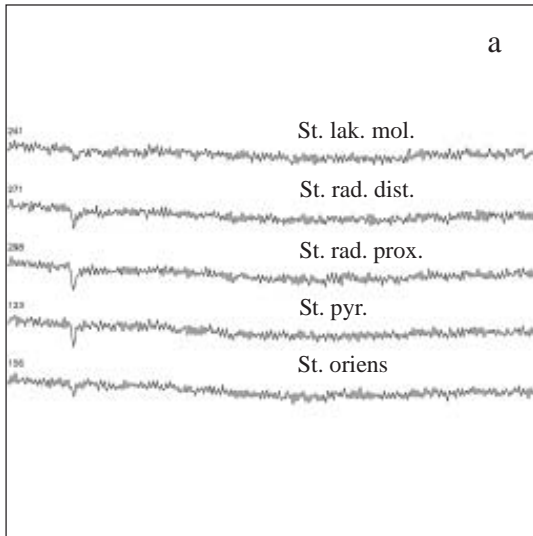
Fortsetzung Abb. 3.2-2

F2

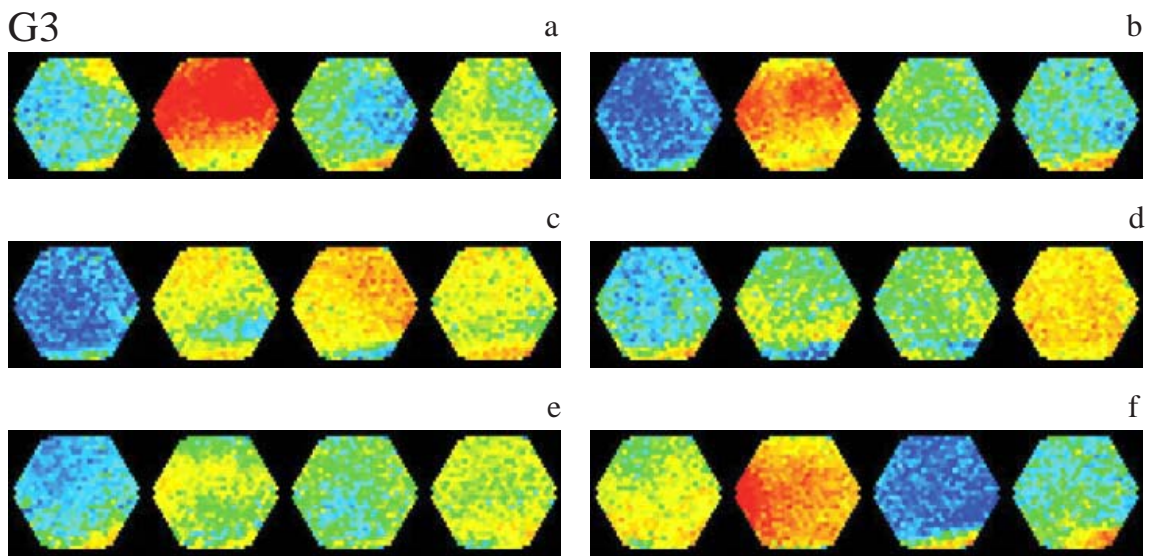
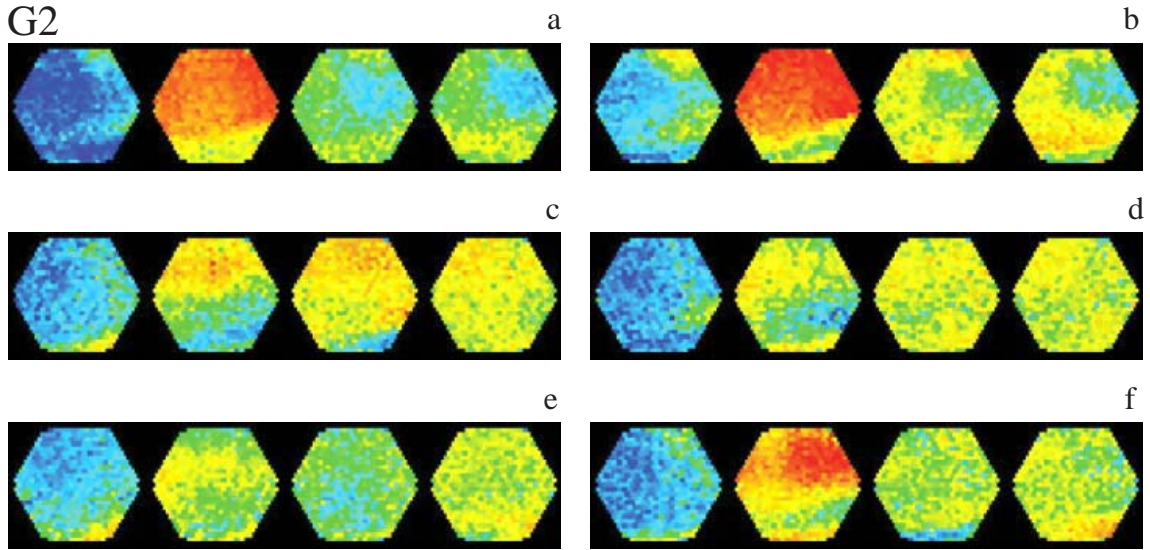
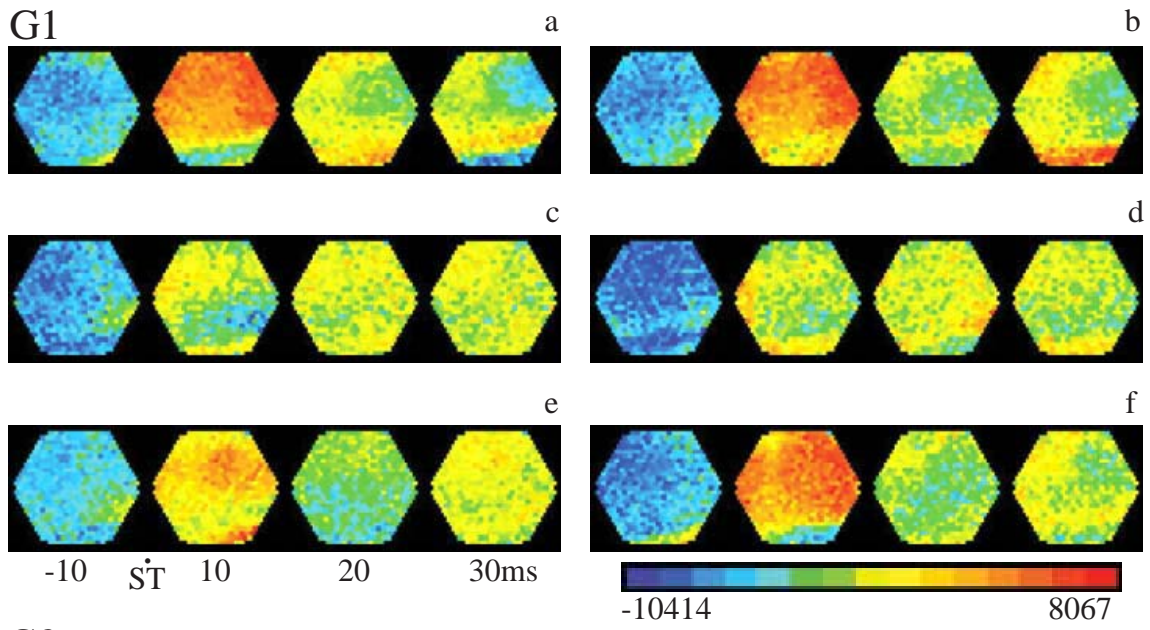


Fortsetzung Abb. 3.2-2

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-2



Fortsetzung Abb. 3.2-2

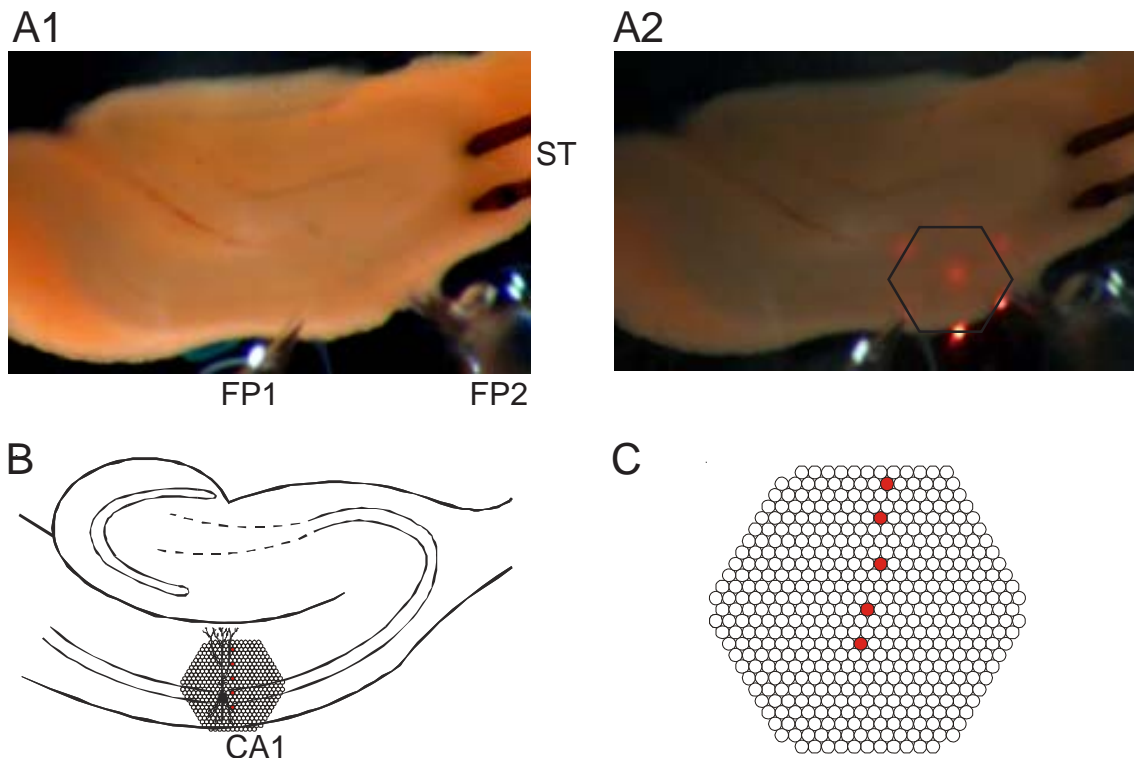
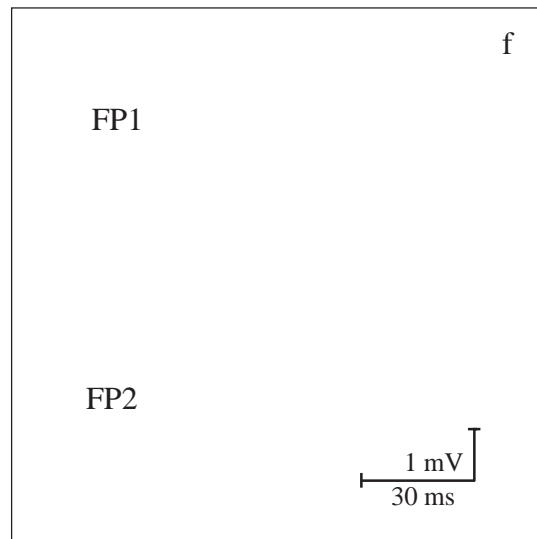
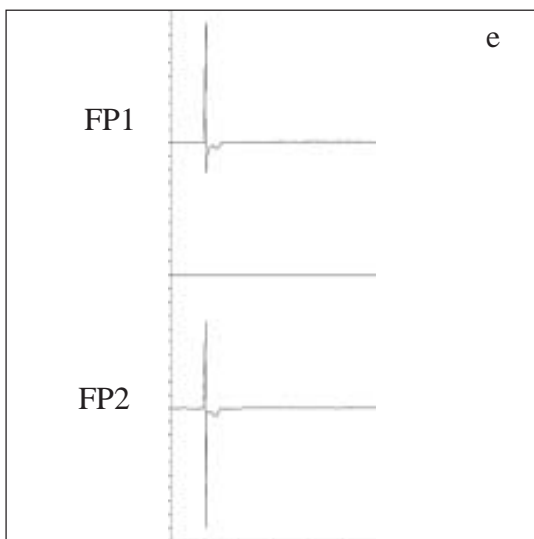
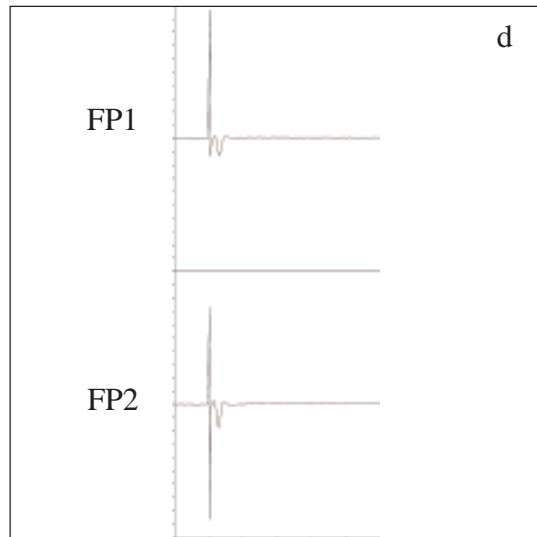
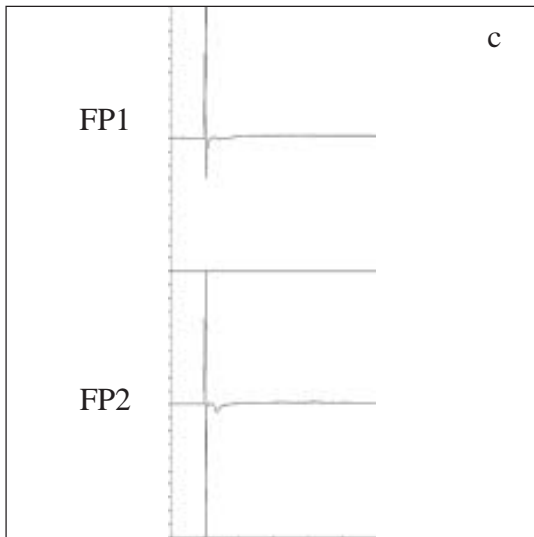
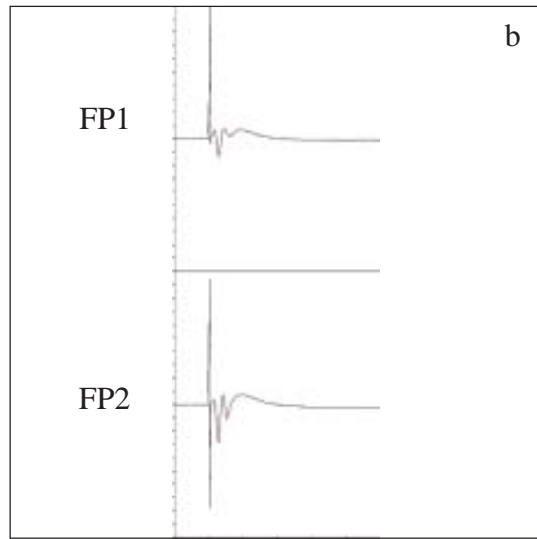
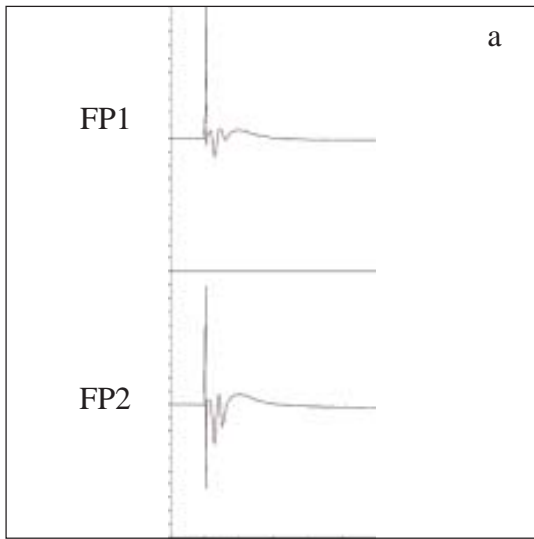


Abb. 3.2-3

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

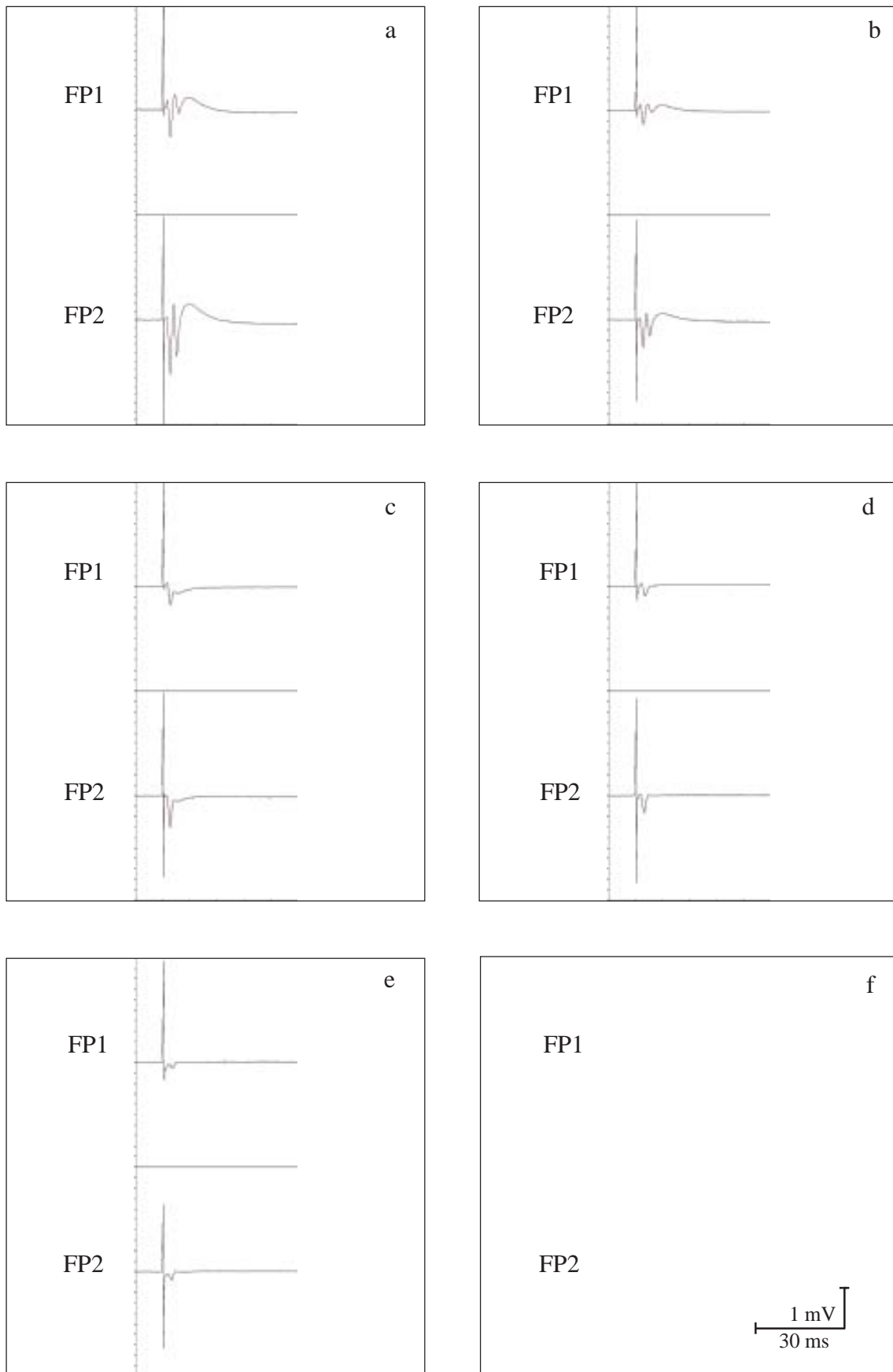
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



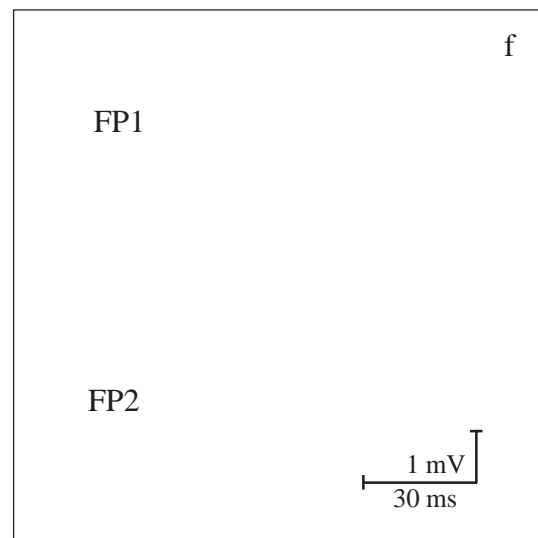
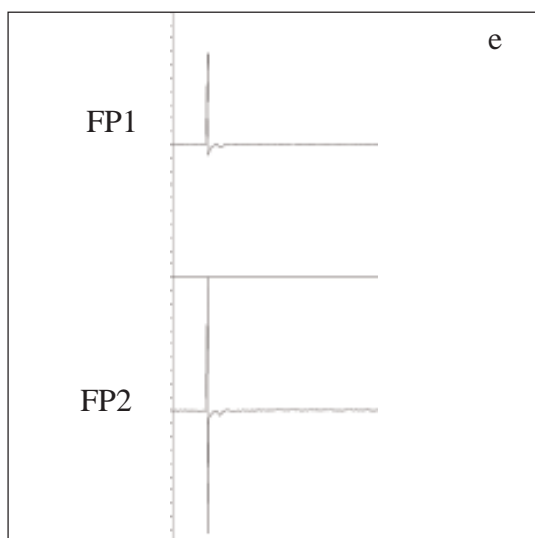
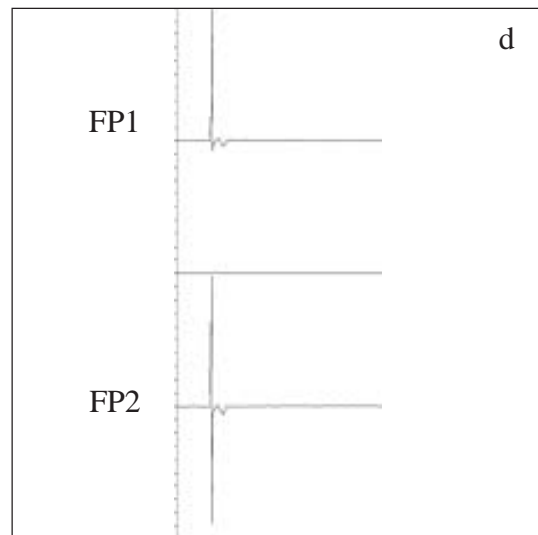
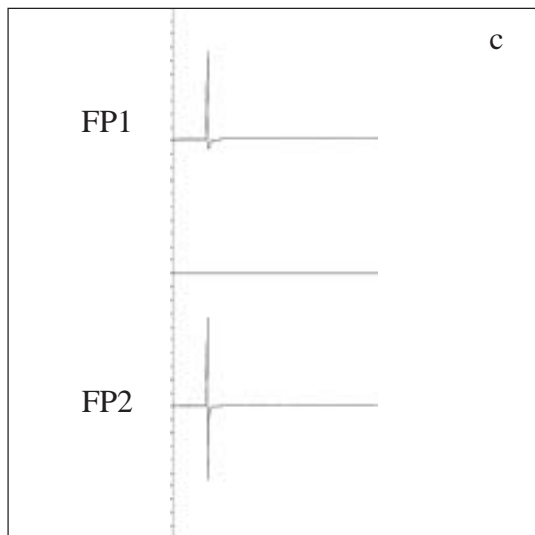
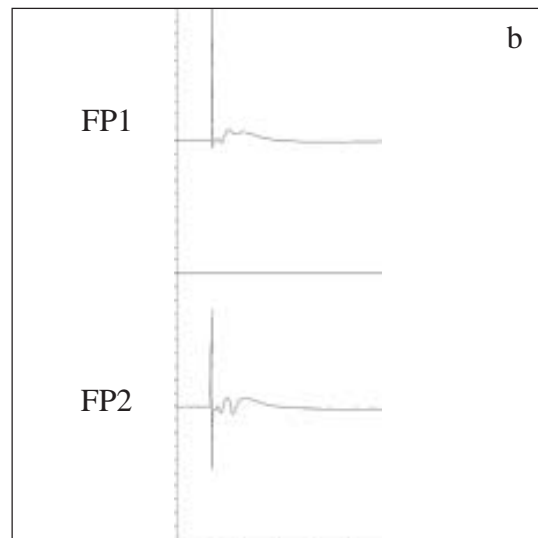
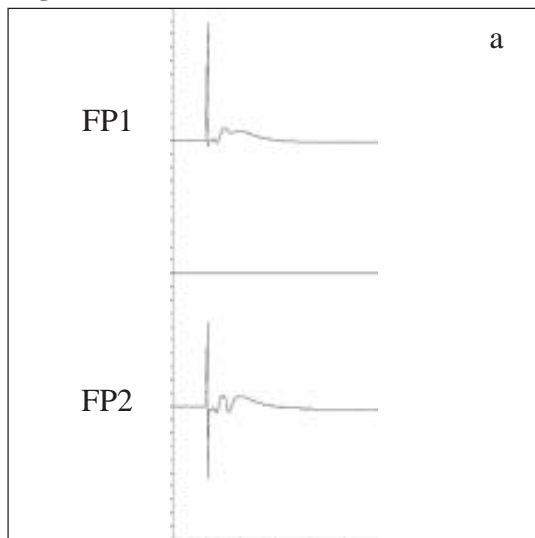
Fortsetzung Abb. 3.2-3

D2

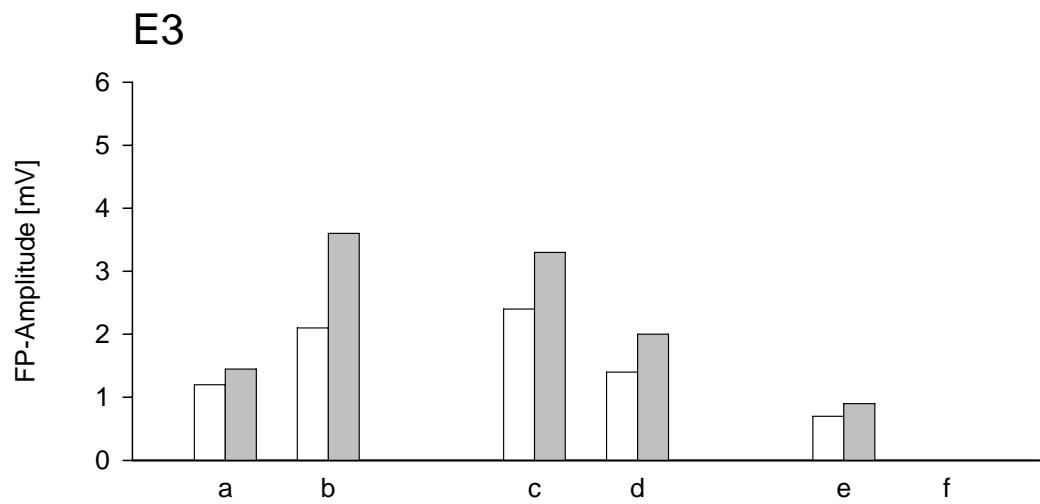
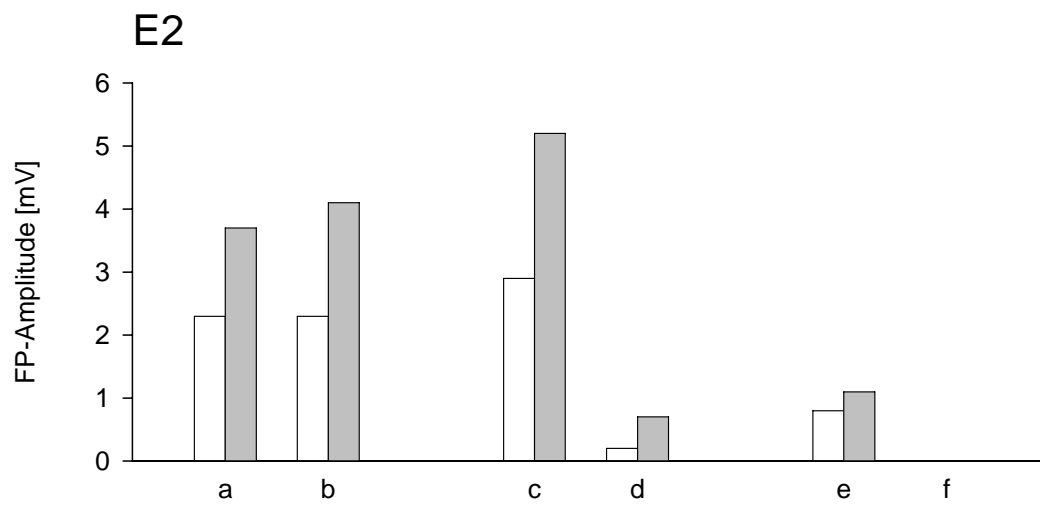
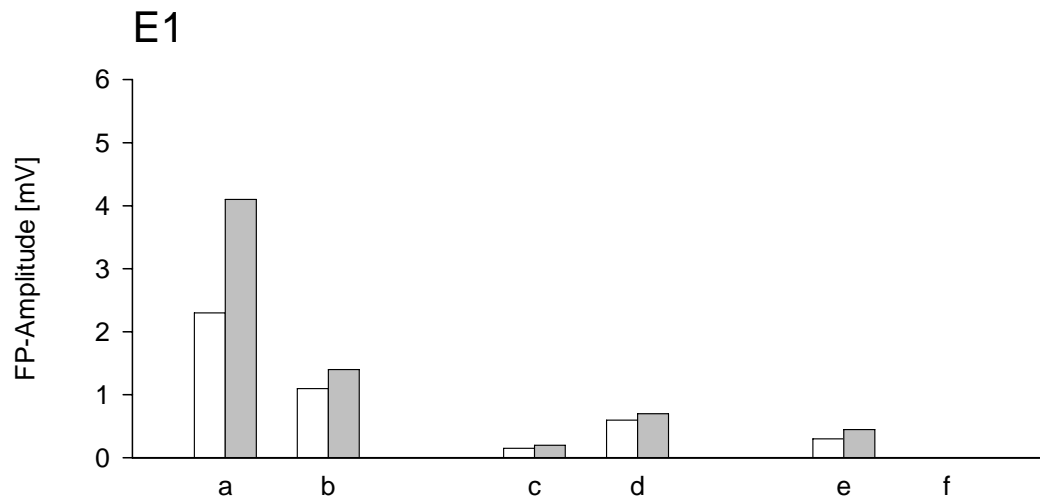


Fortsetzung Abb. 3.2-3

D3



Fortsetzung Abb. 3.2-3

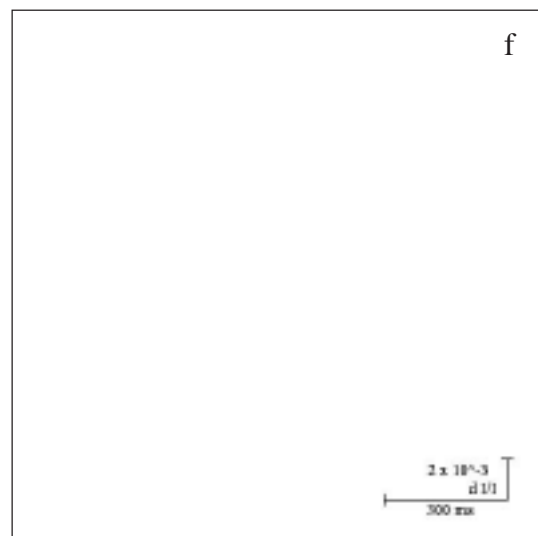
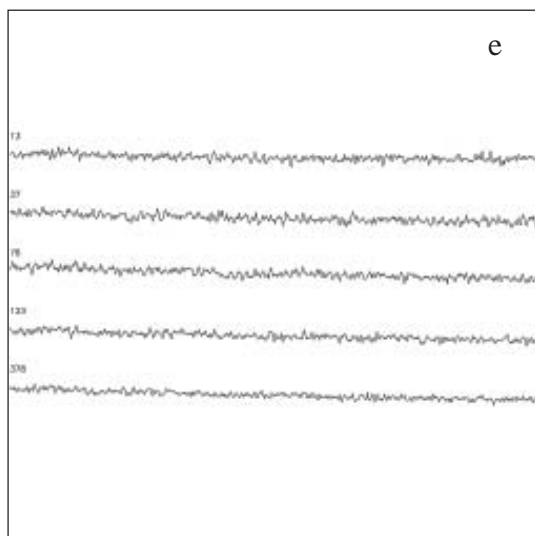
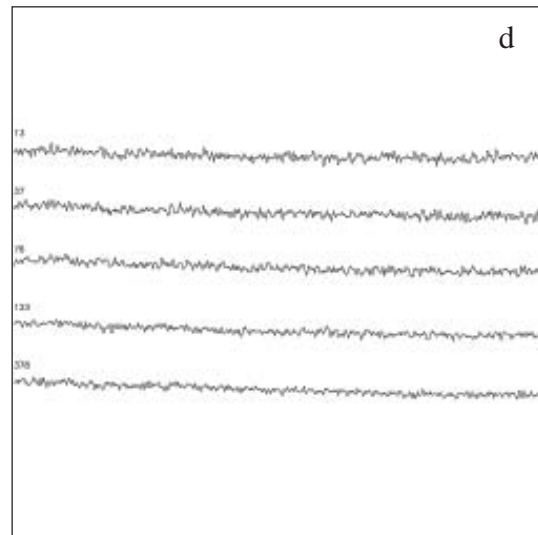
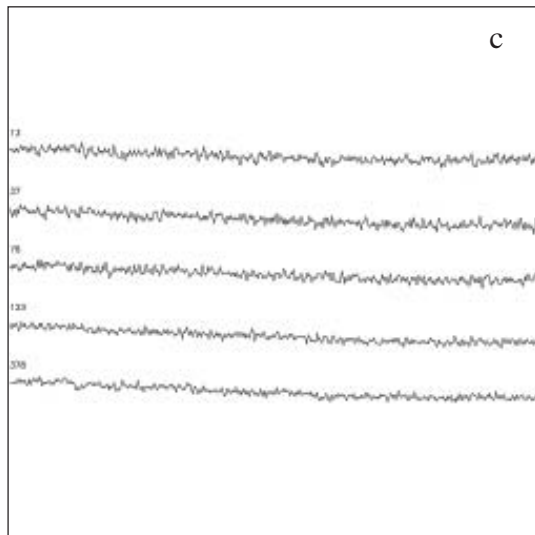
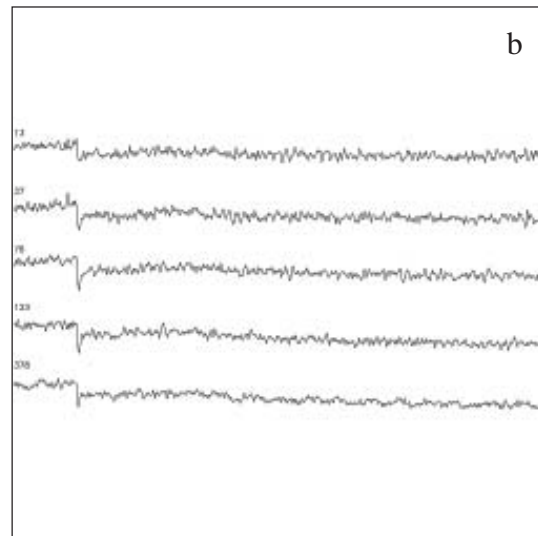
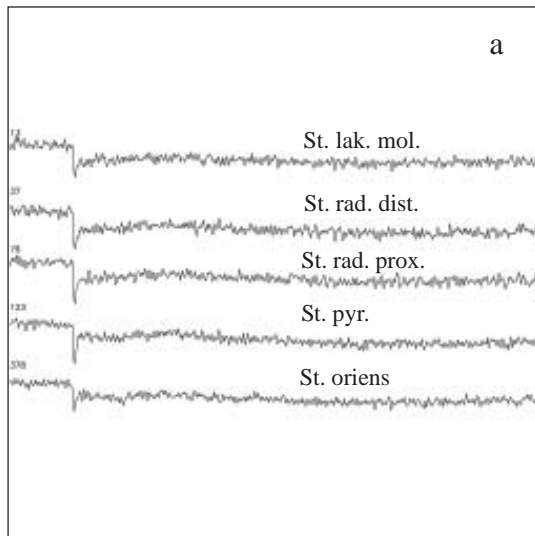


Versuchs-Protokoll



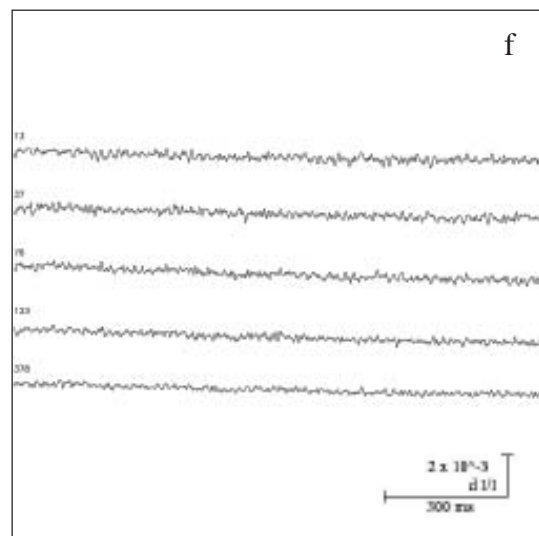
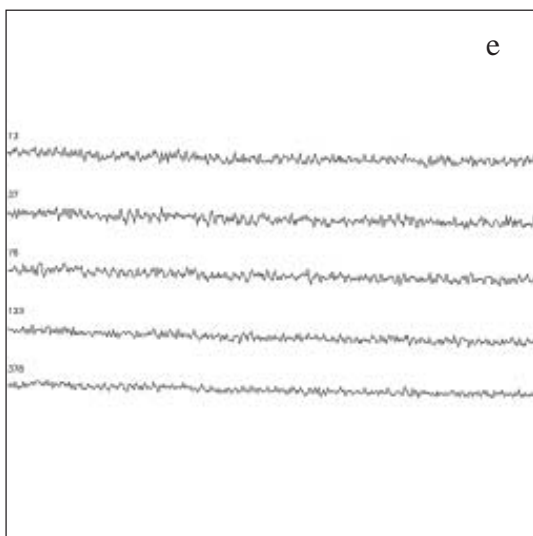
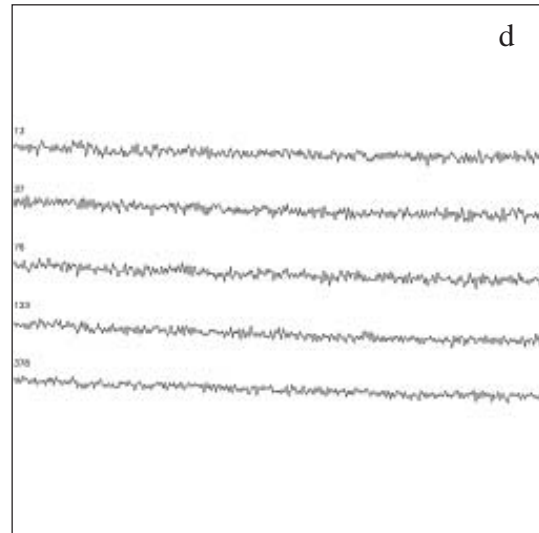
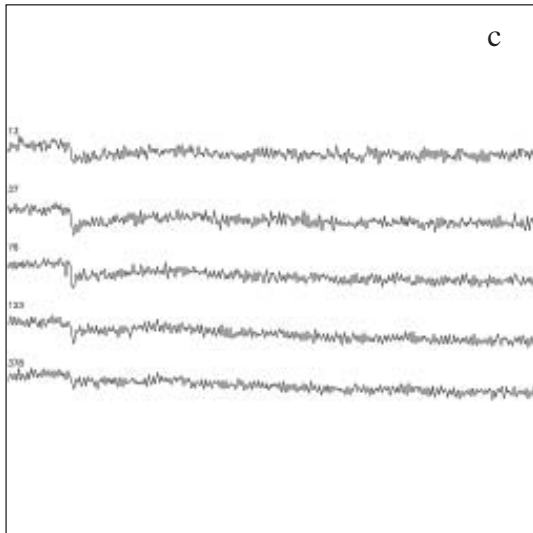
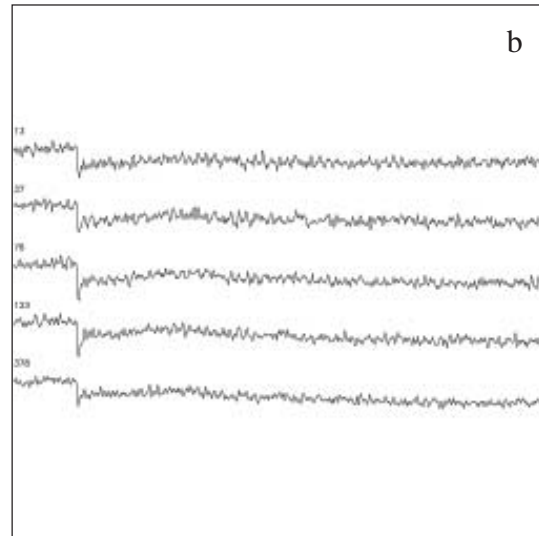
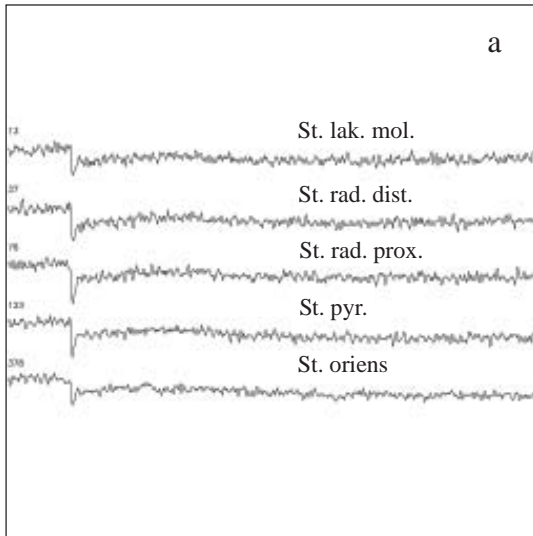
Fortsetzung Abb. 3.2-3

F1



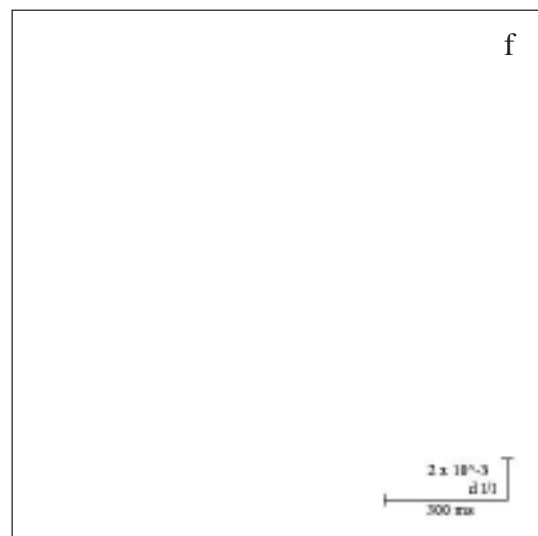
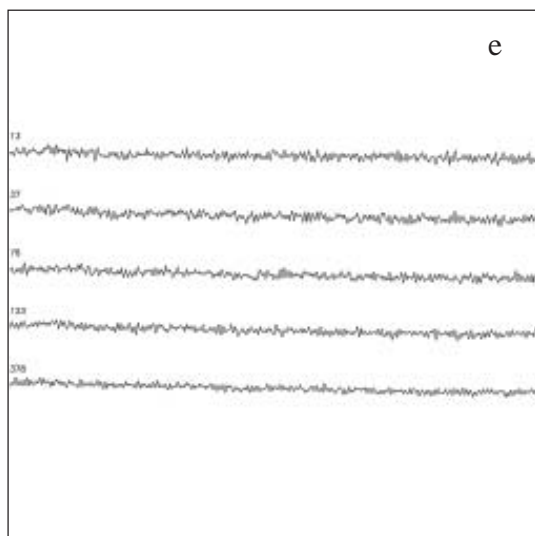
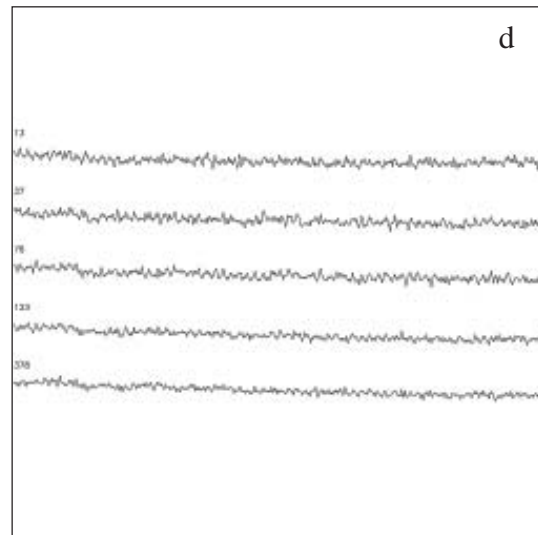
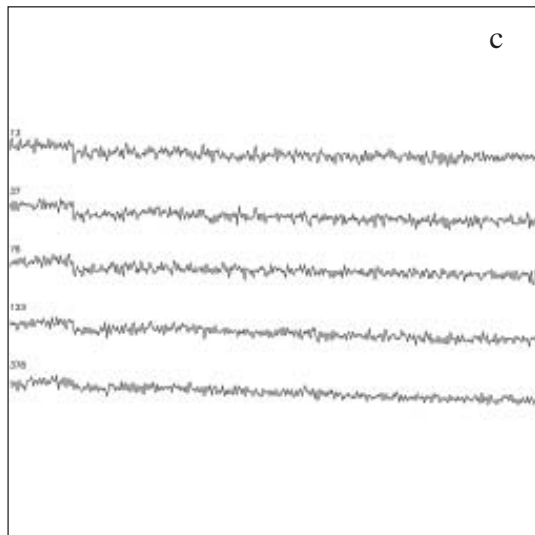
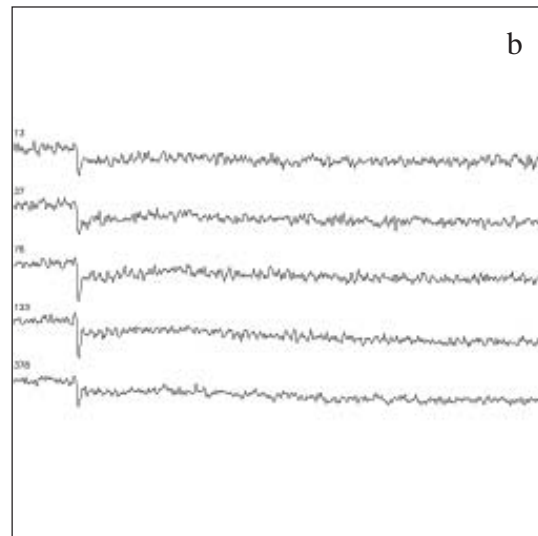
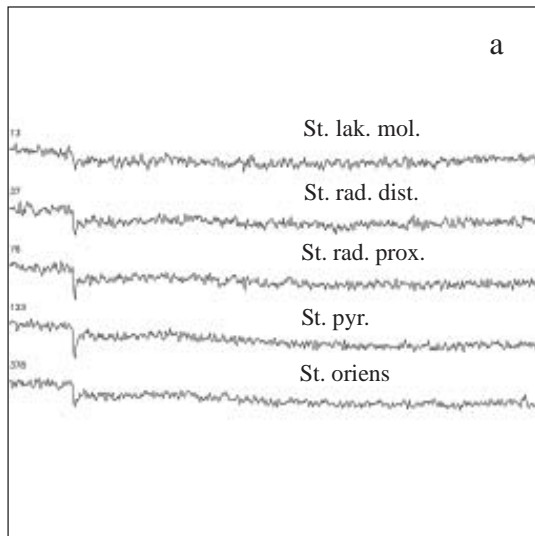
Fortsetzung Abb. 3.2-3

F2

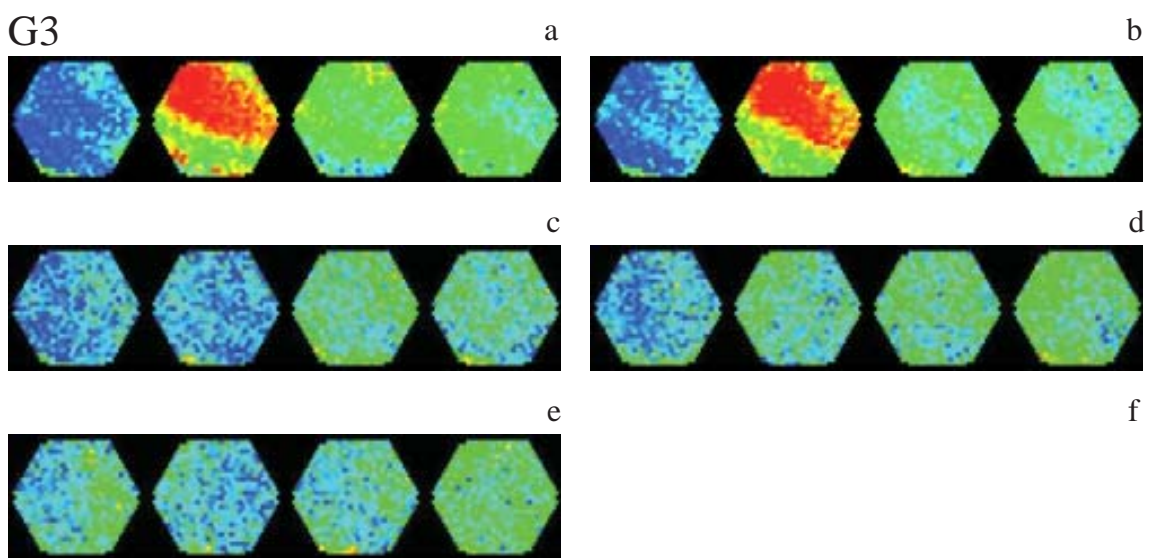
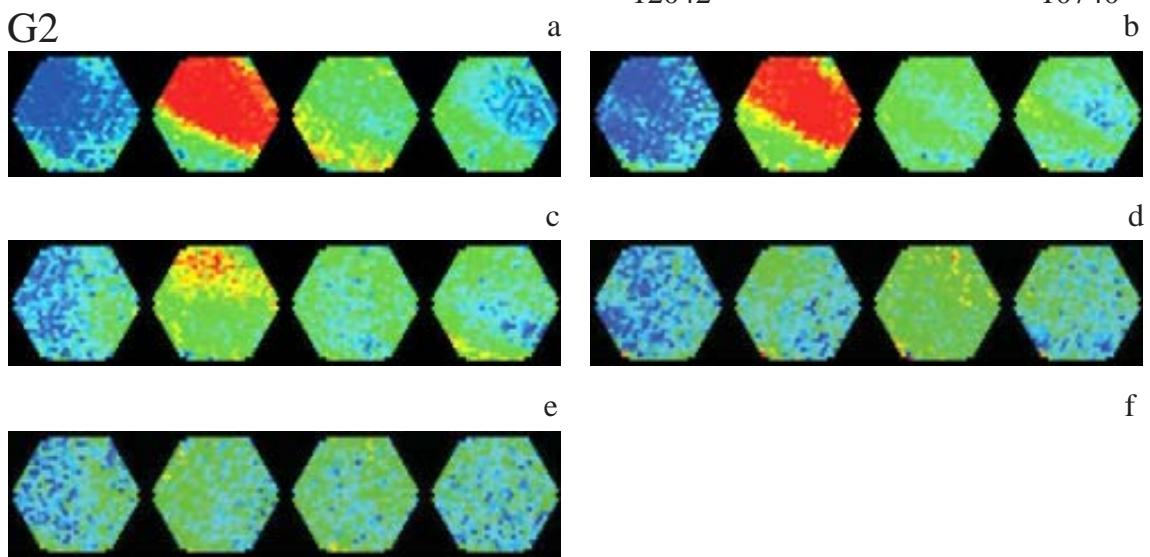
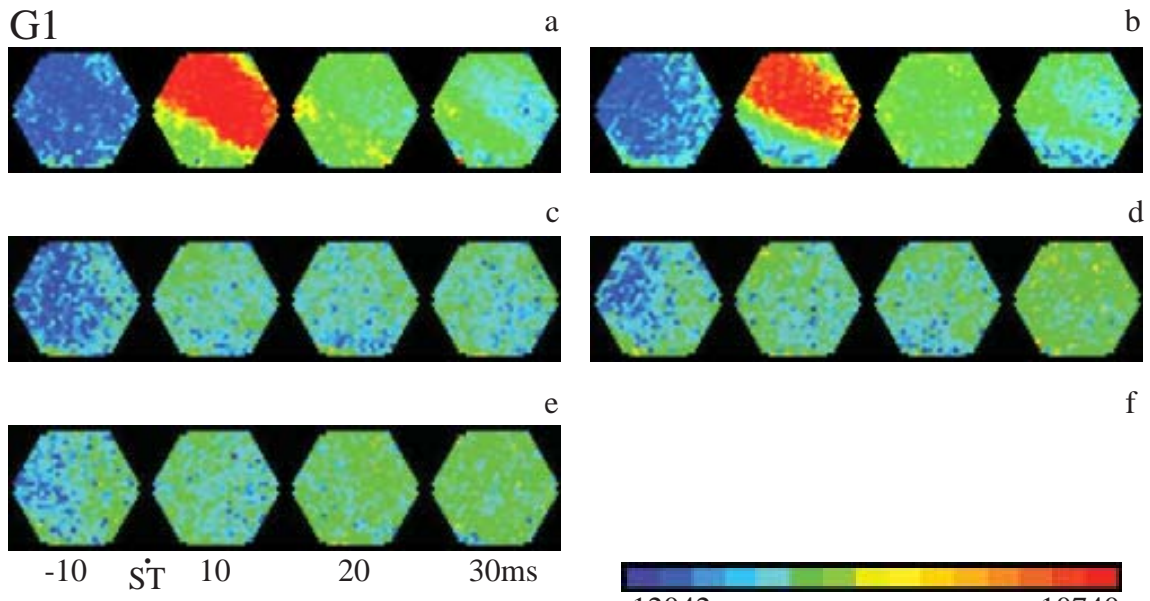


Fortsetzung Abb. 3.2-3

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-3



Fortsetzung Abb. 3.2-3

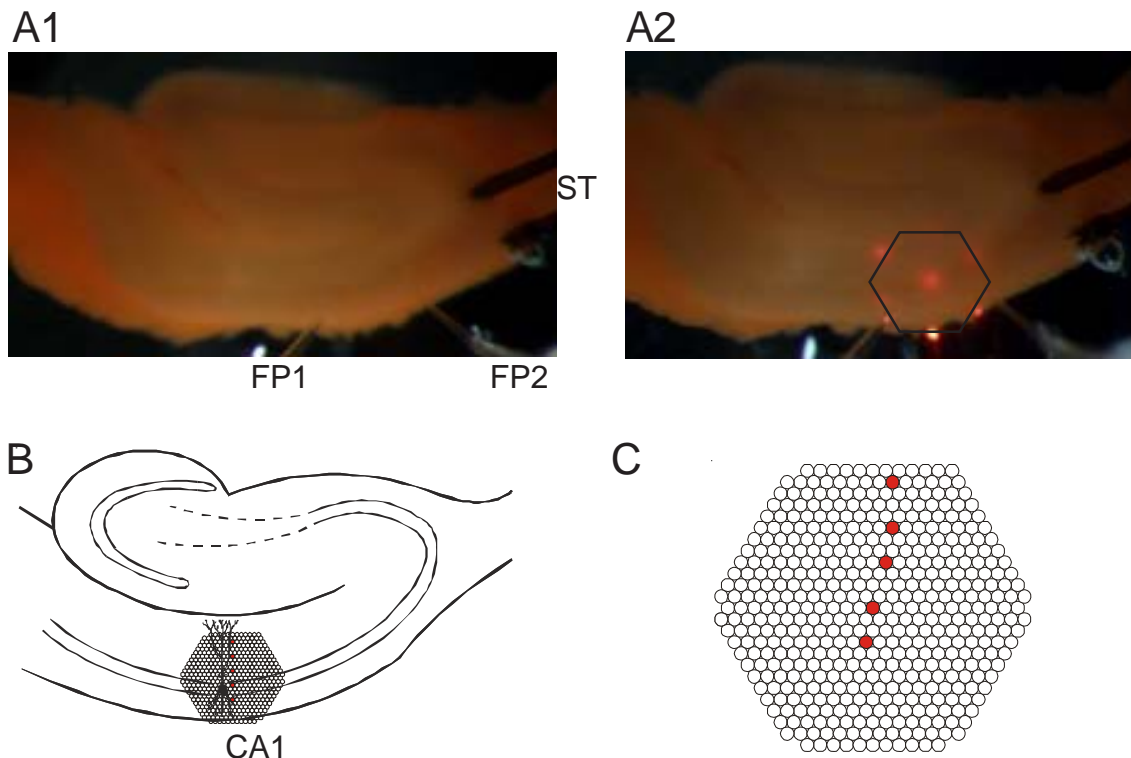
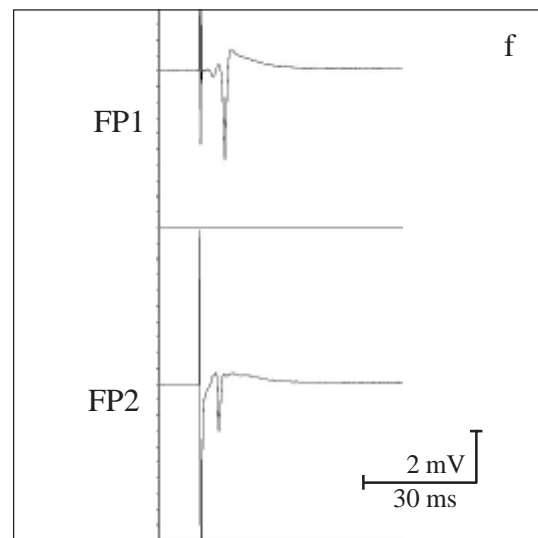
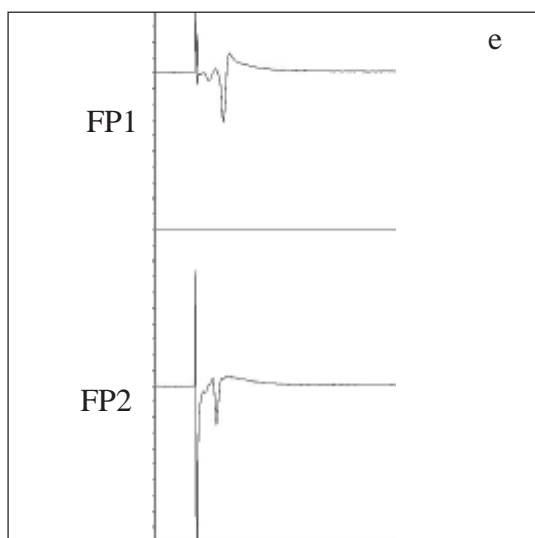
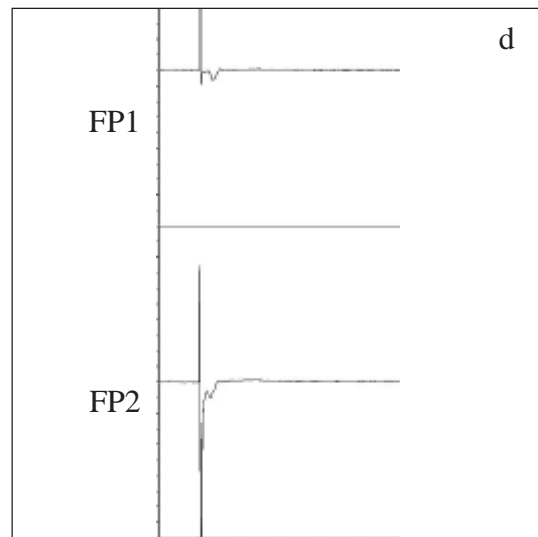
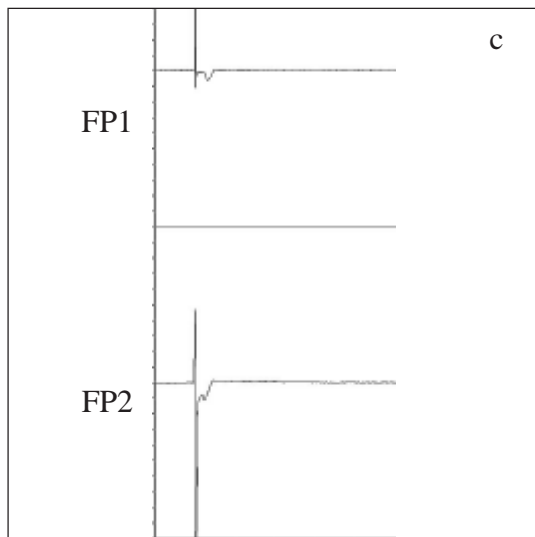
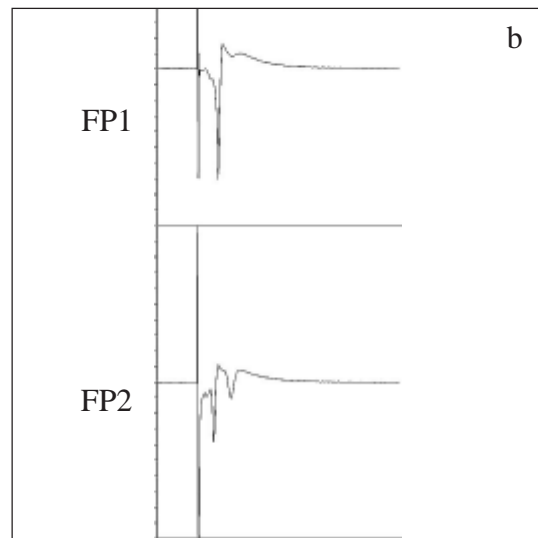
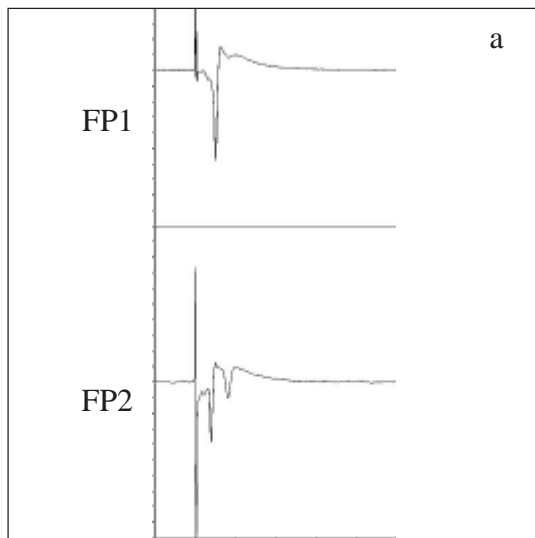


Abb. 3.2-4

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

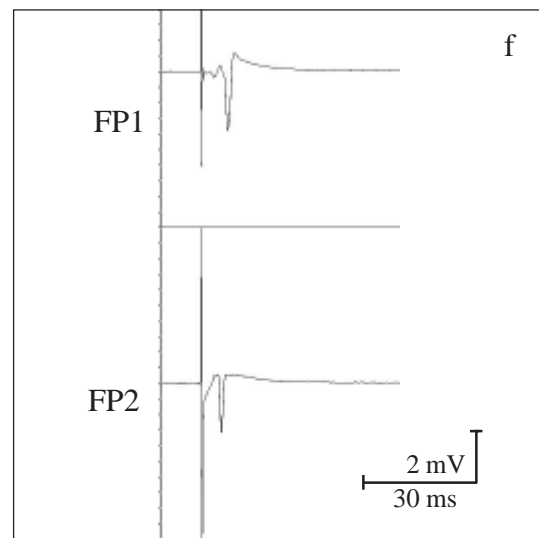
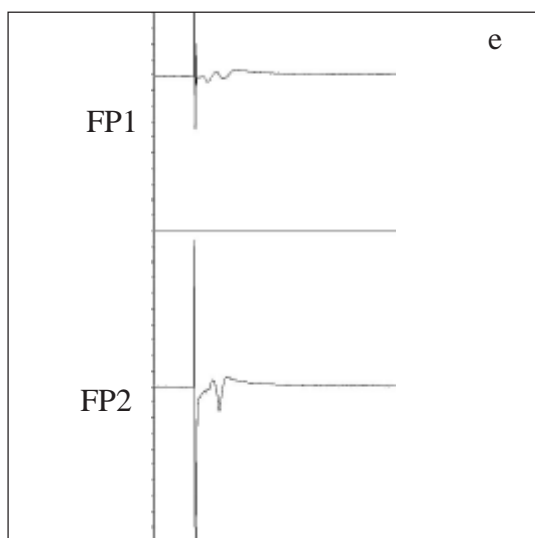
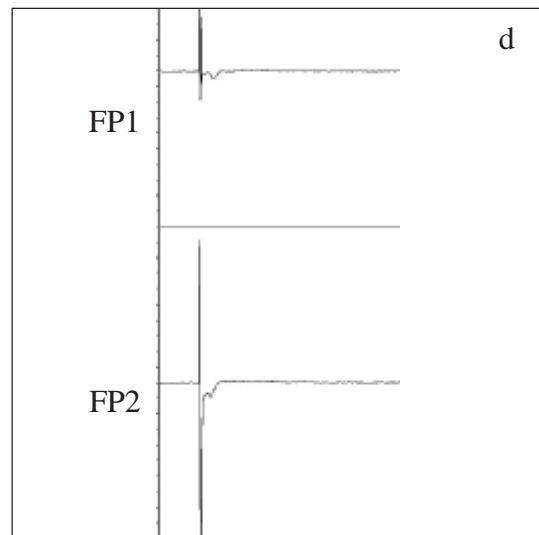
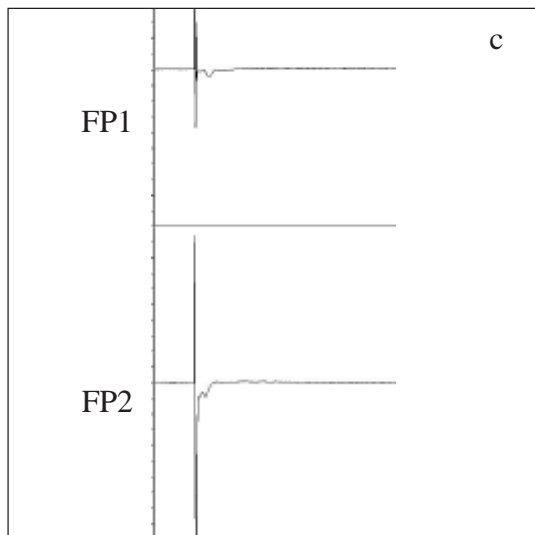
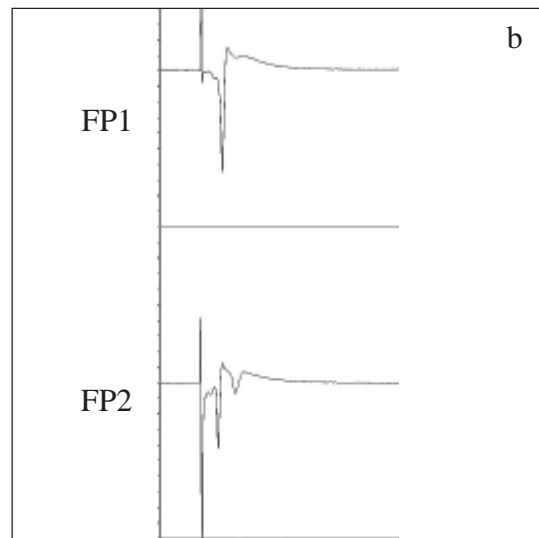
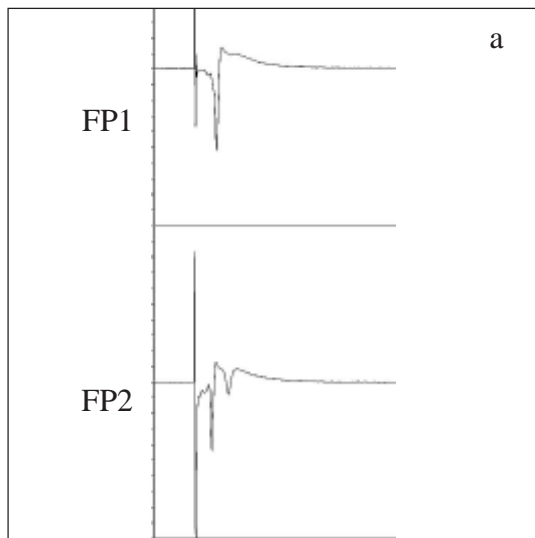
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



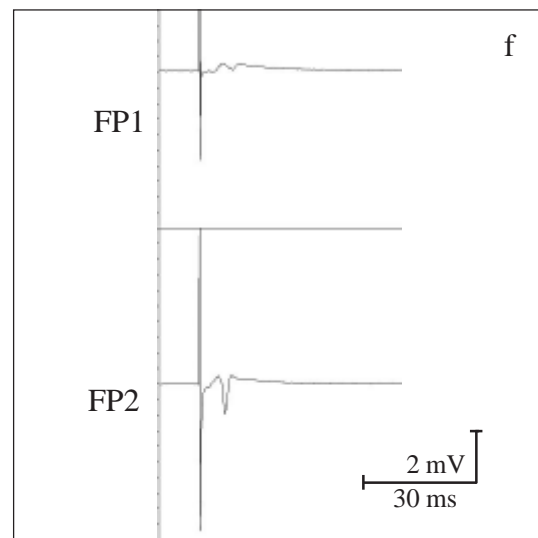
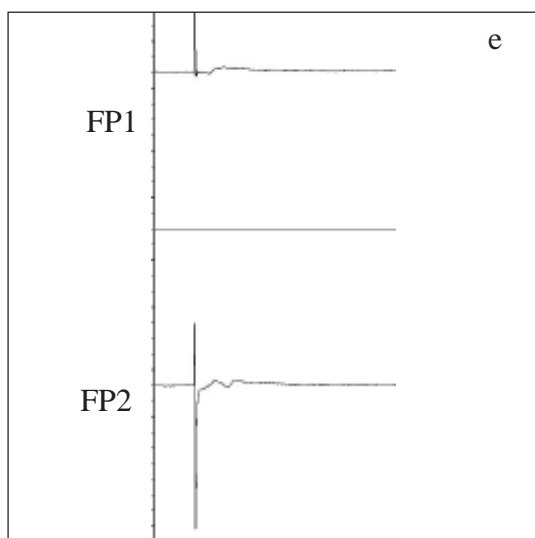
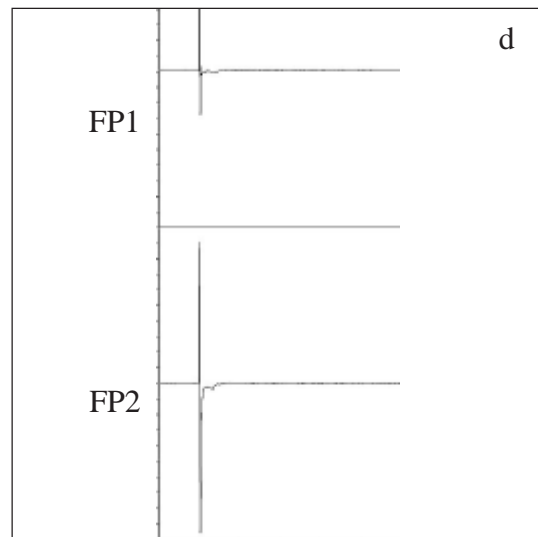
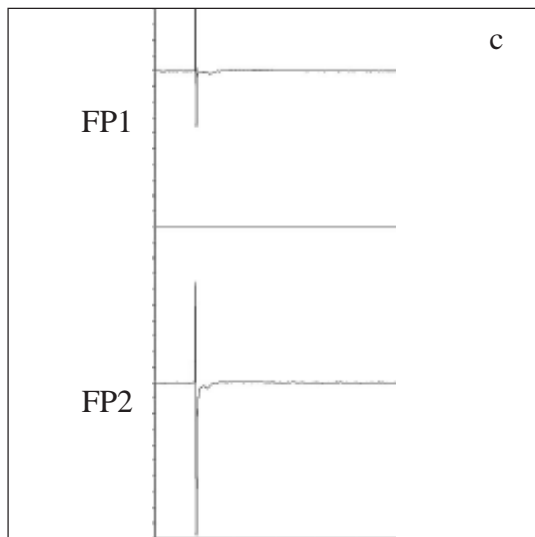
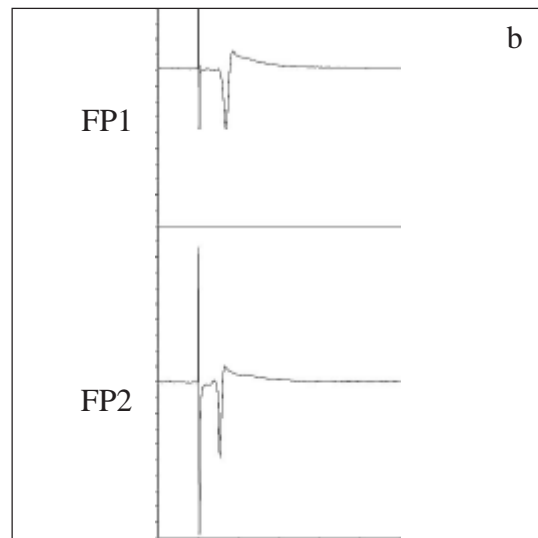
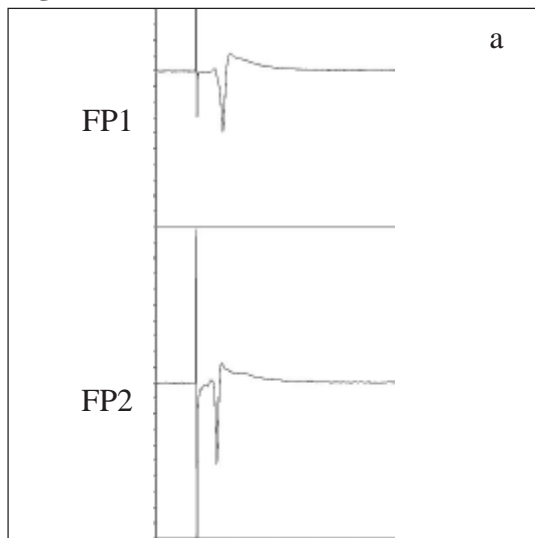
Fortsetzung Abb. 3.2-4

D2

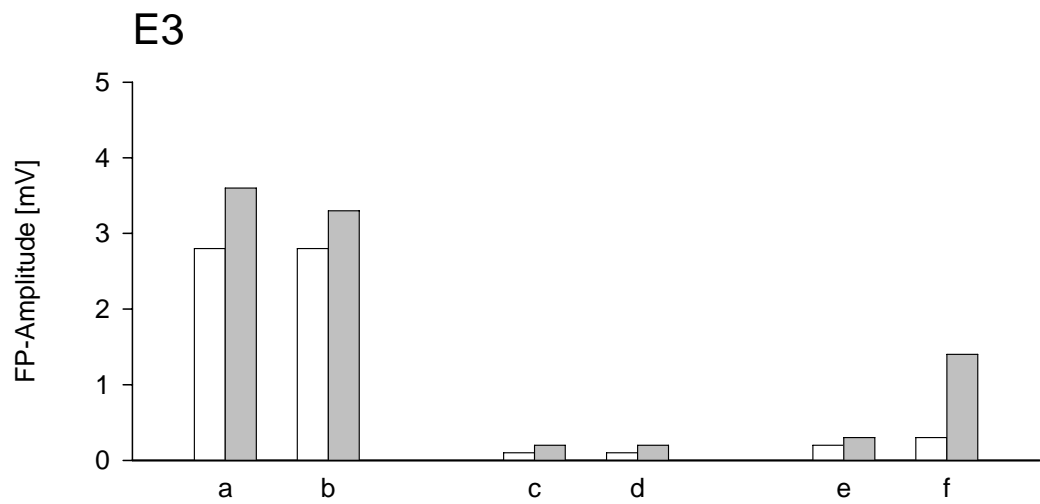
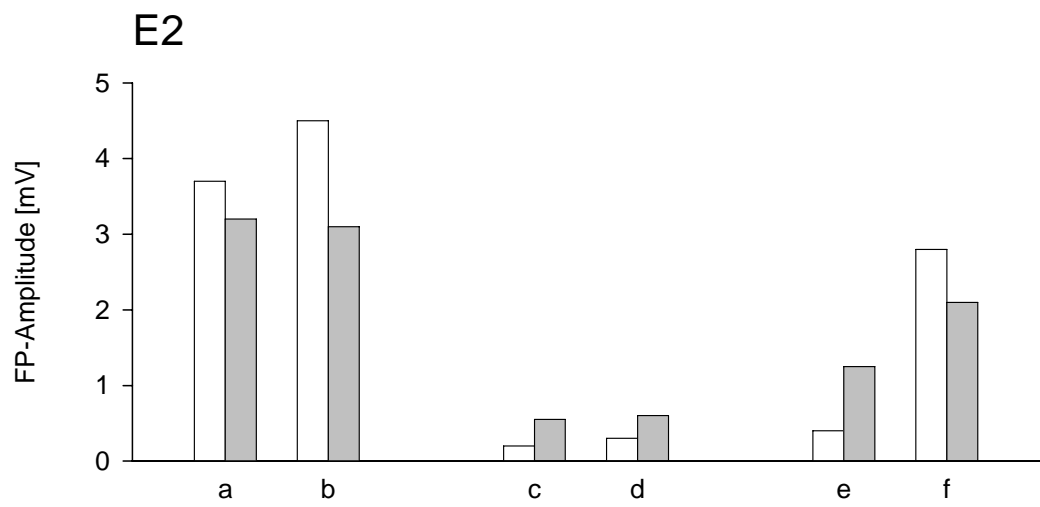
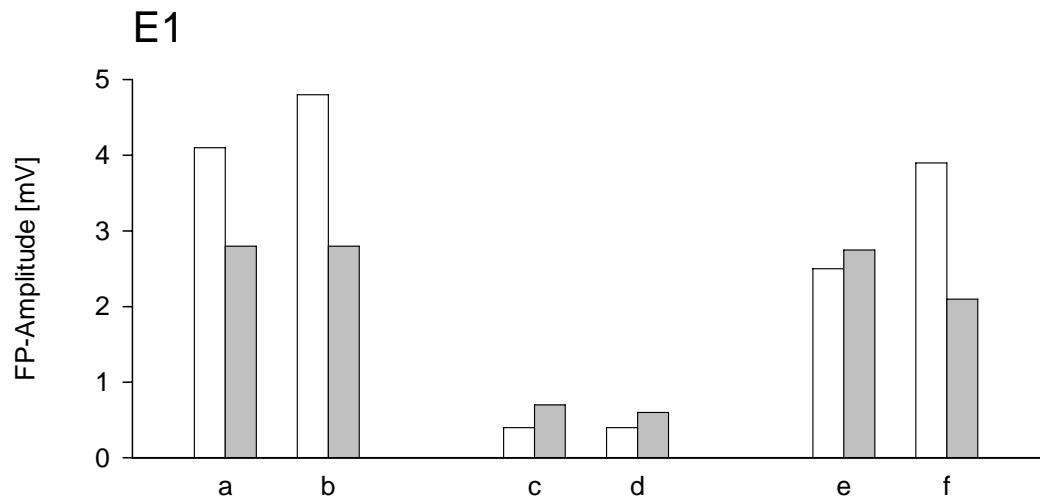


Fortsetzung Abb. 3.2-4

D3



Fortsetzung Abb. 3.2-4

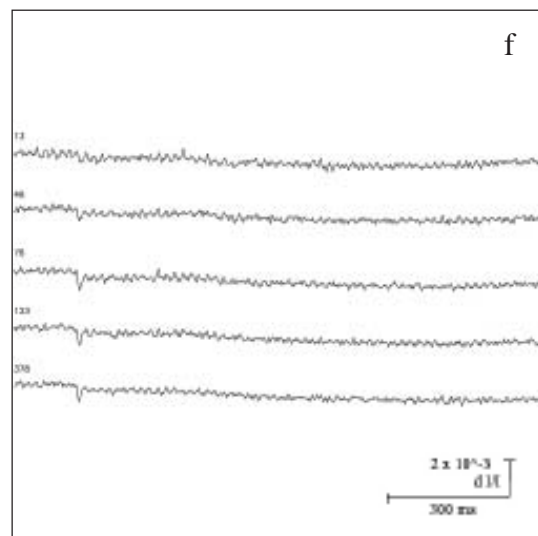
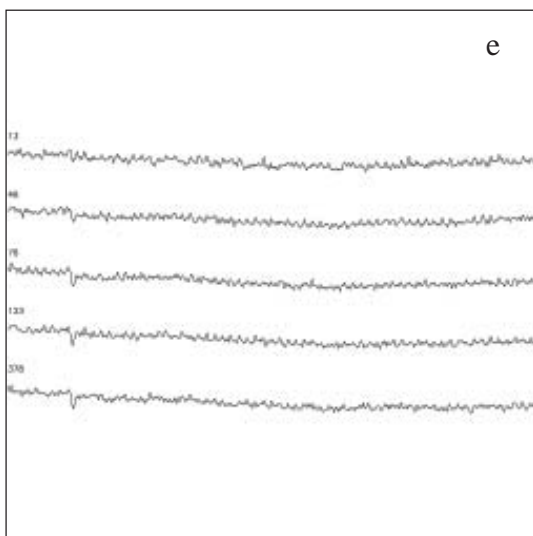
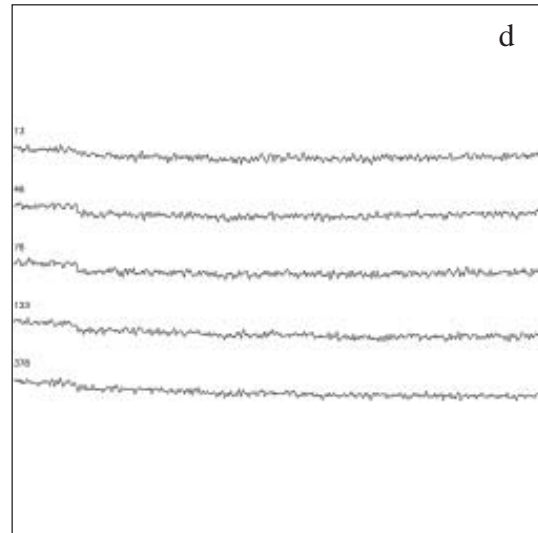
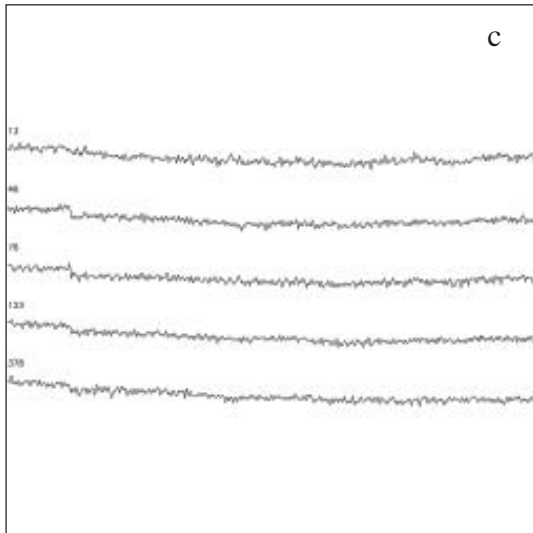
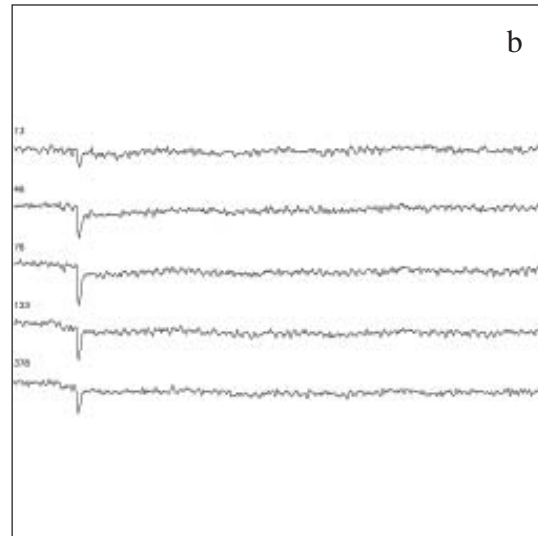
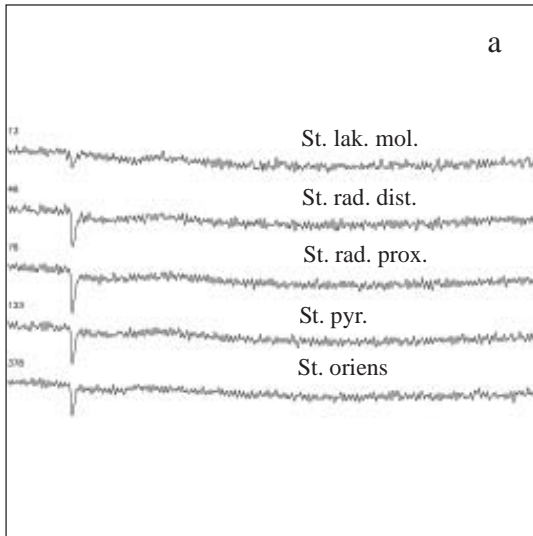


Versuchs-Protokoll



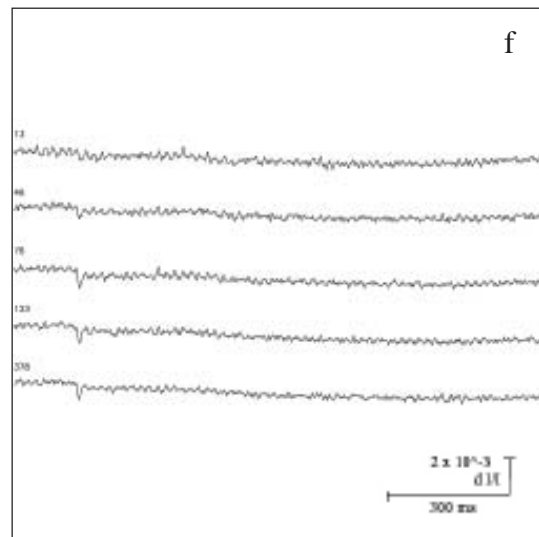
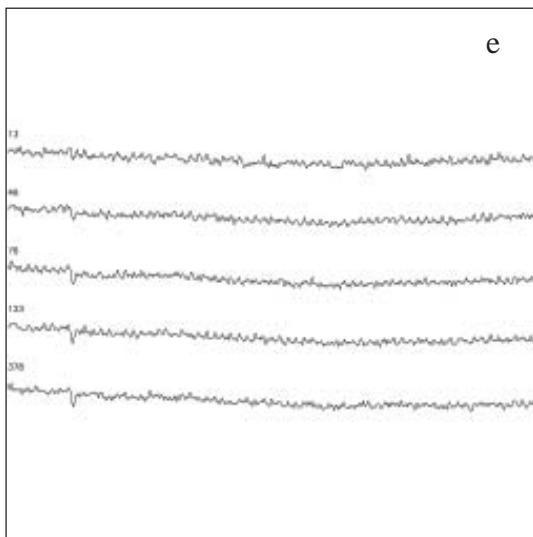
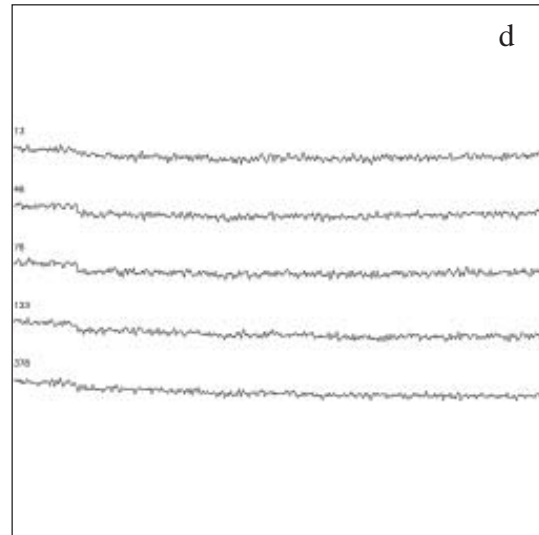
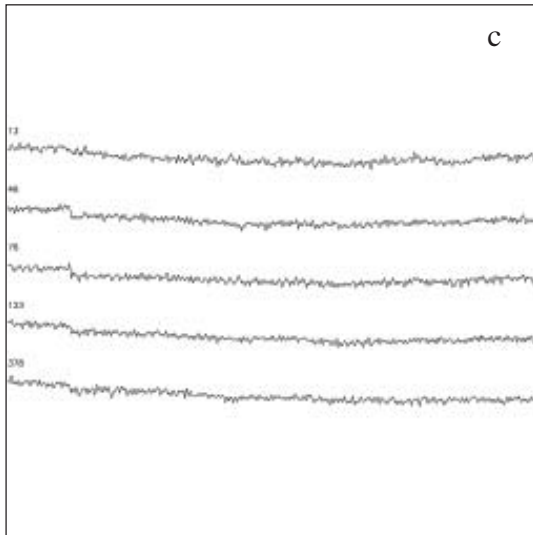
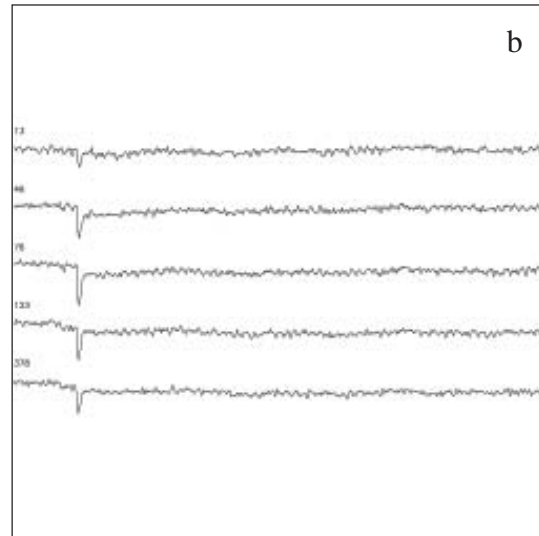
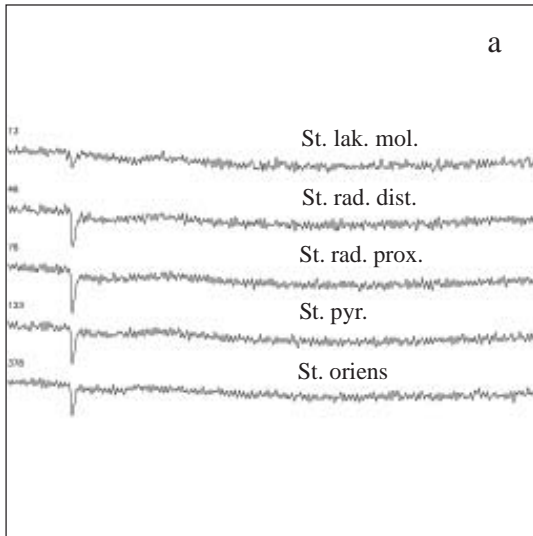
Fortsetzung Abb. 3.2-4

