

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

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

2. 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 Schaffer-Kollaterale durch elektrische Einzelreize untersucht.

Zur Erfassung räumlich-zeitlicher Aktivitätsmuster diente ein spannungsempfindlicher Farbstoff sowie ein schnelles optisches Registrierungsverfahren. 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 Mg²⁺-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 µmol/l, 50 µmol/l, 10 µmol/l und 1 µmol/l) und Reizstärke (100%, 50% und 10%). Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion zum einen im Vergleich zu den Konzentrationen von 1 µmol/l und 100 µmol/l bei den dazwischenliegenden Konzentrationen und zum anderen bei abnehmender Reizintensität an den Schaffer-Kollaterale 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. Einleitung	1
2. Methodik	5
2.1. Gewebeschnitte des Hippocampus der Ratte.....	5
2.2. Versuchskammer und Badlösungen.....	7
2.3. Elektrophysiologisches Ableitverfahren und elektrische Stimulation.....	8
2.4. Optisches Ableitverfahren.....	9
2.5. Versuchsanordnung zur Ableitung von optischen und bioelektrischen Signalen.....	12
2.6. Versuchsprotokoll	13
2.7. Auswertung.....	14
3. Ergebnisse	17
3.1. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter nicht-epileptiformen Bedingungen.....	17
3.1.1. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l	17
3.1.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l	52
3.1.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l	143
3.1.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l	234

3.2. Wirkung von Adenosin auf evozierte Aktivität der CA1-Region unter epileptiformen Bedingungen.....	269
3.2.1. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/l	269
3.2.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 µmol/l	310
3.2.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 µmol/l	437
3.2.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l	547
4. Diskussion.....	588
5. Zusammenfassung	596
6. Literaturverzeichnis	597
7. Danksagung	606
8. Lebenslauf.....	608

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 Terminology 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 immer mit einer Bewusstseins Einschränkung einher, die von einer Bewusstseinsstrübung 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 Anfälle einer der beiden Gruppen zuzuordnen, so wird von *nicht-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

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 körpereigener 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-Mg²⁺-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 Mg²⁺ 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 Mg²⁺ inaktiviert ist. Der Entzug von Mg²⁺ bedingt eine Entblockierung und somit eine erhöhte Durchlässigkeit von NMDA-Rezeptor-assoziierten Ionenkanälen für Na⁺ und Ca²⁺ (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-Mg²⁺-Modells auf epileptische Entladungen zu untersuchen. Um eine verlässliche Testreaktion zu erhalten, wurde dabei im Hippocampus-Gewebeschnitt der Ratte durch Reizung der Schaffer-kollateralen 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

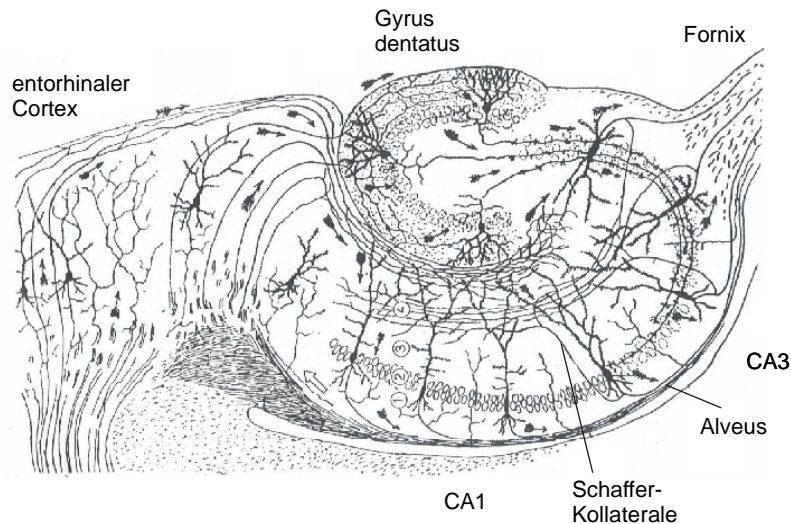


Abb. 2-1: Darstellung eines hippocampalen Gewebeschnittes, CA: Cornu ammonis, 1: Stratum oriens, 2: Stratum pyramidale, 3: Stratum radiatum, 4: Stratum lacunosum moleculare (modifiziert nach Ramón y Cajal, 1911, aus Brown und Zador, 1990)

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 % CO₂ in O₂) 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)).

2.2. Versuchskammer und Badlösungen

Nr.	Name	NaCl (mmol/l)	KCl (mmol/l)	NaH ₂ PO ₄ (mmol/l)	MgSO ₄ (mmol/l)	NaHCO ₃ (mmol/l)	CaCl ₂ (mmol/l)	Glucose (mmol/l)	Substanz
1	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 ²⁺ -Lösung	124	4	1,24	0	26	2	10	
9	0 Mg ²⁺ -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	1 µmol/l AD
10	0 Mg ²⁺ -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	10 µmol/l AD
11	0 Mg ²⁺ -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	50 µmol/l AD
12	0 Mg ²⁺ -Lösung + AD	124	4	1,24	0	26	2	10	100 µmol/l AD

Tab. 2-1: Zusammensetzung der Badlösungen [Y I + Y II: Lösungen I + II nach Yamamoto (Yamamoto, 1972); 0 Mg²⁺: Magnesium freie Lösung; AD: Adenosin, RH 795: spannungsempfindlicher Farbstoff aus der Styrylgruppe (Molecular Probes/Oregon/USA)]

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

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 Modell-epilepsie wird als 0 Mg²⁺-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) und unter epileptiformen Bedingungen der 0 Mg²⁺-Lösung (Lsg. Nr. 9-12 in Tab. 2-1) beigelegt. 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 KCl-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 Durchmesser 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 MΩ. Die Ableitelektroden wurden durch KCl-Ag/AgCl 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 μA (=100%), 5 μA (=50%) und 1 μA (=10%); Dauer: 100 μsek] appliziert. Dazu wurde eine bipolare Gabelelektrode (=ST in Abb. 2-2) in der CA3-Region positioniert.

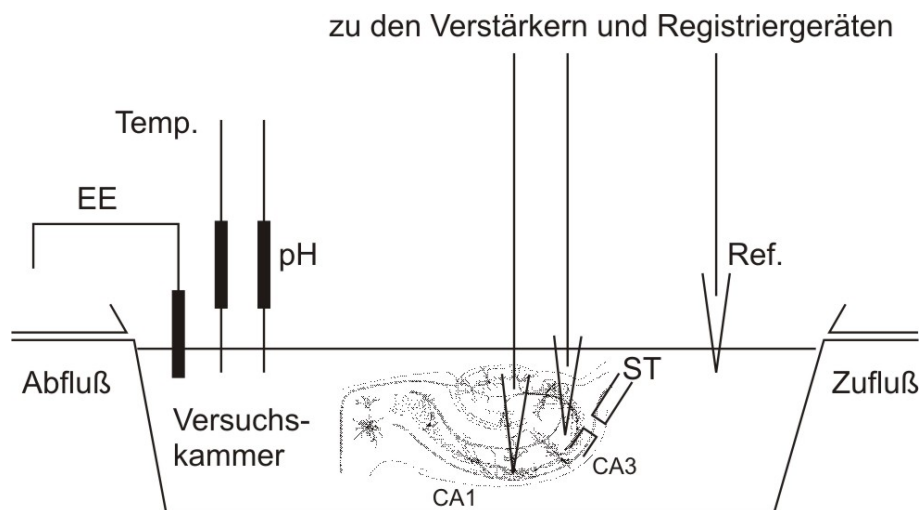


Abb. 2-2: Schematische Darstellung des elektrophysiologischen Ableitverfahrens am Hippocampus der Ratte. CA: Cornu ammonis; EE: Erdungselektrode; Ref.: Referenzelektrode; ST: Reizelektrode; Temp.: Temperatur

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

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 anhäuferten.

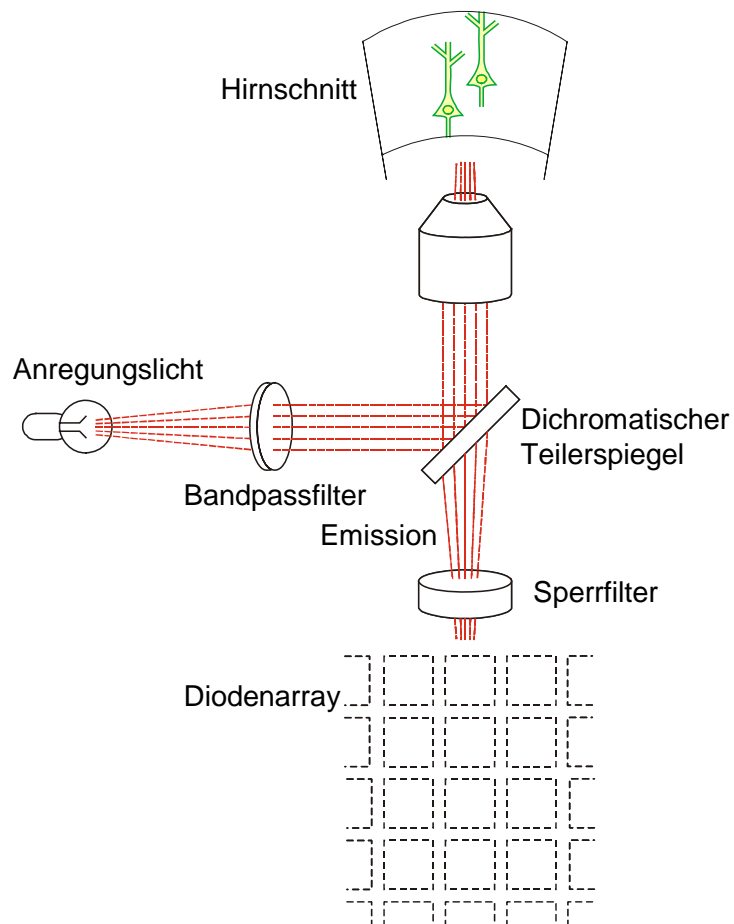


Abb. 2-3: Schematische Darstellung des optischen Ableitverfahrens

2.5. Versuchsanordnung zur Ableitung von optischen und bioelektrischen Signalen

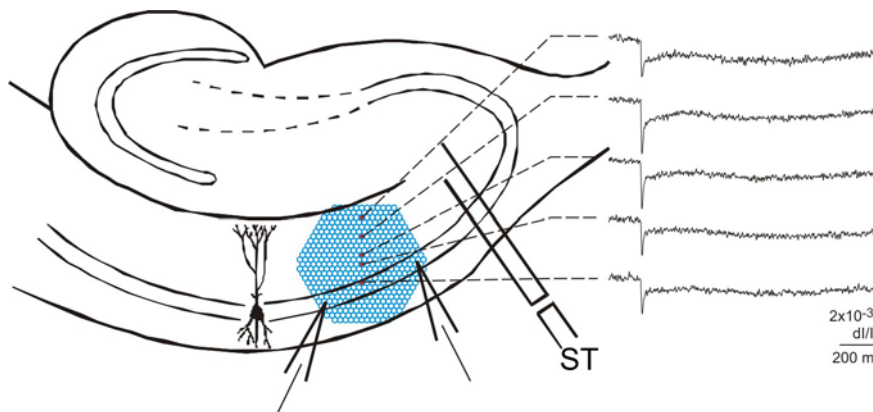


Abb. 2-4: Darstellung der Versuchsanordnung. Das Diodenarray (blau) wird an der für die Versuche typischen Lokalisation gezeigt. Die rot unterlegten Dioden repräsentieren die fünf Schichten des Hippocampus. Rechts daneben werden exemplarisch die optischen Signale aus eben diesen Schichten dargestellt. 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 mm² 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, Connecticut, 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 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$, 50 $\mu\text{mol/l}$ und 100 $\mu\text{mol/l}$) wurden die Experimente unter Kontrollbedingungen, das heißt ohne die Erzeugung einer 0 Mg^{2+} -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 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$, 50 $\mu\text{mol/l}$ oder 100 $\mu\text{mol/l}$ (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 dienen 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 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$, 50 $\mu\text{mol/l}$ und 100 $\mu\text{mol/l}$) wurden die Experimente unter Erzeugung einer 0 Mg^{2+} -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^{2+} -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^{2+} -Lösung Adenosin in einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$, 50 $\mu\text{mol/l}$ oder 100 $\mu\text{mol/l}$ hinzugefügt (Phase 3; Lsg. Nr. 9-12 in Tab. 2-1). In der nun folgenden Phase (Phase 4) wurde Adenosin mit 0 Mg^{2+} -Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1)

ausgewaschen. In einer letzten Versuchsphase (Phase 5) wurde die 0 Mg²⁺-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
Versuchsprotokoll	Kontrolle 1	Induktion der epileptiformen Aktivität	Zugabe von AD unter epileptiformen Bedingungen	Auswaschen von AD unter epileptiformen Bedingungen	Kontrolle 2
durchschnittliche Dauer (min)	10	60	40	40	60
Lösungen und Substanzen	Inkubationslösung (Lsg. Nr. 2 in Tab. 2-1)	0 Mg ²⁺ -Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1)	0 Mg ²⁺ -Lösung + AD (Lsg. Nr. 9-12 in Tab. 2-1)	0 Mg ²⁺ -Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1)	Inkubationslösung (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).

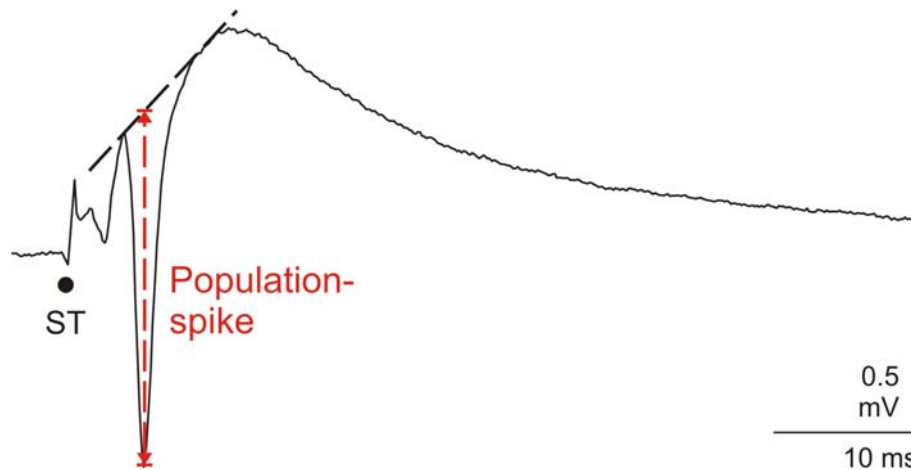


Abb. 2-5: Darstellung zur Vorgehensweise bei der Messung der bioelektrischen Signale; ST: Stimulation

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.

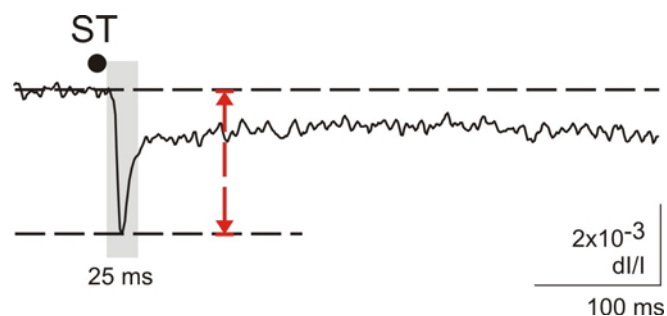


Abb. 2-6: Darstellung zur Vorgehensweise bei der Messung der optischen Signale. ST: Stimulation

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 $\mu\text{mol/l}$, 50 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$ oder 1 $\mu\text{mol/l}$) und 3. bei Applikation einer definierten Reizstärke (10 μA , 5 μA oder 1 μA) 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 Falschfarbencodierung 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 Schaffer-Kollaterale 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 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 65,2% (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 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum proximale* (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 60,9% (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 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum distale* (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 53,3% (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 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum lacunosum moleculare* (Abb. 3-1 D bis Abb. 3-2 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 48,0% (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 μ 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 μ mol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) 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 μ A) 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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,667

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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333

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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,333	t-Test: p=0,038	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333

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 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 µmol/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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 μ mol/l zu einer deutlichen Intensitätsverminderung 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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 μ mol/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.

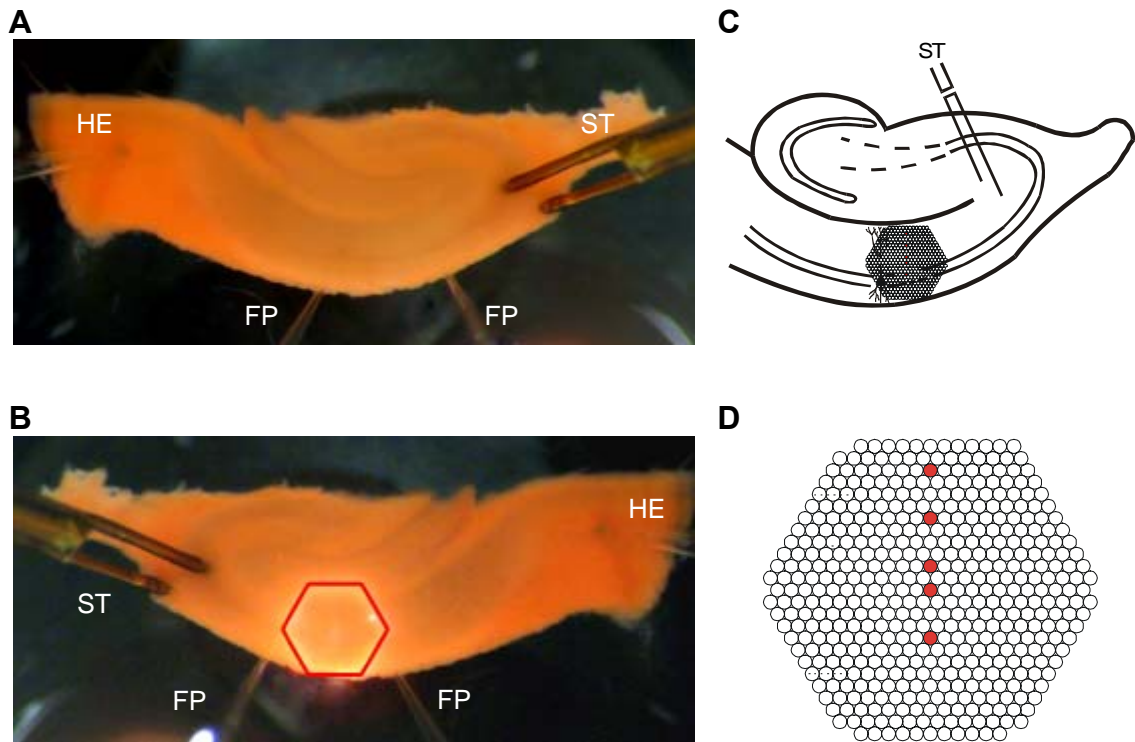


Abb. 3-1:

Wirkung von Adenosin ($100 \mu\text{mol/l}$) 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.

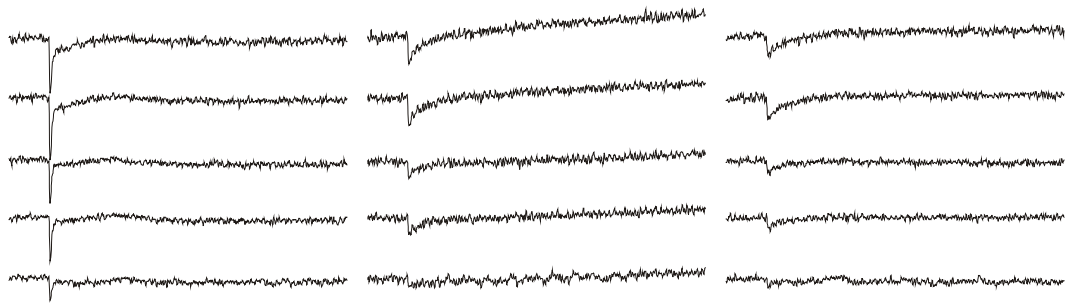
- A:** Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- 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.

- i) 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).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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

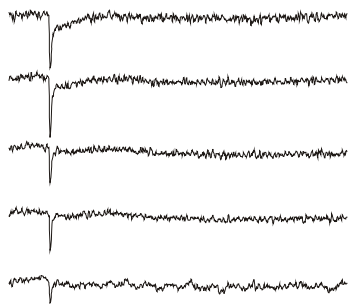
K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb 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).



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (100 µmol/l)

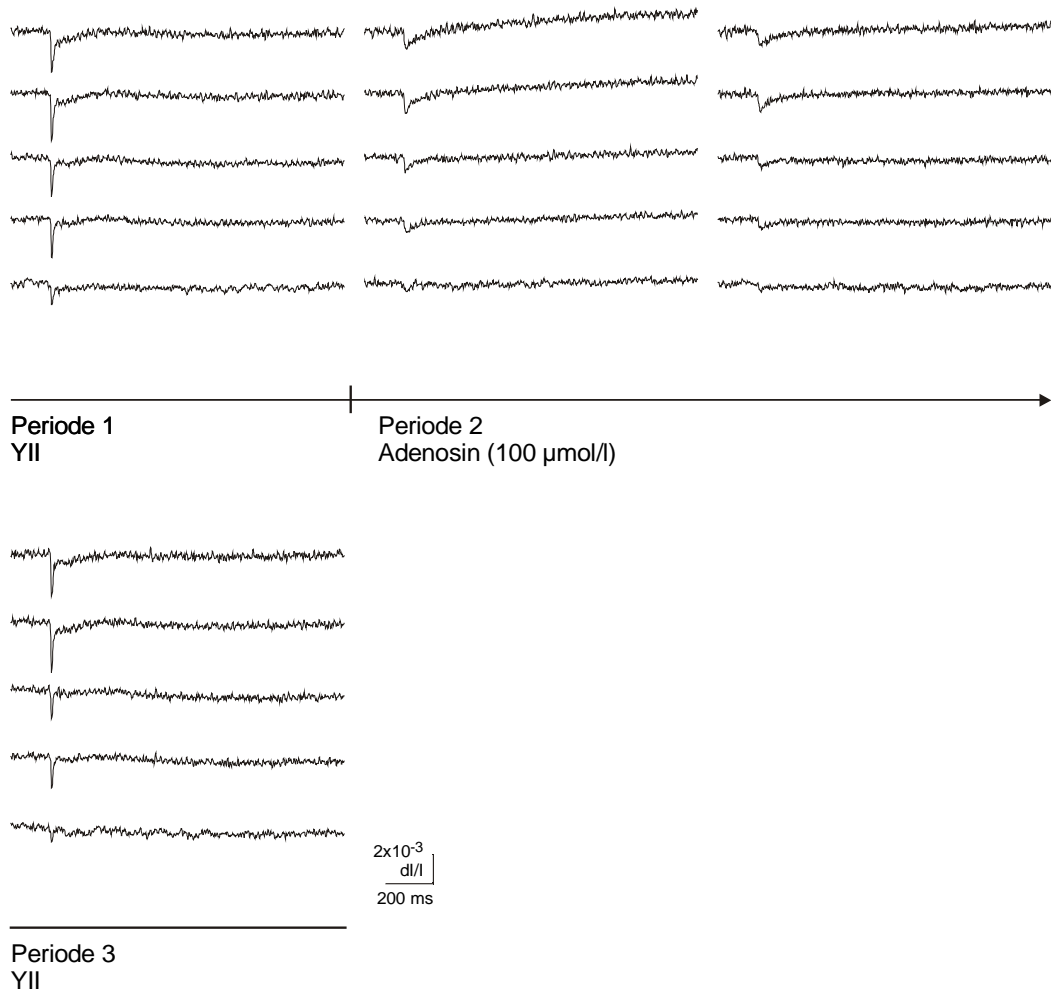


2×10^{-3}
d/l/l
200 ms

Periode 3
YII

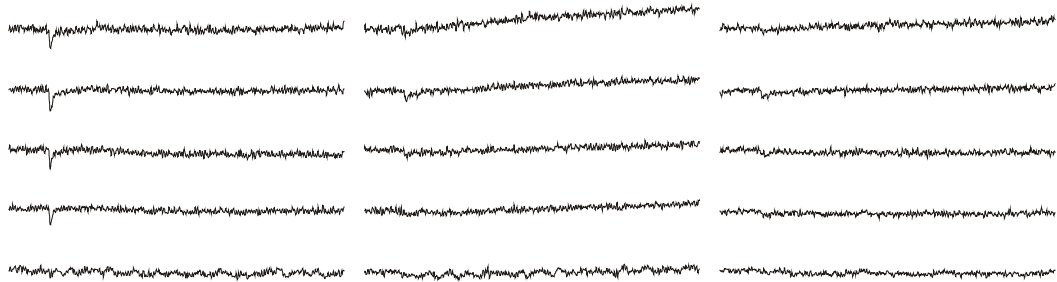
E

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



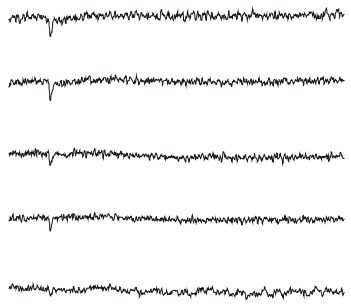
F

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (100 µmol/l)

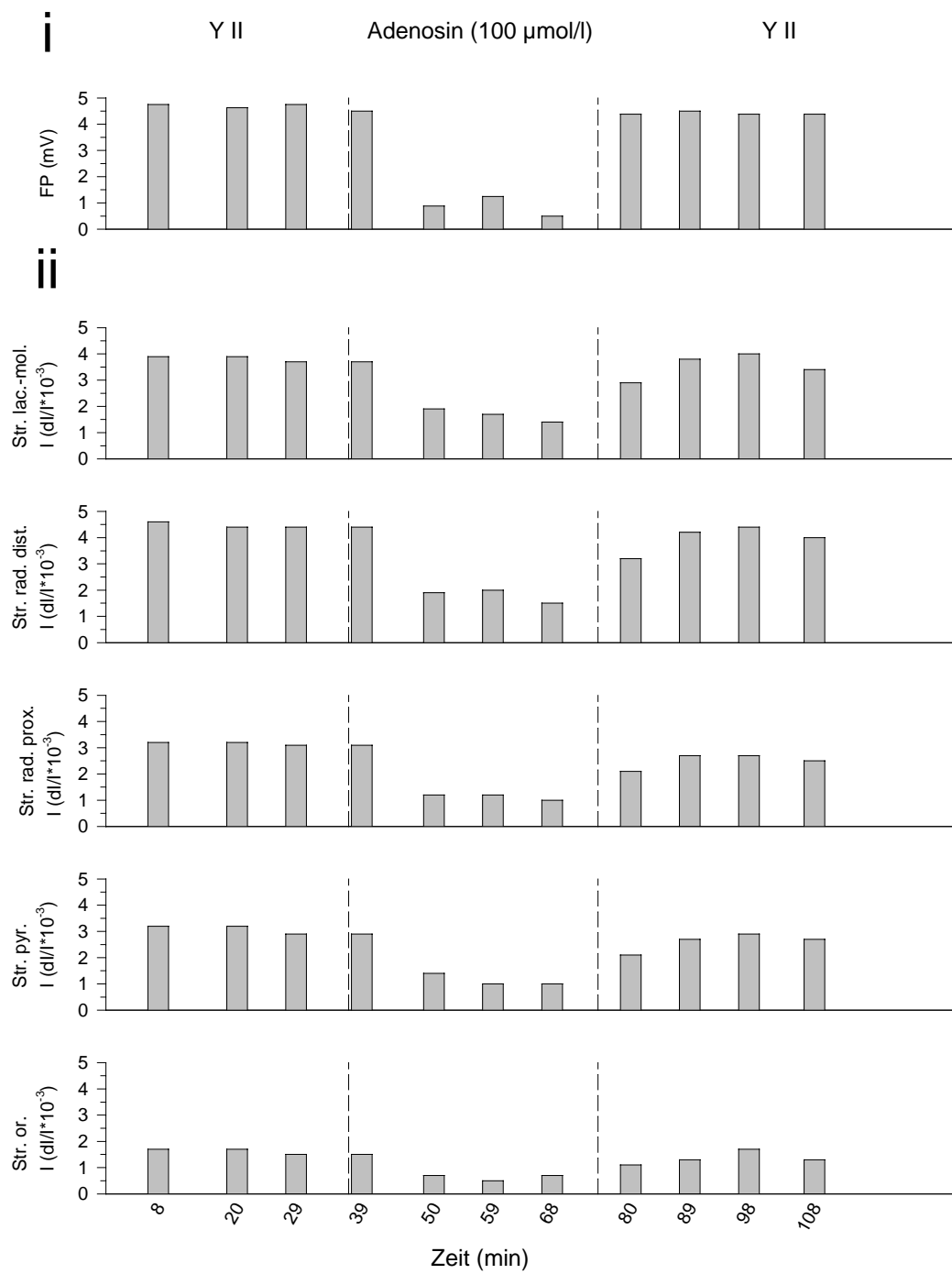


2×10^{-3}
d/l/l
200 ms

Periode 3
YII

G

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



H

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

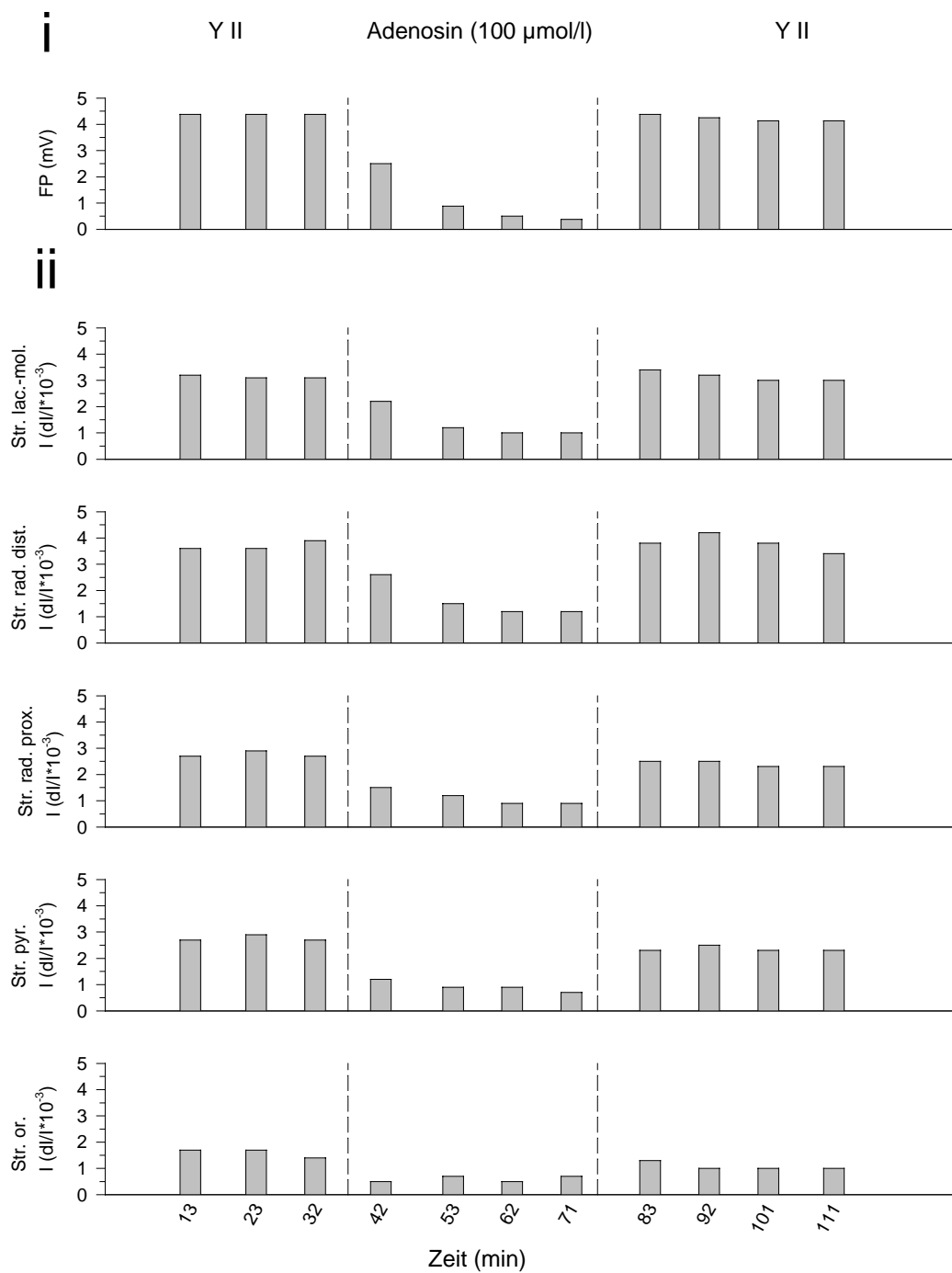
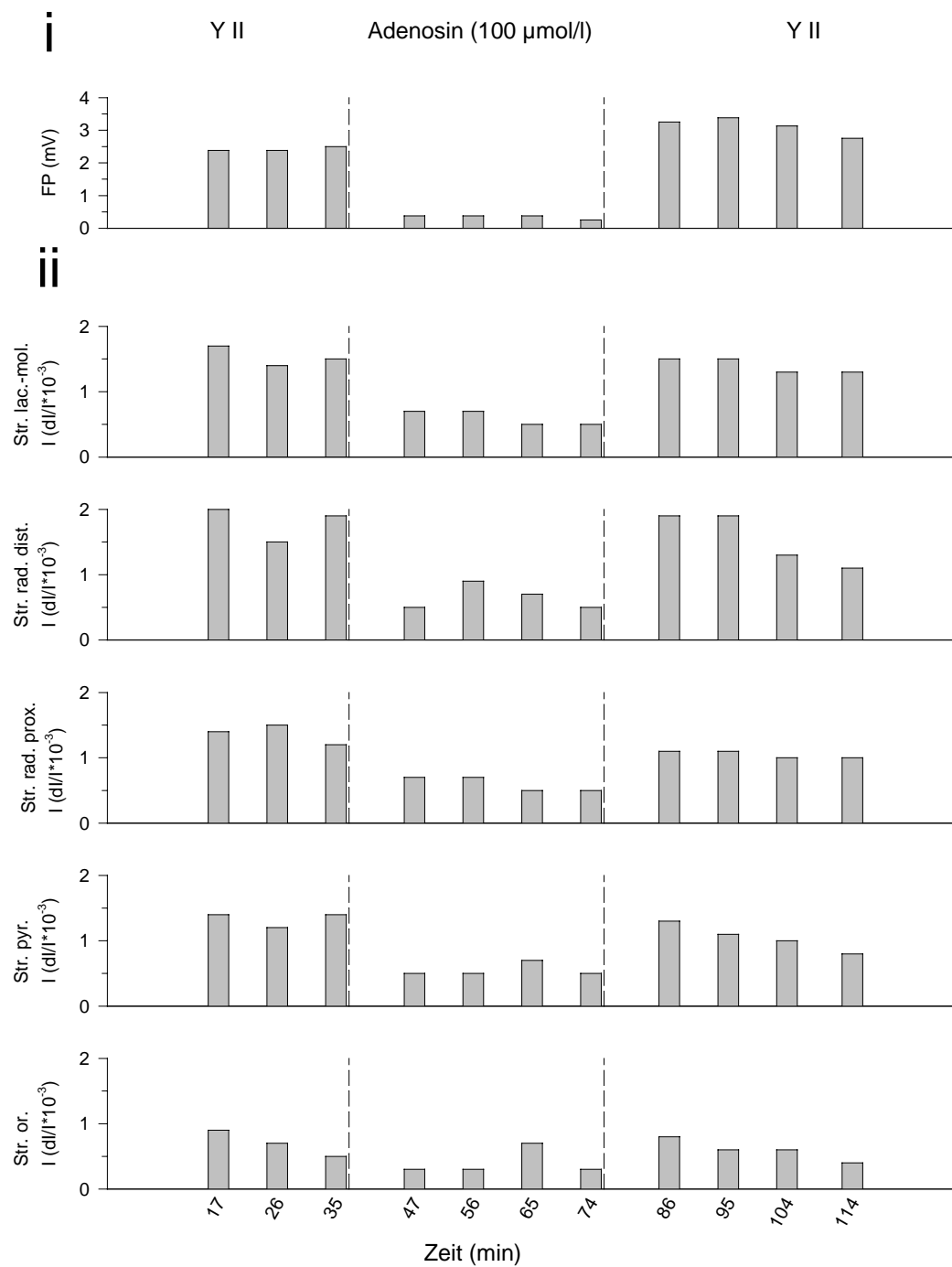


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

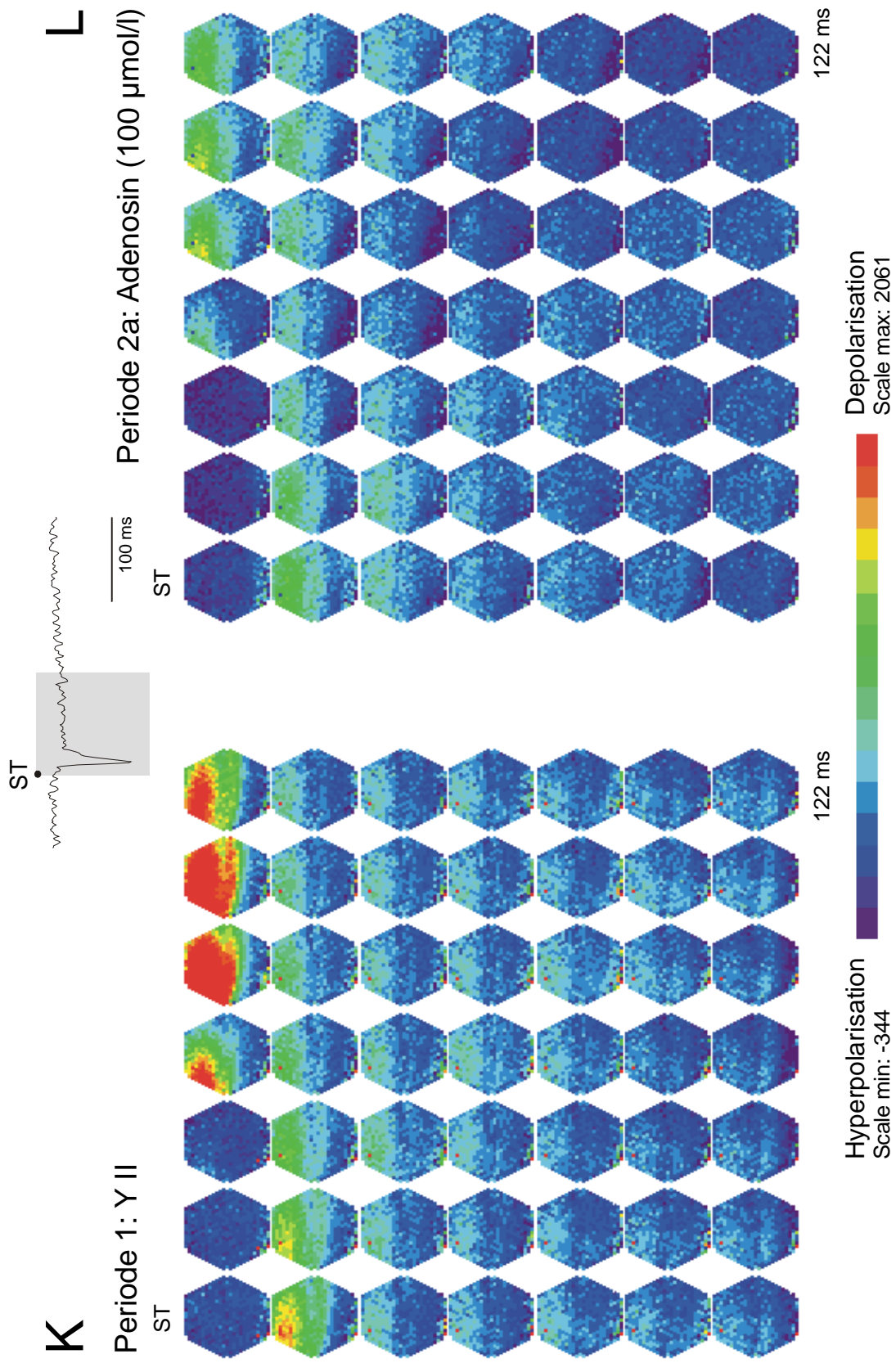


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

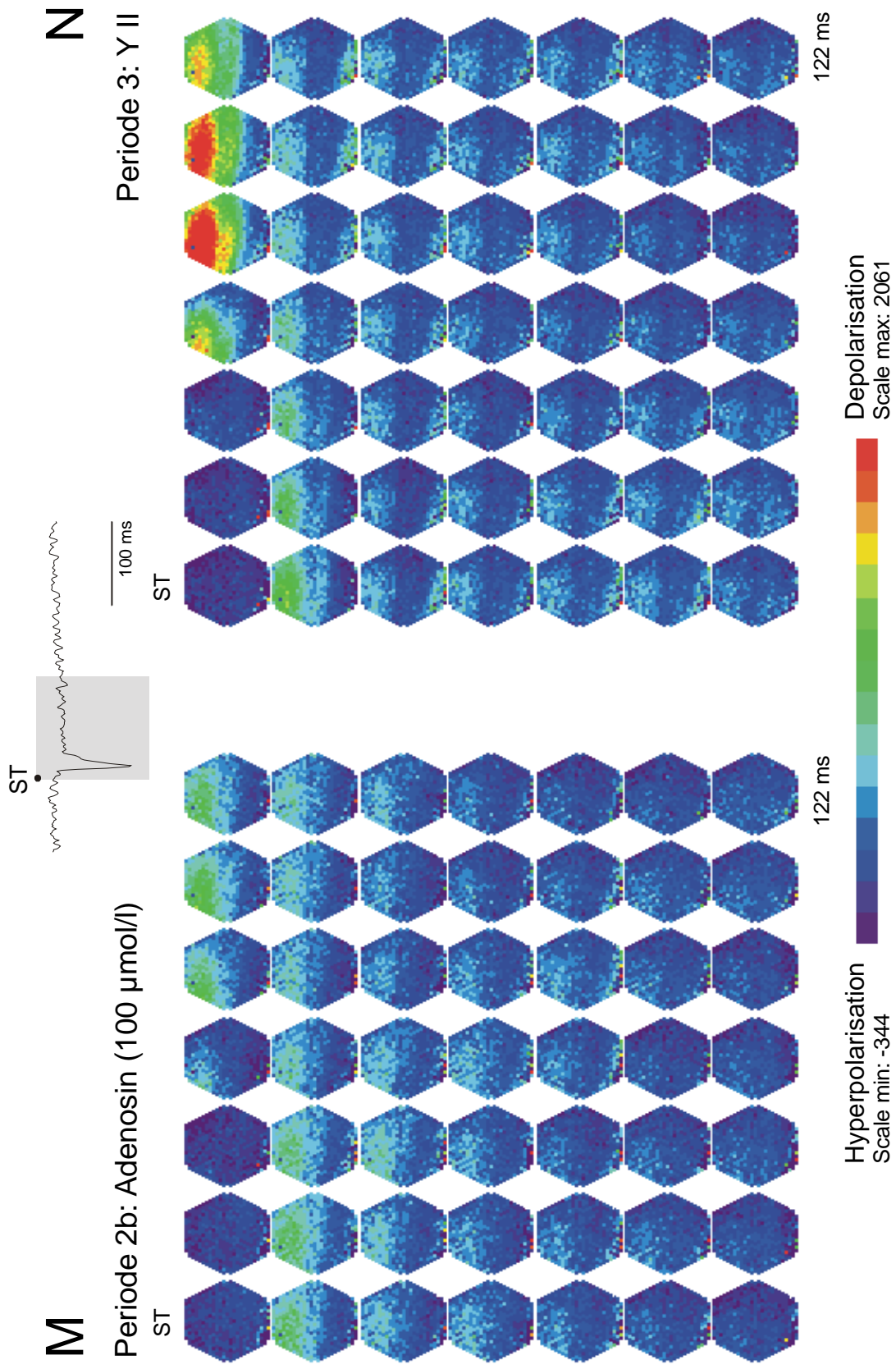


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

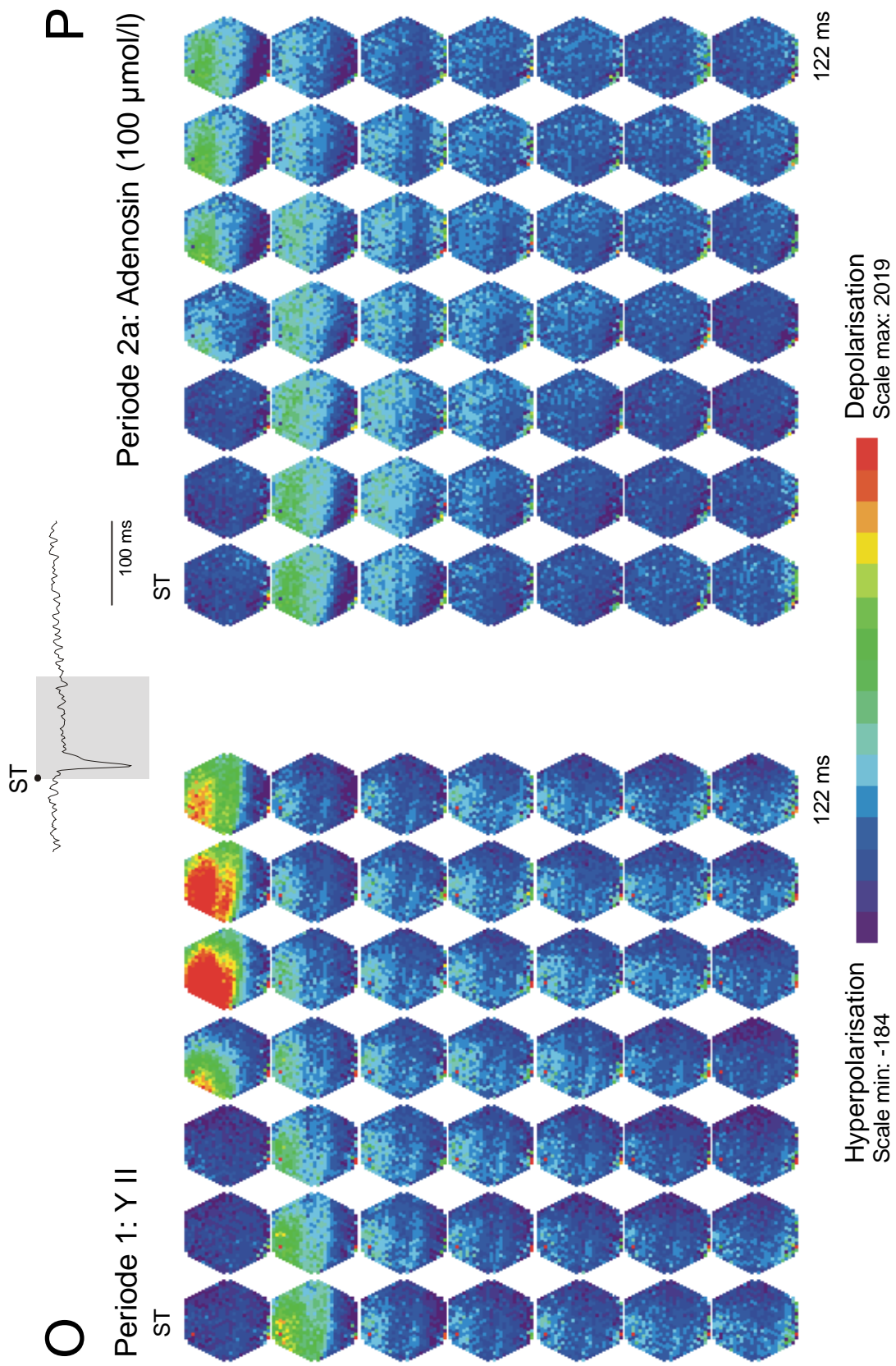


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

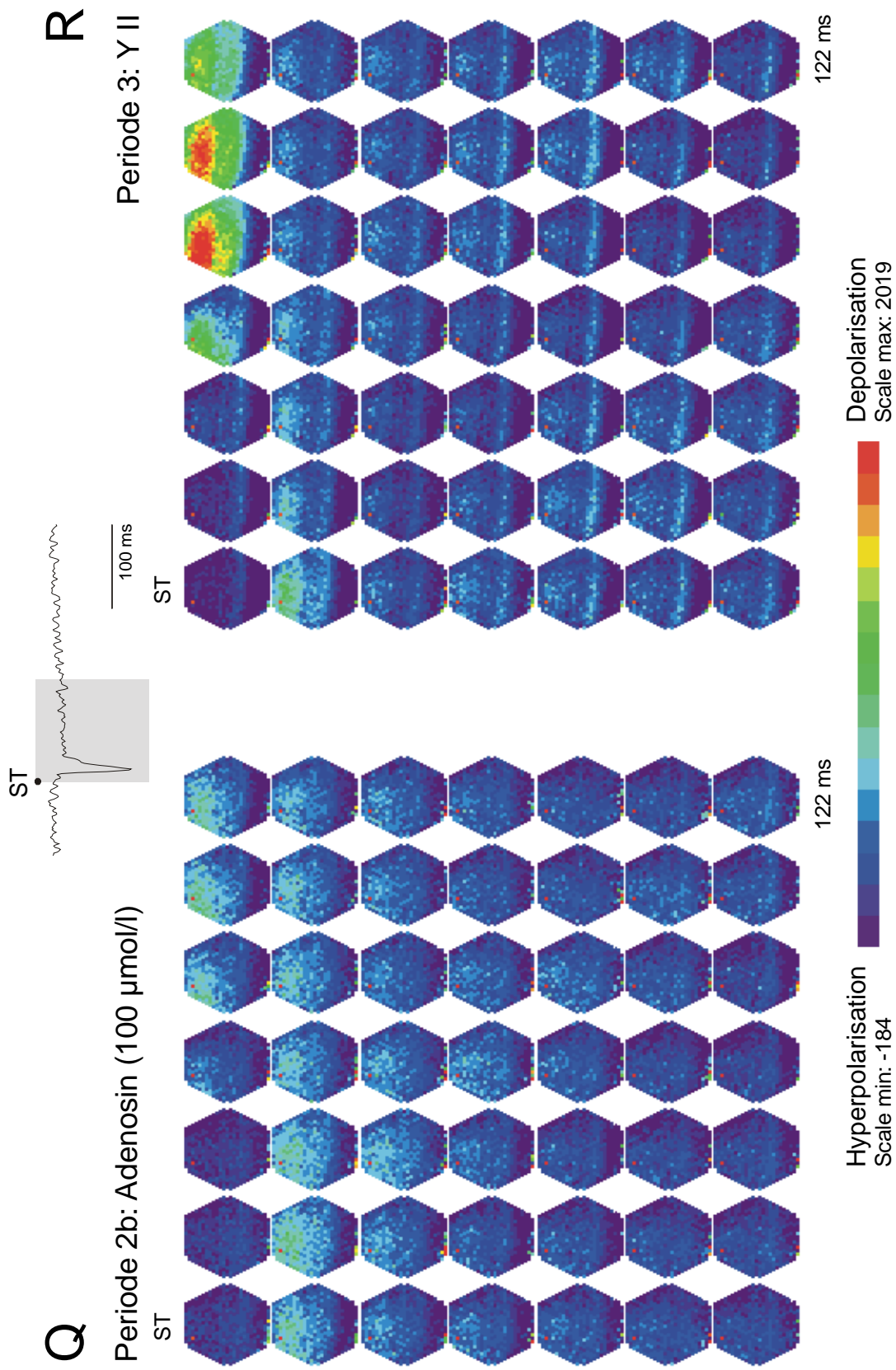


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

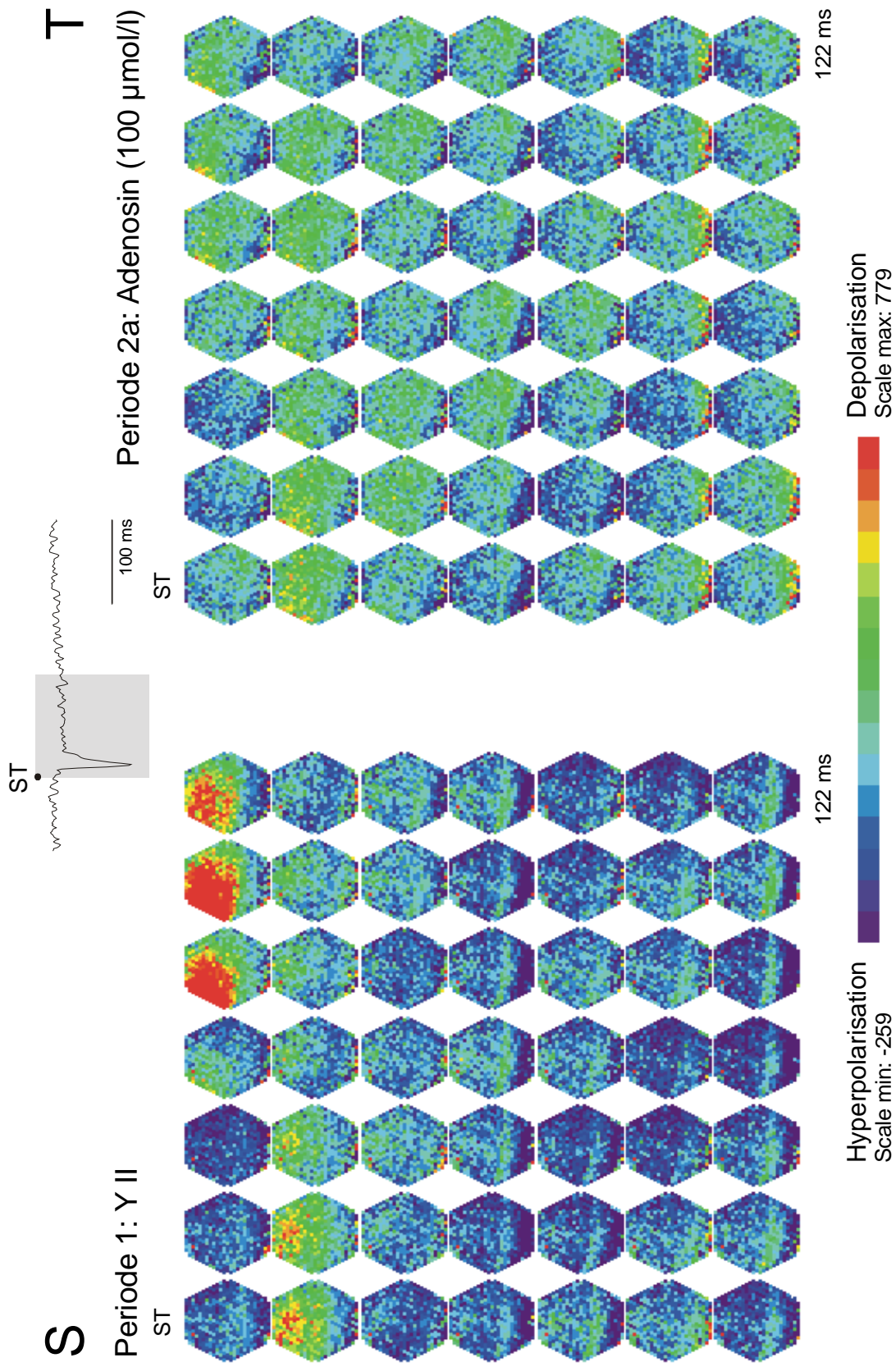


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

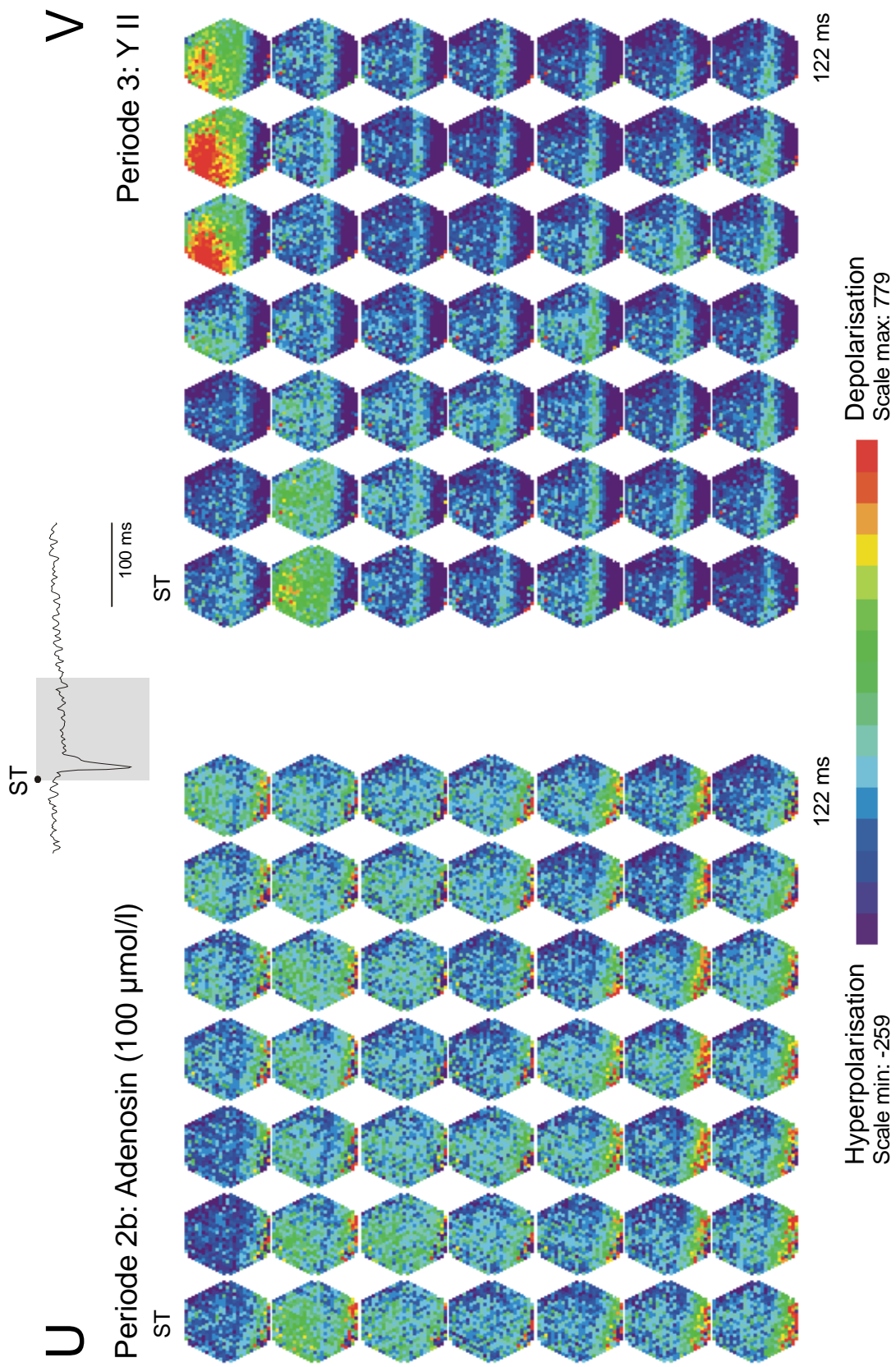


Abb.: 3-1 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

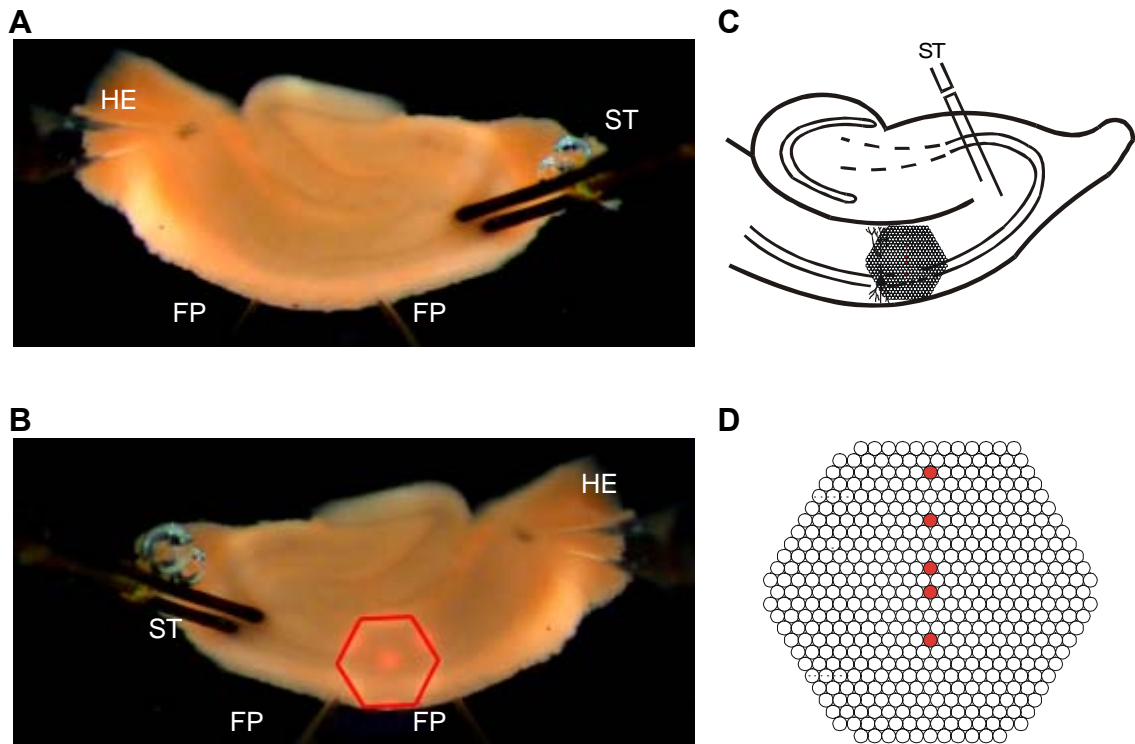


Abb. 3-2:

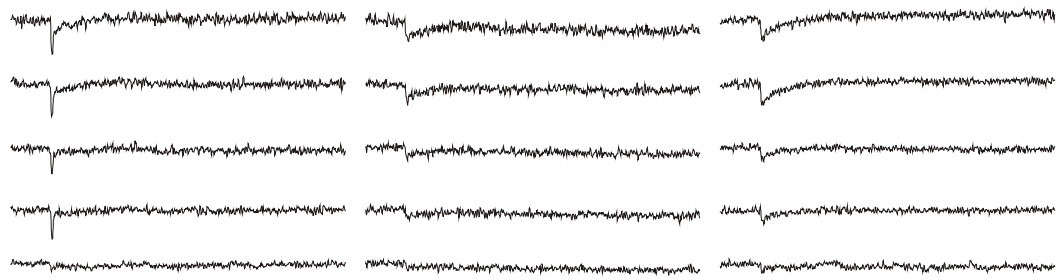
Wirkung von Adenosin ($100 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

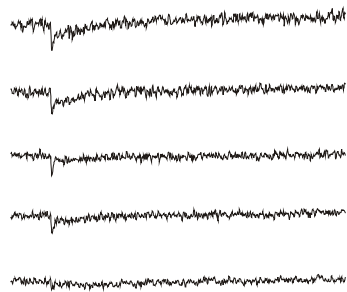
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (100 µmol/l)

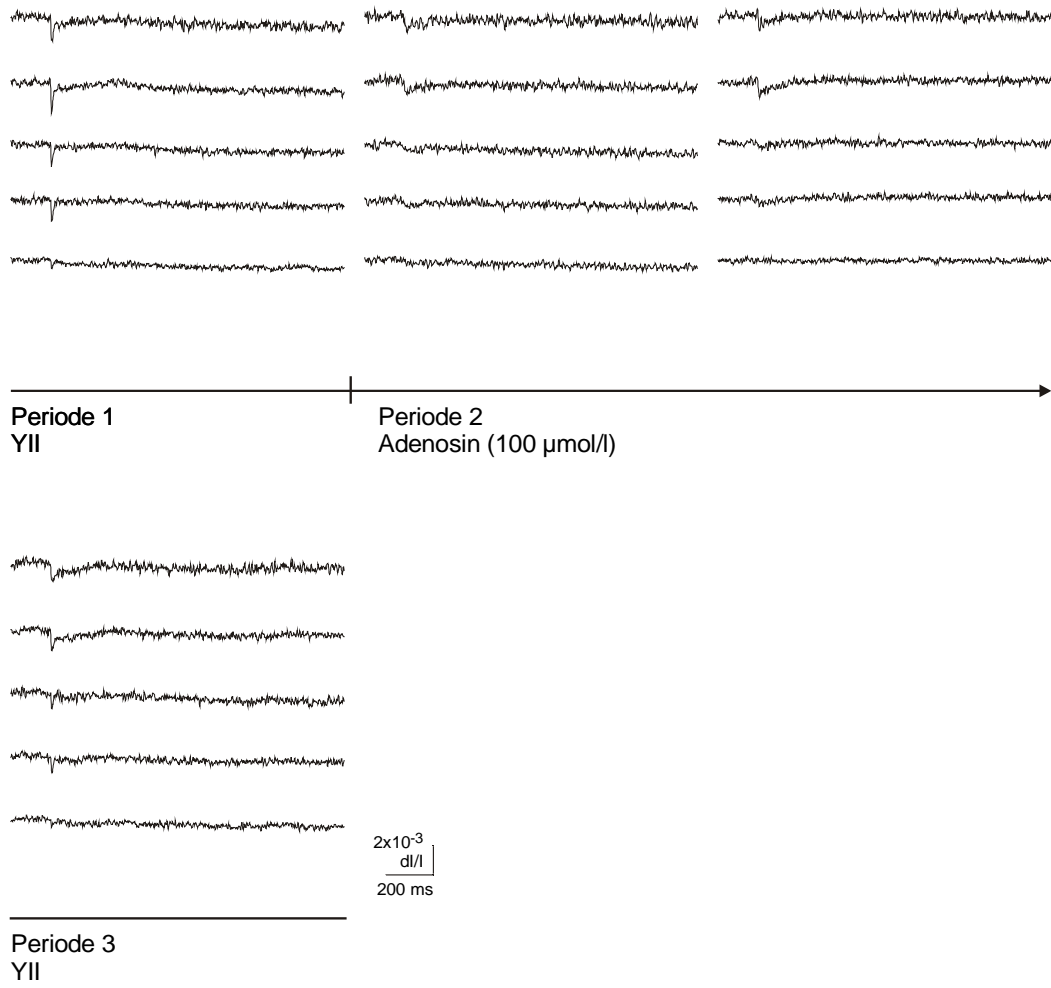


2×10^{-3}
d/l/l
200 ms

Periode 3
YII

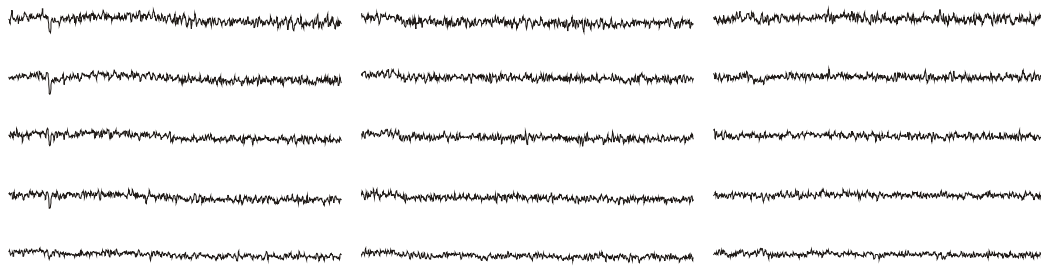
E

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

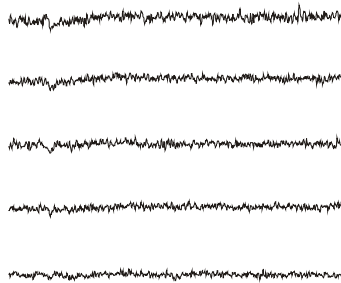


F

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



_____|_____→
 Periode 1 Periode 2
 YII Adenosin (100 µmol/l)

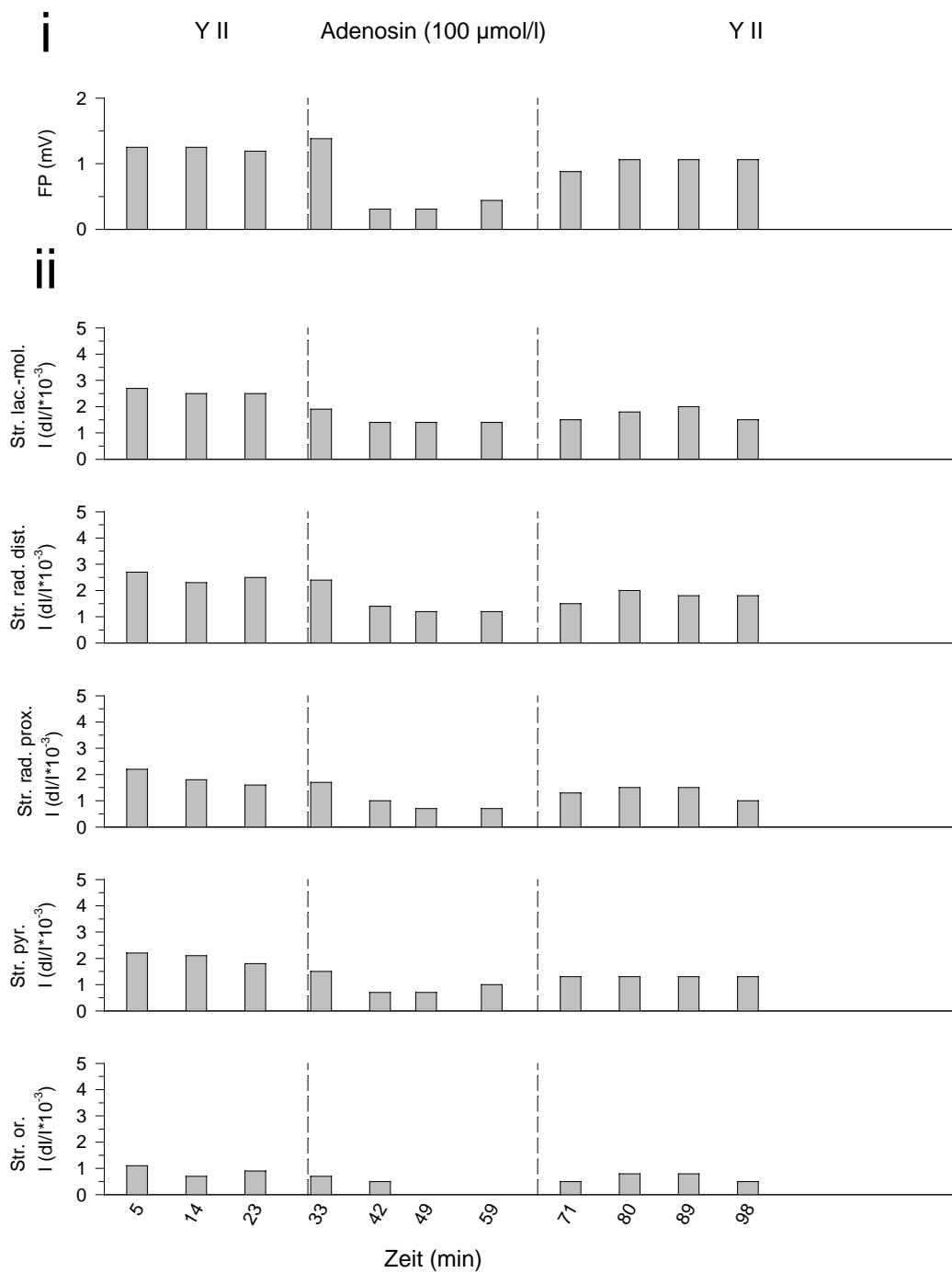


2×10^{-3}
 $\frac{dV}{dt}$
 200 ms

 Periode 3
 YII

G

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



H

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

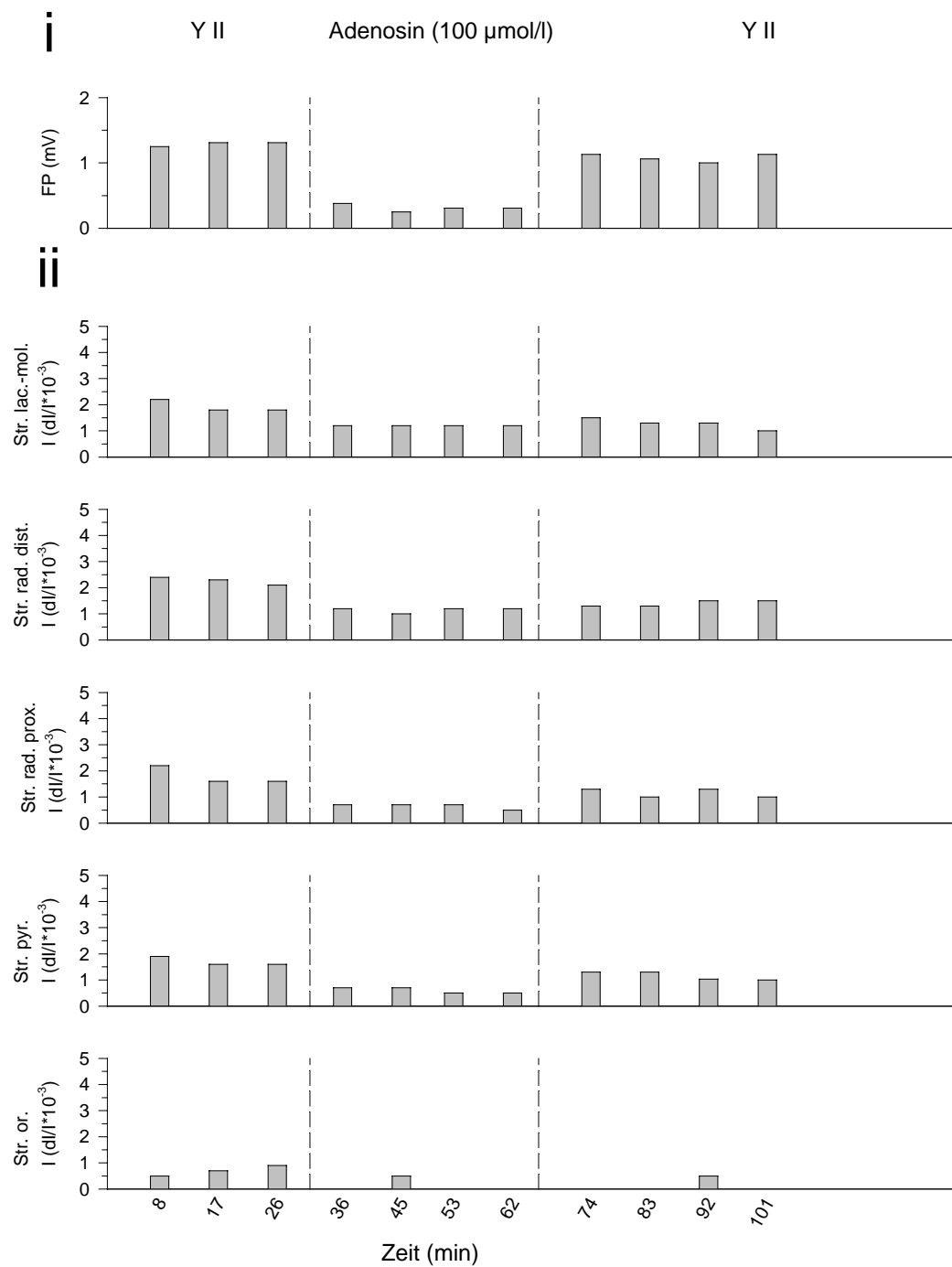
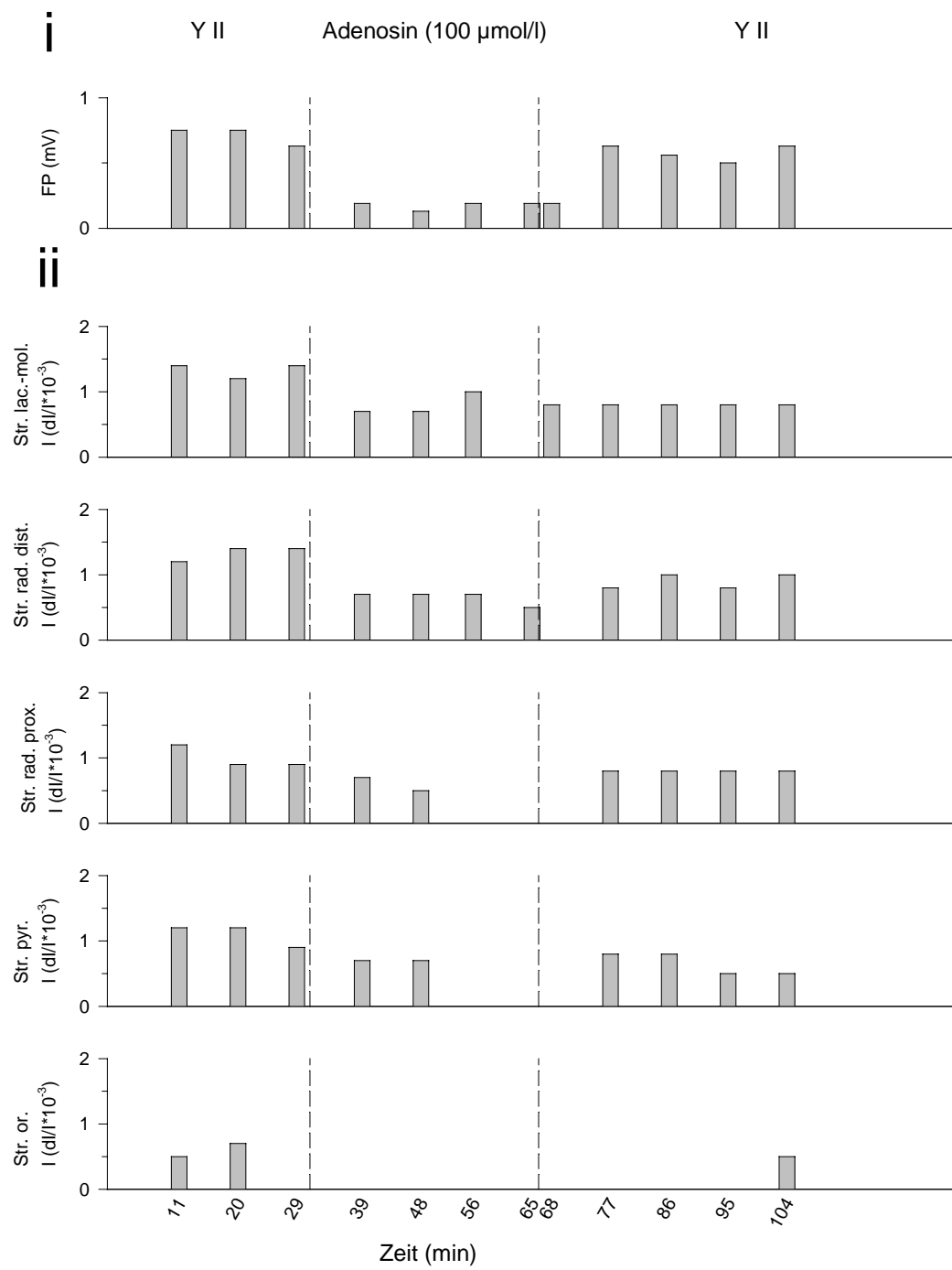


