Aus dem Universitätsklinikum Münster Institut für Physiologie Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-C. Pape

## Wirkung von Adenosin auf reizinduzierte Aktivität im Hippocampus der Ratte unter nicht-epileptiformen und epileptiformen Bedingungen (in vitro)

INAUGURAL - DISSERTATION zur Erlangung des doctor medicinae der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

> vorgelegt von Sirin, Yasemin aus Dorsten 2006

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann
 Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Paulus

Tag der mündlichen Prüfung: 03. 08. 2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster Institut für Physiologie Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. H.-C. Pape Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Paulus

#### ZUSAMMENFASSUNG

#### Wirkung von Adenosin auf reizinduzierte Aktivität im Hippocampus der Ratte unter nicht-epileptiformen und epileptiformen Bedingungen (in vitro)

#### Yasemin Sirin

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Analyse der Wirkung von Adenosin auf reizinduzierte Aktivität im Hippocampus-Gewebeschnitt der Ratte unter nicht-epileptiformen (n=16) und epileptiformen (n=17) Bedingungen. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region bei Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize untersucht.

Zur Erfassung räumlich-zeitlicher Aktivitätsmuster diente ein spannungsempfindlicher Farbstoff sowie ein schnelles optisches Registrierverfahren. Die Signalregistrierung beruhte auf der Messung der Fluoreszenzänderung des Farbstoffes in Abhängigkeit vom Membranpotential der Nervenzellen. Zur Erzeugung epileptiformer Potentiale wurde das Modell der 0 Mg<sup>2+</sup>-Epilepsie herangezogen.

Die Applikation von Adenosin führte in nahezu allen Versuchen (n=33) zu einer Reduktion der Signalamplitude. Das Ausmaß der Reduktion war dabei abhängig von der applizierten Adenosinkonzentration (100  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l und 1  $\mu$ mol/l) und Reizstärke (100%, 50% und 10%). Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion zum einen im Vergleich zu den Konzentrationen von 1  $\mu$ mol/l und 100  $\mu$ mol/l bei den dazwischenliegenden Konzentrationen und zum anderen bei abnehmender Reizintensität an den Schafferkollateralen deutlicher ausgeprägt bzw. in einigen Schichten des Hippocampus signifikant war. Darüber hinaus ließ sich feststellen, dass eine signifikante Reduktion der synaptisch ausgelösten Erregung vornehmlich in den Experimenten unter epileptiformen Bedingungen zu beobachten war.

Die Ergebnisse legen nahe, dass Adenosin seine neuroinhibitorische Wirkung in Abhängigkeit vom vorherrschenden Aktivitätsniveau des Neuronenverbandes ausübt und folglich als neuromodulatorisch und antiepileptisch klassifiziert werden kann.

Die tierexperimentelle Arbeit wurde vom Regierungspräsidenten Münster mit dem Schreiben vom 19.12.2002 (Aktenzeichen 50.0835.1.0 (G 79/2002)) genehmigt.

#### Tag der mündlichen Prüfung: 03. 08. 2006

Meinen Eltern in Liebe gewidmet.

### Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung1
2.	Methodik5
	2.1. Gewebeschnitte des Hippocampus der Ratte5
	2.2. Versuchskammer und Badlösungen7
	2.3. Elektrophysiologisches Ableitverfahren und
	elektrische Stimulation8
	2.4. Optisches Ableitverfahren9
	2.5. Versuchsanordnung zur Ableitung von optischen
	und bioelektrischen Signalen12
	2.6. Versuchsprotokoll
	2.7. Auswertung14
3.	Ergebnisse17
	3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der
	3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>
	<ul> <li>3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen</li></ul>

3.2. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region	
unter epileptiformen Bedingungen26	39
3.2.1. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer	
Konzentration von 100 µmol/l26	39
3.2.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer	
Konzentration von 50 µmol/l	10
3.2.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer	
Konzentration von 10 µmol/l43	37
3.2.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer	
Konzentration von 1 µmol/l54	47
4. Diskussion58	38
5. Zusammenfassung59	96
6. Literaturverzeichnis59	97
7. Danksagung60	)6
8. Lebenslauf60	08

#### 1. Einleitung

Epilepsien sind paroxysmale Funktionsstörungen des Gehirns, die aus einer exzessiven, synchronisierten Entladung von kortikalen und subkortikalen Neuronen resultieren. Dabei können sowohl motorische als auch sensorische Bereiche des ZNS von den paroxysmalen synchronisierten Entladungen betroffen sein, woraus sich die Vielfalt der Anfallsarten ableiten lässt. Folglich können sich epileptische Anfälle symptomatisch durch "motorische" Krämpfe oder durch sensorische Empfindungsstörungen manifestieren. Eine latente Krampfbereitschaft besteht bei etwa 10% aller Menschen (Speckmann, 1986). Während etwa 5% der Menschen einmal in ihrem Leben - meist im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen (Sander et al., 1987) - einen akuten Krampfanfall erleiden, sind 1% der Betroffenen manifest und meistens zeitlebens an Epilepsie erkrankt. In diesen Fällen spricht man auch von "chronischen Epilepsien" (Speckmann, 1986).

Epilepsien zählen zu den wohl ältesten genau beschriebenen Krankheiten der Menschheitsgeschichte. Berühmte Persönlichkeiten wie Alexander der Große, Julius Cäsar und Napoleon Bonaparte sollen an Epilepsie gelitten haben (Poeck und Hacke, 1998). Obwohl bereits Hippokrates (430 vor Christus) Epilepsien als körperliche Krankheiten deklarierte, deren Ursprung im Gehirn zu suchen sei, führte man diese Erkrankung noch lange Zeit danach auf "übelgesinnte" übernatürliche Kräfte zurück und nahm an, dass Erkrankte von Dämonen oder vom Teufel befallen seien. Heute wissen wir, dass diese anfallsartig auftretenden Funktionsstörungen des Gehirns als Symptom fast aller Hirnerkrankungen in Erscheinung treten können (Speckmann, 1986). Von Epilepsie im engeren Sinne wird dann gesprochen, wenn Krampfanfälle wiederholt auftreten und eine definierbare Ursache, zum Beispiel ein Hirntumor, nicht oder nicht mehr nachzuweisen ist. In diesen Fällen spricht man auch von genuinen Epilepsien.

Epilepsien lassen sich nach einer Klassifikation der Internationalen Liga gegen

Epilepsie (Commission on Classification and Terminolgy of the International League against Epilepsy, 1981) grundsätzlich in drei Gruppen unterteilen:

- 1. Partialanfälle
- 2. generalisierte Anfälle und
- 3. nicht-klassifizierbare Anfälle.

Ein Partialanfall (fokaler Anfall) geht von einem begrenzten Teil einer Hirnhemisphäre aus. Es liegt ein epileptischer Herd oder Fokus vor (Speckmann, 1986). Jeder fokale Anfall kann sich sekundär auf das gesamte Gehirn ausbreiten. In diesen Fällen spricht man auch von sekundär generalisierten Krampfanfällen. Partialanfälle können ohne und mit Bewusstseinsveränderungen in Erscheinung treten. Bleibt das Bewusstsein unverändert, klassifiziert man sie als einfache Partialanfälle, kommt es dagegen zu einer Veränderung des Bewusstseins, spricht man von komplexen Partialanfällen. Im Unterschied zu den Partialanfällen sind bei generalisierten Krampfanfällen von Beginn an beide Hemisphären des Gehirns in das epileptische Geschehen involviert (Chang und Lowenstein, 2003). Sie gehen Bewusstseinseinschränkung einher, die von immer mit einer einer Bewusstseinstrübung bis zum Bewusstseinsverlust reichen kann. Je nach vorherrschenden klinischen Symptomen teilt man die generalisierten Anfälle weiterhin in Absencen (Petit-mal-Anfälle), myoklonische, tonische, klonische, tonisch-klonische (klassische Grand-mal-Anfälle) und atonische Anfälle ein. Den verschiedenen Anfallsformen lassen sich in vielen Fällen charakteristische Potentialmuster im EEG zuordnen. Ist es jedoch nicht möglich, epileptische beiden Gruppen zuzuordnen, so wird von nicht-Anfälle einer der klassifizierbaren Anfällen gesprochen.

Praktische Bedeutung erhält diese Einteilung der verschiedenen Epilepsietypen vor allen Dingen in Bezug auf die Therapie. Trotz einer Vielzahl von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsien heutzutage zur Verfügung stehen, werden etwa 25% der Patienten nach Ausschöpfen aller

2

medikamentösen Möglichkeiten nicht anfallsfrei (Upton, 1994; Gouder et al., 2003). Diese nicht unerhebliche Zahl therapierefraktärer Fälle - betroffen sind vor allem Patienten mit komplexen Partialanfällen (Wiesner et al., 1999) - sowie das Vorhandensein von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der verfügbaren Medikamente verlangen nach der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten. Hierzu kann unter anderem die Anwendung körperendogener neuromodulatorischer Stoffe, die eine hemmende Wirkung auf das zentrale Nervensystem entfalten, herangezogen werden. Eine dieser Substanzen ist das Adenosin, dem allgemein inhibitorische Effekte auf neuronale Aktivität zugesprochen werden (During und Spencer, 1992; Angelatou et al., 1993; Cunha, 2001; Dunwiddie und Masino, 2001; Fredholm et al., 2005).

Aus diesen Gründen ist neben anderen eines der wichtigsten Ziele der experimentellen Epilepsieforschung die Untersuchung eben dieser Substanzen. Dabei kommen verschiedene experimentelle Strategien wie zum Beispiel in vitro Versuche an Hirnschnitten von Warmblütern (Pohl et al., 1992; Straub et al., 1992 a; Albowitz und Kuhnt, 1995) zur Anwendung. Um die Wirkung von antiepileptisch wirksamen Substanzen im Tiermodell testen zu können, ist es darüber hinaus erforderlich, auf künstlichem Wege epileptische Anfälle zu erzeugen. Dieses kann durch verschiedene Epilepsiemodelle erreicht werden. Eines dieser Modelle ist das der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Niedrig-Mg<sup>2+</sup>-Modell (Anderson et al., 1986; Avoli et al., 1987; Mody et al., 1987; Lewis et al., 1990; Avoli et al., 1991; Straub et al., 1992 b), bei dem der Inkubationslösung Mg<sup>2+</sup> entzogen wird. Als Ursache für die dabei auftretenden epileptischen Entladungen wird eine Entblockierung eines Glutamat-Rezeptors angenommen, der durch NMDA aktiviert werden kann und bei geringem Erregungsniveau des Neuronenverbandes durch Mg<sup>2+</sup> inaktiviert ist. Der Entzug von Mg<sup>2+</sup> bedingt eine Entblockierung und somit eine erhöhte Durchlässigkeit von NMDA-Rezeptor-assoziierten Ionenkanälen für Na<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> (Nowak et al., 1984; Mayer et al., 1984; Crunelli und Mayer, 1984; Coan and Collingridge, 1985; Herron et al., 1985; Bekkers und Stevens, 1993). Insgesamt resultiert daraus eine erhöhte Erregbarkeit des Neuronenverbandes.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es nun, die Wirkung von Adenosin, einem ubiquitär im Körper vorkommenden Purinderivat mit neuromodulatorischen Eigenschaften (Brundege und Dunwiddie, 1996; Tancredi et al, 1998), im Rahmen des Niedrig-Mg<sup>2+</sup>-Modells auf epileptische Entladungen zu untersuchen. Um eine verlässliche Testreaktion zu erhalten, wurde dabei im Hippocampus-Gewebeschnitt der Ratte durch Reizung der Schafferkollateralen mit Einzelreizen in der CA1-Region eine typische Aktivitätsänderung ausgelöst. Zur Ableitung der Signale diente ein schnelles optisches Ableitverfahren unter Verwendung von spannungssensitiven Farbstoffen.

#### 2. Methodik

#### 2.1. Gewebeschnitte des Hippocampus der Ratte



**Abb. 2-1**: Darstellung eines hippocampalen Gewebeschnittes, CA: 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 vorliegenden Experimente (n=33) wurden an Hippocampus-Schnittpräparaten von Ratten durchgeführt. Es handelte sich um erwachsene weibliche und männliche Tiere mit einem Gewicht von 300 bis 400 g. In Äthernarkose wurden die Tiere dekapitiert, ihre Gehirne entnommen und in eisgekühlte, mit Carbogen (5 % CO<sub>2</sub> in O<sub>2</sub>) begaste Präinkubationslösung gegeben (Lsg. Nr. 1 in Tab. 2-1). Nach Freilegung des Hippocampus wurden mittels eines Vibratoms 500 µm dicke, parallel zu den Alveusfasern verlaufende Schnitte angefertigt. Eine Darstellung eines hippocampalen Gewebeschnittes ist in Abb. 2-1 wiedergegeben. Die Schnitte wurden nach einer 30 Minuten dauernden Präinkubation (Lsg. Nr. 1 in Tab. 2-1; 28 °C) in die Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; 28 °C) gegeben. Nach Ablauf der Inkubationszeit (60 Minuten) wurden die Schnitte in eine Färbekammer überführt. Dort wurden sie mit einem spannungssensitiven Farbstoff aus der Styrylgruppe (RH 795; Molecular Probes/Oregon/USA) eine Stunde lang unter Lichtabschirmung gefärbt (Lsg. Nr. 3 in Tab. 2-1). Die Lichtabschirmung war notwendig, um ein Ausbleichen des Farbstoffes sowie eine Schädigung der Nervenzellen durch Freiwerden toxischer Sauerstoffradikale zu verhindern. Die Färbelösung wurde mit Carbogen begast und maschinell leicht geschüttelt, um die Diffusion des Farbstoffes zu fördern. Im Folgenden wurden die Präparate eine Stunde lang in mit Carbogen begaster Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) ausgewaschen, wodurch der nicht-membrangebundene Anteil des spannungssensitiven Farbstoffes aus dem Gewebe entfernt wurde. Anschließend wurde der Schnitt in die Versuchskammer vom Submerge-Typ überführt.

Für die tierexperimentelle Untersuchung liegt eine Genehmigung der Bezirksregierung Münster vor (Schreiben vom 19.12.2002; Aktenzeichen 50.0835.1.0 (G 79/2002)).

Nr.	Name	NaCl (mmol/l)	KCI (mmol/l)	NaH₂PO₄ (mmol/l)	MgSO₄ (mmol/l)	NaHCO₃ (mmol/l)	CaCl₂ (mmol/l)	Glucose (mmol/l)	Substanz
1	Präinkubations- 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 + AD	124	4	1,24	1,3	26	2	10	1 µmol/l AD
5	Inkubations- Lösung + AD	124	4	1,24	1,3	26	2	10	10 µmol/l AD
6	Inkubations- Lösung + AD	124	4	1,24	1,3	26	2	10	50 µmol/l AD
7	Inkubations- Lösung + AD	124	4	1,24	1,3	26	2	10	100 µmol/l AD
8	0 Mg <sup>2+</sup> -Lösung	124	4	1,24	0	26	2	10	
9	0 Mg <sup>2+</sup> -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	1 µmol/l AD
10	0 Mg <sup>2+</sup> -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	10 µmol/l AD
11	0 Mg <sup>2+</sup> -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	50 µmol/l AD
		1	1	1	1	1	1	1	t i

#### 2.2. Versuchskammer und Badlösungen

0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung

+ AĎ

124

4

12

**Tab. 2-1**: Zusammensetzung der Badlösungen [Y I + Y II: Lösungen I + II nach Yamamoto (Yamamoto, 1972); 0 Mg<sup>2+</sup>: Magnesium freie Lösung; AD: Adenosin, RH 795: spannungssensitiver Farbstoff aus der Styrylgruppe (Molecular Probes/Oregon/USA)]

0

26

2

10

1,24

Während der Versuchsdurchführung befanden sich die Gewebeschnitte am Boden einer Kammer vom Submerge-Typ, die mit einer konstanten Perfusionsgeschwindigkeit von 4 ml/min mit den Lösungen Nr. 2 und Nr. 4-12 in Tab. 2-1 durchspült wurde. Mittels eines regelbaren Wärmeaustauschers wurde die

100 µmol/l

AD

Temperatur der Lösungen auf 32 °C eingestellt. Der pH-Wert wurde über die Carbogenbegasung zwischen 7,35 und 7,5 gehalten. Die visuelle Kontrolle der Schnitte erfolgte durch ein über der Versuchskammer angebrachtes Operationsmikroskop. Als Kontrolllösung diente eine in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters angepasste Lösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Yamamoto, 1972). Zur Auslösung epileptischer Aktivität wurde eine magnesiumfreie Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1) verwendet. Diese Modellepilepsie wird als 0 Mg<sup>2+</sup>-Epilepsie bezeichnet (Speckmann, 1986). Adenosin wurde in verschiedenen Konzentrationen (100 µmol/l; 50 µmol/l; 10 µmol/l und 1 µmol/l) unter nicht-epileptiformen Bedingungen der Inkubationslösung (Lsg. Nr. 4-7 in Tab. 2-1) beigefügt. Es wurde dabei als Trockensubstanz von der Firma SIGMA/Steinheim/Deutschland bezogen.

#### 2.3. Elektrophysiologisches Ableitverfahren und elektrische Stimulation

Feldpotentiale (FP) wurden mit einer Glaspipette gegen eine in der Badlösung befindliche KCI-Ausflusselektrode (=Ref. in Abb. 2-2) im Stratum pyramidale der CA1- und CA3-Region abgeleitet. Die Pipetten wurden mit Hilfe eines horizontalen Elektrodenziehgerätes aus Filamentborosilikat-Glaskapillaren mit einem Außendurchmesser von etwa 1,5 mm sowie einem Innendurchmesser von etwa 0,87 mm hergestellt. Die Spitzen wurden auf einen Duchmesser von 8 bis 10 µm zurück gebrochen. Nach Füllung mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) lagen die Widerstände der Elektroden zwischen 0,5 und 2 M $\Omega$ . Die Ableitelektroden wurden durch KCI-Ag/AgCI Brücken mit den Feldpotentialverstärkern verbunden und durch Mikromanipulatoren in dem Schnittpräparat positioniert. Der Verstärker zur Feldpotentialableitung wies eine untere Grenzfrequenz von 0 Hz zur DC-Registrierung (Gleichspannungs-Registrierung) bzw. 0,05 Hz zur AC-Registrierung (Wechselspannungs-Registrierung) und eine obere Grenzfrequenz von 1 kHz auf. Die Feldpotentiale wurden auf einem Direktschreiber (obere Grenzfrequenz 2 Hz) aufgezeichnet und gleichzeitig über

eine Analog-Digital-Wandlerkarte und einen Computer gespeichert. Zur Aktivierung der Fasersysteme, die synaptischen Kontakt mit den CA1-Neuronen herstellen, wurden elektrische Reizimpulse [Intensität: 10  $\mu$ A (=100%), 5  $\mu$ A (=50%) und 1  $\mu$ A (=10%); Dauer: 100  $\mu$ sek] appliziert. Dazu wurde eine bipolare Gabelelektrode (=ST in Abb. 2-2) in der CA3-Region positioniert.



**Abb. 2-2:** Schematische Darstellung des elektrophysiologischen Ableitverfahrens am Hippocampus der Ratte. CA: Cornu ammonis; EE: Erdungselektrode; Ref.: Referenzelektrode; ST: Reizelektrode; Temp.: Temperatur

#### 2.4. Optisches Ableitverfahren

Das optische Ableitverfahren beruht auf der Messung der Fluoreszenzänderung eines spannungssensitiven Farbstoffes in Abhängigkeit vom Membranpotential der Nervenzellen. Der im Rahmen der Versuche verwendete Farbstoff RH 795 lagert sich bei der Färbung der Hirnschnitte direkt an die äußere Schicht der Doppelmembranen der Neurone an. Eine Depolarisation der Neurone führt zu einer Verlagerung der Farbstoffmoleküle, woraus eine Abnahme der Fluoreszenz resultiert. Die Fluoreszenzabnahme wird in der bildlichen Darstellung der einzelnen Signale als Deflektion nach unten wiedergegeben. Diese Signale werden in Relation zur Restlichtintensität gebracht. Man bedient sich folglich keiner absoluten, sondern relativer Werte, da erstens der Schnitt ungleichmäßig gefärbt ist (bedingt durch strukturelle Unterschiede des Hirnschnittes) und zweitens im Verlaufe des Versuches die Intensität der Färbung nachlässt. Eine mehrmalige Bestimmung der Restlichtintensität des Hirnschnittes ist daher erforderlich. Durch Anwendung dieser Methode wird im Gegensatz zur Ableitung von Feldpotentialen der Depolarisationszustand jeder einzelnen Nervenzelle beurteilbar (ähnlich wie bei intrazellulären Ableitungen).

Zur Registrierung der optischen Signale dient ein Versuchsaufbau aus mehreren optischen Filtersystemen und einer Lichtquelle zur Anregung des Hirnschnittes (Abb. 2-3). Hierbei wird das Anregungslicht einer Xenon-Kurzbogenlampe auf den Hirngewebeschnitt projiziert, der zuvor mit dem spannungssensitiven Farbstoff beladen wurde. Bei Belichtung passiert das Licht der Xenonlampe einen Bandpassfilter, der genau für die Wellenlängen (536-556 nm) passierbar ist, die den Fluoreszenzfarbstoff optimal anregen. Am dichromatischen Teilerspiegel, der in einem Winkel von 45 Grad zur Gehirnschnittfläche liegt, wird dieses Licht zum darüber liegenden Hirnschnitt in die Submerge-Kammer reflektiert (Abb. 2-3). Der Teilerspiegel reflektiert das vom Bandpassfilter kommende Licht mit seiner Wellenlänge von unter 580 nm fast vollständig, wohingegen Licht mit einer Wellenlänge, die über diesem Bereich liegt, durchgelassen wird. Das so auf den Hirnschnitt treffende Licht regt den in die Zellmembranen eingelagerten Farbstoff zur Fluoreszenz an. Das vom Gewebe emittierte Fluoreszenzlicht, das eine Wellenlänge von über 580 nm besitzt, passiert nun in der entgegengesetzten Richtung den dichromatischen Teilerspiegel und wird von einem unter dem Schnitt befindlichen Fotodiodenfeld (Fotodiodenarray) aufgenommen. Da eine feste Beziehung zwischen Fluoreszenz und Membranpotential besteht, kann man auf diese Weise die Verteilung von hyperpolarisierten und depolarisierten Neuronen im Zellverband feststellen.

Zur Messung der reizausgelösten Erregungsausbreitung wurden die Einzelreizungen jeweils in einem zeitlich zugeordneten Belichtungsintervall durchgeführt. Dieses betrug 1300 ms. Zwischen den einzelnen Reizungen

10

wurde ein zeitlicher Abstand von 3 Minuten eingehalten, so dass durch Belichtung entstandene toxische Radikale innerhalb des Hirnschnittes abgebaut werden konnten und sich folglich nicht anhäuften.



Abb. 2-3: Schematische Darstellung des optischen Ableitverfahrens

# 2.5. Versuchsanordnung zur Ableitung von optischen und bioelektrischen Signalen



**Abb. 2-4:** Darstellung der Versuchsanordnung. Das Diodenarray (blau) wird an der für die Versuche typischen Lokalisation gezeigt. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren die fünf Schichten des Hippocampus. Rechts daneben werden exemplarisch die optischen Signale aus eben diesen Schichten dargestellt. ST: Reizelektrode

Die Gabelelektrode zur elektrischen Reizung wurde in der CA3-Region positioniert. Eine der beiden Elektroden zur Ableitung der bioelektrischen Signale wurde etwas versetzt zur Reizelektrode im Stratum pyramidale der CA3-Region, die andere Ableitelektrode im Stratum pyramidale der CA1-Region platziert. Die Detektierung der optischen Signale erfolgte über Fotodioden (siehe oben). Die insgesamt 464 Dioden bilden in ihrer Anordnung ein Hexagon (Abb. 2-4). Das durch dieses Diodenfeld erfasste Gewebsareal wird durch das Mikroskopobjektiv in seiner Größe bestimmt. Bei den vorliegenden Experimenten wurde ein Objektiv mit 20facher Vergrößerung verwendet, woraus sich eine detektierte Gewebsfläche von etwa 0,483 mm<sup>2</sup> ergibt. Die räumliche Messauflösung einer einzelnen Diode repräsentiert dabei eine runde Fläche mit einem Durchmesser von 0,0364 mm und greift die neuronale Aktivität über genau diesem Areal ab. Es wurden in jedem Versuch einheitlich fünf Dioden herausgegriffen und die durch sie abgeleiteten Signale (Abb. 2-4) zur Auswertung der Versuchsdaten herangezogen. Die Auswertungssoftware war Neuroplex (Red Shirt Imaging, LLC, Fairfield, Conneticut, USA).

#### 2.6. Versuchsprotokoll

Die Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität wurden gemäß den in Tab. 2-2 bzw. 2-3 gezeigten drei bzw. fünfphasigen Versuchsprotokollen durchgeführt. Es wurden zwei separate Versuchsreihen einander gegenübergestellt.