F1



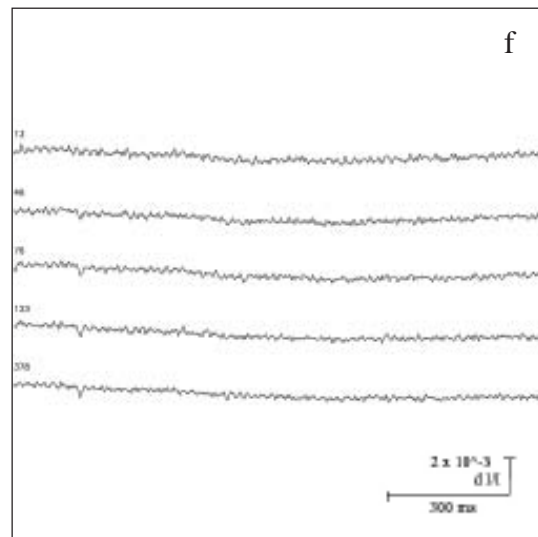
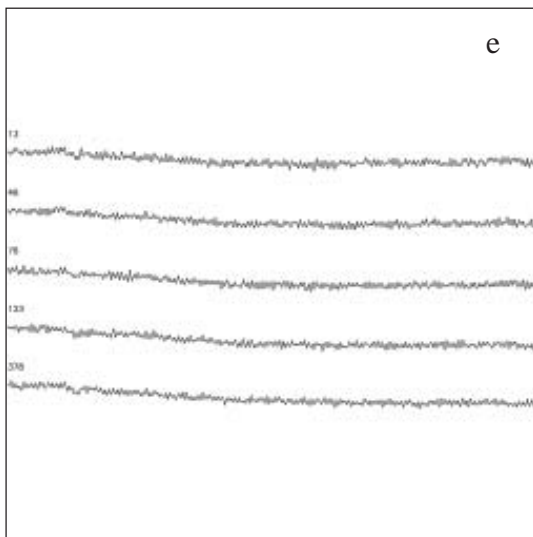
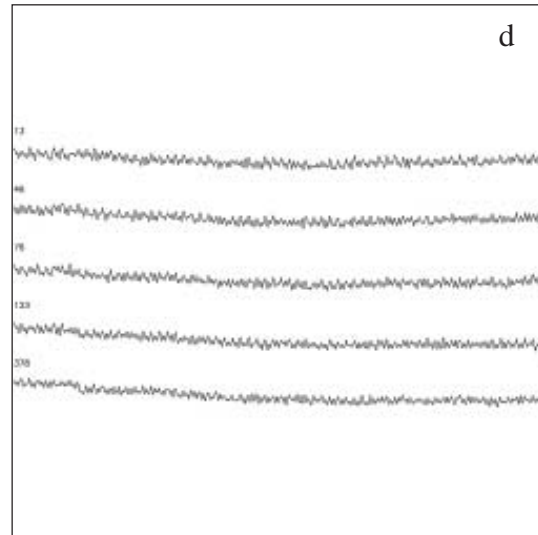
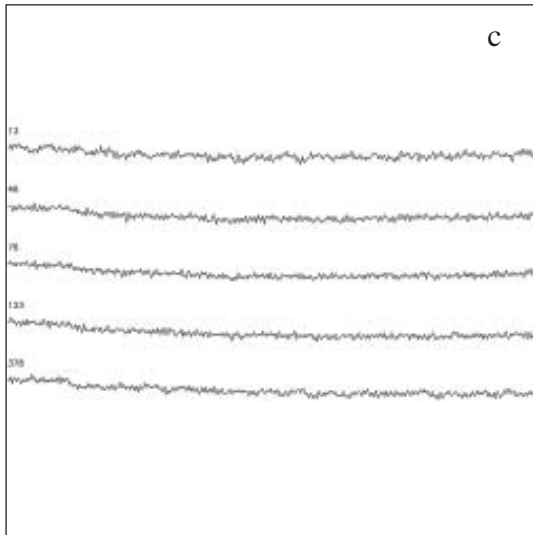
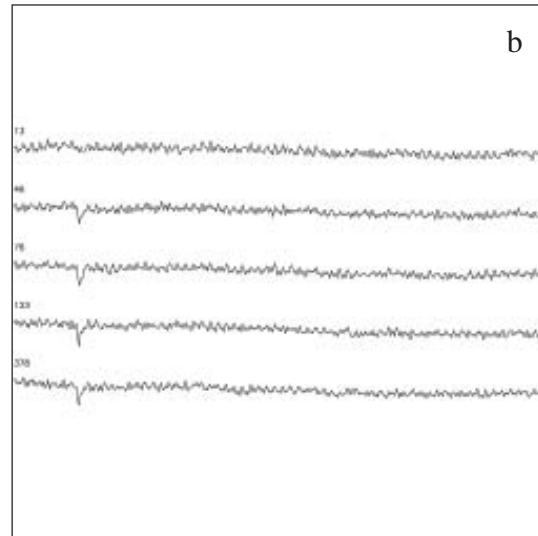
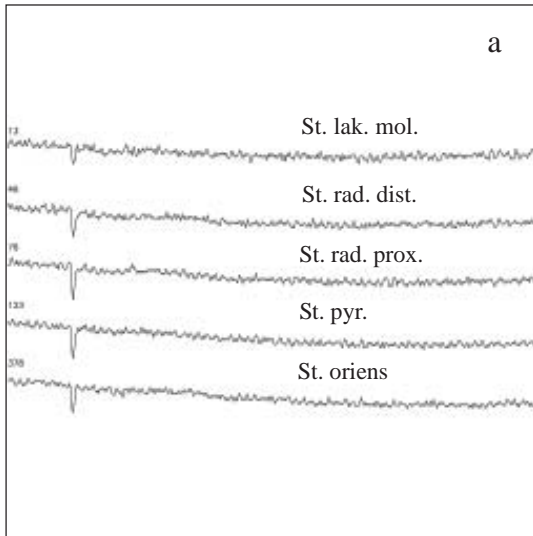
Fortsetzung Abb. 3.2-4

F2

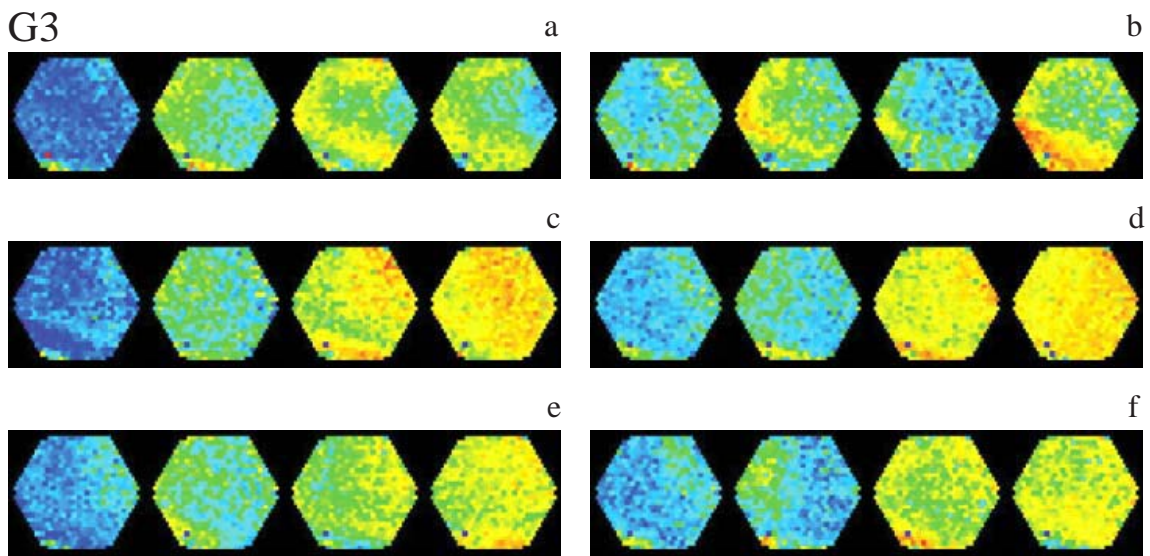
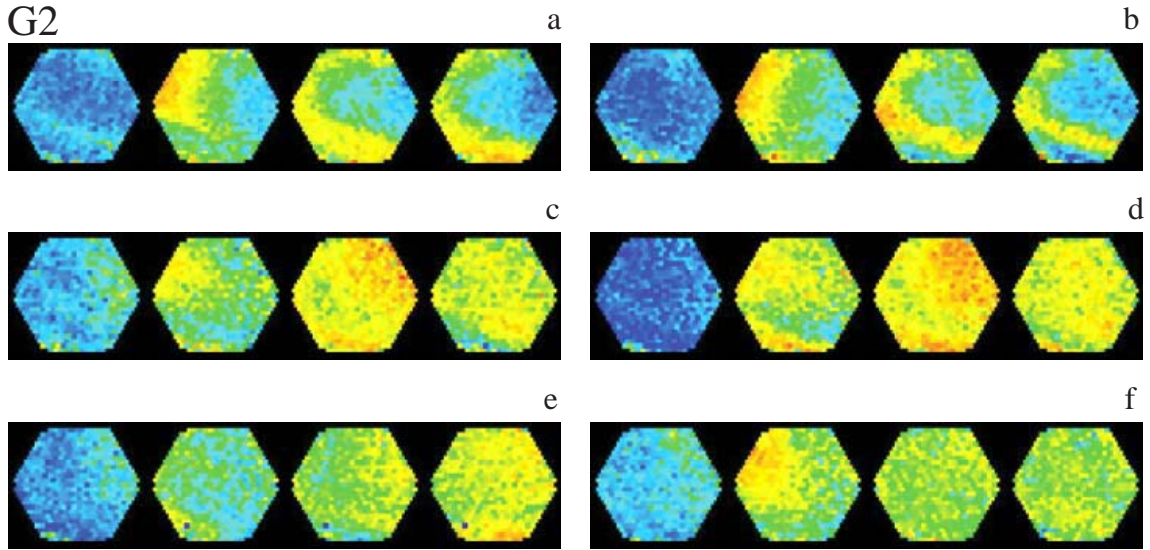
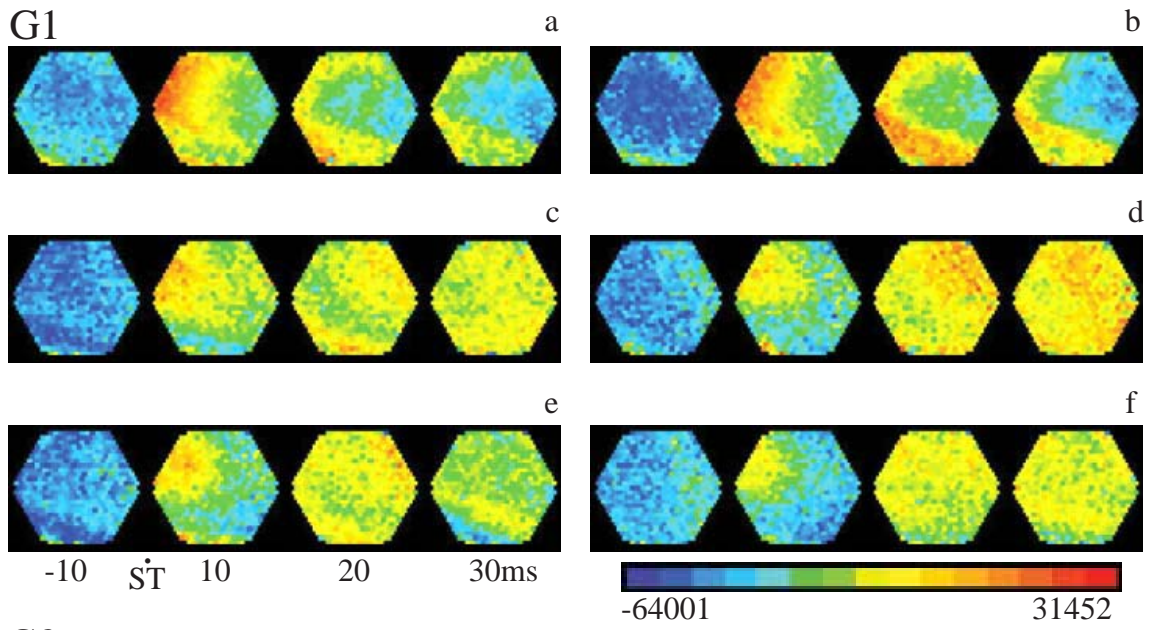


Fortsetzung Abb. 3.2-4

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-4



Fortsetzung Abb. 3.2-4

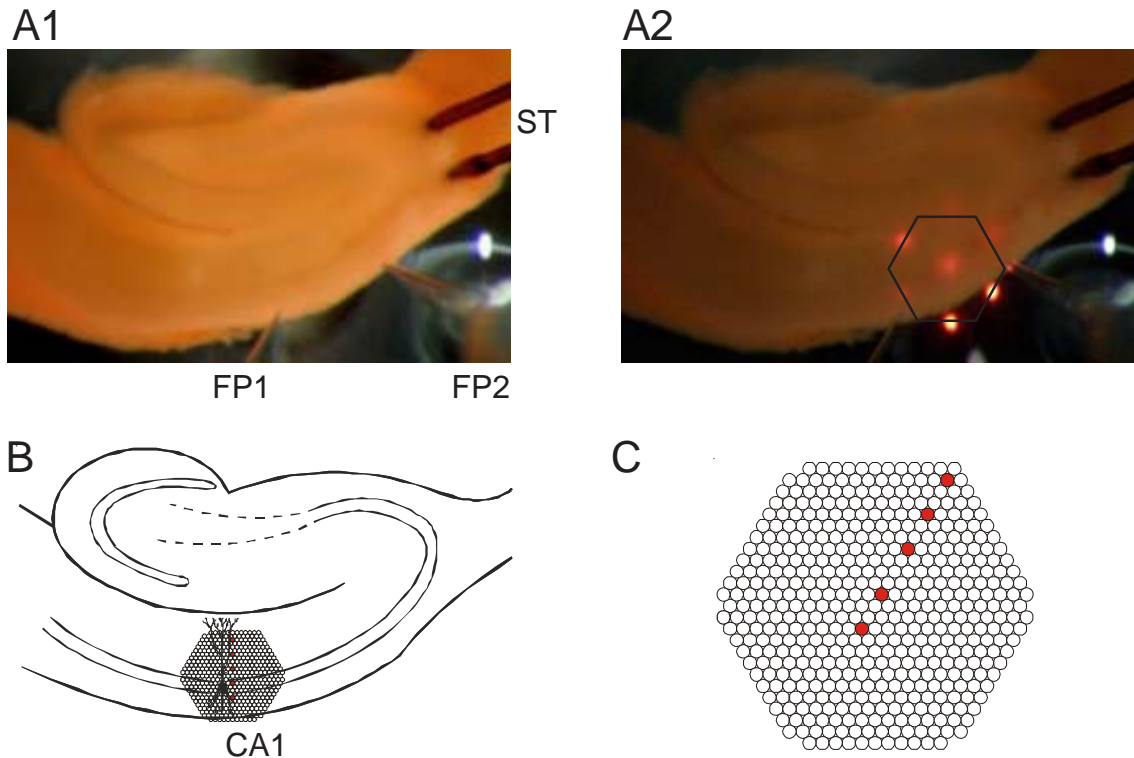
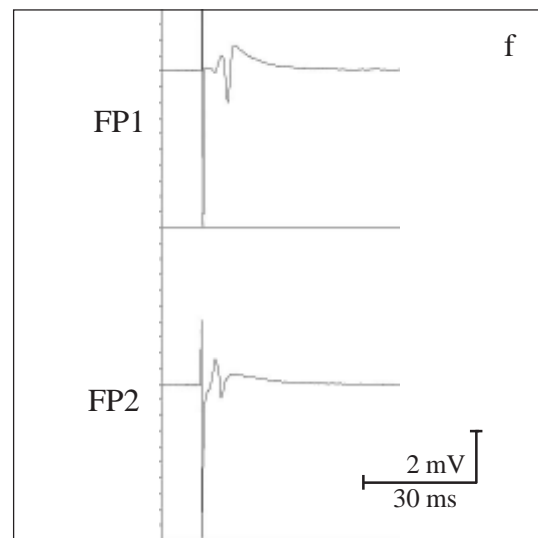
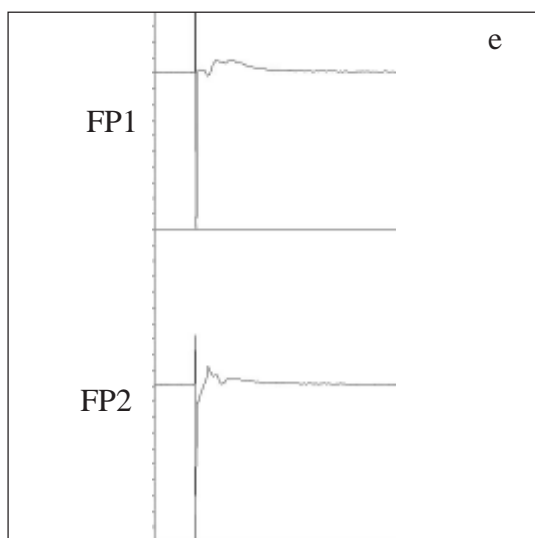
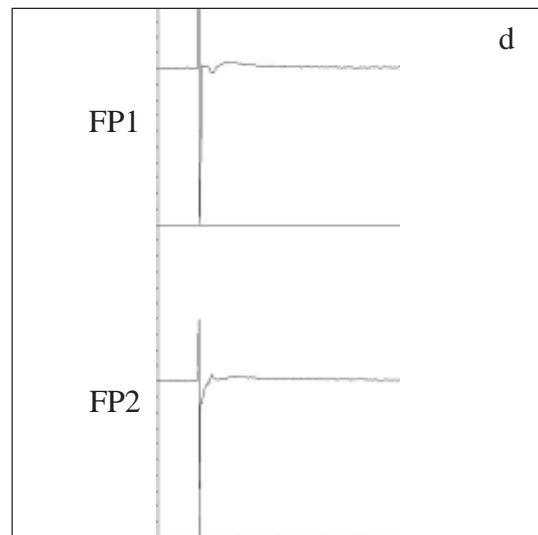
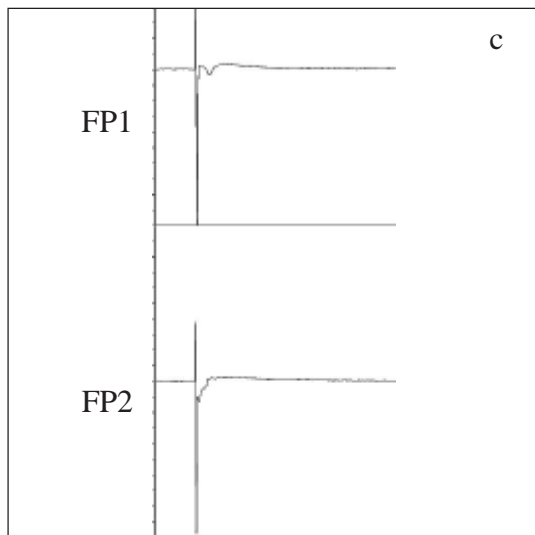
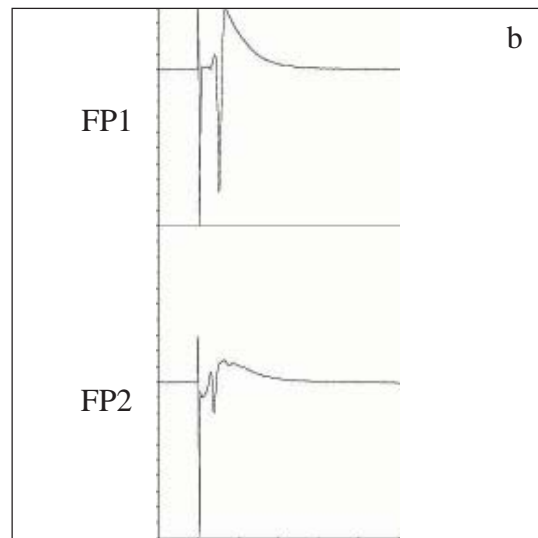
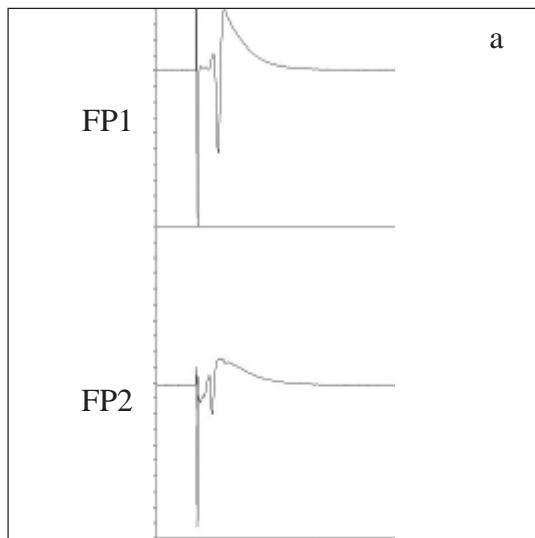


Abb. 3.2-5

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

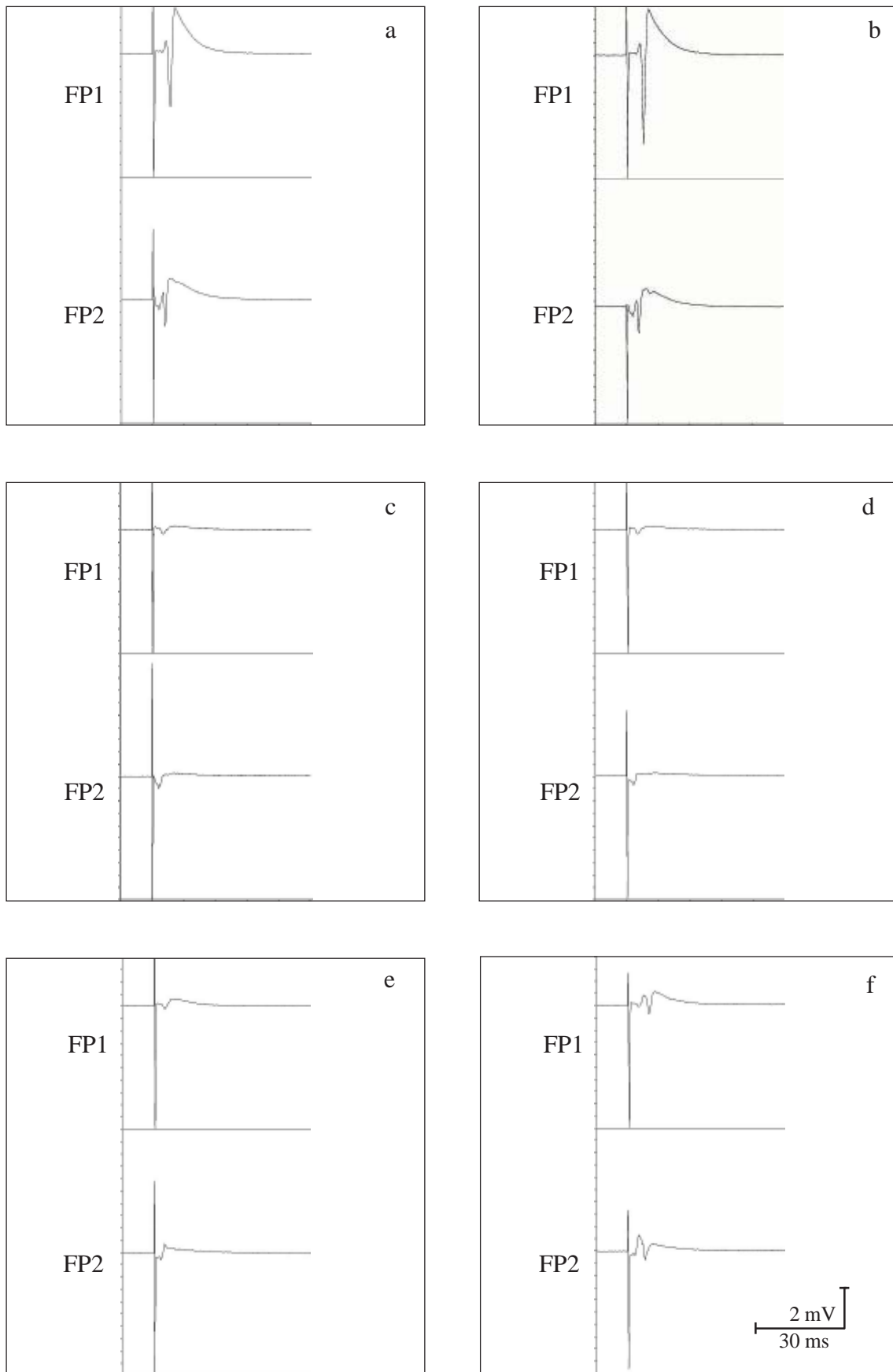
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



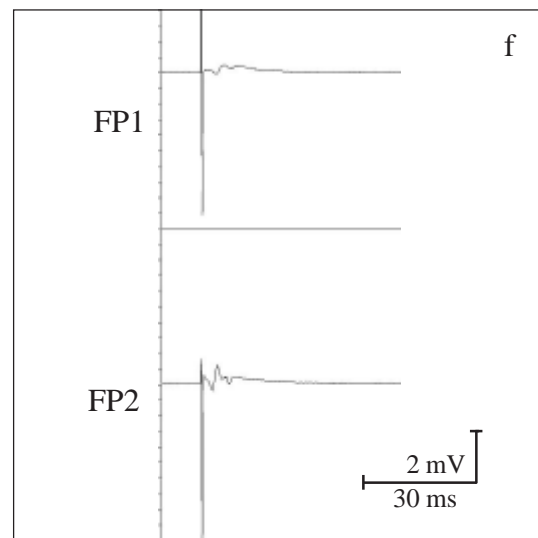
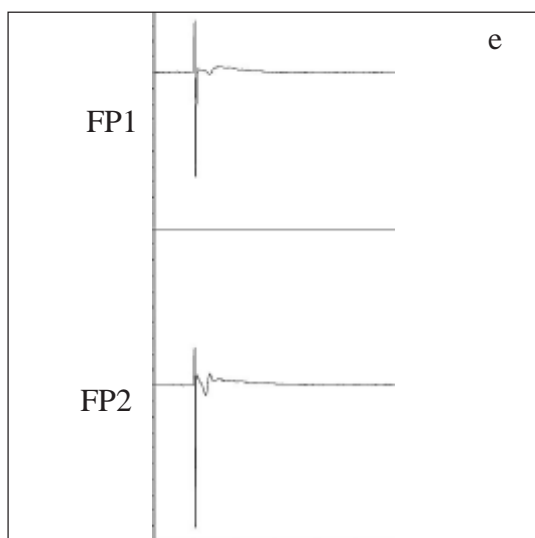
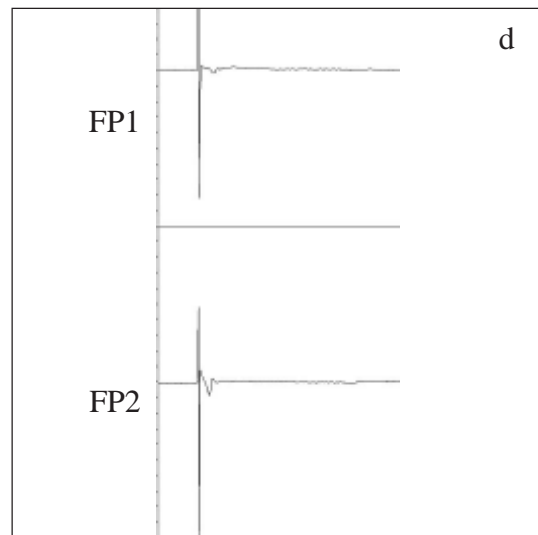
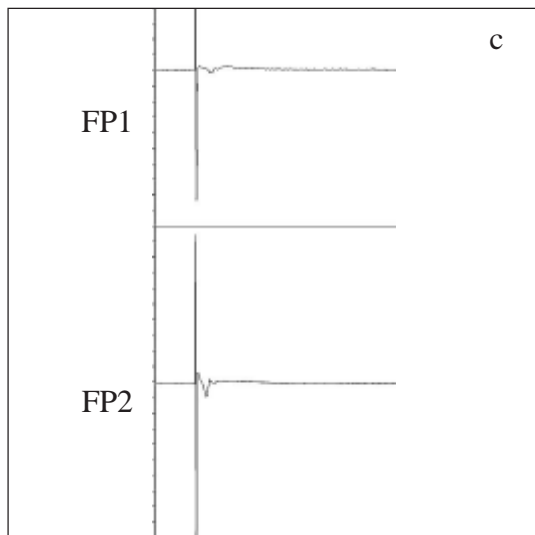
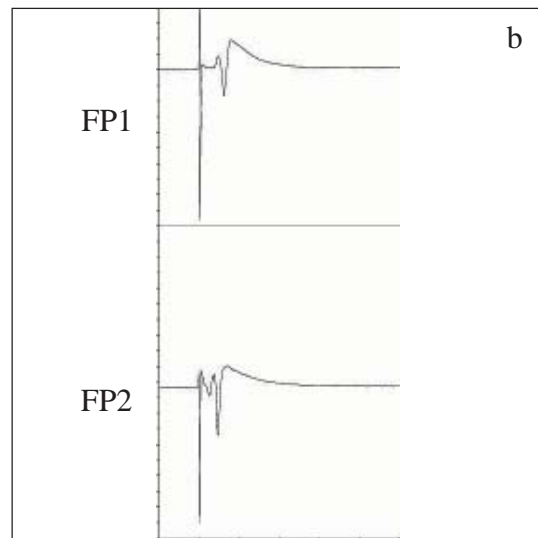
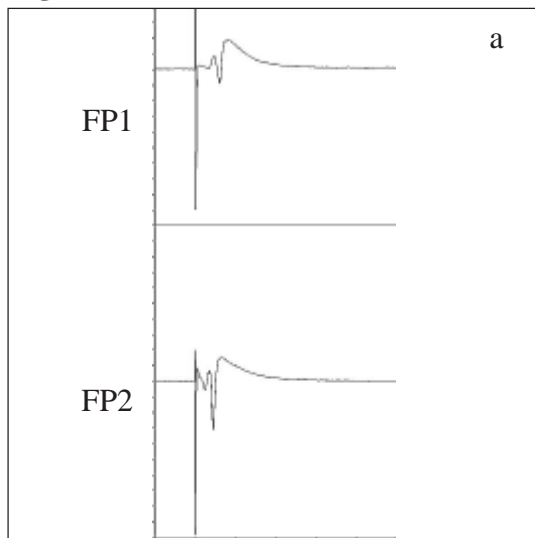
Fortsetzung Abb. 3.2-5

D2

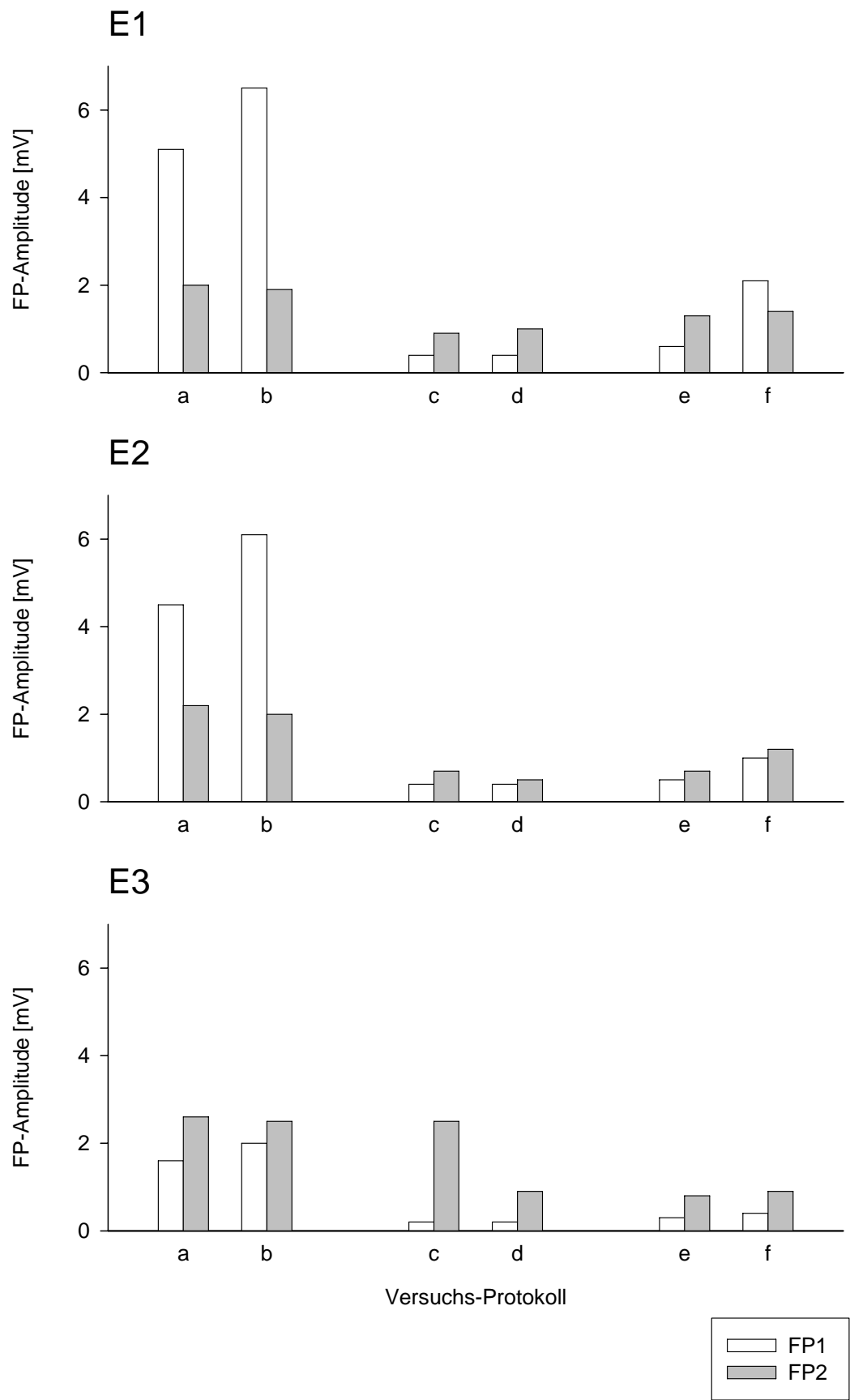


Fortsetzung Abb. 3.2-5

D3

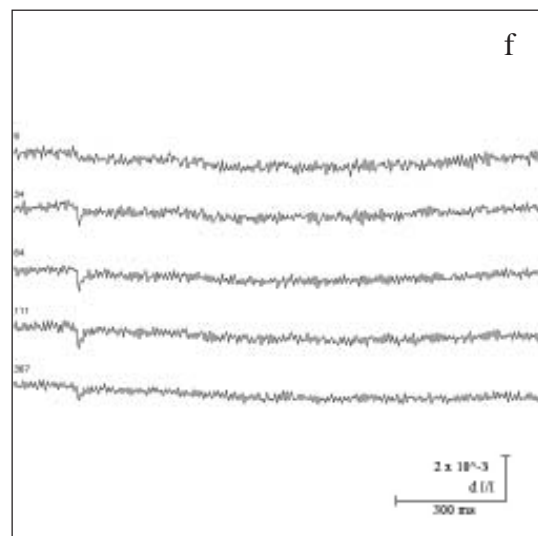
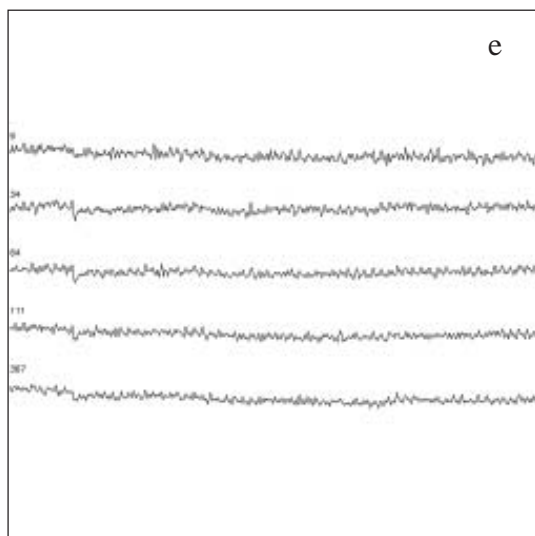
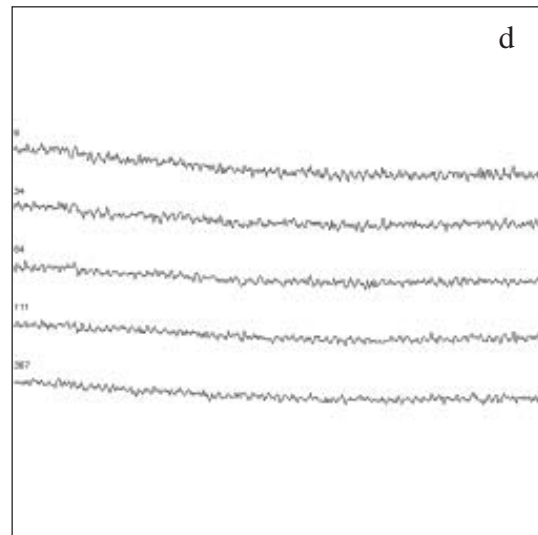
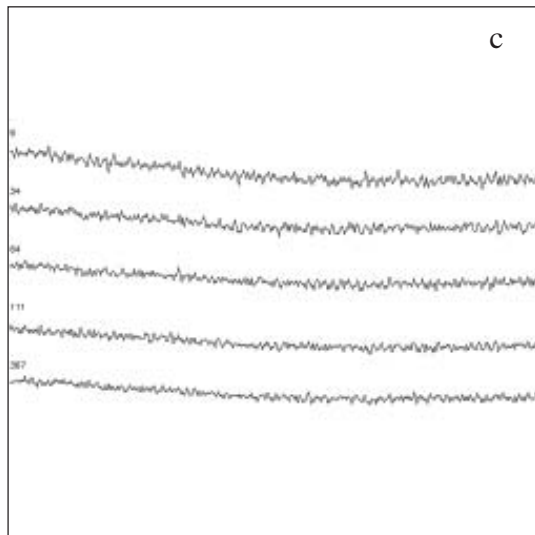
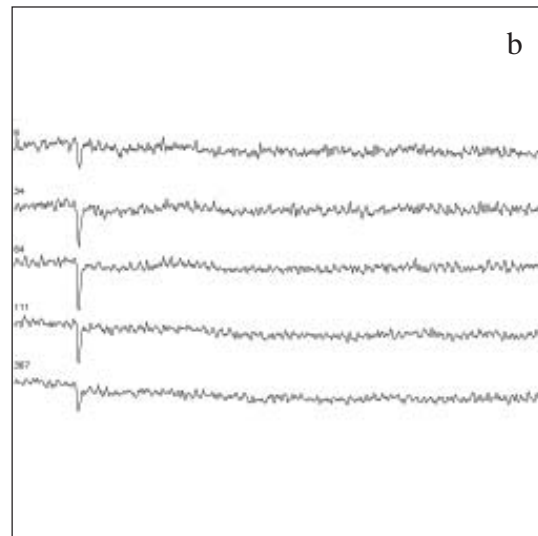
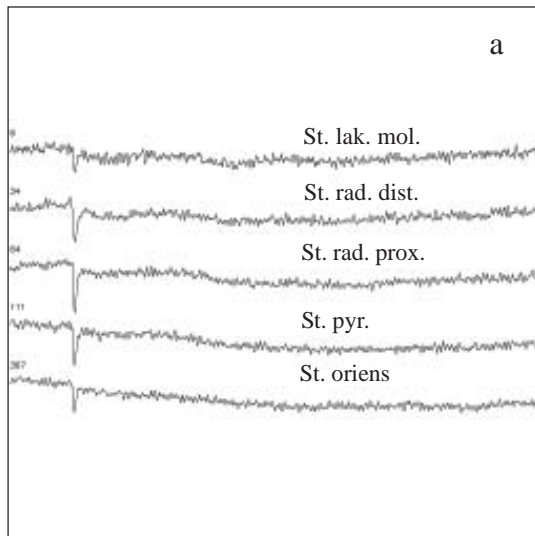


Fortsetzung Abb. 3.2-5



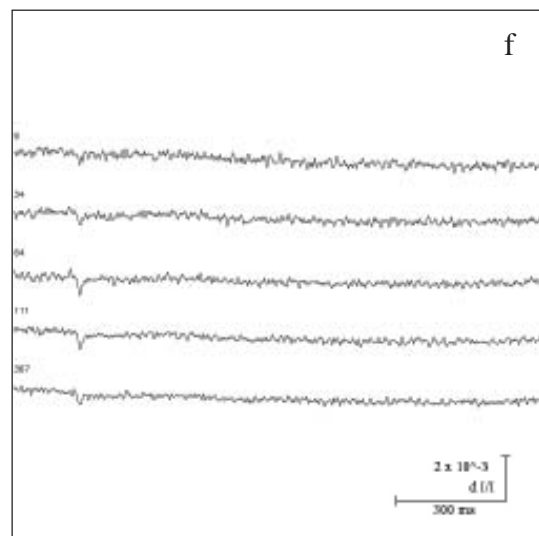
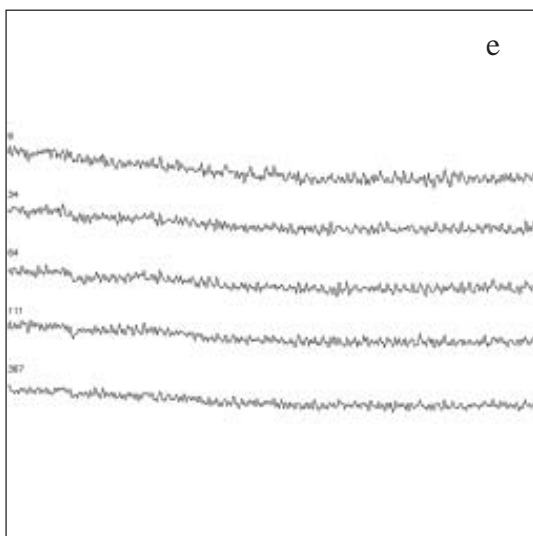
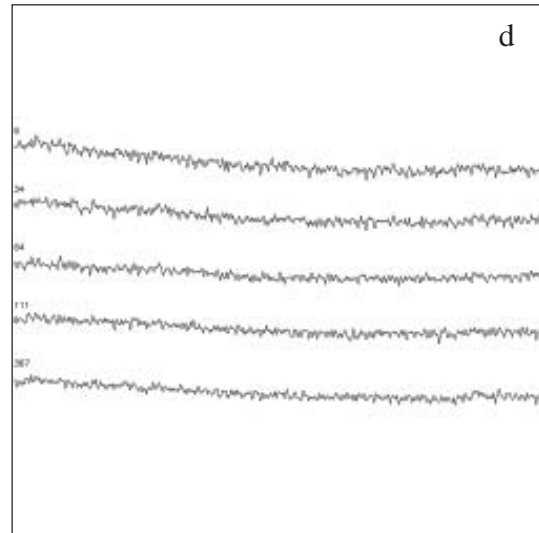
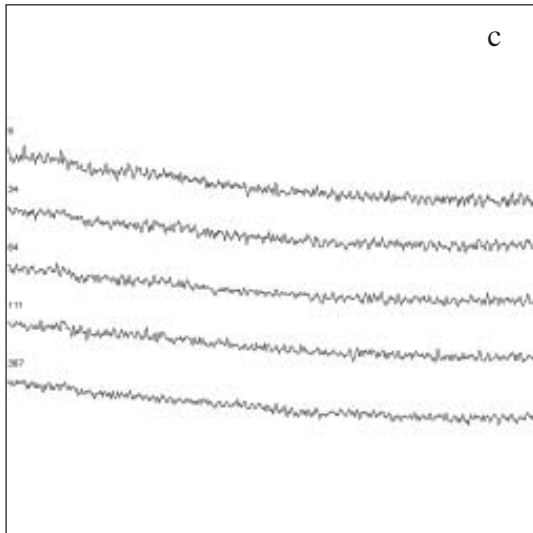
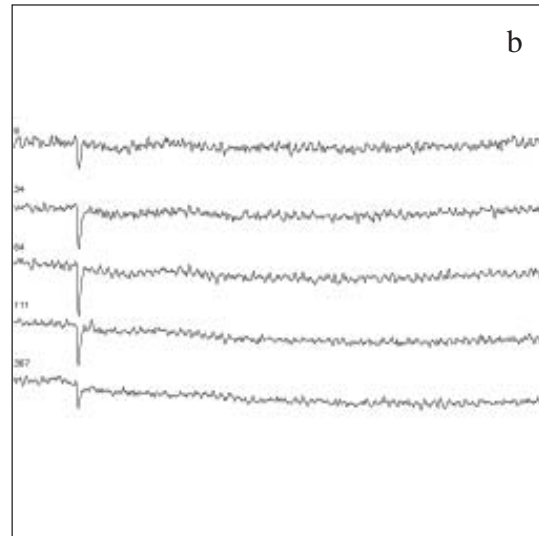
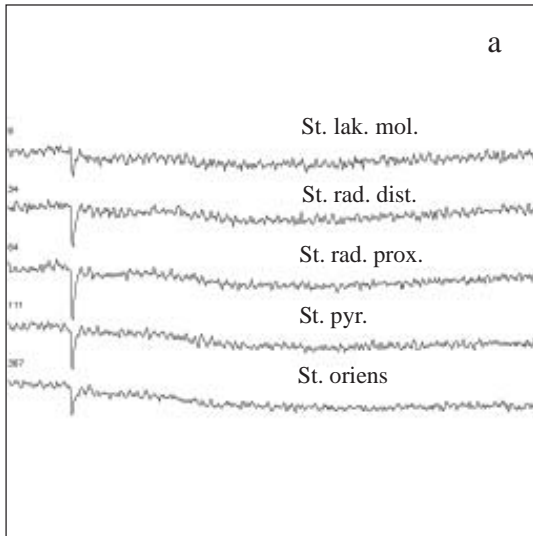
Fortsetzung Abb. 3.2-5

F1



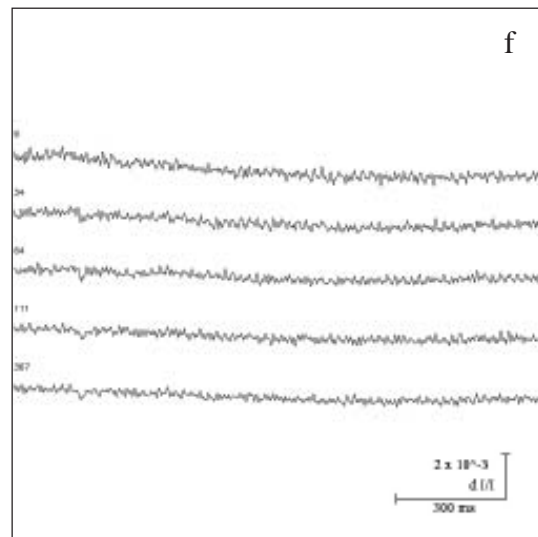
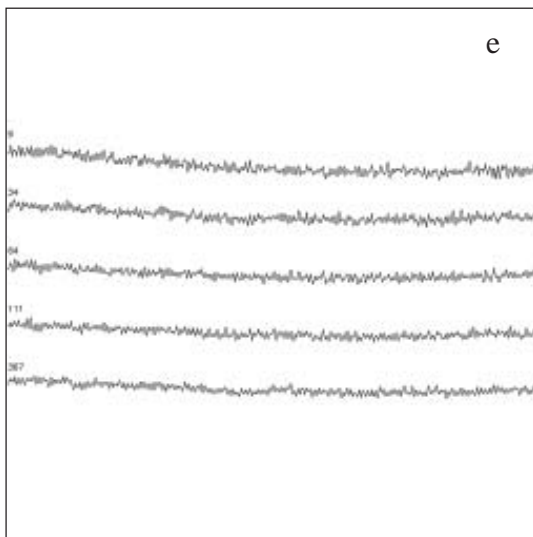
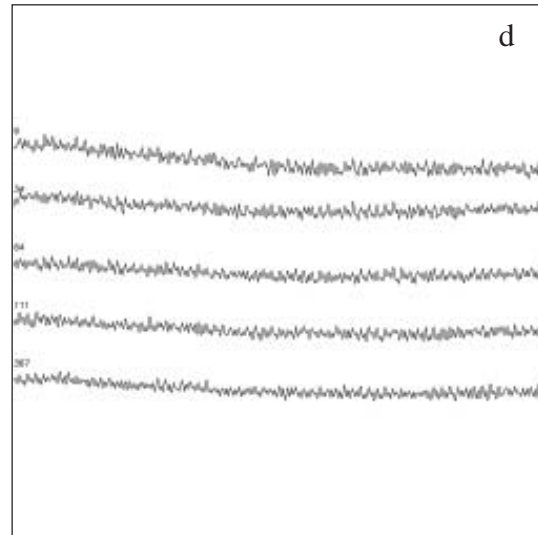
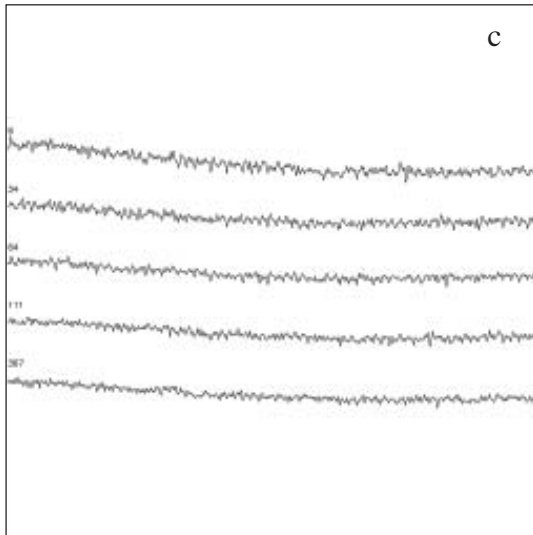
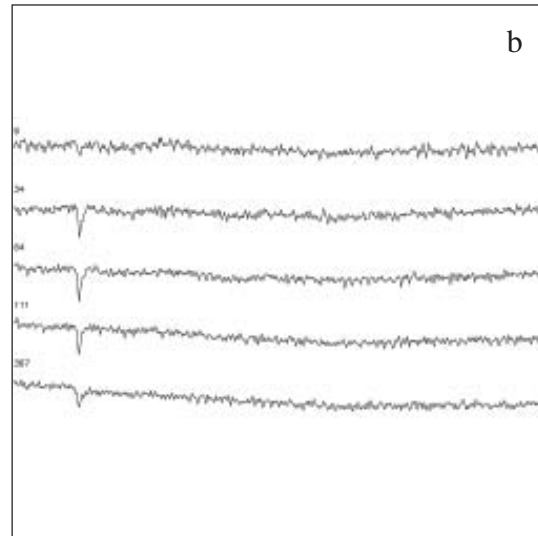
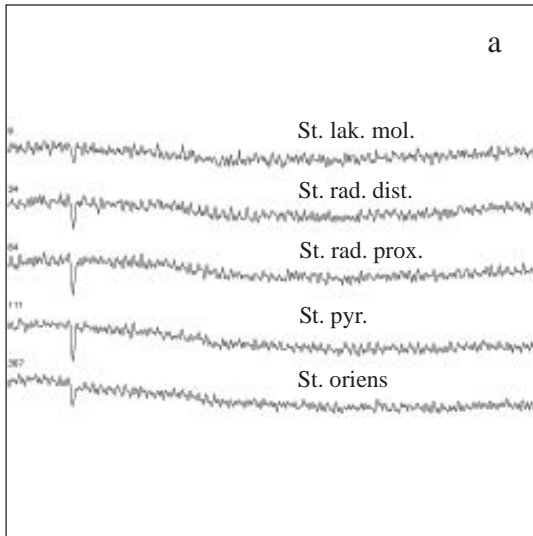
Fortsetzung Abb. 3.2-5

F2

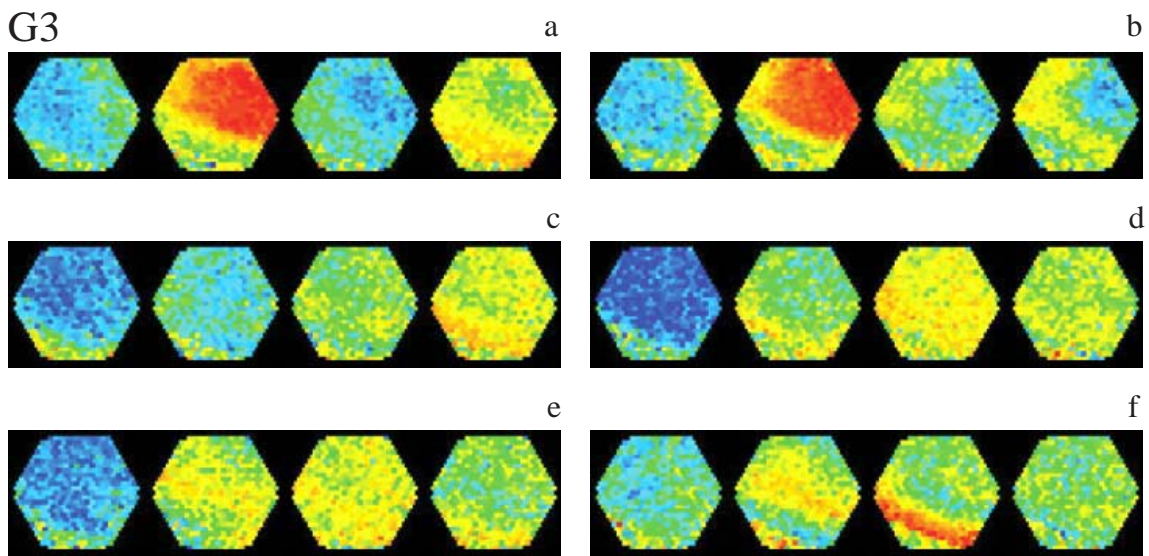
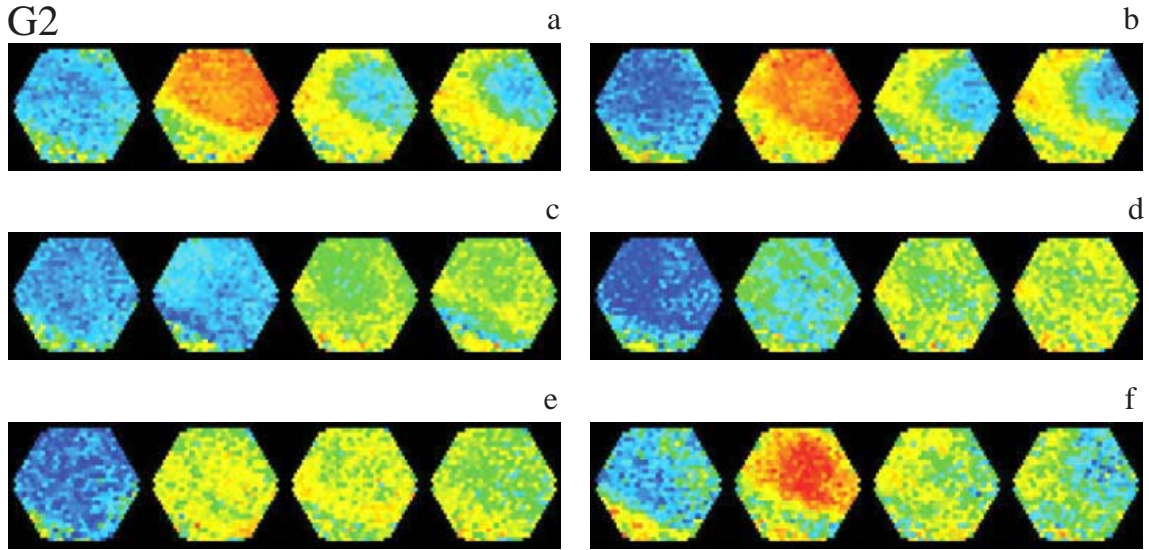
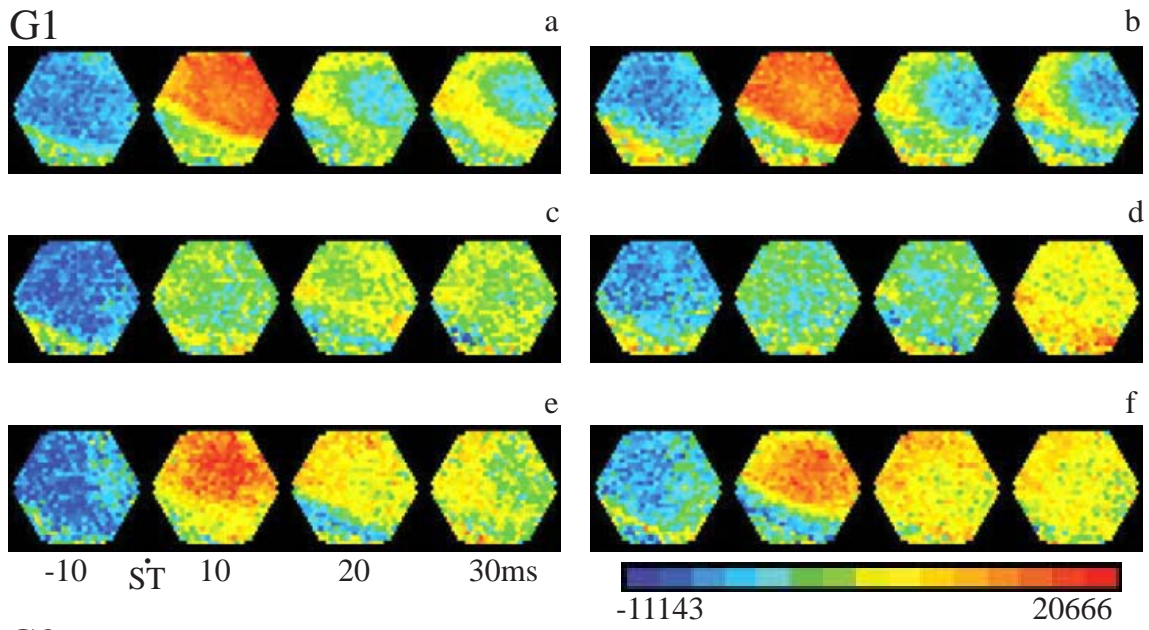


Fortsetzung Abb. 3.2-5

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-5



Fortsetzung Abb. 3.2-5

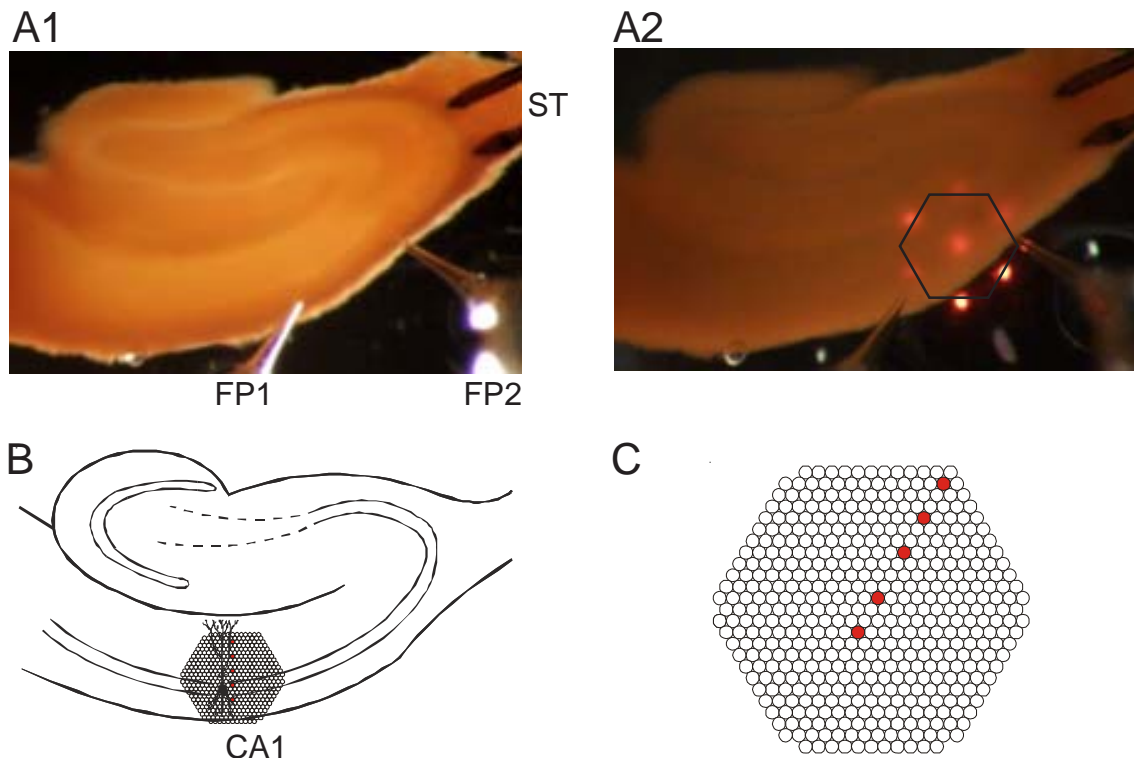
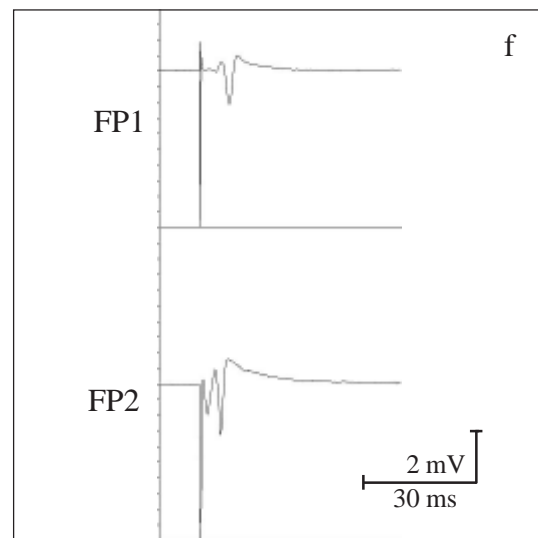
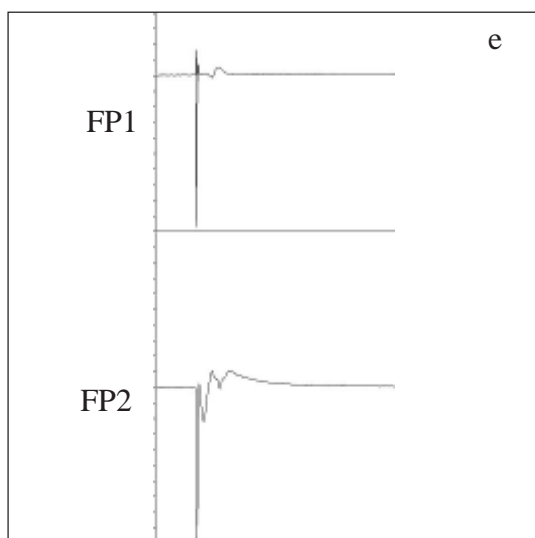
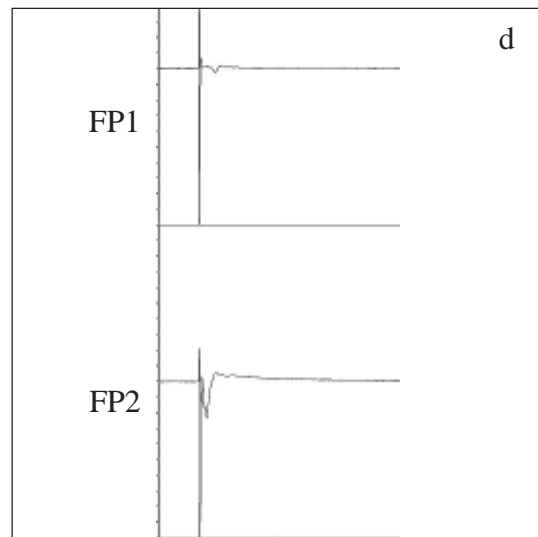
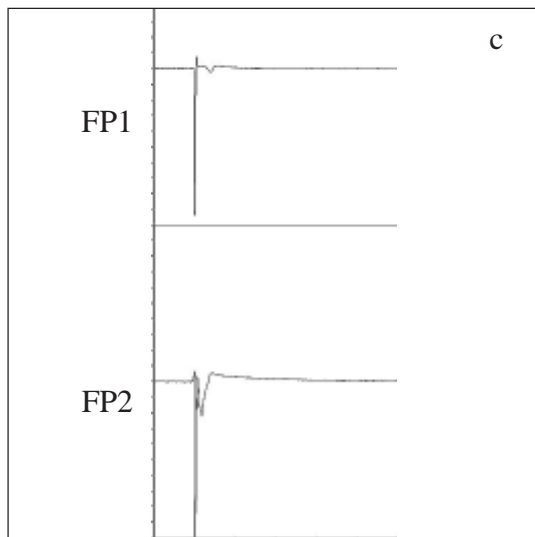
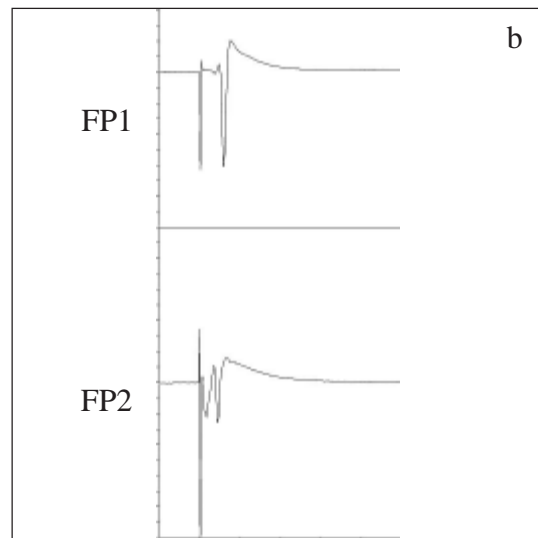
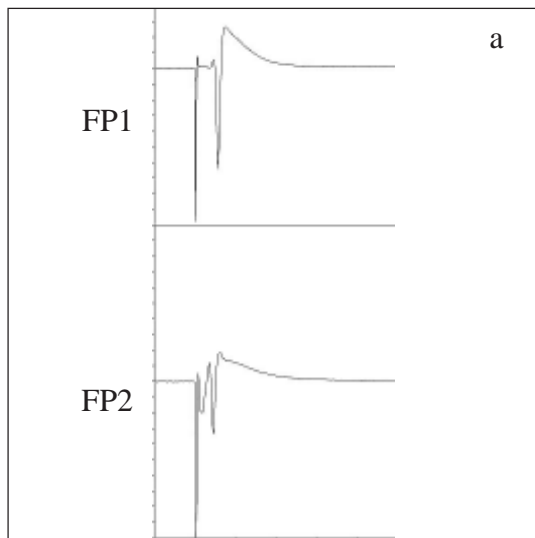


Abb. 3.2-6

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

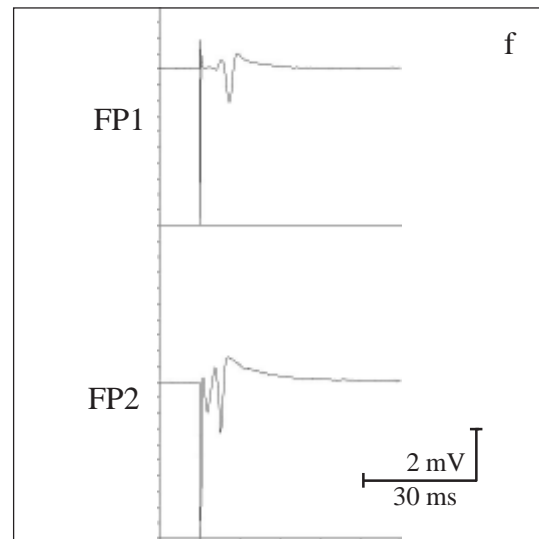
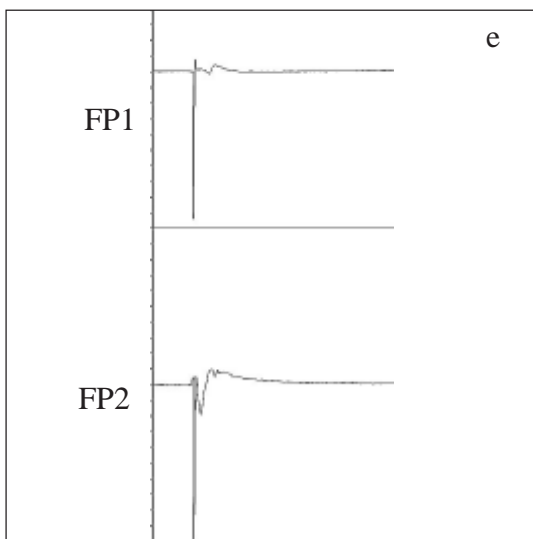
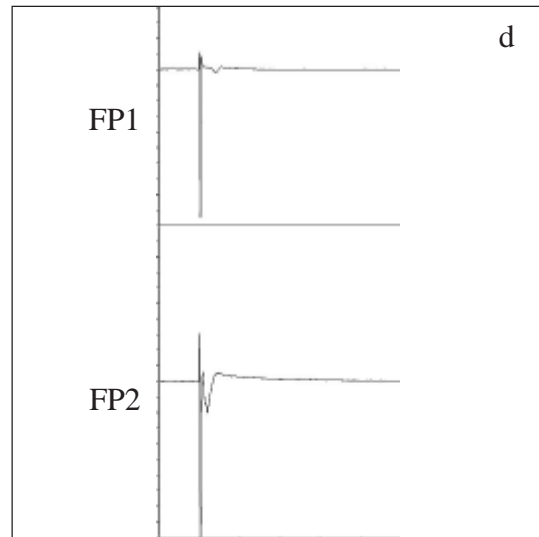
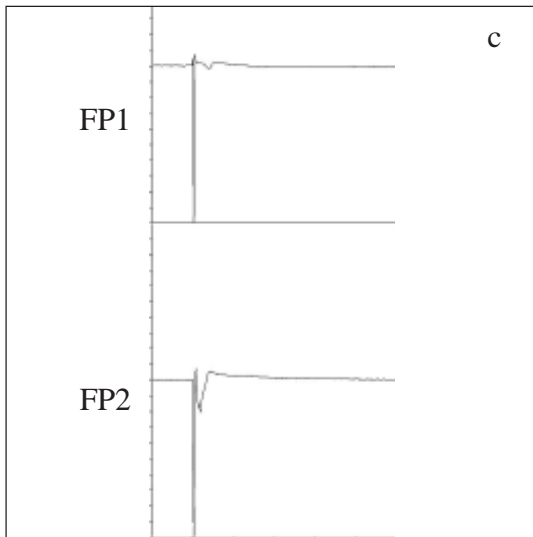
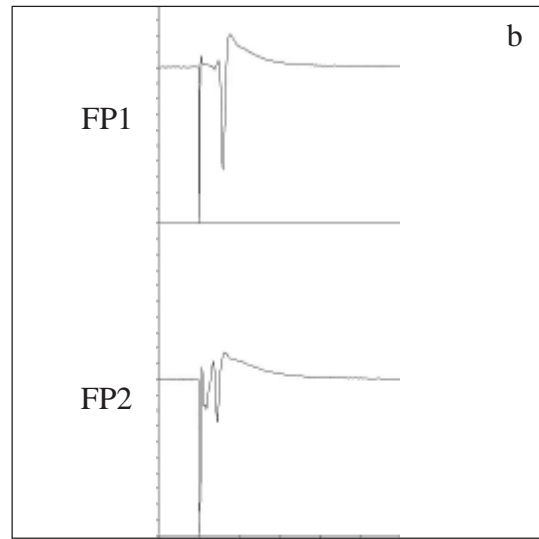
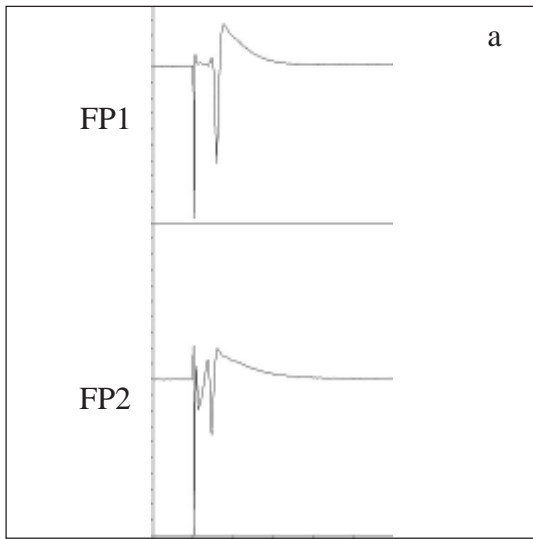
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



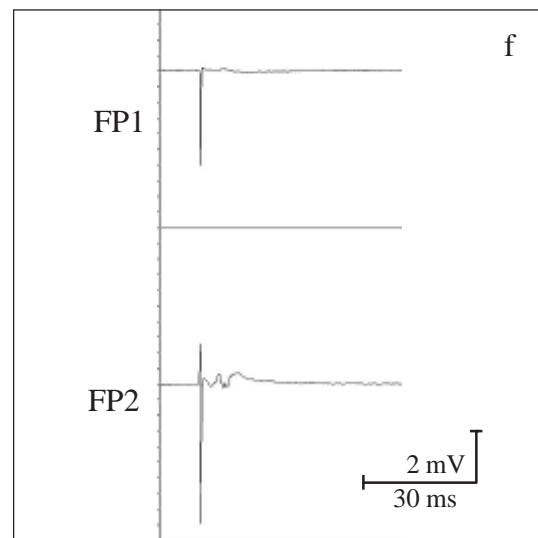
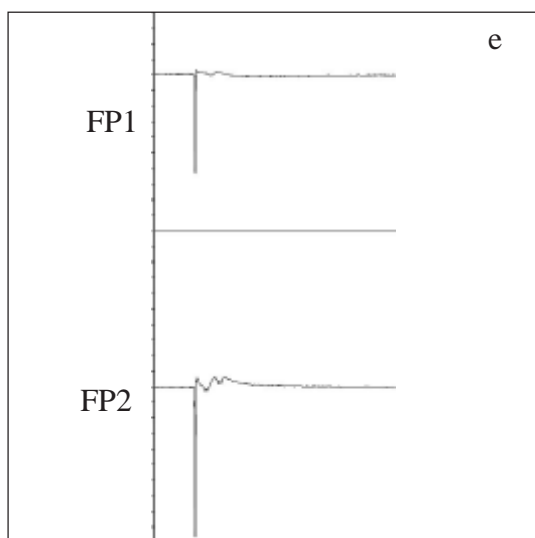
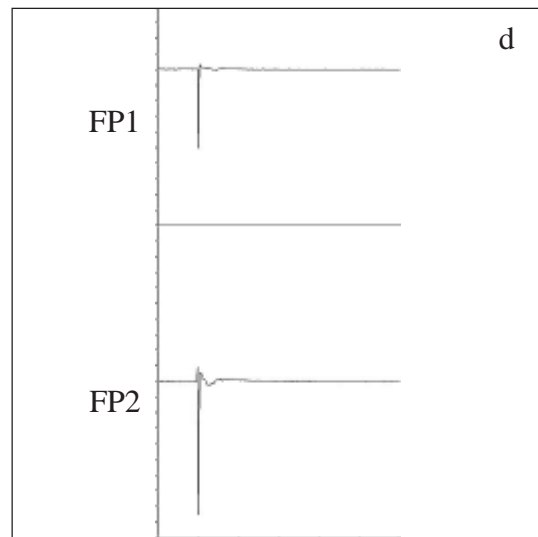
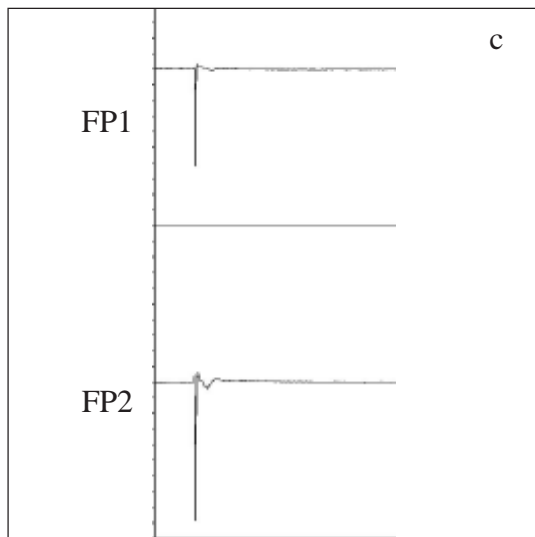
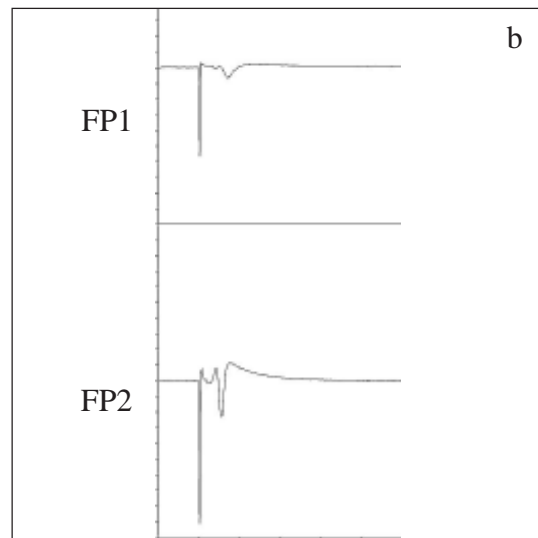
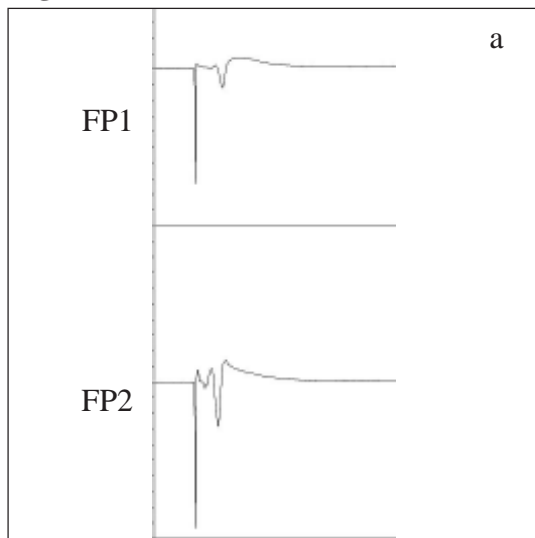
Fortsetzung Abb. 3.2-6

D2

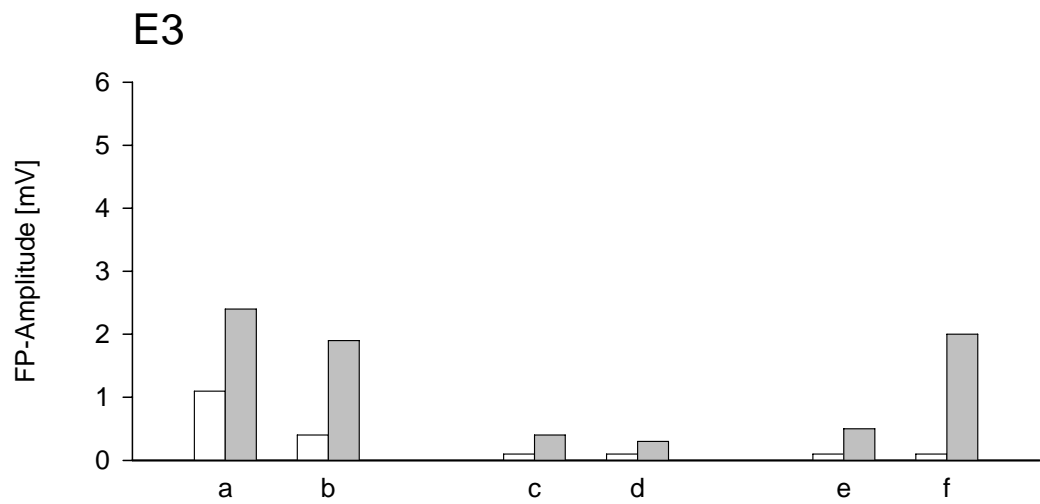
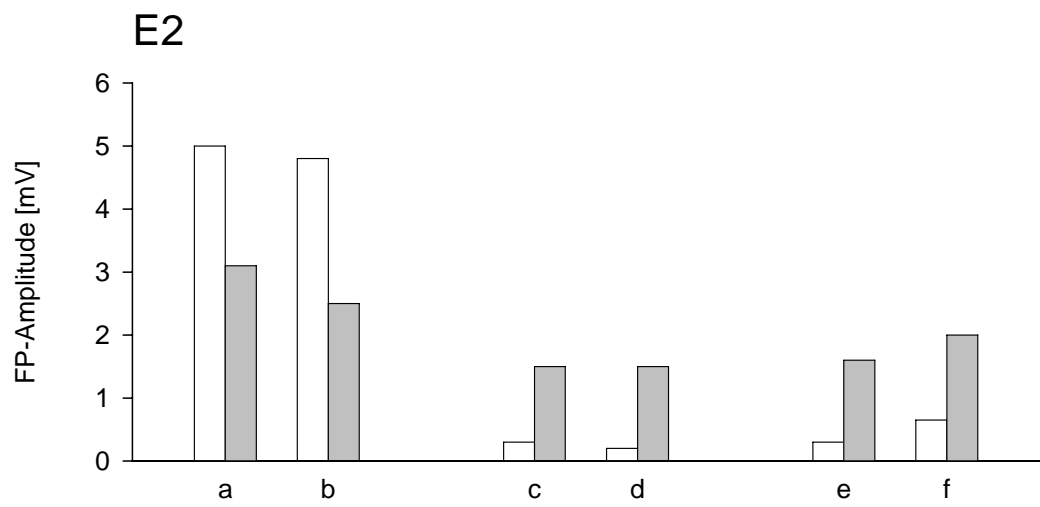
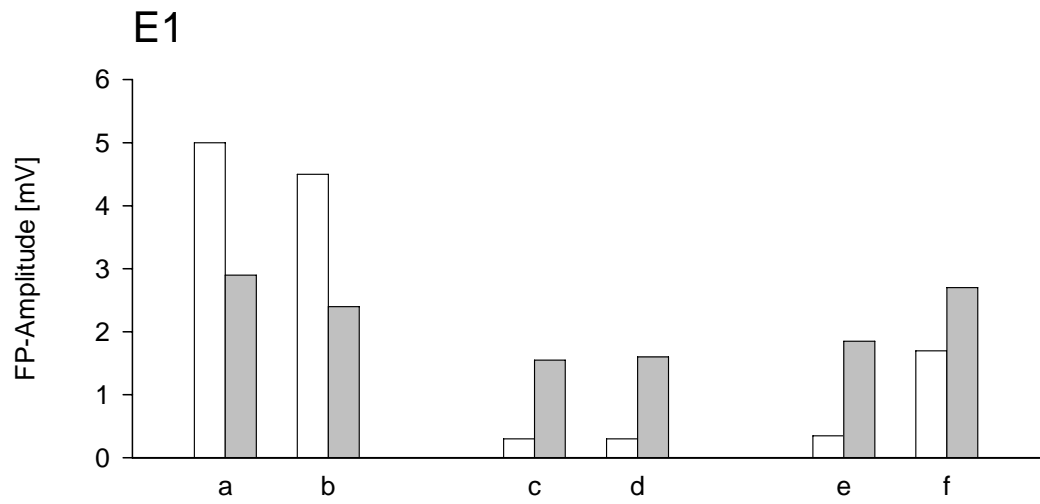


Fortsetzung Abb. 3.2-6

D3



Fortsetzung Abb. 3.2-6

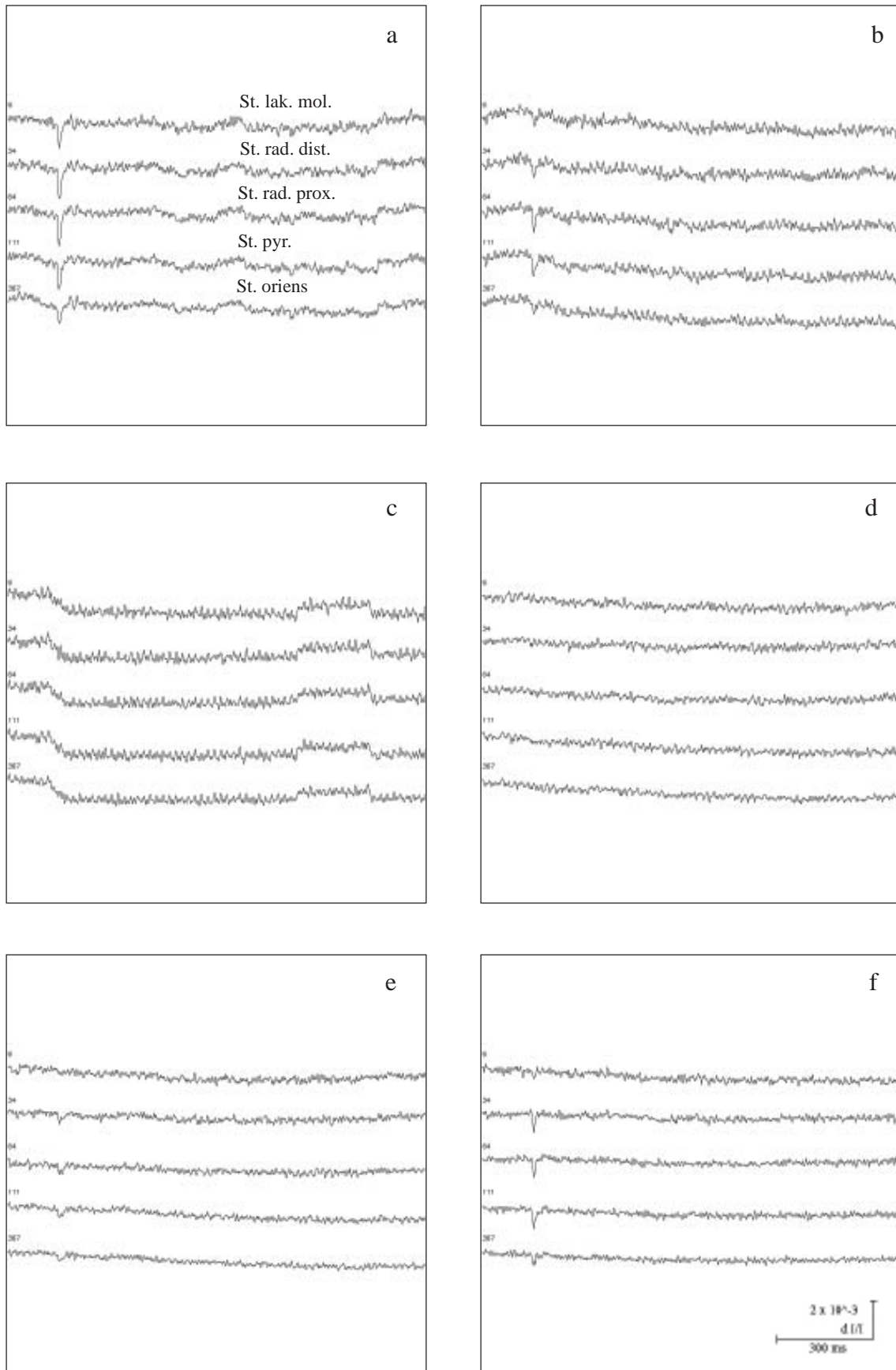


Versuchs-Protokoll



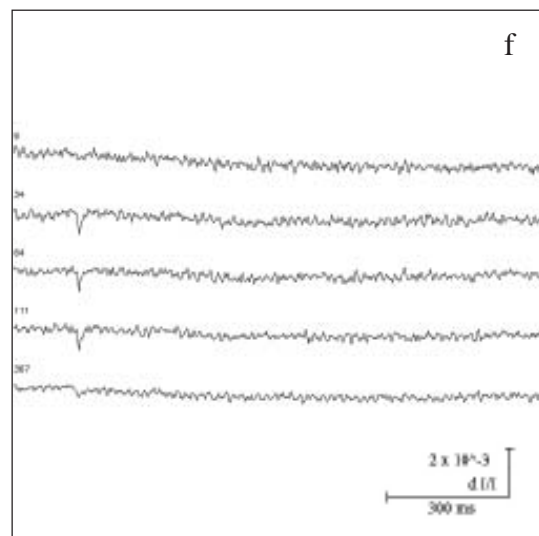
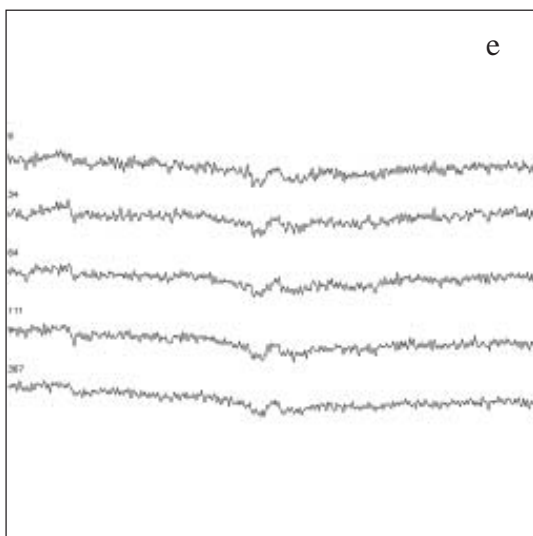
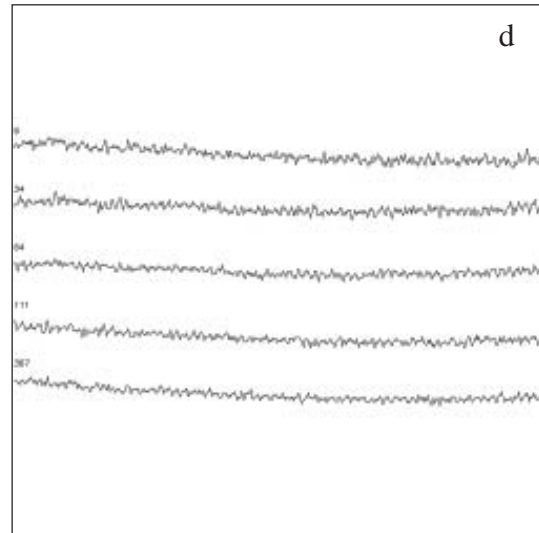
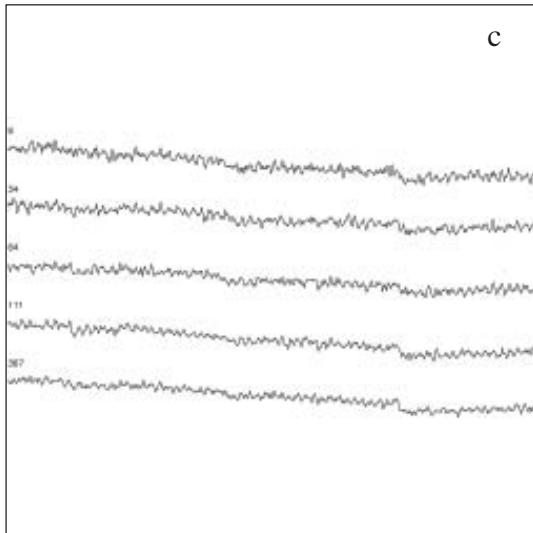
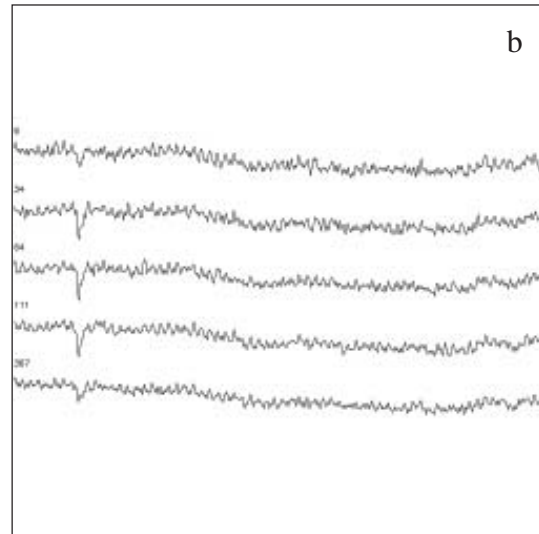
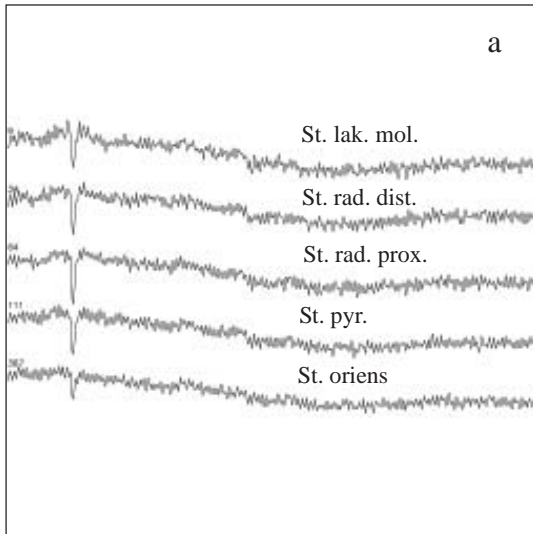
Fortsetzung Abb. 3.2-6