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

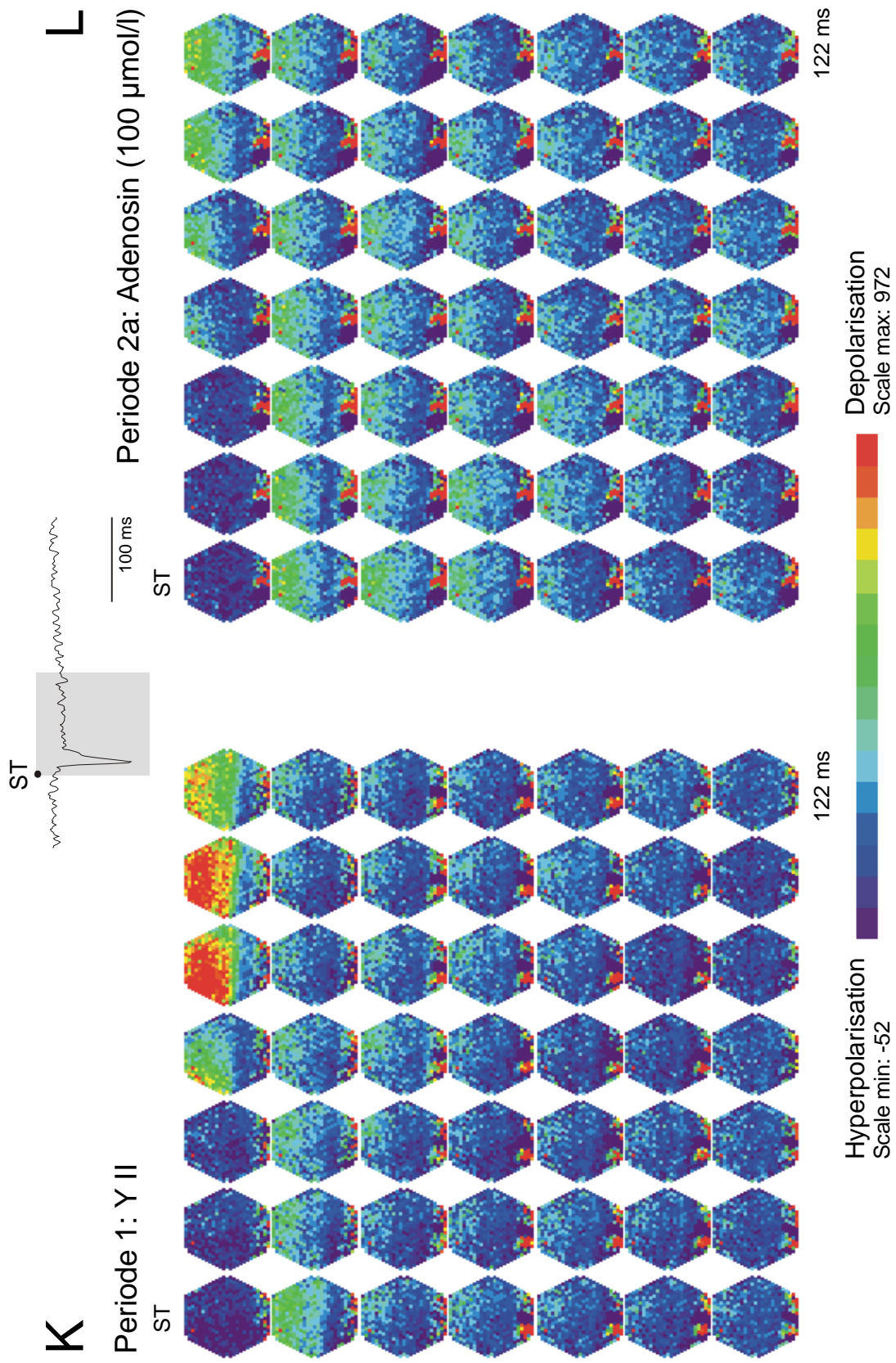


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

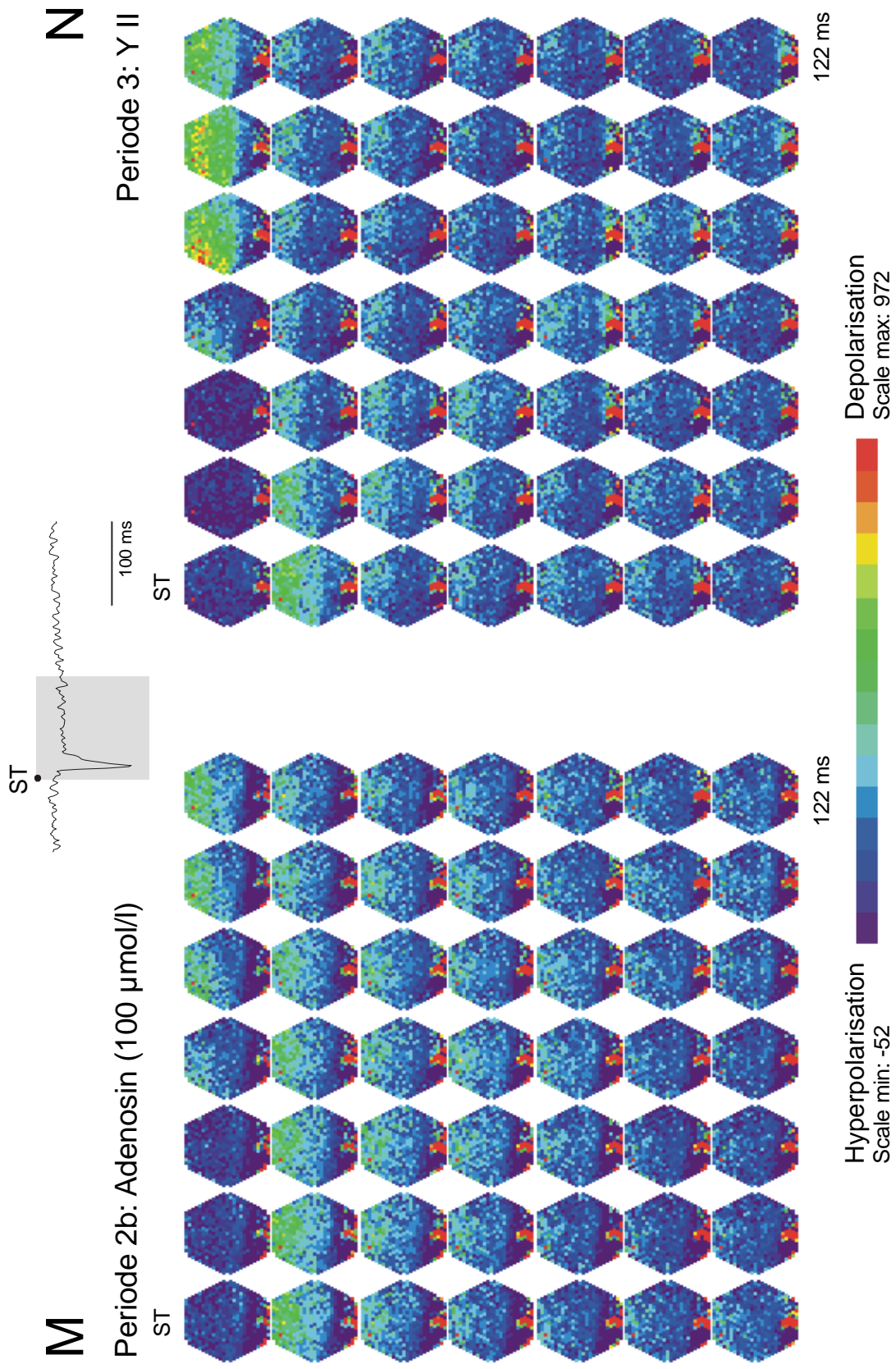


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

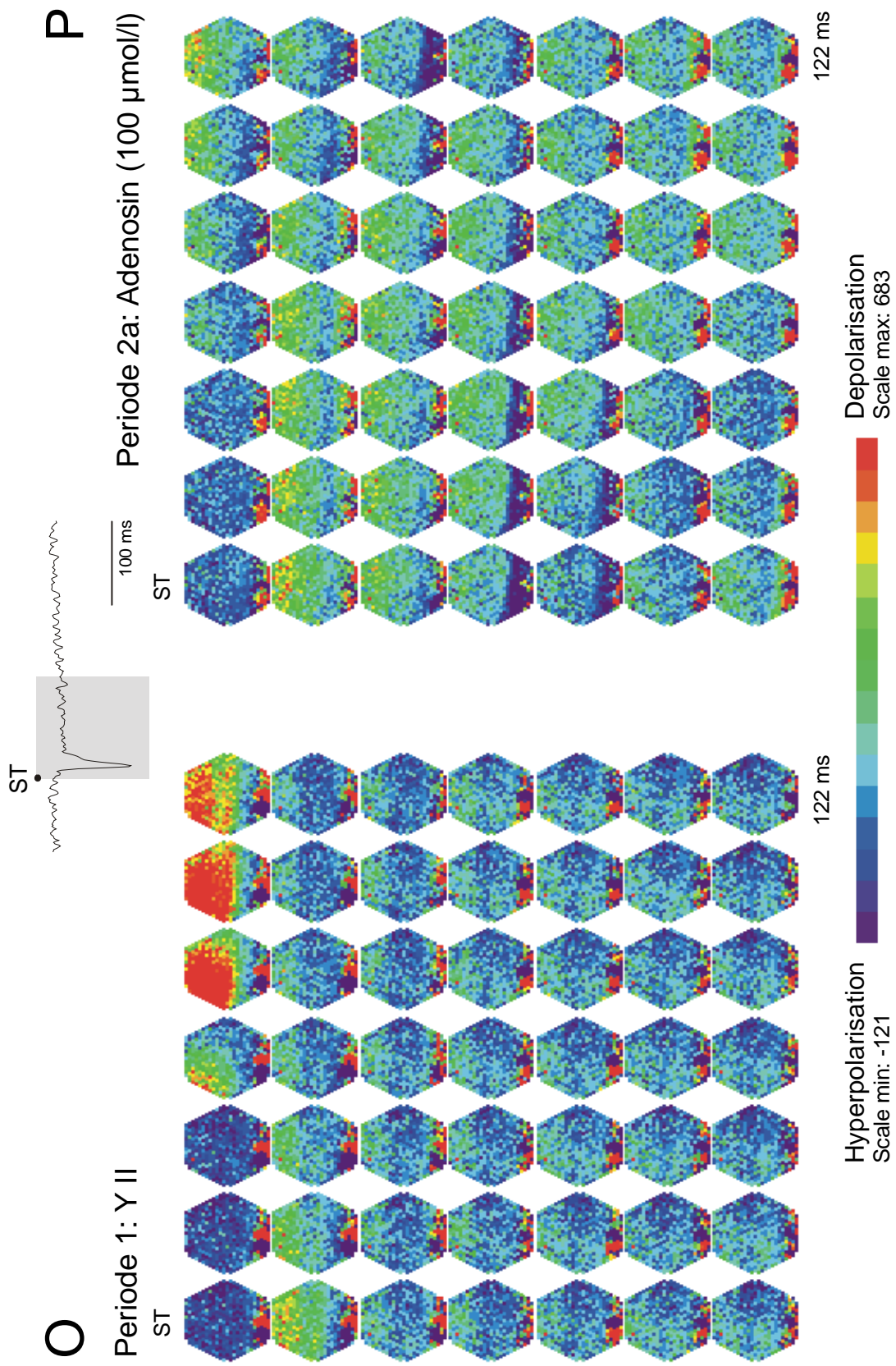


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

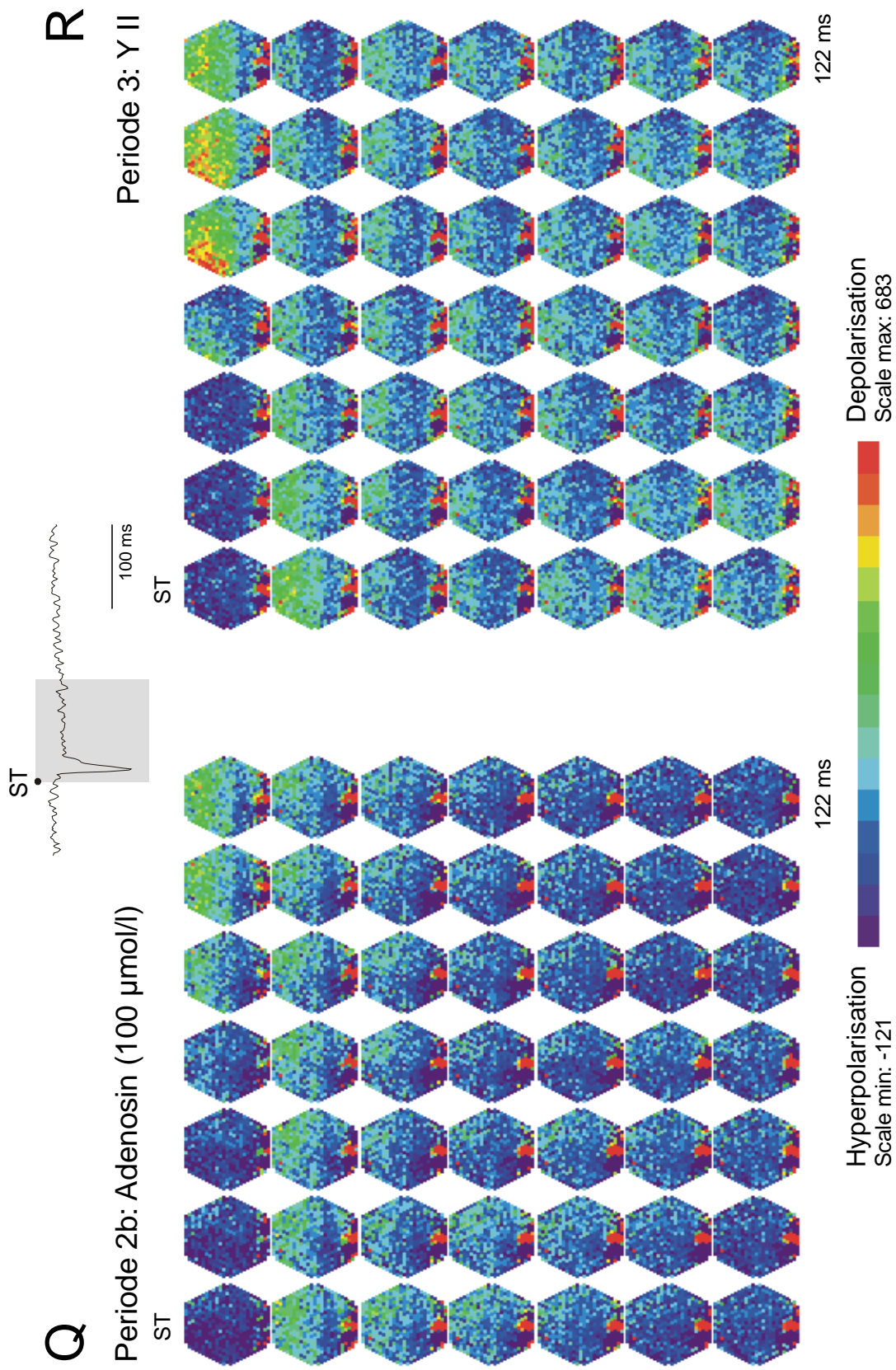


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

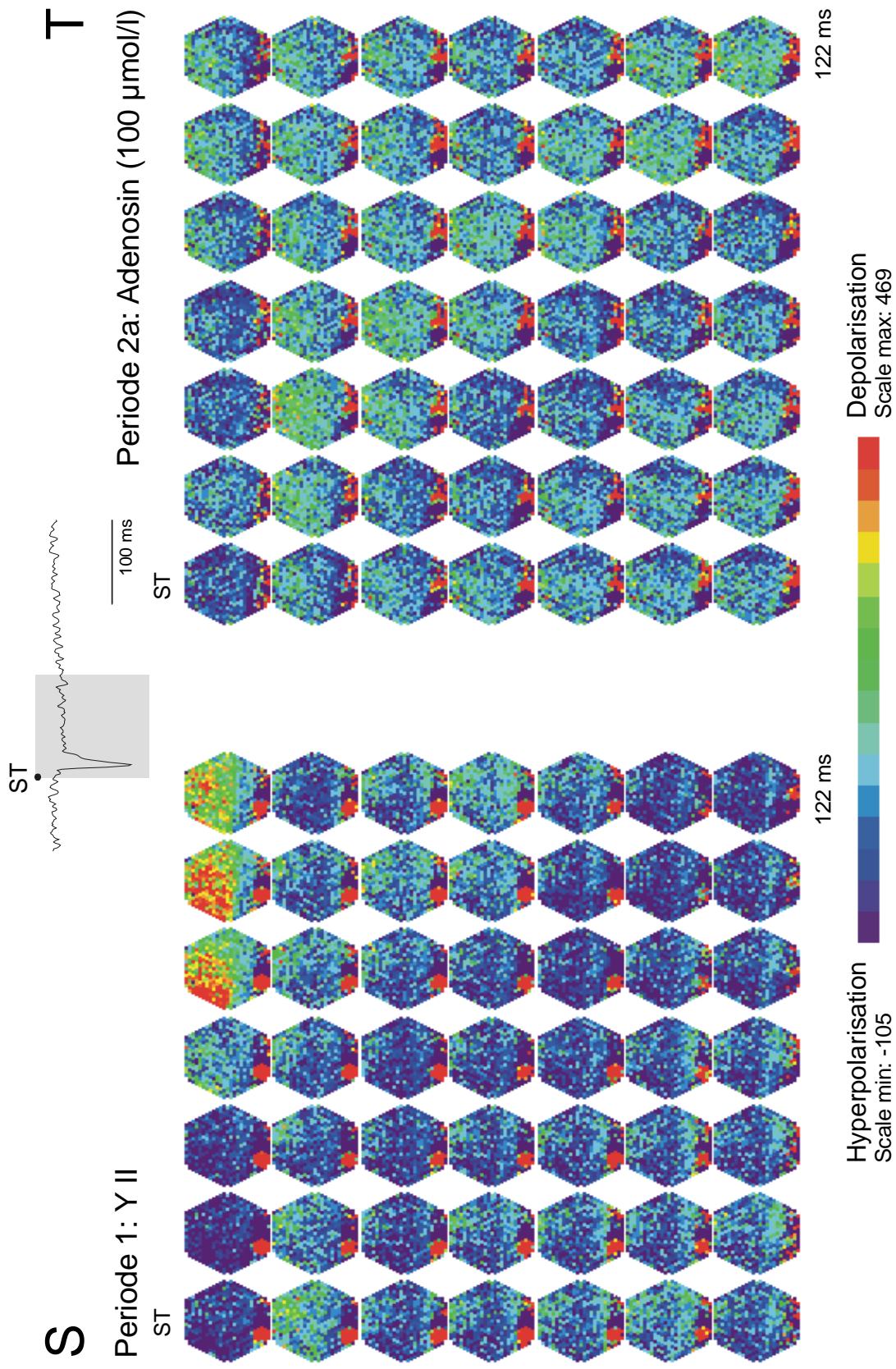


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

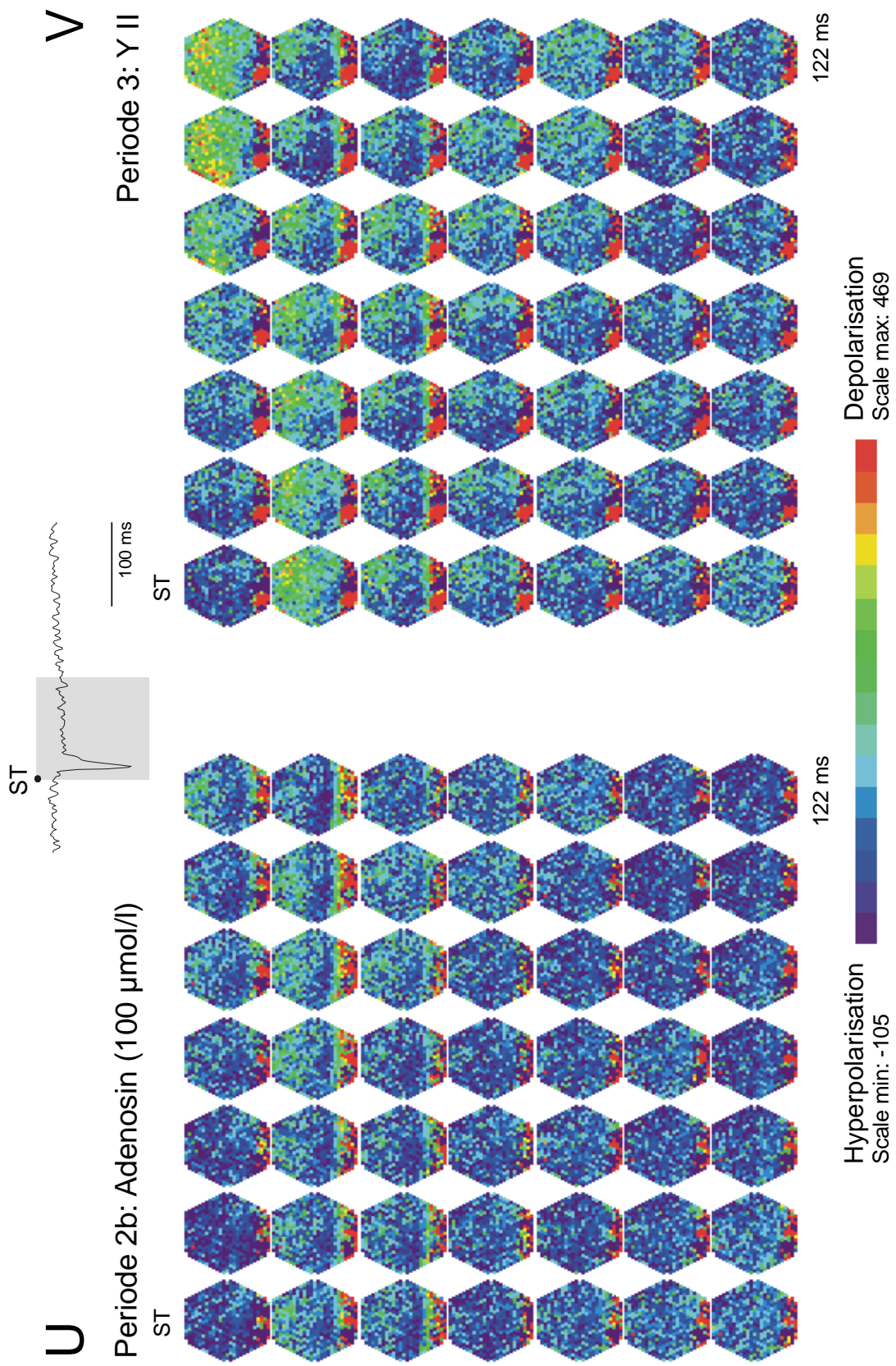


Abb.: 3-2 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

3.1.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 $\mu\text{mol/l}$

In einer zweiten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 50 $\mu\text{mol/l}$ auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 Iii bis Abb. 3-8 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-8 F und Iii; Tab. 3-5) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μA) 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-8 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-8 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p= 0,394	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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (n=3)
Versuch Nr. 1	1,6 +/- 0,2	2,2 +/- 0,1	2,2 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	1,3 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1
Versuch Nr. 3	4,3 +/- 0,3	3,6 +/- 0,4	3,9 +/- 0,2	3,4 +/- 0,2	1,8 +/- 0,2	3,3 +/- 0,0
Versuch 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 Nr. 5	1,6 +/- 0,2	1,9 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2	2,2 +/- 0,2	1,5 +/- 0,2	2,3 +/- 0,1
Versuch Nr. 6	1,1 +/- 0,1	2,4 +/- 0,0	2,4 +/- 0,1	2,6 +/- 0,0	2,1 +/- 0,0	3,1 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=6)	1,8 +/- 0,5	2,2 +/- 0,3	2,4 +/- 0,4	2,4 +/- 0,3	1,6 +/- 0,2	2,0 +/- 0,5
P 2	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)
Versuch Nr. 1	0,9 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,1 +/- 0,0	0,9 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 2	0,7 +/- 0,1	1,4 +/- 0,0	1,6 +/- 0,1	2,2 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1	0,2 +/- 0,0
Versuch Nr. 3	2,4 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,6 +/- 0,2	2,3 +/- 0,2	1,8 +/- 0,4	3,4 +/- 0,8
Versuch Nr. 4	0,6 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,5 +/- 0,0
Versuch Nr. 5	0,7 +/- 0,1	0,9 +/- 0,0	1,0 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,6 +/- 0,0
Versuch Nr. 6	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 (n=6)	1,0 +/- 0,3	1,4 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3	1,3 +/- 0,2	1,1 +/- 0,5
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	44,4	36,4	33,3	33,3	18,8	45,0
Signifikanz	MWRS- Test: p=0,041	t-Test: p=0,077	t-Test: p=0,099	t-Test: p=0,080	t-Test: p=0,210	t-Test: 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 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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (n=3)
Versuch Nr. 1	0,8 +/- 0,0	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	0,7 +/- 0,0	0,1 +/- 0,1
Versuch Nr. 2	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 Nr. 3	2,6 +/- 0,4	2,9 +/- 0,4	3,1 +/- 0,3	2,4 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	2,4 +/- 0,6
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 Nr. 5	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 Nr. 6	0,8 +/- 0,0	1,8 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2	2,1 +/- 0,3	1,7 +/- 0,1	1,5 +/- 0,1
MW +/- SEM (n=6)	1,1 +/- 0,3	1,5 +/- 0,3	1,6 +/- 0,4	1,5 +/- 0,3	1,1 +/- 0,2	0,9 +/- 0,4
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 ⁻³
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: p=0,132	t-Test: p=0,127	t-Test: p=0,138	t-Test: p=0,155	t-Test: p=0,225	MWRS- Test: p=0,394

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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 μ mol/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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 μ mol/l zu einer deutlichen Intensitätsverminderung 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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 μ mol/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.

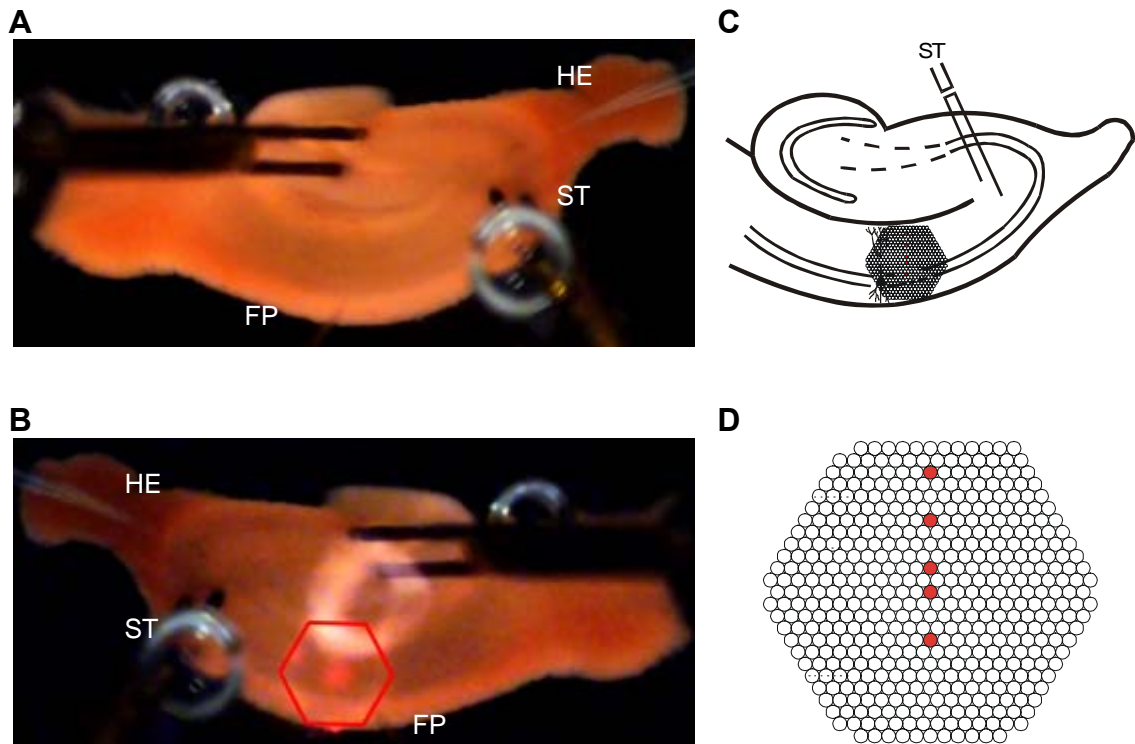


Abb. 3-3:

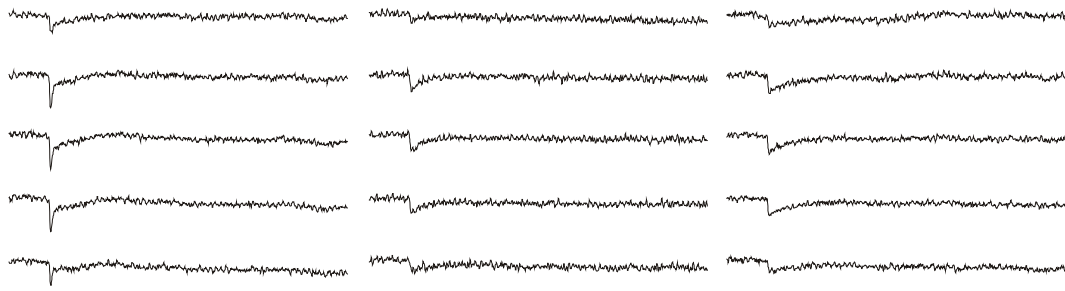
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

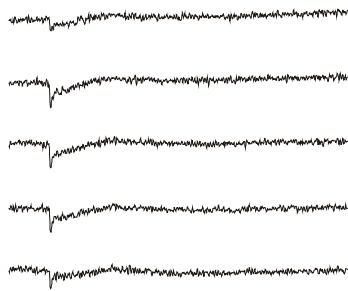
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
VII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

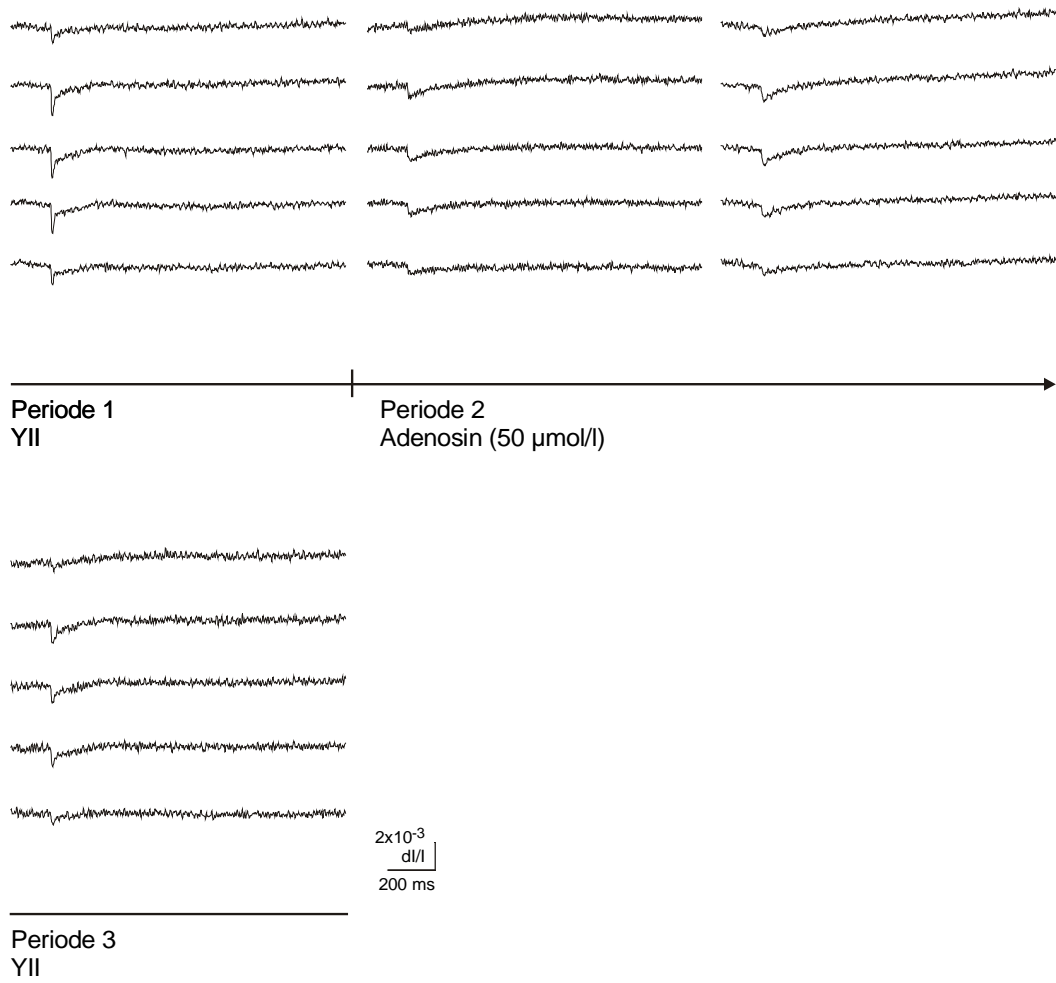


2×10^{-3}
dl/l
200 ms

Periode 3
VII

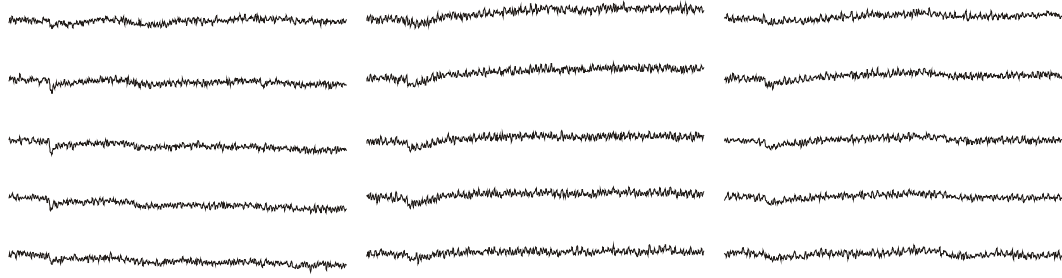
E

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



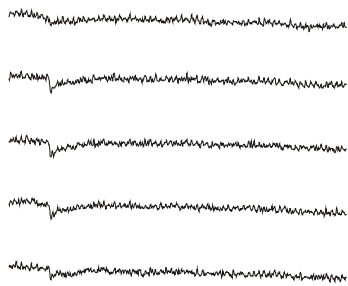
F

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

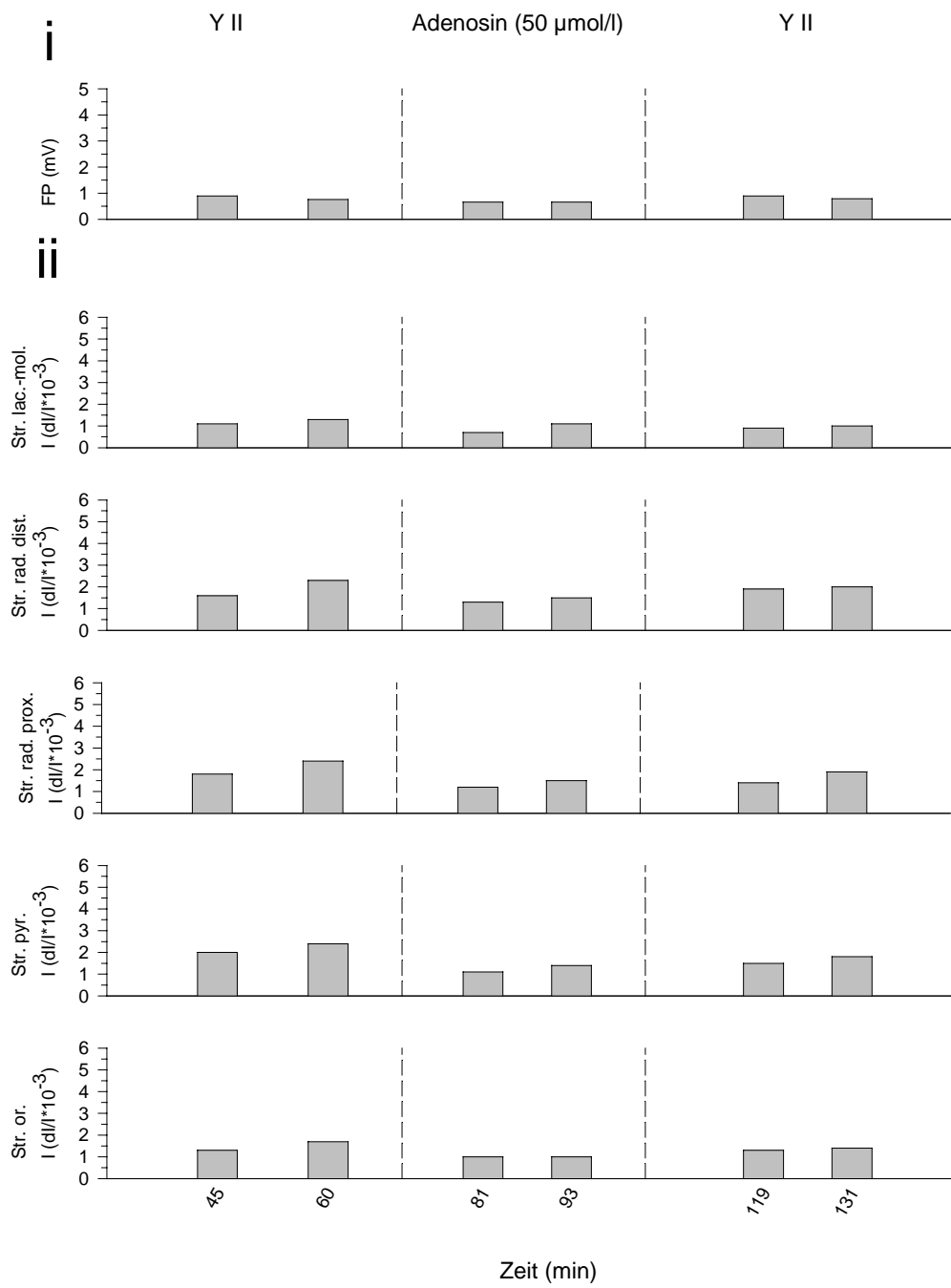


2×10^{-3}
d/l/l
200 ms

Periode 3
YII

G

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



H

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

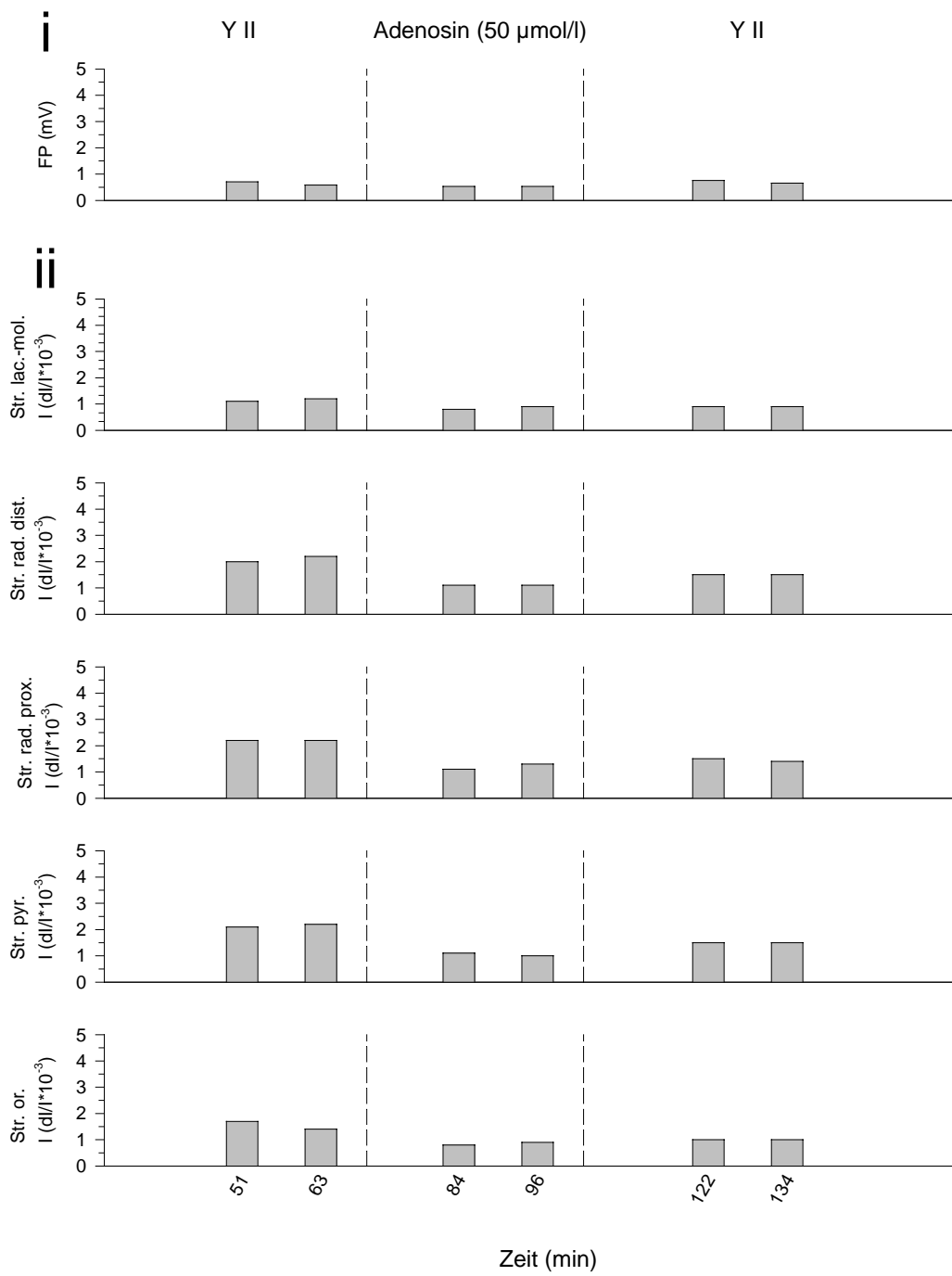
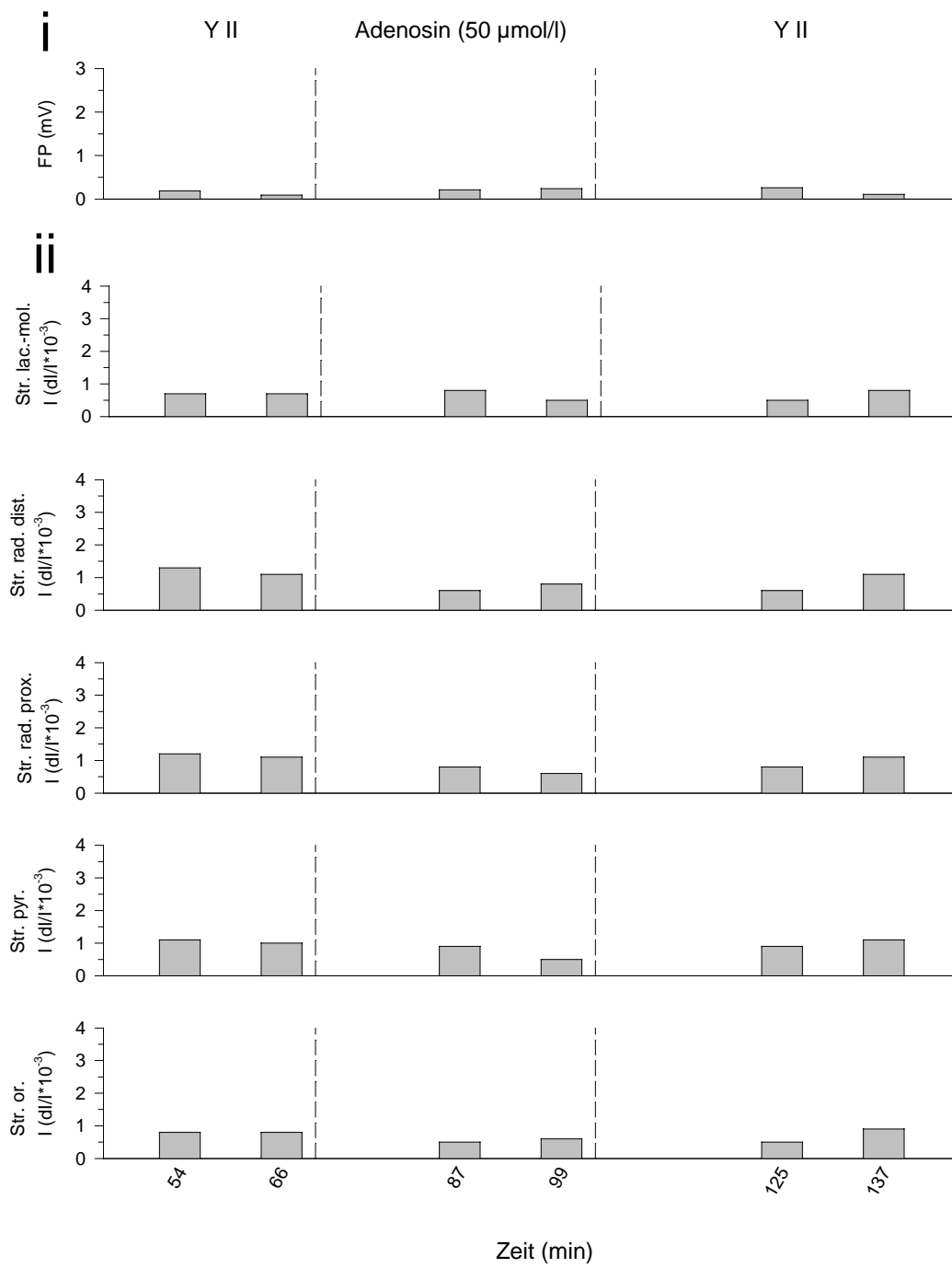


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

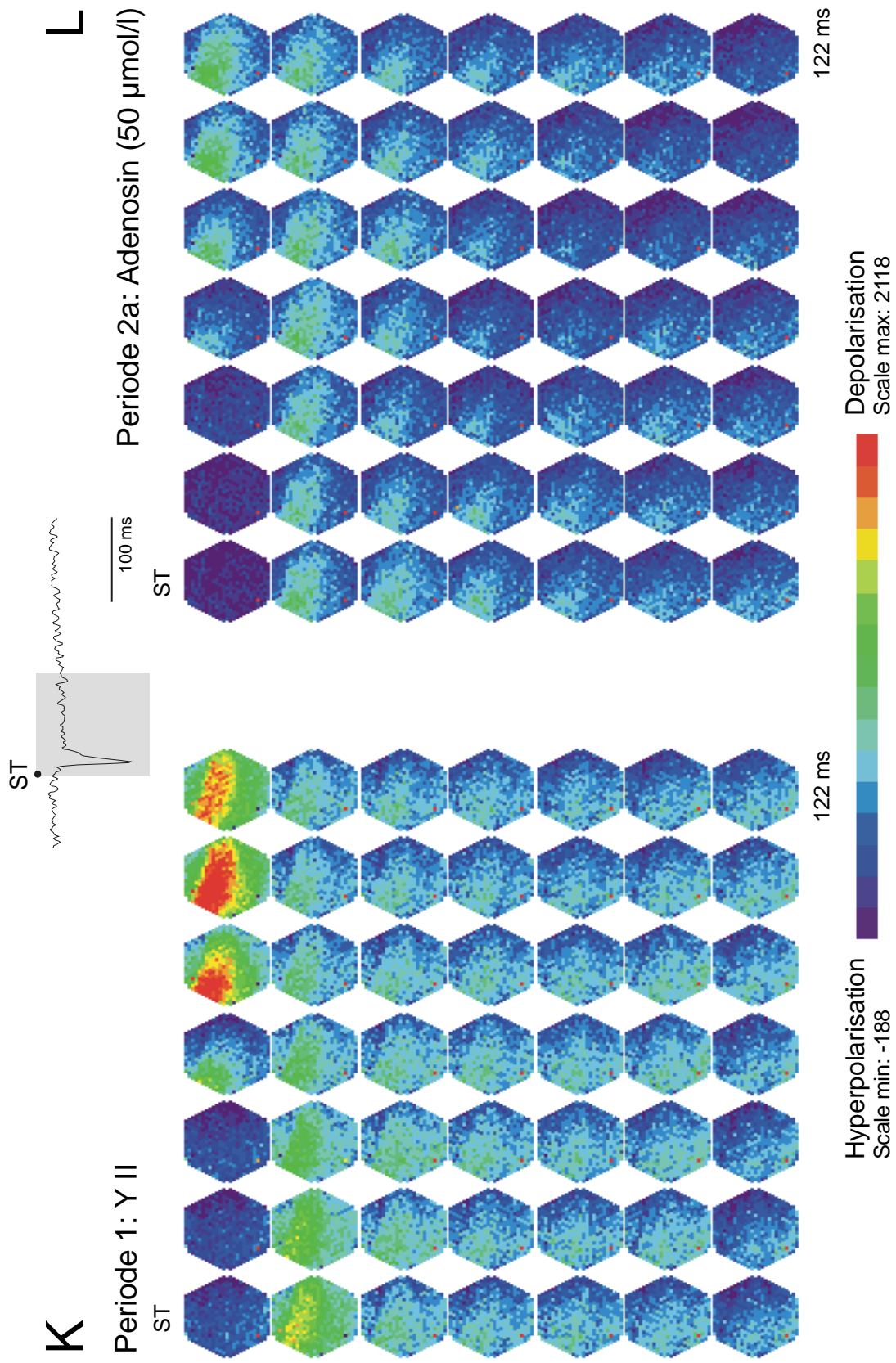


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

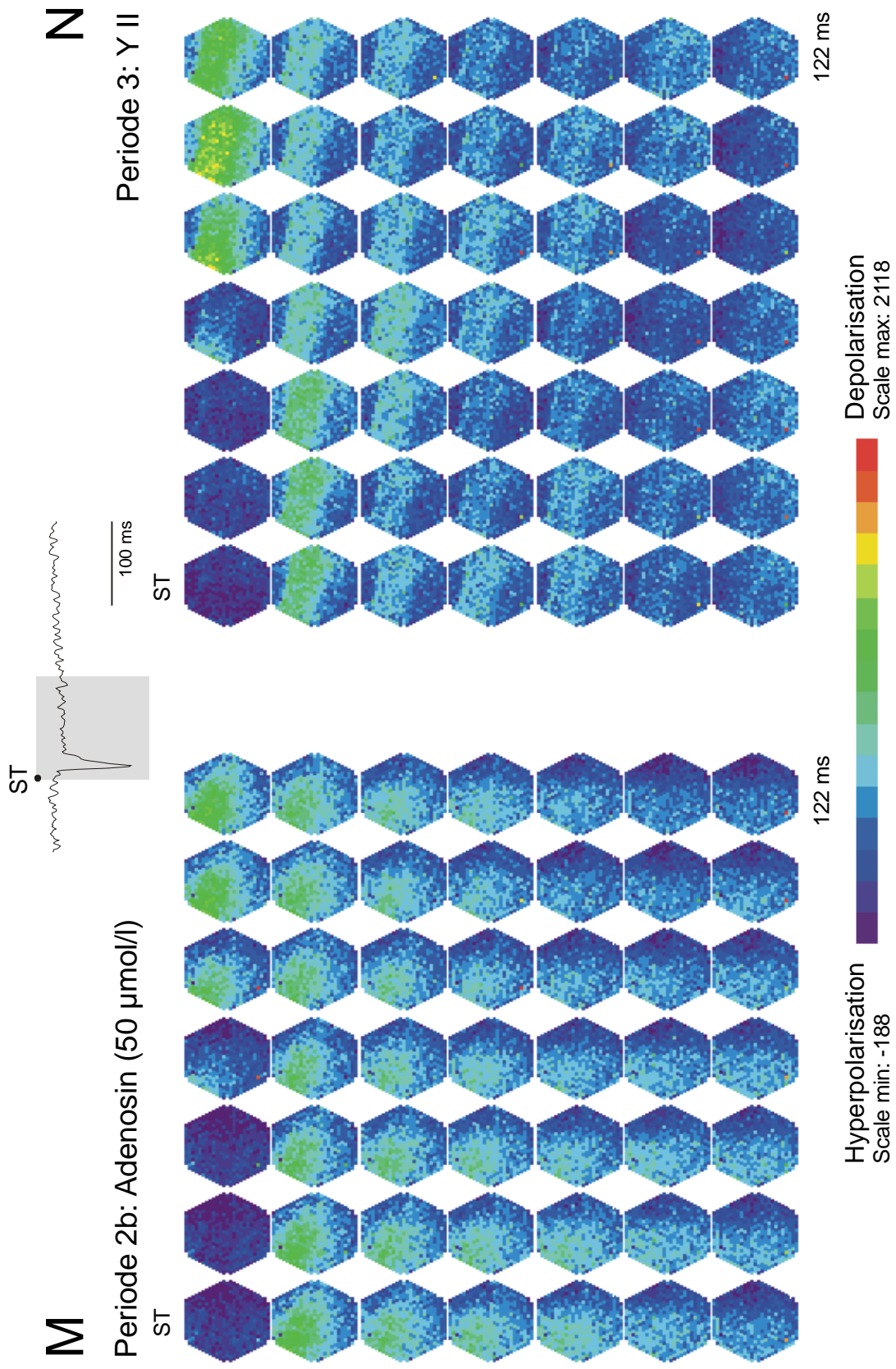


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

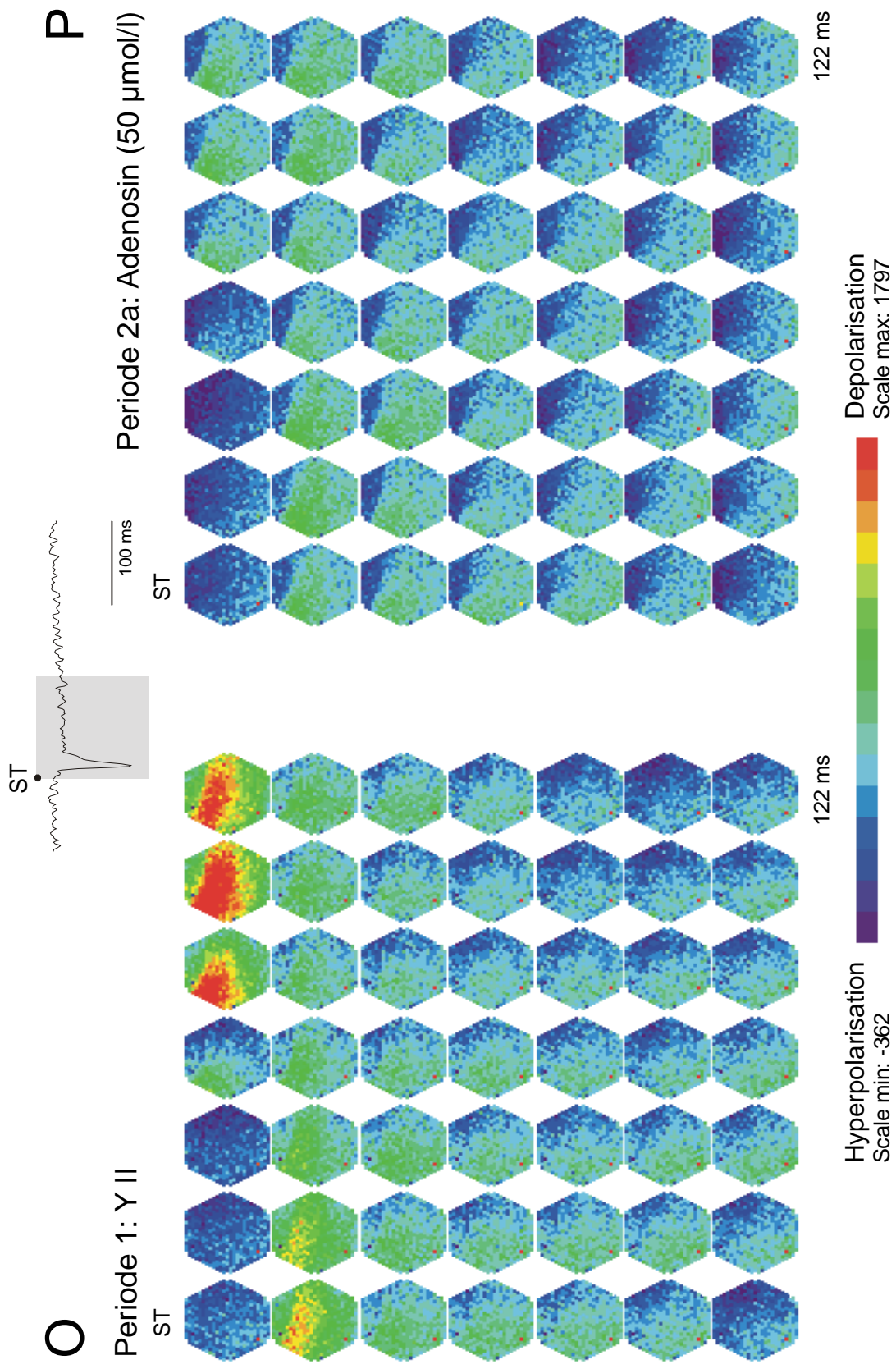


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

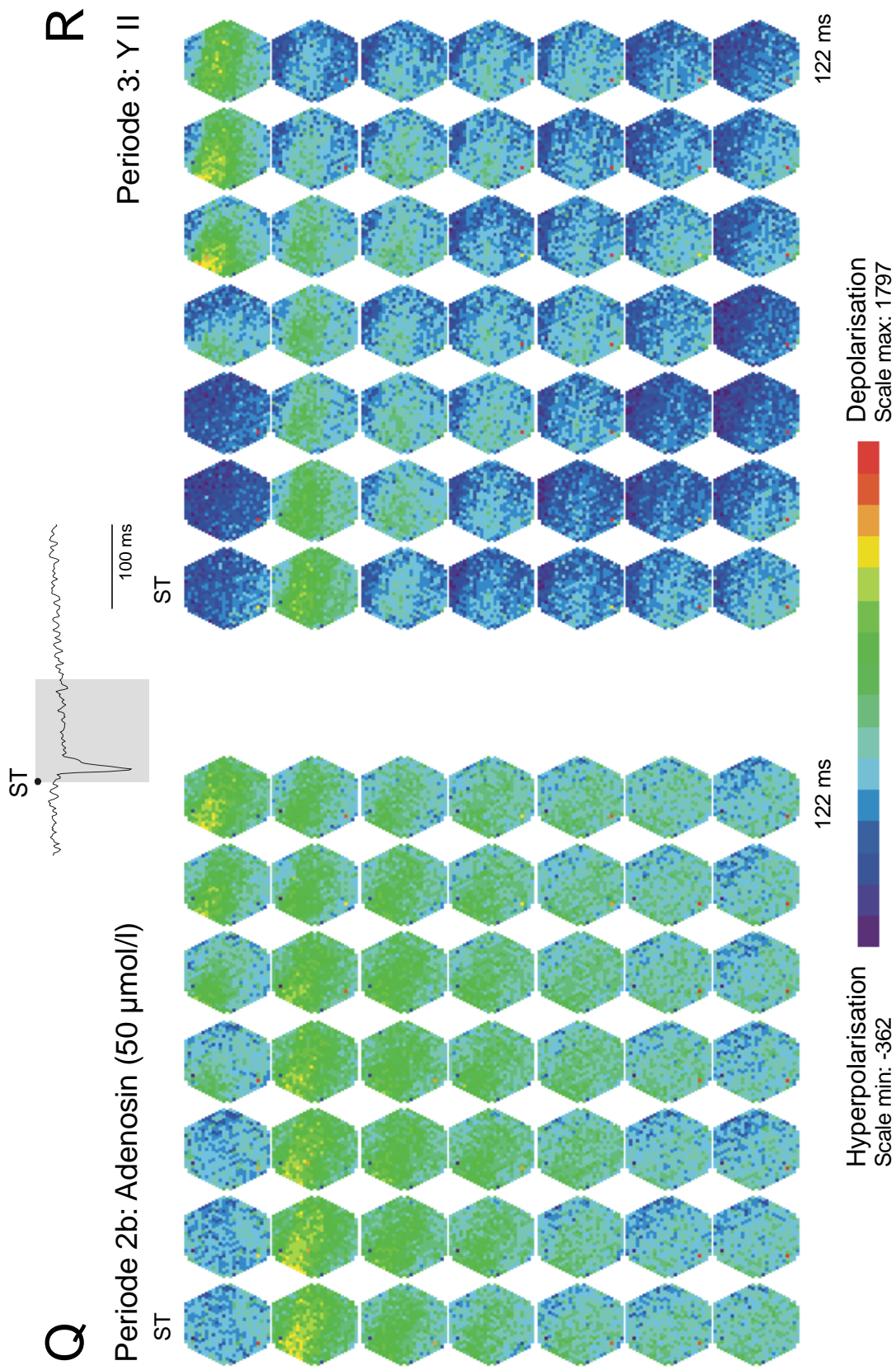


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

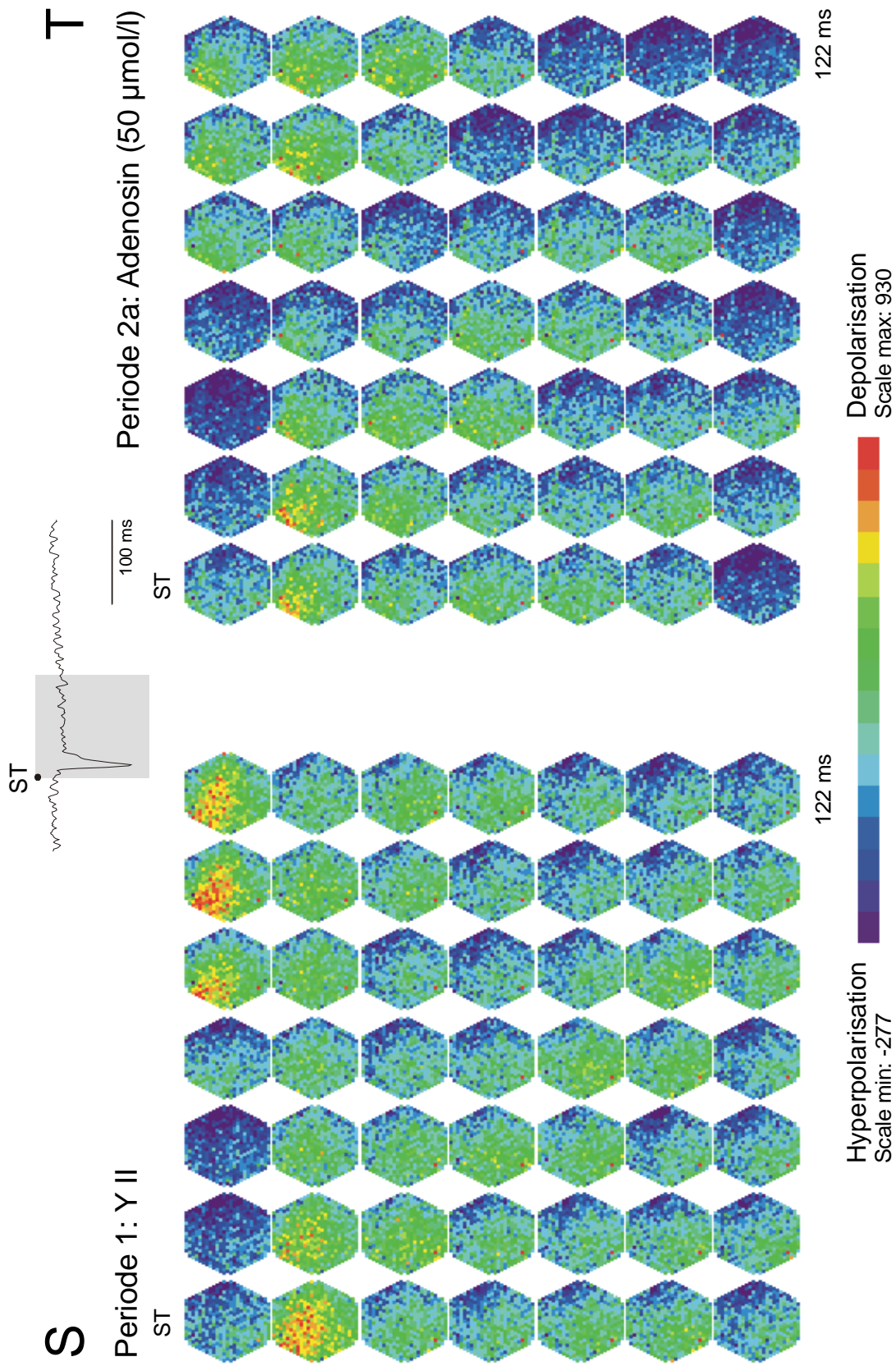


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

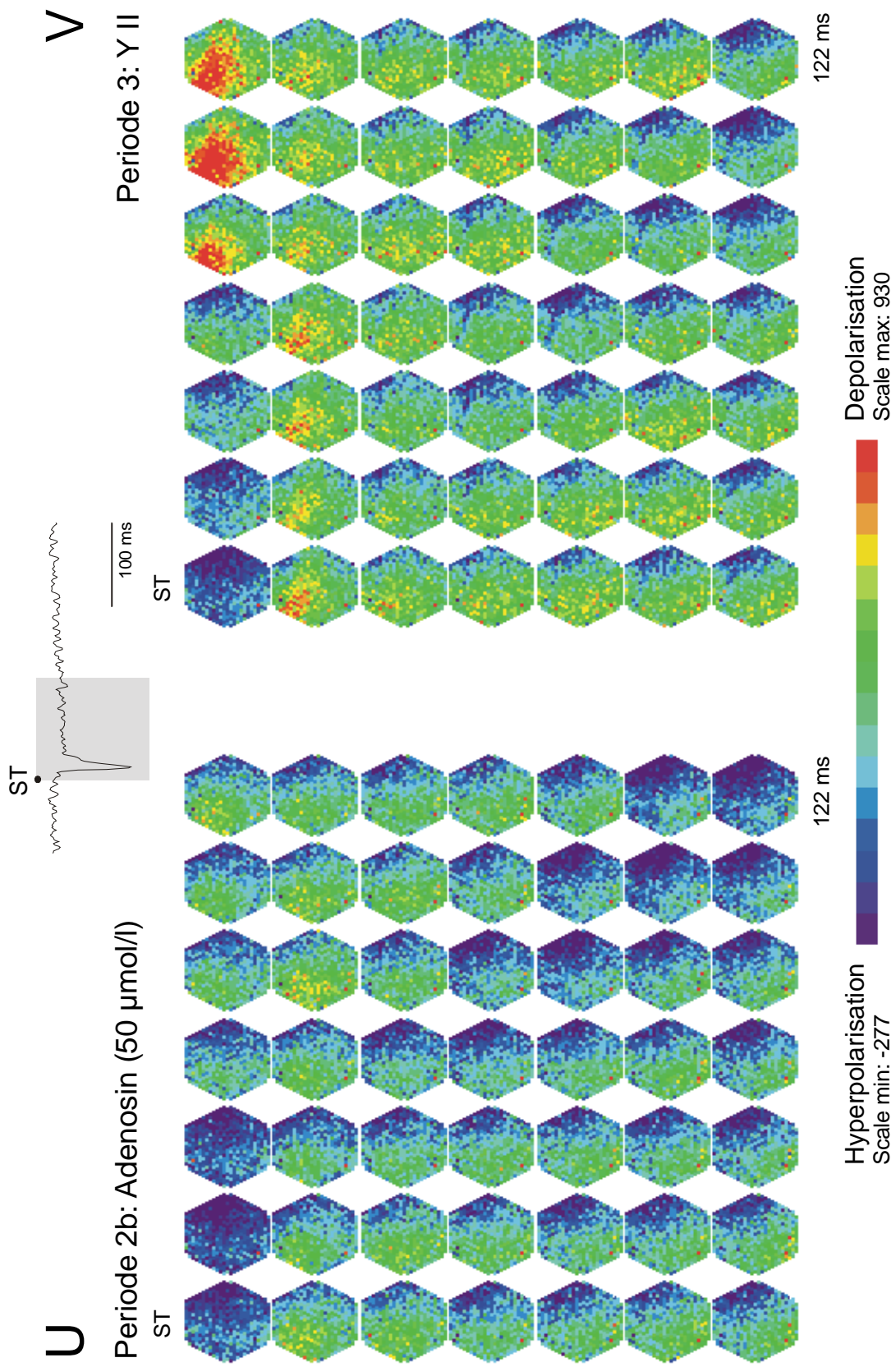


Abb.: 3-3 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

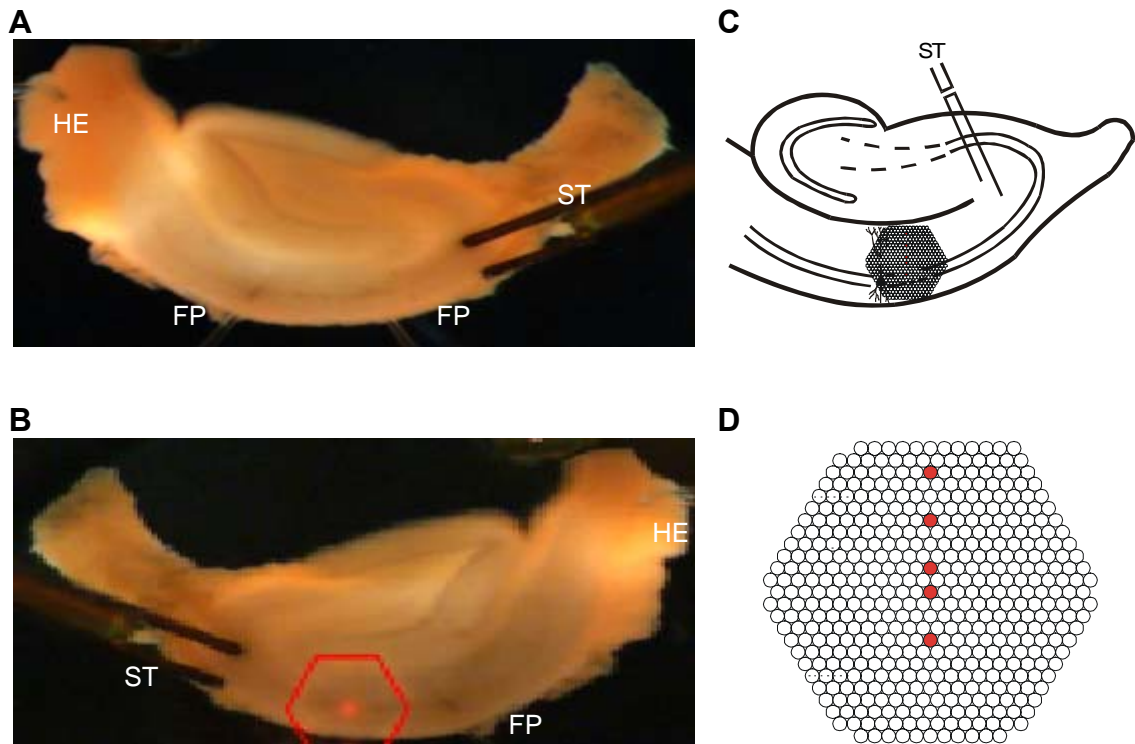


Abb. 3-4:

Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) 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.

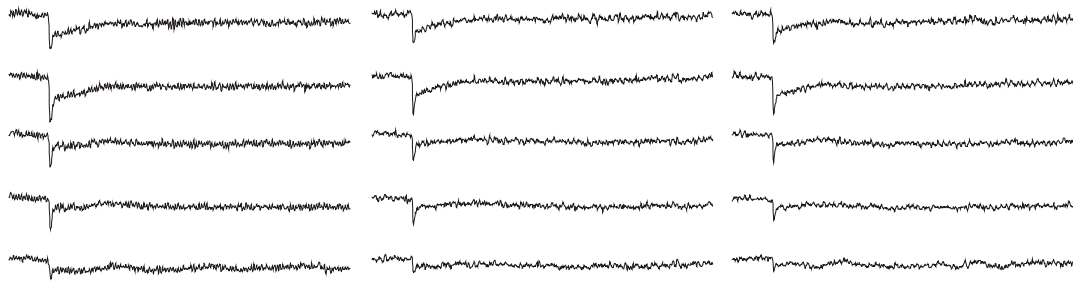
- A:** Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- 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.

- i) 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).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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

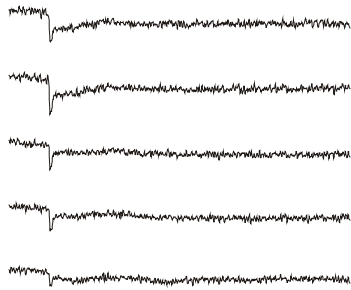
K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb 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).