#### Versuchsreihe 1 (nicht-epileptiforme Bedingungen; Tab. 2-2):

In einer ersten Versuchsreihe (n=16; Adenosin-Konzentrationen: 1  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l und 100  $\mu$ mol/l) wurden die Experimente unter Kontrollbedingungen, das heißt ohne die Erzeugung einer 0 Mg<sup>2+</sup>-Epilepsie durchgeführt. Sie gliederten sich in drei Phasen. Nach einer ersten Versuchsphase, in welcher der Schnitt mit Inkubationslösung (Phase 1; Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) superfundiert wurde, erfolgte die Zugabe von Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l oder 100  $\mu$ mol/l (Phase 2; Lsg. Nr. 4-7 in Tab. 2-1). In einer letzten Phase (Phase 3) wurde der Versuch unter Kontrollbedingungen wie in Phase 1 fortgeführt und schließlich beendet. Die Experimente der Versuchsreihe 1 dienten der Beurteilung der Wirkung von Adenosin auf das nicht-epileptiforme Hirngewebe der Ratte.

#### Versuchsreihe 2 (epileptiforme Bedingungen; Tab. 2-3)

In einer zweiten Versuchsreihe (n=17; Adenosin-Konzentrationen: 1  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l und 100  $\mu$ mol/l) wurden die Experimente unter Erzeugung einer 0 Mg<sup>2+</sup>-Modell-Epilepsie durchgeführt. Sie gliederten sich in fünf Phasen. Nach einer ersten Versuchsphase, in welcher der Schnitt mit Inkubationslösung (Phase 1; Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) superfundiert wurde, erfolgte die Umspülung des Hirngewebes mit einer 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung (Phase 2; Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1). Dies führte zu spontanen neuronalen Entladungen nach einer Einwaschzeit von durchschnittlich 20 Minuten. Anschließend wurde zur 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l oder 100  $\mu$ mol/l hinzugefügt (Phase 3; Lsg. Nr. 9-12 in Tab. 2-1). In der nun folgenden Phase (Phase 4) wurde Adenosin mit 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1)

ausgewaschen. In einer letzten Versuchsphase (Phase 5) wurde die 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung gegen Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) ausgetauscht. Die Experimente der Versuchsreihe 2 dienten der Beurteilung der Wirkung von Adenosin auf das epileptiforme Hirngewebe der Ratte.

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Versuchsprotokoll	Kontrolle 1	Zugabe von AD	Kontrolle 2
durchschnittliche Dauer (min)	30	40	40
Lösungen und Substanzen	Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)	Inkubationslösung + AD (Lsg. Nr. 4-7 in Tab. 2-1)	Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)

**Tab. 2-2**: Versuchsprotokoll (Versuchsreihe 1; nicht-epileptiforme Bedingungen); AD: Adenosin; Lsg.: Lösung

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
Versuchs- protokoll	Kontrolle 1	Induktion der epileptiformen Aktivität	Zugabe von AD unter epileptiformen Bedingungen	Auswaschen von AD unter epileptiformen Bedingungen	Kontrolle 2
durchschnitt- liche Dauer (min)	10	60	40	40	60
Lösungen und Substanzen	Inkubations- lösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)	0 Mg <sup>2+</sup> - Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1)	0 Mg <sup>2+</sup> - Lösung + AD (Lsg. Nr. 9-12 in Tab. 2-1)	0 Mg <sup>2+</sup> - Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1)	Inkubations- lösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)

**Tab. 2-3**: Versuchsprotokoll (Versuchsreihe 2; epileptiforme Bedingungen); AD: Adenosin; Lsg.: Lösung

#### 2.7. Auswertung

Zur Quantifizierung der **bioelektrischen Signale** wurde, wie in der Abb. 2-5 skizziert, die Amplitude der Population Spikes in mV ausgemessen. Die Amplituden der Signale sind als Blockdiagramme im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit dargestellt (Abb. 3-1 Hi bis Ji bis Abb. 3-33 Hi bis Ji).



Abb. 2-5: Darstellung zur Vorgehensweise bei der Messung der bioelektrischen Signale; ST: Stimulation

Zur Quantifizierung der **optischen Signale** wurde, wie in der Abb. 2-6 skizziert, zunächst eine Ausgleichsgerade durch den Latenzbereich der Kurve gezogen, der definitionsgemäß dem Zeitintervall zwischen Reiz und Beginn der Membranpotentialveränderungen entspricht. Ausgehend von dieser Geraden wurde die maximale Amplitude innerhalb der ersten 25 ms nach Reizbeginn gemessen (grau unterlegter Bereich in Abb. 2-6). Wie unter 2-4 bereits erläutert, handelt es sich bei den gemessenen Werten um relative Größen (relative Veränderung der Fluoreszenz), da die Signale als Fluoreszenzabnahme in Relation zur Restlichtintensität definiert sind.



Abb. 2-6: Darstellung zur Vorgehensweise bei der Messung der optischen Signale. ST: Stimulation

Die ermittelten Messwerte wurden in zwei verschiedenen, im Folgenden zu erläuternden Darstellungsverfahren abgebildet.

Der Darstellung der reizkorrelierten Signale im Säulendiagramm liegt die Ausmessung der Amplituden, wie in Abb. 2-6 gezeigt, zugrunde (Abb. 3.1 Hii bis Jii bis Abb. 3.33 Hii bis Jii im Ergebnisteil). Bei der Darstellung der optischen Signale wurde zur besseren Vergleichbarkeit darauf geachtet, dass für alle Messungen, die 1. aus derselben Versuchsreihe stammen (epileptiforme oder nicht-epileptiforme Bedingungen), 2. unter Anwendung einer definierten Adenosin-Konzentration erhalten wurden (100  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l oder 1  $\mu$ mol/l) und 3. bei Applikation einer definierten Reizstärke (10  $\mu$ A, 5  $\mu$ A oder 1  $\mu$ A) registriert wurden, in den entsprechenden Diagrammen eine einheitliche Achsenskalierung gewählt wurde.

Zur Darstellung der reizkorrelierten Signale in der räumlichen und zeitlichen Ausbreitung im Zellverband wurde das Diodenfeld in Falschfarben-Kodierung herangezogen (Abb. 3-1 K bis V bis Abb. 3-16 K bis V und Abb. 3-17 K bis BB bis Abb. 3-33 K bis BB im Ergebnisteil). Hierbei visualisieren je 49 Diodenfelder, die in einem zeitlichen Abstand von etwa 2,5 ms aufgenommen wurden, einen Zeitraum von 122 ms. Die Farbcodierung wurde dabei an der das Stratum pyramidale erfassenden zentralen Diode des Diodenfeldes vorgenommen und für die unterschiedlichen Reizstärken individuell durchgeführt. Mittels dieses Verfahrens kann die Erregungsausbreitung 1. über einem definierten Hirnareal und 2. über einen definierten Zeitraum ermittelt und analysiert werden.

#### 3. Ergebnisse

### 3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen

# 3.1.1. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l

In einer ersten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-1 A bis C bis Abb. 3-2 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) umspült. Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-1 C bis Abb. 3-2 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l (Lsg. Nr. 7 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-2) führte im *Stratum oriens* (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 53,9% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 E und Hii bis Abb. 3-2 E und Hii; Tab. 3-1), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 66,7% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 F und Iii bis Abb. 3-2 F und Iii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 66,7% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 F und Iii bis Abb. 3-2 F und Iii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 66,7% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 G und Jii bis Abb. 3-2 G und Jii; Tab. 3-3). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im *Stratum pyramidale* (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme

der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 50,0% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 E und Hii bis Abb. 3-2 E und Hii; Tab. 3-1), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 65,2% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 F und lii bis Abb. 3-2 F und lii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 58,3% (n=2; p=0,038, t-Test; Abb. 3-1 G und Jii bis Abb. 3-2 G und Jii; Tab. 3-3). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 50,0% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 E und Hii bis Abb. 3-2 E und Hii; Tab. 3-1), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 60,9% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 F und lii bis Abb. 3-2 F und lii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 58,3% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 G und Jii bis Abb. 3-2 G und Jii; Tab. 3-3). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 40,0% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 E und Hii bis Abb. 3-2 E und Hii; Tab. 3-1), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 53,3% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 F und lii bis Abb. 3-2 F und lii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 56,3% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 G und Jii bis Abb. 3-2 G und Jii; Tab. 3-3). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum lacunosum moleculare (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 40,6 % (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 E und Hii bis Abb. 3-2 E und Hii; Tab. 3-1), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 48,0% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 F und lii bis Abb. 3-2 F

und Iii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1  $\mu$ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 57,1% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 G und Jii bis Abb. 3-2 G und Jii; Tab. 3-3).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 60,0% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 Hi bis Abb. 3-2 Hi; Tab. 3-1), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 75,9% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 Ii bis Abb. 3-2 Ii; Tab. 3-2) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 81,3% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 Ii bis Abb. 3-2 Ii; Tab. 3-2) und bei diner Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 81,3% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-1 Ji bis Abb. 3-2 Ji; Tab. 3-3). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-1 bis Tab. 3-3 zusammengestellt.

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,6 +/- 0,1	3,1 +/- 0,1	3,2 +/- 0,0	4,5 +/- 0,1	3,8 +/- 0,1	4,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,9 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2	2,5 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1	1,2 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	1,3 +/- 0,4	2,6 +/- 0,6	2,6 +/- 0,7	3,5 +/- 1,0	3,2 +/- 0,6	3,0 +/- 1,8
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,9 +/- 0,2	1,6 +/- 0,5	1,6 +/- 0,5	2,5 +/- 0,7	2,2 +/- 0,5	1,8 +/- 0,9
Versuch Nr. 2	0,3 +/- 0,2	1,0 +/- 0,2	1,0 +/- 0,2	1,6 +/- 0,3	1,5 +/- 0,1	0,6 +/- 0,3
MW +/- SEM (n=2)	0,6 +/- 0,3	1,3 +/- 0,3	1,3 +/- 0,3	2,1 +/- 0,5	1,9 +/- 0,4	1,2 +/- 0,6
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	53,9	50,0	50,0	40,0	40,6	60,0
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>

**Tab. 3-1**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 100 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 7 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 7 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,6 +/- 0,1	2,8 +/- 0,1	2,8 +/- 0,1	3,7 +/- 0,1	3,1 +/- 0,0	4,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,7 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,8 +/- 0,2	2,3 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	1,2 +/- 0,5	2,3 +/- 0,6	2,3 +/- 0,5	3,0 +/- 0,7	2,5 +/- 0,6	2,9 +/- 1,6
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,6 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,6 +/- 0,3	1,4 +/- 0,3	1,1 +/- 0,5
Versuch Nr. 2	0,1 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,0	0,3 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,4 +/- 0,3	0,8 +/- 0,2	0,9 +/- 0,2	1,4 +/- 0,2	1,3 +/- 0,1	0,7 +/- 0,4
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	66,7	65,2	60,9	53,3	48,0	75,9
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>

**Tab. 3-2**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 100 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 7 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 7 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,7 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,8 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	2,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,4 +/- 0,2	1,1 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,6 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,2	1,6 +/- 0,3	1,4 +/- 0,1	1,6 +/- 0,9
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,4 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,0 +/- 0,0	0,4 +/- 0,2	0,3 +/- 0,2	0,7 +/- 0,1	0,6 +/- 0,2	0,2 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,2 +/- 0,2	0,5 +/- 0,1	0,5 +/- 0,2	0,7 +/- 0,0	0,6 +/- 0,0	0,3 +/- 0,1
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	66,7	58,3	58,3	56,3	57,1	81,3
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	t-Test: <b>p=0,038</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>

**Tab. 3-3**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 100 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 7 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 7 in Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf nicht-epileptiforme durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-1 K-V bis Abb. 3-2 K-V).

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10  $\mu$ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100  $\mu$ mol/l (Lsg. Nr. 7 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-2) zu einer deutlichen Intensitätsverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-1 K-N bis Abb. 3-2 K-N; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in allen Experimenten der Versuchsreihe partiell reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 50% (5 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l zu einer deutlichen Intensitästverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-1 O-R bis Abb. 3-2 O-R; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in allen Experimenten der Versuchsreihe partiell reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 10% (1 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l zu einer deutlichen Intensitätsverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-1 S-V bis Abb. 3-2 S-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in allen Experimenten der Versuchsreihe partiell reversibel.



#### Abb. 3-1:

Wirkung von Adenosin (**100 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt. Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-1 (Fortsetzung)



Е

Abb. 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Periode 3 YII

Abb. 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

aneranary personal and a control and a control of the second second and the second second second second second	have a find and from a second the accuracy of the second o	And for the second which the second second second second second for a second for a second for a second second
-management of the second of the second s	Alexanders and and and and an an an an an an an an an and an an and an an an and an an an an an and a polar	halmandel frankreiter er frankreiter och son son frankreiter frankreiter frankreiter frankreiter frankreiter fr
manipersonal productions and a production and a production of the	๚๛๚๛๚๚๚๚ <sub>๚</sub> ๛๛๚๛๛๚๚๛๛๛๚๚๛๛๛๚๚๛๛๛๚๛๛๛๚๛๛๛๚	senartiness, stanceneous/largess/tarraysen/lashlagtsin-lanewise-symmetry-angenetic-symmetry
alan ang panang panang panang panang pang p	างไปสำนั้งให้และกับบางประการสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสา	wantan mantana kana manakan sa manganakan matana pada pada mana kana kana kana kana kana kana kan
ereferendergen, "naardennigen gewanne geberkungewerse gewanne gebergende bester Daar verkaanse te	an-simeran-services and and a stiffer and and a family address of the standard of the same based and the services	าราชาวสีมาร์การที่สุดรู้สาวประกอบสีน (Selfarghangaran) การสอบสามาร์การสอบสามาร์สุดชาวสร้างสามาร์การสร้างสา
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (100 µmol/l)	
. and the second and the second s		
and an		
anter and a second and a second se		
statenessa papatanakan semananaka padamanan taripitan dan sekanan		
annahaagaaadaaaanaanaanaadaaanaadaanaadaanaadaanaadaanaadaanaadaanaadaa	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3		

G

Abb. 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



















## Abb. 3-2:

Wirkung von Adenosin (**100 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-2 (Fortsetzung)

-upleased have able and a second	Admiller(poststade/hall/actives/grandlerinearyson/warmanyhallonale/haria	were a free from the second and the
warm have shown when a second se	washing for a single washing a share of the second s	way and a fear and a fear a second second and a second second second second second second second second second
uniper produced international and a second a sec	en year war geven had been and a second assessment about he and a second as	สารประกันใหญ่ <sub>ประส</sub> องสารประกันให้เป็นที่สารประกันที่เห็นการที่สุดไปการการประสารสารสารสารสารสารสาร
internet boundary and a second and the second and the second se	allertheredy, conserved an floorestignetic providence and an and an analysis and an approximately set	the and presence and production and any damage and a second water and
manual manufacture and a second product and a second s	han an a	Managara and a second a second a second a second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (100 µmol/l)	
ngalady makanananananananananananananananananana		
angran bear and a salation and a sal		
and again the and the second		
warden ware and a second warder and a second s		
	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb. 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Ε

anner have many and and an and a second	ananan maranan ananan anan ananan anan a	and the second
wand manual and a second and a second second	ารถึงได้ให้ให้ปฏะที่หมู่ของแขนของการการการการการการการการการการการการการก	-nceally formulan-total-spectrospectrations
erenneng personakanorrangkan provident provide aparameter aparameter	montenerselanadantenersenantenentenersenantenersenantenersenante	energy and the second
anterhan providen name and all the second second and the second second second second second second second second	wanthe an an harden an	
anorthe because the following and the state of the second states and the	with many and many properties and the standard of the standard of the standard of the standard of the standard	wayaphanininanananananananananananananananana

F

Periode 1	Periode 2
YII	Adenosin (100 µmol/l)

where appropriate the propriet of the second of the second

warman and marked and a second a

when my developments and the second and the second se

water and the second second

Manageneral and a second and the second and the second and the second second second second second second second

2x10<sup>-3</sup> \_\_\_\_\_dl/l \_\_\_\_\_200 ms

Periode 3 YII

Abb. 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

have a provide the second s	white manifestion and an and the states of t	nanstranlanteranteranteranteranteranteranteranter
	างการกับนุ่งการเป็นประการการประสารการกับไปสะการสุดรูปและการประวัติการประสารการประสารการ	erroutly accounterroutly and the action of t
whytered good and a start and a second and a strategic and a strategic and a strategic and a strategic and a st	๙๛๛๛๚๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	Manual and a second and a second and a second and a second and the second and the second and the second and the
the way plan with the second and provide a second	๚๛๚ๅ๛๚๚๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	๛๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛
unsered and an approximately and a second and a second and the sec	Algert Marcol Martin Strategert and a second and a state and a	alleyser of Nyseria, and a start of the start and the second start and a start of the second start and a start a

Periode 1 YII Periode 2 Adenosin (100 µmol/l)

in an and a consequence of the second of the

were and the second of the second second

nestaganenetronymenesistaganenesistajanetronymenesistajanetropatienesistekseesistekseesistekseesistekseesistek

ore-commentations and a commentation and a comparison of the company of

www.weerenamileotech.weerenamicaleoteconormagelasionaritecture.

2x10<sup>-3</sup> dl/l 200 ms

Periode 3 YII

Anna

Abb. 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

->

G



Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)











Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)









## 3.1.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von50 μmol/l

In einer zweiten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-3 A bis C bis Abb. 3-8 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) umspült. Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-3 C bis Abb. 3-8 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l (Lsg. Nr. 6 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-2) führte im Stratum oriens (Abb. 3-3 D bis Abb. 3-8 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 35,0% (n=6; p=0,394, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-3 E und Hii bis Abb. 3-8 E und Hii; Tab. 3-4), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 44,4% (n=6; p=0,041, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-3 F und lii bis Abb. 3-8 F und lii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 36,4% (n=6; p=0,132, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-3 G und Jii bis Abb. 3-8 G und Jii; Tab. 3-6). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-3 D bis Abb. 3-8 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 36,0% (n=6; p=0,108, t-Test; Abb. 3-3 E und Hii bis Abb. 3-8 E und Hii; Tab. 3-4), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 36,4% (n=6; p=0,077, t-Test; Abb. 3-3 F und lii bis Abb. 3-8 F und lii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1  $\mu$ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 46,7% (n=6; p=0,127,

t-Test; Abb. 3-3 G und Jii bis Abb. 3-8 G und Jii; Tab. 3-6). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-3 D bis Abb. 3-8 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 30,8% (n=6; p=0,118, t-Test; Abb. 3-3 E und Hii bis Abb. 3-8 E und Hii; Tab. 3-4), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 33,3% (n=6; p=0,099, t-Test; Abb. 3-3 F und lii bis Abb. 3-8 F und lii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 43,8% (n=6; p=0,138, t-Test; Abb. 3-3 G und Jii bis Abb. 3-8 G und Jii; Tab. 3-6). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-3 D bis Abb. 3-8 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 22,2% (n=6; p=0,241, t-Test; Abb. 3-3 E und Hii bis Abb. 3-8 E und Hii; Tab. 3-4), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 33,3% (n=6; p=0,080, t-Test; Abb. 3-3 F und lii bis Abb. 3-8 F und Iii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 33,3% (n=6; p=0,155, t-Test; Abb. 3-3 G und Jii bis Abb. 3-8 G und Jii; Tab. 3-6). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum lacunosum moleculare (Abb. 3-3 D bis Abb. 3-8 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 26,3% (n=6; p=0,143, t-Test; Abb. 3-3 E und Hii bis Abb. 3-8 E und Hii; Tab. 3-4), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 18,8% (n=6; p=0,210, t-Test; Abb. 3-3 F und lii bis Abb. 3-8 F und lii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 27,3% (n=6; p=0,225, t-Test; Abb. 3-3 G und Jii bis Abb. 3-8 G und Jii; Tab. 3-6).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 27,3% (n=6; p=0,436, t-Test; Abb. 3-3 Hi bis Abb. 3-8 Hi; Tab. 3-4), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 45,0% (n=6; p=0,235, t-Test; Abb. 3-3 Ii bis Abb. 3-8 Ii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer

Reduktion um durchschnittlich 55,6% (n=6; p=0,394, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-3 Ji bis Abb. 3-8 Ji; Tab. 3-6). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-4 bis Tab. 3-6 zusammengestellt.

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [∆l/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,5 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2	2,1 +/- 0,3	2,0 +/- 0,4	1,2 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,7 +/- 0,3	2,1 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	3,2 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	4,7 +/- 0,1	4,3 +/- 0,1	4,6 +/- 0,2	4,0 +/- 0,2	2,5 +/- 0,3	3,7 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	1,0 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,5 +/- 0,0	1,5 +/- 0,0	1,2 +/- 0,0	1,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	2,1 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	2,8 +/- 0,2	1,9 +/- 0,1	2,4 +/- 0,2
Versuch Nr. 6	0,9 +/- 0,1	2,1 +/- 0,3	2,3 +/- 0,2	2,5 +/- 0,3	2,0 +/- 0,1	3,3 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=6)	2,0 +/ 0,6	2,5 +/ 0,4	2,6 +/ 0,4	2,7 +/ 0,4	1,9 +/ 0,3	2,2 +/ 0,5
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,0 +/- 0,0	1,25 +/- 0,2	1,4 +/- 0,2	1,4 +/- 0,1	0,9 +/- 0,2	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	1,1 +/- 0,7	1,6 +/- 0,2	1,8 +/- 0,1	2,9 +/- 0,1	2,2 +/- 0,0	0,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	2,4 +/- 0,3	2,6 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	3,0 +/- 0,3	1,4 +/- 0,3	4,0 +/- 0,4
Versuch Nr. 4	0,8 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,0 +/- 0,0	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	1,1 +/- 0,3	1,4 +/- 0,3	1,6 +/- 0,2	1,8 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,4 +/- 0,4
Versuch Nr. 6	1,1 +/- 0,4	1,9 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	2,0 +/- 0,4
MW +/- SEM (n=6)	1,3 +/- 0,2	1,6 +/- 0,2	1,8 +/- 0,2	2,1 +/- 0,3	1,4 +/- 0,2	1,6 +/- 0,5
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	35,0	36,0	30,8	22,2	26,3	27,3
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p= 0,394</b>	t-Test: p=0,108	t-Test: p=0,118	t-Test: p=0,241	t-Test: p=0,143	t-Test: p=0,436

**Tab. 3-4**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 50 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 6 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 6 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [ΔΙ/Ι] MW +/-	Str. pyr. [∆I/I] MW +/-	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/-	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/-	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/-	FP [mV] MW +/-
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch	1.6 +/- 0.2	2.2 +/- 0.1	2.2 + - 0.0	2.1 +/- 0.1	1.2 +/- 0.1	0.6 + - 0.1
Nr. 1	, ,	, ,	, , .	, ,	, ,	-,,
Versuch	1,3 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Nr. 2						
Versuch	4,3 +/- 0,3	3,6 +/- 0,4	3,9 +/- 0,2	3,4 +/- 0,2	1,8 +/- 0,2	3,3 +/- 0,0
Nr. 3		121/01	121/02	121/02	0.0.1/0.1	151/02
Nr 4	0,9 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,3 +/- 0,2	1,3 +/- 0,2	0,9 +/- 0,1	1,5 +/- 0,2
Versuch	1,6 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2	1,5 +/- 0,2	2,3 +/- 0,1
Nr. 5	, ,	, ,	, ,	, ,		, ,
Versuch	1,1 +/- 0,1	2,4 +/- 0,0	2,4 +/- 0,1	2,6 +/- 0,0	2,1 +/- 0,0	3,1 +/- 0,1
Nr. 6						
MW +/- SEM	1,8 +/- 0,5	2,2 +/- 0,3	2,4 +/- 0,4	2,4 +/- 0,3	1,6 +/- 0,2	2,0 +/- 0,5
D 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
F Z	(	(	(	(	(	(
Versuch	0,9 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,0	0,9 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Nr. 1						
Versuch	0,7 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Nr. 2 Vorsuch	$24 \pm -01$	25 +/- 0 1	26+/-02	23+/-02	18+/-04	31+/-08
Nr. 3	2,4 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,0 +/- 0,2	2,3 +/- 0,2	1,0 +/- 0,4	3,4 +/- 0,0
Versuch	0,6 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Nr. 4						
Versuch	0,7 +/- 0,1	0,9 +/- 0,0	1,0 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0
Nr. 5						
Versuch	0,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	1,6 +/- 0,0	1,4 +/- 0,3
MW +/- SEM	1.0 +/- 0.3	1.4 +/- 0.3	1.6 +/- 0.3	1.6 +/- 0.3	1.3 +/- 0.2	1.1 +/- 0.5
(n=6)	.,	.,	.,	.,	.,	-,,-
relative	44,4	36,4	33,3	33,3	18,8	45,0
Differenz der						
		t Toot:	t Toot:	t Toot:	t Tost:	t Toot:
Signifikanz	Test:					
	p=0,041	p=0,077	p=0,099	p=0,080	p=0,210	p=0,235

**Tab. 3-5**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 50 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 6 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 6 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [ΔΙ/Ι]	Str. pyr. [ΔΙ/Ι]	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι]	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι]	Str. lac. mol. [Δl/l]	FP [mV]
	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch	0,8 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0	0,1 +/- 0,1
Nr. 1						
Versuch	1,0 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,6 +/- 0,4	1,2 +/- 0,0	0,2 +/- 0,0
Versuch	2.6 +/- 0.4	2.9 +/- 0.4	3.1 +/- 0.3	2.4 +/- 0.1	1.4 +/- 0.1	2.4 +/- 0.6
Nr. 3	_,, ., .	_,0 ., 0, 1	0,1 17 0,0	_,,.,.,.	.,	_,, 0,0
Versuch Nr. 4	0,5 +/- 0,1	0,5 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0	0,5 +/- 0,0	0,5 +/- 0,1	0,5 +/- 0,1
Versuch	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,5 +/- 0,1
Versuch	08+/-00	18+/-02	20 + - 02	21+/-03	17+/-01	15+/-01
Nr. 6	0,0 17 0,0	1,017 0,2	2,017 0,2	2,117 0,0	1,7 17 0,1	1,0 17 0,1
MW +/- SEM	1,1 +/- 0,3	1,5 +/- 0,3	1,6 +/- 0,4	1,5 +/- 0,3	1,1 +/- 0,2	0,9 +/- 0,4
(n=6)						
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,2	0,7 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,7 +/- 0,2	0,2 +/- 0,2
Versuch Nr. 2	0,4 +/- 0,0	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0	0,1 +/- 3,3*e <sup>-3</sup>
Versuch Nr. 3	1,4 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2	1,7 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	0,4 +/- 0,1	0,4 +/- 0,0	0,4 +/- 0,0	0,5 +/- 0,0	0,5 +/- 0,0	0,1 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0	0,6 +/- 0,0	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	0,6 +/- 0,1	1,1 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	1,4 +/- 0,2	1,1 +/- 0,2	0,8 +/- 0,2
MW +/- SEM (n=6)	0,7 +/- 0,2	0,8 +/- 0,2	0,9 +/- 0,2	1,0 +/- 0,2	0,8 +/- 0,1	0,4 +/- 0,2
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	36,4	46,7	43,8	33,3	27,3	55,6
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,132</b>	t-Test: <b>p=0,127</b>	t-Test: <b>p=0,138</b>	t-Test: <b>p=0,155</b>	t-Test: <b>p=0,225</b>	MWRS- Test: <b>p=0,394</b>

**Tab. 3-6**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 50 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 6 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 6 in Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf nicht-epileptiforme durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-3 K-V bis Abb. 3-8 K-V).