F1



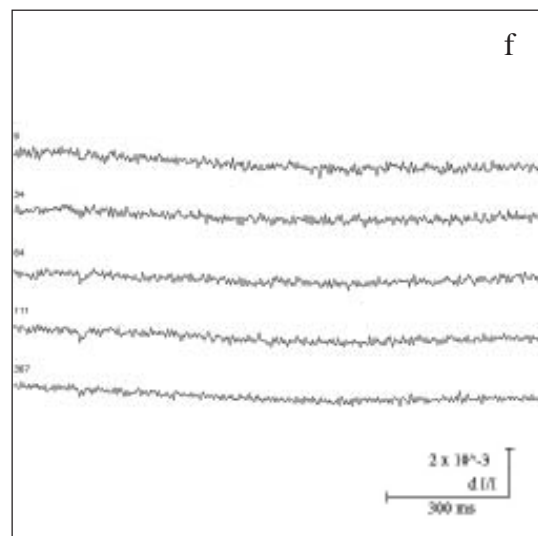
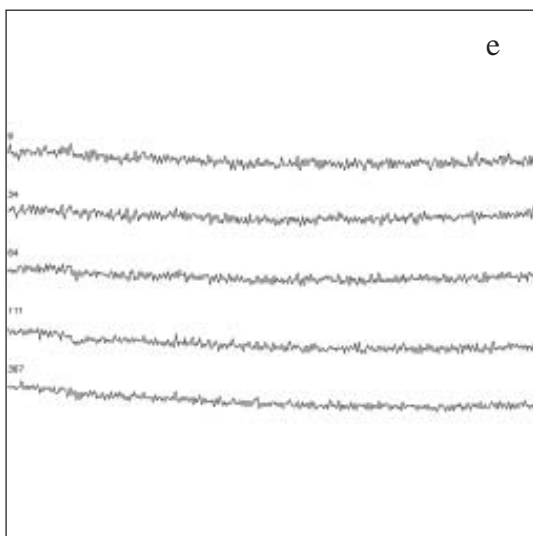
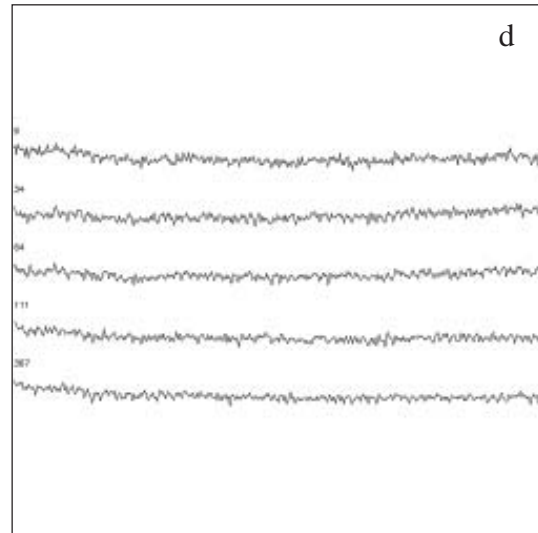
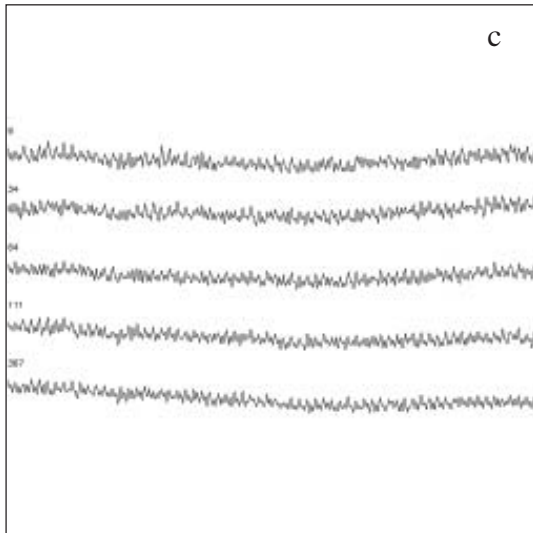
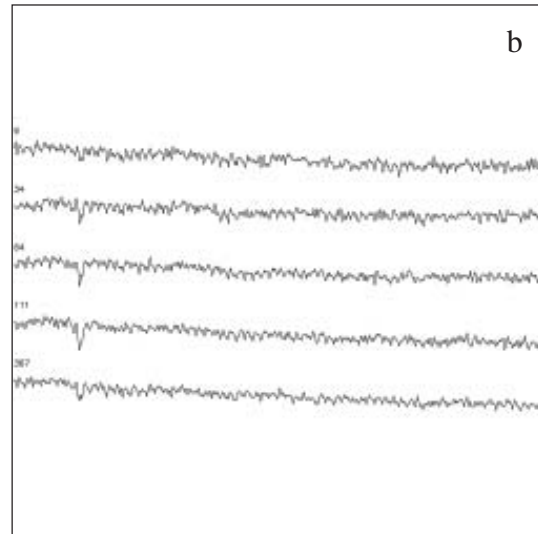
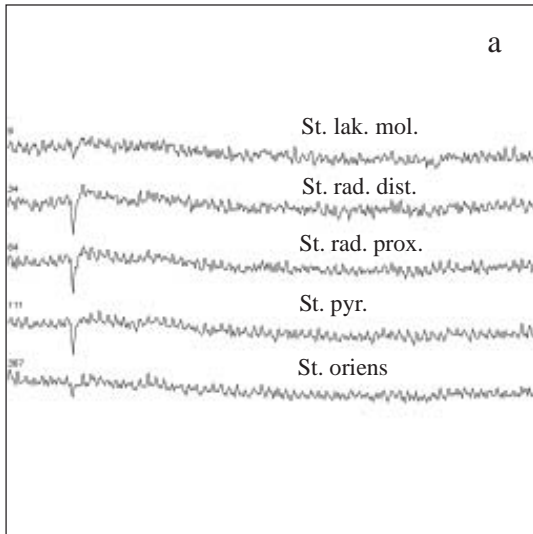
Fortsetzung Abb. 3.2-6

F2

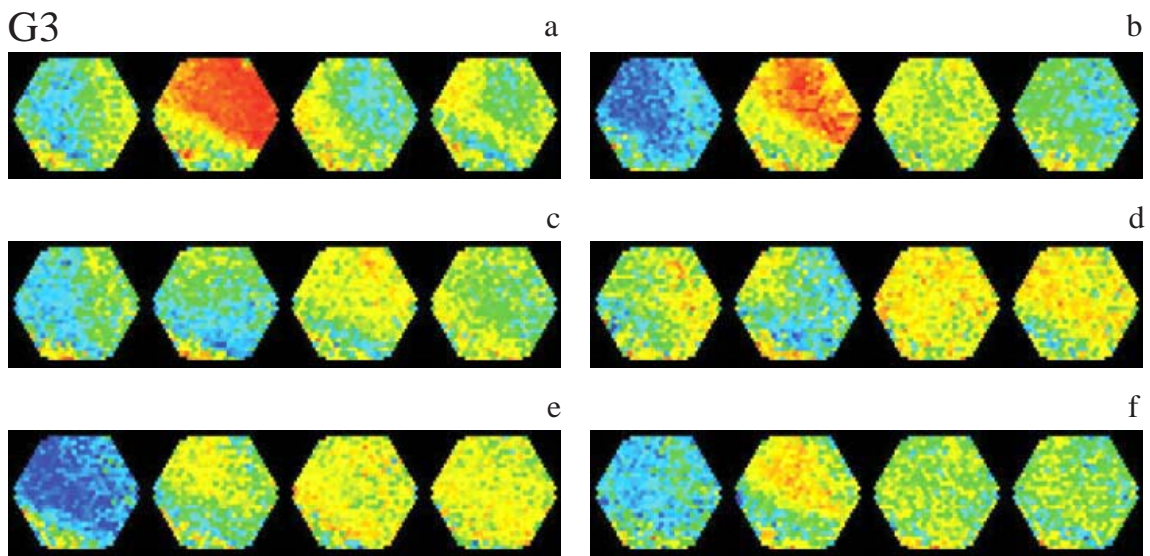
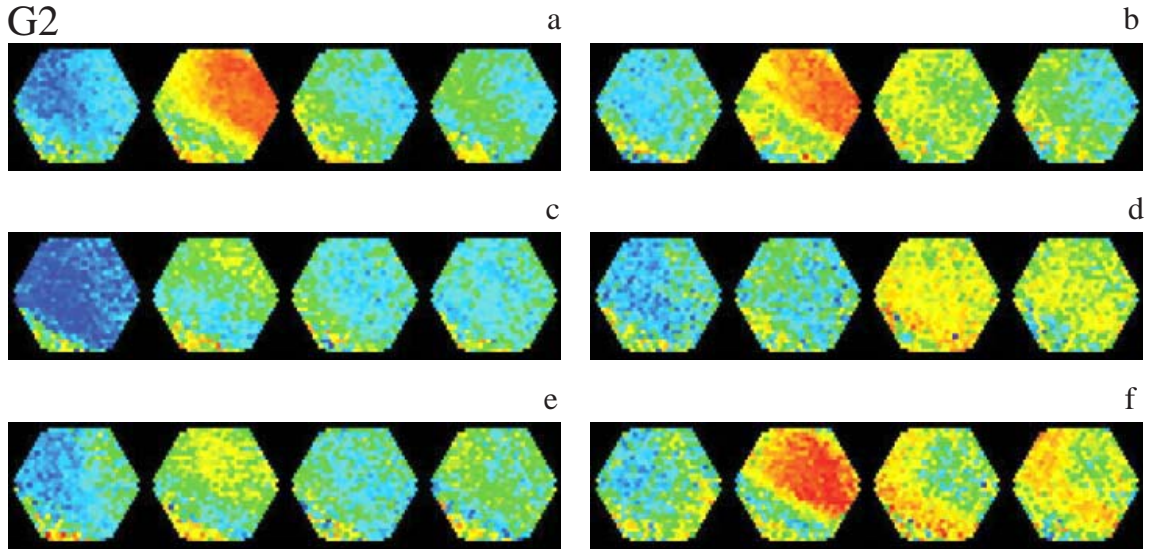
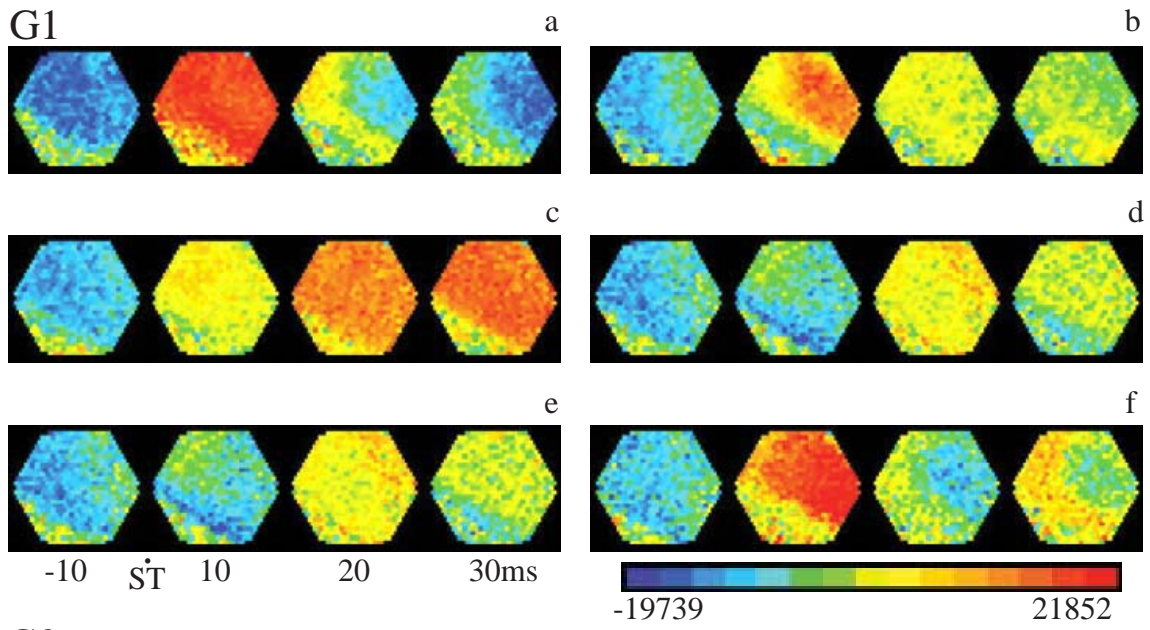


Fortsetzung Abb. 3.2-6

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-6



Fortsetzung Abb. 3.2-6

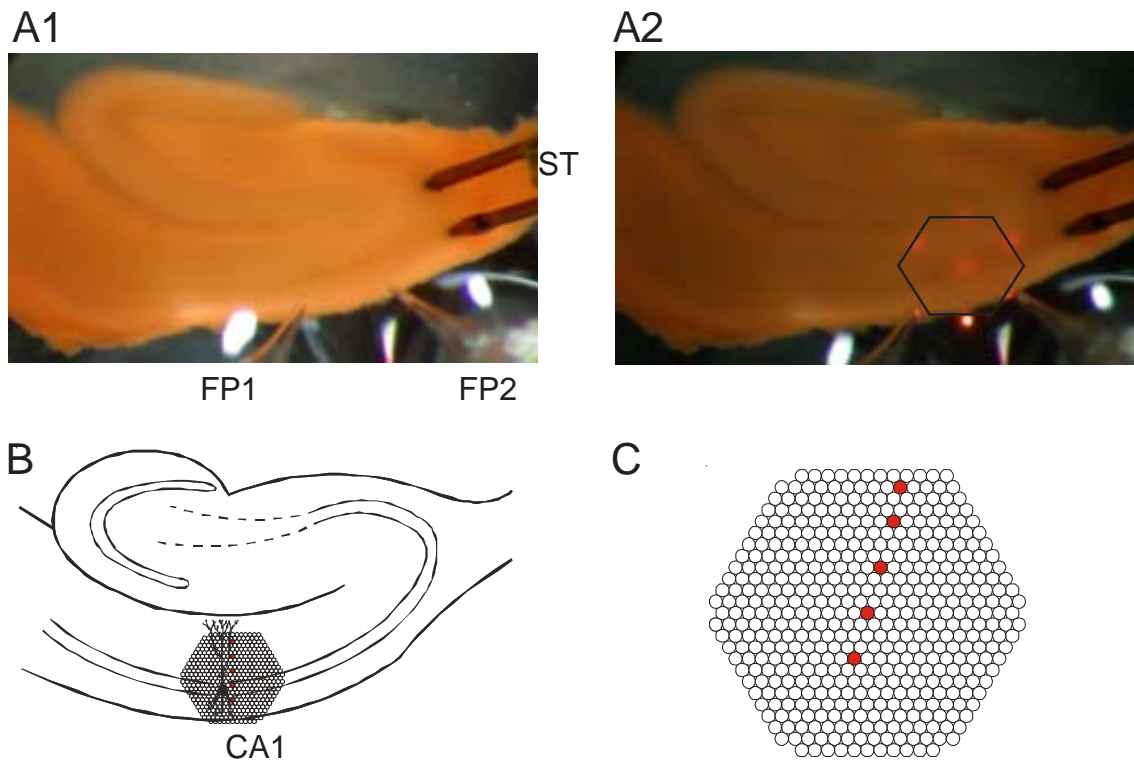
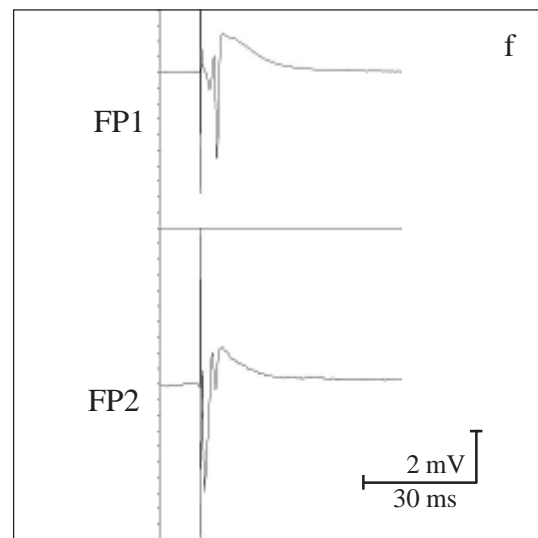
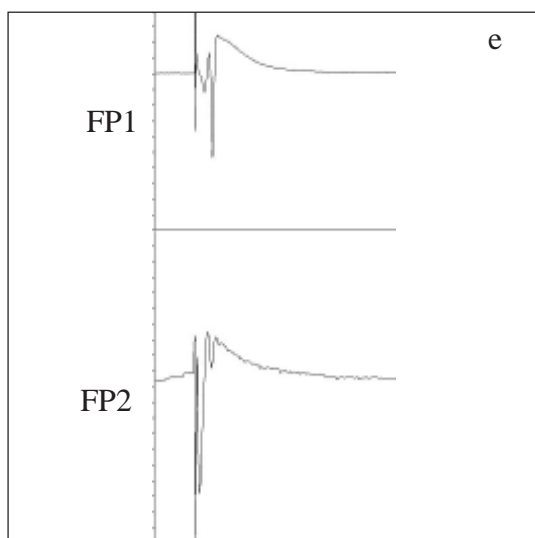
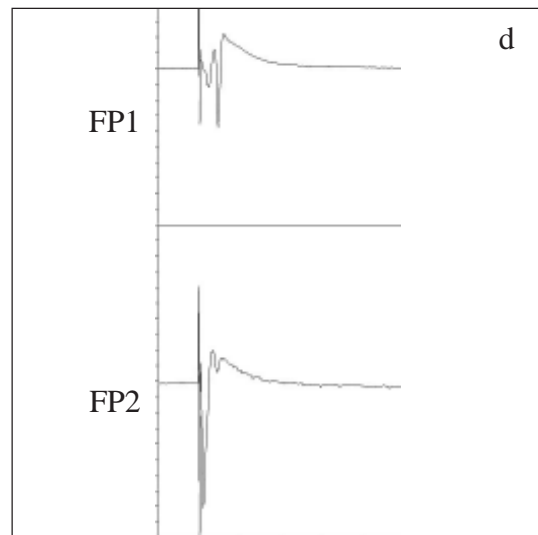
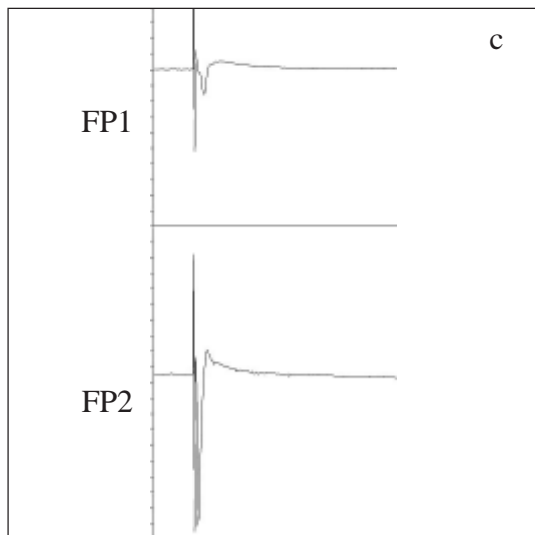
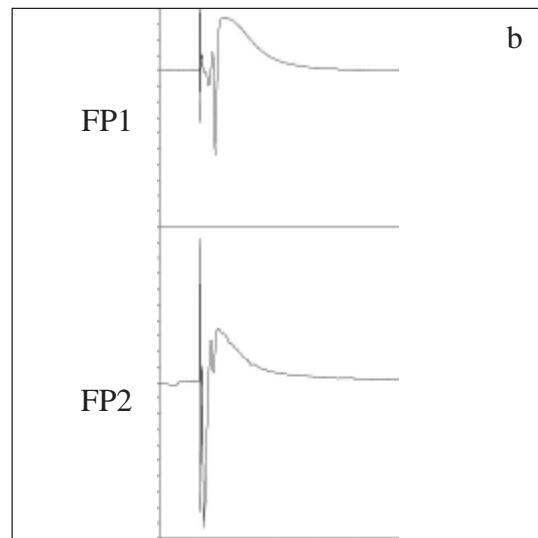
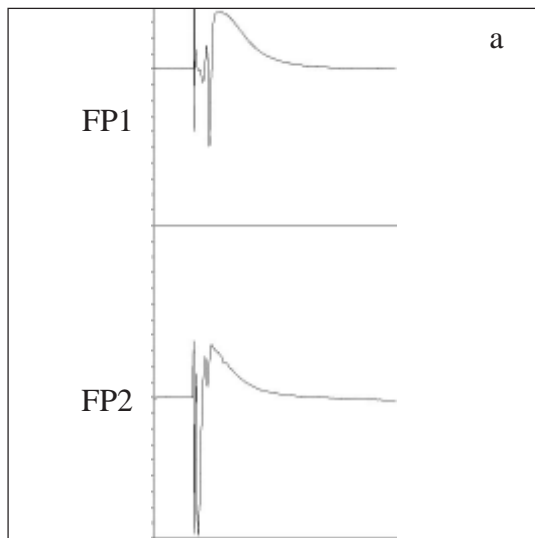


Abb. 3.2-7

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 10 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

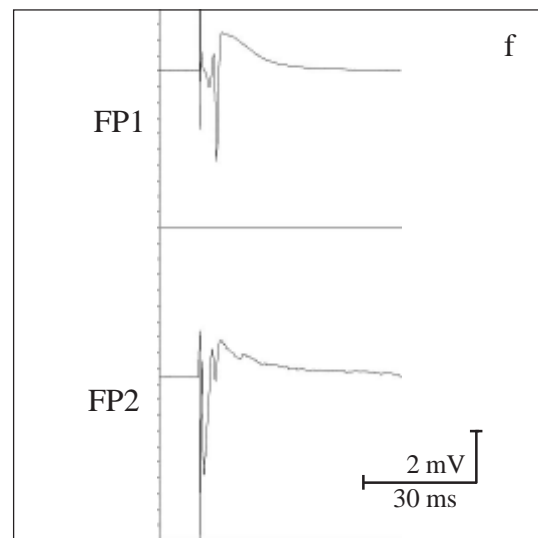
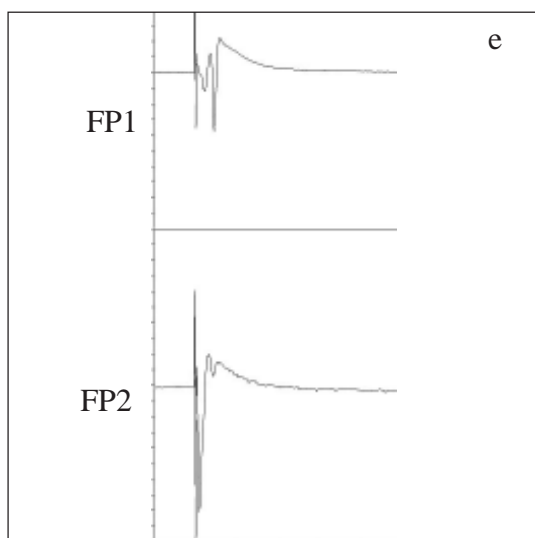
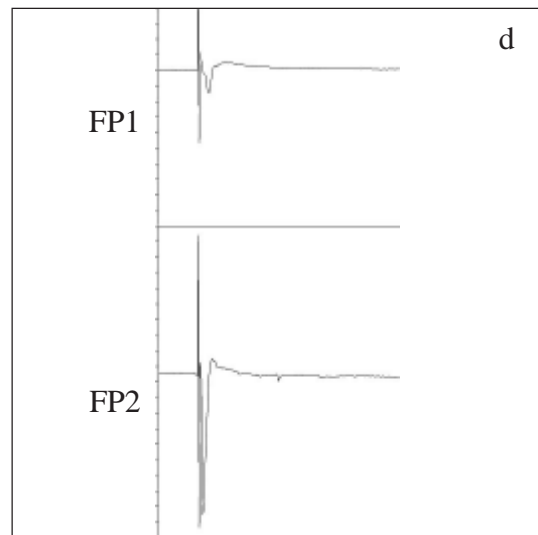
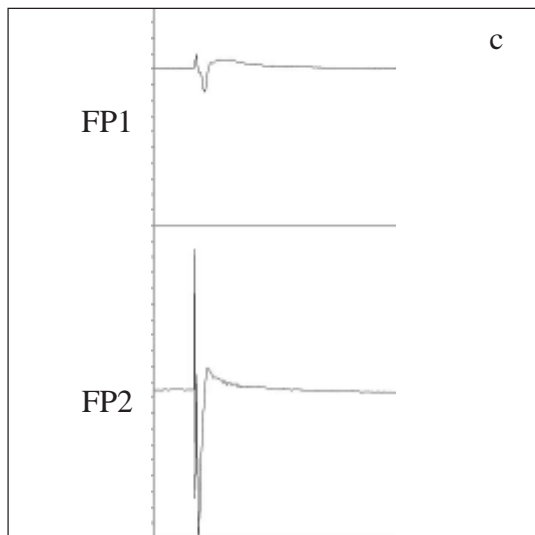
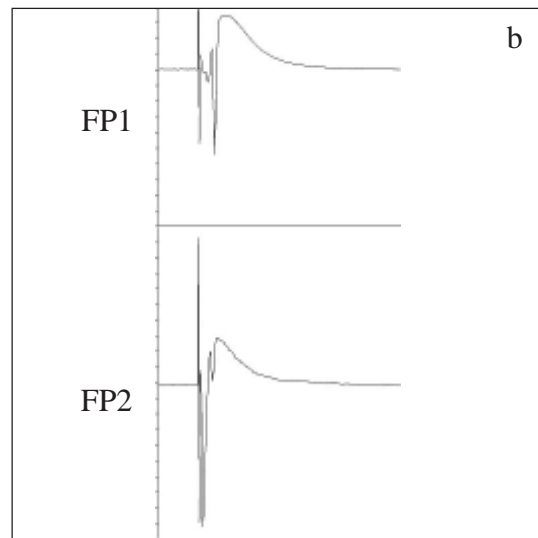
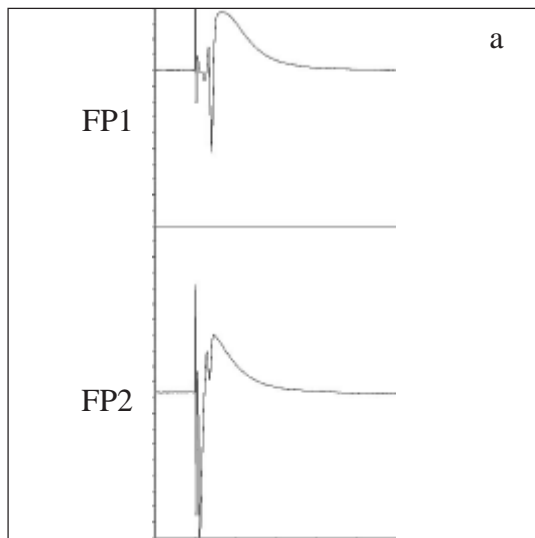
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farblich markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (10 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



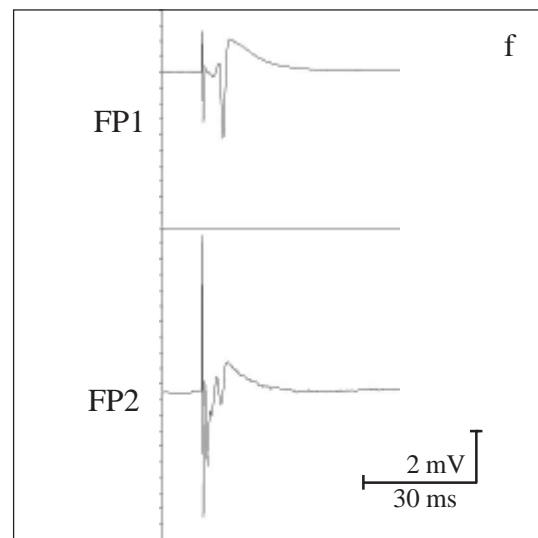
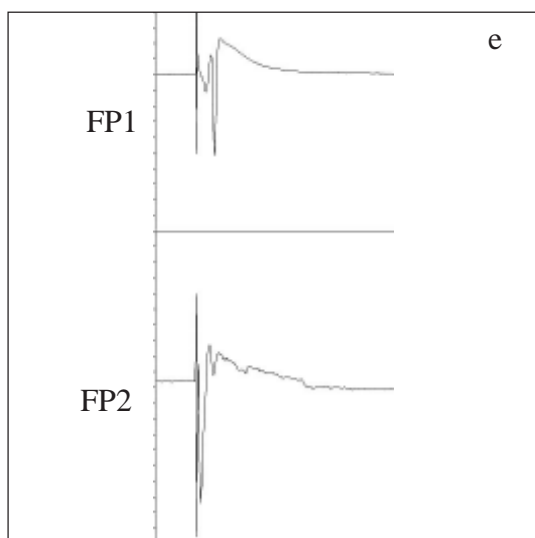
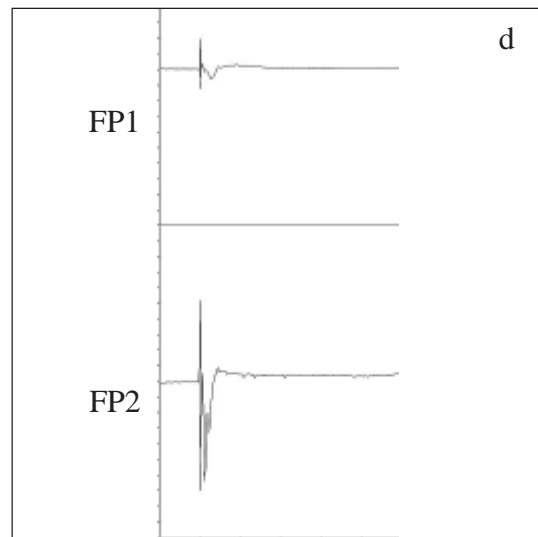
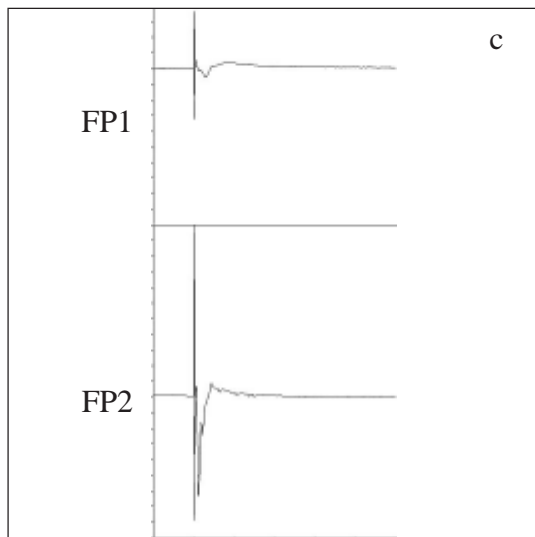
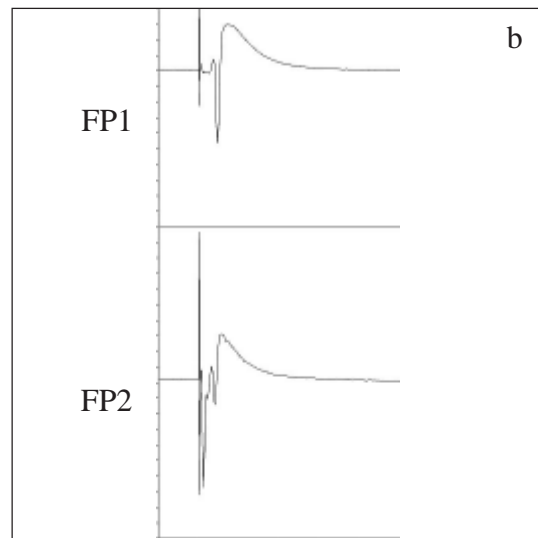
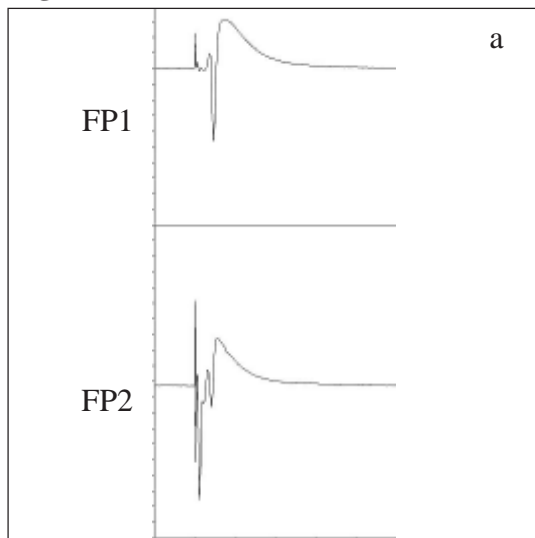
Fortsetzung Abb. 3.2-7

D2

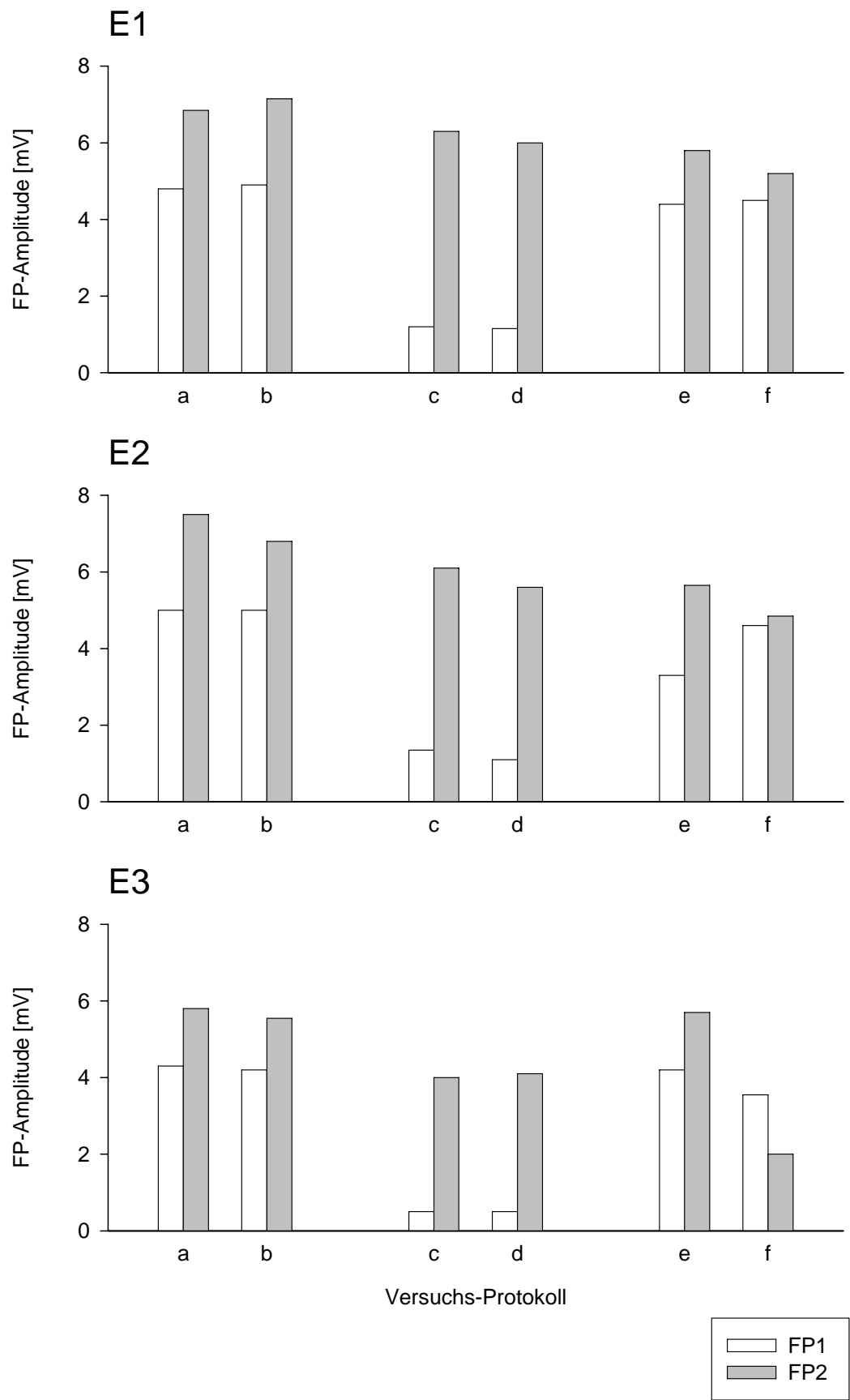


Fortsetzung Abb. 3.2-7

D3

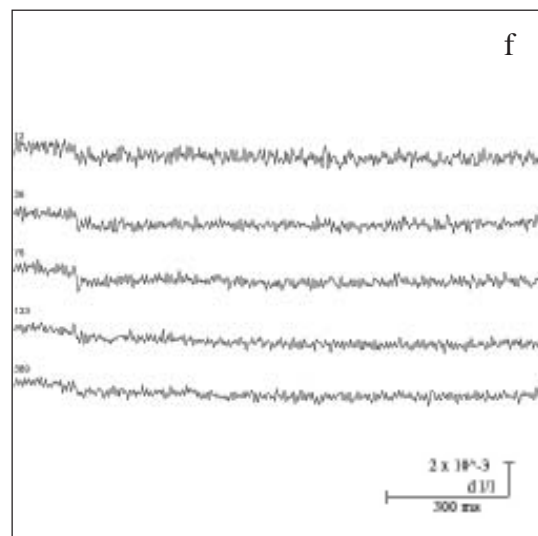
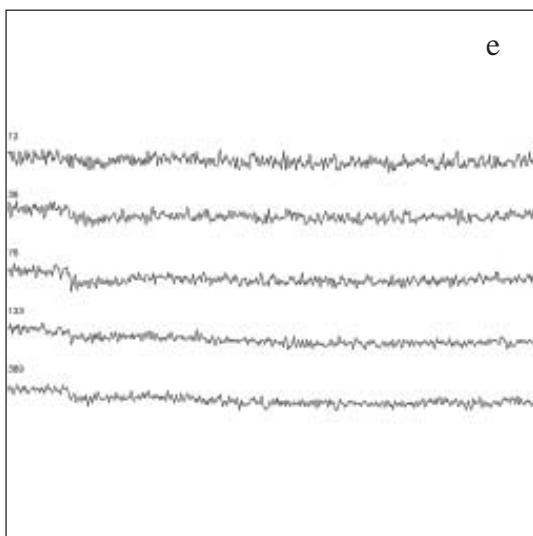
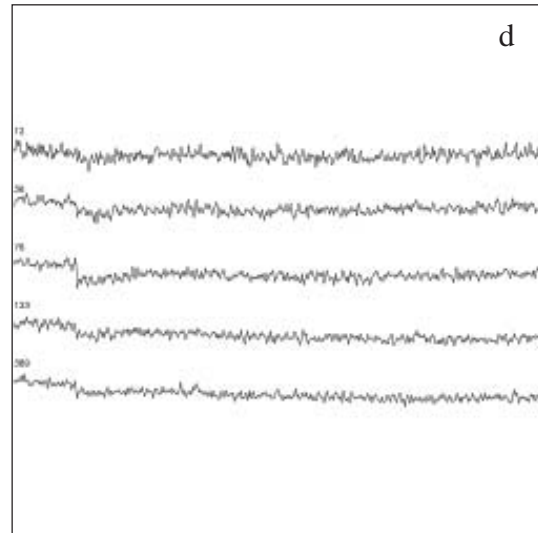
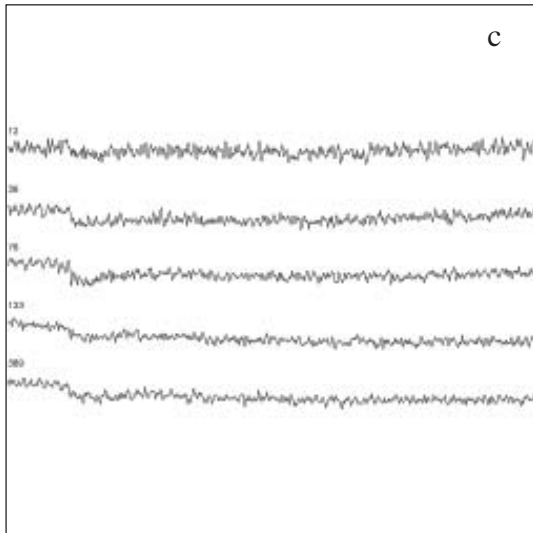
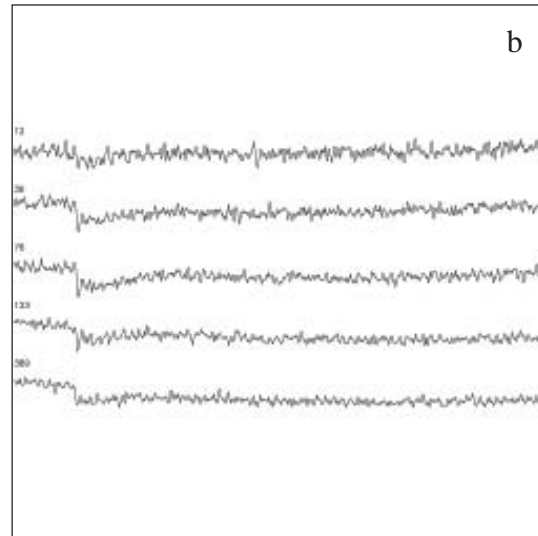
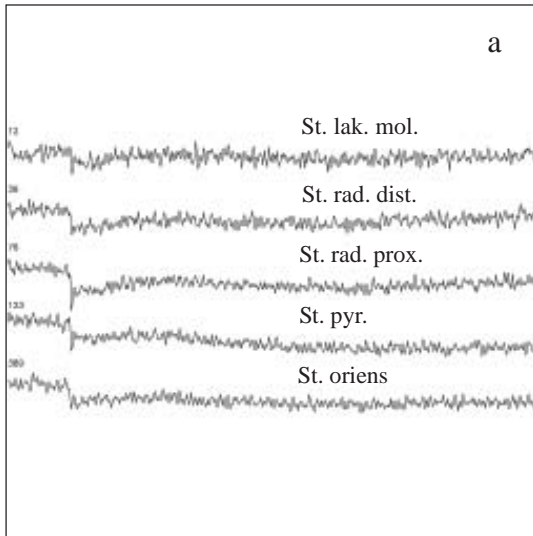


Fortsetzung Abb. 3.2-7



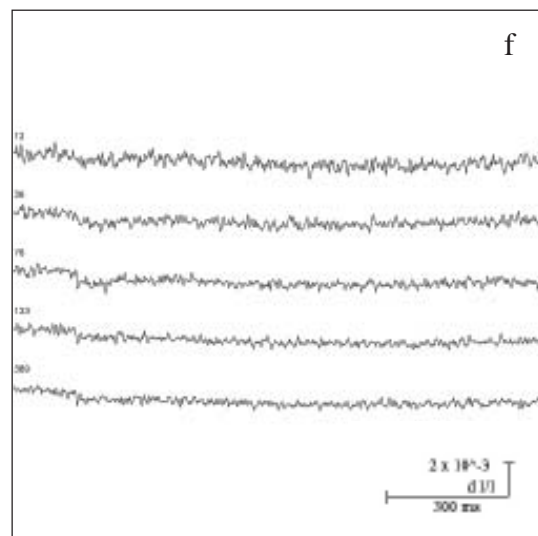
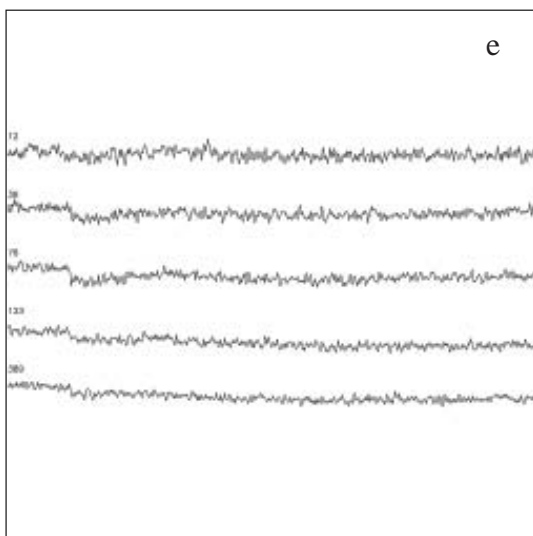
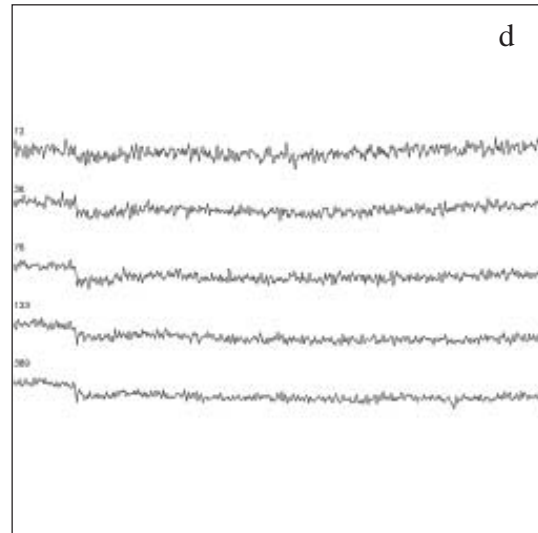
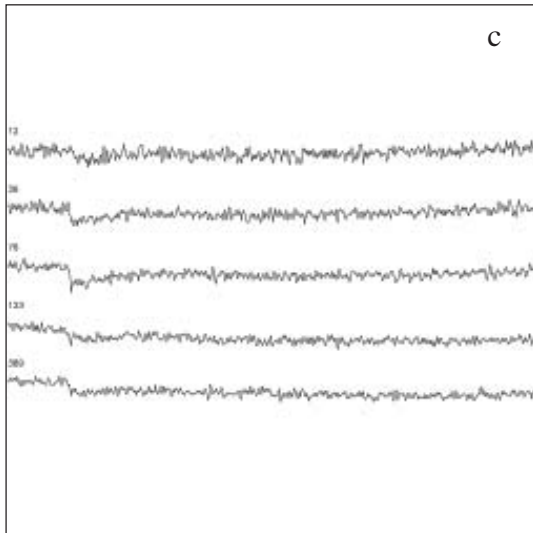
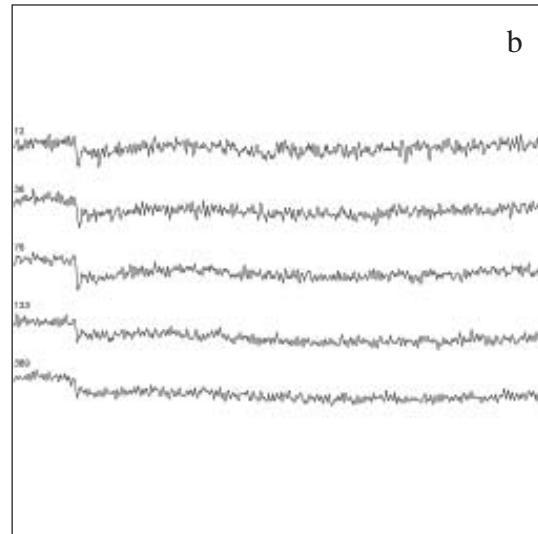
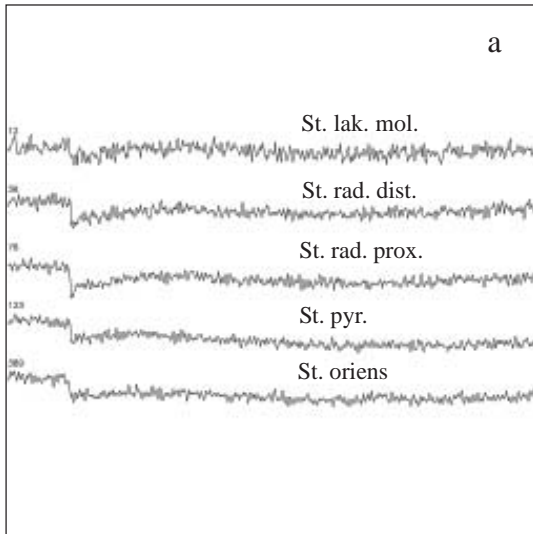
Fortsetzung Abb. 3.2-7

F1



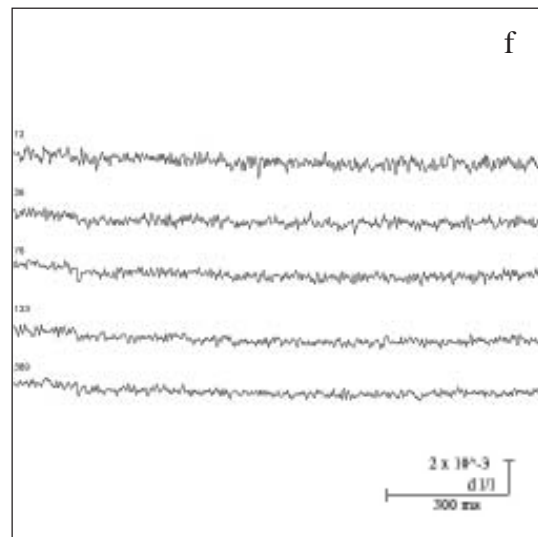
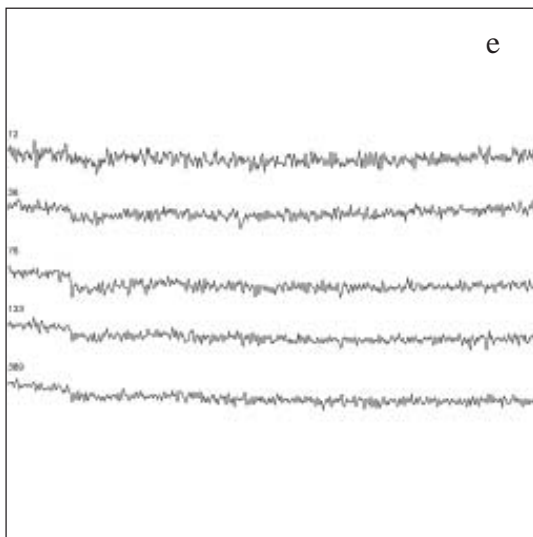
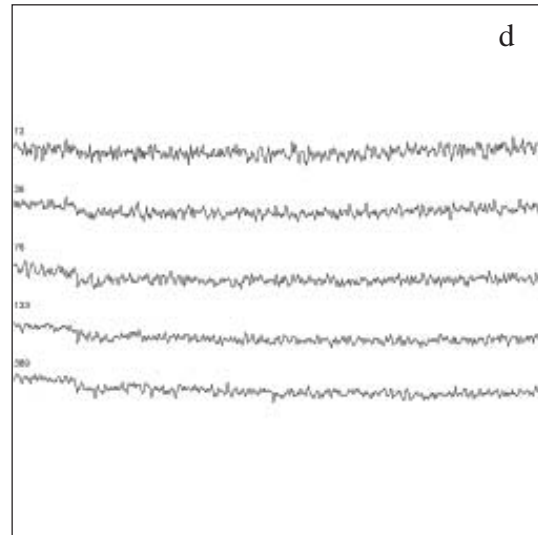
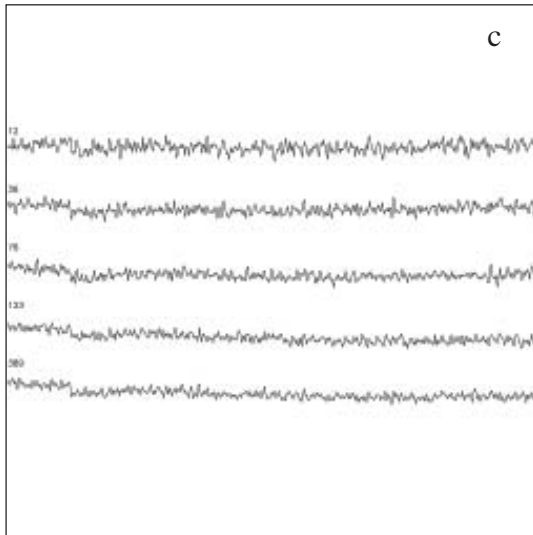
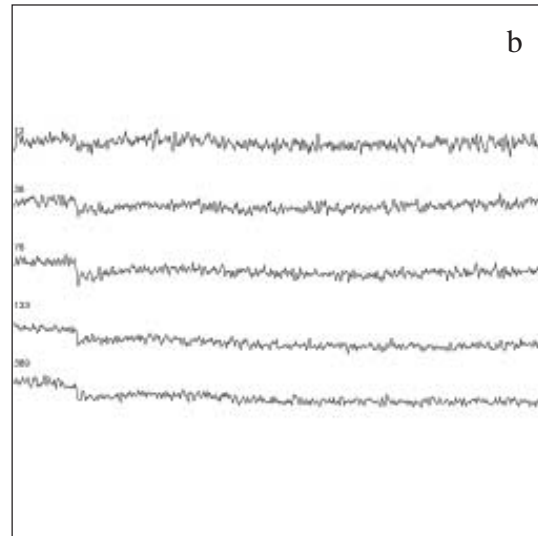
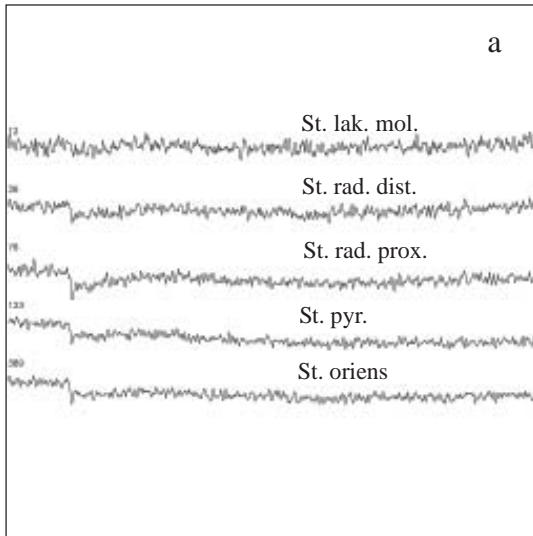
Fortsetzung Abb. 3.2-7

F2

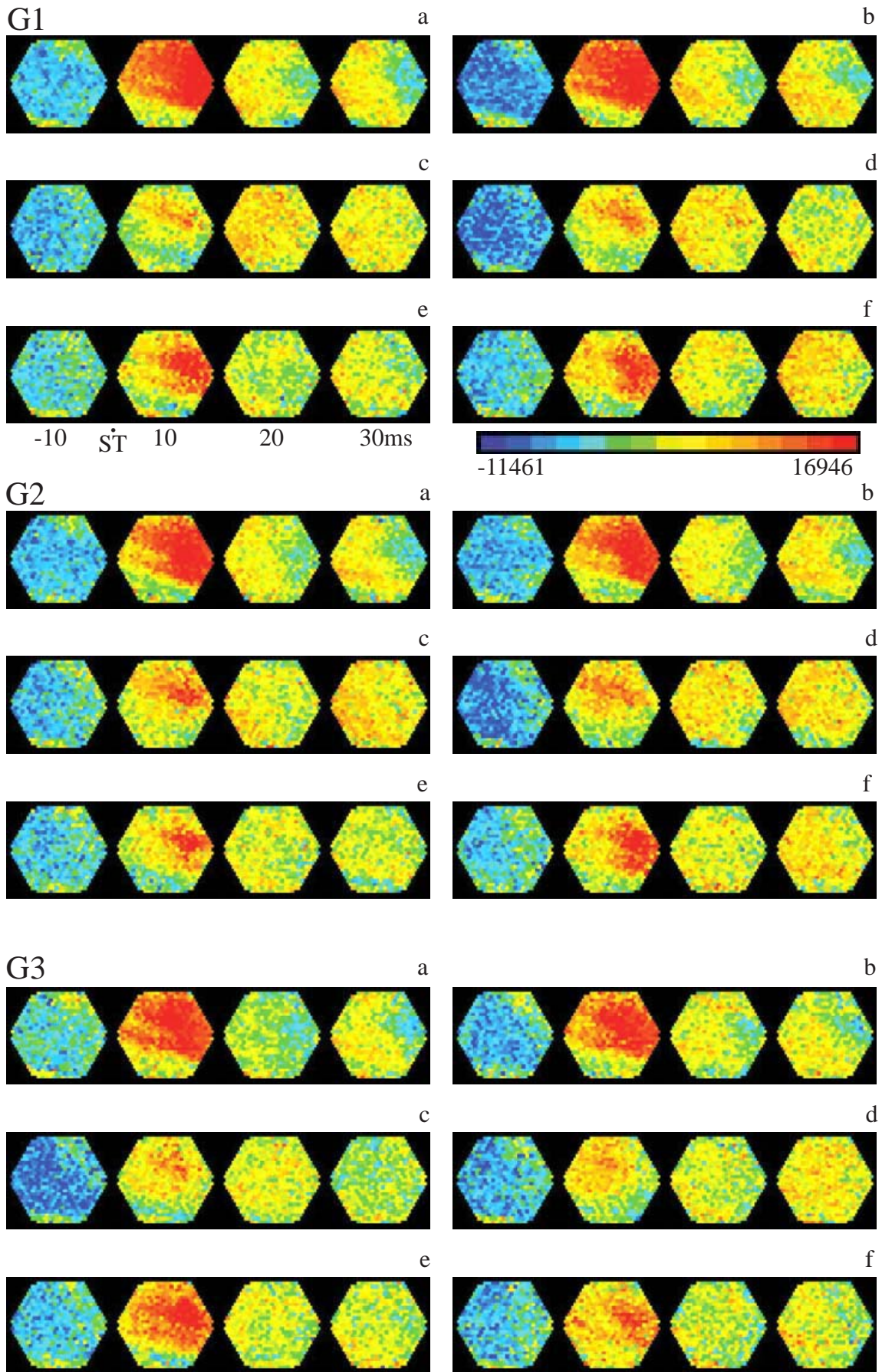


Fortsetzung Abb. 3.2-7

F3



Fortsetzung Abb. 3.2-7



Fortsetzung Abb. 3.2-7

3.3 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 5 $\mu\text{mol/l}$

Maximale Reaktionen: Bei einer Konzentration von 5 $\mu\text{mol/l}$ CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,3 mV bis 7,5 mV 20 min (c) nach Applikation auf 1,0 mV bis 6,3 mV ab und nach 35 min (d) auf 1,0 mV bis 6,2 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 4,0 mV bis 9,2 mV nach 20 min (c) auf 0,5 mV bis 1,7 mV ab und 35 min (d) nach Applikation auf 0,5 mV bis 1,6 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

Bei der halbmaximalen Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,3 mV bis 7,4 mV 10 min (c) nach Applikation auf 0,9 mV bis 6,5 mV ab und nach 25 min (d) auf 0,85 mV bis 6,4 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 3,3 mV bis 9,1 mV nach 10 min (c) auf 0,4 mV bis 1,6 mV ab und 25 min (d) nach Applikation auf 0,5 mV bis 1,5 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,05 mV bis 7,1 mV 15 min (c) nach Applikation auf 0,6 mV bis 2,2 mV ab und nach 30 min (d) auf 0,55 mV bis 2,1 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 1,9 mV bis 4,6 mV nach 15 min (c) auf 0,3 mV bis 1,05 mV ab und 30 min (d) nach Applikation auf 0,3 mV bis 0,8 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

Nach dem Auswaschen von CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 1,0 mV bis 6,2 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 1,5 mV bis 5,8 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 1,2 mV bis 6,5 mV nach 65 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,5 mV bis 1,6 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 1,05 mV bis 4,1 mV 35 min (e) nach Ende

der CNQX-Applikation und auf 2,3 mV bis 5,6 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

Bei halbmaximaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,85 mV bis 6,4 mV 25 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 1,2 mV bis 6,4 mV 25 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 1,2 mV bis 6,2 mV nach 55 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,5 mV bis 1,5 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,65 mV bis 3,7 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,1 mV bis 4,4 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,55 mV bis 2,1 mV 30 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,8 mV bis 5,1 mV 30 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 1,3 mV bis 6,0 mV nach 60 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,3 mV bis 0,8 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,3 mV bis 2,9 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,85 mV bis 2,3 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

Räumliche Ausbreitung: Bei einer Konzentration von 5 $\mu\text{mol/l}$ CNQX verkleinerte sich das Areal der Neurone, welches durch die Reizung aktiviert wurde. Im Gegensatz zu den Versuchen mit höherer CNQX-Konzentration kam es meist nicht zu einer vollständigen Blockierung aller Neurone. Zudem ließen sich die Neurone bei dieser niedrigeren Konzentration bereits zu einem früheren Zeitpunkt nach Ende der CNQX-Applikation erneut aktivieren. Analog zu den anderen Versuchen ergab sich bei maximaler Reizintensität eine größtmögliche Reizantwort. Die Ausbreitung der aktivierten Zellfläche nahm mit der Reduzierung der Reizintensität ab, so dass schließlich bei minimaler Reizintensität nur noch ein kleines Areal an Neuronen aktiviert wurde. Nach Beendigung der Auswaschzeit stellte sich bei der Hälfte der

Versuche der Ausgangswert wieder ein, während bei den übrigen Versuchen der Ausgangswert zur Hälfte erreicht wurde (G1 bis G3 in Abb. 3.3-1 bis Abb. 3.3-7).

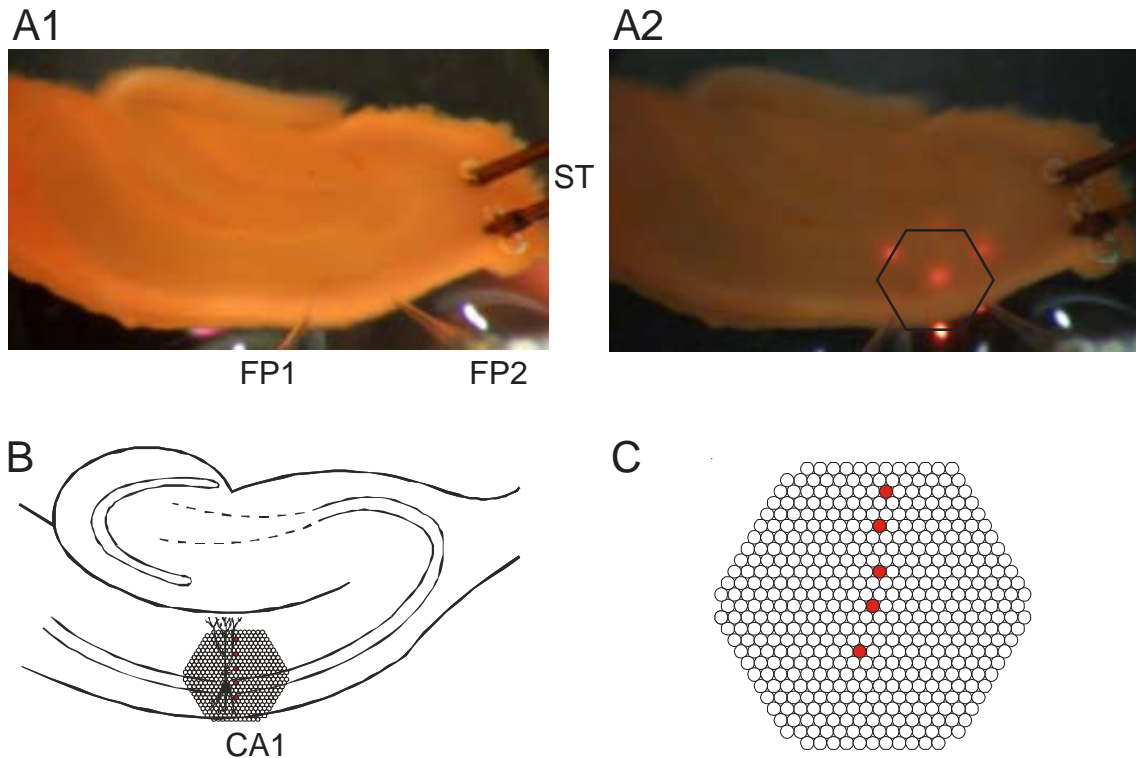
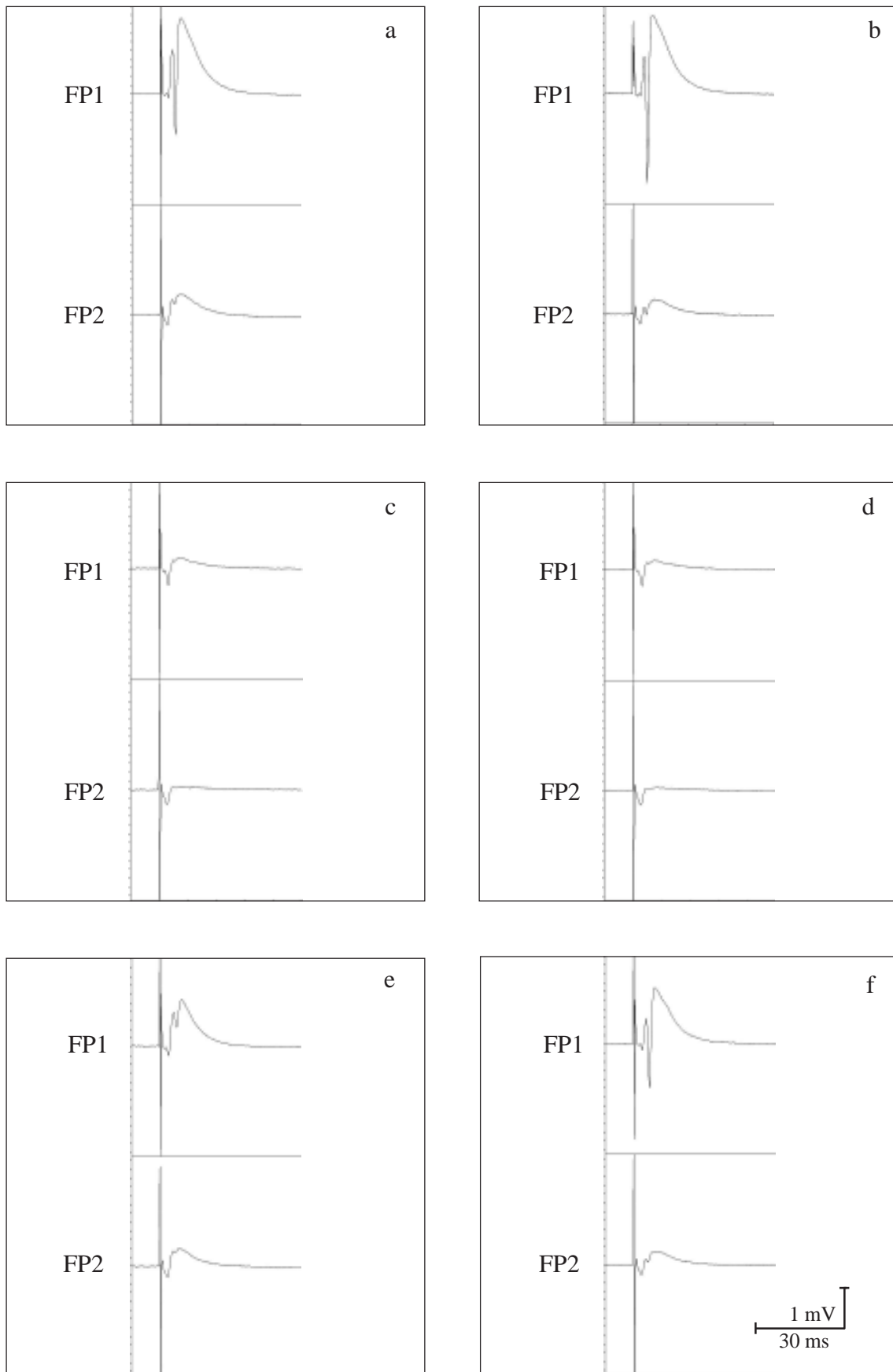


Abb. 3.3-1

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

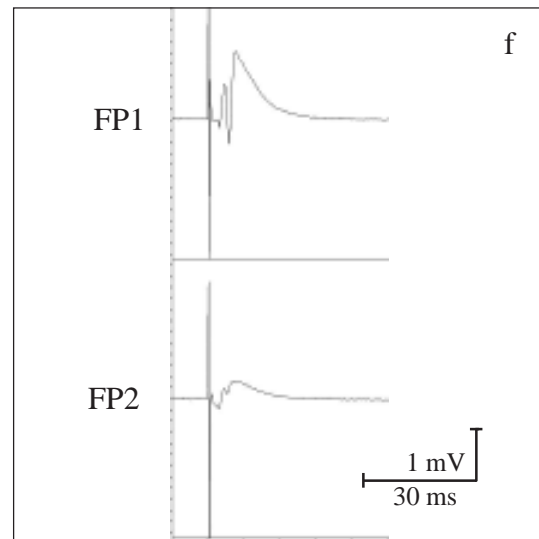
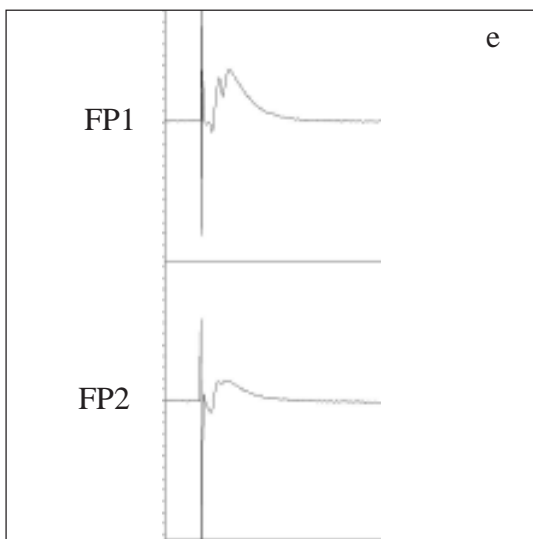
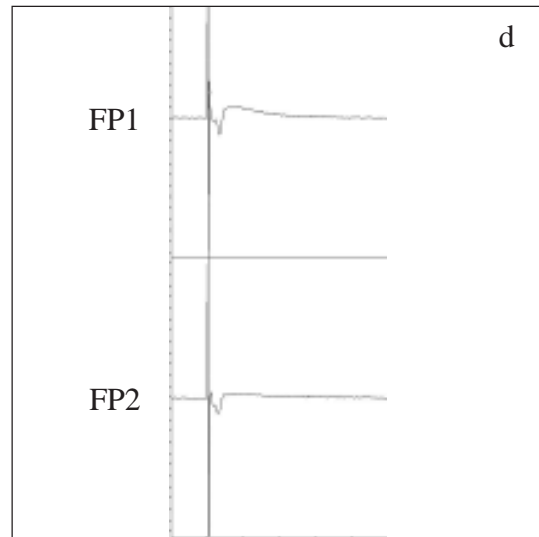
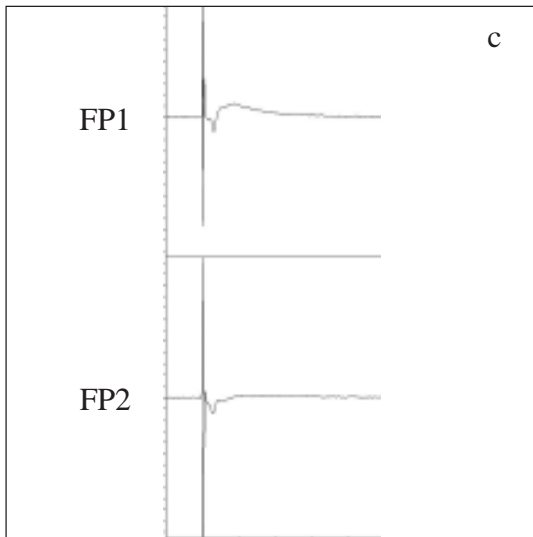
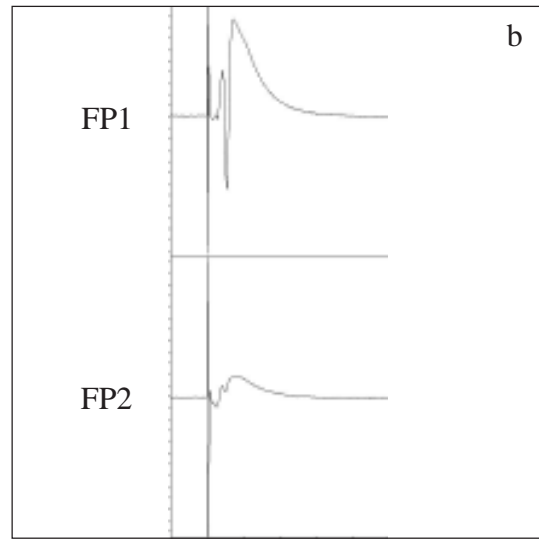
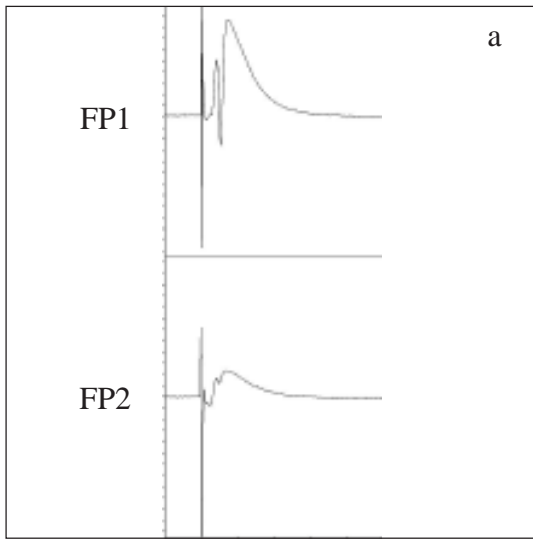
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farblich markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



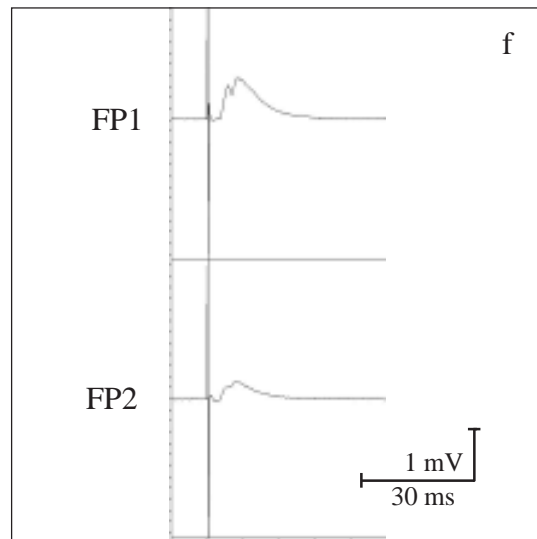
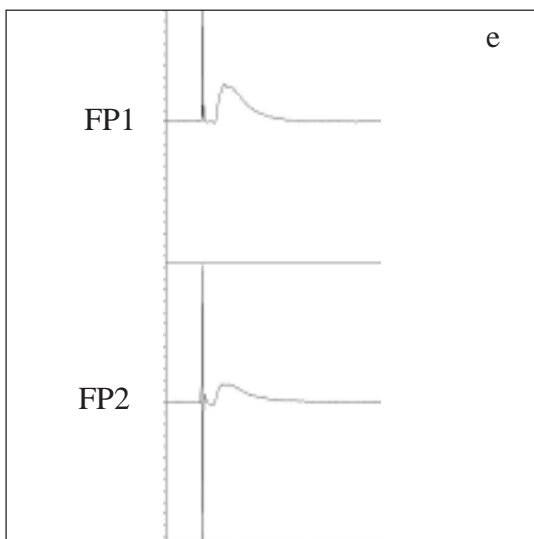
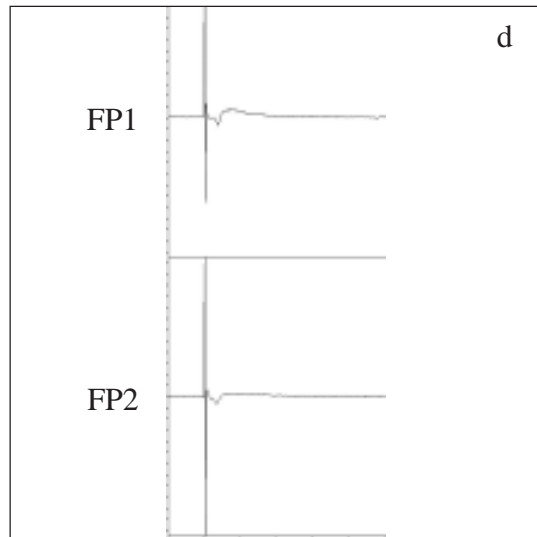
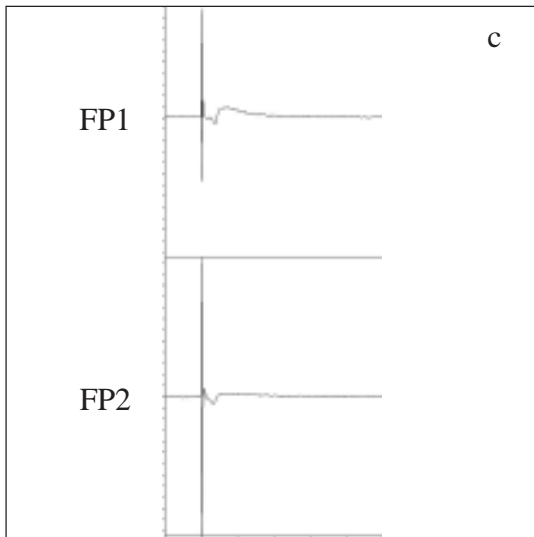
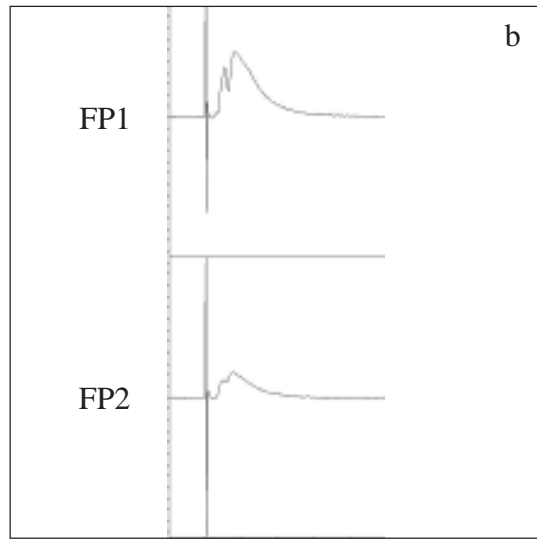
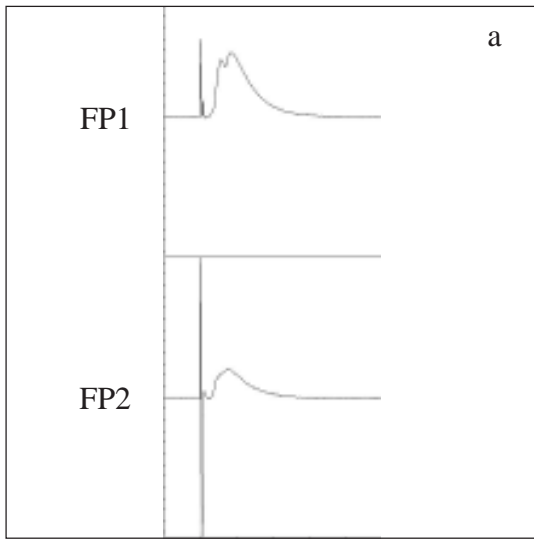
Fortsetzung Abb. 3.3-1

D2

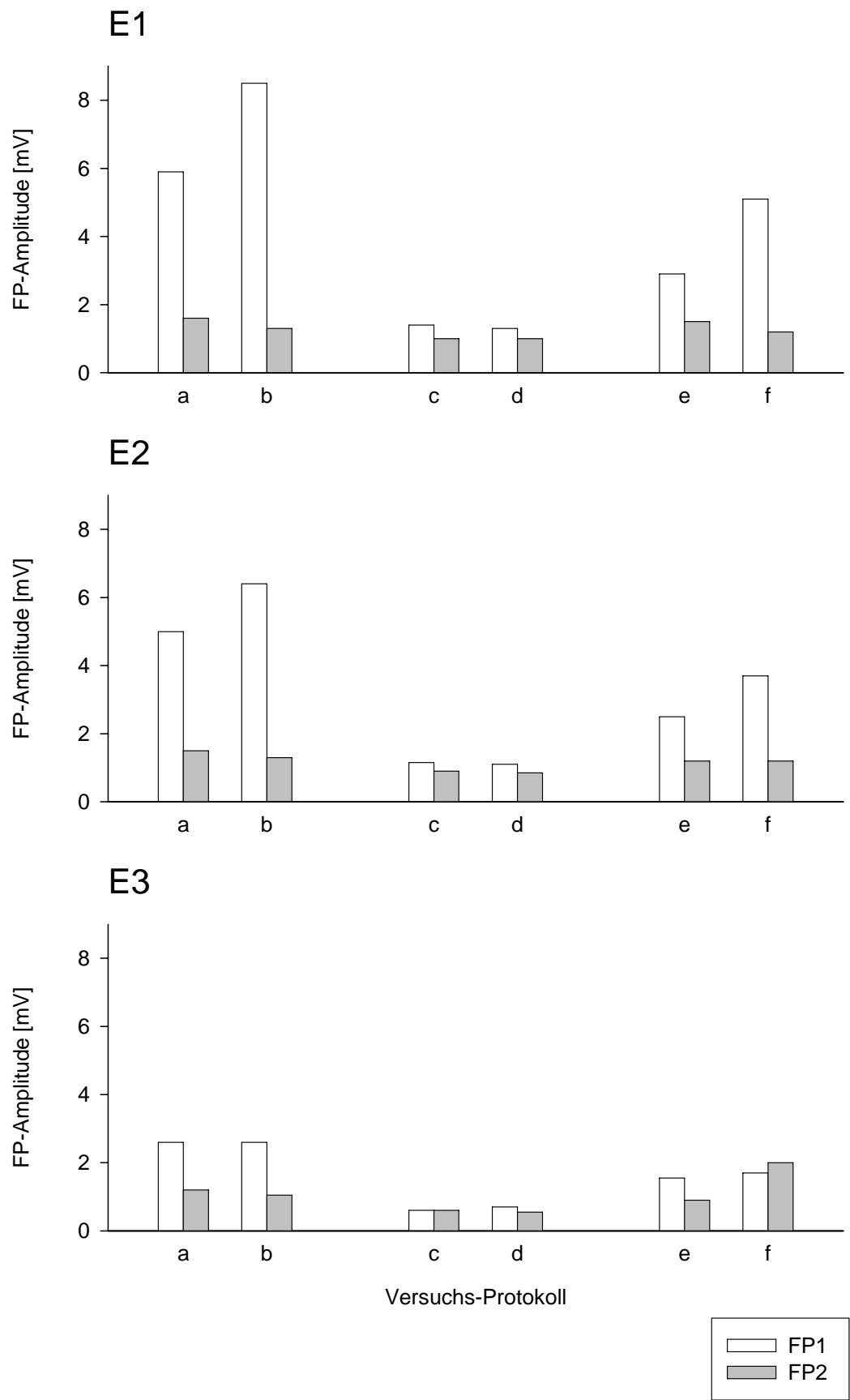


Fortsetzung Abb. 3.3-1

D3

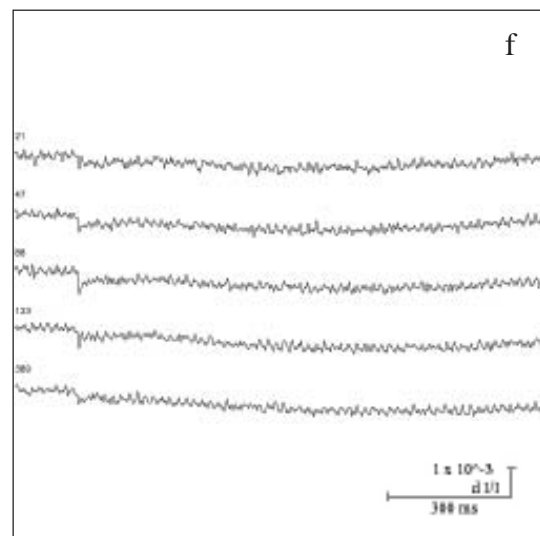
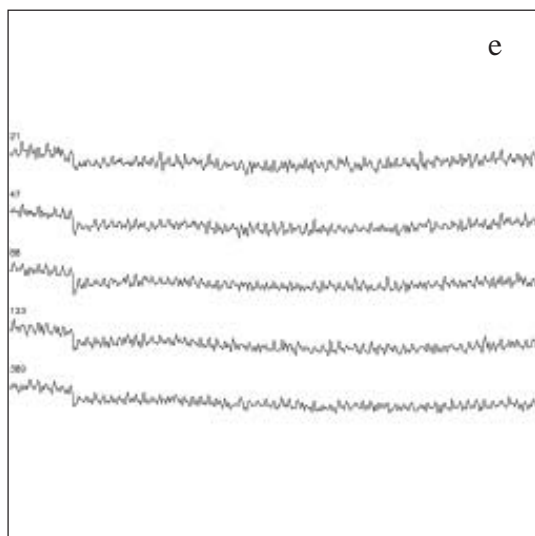
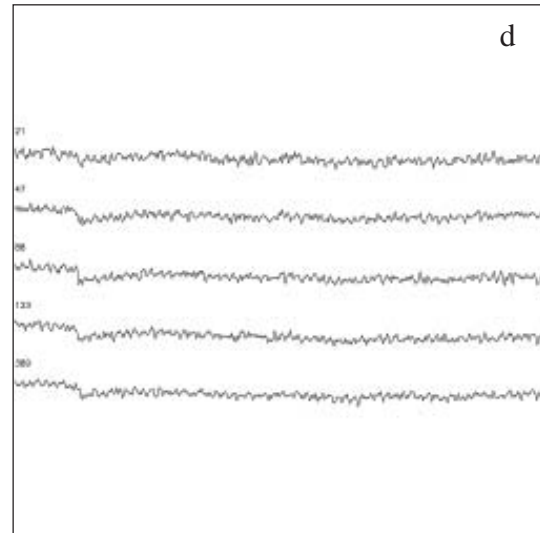
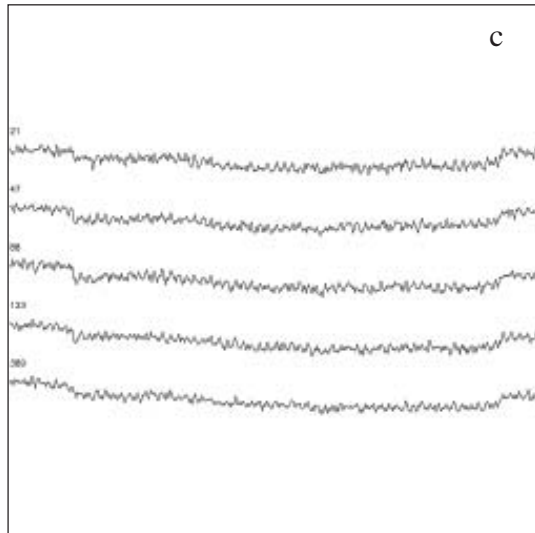
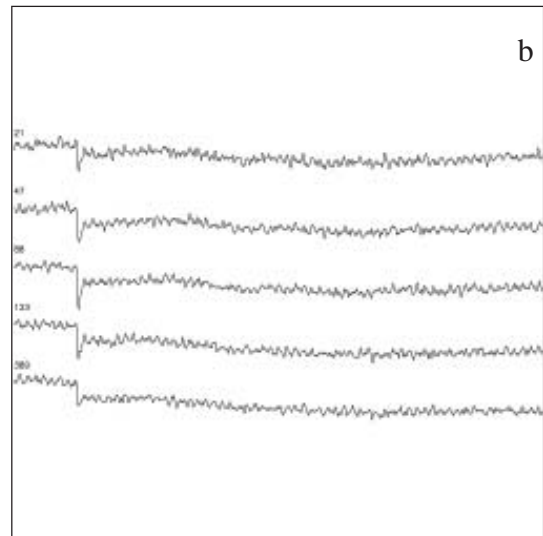
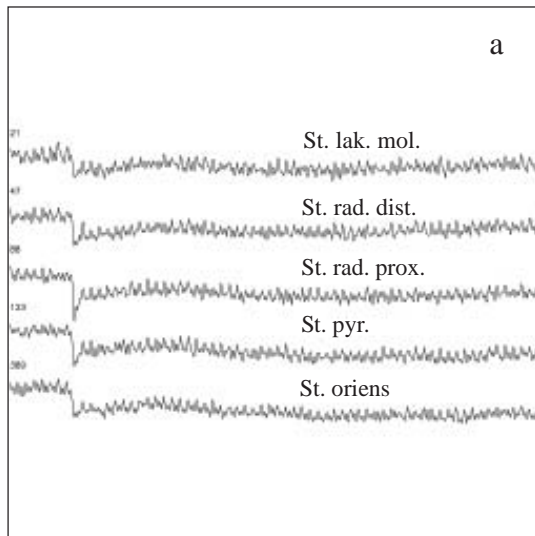