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

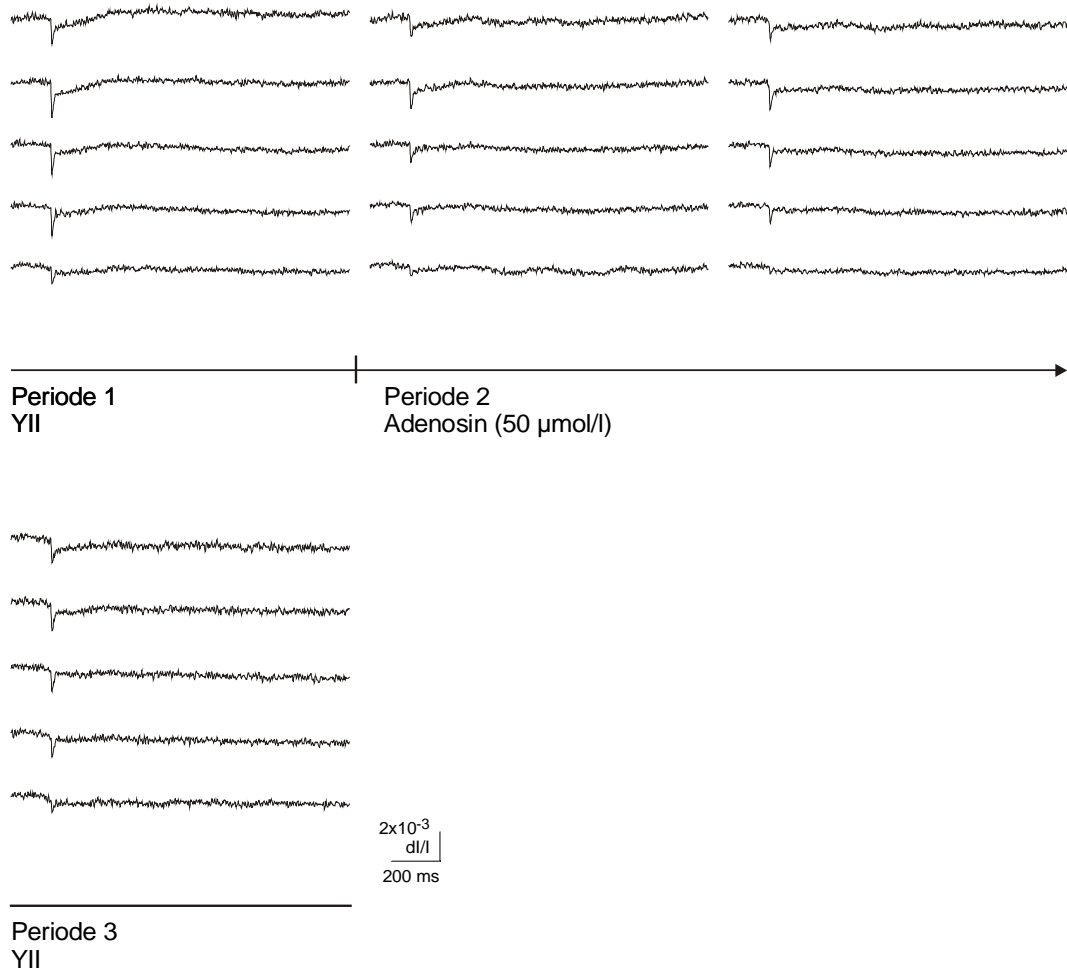


2×10^{-3}
dl/l
200 ms

Periode 3
YII

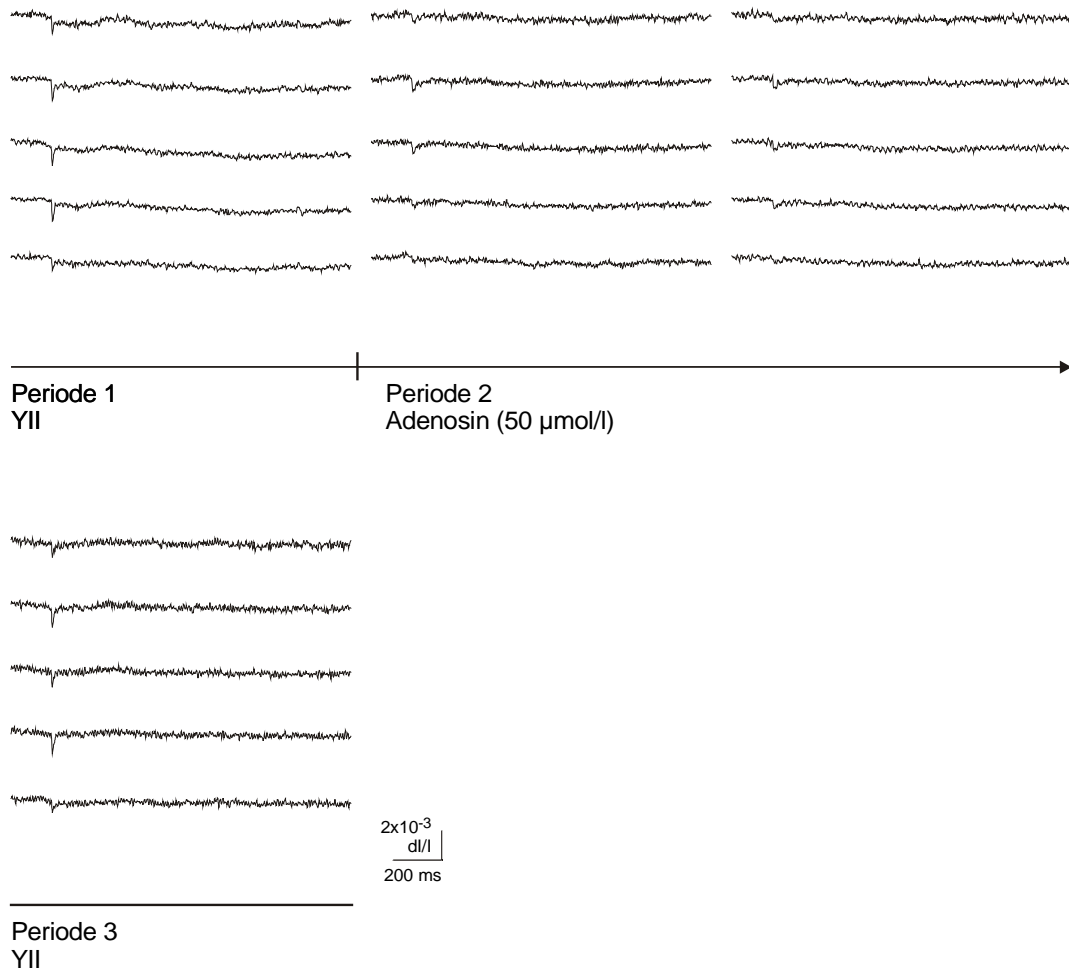
E

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



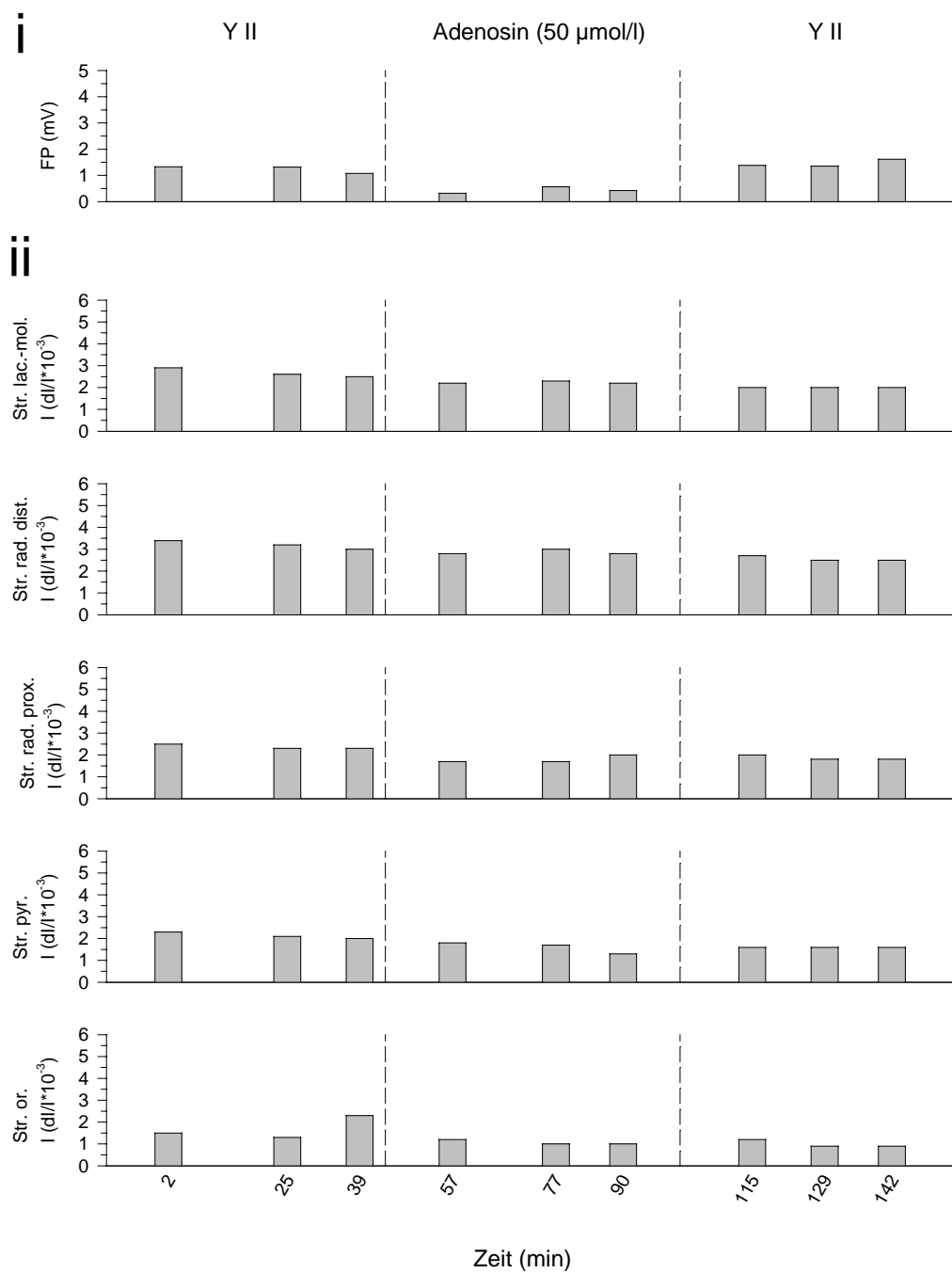
F

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



G

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



H

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

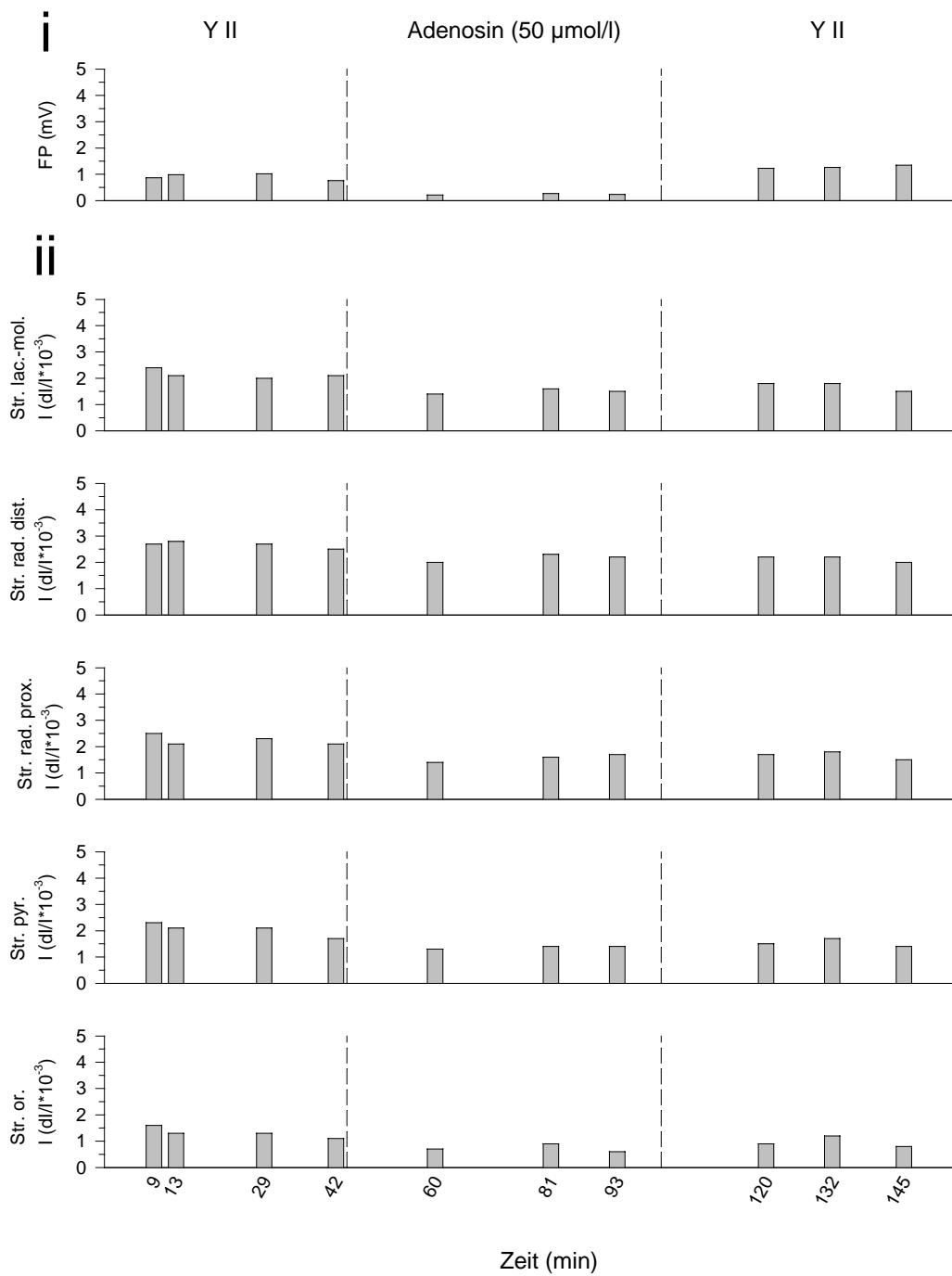
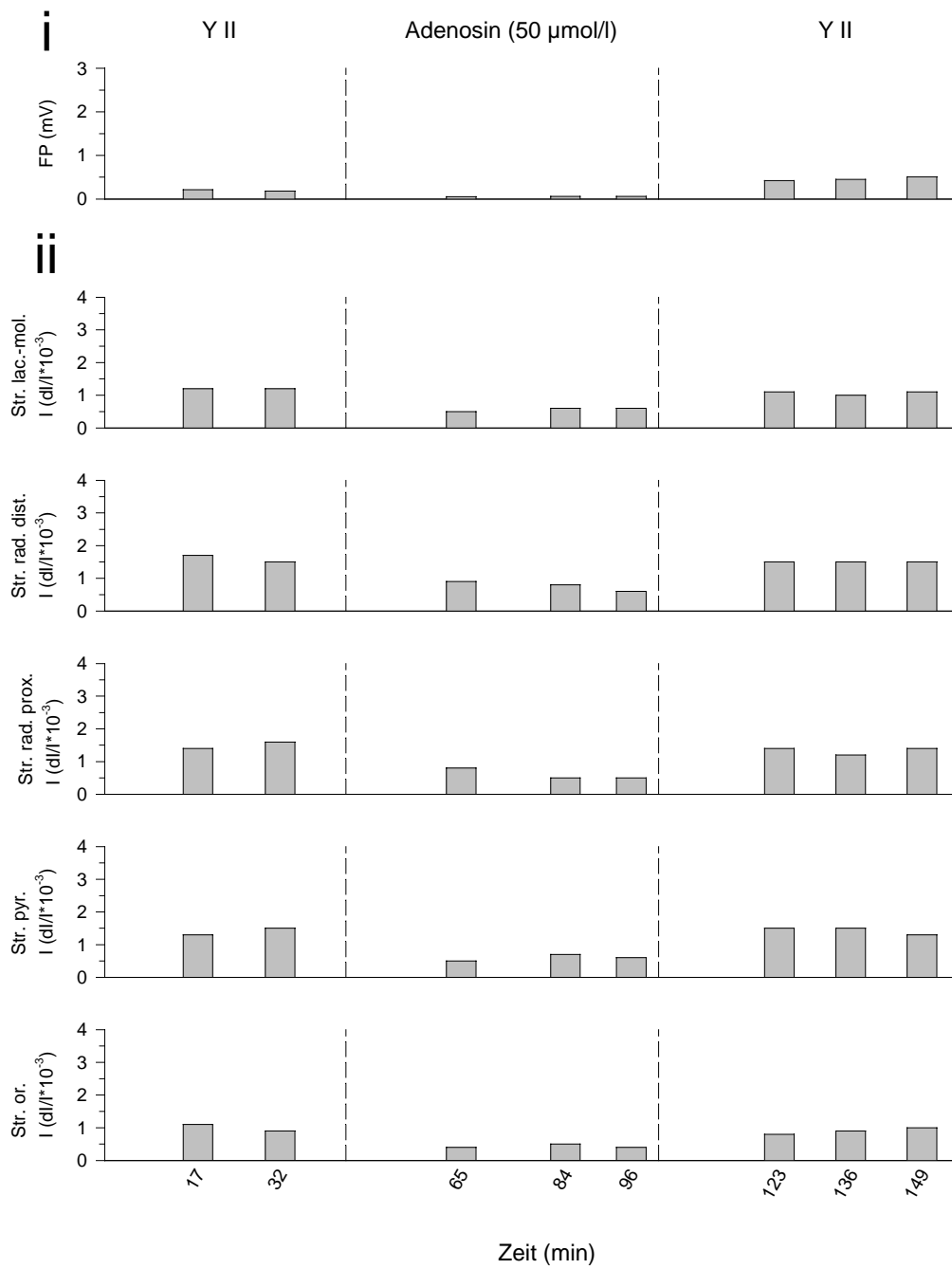


Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

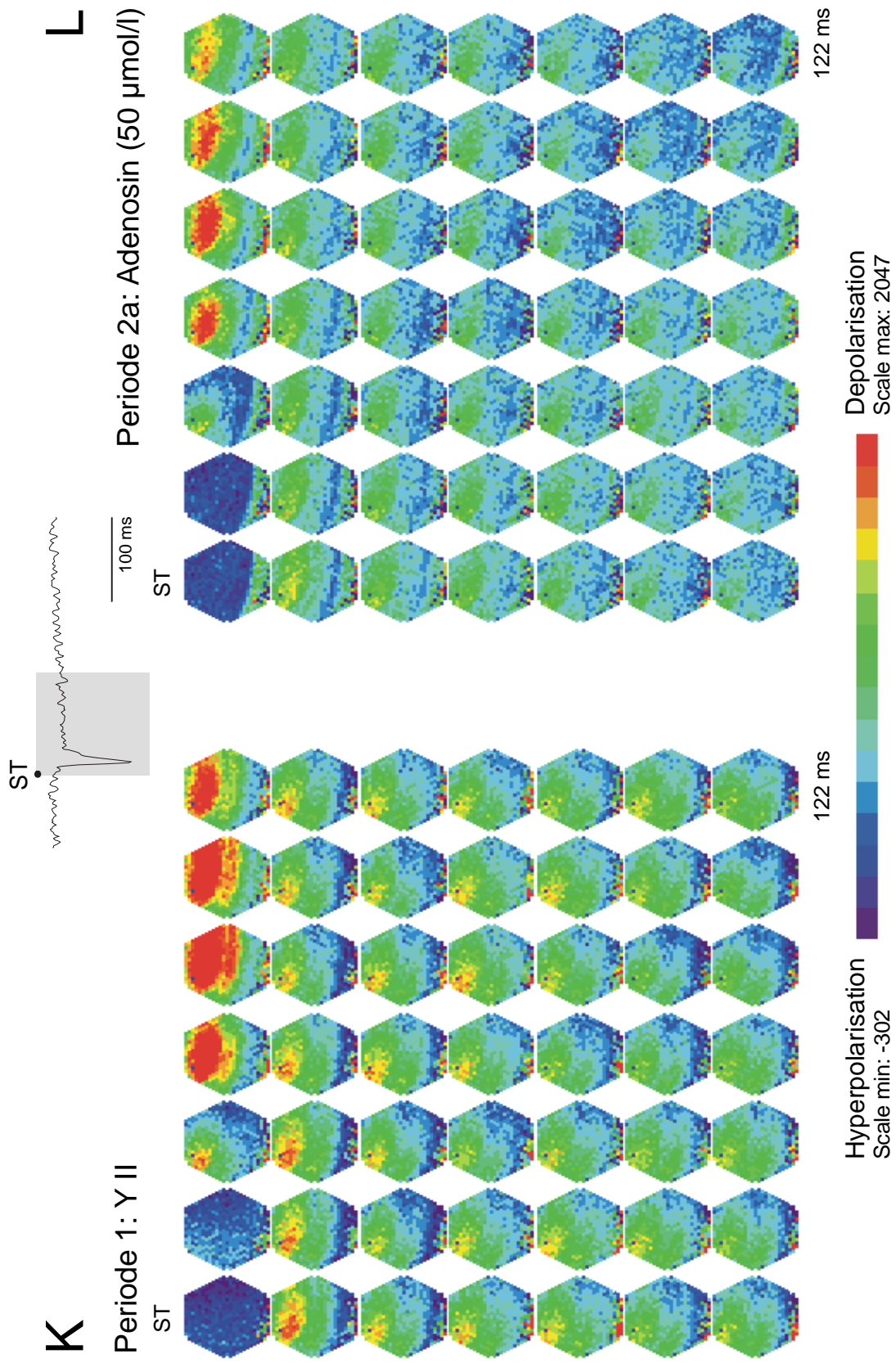


Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

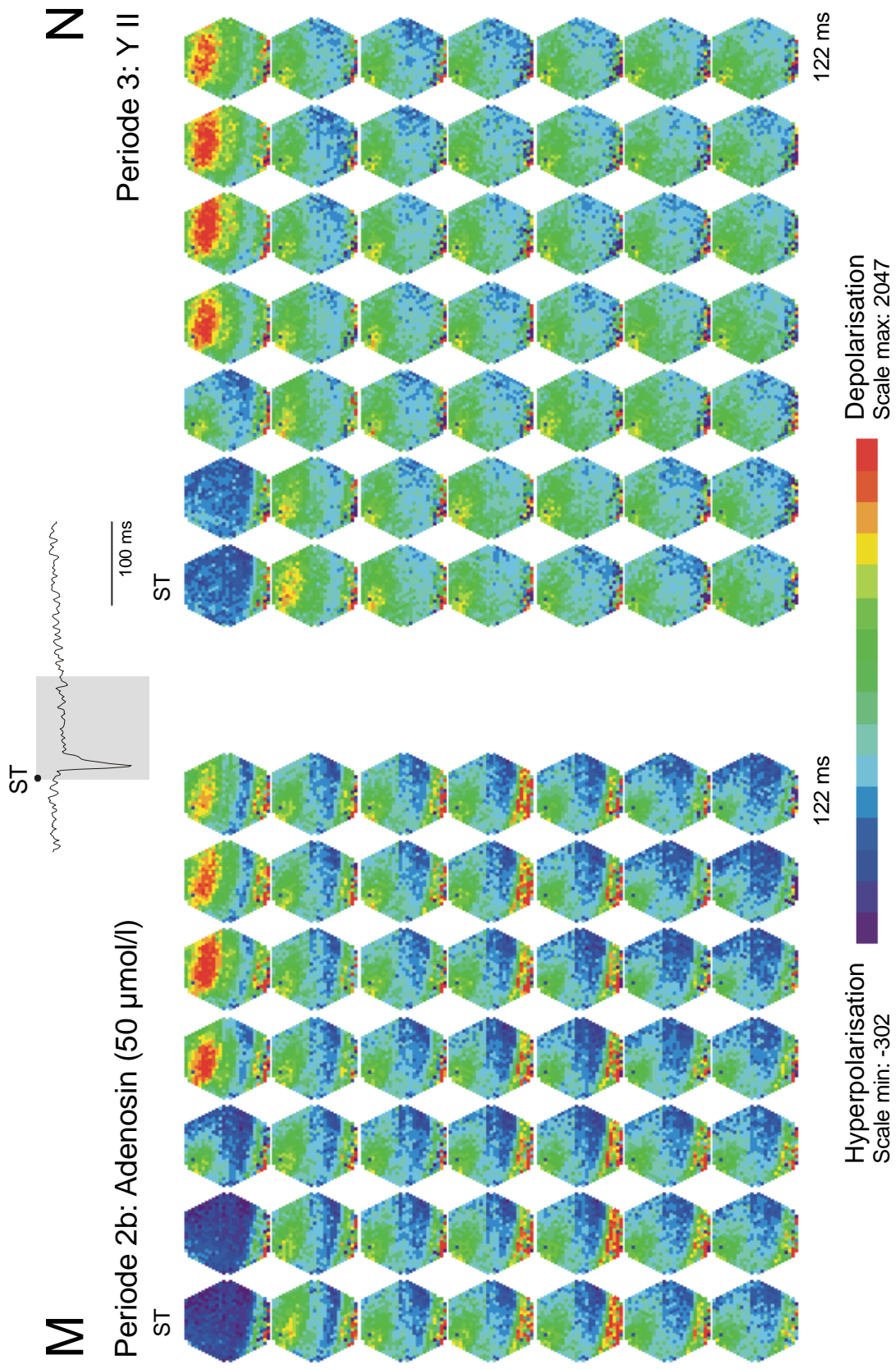


Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

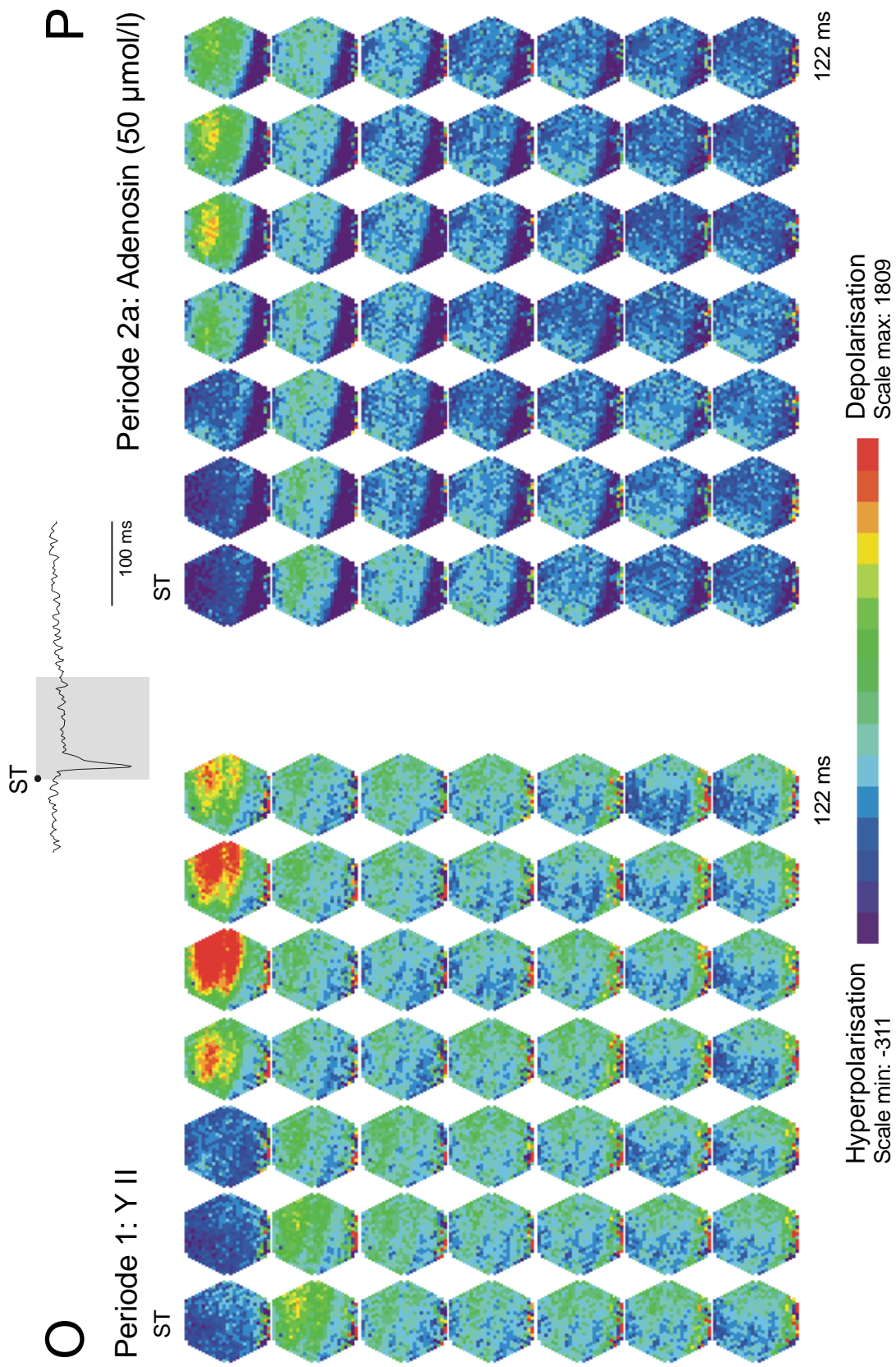


Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

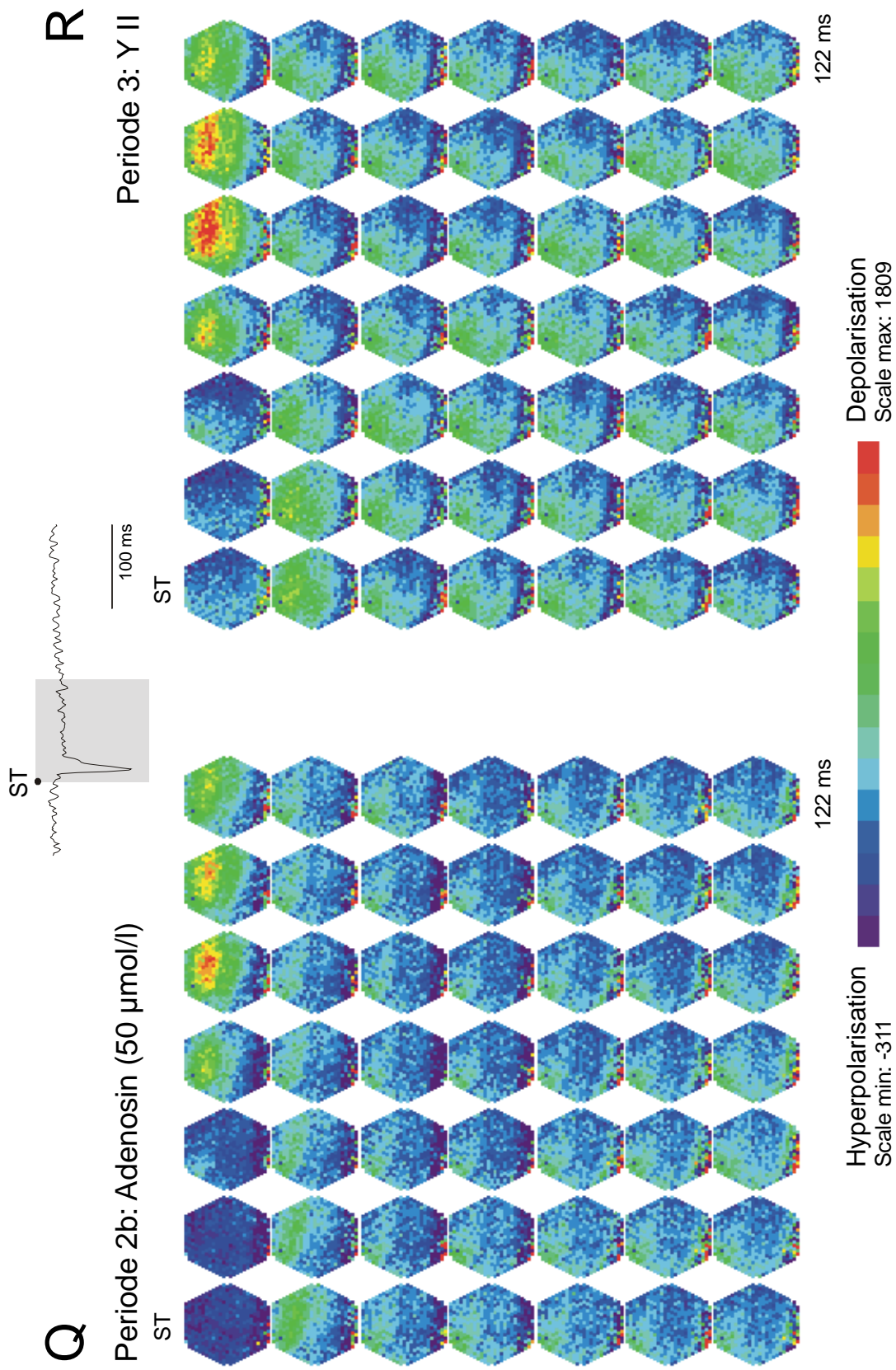


Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

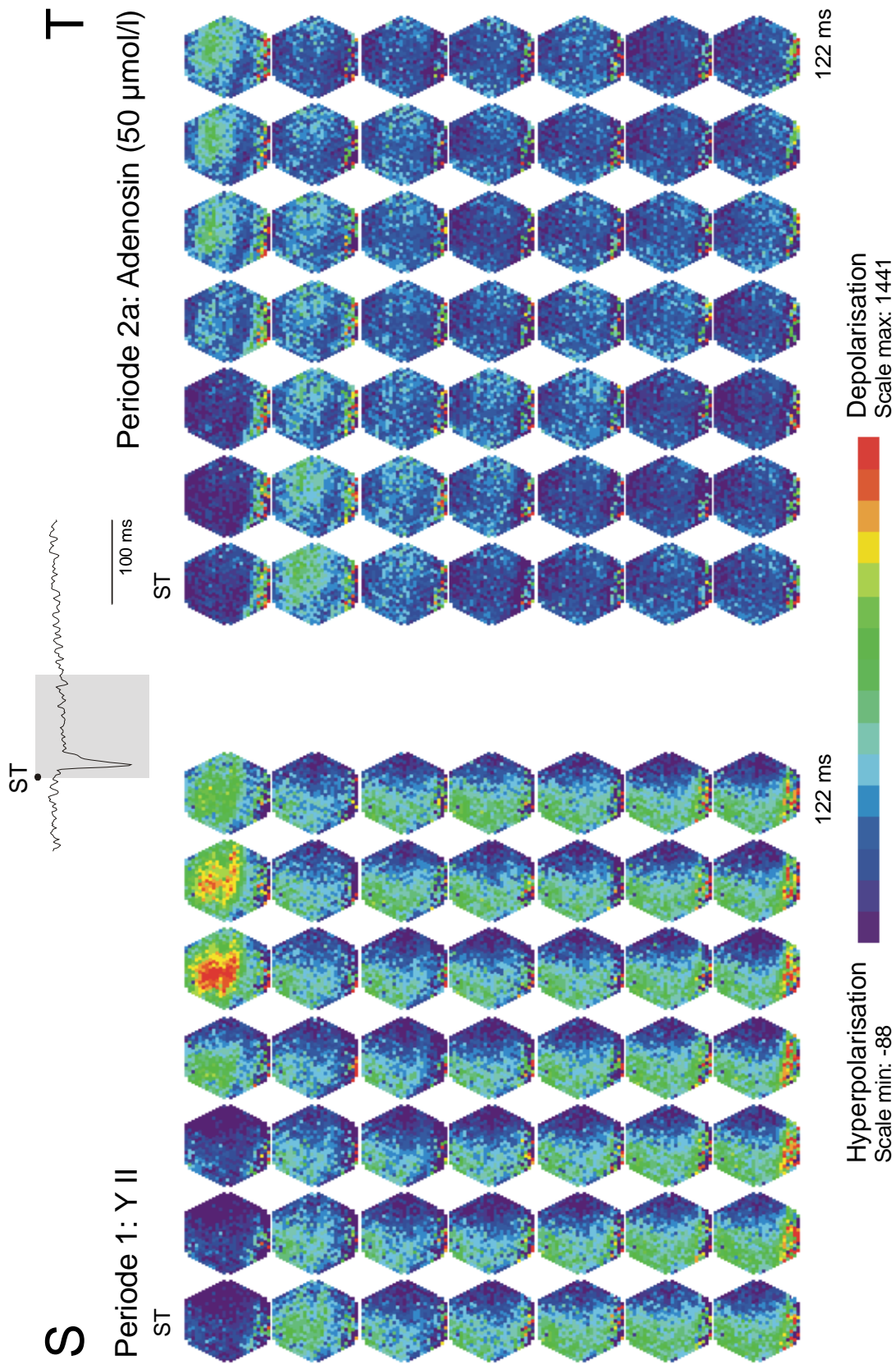
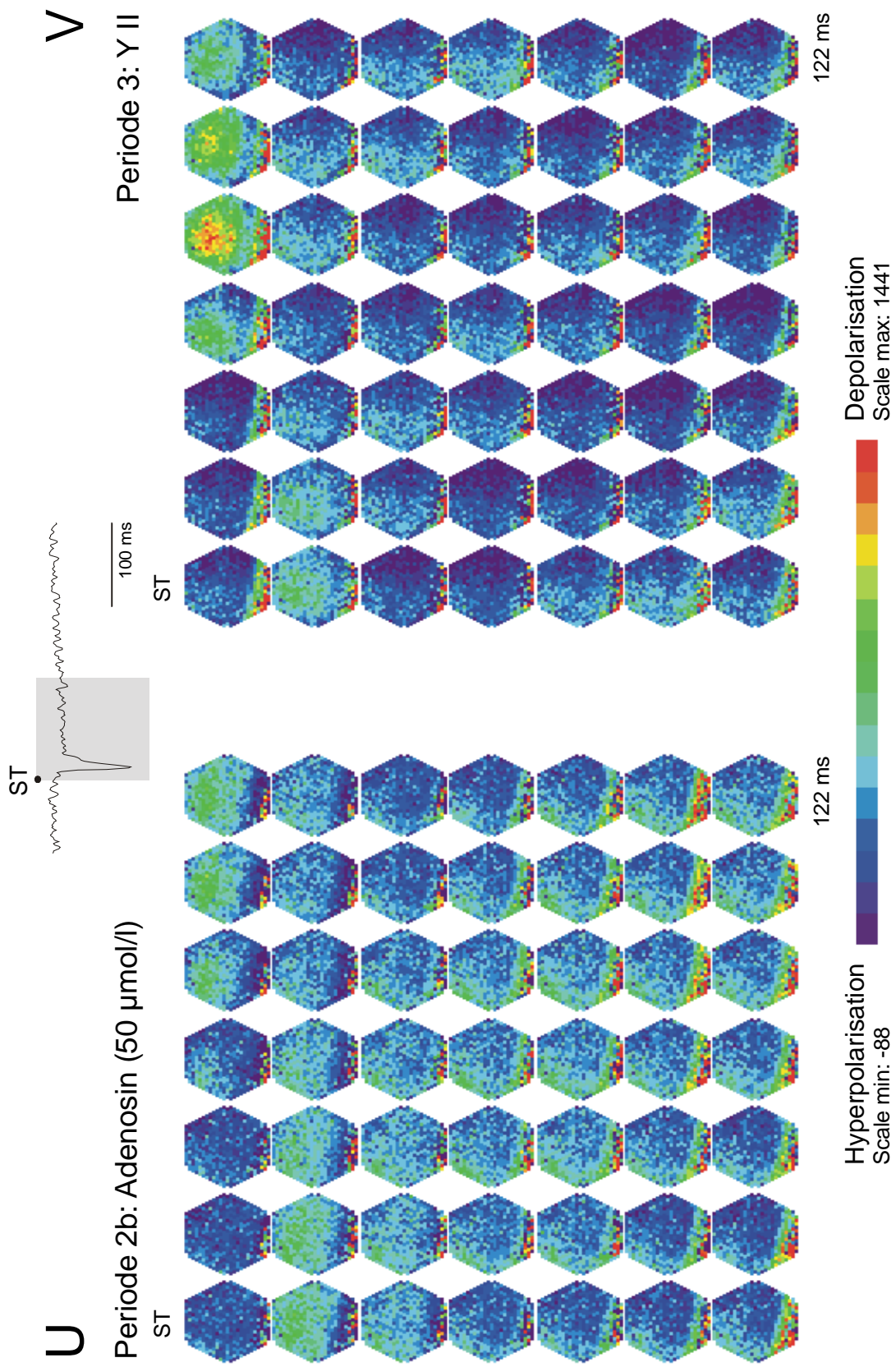


Abb.: 3-4 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



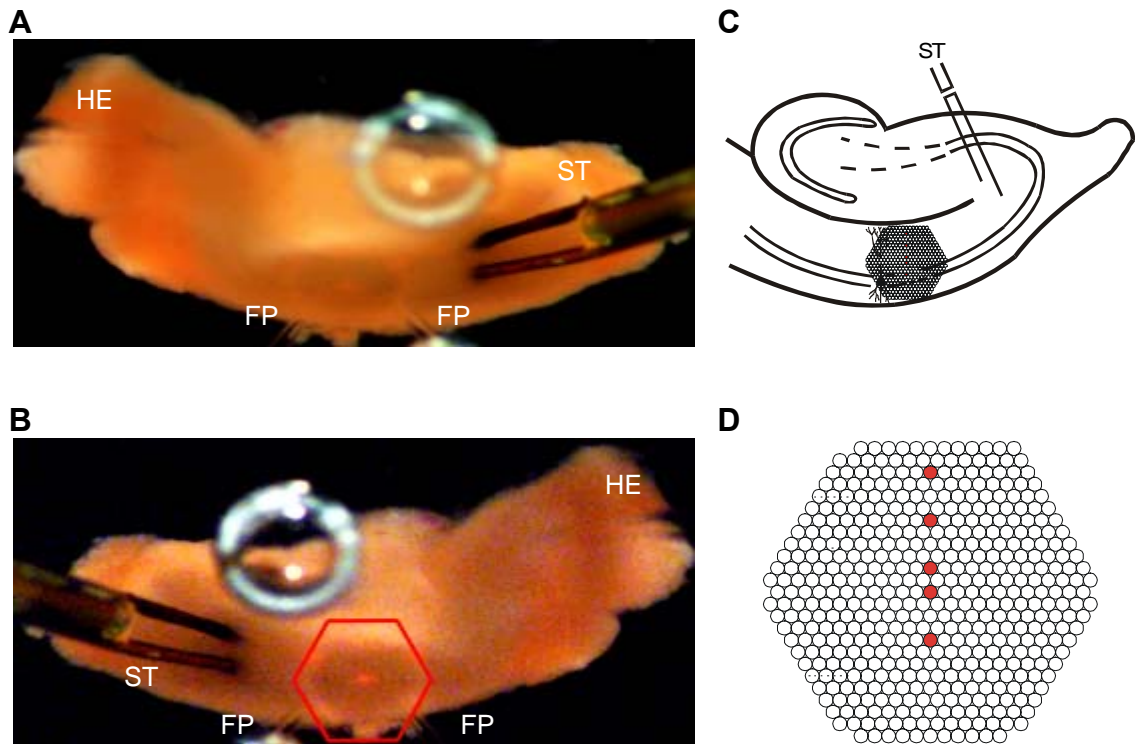


Abb. 3-5:

Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) 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.

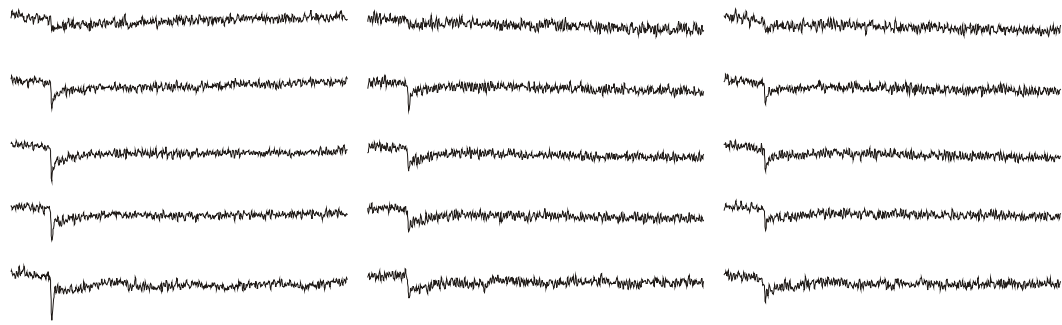
- A:** Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- 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.

- i) 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).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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

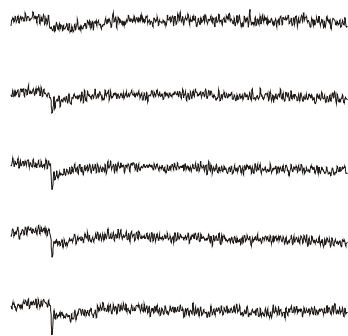
K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb 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).



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

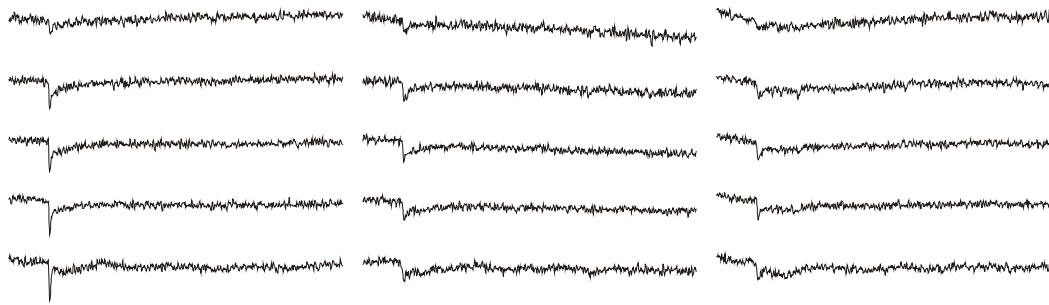


2×10^{-3}
d/l |
200 ms

Periode 3
YII

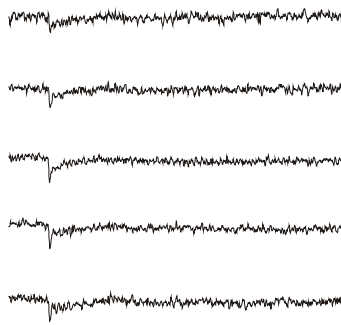
E

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

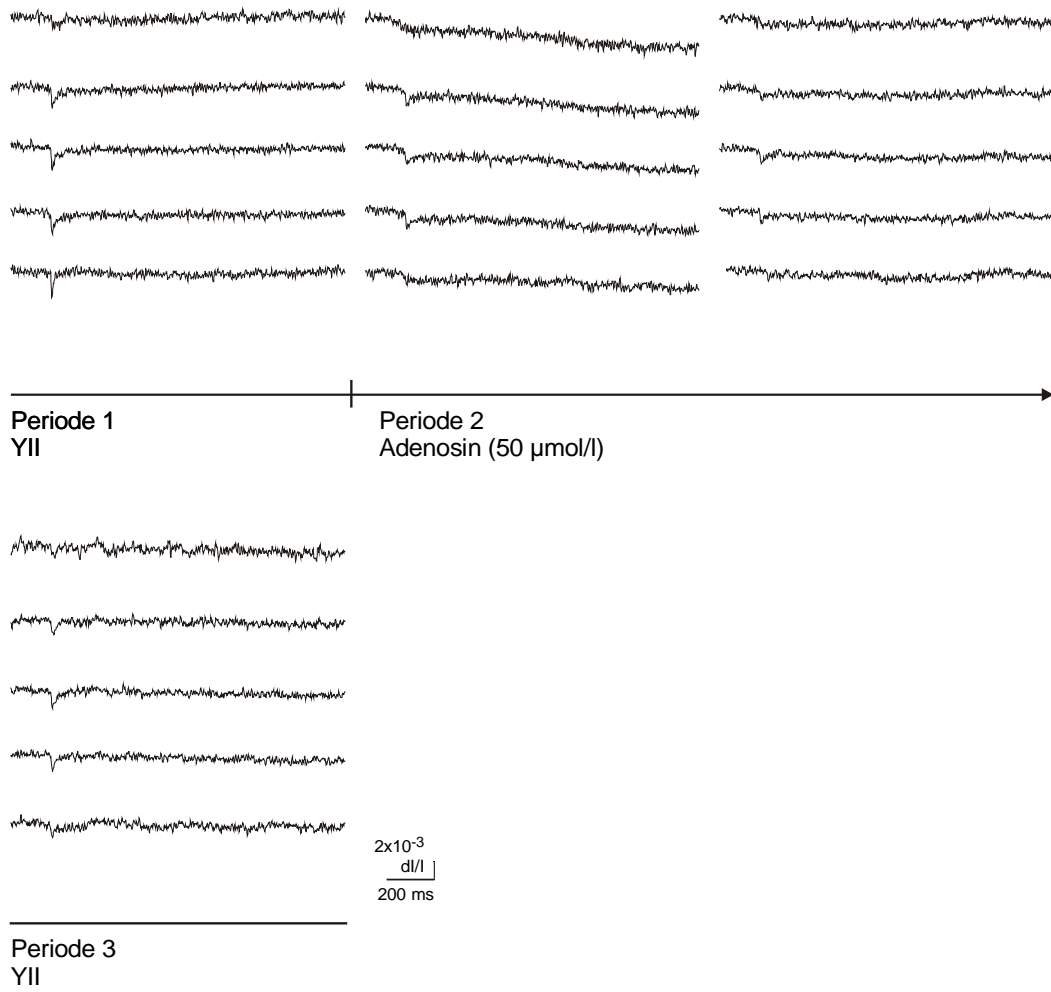


2×10^{-3}
d/l |
200 ms

Periode 3
YII

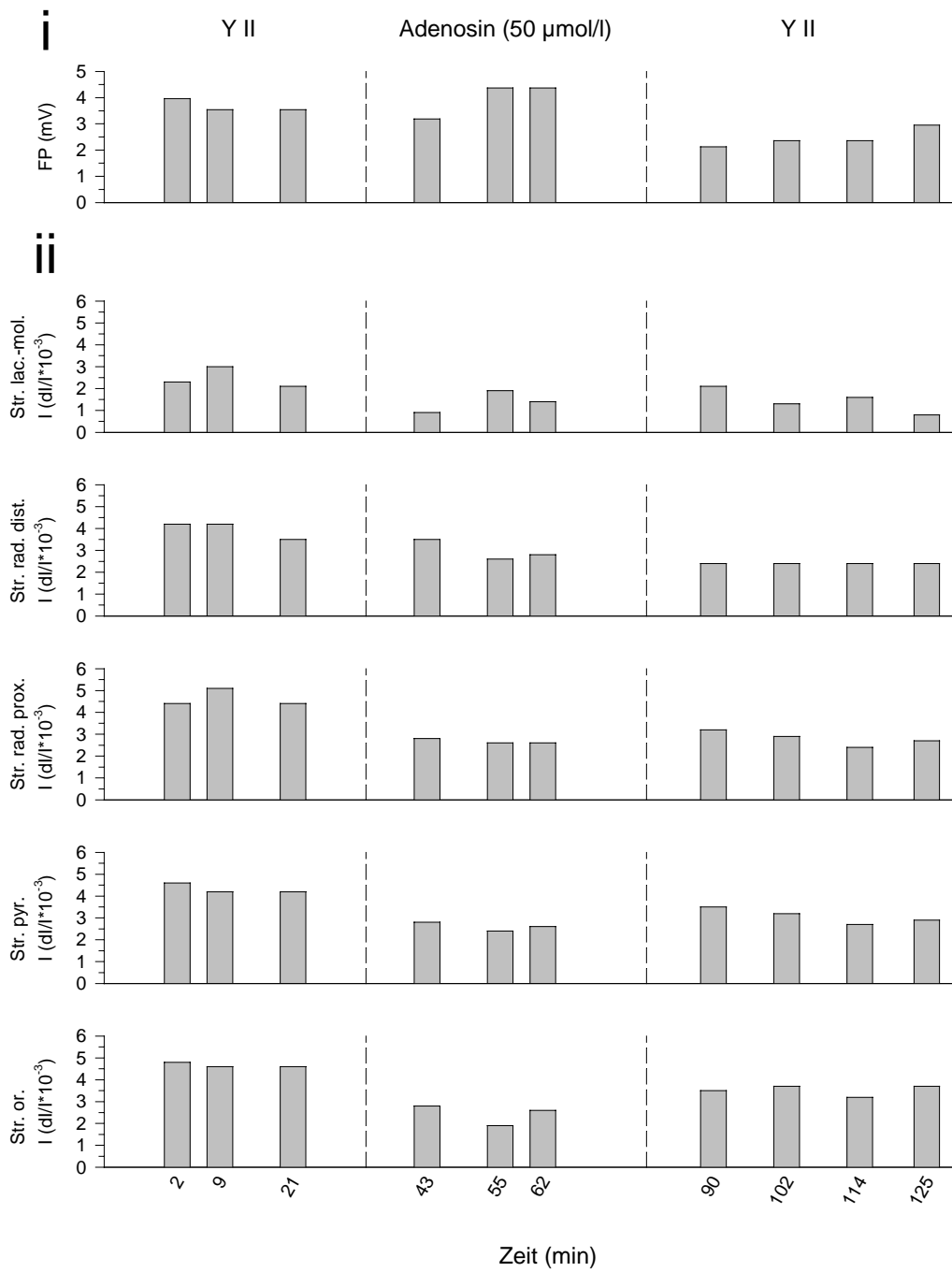
F

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



G

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



H

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

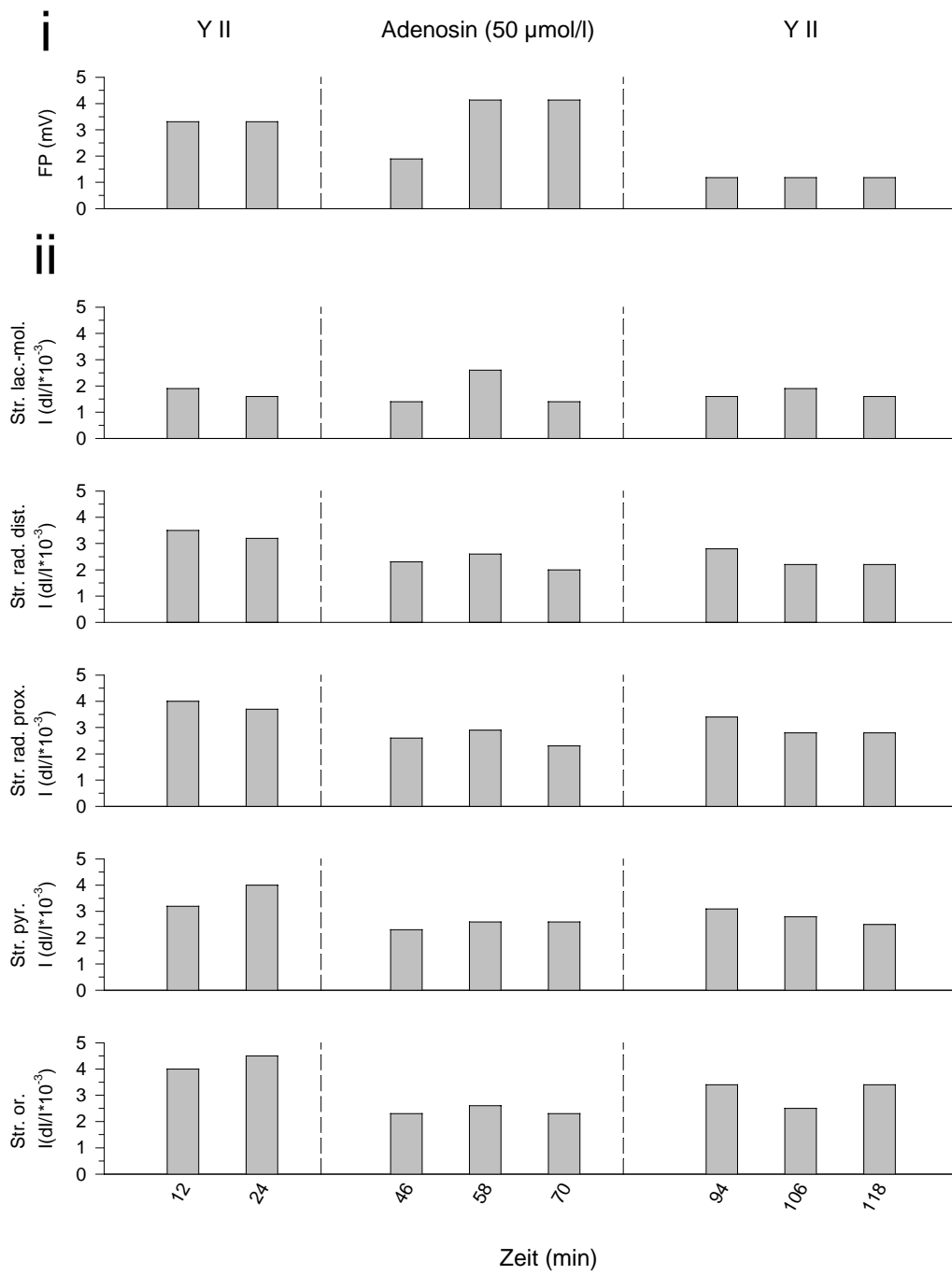
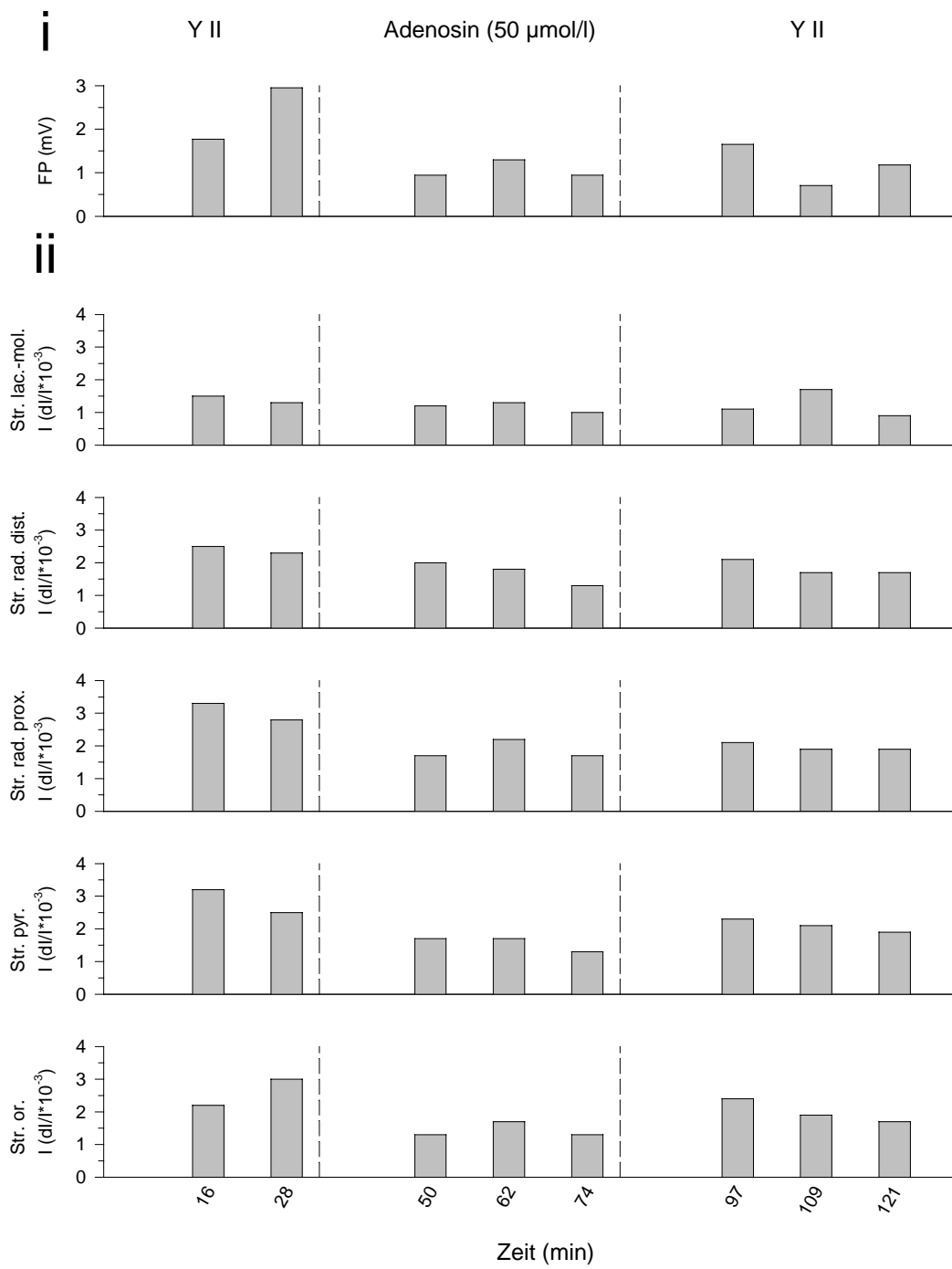


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

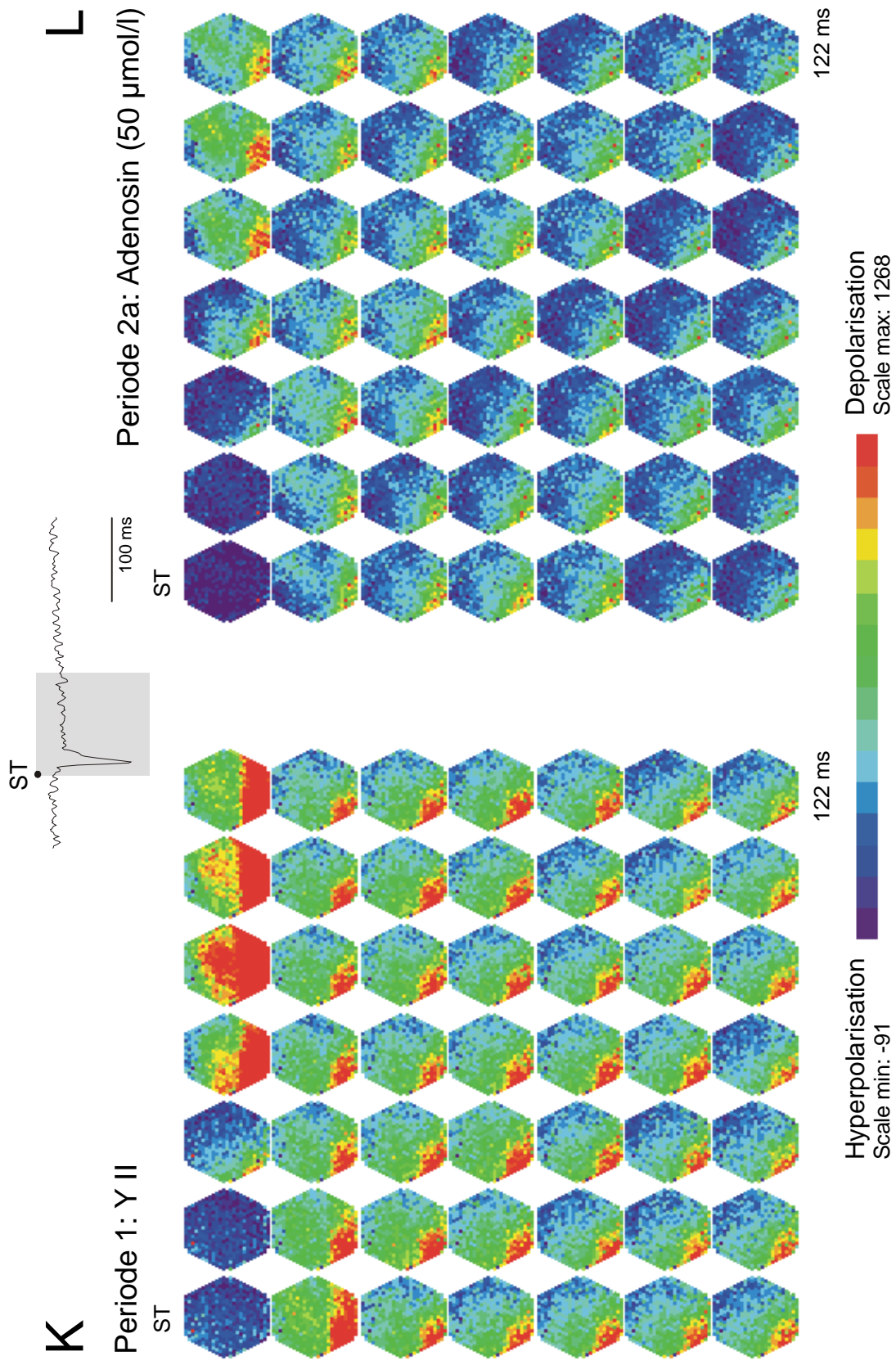


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

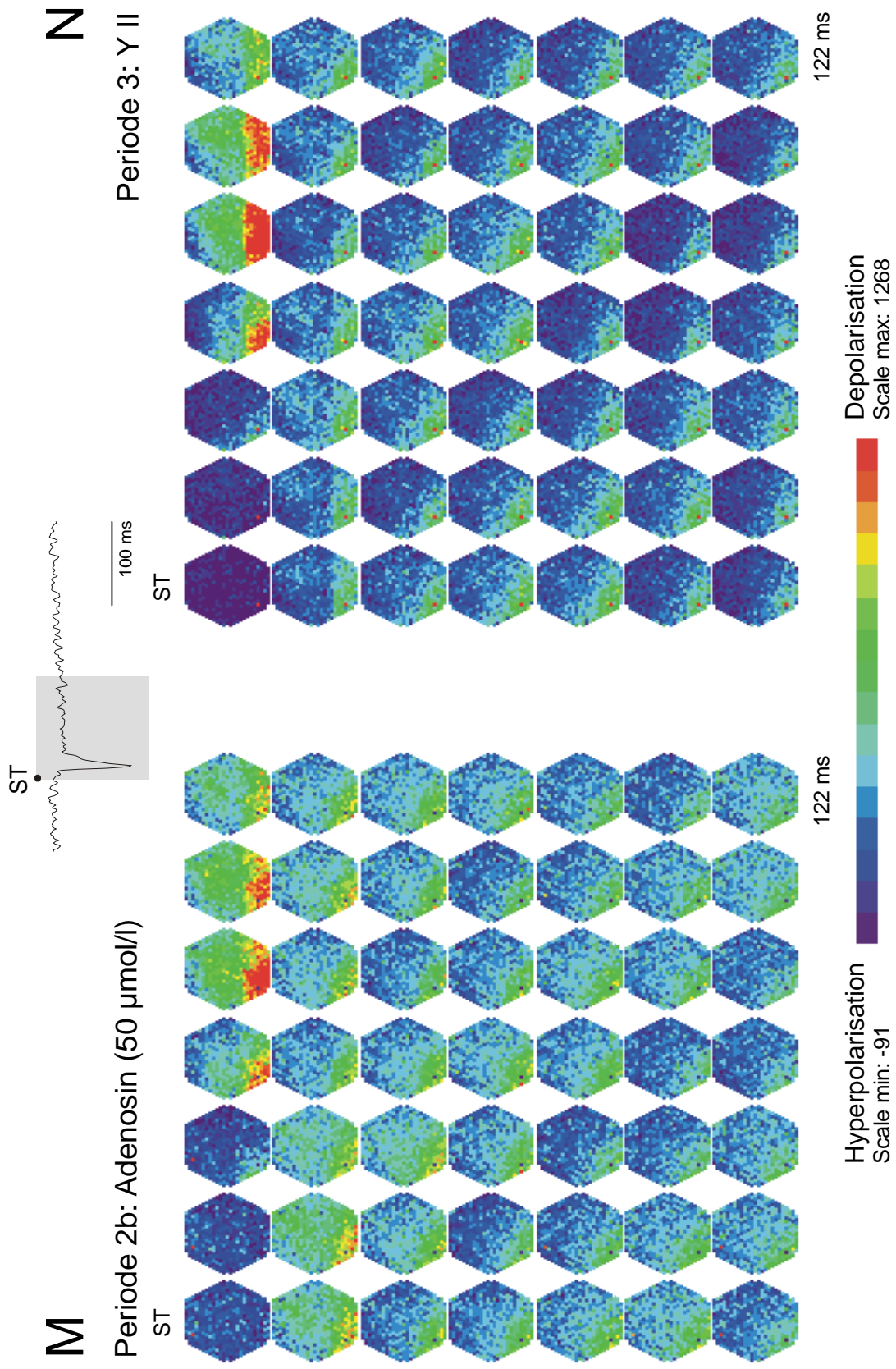


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

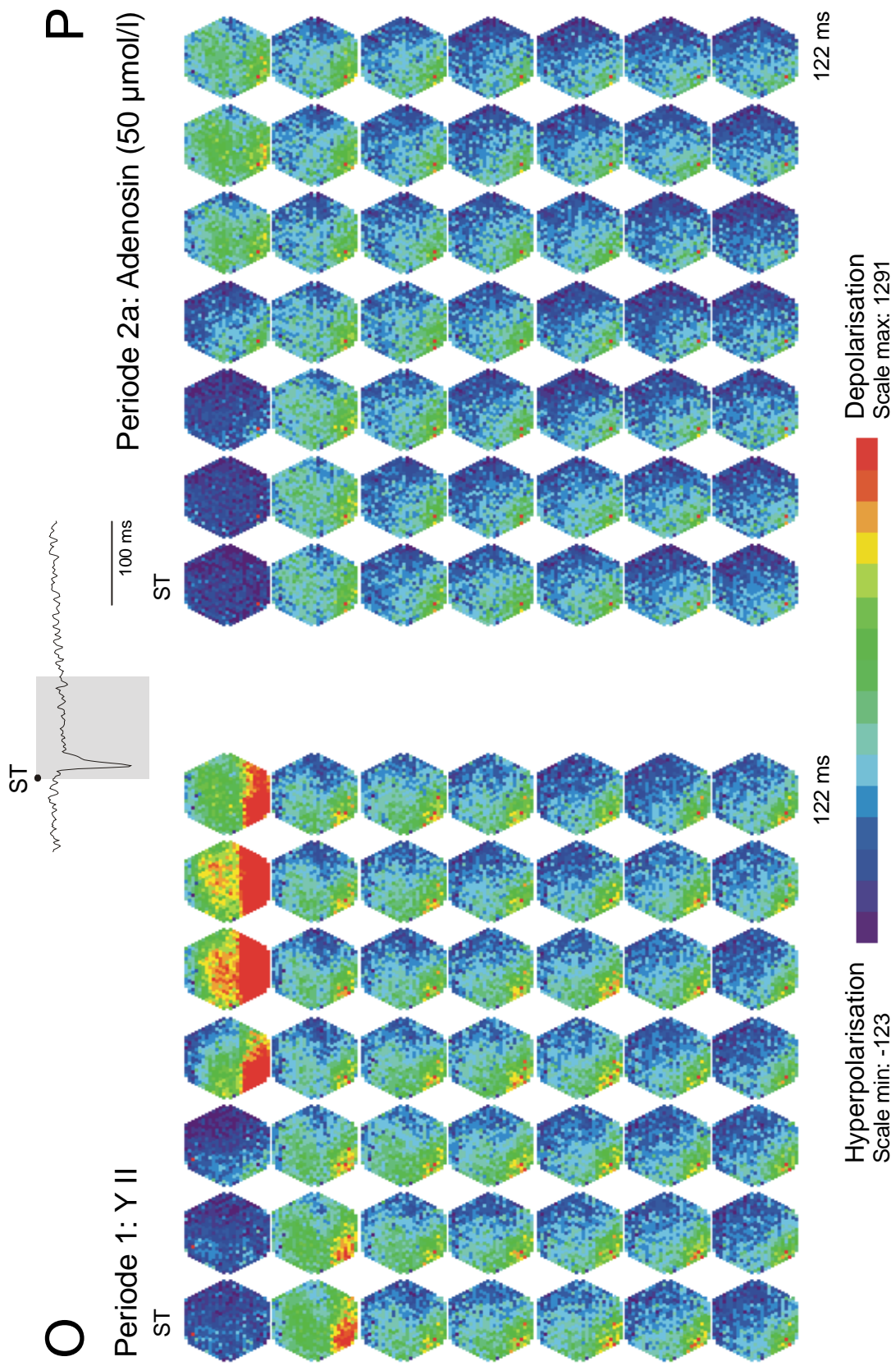


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensitat: 50%)

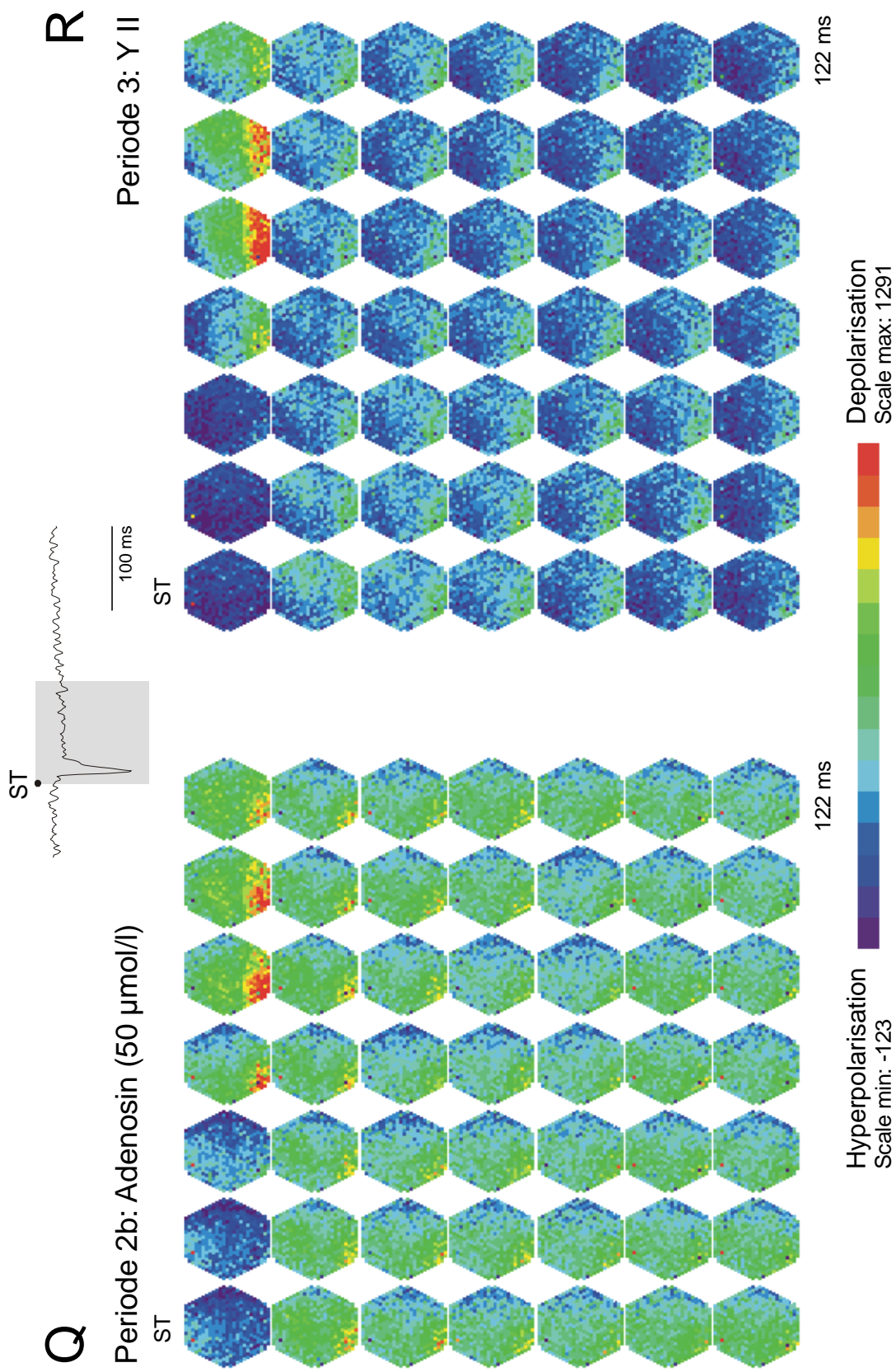


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

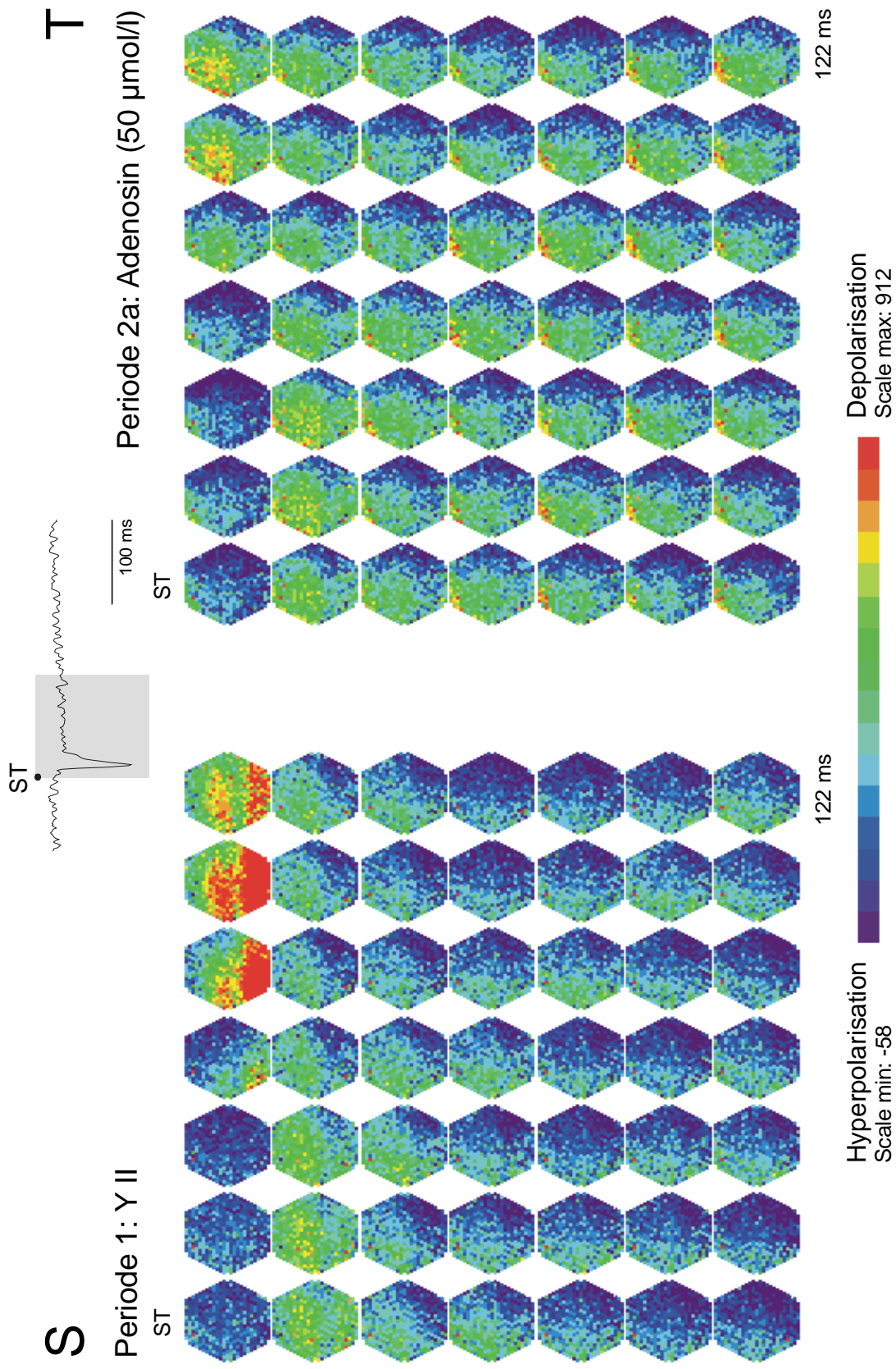


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

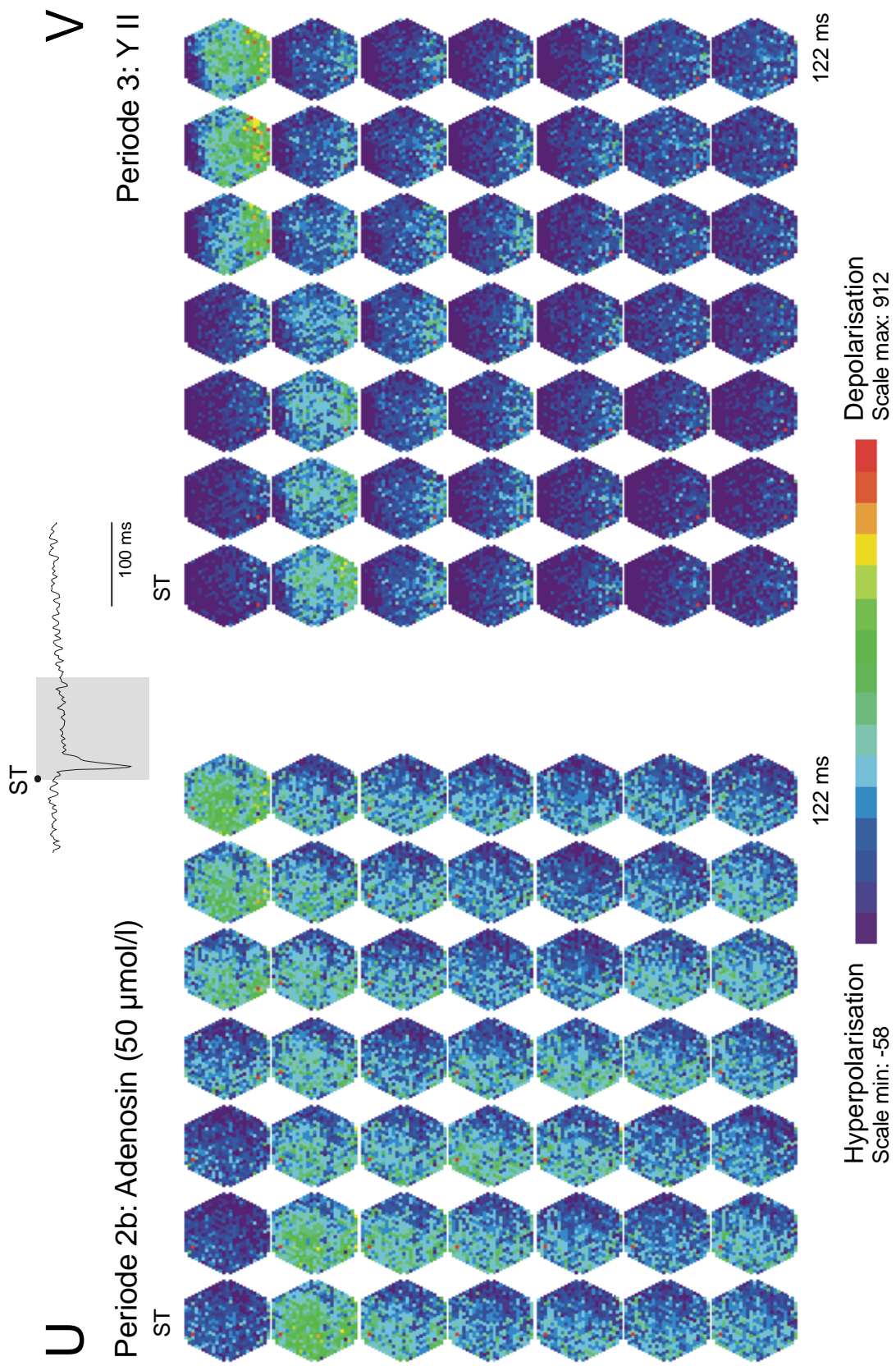


Abb.: 3-5 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

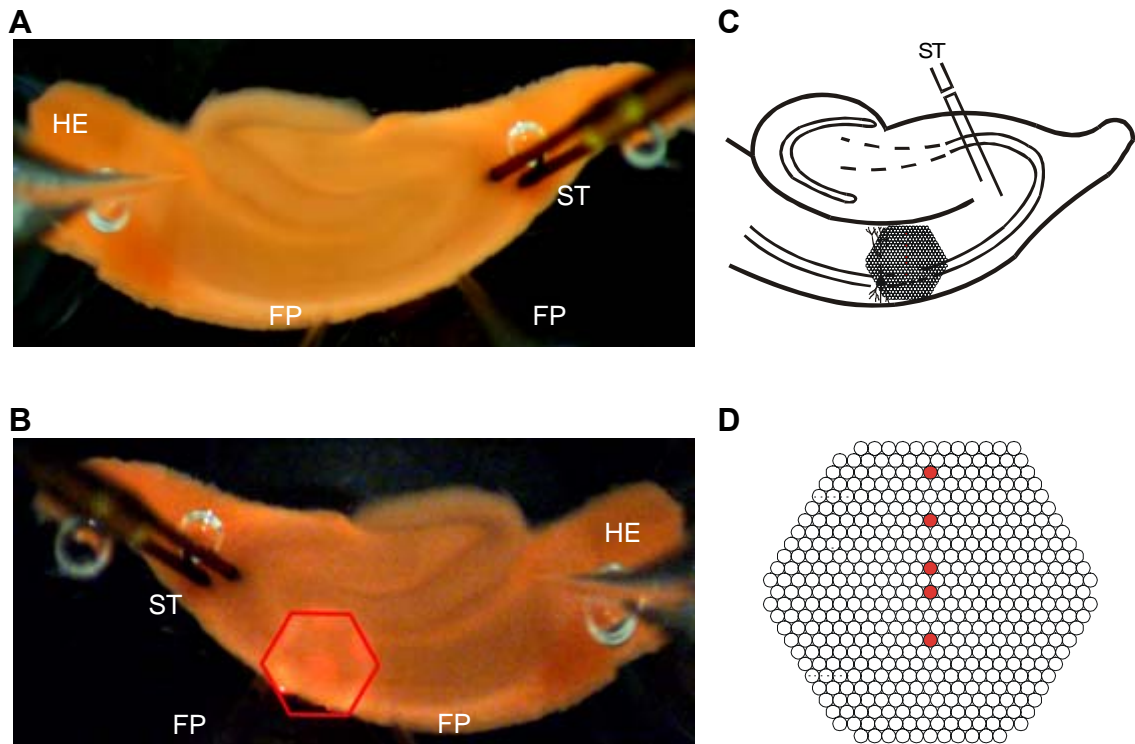


Abb. 3-6:

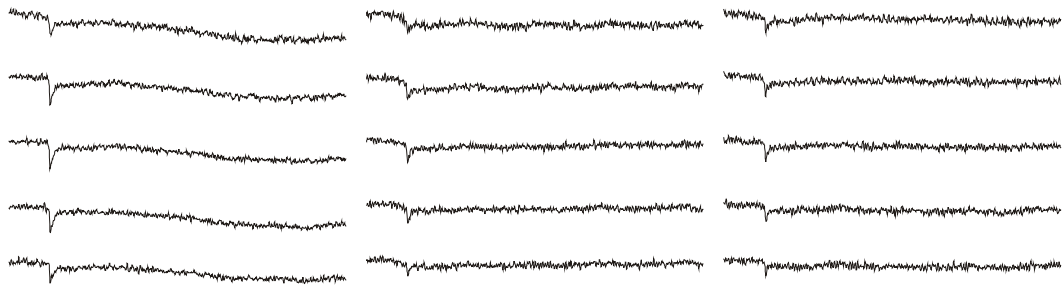
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

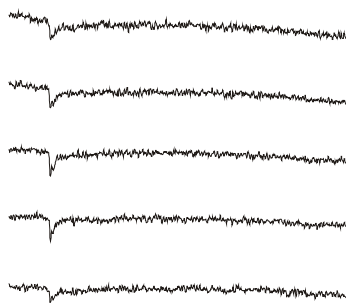
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

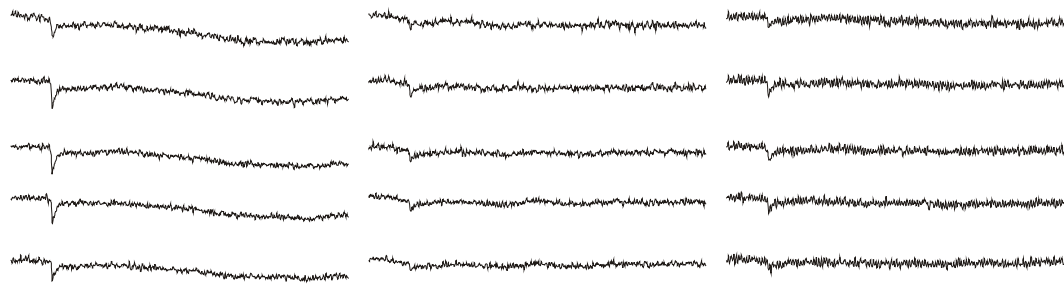


2×10^{-3}
d/l/l
200 ms

Periode 3
YII

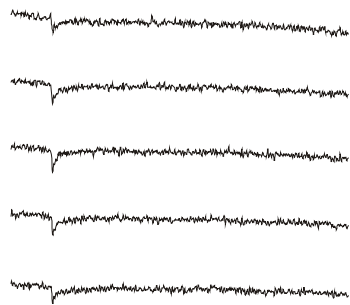
E

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (10 µmol/l)

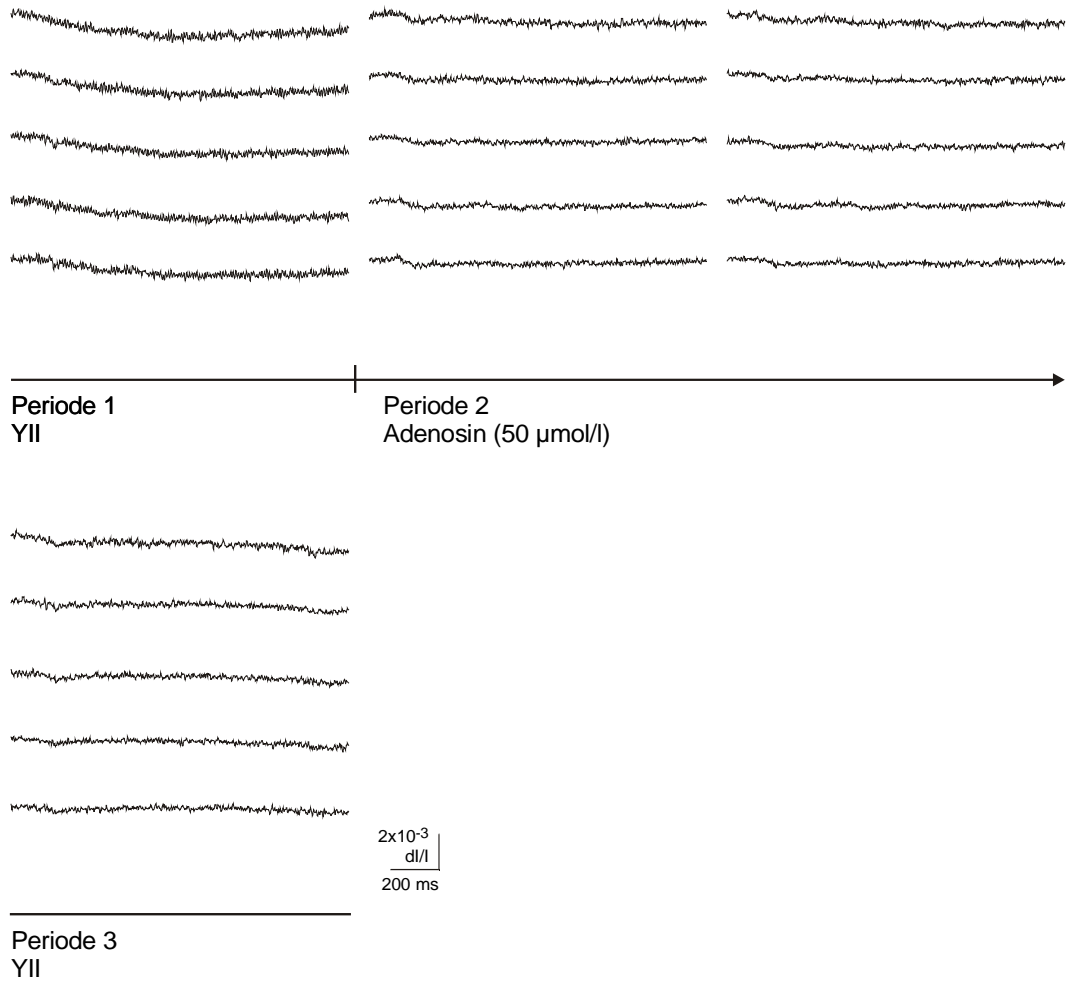


2×10^{-3}
dl/l
200 ms

Periode 3
YII

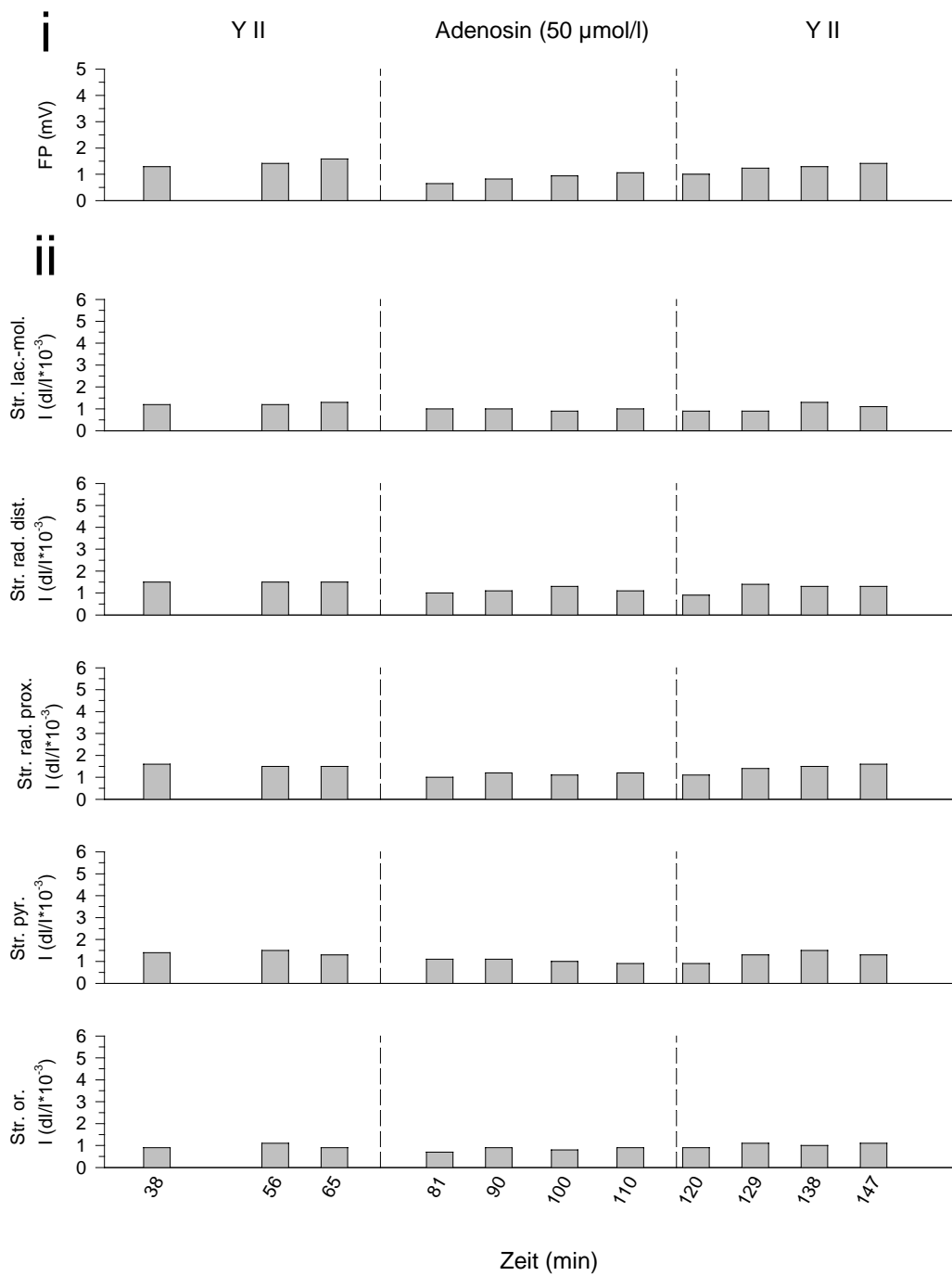
F

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



G

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



H

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

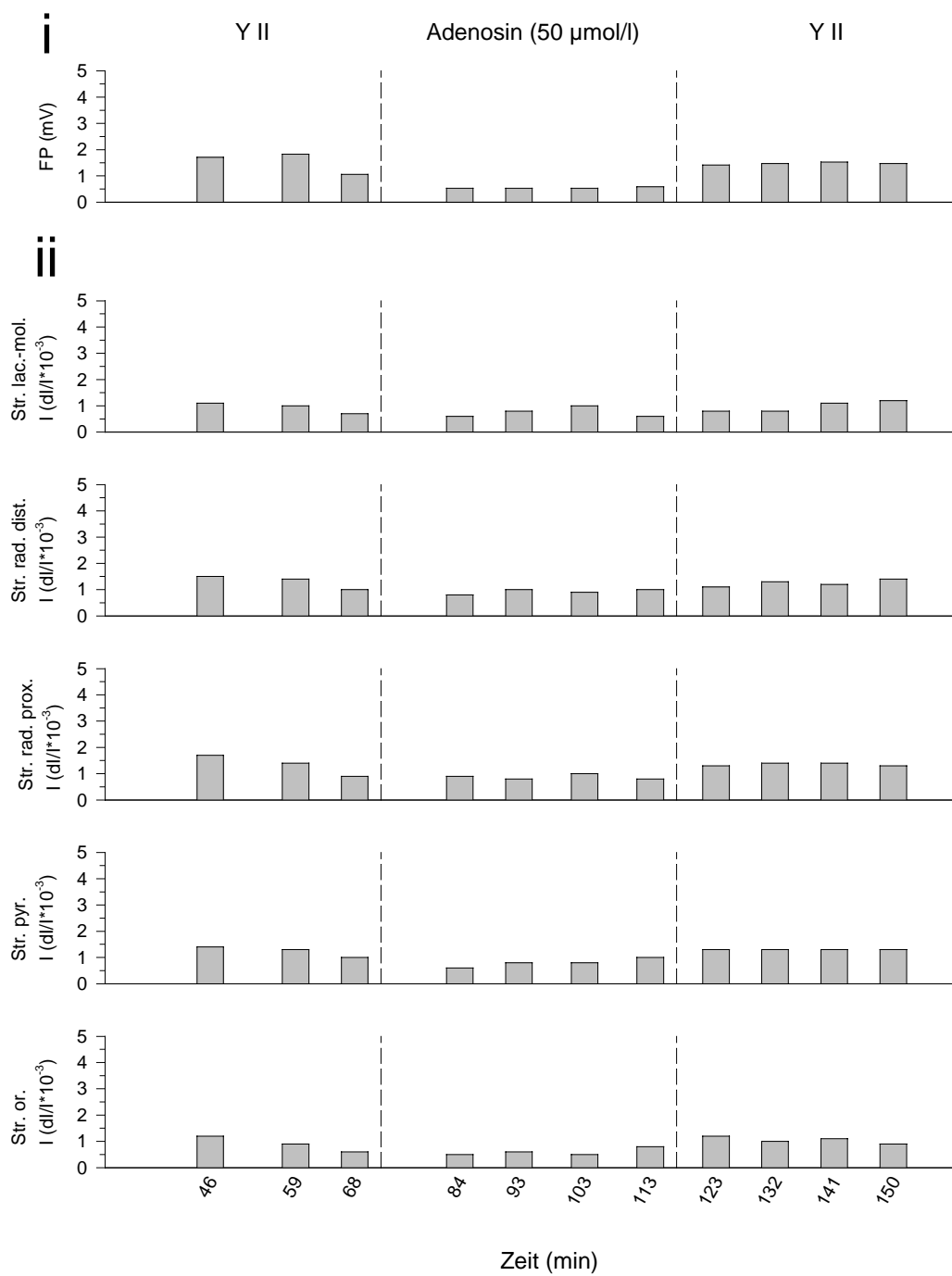
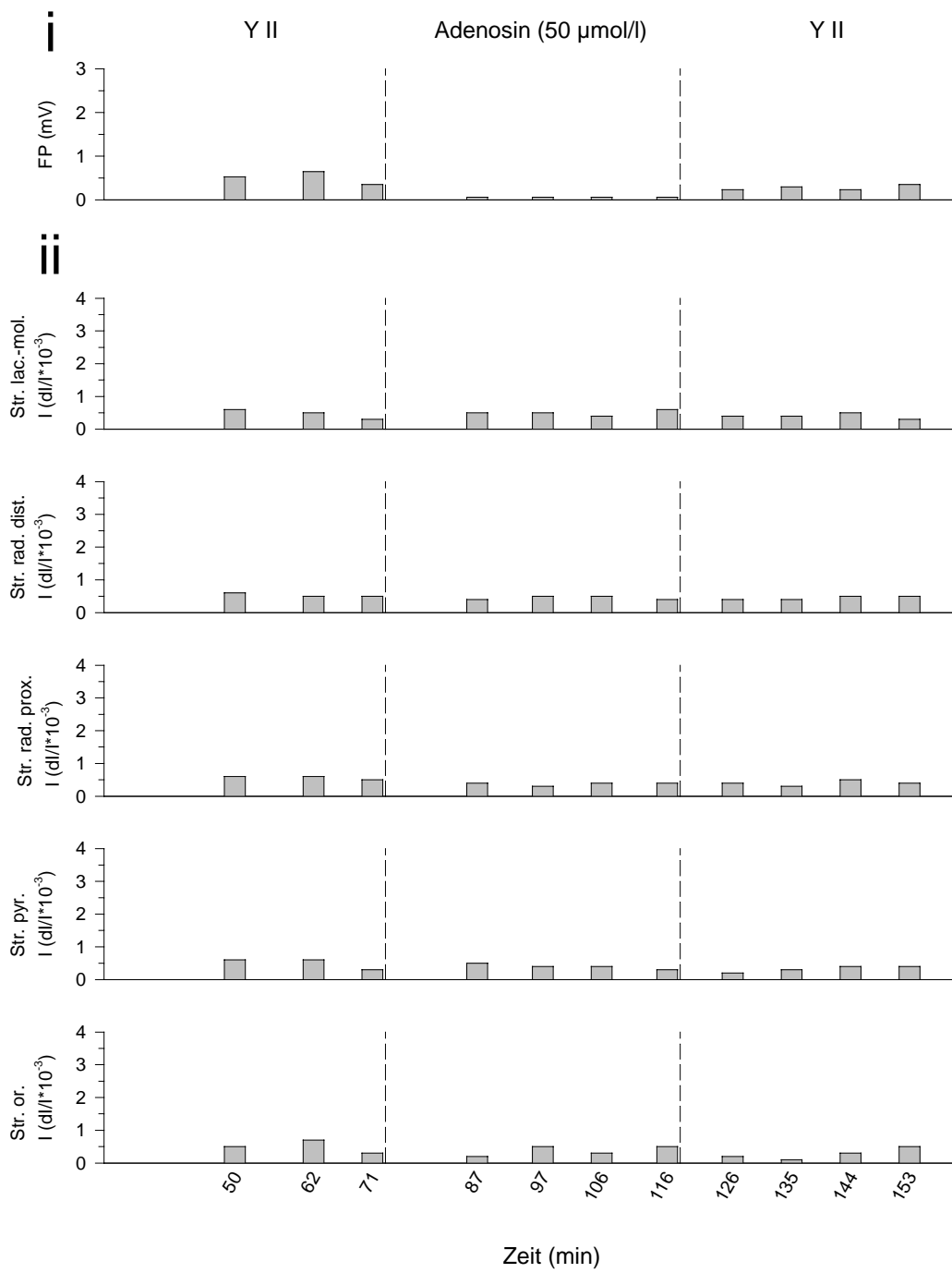


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

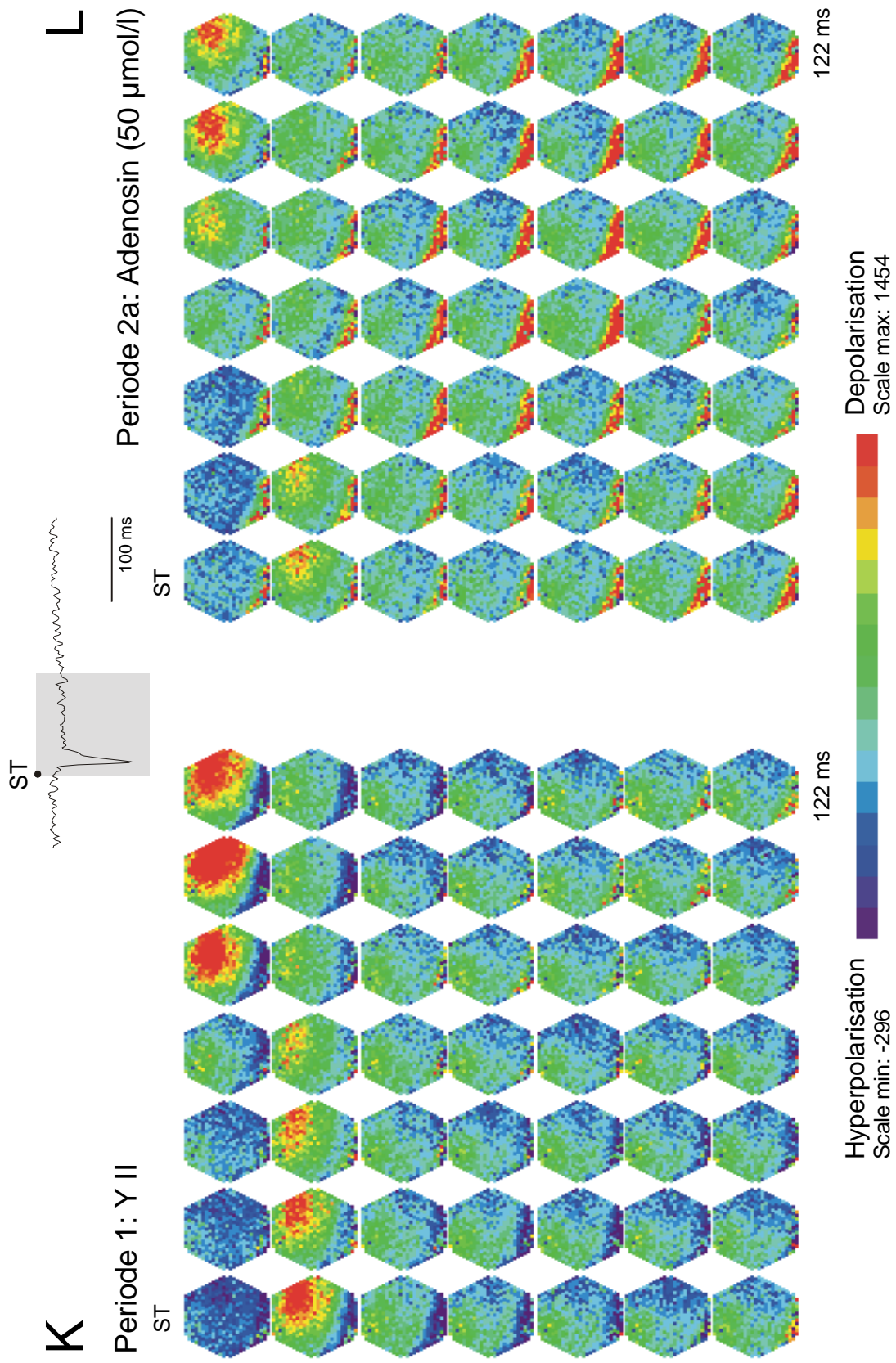


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensitat: 100%)

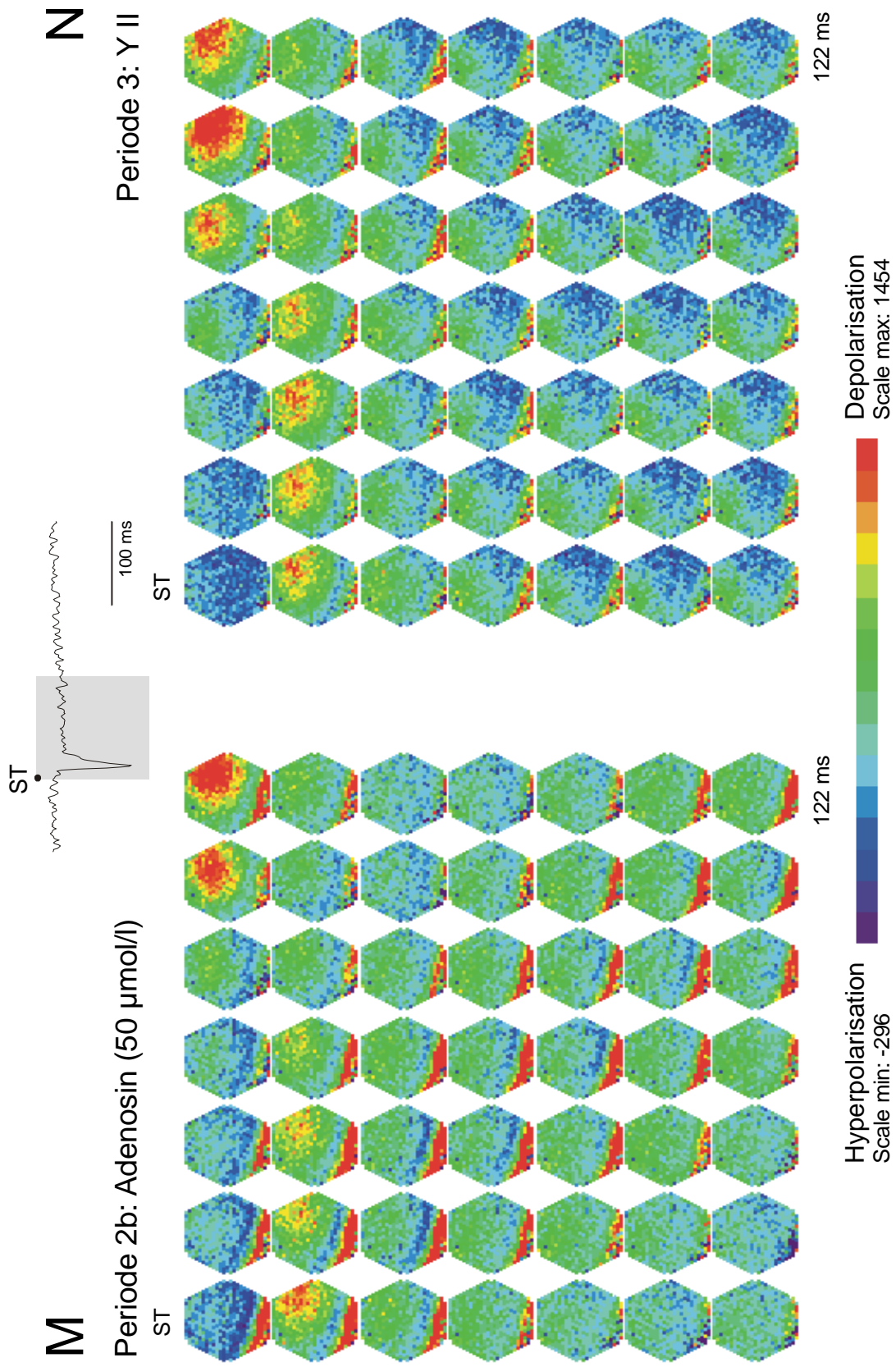


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

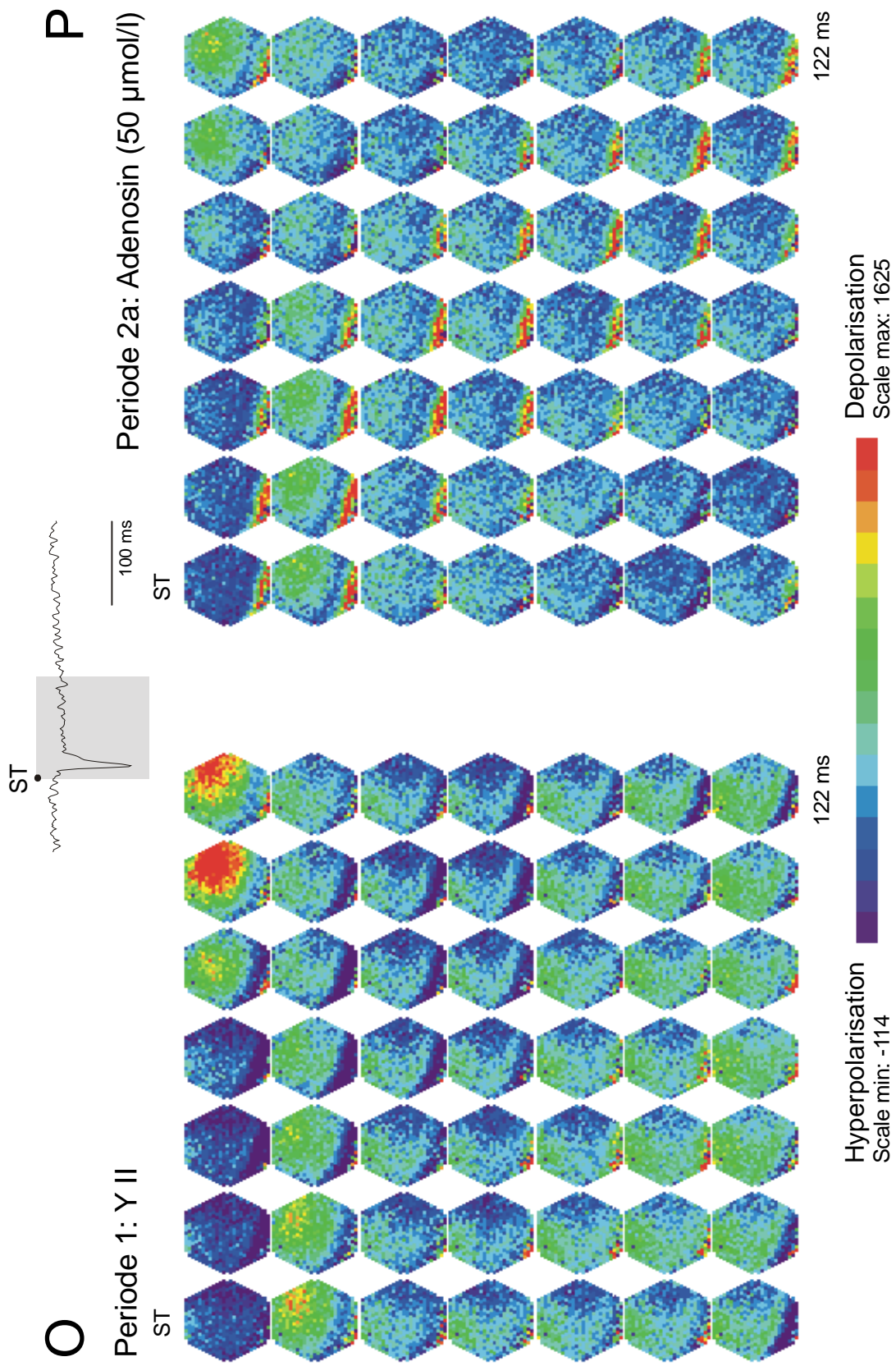


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

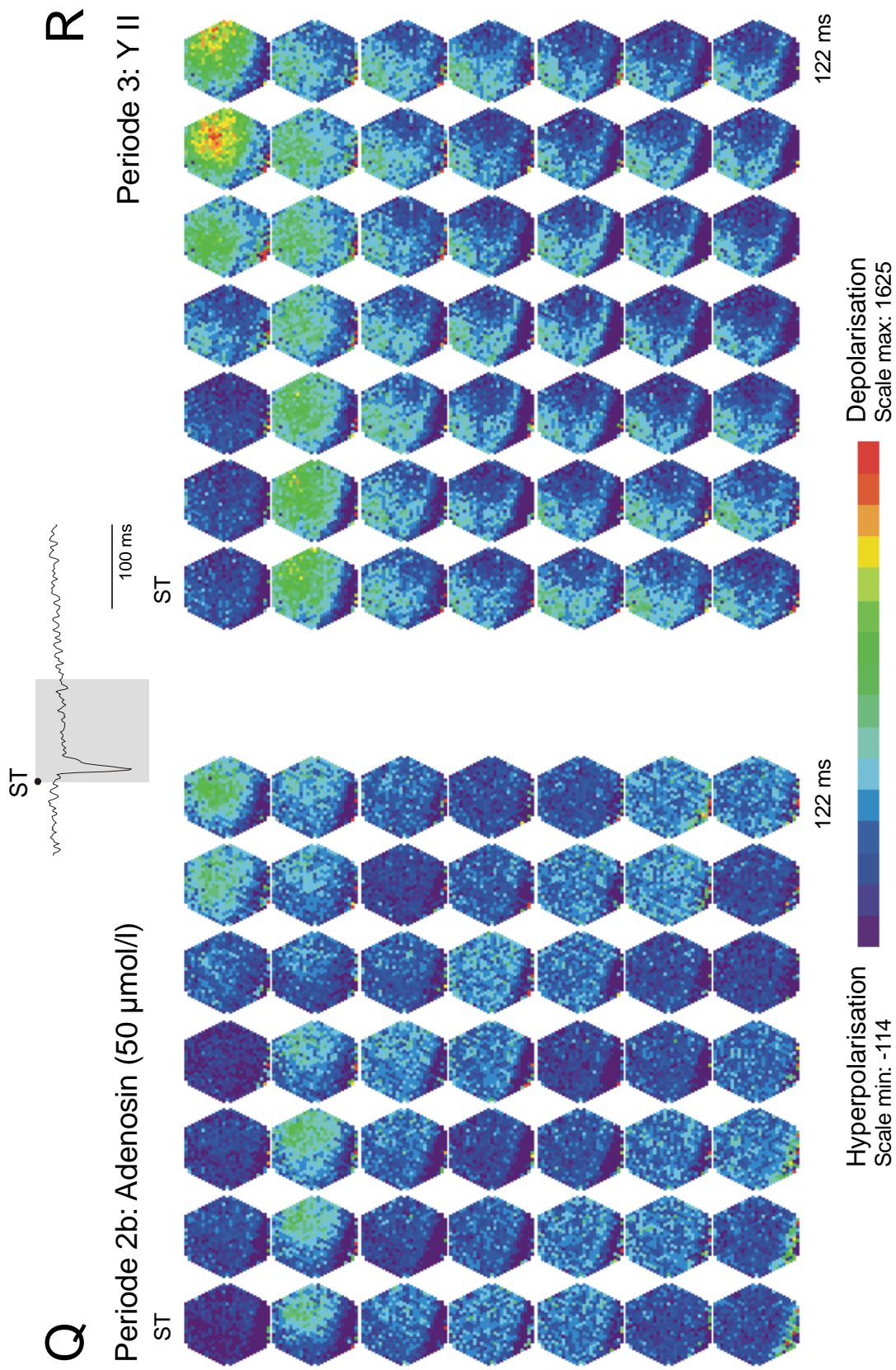


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

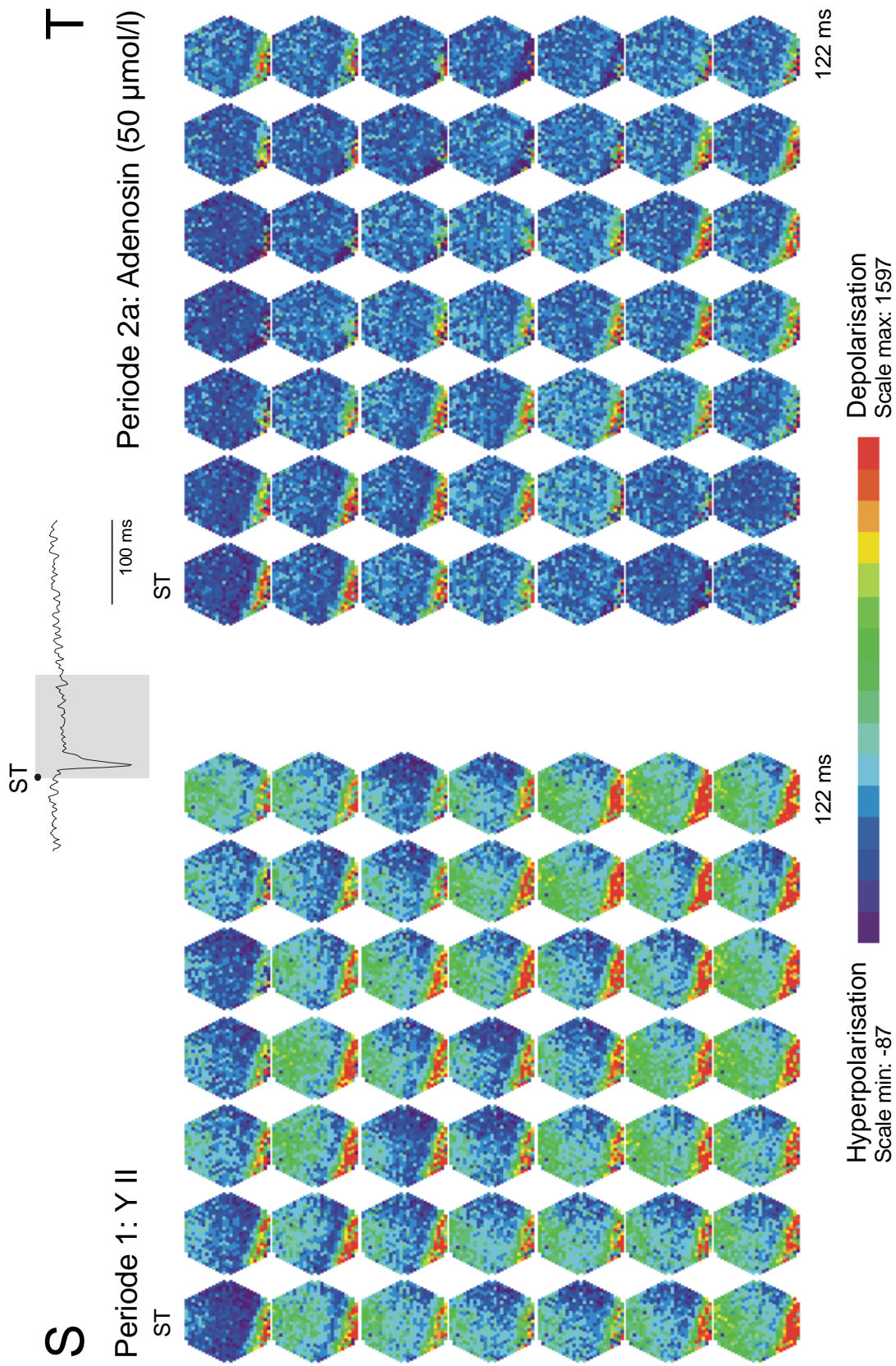


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

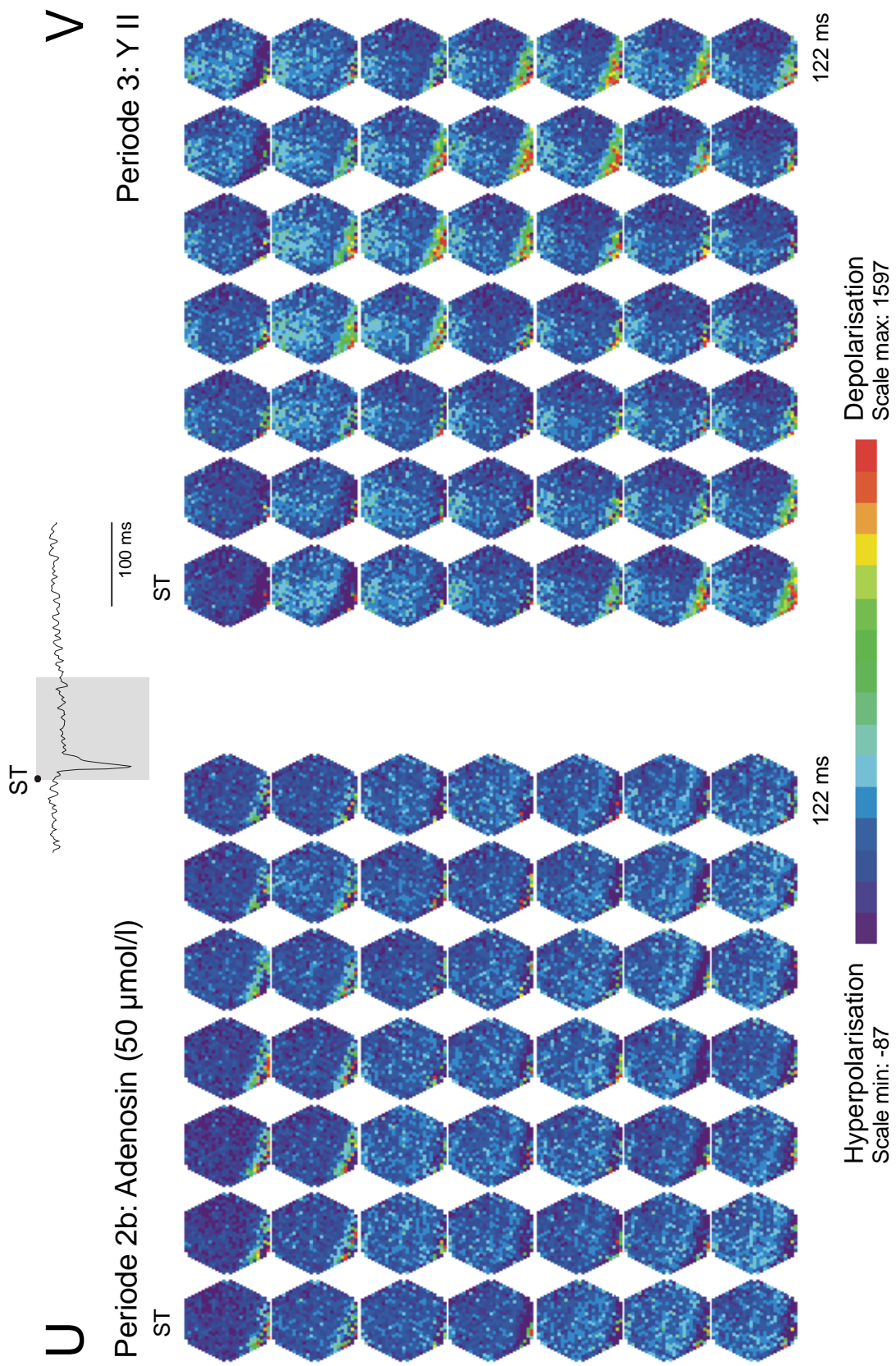


Abb.: 3-6 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

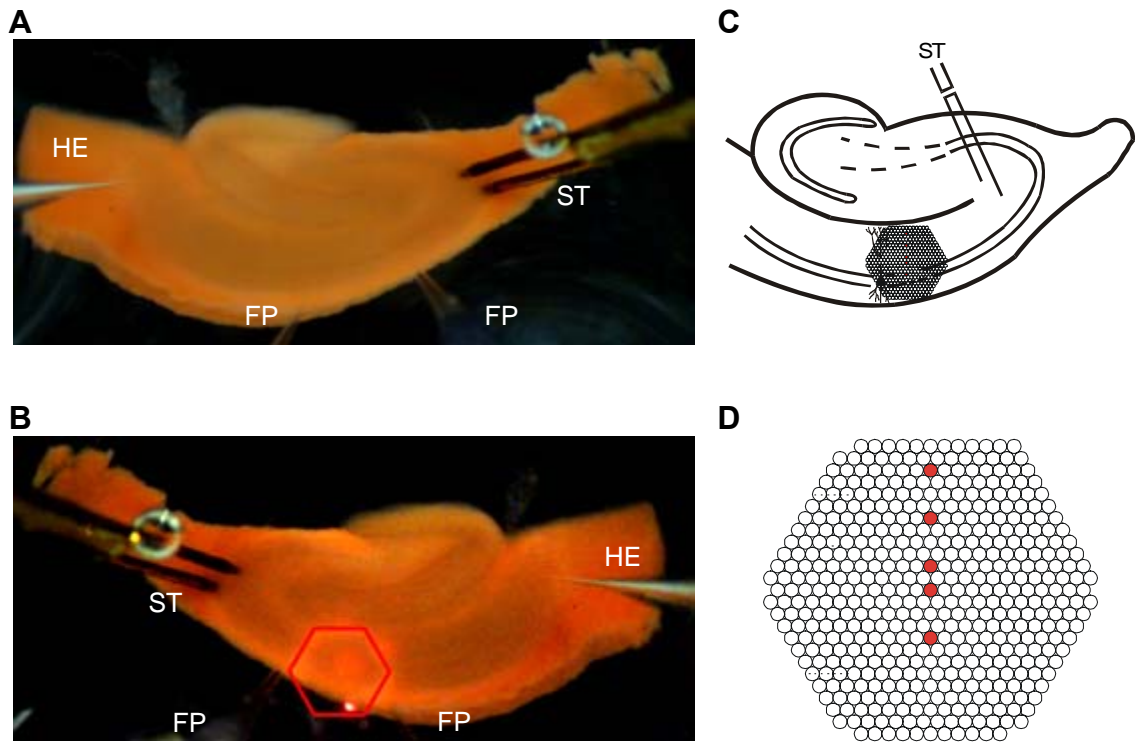


Abb. 3-7:

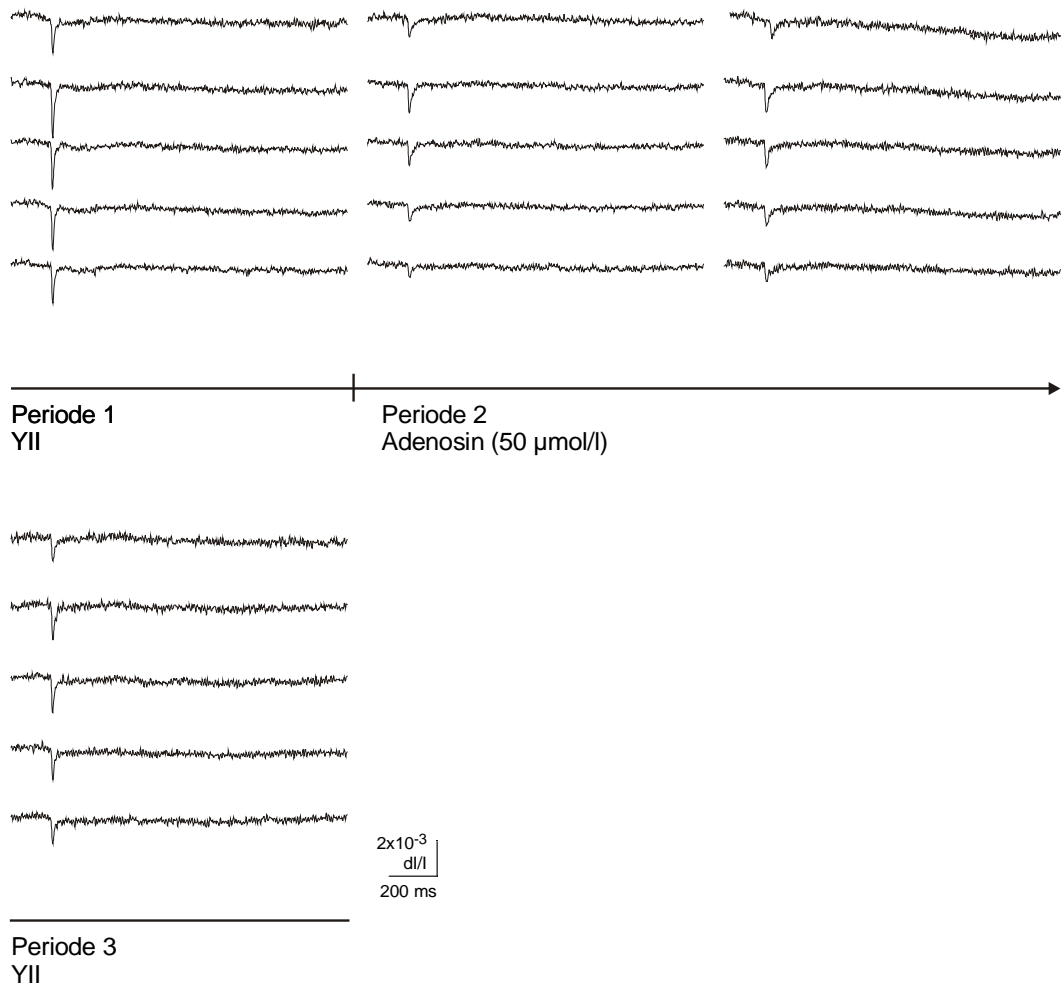
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

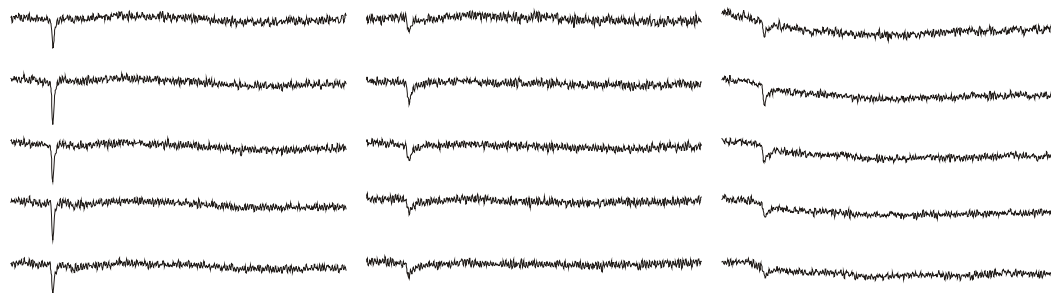
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



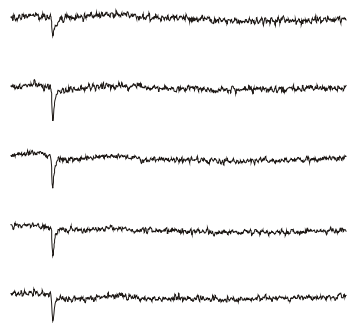
E

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

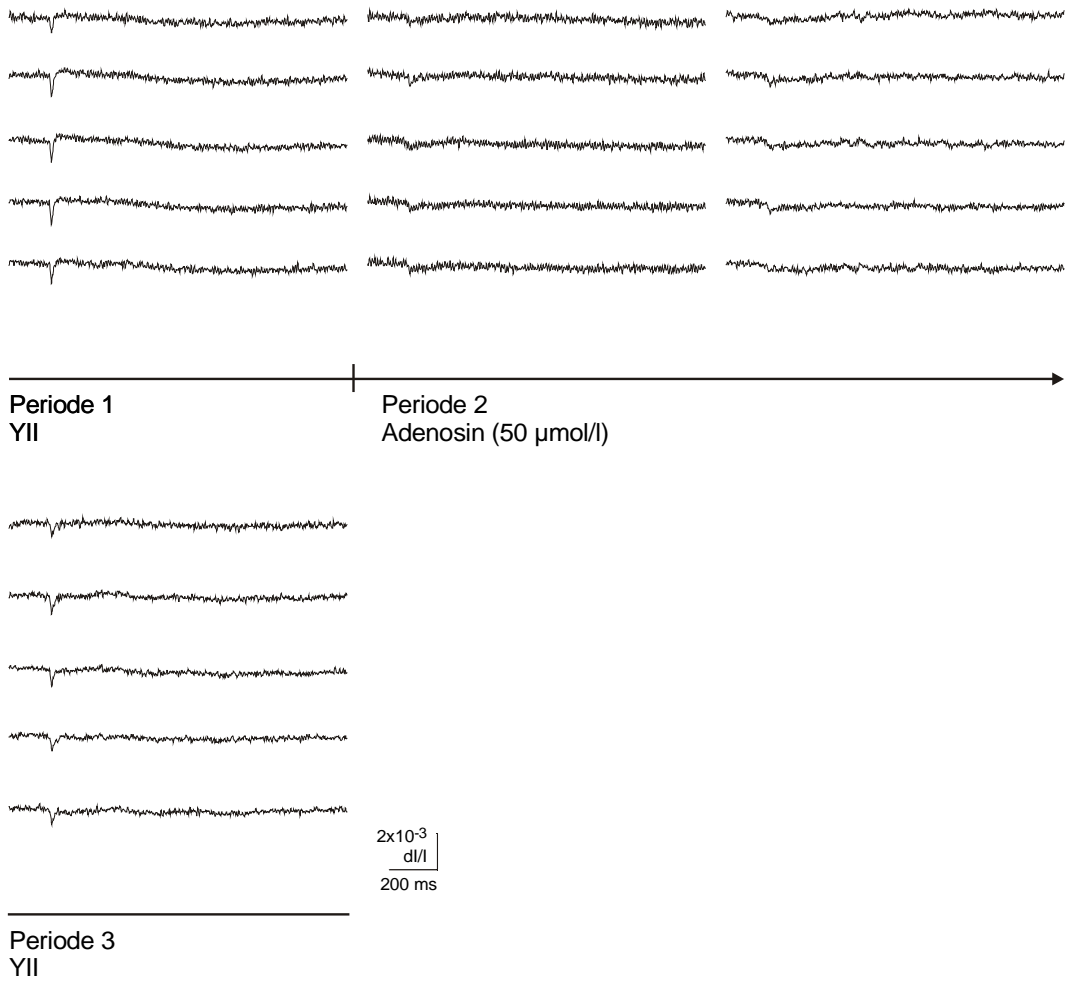


2×10^{-3}
d/l
200 ms

Periode 3
YII

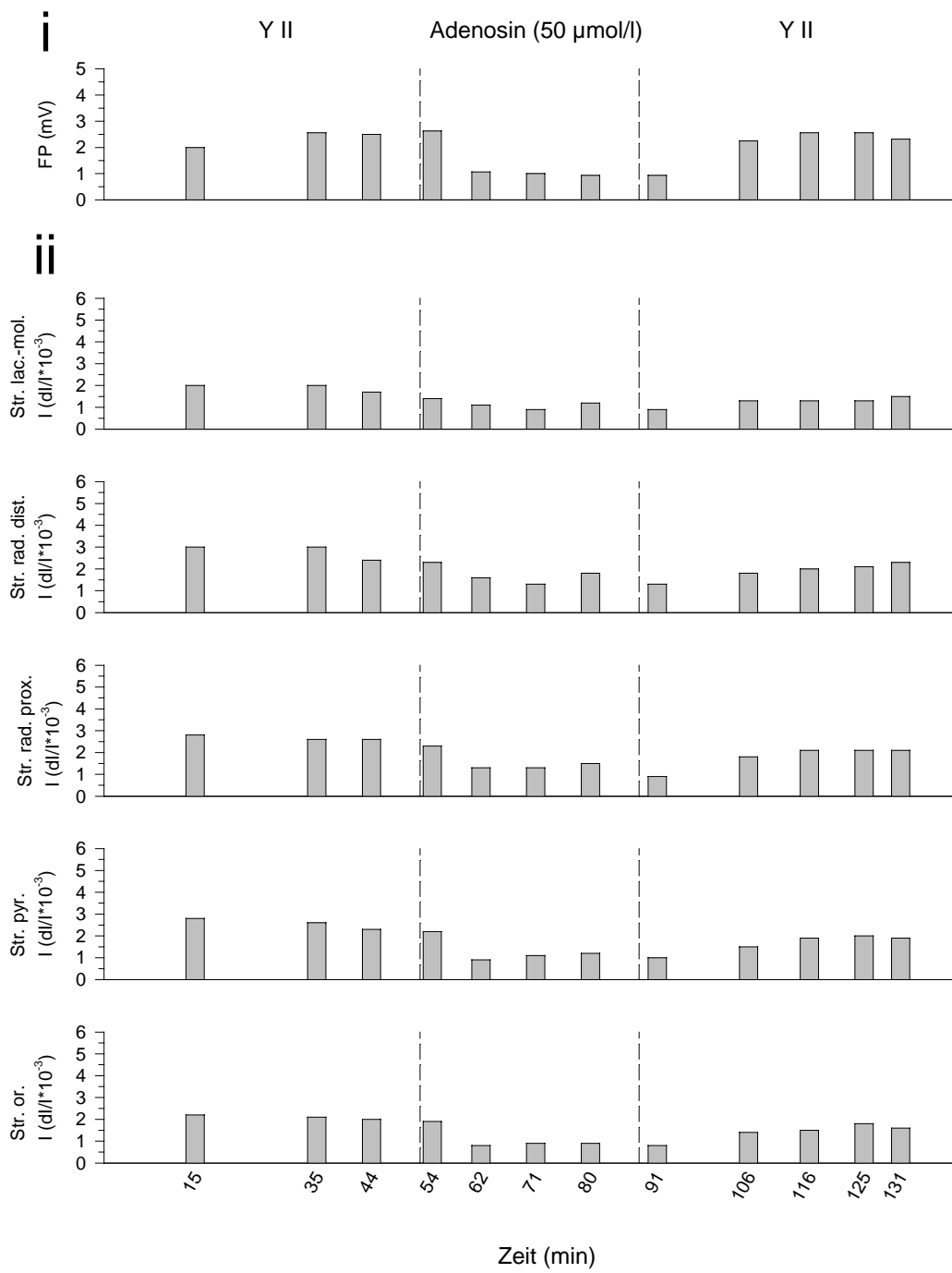
F

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



G

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



H

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

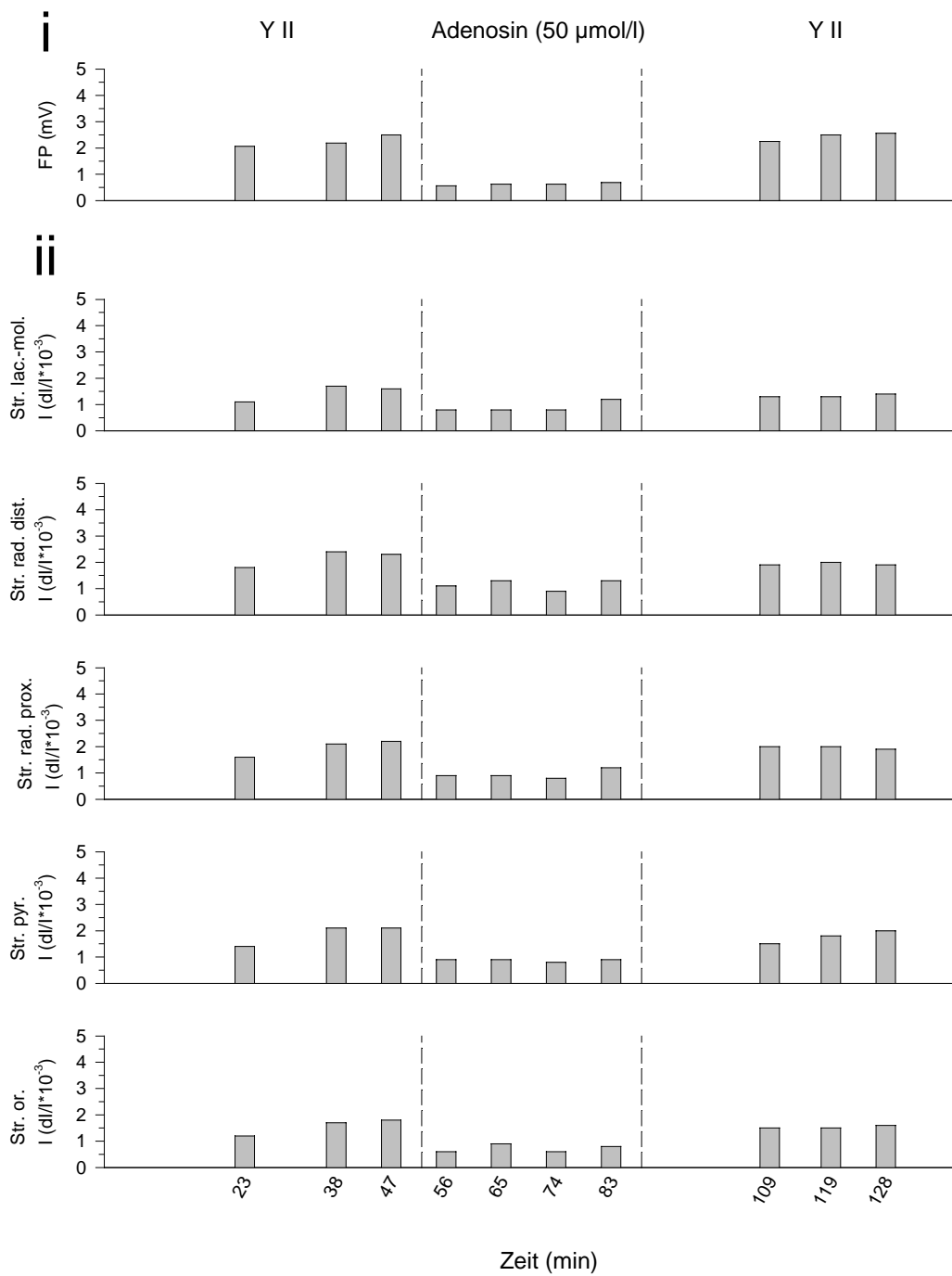
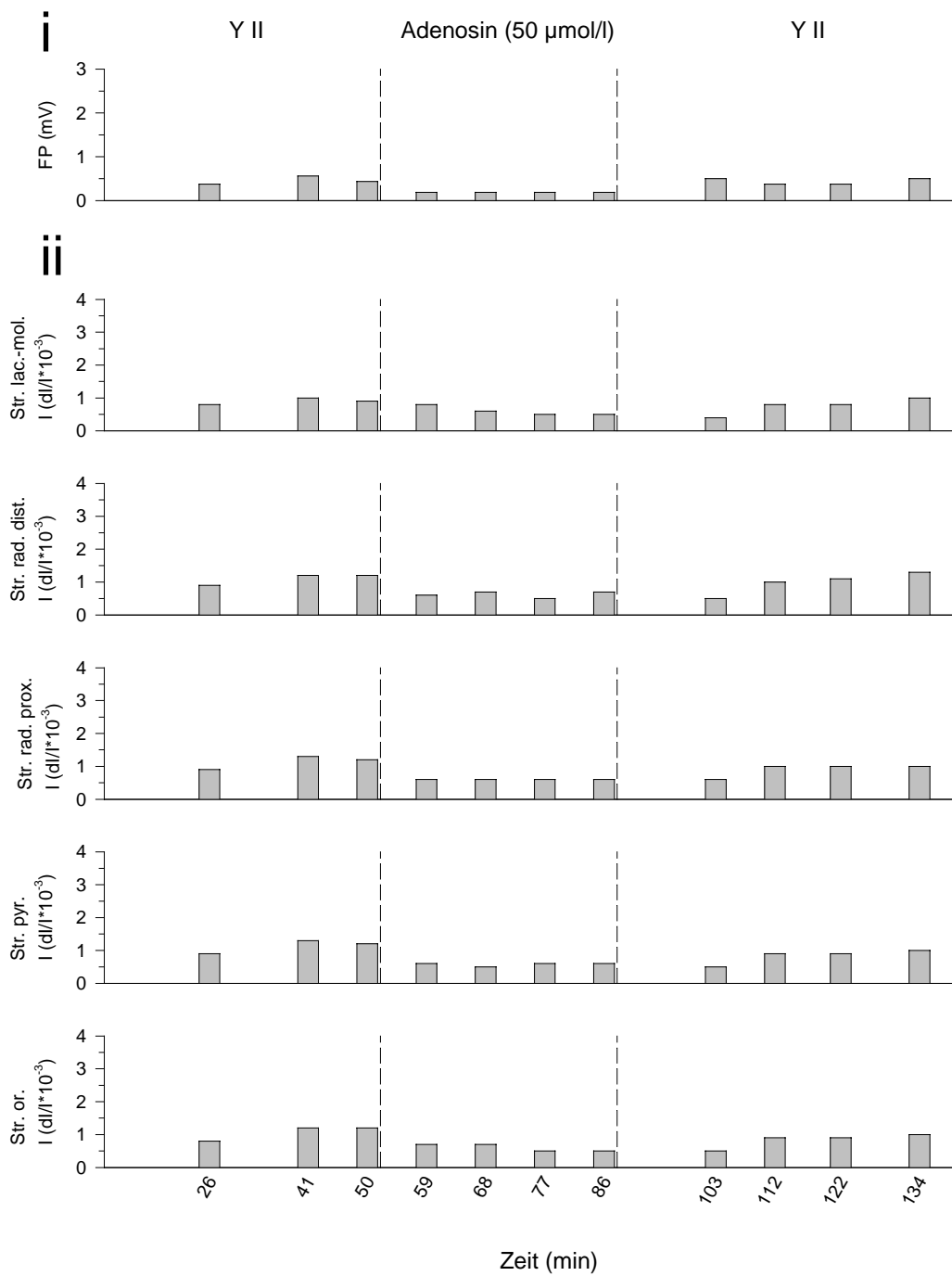


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

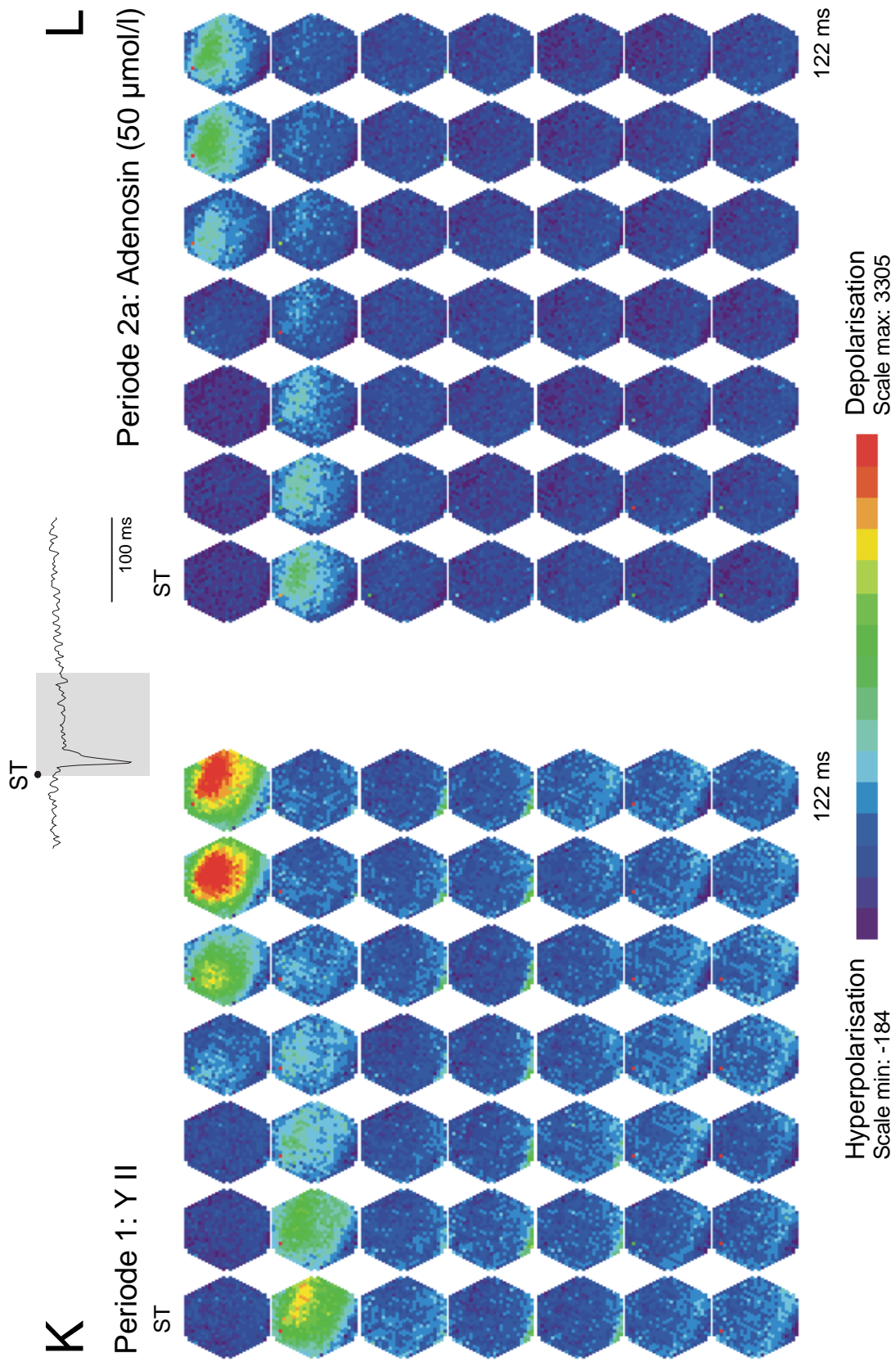


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

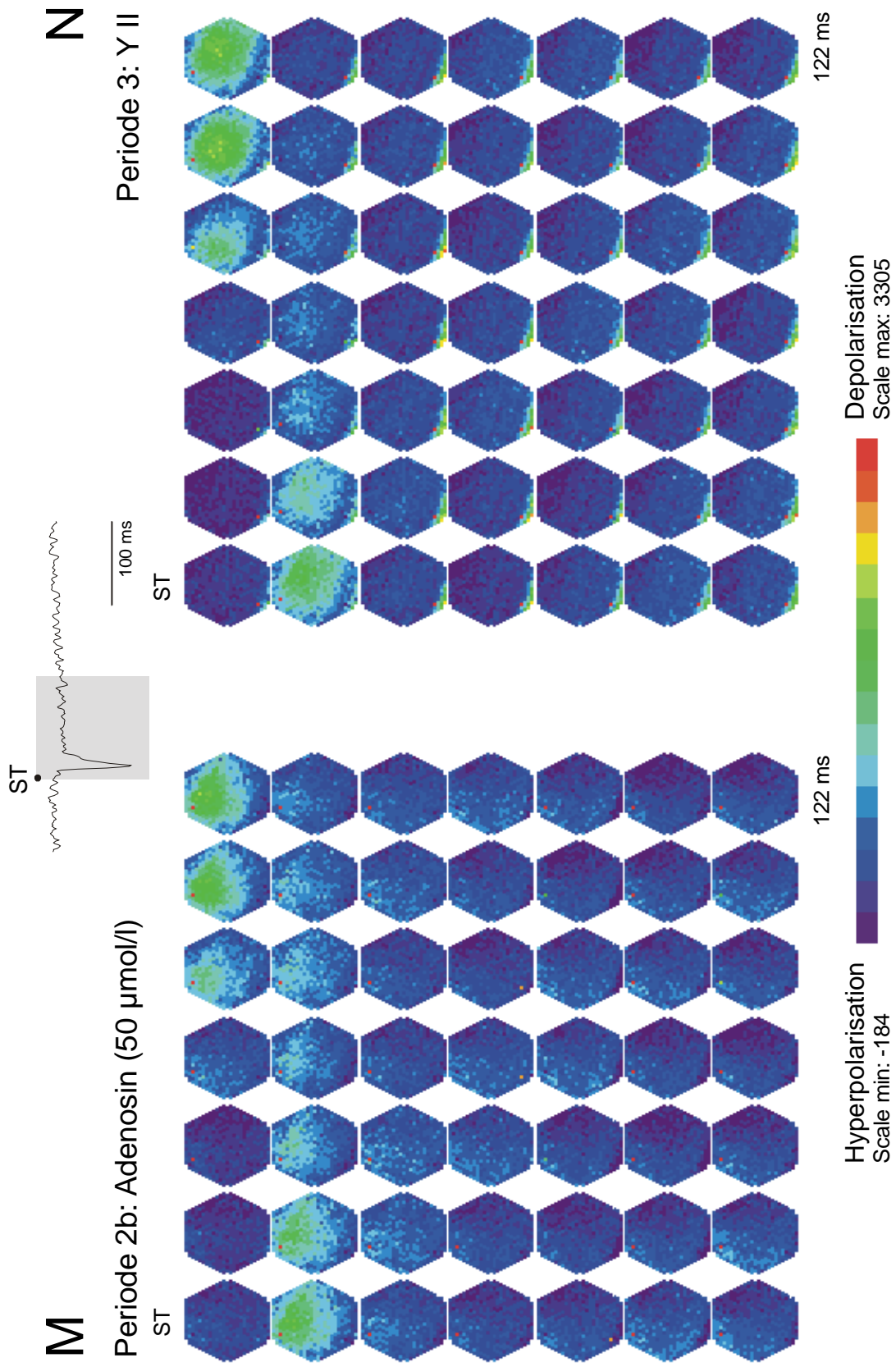


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

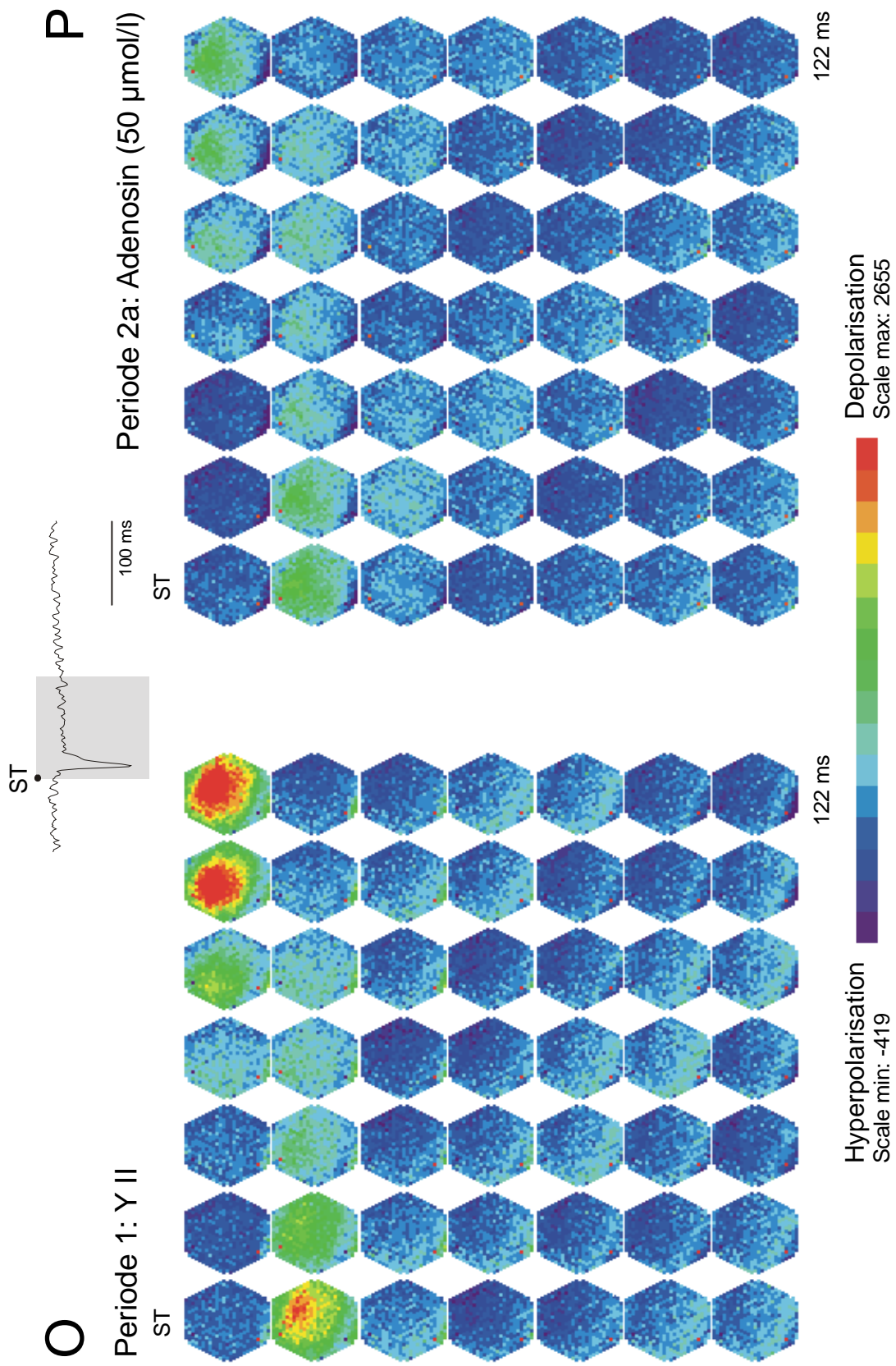


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

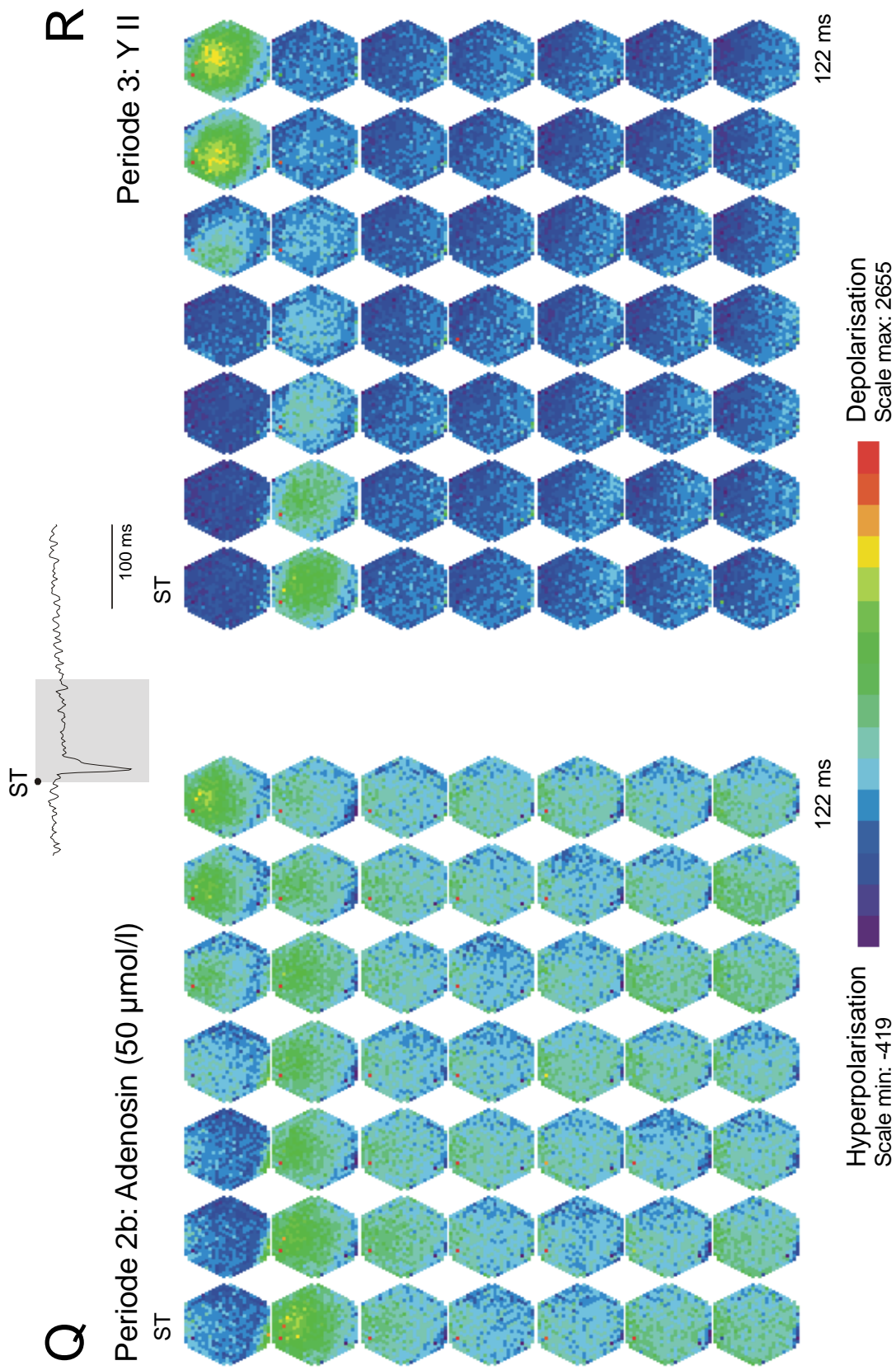


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

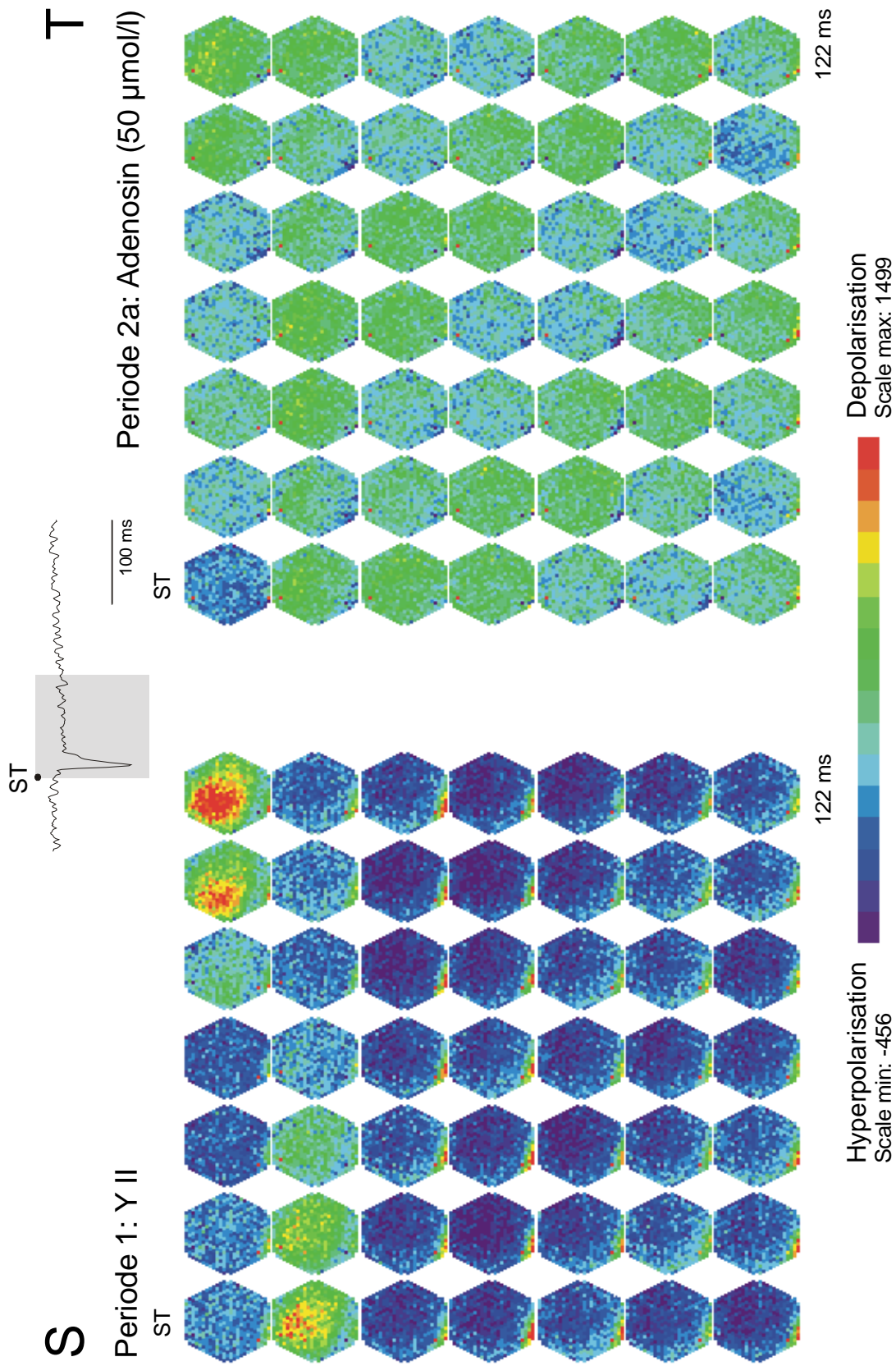


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

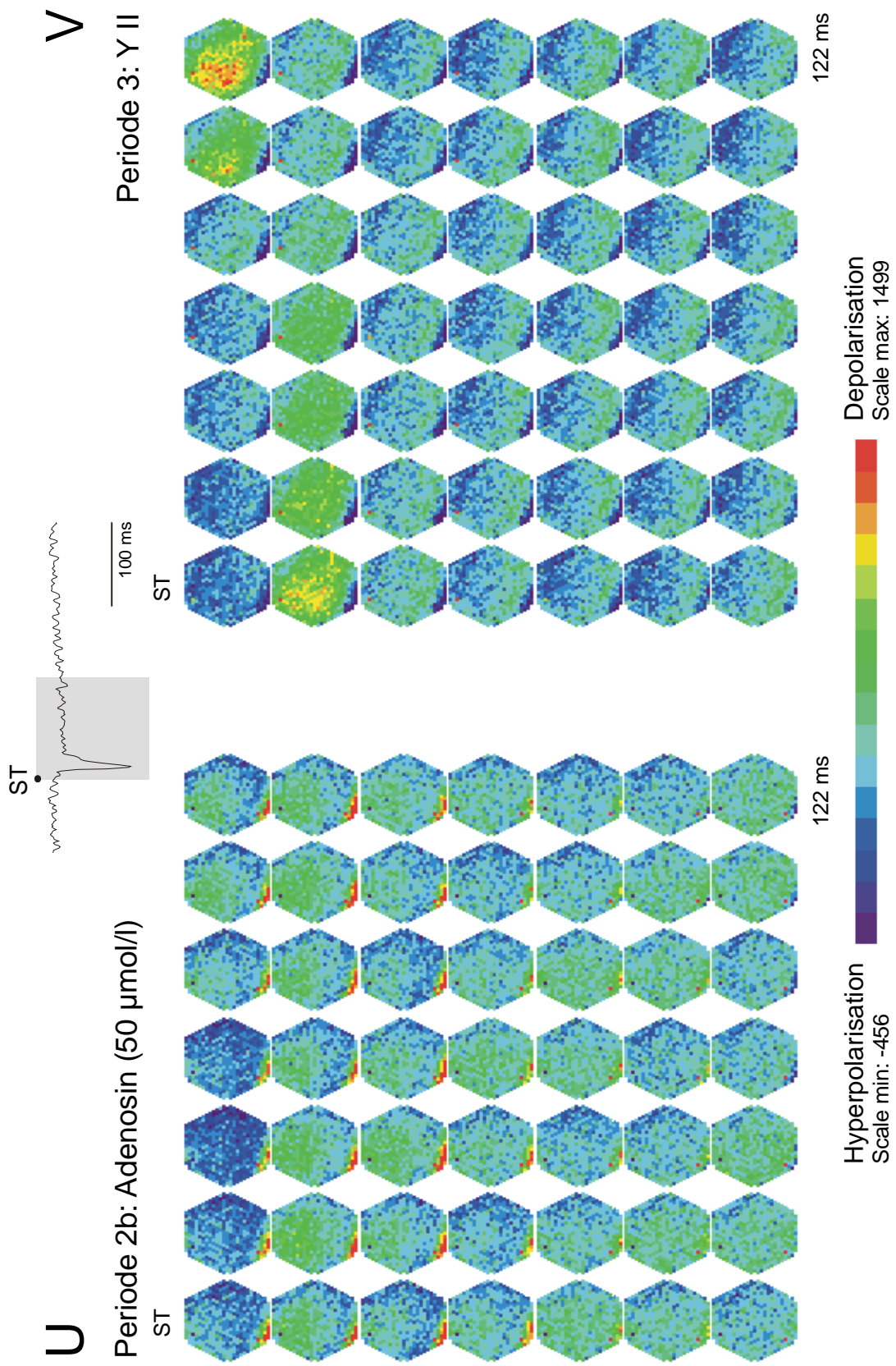


Abb.: 3-7 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

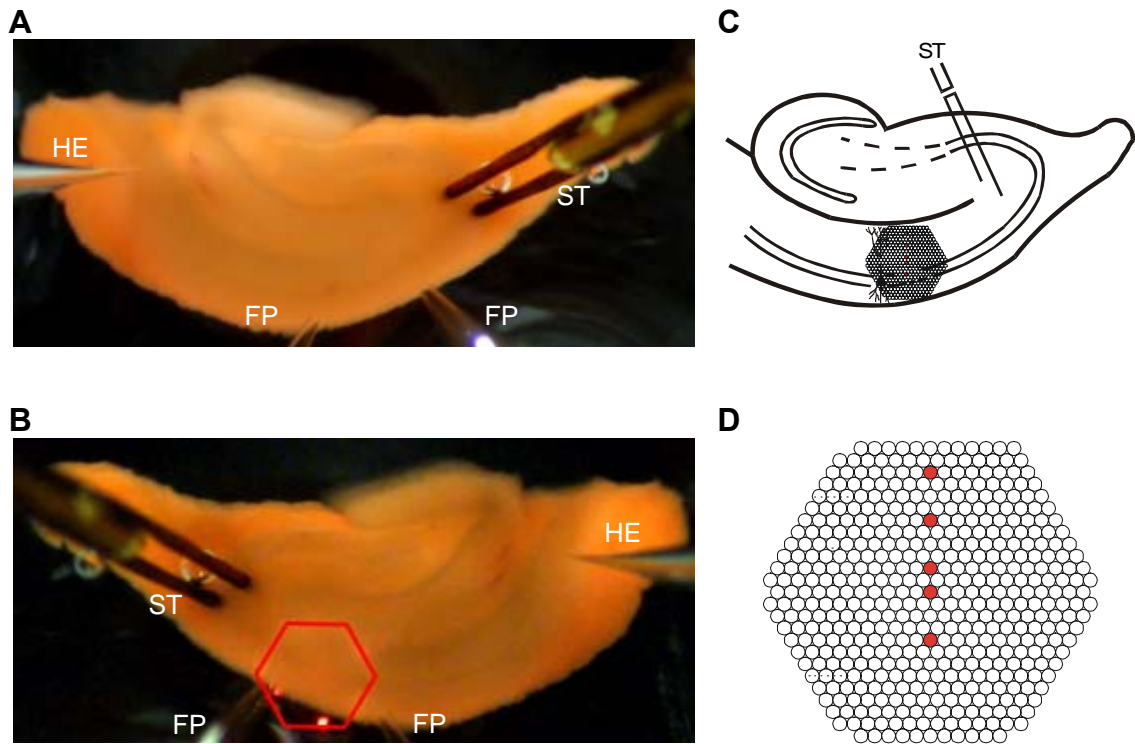


Abb. 3-8:

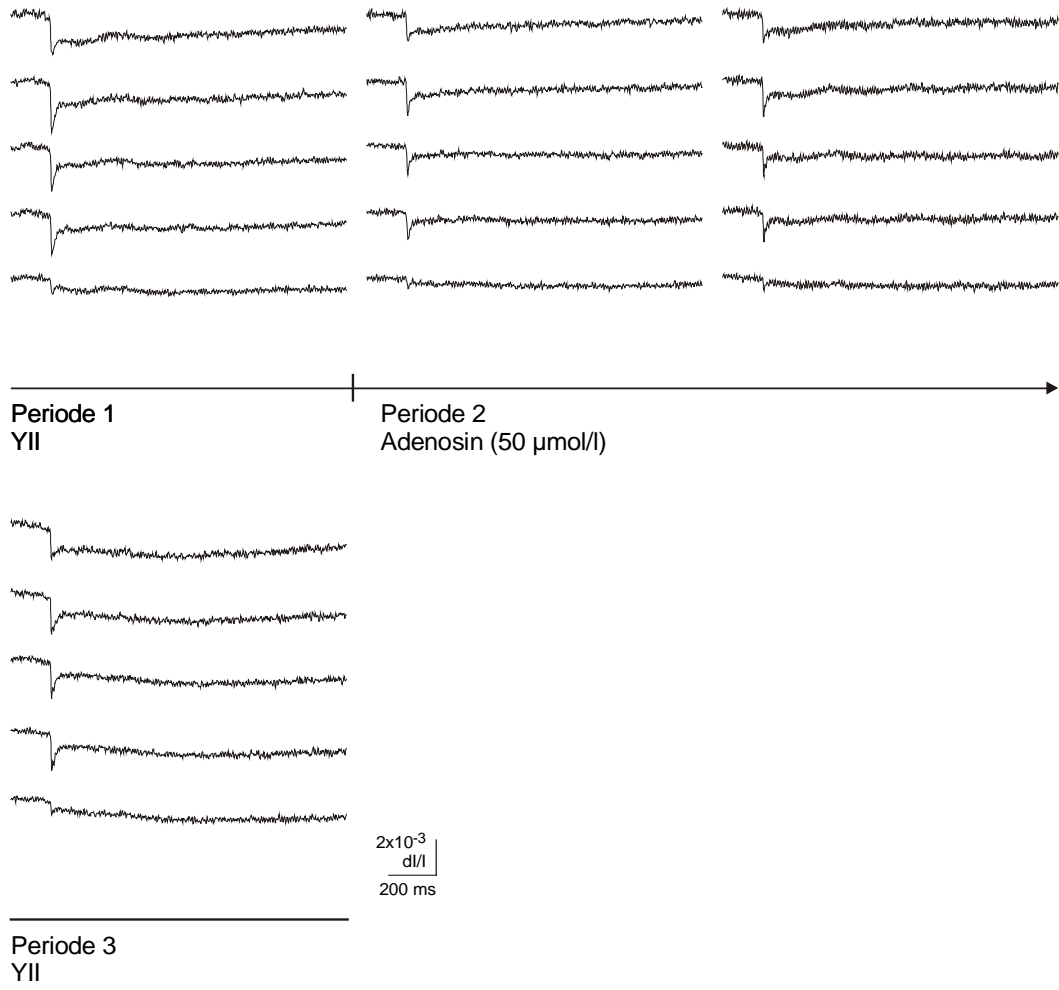
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

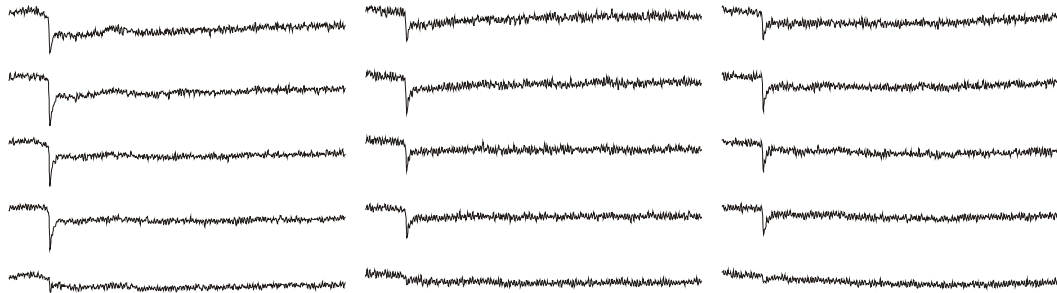
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



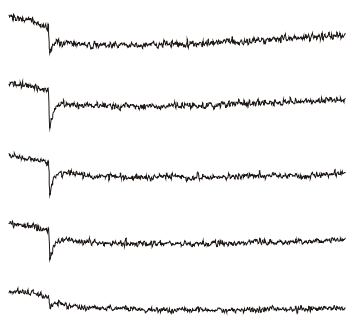
E

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (50 µmol/l)

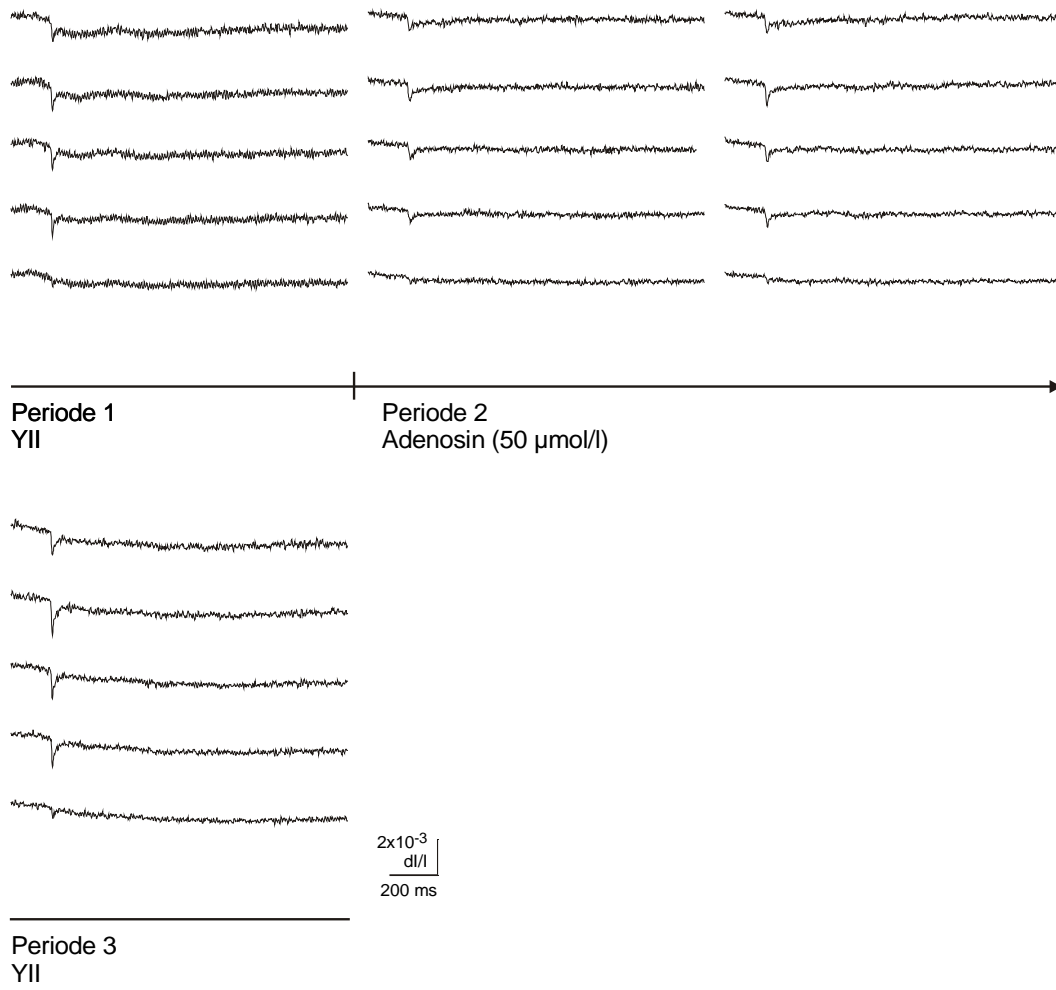


2×10^{-3}
 d/l
 200 ms

Periode 3
YII

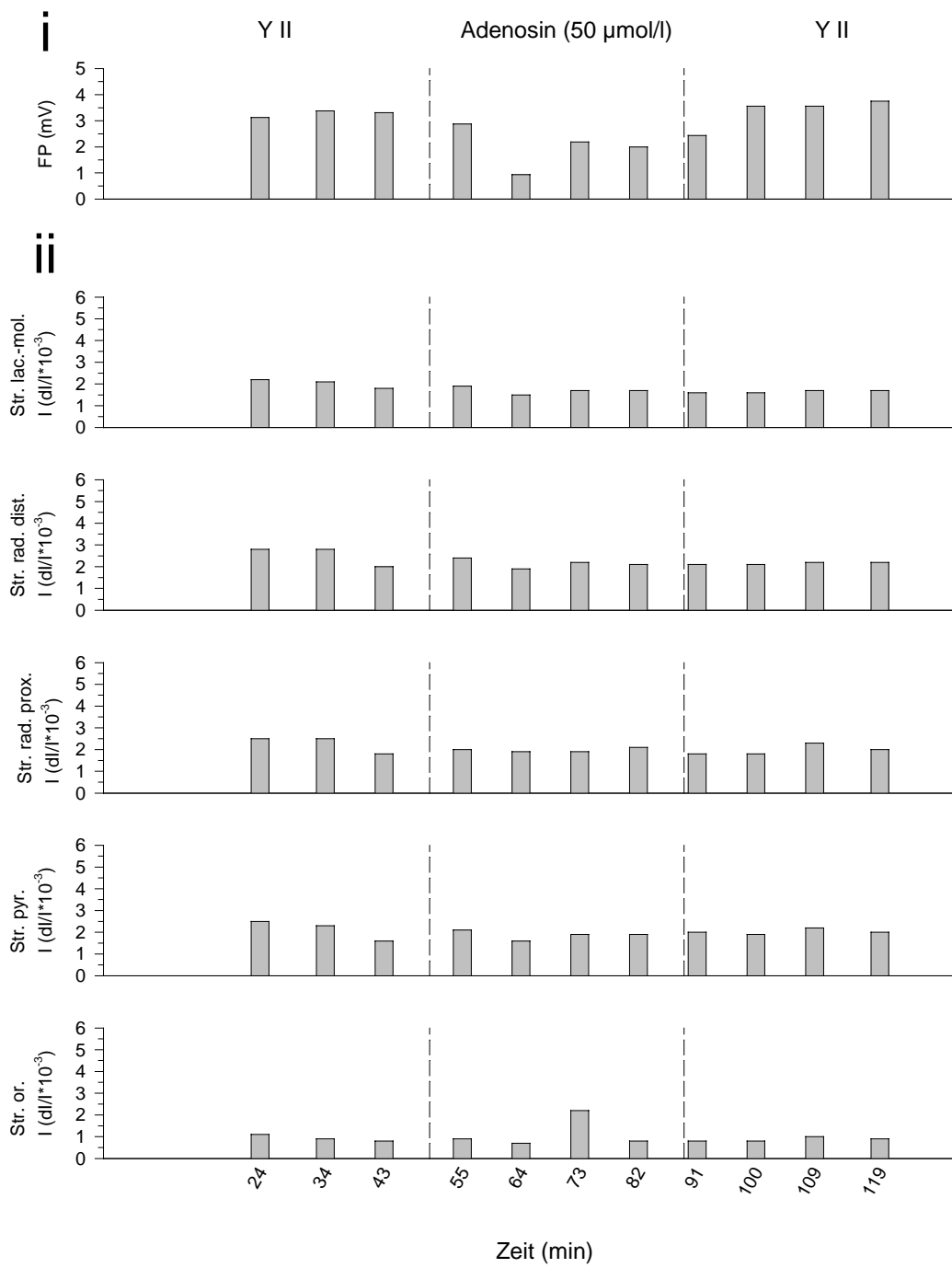
F

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



G

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



H

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

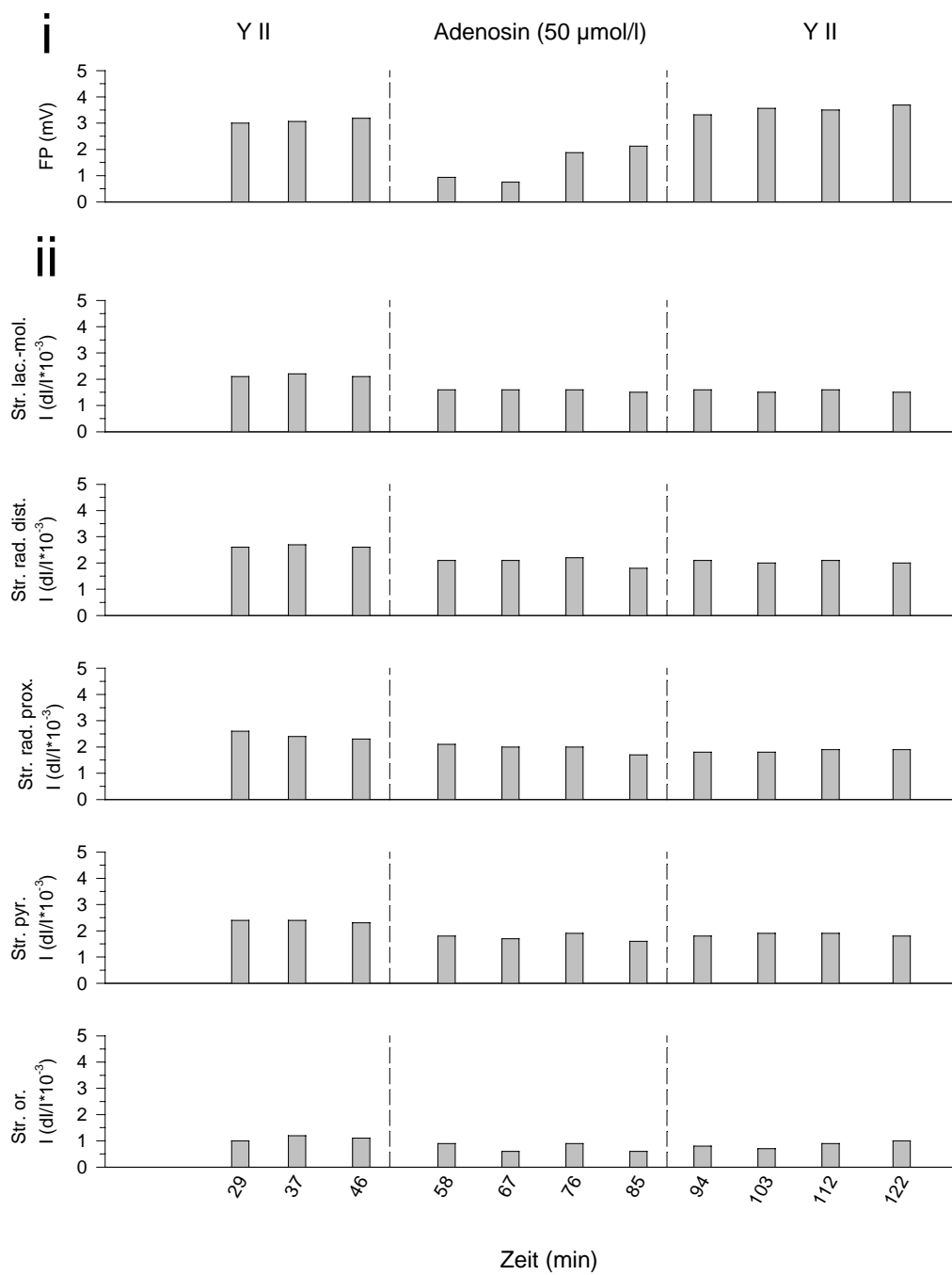
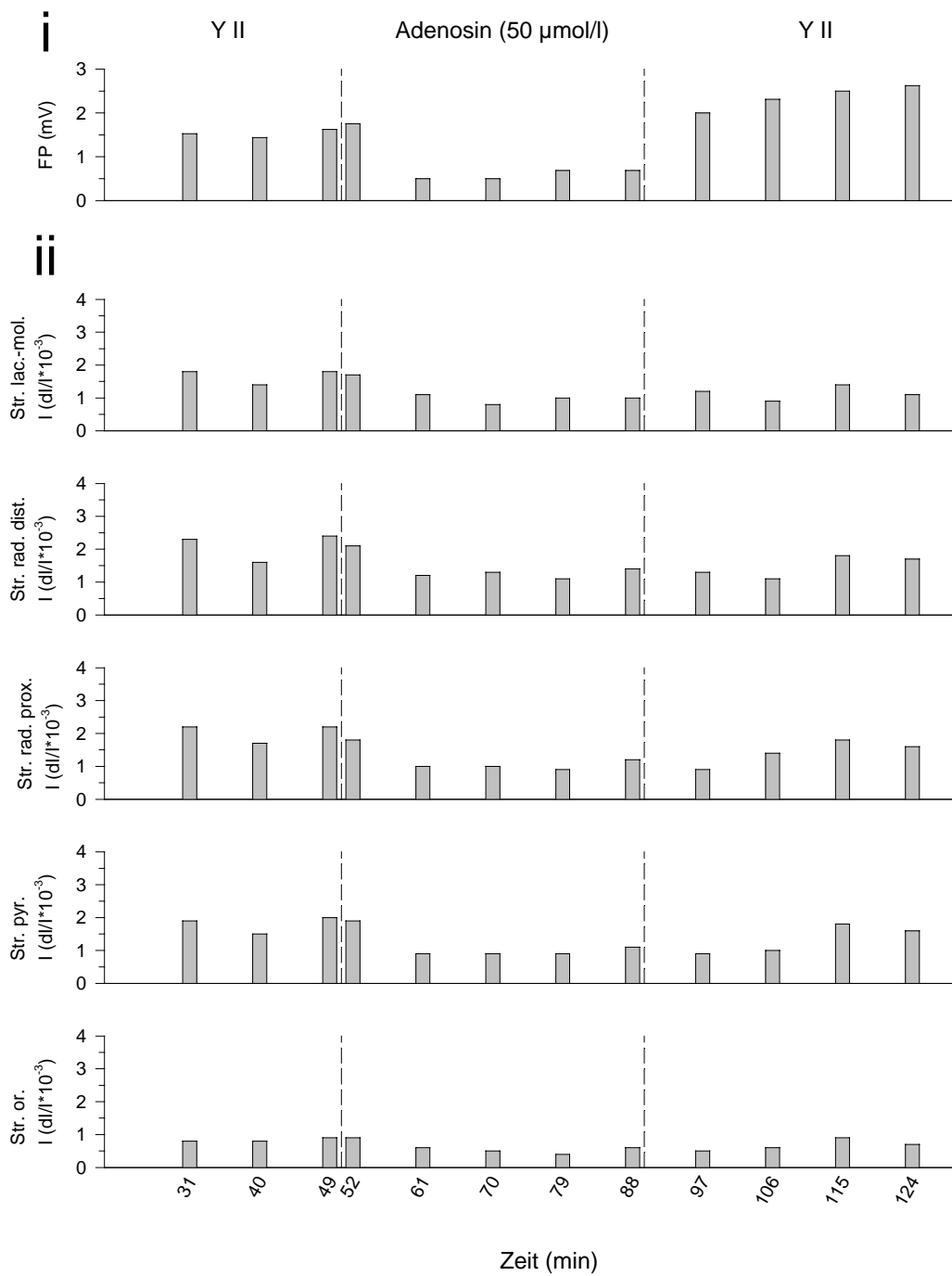


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

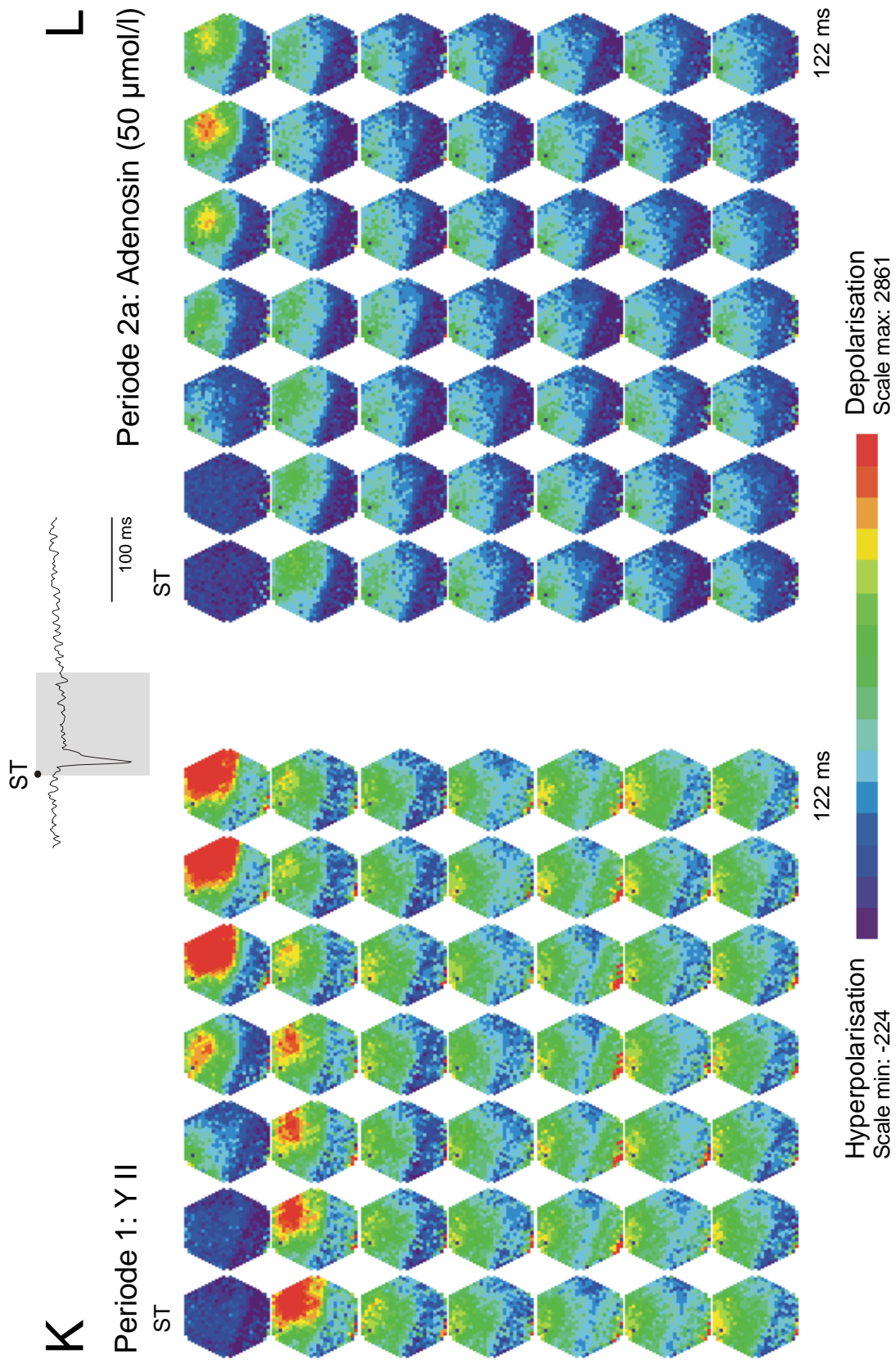


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

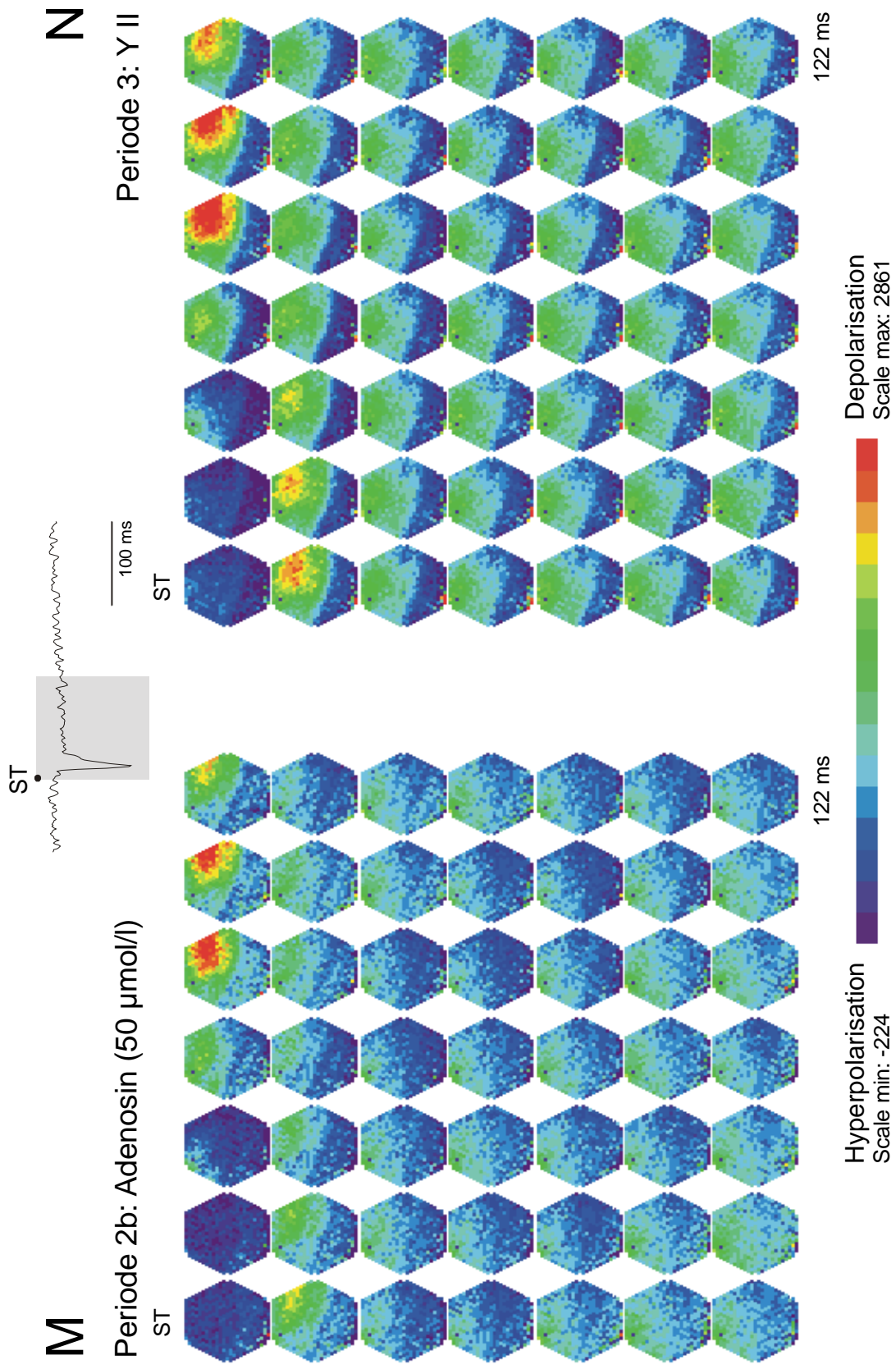


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

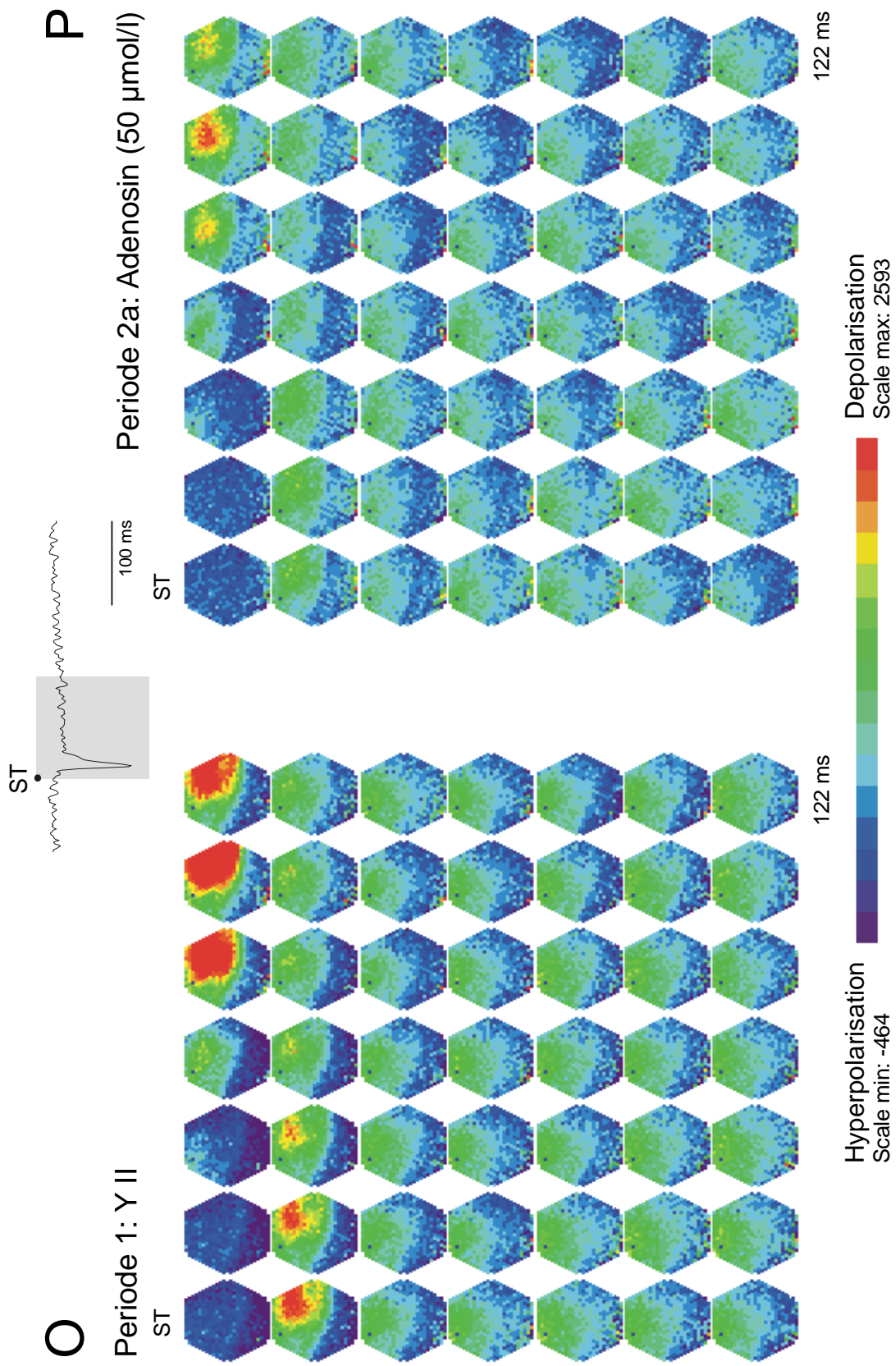


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

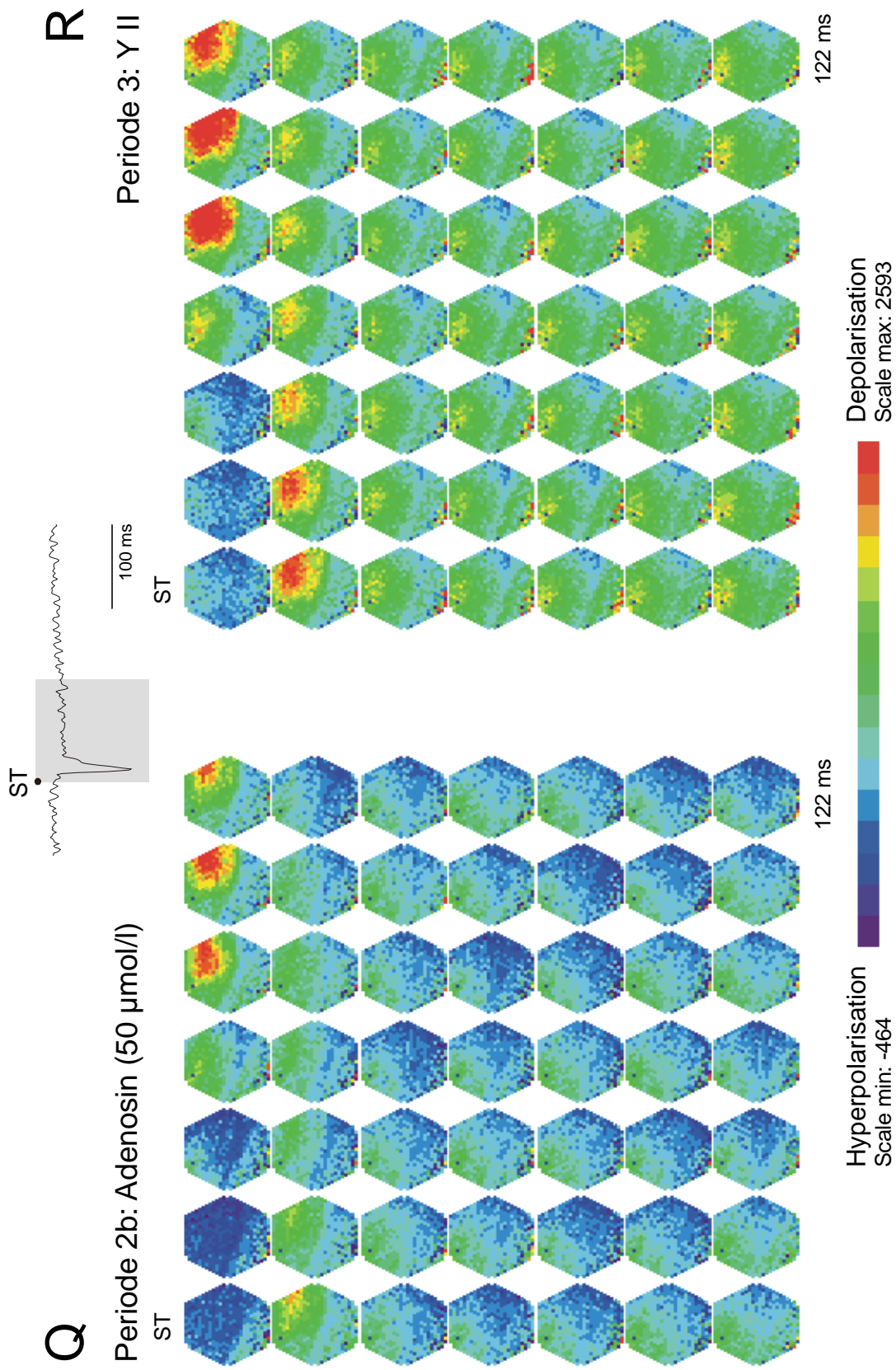


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

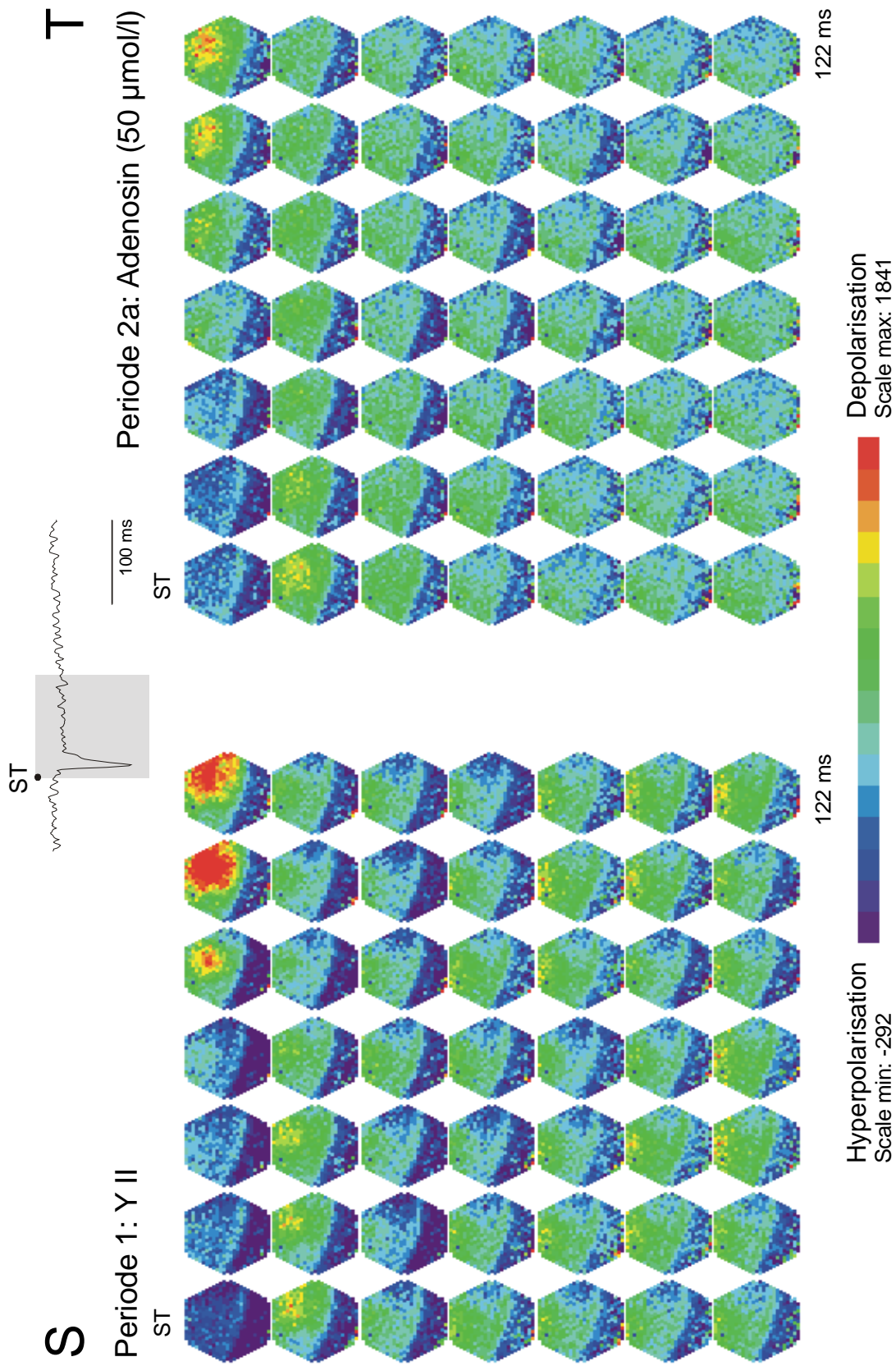


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

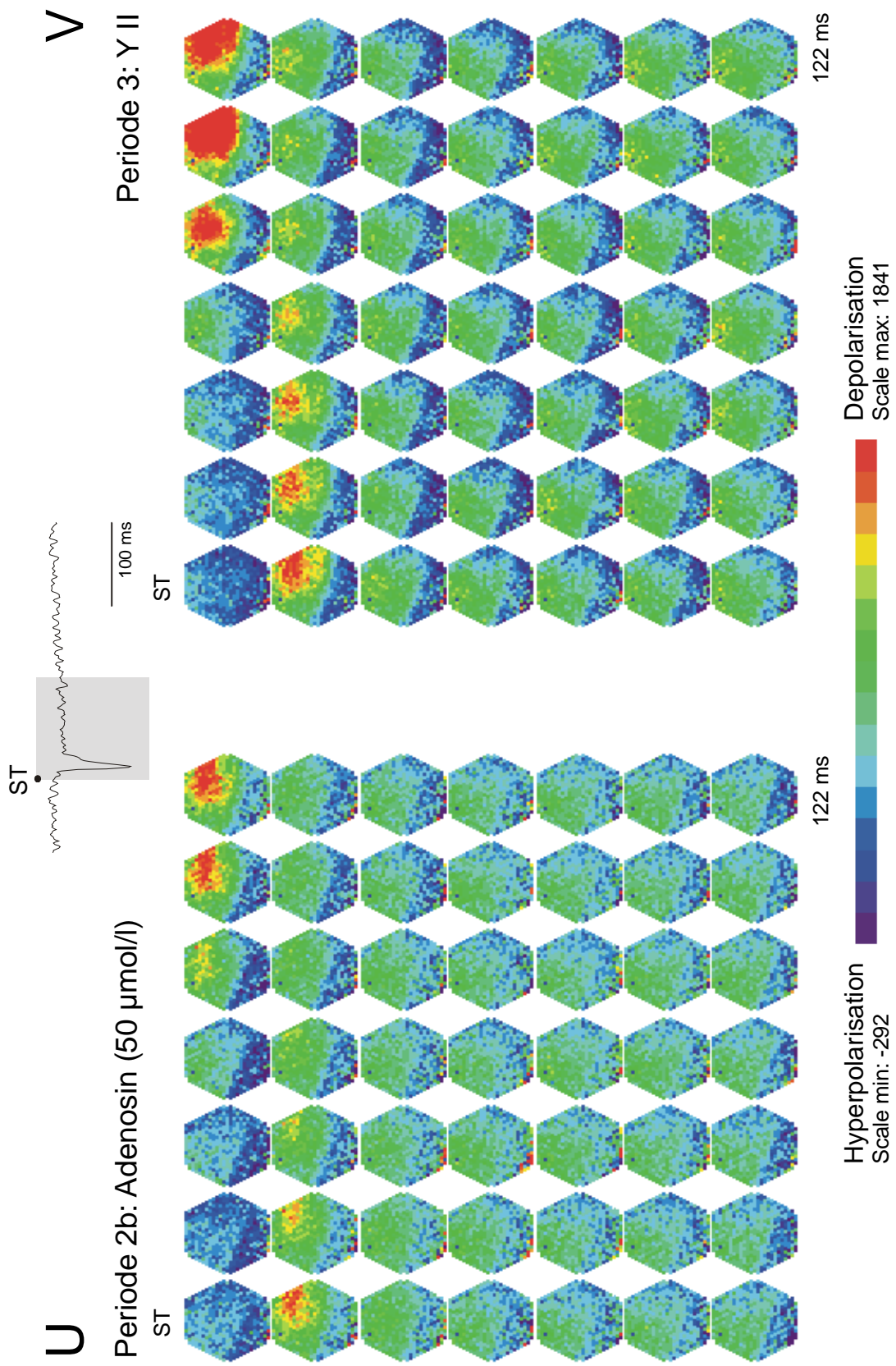


Abb.: 3-8 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

3.1.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$

In einer dritten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 Iii bis Abb. 3-14 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-14 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-14 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-14 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Ii bis Abb. 3-14 Ii; 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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,391	t-Test: p=0,329	t-Test: p=0,366	t-Test: p=0,383	t-Test: p=0,465	t-Test: p=0,969

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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (n=3)
Versuch Nr. 1	2,1 +/- 0,1	2,3 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1	2,1 +/- 0,0	2,8 +/- 0,1
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 (n=6)	1,4 +/- 0,2	2,0 +/- 0,3	2,1 +/- 0,4	2,2 +/- 0,5	1,7 +/- 0,4	1,3 +/- 0,2
relative Differenz der MW von P 1 zu P 2 in %	36,4	20,0	25,0	24,1	26,1	13,3
Signifikanz	t-Test: p=0,153	t-Test: p=0,320	t-Test: p=0,246	t-Test: p=0,366	t-Test: p=0,352	t-Test: p=0,690

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 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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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 ⁻³
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: p=0,034	t-Test: p=0,066	t-Test: p=0,136	t-Test: p=0,123	t-Test: p=0,119	t-Test: p=0,432

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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 μ mol/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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 μ mol/l zu einer deutlichen Intensitätsverminderung 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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 μ mol/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.

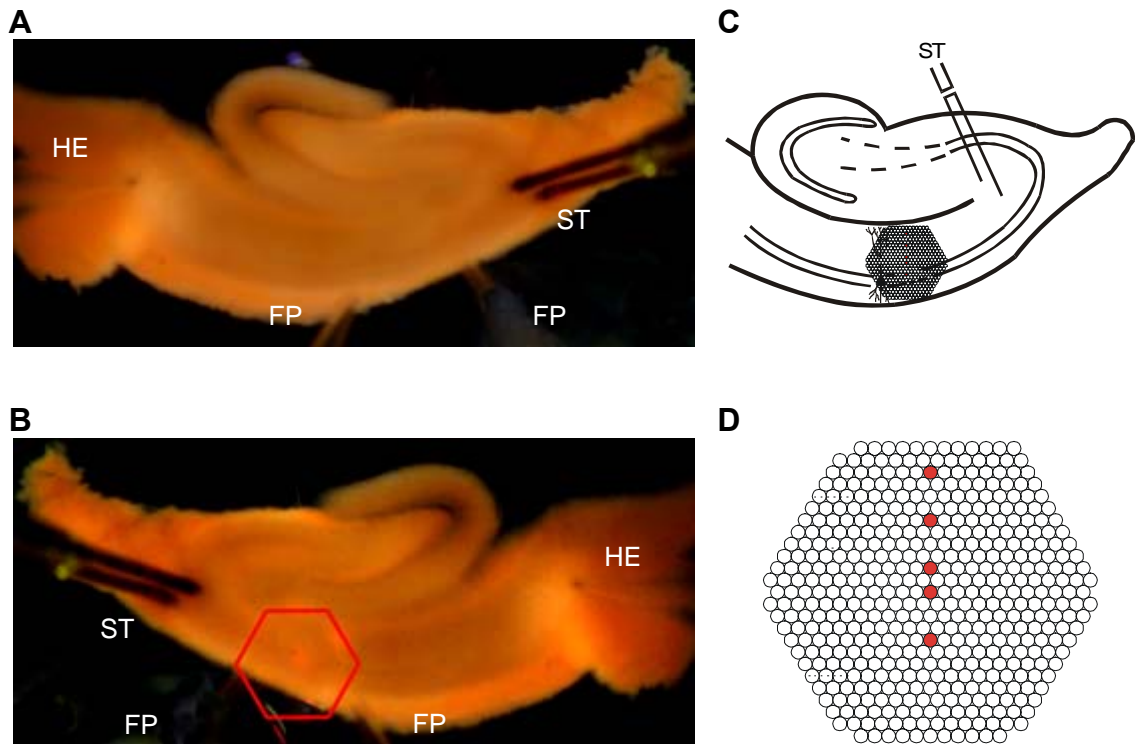


Abb. 3-9:

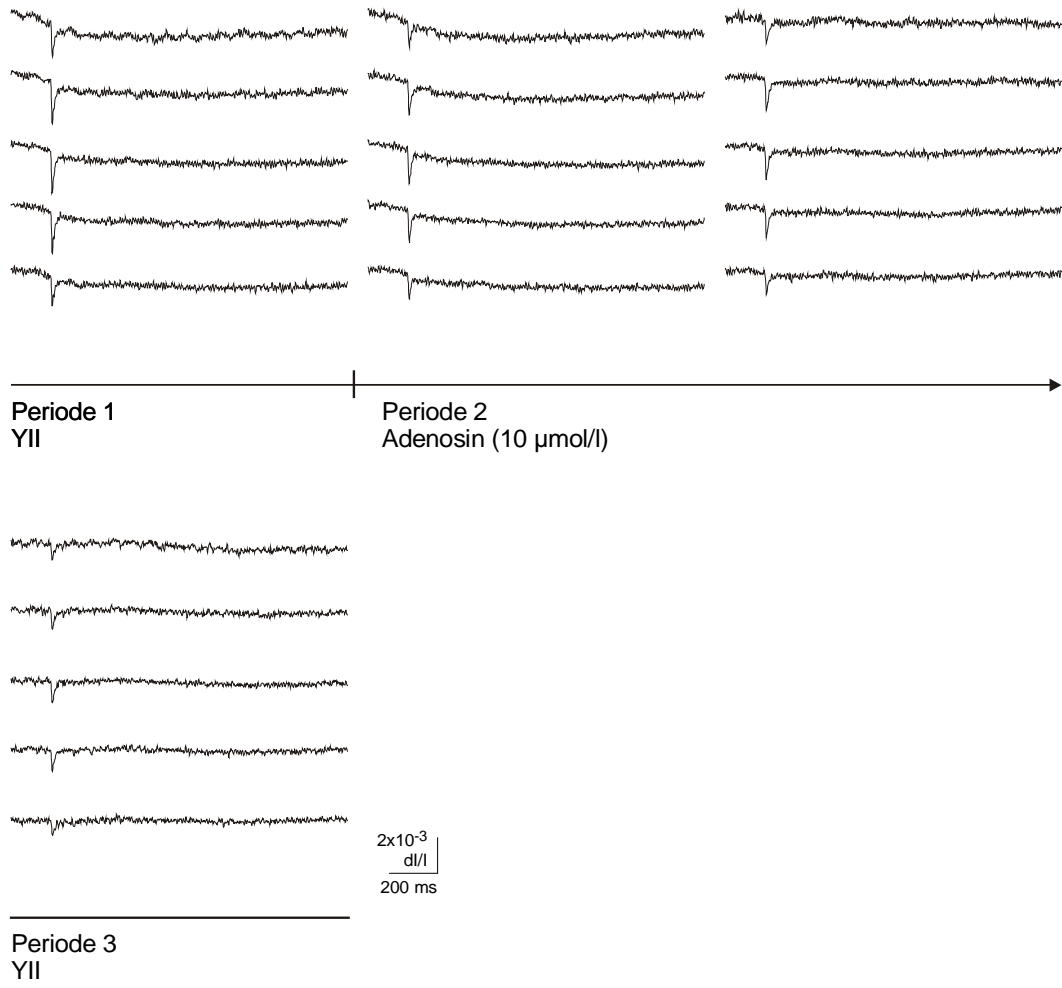
Wirkung von Adenosin ($10 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

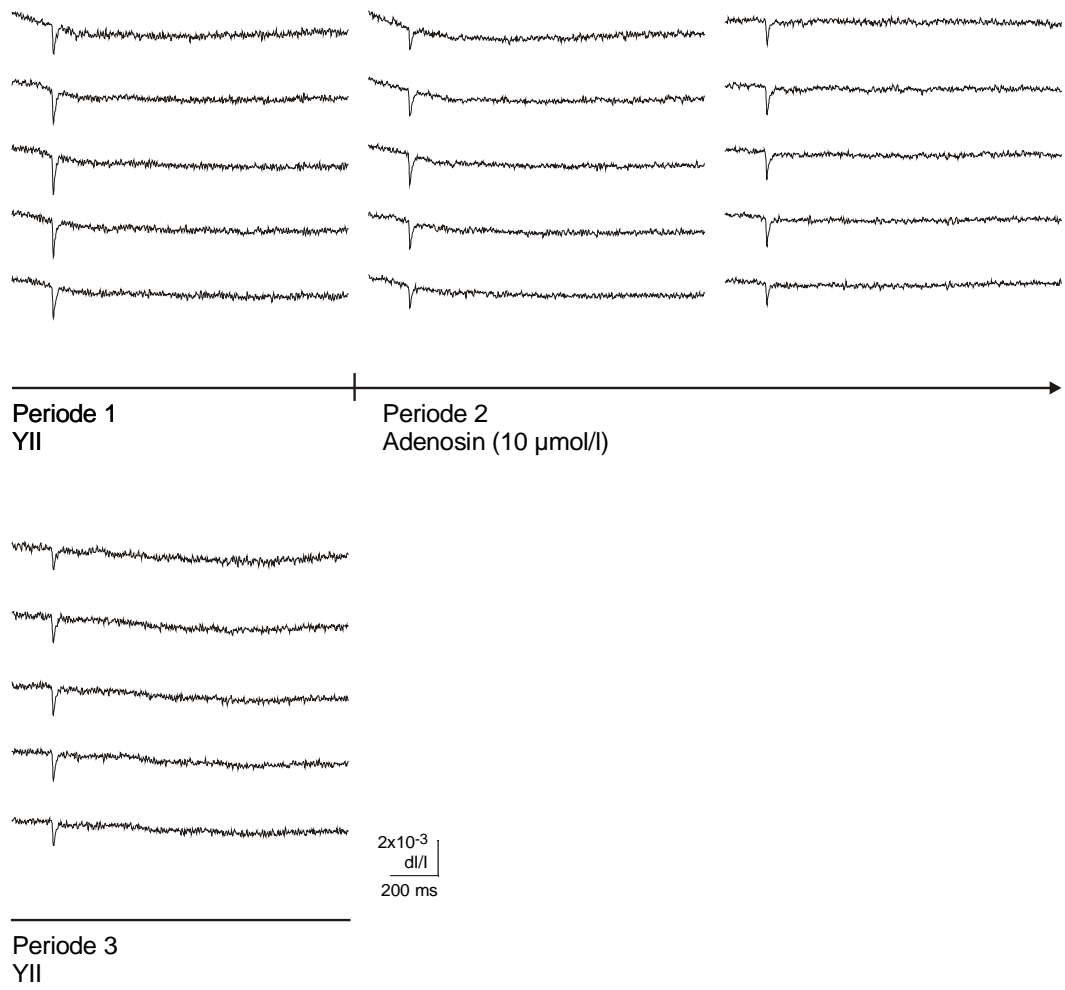
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



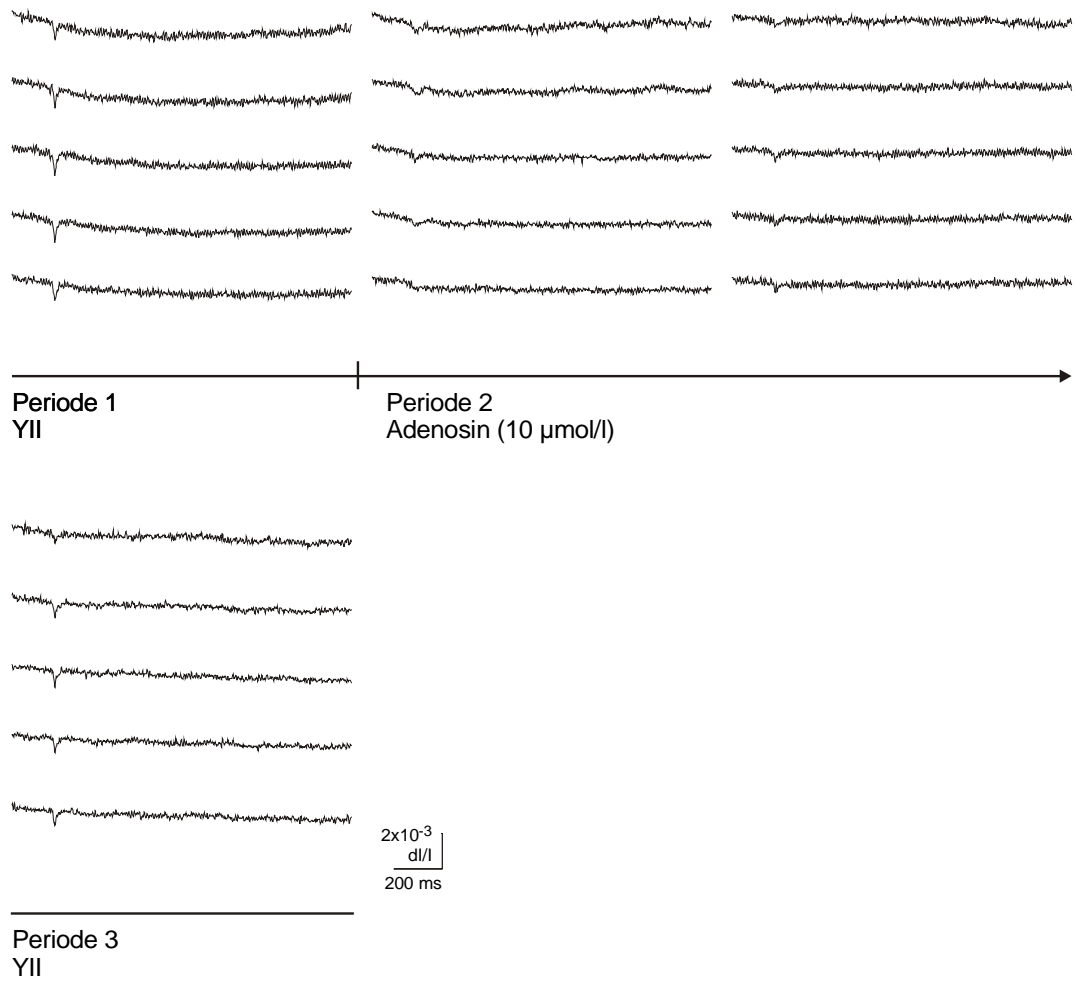
E

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



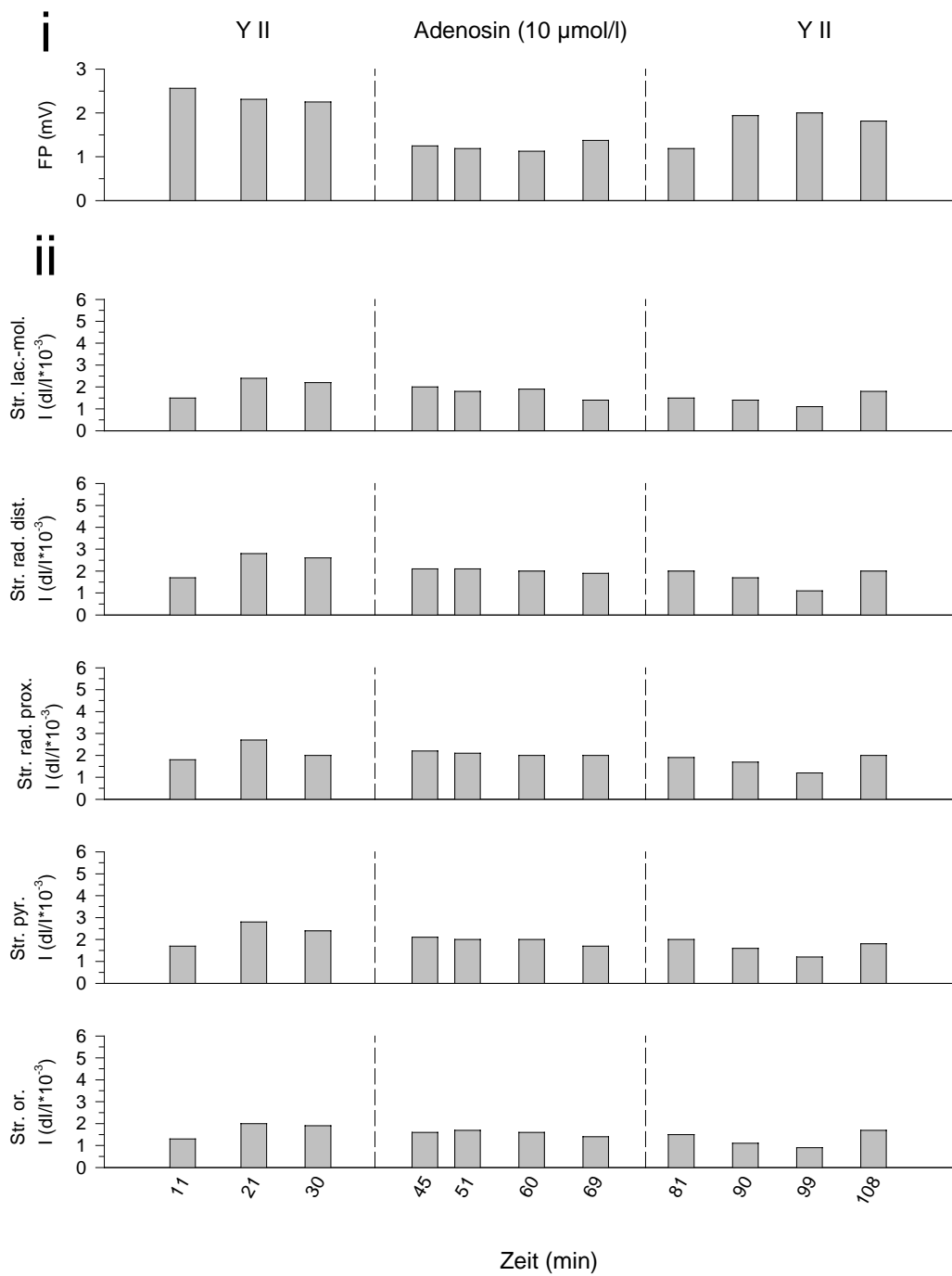
F

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



G

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



H

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

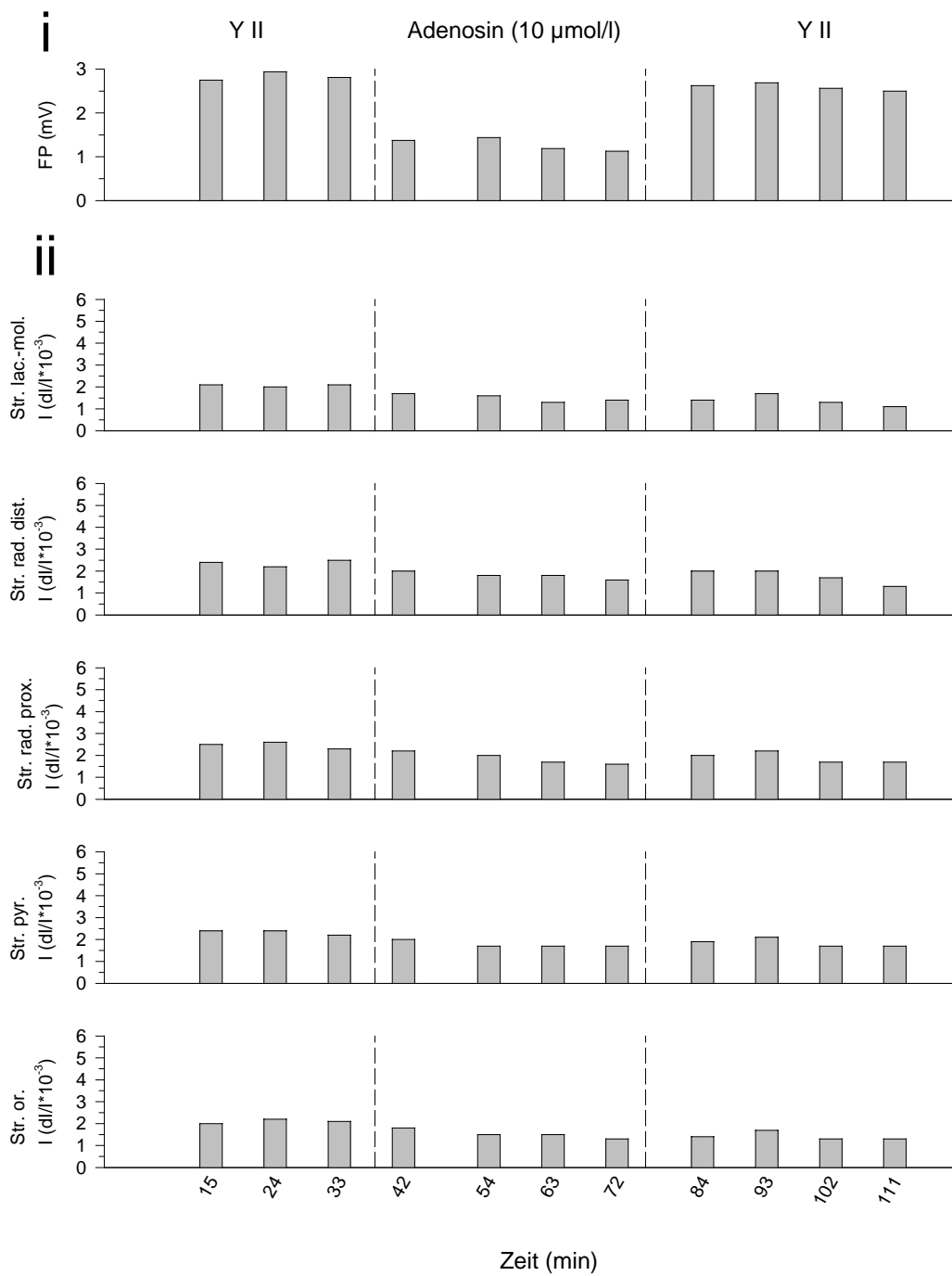
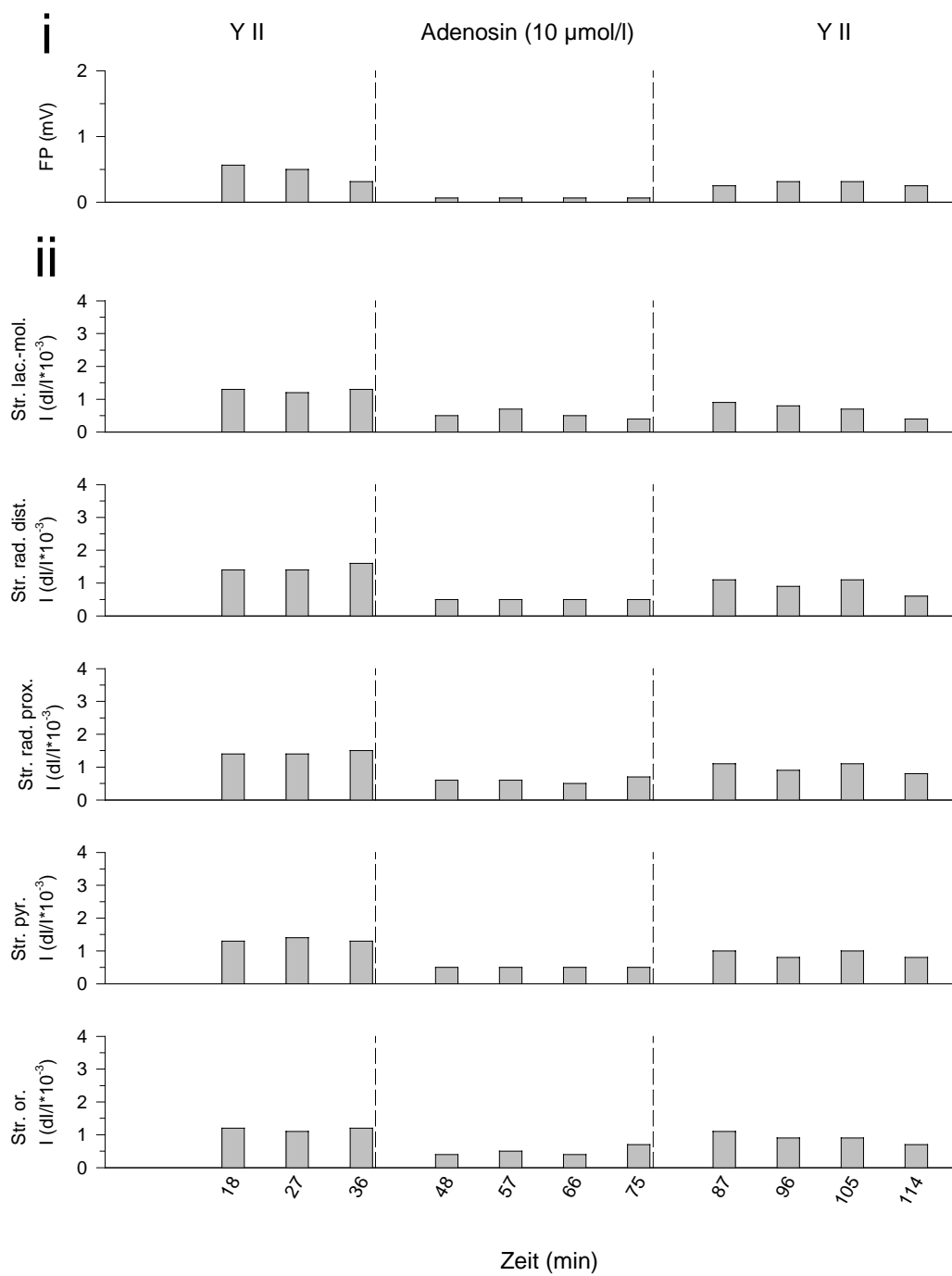