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l (Lsg. Nr. 6 in Tab. 2-1) zu einer deutlichen Intensitätsverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-3 K-N bis Abb. 3-8 K-N; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in fünf der sechs Experimente partiell reversibel, in einem nicht reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 50% (5 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l zu einer deutlichen Intensitästverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-3 O-R bis Abb. 3-8 O-R; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in fünf der sechs Experimente partiell und in einem nicht reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 10% (1 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l zu einer deutlichen Intensitätsverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-3 S-V bis Abb. 3-8 S-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in zwei der sechs Experimente vollständig, in drei Versuchen partiell und in einem nicht reversibel.



## Abb. 3-3:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-3 (Fortsetzung)

many providence and a second an	๛๚๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	-many from the second
many have a second and a second	agound Mercennesser and high provide and the second	and a support of the second second and the second sec
man have made and the second second	and marked and a second and a second second second	ware for a second and a second a
man human management and	www.washinanananananananananananananananananana	
many how and how and the second and the second seco	free planteretreparties and a second and a second and the	some for a second product of the second of the second second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	
stantices function of the standard and the		
warnend Maandaaruus harman arstatikalanasi karasanan mahammaanis ka		
instanting for and the first of the formation of the second s		
allowing polarity and the second s		
instructure March 1996 and an approximate and a second and	o (0.)	
Periode 3 YII		

Е

Abb. 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

and have a second and the second of the second seco	of the work of the state of the	with the providence was a service of the service of
man have been and the second of the second	anaphalite for a second and a second and a second a secon	make the spectrum and second and the second s
any manufacture and	Analder werd and an advertise and an and a state of the second and the	man was a second with the second
names have a property and the second	สารประวาทยา <sub>นการปร</sub> ามประกำรงสารประกรณฑารประกรณฑารประวาณการประกรณฑารประกรณฑารประกร	many wards and a second and a second and a second
more many more and a second and the second s	an man an a	well-muchaneter all and an and the second and the
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	
www.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com.weil.com		
rowers frequencies and an fragman particular subfrequencies and and and		
han an a		
were the function of the stand of the second second stand of the second s		
าใจแกลรร <sub>์ เ</sub> นองแม่เข้าเข้าเข้าเข้าเข้าเข้าเข้าเข้าเข้าเข้า	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3		

Abb. 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

สารารระการการการการการการการการการการการการการก	manunghaufahainananahanjabihaharranananahanananahina	hencedurences and a statement of the second of the second second second second second second second second second
nerran a free and an and a free and a free and a free and a second free and a second free and the second free a	an mangal pangan kanan kana	ฟลีทรางศระ <sub>ปฏก</sub> แปลงว่ามากเป็นปกตารสูงสู่ปรึงพูปได้มาสุขยังจุษณาแปลแปลมีความเป็นจะเหมือน
ากสำนักที่สารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารส	nanthalan <sub>ya ba</sub> han hiyo nafadhadan yang kalan kana yang kalan yakan kana kana kana kana kana kana k	๛๛๛๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛
Newswey property and the state of the second s	angrandelan yanahan malanahan kanana kanang panaa ana kanana kanana kanana kanana kanana kanana kanan kanan kan	logener and an and a second a
and have a set of the	assences your activities and a second asset	way and a second surface and a second a second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	►
Man water and the second and the second and the second		
wareau permentational and a second and a s		
Mm www. alson masses man and a second and a second		
many www.astronalanconconcernation		
ulderly-gradeneering and a second	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb. 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizstärke: 10%)







Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)















## Abb. 3-4:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-4 (Fortsetzung)

norther and morther and an and a start particular and a start a	-uning many many many many many many many many	man and provide surrender and a second secon
naganadhau Ang Kaling Kaling Kaling Kaling Kaling Kaling Kaling Kang Kang Kang Kaling Kaling Kaling Kaling Kang Kang Kang	the way was and and a second of the second second second	Martin warman and the second and the second se
upperfect here and a second	mandered have an and a second and	Manny preserver and a second and a second
Newbolkenson y appendiense waar waar waar waar waar waar waar ah waar waar	many managements and and a second and a second second second	m home was a supported to the second
nsere meneral personal provide the and provide a state of the second state of the seco	-Marine John of the Marine and the second	warding a construction was a construction of the second and the second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/I)	•
mMrsterfle Jonandrantellen ander and and and and a		
ngandel jayan katalalan matanan ada sa na alangkan dakadan ar baran da katalan		
annessen an		
and the second and the second of the second s		
enternantymmenternanterensenterensenterensenterensenterensenteren	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb. 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Ε

server and another and a server a	under provider and a superior and the second and the second and	he have been a second and the second
mentered for the forestand the reden more the converse of the function of the forest of the	anon for the production of the second s	and hours and the second and the second and the second and the second second second second second second second
allinerated however, and a factor of the second second second and the second second second second second second	apalliperate William States and an and an and an and a state and	water a function of the second second and the second s
approximate the second and the second s	was and the management of the second s	warner personal meridian and a second and a second second second
and a particular and the and a contraction of the second second second second second second second second second	money and the and the second and the	shellington and an
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	•
างที <sup>11</sup> าาหรับ สุดประกอบส์ สารารรรมการที่สารที่สาราชการที่สาราชการที่สาราชการสาราชการที่สาราชการที่สาราชการที่สาราชการที่สาราชก		
when you we have a second the second s		
and when here the second of th		
source prover and an analysis and a second as		
	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb. 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

weathing provide the second second and the second	langer maly make and a second and a second and a second and the second and	northing confortune to consider the second of the providence of of th
anna maranna ana marana ana ana ana ana ana ana ana ana an	when many provide the second	www.warenewser.
when here and the second s	with the the particular with the standard and the standard and the standard	
wind have any we want the second and the second sec	which the president and a second and a second and a second second and a second s	www.hay.compationers.company.company.company.company.company.com
with more where we are a second and the second of the seco	where we have a sequence of the second se	man and a second and
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	•
างกร้างร่างสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารส		
where it have a second second and the second s		
nonship parallellandarkaran karana		
Mericana produces a constraint and a second a		
ale was and a second	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

G

Abb. 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



















## Abb. 3-5:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-5 (Fortsetzung)

halingsing help identifies that have been provided in a grant the model in the second terms of the second terms	nyksiaannandukkannaksiaannakna namininkannannakna naminin naminin namininka	naliyin yanaanaya ayaalahaanaa ahahaanaa kaanaa
and a president and and a second second second and a second s	Management performantical analysis and a state of the second of the second and the se	Norman John and a second and an and a second and a second se
vertegenen Metrys and alle vertegenet bestelle statististe and an and a statistical and a statistical statistical statistic	particular and the advantation of the advantation o	addenticed personal and an performance and an address of the second and the secon
newspaped Appropriation and a second second and a second second second second second second second second second	there parally and product and a second se	
when you when the set of the set	anderetered way work allowing other managements of the contract of the second second second second second second	Man Jawa Jawaka Mana Kana Kana Kana Kana Kana Kana Kan
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	<b></b>
กละทำให้ปัญหาอยู่มาพระเหมือนามหรือร่างที่สี่มีห้อยางสะการมีหรือมีคายุสารณ์ที่ได้มีคายุสารณ์ที่ได้ห้องหน่ายุย		
anderster Mentraliseration and second strates from some of a state strates and the		
มษ์เหน่งแห่ง มูนแห่งสามหารณ์สามหารณาการแก่งสามหารณาจากเหล่าสามหารณาการการการการการการการการการการการการการ		
shirtweed menoderate and states and states and a state and a state of the states and the states and the states a		
tradation beneficially and the state of the		
	2x10 <sup>-3</sup> l/1 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb. 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е

สระหรัดขุการสารายสาราชาวิตารารสาราชาวิตารสาราชาวิตารสาราชาวิตารสาราช	wanter and remark and an and an and a second and a second and a second second second second second second second	Man was presented and provided and a second provided and the second of the second se
nerestation water and the second s	and the former and the second second provide the second second second second second second second second second	www.ang.walking.portanticonstanticality in the property and the same
anapasay panapananananananananananananananananan	How with the second and the second and the second	when the second with a second we also a second
waysee how are a comparison of the second of	and following the second of the second and the second s	and her and a second second and a second
nothing how and a second and the second s	where the approximation of the second s	Hanner Conference and an an and a
	Periode 2 Adoposia (50 umol/l)	
111	Adenosin (30 µmoi/i)	
have a supported to the second of the second		
undered managementalities and the second		
munder muchanter provide a second and the second an		
man and the second and the second and the second and the second second second second second second second second		
wanter and an and a second and a		
y•r	2x10 <sup>-3</sup>	
	200 ms	

Periode 3 YII

Abb. 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

ware try for an addition of the state of the		ward and a second a second second and a second se
administration and a presence of the second state of the second st	spearing July alor for all part and a for a factor of the second s	าฟนาชีนเหน้ามาการเหมาะหมาะหน้ามาสหารญการแขางหน้าไปเขางหนาไปการการปูกกุ
when a market a second was prevented and a second and a second and a second and a second a	maneness construction and construction and any construction of the second states of	in the second
waren have made and the providence of the provid	กระกระกรุญาาสกระหว่างการและกระกระกระกระกระกระกระกระกระกระกระกระกระ	and and the second and a second and a second s
harrow provide an and a second provide a second	nen verstander ander ander and the second states and the second second second second second second second second	mental and a second second second second and a second second second second second second second second second s
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	
ANNOUS IN THE REAL PROPERTY OF		
In see with indian water we have a property that any property of the second second second second second second		
hered and the second		
many workson and the man manufacture the content of the		
allennen freenster van fallen en fan gewaarde wellenker van de seere op		
when the second second and the second s	2x10 <sup>-3</sup>	
	 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb. 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)















Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## Abb. 3-6:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).
- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-6 (Fortsetzung)

all and a far and a second of the second	her and all phase and an all the assessments and an an electronic sector and the sector and the sector and the	ounder for the many and the second of the
warded product and the product of the second s	handara yan baawan waxaa waxaa ahaa ahaa ahaa ahaa ahaa ah	lan-makely year-elselletasalesisteristeristeristeristeristeristerist
- have all and a second and all and a second and a second and	norman have been and and the second second second second process and second second second second second second	underson production and a statement of the second
what proministrations and a program and a second	dening providence and a providence and a providence of the provide	<sup>1</sup> สหรณะหม่ๆ <sub>ก</sub> ารขณะหม่างหม่างสารการกรุณหมากระหาสุขรุณณากระหาสุขรุณณณีการกระหางการกรุณฑาการกระหาง
aller population and a second and the	and a fear and the and the second manager and a special second second second second second second second second	nginally the type band all the an end that the ball near near an and not the she taken non-an all northal type a
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	→
netromony concerned and an international strategies and an and and and and and and and and		
- Marine for the second se		
and an		
alounger herder over superior and all alound a surpression where a service of the service of the service of the		
worker y der her werden strade her er en stade her er e	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Ε

wanter of a contract of the state of the second of the sec	when a second a second a second s	harranishi <sub>ta</sub> ayilanikanikanikanikanikanikanikanikanikanik
marked process of the second	with the property and the second s	hadaanaa yaafaayaa waxaanaalaanaa waxaanaanaanaanaanaa ahaa waxaanaa aha
		hadaanuu yuulangaanaa aadaanaa kaadaanaa kaalaanaa kaalaanaa kaalaanaa kaalaa kaalaa kaalaa kaalaa kaalaa kaala
united function approximation of the approximate the second s	Manufun Julius and a surface of the Manufacture and the surface of	-nethermally population and a state of the second and a state of the second and the
while you are all all the second and the	, and have propulse to see a plan place provide show the short we are a set	Hillinennen <sub>tyr</sub> een interpreter het forste forste forste forste en en steren interpreter stere stade of the stade t
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	>
non and a second and		
and an and the second and many and a second and and and and and and and and and a		
answersely anonematic second and a second		
by the most properties are good the constrained and a second development of the constrained and a second and		
**************************************	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

warden respiceden derfen men polen nam genalfresten der her her verstenen selfenet mingeneteneteneten.	and an and a second	hand a construction of the
-ปลายสูนประเทศเป็นของไปสู่ไปไปสำนักเขาให้เป็นสูงไปประกูปประชาญหาสินส์เป็นสูงและที่ประชาชาติไปสามีประชาชาติไปสาม	parabase part and a state and an and a state and a	<sup>1</sup> นทางประก <sub>อบการใหม่สามาร์ หรือเป็นประกอบสามาร์ เหตุมาร์ เป็นทางไปสู่ไหว ได้ไปไปสุ่งได้ได้</sub>
allepticspilespilespilespilespilespilespilespile	anyonger of the second s	Levelon-managemental and and assistant many server and server and
the after energy the standarment of events and with the standard of the standard and a standard and a standard		when the function which for a many state on the second state of th
๛๚๚๚๚๚๛๚๛๚๚๚๚๛๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚	and an and a second product of the second production of the second s	manageneration
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	
daware and the second and the second and the second s		
maning was supported and a support of the second seco		
Malan a frankrige and a start a start and a start a		
an a		
Marana da ana ang ang ang ang ang ang ang ang an	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3 YII		

Abb: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität 100%)



Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)















## Abb. 3-7:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-7 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



111

Abb: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

Matheling matrix all and a second	derson han bei jung gesense dagest erson afget ophiskon er stak han om en vikken som er son jakang gen telse ge	Myseenen yn ferfer an de fan fer hy ferfer fer han yn yn ferferiol yn yn ferferiol yn ar ferferiol yn ar ferferiol yn yn gan yn g
energenting manys stations for the station of the s	๚๛๚๚๚๚๚ๅ <sub>๛</sub> ๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	water we have a short managementa from a management with a frequency of the second second second second second
าะเสียงของการ <sup>1</sup> พระพรัสสารสารสรรรษที่สุดไหน้าระหว่างสารสรรรษที่สารสรรรษที่สารสรรรษที่สารสรรษที่สารสรรษที่สารสรรษท	aughenhans <sup>tan</sup> gkan pendependepenan menangkan pendependenten pendem menangkan menangkan p	Mandahan Manakanakan Manakan Manakan Manakan Manakan Manakan Kanakan Kanakan Kanakan Kanakan Kanakan Kanakan Ka
warment have and a second second second second second second	halonstelapena <sub>laus</sub> ala-susper-penalent-susta-alion/sa-suk-mu-mukam-likuwan-hauk-pelopikapenan	and and the second of the second s
renewaster hereinige to bester the metaante to provide a strand and the second strand	halan halamta yana yana kana kana kana kana kana kan	๛๛๚๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	
somerned strateging and a strateging and a strateging and the strategi		
served of forecastic and a server and a server of the serv		
annessed half-languages allow from the second of the secon		
alpenale have an approximate an an approximate and a second		
	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)











## Abb. 3-8:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-8 (Fortsetzung)



Abb: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Ε



Abb: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

nish-rome Vahiserishanishka faringiyadasamanishka dagtarasahin haliyadasa A	where the and the second and the second s	manuf Manusson appropriate and a second and a second the second s
apparently for the contraction of the production of the second section of the second section of the second s	warrand from for the for the second and the second	where the second s
sharestrung freehousestructurestelesesterestelesestelesestelesestelesestelesestelesestelesestelesestelesesteles	manufacture for a construction of the construc	warnessed her and an and a second of the second sec
santanas provincement autopation as a second providence and a second providence and a second providence of the	gungun a Transmon geological a giga da a singer dennes and a singer dennes a dennes a dennes a dennes a sinder	and the second
ม่อน <sup>สาร</sup> สารที่ใน <sub>ส</sub> ารประกาศไขตามสารทางสารทางการประกาศที่ได้หมายที่สารทางสารที่สารทางสารทางสารที่ได้สารทางสารทางสาร	where any design of the second s	nansensien fan stermen spransen fan fan fan fan fan stermen stermen stermen stermen stermen stermen stermen ste
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (50 µmol/l)	
storman provide a strategies and a strategies and a strategies of the strategies of		
mental and a second and a second second and a second s		
enough to a contraction to the second s		
nener herrestander and an and a second and the second second second second second second second second second s		
the agent good to add the defense of the two and a second and a second and the defense of the two adds and the the defense of the two adds and two a	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)






Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)





## 3.1.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l

In einer dritten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-9 A bis C bis Abb. 3-14 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) umspült. Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-9 C bis Abb. 3-14 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l (Lsg. Nr. 5 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-2) führte im Stratum oriens (Abb. 3-9 D bis Abb. 3-14 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 19,1% (n=6; p=0,391, t-Test; Abb. 3-9 E und Hii bis Abb. 3-14 E und Hii; Tab. 3-7), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 36,4% (n=6; p=0,153, t-Test; Abb. 3-9 F und lii bis Abb. 3-14 F und lii; Tab. 3-8) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 50,0% (n=6; p=0,034, t-Test; Abb. 3-9 G und Jii bis Abb. 3-14 G und Jii; Tab. 3-9). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-9 D bis Abb. 3-14 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 19,2% (n=6; p=0,329, t-Test; Abb. 3-9 E und Hii bis Abb. 3-14 E und Hii; Tab. 3-7), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 20,0% (n=6; p=0,320, t-Test; Abb. 3-9 F und lii bis Abb. 3-14 F und lii; Tab. 3-8) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 46,7% (n=6; p=0,066, t-Test; Abb. 3-9 G und Jii bis Abb. 3-14 G und Jii;

Tab. 3-9). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-9 D bis Abb. 3-14 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 20,7% (n=6; p=0,366, t-Test; Abb. 3-9 E und Hii bis Abb. 3-14 E und Hii; Tab. 3-7), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 25,0% (n=6; p=0,246, t-Test; Abb. 3-9 F und lii bis Abb. 3-14 F und Iii; Tab. 3-8) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 40,0% (n=6; p=0,136, t-Test; Abb. 3-9 G und Jii bis Abb. 3-14 G und Jii; Tab. 3-9). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-9 D bis Abb. 3-14 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 22,6% (n=6; p=0,383, t-Test; Abb. 3-9 E und Hii bis Abb. 3-14 E und Hii; Tab. 3-7), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 24,1% (n=6; p=0,366, t-Test; Abb. 3-9 F und lii bis Abb. 3-14 F und lii; Tab. 3-8) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 43,8% (n=6; p=0,123, t-Test; Abb. 3-9 G und Jii bis Abb. 3-14 G und Jii; Tab. 3-9). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum lacunosum moleculare (Abb. 3-9 D bis Abb. 3-14 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 16,7% (n=6; p=0,465, t-Test; Abb. 3-9 E und Hii bis Abb. 3-14 E und Hii; Tab. 3-7), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 26,1% (n=6; p=0,352, t-Test; Abb. 3-9 F und lii bis Abb. 3-14 F und lii; Tab. 3-8) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 38,5% (n=6; p=0,119, t-Test; Abb. 3-9 G und Jii bis Abb. 3-14 G und Jii; Tab. 3-9).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu keiner Abnahme der Signale (n=6; p=0,969, t-Test; Abb. 3-9 Hi bis Abb. 3-14 Hi; Tab. 3-7), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 13,3% (n=6; p=0,690, t-Test; Abb. 3-9 li bis Abb. 3-14 li; Tab. 3-8) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 33,3%

(n=6; p=0,432, t-Test; Abb. 3-9 Ji bis Abb. 3-14 Ji; Tab. 3-9). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-7 bis Tab. 3-9 zusammengestellt.

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [∆l/l] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [∆l/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,7 +/- 0,2	2,3 +/- 0,3	2,2 +/- 0,3	2,4 +/- 0,3	2,0 +/- 0,3	2,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	2,6 +/ -0,1	3,6 +/- 0,1	3,8 +/- 0,1	3,8 +/- 0,0	3,2 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	4,0 +/- 0,4	3,8 +/- 0,2	4,6 +/- 0,1	5,3 +/- 0,2	4,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	1,4 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,0 +/- 0,2	2,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1
Versuch Nr. 6	1,6 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,8 +/- 0,1	3,3 +/- 0,1	2,8 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=6)	2,1 +/- 0,4	2,6 +/- 0,4	2,9 +/- 0,5	3,1 +/- 0,6	2,4 +/- 0,5	1,6 +/- 0,3
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,6 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,9 +/- 0,4	2,3 +/- 0,2	2,5 +/- 0,2	2,5 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2	1,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	2,9 +/- 0,2	3,6 +/- 0,2	3,8 +/- 0,2	4,3 +/- 0,3	3,4 +/- 0,2	2,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	1,4 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	0,8 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	1,0 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 6	1,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=6)	1,7 +/- 0,3	2,1 +/- 0,3	2,3 +/- 0,3	2,4 +/- 0,4	2,0 +/- 0,4	1,6 +/- 0,3
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	19,1	19,2	20,7	22,6	16,7	0,0
Signifikanz	t-Test: <b>p=0,391</b>	t-Test: <b>p=0,329</b>	t-Test: <b>p=0,366</b>	t-Test: <b>p=0,383</b>	t-Test: <b>p=0,465</b>	t-Test: <b>p=0,969</b>

**Tab. 3-7**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 10 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 5 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 5 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/-	Str. pyr. [∆I/I] MW +/-	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/-	Str. rad. dist. [∆l/l] MW +/-	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/-	FP [mV] MW +/-
	SEIVI	SEIVI	SEIVI	SEIWI	SEIWI	SEIVI
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch	2,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,1 +/- 0,0	2,8 +/- 0,1
Nr. 1						
Versuch Nr. 2	2,4 +/- 0,3	3,1 +/- 0,4	3,3 +/- 0,5	3,2 +/- 0,4	3,0 +/- 0,5	0,9 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	4,1 +/- 0,2	4,2 +/- 0,2	4,6 +/- 0,2	5,3 +/- 0,2	4,1 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	1,4 +/- 0,0	1,8 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	1,9 +/- 1,2	1,2 +/-0,0	0,6 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	1,2 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	0,8 +/- 0,0	1,3 +/- 0,1
Versuch Nr. 6	1,7 +/- 0,2	2,2 +/- 0,1	2,7 +/- 0,2	3,2 +/- 0,2	2,6 +/- 0,1	2,0 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	2,2 +/- 0,4	2,5 +/- 0,4	2,8 +/- 0,4	2,9 +/- 0,6	2,3 +/- 0,5	1,5 +/- 0,3
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,5 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,7 +/- 0,1	2,5 +/- 0,2	2,5 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	1,0 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	2,3 +/- 0,1	3,3 +/- 0,1	3,7+/- 0,1	4,2 +/- 0,1	3,1 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	1,0 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,4 +/- 0,2	0,9 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	0,8 +/- 0,0	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,9 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	1,1 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1
MW +/- SEM	1,4 +/- 0,2	2,0 +/- 0,3	2,1 +/- 0,4	2,2 +/- 0,5	1,7 +/- 0,4	1,3 +/- 0,2
(n=6)						
relative	36,4	20,0	25,0	24,1	26,1	13,3
zu P 2 in %						
Signifikanz	t-Test: <b>p=0,153</b>	t-Test: <b>p=0,320</b>	t-Test: <b>p=0,246</b>	t-Test: <b>p=0,366</b>	t-Test: <b>p=0,352</b>	t-Test: <b>p=0,690</b>

**Tab. 3-8**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 10 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 5 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 5 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [∆l/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,2 +/- 0,0	1,3 +/- 0,0	1,4 +/- 0,0	1,5 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0	0,5 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,7 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	1,9 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,9 +/- 0,0	3,2 +/- 0,0	2,3 +/- 0,0	0,6 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	0,8 +/- 0,0	0,8 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	0,7 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,8 +/- 0,2	0,8 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,3 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	0,8 +/- 0,0	1,0 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	1,2 +/- 0,2	1,5 +/- 0,3	1,5 +/- 0,3	1,6 +/- 0,4	1,3 +/- 0,3	0,3 +/- 0,1
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,5 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0	0,6 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0	0,5 +/- 0,1	0,1 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,9 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	0,3 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	0,8 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	0,7 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	0,5 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0	0,7 +/- 0,0	0,7 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,3 +/- 7,5*e <sup>-3</sup>
Versuch Nr. 6	0,4 +/- 0,0	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	0,6 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,9 +/- 0,2	0,9 +/- 0,2	0,8 +/- 0,1	0,2 +/- 0,1
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	50,0	46,7	40,0	43,8	38,5	33,3
Signifikanz	t-Test: <b>p=0,034</b>	t-Test: <b>p=0,066</b>	t-Test: <b>p=0,136</b>	t-Test: <b>p=0,123</b>	t-Test: <b>p=0,119</b>	t-Test: <b>p=0,432</b>

**Tab. 3-9**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 10 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 5 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 5 in Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf nicht-epileptiforme durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-9 K-V bis Abb. 3-14 K-V).