Fortsetzung Abb. 3.3-1



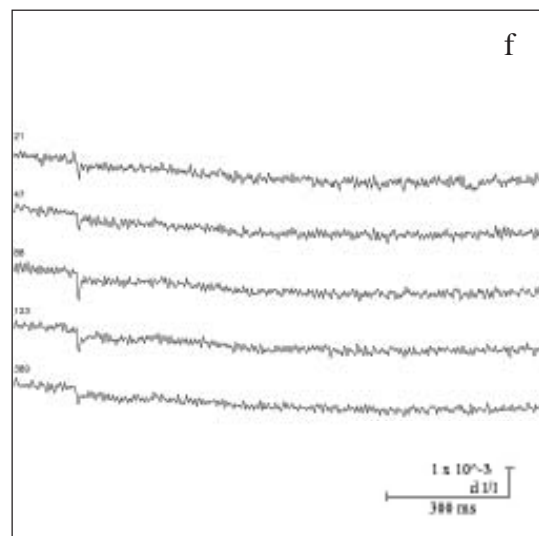
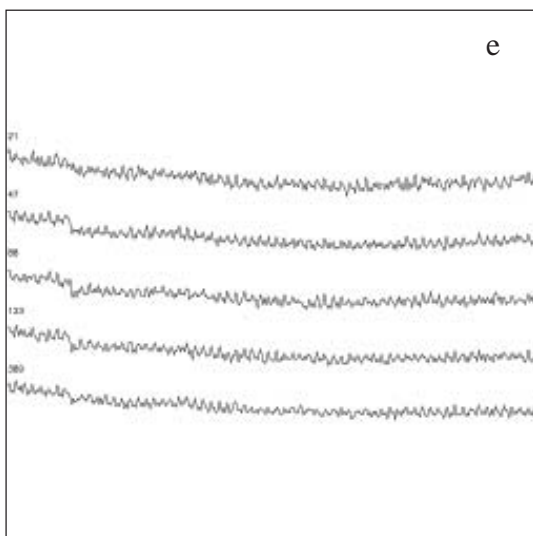
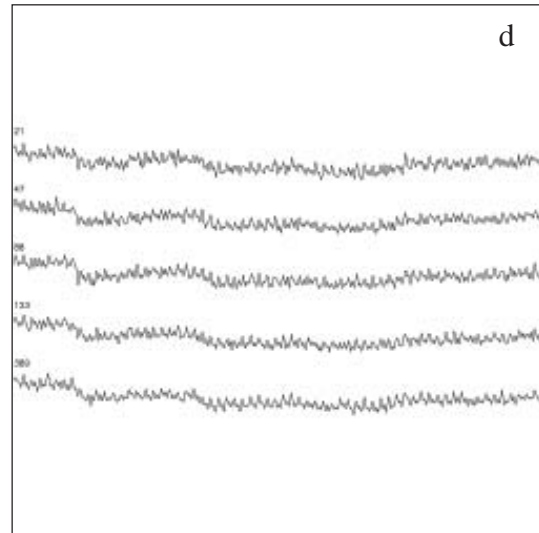
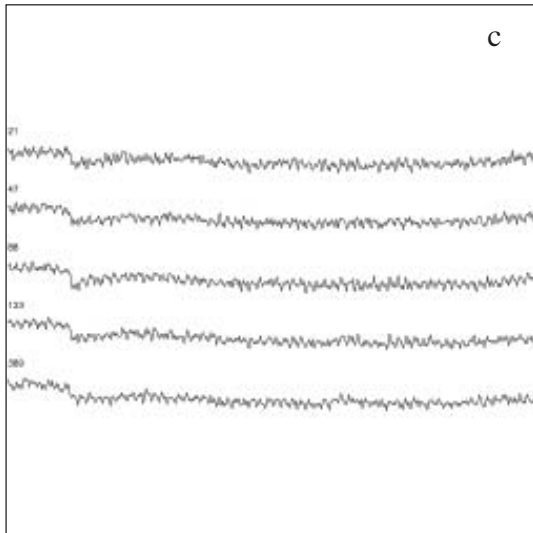
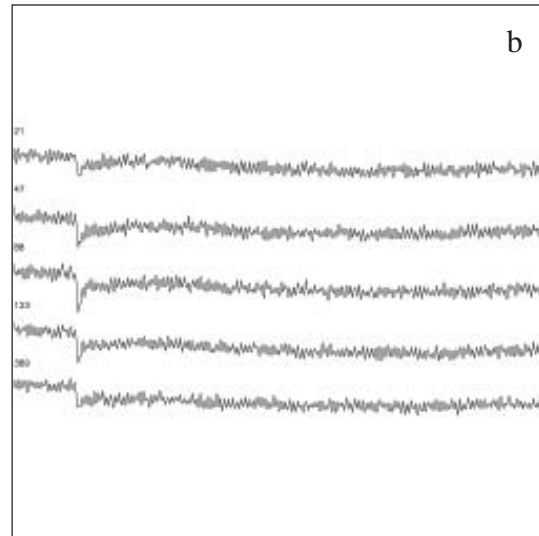
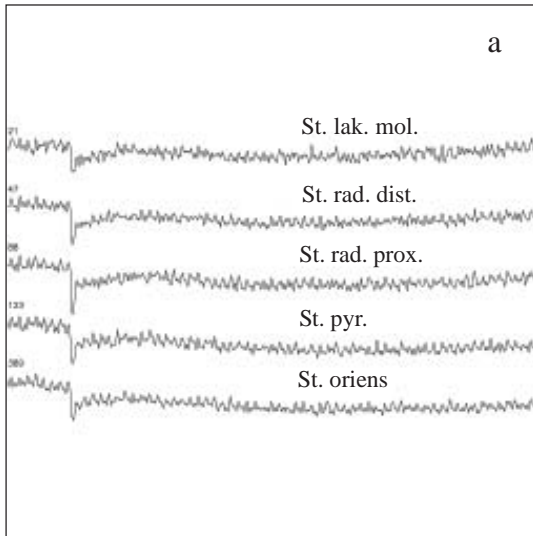
Fortsetzung Abb. 3.3-1

F1



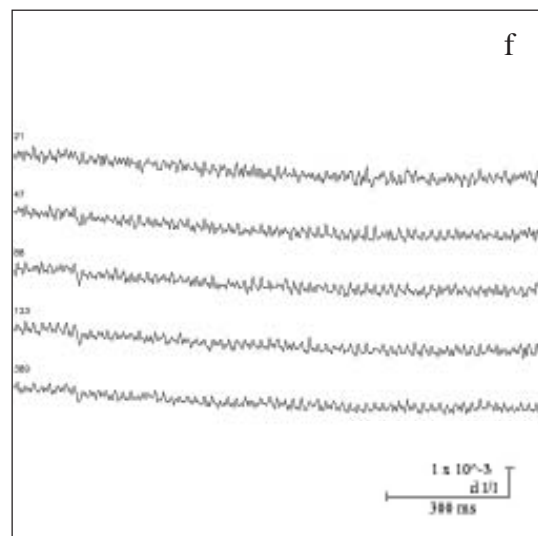
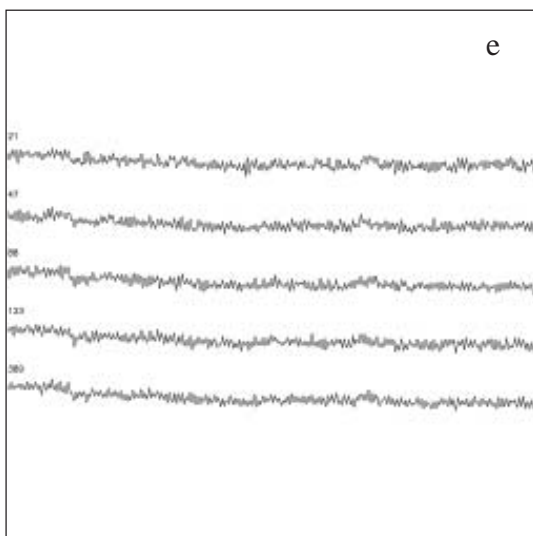
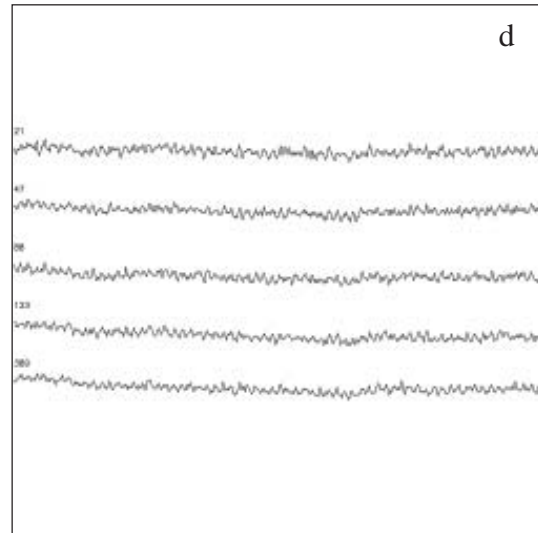
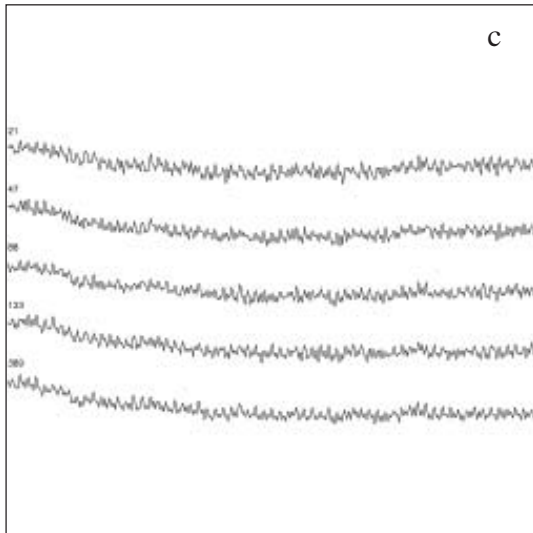
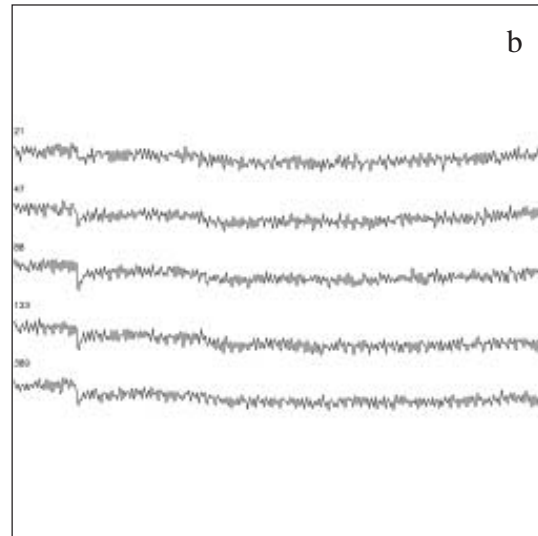
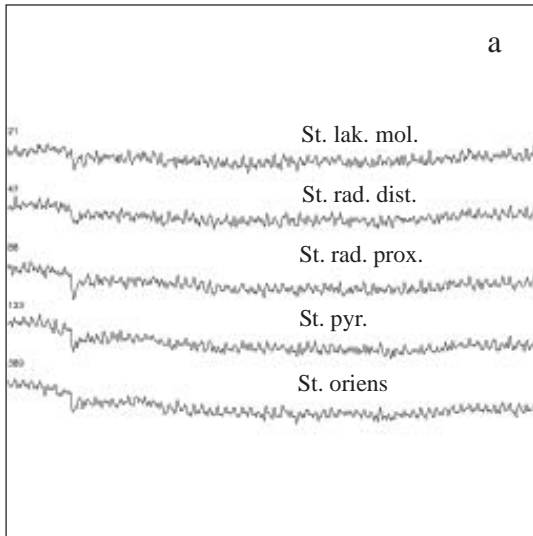
Fortsetzung Abb. 3.3-1

F2

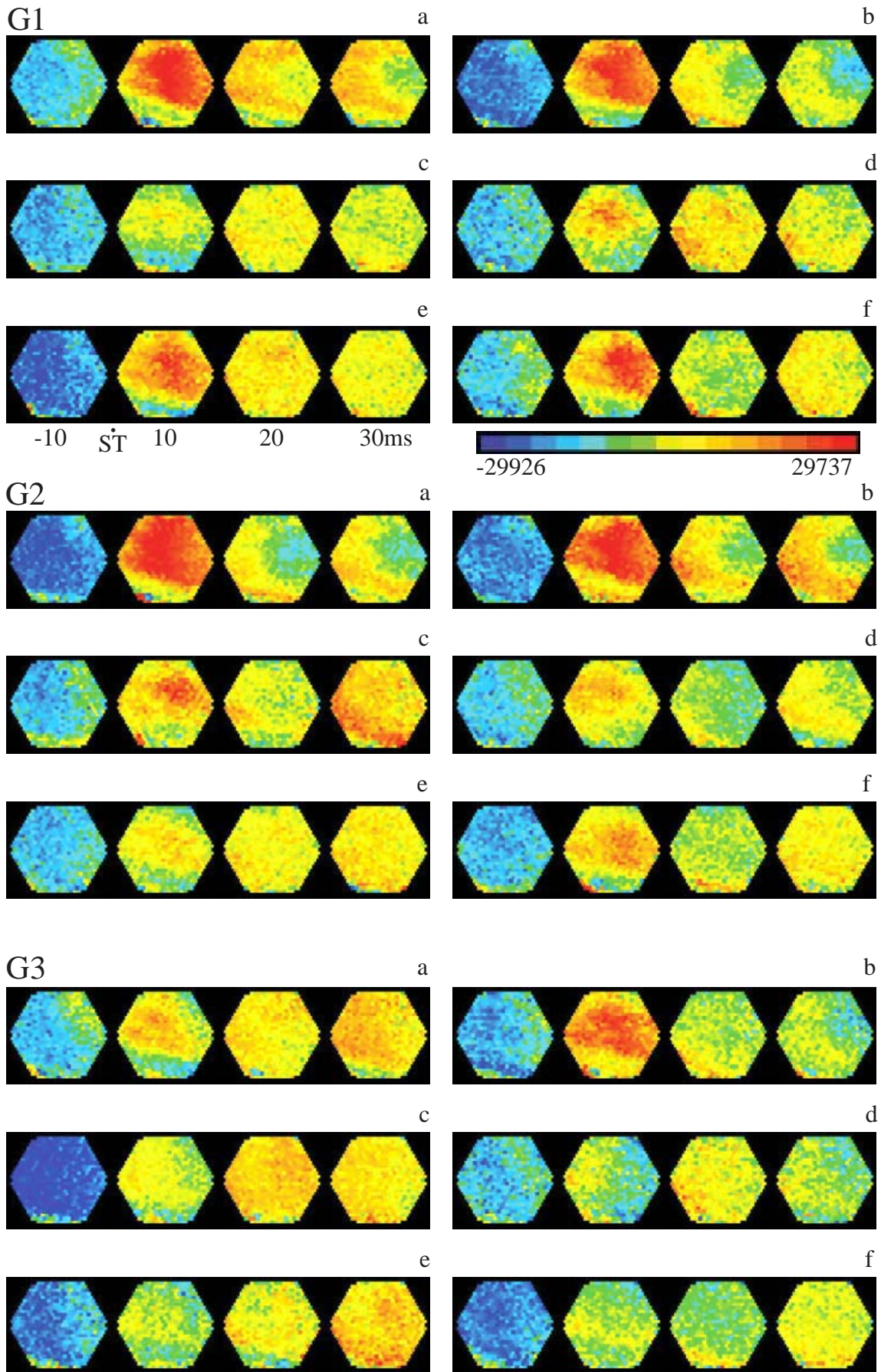


Fortsetzung Abb. 3.3-1

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-1



Fortsetzung Abb. 3.3-1

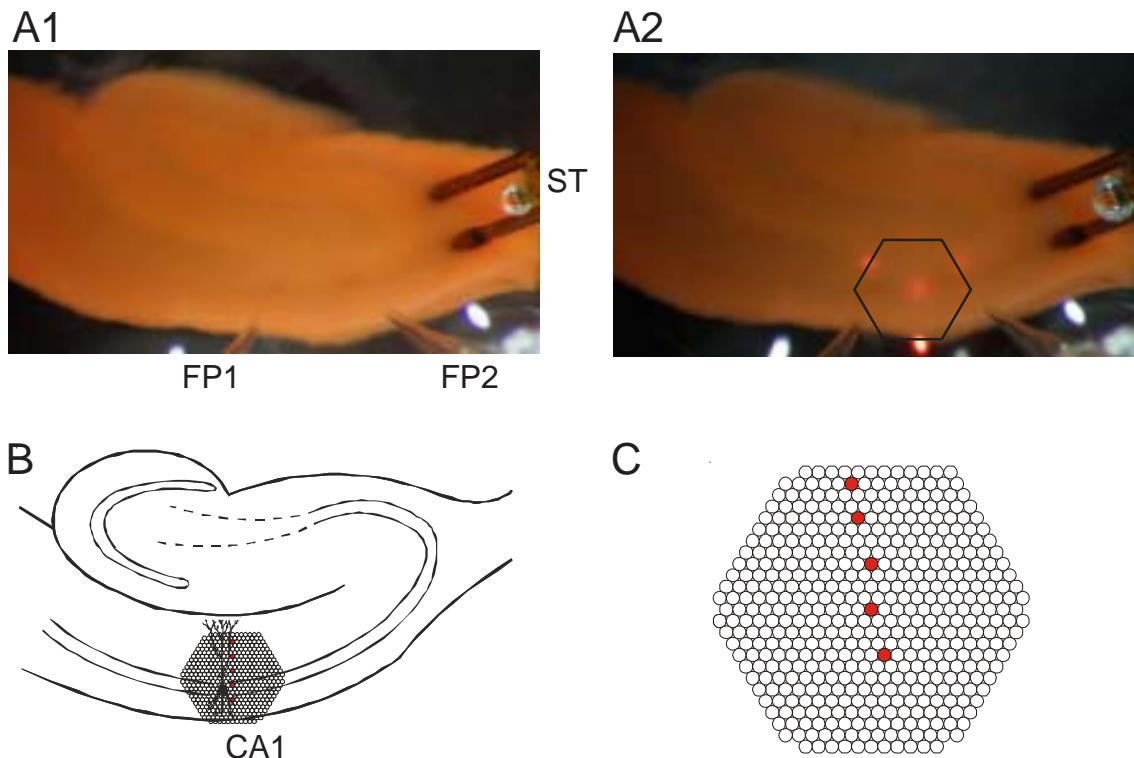
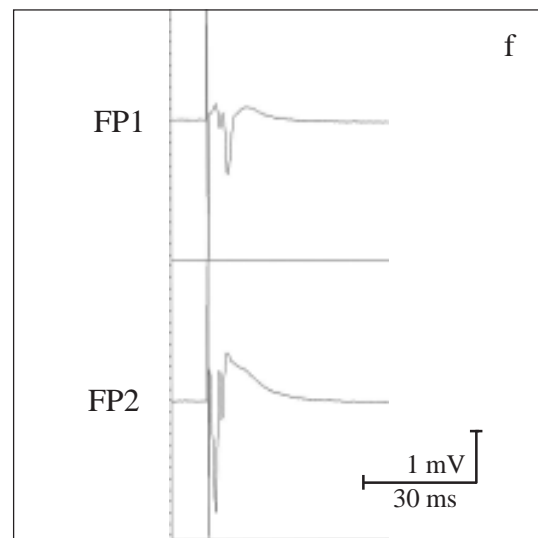
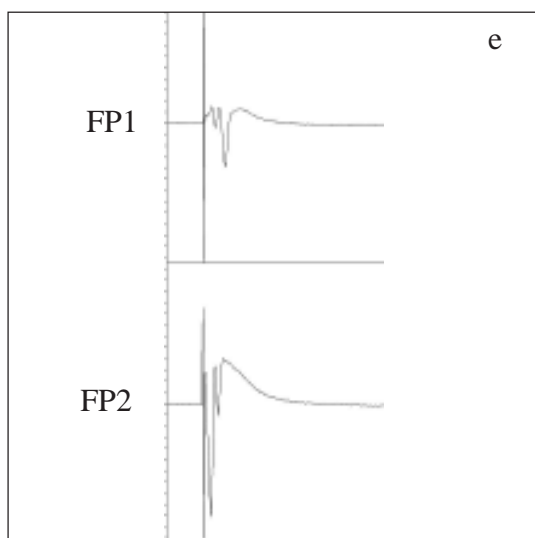
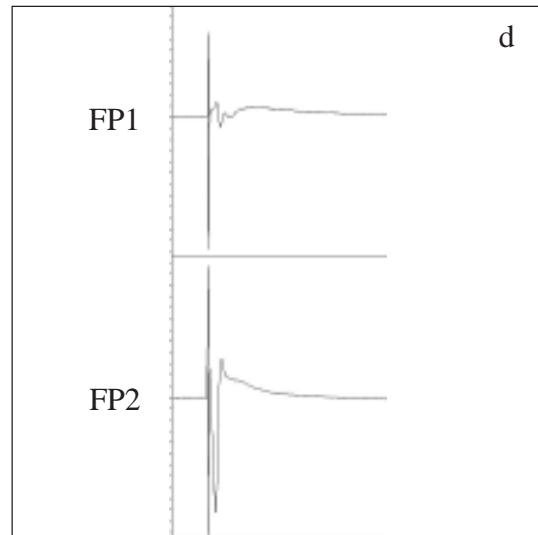
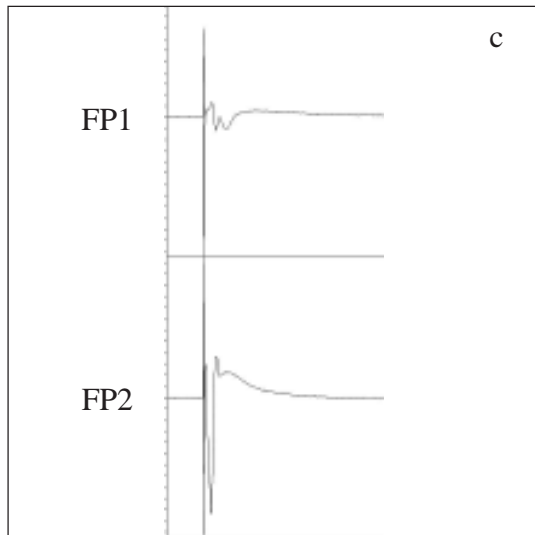
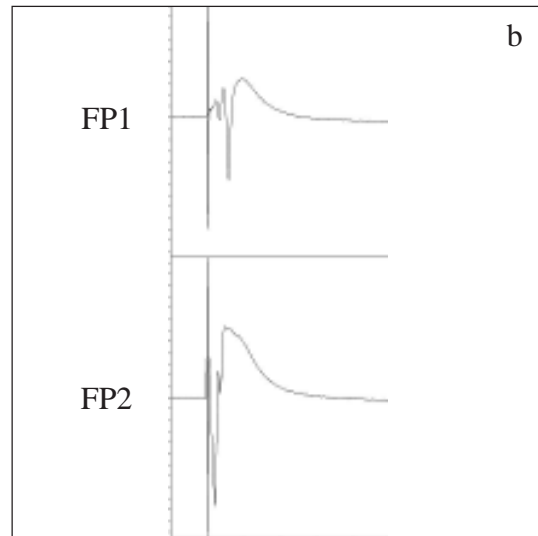
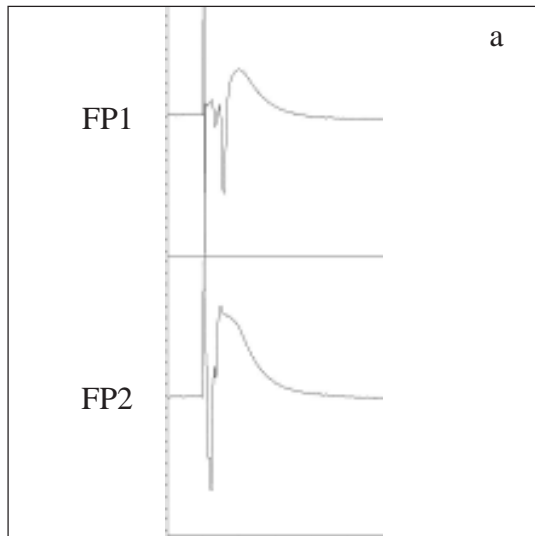


Abb. 3.3-2

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

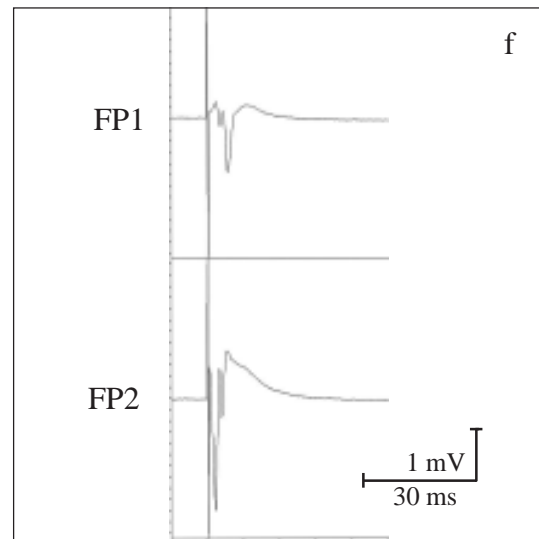
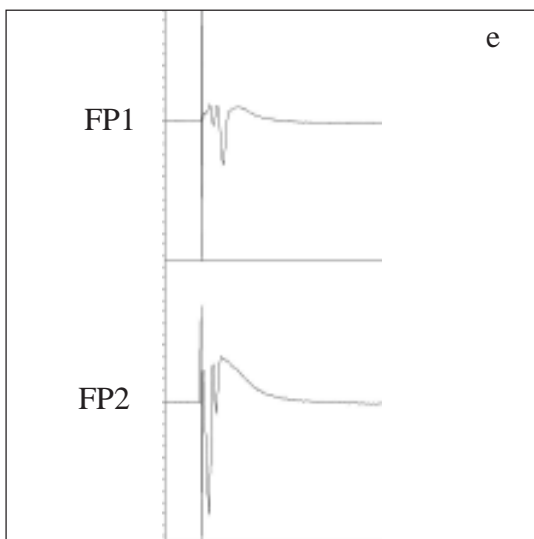
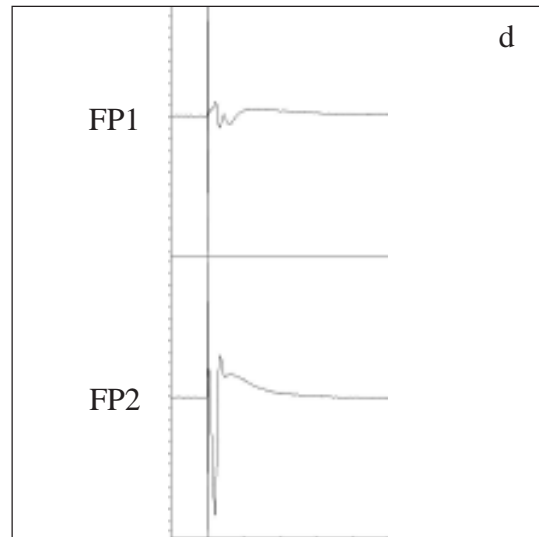
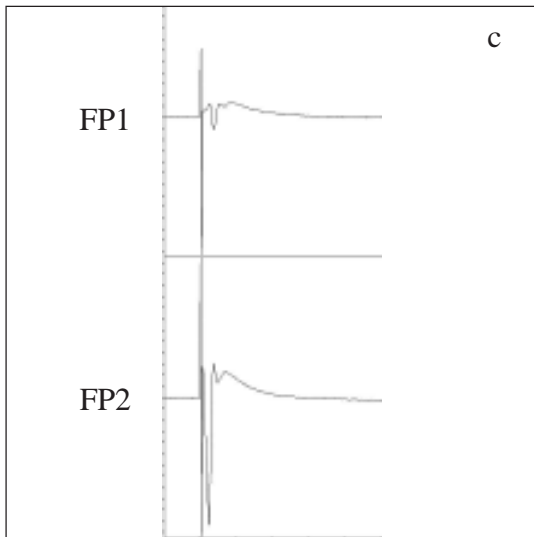
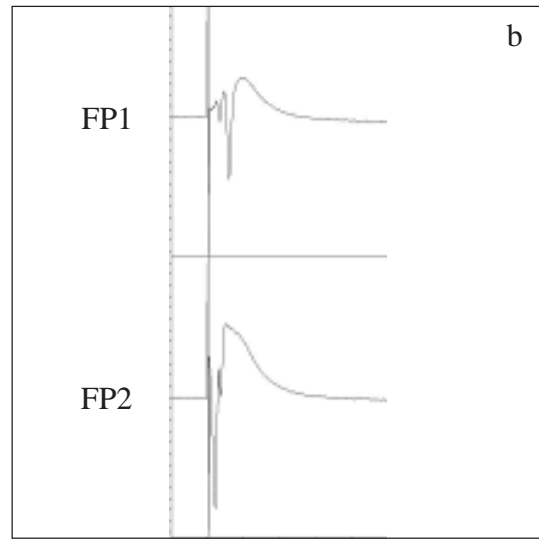
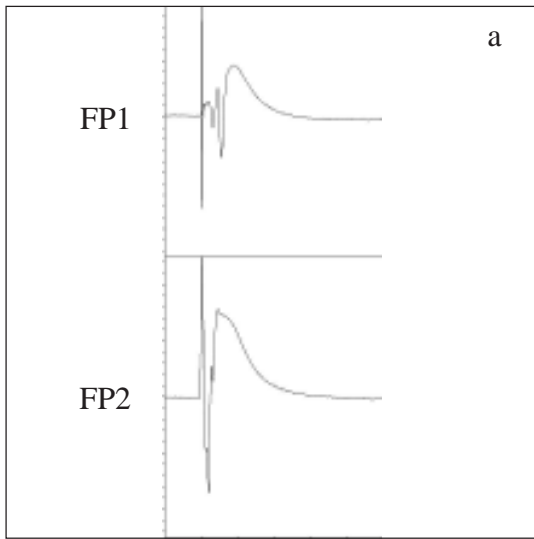
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farblich markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



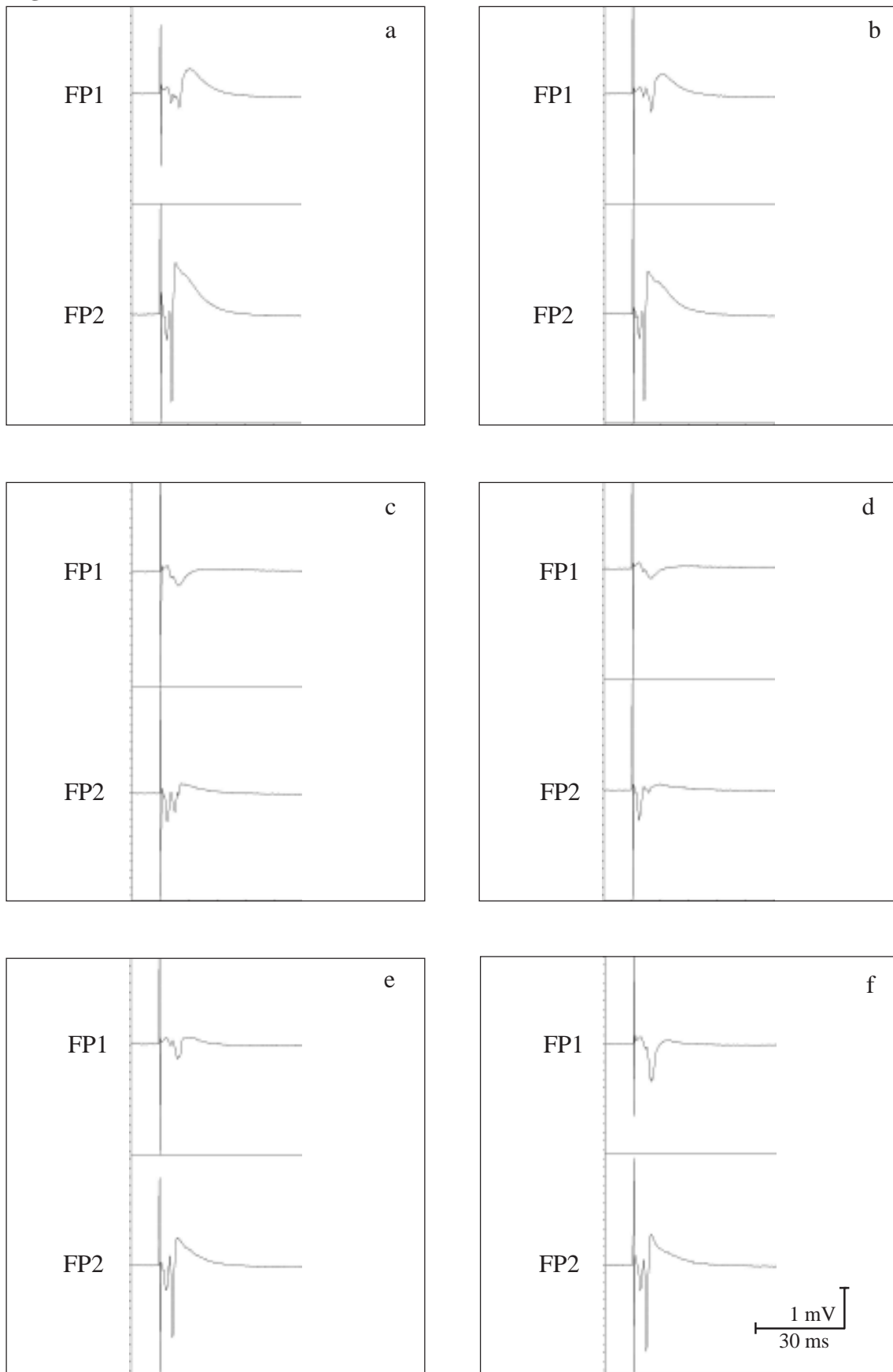
Fortsetzung Abb. 3.3-2

D2

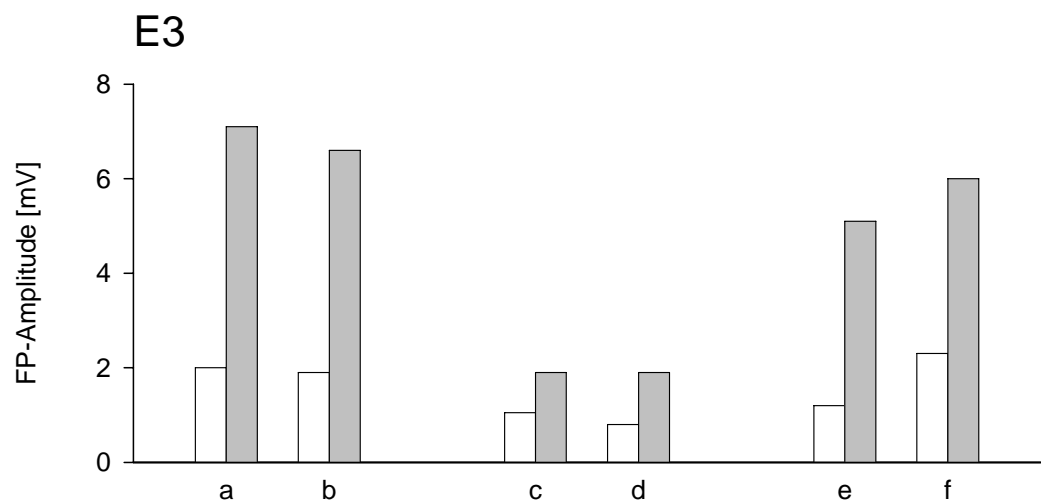
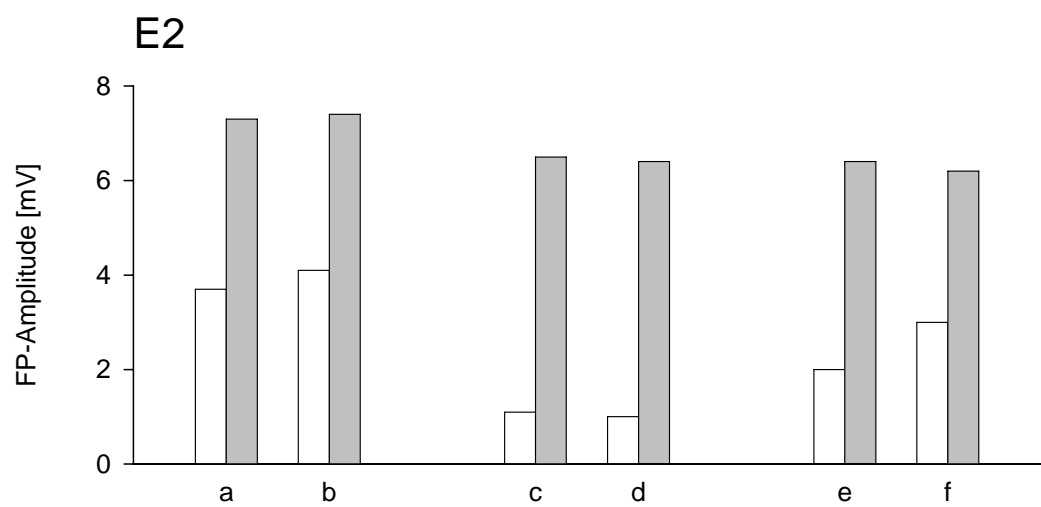
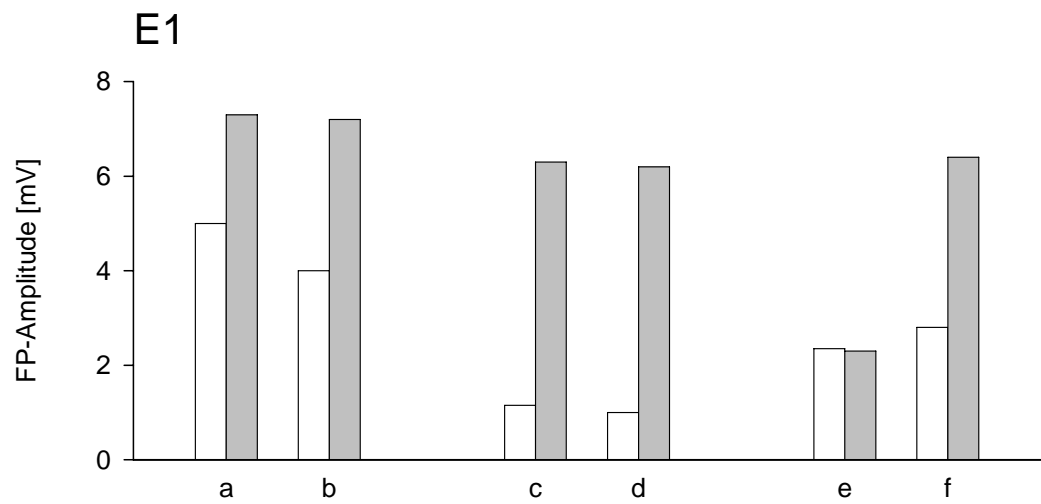


Fortsetzung Abb. 3.3-2

D3



Fortsetzung Abb. 3.3-2

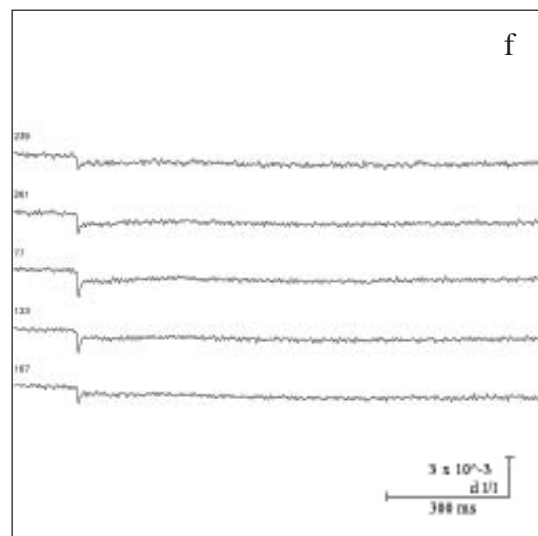
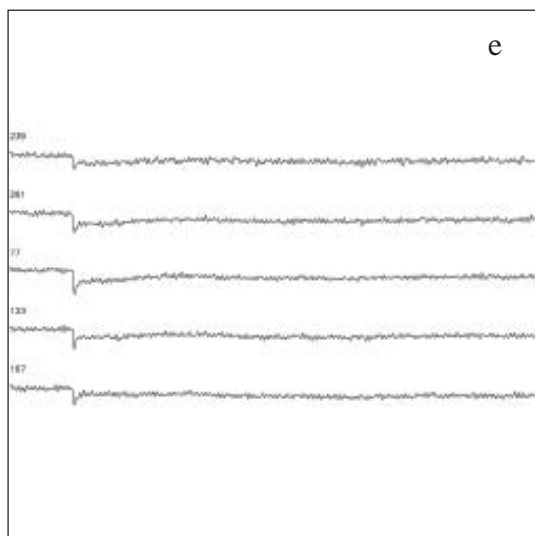
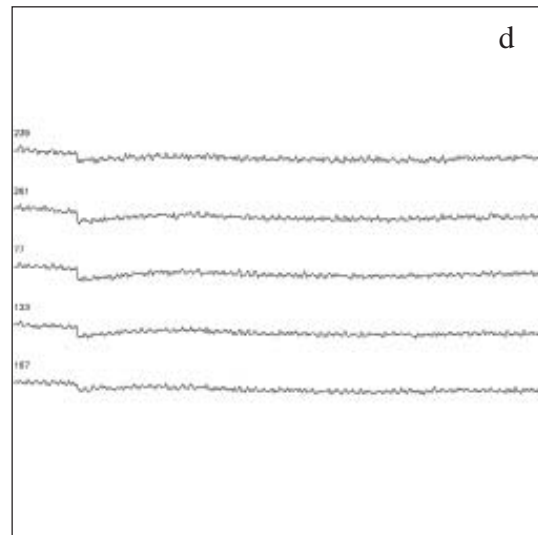
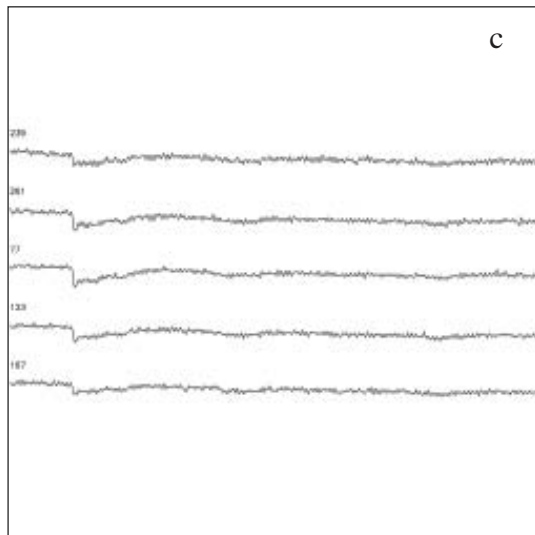
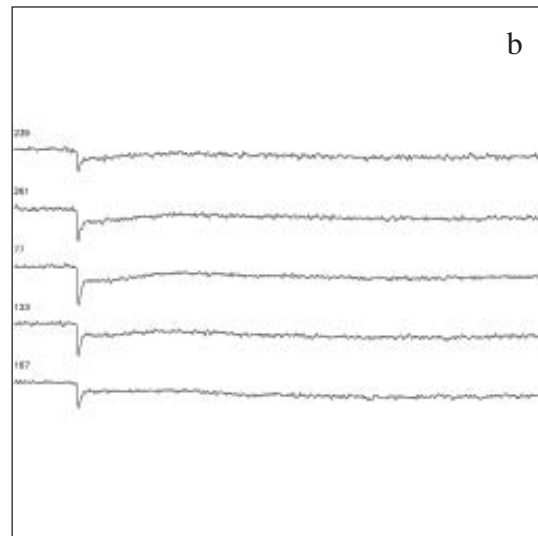
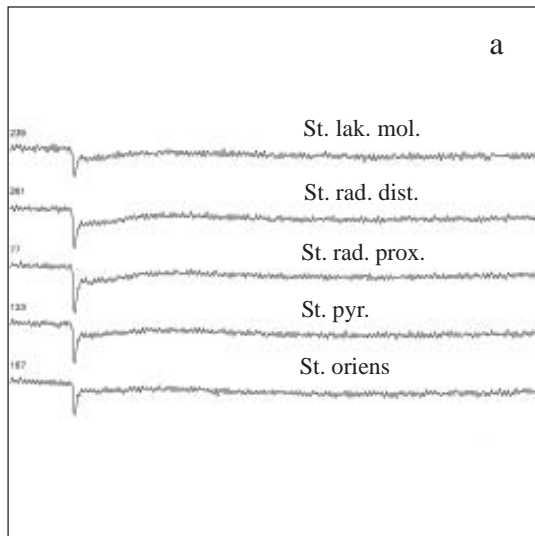


Versuchs-Protokoll



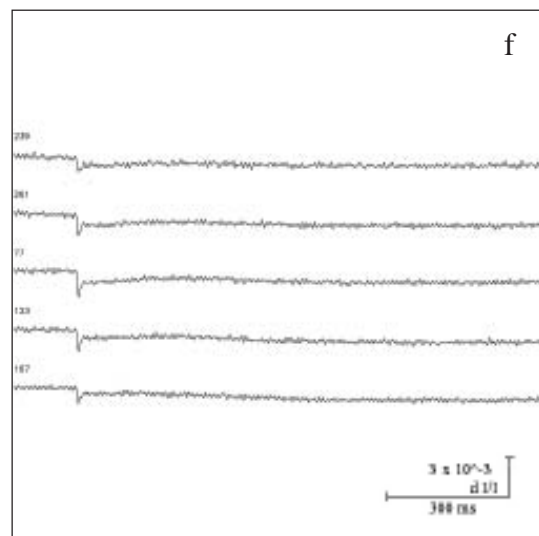
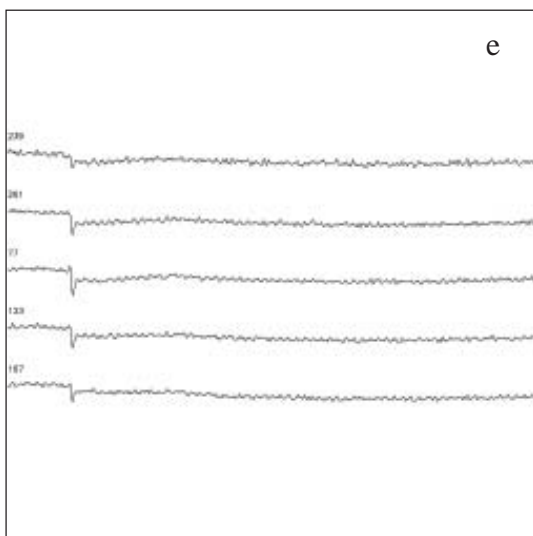
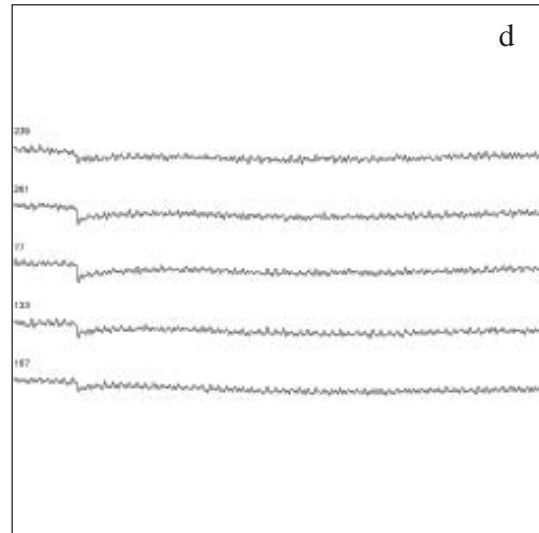
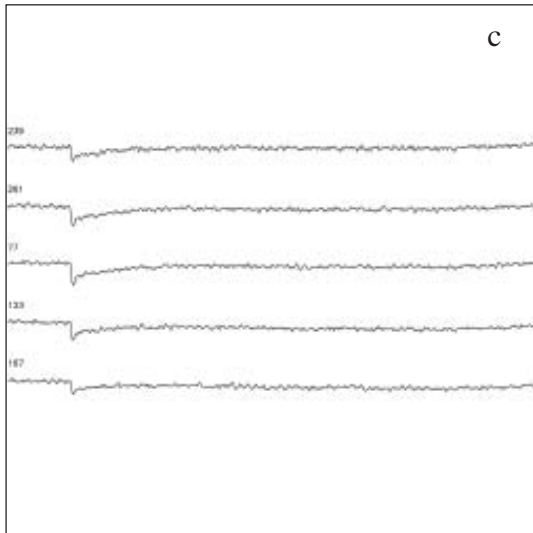
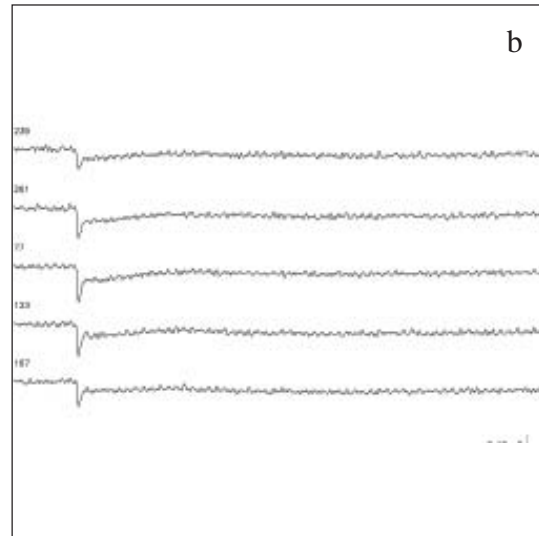
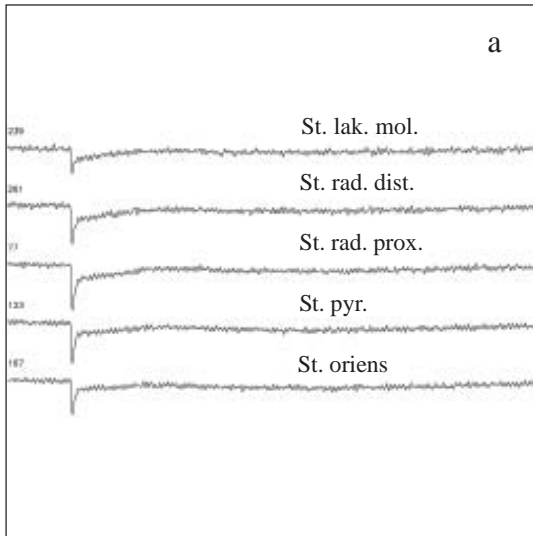
Fortsetzung Abb. 3.3-2

F1



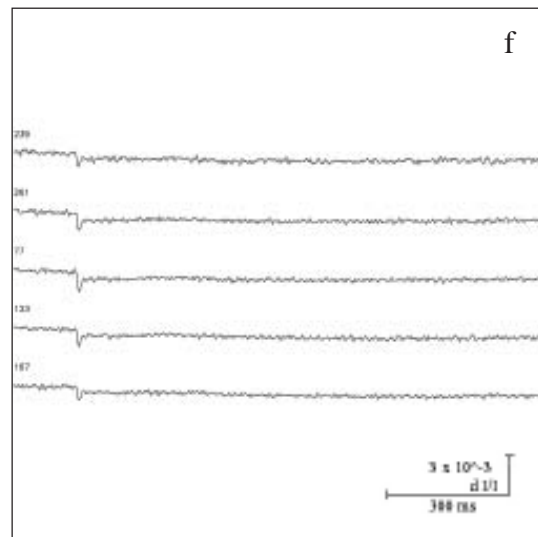
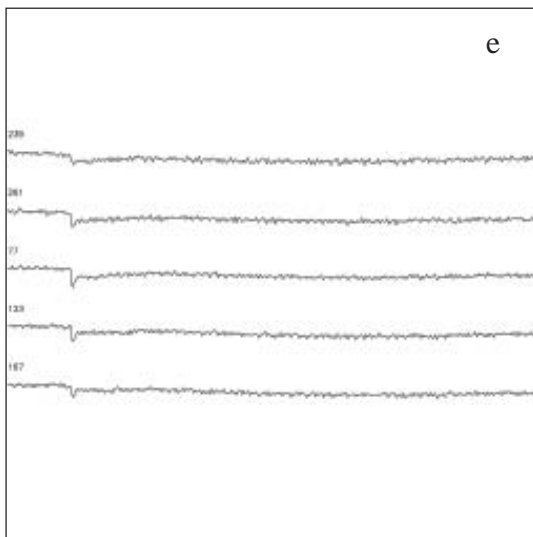
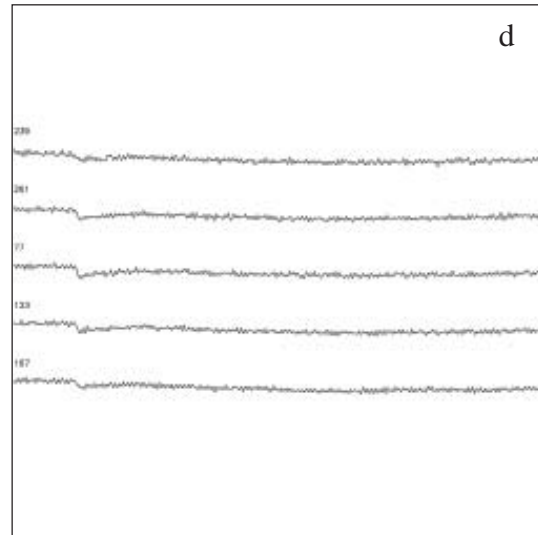
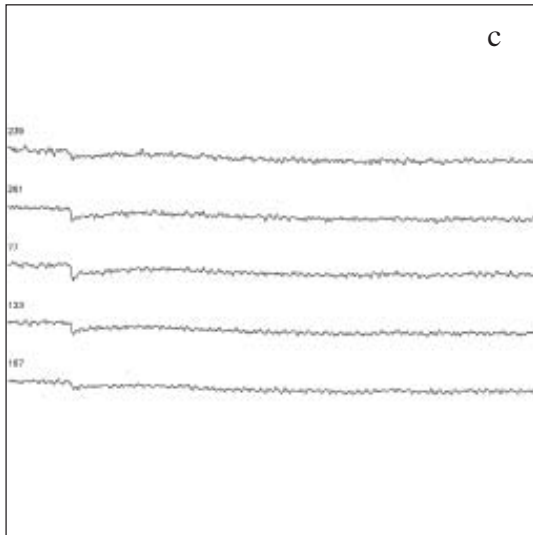
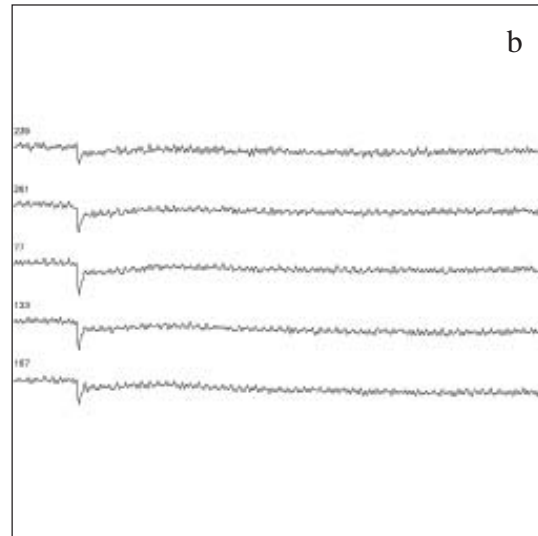
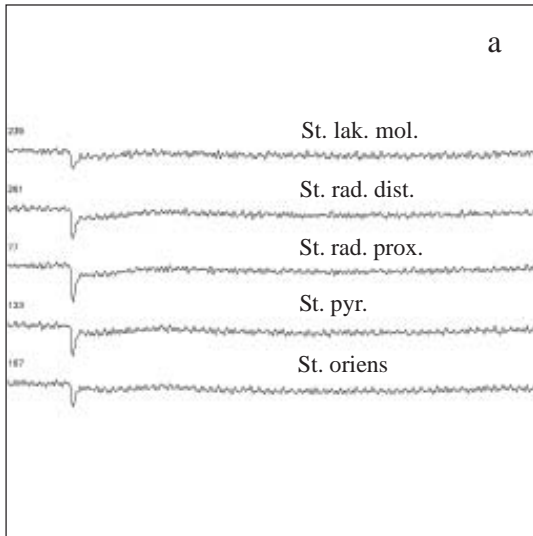
Fortsetzung Abb. 3.3-2

F2

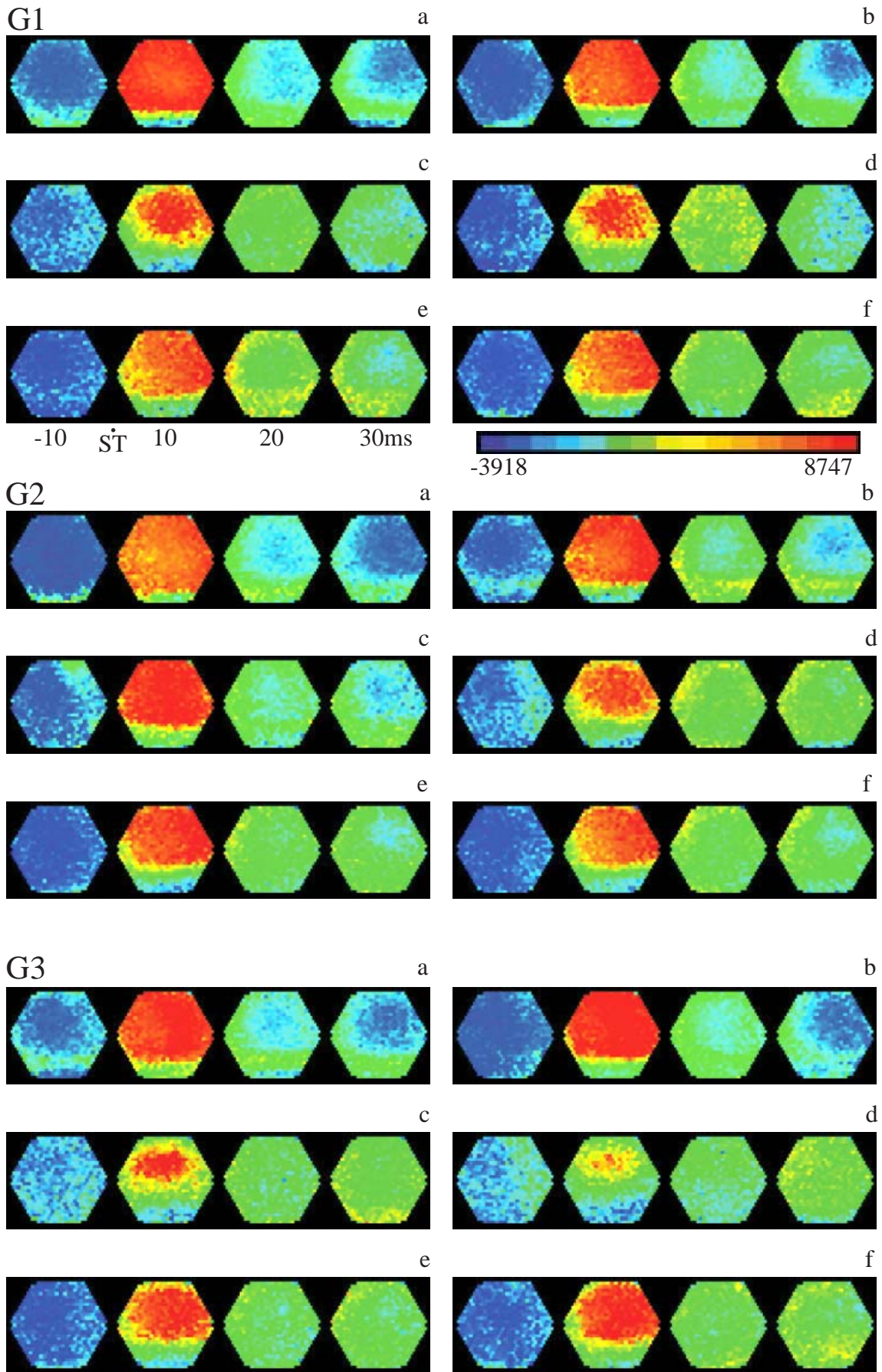


Fortsetzung Abb. 3.3-2

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-2



Fortsetzung Abb. 3.3-2

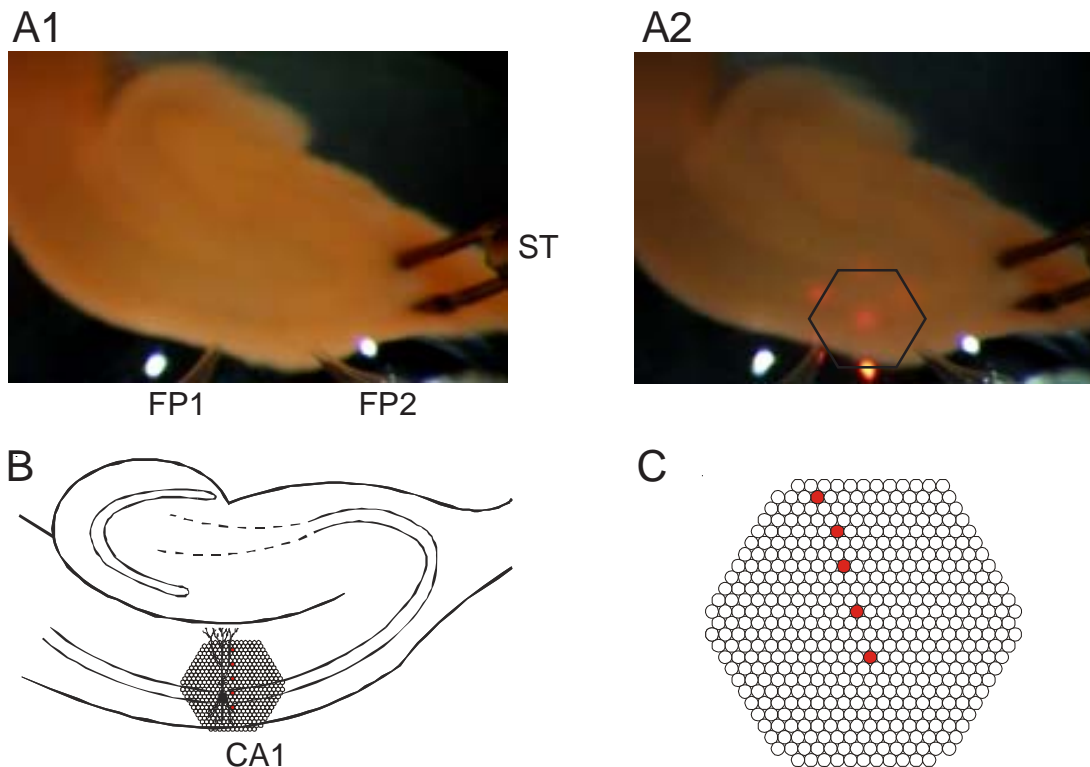
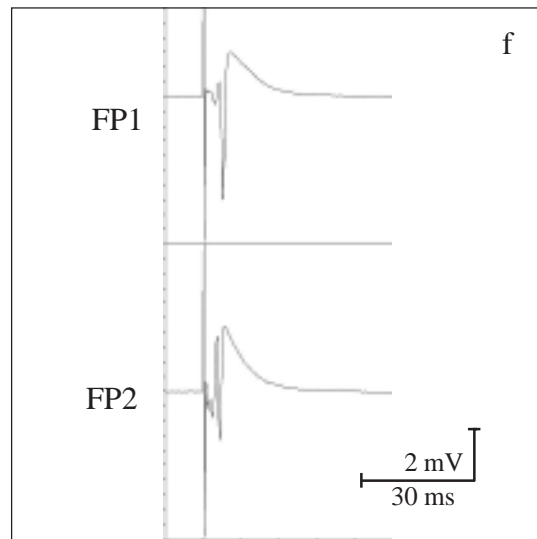
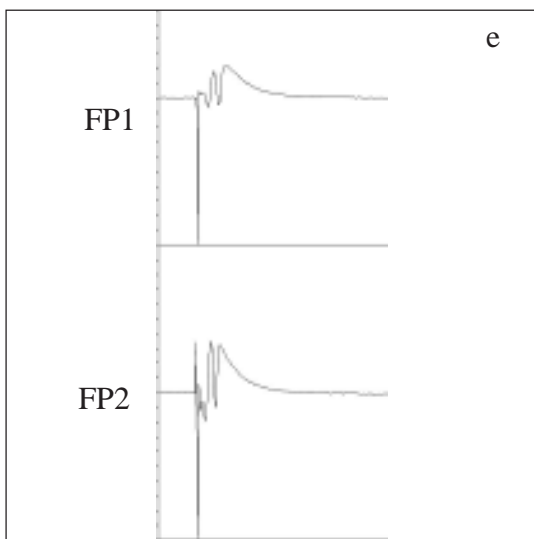
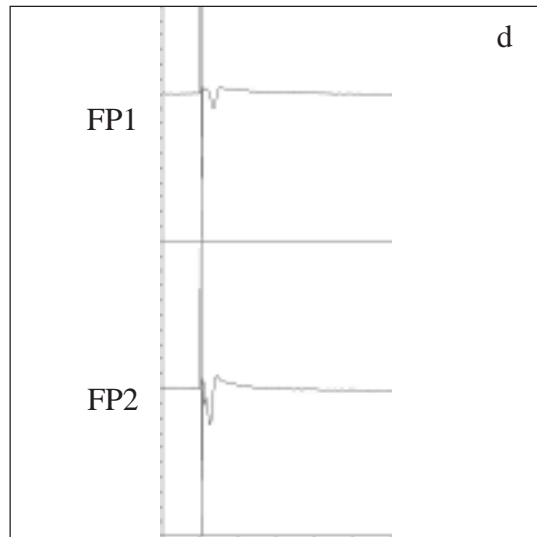
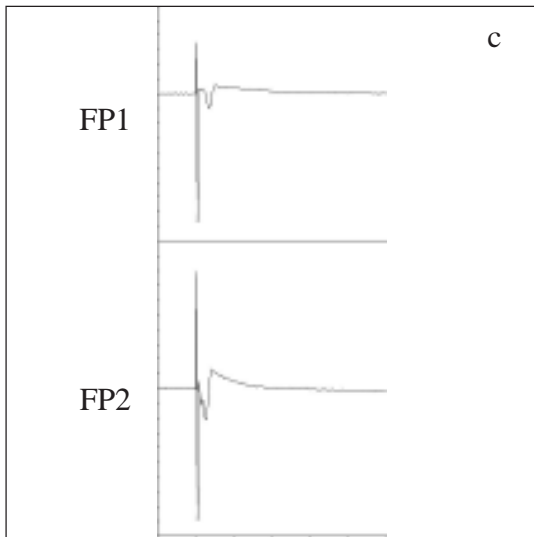
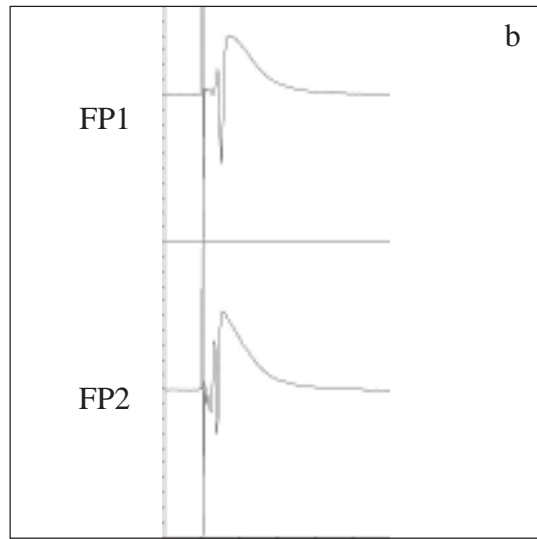
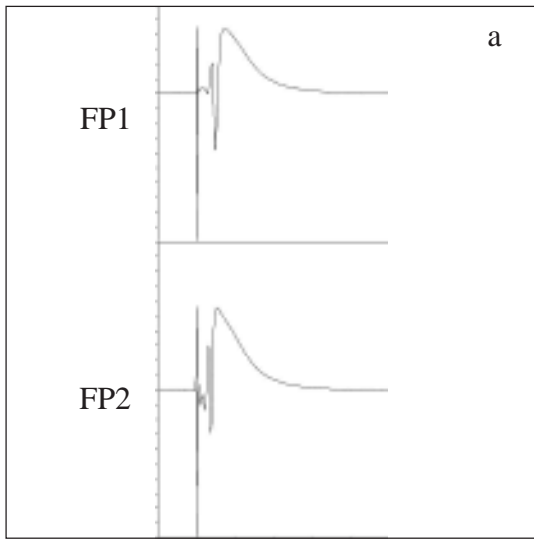


Abb. 3.3-3

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

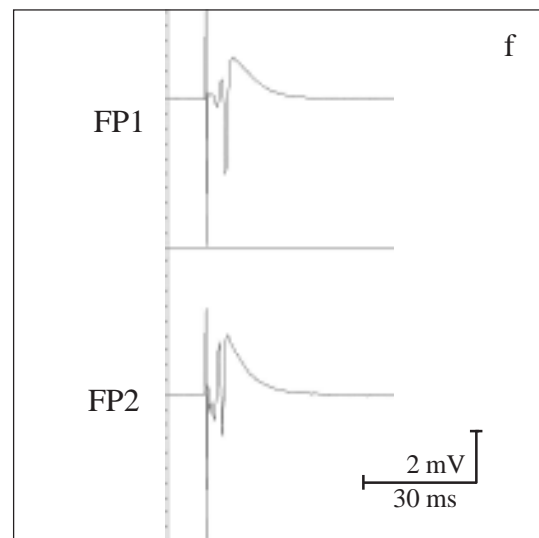
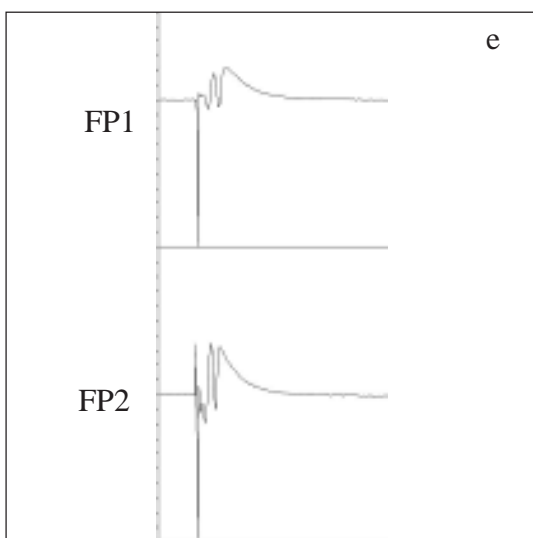
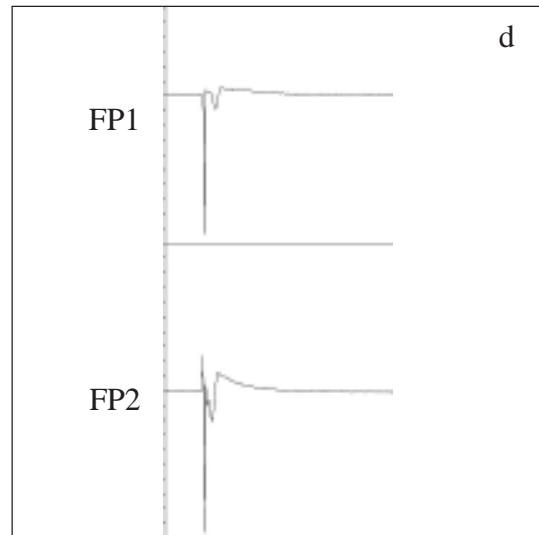
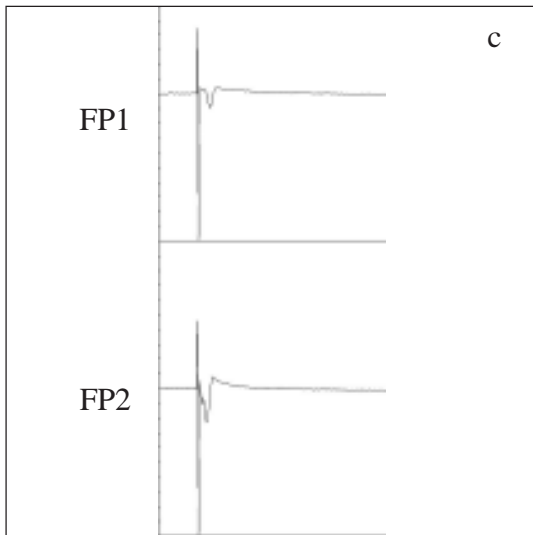
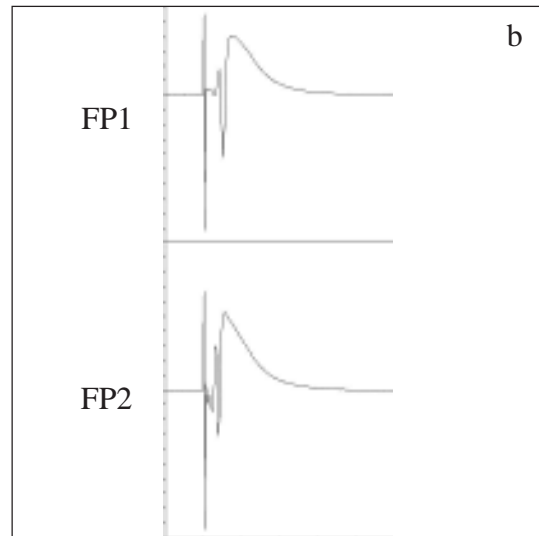
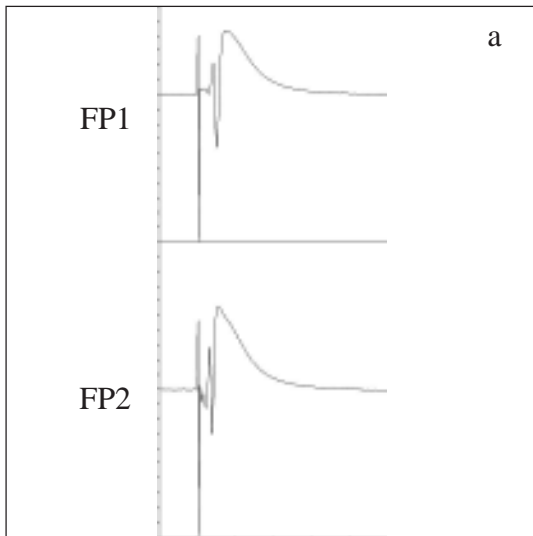
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



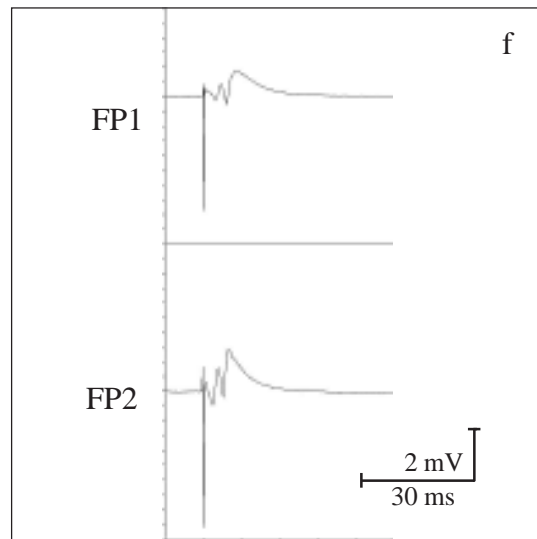
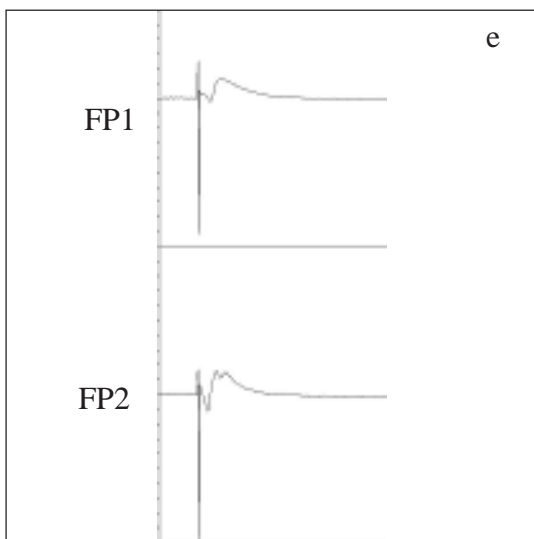
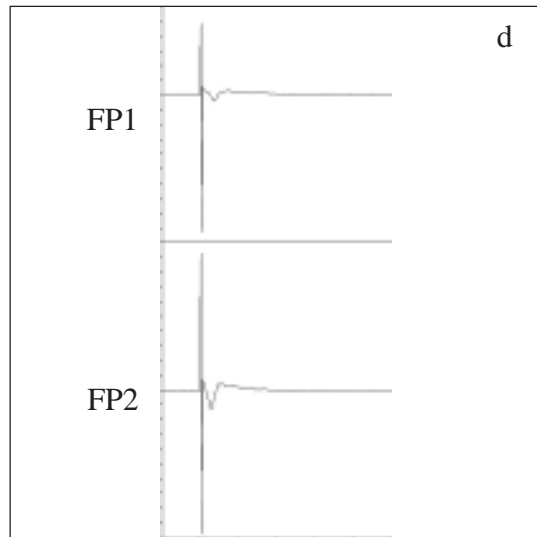
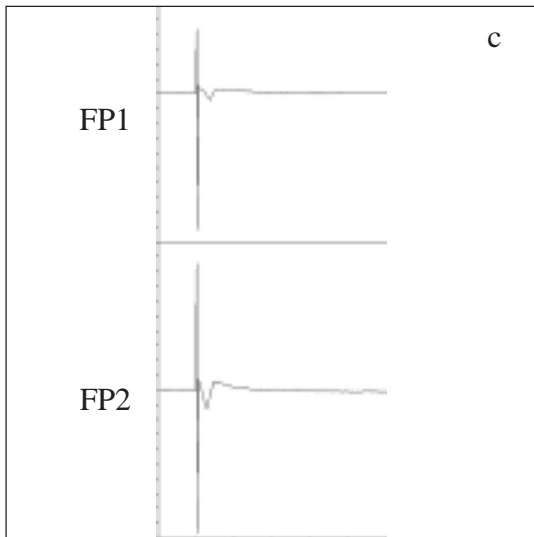
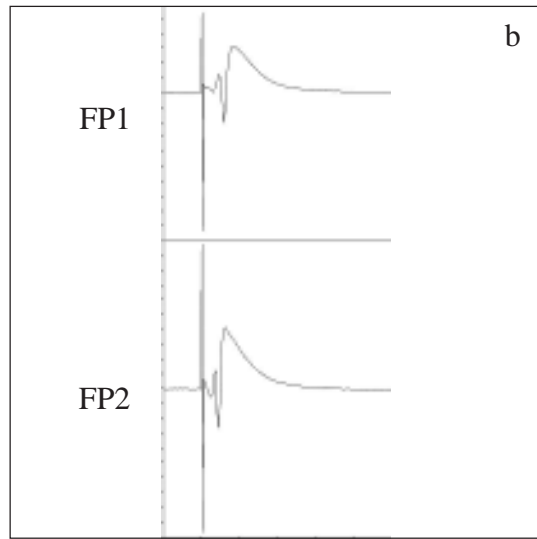
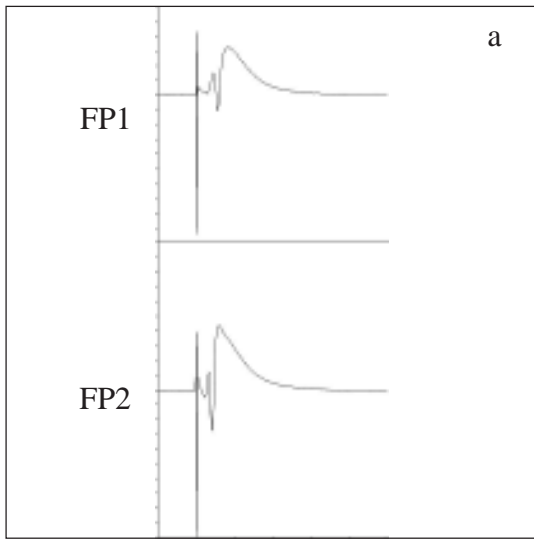
Fortsetzung Abb. 3.3-3

D2

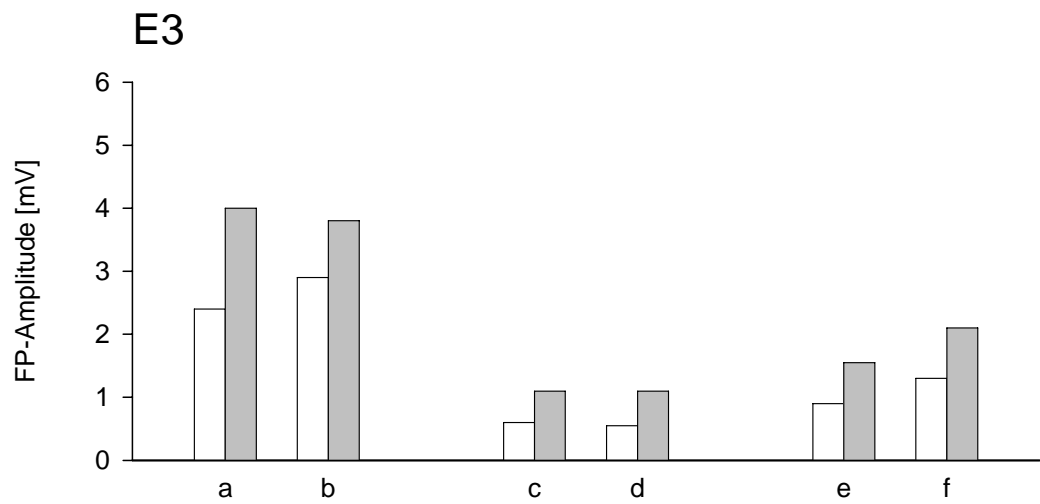
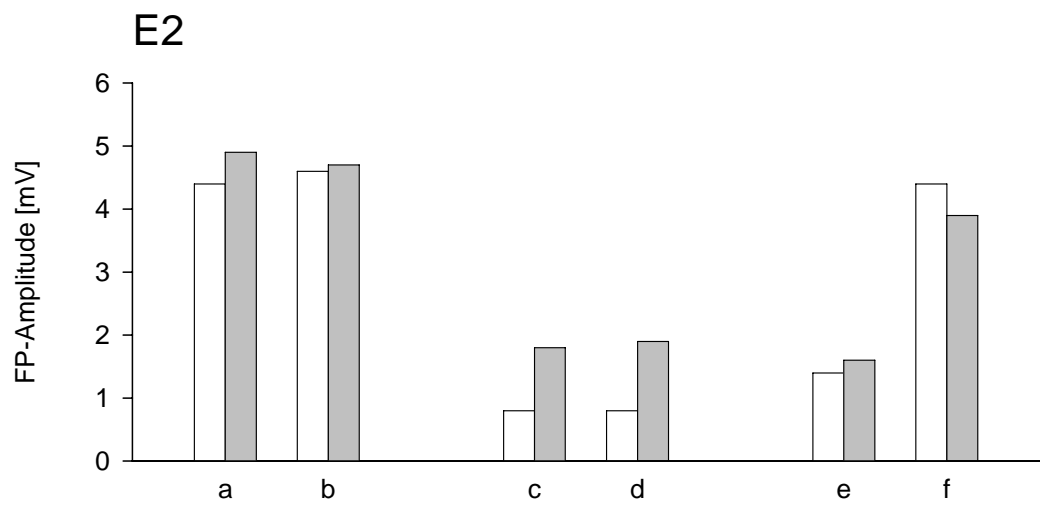
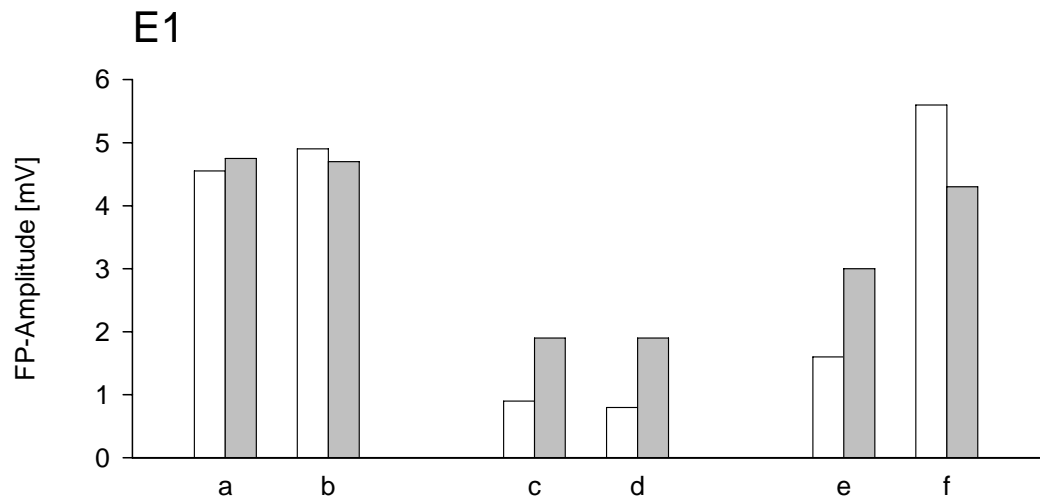


Fortsetzung Abb. 3.3-3

D3



Fortsetzung Abb. 3.3-3

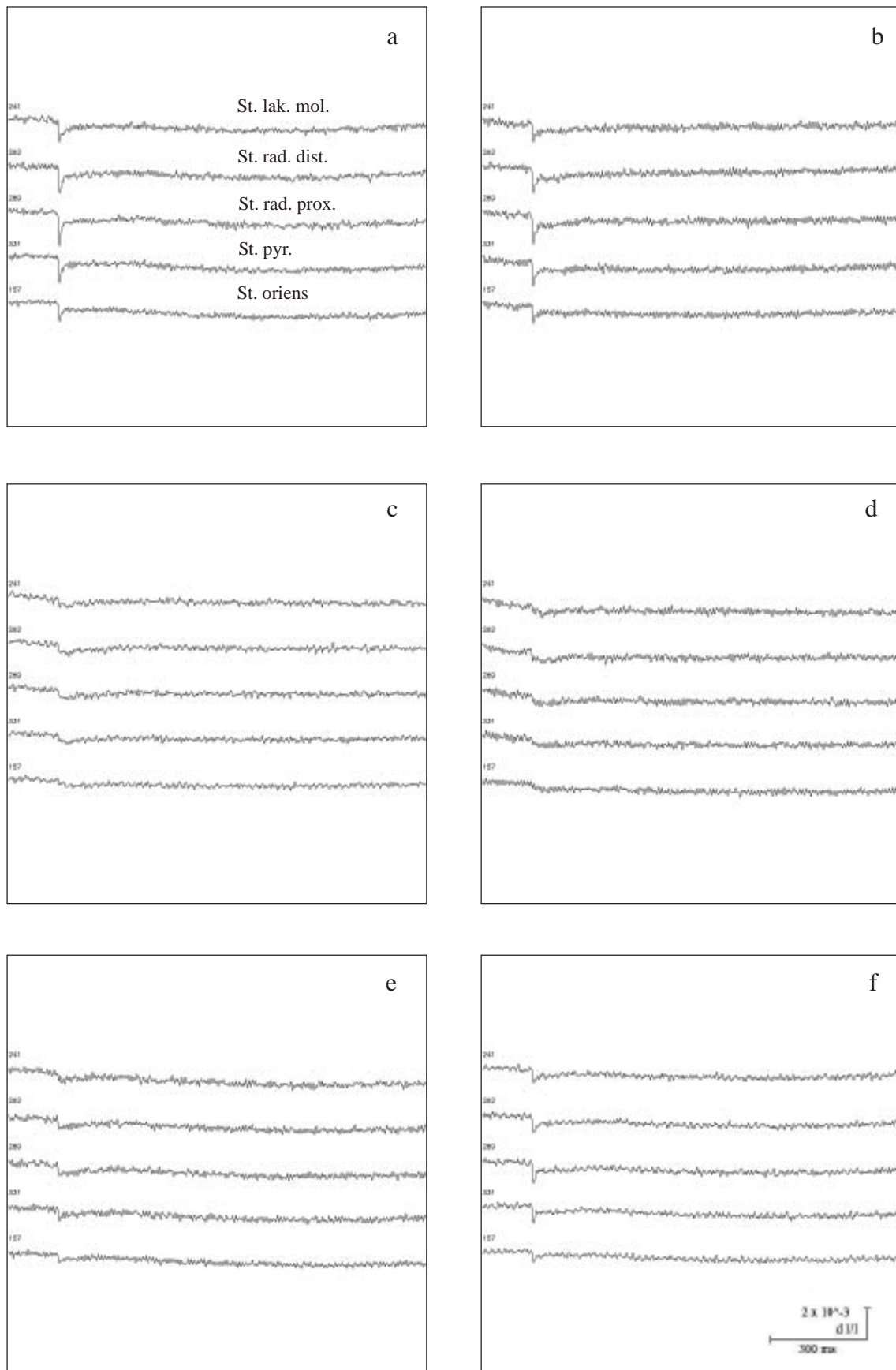


Versuchs-Protokoll



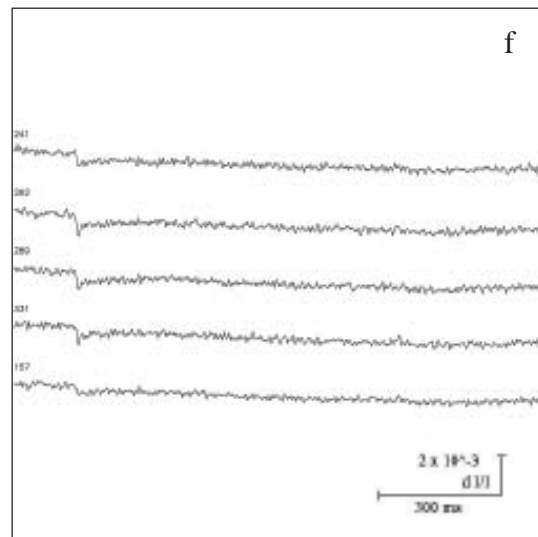
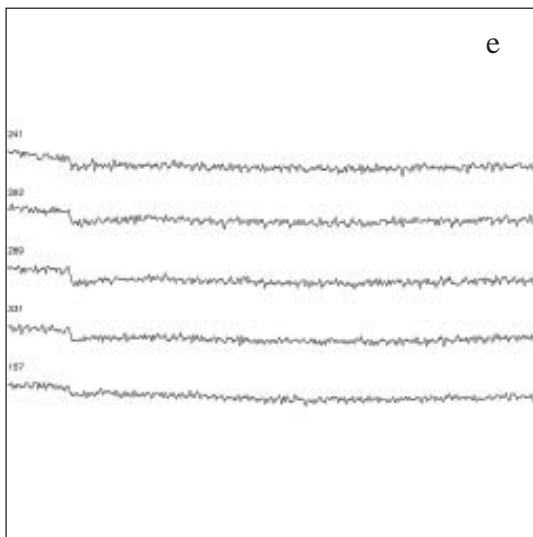
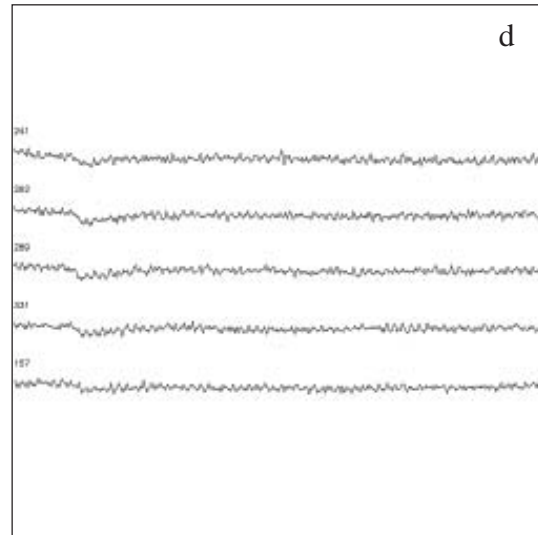
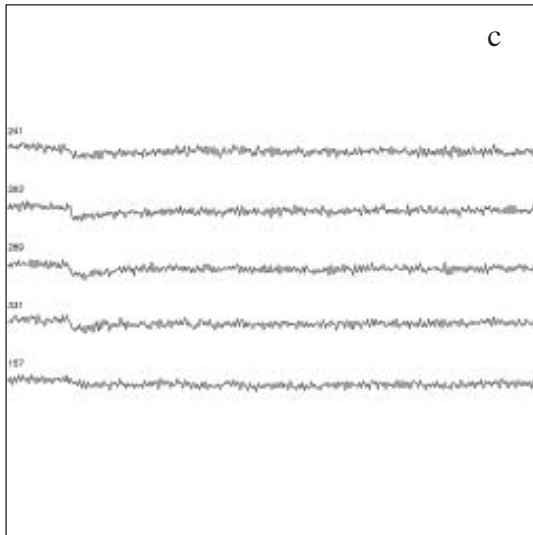
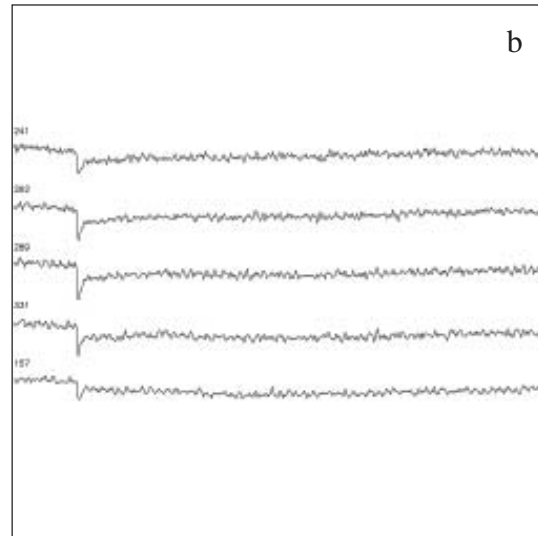
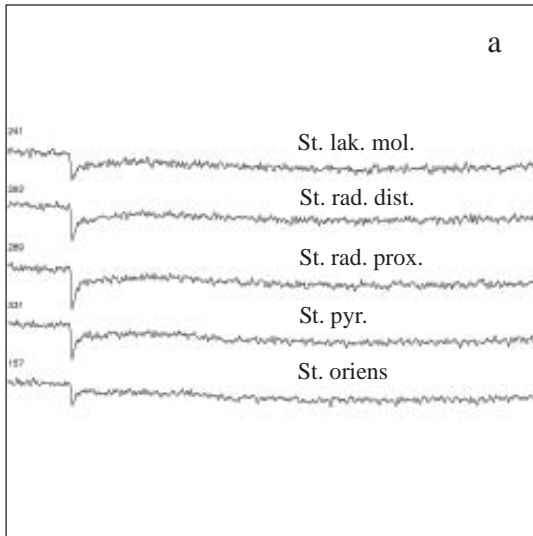
Fortsetzung Abb. 3.3-3