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

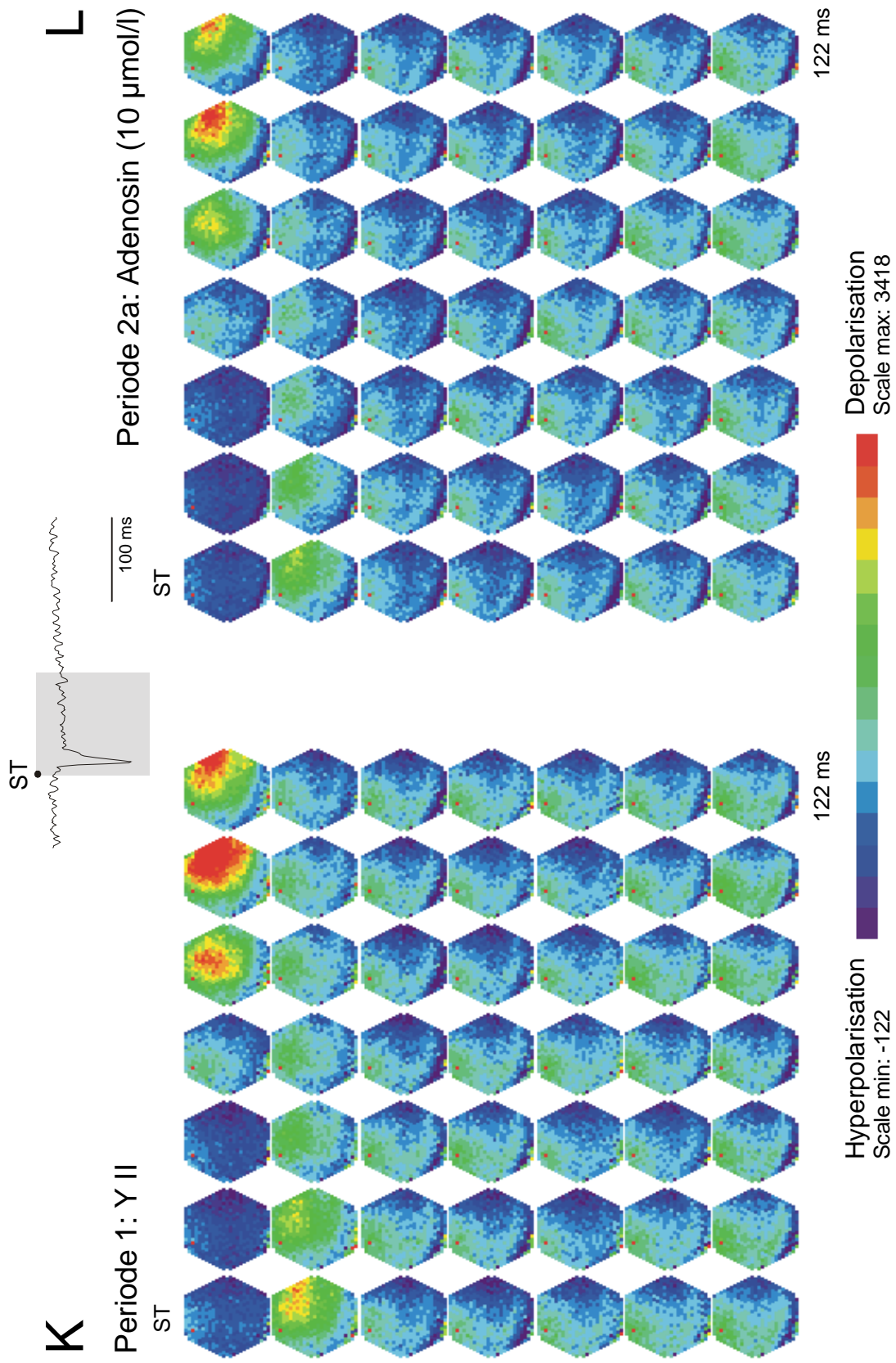


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

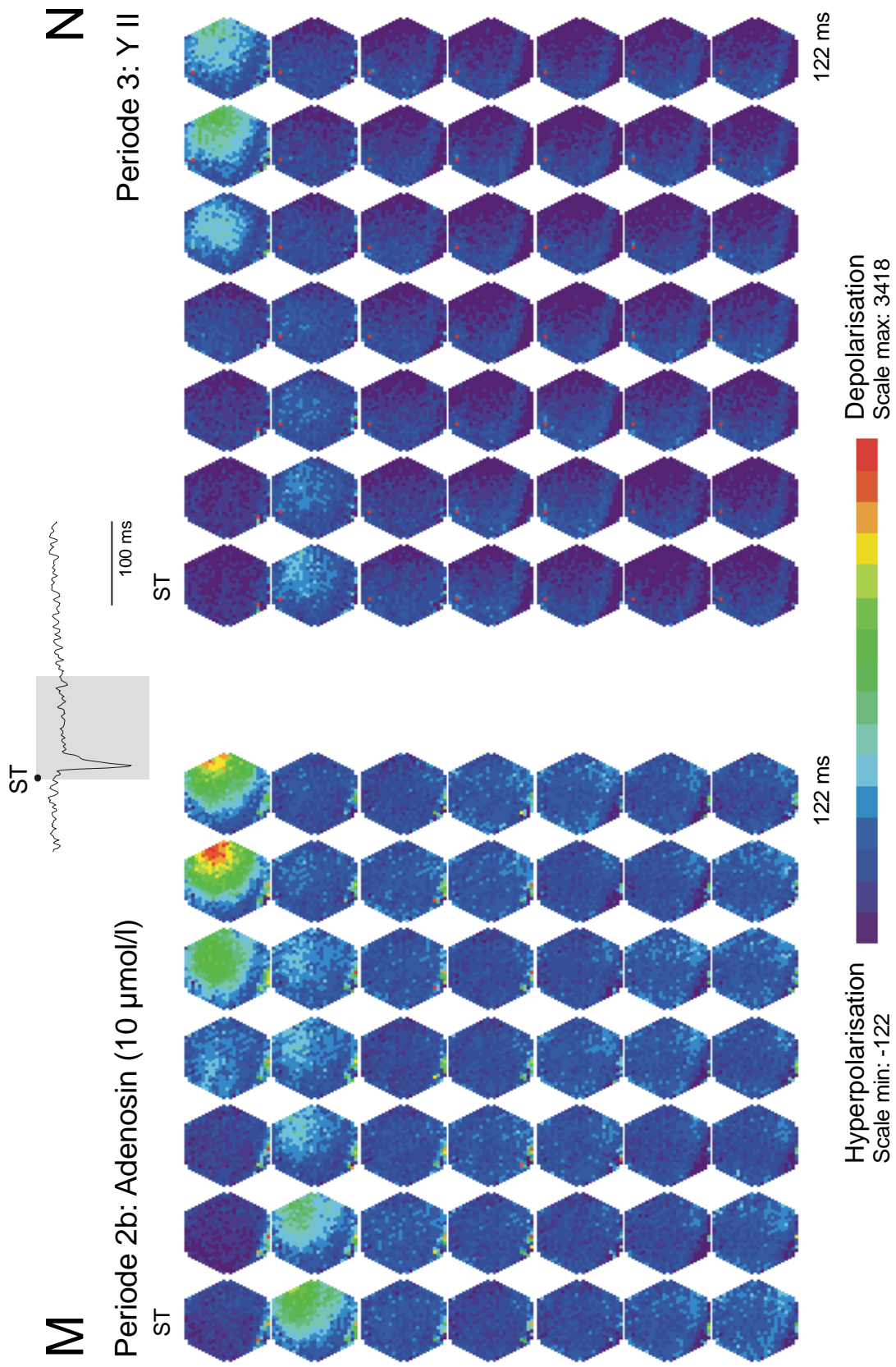


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

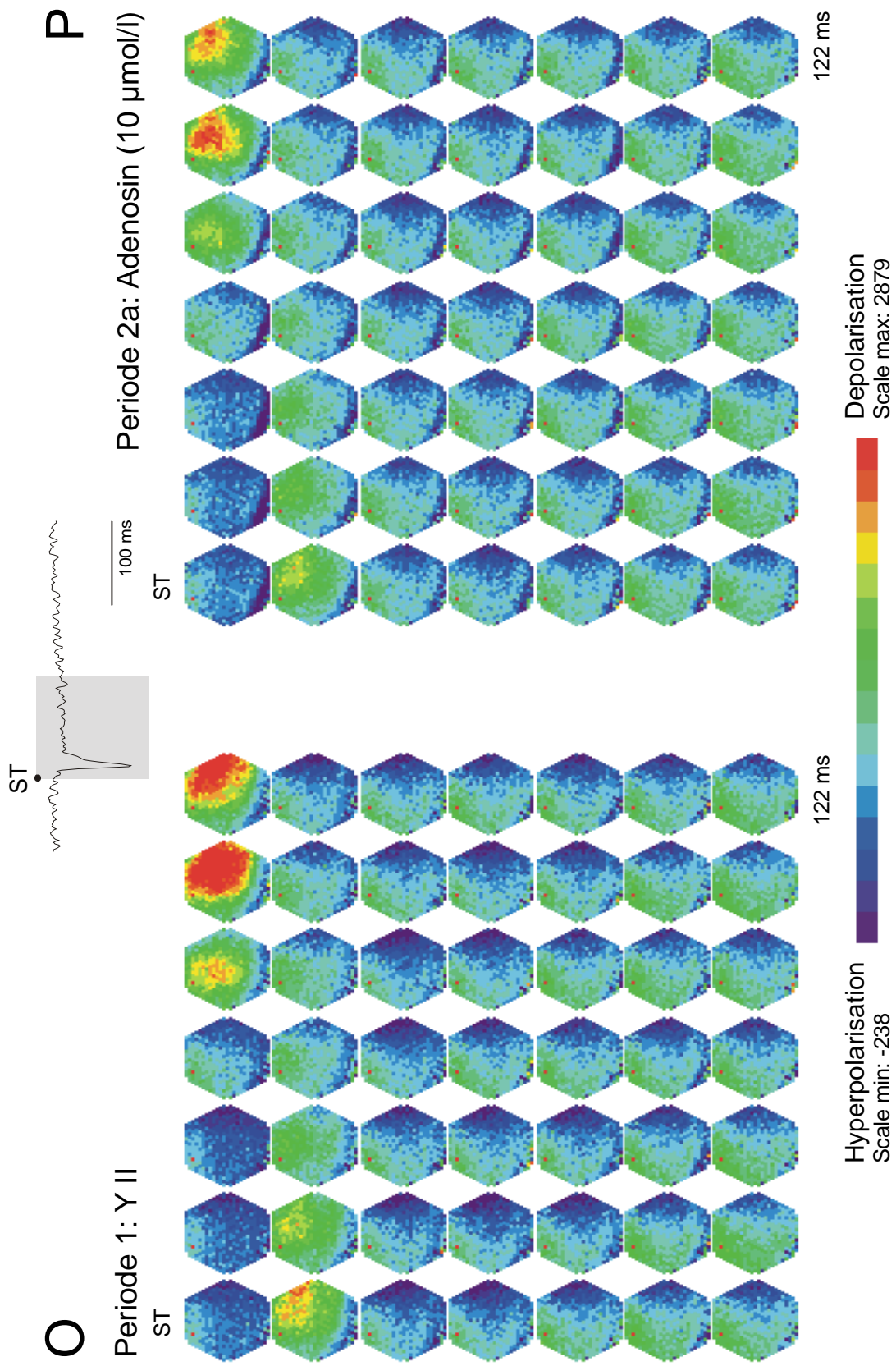


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

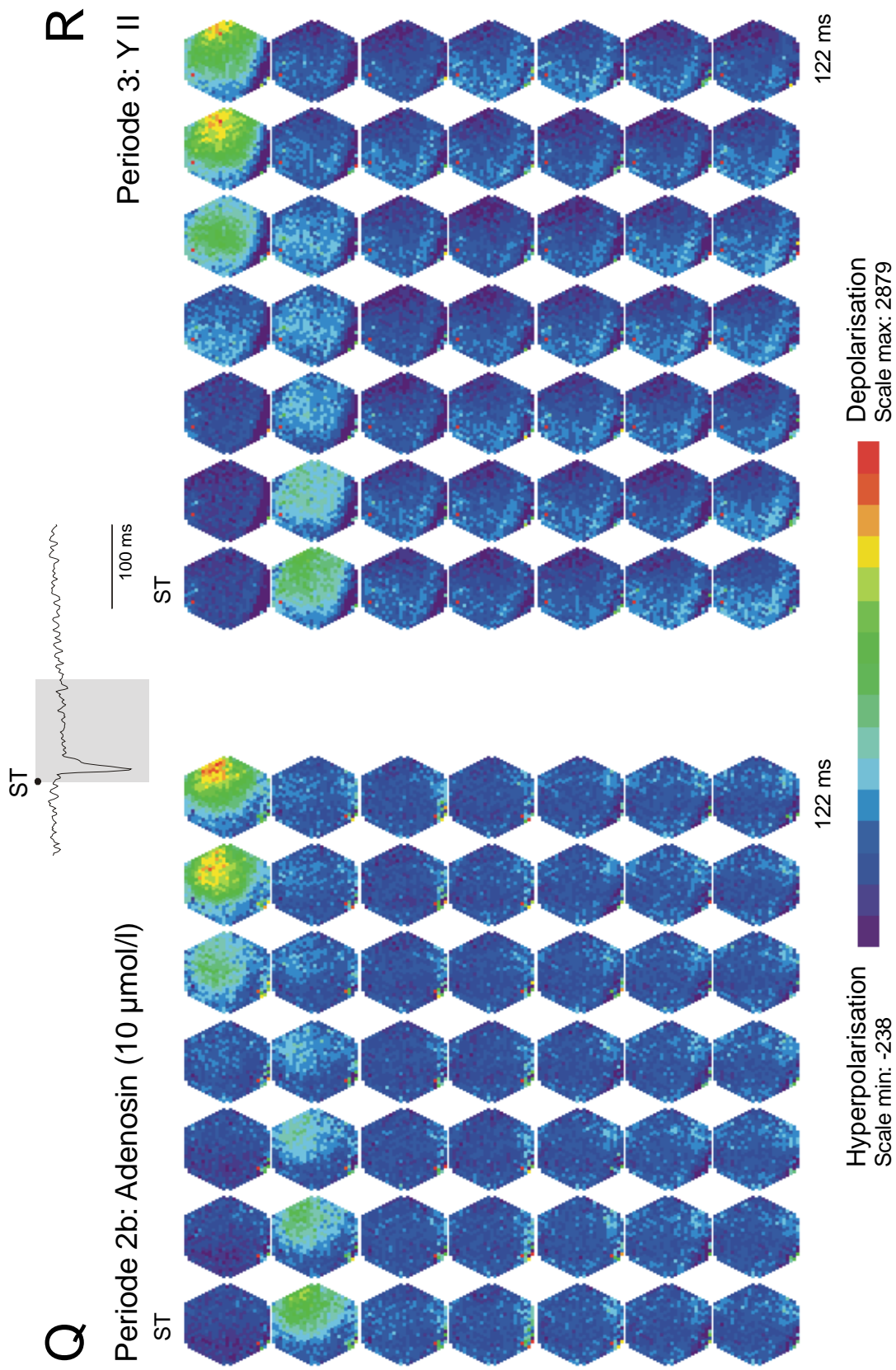


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

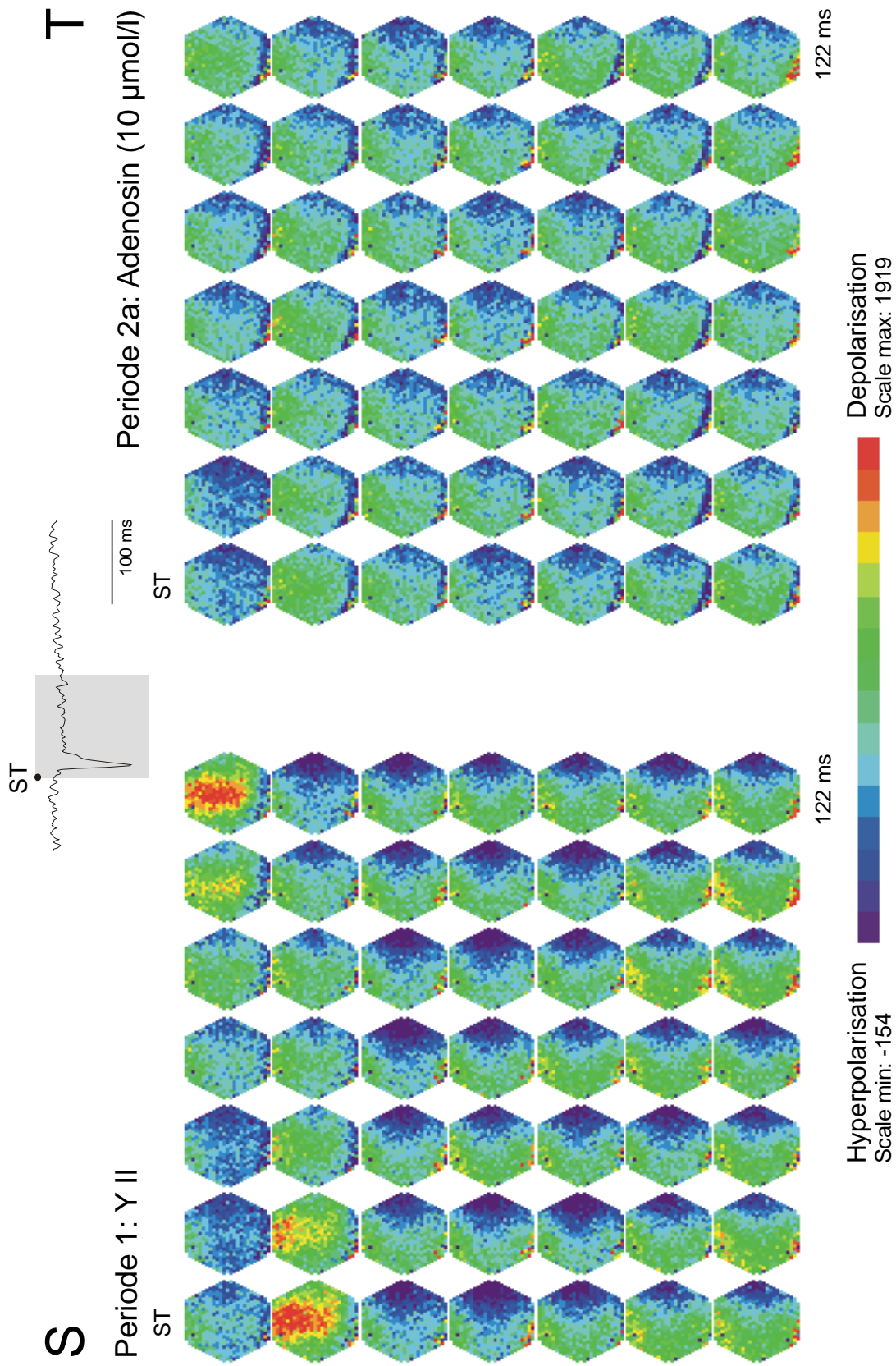


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

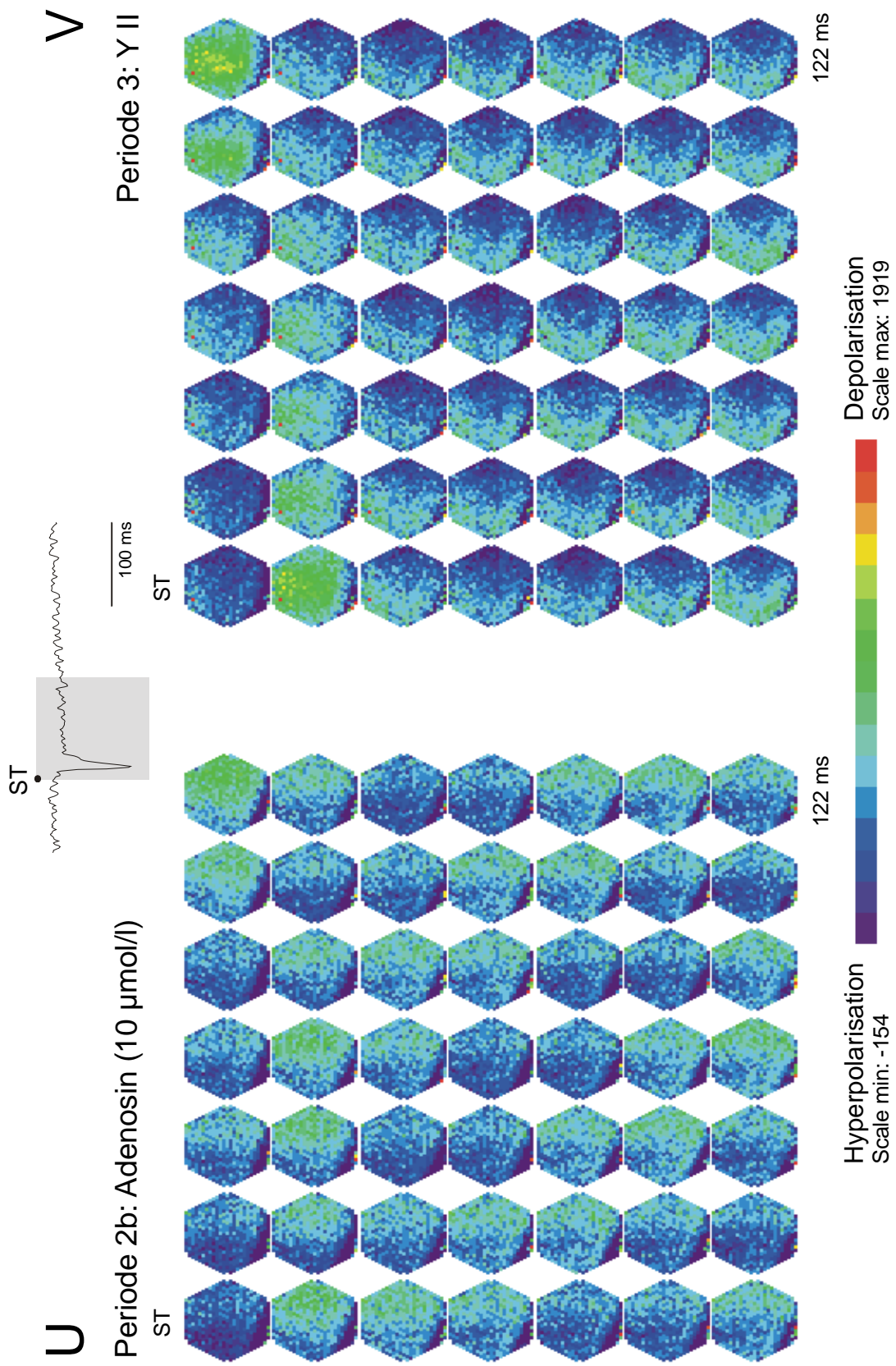


Abb.: 3-9 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

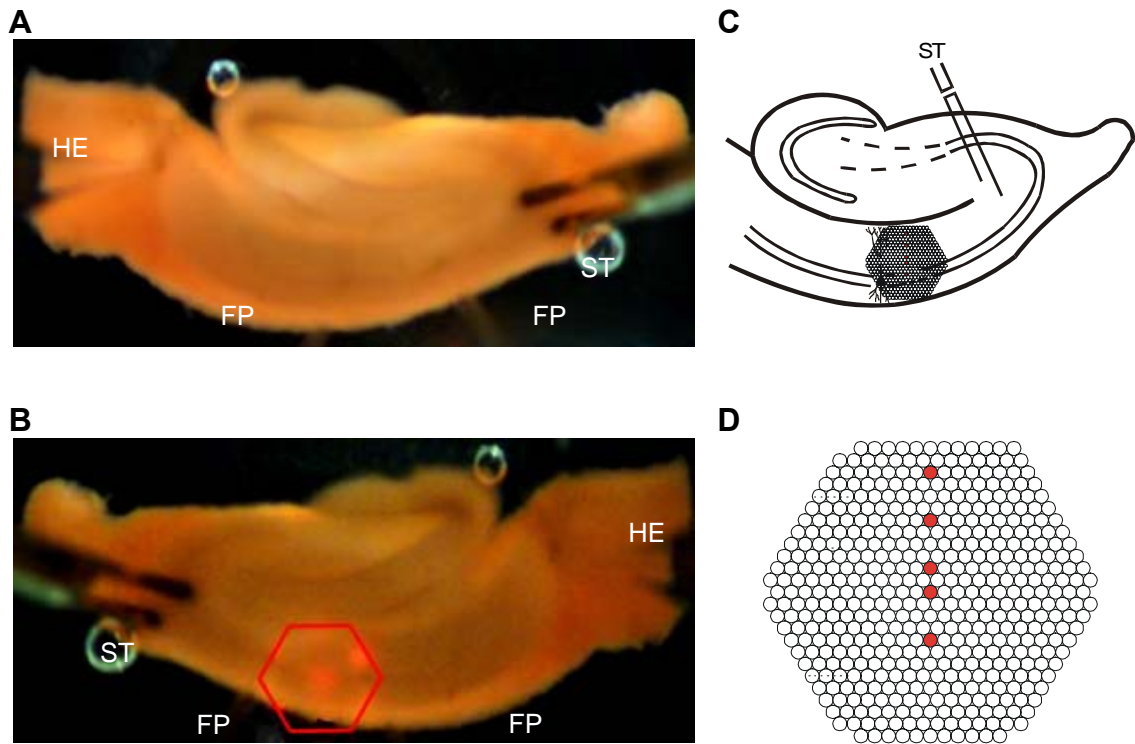


Abb. 3-10:

Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) 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.

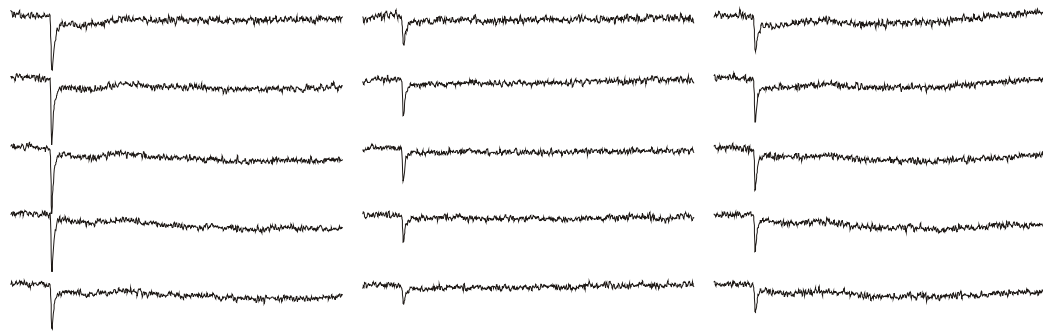
- A:** Übersicht über den Hirnschnitt in der Ableitkammer. HE: Halteelektrode; FP: Elektrode zur Registrierung der Feldpotentiale; ST: Reizelektrode
- B:** Position des Diodenarrays zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale (horizontale Spiegelung).
- C:** Schematische Darstellung des hippocampalen Gewebeschnittes.
- 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.

- i) 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).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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

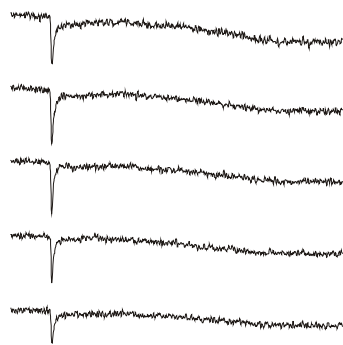
K-V: Darstellung der räumlich-zeitlichen Erregungsausbreitung unter Kontrollbedingungen (K/O/S), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (L+M/P+Q/T+U) und unter Rückkehr zu Kontrollbedingungen (N/R/V). Je 49 Diodenarrays visualisieren in einem Abstand von 2,5 ms die Erregungsverteilung innerhalb 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).



Periode 1
 YII

Periode 2
 Adenosin (10 $\mu\text{mol/l}$)

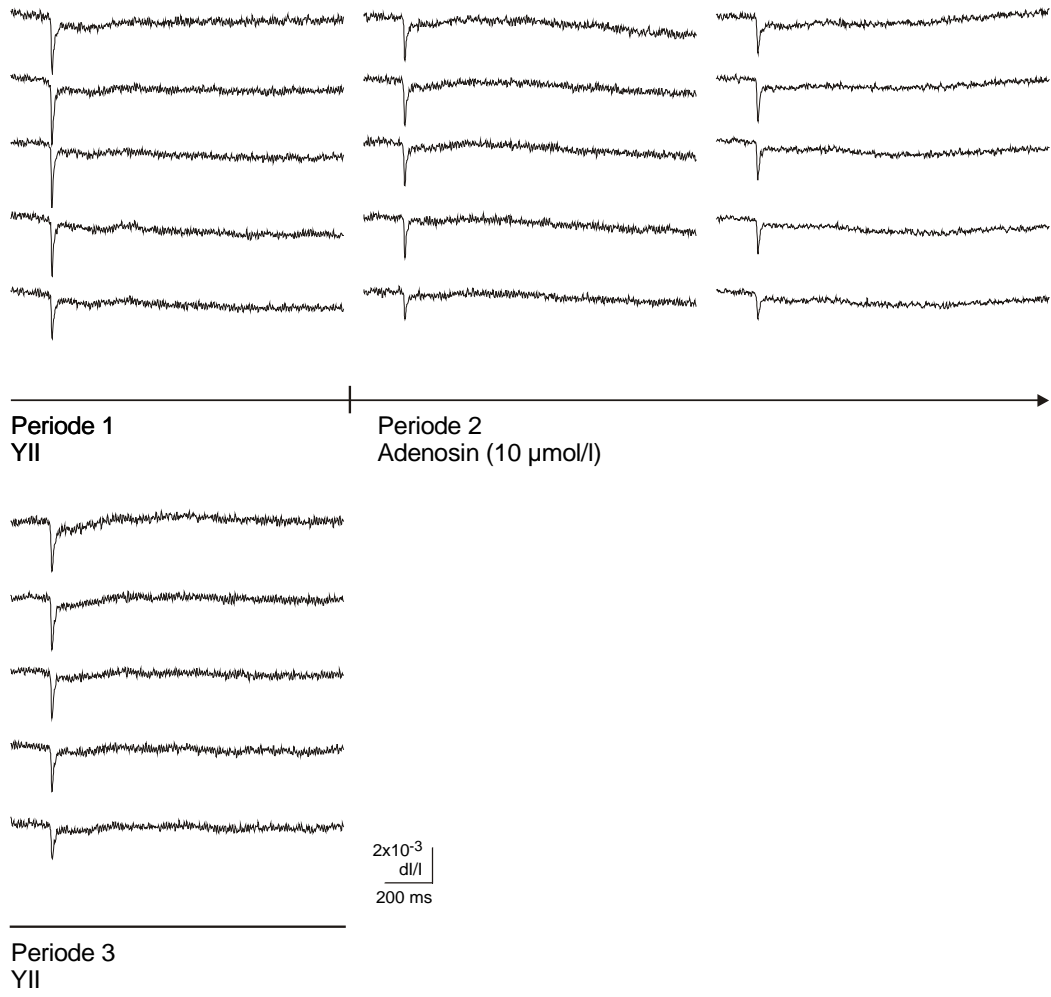


2×10^{-3}
 $\frac{\text{dI/I}}{\text{ms}}$

Periode 3
 YII

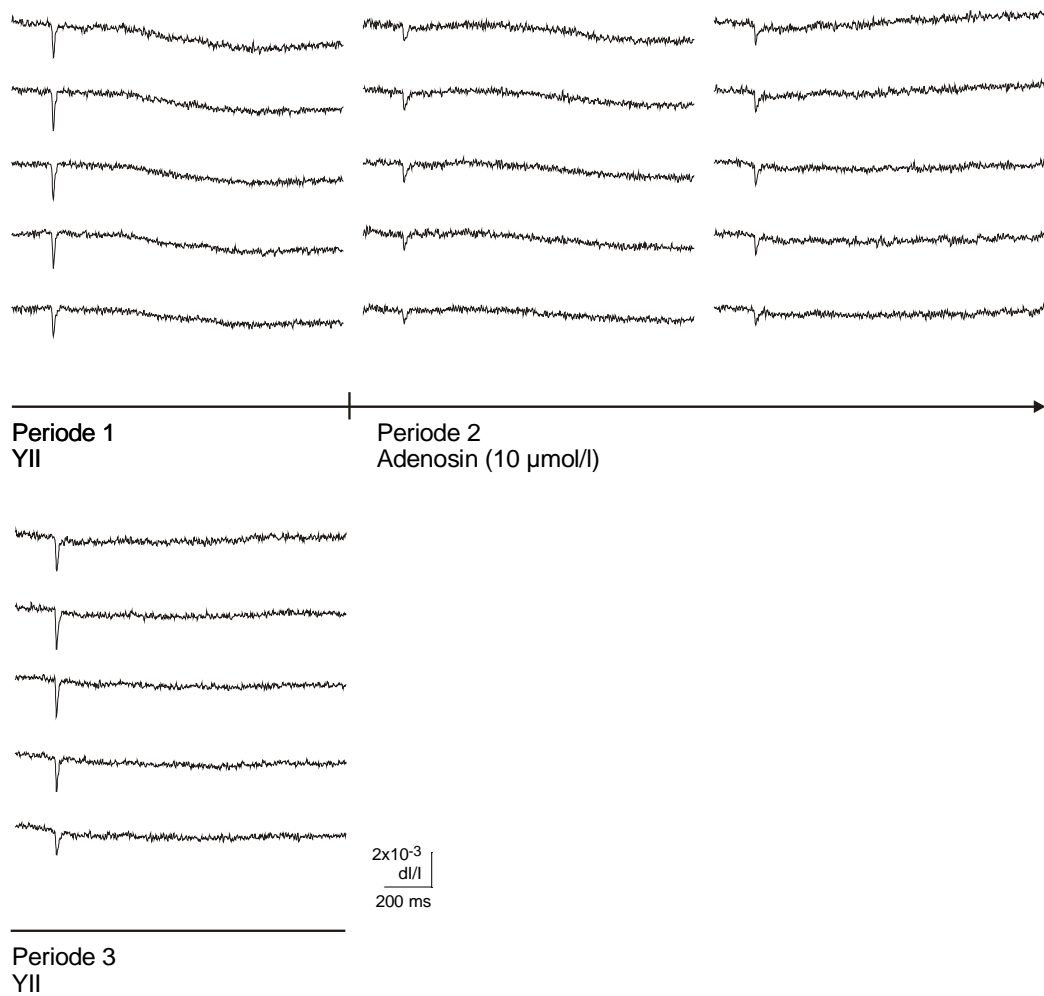
E

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



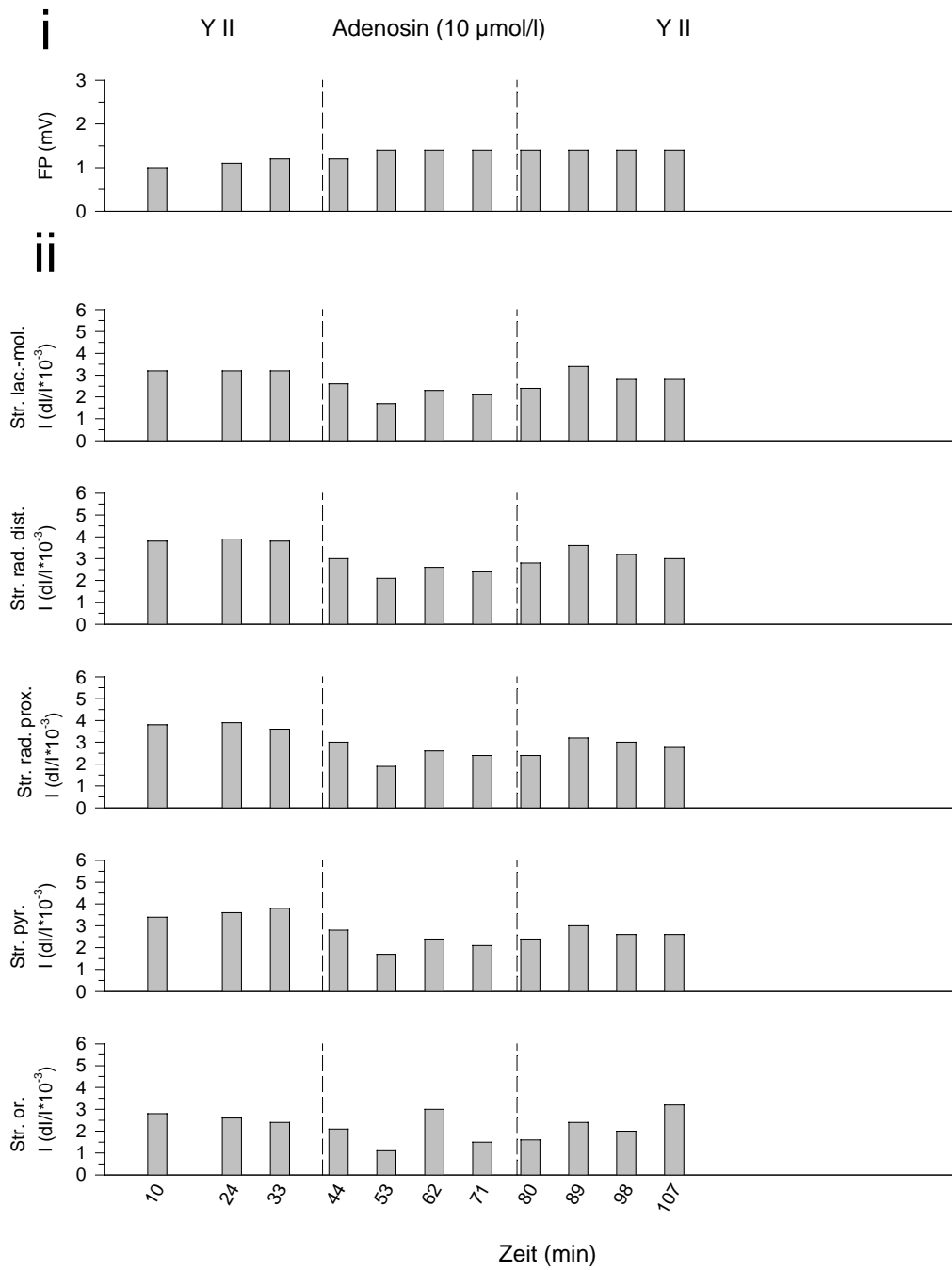
F

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



G

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



H

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

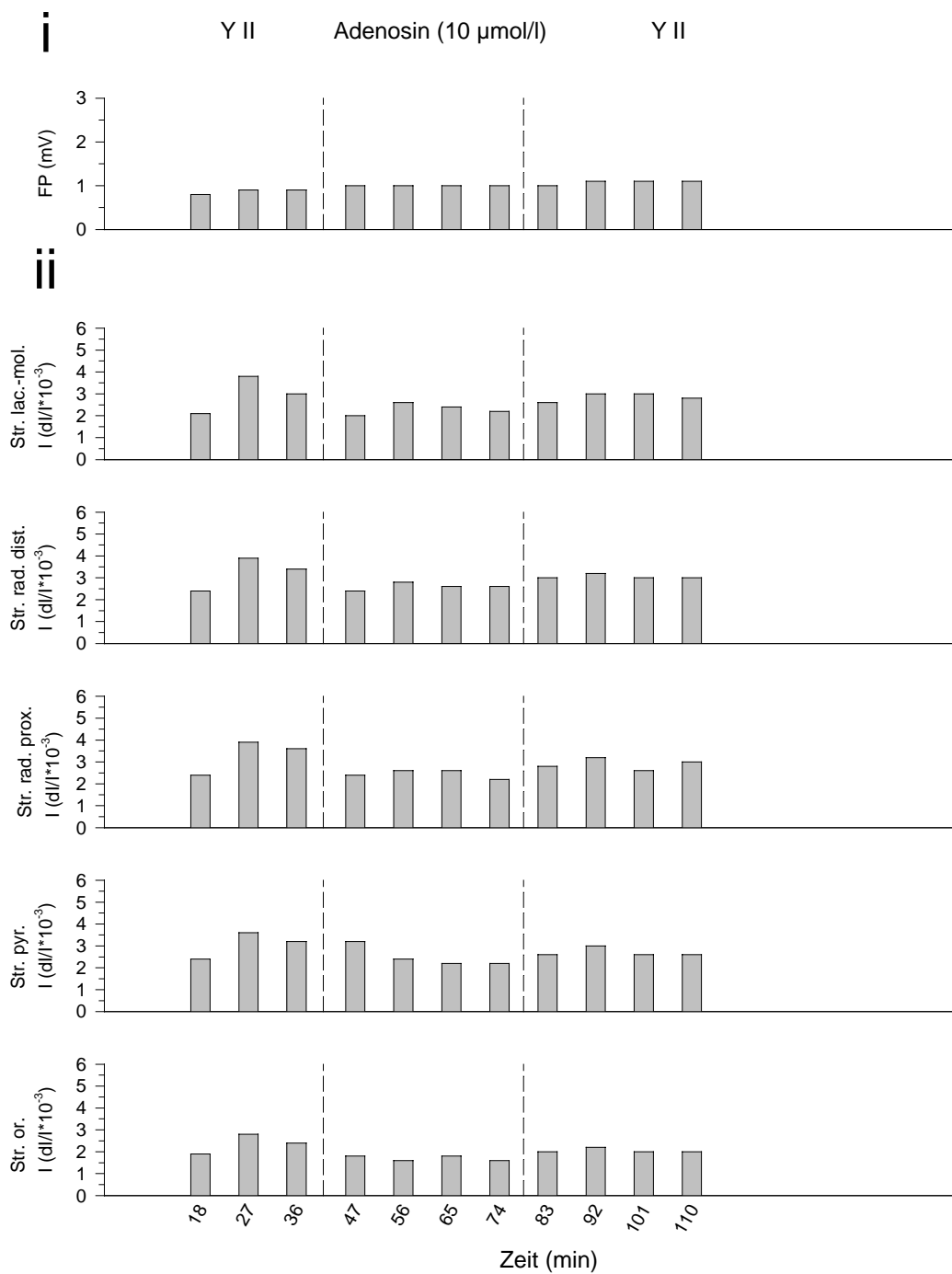
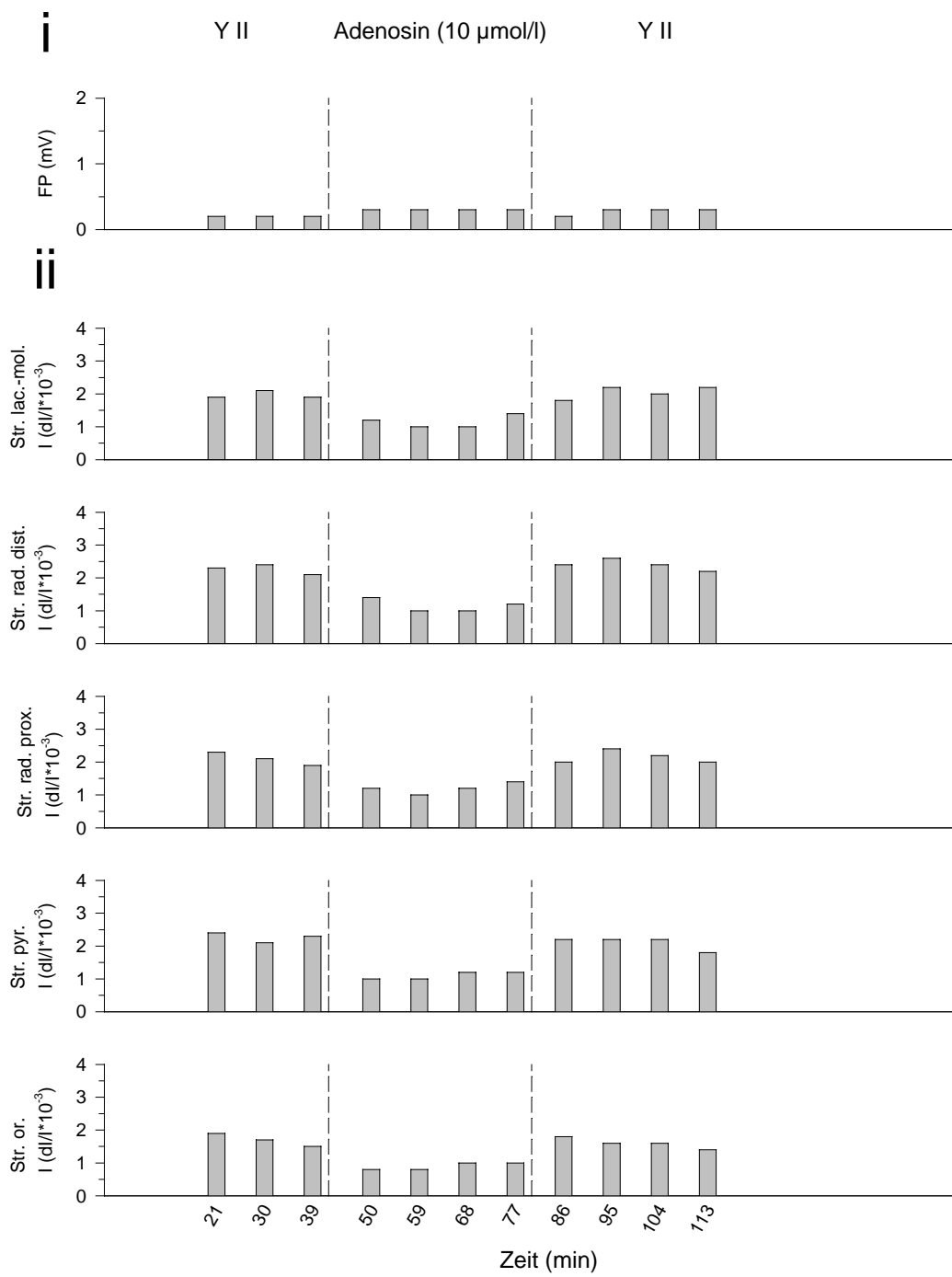


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

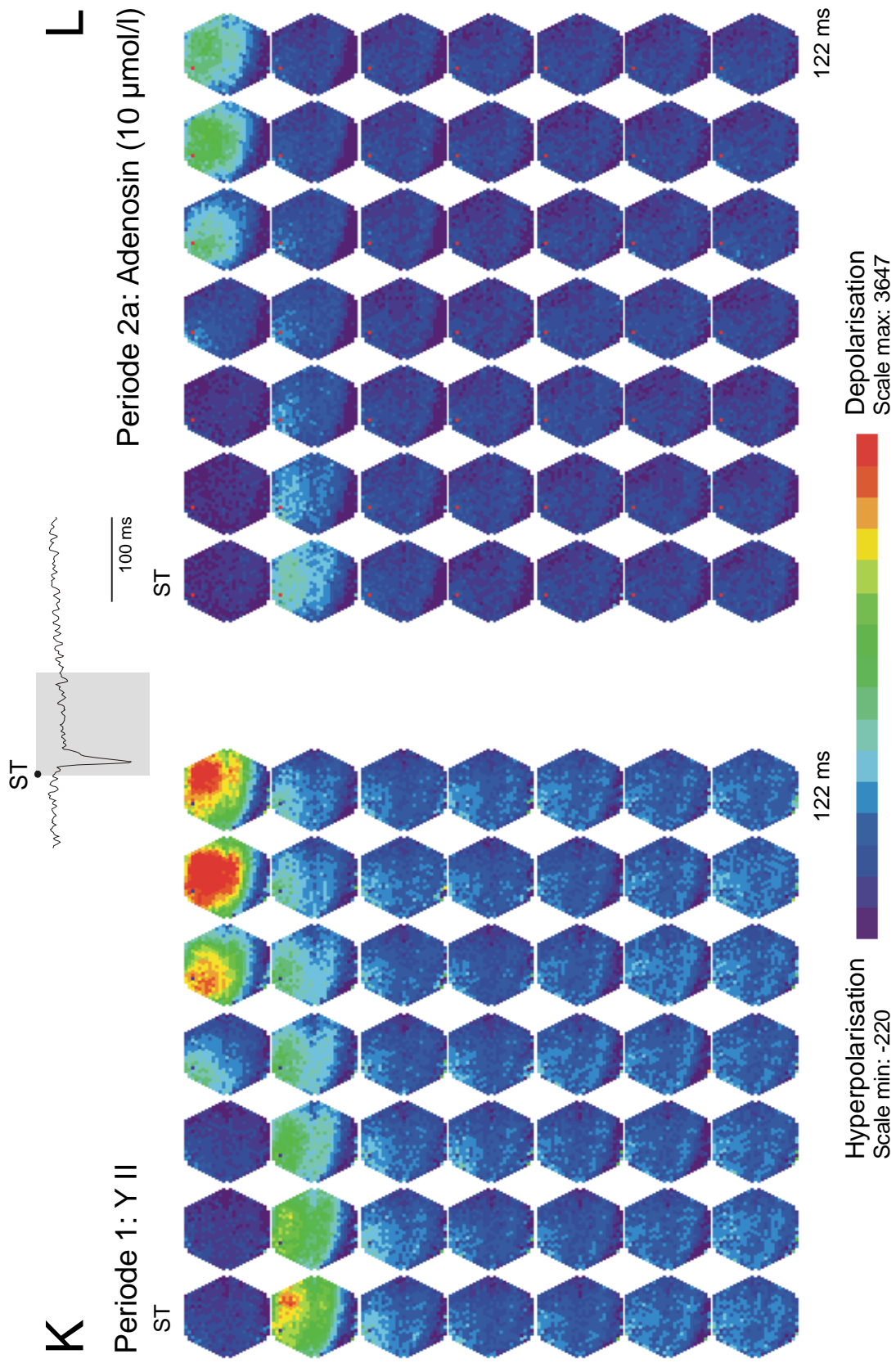


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

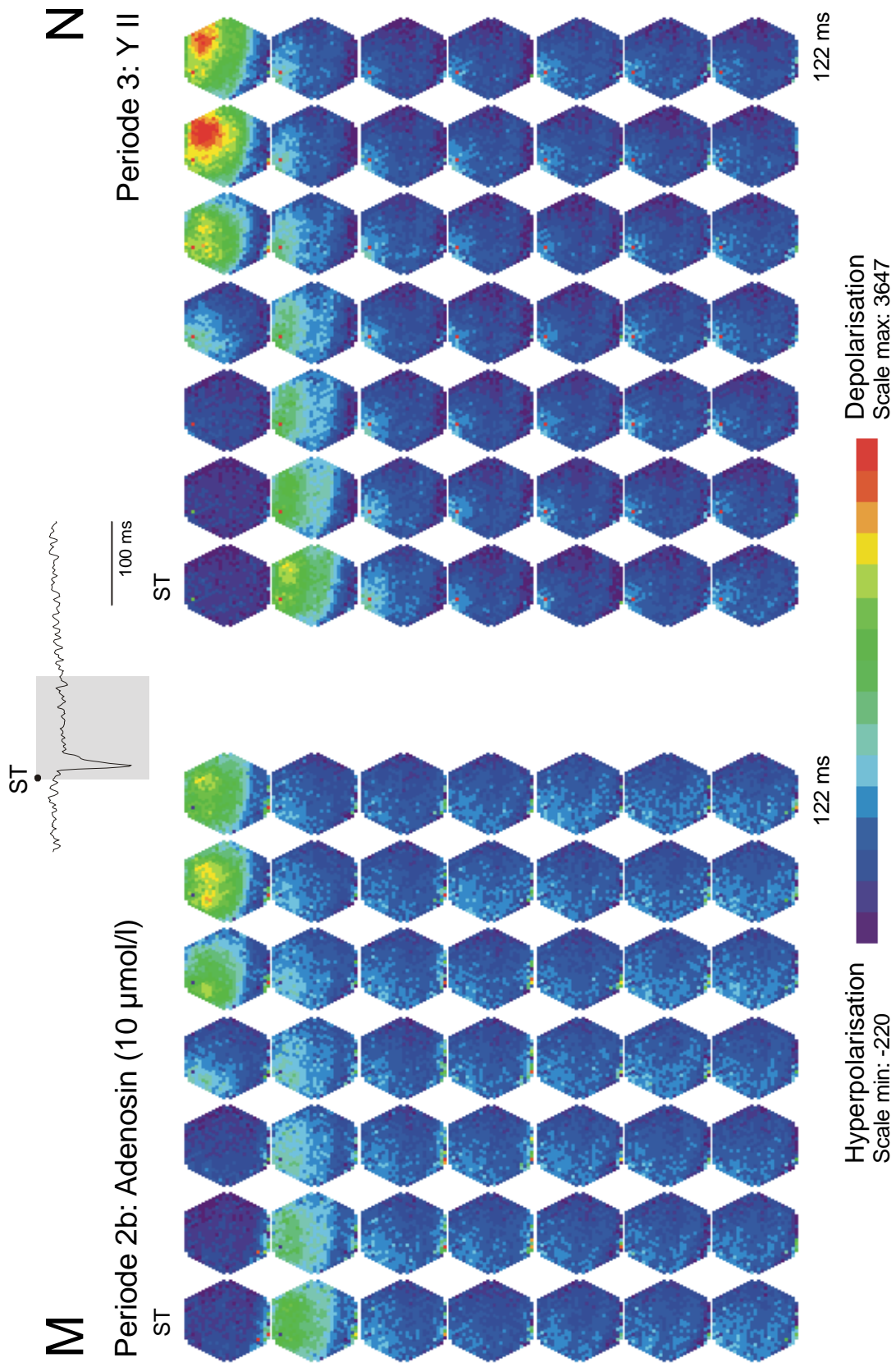


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

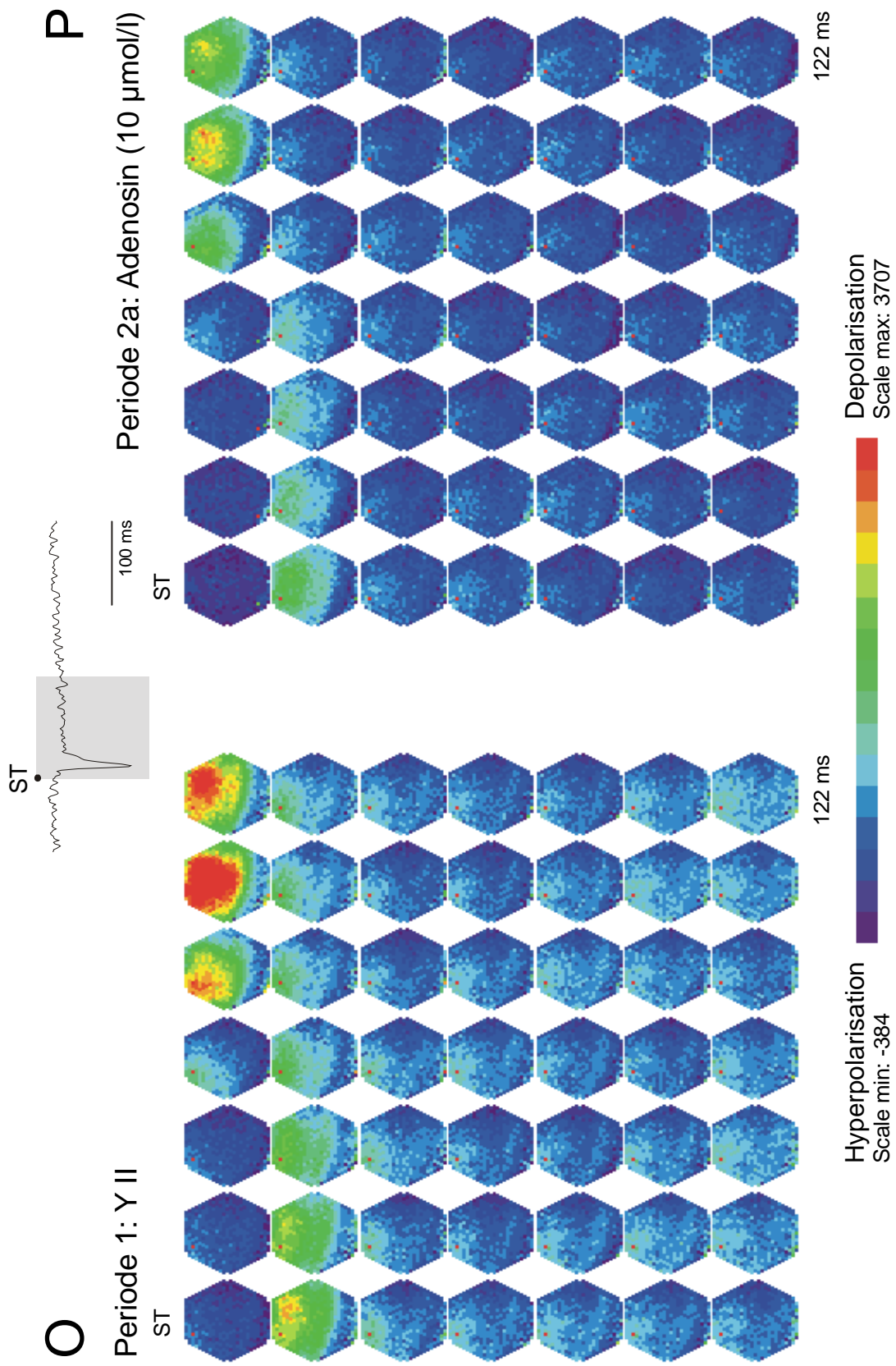


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

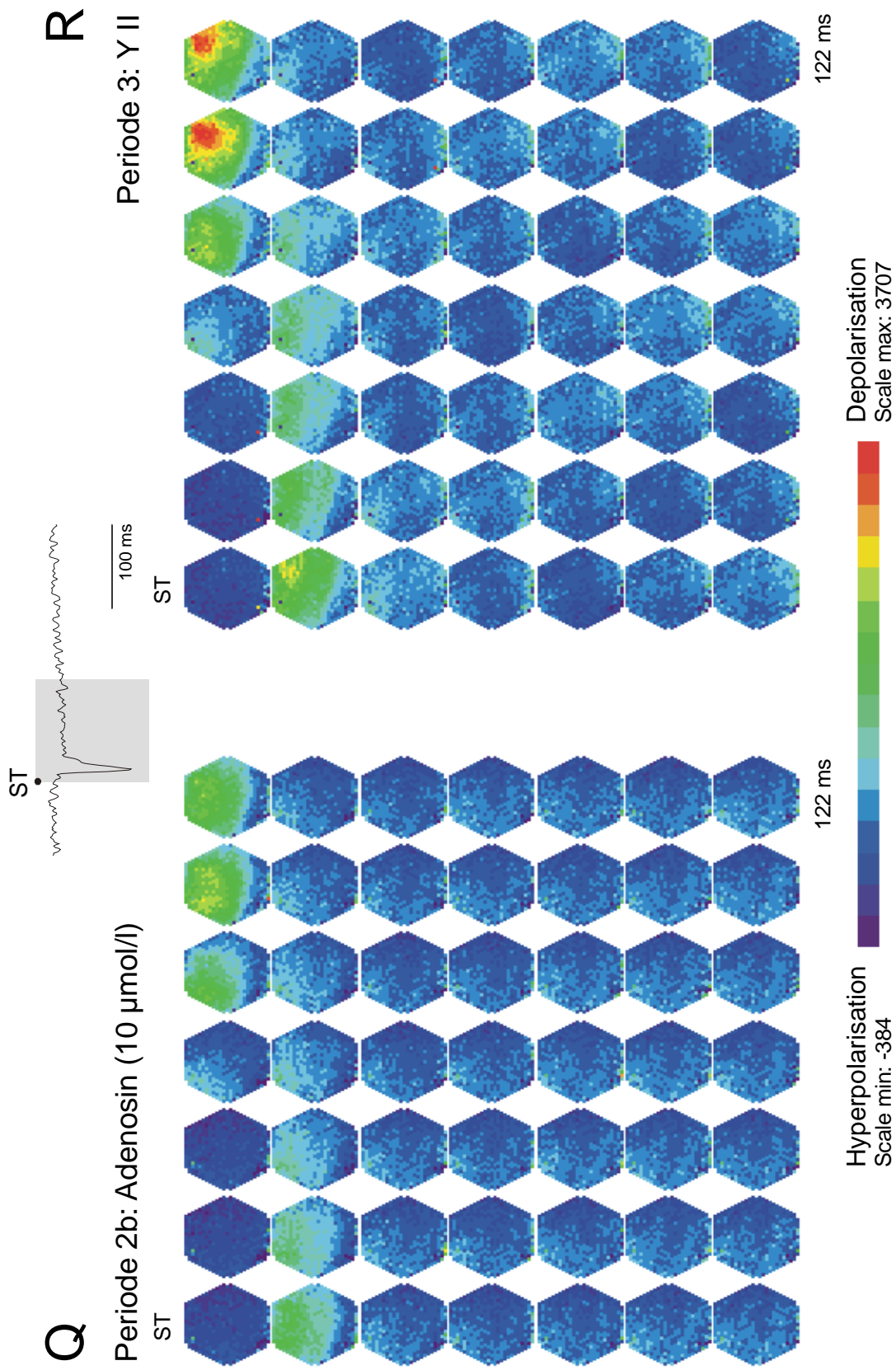


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

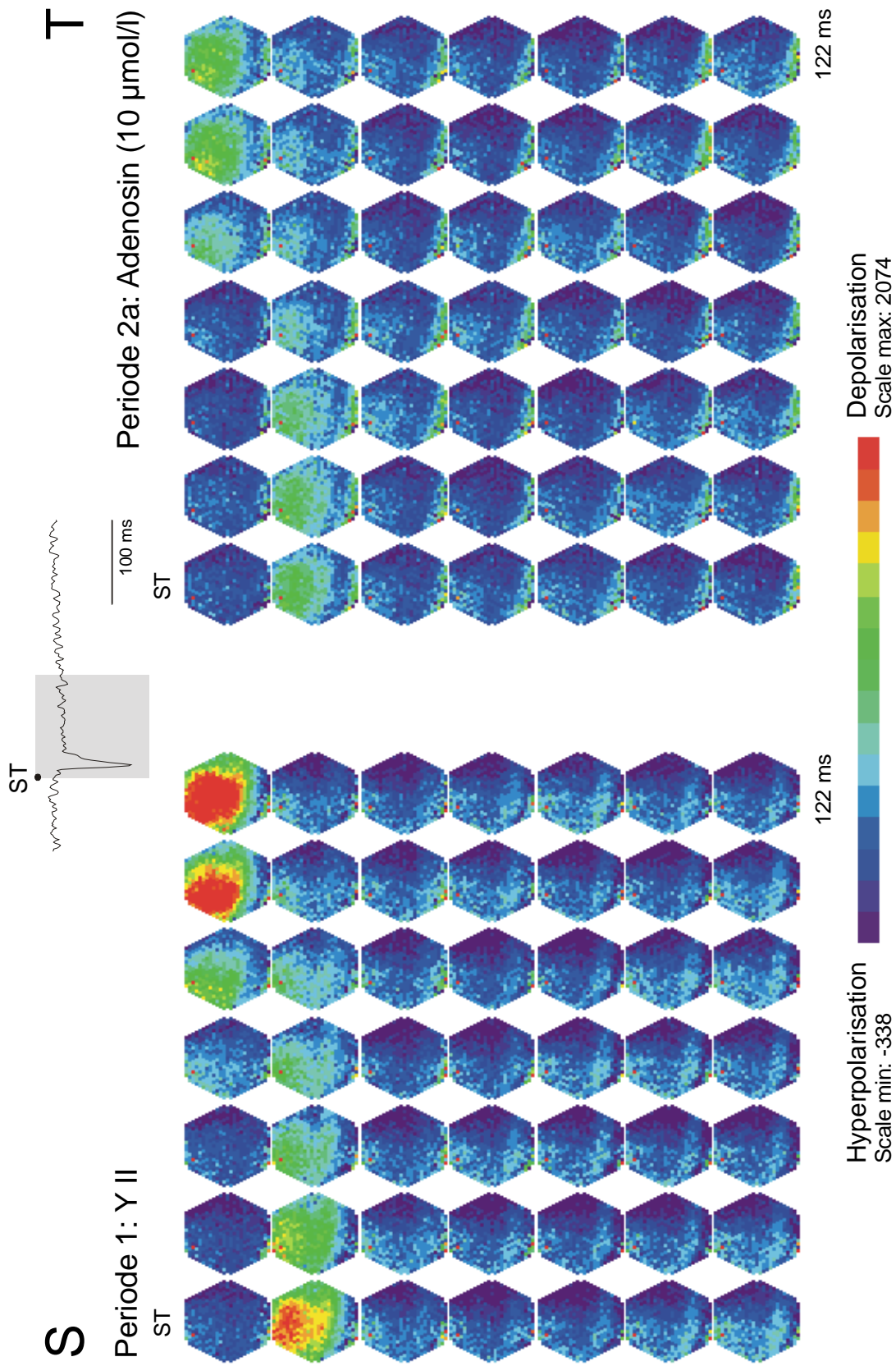


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

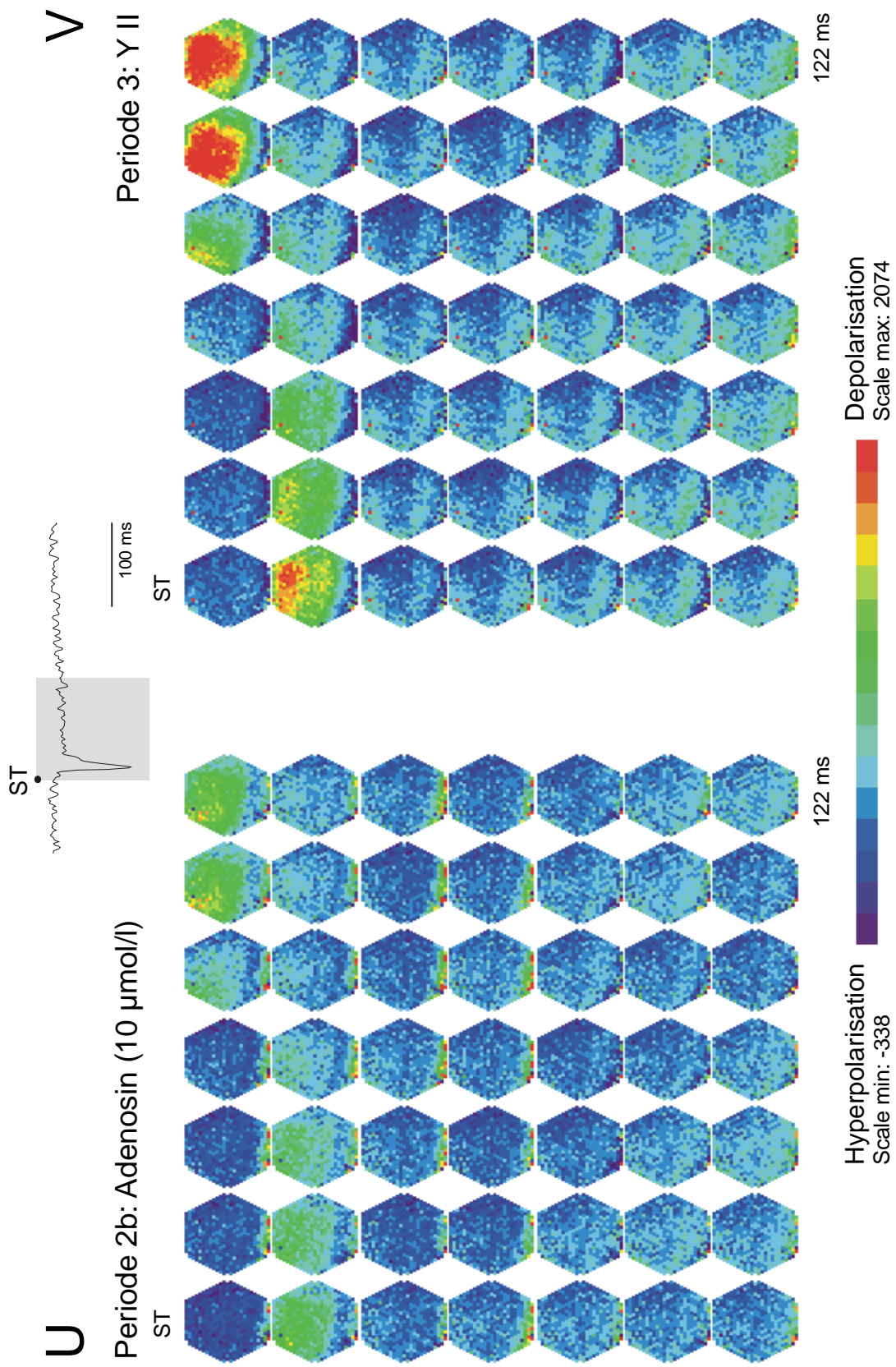


Abb.: 3-10 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

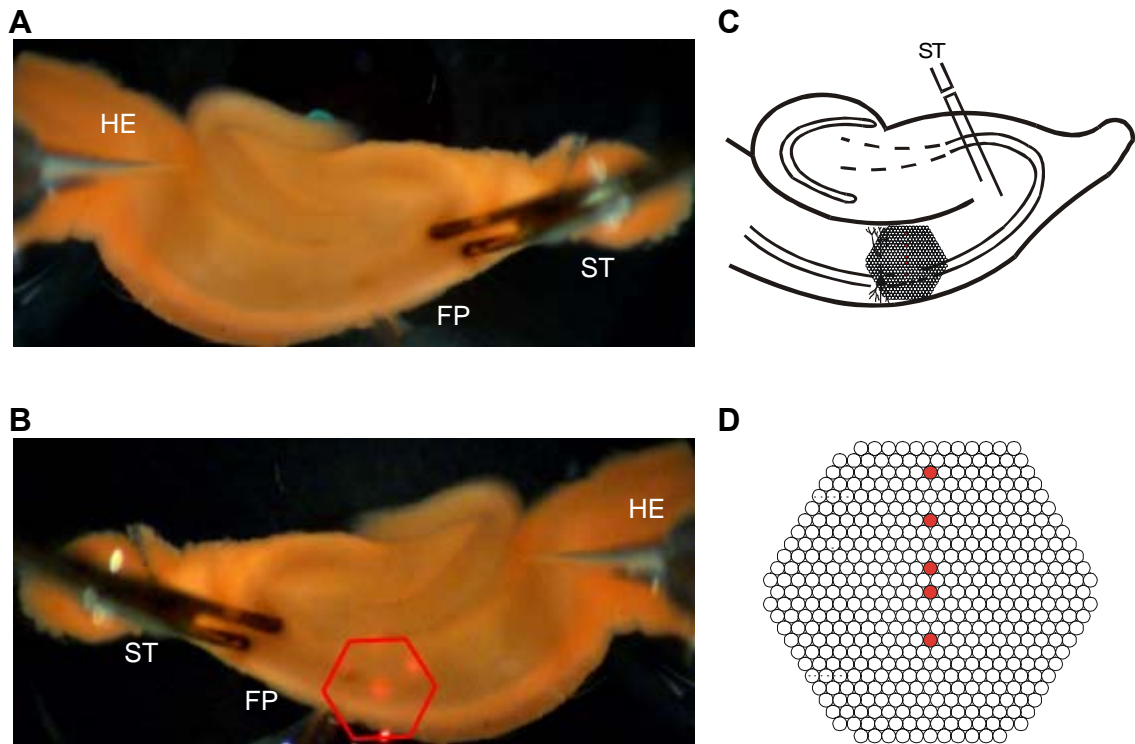


Abb. 3-11:

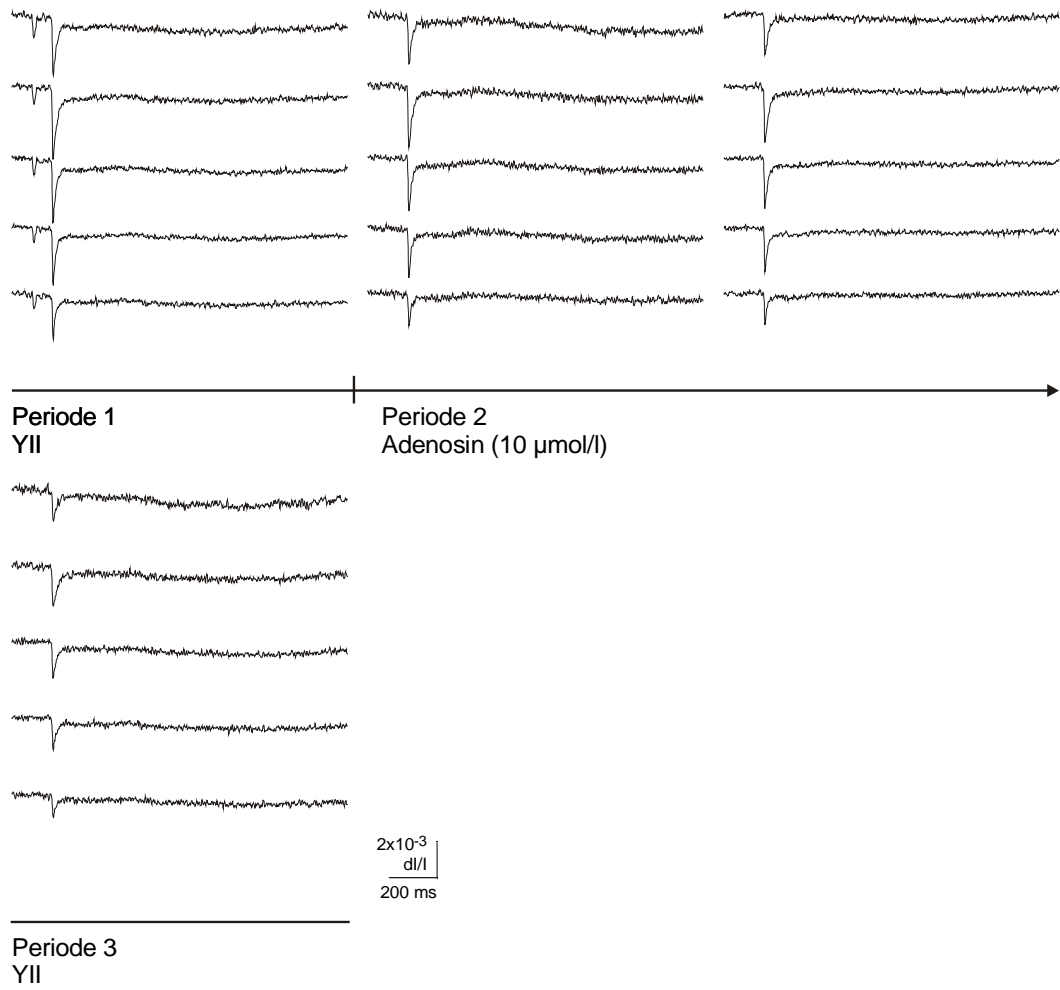
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

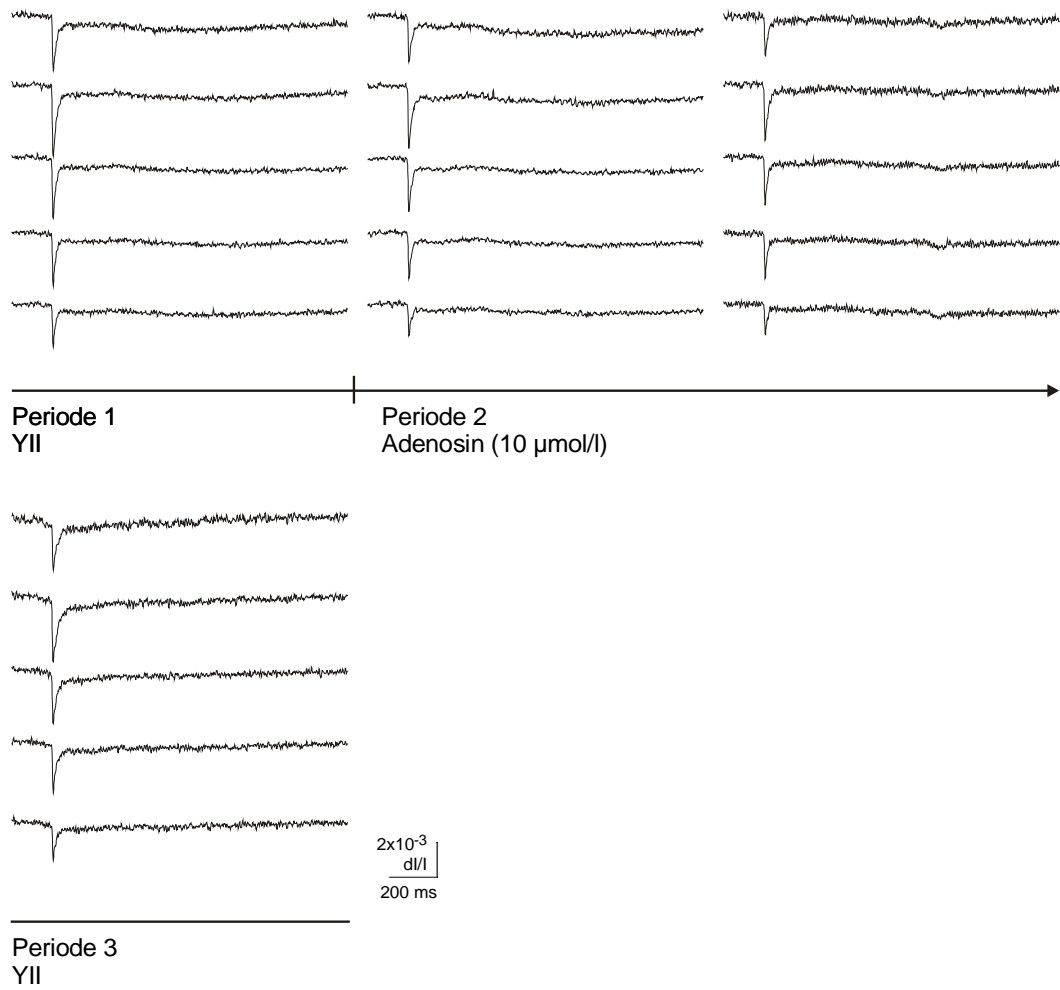
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