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l (Lsg. Nr. 5 in Tab. 2-1) zu einer deutlichen Intensitätsverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-9 K-N bis Abb. 3-14 K-N; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in zwei der sechs Experimente partiell reversibel, in den übrigen nicht reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 50% (5 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l zu einer deutlichen Intensitästverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-9 O-R bis Abb. 3-14 O-R; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in vier der sechs Experimente partiell, in zwei Versuchen nicht reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 10% (1 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l zu einer deutlichen Intensitätsverminderung des Reizeffektes mit einer erheblichen Reduktion der räumlichen und zeitlichen Ausdehnung in allen Versuchen (Abb. 3-9 S-V bis Abb. 3-14 S-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in allen Experimenten der Versuchsreihe partiell reversibel.



## Abb. 3-9:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-9 (Fortsetzung)

wearing the provide the second second and the second s	Maderialy Magnaphylan and canged in derawale dy have not an internet and the second second second second second	mathematic interesting and a second
undered Landon approximation to be approximate the second se	approximate here and the second second and the second second second second second second second second second s	where the end of the second
have been a here a here and here and here and here and here and here a here here here here here here he	many propriet for a second	weiner für der heter heter heter heter verster einer eine stereter einer stereter verster heter verster verste
~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	paranet have been and the second and the second	Norther where for the physical and the contract of the contrac
shows and provide a second and a second and a second a second a second and a second and	harrowed hardpartaleteration are represented and the factor of the contract and the contract of the contract o	Hernersen bruchens magnitude in the providence of the providence of the second s
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	<b>&gt;</b>
en my manner many and the second second		
undered here and an		
senten and a second a second a s		
ntennetet fungen en turnetet herdennetet versamet versameter og ander og ander og ander og ander og ander og an		
าหมู่สามารถ (Matachalania) (Construction) (Constru	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3 YII		

Abb: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е

water and have appreciately and a second and a second and a second and the second	Which have a second and a second	survey have a second and the second
we have a present the second of the second	where have an and the advantage of the second	when have been and a second
henderforder har for a f	when the second s	and we have a second the second and a second s
energies werden werden werden sterne sterne sterne werden wer	where a fail and the second second second second second and the second second second second second second second	and a provident of the second
handelen y hannelen telenetrasinen hannelikentenetrasinen telenetrasinetrasinetenetrasinetenetrasi	in the second of	warmen have a second and the second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	
assured have been and the second and all the second states and the second states		
ensured formation approximate the second second and the second second second second second second second second		
wearding representation and the second states and the second second second second second second second second s		
assessed here a submission and a submission of the subsequence of the		
savenered here in the second of the second o	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3		

YII

Abb: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

-gularana foresta provide provide a state of the second state and the second state and the second state and the	manufacture and a state and	างของการที่สุขาวที่เราที่หารการกำจัดที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่
anyour herarchichorases and sources and all and all all all all all all all all all al	***************************************	สสร้างไข <sup>11</sup> สง <sub>สร</sub> ายการกรุงกระบานสมราชสรรฐการกระบุปัจจุบังครั้งครั้งครั้งครั้งครั้งครั้งครั้งสร้างสามสร้างการกระ
seendlast vansaarsensensensensensensensensensensensensens	<sup>เป็นเหม</sup> ายใ <sub>ห</sub> นายุในเห็นข้อประเทศไทรที่เหมาะรูการเหมาะไปที่รูปไปประกับที่ไปรู้การแกะกระหมายเป็นการเรียงประทั่งเห	Mediativities, province and a construction of a spin and a spin and a set of the spin and the spin and the spin
angerfalter hals annesses seen an	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	Maddeddallyn far ar yr falad ylar agwelliol yf yr
wana ang katang kata	ๅ฿๚ู่ไฟน้ำรัฐในราชรูปรูปน่ายหมือไม่ได้ได้ได้เรียงสามารถไทรทู่เหมืองที่รูปของกามไซมูกปู่ใหม่อาการไกรทัศน์เหมู่อ 	Markalah yan kasala kalan kalan kangan berbekan kanan kan
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 μmol/l)	
mytertually attractive and interformer approximation of the second providence of the second providence of the		
and a second and a second and a second and a second s		
manuta participant and a provide the second statement of the second statement		
manual mountainesses and the second property and the second s		
because for the stand with preserve and an and an and preserve and a stand of the s	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3 YII		

Abb: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)















Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)











## Abb. 3-10:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-10 (Fortsetzung)



Abb: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е



Abb: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F



Abb: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)











## Abb. 3-11:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-11 (Fortsetzung)



Abb: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е



Abb: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F



Abb: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



























## Abb. 3-12:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-12 (Fortsetzung)

walk the water water and the second of the second of the	white your have a programme and a second and the se	and an analysis and a second and a second
when here and the second s	and performant performance and a second second and a second s	adoption was a series and a series a
man and the second and the second and the second	interior production and and and and and and and and and an	weather and a second a second a second a second a second a
and many properties and the second	www.men for approximation and the manager of the state of the second sec	manufard warden and approximately and a second s
www.poursenance	marginelly any work and the second and t	mm for a superior and the second second second second second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	
anything and an an and an and a set and any any and an		
wardered and and a start and the start and a start a		
ungenerated for a state of the		
her and a particular and a particular and a second and a second particular and a second particular and a second		
arthury weeks about about an	2x10 <sup>-3</sup> dl/]	
	200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е

of a hard of the second and the seco	energiality frequencies and an and an and an and an and a second and a second and a second and a second and second	wellow the weight and the state of the second state of the second s
man water and the second second and the second s	wareyouthe war of the second with the constraint of the second second second second second second second second	alpertury formers alphaber and alphaber provided and and and and alphaber and alphaber and and and and and and
anners of the second	nensensel. Mangelander ander	enderfleigh an
winners for the test and the second state of t	man provide a second	net-networkerstandalandalandalandalandalandalandalanda
and a fear and the second s	๛๚๚๚๚๚ๅ <sub>๚๚๚๚๚</sub> ๚๚๚๚๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๚๚๚๚๛๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚	ารการการการการการการการการการการการการกา
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	
whereast further and provide and a second		
man for an and the second of t		
warment warder and a strategy and a		
amon and her and and a start about the same of the second start and a start about the second start and a start a		
ulainen t <sub>eleen</sub> ne parten kannan kanna	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3 YII		

Abb: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

word how was an and have a second seco	Maranan malantaran Mapanan Maladan ayan karanan yang karana kan karana katik	anong and a second a
Mayory Low Marine and M	we see the set to be anyther production and set of the product of	Marana and Marana and Anala and
tonorship warmont and the appendix of the top and the second of the seco	when have a far and a far and a far and a far and a far a	Inthropity. Marine's marked and a second parameter y and a second
Marchurmentarially and when an any any and an	haselong mallowerships a new merican and a second	Manday Parkitaka ng Kating na kating na kating ng k
Manufactures and a second s	๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	anderproduced and an and a second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 μmol/l)	
www.www.apper.applor.aphare.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applor.applo		
ann an		
างสาปารีขั้นแห่งสามปุจริมาราการสามสาวการสามสามาราสามาราสามาราสามาราสามาราสามาราสาม		
-proving here and a subject of the s		
***********		
Mendal of the second by the fit	2x10 <sup>-3</sup> 	

Abb: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)











Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)













## Abb. 3-13:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-13 (Fortsetzung)

unany water and an and an and the second	warman wallow and a surple and a surple surp	Musel warman marked and the second and the second and the second se
warran Manyaran and a second and a second and a second s	wanter wanter and wanter and a second a	ward the wall with the she was the second and the second
manaly moundand and a substantial and the substant	where here you and the construction and the second se	www.wederstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderstanderst
under manufactures and a second and the second s	have makeness and a consideration and a consider	welling alogen with which a provider water water
here you prove and a second and a second second and a second	appending water rescal and more represented and an analysis of the second s	Ampully water have been and a second and a
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	→
walitare Annonemantari barran ana kana pana pana pana pana pana pan		
warens harren saar an		
were the second and the second s		
, and and the share and the second		
eranen Manhannarieren 1904aerparinen en	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е

a tornowity the consider particular of the property of the state of the property of the state of	Munukalman wana wana wana wana wana wana wana w	shiphigener in an oppingener and an indertained and and and and an an an and an and an and an and an an
and for the former and a second and the second s	where you wanted and a second and a second	and many many second
4-10-10-10 particupation and a second s	wally warned and hall have a second and have a second	manser of presserved and an and an an and
windered for some fresholderna som og fresholderna som for som	way was made was a second and the second s	anantheter Jahrensennantheory of antisk and a second for a fair of the second and the second second second seco
erenderen personen er blevensentersen der en der en anderen er	nanar manangan nanar kanar	างประสาทร์ โรการสุดเรลาสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสาร
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	•
and and the second and th		
when the second s		
weather warment and a second and a second		
man have been and the second		
haven guden and more and an and a second and a	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F
when the many and the the second of the seco	when the second and the second s	her for here and the second of the second
hyperbothyper-variablypethlondsambyashoperpropertyper-variable-variable-	Hat many property and the property and the property of the pro	ากสารแห่งเหลือสารเหลือการเป็นสารายนารสารการสาราสารสารสาราสารการสาราสาร
ngtangen jugaen befarlandere angebar angebren anger angebre kangebre ka	when many and the second and the sec	weenselen werden station of whose were not a second of a particular and particular an
warmen freezensensesternen versterstersterstersterstersterstersterst	MMM warman and and and an and an and an	Manager and the frequency of the contract of t
hannessen jankasaastan ayoo waxaa ka k	Manager and a second and the second	norten julianustanosalten palaplanus allentrasianalten

Periode 1	Periode 2
YII	Adenosin (10 µmol/l)
nonanyalikansinanahinikanahinikanahinikanahinanakanjurar	
ของปลาป <sub>อน</sub> นารถปาก?จำนำกลุกพร้อมาร่อมหรับไปปล่างปลางกล่างที่สาร่งแบบไปเป็นป	
wysheer franksine with shall be an and have been been an	
walanaa Manaamaa ahaa ka ahaa ka ahaa ahaa ahaa aha	
งการฟังการแกะกรุณฑาสามารูกสามาร์สมาร์สมารูสามาระบานจะสามาระบานจะกรุณปกะหาร	
	2x10 <sup>-3</sup> dl/l
	200 ms
Periode 3	

Abb: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)











Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)











Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## Abb. 3-14:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-14 (Fortsetzung)

marked for momental and a second and a second s	weighting have a see a second	whenever a water when the start when
man and the second states and the second of	winnesses	energian and an and an
weight and and a second and a second second and a second a se	and and the second s	securitary heavy and a securitary and a security of the securi
and manufactures and a second s	-manufactured and an experimental and and and and a second	analogical herearchic and an order and a second
gerned managements and some and a second property and a second second second second second second second second	anna Namana ana ana ana ana ana ana ana ana an	
Periode 1	Periode 2	•
T II	Adenosin (10 µmoi/i)	
wanded have an and the second of the second s		
warden and the second and the second second and the second s		
and and a contraction of the con		
watered properties and an operation of the second		
weldfalter Jordelmennessenterskelsen socialiseren er och socialiser och	2x10 <sup>-3</sup>	
	 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Ε

wayting myther and the second and a second and the second the second second second second second second second	and here the stand and the sta	-strategy and the second of the second s
not and the second of the seco	sound for a second and a second a	alexiller all from the second and the second of the second s
all a second and a second a s	with a function of the second s	when any provident and rest strategical and particular and a second and a second and a second and a second and
we we have not an advertised and a second and the second s	warder and a second and the second a	senser and an
where here and a second and the second s	where any an analysis many restriction and a state of the construction of the state	Sundah Mala production and all of the algebraic and all of the second second second second second second second
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 µmol/l)	•
when how many many providence we want		
when we		
my when we we we we we we we we wanted the wear		
mmymme		
anter and the second and the second	2x10 <sup>-3</sup> 	
	200 115	
Periode 3 YII		

Abb: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

have going while we can be and a strategic and	hand a far and the second and the se	๛๛๚๎๚๚๚๛ฃ๛๛๚๛๛๛๚๛๛๛๚๛๛๛๚๛๛๛๚๛๛๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛
many properties and a properties of the second of the seco	water for an	Anderson araber and araber and a second and a second a second second second second second second second second
www.hancontences.com.com.com.com.com.com.com.com.com.com	anaalaya Maalaa ahaa ka ka ahaa ahaa ka ahaa ahaa	งกรรรมขึ้นหมายให้เหมายให้เป็นหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เหมายให้เห
alenasy permanent management and provide a second and a	warmenter and a second and a second	ะประการที่ระบรรรดที่เหลือเหลือจากราวสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารสารส
Marthy Munally may Martin and Marina Martin Martin Martin and Ma		harden Welsennahar har menergen angehar sain diserta per menarakan kan kan kan kan kan kan kan kan kan

	<b>&gt;</b>
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (10 μmol/l)
markeyMatricestratestanesetherenterationstanesetherenteration	
wanning many mand and any canaderium addated at a suffer and	
www.www.andaray-walanzanananananananananananananan	
www.www.www.www.www.www.www.www.www.www.www.	
886/2996/00/1997/9999/2020/2020/2020/2020/2020/2020/2	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms
	200 110
Periode 3 YII	

Abb: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)















Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## 3.1.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 μmol/l

In einer vierten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-15 A bis C bis Abb. 3-16 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1) umspült. Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-15 C bis Abb. 3-16 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l (Lsg. Nr. 4 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-2) führte im Stratum oriens (Abb. 3-15 D bis Abb. 3-16 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 7,7% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 E und Hii bis Abb. 3-16 E und Hii; Tab. 3-10), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 7,7% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 F und lii bis Abb. 3-16 F und Iii; Tab. 3-11) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu keiner Reduktion (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 G und Jii bis Abb. 3-16 G und Jii; Tab. 3-12). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-15 D bis Abb. 3-16 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 15,8% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 E und Hii bis Abb. 3-16 E und Hii; Tab. 3-10), bei einer Reizintensität von 50% (5 μA) zu keiner Reduktion (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 F und lii bis Abb. 3-16 F und lii; Tab. 3-11) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 16,7% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 G und Jii bis Abb. 3-16 G und Jii; Tab. 3-12). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-15 D bis Abb. 3-16 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 9,5% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 E und Hii bis Abb. 3-16 E und Hii; Tab. 3-10), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 11,1% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 F und lii bis Abb. 3-16 F und lii; Tab. 3-11) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 20,0% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 G und Jii bis Abb. 3-16 G und Jii; Tab. 3-12). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-15 D bis Abb. 3-16 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 13,6% (n=2; p=0,757, t-Test; Abb. 3-15 E und Hii bis Abb. 3-16 E und Hii; Tab. 3-10), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 10,5% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 F und lii bis Abb. 3-16 F und lii; Tab. 3-11) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 14,3% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 G und Jii bis Abb. 3-16 G und Jii; Tab. 3-12). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum lacunosum moleculare (Abb. 3-15 D bis Abb. 3-16 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 16,7% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 E und Hii bis Abb. 3-16 E und Hii; Tab. 3-10), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 18,8% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 F und lii bis Abb. 3-16 F und lii; Tab. 3-11) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 16,7% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 G und Jii bis Abb. 3-16 G und Jii; Tab. 3-12).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 23,1% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 Hi bis Abb. 3-16 Hi; Tab. 3-10), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 20,0% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-15 li bis Abb. 3-16 li; Tab. 3-11) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 75,0% (n=2; p=0,168, t-Test; Abb. 3-15 Ji bis Abb. 3-16 Ji; Tab. 3-3). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-10 bis Tab. 3-12 zusammengestellt.

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,7 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,7 +/- 0,0	2,8 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	0,9 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,5 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=2)	1,3 +/- 0,4	1,9 +/- 0,6	2,1 +/- 0,6	2,2 +/- 0,6	1,8 +/- 0,4	1,3 +/- 0,4
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,6 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	2,4 +/- 0,0	2,5 +/- 0,1	1,9 +/- 0,0	1,2 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	0,7 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0	1,0 +/- 0,1	0,8 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	1,2 +/- 0,5	1,6 +/- 0,5	1,9 +/- 0,6	1,9 +/- 0,6	1,5 +/- 0,5	1,0 +/- 0,2
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	7,7	15,8	9,5	13,6	16,7	23,1
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	t-Test: <b>p=0,757</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>

**Tab. 3-10**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 1 μmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 4 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 4 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,8 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1	2,1 +/- 0,0	1,5 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	0,8 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,0	1,0 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	1,3 +/- 0,5	1,5 +/- 0,5	1,8 +/- 0,6	1,9 +/- 0,7	1,6 +/- 0,6	1,0 +/- 0,5
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,5 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,1 +/- 0,2	2,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	0,8 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,1 +/- 0,0	1,1 +/- 0,0	0,9 +/- 0,1	0,4 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	1,2 +/- 0,4	1,5 +/- 0,5	1,6 +/- 0,5	1,7 +/- 0,6	1,3 +/- 0,4	0,8 +/- 0,4
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	7,7	0,0	11,1	10,5	18,8	20,0
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>

**Tab. 3-11**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 1 μmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 4 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 4 aus Tab. 2-1).

P 1	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	1,2 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,5 +/- 0,0	0,8 +/- 0,0	0,8 +/- 0,0	0,7 +/- 0,0	0,7 +/- 0,0	0,3 +/- 0,4
MW +/- SEM (n=2)	0,9 +/- 0,4	1,2 +/- 0,4	1,5 +/- 0,7	1,4 +/- 0,7	1,2 +/- 0,5	0,4 +/- 0,1
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,3 +/- 0,2	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,6 +/- 0,0	0,7 +/- 0,0	0,6 +/- 0,0	0,7 +/- 0,0	0,6 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,9 +/- 0,3	1,0 +/- 0,3	1,2 +/- 0,6	1,2 +/- 0,5	1,0 +/- 0,4	0,1 +/- 0,1
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	0,0	16,7	20,0	14,3	16,7	75,0
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=1,000</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	t-Test: <b>p=0,168</b>

**Tab. 3-12**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 1 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 4 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P1: Versuchsphase 1 (Inkubationslösung, Lsg. Nr. 2 aus Tab. 2-1); P2: Versuchsphase 2 (Inkubationslösung und Adenosin, Lsg. Nr. 4 in Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf nicht-epileptiforme durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-15 K-V bis Abb. 3-16 K-V).

Bei Reizung mit den Intensitäten 100% (10  $\mu$ A), 50% (5  $\mu$ A), und 10% (1  $\mu$ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/I (Lsg. Nr. 4 in Tab. 2-1) im ersten Experiment der Versuchsreihe zu einer nur geringen Intensitätsverminderung des Reizeffektes, im zweiten Versuch der Reihe hingegen zu einer deutlicheren Verminderung des Reizeffektes. In beiden Experimenten kam es zu einer Reduktion der räumlichen Ausdehnung (Abb. 3-15 K-V bis Abb. 3-16 K-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-2) in beiden Experimenten der Versuchsreihe nicht reversibel.



## Abb. 3-15:

Wirkung von Adenosin (**1 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C: Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt. Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-15 (Fortsetzung)

several possible construction and a several production of the	when the production we want the second of th	have been and the second second second and the second seco
winds when we were a second so that a second s	many preservation of the second and the second of the second of the	many provide the second s
second performances and frances and the second s	personal har manager and the person of the p	nounal person person person and a person of the person of
withing muce makes mention was not provide a provide a second	man providence and the second and th	alanna barrena malapara kaparana kanana kanana kanana kanana ka
represented any properties with a second	warmy warmy many many and a support of the second	have granned properties and the second and the second and provide second second and the second s
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (1 µmol/l)	•
anderes of programmed framework for one of a first margined and particular strategies for a first strategies of the second strategies o		
when the house and a construction of the second		
present here and an		
warran herring and a second the construction of the second s		
normal presidences of the second second and the second second second second second second second second second		
	2x10 <sup>-3</sup> dl/1 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Ε

manufacture and a second s	approached to and the second construction and the second from the second s	and here and reached the second of the second second second second
normal hypermemory and a second s	annessed has successful and the second s	lander and an address and a set of the second and a set of the second second and a second s
and any open and a second and	nearestand harautarestarestarestarestarestarestarestares	nergeneral productions with the need in the new production of the second second to the second
manual providence and providence and a second providence and a second providence and a second providence and a	nerenderen jargenalender der erenden er fan fan der anderende here er angerende bereken er gereken er gereken e	generula bennegagenerula den en fan fan fan fan fan fan fan fan fan fa
maning phylosomeras and a second s	serveren for som andre verser er strans provider and an and a server source and a server and a server and a ser	unary providence in the providence of the provid
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (1 µmol/l)	
where you want the second and the second sec		
server how wanter and where was about the		
advasaled have been approximately and the second		
which a happenessing appression of the second of the secon		
where preventiones are an		
	2x10 <sup>-3</sup> 	
Periode 3 YII		

Abb: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

and and present and a construction of the state of the st	างการที่สุดสุขาวขาวขางการที่เหตุเหตุการที่การที่สามารถการที่สามารถการที่สามารถการที่สามารถการที่สามารถการที่สาม	hannan Manarla Walaan ahan waxaa ahaa ahaa ahaa ahaan ahaan ahaan ahaan ahaan ahaan ahaan ahaan ahaan ahaa ahaa
when much many many many many many many many many	where the superior and the second second and the second second second second second second second second second	many management and the second and the second s
winnersay production and survey and a constrained and a survey and a	normality provided with the management of the second strategies and the second strategies and the second state	Monday photocological and a second and the work of the second and t
๛๛๚ๅ๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	unterported by phylogeneous and a second	Newskill never management and a second and a second s
warred another a record and and an analysis and	produced have provide a product and a second s	Mangan war and a second and a second se
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (1 µmol/l)	
www.gooraanulaapanistaapunaapulaadututunissaasaalaalanistatu		
ากระบานให้เหลือสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงสูงส		
were the present and the providence of the provi		
๚ๅ๚๛ <sub>๚</sub> ๚๚ๅ๛ๅ๛๚๚๛๛๛๛๚๛ฃ๛๛๛๚๛๛๚๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3		

Abb: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizstärke: 50%)



Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)











Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## Abb. 3-16:

Wirkung von Adenosin (**1 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den drei verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode zwei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-2.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode zwei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt.

Reizintensität: 100% (K/L+M/N), 50% (O/P+Q/R), 10% (S/T+U/V).