F1



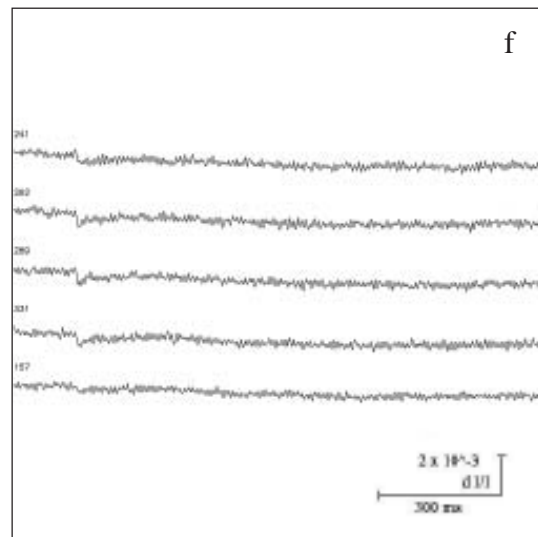
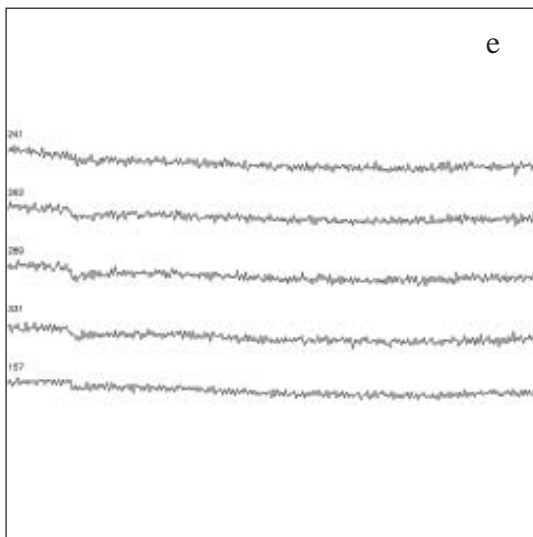
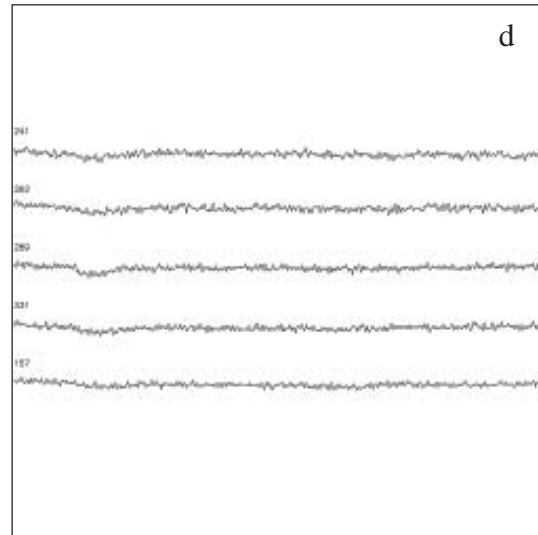
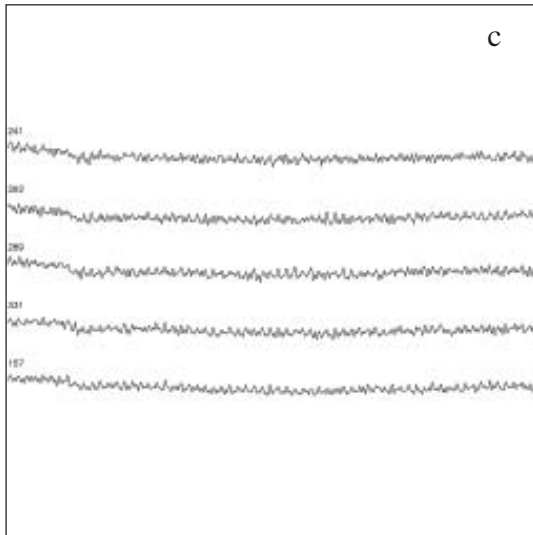
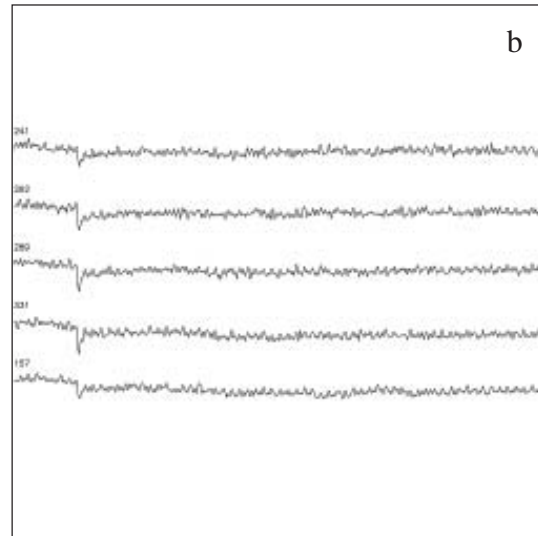
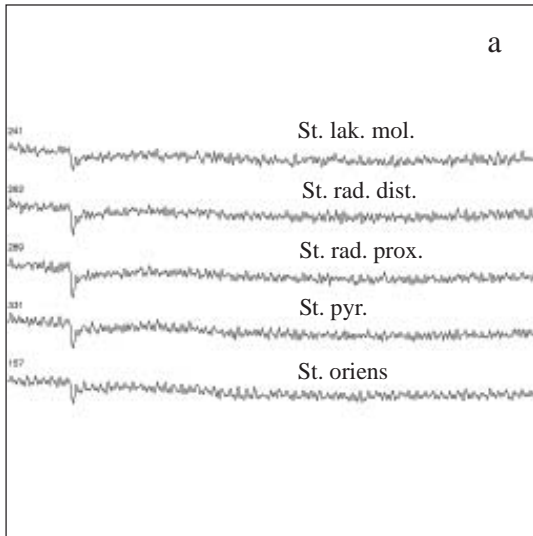
Fortsetzung Abb. 3.3-3

F2

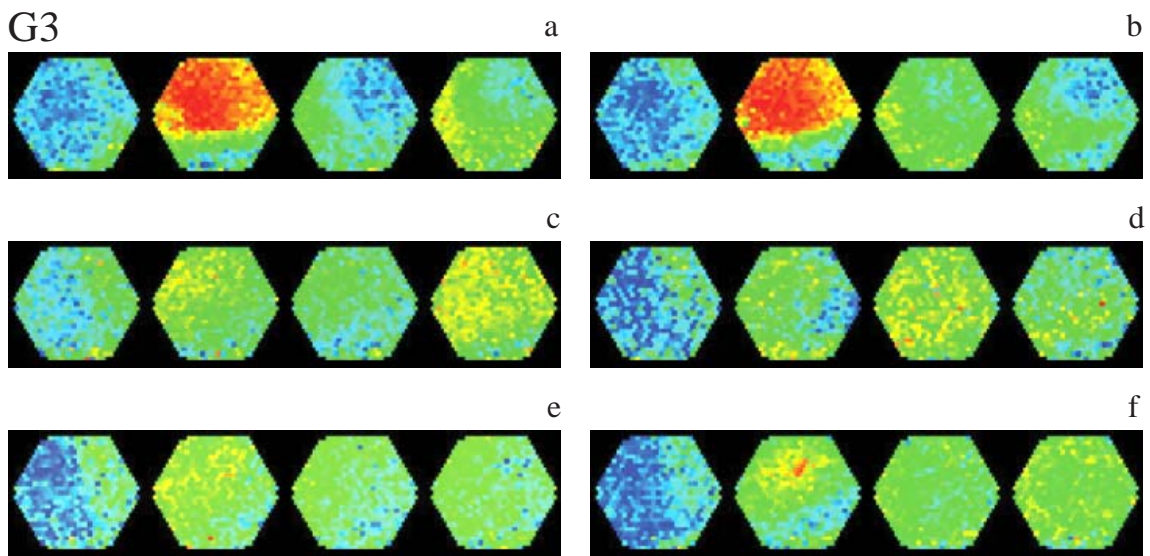
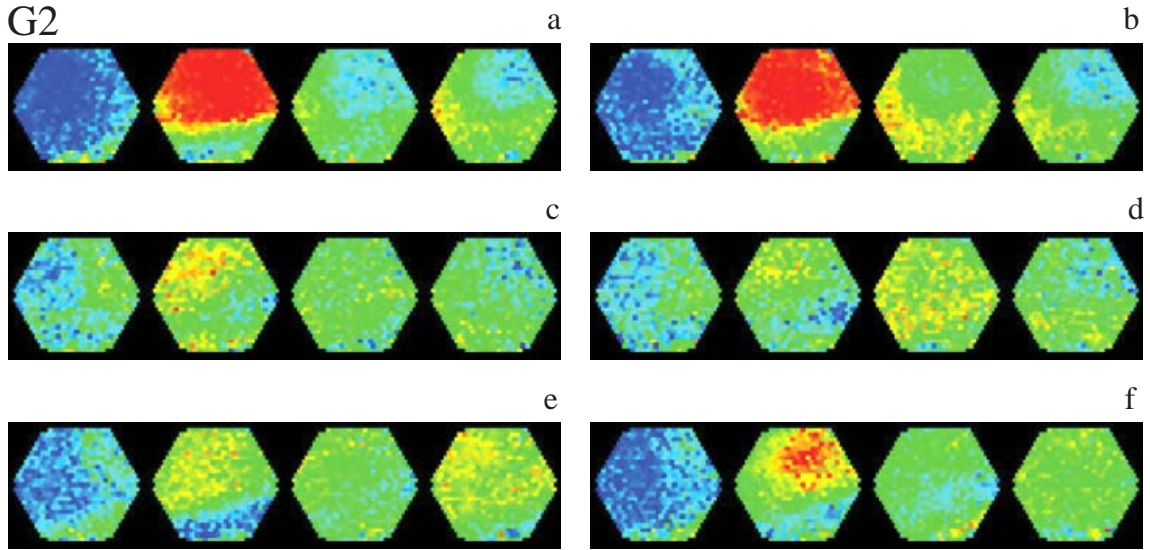
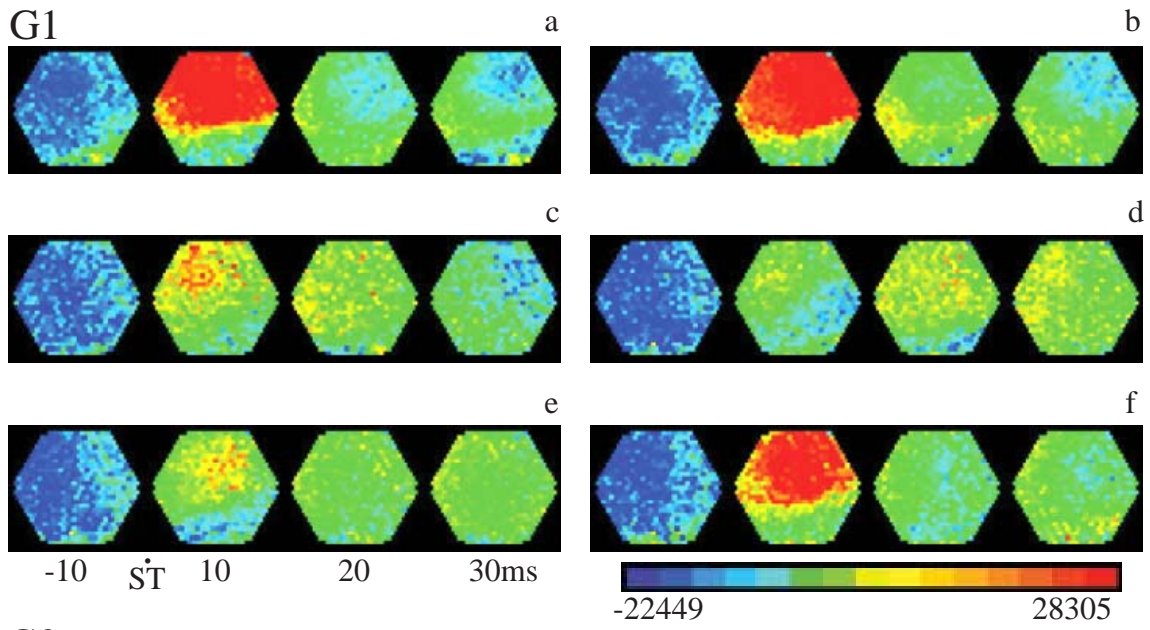


Fortsetzung Abb. 3.3-3

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-3



Fortsetzung Abb. 3.3-3

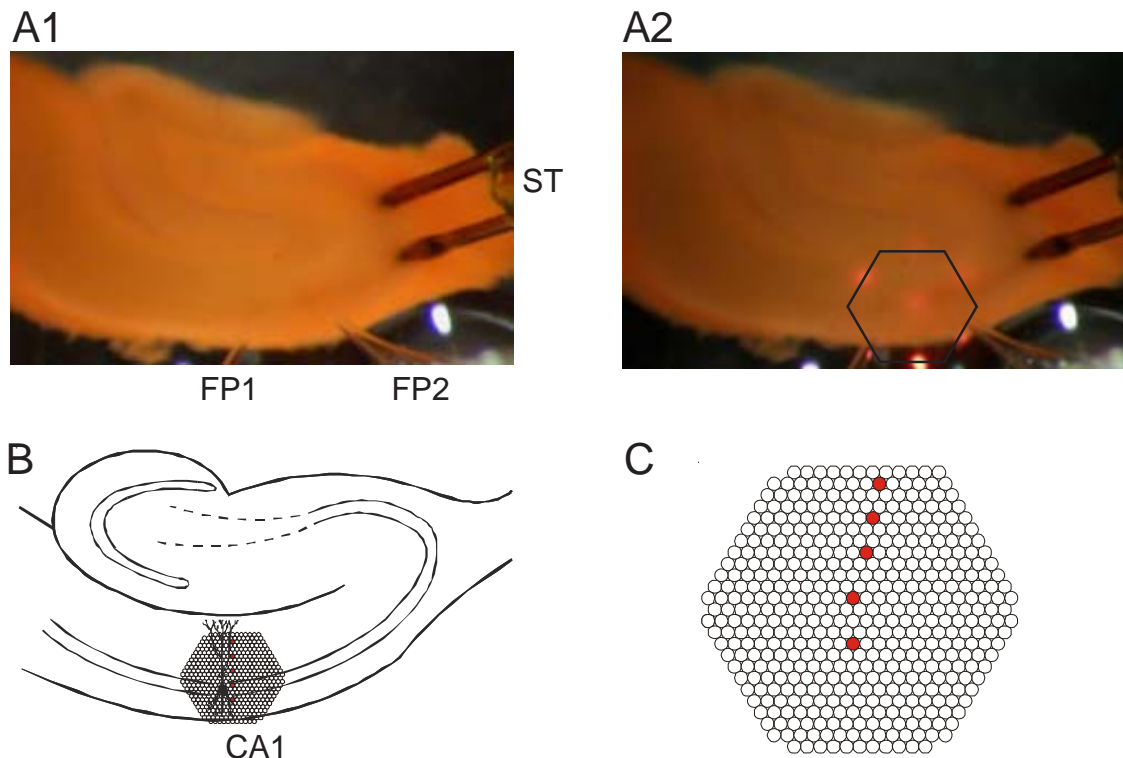
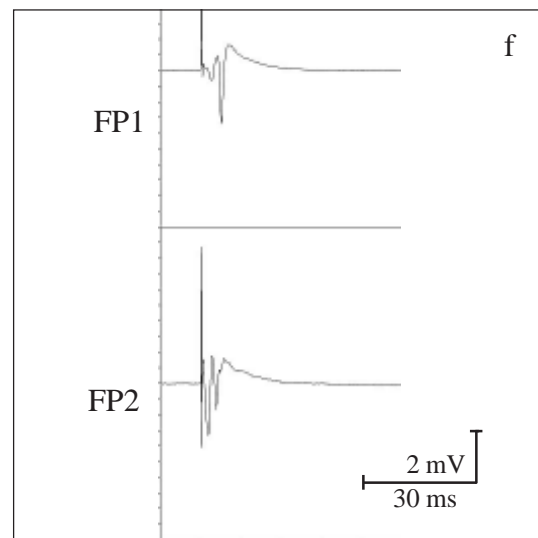
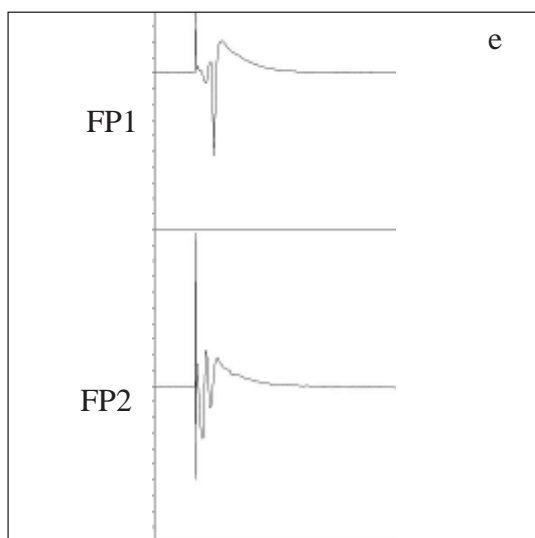
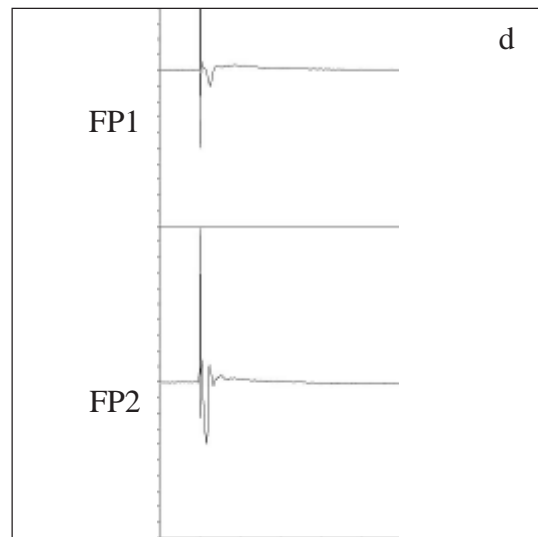
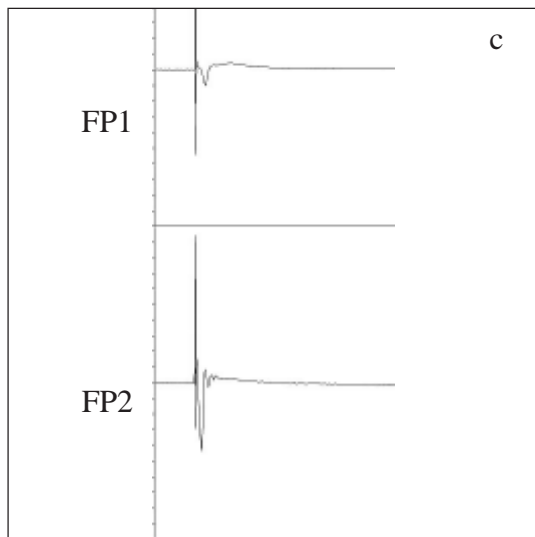
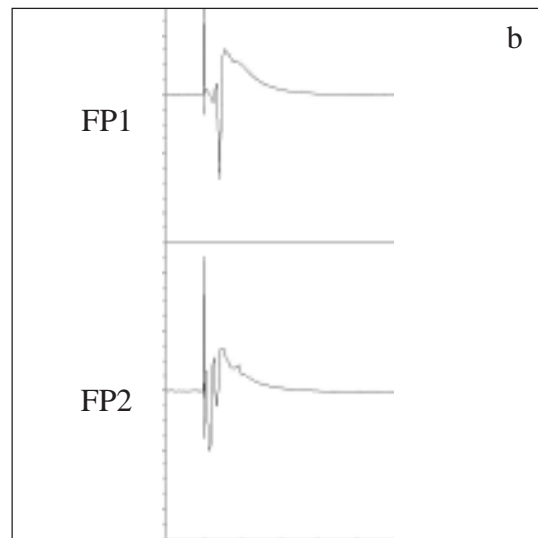
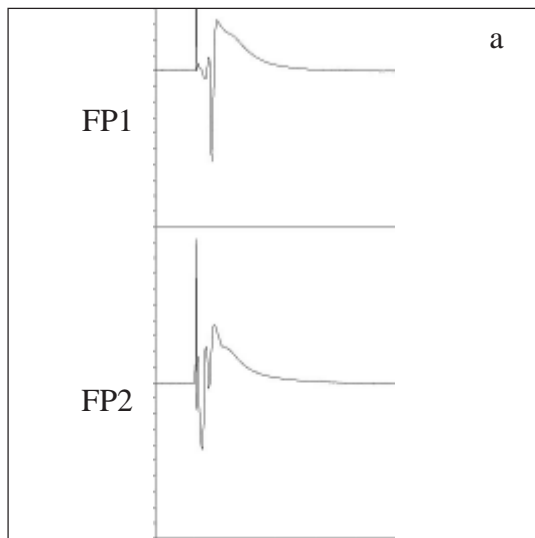


Abb. 3.3-4

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

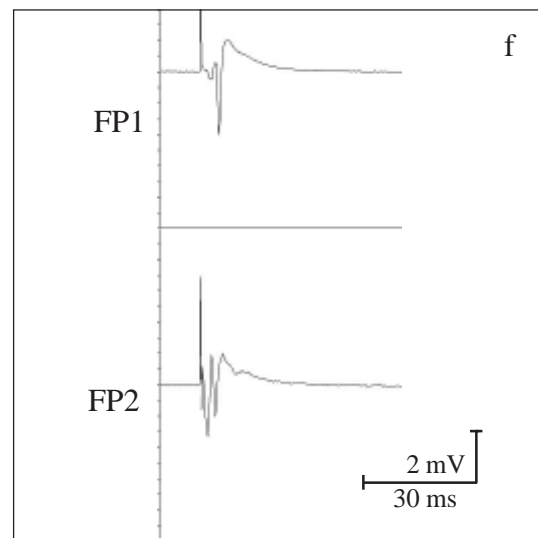
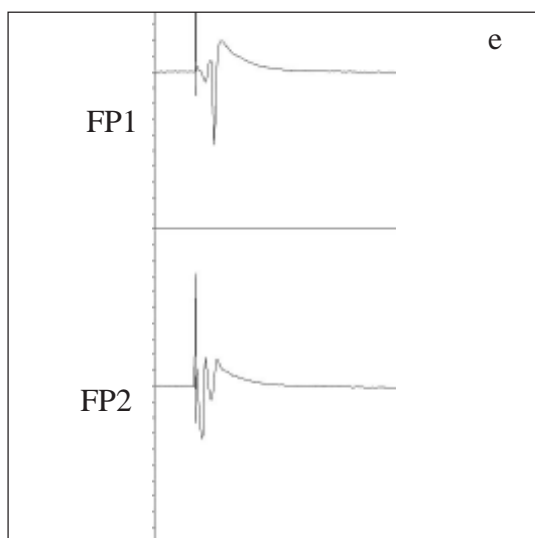
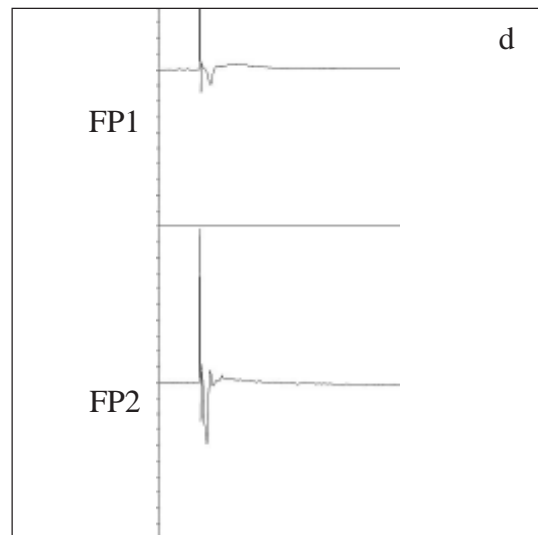
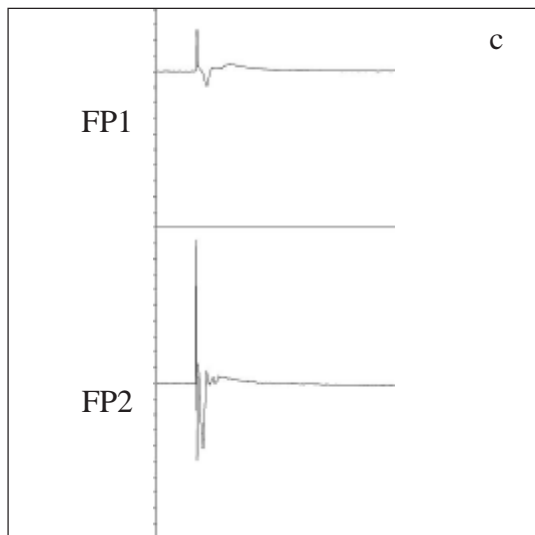
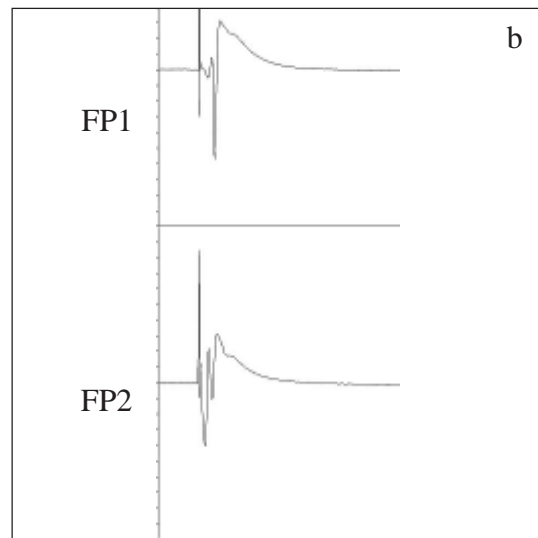
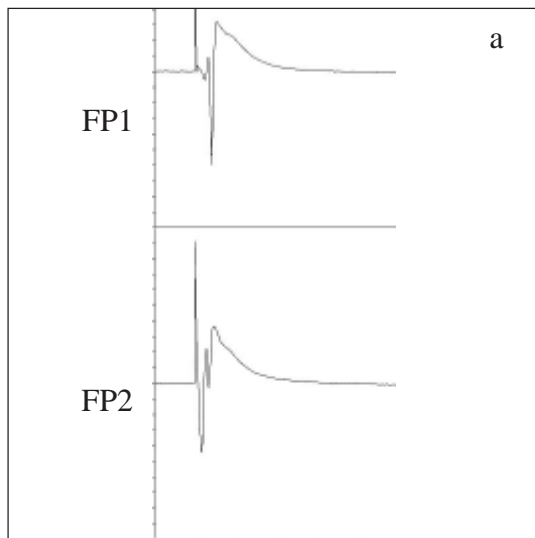
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



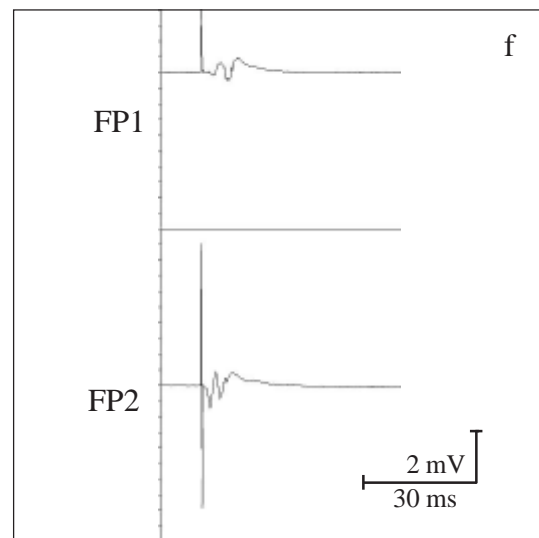
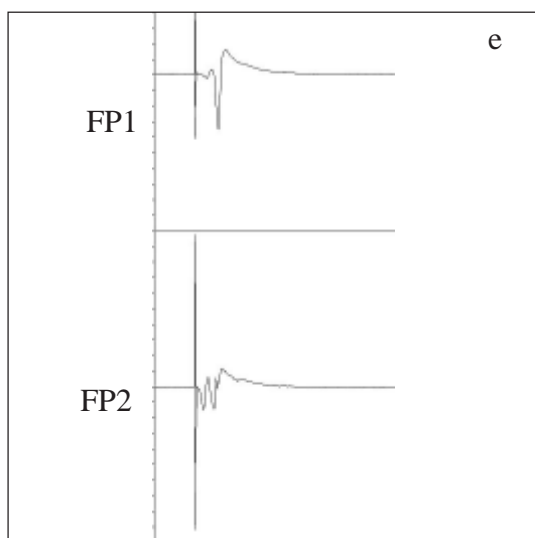
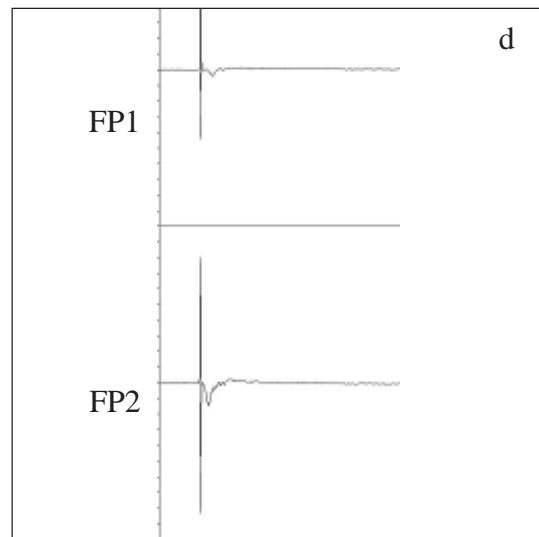
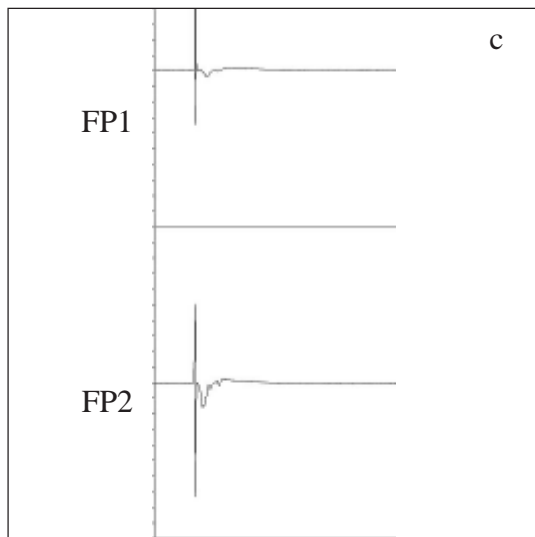
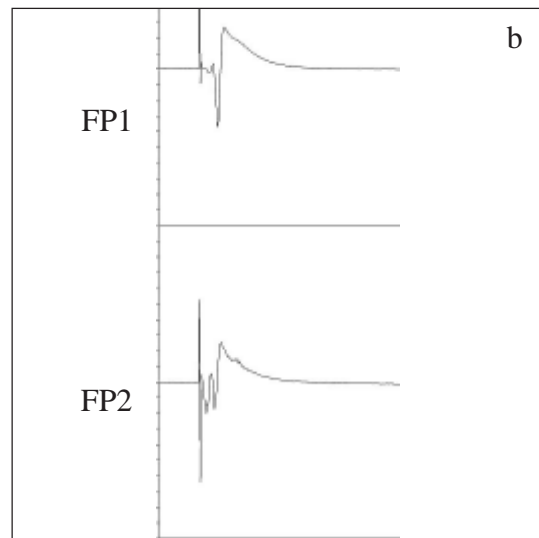
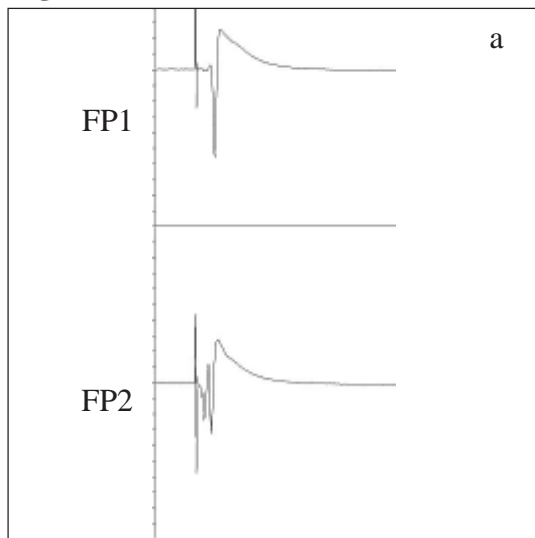
Fortsetzung Abb. 3.3-4

D2

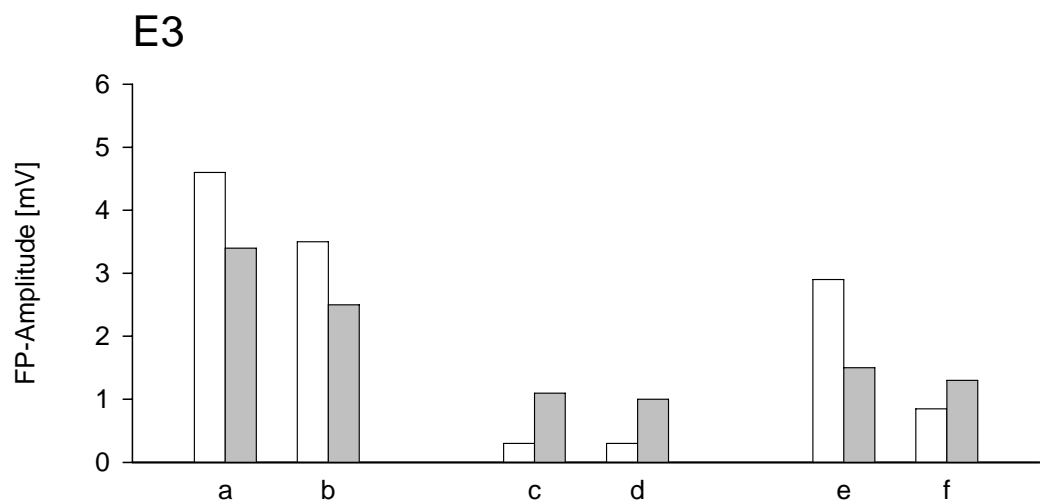
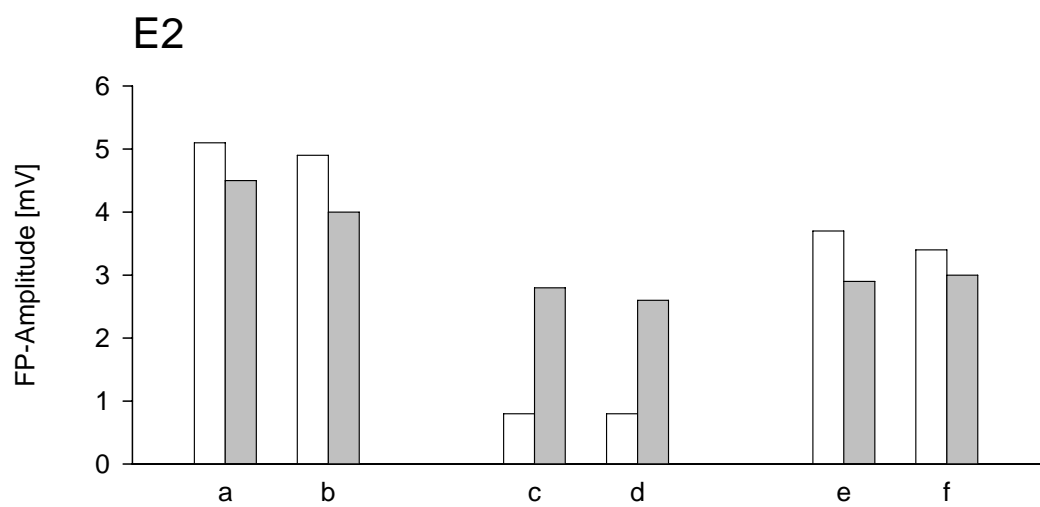
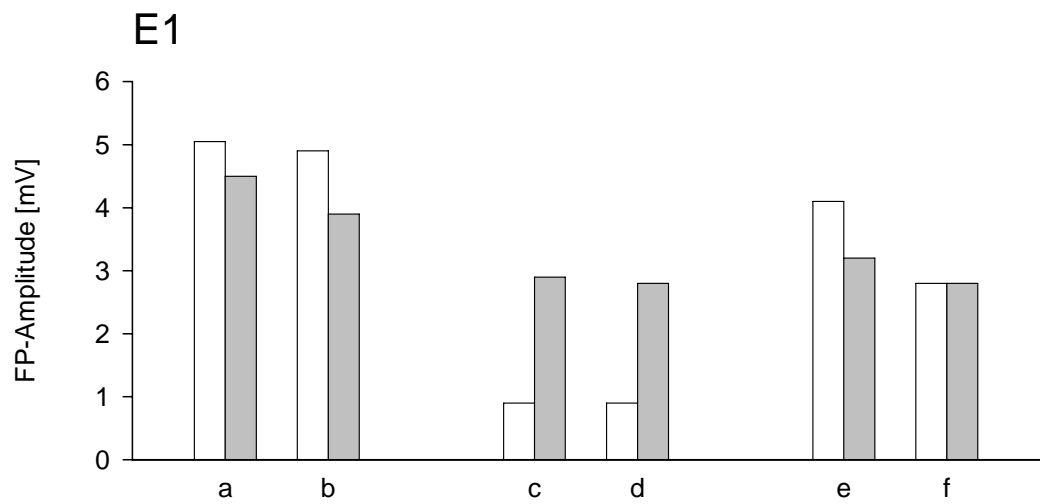


Fortsetzung Abb. 3.3-4

D3



Fortsetzung Abb. 3.3-4

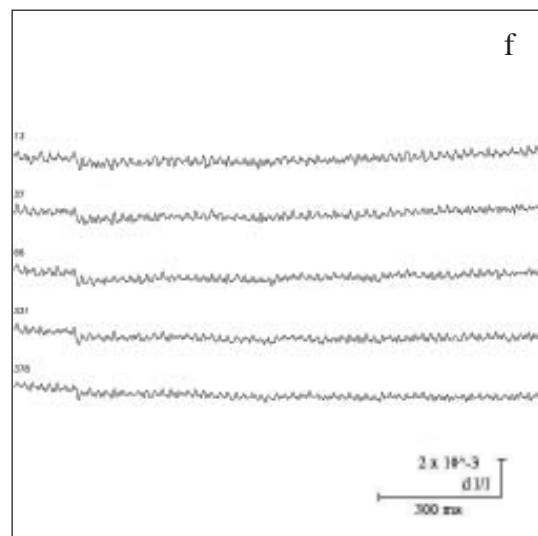
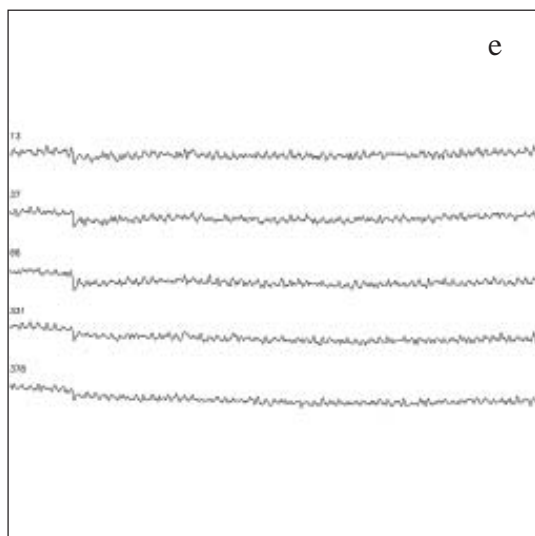
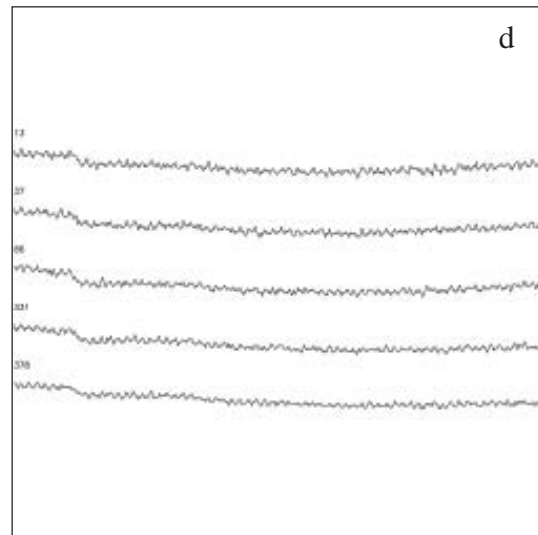
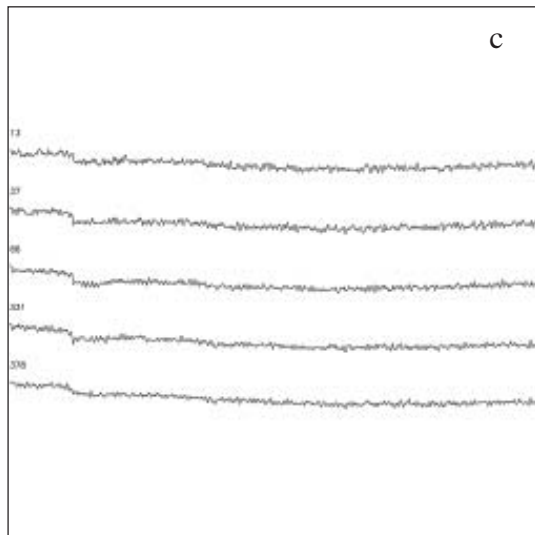
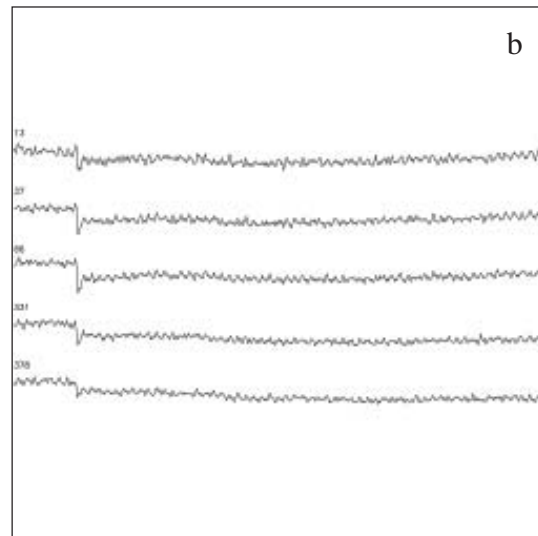
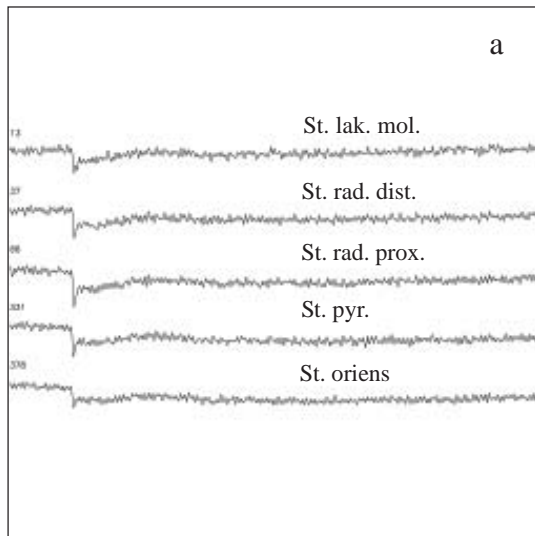


Versuchs-Protokoll



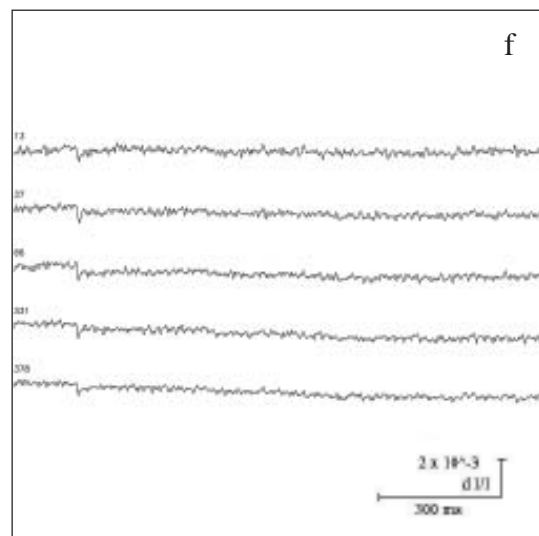
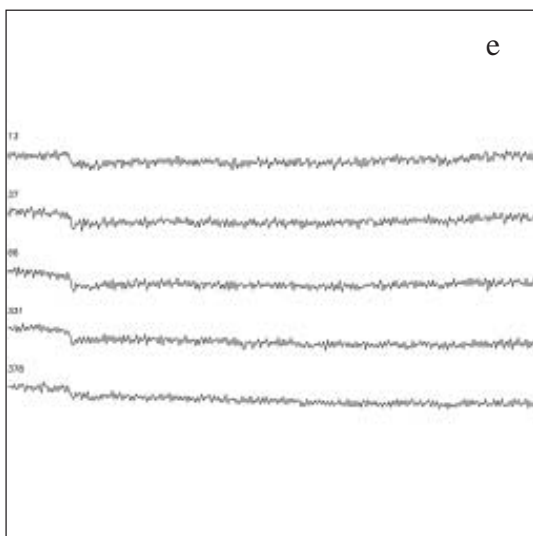
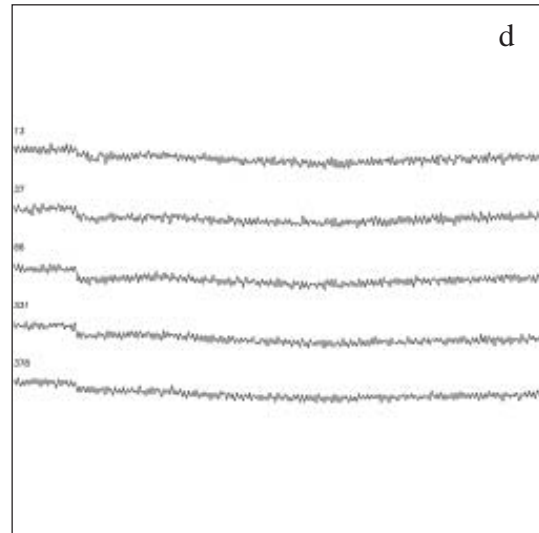
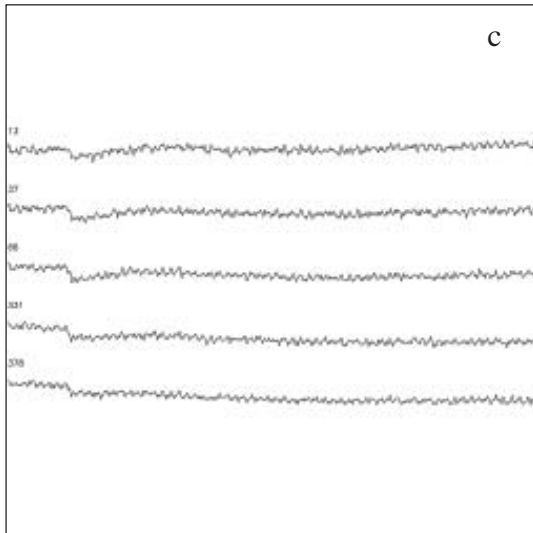
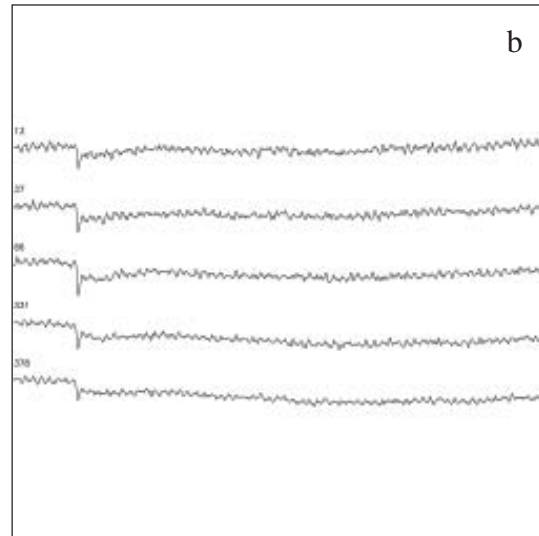
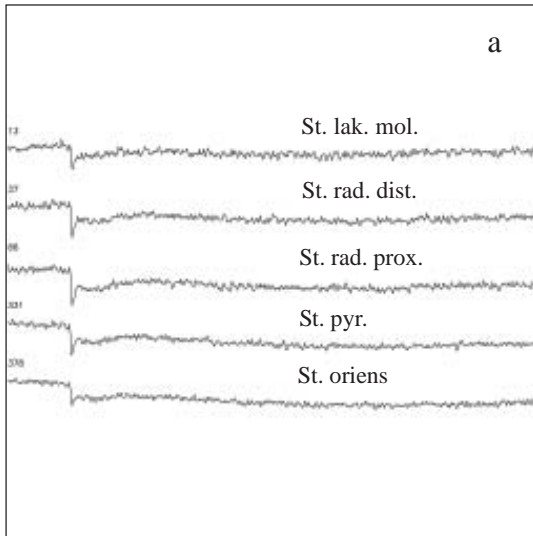
Fortsetzung Abb. 3.3-4

F1



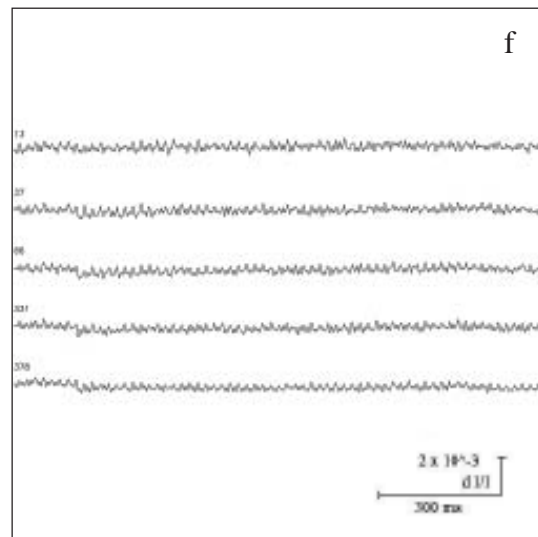
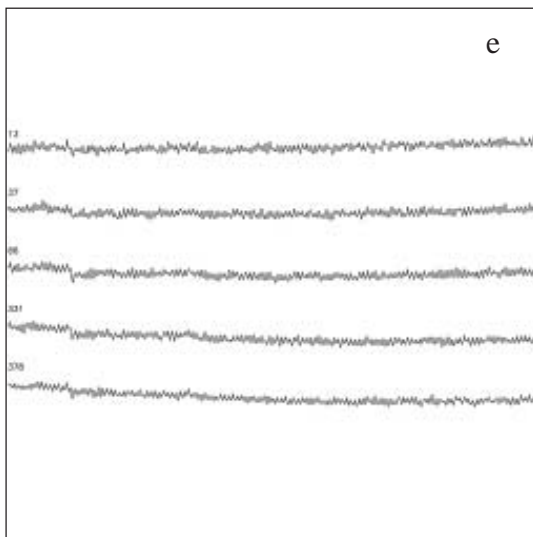
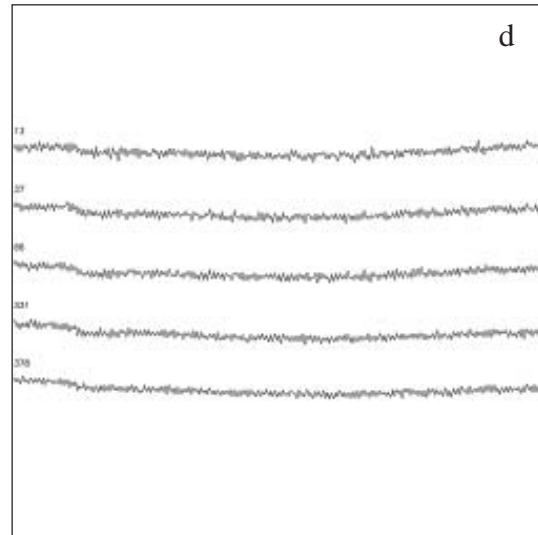
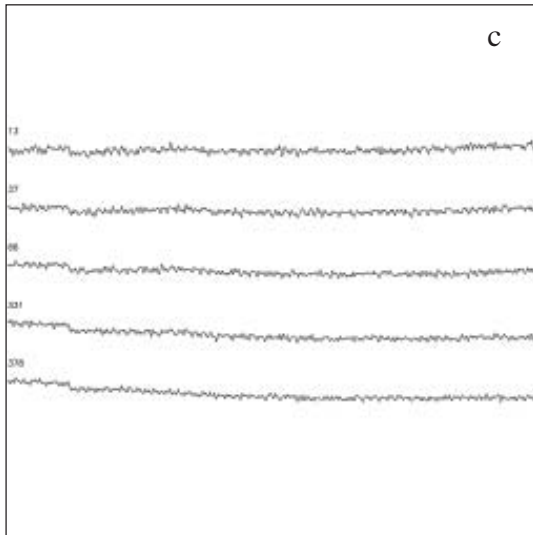
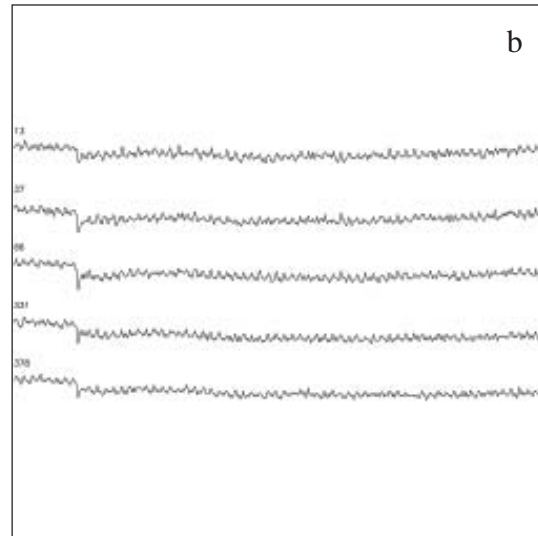
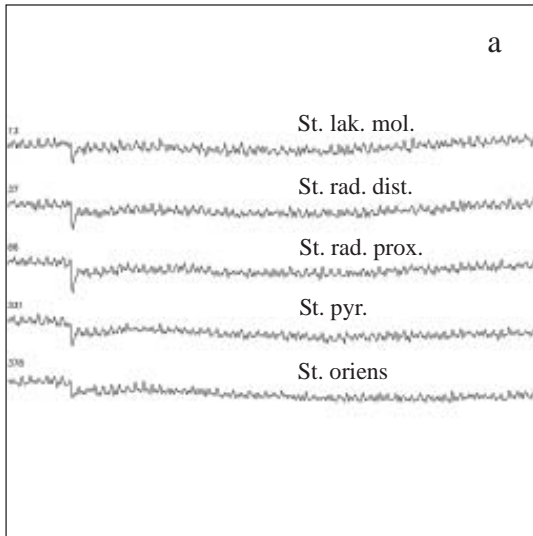
Fortsetzung Abb. 3.3-4

F2

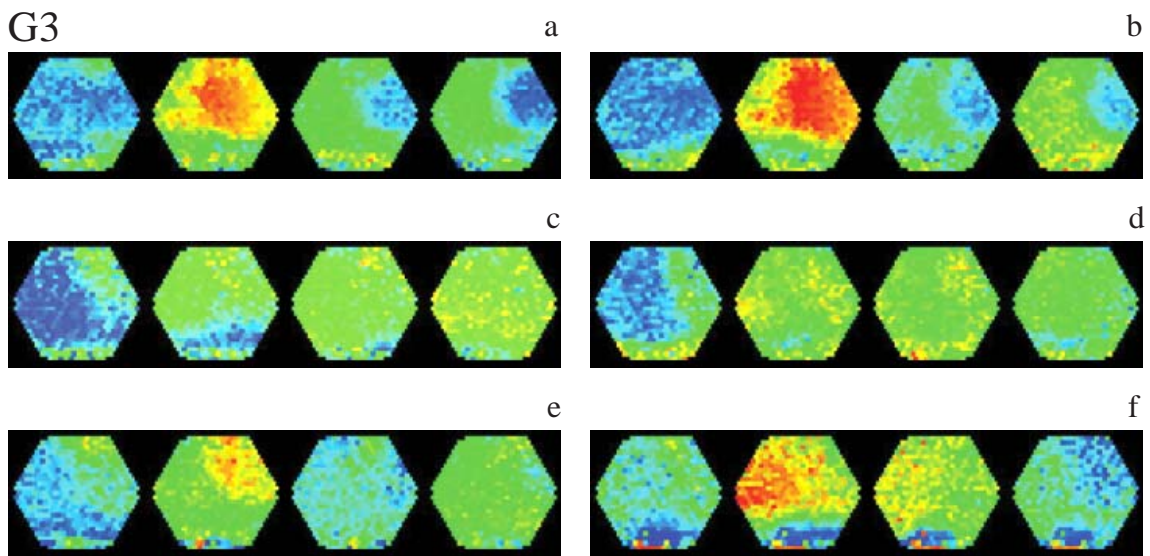
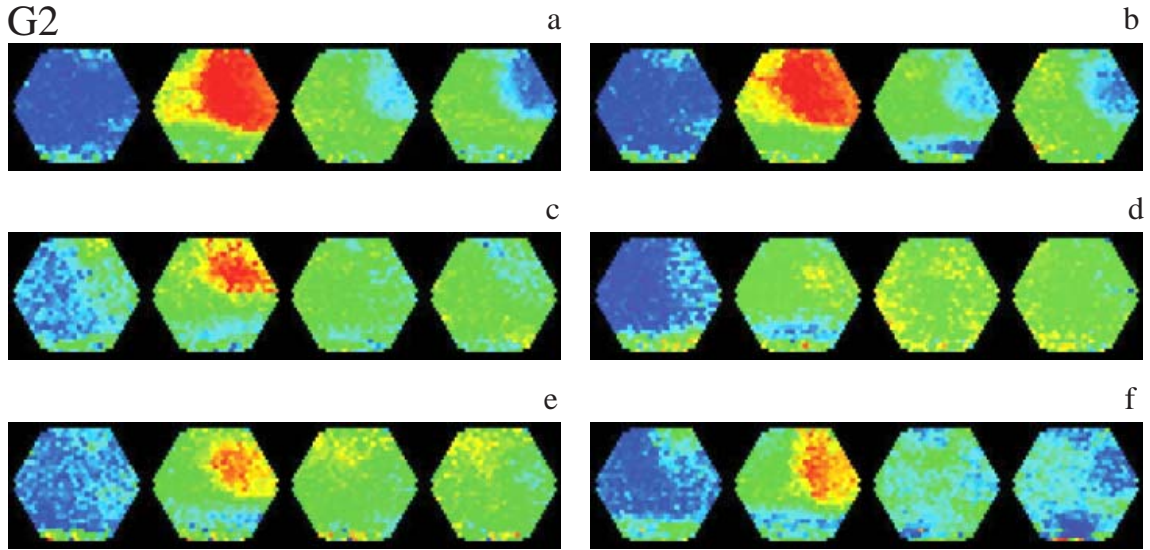
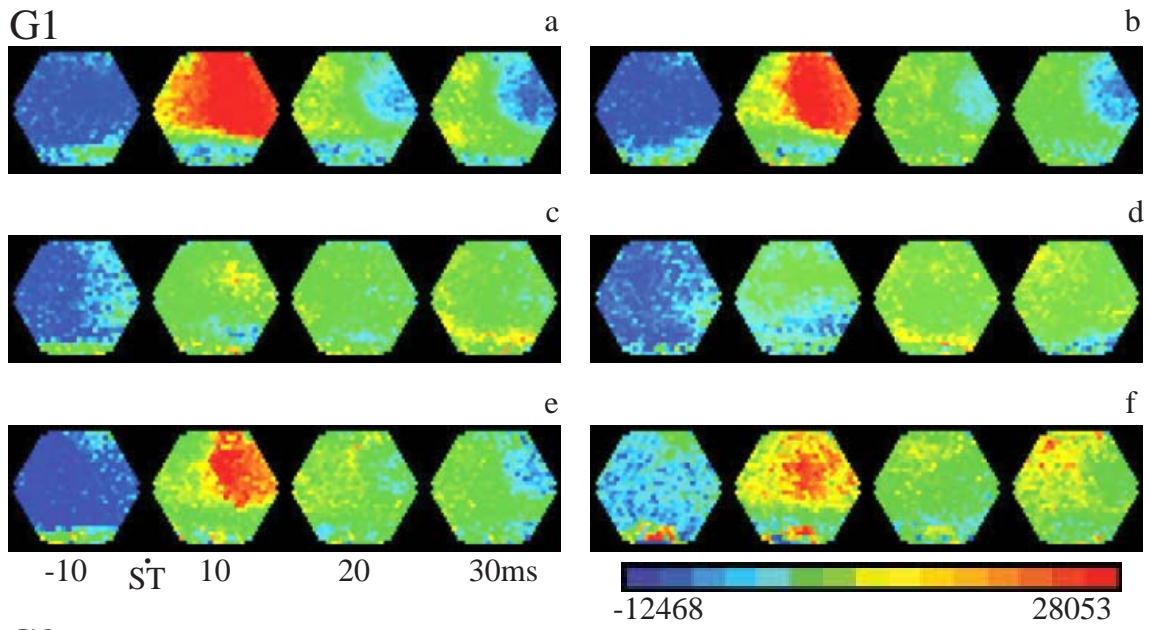


Fortsetzung Abb. 3.3-4

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-4



Fortsetzung Abb. 3.3-4

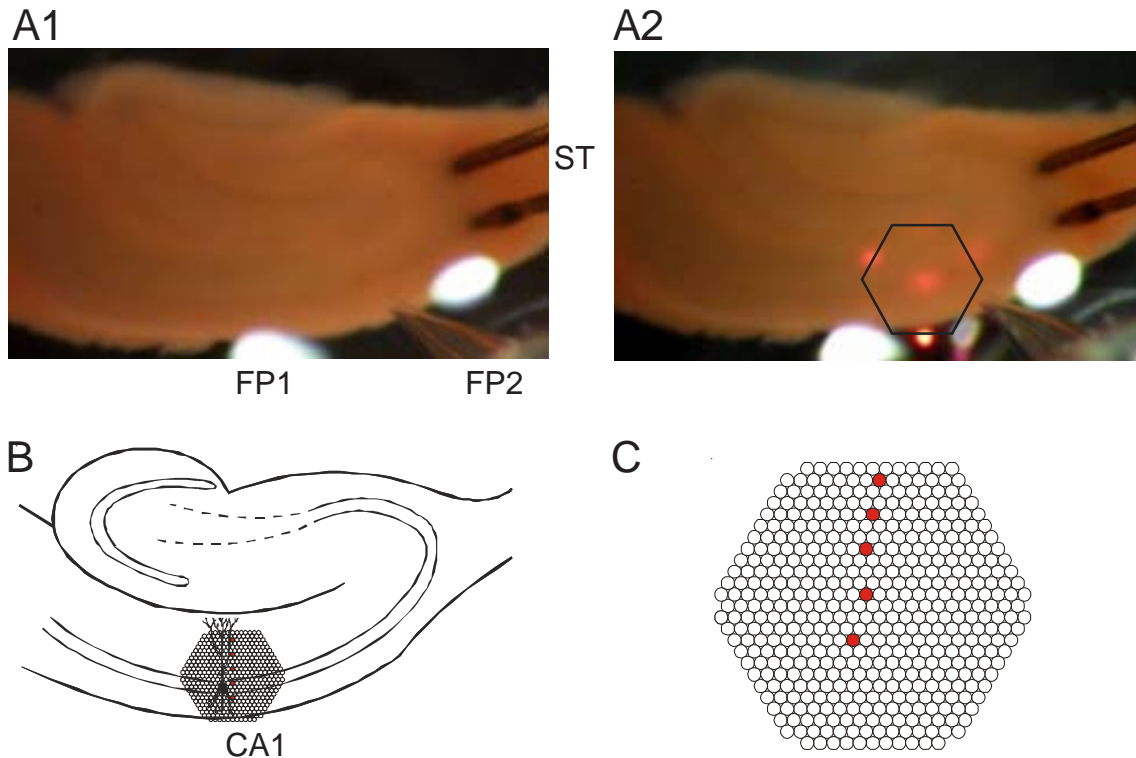
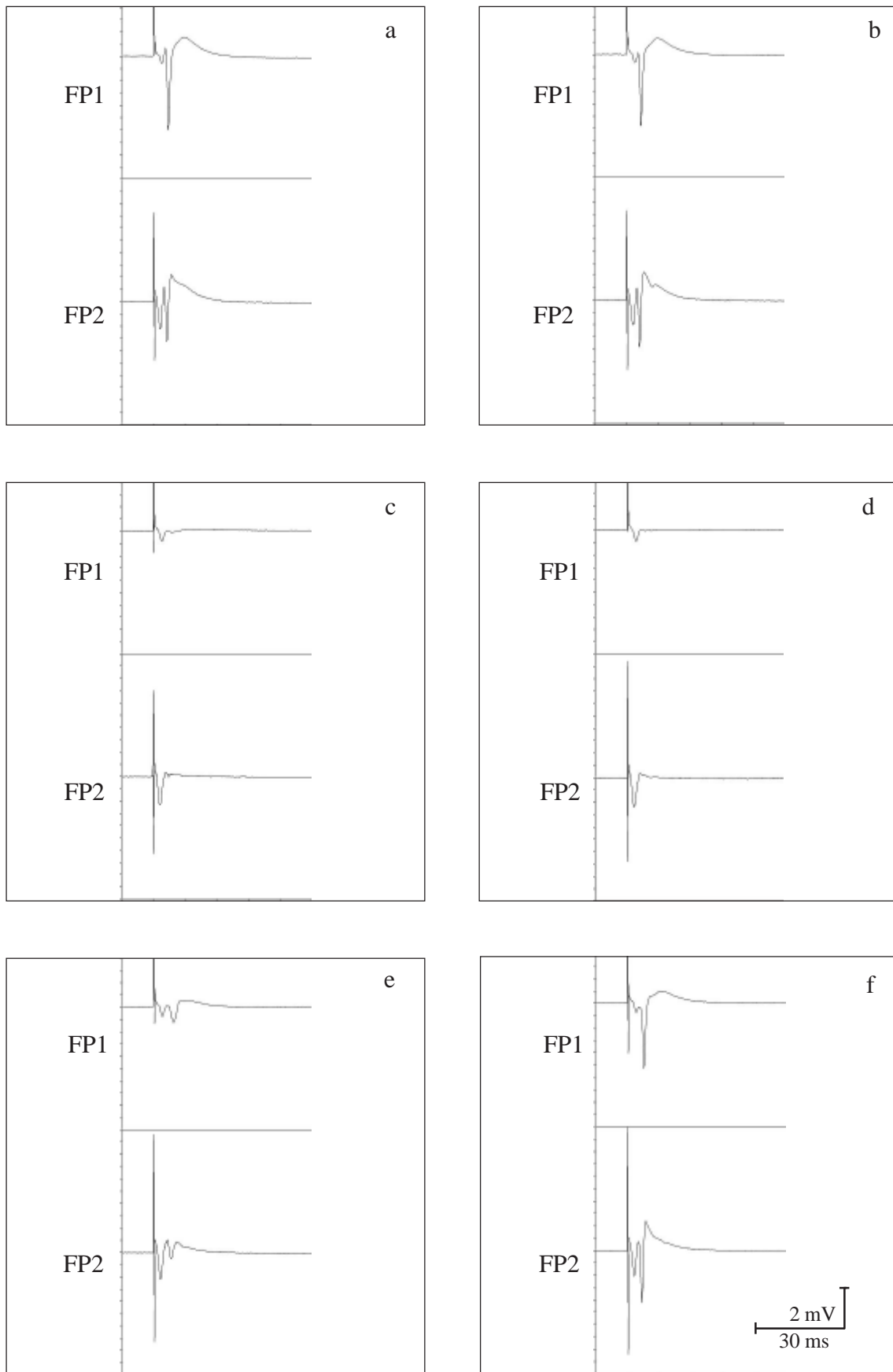


Abb. 3.3-5

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

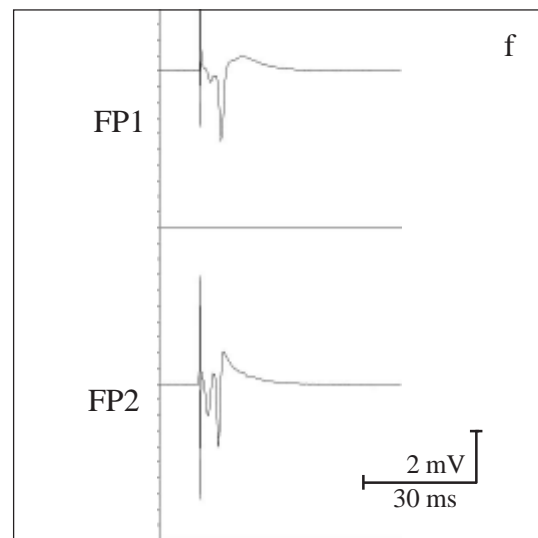
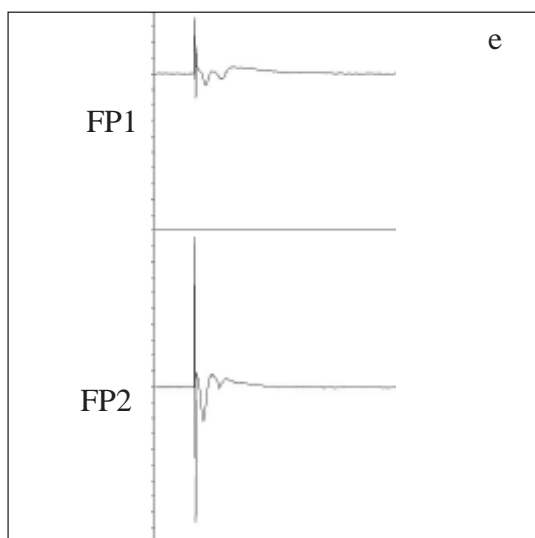
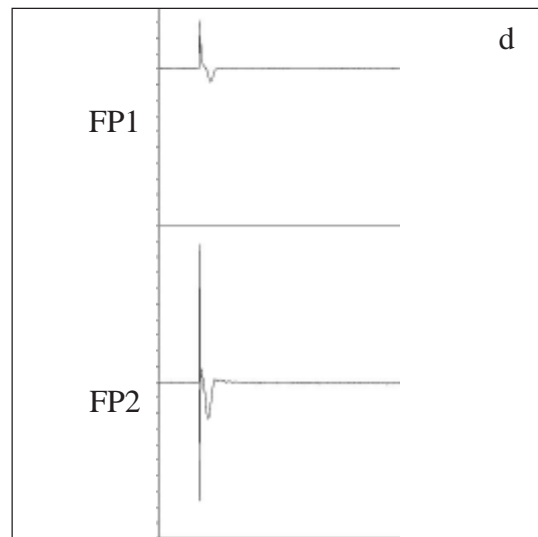
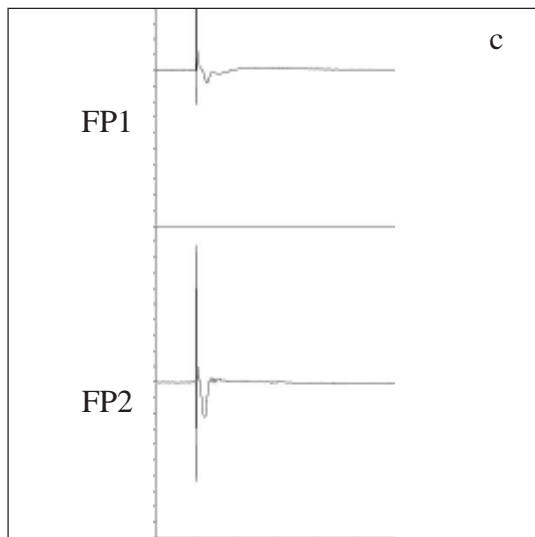
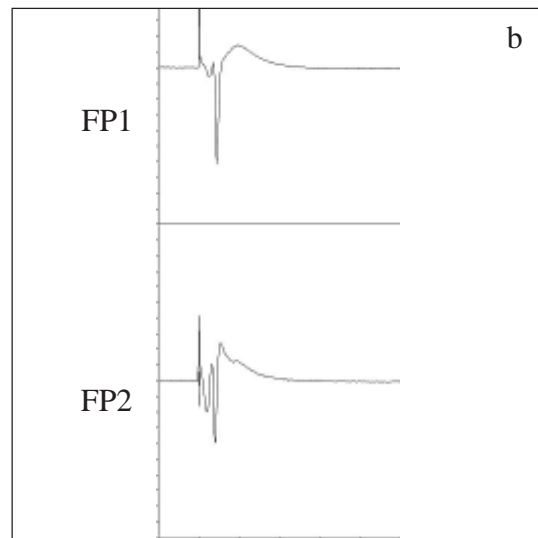
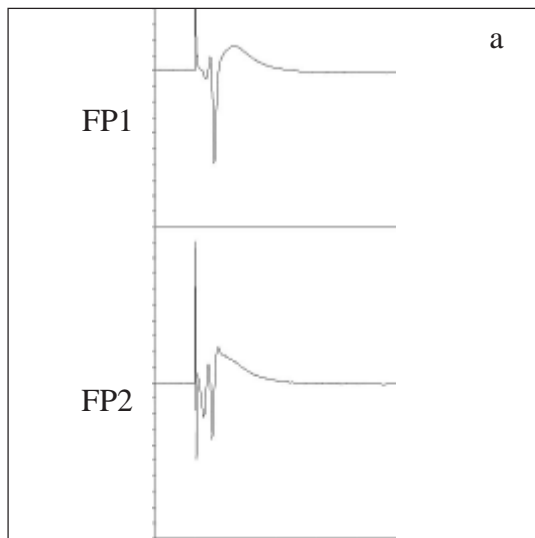
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



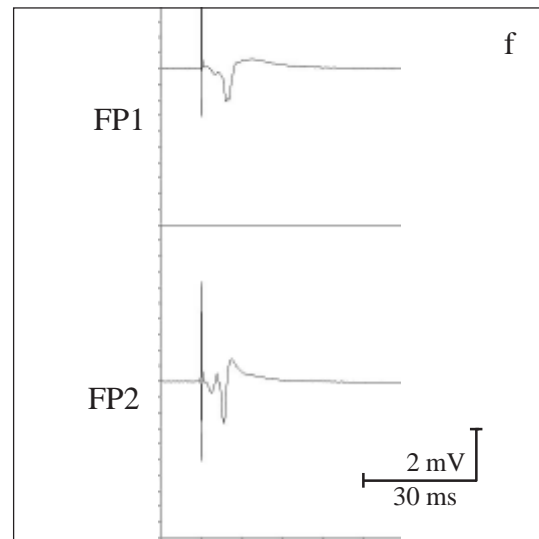
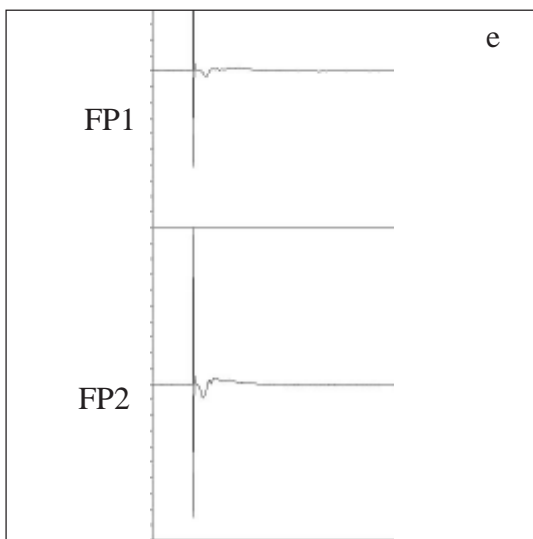
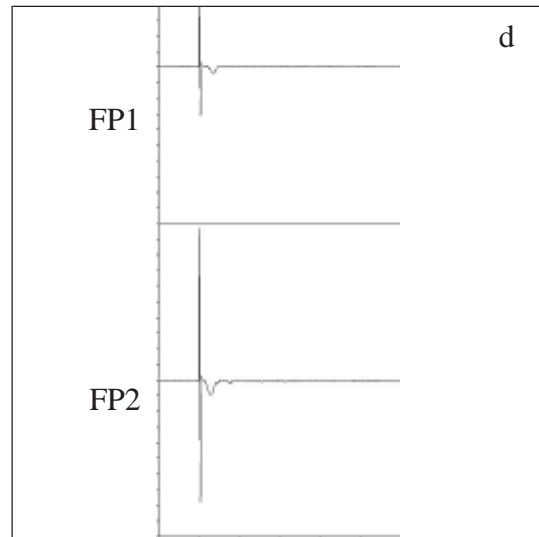
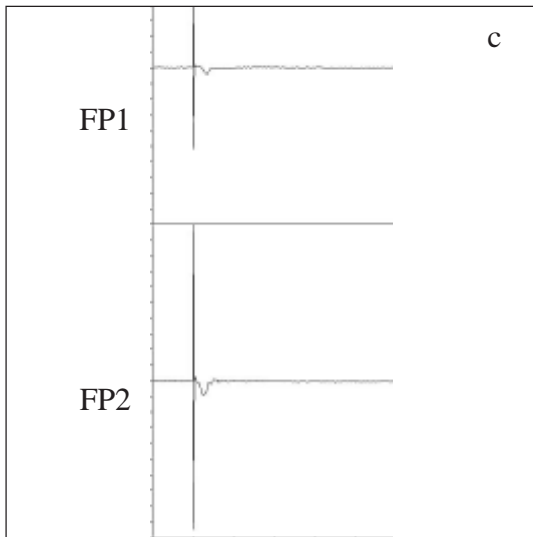
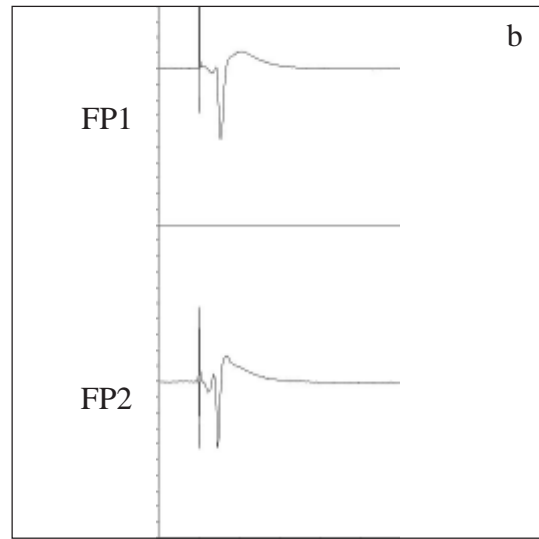
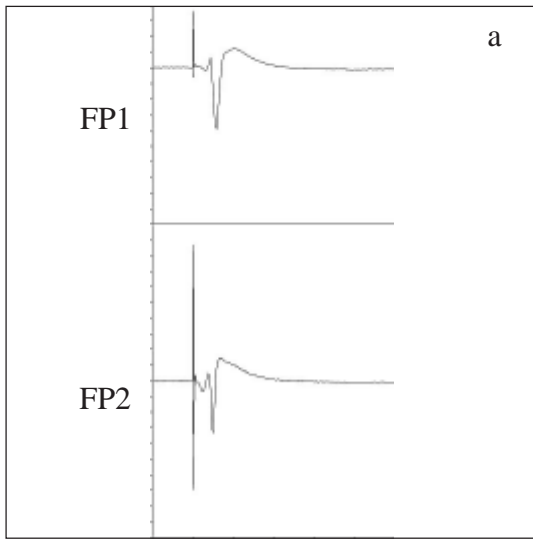
Fortsetzung Abb. 3.3-5

D2

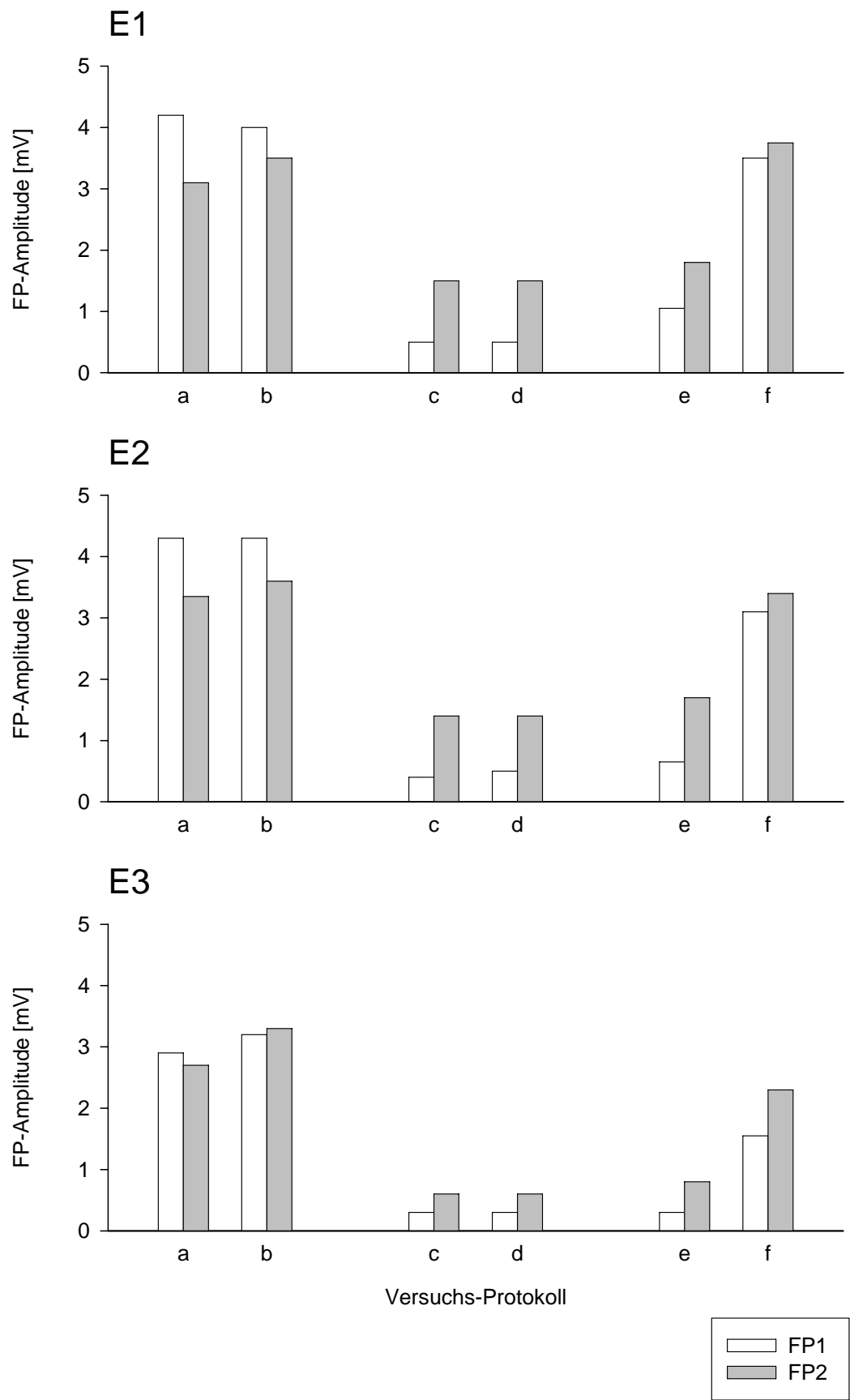


Fortsetzung Abb. 3.3-5

D3

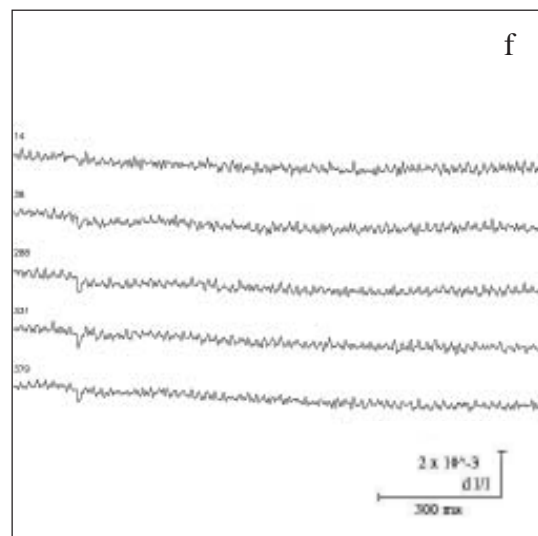
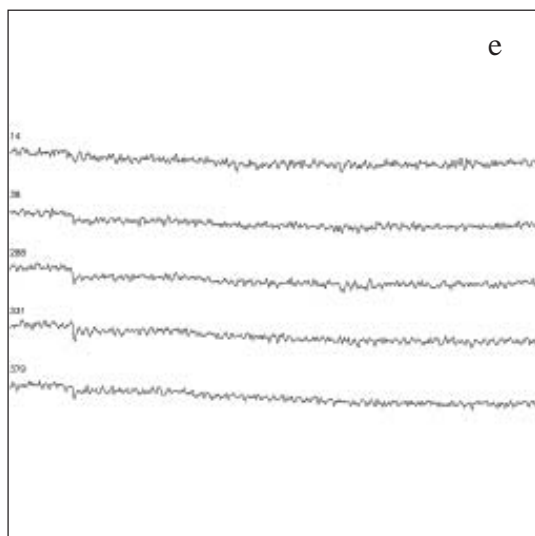
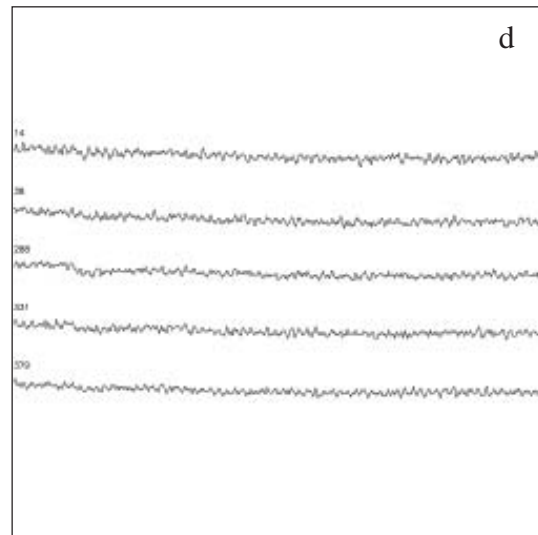
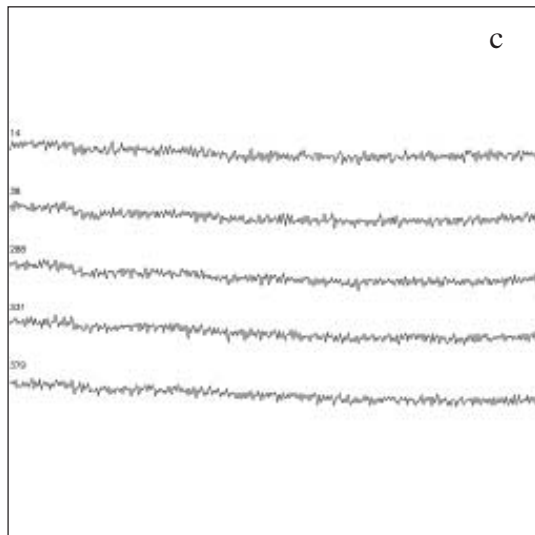
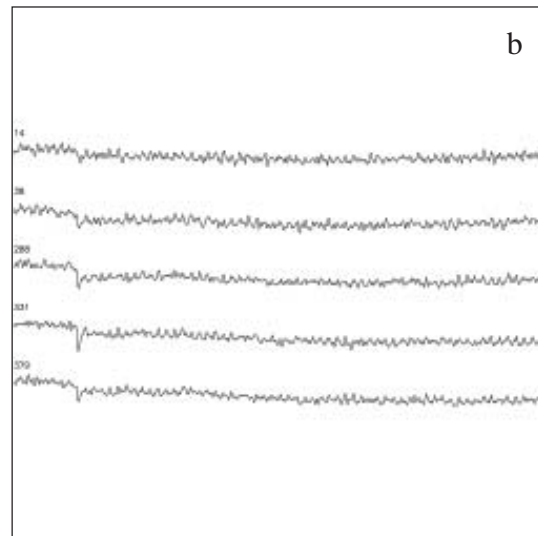
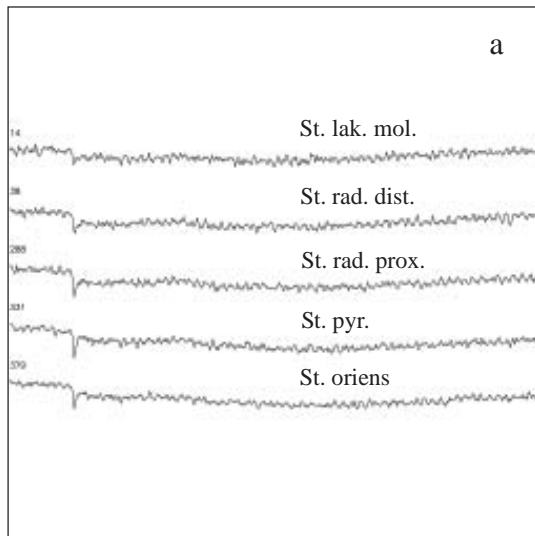


Fortsetzung Abb. 3.3-5



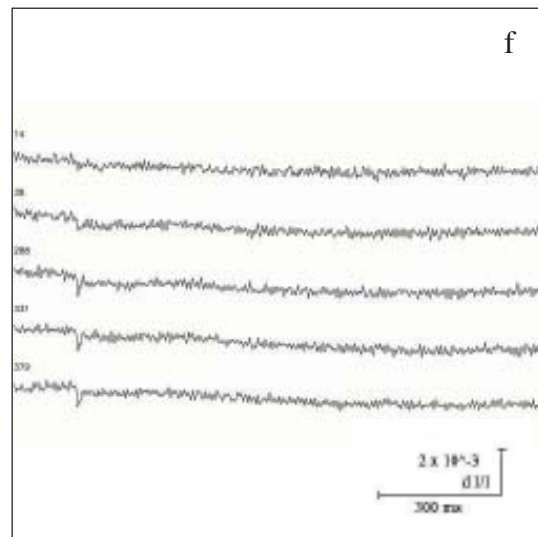
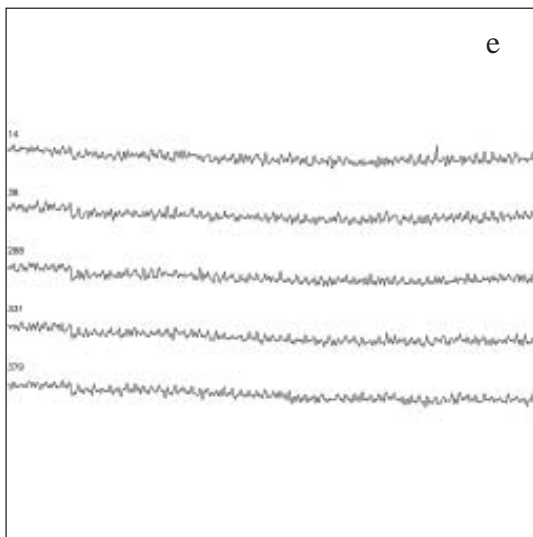
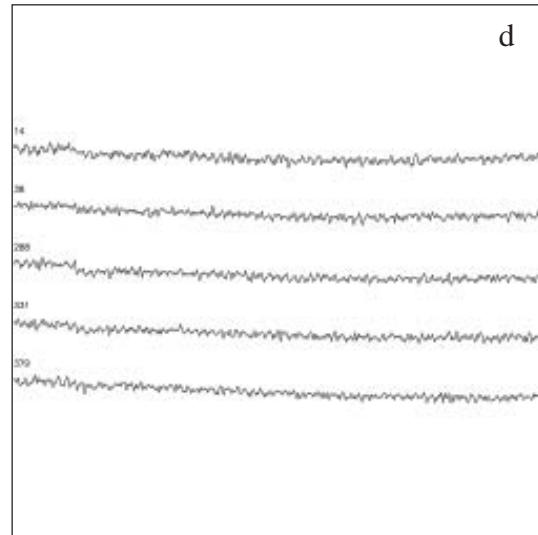
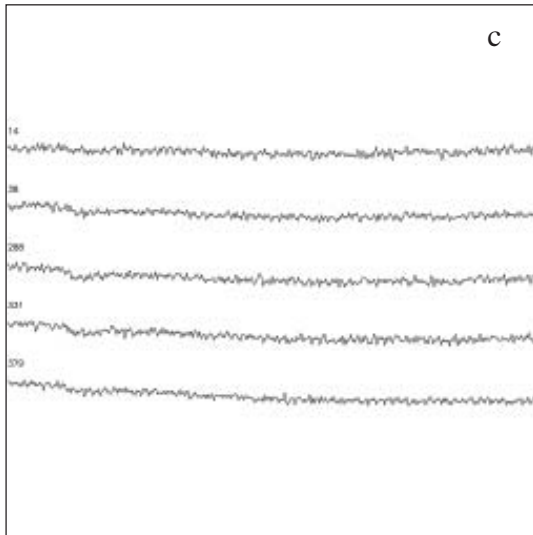
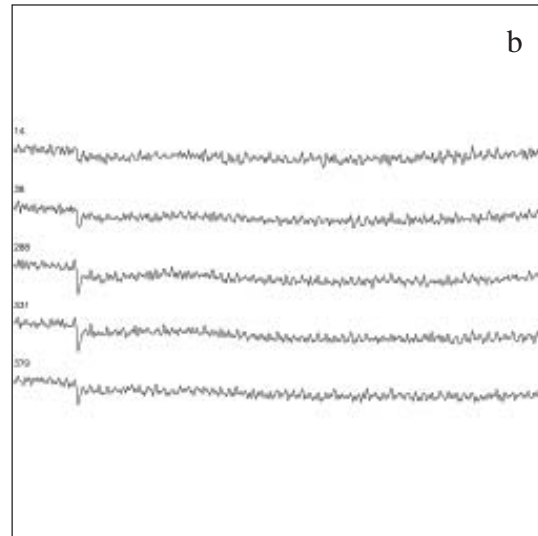
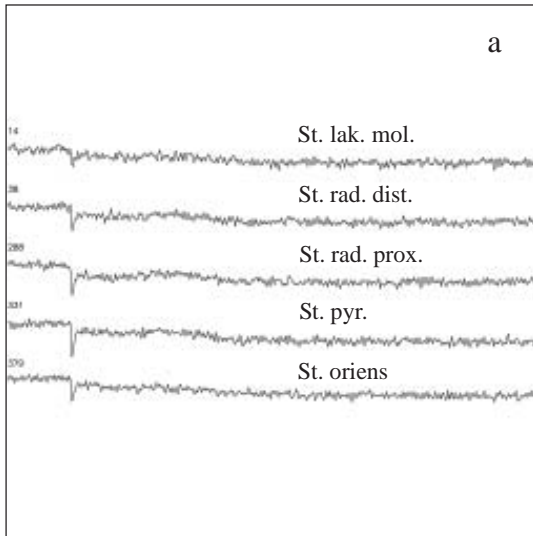
Fortsetzung Abb. 3.3-5

F1



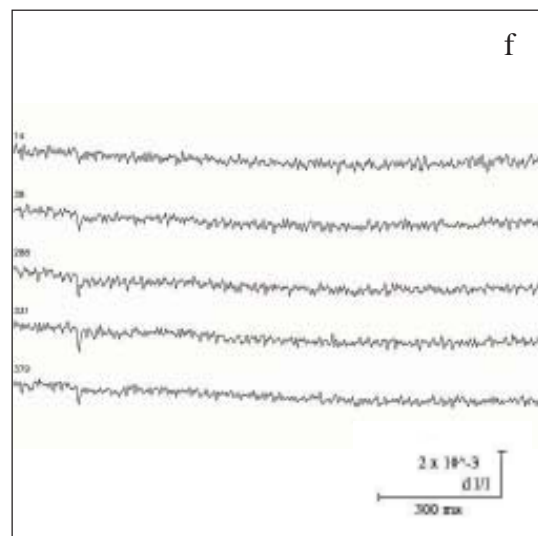
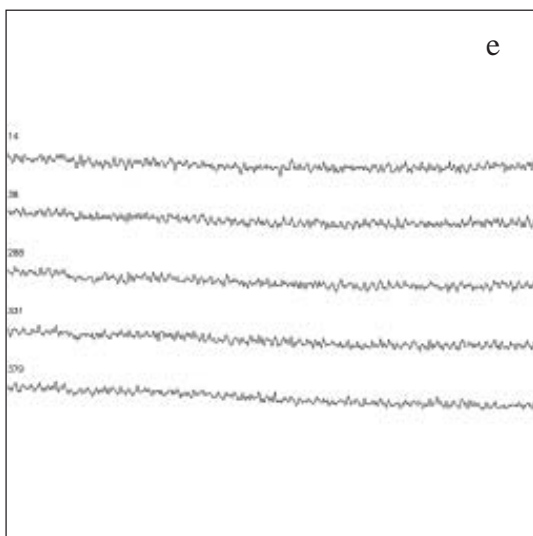
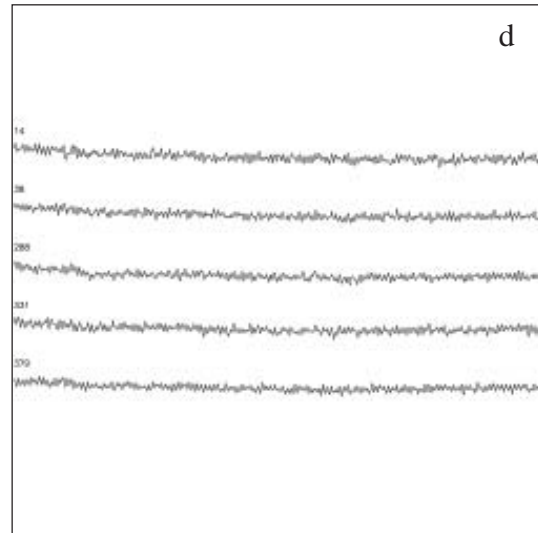
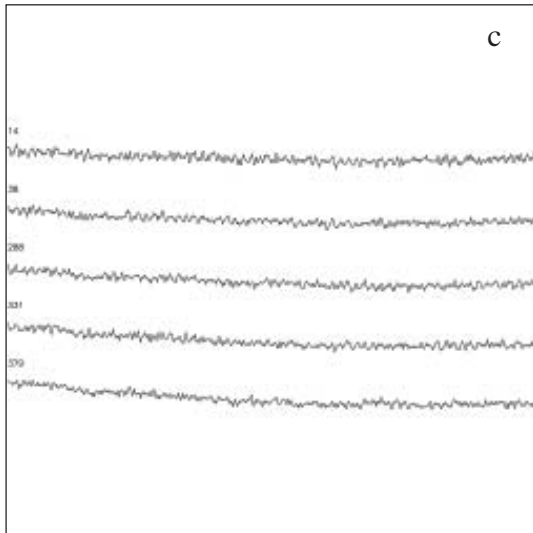
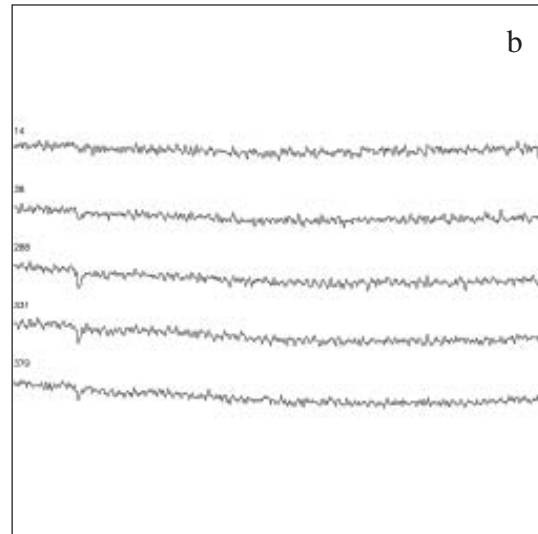
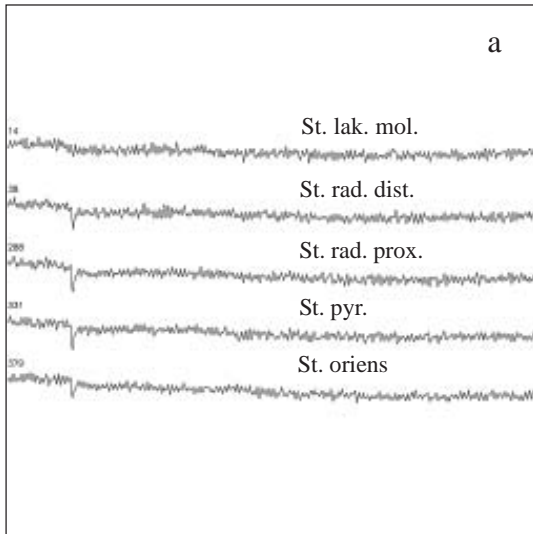
Fortsetzung Abb. 3.3-5

F2

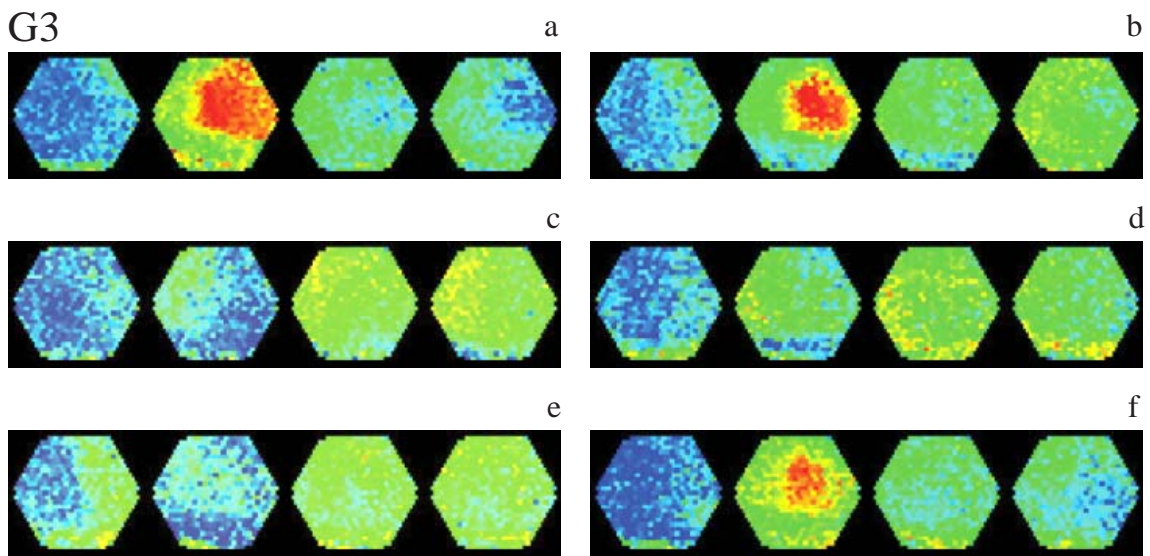
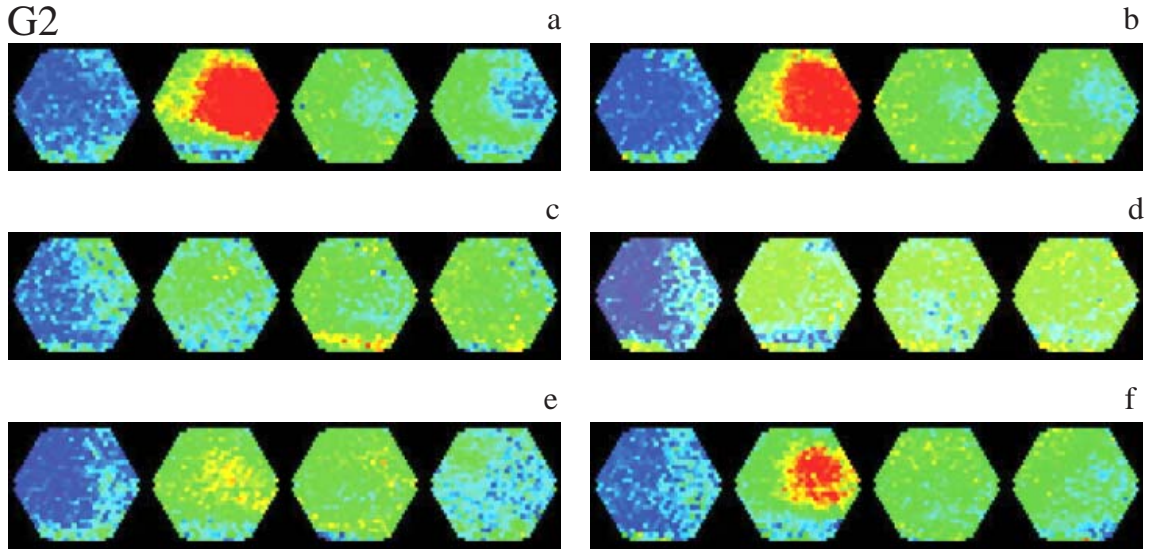
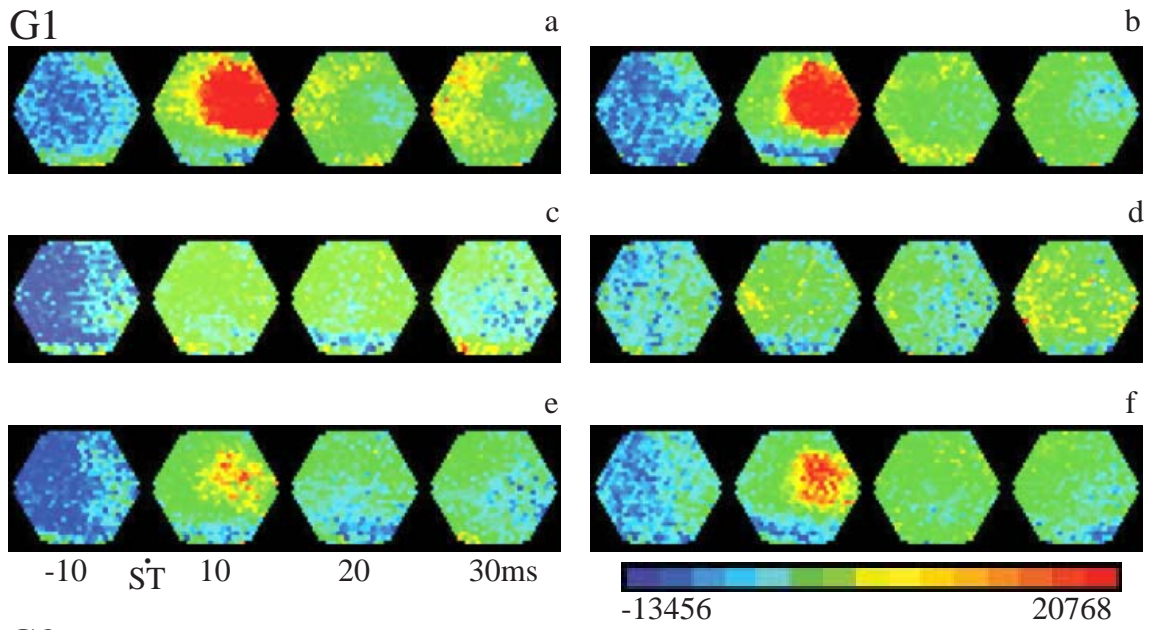


Fortsetzung Abb. 3.3-5

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-5



Fortsetzung Abb. 3.3-5

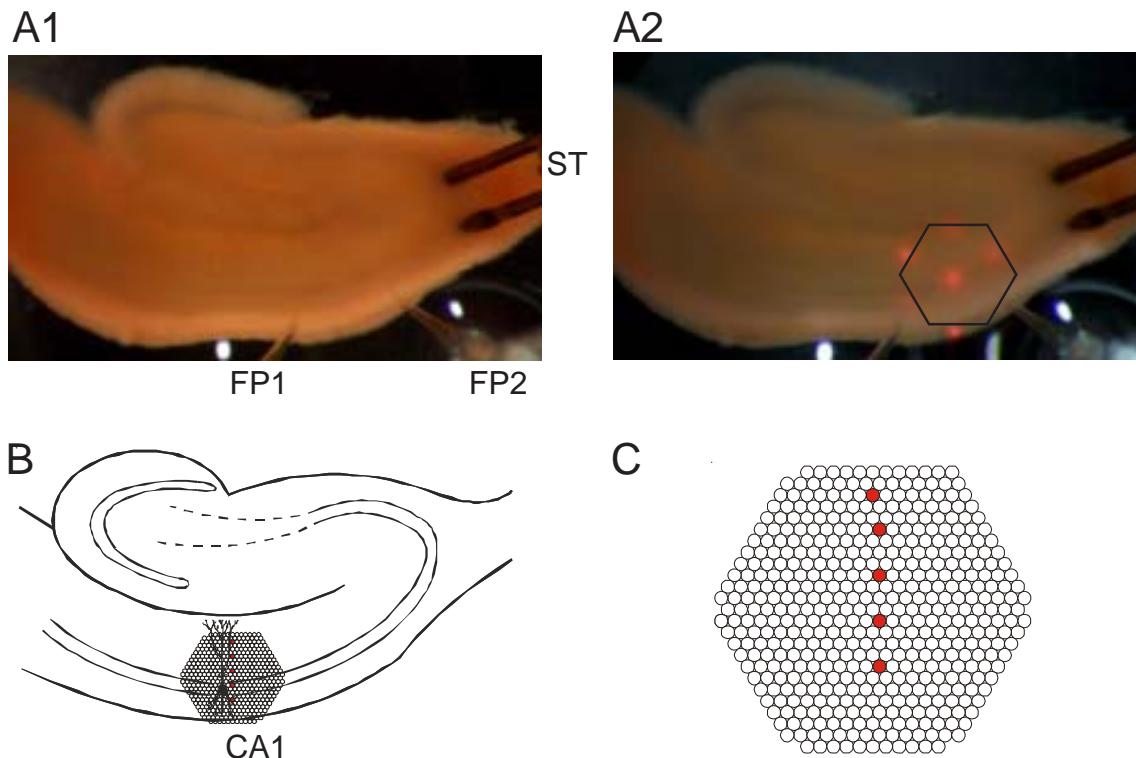
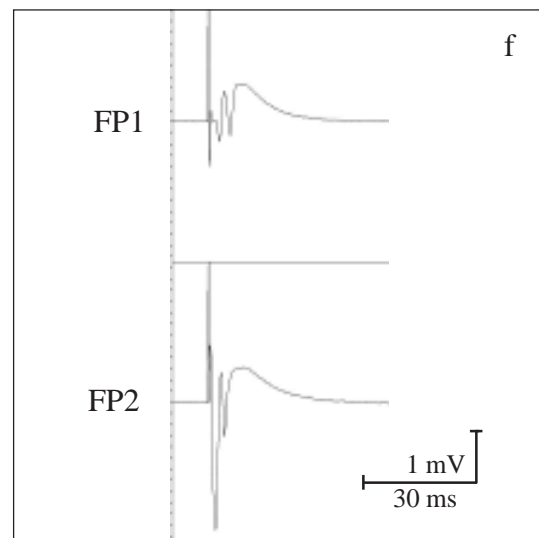
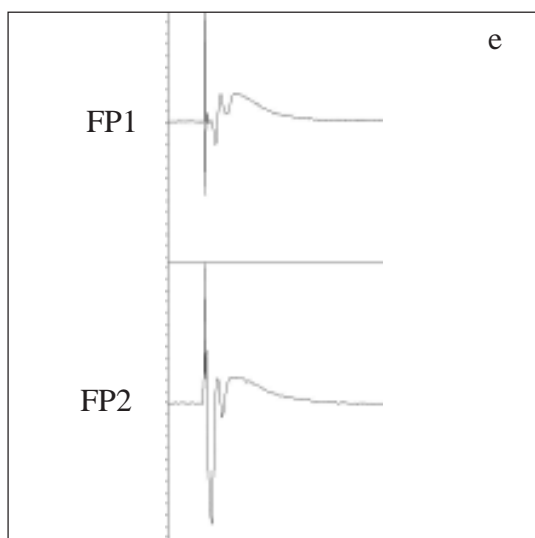
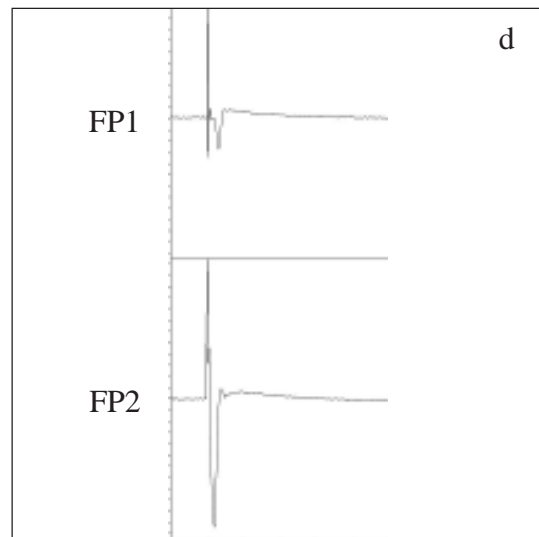
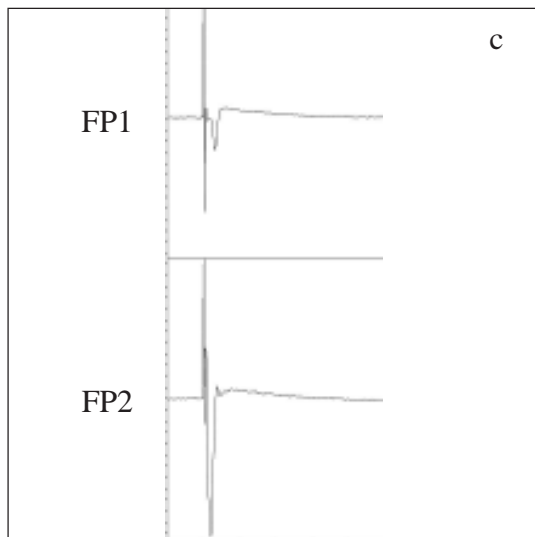
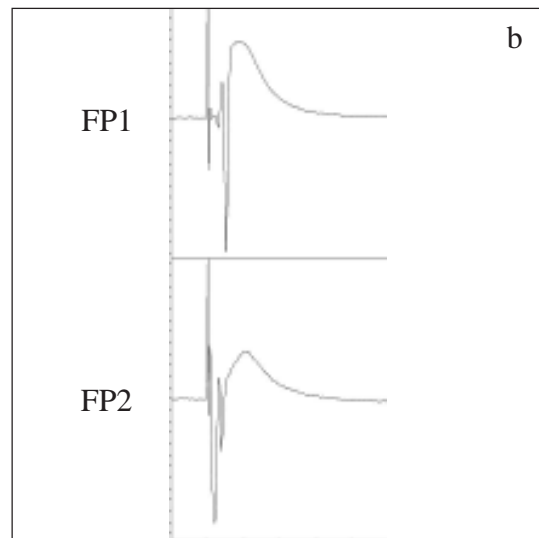
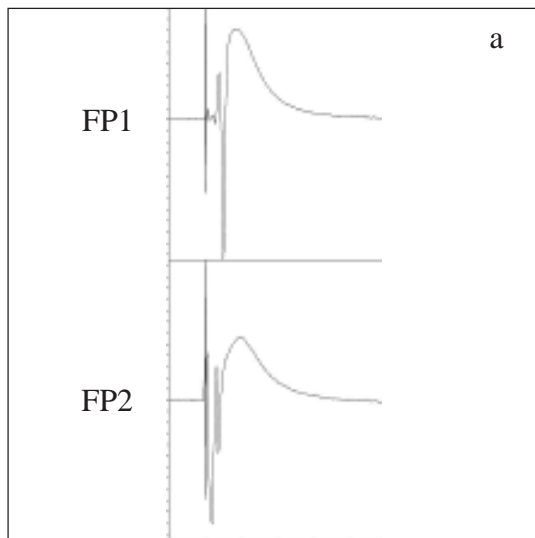


Abb. 3.3-6

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

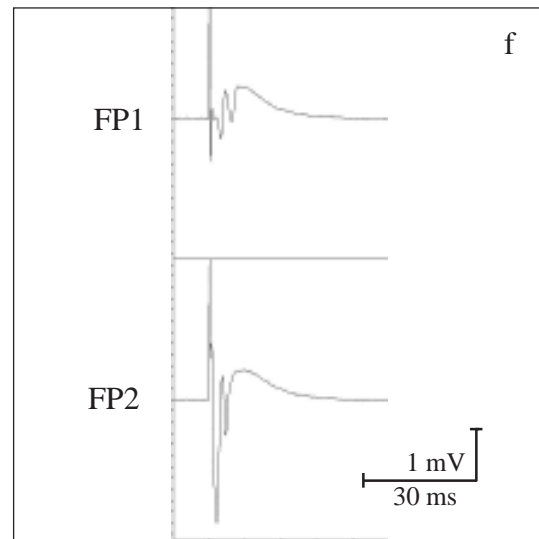
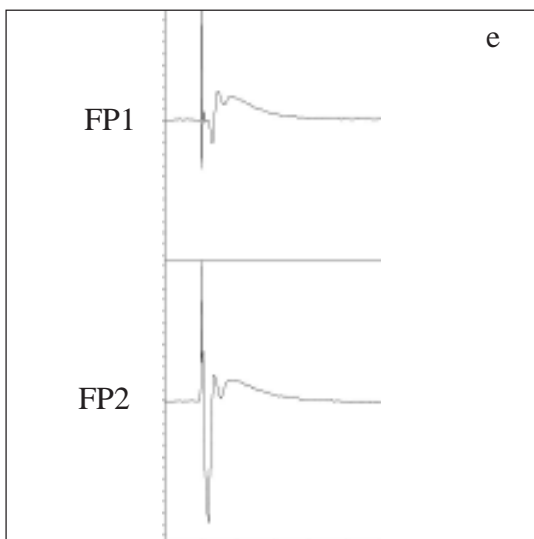
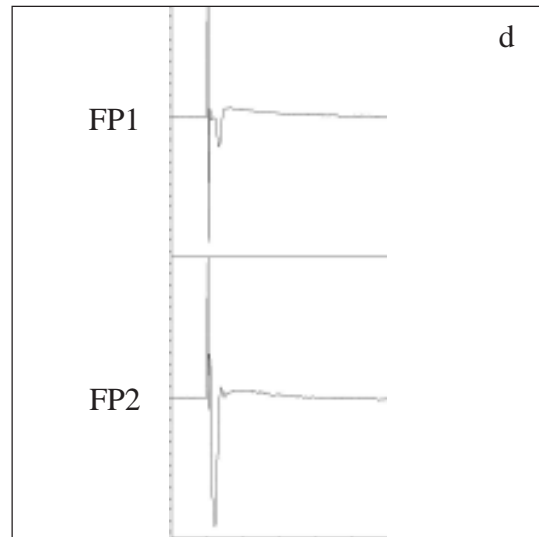
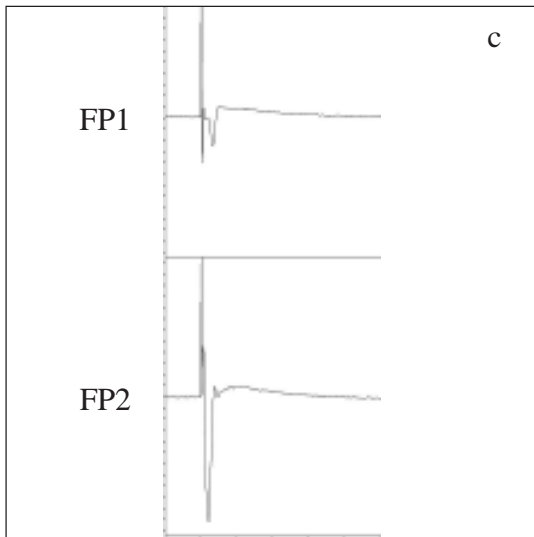
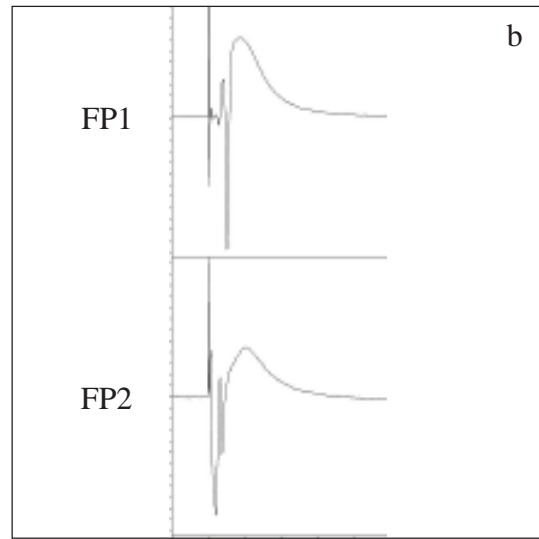
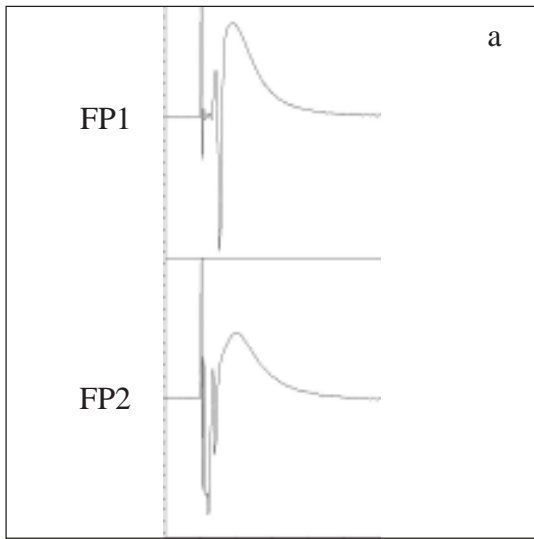
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farblich markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



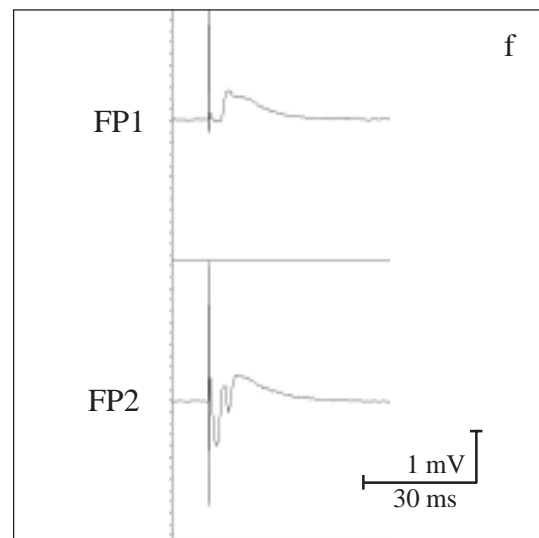
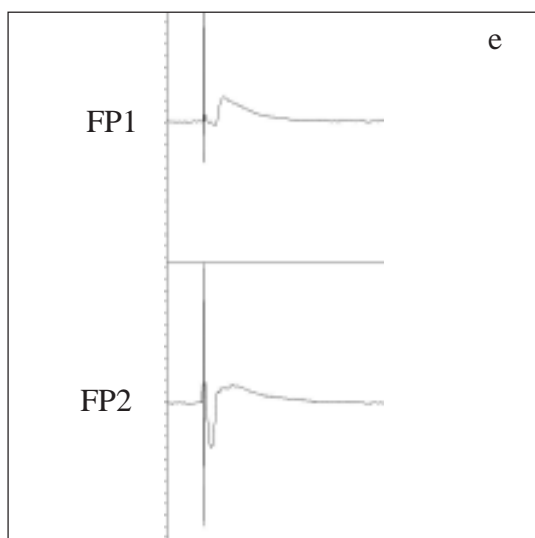
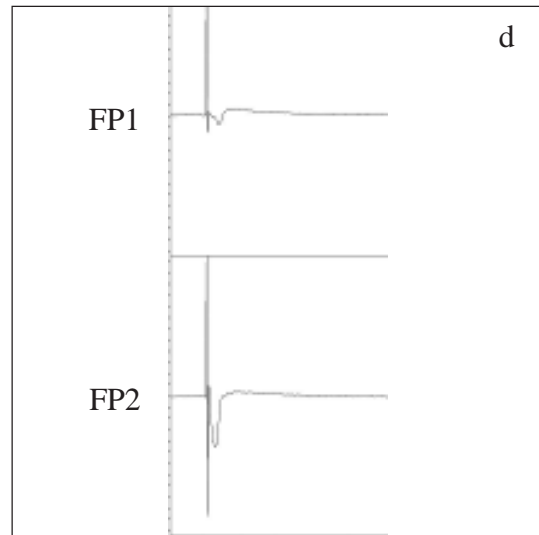
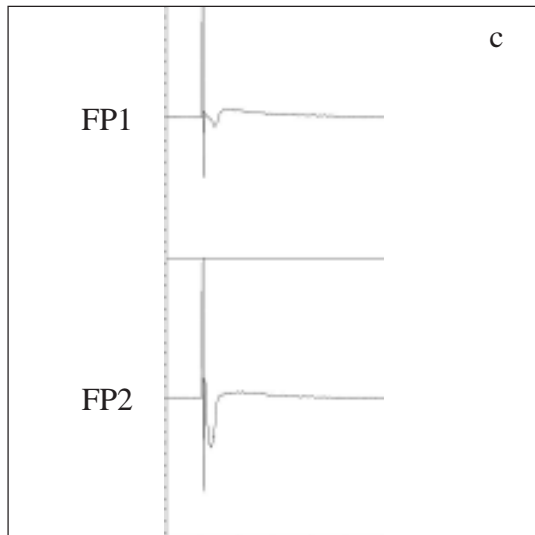
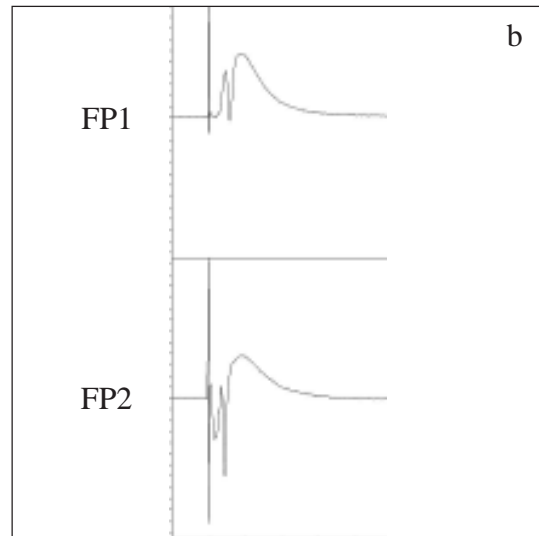
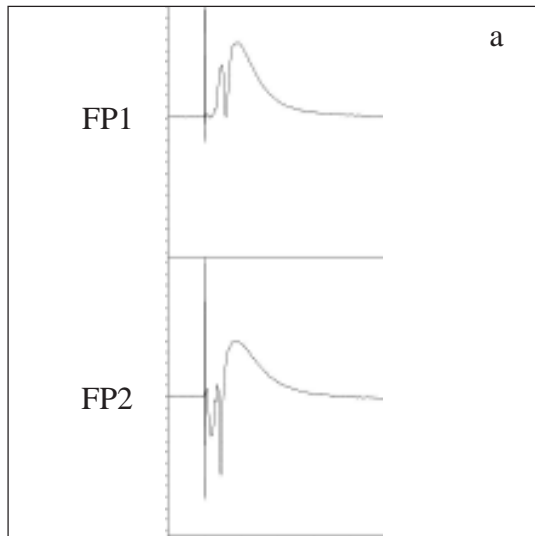
Fortsetzung Abb. 3.3-6

D2

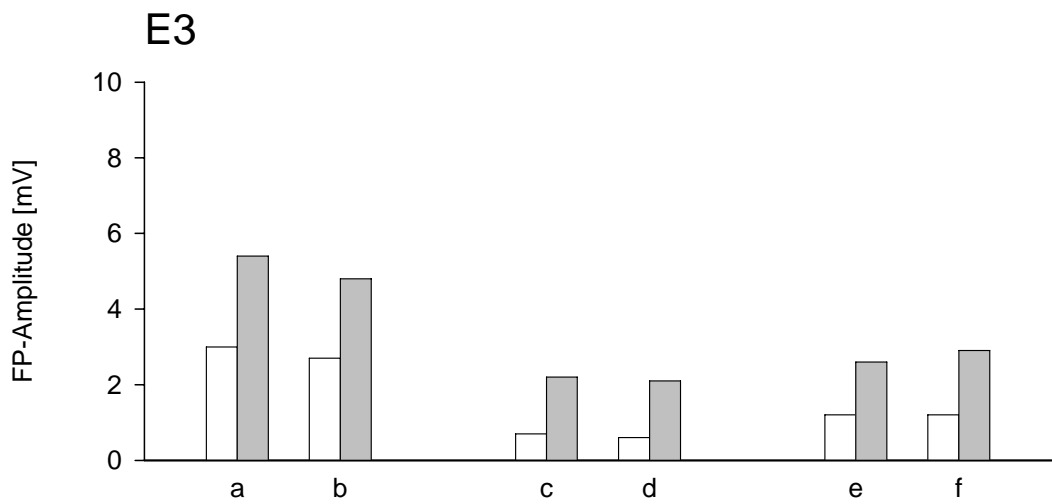
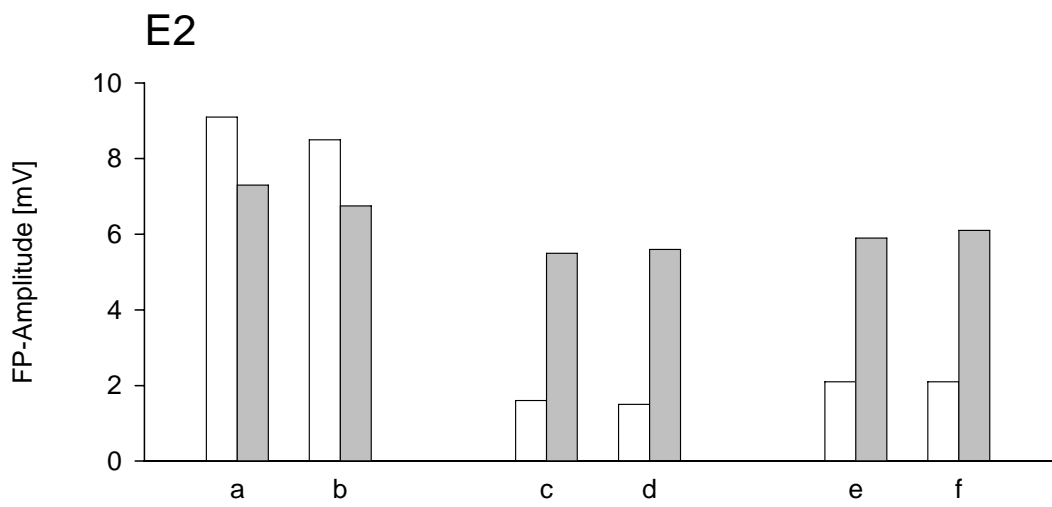
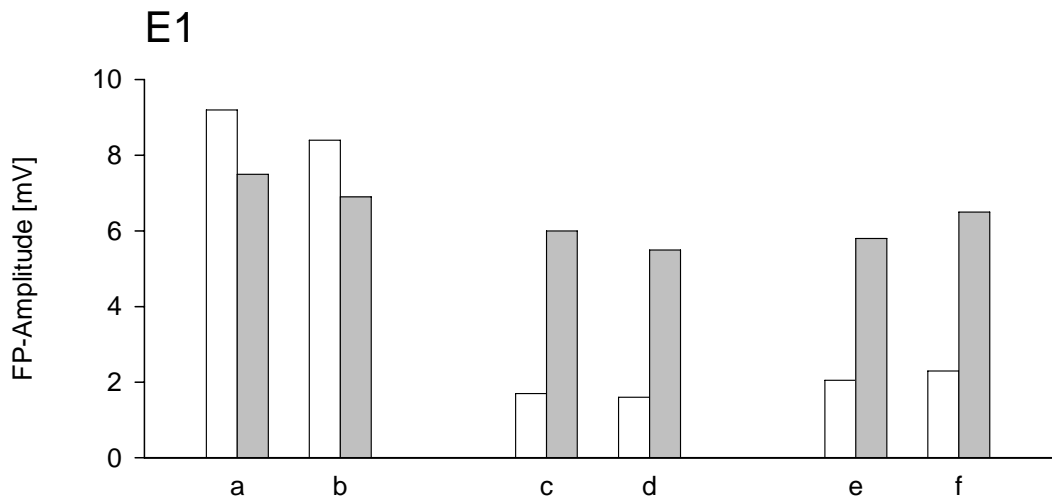


Fortsetzung Abb. 3.3-6

D3



Fortsetzung Abb. 3.3-6

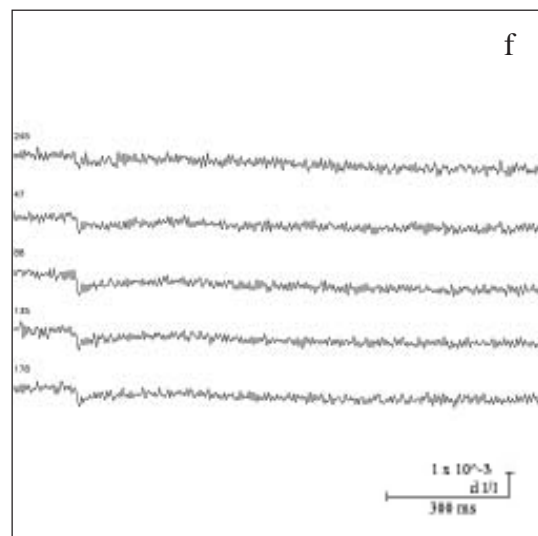
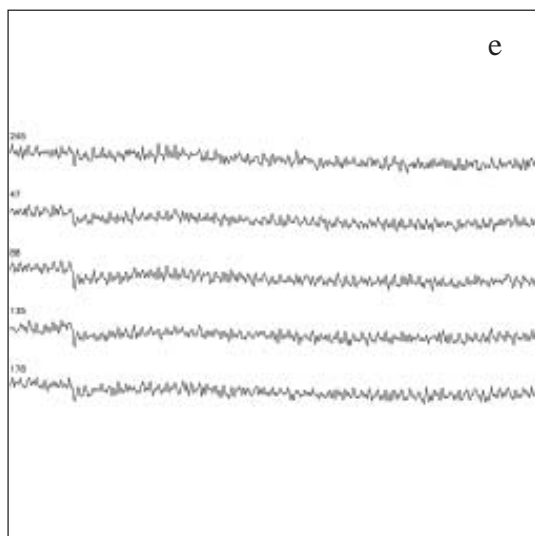
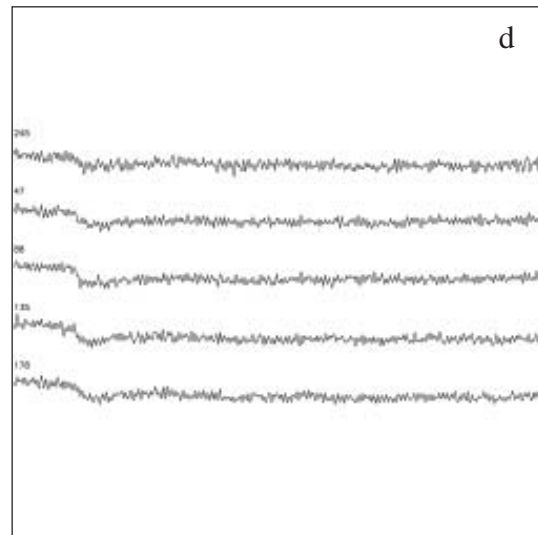
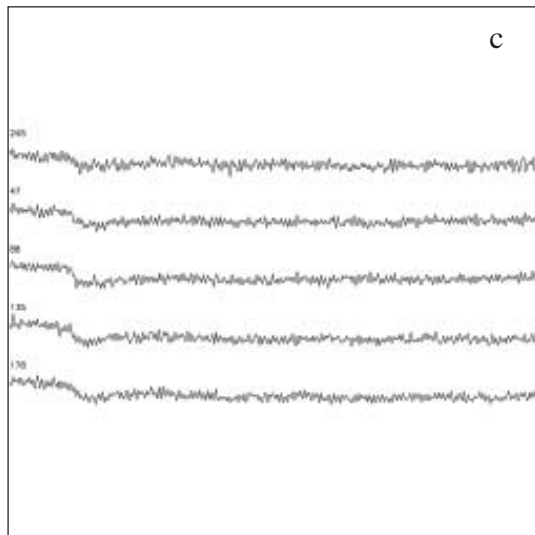
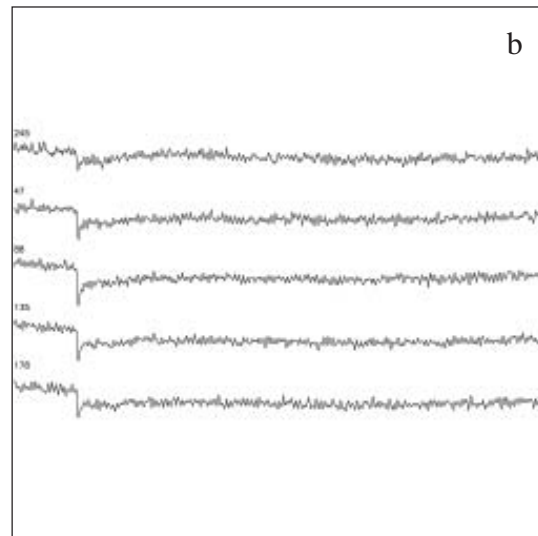
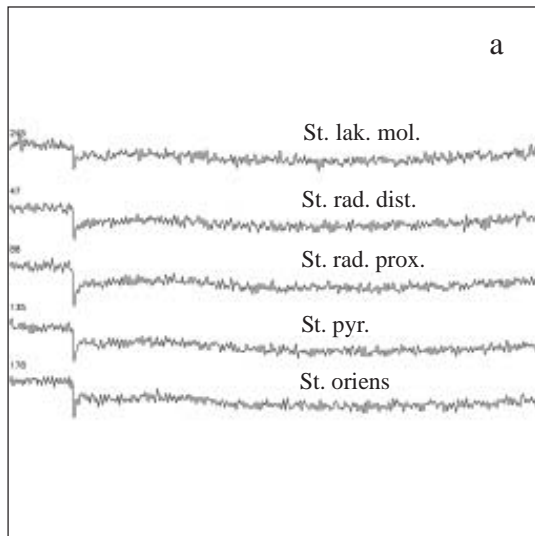


Versuchs-Protokoll



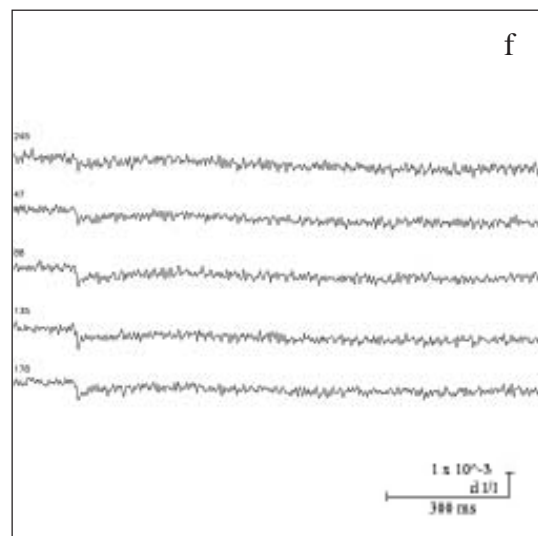
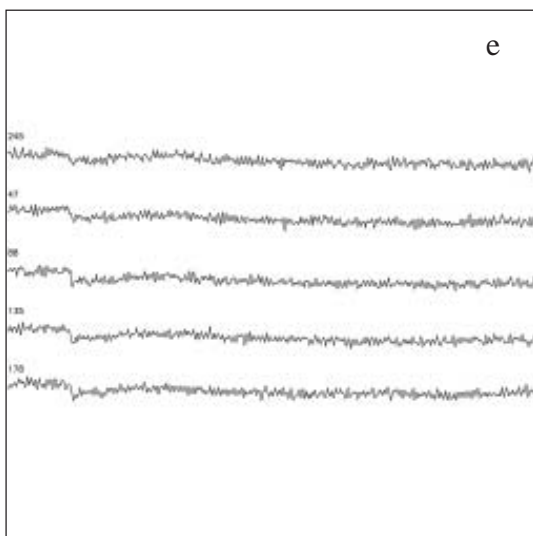
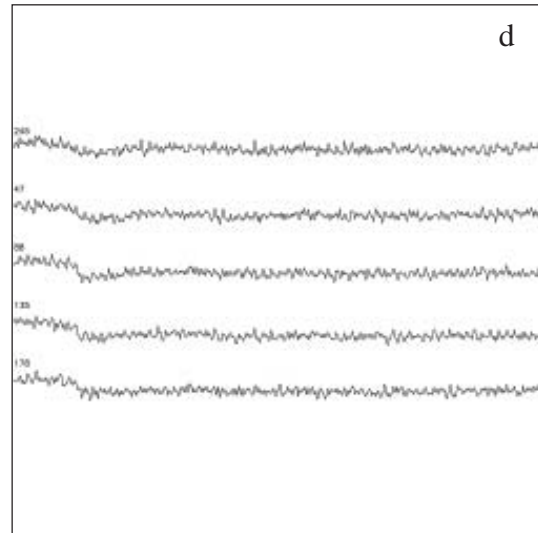
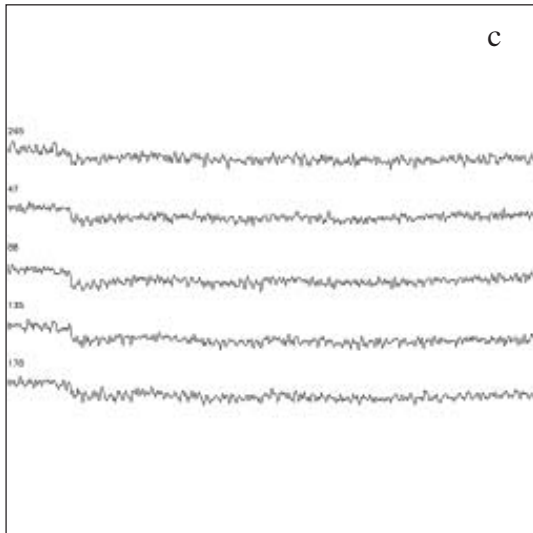
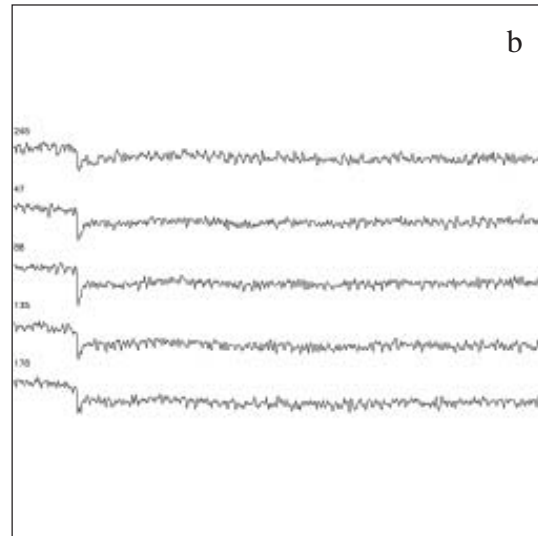
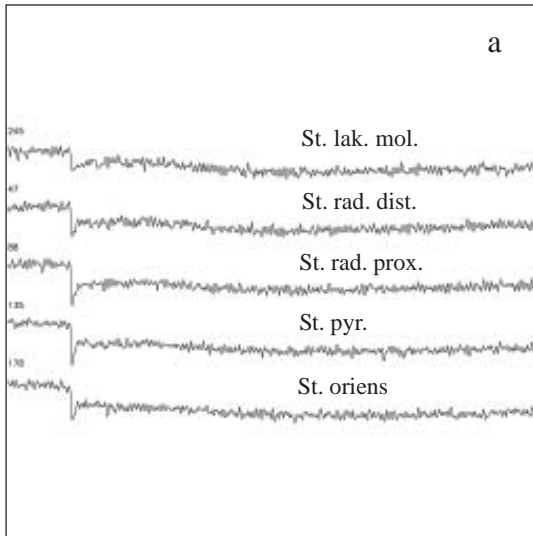
Fortsetzung Abb. 3.3-6

F1



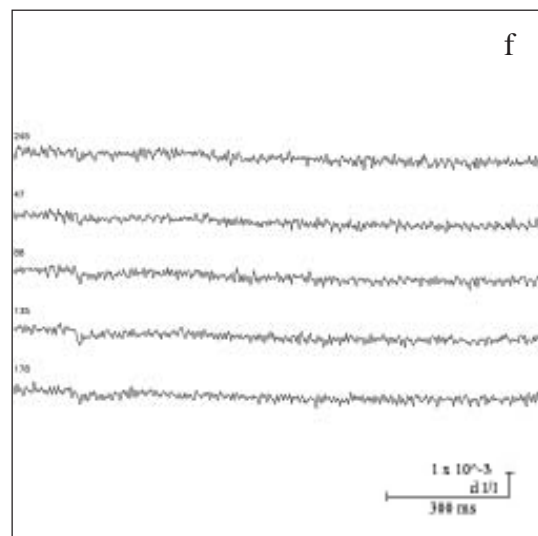
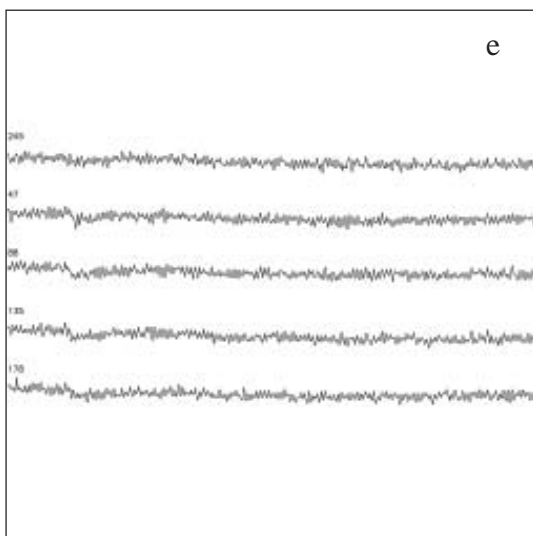
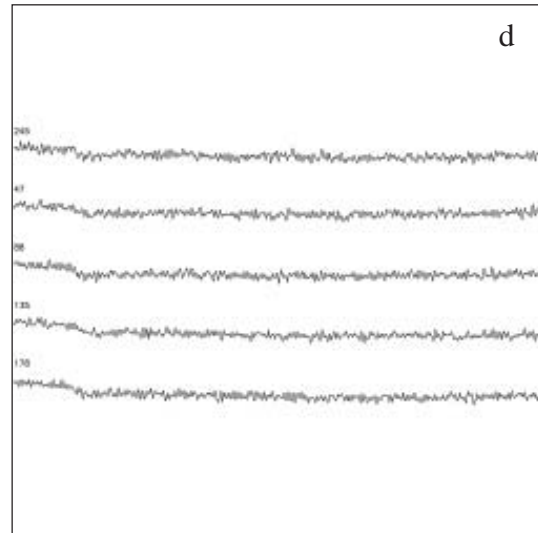
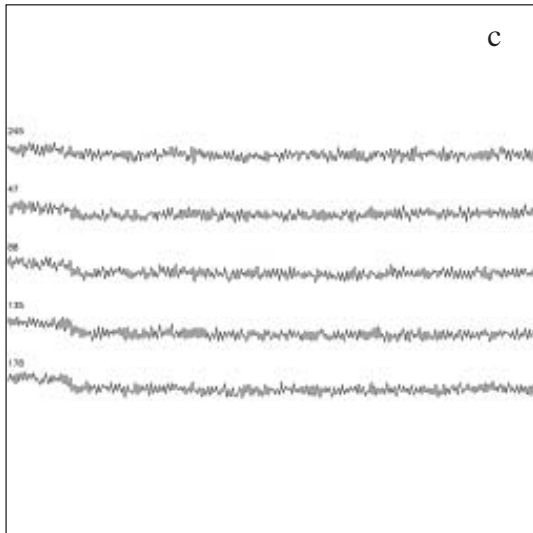
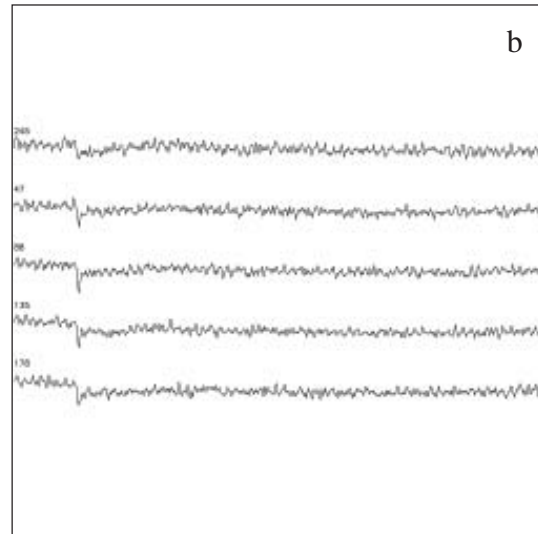
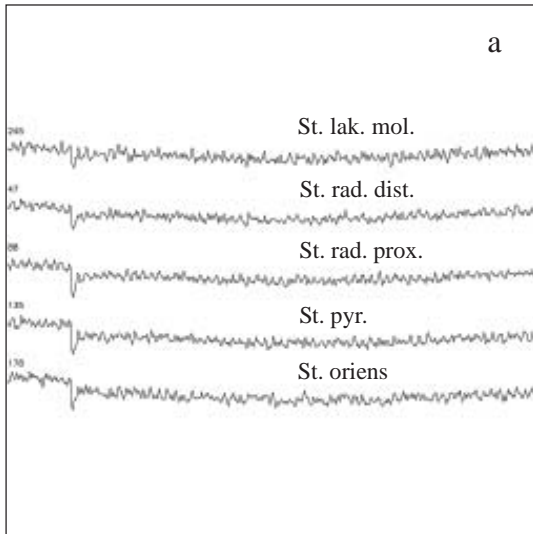
Fortsetzung Abb. 3.3-6

F2

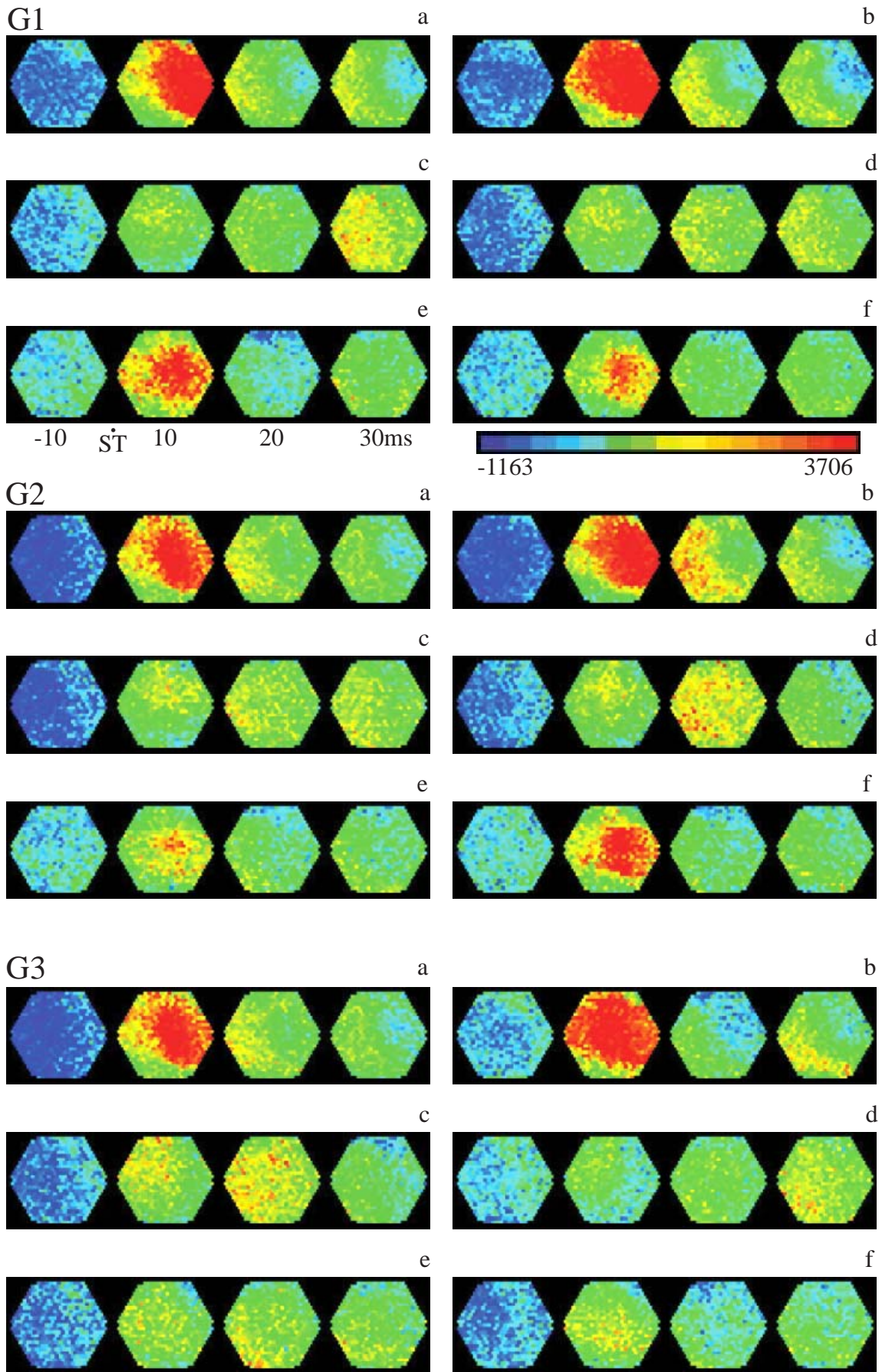


Fortsetzung Abb. 3.3-6

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-6



Fortsetzung Abb. 3.3-6

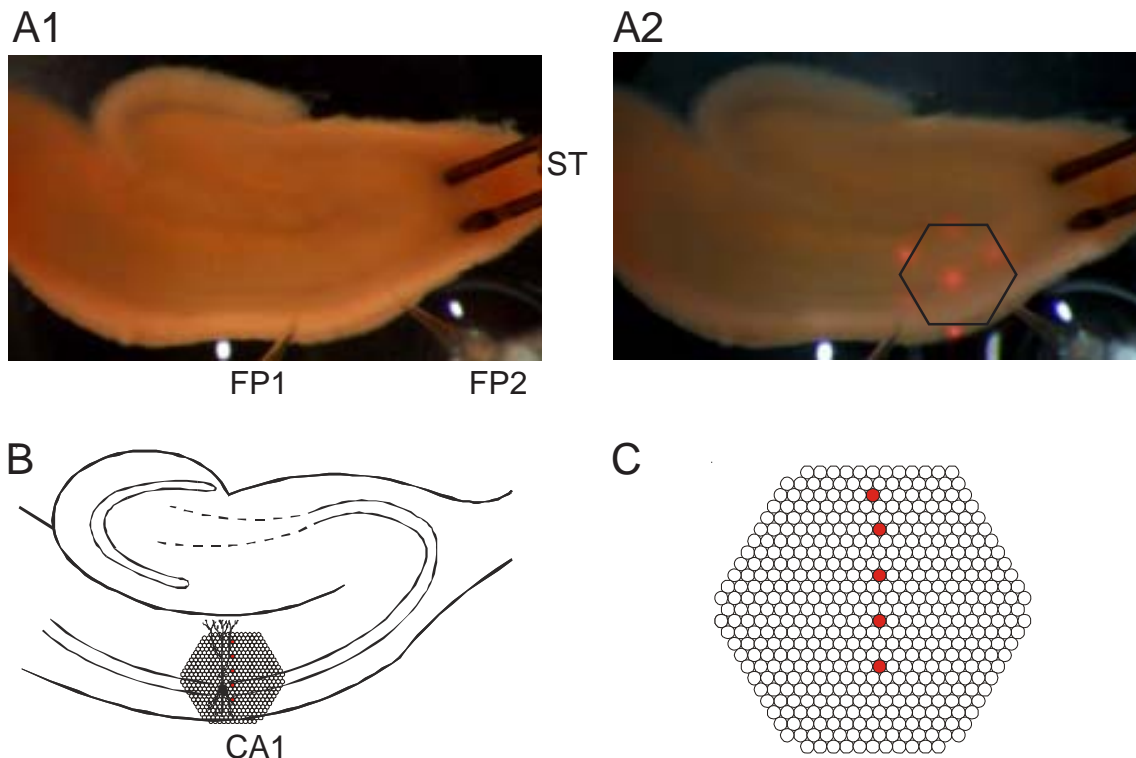
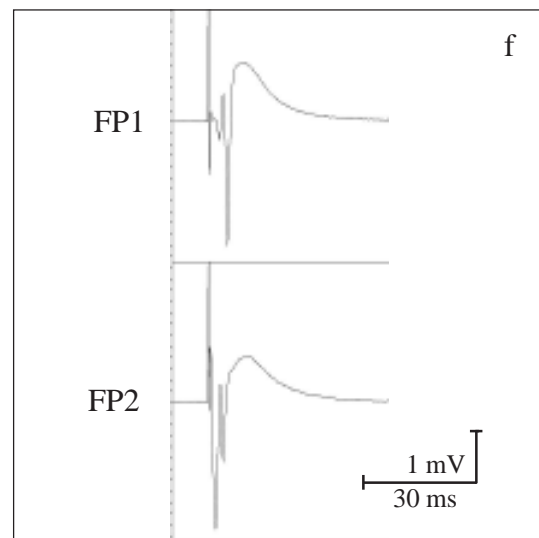
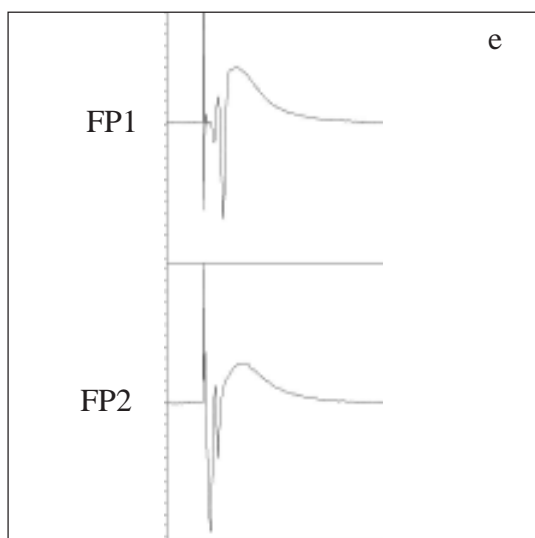
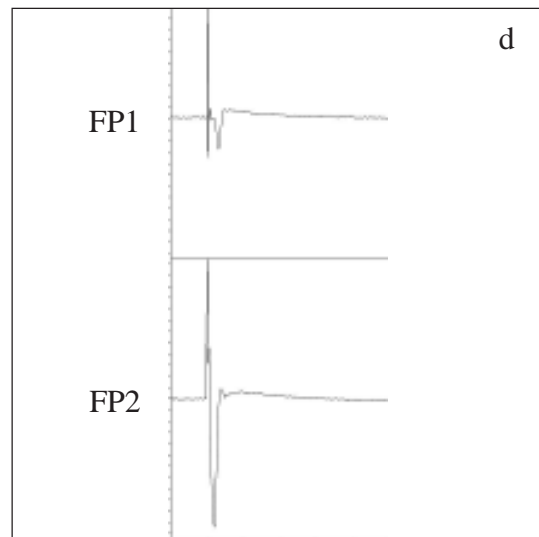
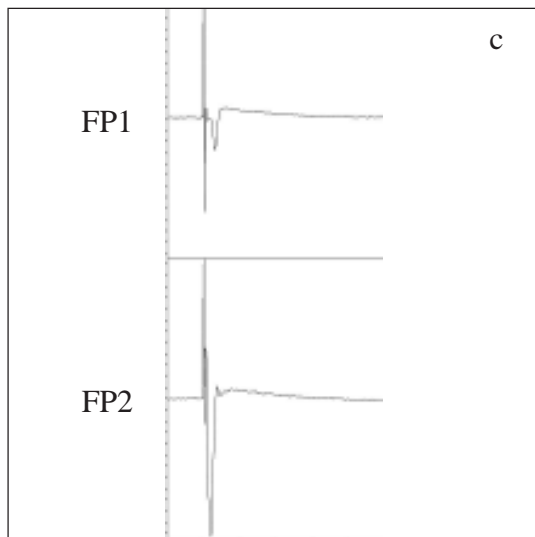
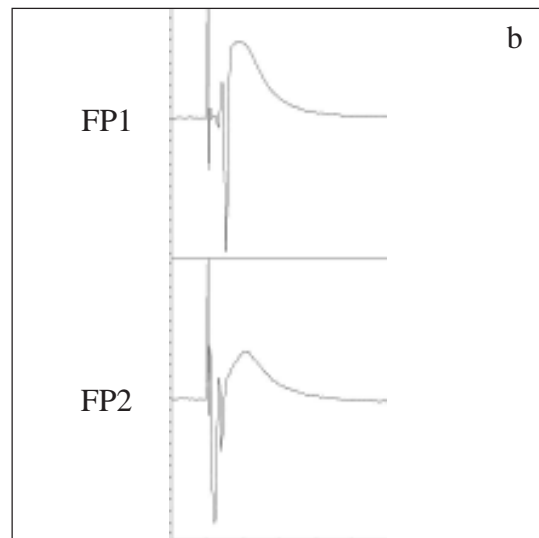
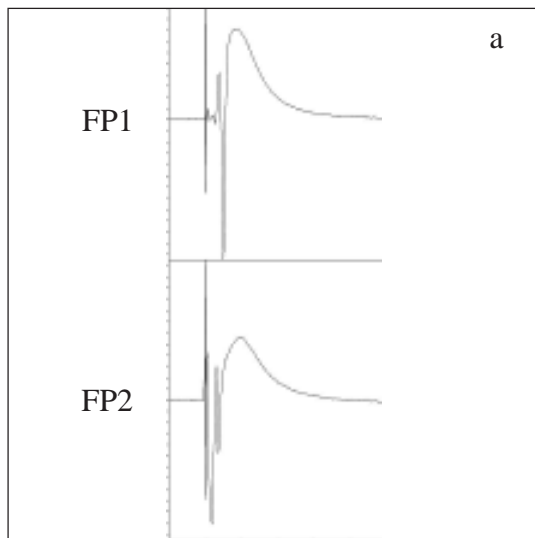


Abb. 3.3-7

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 5 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

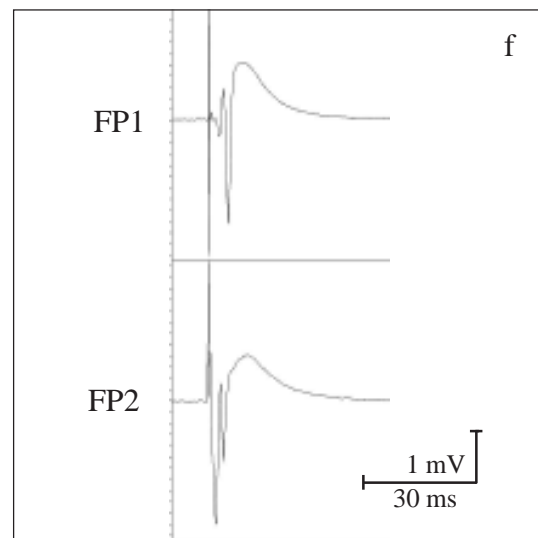
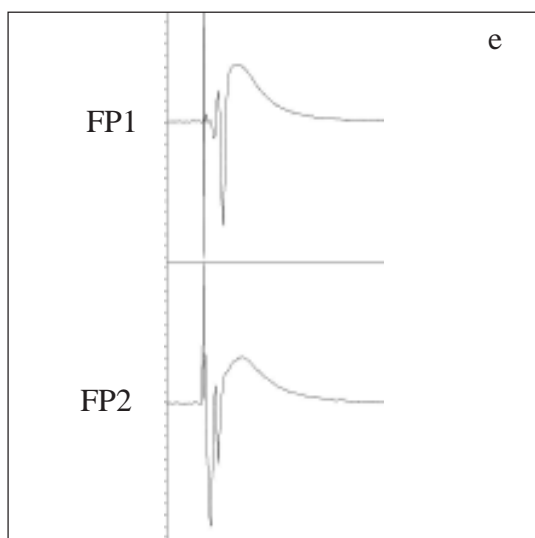
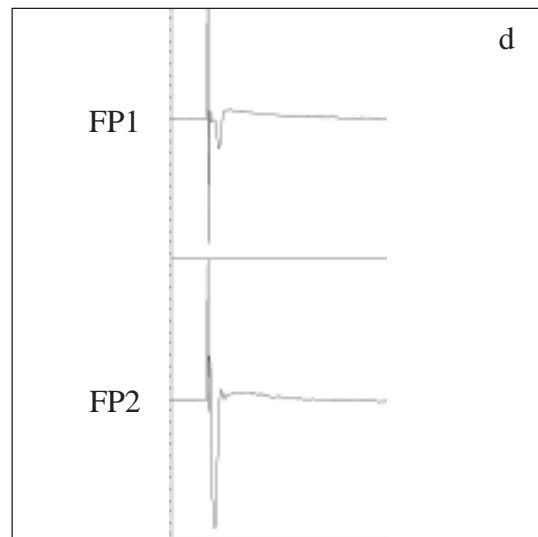
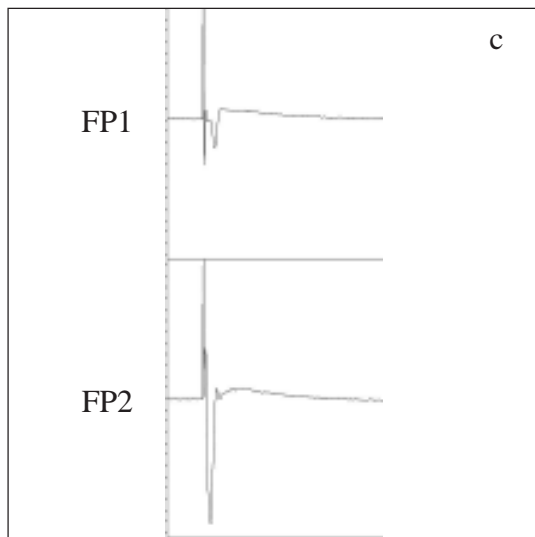
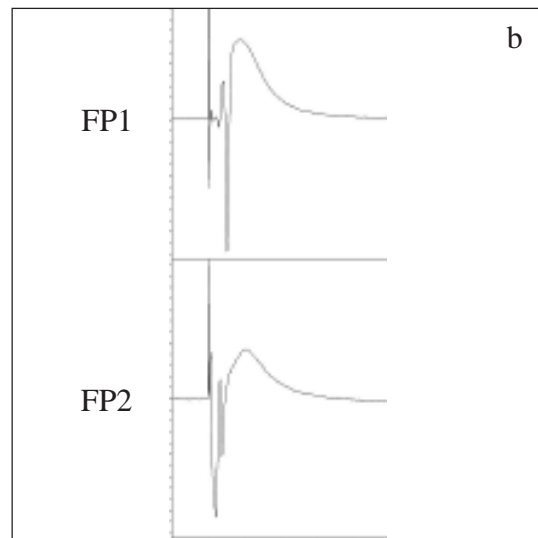
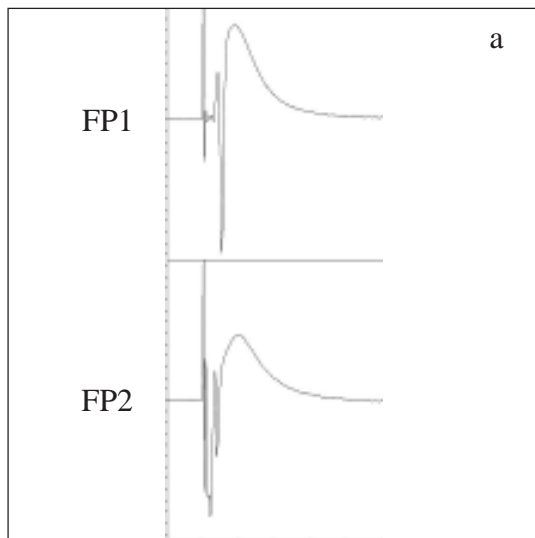
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (5 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



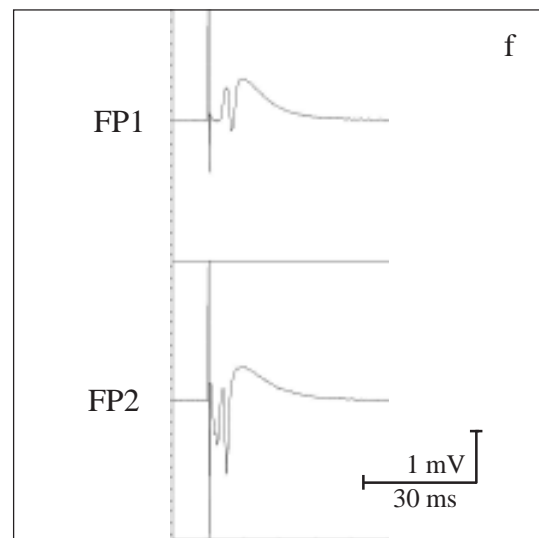
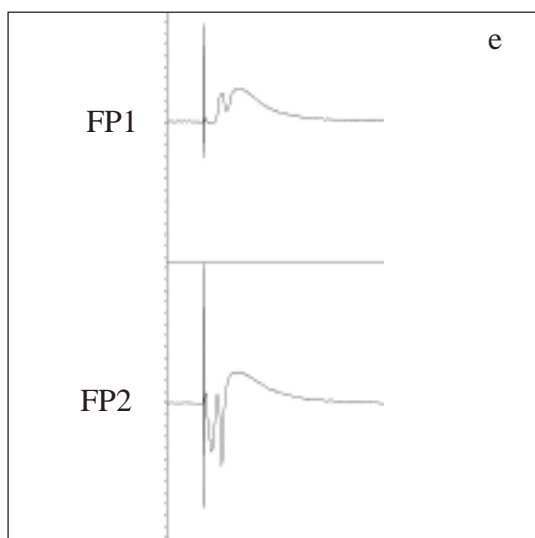
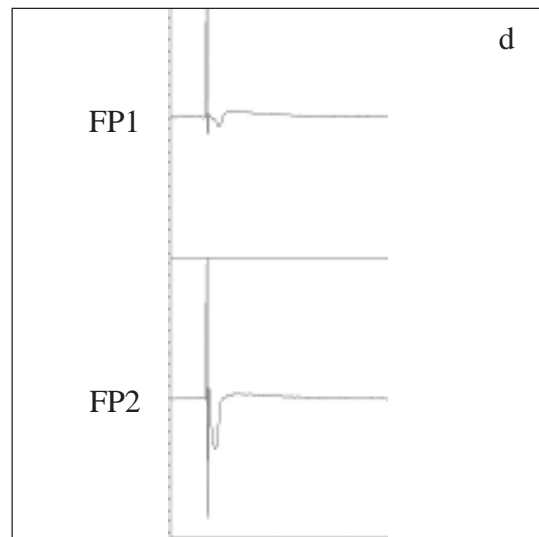
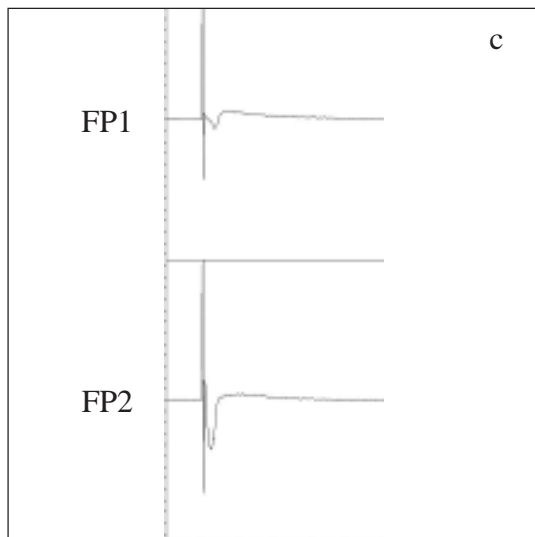
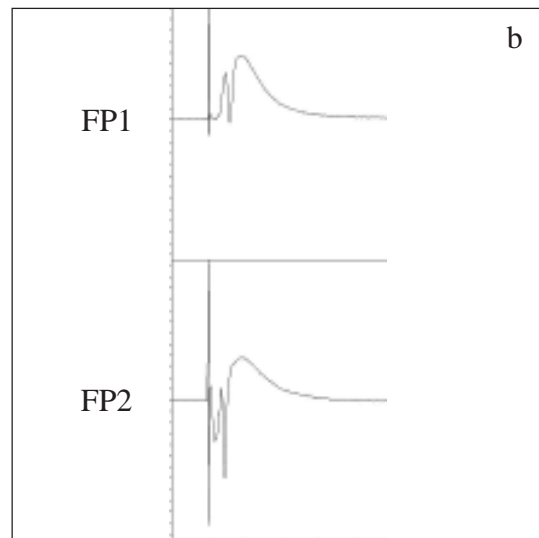
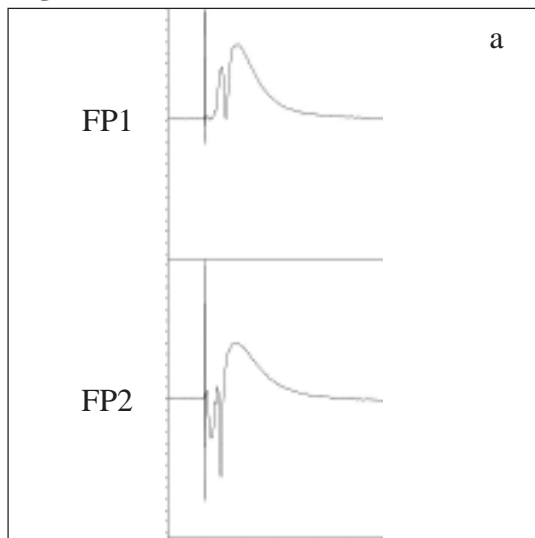
Fortsetzung Abb. 3.3-7

D2

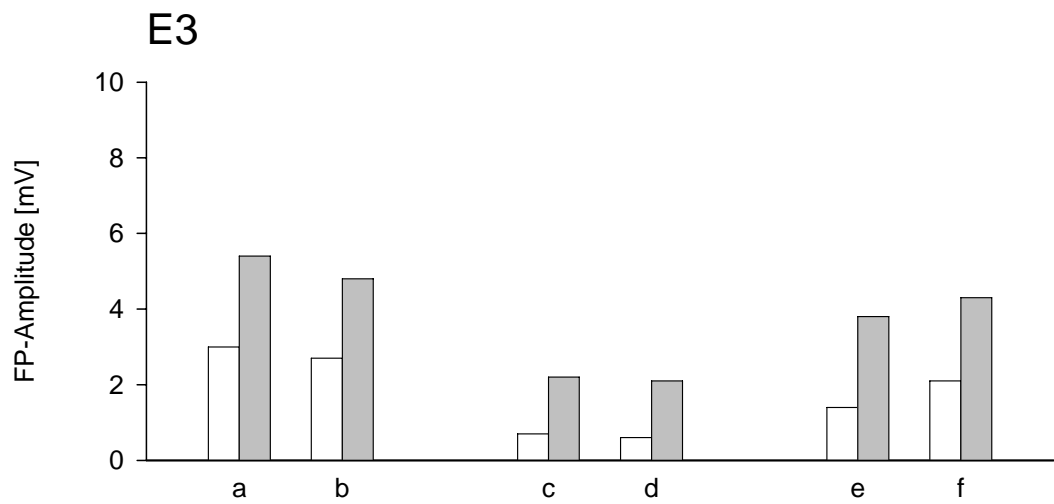
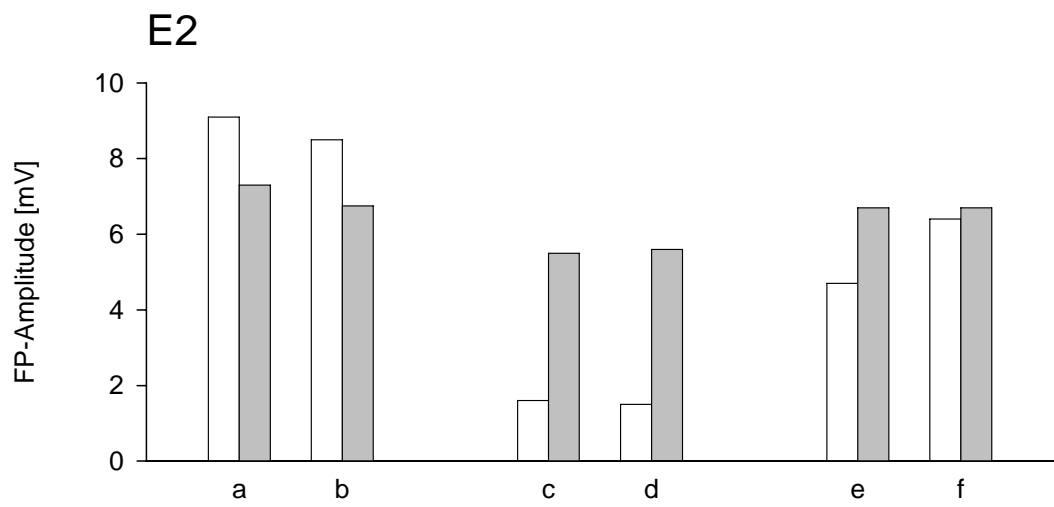
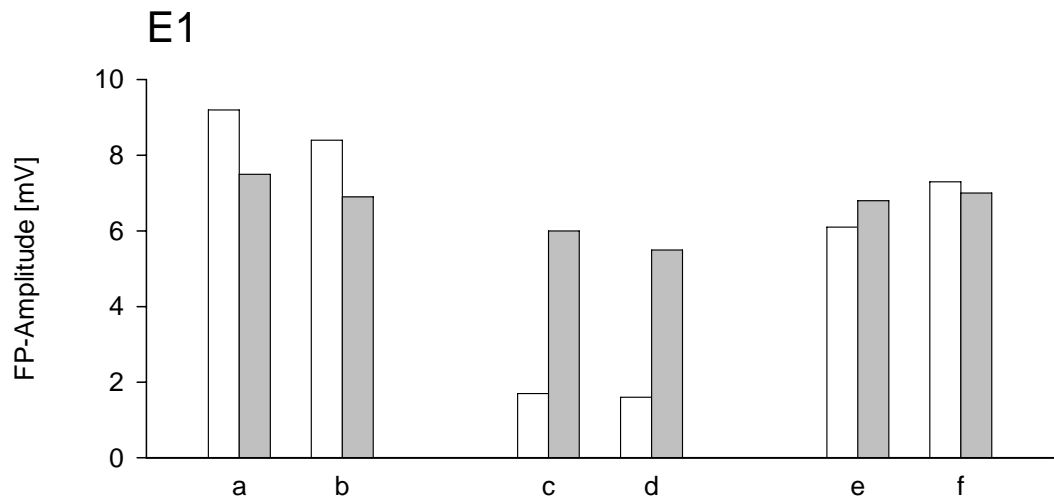