Abb. 3-16 (Fortsetzung)

Manday manual manual and a second second and a second	under and an and a second and a second s	religented programmer to derive the design of a construction of the second design of the
unal monorman and an and and and a second and	hand for set of the se	rander and provide the second
man many many many many many many many m	energy of participation of the product of the product of the participation of the participati	langer and personal concernation and more presented and personal sectors and personal sectors and a sector and
and the second and the second of the second	une-paper for all and a second production of the production of the particular of the second second second second	where he and a state of the second state of th
and and the second states and a	afaaffaang haansan gaaangaalan taran talan an talaha ka mada parabaya ya ya ya ahaa ka maana ahaa talan siya	<sub>สา</sub> งทุนทางปร <sub>ับ</sub> ทระทำทุจจุกรระ <sub>จ</sub> ะเการ์มระสมการเล่ากลุ่มหาการ์หม่อกะหาดได้หมือกรรงจากกลุ่มไปการการ์ก
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (1 µmol/l)	<b></b>
possing many million and an		
han man the market and the second and the second and the second second second second second second second second		
an water the set and a set of the		
และและการเป็นเป็นขางการเกิดของสาวารเราเป็นสูงสาวอย่างเป็นเป็นการเกิดประเทศการเราะ		
๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	2~10-3	

Periode 3 YII

Е

Abb: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Morth Mandar Manager and Manager and Manager	water and the second	Upperson processing and an and a second strategic and a second second second second second second second second
Marshan for a supportant and a constraint and a supportant and a supportant and a supportant and a support of the support of t	want ward and a second a second a	-appendixen july at har no experimental personal and any and any appendixed and a second s
walking menonikal work and a second and a sec	your and an and a second and a	however and proportional contractions and the provided on the provided on the contract of the second
hadland yalanda wanang a napaba napaba ya napaba na	and proved for the contraction of the provident of the state of the provident of the state of th	-analysis of francis and an approximation of the second
Monther Monseque approvements and a second and	mannerspectralizations and the second and the second	Nolonian falance in a second with the second a proper and a second and a second and the second and the second a
Derite de 4	Derita da O	
Periode 1	Periode 2	
YII	Adenosin (1 µmol/l)	
MAL AND .		
- shund		
was and handled and a fear the and bear and the second of the second second second second second second second		
with the property of the second s		
ware and a second war and a second and a second and a second and a second s		
-for second and a second a second		
(1) The State of the State of the State	2x10 <sup>-3</sup>	
	200 ms	
Periode 3		

Abb: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

had yets of your growth and a second and the second s	Marallery, and a stripped and a stripped and a stripped and a stripped and the stripped and the stripped and the	When a well a second and a second a second a s
and all appropriate and a second	ephysionally, palousers for the standard of the physical devices for any the optimization of the optization of the optimization of the optimizatio	www.charanalougewond.com/decharanalouseranalouseranalouseranalouseranalouseranalouseranalouseranalouseranalouse
Here of the and a second second second and the second second second second second second second second second s	๚๚๚๚๚๚๚๛๚๚๛๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚๚	general processing and a general construction of the state of the second s
undersidences and the second second second second	๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	man provide and a second with the second s
๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	harrow wandow wasanin waa maafal walaad waaraa ayaa iyo waxayaa ayaa waaraa	๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛
Periode 1 YII	Periode 2 Adenosin (1 µmol/l)	<b>&gt;</b>
Man fully and an a second and a start and a start and a second second second second second second second second		
Manuful Manuful Manuful Caracter and Manuful Ma		
her we have a second of the second		
where the second construction and a second		
waanaan yaalaa gaalaa ahaa ahaa ahaa ahaa ahaa ah	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms	
Periode 3 YII		

Abb: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)







Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)









## 3.2. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter epileptiformen Bedingungen

## 3.2.1. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 μmol/l

In einer fünften Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-17 A bis C bis Abb. 3-18 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt erst mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) und anschließend mit 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l hinzugefügt (Lsg. Nr. 12 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3). Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-17 C bis Abb. 3-18 C ). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Der Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung in Periode 2 (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte zu einer stereotypen Veränderung der synaptisch ausgelösten Antwort in der CA1-Region des Hippocampus nach Stimulation der Schafferkollateralen mit Einzelreizen. Im Hinblick auf die Amplitude der optischen Signale in den ersten 25 ms nach dem Reiz ist eine Zunahme festzustellen, die in der Regel um so ausgeprägter war, je geringer die Reizintensität (Abb. 3-17 E bis J bis Abb. 3-18 E bis J). Darüber hinaus zeigte sich in allen Versuchen, dass die Dauer der Erregung erheblich zunahm und den Beobachtungszeitraum von 1,3 s teilweise überschritt (Abb. 3-17 E bis G bis Abb. 3-18 E bis G). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l (Lsg. Nr. 12 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) führte im Stratum oriens (Abb. 3-17 D bis Abb. 3-18 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 30,4% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 E und Hii bis Abb. 3-18 E und Hii; Tab. 3-13), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 36,4% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 F und lii bis Abb. 3-18 F und Iii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 50,0% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 G und Jii bis Abb. 3-18 G und Jii; Tab. 3-15). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-17 D bis Abb. 3-18 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 28,0% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 E und Hii bis Abb. 3-18 E und Hii; Tab. 3-13), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 39,1% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 F und lii bis Abb. 3-18 F und lii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 47,1% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 G und Jii bis Abb. 3-18 G und Jii; Tab. 3-15). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-17 D bis Abb. 3-18 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 30,0% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 E und Hii bis Abb. 3-18 E und Hii; Tab. 3-13), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 37,0% (n=2; p=0,390, t-Test; Abb. 3-17 F und lii bis Abb. 3-18 F und lii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 44,4% (n=2; p=0,293, t-Test; Abb. 3-17 G und Jii bis Abb. 3-18 G und Jii; Tab. 3-15). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-17 D bis Abb. 3-18 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 25,8% (n=2; p=0,667, MannWhitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 E und Hii bis Abb. 3-18 E und Hii; Tab. 3-13), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 33.3% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 F und lii bis Abb. 3-18 F und lii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 47,1% (n=2; p=0,247, t-Test; Abb. 3-17 G und Jii bis Abb. 3-18 G und Jii; Tab. 3-15). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte im Stratum lacunosum moleculare (Abb. 3-17 D bis Abb. 3-18 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 26,9 % (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 E und Hii bis Abb. 3-18 E und Hii; Tab. 3-13), bei einer Reizintensität von 50% (5  $\mu$ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 36,4% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 F und lii bis Abb. 3-18 F und lii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um 38.5% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; durchschnittlich Abb. 3-17 G und Jii bis Abb. 3-18 G und Jii; Tab. 3-15).

Im Hinblick auf die Feldpotentiale führte der Übergang von Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) zu Mg<sup>2+</sup> freier Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) zu einer deutlichen Amplitudenzunahme der Signale (Abb. 3-17 Hi bis Ji bis Abb. 3-18 Hi bis Ji). Gleichzeitig traten in der Regel repetierte Populationsaktionspotentiale auf. Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l führte bei den Feldpotentialen bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 38,5% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 Hi bis Abb. 3-18 Hi; Tab. 3-13), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 57,1% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 li bis Abb. 3-18 li; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 100,0% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 Ji bis Abb. 3-18 Ji; Tab. 3-15). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-13 bis Tab. 3-15 zusammengestellt.

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	2,8 +/- 0,0	2,9 +/- 0,1	3,6 +/- 0,0	3,8 +/- 0,2	2,9 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	1,7 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,2 +/- 0,2	1,3 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=2)	2,3 +/- 0,6	2,5 +/- 0,5	3,0 +/- 0,7	3,1 +/- 0,7	2,6 +/- 0,4	1,3 +/- 0,0
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	2,0 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,6 +/- 0,2	2,9 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2	1,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,2 +/- 0,2	1,4 +/- 0,3	1,5 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3	1,6 +/- 0,2	0,5 +/- 0,3
MW +/- SEM (n=2)	1,6 +/- 0,4	1,8 +/- 0,4	2,1 +/- 0,6	2,3 +/- 0,3	1,9 +/- 0,3	0,8 +/- 0,3
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	30,4	28,0	30,0	25,8	26,9	38,5
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>

**Tab. 3-13**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 100 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 12 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 12 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	2,8 +/- 0,1	2,8 +/- 0,0	3,3 +/- 0,1	3,5 +/- 0,0	2,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	1,5 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2	1,7 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	2,2 +/- 0,7	2,3 +/- 0,5	2,7 +/- 0,7	2,7 +/- 0,8	2,2 +/- 0,5	1,4 +/- 0,1
Р3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	0,9 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	0,2 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=2)	1,4 +/- 0,5	1,4 +/- 0,5	1,7 +/- 0,7	1,8 +/- 0,7	1,4 +/- 0,4	0,6 +/- 0,4
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	36,4	39,1	37,0	33,3	36,4	57,1
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	t-Test: <b>p=0,390</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>

**Tab. 3-14**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 100 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 12 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 12 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	2,1 +/- 0,0	1,9 +/- 0,1	2,2 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,3 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,4 +/- 0,1	1,4 +/- 0,2	1,4 +/- 0,2	1,3 +/- 0,2	1,1 +/- 0,2	0,8 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=2)	1,8 +/- 0,4	1,7 +/- 0,3	1,8 +/- 0,4	1,7 +/- 0,4	1,3 +/- 0,2	1,1 +/- 0,3
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,2 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0	0,5 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,9 +/- 0,3	0,9 +/- 0,3	1,0 +/- 0,4	0,9 +/- 0,4	0,8 +/- 0,2	0,0 +/- 0,0
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	50,0	47,1	44,4	47,1	38,5	100,0
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	t-Test: <b>p=0,293</b>	t-Test: <b>p=0,247</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>

**Tab. 3-15**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 100 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 12 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 12 aus Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf epileptiforme, durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-17 K-BB bis Abb. 3-18 K-BB).

Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte im Hinblick auf die spatio-temporale Verteilung der Reizreaktion zu einer erheblichen Verlängerung derselben (siehe auch oben) bei fehlender bzw. nur gering ausgeprägter Zunahme der räumlichen Ausdehnung.

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10  $\mu$ A), 50% (5  $\mu$ A) und10% (1  $\mu$ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100  $\mu$ mol/l (Lsg. Nr. 12 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in allen Versuchen (Abb. 3-17 K-BB bis Abb. 3-18 K-BB; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war ebenfalls die zeitliche Ausdehnung verkürzt. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in einem der beiden Experimente partiell reversibel, in dem anderen Versuch der Versuchsreihe zeigte sich ein "Rebound-Effekt".



## Abb.3-17:

Wirkung von Adenosin (**100 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität; 100% (K/L/M+N/O/P), 50% (Q/R/S+T/U/V), 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-17 (Fortsetzung)



Abb. 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb. 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb. 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)





















Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)







Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







## Abb.3-18:

Wirkung von Adenosin (**100 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-18 (Fortsetzung)



Ε

Abb. 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb. 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb. 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



























Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)





## 3.2.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von50 μmol/l

In einer sechsten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-19 A bis C bis Abb. 3-25 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt erst mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) und anschließend mit 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l hinzugefügt (Lsg. Nr. 11 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3). Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-19 C bis Abb. 3-25 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Der Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung in Periode 2 (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte zu einer stereotypen Veränderung der synaptisch ausgelösten Antwort in der CA1-Region des Hippocampus nach Stimulation der Schafferkollateralen mit Einzelreizen. Im Hinblick auf die Amplitude der optischen Signale in den ersten 25 ms nach dem Reiz ist eine Zunahme festzustellen, die in der Regel um so ausgeprägter war, je geringer die Reizintensität (Abb. 3-19 E bis J bis Abb. 3-25 E bis J). Darüber hinaus zeigte sich in allen Versuchen, dass die Dauer der Erregung erheblich zunahm und den Beobachtungszeitraum von 1,3 s teilweise überschritt (Abb. 3-19 E bis G bis Abb. 3-25 E bis G).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50  $\mu$ mol/l (Lsg. Nr. 11 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) führte im *Stratum oriens* (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10  $\mu$ A) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 25,0% (n=7; p=0,318, Mann-Whitney-

310

Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 E und Hii bis Abb. 3-25 E und Hii; Tab. 3-16), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 31,6% (n=7; p=0,383, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 F und lii bis Abb. 3-25 F und Iii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 46,7% (n=7; p=0,118, t-Test; Abb. 3-19 G und Jii bis Abb. 3-25 G und Jii; Tab. 3-18). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 24,1% (n=7; p=0,087, t-Test; Abb. 3-19 E und Hii bis Abb. 3-25 E und Hii; Tab. 3-16), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 32,1% (n=7; p=0,013, t-Test; Abb. 3-19 F und lii bis Abb. 3-25 F und lii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 45,5% (n=7; p<0,001, t-Test; Abb. 3-19 G und Jii bis Abb. 3-25 G und Jii; Tab. 3-18). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 20,7% (n=7; p=0,097, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 E und Hii bis Abb. 3-25 E und Hii; Tab. 3-16), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 32,1% (n=7; p=0,053, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 F und lii bis Abb. 3-25 F und lii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 40,0% (n=7; p=0,001, t-Test; Abb. 3-19 G und Jii bis Abb. 3-25 G und Jii; Tab. 3-18). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 13,3% (n=7; p=0,283, t-Test; Abb. 3-19 E und Hii bis Abb. 3-25 E und Hii; Tab. 3-16), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 25,0% (n=7; p=0,066, t-Test; Abb. 3-19 F und lii bis Abb. 3-25 F und lii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 42,1% (n=7; p=0,003, t-Test; Abb. 3-19 G und Jii bis Abb. 3-25 G und Jii; Tab. 3-18). Applikation von Adenosin in einer

Konzentration von 50 µmol/l führte im *Stratum lacunosum moleculare* (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 19,2% (n=7; p=0,097, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 E und Hii bis Abb. 3-25 E und Hii; Tab. 3-16), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 27,3% (n=7; p=0,055, t-Test; Abb. 3-19 F und lii bis Abb. 3-25 F und lii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 40,0% (n=7; p=0,002, t-Test; Abb. 3-19 G und Jii bis Abb. 3-25 G und Jii; Tab. 3-18).

Im Hinblick auf die Feldpotentiale führte der Übergang von Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) zu Mg<sup>2+</sup> freier Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) zu einer deutlichen Amplitudenzunahme der Signale (Abb. 3-19 Hi bis Ji bis Abb. 3-25 Hi bis Ji). Gleichzeitig traten in der Regel repetierte Populationsaktionspotentiale auf. Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l führte bei den Feldpotentialen bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 5,3% (n=7; p=0,805, t-Test; Abb. 3-19 Hi bis Abb. 3-25 Hi; Tab. 3-16), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 15,8% (n=7; p=0,544, t-Test; Abb. 3-19 li bis Abb. 3-25 li; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 73,7% (n=7; p=0,007, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 Ji bis Abb. 3-25 Ji; Tab. 3-18). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-16 bis Tab. 3-18 zusammengestellt.

P 2	Str. oriens	Str. pyr.	Str. rad.	Str. rad.	Str. lac.	FP [mV]
	[ΔΙ/Ι] MW +/- SFM	[ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SFM	dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SFM	mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SFM	MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch	1,7 +/- 0,3	2,0 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	1,5 +/- 0,2	0,7 +/- 0,0
Nr. 1	45.400	25.400	44.404	44.404	20.1/04	10.00
Nr. 2	4,5 +/- 0,3	3,5 +/- 0,2	4,1 +/- 0,1	4,1 +/- 0,1	3,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2
Versuch Nr. 3	3,1 +/- 0,1	3,9 +/- 0,1	4,0 +/- 0,2	4,1 +/- 0,2	2,7 +/- 0,2	2,1 +/- 0,2
Versuch Nr. 4	1,6 +/- 0,3	3,3 +/- 0,2	2,8 +/- 0,2	3,1 +/- 0,1	2,5 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2
Versuch Nr. 5	1,1 +/- 0,1	2,8 +/- 0,3	2,6 +/- 0,3	2,9 +/- 0,4	2,3 +/- 0,3	3,9 +/- 0,3
Versuch Nr. 6	0,6 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,3 +/- 0,2	1,9 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1
Versuch Nr. 7	1,3 +/- 0,1	2,9 +/- 0,1	2,6 +/- 0,2	3,0 +/- 0,3	2,7 +/- 0,3	1,9 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=7)	2,0 +/- 0,5	2,9 +/- 0,3	2,9 +/- 0,3	3,0 +/- 0,3	2,6 +/- 0,3	1,9 +/- 0,4
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2	1,4 +/- 0,2	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	3,5 +/- 0,2	2,9 +/- 0,3	3,6 +/- 0,2	3,8 +/- 0,1	3,2 +/- 0,3	2,0 +/- 0,2
Versuch Nr. 3	2,3 +/- 0,3	2,9 +/- 0,4	3,0 +/- 0,4	3,1 +/- 0,3	2,0 +/- 0,2	2,3 +/- 0,2
Versuch Nr. 4	1,0 +/- 0,2	2,5 +/- 0,2	2,1 +/- 0,2	2,6 +/- 0,2	1,9 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	0,9 +/- 0,2	2,3 +/- 0,4	2,1 +/- 0,3	2,4 +/- 0,3	1,7 +/- 0,3	3,1 +/- 0,4
Versuch Nr. 6	0,4 +/- 0,1	1,5 +/- 0,3	1,9 +/- 0,3	1,8 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 7	0,9 +/- 0,2	1,9 +/- 0,3	1,9 +/- 0,3	2,3 +/- 0,4	2,1 +/- 0,2	1,5 +/- 0,2
MW +/- SEM (n=7)	1,5 +/- 0,4	2,2 +/- 0,2	2,3 +/- 0,3	2,6 +/- 0,3	2,1 +/- 0,2	1,8 +/- 0,3
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	25,0	24,1	20,7	13,3	19,2	5,3
Signifikanz	MWRS-Test: p=0,318	t-Test: <b>p=0,087</b>	MWRS-Test: <b>p=0,097</b>	t-Test: <b>p=0,283</b>	MWRS-Test: <b>p=0,097</b>	t-Test: <b>p=0,805</b>

**Tab. 3-16**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 50 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 11 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 11 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [∆I/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (n=3)
Versuch Nr. 1	1,5 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,1 +/- 0,2	0,5 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	4,2 +/- 0,2	3,4 +/- 0,1	3,8 +/- 0,1	3,8 +/- 0,1	2,9 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	3,1 +/- 0,1	3,7 +/- 0,1	3,9 +/- 0,1	3,9 +/- 0,2	2,2 +/- 0,0	2,3 +/- 0,3
Versuch Nr. 4	1,3 +/- 0,1	3,1 +/- 0,2	2,5 +/- 0,2	2,5 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	2,5 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	1,1 +/- 0,1	2,9 +/- 0,0	2,7 +/- 0,1	3,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	3,7 +/- 0,3
Versuch Nr. 6	0,6 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 7	1,2 +/- 0,2	2,9 +/- 0,1	2,5 +/- 0,2	2,9 +/- 0,2	2,7 +/- 0,3	2,0 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=7)	1,9 +/- 0,5	2,8 +/- 0,3	2,8 +/- 0,3	2,8 +/- 0,3	2,2 +/- 0,2	1,9 +/- 0,4
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,4 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	2,9 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,9 +/- 0,1	3,0 +/-0,0	2,1 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	1,9 +/- 0,2	2,4 +/- 0,2	2,6 +/- 0,2	2,7 +/- 0,2	1,6 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	0,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,5 +/- 0,2	2,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	0,8 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,8 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	2,4 +/- 0,2
Versuch Nr. 6	0,4 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1
Versuch Nr. 7	0,7 +/- 0,1	1,6 +/- 0,2	1,4 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	1,6 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=7)	1,3 +/- 0,3	1,9 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	2,1 +/- 0,2	1,6 +/- 0,1	1,6 +/- 0,3
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	31,6	32,1	32,1	25,0	27,3	15,8
Signifikanz	MWRS-Test: <b>p=0,383</b>	t-Test: <b>p=0,013</b>	MWRS-Test: <b>p=0,053</b>	t-Test: <b>p=0,066</b>	t-Test: <b>p=0,055</b>	t-Test: <b>p=0,544</b>

**Tab. 3-17**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 50 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 11 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 11 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [∆l/l] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (n=3)
Versuch Nr. 1	1,4 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,1 +/- 0,2	0,3 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	3,5 +/- 0,0	2,6 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	2,3 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	3,0 +/- 0,3
Versuch Nr. 4	1,2 +/- 0,2	2,3 +/- 0,3	1,9 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	1,0 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	1,8 +/- 0,2	3,1 +/- 0,4
Versuch Nr. 6	0,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 7	0,8 +/- 0,0	2,2 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,6 +/- 0,2	1,4 +/- 0,1	1,7 +/- 0,3
MW +/- SEM (n=7)	1,5 +/- 0,4	2,2 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	1,9 +/- 0,4
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,0 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,3 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	1,9 +/- 0,3	1,7 +/- 0,2	1,8 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3	1,2 +/- 0,2	0,7 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	1,0 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	0,5 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	0,5 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	0,3 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,1 +/- 0,0	1,3 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 7	0,4 +/- 0,0	0,9 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,3 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=7)	0,8 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,5 +/- 0,1
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	46,7	45,5	40,0	42,1	40,0	73,7
Signifikanz	t-Test: <b>p=0,118</b>	t-Test: <b>p&lt;0,001</b>	t-Test: <b>p=0,001</b>	t-Test: <b>p=0,003</b>	t-Test: <b>p=0,002</b>	MWRS-Test: <b>p=0,007</b>

**Tab. 3-18**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 50 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 11 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 11 aus Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf epileptiforme, durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-19 K-BB bis Abb. 3-25 K-BB).

Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte im Hinblick auf die spatio-temporale Verteilung der Reizreaktion zu einer erheblichen Verlängerung derselben (siehe auch oben) mit gleichzeitiger Zunahme der räumlichen Ausdehnung.

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l (Lsg. Nr. 11 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in allen Versuchen (Abb. 3-19 K-P bis Abb. 3-25 K-P; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war ebenfalls die zeitliche Ausdehnung verkürzt. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in einem der sieben Experimente vollständig, in den übrigen Versuchen der Versuchsreihe partiell reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 50% (5 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in allen Versuchen (Abb. 3-19 Q-V bis Abb. 3-25 Q-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war ebenfalls die zeitliche Ausdehnung verkürzt. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in einem der sieben Experimente vollständig, in den übrigen Versuchen der Versuchsreihe partiell reversibel. Bei Reizung mit der Reizintensität 10% (1 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in allen Versuchen (Abb. 3-19 W-BB bis Abb. 3-25 W-BB; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war ebenfalls die zeitliche Ausdehnung verkürzt. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in einem der sieben Experimente vollständig, in den übrigen Versuchen der Versuchsreihe partiell reversibel.


## Abb.3-19:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-19 (Fortsetzung)

were and a construction of the construction of	white the providence of the second state of the second s	waterally phones and provident and a second a second and a second s
weaters was a second and a second	white a	all a second and a second
me Mary power Mary many provide the second and the second s	ward for the second and the second	and an analytic and a production of the second second and a second s
nanna Musicana an	hadden here with an above probably and the program and a second	geographic hands and an an an and a second
have been an	and the second and the second s	anishya Jaamaalahaalahayooloonaalahayooloonaalaayoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyoolooyooloo
Poriodo 1	Poriodo 2	Poriodo 3
	OMa <sup>2</sup> t	$\frac{1}{2} = \frac{1}{2} + \frac{1}$
	owg	
-the second and the contraction of the second s	Myren was an interest of the second of the se	Marganing you want and an and an and a state of the second states and a second states and a second states and a
deal-then	and the second many much many many many have a second	whither you want and the state of the second s
nantherally Langtonalder for the delater and on an interference of the second all the second of the second of the second of	weight of the second and the second	www.www.halana.man.ananananana.
leadershipel Jackedharen jarren ar an	and and an and a second s	Hulling Walnung Marsh Canada Cumhal Marshallan Canada Ala
the and the providence of the second of the	ministry have been and the providence of the second s	and all and the property of the second of th
		2x10 <sup>-3</sup>
		 200 ms
		200 1113
	Periode 4	Periode 5
	UNIG	ΥΠ

Е

Abb: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



F

Abb: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

not many manufactures and a second sec	anong why service and why the service at why the service of the service and	mmultimetrellinenservery
anana hayyaana amadaana yaana ahayaana ahayaana ahayaana	maline assumptions and a second and a second s	have a production and the second and
and an analytic and the second and t	splitanen juli statutationen en antika andre terrestationen andre terrestationen antika antika terrestationen a	while how many ward ward ward and the second s
were plan approved an and a construction of the second second second second second second second second second	alphysical yn arwen applysic reformantallyn ar ar ar ar ar approximation ar	and a second and a
ากรายของรับการทำงานเลยส์สารทำงานระบารของสารทำงานสารทางการทำงานรับสารสารที่ได้เห็นสาร	Made and a second a second a second a second a	and and the second second and the second
1	1	
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (50 µmol/l)
and a start and for the start and a star	ware and a second and a second provide a second	an control from provide a state of the state of the state of the second state of the
and and the formation and a standard	Innerry Lower Community and the second states and the second state	advanterlyangeranterlyaterlyangeralanesationesisterlyanterlegisterlegisterrendestronomineudywi
and the second and the se	when and the standard and a standard	ารกระบาทรายสารารกระบาทรายสารารกระบาทรายสารารกระบาทรายสารารกระบาทรายสารารกระบาทรายสารารกระบาทรายสาราร
an water for a second and the second states and the second states and the second states and the second states a	and the support of the second	malangaasanahammanaapulanmay-inuumaahkamahaapa
alone has the second and a second	and your particulation of the second of the	Anaran Malanan Manaharan Maranan Manaharan Man
		2x10 <sup>-3</sup>  200 ms
I	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

G

Abb: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizinensität: 10%)





Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)









Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)













## Abb.3-20:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P), 50% (Q/R/S+T/U/V), 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-20 (Fortsetzung)



Abb: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



F

Abb: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

างกระการการสารกระสุขณายายายายายายายายายายายายายายายายายายาย	and an order of the contraction of the second states of the second s	had when the head and a second and a second and the second and the second and the second and the second second
Management Contract of the state of the stat	and the second	he will be a construction of the second s
unengenti markanagangangananan kunagankaning kikunanga sakan kantur	and the second	anna an the second and
mapped have preserve and an and a second and a	warmen warmen and and and and and and and and and an	Hanna for a subsection of the second state of the second state of the second second second second second second
and an four and a failed and a second and a second and a second and the	and the second of the second	historie fasterie warden warden an
	1	
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (50 µmol/l)
enended all all and a second and	mente for a state of the second and	<i>สุทธิ์ทางพูสรุ่งการการการการการการการการการสมุทราช</i> ราชสัตว์ การสมุทราชการการการการการการการการการการการการการก
generative production and a second	where the second state and the second state of the second states and the second states and the second states and	angung tanging and an angung ang ang ang ang ang ang ang ang ang a
man for a construction of the construction of	analy for the second of the second	approved representation of the second s
annes of activity and a second as a second as a second as a	and the second and the second s	hours of the second
ware providence and a second providence and the second of the second sec	han and the second and the second	ารูการสถาญหาสุขาราวที่เราการสถาราชสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวสาวส
		2x10 <sup>-3</sup> 
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Abb: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



























Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







## Abb.3-21:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität; 100% (K/L/M+N/O/P), 50% (Q/R/S+T/U/V), 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-21 (Fortsetzung)


Ε

Abb: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



G

Abb: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)











Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)







Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## Abb.3-22:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-22 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



F

Abb: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

าปหารีที่มากรูปของหารระบบโรการแปลไทรระบบไหลงประกวรระบบ	enerand Weinstrandsstrandsonalsonalseration and ender a second and a second and a second and a second a second	uner marine marine and a second and the second s
where we are a construction of the second of	uppersonally for the second	same have a set and the second s
when we have the construction of the construct	new have a product of the state	angener <sup>far</sup> ingenergenser seinen er menterprocenterser kommen
an and the second and	while and the second of the	man management and a second and the
and the second and the se	manned before any for the second and a second and a second s	management and a second and a
I	1	
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (50 µmol/l)
renormality along a second and a second and a second a second a second and a second a second a second a second	and and the second s	shere and the second
warendy and the second	and the contraction of the second second and the second second second second second second second second second	
าปสาขา	springer freedompertures and a second and a second	angen have an
near you also an an a she are an are a she are a sh	warmen and and and and a start and a start and a start a start and a start and a start a start a start a start a	anang a managala sa
พ่อการจากการสุดจะหว่างการแกร่งหรือสุดสารสุดสารสารสำนัติร	many and a second	waaran fallo waa aa
		2x10 <sup>-3</sup> 
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Abb: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



















Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)











Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







## Abb.3-23:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-23 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



F

Abb: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)
warmen produces and second indication and an and a second s	warded barrent and an and real and and and an and an and and	-longer-langered war a promong war and a fear the second of the second of the second of the second of the second
parties a marken and the second of the secon	wine war and the second and the seco	
and a function of the second second and the second	marginer and a second	-appletylegen an andre an andre an an appleter an andre an appleter and an appleter and an appleter and an and
want have an and and and and and and and and and	ageness here and a short with the second of the second strategy and the second	งมาจุปกันที่สา สูงสารที่สารที่สุดที่สารที่สุดที่สร้างสีที่สาวการการที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สารที่สา
narishipper-anti-unitersalanti-anti-unitersalanti-anti-uniters	produce from and the second second second and the second	harmannaa faraala maa faraan kaa faraa maa aa
		<b>b</b>
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (50 µmol/l)
and an analysis of the second product and a second product and the second product and	when the construction of t	needlensom nagen solle provinsels annagen verseten berkense med het met alle met andere solle solle solle solle
Mangerith population and a the second and a second population of the second second second second second second	man water and the second and the second s	งข <sub>ึ่นได้ที่ได้การ<sub>ใหม่</sub>หาสู่ปูงไปสามารถใหญ่ขึ้นกำระเหียนสูงหรือหายอาสาสมีหายไม่ครับสามประสาทางการเหียงสมิบายไหร</sub>
าะห้องการที่ป <sub>ี</sub> [และประวงการไขางราวที่ไขที่ๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆๆ	assered the and the contraction of the contraction	<sup>เม</sup> ล์แปรีที่มีที่สี่ <sub>ไป</sub> แล้วแหน่ๆเสร็จได้ <sup>เป็น</sup> หรือเป็นหรือเป็นหรือเป็นเป็นไปเป็น แหน่งเห็นแปล่าเป็นสูงที่มีเป็นไปเห็นไปหูกป
	milled the second s	sersensed boundable-conceptioners into conception and a conception of the service of the service of the service
dirty-alantha-pharta-andres-desententententententententententententente	and the providence of the second s	๛๛๚๚๚๛๛๚๛๛๚๚๚๛๛๚๛๛๚๚๚๛๛๚๚๛๛๛๛๚๚๚๛๛๛๚๚๛๛๚๛๚
1		2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

G

Abb: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-23 (Fortstzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)







Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



















## Abb.3-24:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-24 (Fortsetzung)



Abb: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)































Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## Abb.3-25:

Wirkung von Adenosin (**50 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-25 (Fortsetzung)



Abb: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

the alternation of the second and the second and the second and the second s	specific paraticipation internet procession and a second second	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
สงระบาร์สมี <sub>ไปส</sub> าร์การกรุณาชุณาชัยว่ายัง, มาการกรุกษณฑ์กรรณ์ เสมโยการกรุณยังสารให้สารกรุกษาไ	warrand halfor and an	ddarythally <sub>ber</sub> idwilligten-thialaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaitheolaithe
bh agus for the second s	many properties and the subscription and a properties of the second seco	Nectore Construction of the construction of th
energian prostal designed and an energial and a second	have a second and the second	the for a second s
wer fan ter ferster fan en de ferster fan de ferster en de ferste ster fan de ferster ferste ken de ferster fer	nachigen Januarastanteitenteitenteiteiteiteiteiteiteiteiteiteiteiteiteit	<i>และได้มีการ</i> กับขุดการแรงเป็นที่ได้ได้มีการกรุงเห็นสูงเห็นการที่มีบุญหิมูกหลุมเป็นหลุมเกาะการการการก
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (50 µmol/l)
salqalardhayashadhayddintarinisteryntyrestjortyretyretyretyretyretyrtyldisterservyd	Martine for a state of the second	man and a second state of the second state of
nassenen fra frankensenen en berkenen en er her en berken en bestelle fan en bestelle fan en bestelle fan en be	Manager for an and a second and a second and a second	hangley warden to require a sub-construction ward grant
nipolan yar hardenin ayar bili kana kana kana kana kana kana kana kan	man and a second and a second and a second and a second second second second second second second second second	Manual Manual and an and an
washing you want have shown and a state of the said a s	where the second and	Apple of the second s
iteraginantik puntukaterakakelinterak <sup>ter</sup> biskapan terunyi melakaranin baharan puntuk terbiska hitarikaterap		han and the second and the second and the second
1	1	2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Abb: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)















Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)





## 3.2.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 μmol/l

In einer siebten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-26 A bis C bis Abb. 3-31 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt erst mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) und anschließend mit 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l hinzugefügt (Lsg. Nr. 10 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3). Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-26 C bis Abb. 3-31 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Der Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung in Periode 2 (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte zu einer stereotypen Veränderung der synaptisch ausgelösten Antwort in der CA1-Region des Hippocampus nach Stimulation der Schafferkollateralen mit Einzelreizen. Im Hinblick auf die Amplitude der optischen Signale in den ersten 25 ms nach dem Reiz ist eine Zunahme festzustellen, die in der Regel um so ausgeprägter war, je geringer die Reizintensität (Abb. 3-26 E bis J bis Abb. 3-31 E bis J). Darüber hinaus zeigte sich in nahezu allen Versuchen, dass die Dauer der Erregung erheblich zunahm und den Beobachtungszeitraum von 1,3 s teilweise überschritt (Abb. 3-26 E-G bis Abb. 3-31 E bis G).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10  $\mu$ mol/l (Lsg. Nr. 10 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) führte im *Stratum oriens* (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10  $\mu$ A) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 18,2% (n=6; p=0,478, t-Test; Abb. 3-26

E und Hii bis Abb. 3-31 E und Hii; Tab. 3-19), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 18,2% (n=6; p=0,180, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 F und lii bis Abb. 3-31 F und lii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 22,2% (n=6; p=0,123, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 G und Jii bis Abb. 3-31 G und Jii; Tab. 3-21). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 15,8% (n=6; p=0,124, t-Test; Abb. 3-26 E und Hii bis Abb. 3-31 E und Hii; Tab. 3-19), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 16,7% (n=6; p=0,077, t-Test; Abb. 3-26 F und lii bis Abb. 3-31 F und lii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 14,3% (n=6; p=0,175, t-Test; Abb. 3-26 G und Jii bis Abb. 3-31 G und Jii; Tab. 3-21). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 10,5% (n=6; p=0,390, t-Test; Abb. 3-26 E und Hii bis Abb. 3-31 E und Hii; Tab. 3-19), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 15,8% (n=6; p=0,240, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 F und lii bis Abb. 3-31 F und lii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 21,4% (n=6; p=0,050, t-Test; Abb. 3-26 G und Jii bis Abb. 3-31 G und Jii; Tab. 3-21). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 10,0% (n=6; p=0,180, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 E und Hii bis Abb. 3-31 E und Hii; Tab. 3-19), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 15,0% (n=6; p=0,026, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 F und lii bis Abb. 3-31 F und lii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 21,4% (n=6; p=0,064, t-Test; Abb. 3-26 G und Jii bis Abb. 3-31 G und Jii;

Tab. 3-21). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte im Stratum lacunosum moleculare (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 15,8% (n=6; p=0,097, t-Test; Abb. 3-26 E und Hii bis Abb. 3-31 E und Hii; Tab. 3-19), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 26,3% (n=6; p=0,019, t-Test; Abb. 3-26 F und lii bis Abb. 3-31 F und lii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 25,0% (n=6; p=0,099, t-Test; Abb. 3-26 G und Jii bis Abb. 3-31 G und Jii; Tab. 3-21). Im Hinblick auf die Feldpotentiale führte der Übergang von Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) zu Mg<sup>2+</sup> freier Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) zu einer erheblichen Zunahme der Signale (Abb. 3-26 Hi bis Ji bis Abb. 3-31 Hi bis Ji). Gleichzeitig traten in der Regel repetierte Populationsaktionspotentiale auf. Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l führte bei den Feldpotentialen bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 15,4% (n=6; p=0,785, t-Test; Abb. 3-26 Hi bis Abb. 3-31 Hi; Tab. 3-19), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 8,3% (n=6; p=0,824, t-Test; Abb. 3-26 li bis Abb. 3-31 li; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 18,2% (n=6; p=0,735, t-Test; Abb. 3-26 Ji bis Abb. 3-31 Ji; Tab. 3-21). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-19 bis Tab. 3-21 zusammengestellt.

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,6 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,6 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,7 +/- 0,2
Versuch Nr. 3	1,1 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	0,8 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	1,3 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,0	2,0 +/- 0,0	1,5 +/- 0,0	1,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	1,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,8 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	0,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	1,3 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	2,0 +/- 0,1	1,7 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	1,1 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	2,0 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,3 +/- 0,4
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,5 +/- 0,1	1,6 +/- 0,2	2,0 +/- 0,3	1,7 +/- 0,2	1,8 +/- 0,3	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,4 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	2,6 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	1,1 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,3 +/- 0,2	0,8 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	1,0 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,3
Versuch Nr. 5	1,2 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	1,3 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,1 +/- 0,2	1,3 +/- 0,2
MW +/- SEM (n=6)	0,9 +/- 0,2	1,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,1 +/- 0,3
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	18,2	15,8	10,5	10,0	15,8	15,4
Signifikanz	t-Test: <b>p=0,478</b>	t-Test: <b>p=0,124</b>	t-Test: <b>p=0,390</b>	MWRS- Test: <b>p=0,180</b>	t-Test: p=0,097	t-Test: <b>p=0,785</b>

**Tab. 3-19**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 10 μmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 10 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 10 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,6 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,7 +/- 0,0	2,4 +/- 0,1	2,5 +/- 0,2	2,4 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2	2,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	1,2 +/- 0,0	1,5 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,9 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	1,4 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,3 +/- 0,2
Versuch Nr. 5	1,5 +/- 0,0	1,7 +/- 0,1	1,7 +/- 0,0	1,9 +/- 0,1	1,5 +/- 0,0	0,4 +/- 0,1
Versuch Nr. 6	1,3 +/- 0,0	1,9 +/- 0,1	1,7 +/- 0,0	2,1 +/- 0,0	2,0 +/- 0,0	1,6 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	1,1 +/- 0,2	1,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2	2,0 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,2 +/- 0,4
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,5 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	0,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,4 +/- 0,0	1,7 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	2,8 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	1,1 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,2 +/- 0,2	0,9 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	1,2 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,5 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1
Versuch Nr. 5	1,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	0,4 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	1,2 +/- 0,2	1,8 +/- 0,1	1,6 +/- 0,0	2,0 +/- 0,0	1,7 +/- 0,0	1,2 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	0,9 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,1 +/- 0,4
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	18,2	16,7	15,8	15,0	26,3	8,3
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,180</b>	t-Test: <b>p=0,077</b>	MWRS- Test: <b>p=0,240</b>	MWRS- Test: <b>p=0,026</b>	t-Test: <b>p=0,019</b>	t-Test: <b>p=0,824</b>

**Tab. 3-20**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 10 μmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 10 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 10 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [∆I/I]	Str. pyr. [∆I/I]	Str. rad. prox. [Δ]/l]	Str. rad. dist. [∆l/l]	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι]	FP [mV]
	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM	MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,5 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,5 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	1,7 +/- 0,1	1,4 +/- 0,2	3,0 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	1,0 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,2	1,3 +/- 0,2	1,0 +/- 0,1
Versuch Nr. 4	1,0 +/- 0,0	1,3 +/- 0,0	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,0	0,7 +/- 0,0	0,4 +/- 0,2
Versuch Nr. 5	1,1 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	1,2 +/- 0,2	1,1 +/- 0,2	1,0 +/- 0,1	0,1 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	1,0 +/- 0,0	1,8 +/- 0,0	1,5 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,3 +/- 0,0	1,9 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	0,9 +/- 0,1	1,4 +/- 0,2	1,4 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,5
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,3 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,2 +/- 0,0	1,2 +/- 0,0	0,2 +/- 8.7*e <sup>-3</sup>
Versuch Nr. 2	0,3 +/- 0,1	1,3 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	2,6 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	0,9 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0	0,8 +/- 0,0
Versuch Nr. 4	0,8 +/- 0,0	1,0 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	0,8 +/- 0,1	0,9 +/- 0,0	0,9 +/- 0,1	1,0 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	0,0 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	0,9 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,3 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	1,5 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=6)	0,7 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,4
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	22,2	14,3	21,4	21,4	25,0	18,2
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,132</b>	t-Test: p=0,175	t-Test: p=0,050	t-Test: p=0,064	t-Test: p=0,099	t-Test: p=0,735

**Tab. 3-21**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 10 μmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 10 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 10 aus Tab. 2-1)

Die Wirkung von Adenosin auf epileptiforme, durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region werden durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-26 K-BB bis Abb. 3-31 K-BB).

Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte im Hinblick auf die spatio-temporale Verteilung der Reizreaktion zu einer erheblichen Verlängerung derselben (siehe auch oben) mit gleichzeitiger Zunahme der räumlichen Ausdehnung in nahezu allen Versuchen der Versuchsreihe.

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l (Lsg. Nr. 10 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in allen Versuchen (Abb. 3-26 K-P bis Abb. 3-31 K-P; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war in nahezu allen Versuchen auch die zeitliche Ausdehnung verkürzt. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in drei der sechs Experimente partiell und in zwei Versuchen nicht reversibel. In einem weiteren Versuch zeigte sich ein "Rebound-Effekt". Bei Reizung mit der Reizintensität 50% (5 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in allen Versuchen (Abb. 3-26 Q-V bis Abb. 3-31 Q-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war in nahezu allen Versuchen auch die zeitliche Ausdehnung verkürzt. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in zwei der sechs Experimente partiell reversibel und in zweien nicht reversibel. In zwei weiteren Versuchen zeigte sich ein "Rebound-Effekt". Bei Reizung mit der Reizintensität 10% (1 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in fünf von sechs Versuchen (Abb. 3-26 W-BB bis Abb. 331 W-BB; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war in nahezu allen Versuchen auch die zeitliche Ausdehnung verkürzt. In einem Versuch hingegen zeigte Adenosin gar keine Effekte. Die durch Adenosin bewirkten Effekte waren in der Auswaschphase (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 4 in Tab. 2-3) in einem der sechs Experimente partiell und in einem Versuch nicht reversibel. In drei weiteren Versuchen der Versuchsreihe zeigte sich ein "Rebound-Effekt".



## Abb.3-26:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität; 100% (K/L/M+N/O/P), 50% (Q/R/S+T/U/V), 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-26 (Fortsetzung)

where the and the second and the second s	where the second the second	when the second and the second s
uningen here and an and an analysis and a second and a	and and a second	and the first opposite the second and the second
responses have a second and a second and the second and the second s	nastantanasi Januaranasi katematekanya Arika yapitikan ya natani maja milantai kili milantai kili milankili milan katanasi k	wanter of the second and the second and the second s
manage and the second and the second s	about the second and	aprend managements and an and a second second and a second s
legistration where the state where we are a second to a second second second second second second second second		wayallow and an address of the second and the second
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
tenderson (mentionerserverserverserverserverserverserverserverserverserverserverserverserverserverserverservers	and and the second s	Herm Justic and a second and a second s
hteened for a second and the second second and the second	development of the second s	water for an and a second for the second
needentary Johan Marcel Marcalanda and an and the leader and an and an and a start and a start and a start and a start and	density and a second and a second and a second a	www.wearenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewarenewareneware
ngnangen Managen ang ang ang ang ang ang ang ang ang an	the second and the second framework of the second	and the product of th
and an	and the second second second second second second s	agente de la general de la general de la de la general de la de
1		2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Ε

Abb: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

we want the second and the second and the second of the second of the second second second second second second	and the second	Here any Anonesis and a second s
National for the second s	man and the construction of the second states and the second states and the second states and the second states	ware produced and the production of the product of the second s
near an Andrew Contraction and a second strategic and a second strategic str	handerstradiget	-stadiused
ref file line from the lange of the two of the lange and the sources of the source of the state of the source of the	weekend have a set and a set of the set of t	faceperature for an above to path the two path of the second path of the face of the second
<sup>๛</sup> มต่างของกันสูงทางหนึ่งสุดปูกหนึ่งที่มีการรูปแล้งคณายุโทยให้เป็นๆใหญ่มีการให้สาวในสุดกุญาณากับเป็นใหญ่และการ	washerda kanala kana akan kana kana kana kana k	anteresponding sectors of the construction and all specific spectra spectrum and the second products of
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
	-	
wearload for a standard and the second and the seco	with a first and the property the second s	ware and the second and the second second and the second second second second second second second second second
warden for and an address and a second and a second and a second and the second and the second and	ารับการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการ เป็นการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการกระบบการก	many proves and a support of the second
and an	and a second and a second and a second and a second s	and the second and the second s
Burner for a construction of the opposite of the second states of the second states of the second states of the	an with the property of the second second and the second second and the second s	-martine for a construction of the constructio
where the same the strange to a s	Name Manager and a stration of the constraint of the constraint of the constraint of the strategy of the strat	an the second and a second second second and the second second second second second second second second second
		2x10 <sup>-3</sup> dl/l
		200 ms
I	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

F

Abb: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

and the second second and the second s	enderling production there are an interesting of the second s	northall works all and a second and the fore and a second a
harpen junnan manakan karan	และไปสำนักไข เมษายิ่งสามารถ (การสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถสามารถส	สะสราขาวสุระสราชการการการการการการการการการการการการการก
analistical Multiple and an approximation and an approximation of a second structure of the second str	national and provide the stand of the stand of the stand of the standard and a standard and the standard and the	special the company of the second s
mannerstandelserservertenterservertenterservertenterserver	manipul provide and a provide provide provide the state of a state of a state of the state of the state of the	More and for an open and the second second and the second s
esperanderen anter alle alle anter an anter an alternative alle and an alternative alle and a second and	YouNotenteen and and an analysis	der/~44014%~14914-94914-944-944-944-944-944-944-944-
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
North of March and marked and an analysis of the second second second second second second second second second	water and the construction of the state of the	mann ia fallalan kalan prisika an ministra prakan ing kalan kalan kalan kalan kalan kalan kalan kalan
mannessen for an and a second a s	wanter ff wear generation and an and a star and and a st	When the propulsion to the providence of the pro
energy and the second and a second	and and the factor of the second s	Marana yanalapanana manana magaalaya ya ahaa ahaa ahaa
waynaan wereedaan aanaan aanaan ahaan aanaa ahaan aanaa aanaa aa	Annya California an ann an Angara an	Andrews gebenetetteter menselsen også ser også ser men et de skorer och
MMM and an	มขางการสารีการของสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสารการสาร	narge-sagaranganganganangkanangkanan sarahang sarahan sarahan sarahan sarahan sarahan sarahan sarahan sarahan s
1	1	2x10 <sup>-3</sup> 
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

G

Abb: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)























Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)






## Abb.3-27:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-27 (Fortsetzung)



Abb: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)





G

Abb: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)















Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)























## Abb.3-28:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-28 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



G

Abb: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)























Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







## Abb.3-29:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität; 100% (K/L/M+N/O/P), 50% (Q/R/S+T/U/V), 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-29 (Fortsetzung)
variant magnessing and a constrained and a second second second	Manute provide provide a second and a second a	sharmony properties and a second strategy with a second second second second second second second second second
and the production of the second states of the second states and the second states and the second states and the	and the second second second second second second second	รดาวิตาษา (คน-1473)เคาริฟารฟลาราชสีตามนากการปลายได้เป็นสีนสีนคมน้ำมีปลุกครารการกา
าราร์กรรฐานรายการการการการการการการการการการการการการก	maning	Internet personal persona
-sectoral-france-concentrations and sector sector and sec	and a manufacture and a second a	would have an an approximation of the second of the second s
warder of permanentation and the article and all and a second	unspead administration advantation and a second and a second	and a factor of the second
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
intrady where any more thank and the second states and the second s	uterateria providente providente production and the construction of the construction of the construction of the	souther to recorde the relation of the second second or reading to
along of the second	non herene han herene ander ander an ander herene her	manual permanenter and a second and a second and a second s
recorder for the second s	ndreitsede Automatickersperieursperieursperiekersenersperiekerstersenersenersenersener	and and the contraction of the second of the
waren jaran jaran kanakan kanak	here war for the for the for the formation of the second second second second second second second second second	ารถึงสุดให้สองโรงอยู่สองสูงออกเหลือเหลือเหลือเหลือเหลือเหลือเหลือเหลือ
have not down only from the transformation of the second second second second second second second second second	makelened freezenserien andere serien ander ander ander ander ander ander and an ander and a series and a series	and and have also and a second second second second second
		2x10 <sup>-3</sup> dl/l 200 ms
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Abb: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

Е

vanyara makaona manana mana	wound for any spectro provide a property and a property and	shapauny mananananananananananananananananananan
alighted particularities and allowed allowed allowed and allowed a second allowed a second and a second allowed allowed a second a second allowed a second a second allowed as	wained management and a second prover and a second and a second	entered performance international product and an and an and
nersterfetet forstander voorsfeelderstanderstanderstander voorstander voorstanderstanderstanderstanderstanderst	wanted before and a second and a	managered handerer an experiment of the special derivation of the second states of the second se
naphingt-granderstationalisestation provide not somethic providence of each constraint	nanger a berefilmen varagene nan verse service and an anger service	warden frankrikerskrikerskarten halen ander som en som en som er som
north for provide a for the the transformer a formation and the second	interest programme and an and a second and	annen futbalannan annalaisean annan an annan air an annan
I	1	
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
n-14-16-16 [and the stand of the standard the standard of the	energy have the theory of the second	want have a superior and a superior
Heldering Jacobservations and and a second s	headering with the rest and a second s	regressing from the the second s
www.papers.adversed.average/adverser.adverser.average/average/	spectral and second sec	water per and the period of th
nderlander <sup>1</sup> handerse einer seine	an auto have a second a construction of the second s	างสาราราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาวาราชาว
appleed here we provide a stand of the standard and stand strategy and and	within and when the second property and a second	warran pharman harrow and a construction and a construction of the
1	1	2x10 <sup>-3</sup> 
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Abb: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

F

to-the second to all the transmission of the second s	annalligeannaicheatrachanainneannaitheannaitheannaitheannaitheannaitheannai	and for the antipartities and the antipartities and the activity of the activity of the antipartities and the a
๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	when we have the set of the set o	and and the second s
๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	energines where the second	antintenny forestaller forestantiseder besaurgen einste Araussen saller beste beste beste der einste beste beste
	the adverter for the second seco	arbitranale franciscopolistica franciscopolistica a provinsi de la constructiva de la constructiva de la constr Internationa
weather and a state of the second second and the second second second second second second second second second	palayantan fula nashertar talaharin katalan katalan na mayan katalan sa manakan katalan katalan katalan katalan	ansander fallen war signer gebrurget war gebrurgen op signer alle fan alle fan de fan sekker fan en fan sekker
		<b>D</b> i i i o
Periode 1 YII	Periode 2 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 3 0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
istadethe present and a second an	anner manufanter tertener anner som and	International and a standard and a standard and a standard and a standard and the standard and the standard and
Noveland particular and a second and a second s	and hundresser and some second and a second s	waren yardan waaren
on particular de la construction de la construcción de la construcción de la construcción de la construcción de	when we have been and the second second second second	and the second of the second o
weathing performances and a second	was she had a second and a second and a second and a second a se	wateren gallanar landaran an a
the well and the second of the second and the second of th	-martinety martinetration and a second a second a second a	
		2x10 <sup>-3</sup>
		200 ms
	Periode 4 0Mg <sup>2+</sup>	Periode 5 YII

Abb: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

G



Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)











Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)











Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



## Abb.3-30:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-30 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

annor and an and a second as a	shippinen werterstelliterstelliterstrationerstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterstelliterst	and and a second and
searcher your war have not selected and provide several second second second second second second second second	internation of the production of the state o	denormal hours and a second provide a second and the second second second second second second second second se
nerenation of the second s	wheeler helper-level and an analysis where and a second and	reproduced to a second s
worked and another and a second a	whenever for which and a second or a second of the second	ansan hardan and an and hard and an and hard and and and and and and and and and an
undership have marked and an analysis and an analysis and a second and a second and a second and a second and a	nantal manufacture and and a second and a second and a second second	White the provide the second and a second
Periode 1	Periode 2	Periode 3
YII	0Mg <sup>2+</sup>	0Mg <sup>2+</sup> + Adenosin (10 µmol/l)
๛๛๛๚ๅ๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛๛	www.manner.manalananananananananananananananananana	fritmen fritanterkanterister verstation terreterister and the first and
ner-methologener-methologener-methologener-methonener Methologener-methologener-methologener-methologenerer	when any for the second of the second s	fritzen fritzen frederikanskanskanskanskanskanskanskanskanskans
mp-ettl_wystradiologicality.com/accession/com/accession/ low/shap-mp-accession/low/com/accession/com/accession/ accessing_warespondencession-accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/accession/acces	ารการสาราย การการสาราย การการสาราย การการสาราย การการสาราย การการสาราย การการสาราย การการสาราย การการสาราย การการการสาราย การการการการการการการการการการการการการก	รายรายกา ไทยใจประโครโอกรโอกรไปสามาร์ได้เรื่องการสามาร์ได้เรื่องเรื่องสามาร์ได้เป็นสามาร์ เกิดรับกระห เกิดรับกระหา
mpmeth popoline and the provide a second strategy and the cases of the provide a second strategy and the cases of the provide a second strategy and the provide a second strateg	when the for the for the formation of th	รายรายระ ไม่สามาร์ไขสมุลสมุลสมุลสมุลสมุลสมุลสมุลสมุลสมุลสมุล
mpmeth properties and a second a secon	when the second for the second of the second	รางการการการการการการการการการการการการการก
nerentell opper meter have been and and and and and and and and and an	where of for the for t	+++++++++++++++++++++++++++++++++++++
menter for an and a second	annell frankeren freiher freiher her her her her her her her her her	$\begin{split} & + \frac{1}{2} \frac{1}{200} \frac{1}{100} $
nnprest) provident of the provide provide the provident of the providence of the pro	www. www. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manuality. manual	+H+++++ /++++++++++++++++++++++++++++++
anterett for her and h	when hand the second se	$\begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$

F

Abb: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



G

Abb: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



























## Abb.3-31:

Wirkung von Adenosin (**10 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-31 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)


G

Abb: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)







Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

























## 3.2.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 μmol/l

In einer achten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize aktiviert (Abb. 3-32 A bis C bis Abb. 3-33 A bis C). Unter diesen Bedingungen wurde der Hirnschnitt erst mit Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) und anschließend mit 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l hinzugefügt (Lsg. Nr. 9 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3). Zur Erfassung der bioelektrischen Aktivität wurde das Diodenfeld in der CA1-Region die Schichten vom Stratum oriens bis zum Stratum lacunosum moleculare überstreichend positioniert (Abb. 3-32 C bis Abb. 3-33 C). Simultan dazu wurden aus dem Stratum pyramidale im Bereich des Diodenfeldes die lokalen Feldpotentiale abgeleitet.