Fortsetzung Abb. 3.3-7

D3



Fortsetzung Abb. 3.3-7

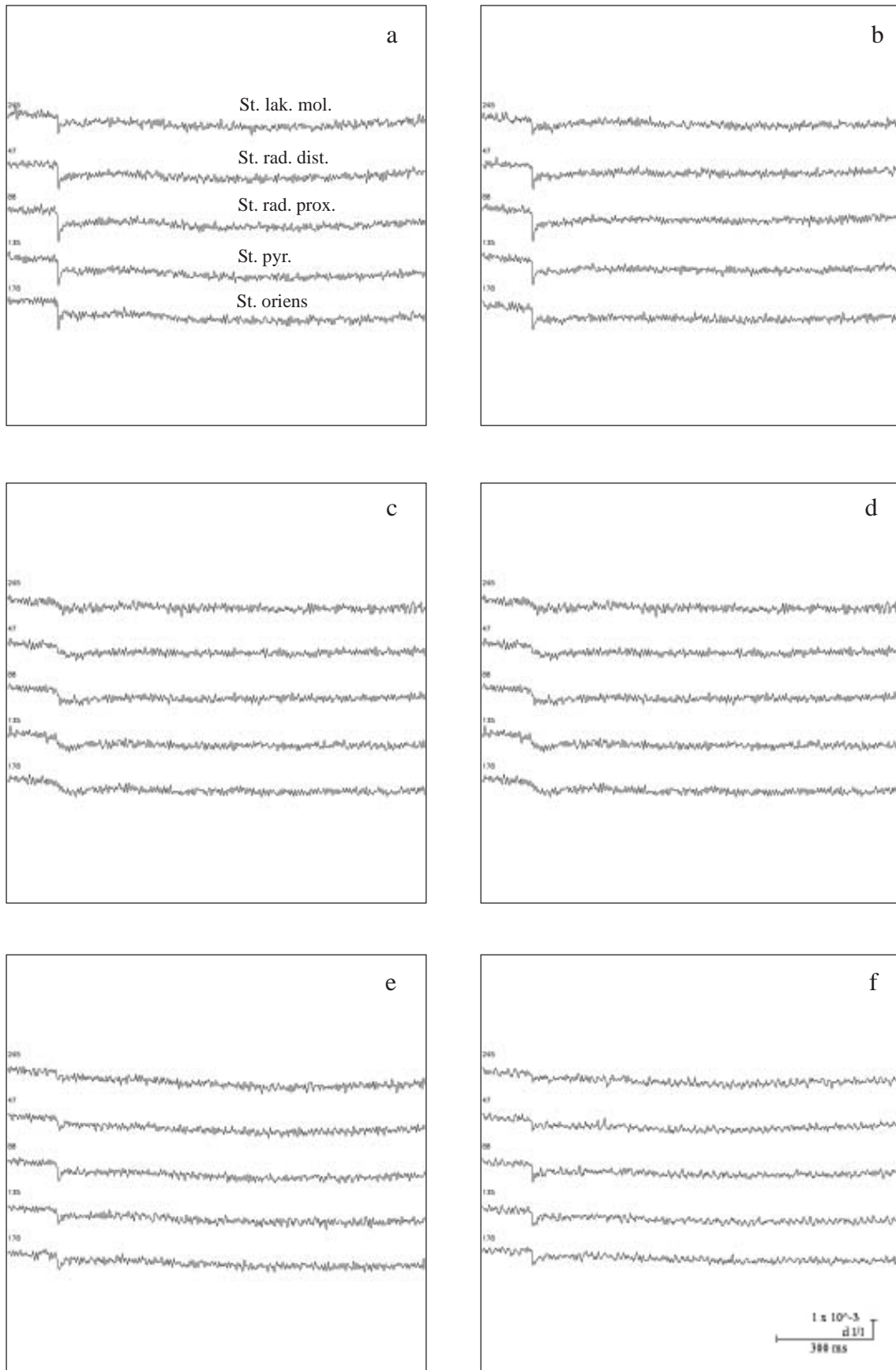


Versuchs-Protokoll



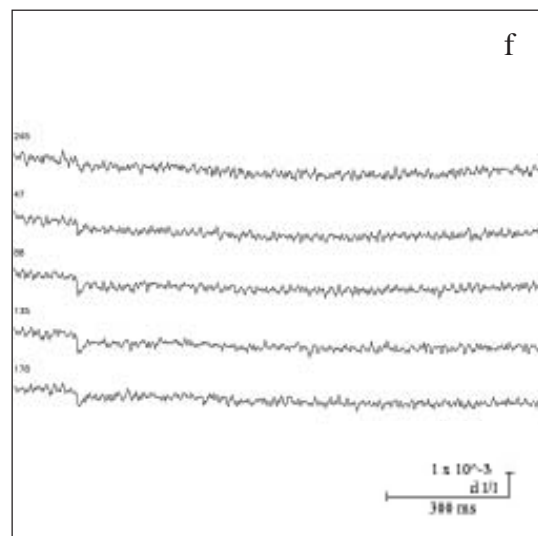
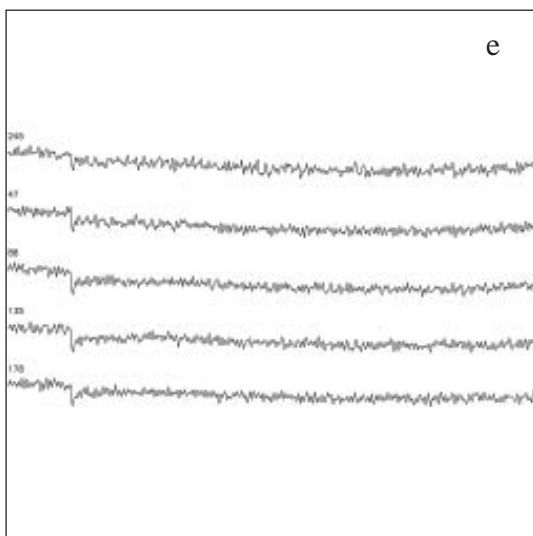
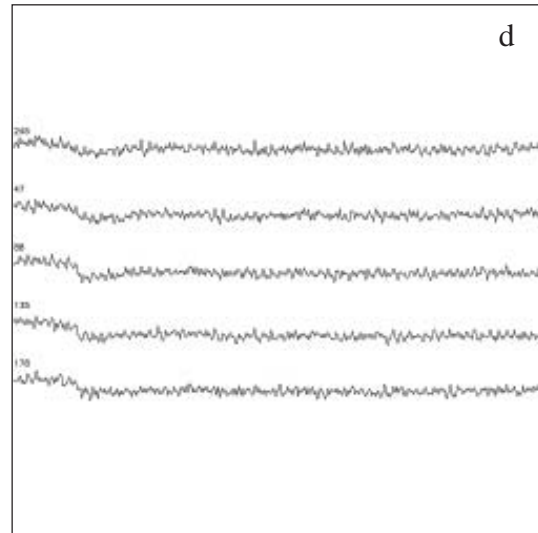
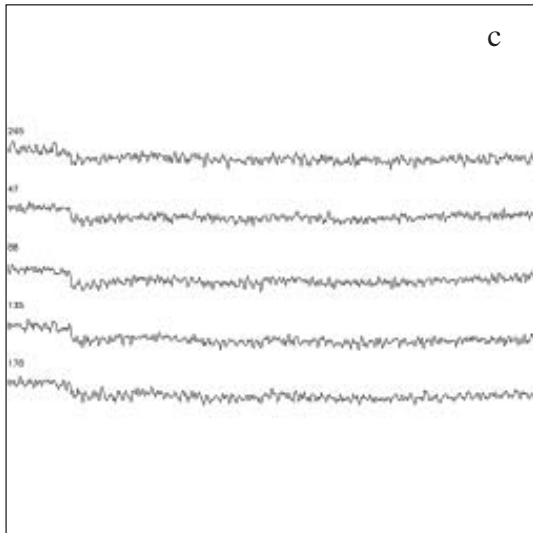
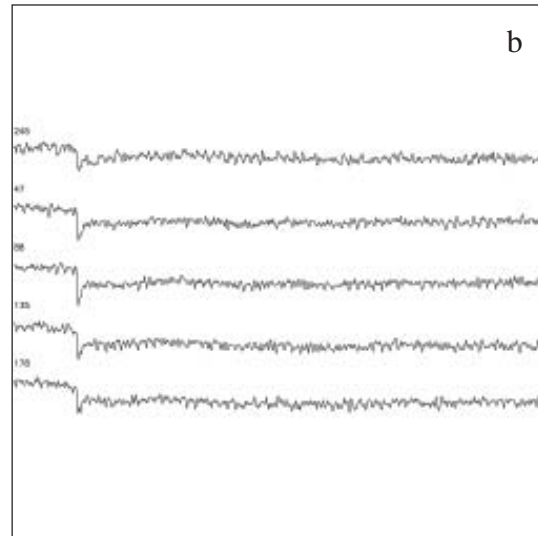
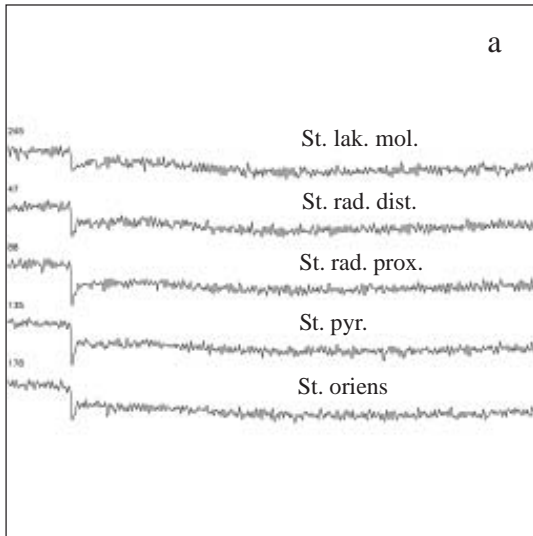
Fortsetzung Abb. 3.3-7

F1



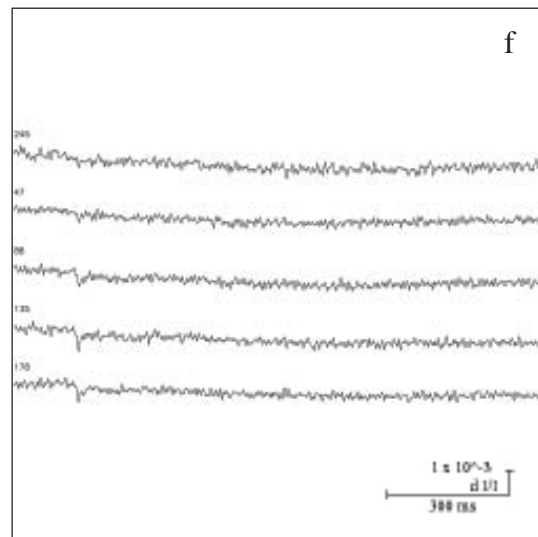
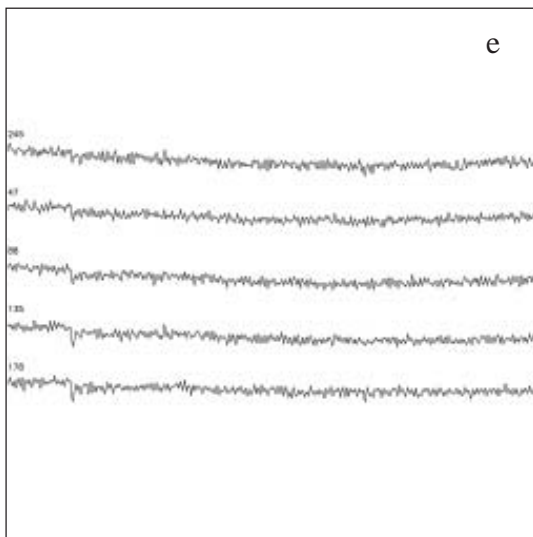
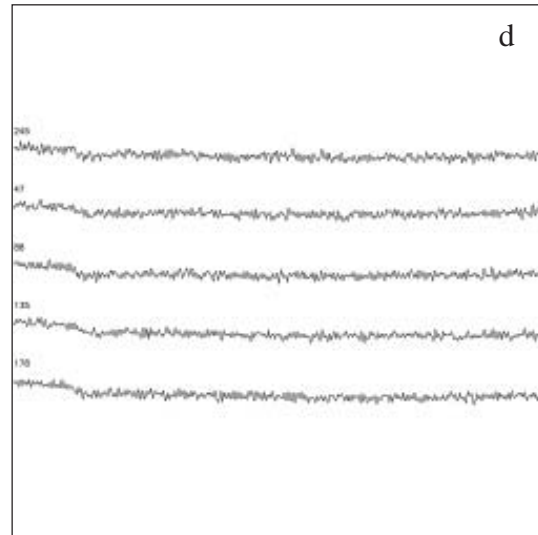
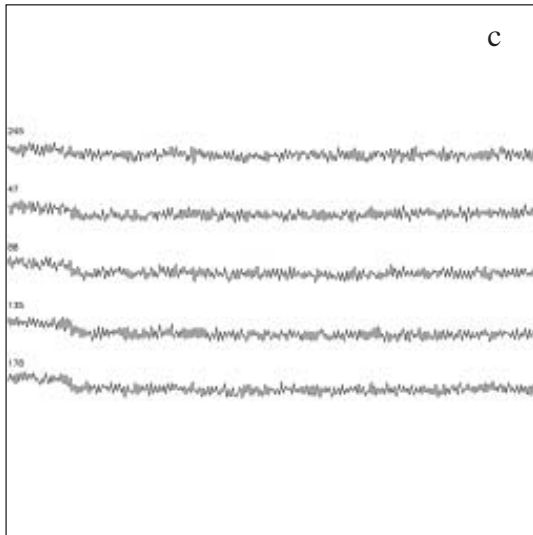
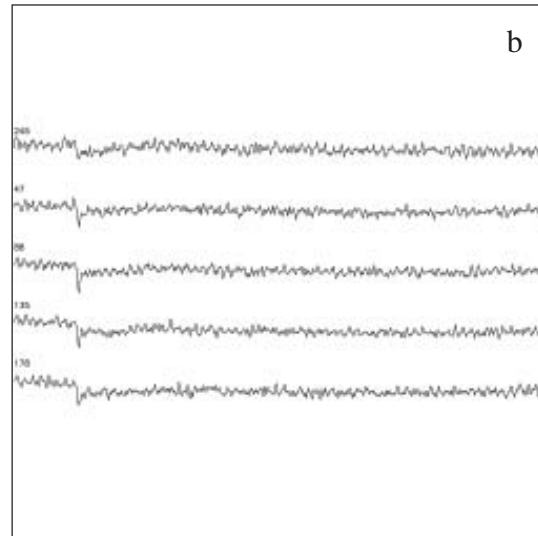
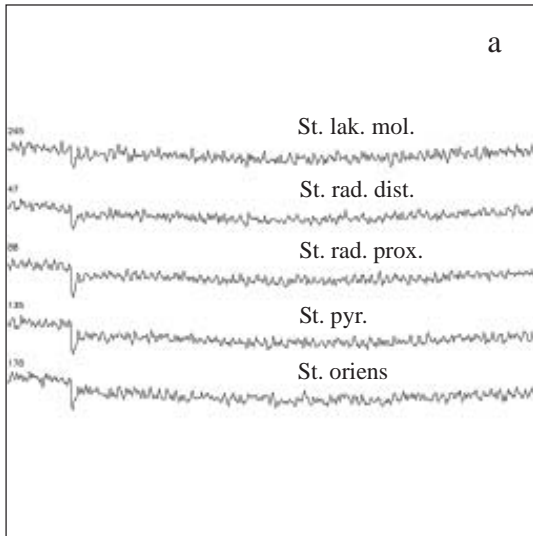
Fortsetzung Abb. 3.3-7

F2

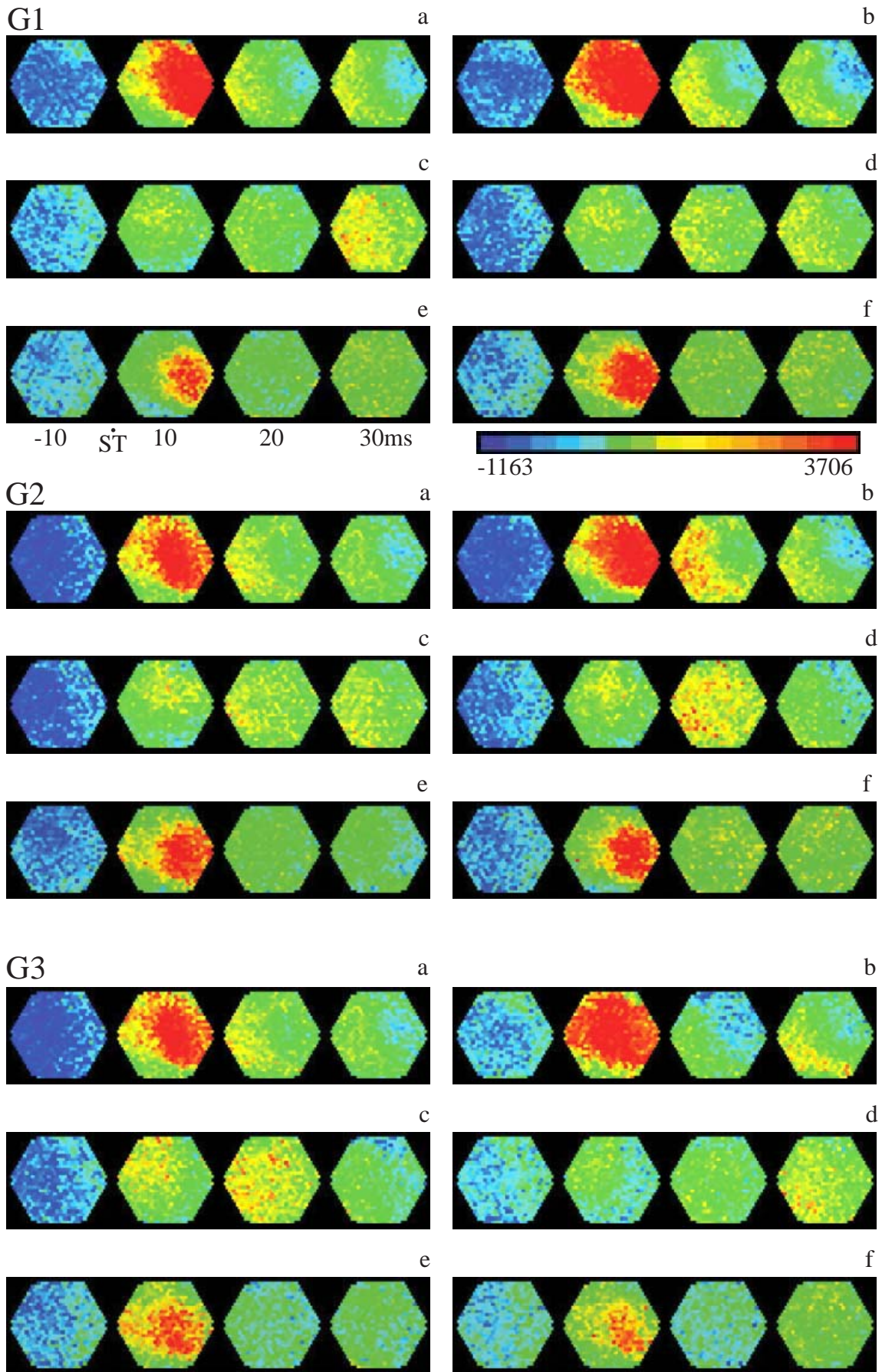


Fortsetzung Abb. 3.3-7

F3



Fortsetzung Abb. 3.3-7



Fortsetzung Abb. 3.3-7

der CNQX-Applikation und auf 1,7 mV bis 4,5 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

Bei halbmaximaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,5 mV bis 5,6 mV 25 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,7 mV bis 5,65 mV 25 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,5 mV bis 4,85 mV nach 55 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,2 mV bis 1,4 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,3 mV bis 3,3 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,4 mV bis 4,6 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,2 mV bis 4,1 mV 30 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,3 mV bis 5,7 mV 30 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,8 mV bis 2,0 mV nach 60 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,1 mV bis 1,4 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,1 mV bis 4,2 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 0,1 mV bis 3,55 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

Räumliche Ausbreitung: Bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ CNQX verkleinerte sich ebenso wie bei 20 $\mu\text{mol/l}$ das Areal der Neurone, welches durch die Reizung aktiviert wurde. Bei allen Versuchen konnte die räumliche Ausbreitung des Signals durch Zugabe von CNQX nahezu vollständig unterdrückt werden. Die größte Wirkung der Signalunterdrückung konnte man bei minimaler Reizintensität beobachten. Je nach Ausgangssituation konnte man bei dieser Konzentration eine sehr ähnliche Reaktion darstellen, wie unter der Einwirkung von 20 $\mu\text{mol/l}$ CNQX. Die räumliche Ausbreitung wurde hier mehr als halbiert und zum Teil fehlte jede Aktivierung der Neurone. Am Ende der Auswaschzeit stellte sich bei vier Versuchen das Ausgangsniveau nahezu wieder her. Hierbei ließ sich beobachten, dass sich bei maximaler und halbmaximaler

Reizintensität der Ausgangswert schneller wieder einstellte, während bei minimaler Reizung teils nur die Hälfte des Ausgangswertes, in dem von uns beobachtete Zeitraum erreicht wurde (G1 bis G3 in Abb. 3.2-1 bis Abb. 3.2-7).

3.4 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$

Maximale Reaktionen: Bei einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 4,85 mV bis 7,6 mV 20 min (c) nach Applikation auf 2,5 mV bis 5,9 mV ab und nach 35 min (d) auf 2,6 mV bis 5,55 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 4,2 mV bis 7,5 mV nach 20 min (c) auf 1,0 mV bis 2,2 mV ab und nach 35 min (d) nach Applikation auf 0,8 mV bis 1,95 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

Bei der halbmaximalen Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 5,1 mV bis 7,5 mV 10 min (c) nach Applikation auf 2,8 mV bis 5,3 mV ab und nach 25 min (d) auf 2,4 mV bis 5,3 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 4,5 mV bis 7,6 mV nach 10 min (c) auf 2,25 mV bis 2,85 mV ab und 25 min (d) nach Applikation auf 0,85 mV bis 2,1 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,4 mV bis 4,8 mV 15 min (c) nach Applikation auf 0,9 mV bis 2,15 mV ab und nach 30 min (d) auf 0,9 mV bis 2,05 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 3,9 mV bis 5,4 mV nach 15 min (c) auf 0,5 mV bis 1,05 mV ab und 30 min (d) nach Applikation auf 0,4 mV bis 0,95 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

Nach dem Auswaschen von CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 2,6 mV bis 5,55 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 4,2 mV bis 6,6 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 5,4 mV nach 65 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,8 mV bis 1,95 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 4,6 mV bis 4,65 mV 35 min (e) nach Ende der

CNQX-Applikation und auf 5,2 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

Bei halbmaximaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 2,4 mV bis 5,3 mV 25 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 3,4 mV bis 6,25 mV 25 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,85 mV bis 5,1 mV nach 55 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,85 mV bis 2,1 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 4,1 mV bis 4,8 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,9 mV bis 4,9 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 0,9 mV bis 2,05 mV 30 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 1,5 mV bis 2,9 mV 30 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,0 mV bis 3,4 mV nach 60 min (f) zu; bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 0,4 mV bis 0,95 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 2,15 mV bis 2,4 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 4,4 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

Räumliche Ausbreitung: Bei einer Konzentration von 1 mol/l CNQX ließ sich noch ein deutlicher blockierender Effekt von CNQX beobachten, der bei maximaler Reizintensität am ausgeprägtesten war. Bei halbmaximaler Reizintensität ließ sich nur eine geringe blockierende Wirkung feststellen, während bei minimaler Reizintensität der blockierende Effekt wieder sehr ausgeprägt war. Bei dieser geringen Konzentration des Rezeptor-Blockers, trat der Effekt leicht verzögert ein, so dass wir eine maximale Unterdrückung der Reizantworten erst bei der zweiten Messung während der Gabe von CNQX verzeichnen konnten. Nach Ende der CNQX-Applikation, erhielten wir in dieser niedrigeren Konzentration bereits bei der ersten Messung nach Beendigung der Applikation eine erneute Aktivierung der Neurone, die dann im Verlauf und bis zum

Zeitpunkt der zweiten Messung den Ausgangswert annähernd erreichte (G1 bis G3 in Abb. 3.4-1 bis Abb. 3.4-2).

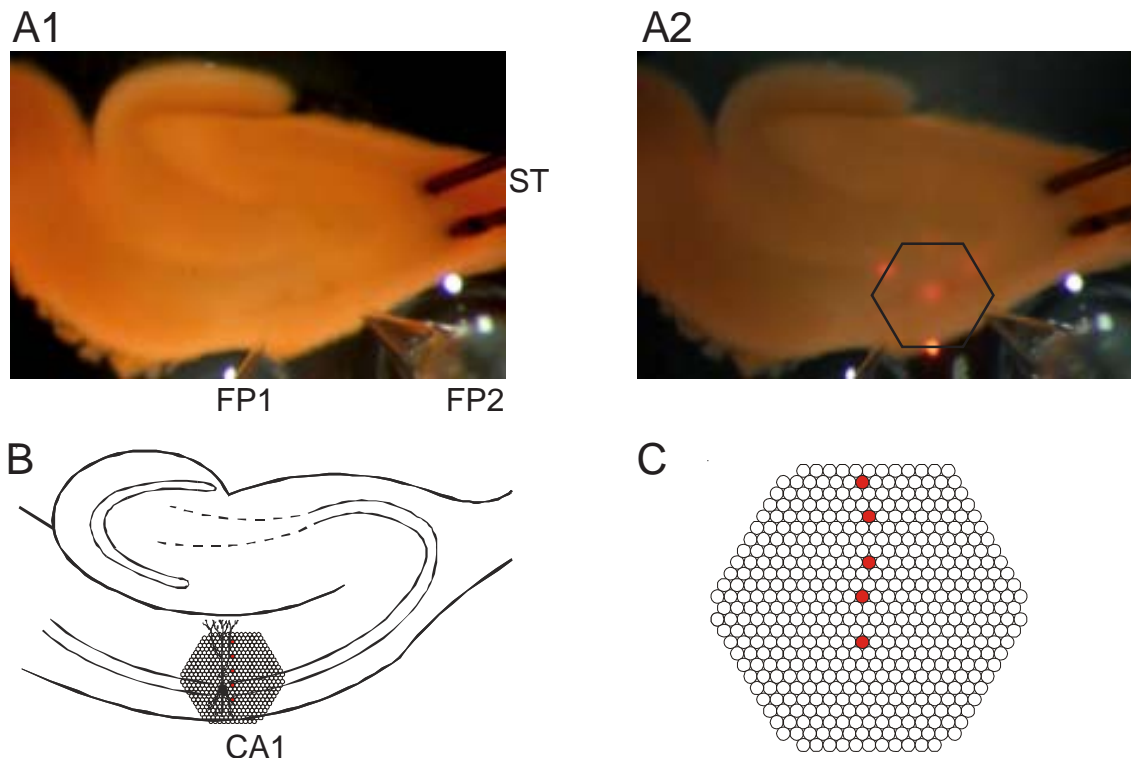
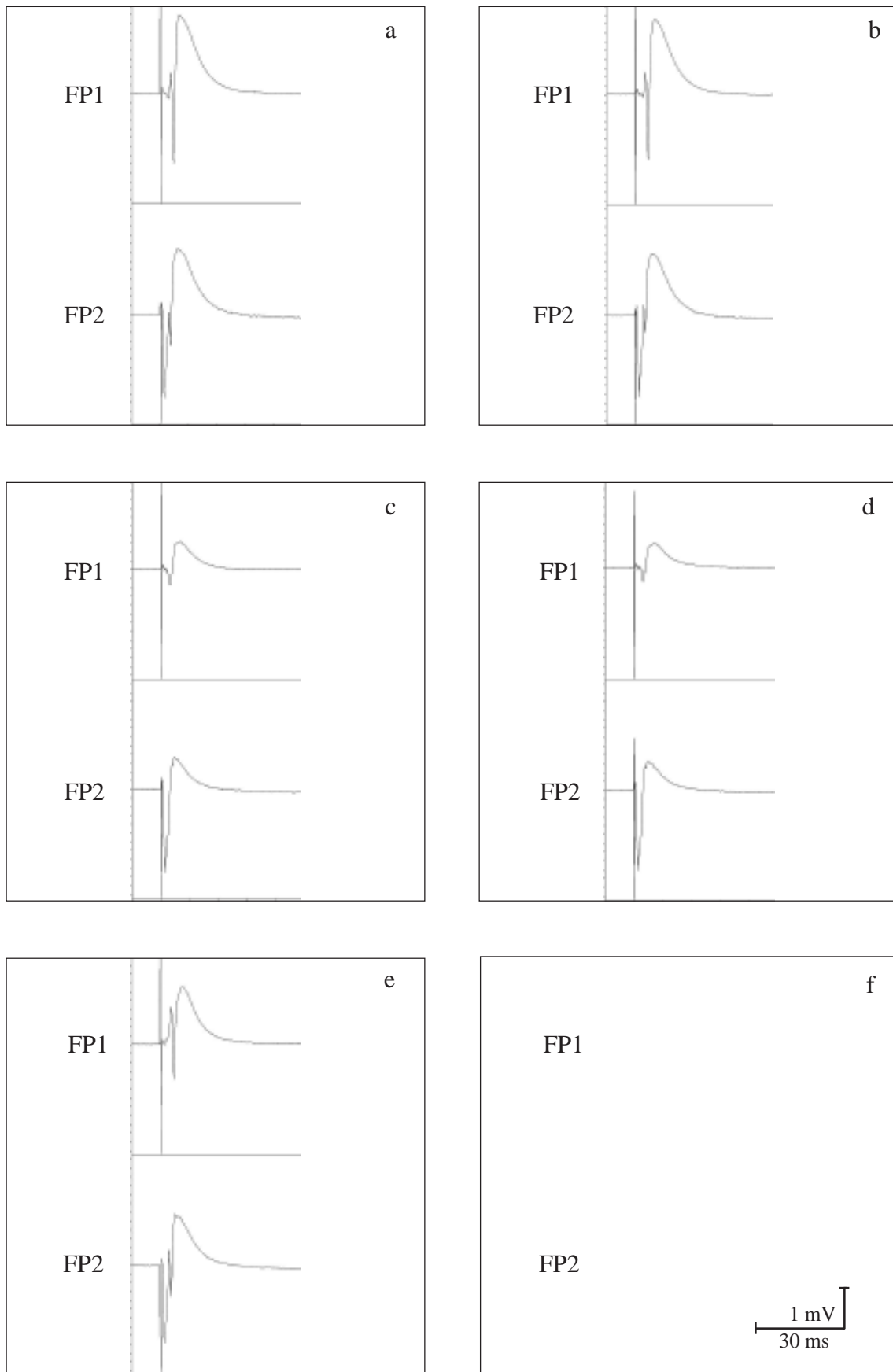


Abb. 3.4-1

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 1 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

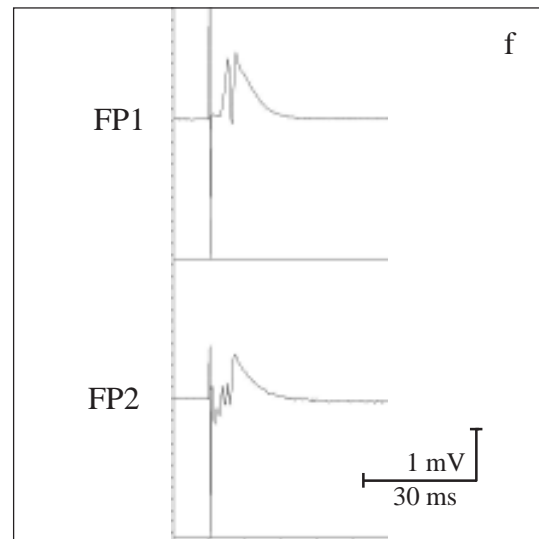
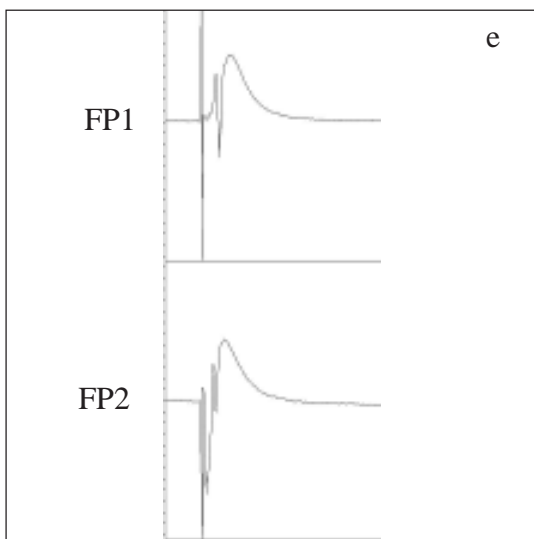
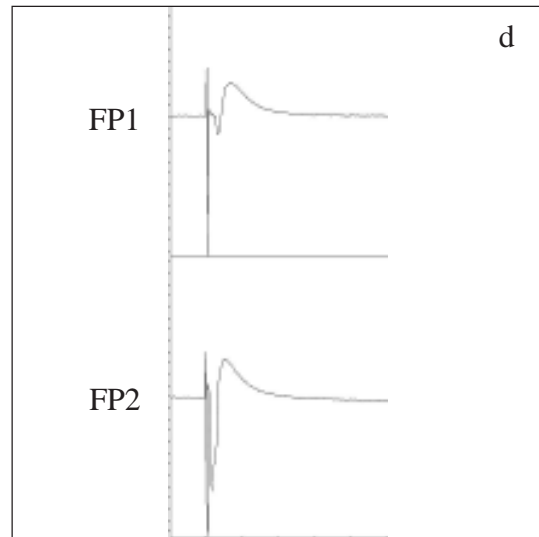
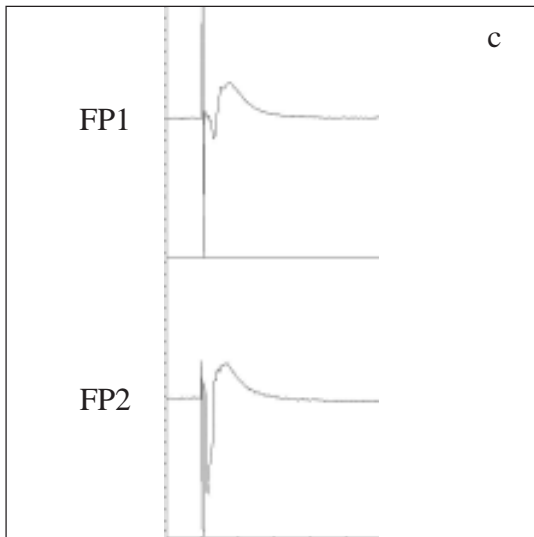
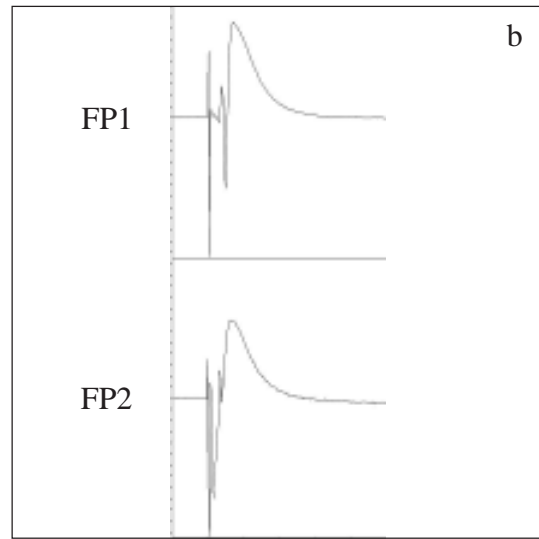
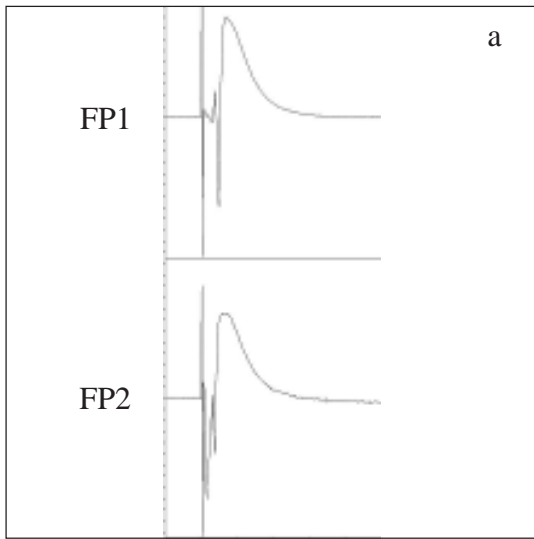
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (1 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



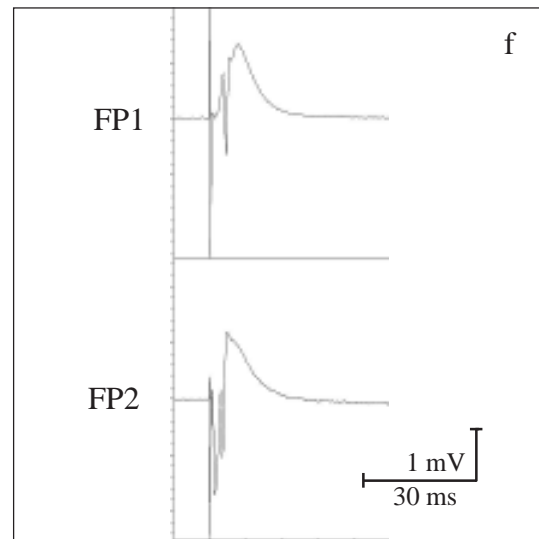
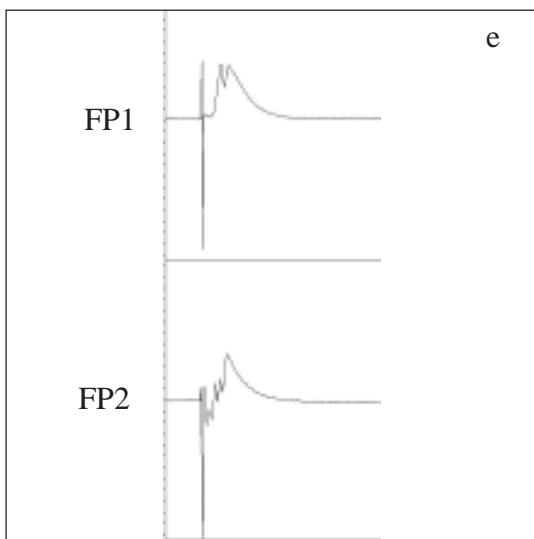
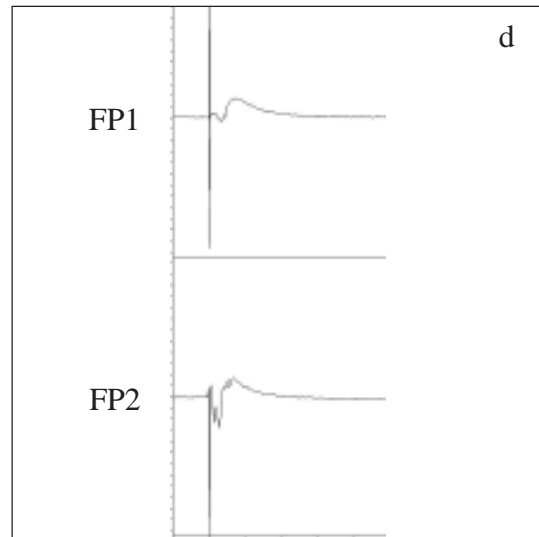
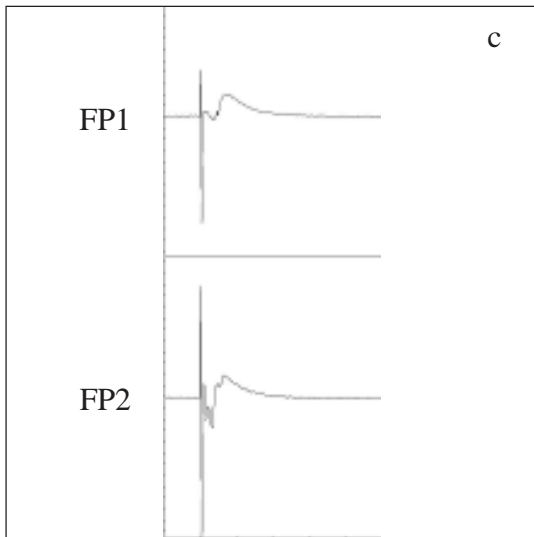
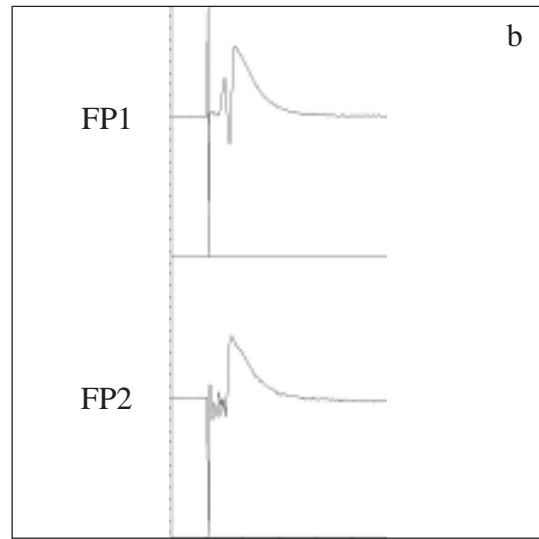
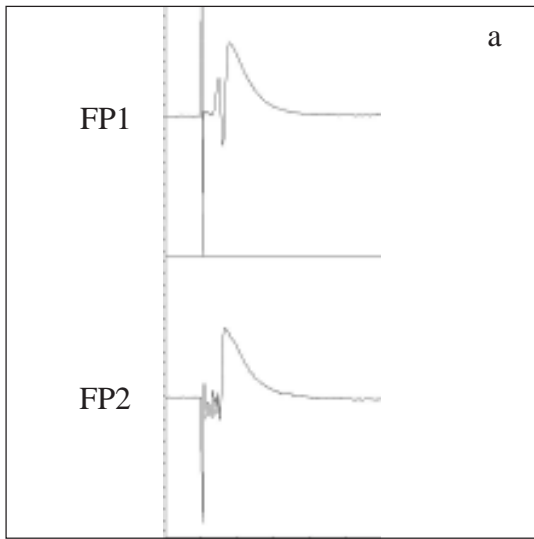
Fortsetzung Abb. 3.4-1

D2

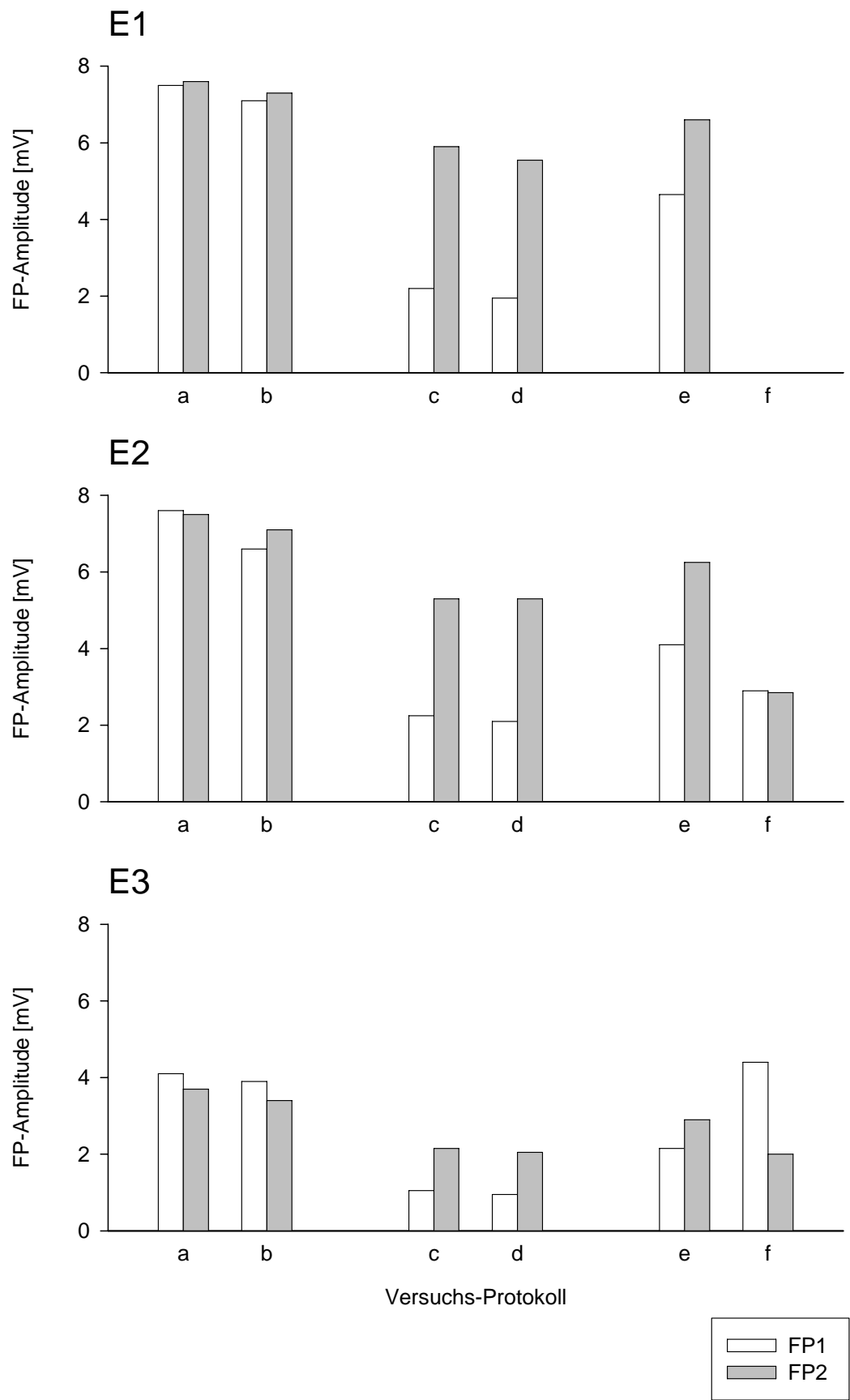


Fortsetzung Abb. 3.4-1

D3

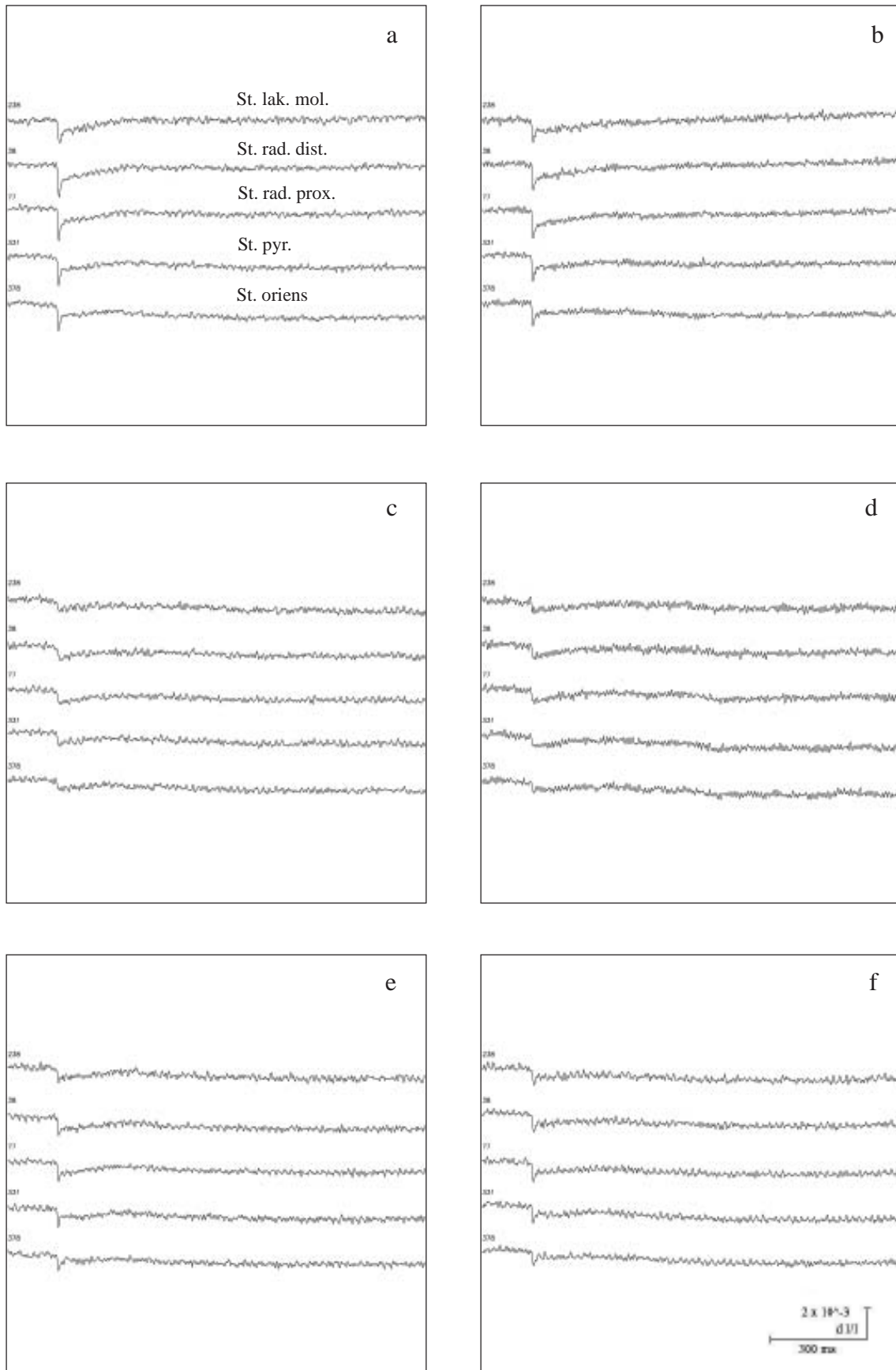


Fortsetzung Abb. 3.4-1



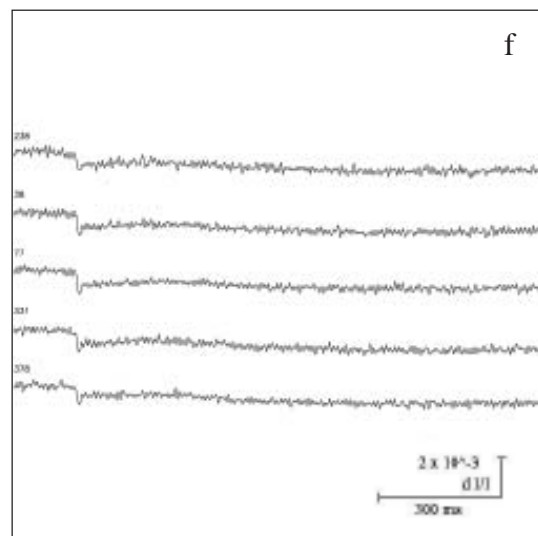
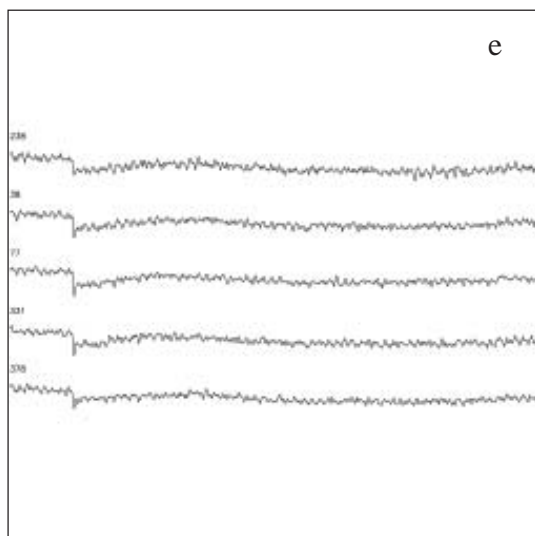
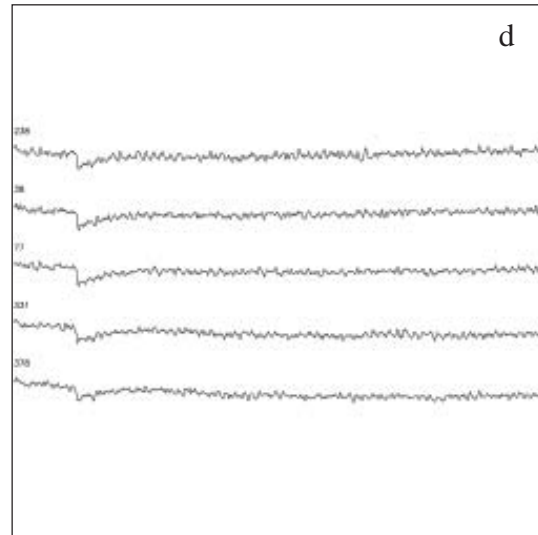
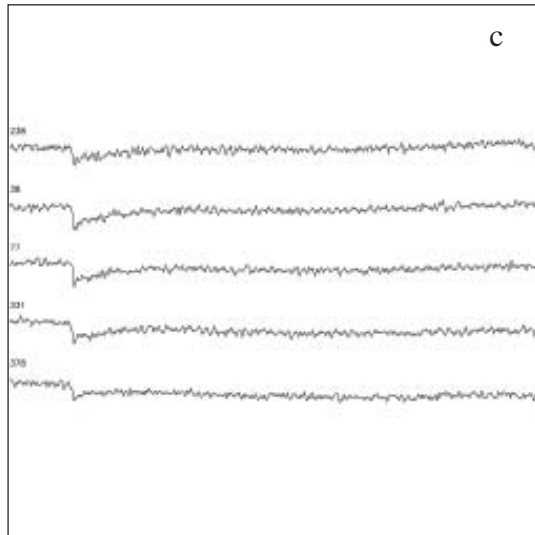
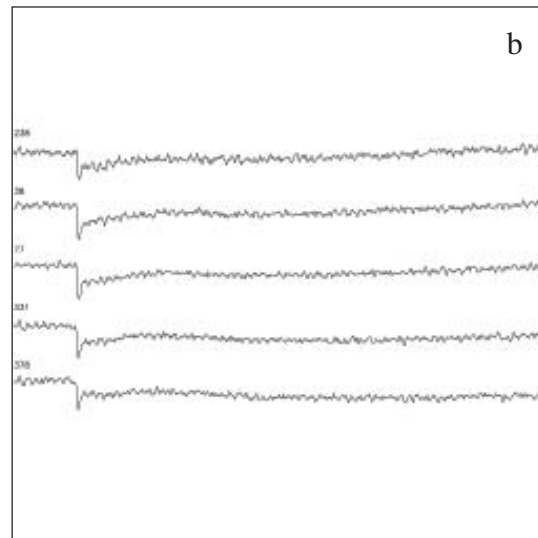
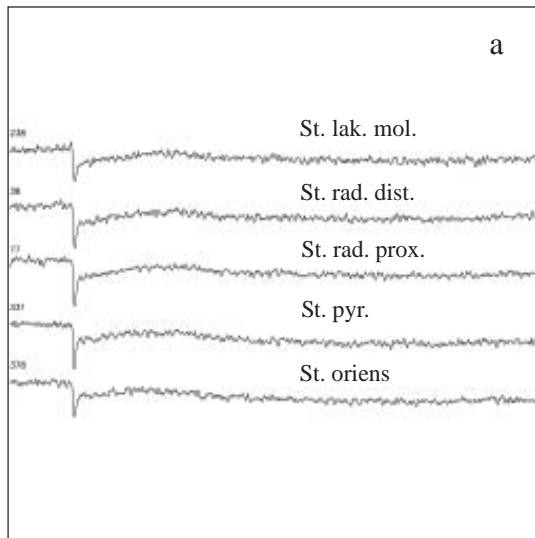
Fortsetzung Abb. 3.4-1

F1



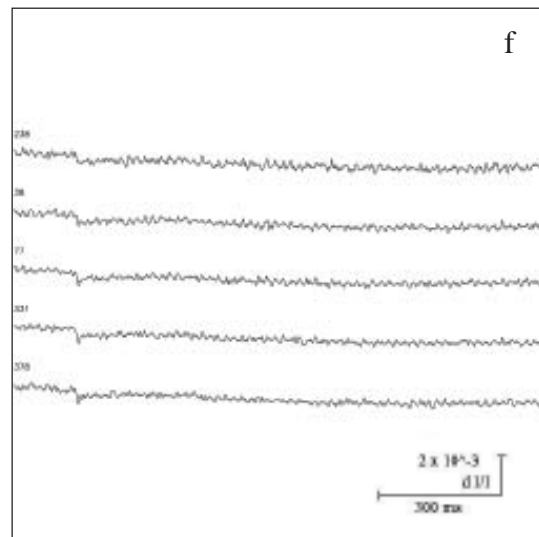
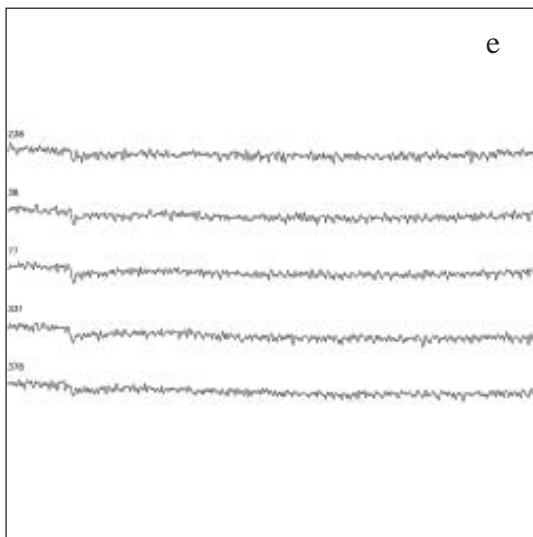
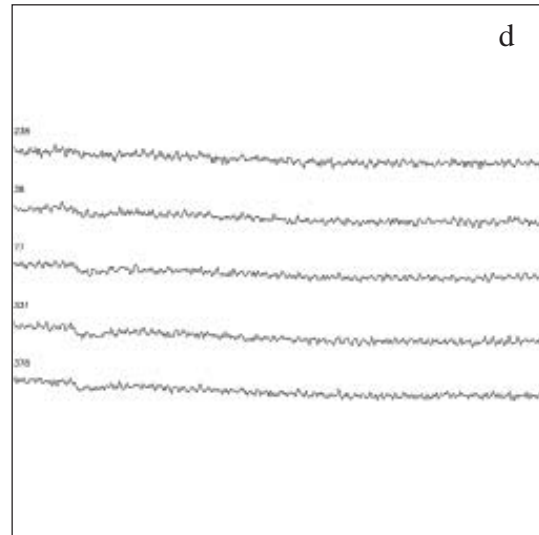
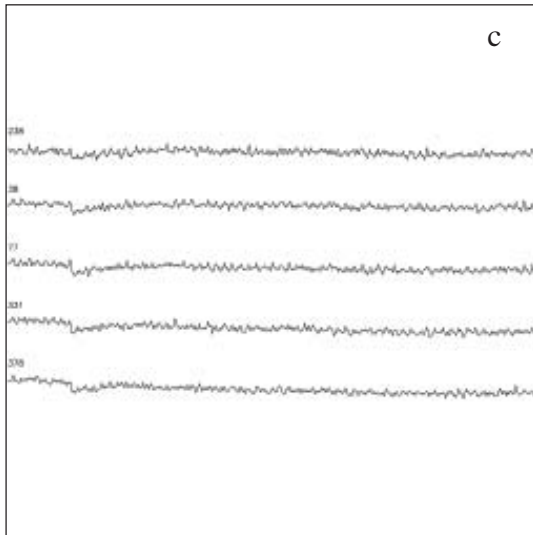
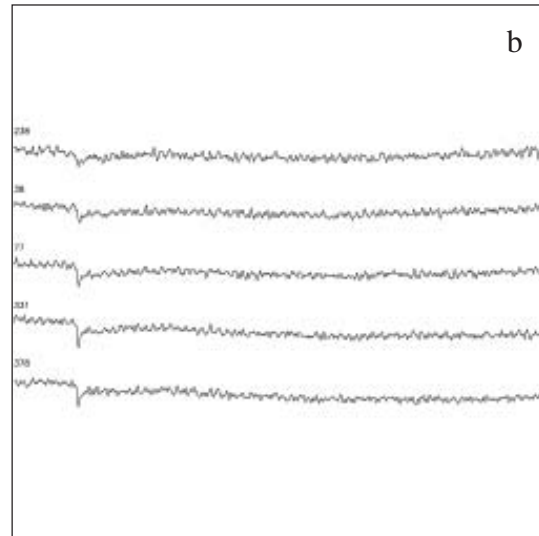
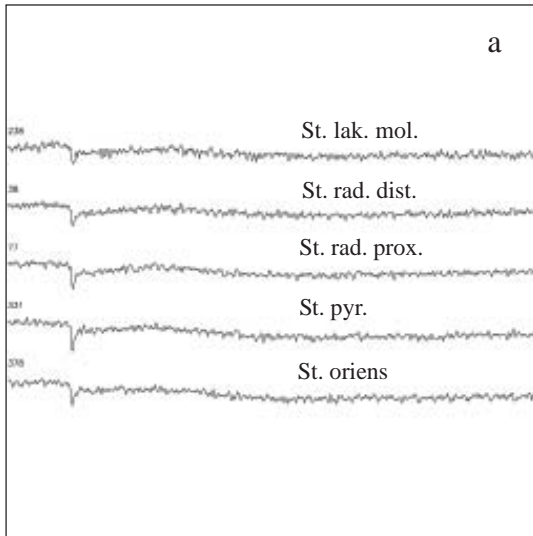
Fortsetzung Abb. 3.4-1

F2

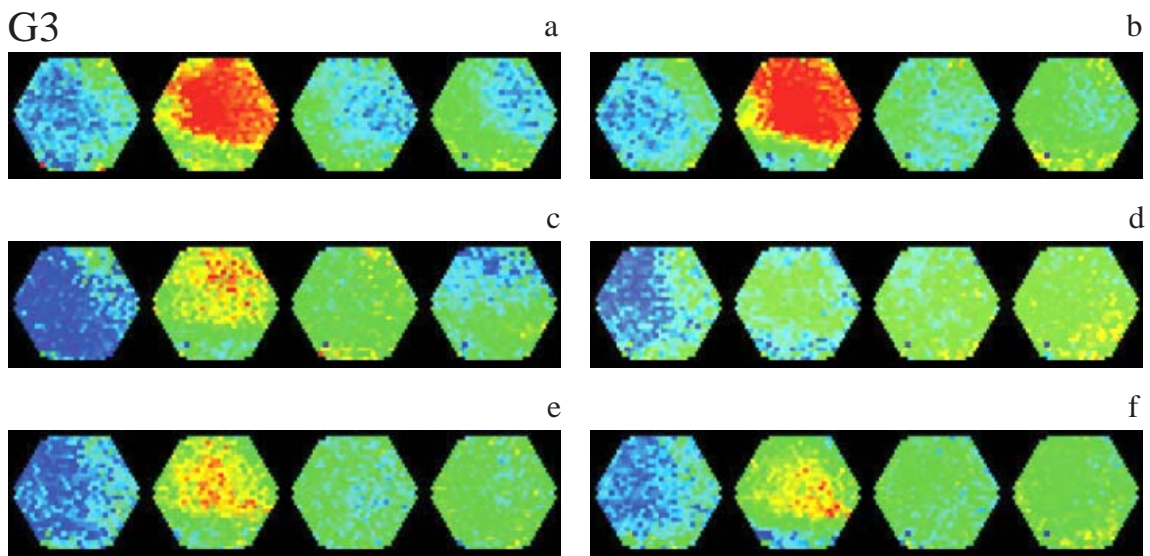
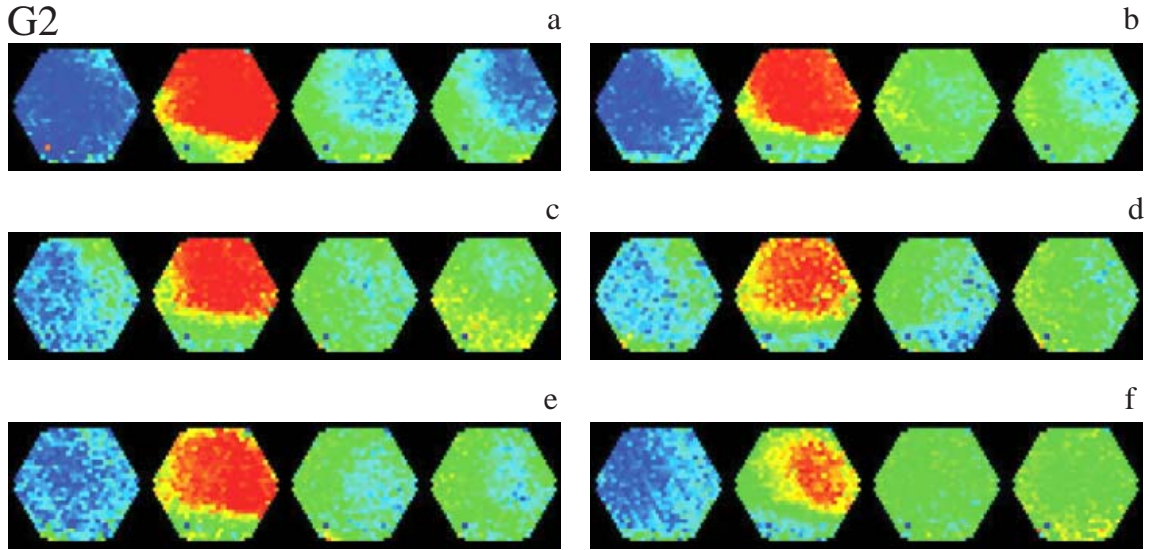
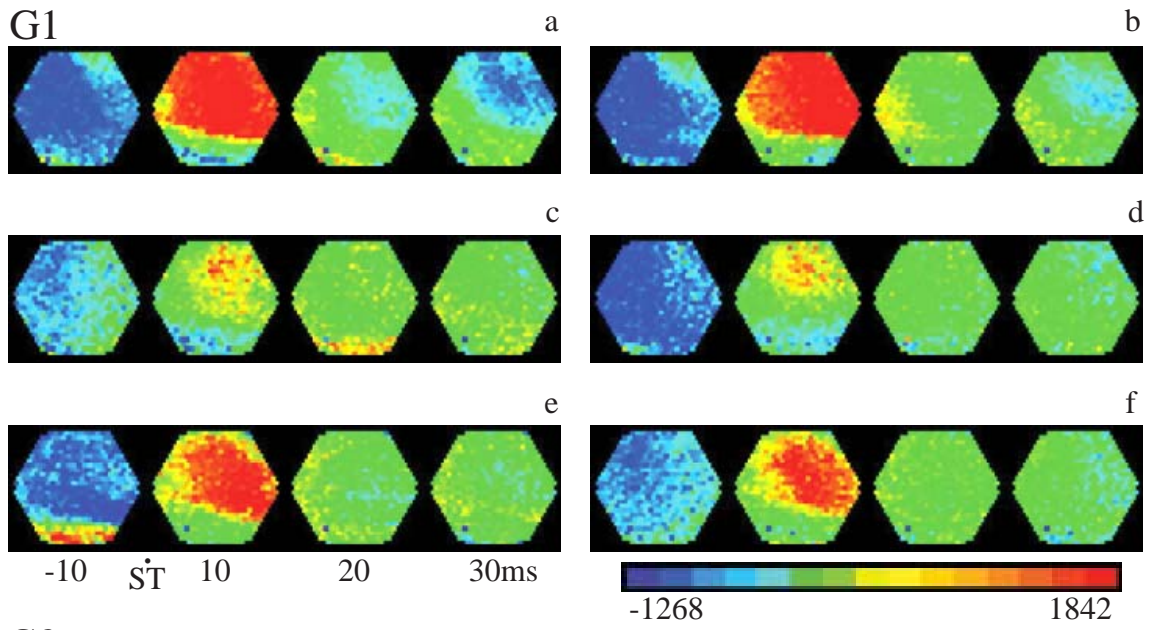


Fortsetzung Abb. 3.4-1

F3



Fortsetzung Abb. 3.4-1



Fortsetzung Abb. 3.4-1

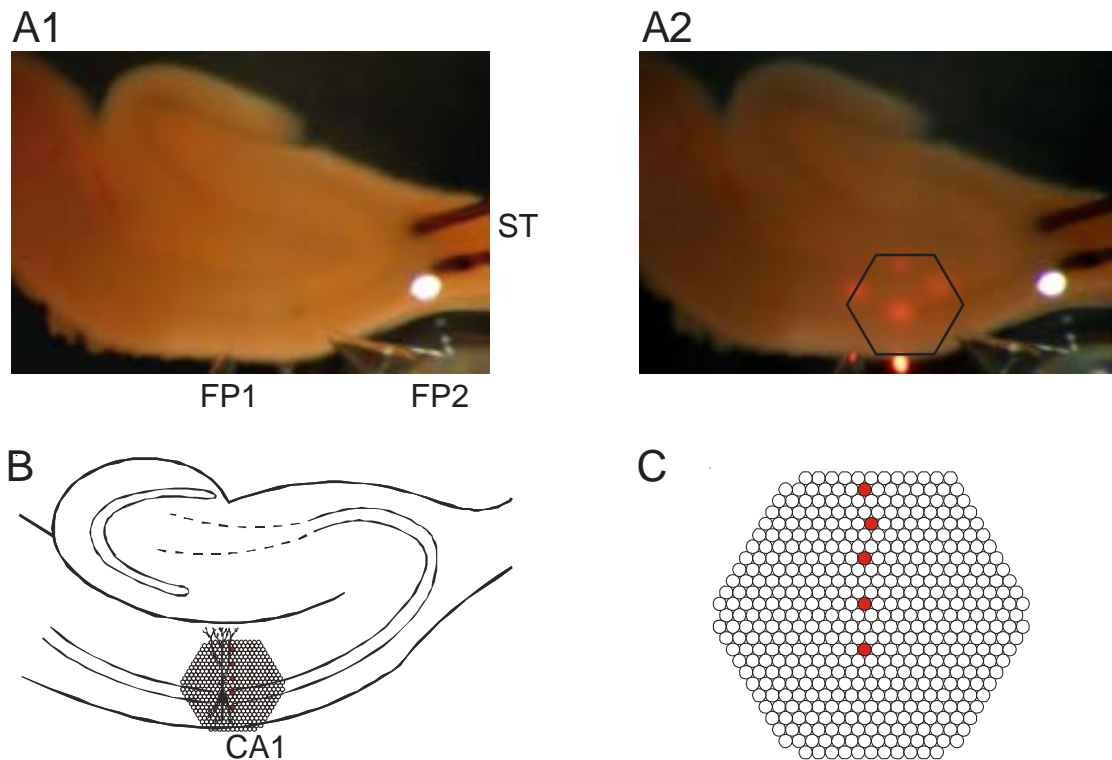
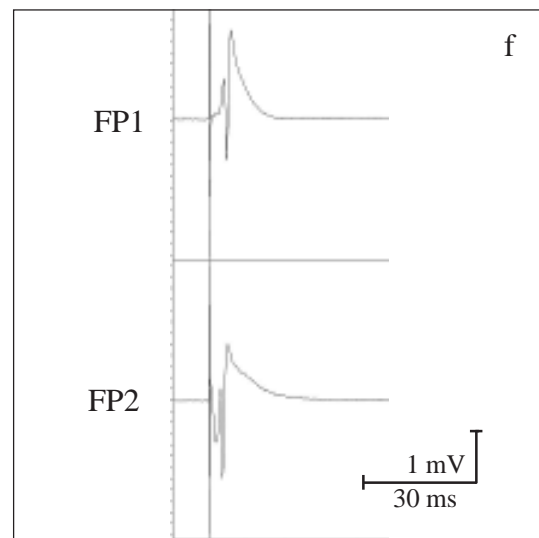
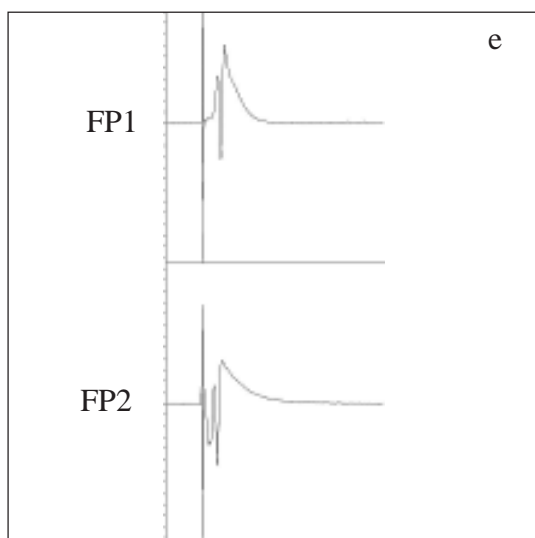
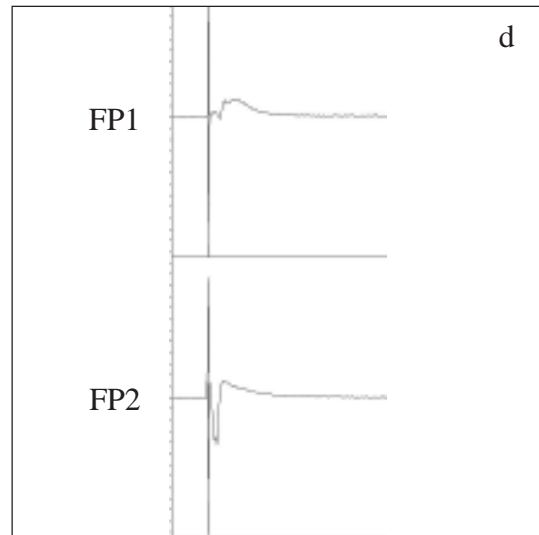
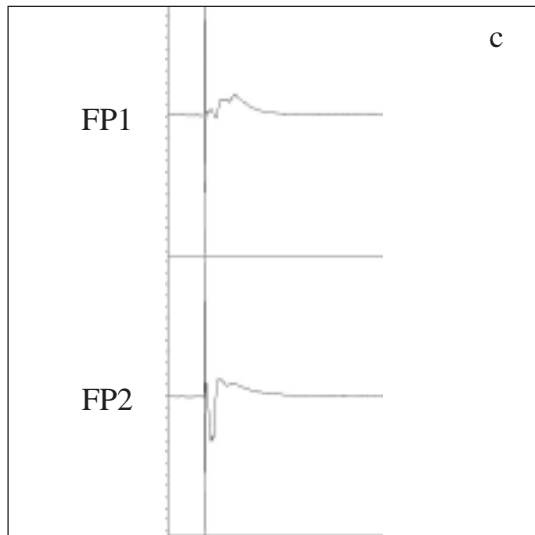
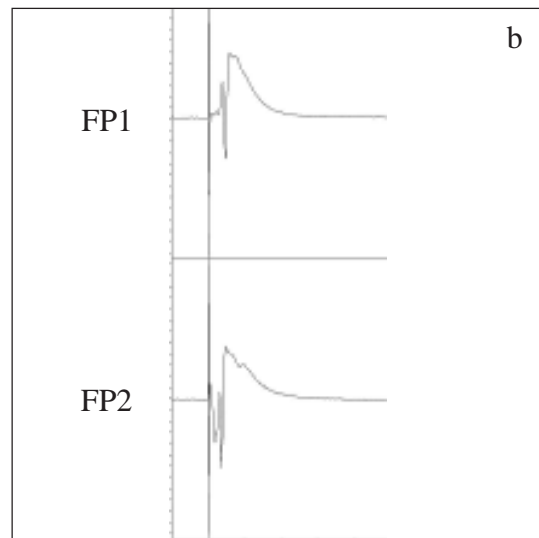
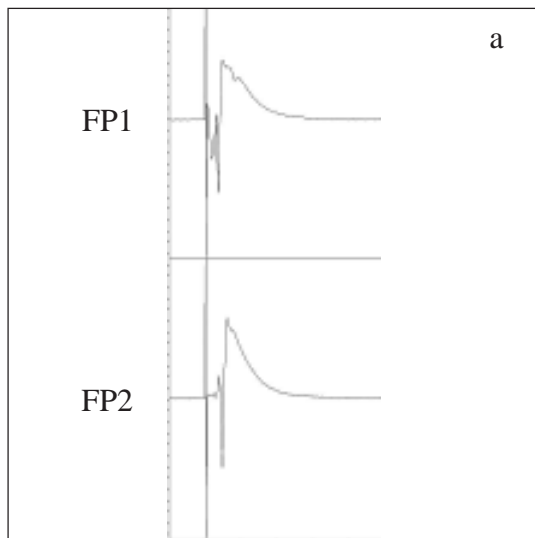


Abb. 3.4-2

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; 1 $\mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollateralen) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

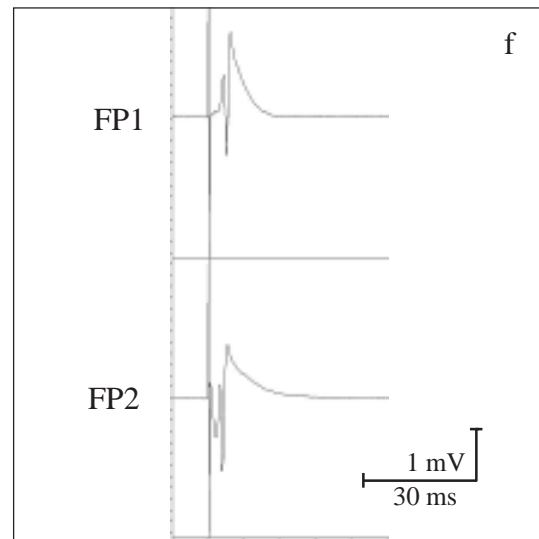
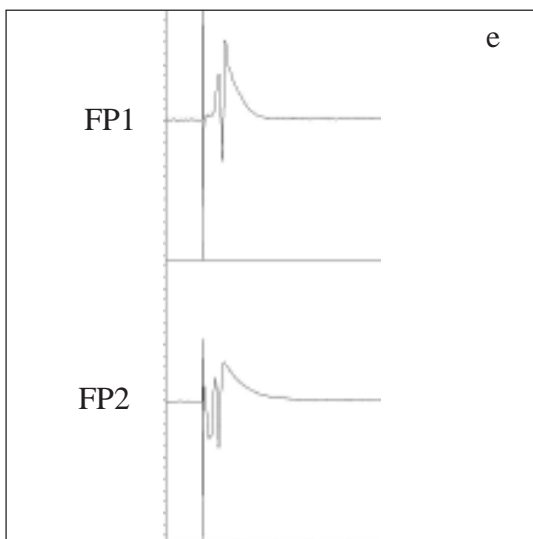
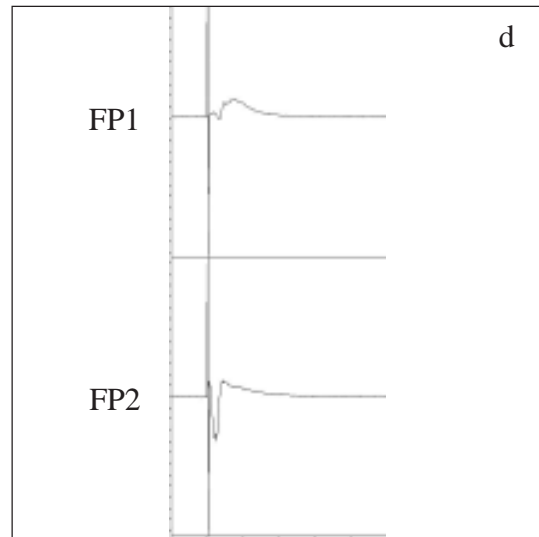
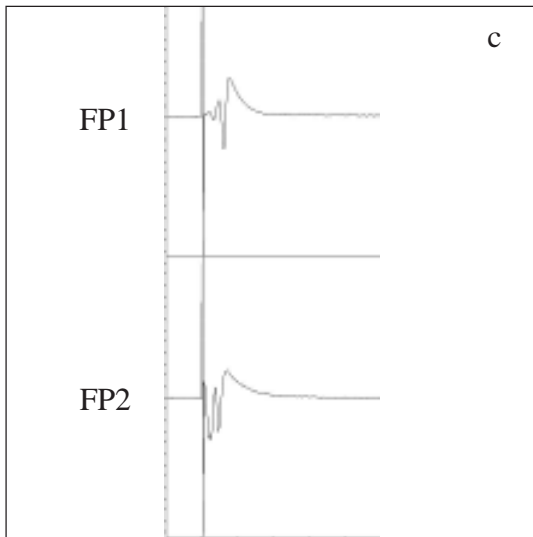
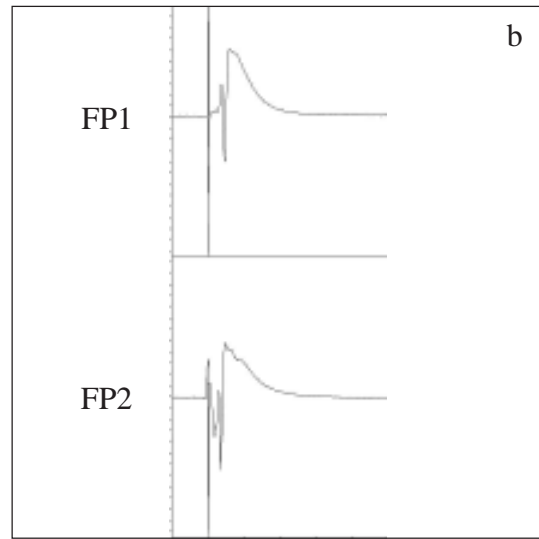
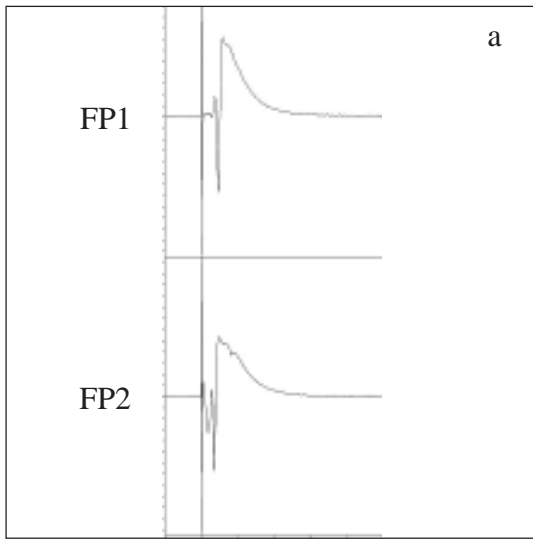
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX (1 $\mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



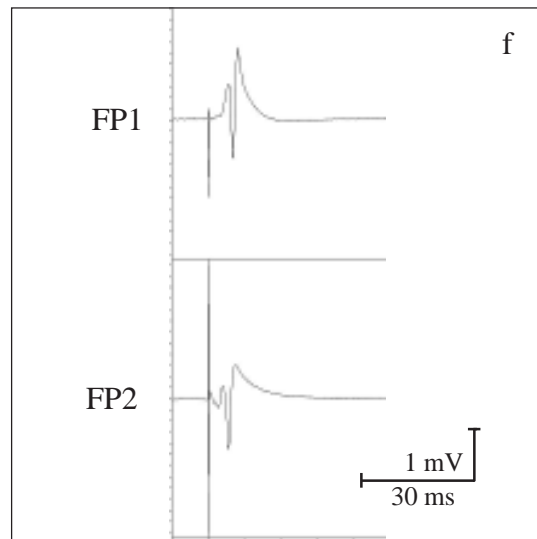
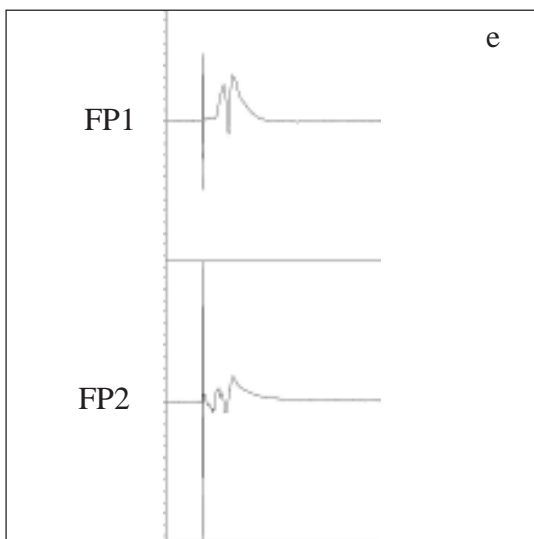
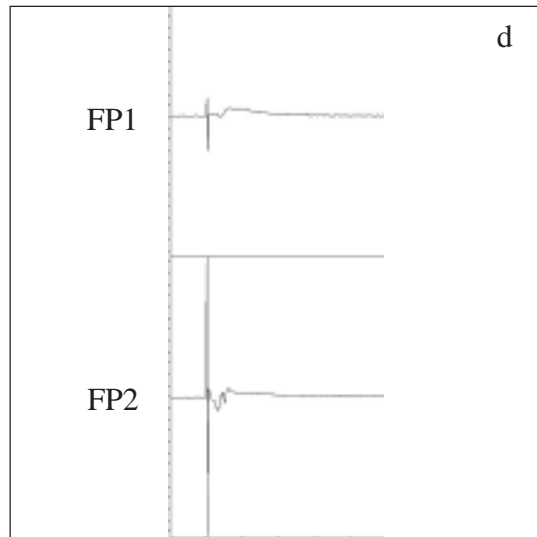
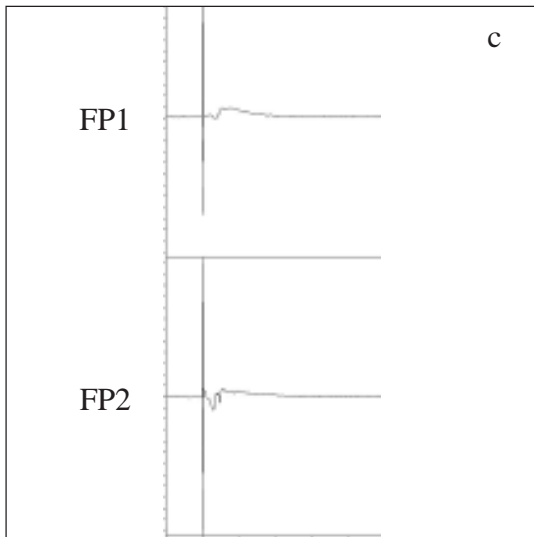
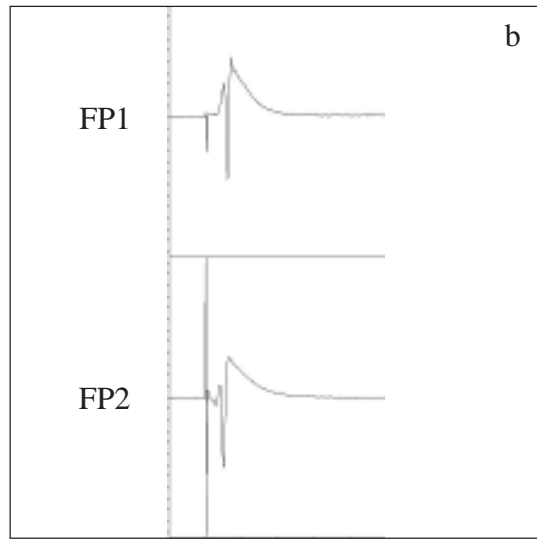
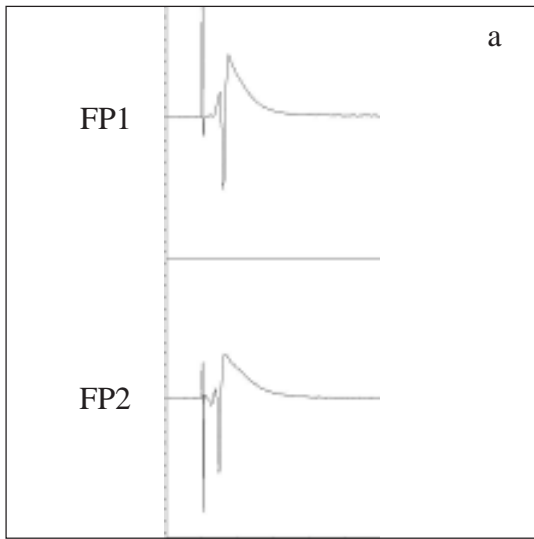
Fortsetzung Abb. 3.4-2