Der Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung in Periode 2 (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte zu einer stereotypen Veränderung der synaptisch ausgelösten Antwort in der CA1-Region des Hippocampus nach Stimulation der Schafferkollateralen mit Einzelreizen. Im Hinblick auf die Amplitude der optischen Signale in den ersten 25 ms nach dem Reiz ist eine Zunahme festzustellen, die um so ausgeprägter war, je geringer die Reizintensität (Abb. 3-32 E bis J bis Abb. 3-33 E bis J). Darüber hinaus zeigte sich in allen Versuchen, dass die Dauer der Erregung erheblich zunahm und den Beobachtungszeitraum von 1,3 s teilweise überschritt (Abb. 3-32 E-G bis Abb. 3-33 E bis G).

Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/l (Lsg. Nr. 9 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) führte im *Stratum oriens* (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10  $\mu$ A) zu keiner Veränderung der Fluoreszenzsignale (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 E und Hii bis Abb. 3-33 E und Hii; Tab. 3-22), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Zunahme der Signale um durchschnittlich 12,5% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und lii bis Abb. 3-33 F und lii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion von durchschnittlich 12,5% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 G und Jii bis Abb. 3-33 G und Jii; Tab. 3-24). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum pyramidale (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Zunahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 4,8% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 E und Hii bis Abb. 3-33 E und Hii; Tab. 3-22), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Zunahme um durchschnittlich 5,3% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und lii bis Abb. 3-33 F und lii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Zunahme um durchschnittlich 6,7% (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 G und Jii bis Abb. 3-33 G und Jii; Tab. 3-24). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum radiatum proximale (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu keiner Veränderung der Fluoreszenzsignale (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 E und Hii bis Abb. 3-33 E und Hii; Tab. 3-22), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Zunahme um durchschnittlich 5,3% (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und lii bis Abb. 3-33 F und Iii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu keiner Veränderung der Signale (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 G und Jii bis Abb. 3-33 G und Jii; Tab. 3-24). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im Stratum radiatum distale (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Zunahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 9,1% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 E und Hii bis Abb. 3-33 E und Hii; Tab. 3-22), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 4,6% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und lii bis Abb. 3-33 F und lii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 5,6%

(n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 G und Jii bis Abb. 3-33 G und Jii; Tab. 3-24). Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte im *Stratum lacunosum moleculare* (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Zunahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 4,4% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 E und Hii bis Abb. 3-33 E und Hii; Tab. 3-22), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu keiner Veränderung der Signale (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und lii bis Abb. 3-33 F und lii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) zu einer Reduktion um durchschnittlich 5,6% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 G und Jii bis Abb. 3-33 G und Jii; Tab. 3-24).

Im Hinblick auf die Feldpotentiale führte der Übergang von Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1; Phase 1 in Tab. 2-3) zu Mg<sup>2+</sup> freier Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) zu einer Amplitudenzunahme der Signale (Abb. 3-32 Hi bis Ji bis Abb. 3-33 Hi bis Ji). Gleichzeitig traten in der Regel repetierte Populationsaktionspotentiale auf. Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 µA) zu einer Abnahme der Signale um durchschnittlich 16,7% (n=2; p=0,553, t-Test; Abb. 3-32 Hi bis Abb. 3-33 Hi; Tab. 3-22), bei einer Reizintensität von 50% (5 µA) zu keiner Veränderung der Signale (n=2; p=1,000, t-Test; Abb. 3-32 Ii bis Abb. 3-33 Ii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 µA) ebenfalls zu keiner Zu- oder Abnahme der Signale (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 Ji bis Abb. 3-33 Ji; Tab. 3-24). Die mittleren prozentualen Amplitudenänderungen der optischen und bioelektrischen Signale sind in Tab. 3-22 bis Tab. 3-24 zusammengestellt.

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,9 +/- 0,0	1,9 +/- 0,0	1,8 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	0,8 +/- 0,0	2,2 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,4 +/- 0,2	0,5 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,9 +/- 0,1	2,1 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2	2,2 +/- 0,1	2,3 +/- 0,2	0,6 +/- 0,1
Р3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,1 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	1,9 +/- 0,1	2,3 +/- 0,2	2,4 +/- 0,2	0,6 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,6 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	0,4 +/- 7,5*e <sup>-3</sup>
MW +/- SEM (n=2)	0,9 +/- 0,3	2,2 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,4 +/- 0,0	0,5 +/- 0,1
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	0,0	+ 4,8	0,0	+ 9,1	+ 4,4	16,7
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=1,000</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,333</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	t-Test: <b>p=0,553</b>

**Tab. 3-22**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 1 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 9 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **100%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 9 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	1,9 +/- 0,2	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,8 +/- 0,1	2,0 +/- 0,2	2,2 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	0,3 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,8 +/- 0,0	1,9 +/- 0,1	1,9 +/- 0,3	2,2 +/- 0,1	2,1 +/- 0,2	0,5 +/- 0,2
P 3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	1,0 +/- 0,0	1,9 +/- 0,0	1,9 +/- 0,1	2,0 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,8 +/- 0,0	2,0 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	0,3 +/- 7,5*e <sup>-3</sup>
MW +/- SEM (n=2)	0,9 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,0 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	0,5 +/- 0,2
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	+ 12,5	+ 5,3	+ 5,3	4,6	0,0	0,0
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=1,000</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=1,000</b>	t-Test: p=1,000

**Tab. 3-23**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 1 µmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 9 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **50%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 9 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [∆I/I] MW +/- SEM	Str. pyr. [∆I/I] MW +/- SEM	Str. rad. prox. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. rad. dist. [ΔΙ/Ι] MW +/- SEM	Str. lac. mol. [Δl/l] MW +/- SEM	FP [mV] MW +/- SEM
	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)	(n=3)
Versuch Nr. 1	0,8 +/- 0,1	1,2 +/- 0,0	1,3 +/- 0,1	1,7 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	0,8 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,7 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,1	1,9 +/- 0,3	0,2 +/- 0,0
MW +/- SEM (n=2)	0,8 +/- 0,1	1,5 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3	1,8 +/- 0,1	1,8 +/- 0,2	0,5 +/- 0,3
Р3	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,7 +/- 0,1	1,5 +/- 0,0	1,5 +/- 0,1	1,5 +/- 0,0	1,7 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,7 +/- 0,1	1,7 +/- 0,0	1,7 +/- 0,0	1,8 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	0,2 +/- 7,5*e <sup>-3</sup>
MW +/- SEM (n=2)	0,7 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	1,7 +/- 0,1	0,5 +/- 0,3
relative Differenz der MW von P 2 zu P 3 in %	12,5	+ 6,7	0,0	5,6	5,6	0,0
Signifikanz	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=1,000</b>	MWRS- Test: <b>p=1,000</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>	MWRS- Test: <b>p=0,667</b>

**Tab. 3-24**: Statistische Daten zur Berechnung der mittleren prozentualen Amplitudenänderung der optischen und bioelektrischen Signale unter Superfusion mit 1 μmol/l Adenosin (Lsg. Nr. 9 in Tab. 2-1) bei Reizung mit der Intensität **10%**. Zur Berechnung wurden aus allen zur Versuchsreihe gehörenden Daten Mittelwerte gebildet und geordnet nach Schicht und Versuchsphase aufgeführt. MW: Mittelwert. SEM: Standardfehler des Mittelwertes. MWRS-Test: Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Str. oriens: Stratum oriens; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. rad. prox. und dist.: Stratum radiatum proximale und distale; Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare. FP: Feldpotential. P2: Versuchsphase 2 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg<sup>2+</sup>-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 9 aus Tab. 2-1).

Die Wirkung von Adenosin auf epileptiforme, durch Reizung ausgelöste Aktivität am Hippocampus der Ratte und deren räumlich-zeitliche Ausbreitung in der CA1-Region wird durch die Darstellung der Diodenfelder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Reiz wiedergegeben (Abb. 3-32 K-BB bis Abb. 3-33 K-BB).

Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der Badlösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) führte im Hinblick auf die spatio-temporale Verteilung der Reizreaktion zu einer erheblichen Verlängerung derselben in beiden Versuchen der Reihe (siehe auch oben) mit gleichzeitiger Zunahme der räumlichen Ausdehnung.

Bei Reizung mit der Intensität 100% (10  $\mu$ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/l (Lsg. Nr. 9 in Tab. 2-1; Phase 3 in Tab. 2-3) zu einer geringen bis keinen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes (Abb. 3-32 K-P bis Abb. 3-33 K-P; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die zeitliche Ausdehnung wurde ebenfalls kaum beeinflusst. Bei Reizung mit der Reizintensität 50% (5  $\mu$ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/l zu einer geringen bis keinen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes (Abb. 3-32 Q-V bis Abb. 3-33 Q-V; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Die zeitliche Ausdehnung wurde nicht beeinflusst. Bei Reizung mit der Reizintensität 10% (1  $\mu$ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1  $\mu$ mol/l zu einer geringen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in beiden Versuchen (Abb. 3-32 W-BB bis Abb. 3-33 W-BB; beachte die relative Falschfarben-Kodierung). Gleichzeitig war die zeitliche Ausdehnung verkürzt.



## Abb.3-32:

Wirkung von Adenosin (**1 µmol/I**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität: 100% (K/L/M+N/O/P). 50% (Q/R/S+T/U/V). 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-32 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



G

Abb: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



















Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)










## Abb.3-33:

Wirkung von Adenosin (**1 µmol/l**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg<sup>2+</sup>-freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlichzeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- A: Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- **B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- **C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- D: Schematische Darstellung des Diodenarrays. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren je eine der fünf hippocampalen Schichten (von oben nach unten: Stratum lacunosum moleculare, Stratum radiatum distale, Stratum radiatum proximale, Stratum pyramidale, Stratum oriens). Die Signale dieser Dioden sind unter E-G abgebildet.
- E-G: Originalregistrierungen der optischen Signale aus den fünf verschiedenen Versuchsperioden. Dabei sind aus der Periode drei, in welcher Adenosin appliziert wurde, zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinander folgende Reizantworten dargestellt.
  Abszisse: Bezeichnung der Perioden. Reizintensität: 100% (E), 50% (F), 10% (G).

- **H-J:** Graphische Auswertung der Versuche zur Wirkung von Adenosin auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität gemäß dem Versuchsprotokoll in Tab. 2-3.
  - Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
  - Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dl/l (Verhältnis der Fluoreszenzänderung bei Reizung zur vorher ermittelten Restlichtintensität des gefärbten Hirnschnittes). Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J). Str. lac. mol.: Stratum lacunosum moleculare; Str. rad. dist. und prox.: Stratum radiatum distale und proximale; Str. pyr.: Stratum pyramidale; Str. or.: Stratum oriens
- K-BB:Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/Q/W), unter Superfusion mit Mg<sup>2+</sup>-freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg<sup>2+</sup>freier Lösung (O/U/AA) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (P/V/BB). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von etwa 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb des durch das Array markierten Hirnareals zu einem definierten Zeitpunkt nach der Stimulation (ST). Insgesamt ist der Verlauf der Erregungsausbreitung über ein Zeitintervall von etwa 122 ms dargestellt. Dieses Zeitintervall ist am Beispiel einer Originalkurve grau markiert. Aus der Periode drei werden jeweils zwei in einem Zeitintervall von ca. 18 Minuten aufeinanderfolgende Reizungen gezeigt. Reizintensität; 100% (K/L/M+N/O/P), 50% (Q/R/S+T/U/V), 10% (W/X/Y+Z/AA/BB).

Abb. 3-33 (Fortsetzung)



Ε

Abb: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



F

Abb: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



G

Abb: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)



Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



















Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

















## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Adenosin auf reizinduzierte Aktivität am Hippocampus der Ratte unter epileptiformen und nichtepileptiformen Bedingungen überprüft. Den Versuchen unter epileptiformen Bedingungen wurde das 0 Mg<sup>2+</sup>-Epilepsiemodell zugrunde gelegt. Es konnte gezeigt werden, dass die durch hochsynchronen Impulszufluss über die Schafferkollateralen in den CA 1 Neuronen synaptisch ausgelöste Erregung unter der Applikation von Adenosin in Konzentrationen von 100 µmol/l, 50 µmol/l, und 10 µmol/l in Raum und Zeit reduziert wurde. Diese Feststellung trifft sowohl für die unter epileptiformen als auch für die unter nichtepileptiformen Bedingungen durchgeführten Experimente zu. Bei den Versuchen, in welchen Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l appliziert wurde, konnte neben einer geringen Reduktion der Erregung in wenigen Fällen auch eine Zunahme bzw. ein Gleichbleiben der synaptisch ausgelösten Signale beobachtet werden. Im Hinblick auf das Ausmaß der Reduktion fällt allgemein auf, dass sie zum einen im Vergleich zu den Konzentrationen von Adenosin von 1 µmol/l und 100 µmol/l bei den dazwischen liegenden Konzentrationen und zum anderen bei abnehmender Reizintensität an den Schafferkollateralen deutlicher ausgeprägt bzw. in einigen Fällen signifikant war. Insgesamt lässt sich außerdem feststellen, dass eine signifikante Reduktion der synaptisch ausgelösten Erregung vornehmlich in den Experimenten unter epileptiformen Bedingungen zu beobachten war.

Zur Deutung der Adenosineffekte ist zunächst festzustellen, dass im Hippocampus für die neuronale Erregungsmodulation im Wesentlichen die Adenosinrezeptoren vom Typ A<sub>1</sub> und A<sub>2A</sub> herangezogen werden können (Rebola et al., 2005 b). Beide Rezeptortypen vermitteln ihre Wirkung auf zellulärer Ebene über G-Proteine. Über A<sub>1</sub>-Rezeptoren wird ein inhibitorisches G-Protein stimuliert, die Adenylcyclase gehemmt (Fredholm et al., 1999) und konsekutiv die cAMP-Konzentration gedrosselt. Insgesamt resultiert daraus ein neuroinhibitorischer Effekt (Haas und Greene, 1988; Deckert und Gleiter, 1994; Li und Henry, 2000; Lopes et al., 2002; Rebola et al., 2005 a), der sich aus einer präsynaptischen, einer postsynaptischen und einer nicht-synaptischen Komponente zusammensetzt. Präsynaptisch inhibiert Adenosin die Freisetzung exzitatorischer Transmitter wie Glutamat (Dunwiddie und Haas, 1985; Ekonomou et al., 2000) unter anderem über eine Beeinflussung des Ca<sup>2+</sup>-Einstroms in Nervenendigungen (Ribeiro, 1995; Dunwiddie und Masino, 2001; Malva et al., 2003). Postsynaptisch übt Adenosin seine Wirkungen mittels einer Steigerung der Permeabilität von K<sup>+</sup>- und CI-Kanälen aus (Thompson et al., 1992), was zu einer Hyperpolarisation von Neuronen führt. Darüber hinaus schreibt man dem Adenosin eine A1-Rezeptor vermittelte Kontrolle von NMDA-Rezeptoren an der Postsynapse zu (de Mendonca et al., 1995; Malva et al., 2003). Neben den genannten synaptischen Effekten des Adenosins wird eine A1-Rezeptor vermittelte Aktivierung von K<sup>+</sup>-Strömen auf nicht-synaptischer Ebene diskutiert (Malva et al., 2003), woraus sich ebenfalls hyperpolariesierende und damit neuroinhibitorische Effekte des Adenosin ableiten lassen können. Vor dem Hintergrund dieser Erläuterungen zum A<sub>1</sub>-Rezeptor, lässt sich die in den vorliegenden Experimenten gemachte Beobachtung einer Erregungsreduktion unter Adenosin in nahezu allen Versuchen mit den bisherigen Forschungsergebnissen in Einklang bringen.

Am  $A_{2A}$ -Rezeptor vermittelt Adenosin seine Wirkung über ein stimulierendes G-Protein, wodurch die Adenylcyclase aktiviert und konsekutiv die cAMP-Konzentration erhöht wird (Ongini und Fredholm, 1996; Moreau und Huber, 1999; Haas und Selbach, 2000). Die  $A_{2A}$ -Rezeptor vermittelte Wirkung wird ganz im Unterschied zu der  $A_1$ -Rezeptor vermittelten in der Literatur kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite gibt es Studien, die über eine  $A_{2A}$ -Rezeptor-Stimulation eine Unterdrückung von NMDA-Rezeptor-Strömen zeigen konnten (Norenberg et al., 1997; Wirkner et al., 2000; Aden et al., 2004). Es konnte in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden, dass nach künstlich erzeugten epileptischen Anfällen die  $A_{2A}$ -Rezeptoren-Dichte im Hippocampus der Ratte abnimmt, wodurch unter Umständen die Chronifizierung von Epilepsie erklärt werden kann. Auf der anderen Seite gibt es Studien, die dem  $A_{2A}$ -Rezeptor über eine negative Beeinflussung der neuroinhibitorischen  $A_1$ -Rezeptorwirkung

ein epileptogenes Potential im Sinne einer Disinhibition zuschreiben (Etherington und Frenguelli, 2004). Des Weiteren konnten auf GABAergen Interneuronen A<sub>2A</sub>-Rezeptoren nachgewiesen werden, über deren Stimulation es zu einer vermehrten GABA-Ausschüttung kommt (Cunha und Ribeiro, 2000; Ribeiro et al., 2003). Es ist denkbar, dass die aus den erhöhten GABA-Konzentrationen resultierende Depression des neuronalen Aktivitätsniveaus (Reduktion der hohen Bahnung) mit einer erhöhten Verfügbarkeit potentiell erregbarer Neurone für einen afferenten Stimulus einhergeht (Speckmann und Caspers, 1973), was im Extremfall zur Generierung eines epileptischen Anfalles beitragen kann. Über diesen Erklärungsansatz ließe sich das epileptogene Potential der A<sub>2A</sub>-Rezeptoren untermauern.

Vor dem Hintergrund der Wirkung von Adenosin-Rezeptoren ist es zur Interpretation der vorliegenden Ergebnisse sinnvoll, die allgemeinen Verhaltensweisen von Neuronenverbänden in Abhängigkeit von ihrem Aktivitätsniveau zu berücksichtigen. In diesem Kontext spielen die Begriffe Bahnung, Verfügbarkeit und Rekrutierbarkeit eine zentrale Rolle. Nach einem von Speckmann und Caspers (1973) entworfenen Modell hängt die Antwort eines komplexen neuronalen Systems auf einen Reiz von der vorherrschenden Bahnung und Verfügbarkeit der Neurone des Neuronenverbandes ab. Ist die Bahnung im Neuronenverband auf einem sehr niedrigen Niveau (linkes Ende der beiden Kurven in Abb. 4-1), das heißt sind die Nervenzellen maximal hyperpolarisiert, so ist ihre Erregbarkeit durch einen Stimulus trotz maximaler Verfügbarkeit gleich Null. Ein solcher Zustand lässt sich beispielsweise in Narkose erzeugen. Mit zunehmender Bahnung der Zellen werden sie mehr und mehr erregbar, mit anderen Worten, die Zahl der durch einen Extrareiz aktivierbaren Einheiten ("Rekrutierbarkeit") nimmt zu (grau unterlegter Bereich in Abb. 4-1). Ist die Bahnung im Neuronenverband dagegen auf einem sehr hohen Niveau, ist also eine große Anzahl neuronaler Elemente durch physiologische Erregungsprozesse besetzt, stehen keine Neurone zur Beantwortung eines Extrareizes zur Verfügung (minimale Verfügbarkeit; rechtes Ende der beiden Kurven in Abb. 4-1). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass

bei fortschreitender Erhöhung des Aktivitätsniveaus zunächst der Bahnungseffekt zum Tragen kommt und folglich die Rekrutierbarkeit der Neurone stetig zunimmt, während bei weiterer Steigerung des Aktivitätsniveaus der Besetzungseffekt dominiert, was sich in der stark abnehmenden Rekrutierbarkeit zeigt.



**Abb. 4-1:** schematische Darstellung des Einflusses von Bahnung und Verfügbarkeit auf die Rekrutierbarkeit in neuronalen Systemen bei zunehmender Steigerung des mittleren Aktivitätsniveaus (modifiziert nach Speckmann und Caspers, 1973)

In Anlehnung an dieses Modell zur Entstehung neuronaler Reaktionsmuster sollen nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Abhängigkeit von der gewählten *Adenosinkonzentration* bzw. der applizierten *Reizstärke* interpretiert werden. Wie oben bereits angedeutet, ließ sich bei den vorliegenden Experimenten nach Applikation von Adenosin im Allgemeinen eine Reduktion der Erregung in Raum und Zeit beobachten. Eine signifikante Reduktion war dagegen mit einer Ausnahme bei den Kontrollversuchen (siehe hierzu Tab. 3-3) nur bei den Versuchen mit Adenosinkonzentrationen von 50 µmol/l und 10 µmol/l (siehe hierzu Tab. 3-9, Tab. 3-17, Tab. 3-18, Tab. 3-20 und Tab. 3-21) zu erzielen. Zur Erklärung dieser Ergebnisse lassen sich folgende Überlegungen heranziehen: Adenosinrezeptoren unterscheiden sich unter anderem in Bezug auf ihre Affinität zum Adenosin. Während A1- und A2A-Rezeptoren zu den hoch-affinen Rezeptoren zählen, weisen A2B- und A<sub>3</sub>-Rezeptoren eine niedrigere Affinität zum Adenosinmolekül auf (Laudadio und Psarropoulou, 2004). Vergleicht man die hoch-affinen Rezeptoren nochmals untereinander, so weist der A1- verglichen mit dem A2A-Rezeptor eine etwa doppelt so hohe Affinität zum Adenosin auf (Dunwiddie und Masino, 2001). Dies bedeutet, dass die A<sub>2A</sub>-Rezeptor vermittelte Wirkung des Adenosin vermutlich erst bei höheren Konzentrationen desselben zum Tragen kommt bzw. die A1-Rezeptor vermittelten neuroinhibitorischen Effekte dann nicht mehr im Vordergrund stehen. Bei den Versuchen, in welchen Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l appliziert wurde, könnte folglich der A<sub>2A</sub>-Rezeptor-Effekt stärker als in den übrigen Versuchen ins Gewicht gefallen sein, so dass die A1-Rezeptor vermittelte Signalreduktion nicht signifikant war. Ein anderer Erklärungsansatz ließe sich über die oben bereits beschriebene Erregung GABAerger Interneurone mittels A<sub>2A</sub>-Rezeptor-Stimulierung (Fredholm et al., 2001) durch hohe Adenosinkonzentrationen ableiten. In einer solchen Situation könnte es über die vermehrte Ausschüttung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA zu einer Zunahme der Zahl potentiell erregbarer Neurone (erhöhte Verfügbarkeit) gekommen sein, was im Sinne einer erhöhten Rekrutierbarkeit (siehe Abb. 4-1) sodann den inhibitorischen Effekt des Adenosins in den Hintergrund gedrängt haben könnte. Bei Adenosinkonzentrationen von 1 µmol/l waren die Ergebnisse ebenfalls nicht signifikant, was man unter anderem darauf zurückführen kann, dass im gesunden Hirngewebe unter Ruhebedingungen bereits Konzentrationen von Adenosin von bis zu 1 µmol/l vorliegen können (Haas und Selbach, 2000) und somit für eine ausreichende Inhibition neuronaler Erregung unter Umständen nicht ausreichen. In Bezug auf die applizierte Reizstärke lässt sich bei genauer Betrachtung der Ergebnisse ein reziprokes Verhältnis zwischen dieser und dem Ausmaß der

Erregungsreduktion unter Adenosin feststellen (Tab. 3-1 bis Tab. 3-24). Mit anderen Worten, mit abnehmender Reizintensität (100%=10 µA, 50%=5 µA, 10%=1 µA) konnte im Allgemeinen eine Zunahme der prozentualen Amplitudenänderung beobachtet werden. Zur Erklärung dieser Beobachtung lassen sich erneut die Verhaltensweisen von Neuronenverbänden in Abhängigkeit von ihrem Aktivitätsniveau heranziehen: Appliziert man einen Extrareiz mit einer hohen Intensität (100%), so verschiebt sich das Verhältnis zwischen potentiell erregbaren (hohe Verfügbarkeit) und besetzten Nervenzellen (hohe Bahnung) zugunsten der besetzten (rechtes Ende der beiden Kurven in Abb. 4-1). Eine durch Adenosin bewirkte Minderung der Bahnung auf diesem Aktivitätsniveau fällt dann in Bezug auf die Rekrutierbarkeit der Neurone kaum ins Gewicht. Appliziert man dagegen einen Extrareiz mit niedrigerer Intensität (50%, 10%), so ist denkbar, dass sich das Verhältnis aktivierbarer und besetzter Neurone wie vor oder an dem Schnittpunkt der beiden Kurven in Abb. 4-1 verhält. Eine durch Adenosin bewirkte Minderung der Bahnung auf diesem Aktivitätsniveau würde unter diesen Bedingungen zu einer relevanten Reduktion der Rekrutierbarkeit und damit zu einer unter Umständen signifikanten Reduktion der Erregbarkeit des Neuronenverbandes führen.

Vergleicht man nun die unter *nicht-epileptiformen* Bedingungen durchgeführten Versuche mit den unter *epileptiformen* Bedingungen durchgeführten, so fällt, wie oben bereits erwähnt, auf, dass eine signifikante Reduktion der synaptisch ausgelösten Erregung vornehmlich in den Experimenten unter *epileptiformen* Bedingungen zu beobachten war. Wie lässt sich diese Beobachtung nun erklären? Zur Beantwortung dieser Frage soll an dieser Stelle das den vorliegenden Versuchen zugrunde liegende Epilepsiemodell noch einmal kurz erläutert werden: Zur Erzeugung von spontanen epileptischen Entladungen wurden der künstlichen Cerebrospinalflüssigkeit Magnesiumionen entzogen. Auf diesem Wege kommt es zu einer Entblockierung von Glutamat-Rezeptor-Kanälen, die durch NMDA aktiviert werden können und bei geringem Erregungsniveau des Neuronenverbandes durch Mg<sup>2+</sup> inaktiviert sind. In verschiedenen Studien (de Mendonca et al., 1995; Norenberg et al., 1997) konnte nun gezeigt werden, dass mittels postsynaptisch lokalisierter A1- und A2A-Rezeptoren NMDA-Rezeptor-Ströme gehemmt werden können. Auf der Grundlage der vorausgegangenen Erläuterungen zum Niedrig-Mg<sup>2+</sup>-Epilepsiemodell ist nun denkbar, dass eine Adenosinrezeptor vermittelte Hemmung von NMDA-Rezeptor-Strömen besonders dann zum Tragen kommt, wenn diese Rezeptoren im entblockierten Zustand vorliegen. Untermauert werden diese Vermutungen durch eine von Kostopoulos et al. 1989 durchgeführte Studie an menschlichem epileptogenen Hirngewebe, bei welcher die durch den Entzug von Mg<sup>2+</sup> aus der künstlichen Cerebrospinalflüssigkeit hervorgerufenen spontanen epileptischen Entladungen durch Applikation von Adenosin in Konzentrationen von 40 bis 50 µmol/l stark reduziert werden konnten. Im Hinblick auf den Einsatz von Adenosin als Antiepileptikum ließen sich in Anlehnung an die vorliegenden Beobachtungen folgende Schlussfolgerungen ziehen: Adenosin entfaltet seine allgemein neuroinhibitorischen Wirkungen vornehmlich unter epileptiformen Bedingungen, wohingegen unter nichtepileptiformen Verhältnissen die hemmenden Effekte nicht so stark zum Tragen kommen.

Obwohl diese Beobachtungen grundsätzlich für den Einsatz von Adenosin zur Therapie von Krampfanfällen sprechen, gibt es viele zu berücksichtigende Faktoren, welche die Anwendbarkeit von Adenosin bei Epilepsie erheblich einschränken. Im Folgenden sollen die Probleme bei der Anwendung von Adenosin zur Epilepsietherapie und mögliche Alternativen zu dessen systemischer Applikation diskutiert werden. Adenosin ist eine körpereigene inhibitorische Substanz, die im Gehirn neuroprotektive und antiepileptische Wirkungen entfaltet (Boison, 2004). Aufgrund von starken Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System wie Hypotonie, Bradykardie und Hypothermie (Barraco et al., 1984; Collis und Hourani, 1993; Fredholm et al., 2001; Anschel et al., 2004; Boison, 2005; McGaraughty et al., 2005) sowie aufgrund von ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften (HWZ im Sekundenbereich, Rudolphi et al., 1992; Aden et al., 2004) kann Adenosin zur Therapie von Epilepsie nicht systemisch verabreicht werden, so dass die Entwicklung alternativer Anwendungsmöglichkeiten ein wichtiges Ziel der Epilepsieforschung darstellt. Aus den bisherigen Forschungsergebnissen lassen sich verschiedene Therapieansätze ableiten. So gibt es Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass durch eine Beeinflussung von verstoffwechselnden Enzymsystemen körperendogene Konzentrationen von Adenosin erhöht werden können und auf diesem Wege die physiologische Wirkung des Adenosin als Neuromodulator ausgenutzt werden kann, ohne dass an Orten mit niedrigen Adenosinkonzentrationen unphysiologisch hohe Adenosineffekte ausgelöst werden (Wiesner et al., 1999; Kowaluk und Jarvis, 2000; Gouder et al., 2004). So ist vorstellbar, dass durch die Applikation von Adenosin-Kinase- bzw. Adenosin-Deaminase-Inhibitoren eine lokale und nebenwirkungsarme Ausnutzung des Adenosin in der Therapie von Epilepsie möglich ist (Kowaluk und Jarvis, 2000; Deckert und Gleiter, 1994). Eine andere Alternative, vergleichbar mit der kombinierten Gabe von L-DOPA und Benserazid in der Therapie des Morbus Parkinson, stellt die gleichzeitige Applikation von Adenosin und Adenosinrezeptor-Antagonisten, welche die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, dar. Dadurch ließe sich die Wirkung des Adenosin an den peripheren Rezeptoren verringern und vornehmlich seine zentrale Wirkung ausnutzen (Ribeiro et al., 2003). Eine weitere von Lorenzen et al. (1997) vorgeschlagene Therapieoption stellt die Gabe von Partialagonisten dar, welche an den zentralen Adenosinrezeptoren eine stärkere intrinsische Wirkung ausüben, so dass auf diesem Wege die peripheren und damit unerwünschten Wirkungen des Adenosin eingedämmt werden könnten. Als letztes soll noch die Möglichkeit einer lokalen und nebenwirkungsarmen Anwendung von Adenosin durch Implantation Adenosin freisetzender Zellen Erwähnung finden. Experimentell konnte in diesem Kontext gezeigt werden, dass durch eine in vitro durchgeführte gentechnische Veränderung von Zellen und deren Einpflanzung in die Nähe eines epileptischen Fokus eine effektive Anfallskontrolle im Tiermodell durch Adenosin möglich ist (Boison, 2004; Boison, 2005; Fredholm et al., 2005). Mit Hilfe dieser neuen Methoden scheint die Behandlung bisher therapierefraktärer Epilepsien möglich.

## 5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die Analyse der Wirkung von Adenosin auf reizinduzierte Aktivität im Hippocampus-Gewebeschnitt der Ratte unter nicht-epileptiformen (n=16) und epileptiformen (n=17) Bedingungen. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region bei Stimulation der Schafferkollateralen durch elektrische Einzelreize untersucht.

Zur Erfassung räumlich-zeitlicher Aktivitätsmuster diente ein spannungsempfindlicher Farbstoff sowie ein schnelles optisches Registrierverfahren. Die Signalregistrierung beruhte auf der Messung der Fluoreszenzänderung des Farbstoffes in Abhängigkeit vom Membranpotential der Nervenzellen. Zur Erzeugung epileptiformer Potentiale wurde das Modell der 0 Mg<sup>2+</sup>-Epilepsie herangezogen.

Die Applikation von Adenosin führte in nahezu allen Versuchen (n=33) zu einer Reduktion der Signalamplitude. Das Ausmaß der Reduktion war dabei abhängig von der applizierten Adenosinkonzentration (100  $\mu$ mol/l, 50  $\mu$ mol/l, 10  $\mu$ mol/l und 1  $\mu$ mol/l) und Reizstärke (100%, 50% und 10%). Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion zum einen im Vergleich zu den Konzentrationen von 1  $\mu$ mol/l und 100  $\mu$ mol/l bei den dazwischenliegenden Konzentrationen und zum anderen bei abnehmender Reizintensität an den Schafferkollateralen deutlicher ausgeprägt bzw. in einigen Schichten des Hippocampus signifikant war. Darüber hinaus ließ sich feststellen, dass eine signifikante Reduktion der synaptisch ausgelösten Erregung vornehmlich in den Experimenten unter epileptiformen Bedingungen zu beobachten war.

Die Ergebnisse legen nahe, dass Adenosin seine neuroinhibitorische Wirkung in Abhängigkeit vom vorherrschenden Aktivitätsniveau des Neuronenverbandes ausübt und folglich als neuromodulatorisch und antiepileptisch klassifiziert werden kann.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aden U, O'Connor WT, Berman RF (2004) Changes in purine levels and adenosine receptors in kindled seizures in the rat. Neuroreport 15: 1585-9
- Albowitz B, Kuhnt U (1995) Epileptiform activity in the guinea-pig neocortical slice spreads preferentially along supragranular layers – recordings with voltage-sensitive dyes. Eur J Neurosci 7: 1273-84
- Anderson WW, Lewis DV, Swartzwelder HS, Wilson WA (1986) Magnesium-free medium activates seizure-like events in the rat hippocampal slice. Brain Res 398: 215-9
- Angelatou F, Pagonopoulou O, Maraziotis T, Olivier A, Villemeure JG, Avoli M, Kostopoulos G (1993) Upregulation of A1 adenosine receptors in human temporal lobe epilepsy: a quantitative autoradiographic study. Neurosci Lett 163: 11-4
- 5. Anschel DJ, Ortega EL, Kraus AC, Fisher RS (2004) Focally injected adenosine prevents seizures in the rat. Exp Neurol 190: 544-7
- Avoli M, Drapeau C, Louvel J, Pumain R, Olivier A, Villemeure JG (1991) Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. Ann Neurol 30: 589-96
- Avoli M, Louvel J, Pumain R, Olivier A (1987) Seizure-like discharges induced by lowering [Mg2+]o in the human epileptogenic neocortex maintained in vitro. Brain Res 417: 199-203

- Barraco RA, Aggarwal AK, Phillis JW, Moron MA, Wu PH (1984) Dissociation of the locomotor and hypotensive effects of adenosine analogues in the rat. Neurosci Lett 48: 139-44
- Bekkers JM, Stevens CF (1993) NMDA receptors at excitatory synapses in the hippocampus: test of a theory of magnesium block. Neurosci Lett 156: 73-7
- Boison D (2004) Adenosin-Zelltherapie der Epilepsie. Epileptologie 21: 29-36
- 11. Boison D (2005) Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic strategies. Neuroscientist 11: 25-36
- Brown TH, Zador AM (1990) Hippocampus. In: Shepherd CM (Hrsg.) The synaptic Organization of the Brain. Oxford University Press, New York Oxford, 346-88
- Brundege JM, Dunwiddie TV (1996) Modulation of excitatory synaptic transmission by adenosine released from single hippocampal pyramidal neurons. J Neurosci 16: 5603-12
- Cajal SRy (1911) Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres. Vol II, Maloine, Paris
- 15. Chang BS, Lowenstein DH (2003) Epilepsy. N Engl J Med 349: 1257-66
- Coan EJ, Collingridge GL (1985) Magnesium ions block an N-methyl-Daspartate receptor mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus. Neurosci Lett 53: 21-6

- Collis MG, Hourani SM (1993) Adenosine receptor subtypes. Trends Pharmacol Sci 14: 360-6
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 489-501
- Crunelli V, Mayer ML (1984) Mg<sup>2+</sup> dependence of membrane resistance increases evoked by NMDA in hippocampal neurones. Brain Res 311: 392-6
- Cunha RA (2001) Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. Neurochem Int 38: 107-25
- Cunha RA, Ribeiro JA (2000) Purinergic modulation of [(3)H]GABA release from rat hippocampal nerve terminals. Neuropharmacology 39: 1156-67
- 22. de Mendonca A, Sebastiao AM, Ribeiro JA (1995) Inhibition of NMDA receptor-mediated currents in isolated rat hippocampal neurones by adenosine A1 receptor activation. Neuroreport 6: 1097-100
- Deckert J, Gleiter CH (1994) Adenosine an endogenous neuroprotective metabolite and neuromodulator. J Neural Transm Suppl 43: 23-31
- 24. Dunwiddie TV, Haas HL (1985) Adenosine increases synaptic facilitation in the in vitro rat hippocampus: evidence for a presynaptic site of action. J Physiol 369: 365-77

- 25. Dunwiddie TV, Masino SA (2001) The role and regulation of adenosine in the central nervous system. Annu Rev Neurosci 24: 31-55
- 26. During MJ, Spencer DD (1992) Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. Ann Neurol 32: 618-24
- Ekonomou A, Sperk G, Kostopoulos G, Angelatou F (2000) Reduction of A1 adenosine receptors in rat hippocampus after kainic acid - induced limbic seizures. Neurosci Lett 284: 49-52
- Etherington LA, Frenguelli BG (2004) Endogenous adenosine modulates epileptiform activity in rat hippocampus in a receptor subtype-dependent manner. Eur J Neurosci 19: 2539-50
- Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol Rev 51: 83-133
- 30. Fredholm BB, Chen JF, Masino SA, Vaugeois JM (2005) Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 45: 385-412
- Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J (2001) International Union of Pharmacolgy. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. Pharmacol Rev 53: 527-52
- Gouder N, Fritschy JM, Boison D (2003) Seizure suppression by adenosine A1 receptor activation in a mouse model of pharmacoresitstant epilepsy. Epilepsia 44: 877-85

- Gouder N, Scheurer L, Fritschy JM, Boison D (2004) Overexpression of adenosine kinase in epileptic hippocampus contributes to epileptogenesis. J Neurosci 24: 692-701
- Haas HL, Greene RW (1988) Endogenous adenosine inhibits hippocampal CA1 neurones: further evidence from extra- and intracellular recording. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 337: 561-5
- Haas HL, Selbach O (2000) Functions of neuronal adenosine receptors.
  Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 362: 375-81
- 36. Herron CE, Lester RA, Coan EJ, Collingridge GL (1985) Intracellular demonstration of an N-methyl-D-aspartate receptor mediated component of synaptic transmission in the rat hippocampus. Neurosci Lett 60: 19-23
- 37. Kostopoulos G, Drapeau C, Avoli M, Olivier A, Villemeure JG (1989) Endogenous adenosine can reduce epileptiform activity in the human epileptogenic cortex maintained in vitro. Neurosci Lett 106: 119-24
- Kowaluk EA, Jarvis MF (2000) Therapeutic potential of adenosine kinase inhibitors. Expert Opin Investig Drugs 9: 551-64
- Laudadio MA, Psarropoulou C (2004) The A3 adenosine receptor agonist
  2-CI-IB-MECA facilitates epileptiform discharges in the CA3 area of immature rat hippocampal slices. Epilepsy Res 59: 83-94
- Lewis DV, Jones LS, Mott DD (1990) Hippocampal epileptiform activity induced by magnesium-free medium: differences between areas CA1 and CA2-3. Epilepsy Res 6: 95-101

- Li H, Henry JL (2000) Adenosine action on interneurons and synaptic transmission onto interneurons in rat hippocampus in vitro. Eur J Pharmacol 407: 237-44
- Lopes LV, Cunha RA, Kull B, Fredholm BB, Ribeiro JA (2002) Adenosine
  A(2A) receptor facilitation of hippocampal synaptic transmission is
  dependent on tonic A(1) receptor inhibition. Neuroscience 112: 319-29
- 43. Lorenzen A, Sebastiao AM, Sellink A, Vogt H, Schwabe U, Ribeiro JA, IJzerman AP (1997) Biological activities of N6,C8-disubstituted adenosine derivatives as partial agonists at rat brain adenosine A1 receptors. Eur J Parmacol 334: 299-307
- 44. Malva JO, Silva AP, Cunha RA (2003) Presynaptic modulation controlling neuronal excitability and epileptogenesis: role of kainate, adenosine and neuropeptide Y receptors. Neurochem Res 28: 1501-15
- 45. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB (1984) Voltage-dependant block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. Nature 309: 261-3
- McGaraughty S, Cowart M, Jarvis MF, Berman RF (2005) Anticonvulsant and antinociceptive actions of novel adenosine kinase inhibitors. Curr Top Med Chem 5: 43-58
- 47. Mody I, Lambert JD, Heinemann U (1987) Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. J Neurophysiol 57: 869-88
- Moreau JL, Huber G (1999) Central adenosine A(2A) receptors: an overview. Brain Res Brain Res Rev 31: 65-82

- 49. Norenberg W, Wirkner K, Illes P (1997) Effect of adenosine and some of its structural analogues on the conductance of NMDA receptor channels in a subset of rat neostriatal neurones. Br J Pharmacol 122: 71-80
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A (1984) Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. Nature 307: 462-5
- 51. Ongini E, Fredholm BB (1996) Pharmacology of adenosine A2A receptors. Trends Pharmacol Sci 17: 364-372
- 52. Poeck K, Hacke W (1998) Neurologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
- 53. Pohl M, Straub H, Speckmann EJ (1992) Low magnesium-induced epileptiform discharges in guinea pig hippocampal slices: depression by the organic calcium antagonist verapamil. Brain Res 577: 29-35
- 54. Rebola N, Porciuncula LO, Lopes LV, Oliveira CR, Soares-da-Silva P, Cunha RA (2005 a) Long-term effect of convulsive behavior on the density of adenosine A1 and A2A receptors in the rat cerebral cortex. Epilepsia 46 Suppl 5: 159-65
- 55. Rebola N, Rodrigues RJ, Lopes LV, Richardson PJ, Oliveira CR, Cunha RA (2005 b) Adenosine A1 and A2A receptors are co-expressed in pyramidal neurons and co-localized in glutamergic nerve terminals of the rat hippocampus. Neuroscience 133: 79-83
- 56. Ribeiro JA (1995) Purinergic inhibition of neurotransmitter release in the central nervous system. Pharmacol Toxicol 77: 299-305

- Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A (2003) Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. Prog Neurobiol 68: 377-92
- Rudolphi KA, Schubert P, Parkinson FE, Fredholm BB (1992) Neuroprotective role of adenosine in cerebral ischaemia. Trends Pharmacol Sci 13: 439-45
- Sander JWAS, Shorvon SD (1987) Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a rewiev. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 829-39
- 60. Speckmann E-J (1986) Experimentelle Epilepsieforschung. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt
- Speckmann E-J, Caspers H (1973) Neurophysiologische Grundlagen der Provokationsmethoden in der Elektroenzephalographie. EEG EMG Z Eletroenzephalogr Eletromyogr Verwandte Geb 4: 157-67
- Straub H, Danz C, Speckmann E-J (1992 a) Depressive effects of organic calcium antagonists on bicuculline induced epileptic activity in hippocampal and neurocortical neurons. In: Epilepsy and Inhibition (Hrsg.: Speckmann EJ, Gutnick MJ), Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 255-70
- 63. Straub H, Köhling R, Speckmann E-J (1992 b) Low magnesium induced epileptiform discharges in neocortical slices (guinea pig): increased anitepileptic efficacy of organic calcium antagonist verapamil with elevation of extracellular K<sup>+</sup> concentration. Comp Biochem Physiol C 103: 57-63

- 64. Tancredi V, D'Antuono M, Nehlig A, Avoli M (1998) Modulation of epileptiform activity by adenosine A1 receptor-mediated mechanisms in the juvenile rat hippocampus. J Pharmacol Exp Ther 286: 1412-9
- 65. Thompson SM, Haas HL, Gahwiler BH (1992) Comparison of the actions of adenosine at pre- and postsynaptic receptors in the rat hippocampus in vitro. J Physiol 451: 347-63
- 66. Upton N (1994) Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. Trends Pharmacol Sci 15: 456-63
- Wiesner JB, Ugarkar BG, Castellino AJ, Barankiewicz J, Dumas DP, Gruber HE, Foster AC, Erion MD (1999) Adenosine kinase inhibitors as a novel approach to anticonvulsant therapy. J Pharmacol Exp Ther 289: 1669-77
- Wirkner K, Assmann H, Koles L, Gerevich Z, Franke H, Norenberg W, Boehm R, Illes P (2000) Inhibition by adenosine A(2A) receptors of NMDA but not AMPA currents in rat neostriatal neurons. Br J Pharmacol 130: 259-69
- 69. Yamamoto C (1972) Intracellular study of seizure-like afterdischarges elicited in thin hippocampal sections in vitro. Exp Neurol 35: 154-64
## 7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann für die Überlassung des Dissertationsthemas, die im Institut für Physiologie gegebenen Arbeitsmöglichkeiten sowie die engagierte Betreuung der vorliegenden Arbeit. Seine immerzu vorhandene Diskussionsbereitschaft auf der einen, seine menschliche und humorvolle Art auf der anderen Seite waren mir stets eine große Bereicherung.

Herzlichst bedanken möchte ich mich auch bei PD Dr. A. Gorji und Frau Prof. H. Straub, die mir stets mit ihren hilfreichen und konstruktiven Ratschlägen zur Seite standen.

Frau B. Herrenpoth danke ich ganz herzlich für die hervorragende Einweisung in den Versuchsplatz sowie die qualifizierte technische Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Experimente. Ihre zuverlässige Betreuung und ihre stete Erreichbarkeit haben zur Verwirklichung der vorliegenden Arbeit sehr beigetragen.

Frau I. Winkelhues danke ich herzlich für die kompetente und zuverlässige Unterstützung bei der Auswertung der Versuchsdaten und der Erstellung der Abbildungen.

Herrn Dr. P. Boerrigter danke ich für die Entwicklung der Computerprogramme, die mir bei der Versuchsauswertung eine große Hilfe waren.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Mitarbeitern der elektronischen und feinmechanischen Werkstätten des Institutes für Physiologie, die mir bei technischen Problemen immer zur Seite standen. Besonders hervorheben möchte ich die Herren T. Westhoff, L. Sasse und M. Daweke.

Daneben danke ich auch allen hier nicht namentlich erwähnten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Physiologie, mit denen zu arbeiten mir immer eine große Freude bereitet hat.

Aus ganzem Herzen danke ich nicht zuletzt meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für ihre stetige und bedingungslose Unterstützung, durch welche die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich wurde.

## 8. Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name:	Yasemin Sirin
Geburtsdatum/-ort:	15.08.1979 in Dorsten

## Schullaufbahn

1986-1990	Grundschule in Dorsten
1990-1999	St. Ursula Gymnasium in Dorsten

## Universitäre Laufbahn

10/1999-10/2005	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
01/2000-12/2005	Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes
08/2001	Ärztliche Vorprüfung
08/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2005	Approbation als Ärztin

# Begleitende Tätigkeiten

2001-2003	Tätigkeit als Tutorin im Physiologie-Kurs am Institut
	für Physiologie, Münster

Münster, den

	g Acta Acta Acta Acta			and a	1990 1990 1990 1990	Lanes Lanes	
un anna	CONTRACT.	11001011-1	10110-12	UT THING	0.1220168	(PROSLAW)	1912 A. 1923
	171. 		1.	() () 	<u>, 19</u>	L	1
 nilaenia	antican.	- 2014-0477 4 }	-astron	uaratino	-sounds		nd warding
				415-527-5-	the manual sector	START A	1 NAMESICAL



# Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

<u>Gegen Empfangsbekenntnis</u> Herrn Prof. Dr. med. Erwin-Josef Speckmann Institut für Physiologie -Institut für Experimentelle Epilepsieforschungdes Universitätsklinikums Münster Robert-Koch-Str. 27 a 48149 Münster

Dienstgebäude:		
Domplatz 1-3	· · · · ·	
Telefon: (0251) 411-0		
Durchwahl: 2110		
Telefax: 2115	a*	
Raum: 431		
Auskunft erteilt:		
Frau Möllers		
E-Mail:	. 4,	
irmgard.moellers@bezreg	g-muenster.nrw.de	
Aktenzeichen:		
50.0835.1.0 (G 79/2002)	) .	
	a 6	

. Dez. 2002

### Tierschutz; Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 10.10.2002, hier eingegangen am 06.11.2002

#### <u>Genehmigungsbescheid:</u>

Sehr geehrter Herr Professor Speckmann,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) vom 25. Mai 1998 (GBGl. 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 Epilepsieforschungdes 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



#### 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 Empfangsbekenntnisses.

Mit freundlichen Grüßen Im Auftrag

Dr. Piontkowski