D2

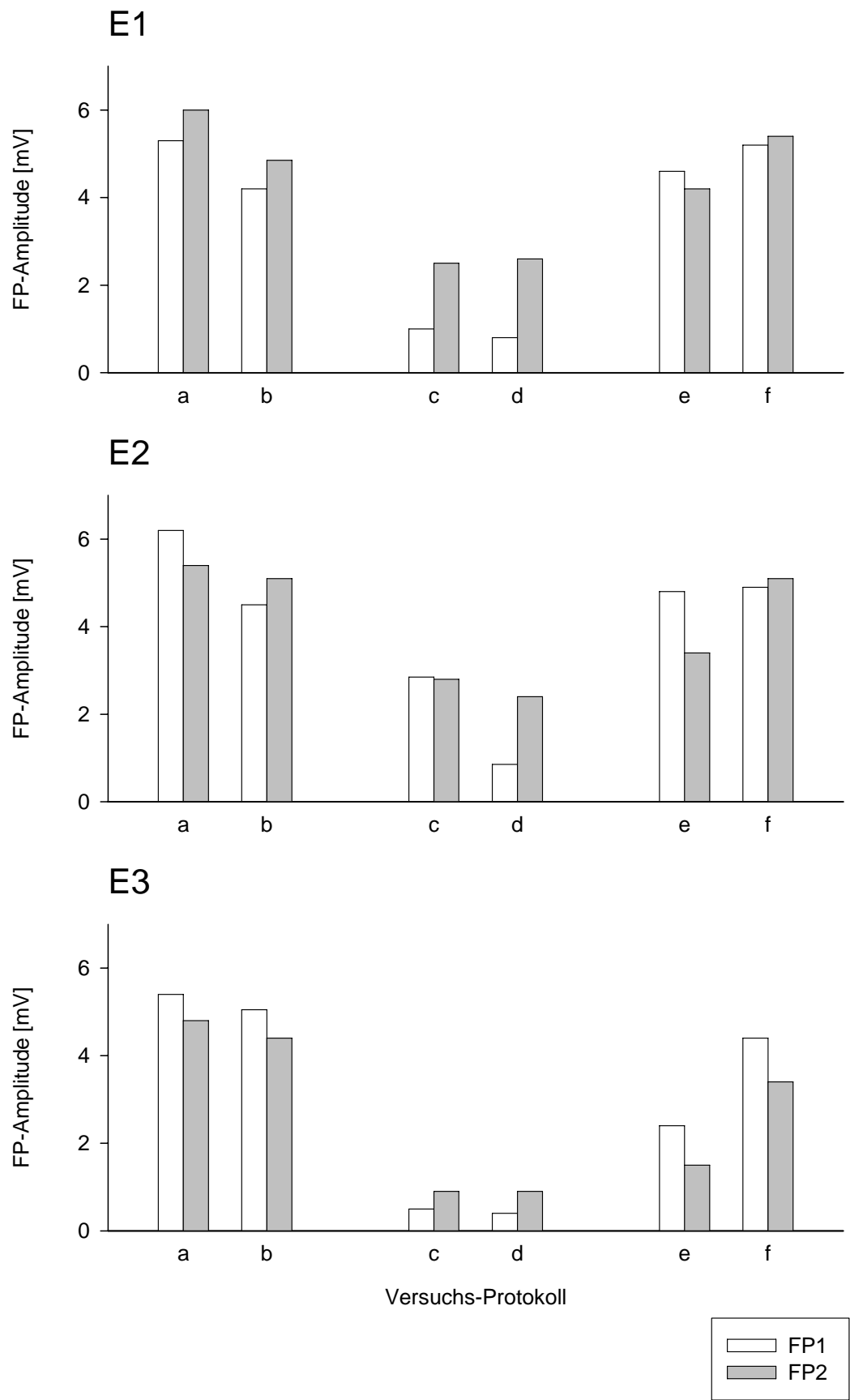


Fortsetzung Abb. 3.4-2

D3

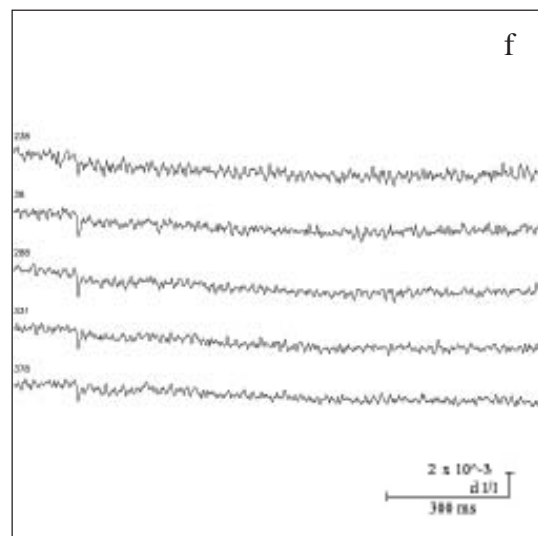
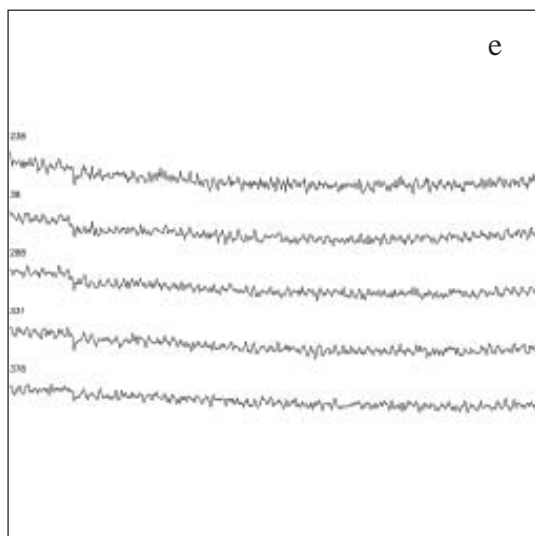
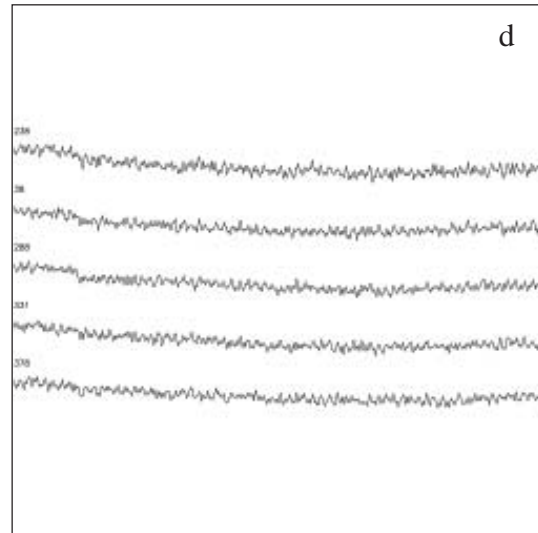
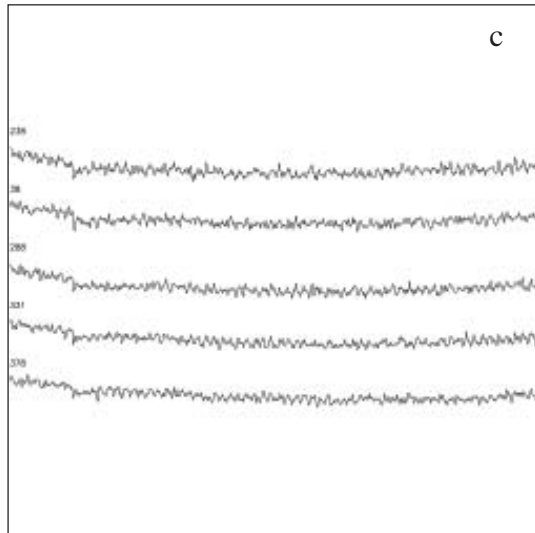
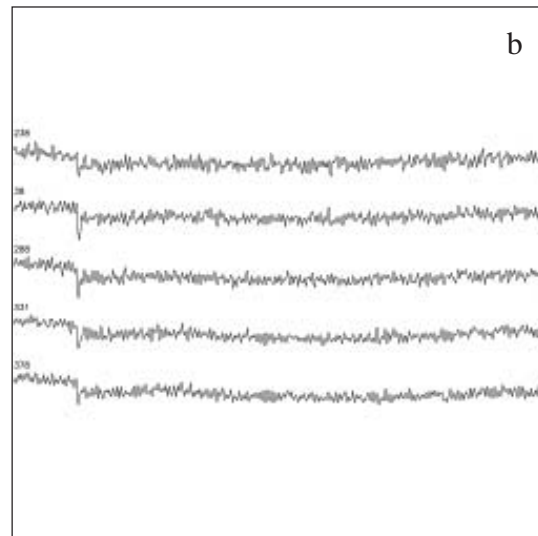
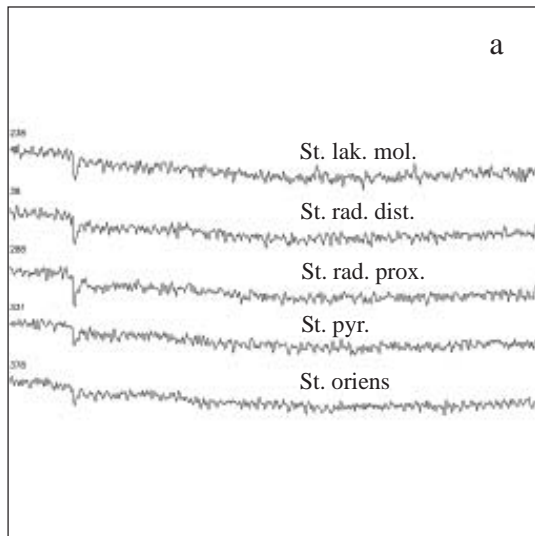


Fortsetzung Abb. 3.4-2



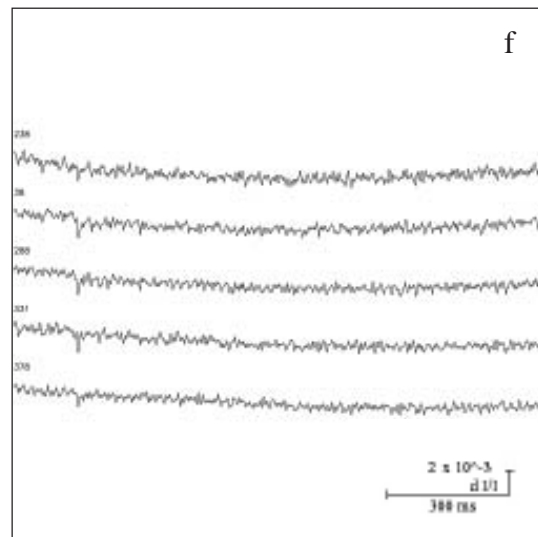
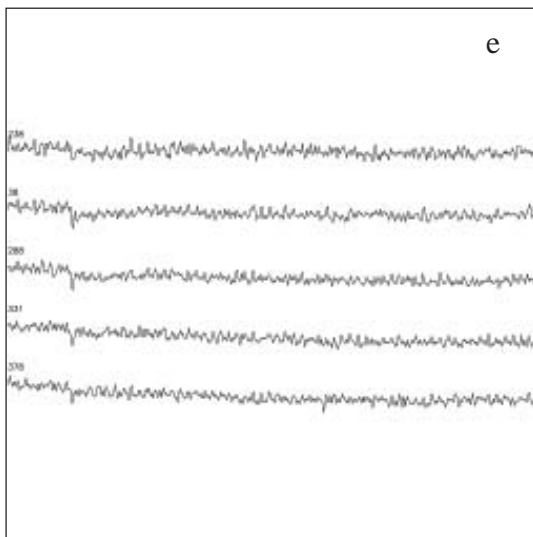
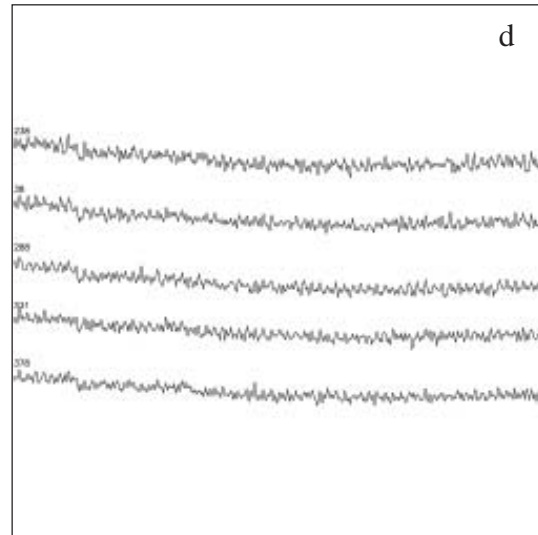
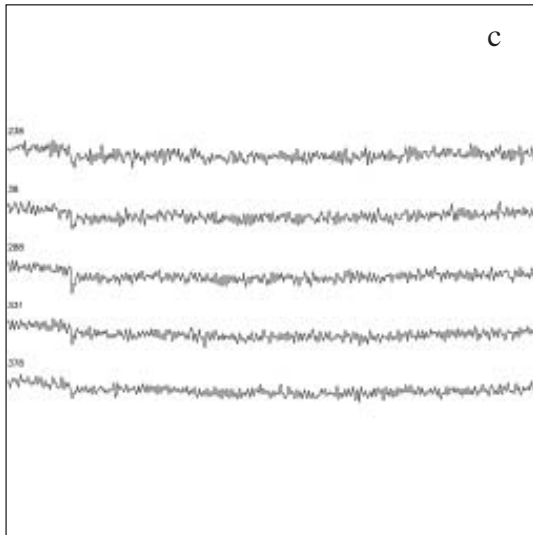
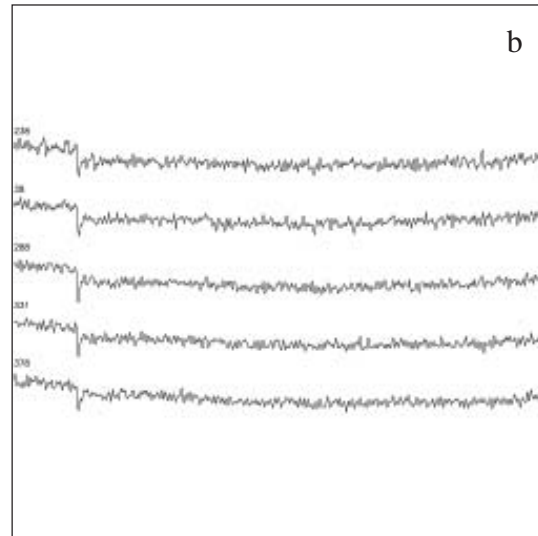
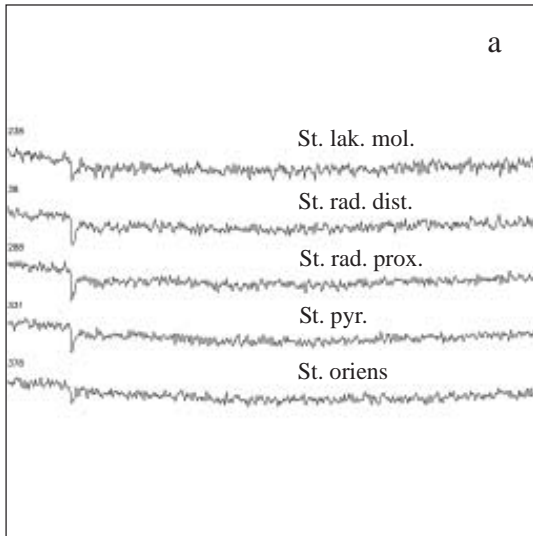
Fortsetzung Abb. 3.4-2

F1



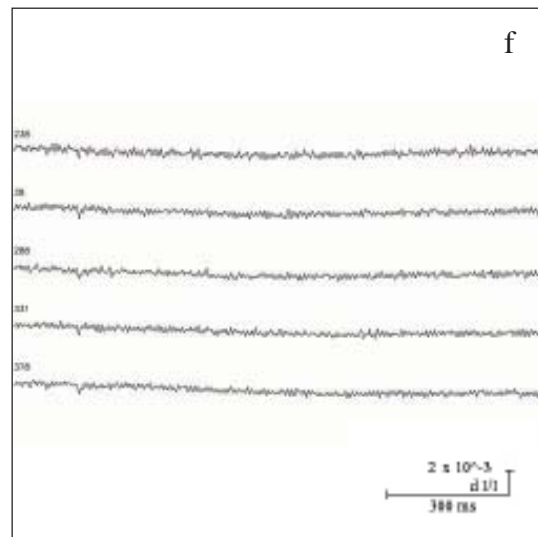
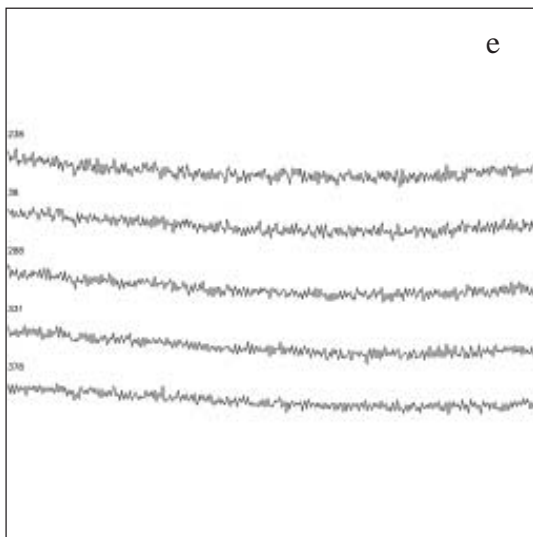
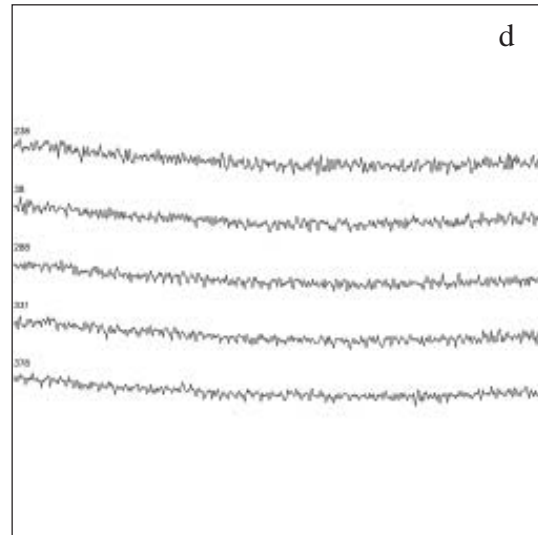
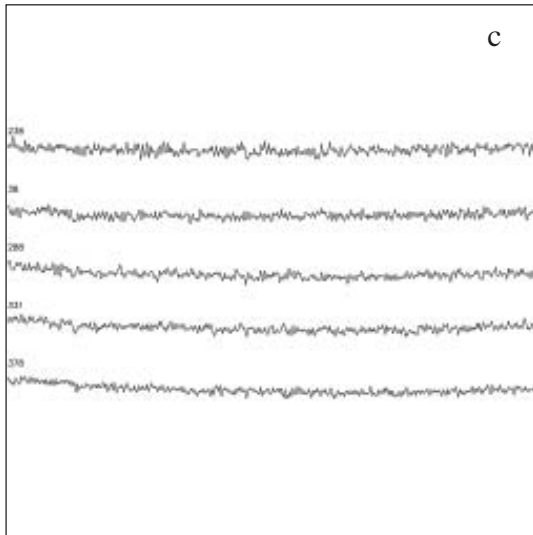
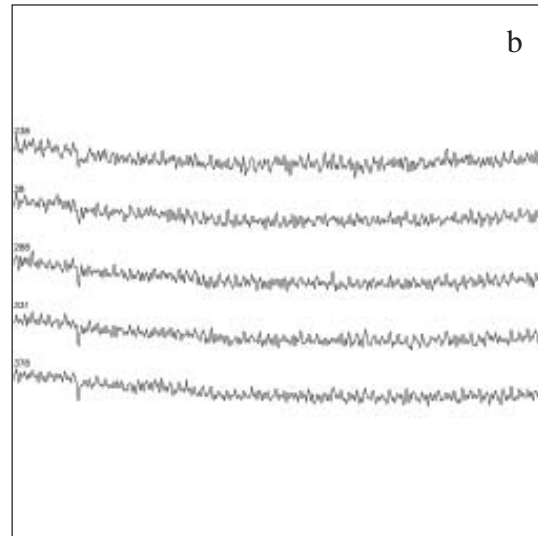
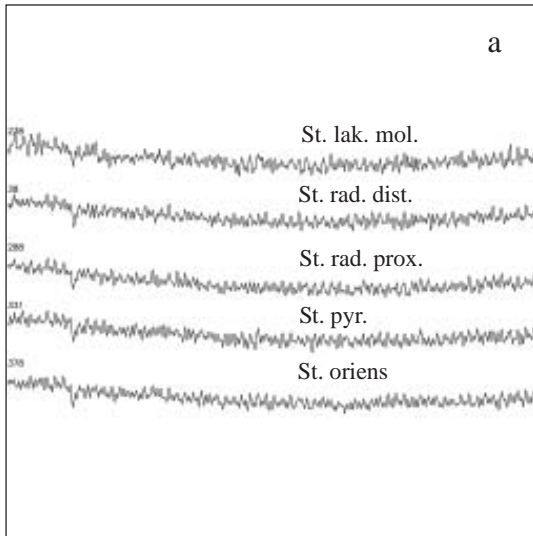
Fortsetzung Abb. 3.4-2

F2

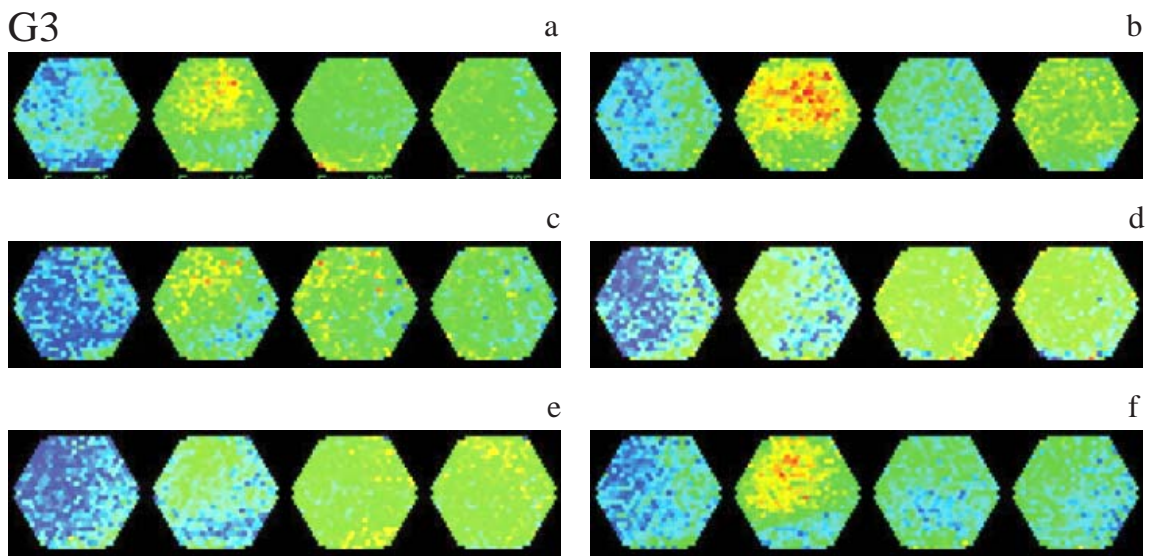
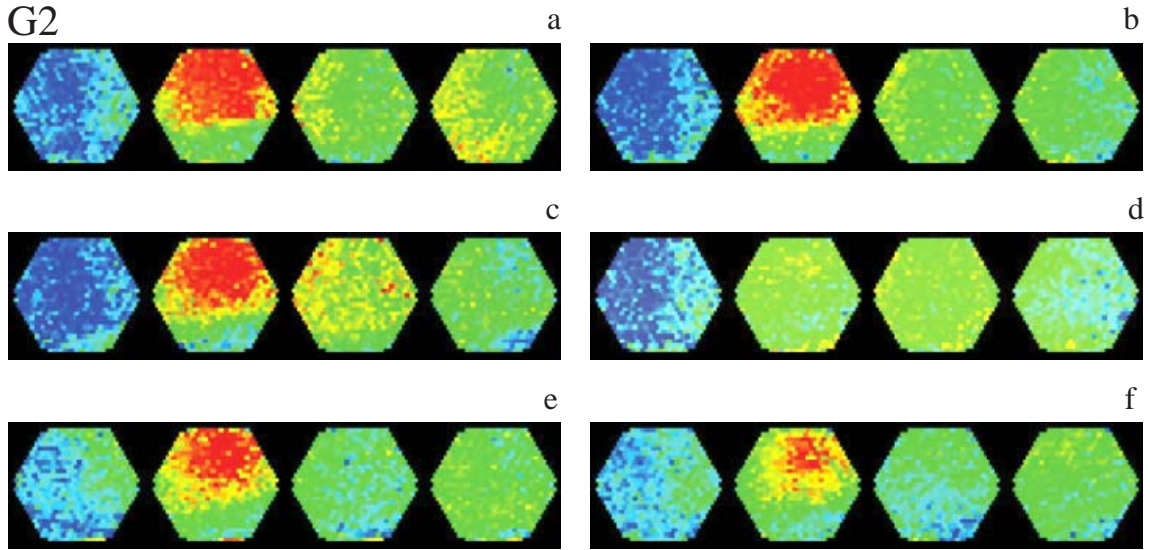
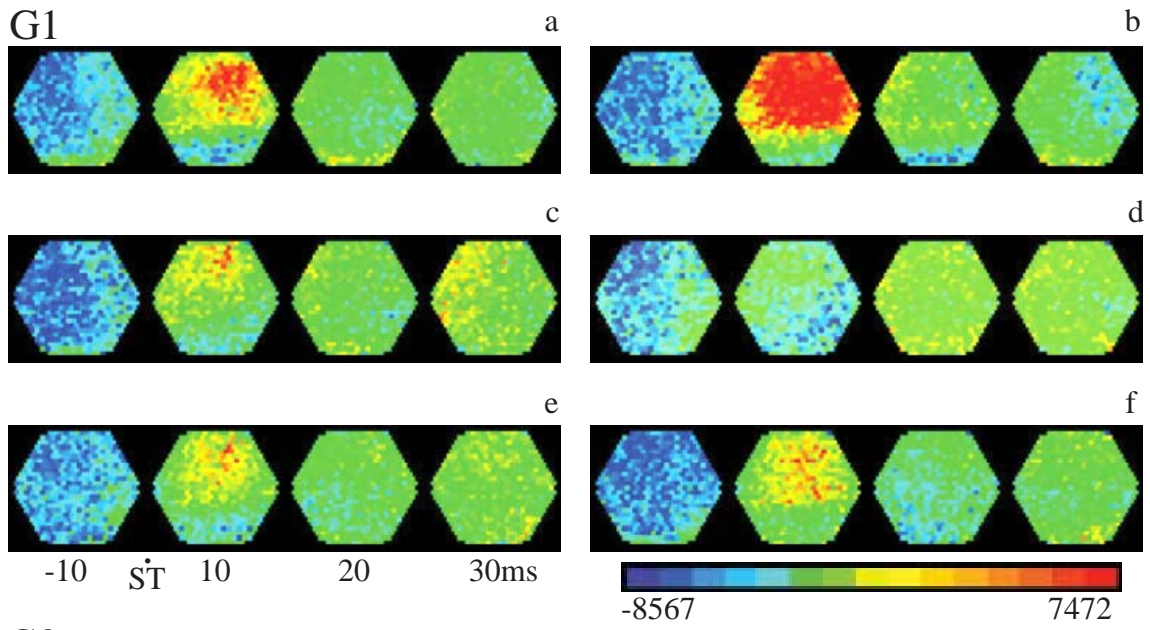


Fortsetzung Abb. 3.4-2

F3



Fortsetzung Abb. 3.4-2



Fortsetzung Abb. 3.4-2

3.5 Wirkung von CNQX in der Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$

Maximale Reaktionen: Bei einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX nahm der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,5 mV bis 5,55 mV 20 min (c) nach Applikation auf 3,05 mV ab und nach 35 min (d) auf 3,1 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 5,0 mV bis 5,2 mV nach 20 min (c) auf 4,5 mV ab und 35 min (d) nach Applikation auf 4,8 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.5-1). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.5-1).

Bei der halbmaximalen Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,5 mV bis 3,65 mV 10 min (c) nach Applikation auf 3,0 mV ab und nach 25 min (d) auf 3,2 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 4,5 mV bis 5,1 mV nach 10 min (c) auf 4,8 mV ab und 25 min (d) nach Applikation auf 5,0 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.5-1). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.5-1).

Bei minimaler Reizintensität nahm der Population Spike an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,2 mV bis 3,5 mV 15 min (c) nach Applikation auf 3,1 mV ab und nach 30 min (d) auf 3,15 mV ab; bei der reizfernen Elektrode (FP 1) nahm der Population Spike von 3,6 mV bis 4,4 mV nach 15 min (c) auf 4,2 mV ab und 30 min (d) nach Applikation auf 4,2 mV ab (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.5-1). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.5-1).

Nach dem Auswaschen von CNQX veränderte sich der Population Spike bei maximaler Reizintensität an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,1 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 2,9 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,9 mV nach 65 min (f); bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 4,8 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 4,95 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 4,9 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.5-1). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.5-1).

Bei halbmaximaler Reizintensität veränderte sich der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,2 mV 25 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 3,0 mV 25 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,8 mV nach 55 min (f); bei der reizfernen Elektrode (FP1) veränderte sich der Population Spike von 5,0 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 0,5 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 4,9 mV nach 65 min (f) (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.5-1). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.5-1).

Bei minimaler Reizintensität veränderte sich der Population Spike nach dem Auswaschen an der reiznahen Feldpotentialelektrode (FP 2) von 3,15 mV 30 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 2,85 mV 30 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 2,8 mV nach 60 min (f); bei der reizfernen Elektrode (FP1) nahm der Population Spike von 4,2 mV 35 min (d) nach Beginn der CNQX-Applikation auf 4,35 mV 35 min (e) nach Ende der CNQX-Applikation und auf 4,3 mV nach 65 min (f) zu (D1 bis D3 und E1 bis E3 in Abb. 3.5-1). Analog verhielten sich die optischen Signale an den repräsentativen Dioden (F1 bis F3 in Abb. 3.5-1).

Insgesamt kann man sagen, dass es bei einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX keine signifikanten Veränderungen der Amplituden der Population Aktionspotentiale gab. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Versuchen mit jeweils höheren CNQX-Konzentrationen, kann nun nach Applikation von CNQX keine Abnahme des Population Aktionspotentials beobachtet werden. Da die Messwerte während der gesamten Versuchsdauer kaum Schwankungen aufweisen, lässt sich analog nach dem Auswaschen von CNQX auch kein Anstieg der Population Aktionspotentiale feststellen.

Räumliche Ausbreitung: Bei einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX ließ sich kein Unterschied durch die Applikation von CNQX feststellen. Die Größe des aktivierten Areals war vor, während und nach der Gabe des so sehr verdünnten Rezeptorblockers bei allen Messungen ähnlich groß (G1 bis G3 in Abb. 3.5-1).

Ein Versuch (Abb.3.2-3) war am Ende nicht mehr sicher beurteilbar, da zum Ende des Versuches spreading depressions auftraten, so dass dieser Versuch abgebrochen wurde. Aufgrund des deutlich ausgeprägten Effektes, wurde das Experiment in die Dokumentation mit einbezogen.

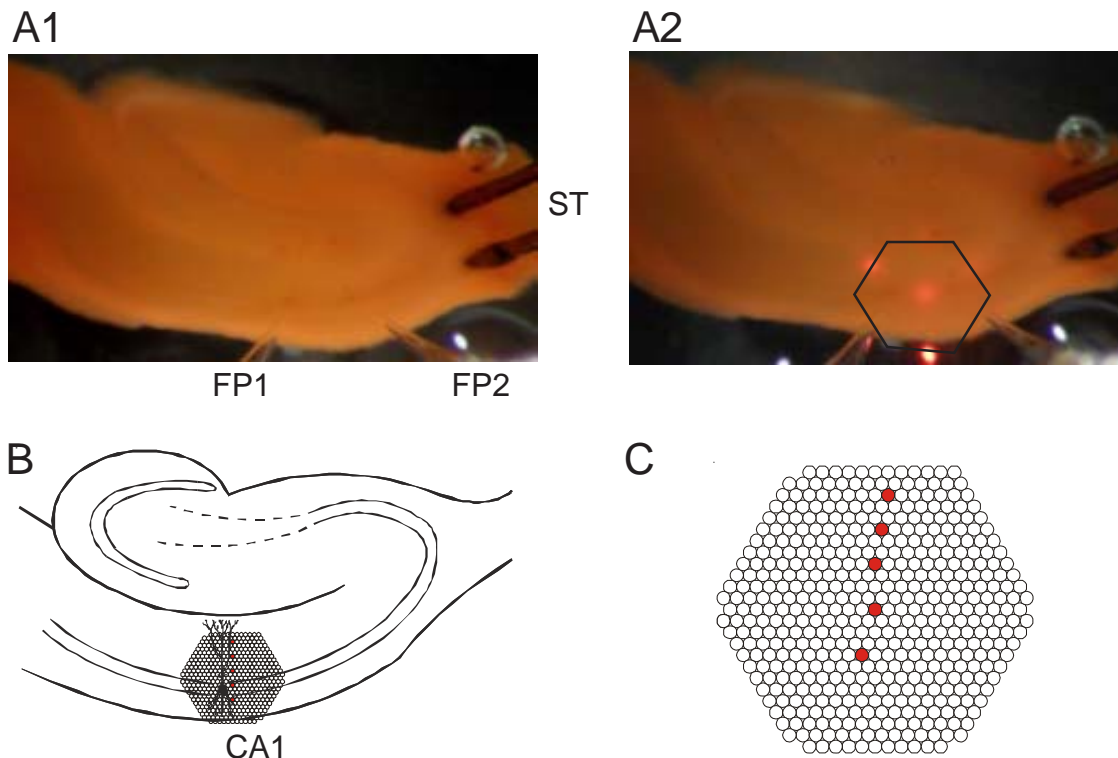
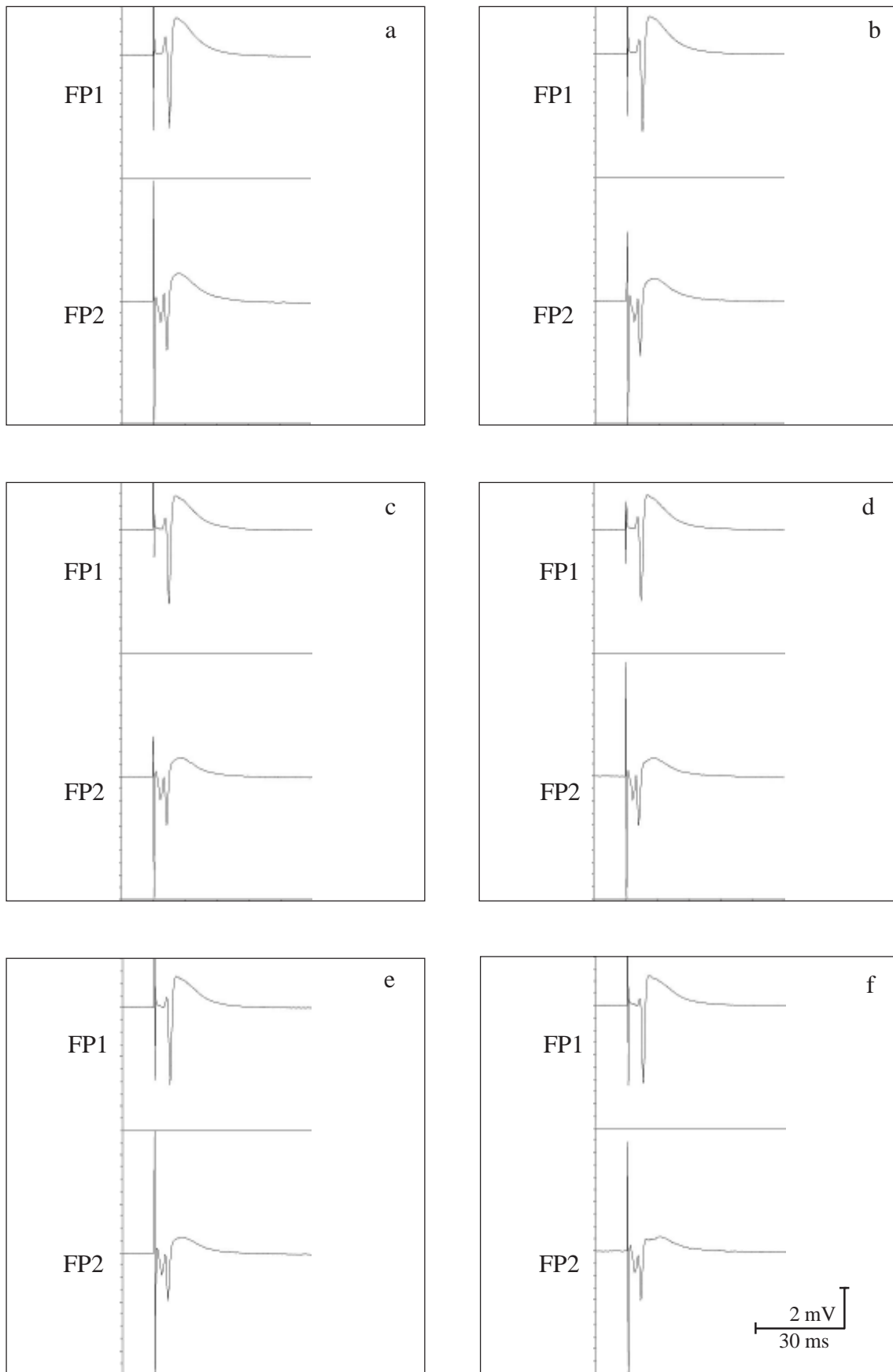


Abb. 3.5-1

Wirkung von 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX; $0,1 \mu\text{mol/l}$) auf durch Einzelreize (Schaffer-Kollaterale) ausgelöste bioelektrische Aktivität in der CA1-Region (Hippocampus) der Ratte. Registrierung der örtlichen Feldpotentiale mit Glaspipetten sowie der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe eines spannungsensitiven Farbstoffes (RH 795).

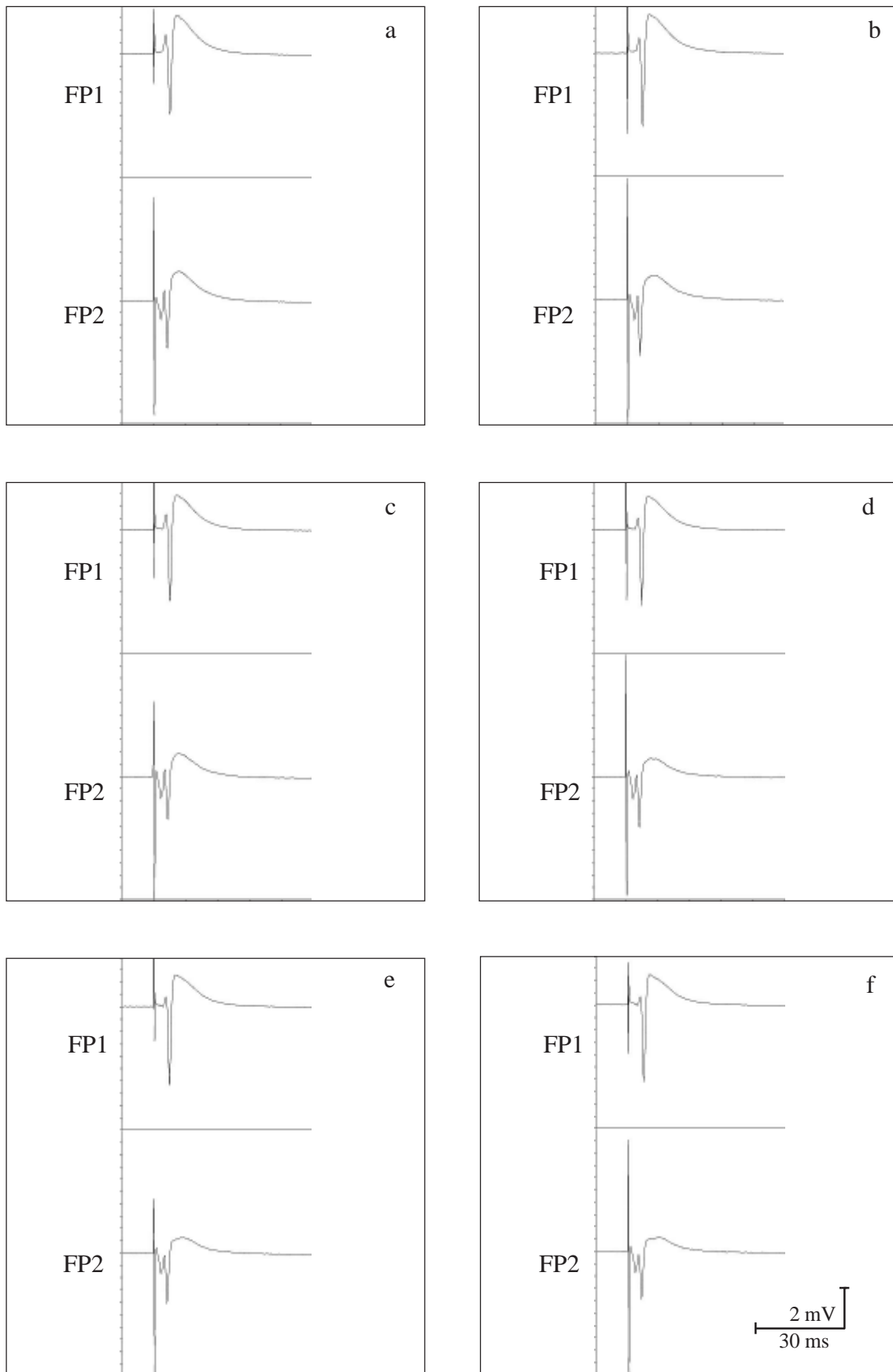
- A1: Hirnschnitt in der Ableitkammer. ST: Reizelektrode; FP1, FP2: Elektroden zur Registrierung der Feldpotentiale (FP).
- A2: Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale.
- B: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes mit den Bändern der Nervenzellsomata und Überlagerung des Diodenarrays.
- C: Schematische Darstellung des Diodenarrays (s. auch B). Die farbig markierten Dioden registrieren die Fluoreszenzsignale aus den fünf Schichten des Hippocampus. Von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens. Die Signale dieser Dioden sind unter F1-3 abgebildet.
- D1-3: Effekt von CNQX auf die FP bei verschiedenen Reizintensitäten: 10 mA (D1), 5 mA (D2), 1 mA (D3). Kontrolle 1 mit künstlicher Cerebrospinalflüssigkeit nach Yamamoto (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) innerhalb von 30 bis 40 min (a) und 0 bis 10 min (b) vor Applikation von CNQX; während der Applikation von YII + CNQX ($0,1 \mu\text{mol/l}$), 10 bis 20 min (c) und 25 bis 35 min (d) nach Beginn; Kontrolle 2 mit YII innerhalb von 25 bis 35 min (e) und 55 bis 35 min (f) nach Ende der Applikation von CNQX.
- E1-3: Graphische Auswertung der Amplituden von FP (Spitze-Spitze) bei den Reizintensitäten: 10 mA (E1), 5 mA (E2), 1 mA (E3). a bis f: wie unter D.
- F1-3: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei Versuchsperioden bei den Reizintensitäten: 10 mA (F1), 5 mA (F2), 1 mA (F3). a bis f: wie unter D.
- G1-3: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung bei den Reizintensitäten: 10 mA (G1), 5 mA (G2), 1 mA (G3). Wiedergabe horizontal gespiegelt im Vergleich zu A und B. a bis f: wie unter D.

D1



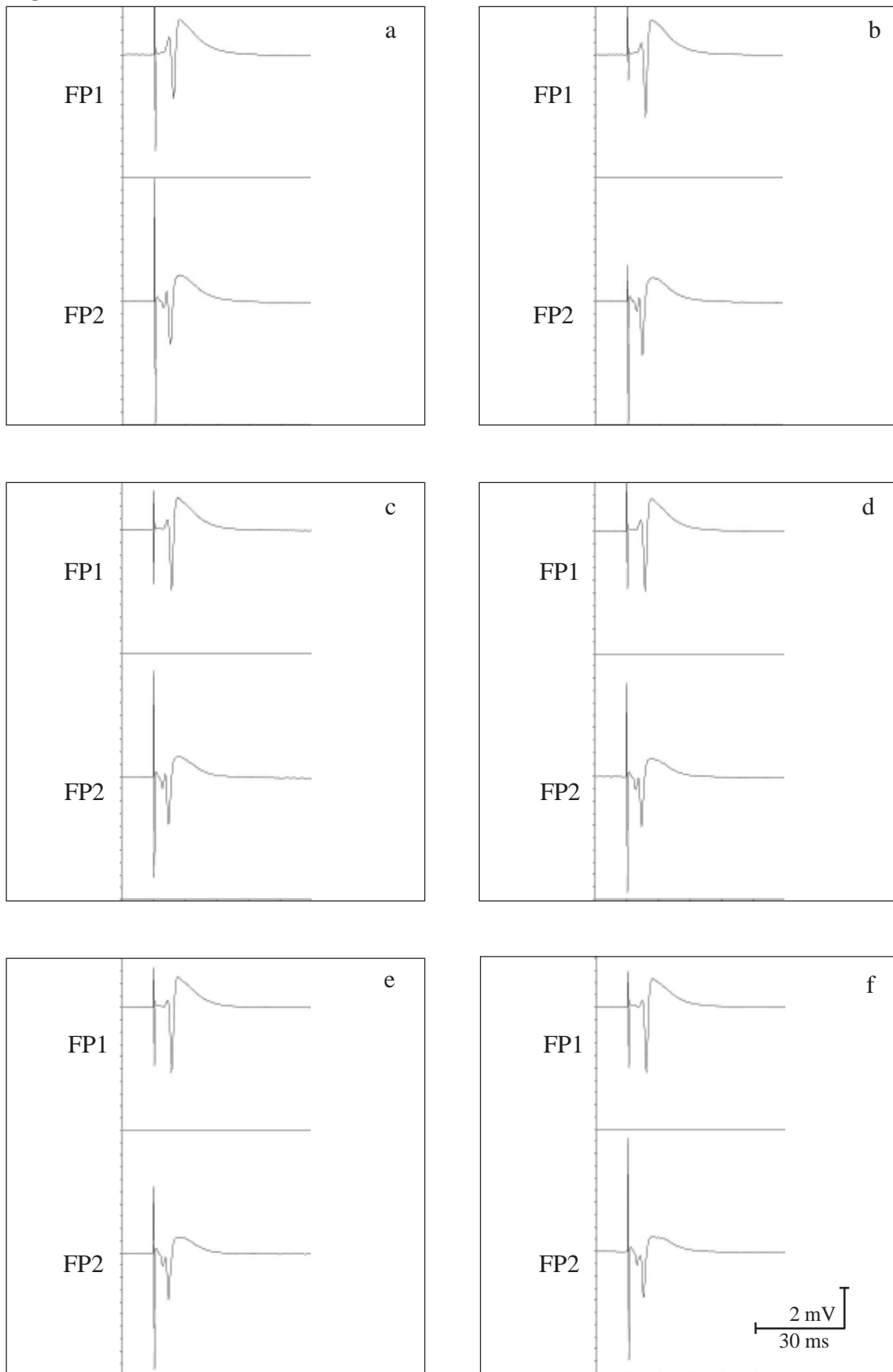
Fortsetzung Abb. 3.5-1

D2

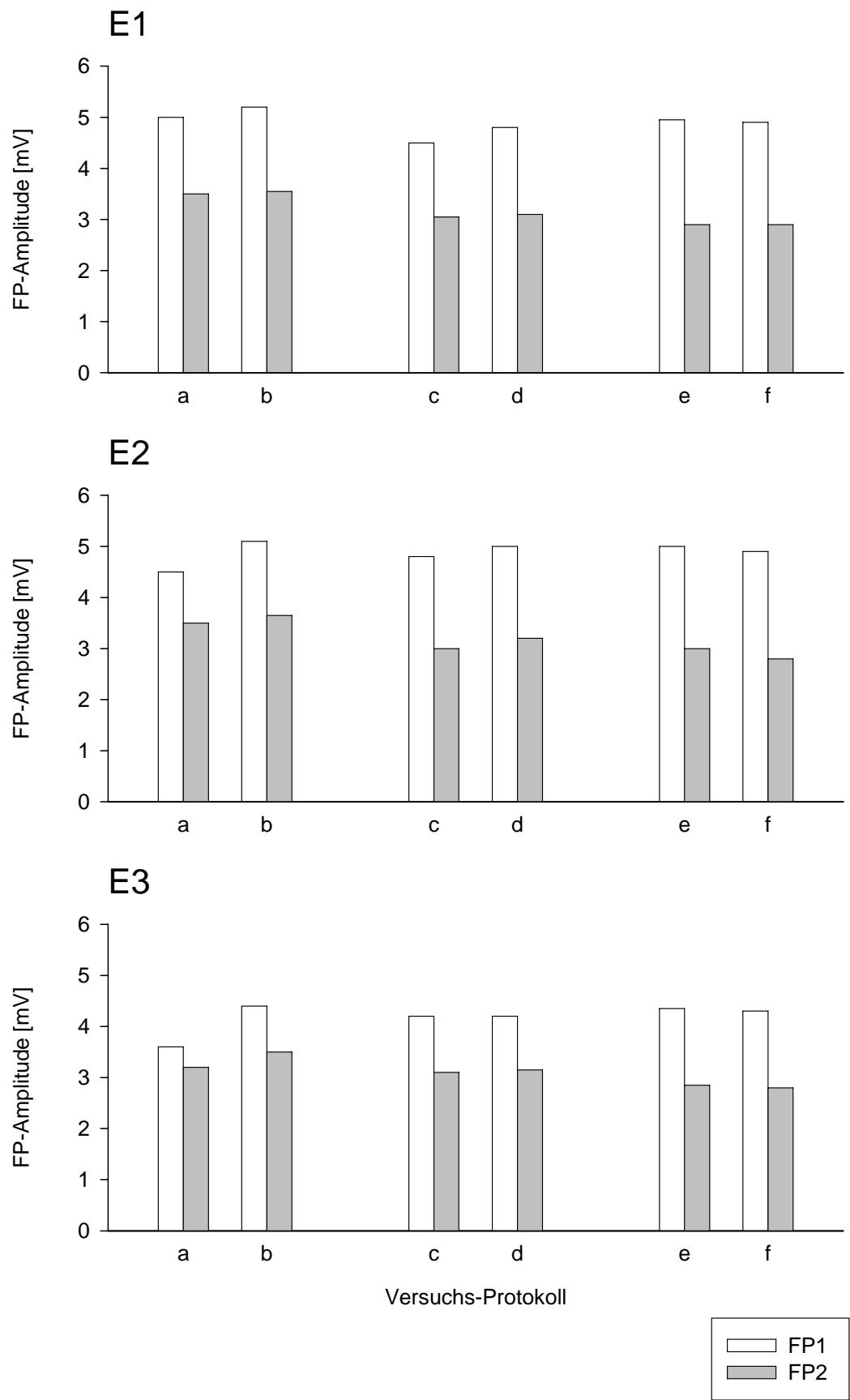


Fortsetzung Abb. 3.5-1

D3

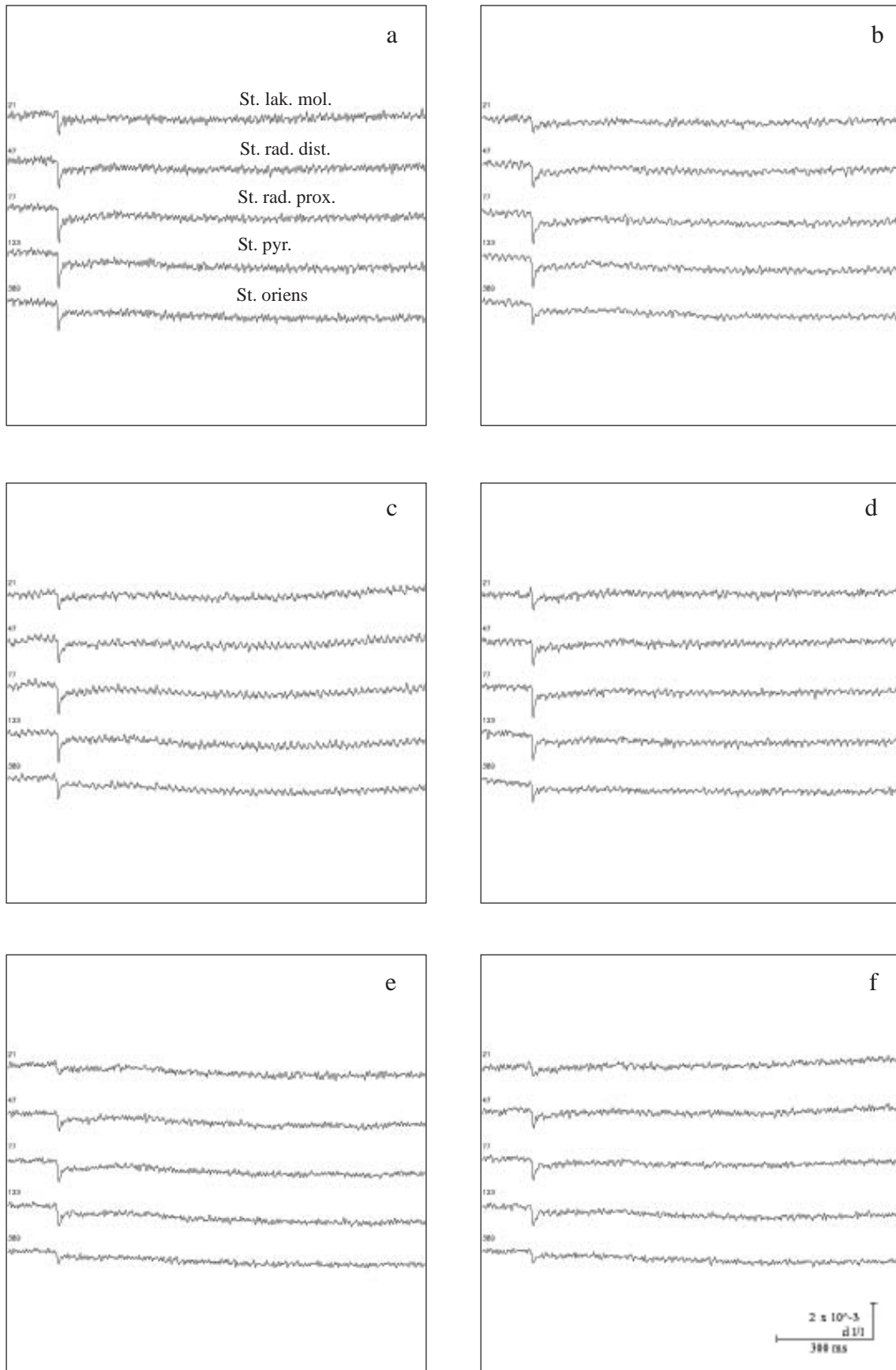


Fortsetzung Abb. 3.5-1



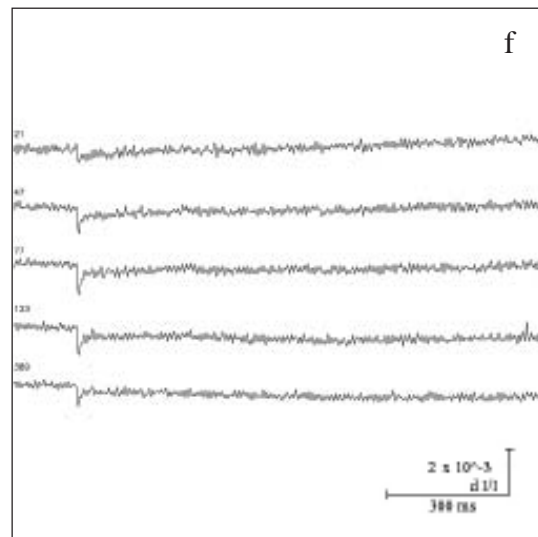
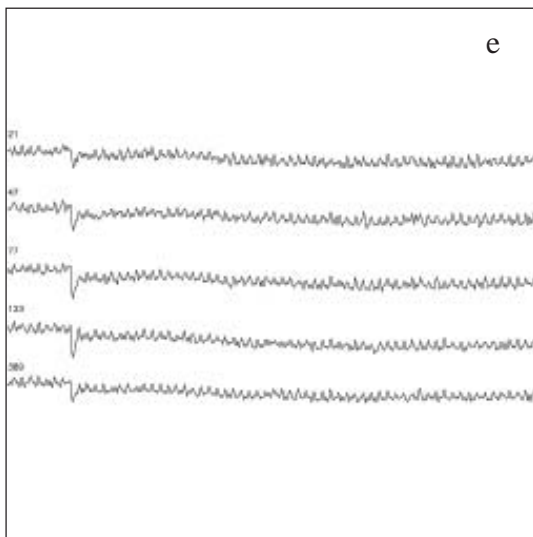
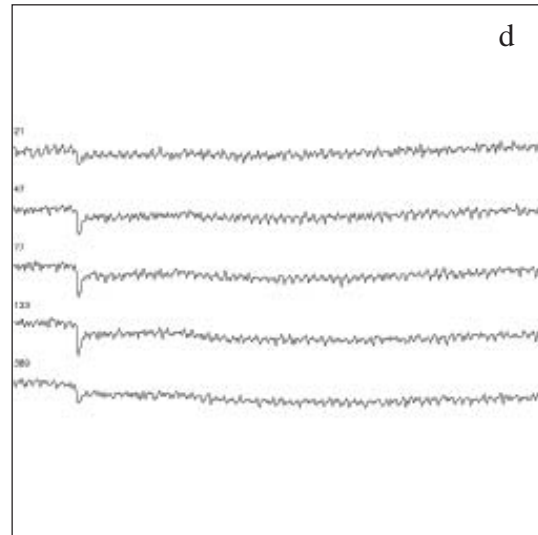
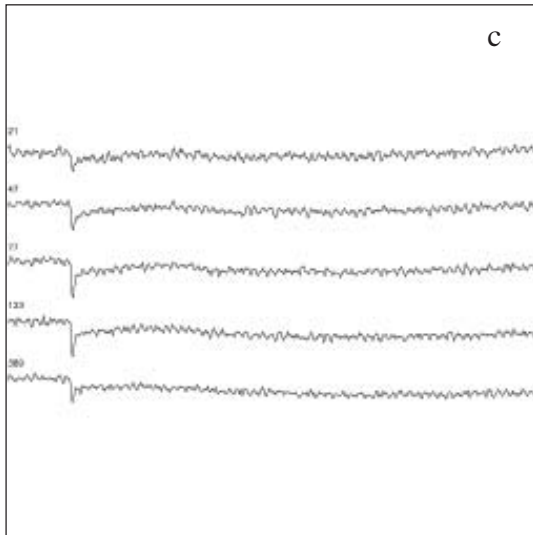
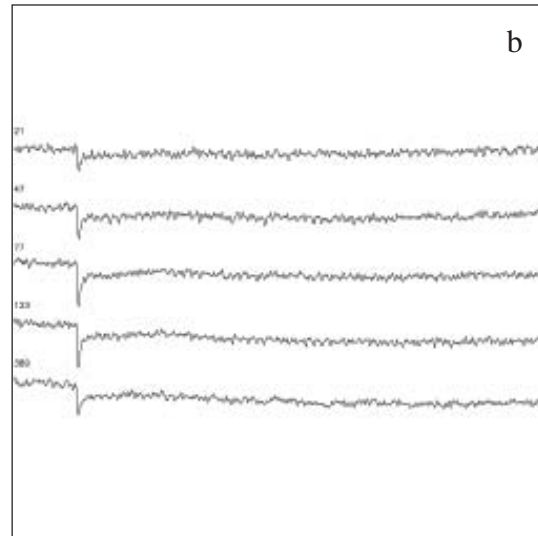
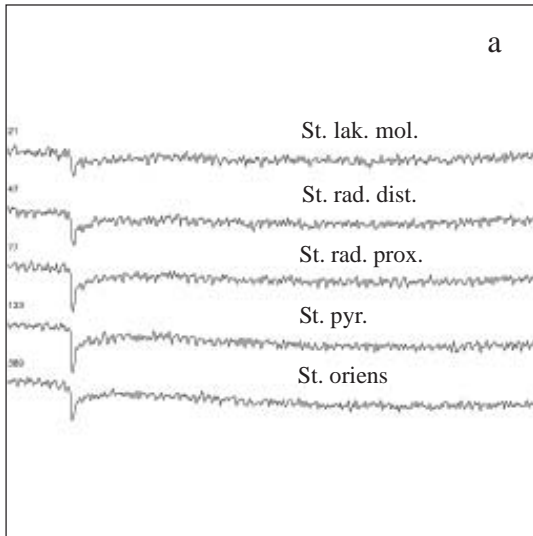
Fortsetzung Abb. 3.5-1

F1



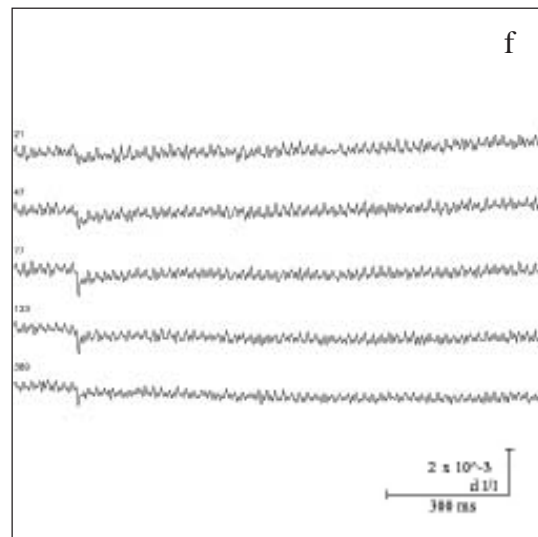
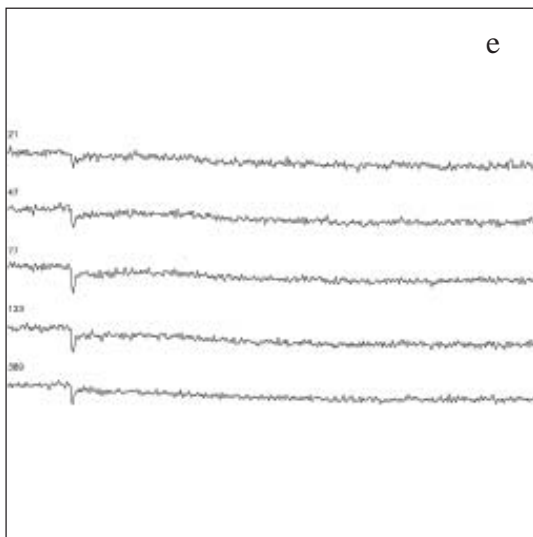
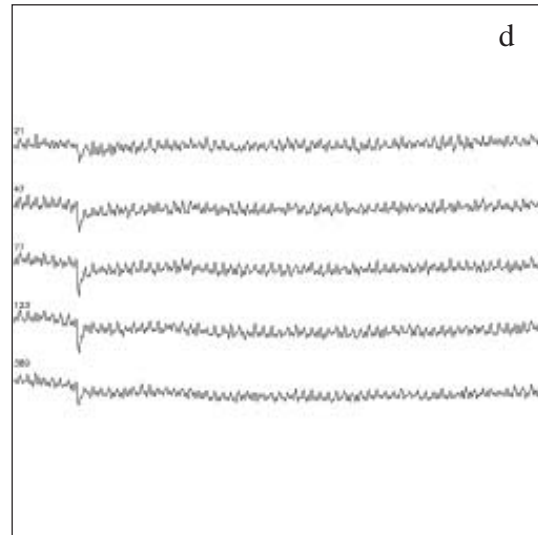
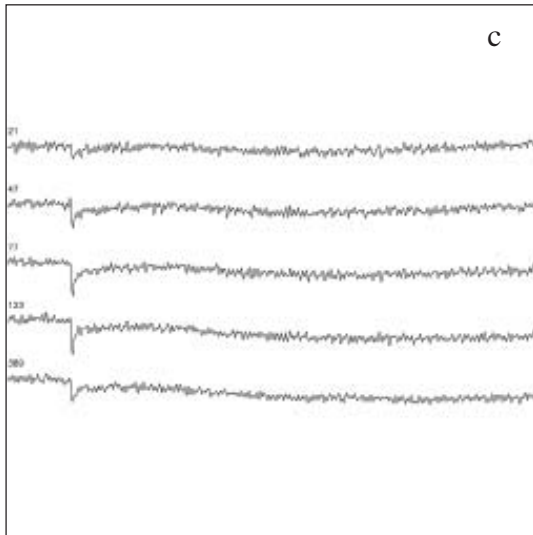
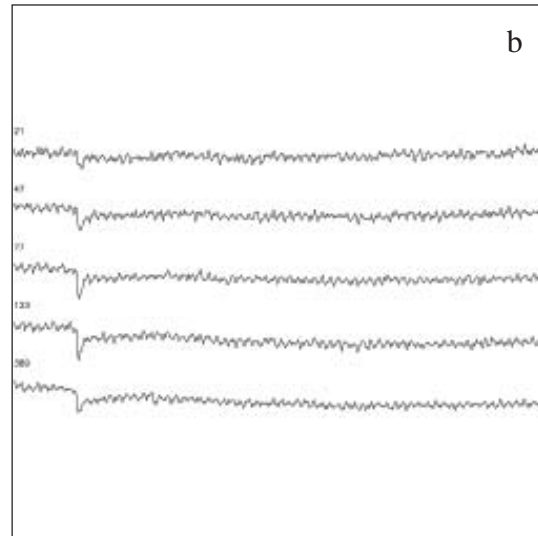
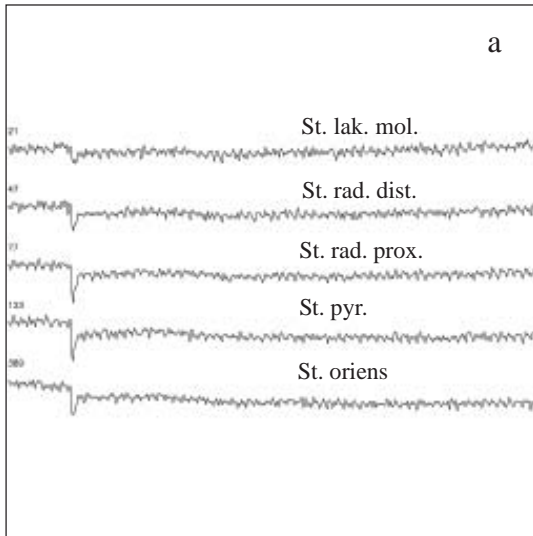
Fortsetzung Abb. 3.5-1

F2

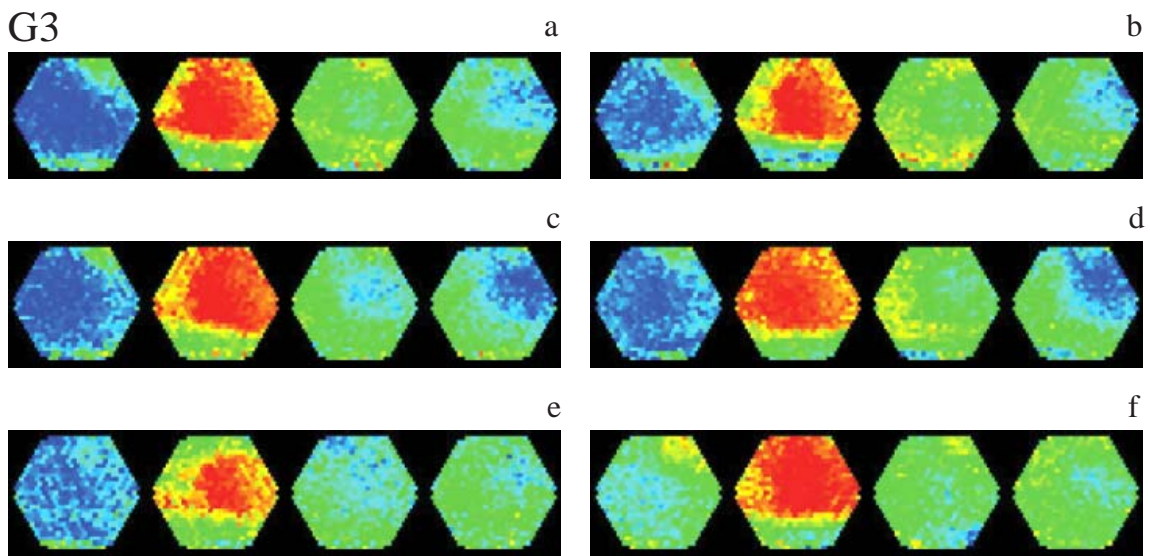
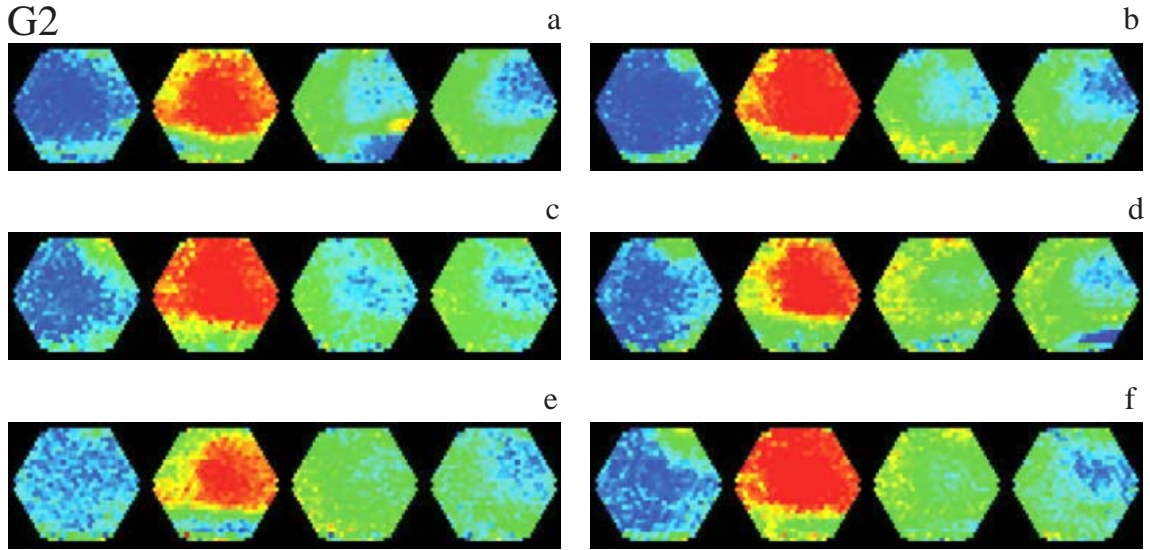
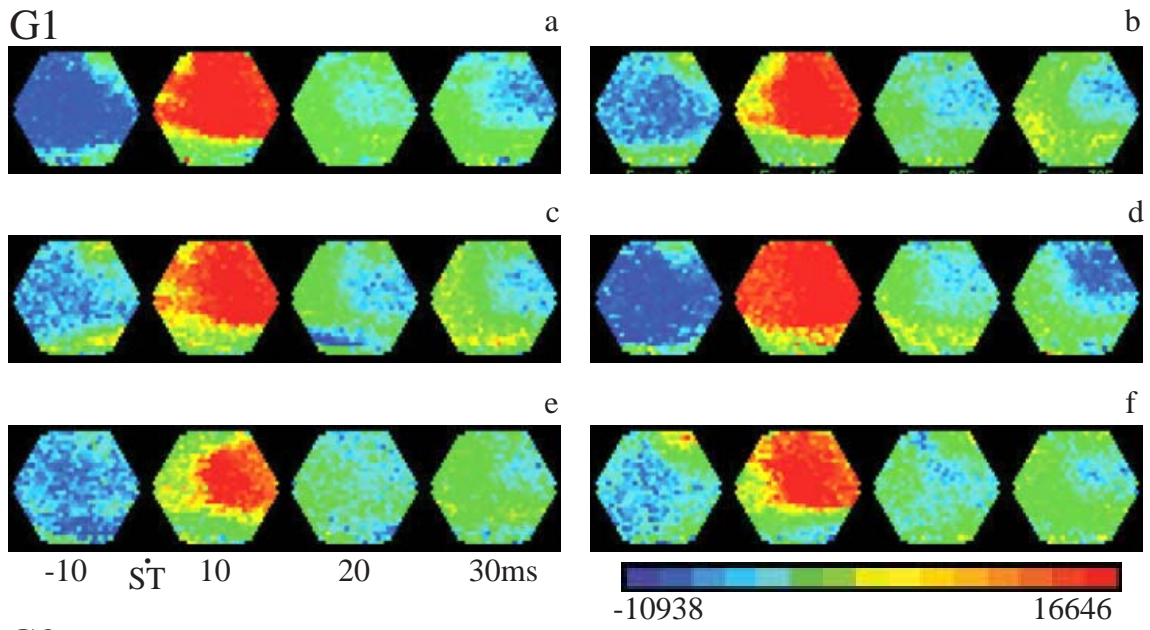


Fortsetzung Abb. 3.5-1

F3



Fortsetzung Abb. 3.5-1



Fortsetzung Abb. 3.5-1

4. Diskussion

Die Weiterleitung von Informationen von einer Nervenzelle zur anderen ist die Grundvoraussetzung für jede Funktion des zentralen Nervensystems. Dabei handelt es sich um Prozesse, bei denen eine unübersehbare Menge von Einzelfaktoren beteiligt ist. Somit stellt die Übertragung zwischen Nervenzellen ein hoch komplexes Geschehen dar, welches in vielfältiger Weise moduliert werden kann. Um die Prinzipien der Modulation in groben Zügen zu erläutern, werden im Folgenden die Elementarprozesse der synaptischen Übertragung grob skizziert.

Die Nervenzelle besteht aus einem Zellkörper der zahlreiche Fortsätze besitzt. Diese werden aufgrund ihrer Form und Funktion in Axone und Dendriten unterteilt. Die Axone (=Nervenfasern) sind wenig verzweigt und stellen die Verbindung zu anderen Neuronen oder Muskelzellen dar. Die Dendriten sind meist weit verzweigt. Hier bilden die Axone anderer Nervenzellen ihre Kontakte. Diese Übertragungsstellen werden Synapsen genannt. Hier findet der Informationsaustausch zwischen zwei Nervenzellen statt (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, 1986; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Synapsen sind also die Verbindungen zwischen zwei Nervenzellen. Die Axone sind an ihren Enden aufgetrieben zu so genannten synaptischen Endknöpfen. Dort befinden sich Bläschen (Vesikel), in denen die Überträgerstoffe (=Transmitter) gespeichert sind (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Schütz, Caspers, Speckmann, 1982; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Nervenzellen leiten die Informationen in Form von elektrischen Potentialänderungen weiter und hiermit verbunden findet an den Endigungen der Nervenfasern die Freisetzung von Transmittern (Überträgerstoffen) statt (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Schulze, 1990; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Der Grundmechanismus der Informationsübertragung entsteht durch die Änderung der bioelektrischen Aktivität, die von einer Zelle auf die andere weiter gegeben wird. Der Aufbau dieser bioelektrischen Aktivität findet wie folgt statt.

In der Zellmembran befinden sich Ionen-Pumpen. Eine besondere Rolle spielt hier die Na^+ - K^+ -Pumpe, die zum einen Na^+ aus der Zelle heraus transportiert und K^+ im

Austausch in die Zelle hinein transportiert. Auf diese Weise entsteht ein Ionenkonzentrationsgradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Das durch die selektive Auswärtsdiffusion von K^+ -Ionen entstehende Membranpotential, ist im Ruhezustand konstant. Man spricht auch von Ruhemembranpotential (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Wird nun das Ruhemembranpotential bis zur so genannten Membranschwelle vermindert, kommt es zu einer schnellen Öffnung von Na^+ -Kanälen und gleichzeitig zu einem raschen Einstrom von Na^+ -Ionen in die negativ geladene Zelle. Die Zelle wird depolarisiert, d.h. das Zellinnere wird kurzzeitig positiv geladen. Kurz darauf kommt es zu einer Öffnung von K^+ -Kanälen, so dass nun K^+ -Ionen aus der Zelle ausströmen können und damit das Ruhemembranpotential wieder herstellen (=Repolarisation). Diesen gesamten Vorgang, also die Abfolge von Depolarisation und Repolarisation bezeichnet man als Aktionspotential. Auf diese Weise werden im Nervensystem Informationen verschlüsselt und weitergeleitet (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Wittkowski, 2004). Gelangt die Erregung der Nervenzelle bis zum synaptischen Endknopf, so kommt es zur Erregungsübertragung. Dem Konzentrationsgefälle folgend, strömen Ca^{2+} -Ionen ins Zellinnere, wodurch wiederum die Transmitter aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt werden. Die Transmitter können nun an die Rezeptoren in den nachgeschalteten Zellen binden. Dadurch öffnen sich dort ebenfalls Ionen-Kanäle und das Membranpotential wird durch Ladungsverschiebung geändert (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, Wittkowski, 2004).

Hier unterscheidet man zum einen das exzitatorische (=erregende) postsynaptische Potential (EPSP), welches dadurch zustande kommt, dass positiv geladene Ionen ins Zellinnere strömen und es in der nachgeschalteten Zelle zu einer Depolarisation kommt. Fließen allerdings negativ geladenen Ionen ins Innere der Nachbarzelle, so entsteht eine Hyperpolarisation. Man spricht auch von einem inhibitorischen (=hemmenden) postsynaptischen Potential (IPSP) (Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernel, 2005; Schmidt, Lang, 2007; Speckmann, 1986; Speckmann, Gutnick, 1992; Speckmann, Wittkowski, 2004; Zschocke, Speckmann, 1992).

Bei den Aminosäuren, die als Transmitter fungieren, unterscheidet man ebenfalls exzitatorische (erregende) wie das Glutamat, sowie inhibitorische Aminosäuren wie GABA und Glycin, die hemmend wirken.

Für die vorliegenden Untersuchungen waren die Rezeptoren für die exzitatorische Aminosäure Glutamat von besonderem Interesse.

Glutamat öffnet einen unspezifischen Ionenkanal für positiv geladene Ionen. Man unterscheidet drei verschiedene Haupttypen von Rezeptoren, sowie zahlreiche Subtypen. Der Unterschied dieser Rezeptoren besteht in erster Linie in der Empfindlichkeit gegenüber synthetischen Agonisten. An erster Stelle seien die AMPA-Kainat-Rezeptoren (A/K- bzw. non-NMDA-Rezeptoren) genannt, die als Ionenkanal für Natrium und Kalium fungieren. Ihr spezifischer Agonist ist AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic-acid) und Kainat. Als Antagonist wirkt hier, das in den vorliegenden Versuchen verwendete CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione). Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einem schnellen erregenden postsynaptischen Potential (Andreasen, Lambert, Jensen, 1989). Weiter gibt es den NMDA-Rezeptor, der einen Ionenkanal für Natrium, Kalium und Calcium darstellt. An diesem Rezeptor wirkt NMDA (N-methyl-D-aspartat) als spezifischer Agonist und KET (Ketamin) und AP5 (DL-2-amino-5-phosphonovalerate) bzw. APV (Aminophospho-valerat) als Antagonisten. Dieser Rezeptor besitzt einen zusätzlichen Mechanismus. Bei dem Ruhemembranpotential (-70 mV) wird der Ionenkanal dieses Rezeptors durch ein Mg^{2+} -Ion als nicht-kompetitivem Hemmstoff blockiert. Erst wenn das Membranpotential durch die erregende Wirkung anderer Synapsen zu einem gewissen Grad depolarisiert wird, löst sich das Mg^{2+} -Ion und erlaubt eine Öffnung des Ionenkanals. An diesem Rezeptor ist weiterhin die Bindung des Kotransmitters Glycin obligat. Eine Aktivierung dieses Rezeptors führt zu einer späten, lang anhaltenden Depolarisation. Daneben gibt es noch die metabotropen Glutamat-Rezeptoren. Diesen Rezeptoren sind G-Proteine zwischengeschaltet. Ihr Wirkungseintritt ist dadurch deutlich langsamer, als der der ionotropen Rezeptoren, hält aber wesentlich länger an (Birbauer, Schmidt, 2006; Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Schmidt, Lang, 2007).

Zur Analyse neuronaler Verschaltungen ist es notwendig zu wissen, welches System von Bedeutung ist. Dafür hat man u.a. die oben abgeführten Antagonisten entwickelt.

Glutamat ist der wichtigste zentral-nervöse Transmitter für exzitatorische Synapsen. An etwa 50 % der Neurone des ZNS verwenden die Synapsen Glutamat als Transmitter. Besonders im Telencephalon und im Hippocampus. Die so gesteuerten Kanäle wirken exzitatorisch und bilden die wichtigsten erregenden Zugänge zum Kortex (wichtig bei Lernvorgängen).

Der Glutamat-Antagonist Ketamin findet Verwendung als Narkosemittel. Ketamin blockiert den Ionenkanal des Glutamat-Rezeptors (nicht-kompetitiv). Nach intravenöser Gabe von 2 mg Ketamin/kg tritt innerhalb von einer Minute eine ca. 15-minütige Bewusstlosigkeit ein, die gefolgt ist von einer Phase der Analgesie. Viele Patienten empfinden jedoch während dieser Art von Narkose eine Trennung zwischen der Wirklichkeit und dem Erleben. Dies wird auch dissoziative Anästhesie genannt. Ketamin kommt deshalb nur in der Notfallmedizin zum Einsatz oder wird als Kurznarkotikum verwendet (Birbauer, Schmidt, 2006; Karow, Lang-Roth, 2008; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005; Lüllman, Mohr, Wehling, 2006; Mutschler, 2001).

Glutamat spielt auch im pathophysiologischen Bereich eine wichtige Rolle. Wenn die Glutamatkonzentration im Extrazellulärraum extrem ansteigt, was zum Einen durch exzessive Aktivierung von NMDA-Synapsen, z.B. bei großen epileptischen Anfällen geschieht, oder sei es, dass die Rückresorption versagt, z. B. bei Ischämie (Bsp. Beim Schlaganfall) oder Anoxie (z.B. bei akuten Läsionen des Gehirns), kann es passieren, dass die postsynaptische Zelle irreversibel geschädigt wird und so Neurone untergehen. Dieser Vorgang wird Exzitotoxizität genannt. Erklären lässt sich die Wirkung möglicherweise durch den starken Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Der extrazelluläre Überschuss an Glutamat bewirkt bei den NMDA-Rezeptoren einen vermehrten Einwärtsstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Zelle. Hierdurch werden enzymatische Reaktionen in Gang gesetzt, die zur Schädigung und sogar zum Tode der Zelle führen können. Besonders empfindlich ist der Hippocampus für die Exzitotoxizität (Andrew, Adam, Polischuk, 1996; Choi, 1994; LoPachin, Gaughan, Lehning, Weber, Taylor, 2001).

Die Exzitotoxizität ist für die Verstärkung einiger neurologischer Erkrankungen verantwortlich, z.B. bei Hörschäden oder Morbus Alzheimer Erkrankung die mit Gedächtnisverlust einhergehen (Birbauer, Schmidt, 2006; Deetjen, Speckmann, Hescheler, 2005; Klinke, Pape, Silbernagel, 2005).

Bei der Anwendung dieser Antagonisten im Experiment ergeben sich in stereotyper Weise die folgenden Fragen.

1. Welche Konzentration ist notwendig, um einen definierten Effekt zu erreichen?
2. Wie schnell tritt die Wirkung des Antagonisten nach Applikations-Beginn ein?
3. Ist der antagonistische Effekt reversibel nach Beendigung der Substanz-Applikation und nach Auswaschen aus dem Gewebe?

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, zur Beantwortung dieser Fragen beizutragen.

Zu Frage 1

Um eine komplette Auslöschung der Reaktion, die durch den Ampa/Kainat-Rezeptor vermittelten und durch elektrische Reizung der Schaffer-Kollateralen in der CA1-Region ausgelöst wurde, zu erreichen, ist eine Konzentration von 5 bis 10 $\mu\text{mol/l}$ CNQX bei maximaler Reizintensität notwendig. Bei den meisten Versuchen, die mit 5 $\mu\text{mol/l}$ CNQX durchgeführt wurden, erzielte man eine nahezu komplette Blockierung der Rezeptoren. Es gab jedoch vereinzelt Signalantworten, so dass man, um sicher alle Rezeptor-vermittelten Reaktionen auszuschalten, Konzentrationen über 5 $\mu\text{mol/l}$ verwenden sollte. In den vorliegenden Versuchen ließ sich somit bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ CNQX eine komplette Blockierung der Rezeptoren erzielen. Eine weitere Erhöhung auf 20 $\mu\text{mol/l}$ CNQX ist somit nicht effektiver.

Verlässlich zu kontrollierende blockierende Effekte erhielt man mit einer Konzentration von 5 $\mu\text{mol/l}$, jedoch war es in dieser Konzentration nicht immer möglich alle Reaktionen vollständig zu unterdrücken.

Bei einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX konnten zwar auch blockierende Effekte beobachtet werden, jedoch verhielt sich die Auslöschung der elektrischen Reizantwort nicht analog zu den Versuchen mit höheren Dosierungen.

Bei einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX ist keine definierte Wirkung des Rezeptorblockers mehr zu beobachten.

Zu Frage 2

Die meisten Versuche mit einer Konzentration von 5 $\mu\text{mol/l}$ CNQX verhielten sich analog, jedoch konnte hier bei einigen Versuchen eine leichte zeitliche Verzögerung der maximalen CNQX-Wirkung beobachtet werden, so dass zwar bereits bei der ersten Messung nach Zugabe von CNQX eine deutliche Blockierung der Glutamat-Rezeptoren beobachtet werden konnte, diese jedoch nach einiger Zeit noch zunahm und ihr Maximum erst bei der zweiten Messung während der Applikation von CNQX, also nach 25 min (50 %), 30 min (10 %) und 35 min (100 %) erreichte.

Diese zeitliche Verzögerung der maximalen blockierenden Wirkung von CNQX ließ sich besonders gut bei einer Konzentration von 1 μmol CNQX beobachten.

Bei einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ CNQX ließ sich kein Unterschied in der Reizantwort, vor, während, oder nach der Zugabe von CNQX beobachten, woraus sich schließen lässt, dass diese geringe Konzentration nicht ausreicht, um eine Veränderung der Reizantwort zu erzeugen, die mit unseren Methoden aufgezeichnet werden kann.

Zu Frage 3

Der antagonistische Effekt von CNQX erwies sich beim Auswaschen der Substanz als reversibel. Nach Auswaschzeiten von etwa 55 bis 60 min hatten sich die Effekte auf etwa die Hälfte des Ausgangsniveaus wieder zurück gebildet. Bei längeren Auswaschzeiten (Versuche 3.1-6 und 3.3-7), d.h. nach 115 bis 125 min, war eine komplette Reversibilität zu beobachten.

5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Wirkung des Glutamat-Rezeptor-Antagonisten 6-Cyano-7-Nitroquinoxalin-2,3-Dion (CNQX) auf reizinduzierte Aktivität im Hippocampus-Gewebeschnitt der Ratte (n=21). Hierzu wurde die räumlich-zeitliche Verteilung der neuronalen Aktivierung in der CA1-Region nach Stimulation der Schaffer-Kollateralen (elektrische Einzelreize) untersucht. Gleichzeitig wurde CNQX in den Konzentrationen von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ bis 20 $\mu\text{mol/l}$ systemisch appliziert.

Die räumlich-zeitliche Verteilung der Aktivitätsmuster wurde mittels des spannungssensitiven Farbstoffes RH 795, sowie eines schnellen optischen Registrierverfahrens erfasst. Zusätzlich wurden die konventionellen evozierten Feldpotentiale registriert.

Die Applikation von CNQX in den Konzentrationen 20 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$, 5 $\mu\text{mol/l}$ und 1 $\mu\text{mol/l}$ führte in allen Versuchen zu einer Reduktion der Signalamplitude, sowie zu einer Verkleinerung des aktivierten Areals.

Bei Konzentrationen über 5 $\mu\text{mol/l}$ fand eine komplette Auslöschung der evozierten Aktivität statt. CNQX in einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ war ohne Effekt. Die Unterdrückung des Signals durch CNQX erwies sich als unabhängig von der Reizstärke.

Der blockierende Effekt von CNQX war nach Auswaschen reversibel. Die Latenz des Wiederauftretens einer Signalantwort war bei höheren Reizintensitäten kürzer als bei geringen.

Die Tierexperimentelle Arbeit wurde vom Regierungspräsidenten Münster mit dem Schreiben vom 19.12.2002 (AZ: 50.0835.1.0 (G 79/2002) genehmigt.

6. Literaturverzeichnis

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2003) Molekularbiologie der Zelle. 4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim

Andreasen M, Lambert JDC, Jensen MS (1989) Effects of non-N-methyl-D-aspartate antagonists on synaptic transmission in the in vitro rat hippocampus. J Physiol 414: 317-336

Andrew RD, Adams JR, Polischuk TM (1996) Imaging NMDA- and kainate-induced intrinsic optical signals from the hippocampal slice. J Neurophysiol 76(4): 2707-17

Birbauer N, Schmidt RF (Hrsg.) (2006) Biologische Psychologie. 6. Auflage, Springer, Heidelberg

Brown TH, Zador AM (1990) Hippocampus. In Shepherd CM (Hrsg.), The synaptic Organization of the Brain. Oxford University Press, New York Oxford, 346-88

Cajal SRY (1911) Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres. Vol II, Maloine, Paris

Choi DW (1994) Glutamate receptors and the induction of excitotoxic neuronal death. Prog Brain Res 100: 47-51

Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J (Hrsg.) (2004) Physiologie. 4. Auflage, Elsevier / Urban & Fischer, München-Jena

Karow T, Lang-Roth R (2008) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Karow (Hrsg.), Köln

Klinke R, Pape H-C, Silbernagel S (Hrsg.) (2005) Physiologie. 5. Auflage, Thieme, Stuttgart

LoPachin RM, Gaughan CL, Lehning EJ, Weber ML, Taylor CP (2001) Effects of ion channel blockade on the distribution of Na, K, Ca and other elements in oxygen-glucose deprived CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience* 103(4): 971-83

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M (2006) *Pharmakologie und Toxikologie*. 16. Auflage, Thieme, Stuttgart

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Schmidt R, Lang F (Hrsg.) (2007) *Physiologie des Menschen*. 30. Auflage, Springer, Heidelberg

Schütz E, Caspers H, Speckmann E-J (1982) *Physiologie - Lehrbuch für Studierende*. 16. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

Speckmann E-J (1986) *Experimentelle Epilepsieforschung*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt

Speckmann E-J (1991) *Einführung in die Neurophysiologie*. 3. Auflage, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt

Speckmann E-J, Gutnick MJ (Eds.) (1992) *Epilepsy and Inhibition*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

Speckmann E-J, Schulze H (1990) *Der Versorgungsteil des Organismus. Einführung in die vegetative Physiologie*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt

Speckmann E-J, Wittkowski W (Hrsg.) (2004) *Bau und Funktion des menschlichen Körpers*. 20. Auflage, Elsevier / Urban & Fischer, München

Yamamoto C (1972) Intracellular study of seizure-like afterdischarges elicited in thin hippocampal sections in vitro. *Exp Neurol* 35: 154-64

Yamamoto C (1972) Activation of hippocampal neurons by mossy fibre stimulation in thin brain sections in vitro. *Exp Brain Res* 14(4): 423-35

Zschocke St, Speckmann E-J (Eds.) (1993) *Basic Mechanisms of the EEG*. Birkhäuser, Boston-Basel-Berlin

7. Danksagung

Lieber Herr Professor Dr. Speckmann,

meinen aufrichtigen Dank an Sie für Ihre vorbildliche Betreuung meiner Doktorarbeit. Es ist schön, dass Sie mich ermutigt haben und ich diese bereichernde Erfahrung an diesem tollen Institut machen durfte. Sie hatten immer Zeit für mich und ein offenes Ohr, wenn es mal irgendwo gehakt hat. Einen besseren Doktorvater kann man sich gar nicht wünschen.

Ganz lieben Dank an Birgit Herrenpoth. Danke, dass Du mich so lieb unterstützt hast und mir geduldig alles erklärt hast!

Herzlichen Dank an Ingrid Winkelhues, die mir mit allerlei technischen Ratschlägen eine große Hilfe war.

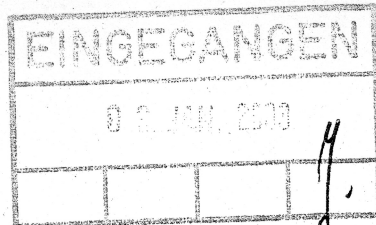
Dank an alle Mitarbeiter des physiologischen Instituts, die mich auf diesem Weg begleitet haben (besonderen Gruß nach unten in die Werkstatt an Herrn Daweke) und an alle lieben und sehr motivierten und hilfsbereiten Doktoranden, die immer zugehört haben und bei der Lösung kleinerer Problemchen behilflich waren.

Ich habe mich hier in der „Physiologie“ wie zu Haus gefühlt, dank der heimeligen und teils auch rauchig-würzigen Atmosphäre!

DANKE

.....nicht zuletzt meinen lieben Eltern, die mir immer geduldig während meines Studiums beigestanden haben und die immer für mich da sind.

Und meinem Bärchen, der mich auch wohl mal missgelaunt ertragen hat. Danke für die kleinen Kniffe und Deine (un)Geduld ;=)



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn

Prof. Dr. med. Erwin-Josef Speckmann

Institut für Physiologie

-Institut für Experimentelle Epilepsie-
forschung-

des Universitätsklinikums Münster

Robert-Koch-Str. 27 a

48149 Münster

Dienstgebäude:

Domplatz 1-3

Telefon: (0251) 411-0

Durchwahl: 2110

Telefax: 2115

Raum: 431

Auskunft erteilt:

Frau Möllers

E-Mail:

irmgard.moellers@bezreg-muenster.nrw.de

Aktenzeichen:

50.0835.1.0 (G 79/2002)

19 . Dez. 2002

Tierschutz;

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 10.10.2002, hier eingegangen am 06.11.2002

Genehmigungsbescheid:

Sehr geehrter Herr Professor Speckmann,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105) in der zur Zeit geltenden Fassung wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

„Experimentelle Epilepsieforschung“. (10 Teilprojekte gem. Antrag)

Leiter des Versuchsvorhabens und seine Stellvertreter sind:

Herr

Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann

Institut für Physiologie

-Institut für Experimentelle

Epilepsieforschung-

des Universitätsklinikums Münster

Robert-Koch-Str. 27 a

48149 Münster

Frau

Prof. Dr. rer. nat. Heidrun Straub

Institut für Physiologie

des Universitätsklinikums Münster

Robert-Koch-Str. 27 a

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de

zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Landeskasse Münster:

Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

ÖPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis

1/3



Herr
Prof. Dr. med. Ulrich Altrup
Institut für Experimentelle
Epilepsieforschung
des Universitätsklinikums Münster
Robert-Koch-Str. 27 a
48149 Münster

Herr
Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mußhoff
Institut für Physiologie
des Universitätsklinikums Münster
Robert-Koch-Str. 27 a
48149 Münster

Diese Genehmigung gilt bis zum **31. 12. 2005.**

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

**100 Mäuse,
500 Ratten,
30 Frösche,
500 Landschnecken.**

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder seine Stellvertreter wechseln, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

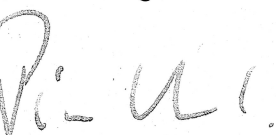
Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Piontkowski