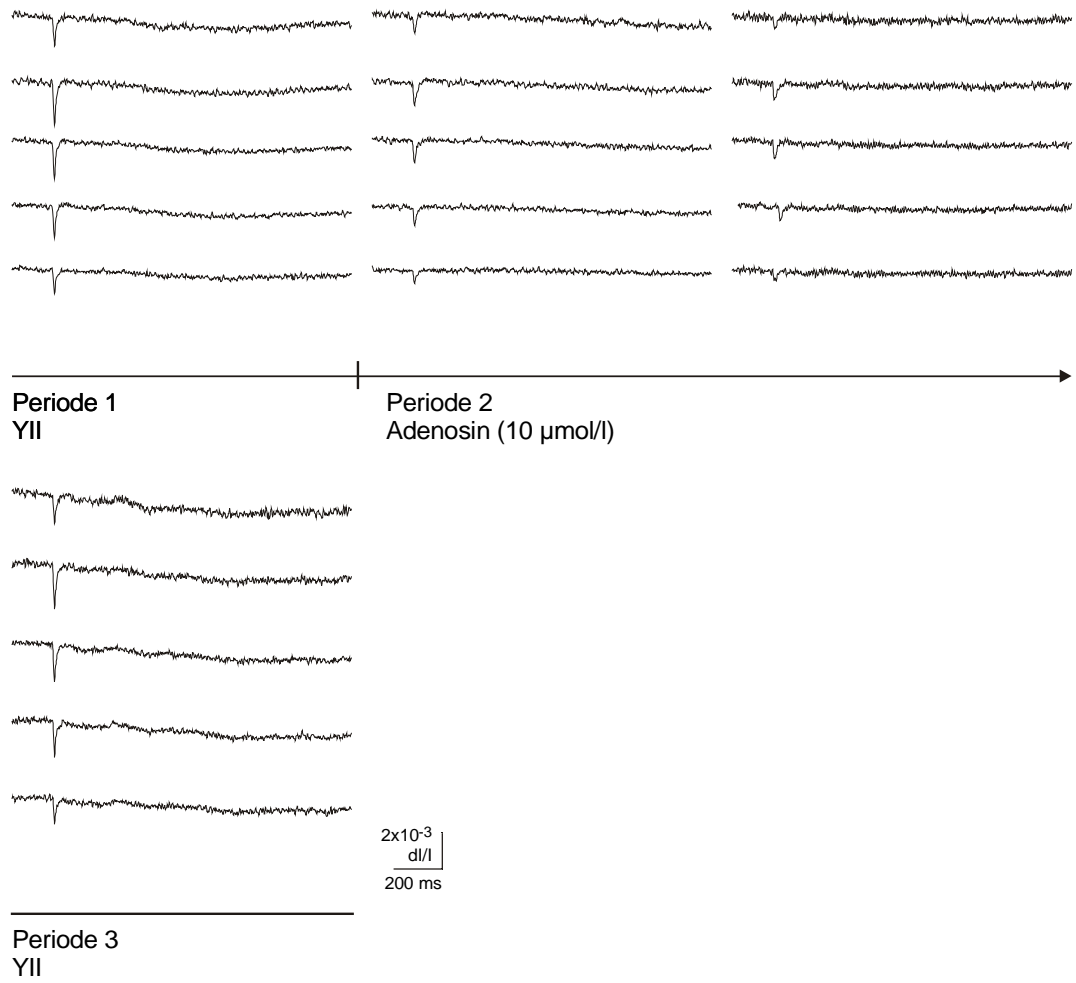
E

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



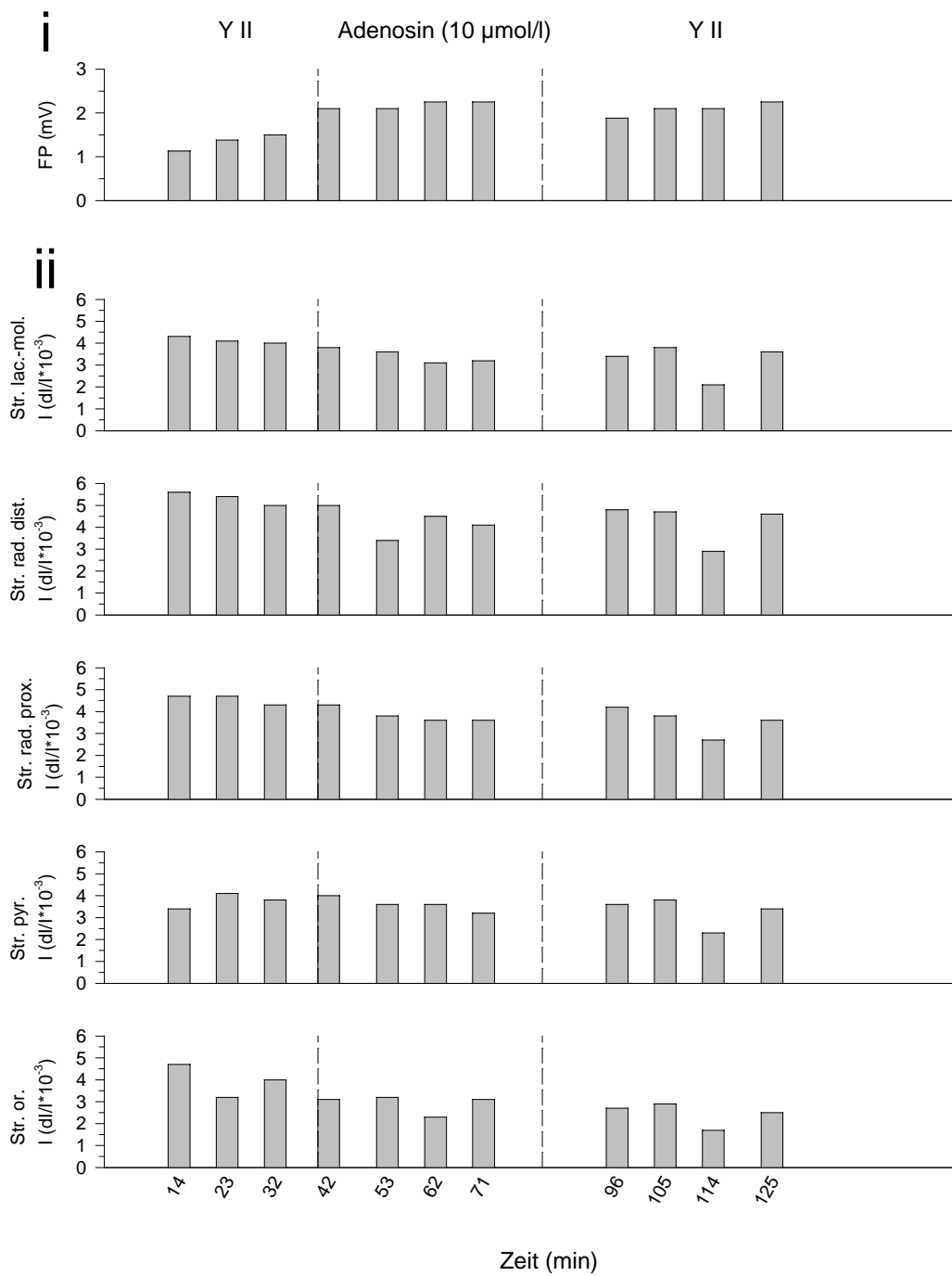
F

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



G

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



H

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

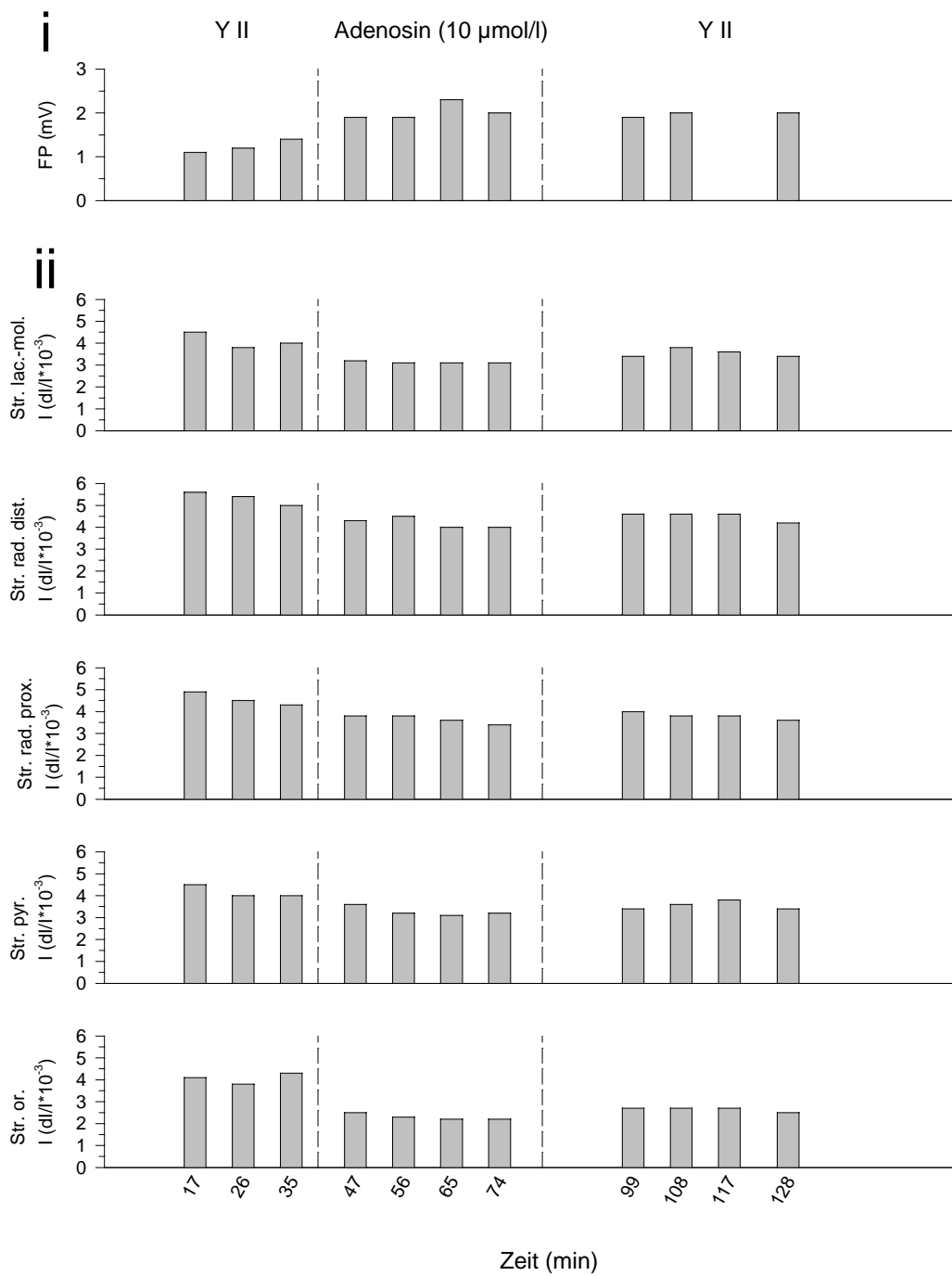
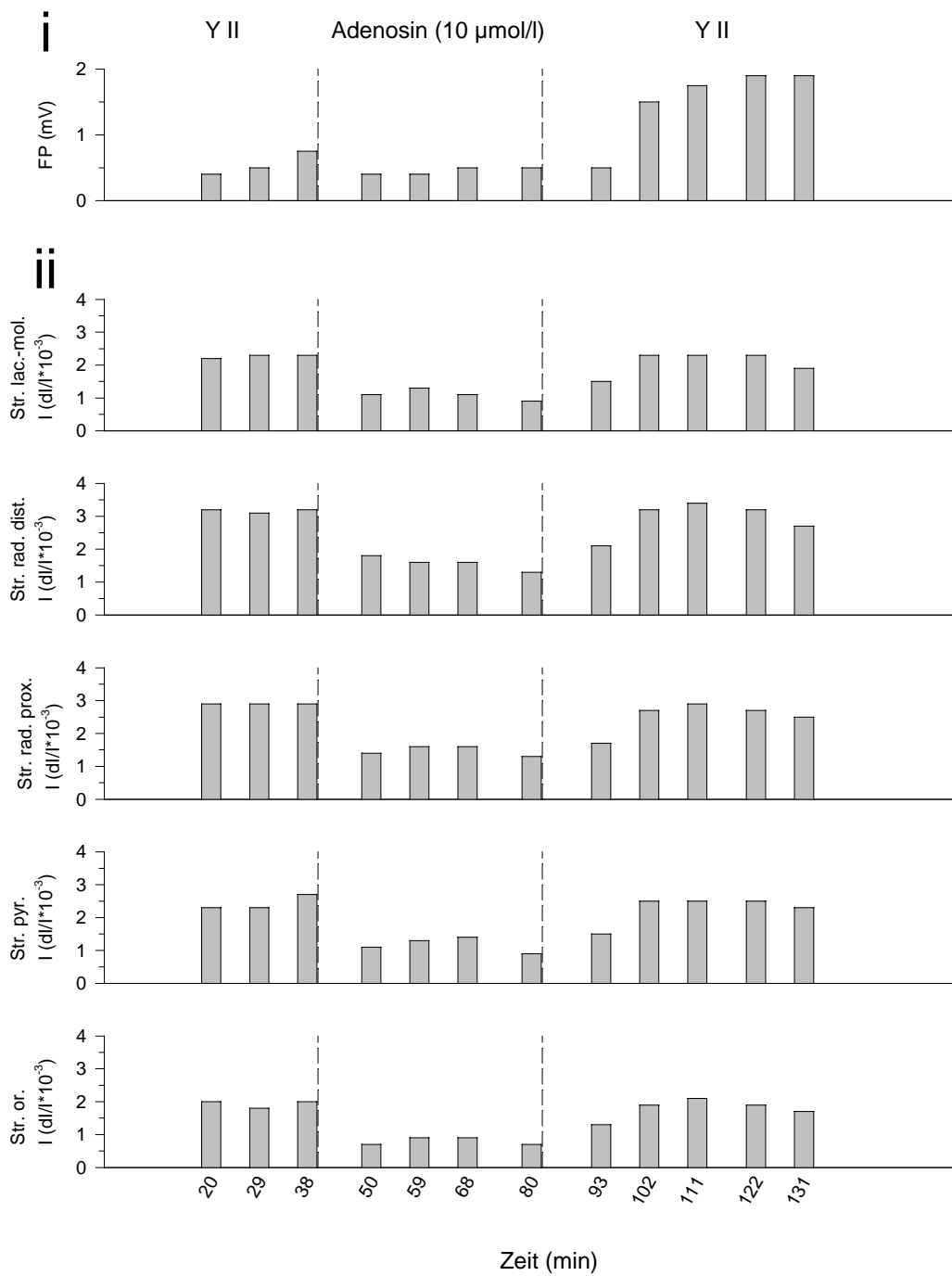


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

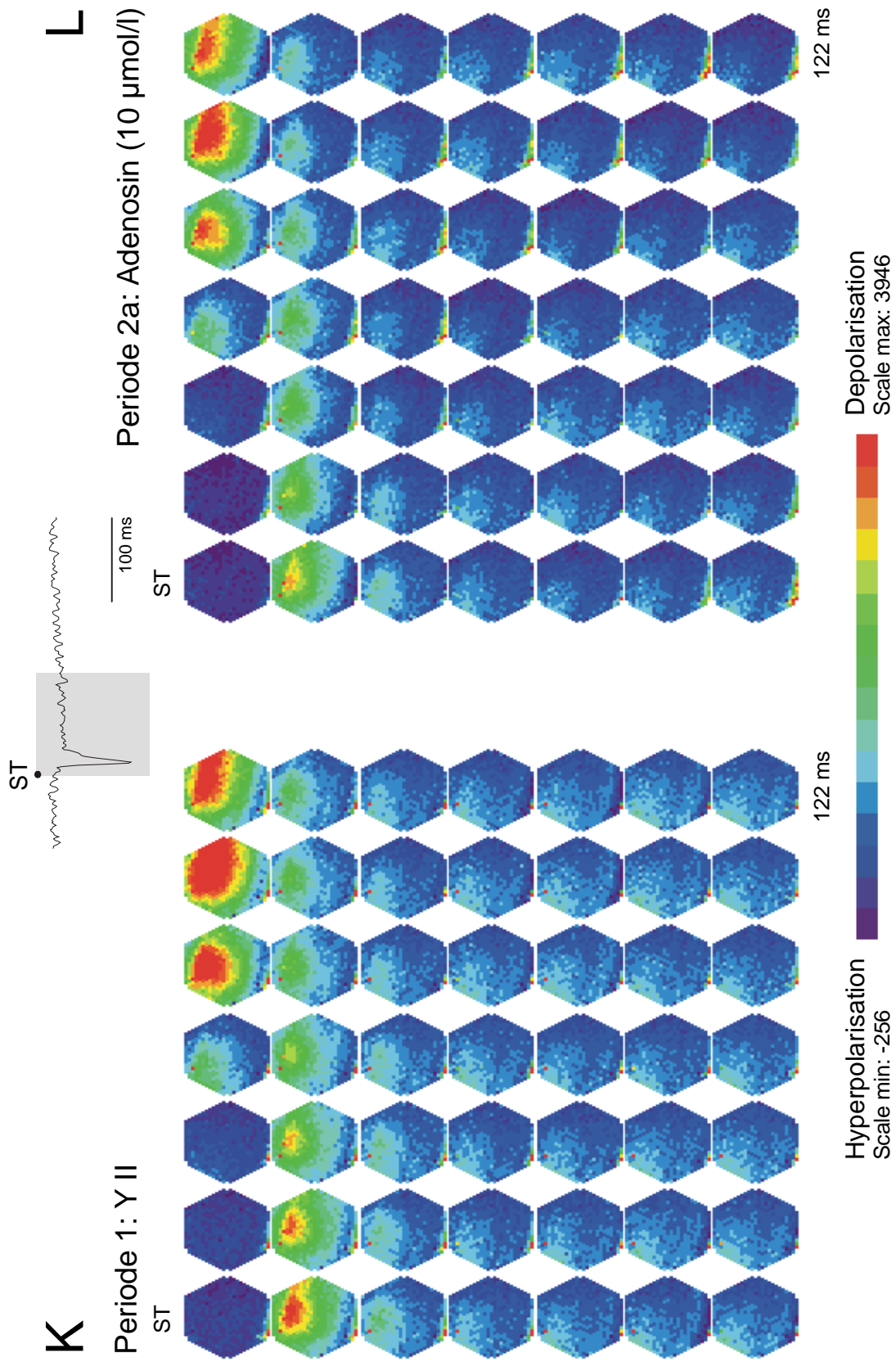


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

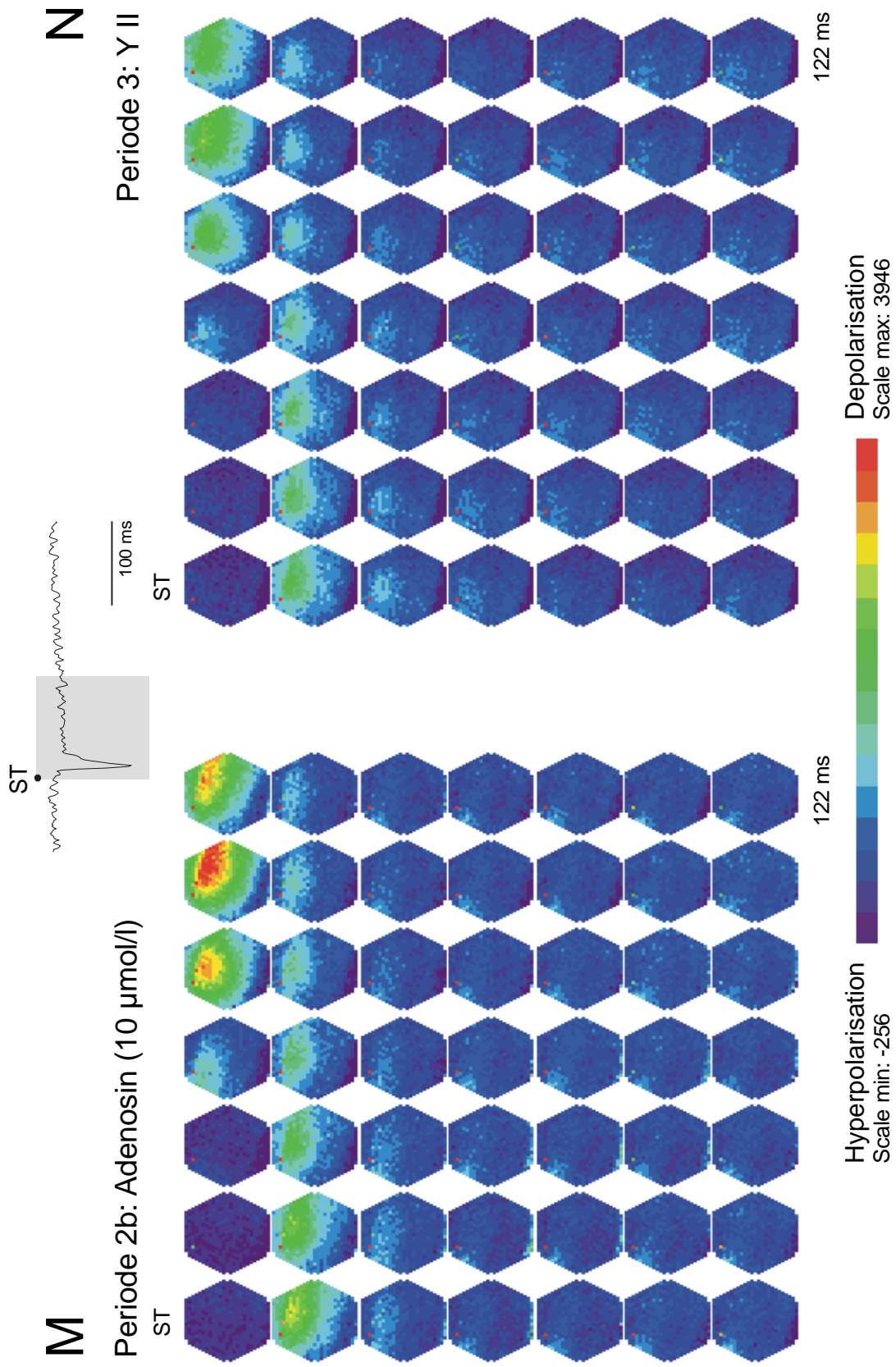


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

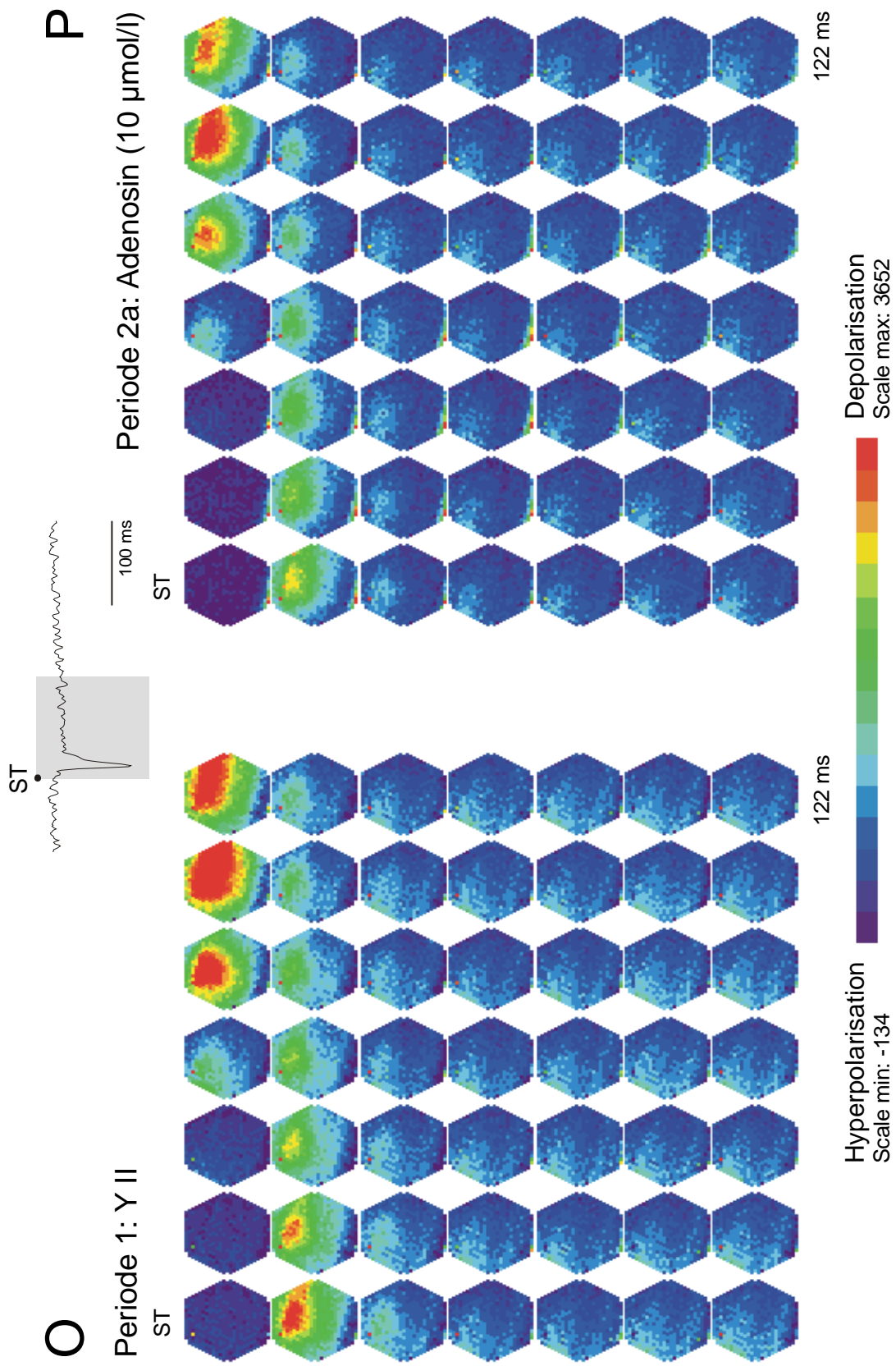


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

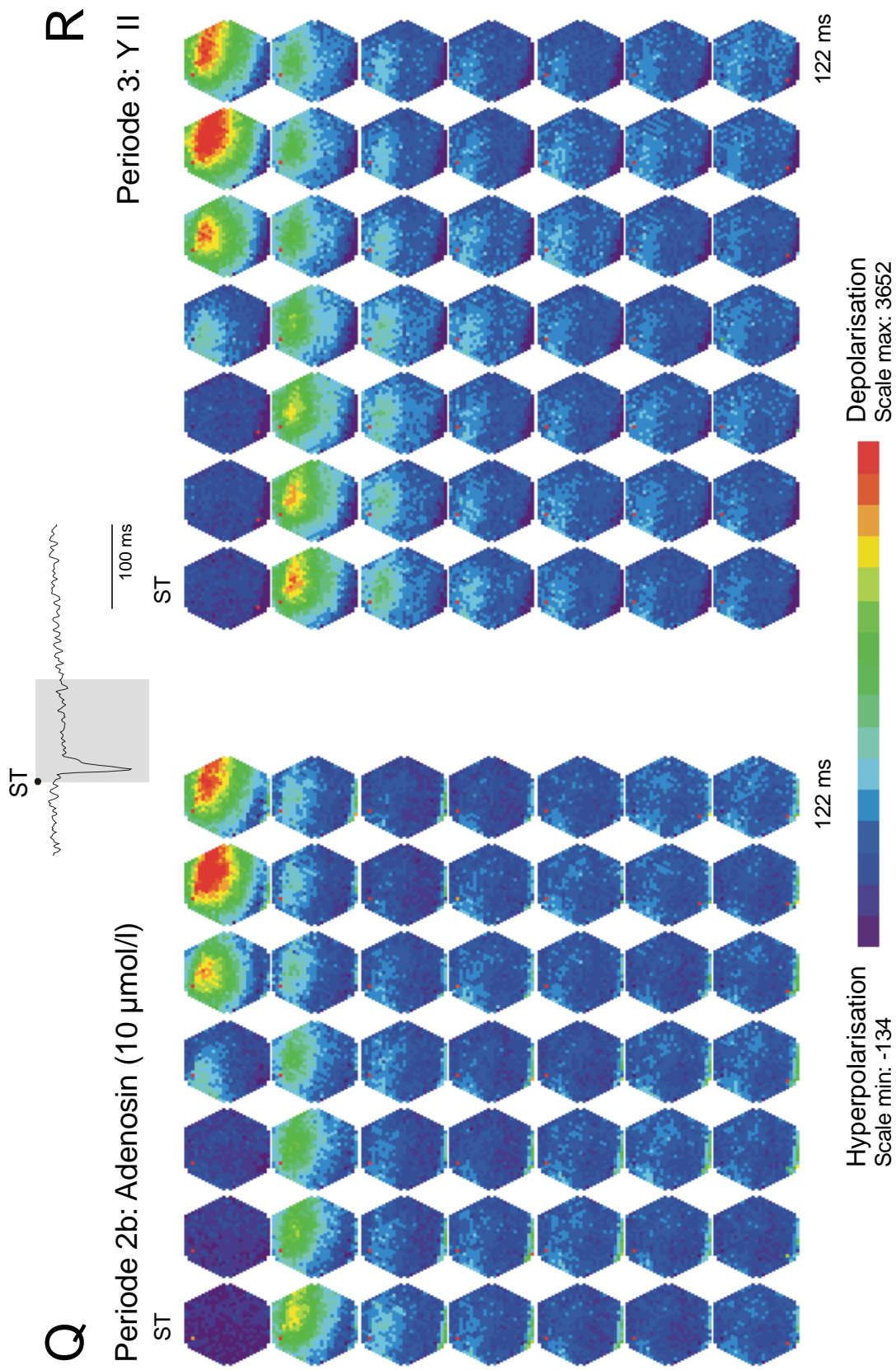


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

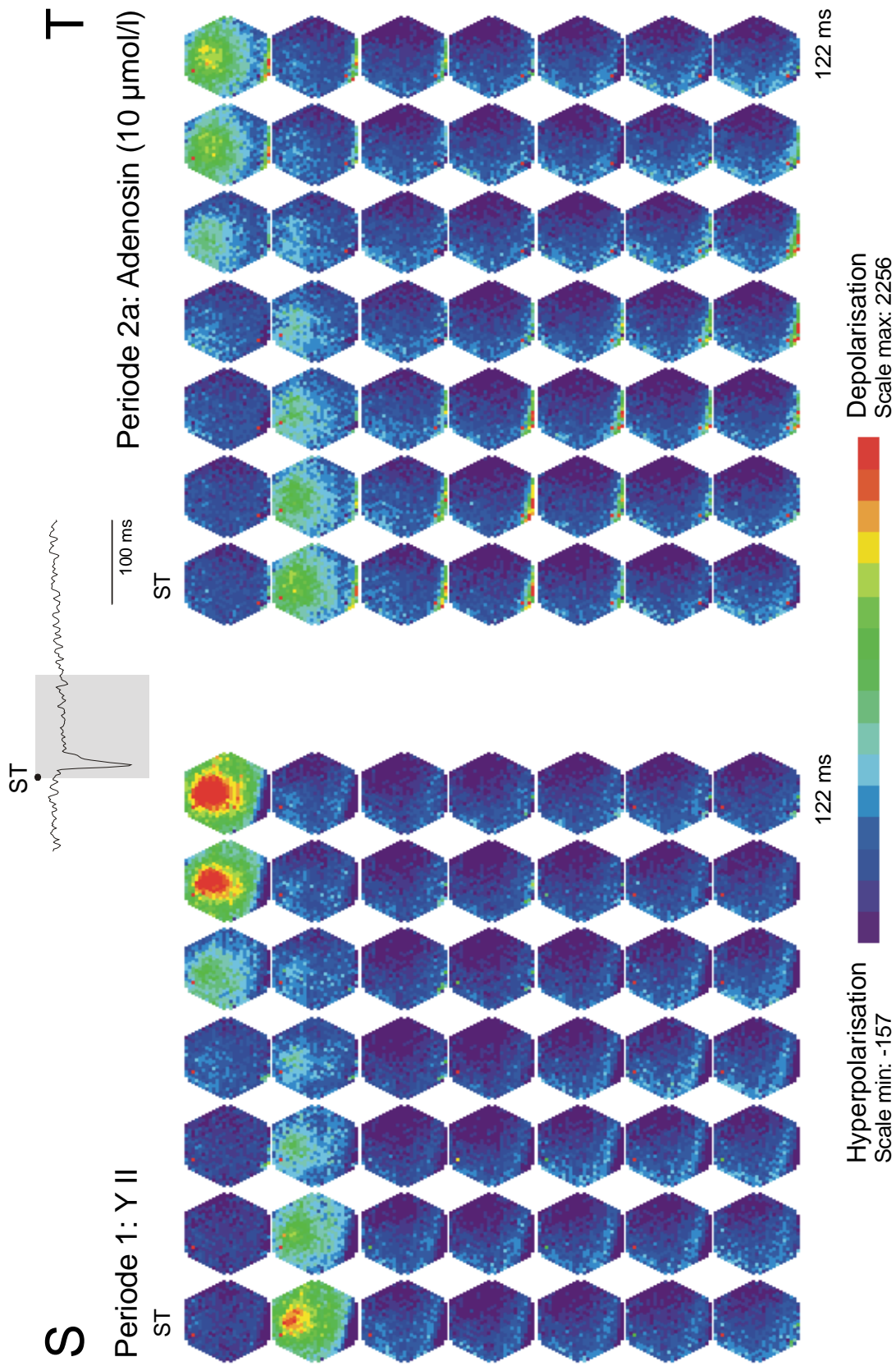


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

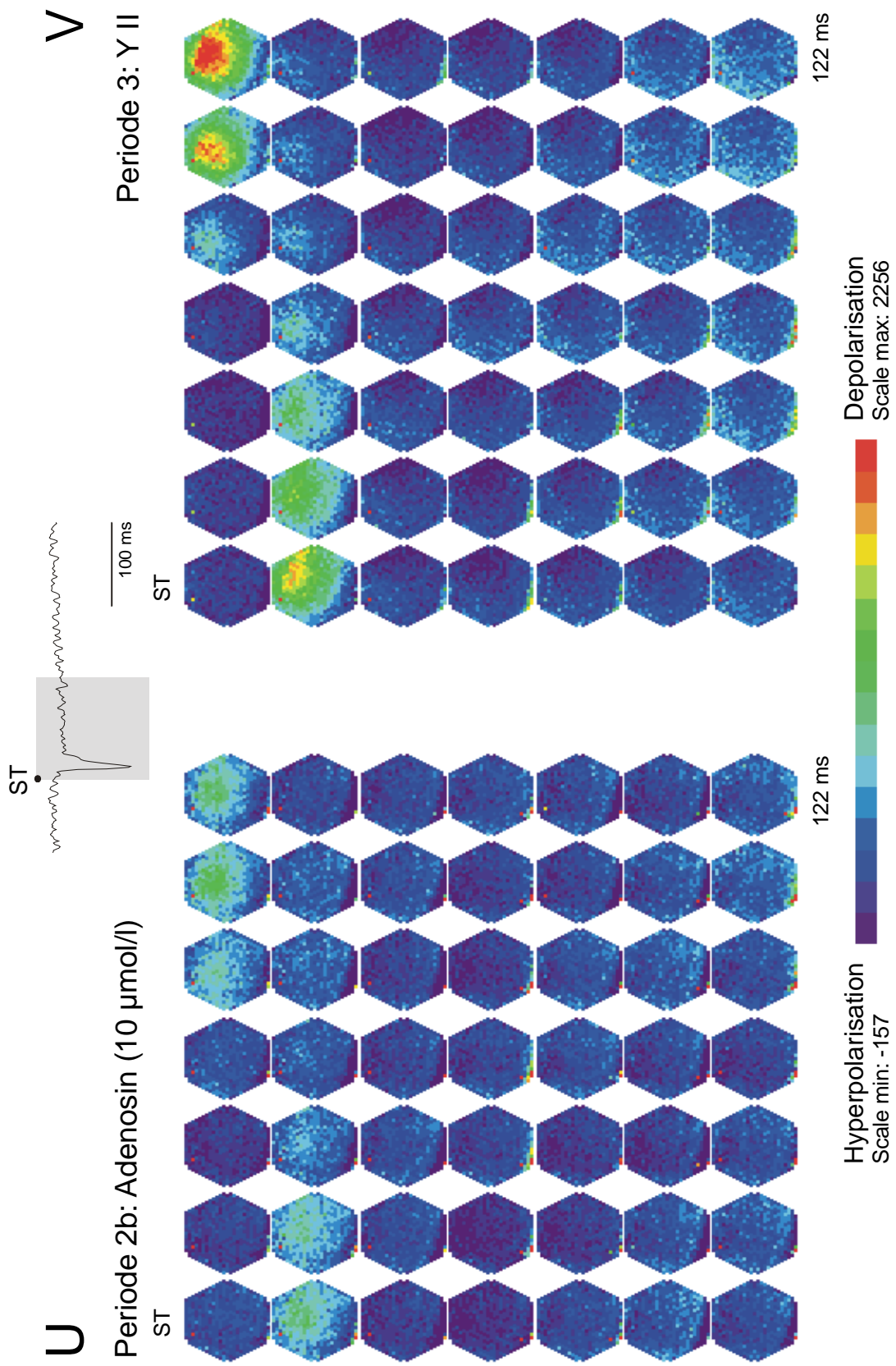


Abb.: 3-11 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

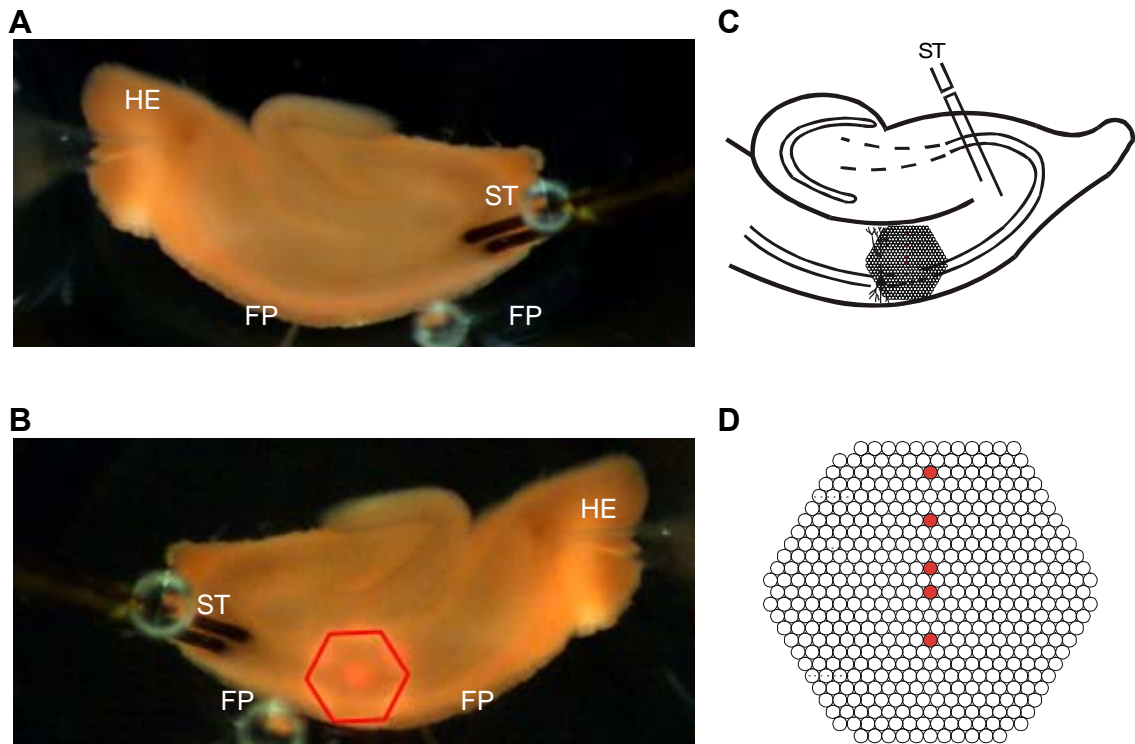


Abb. 3-12:

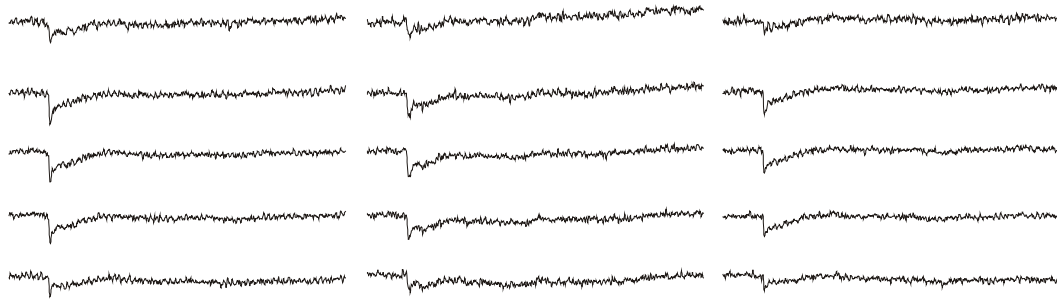
Wirkung von Adenosin ($10 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

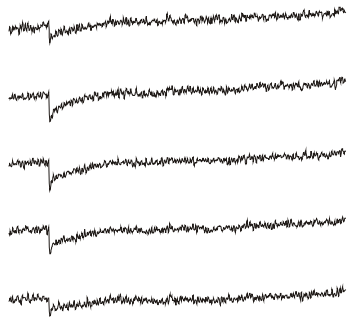
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
 YII

Periode 2
 Adenosin (10 $\mu\text{mol/l}$)

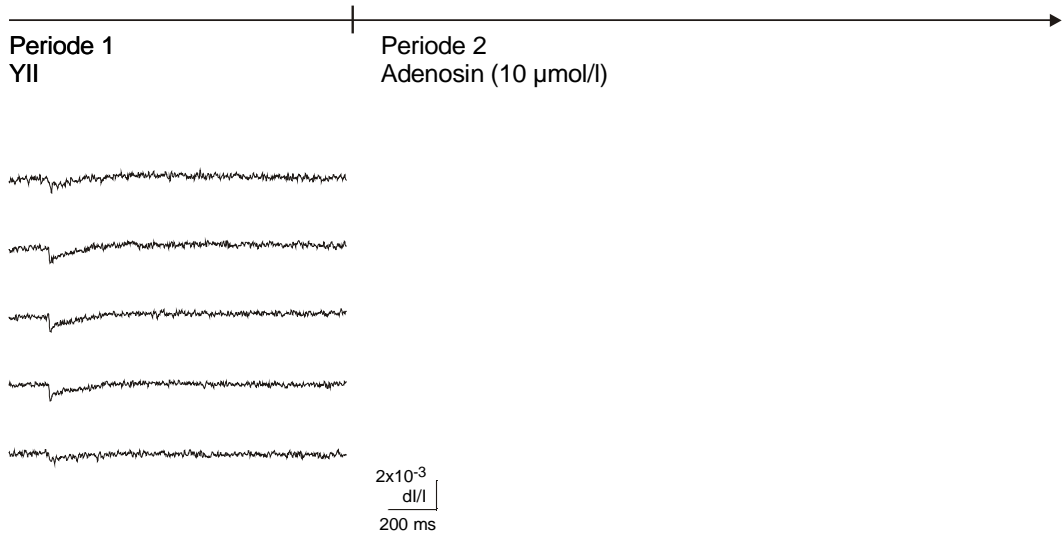
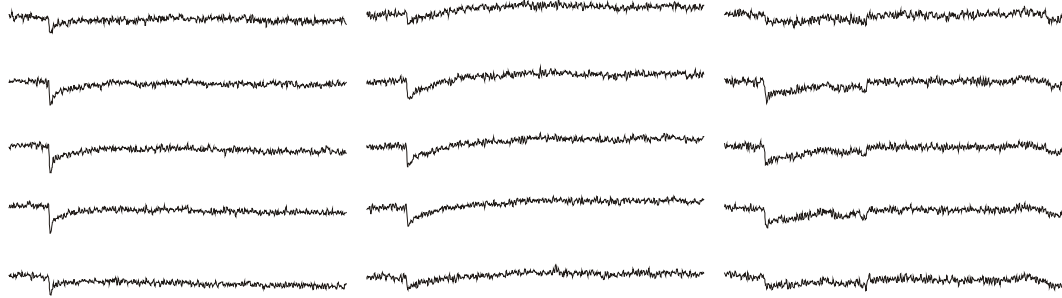


2×10^{-3}
 $\frac{\text{dV}}{\text{l}}$
 200 ms

Periode 3
 YII

E

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

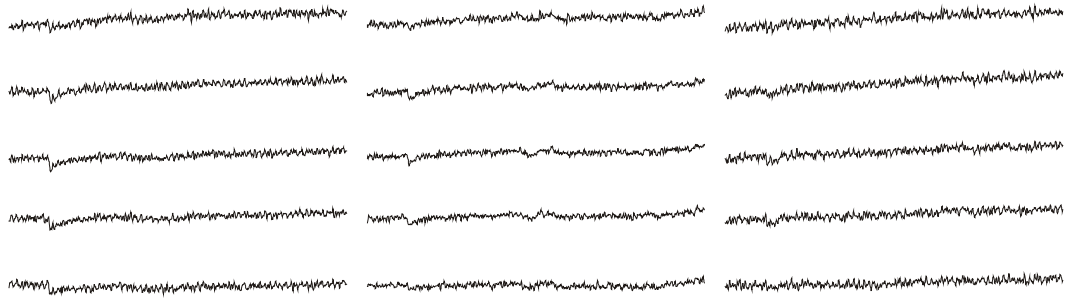


2×10^{-3}
dI/l
200 ms

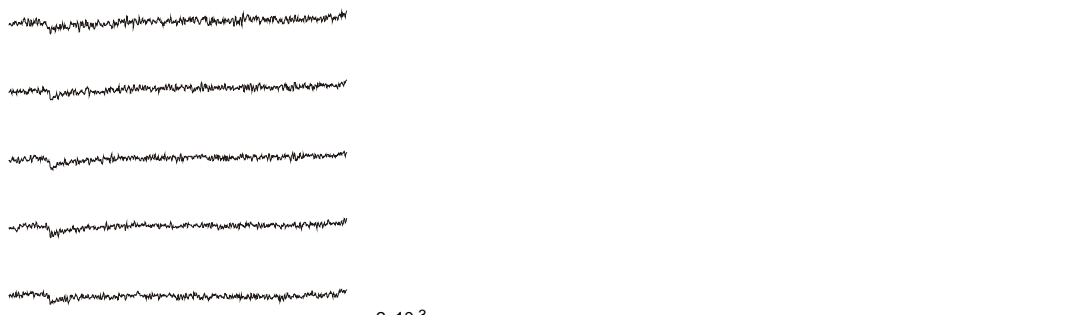
Periode 3
YII

F

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



Periode 1
YII
Periode 2
Adenosin (10 µmol/l)

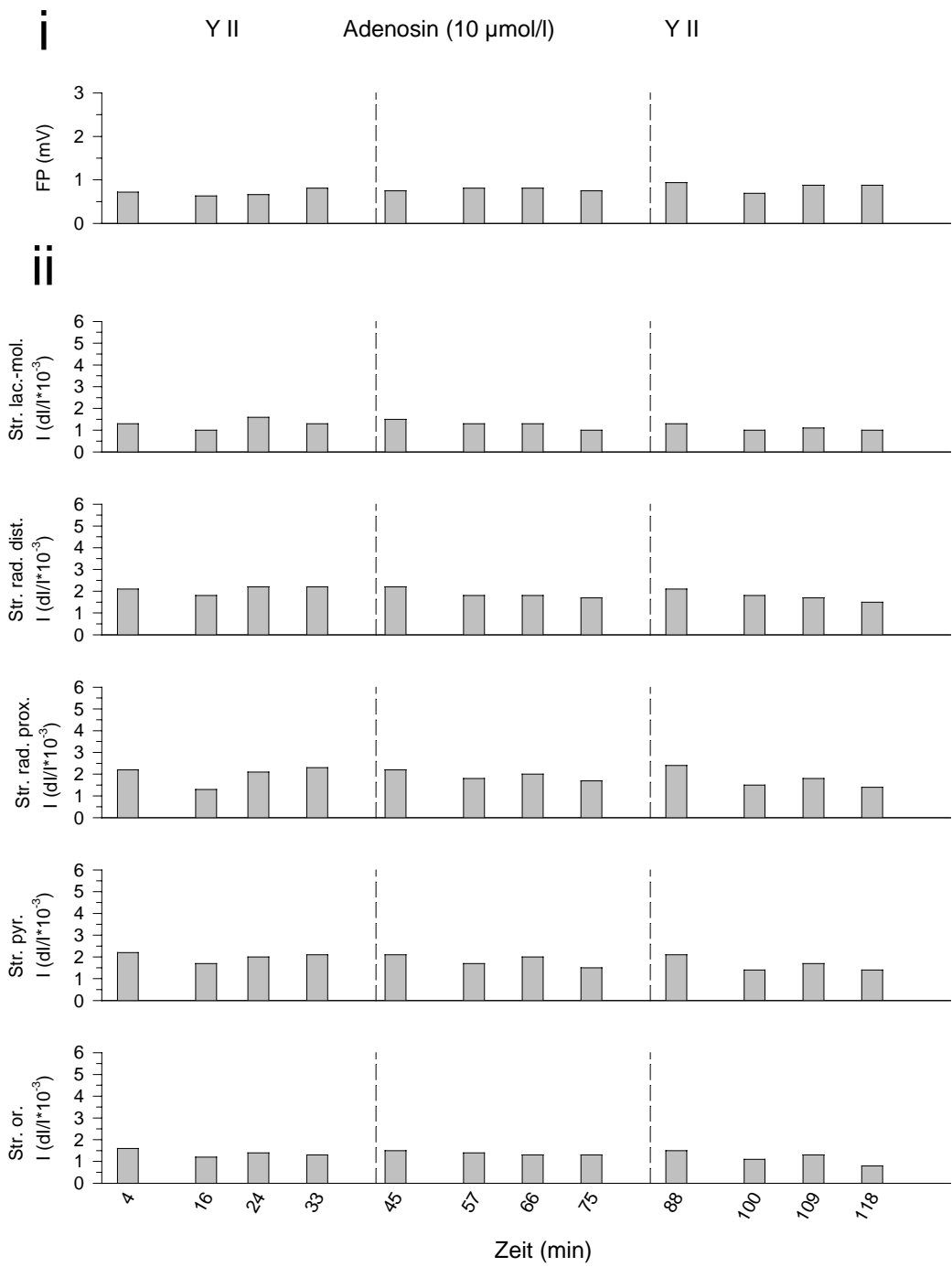


2×10^{-3}
 dl/l
 200 ms

Periode 3
 YII

G

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



H

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

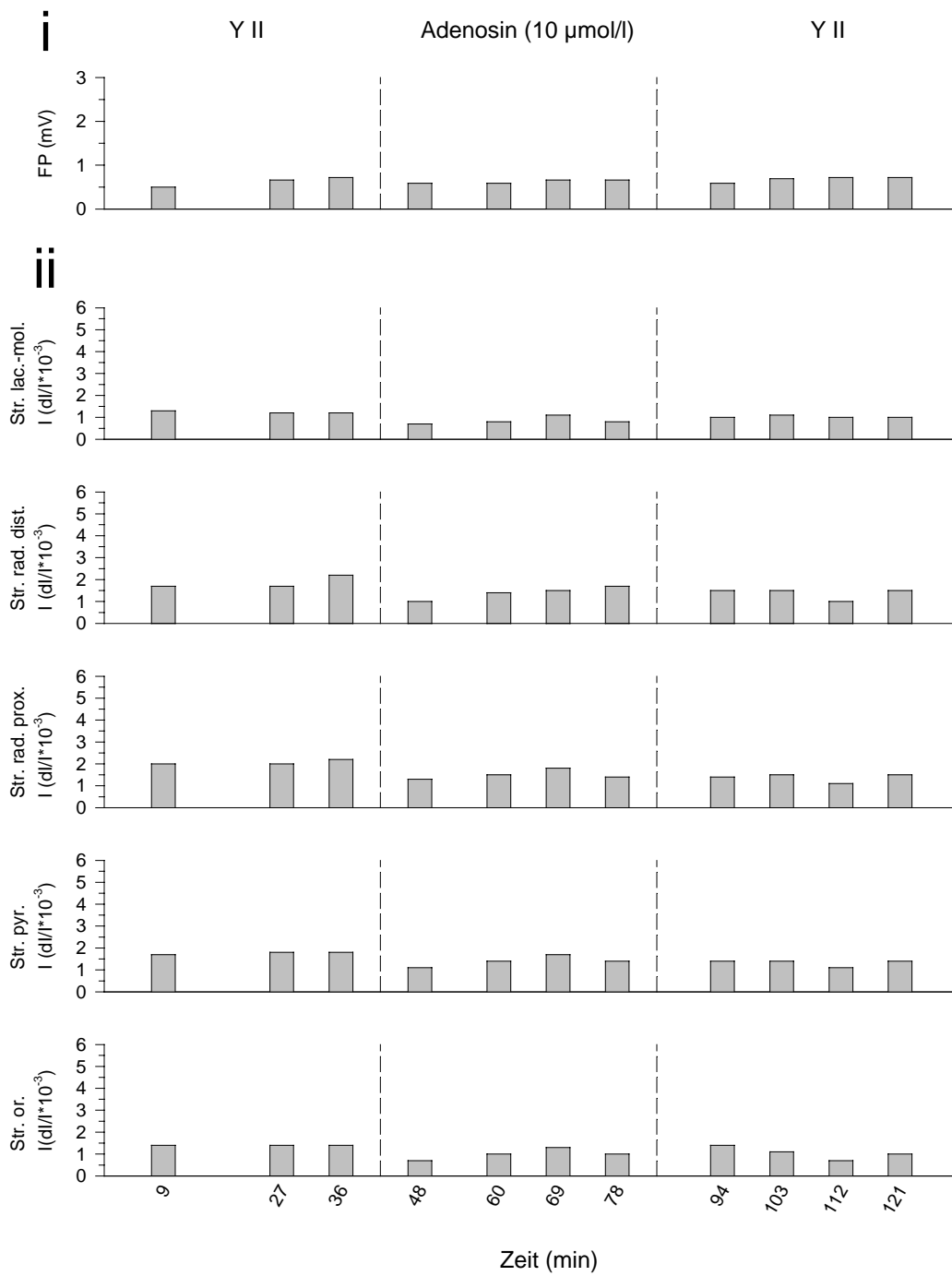
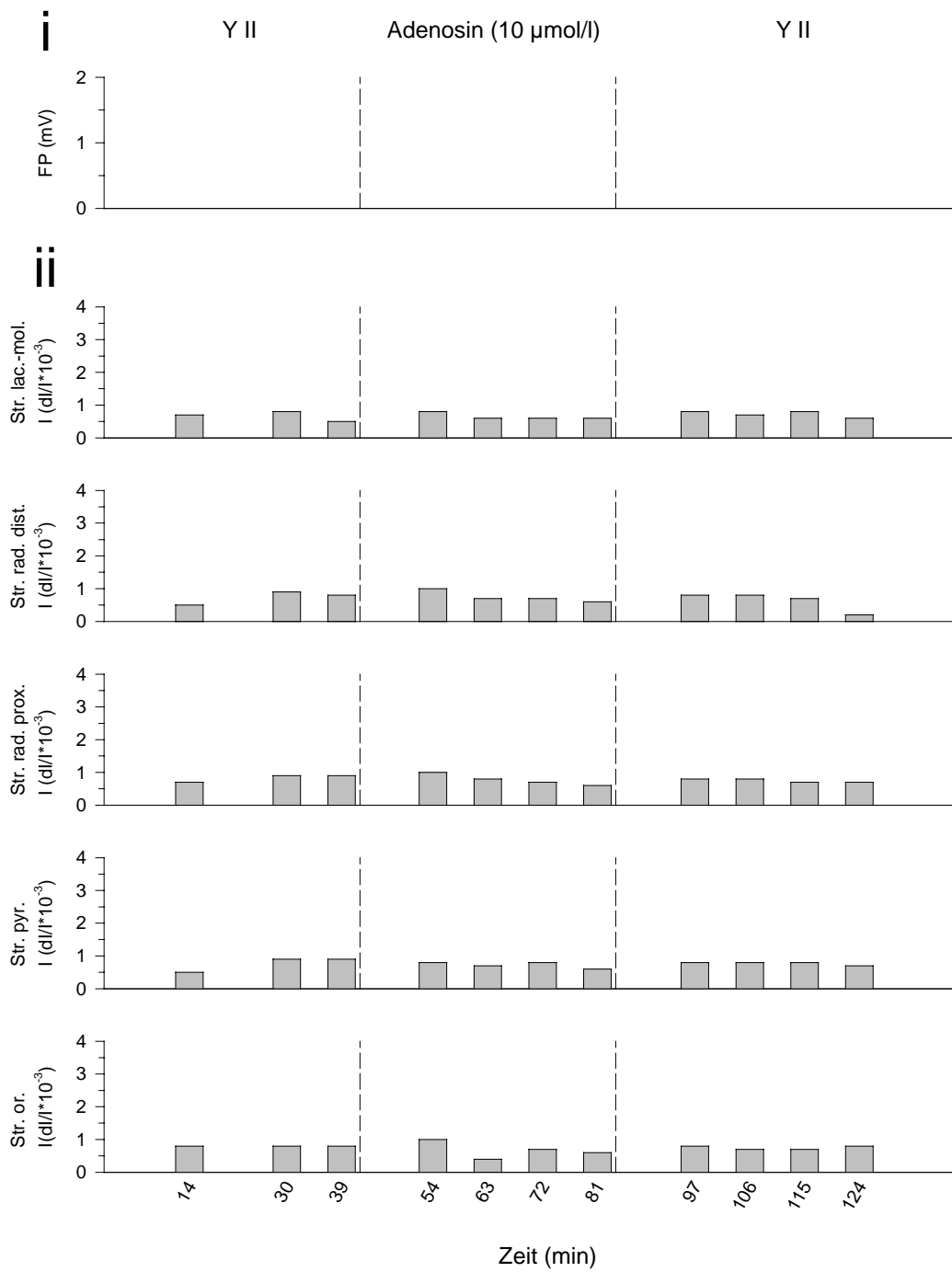


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

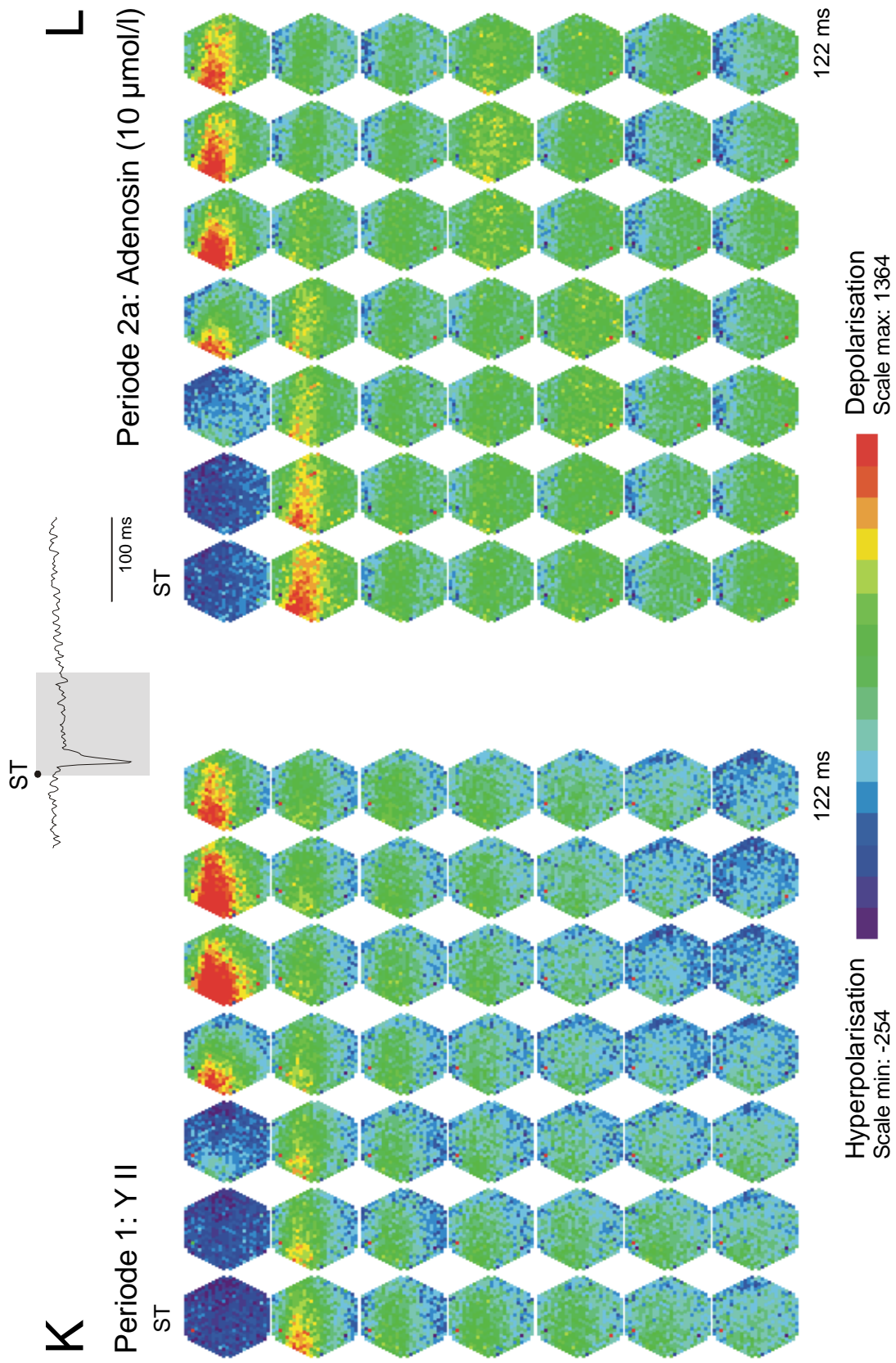


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

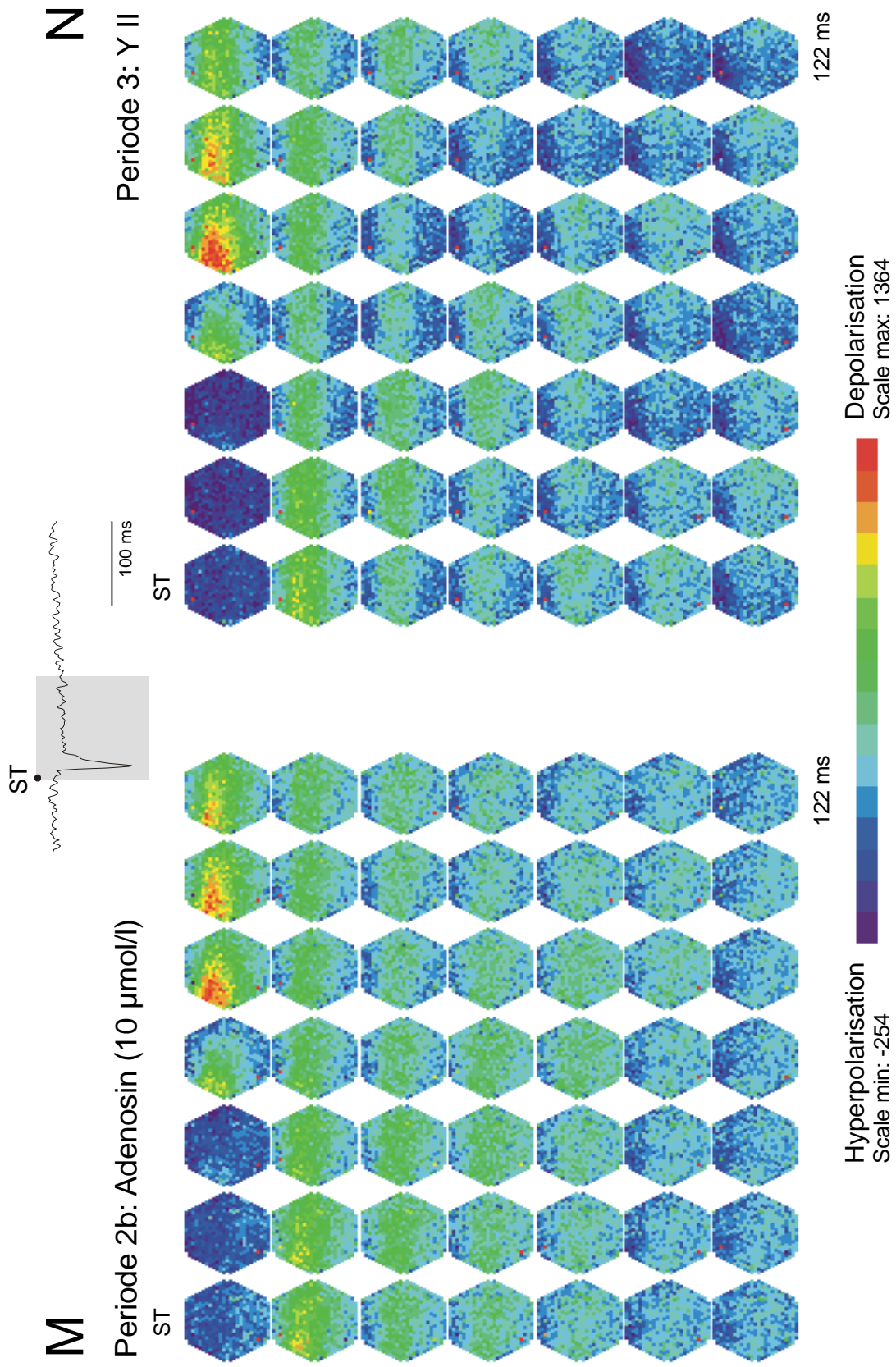


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

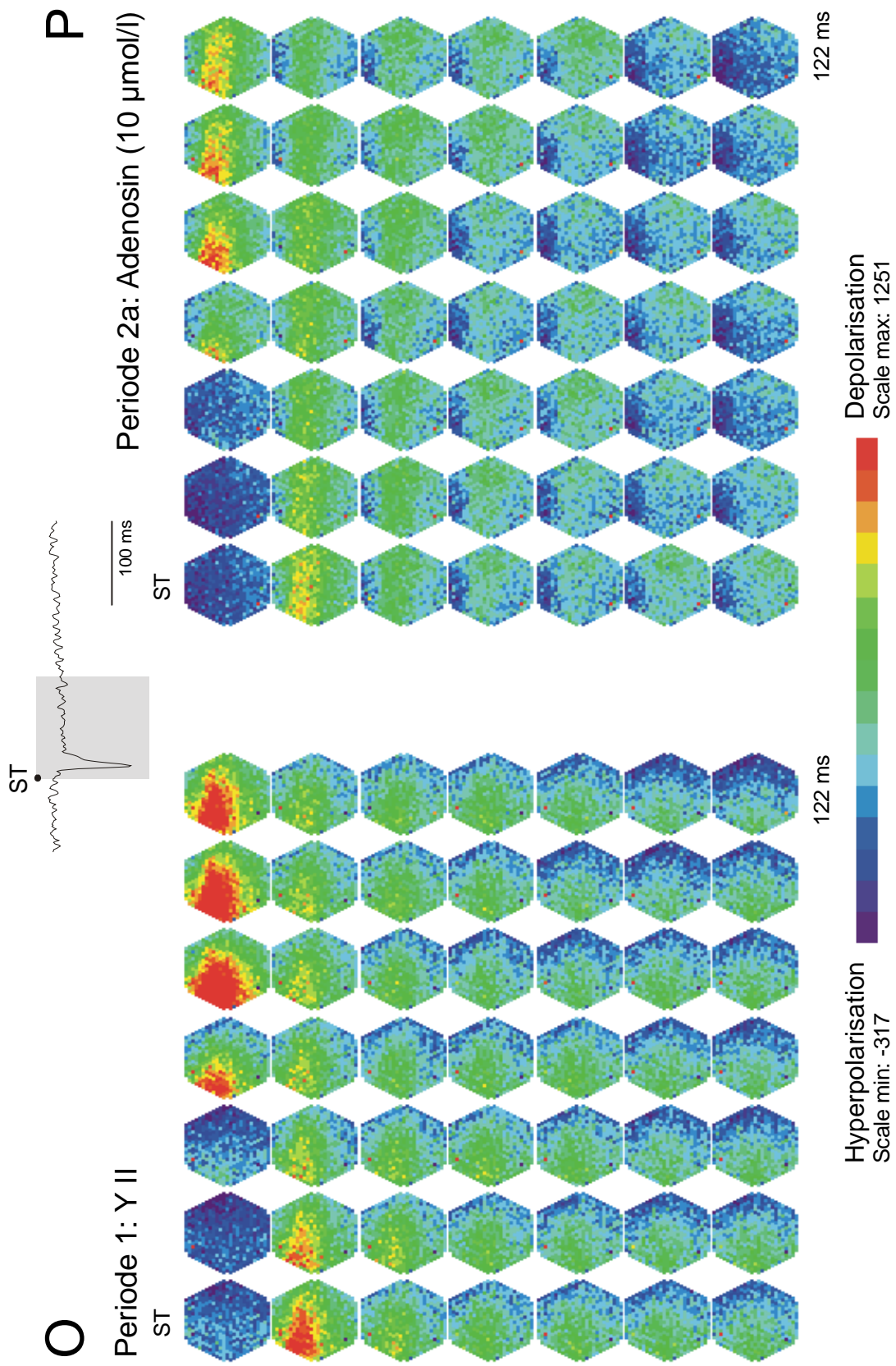


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

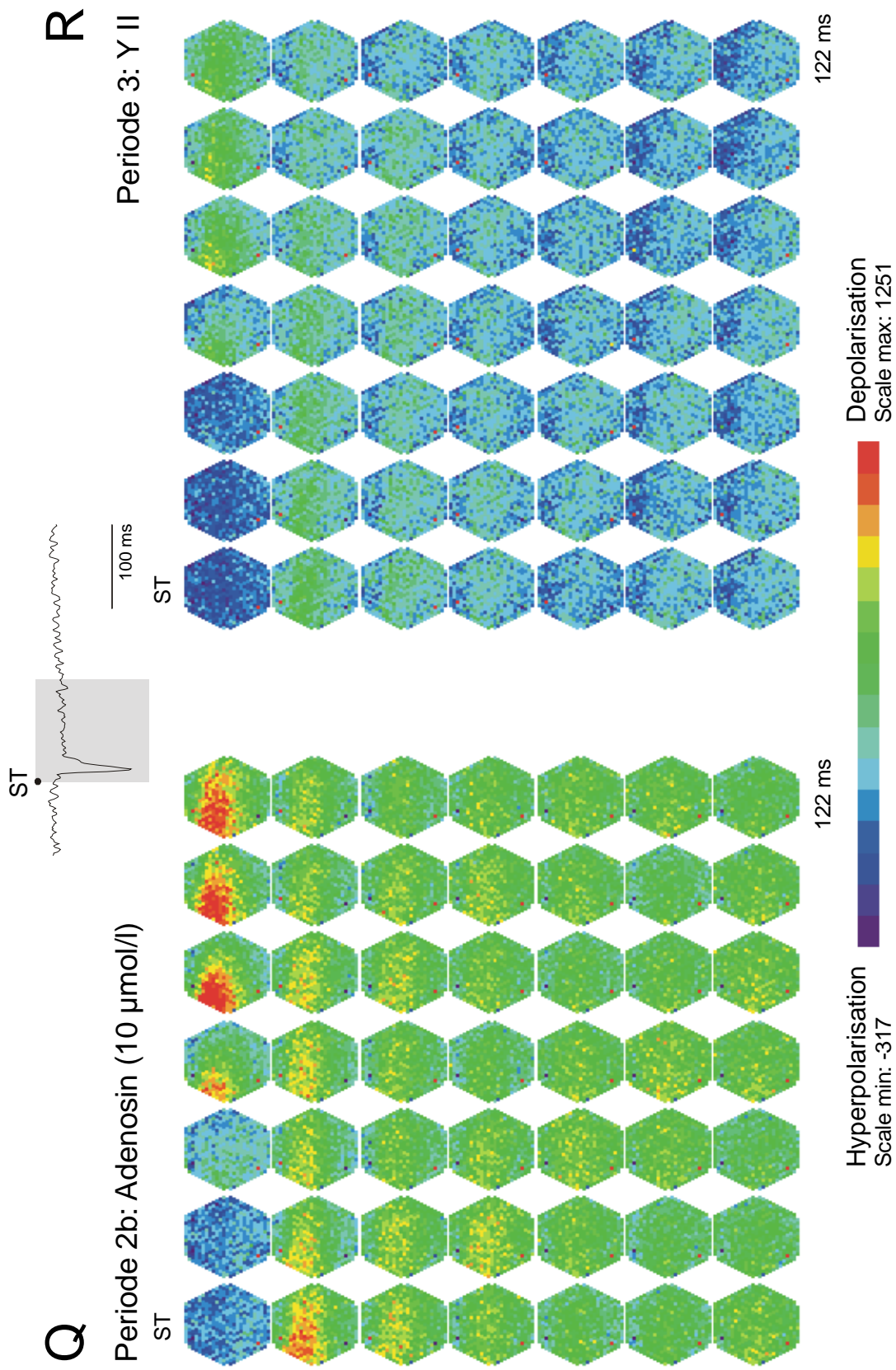


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

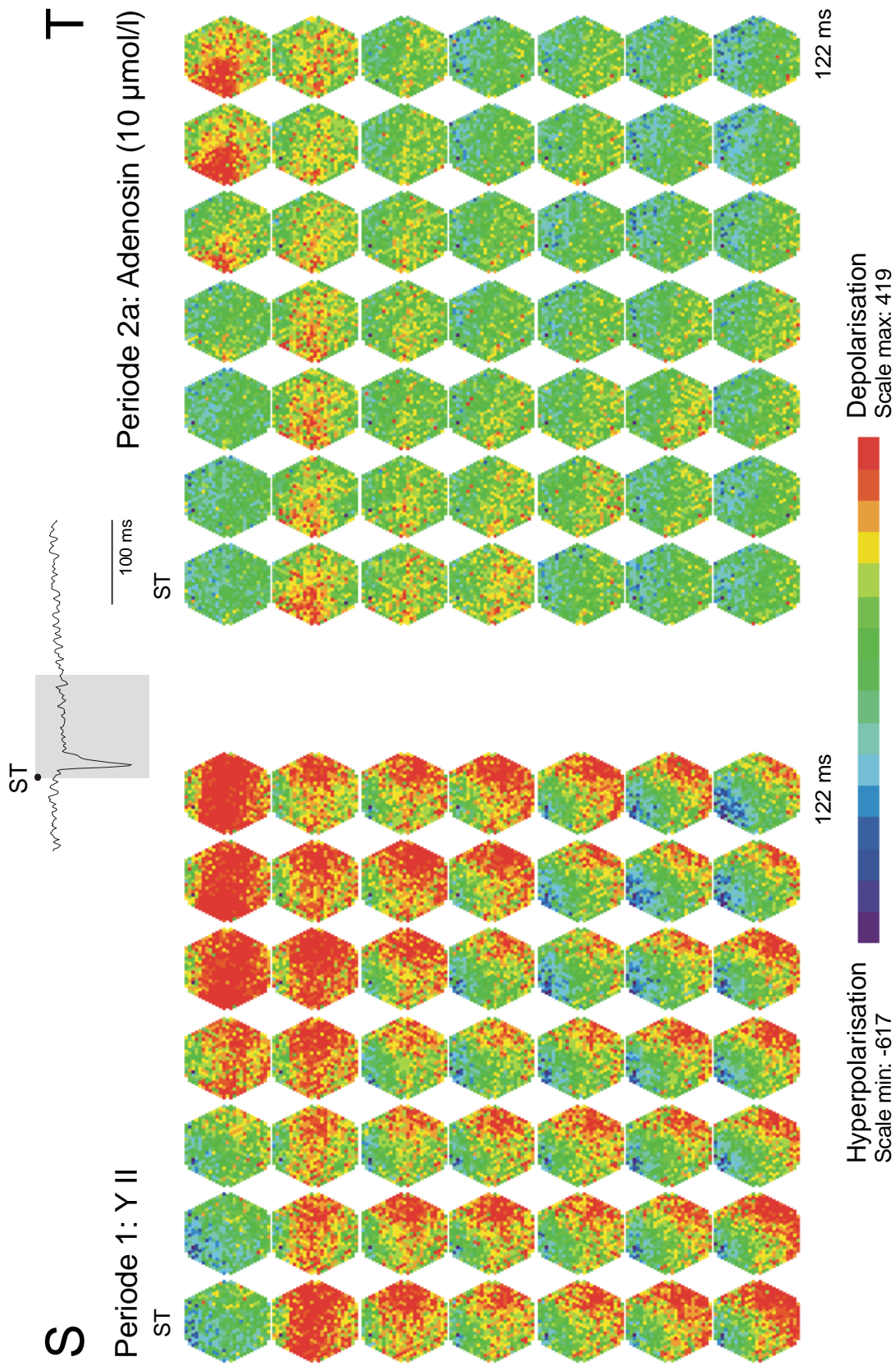


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

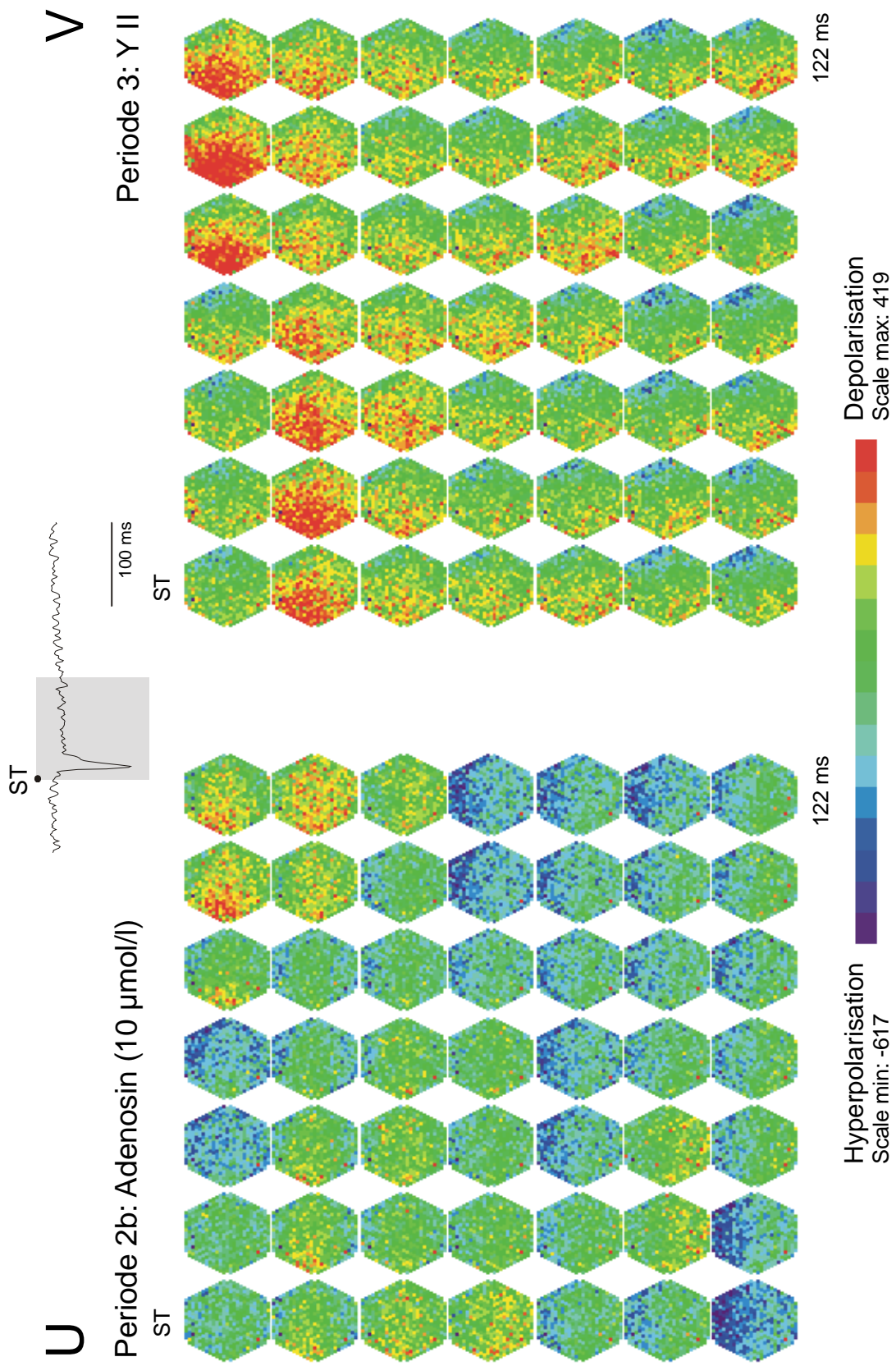


Abb.: 3-12 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

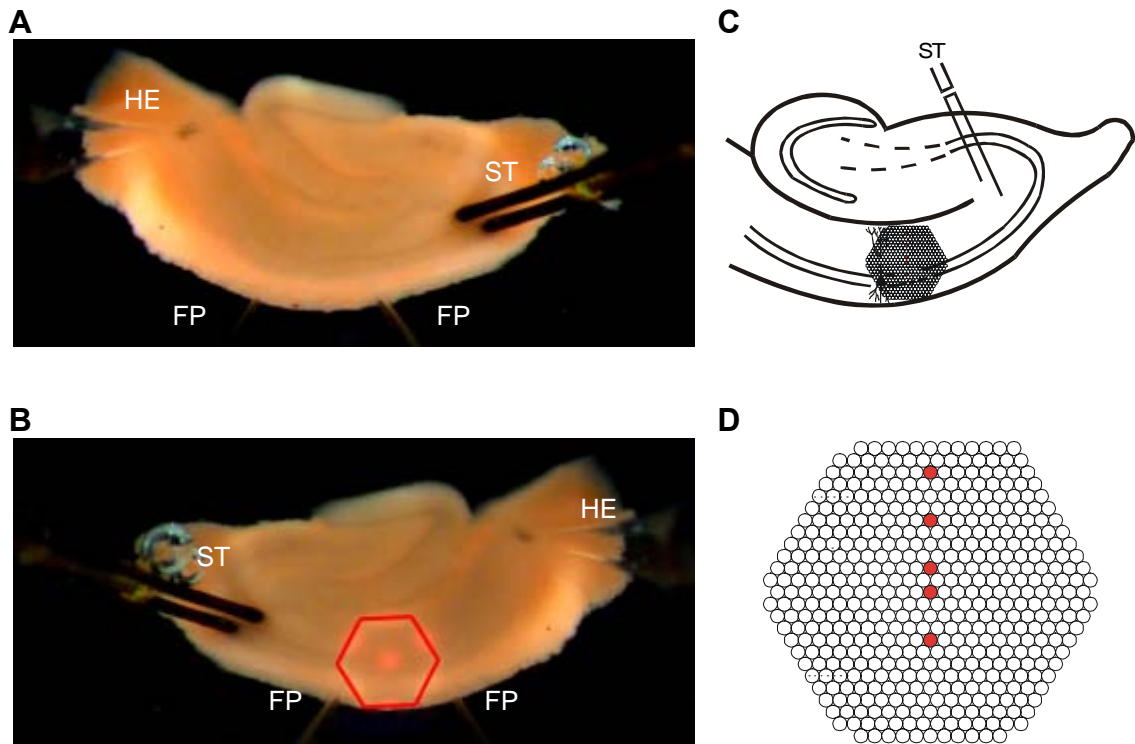


Abb. 3-13:

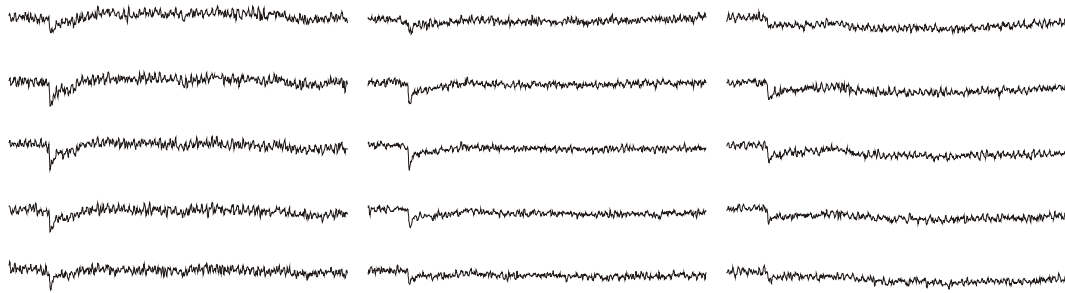
Wirkung von Adenosin ($10 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

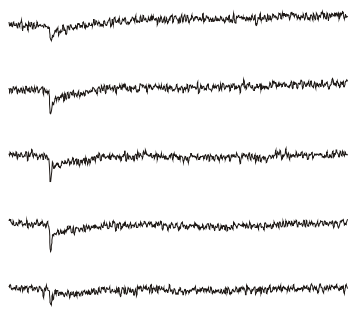
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
 YII

Periode 2
 Adenosin (10 µmol/l)

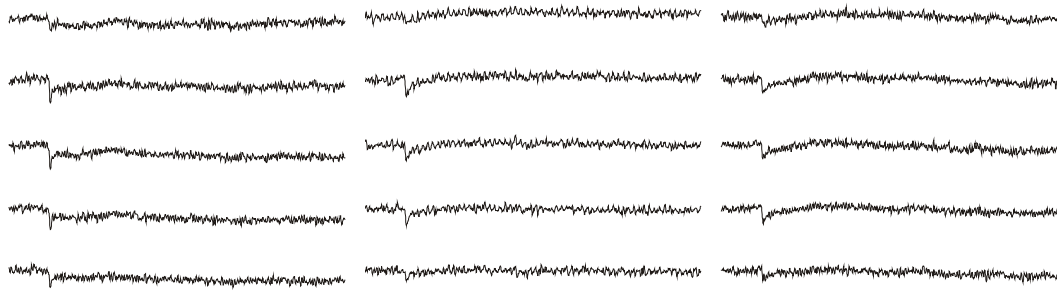


2×10^{-3}
 dl/l
 200 ms

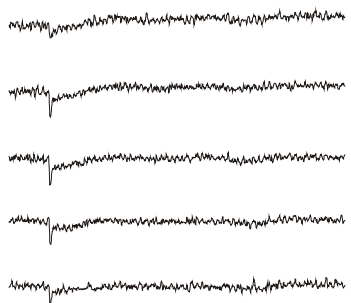
Periode 3
 YII

E

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



Periode 1
YII
Periode 2
Adenosin (10 µmol/l)

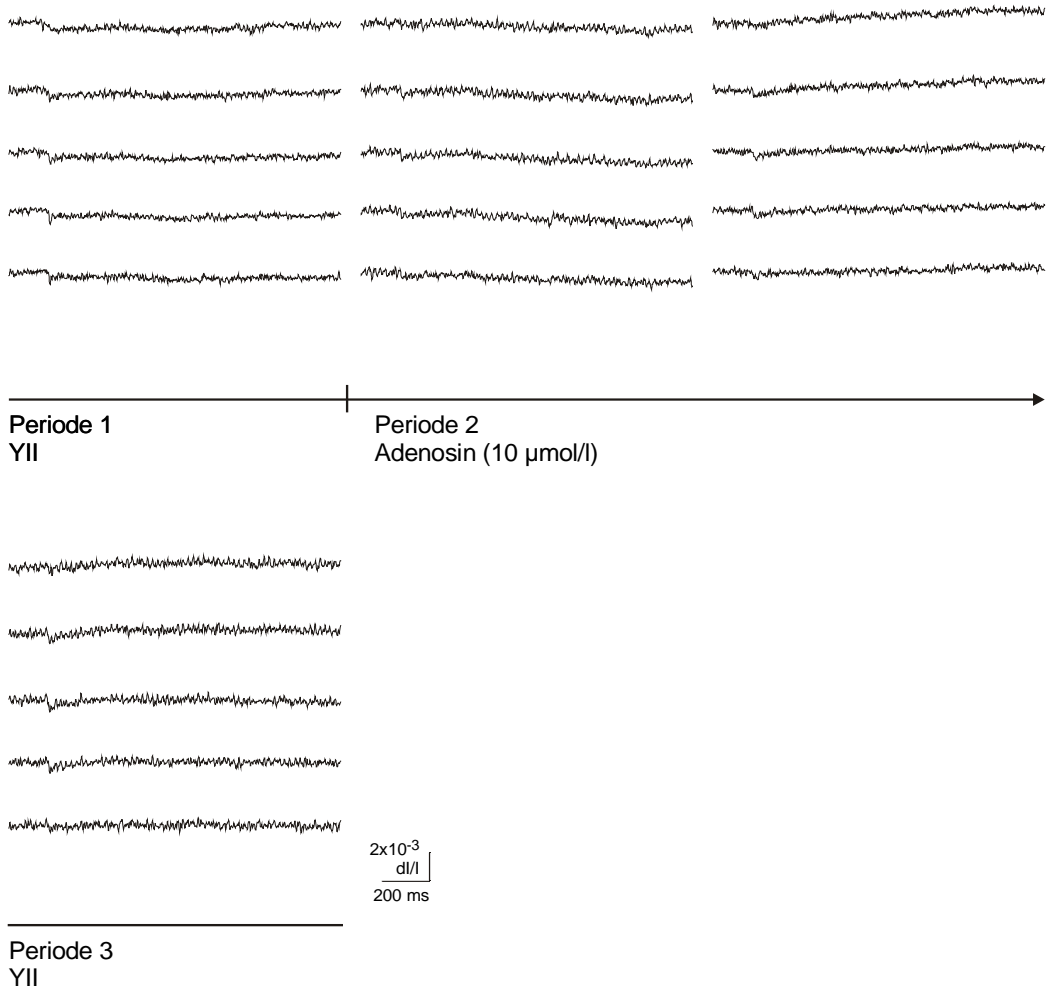


$2 \times 10^{-3} \frac{d/l}{l}$
 200 ms

Periode 3
 YII

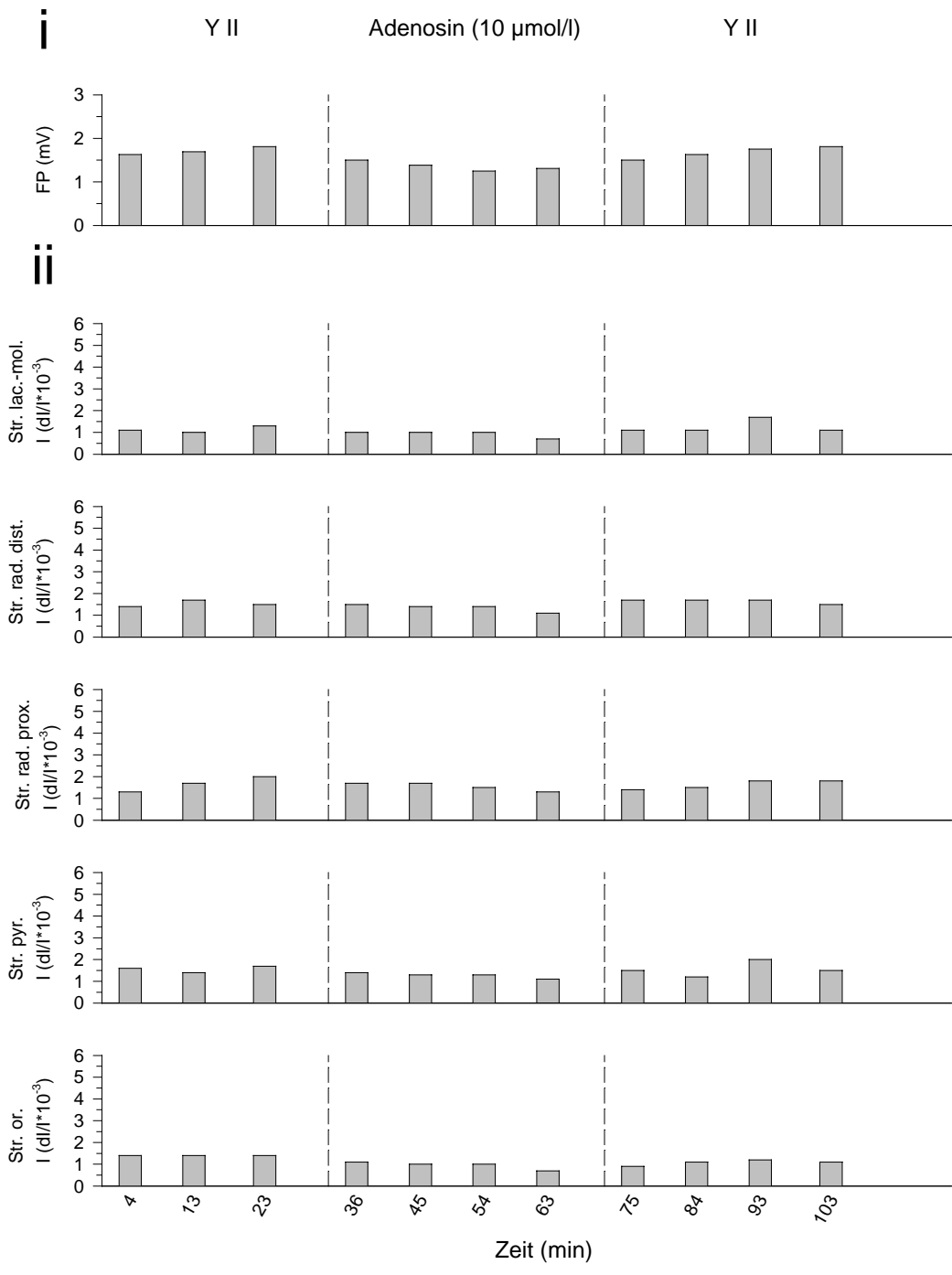
F

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



G

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



H

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

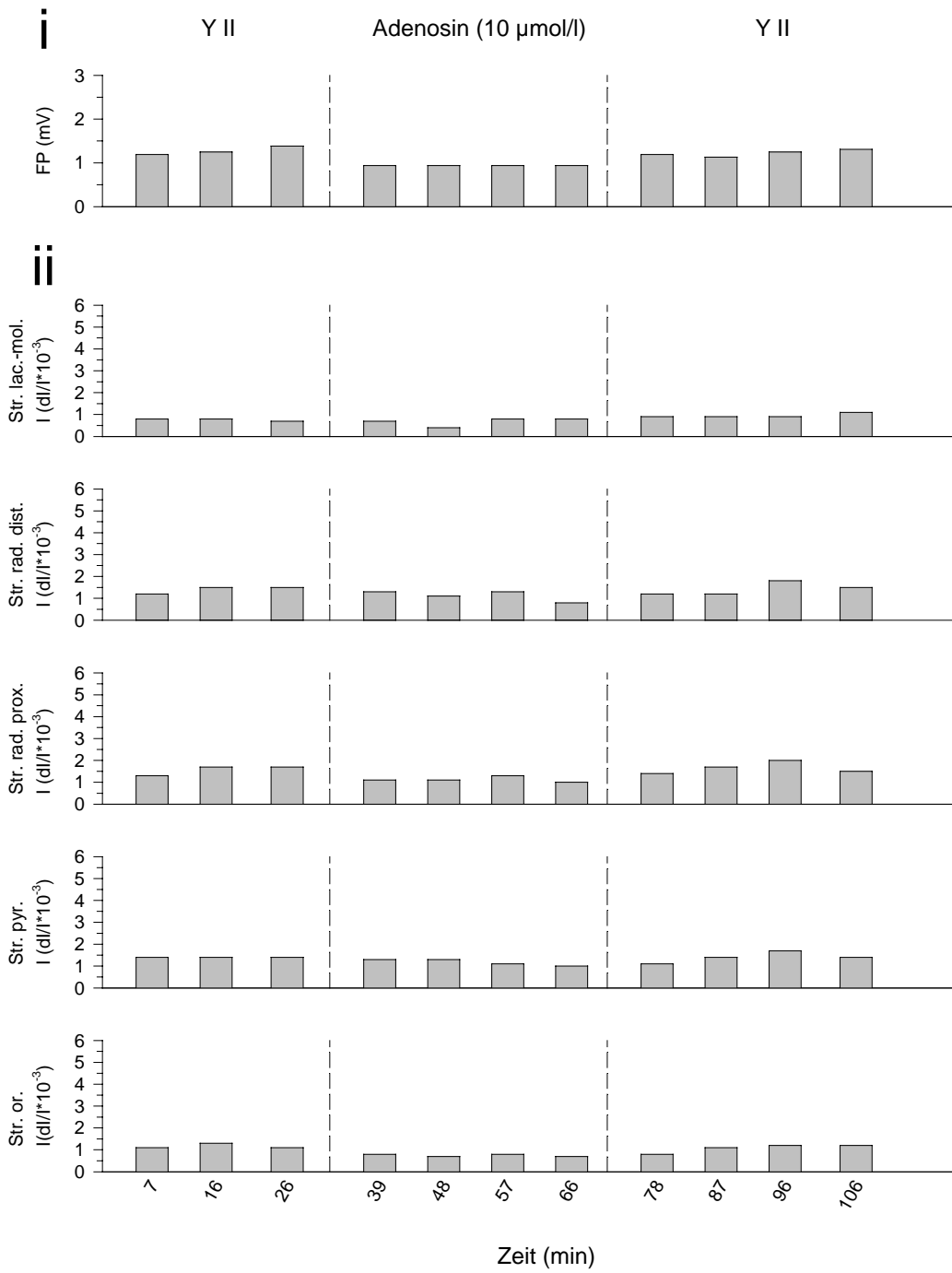
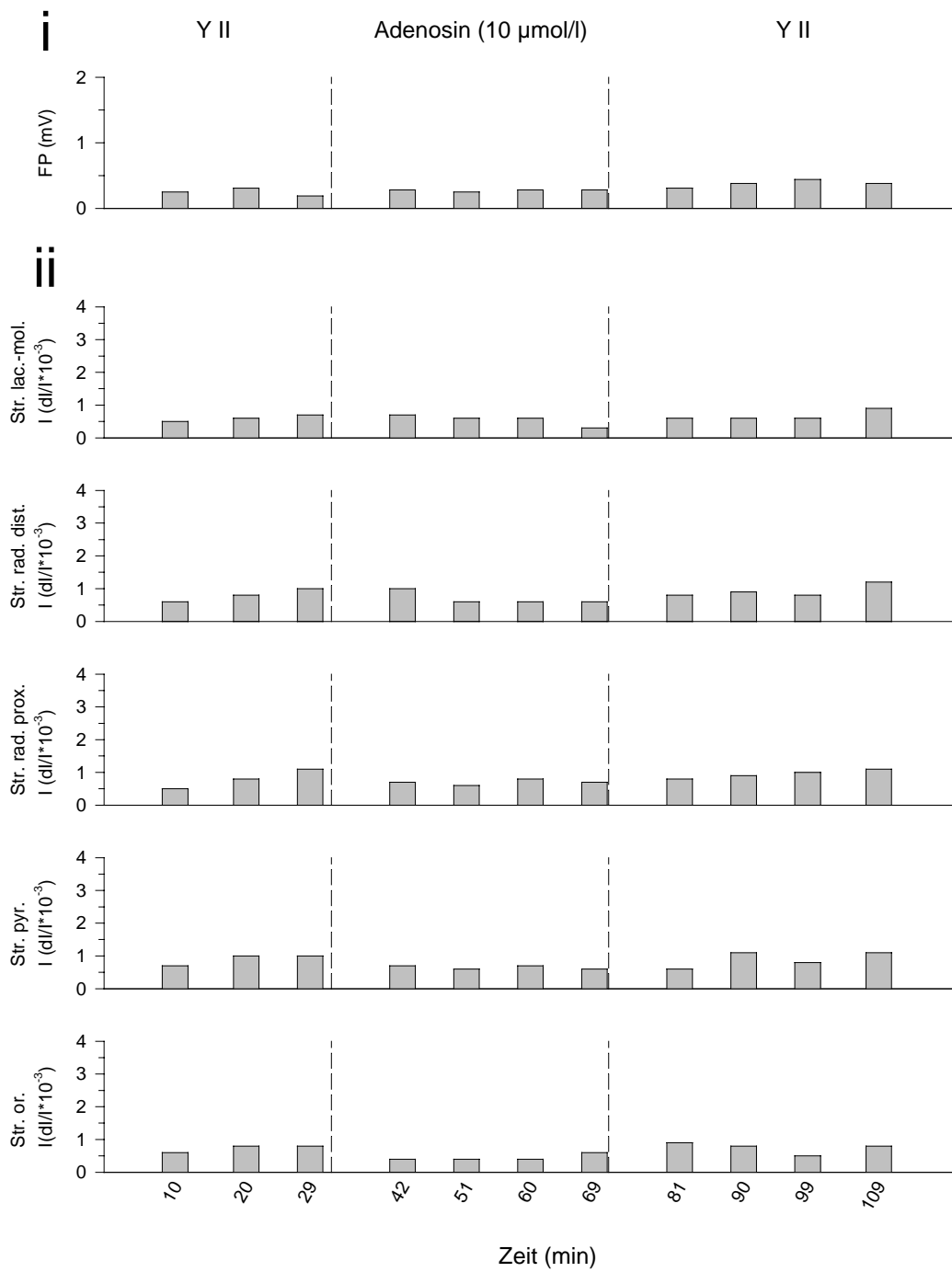


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

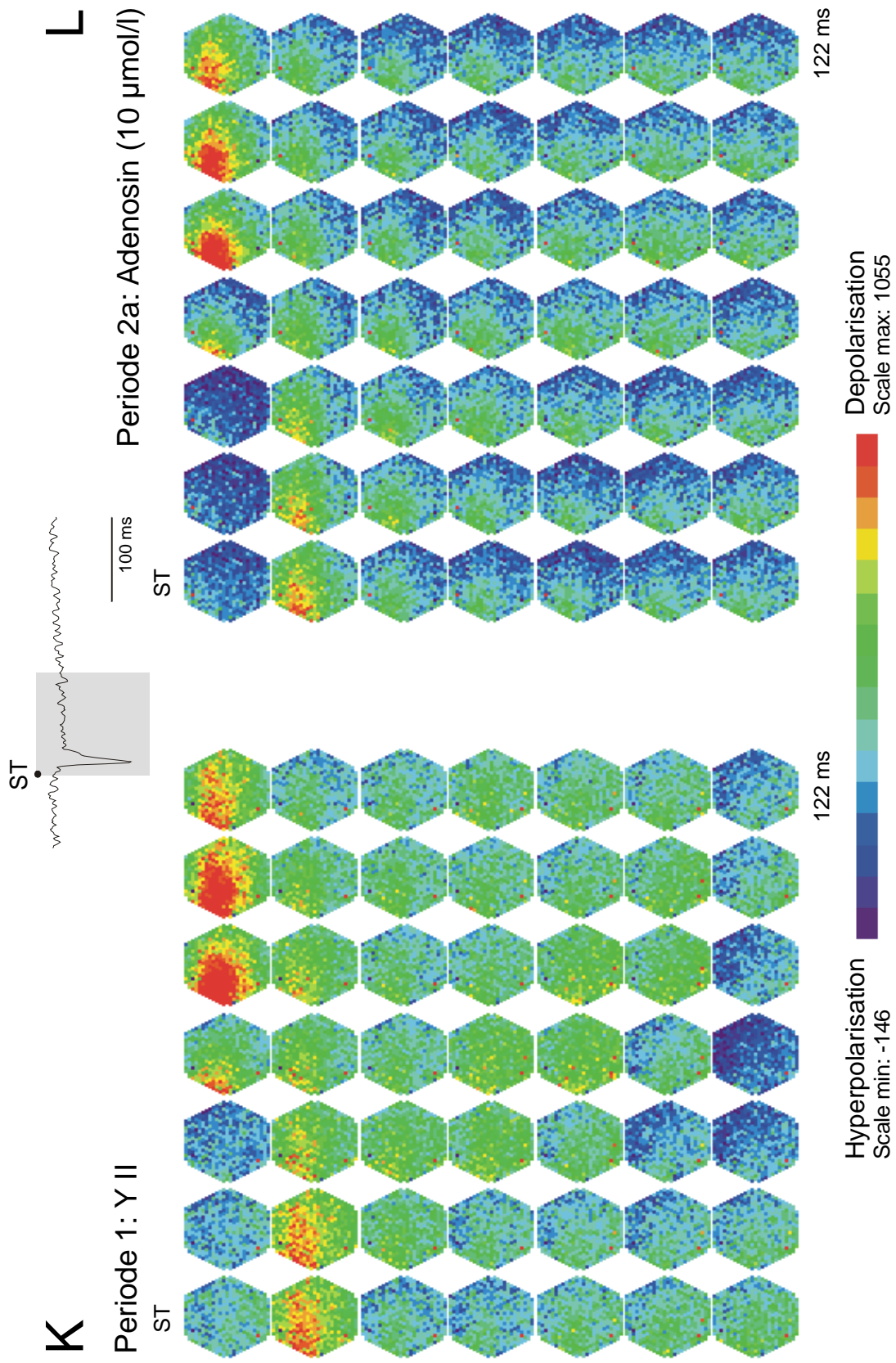


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

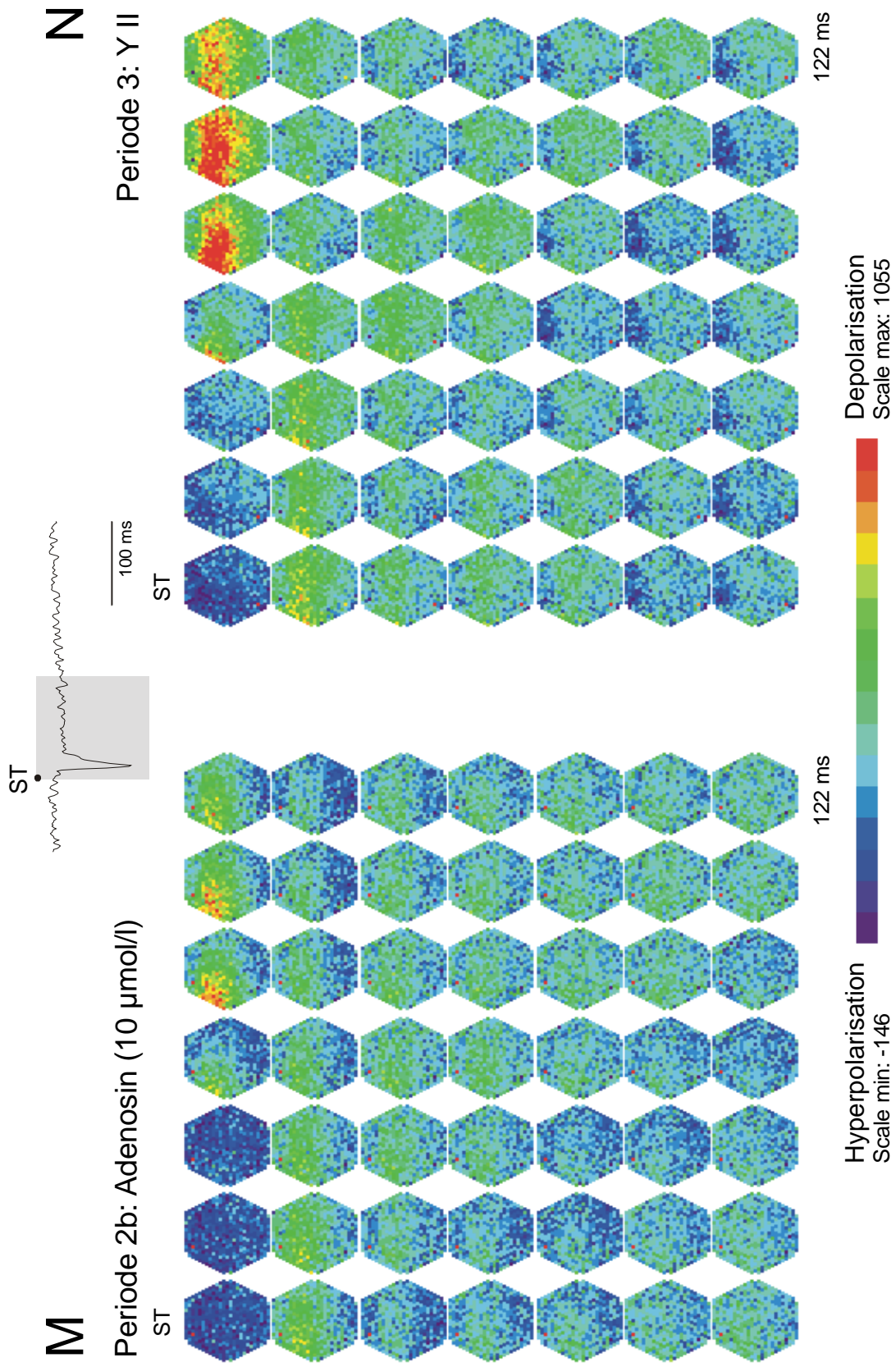


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

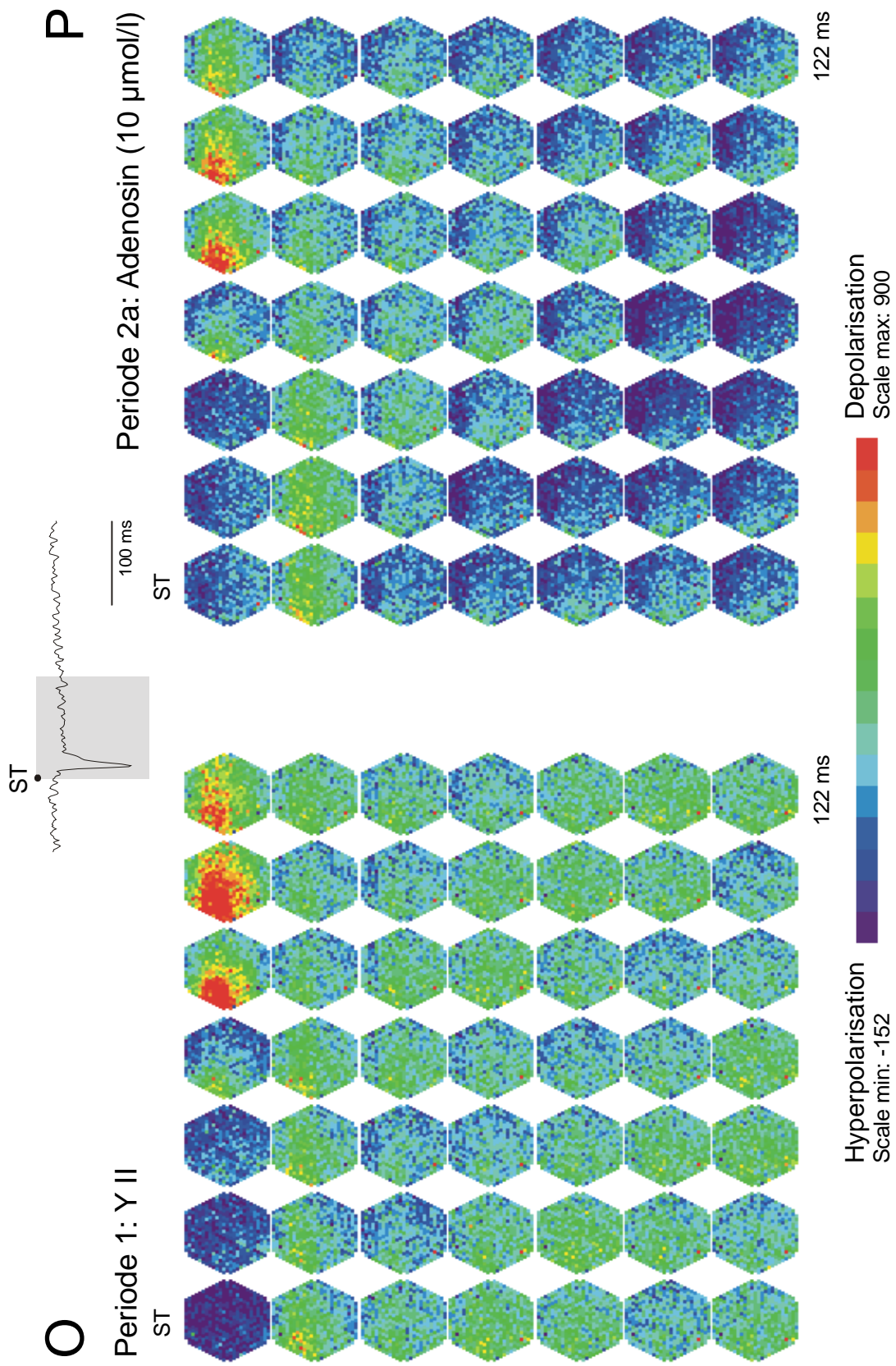


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

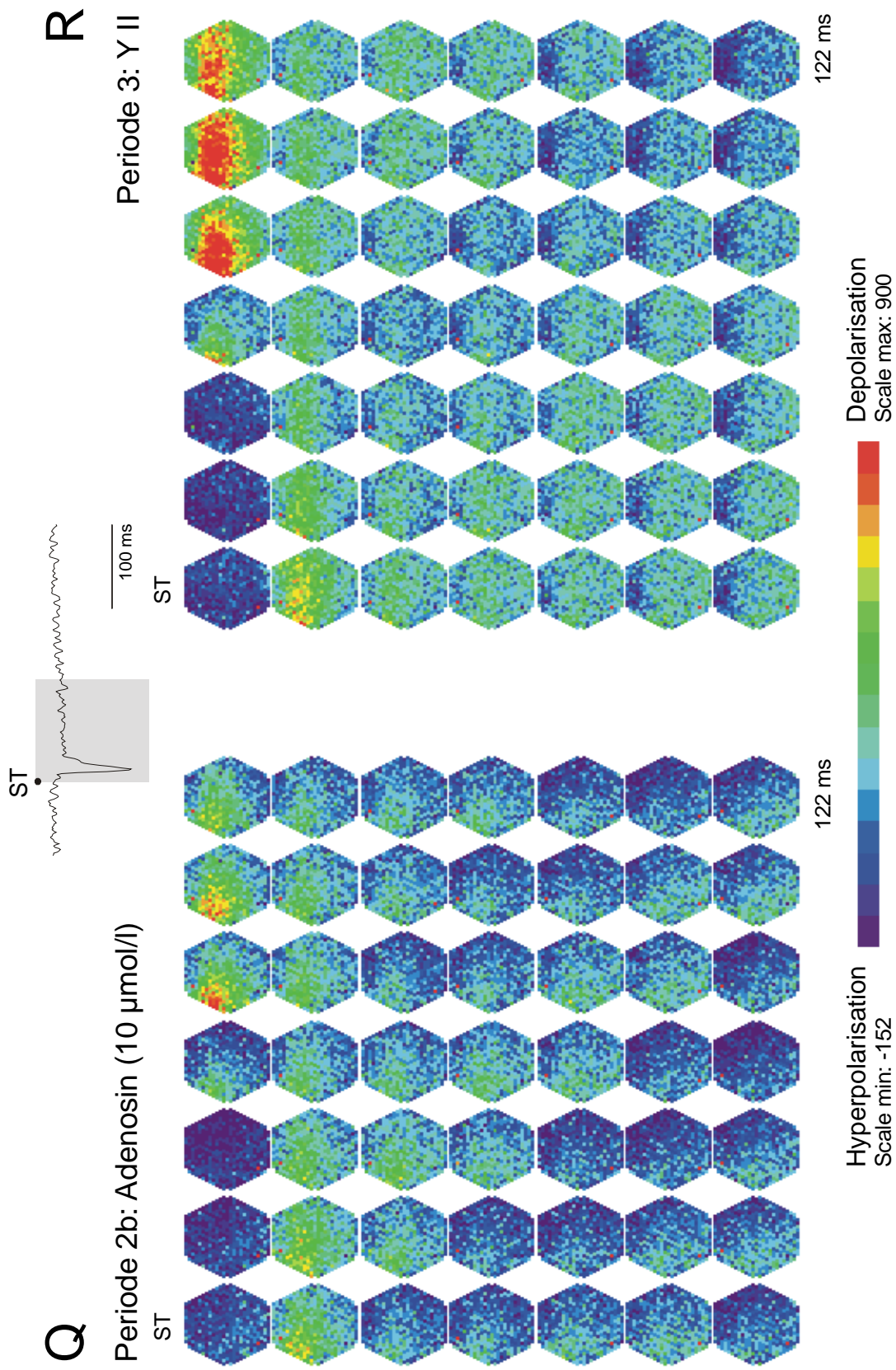


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

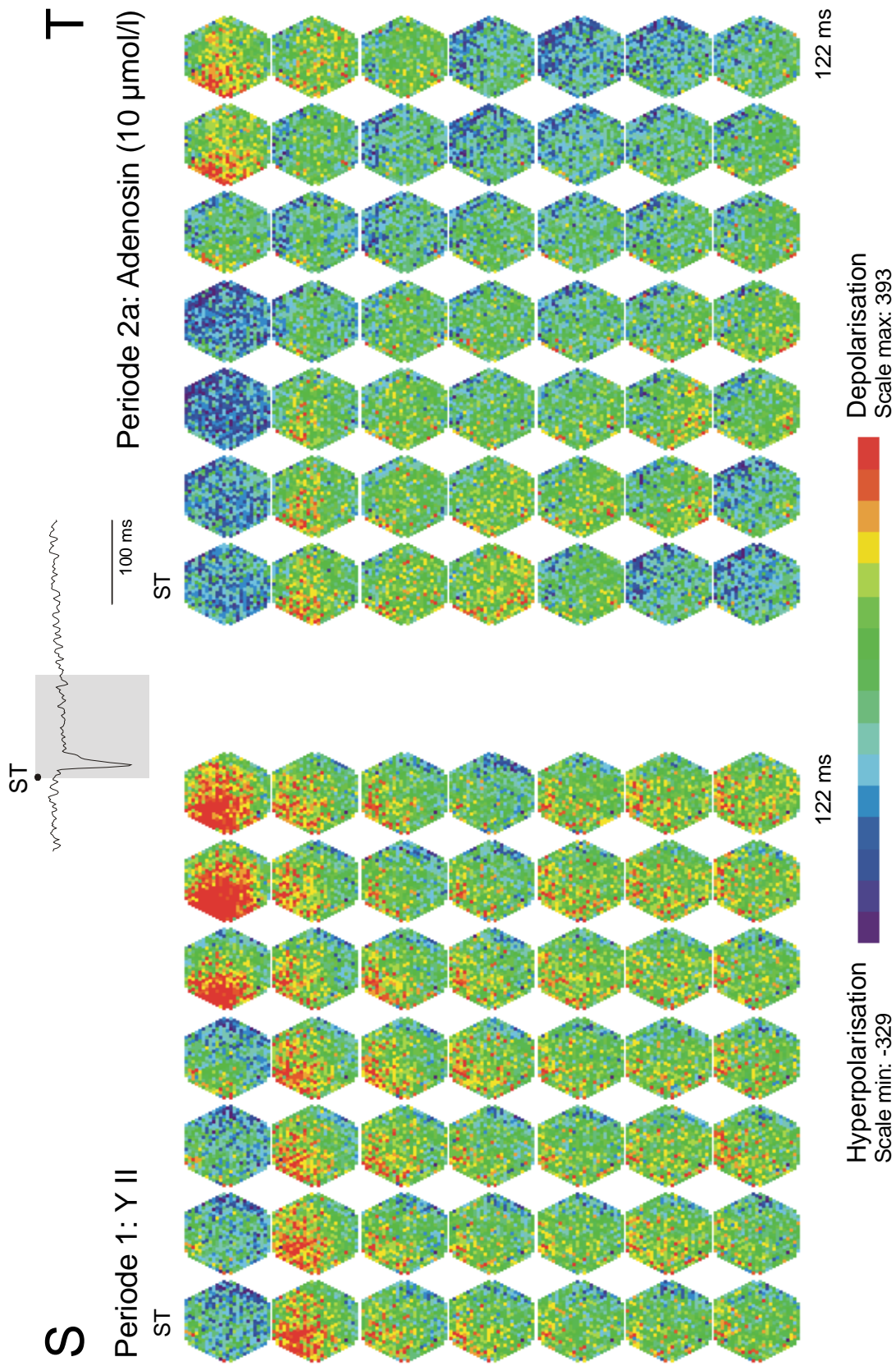


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

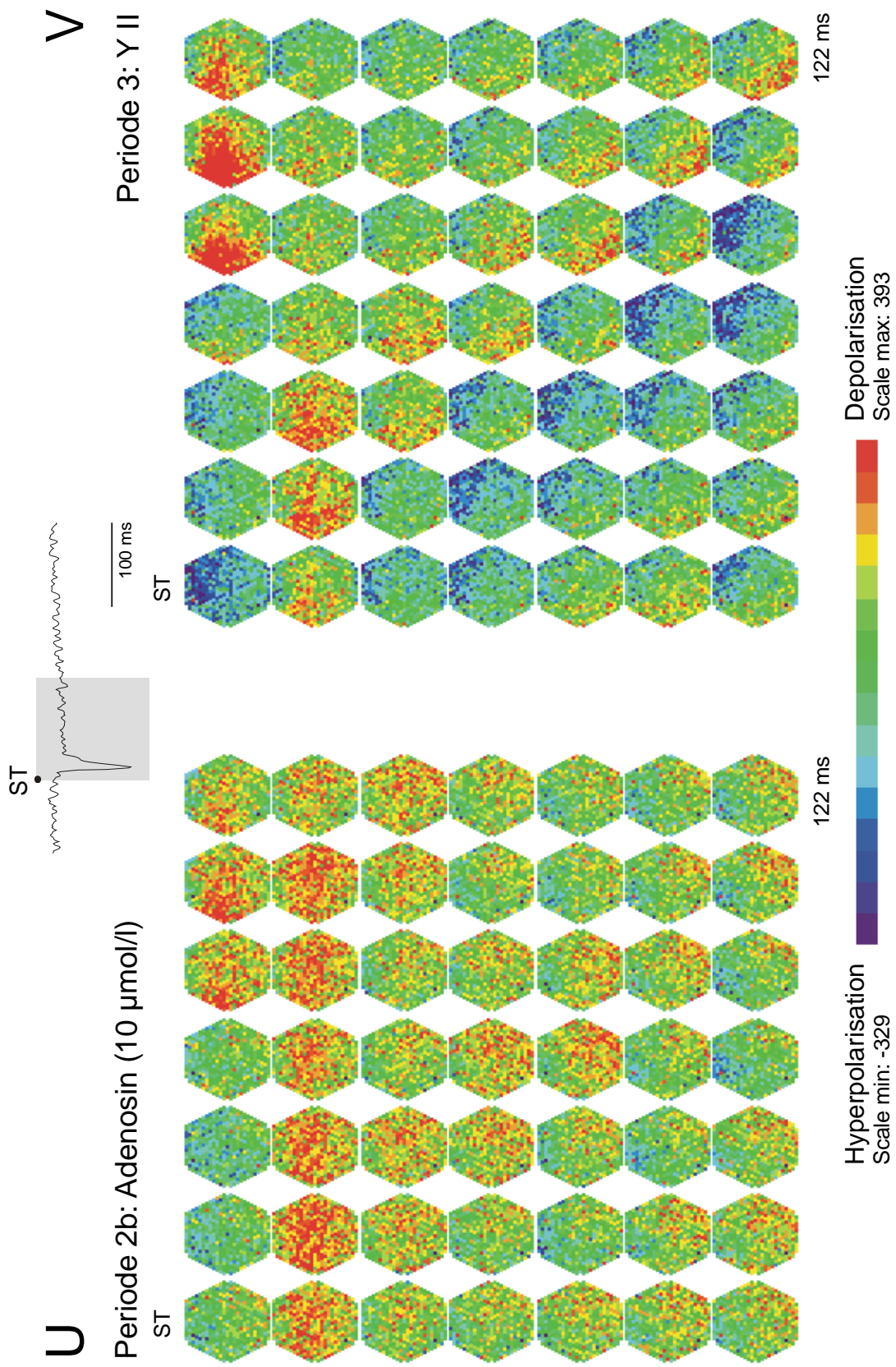


Abb.: 3-13 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

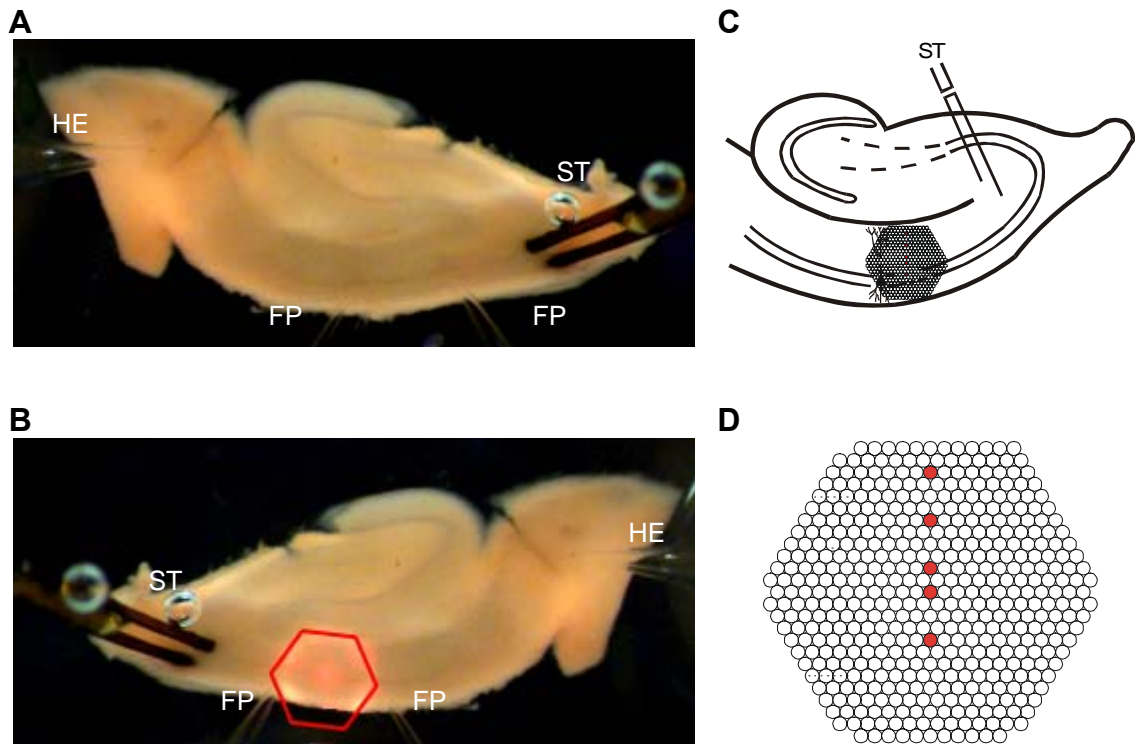


Abb. 3-14:

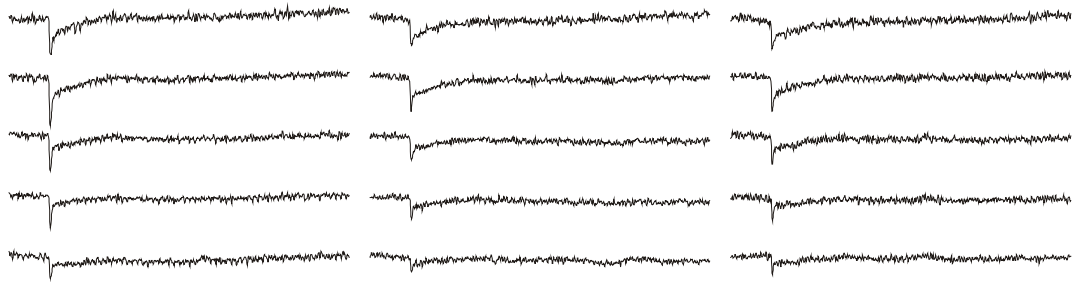
Wirkung von Adenosin ($10 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

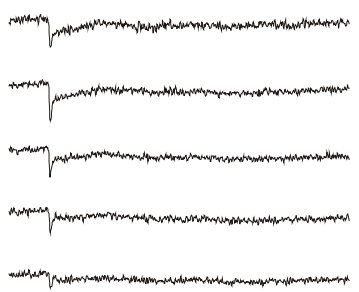
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
 YII

Periode 2
 Adenosin (10 $\mu\text{mol/l}$)

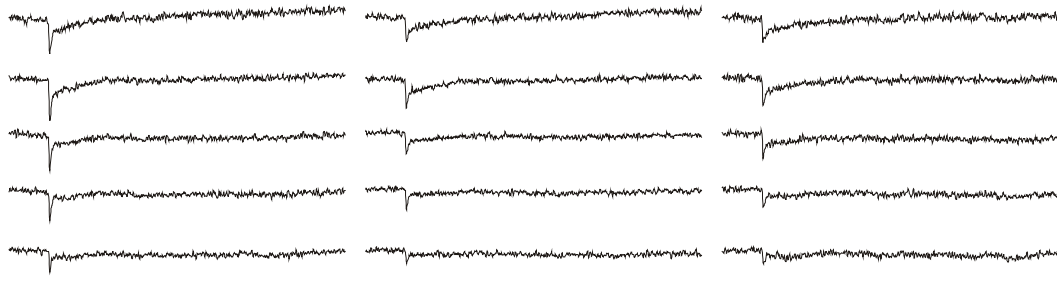


2×10^{-3}
 d/l |
 200 ms

Periode 3
 YII

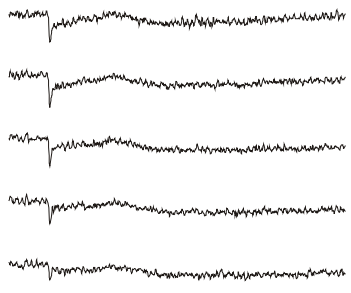
E

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



Periode 1
 YII

Periode 2
 Adenosin (10 µmol/l)

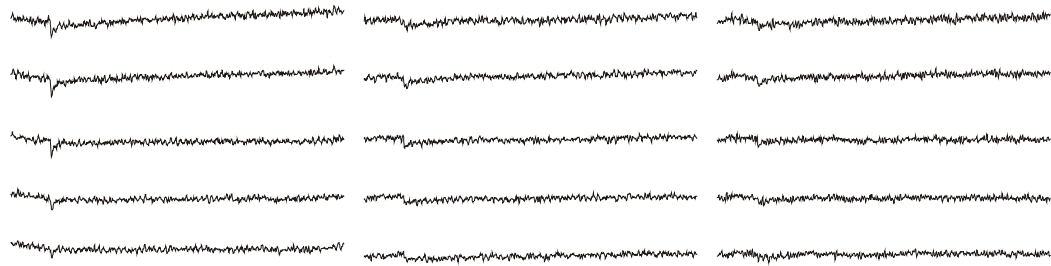


2×10^{-3}
 dl/l
 200 ms

Periode 3
 YII

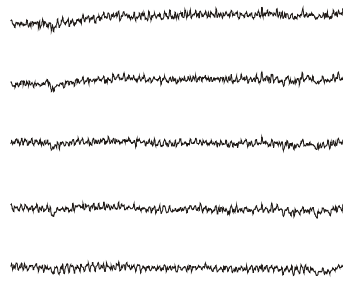
F

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



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (10 µmol/l)

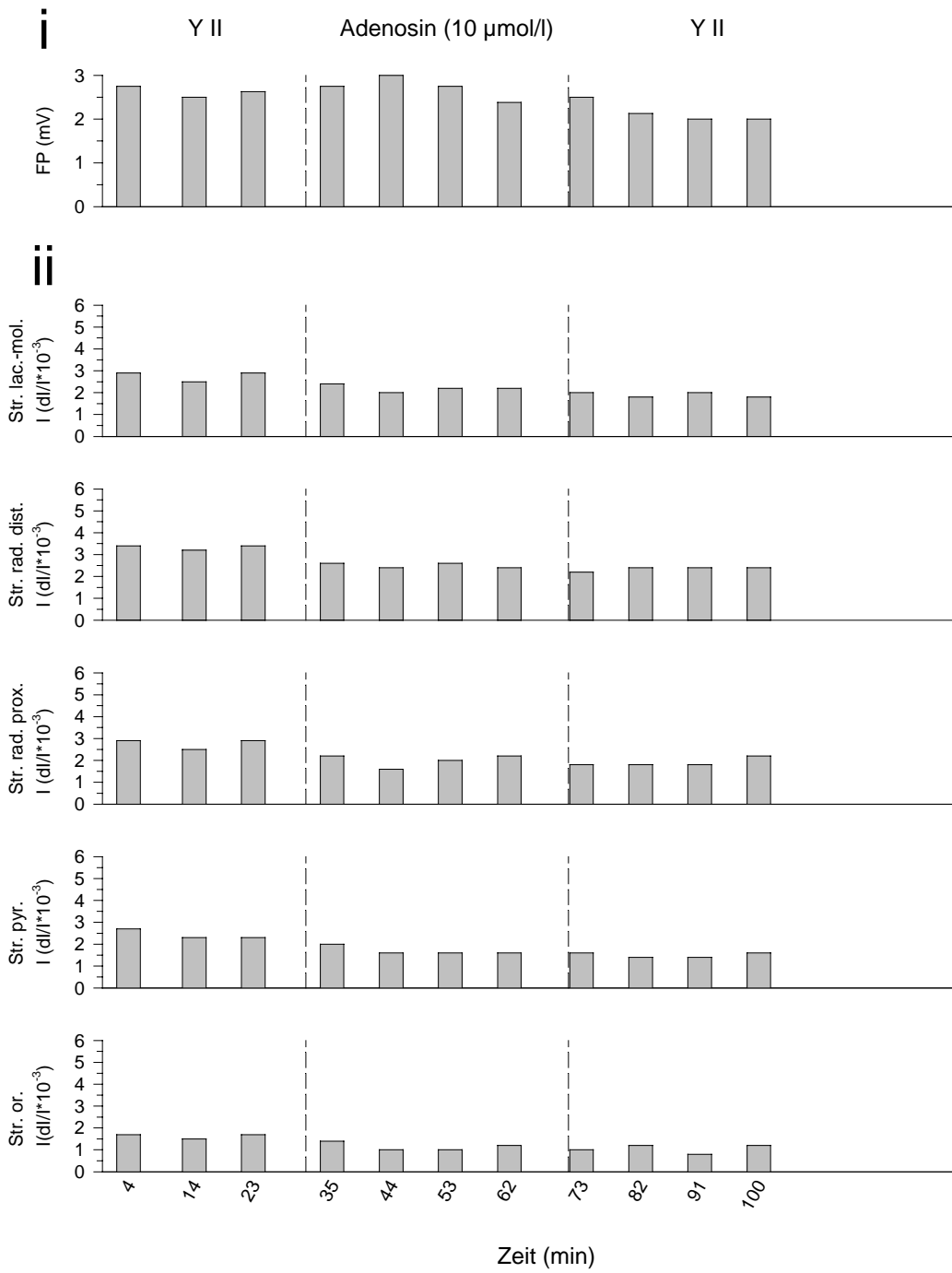


2×10^{-3}
d/l |
200 ms

Periode 3
YII

G

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



H

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

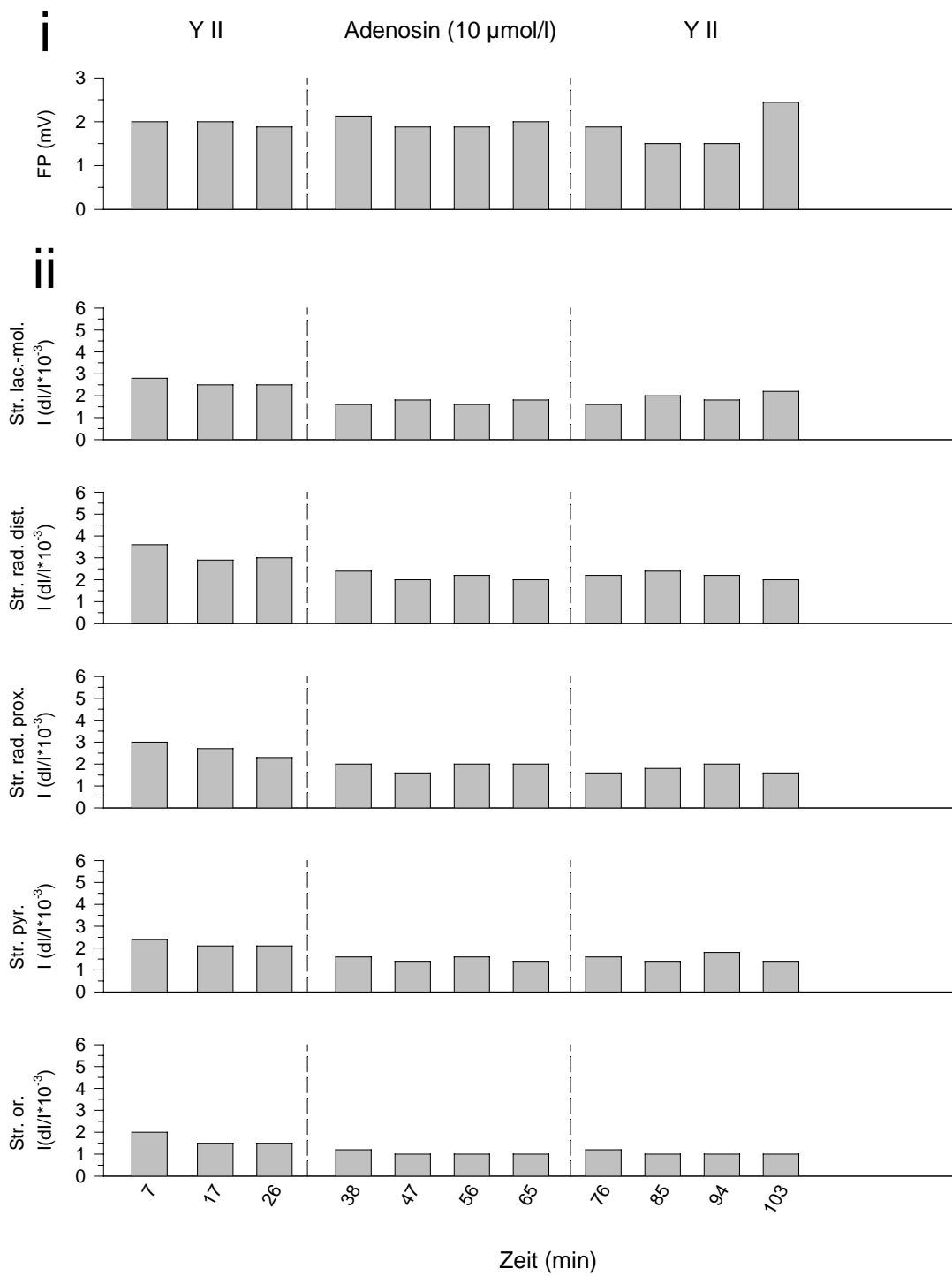
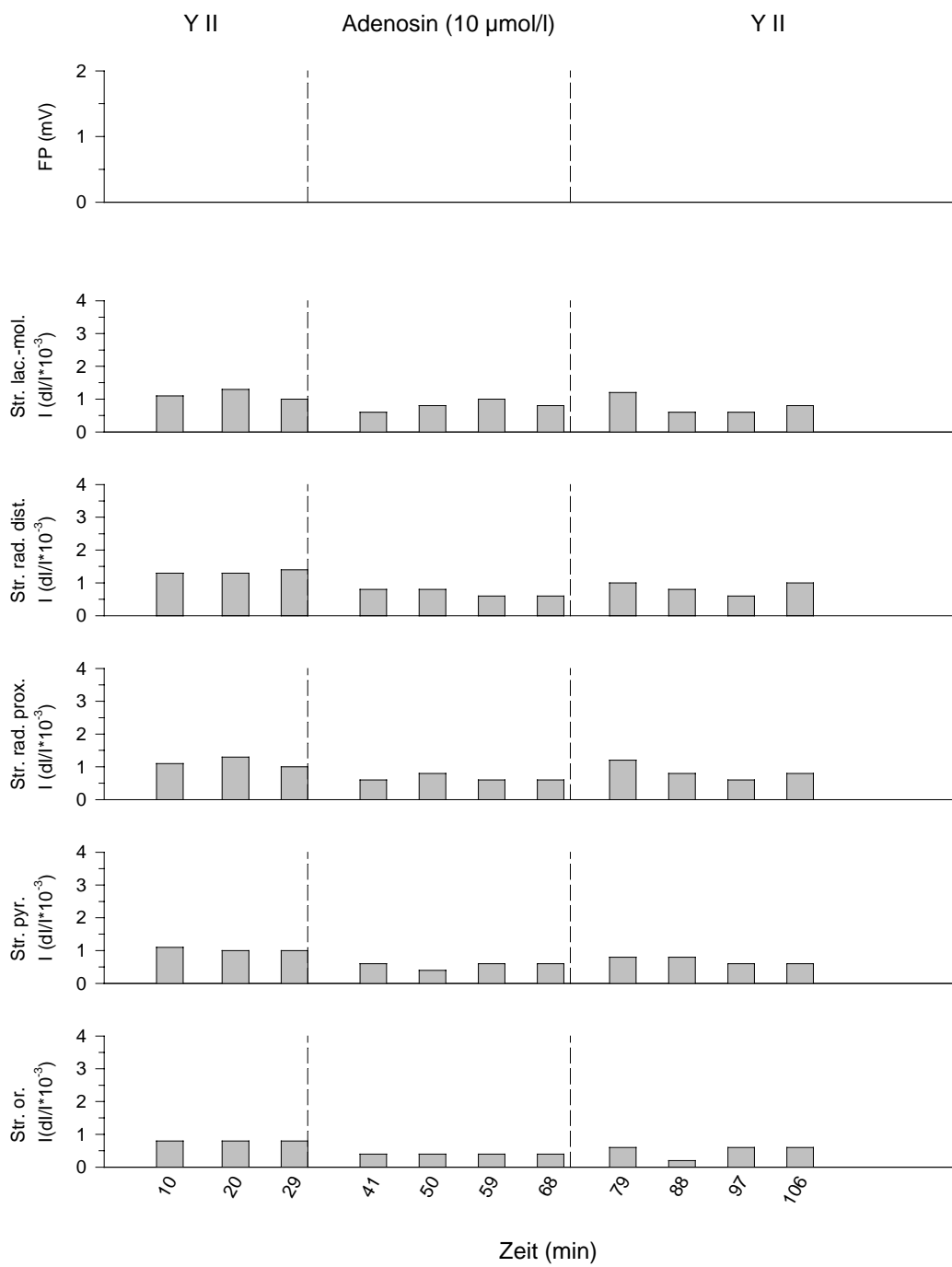


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

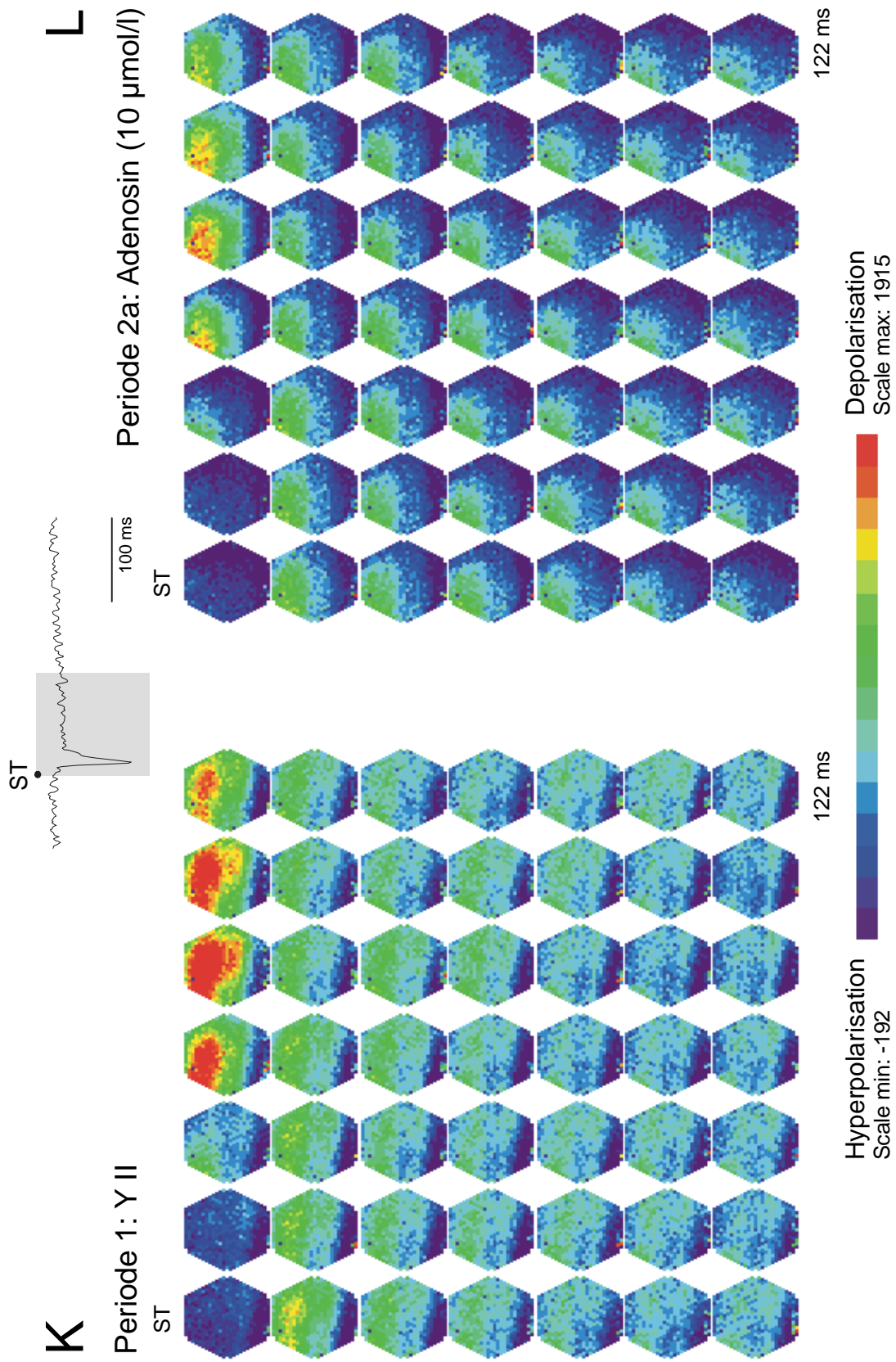


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

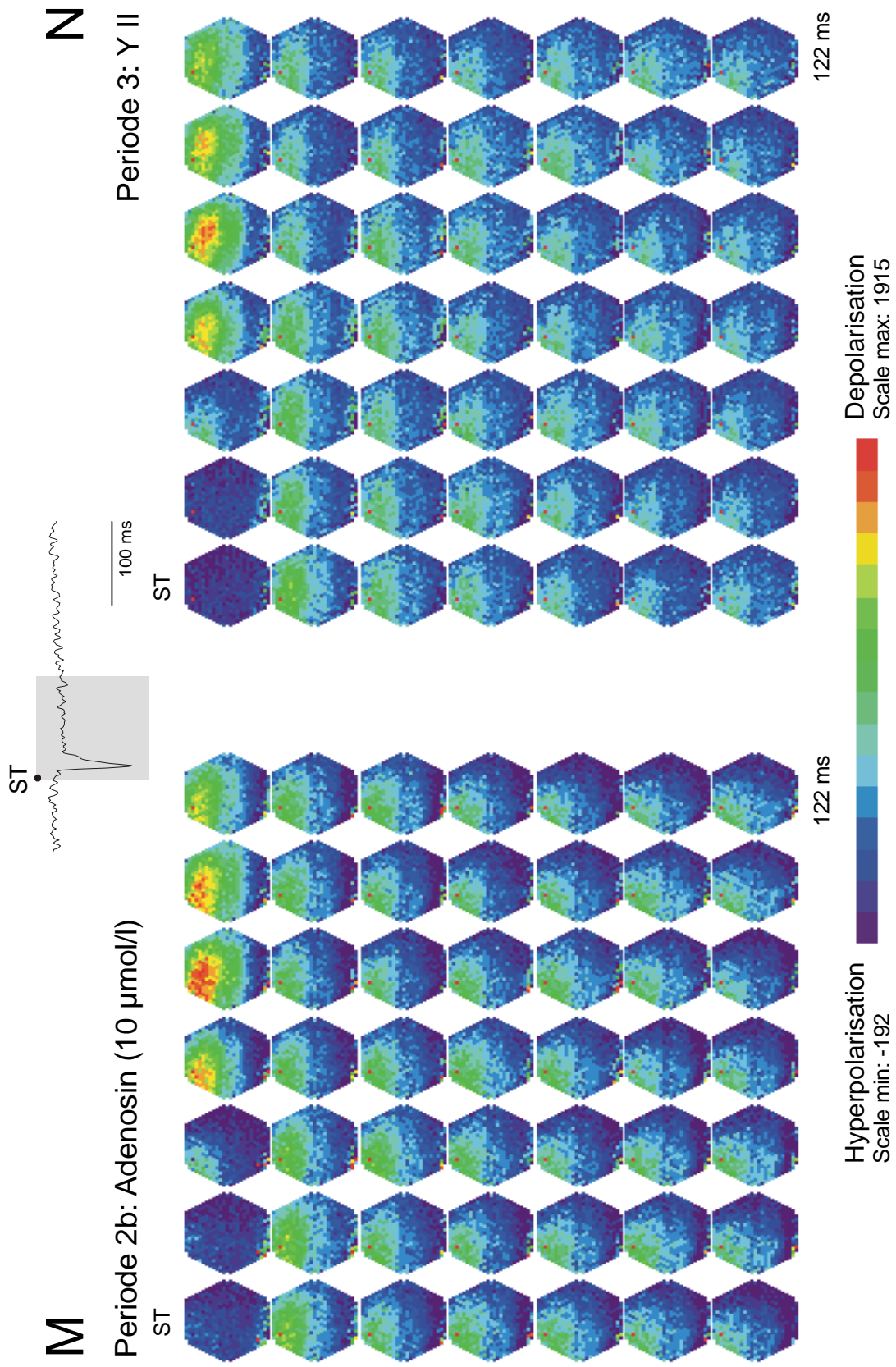


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

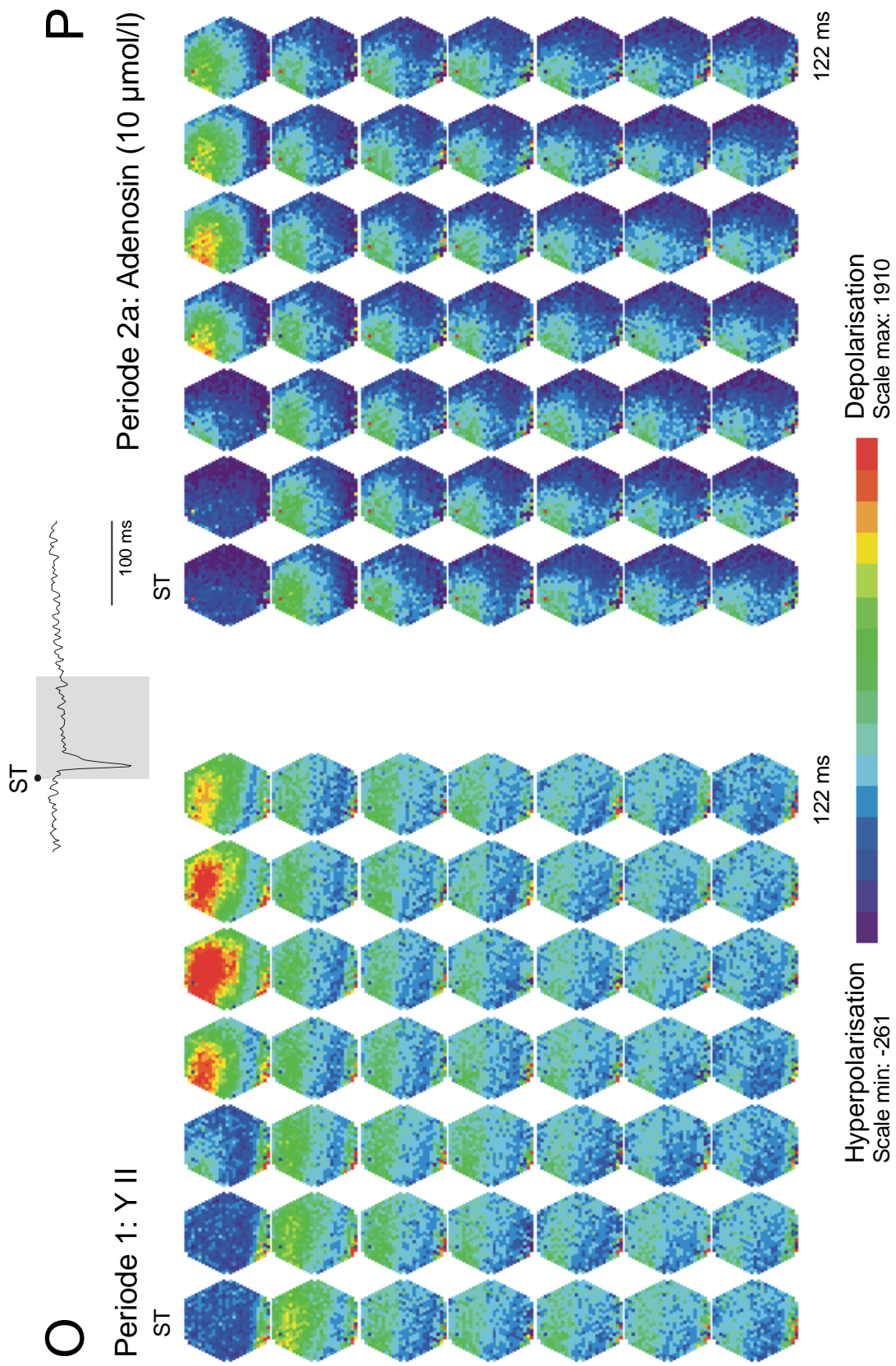


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

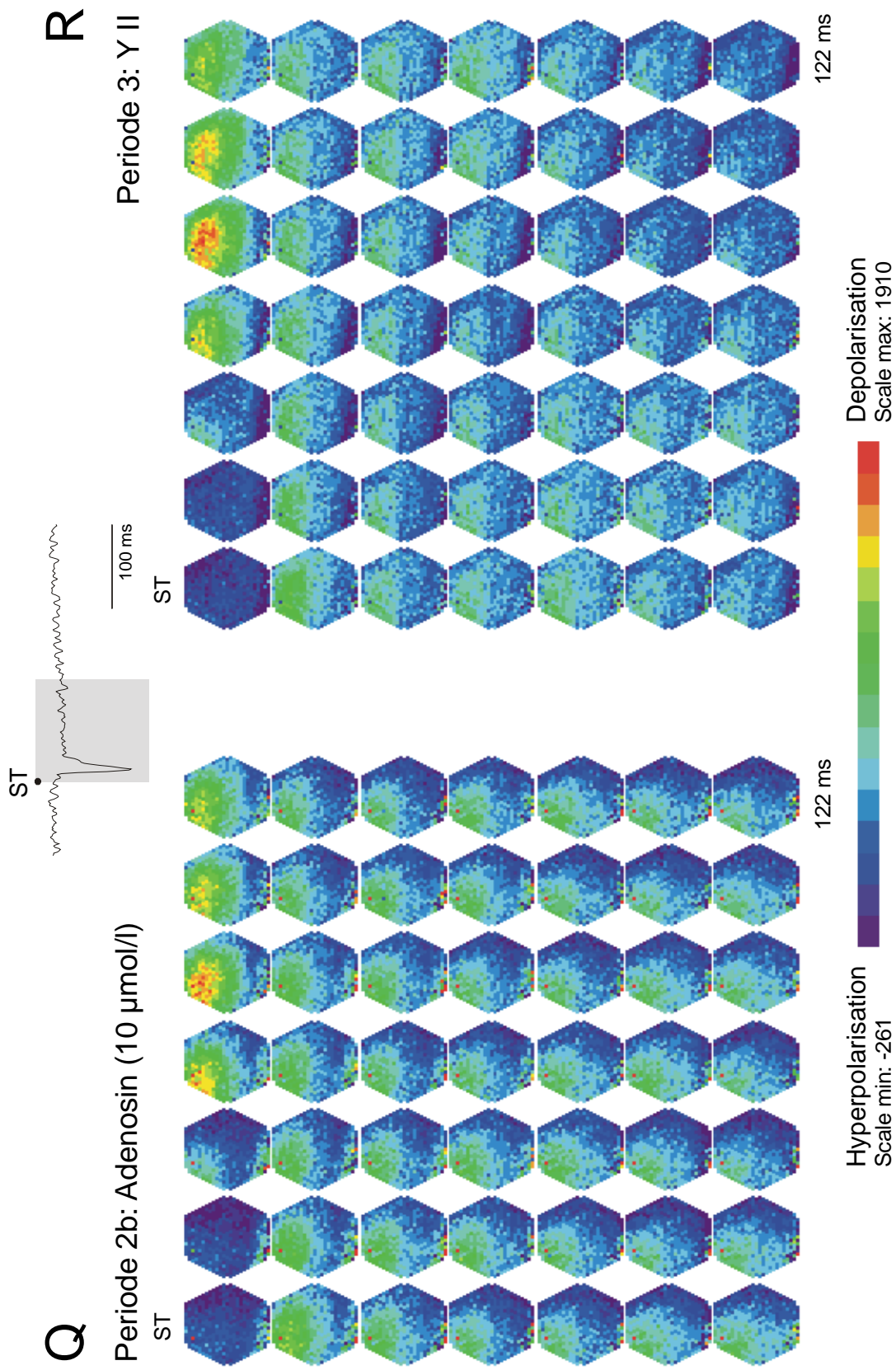


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

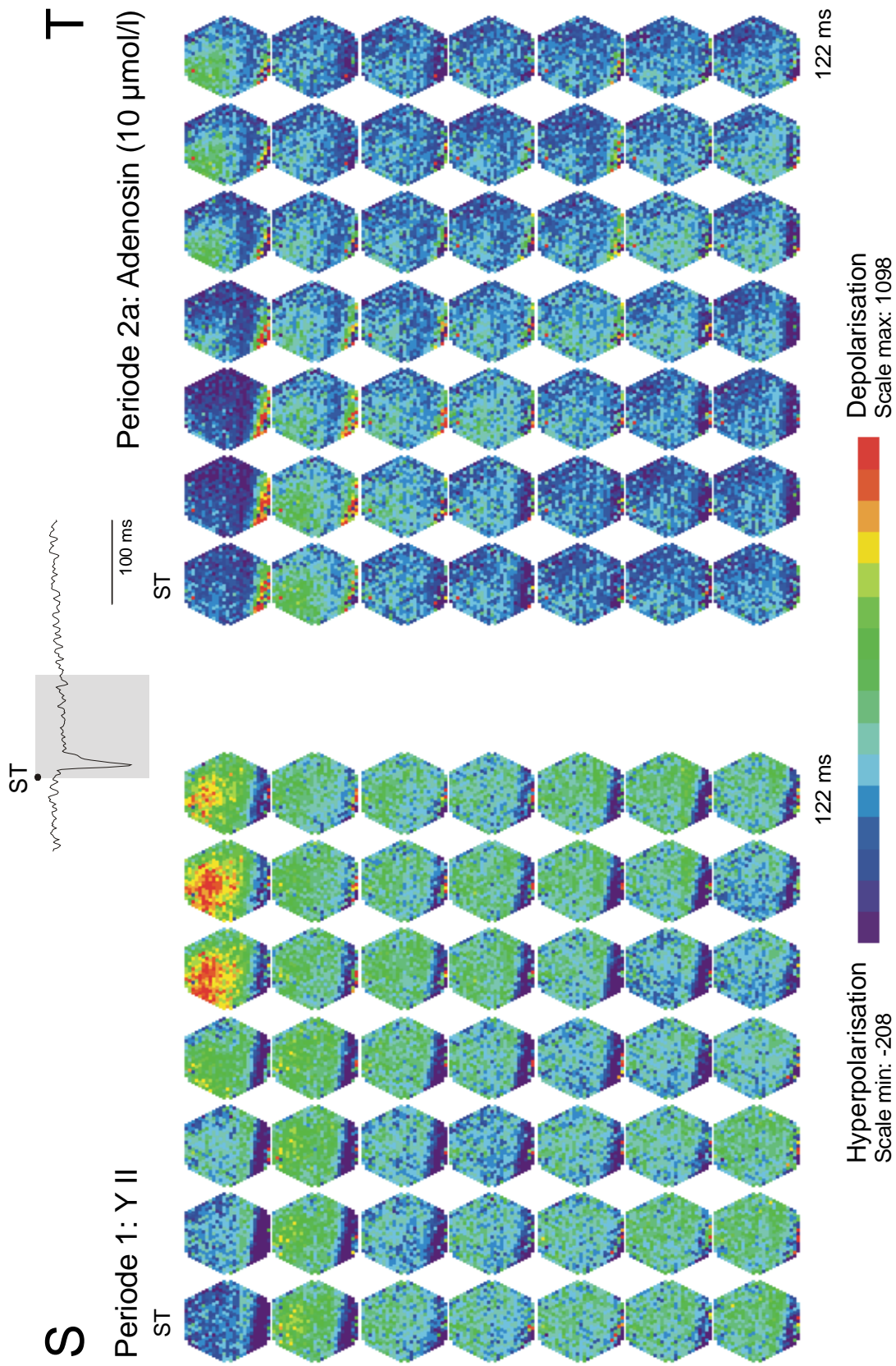


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

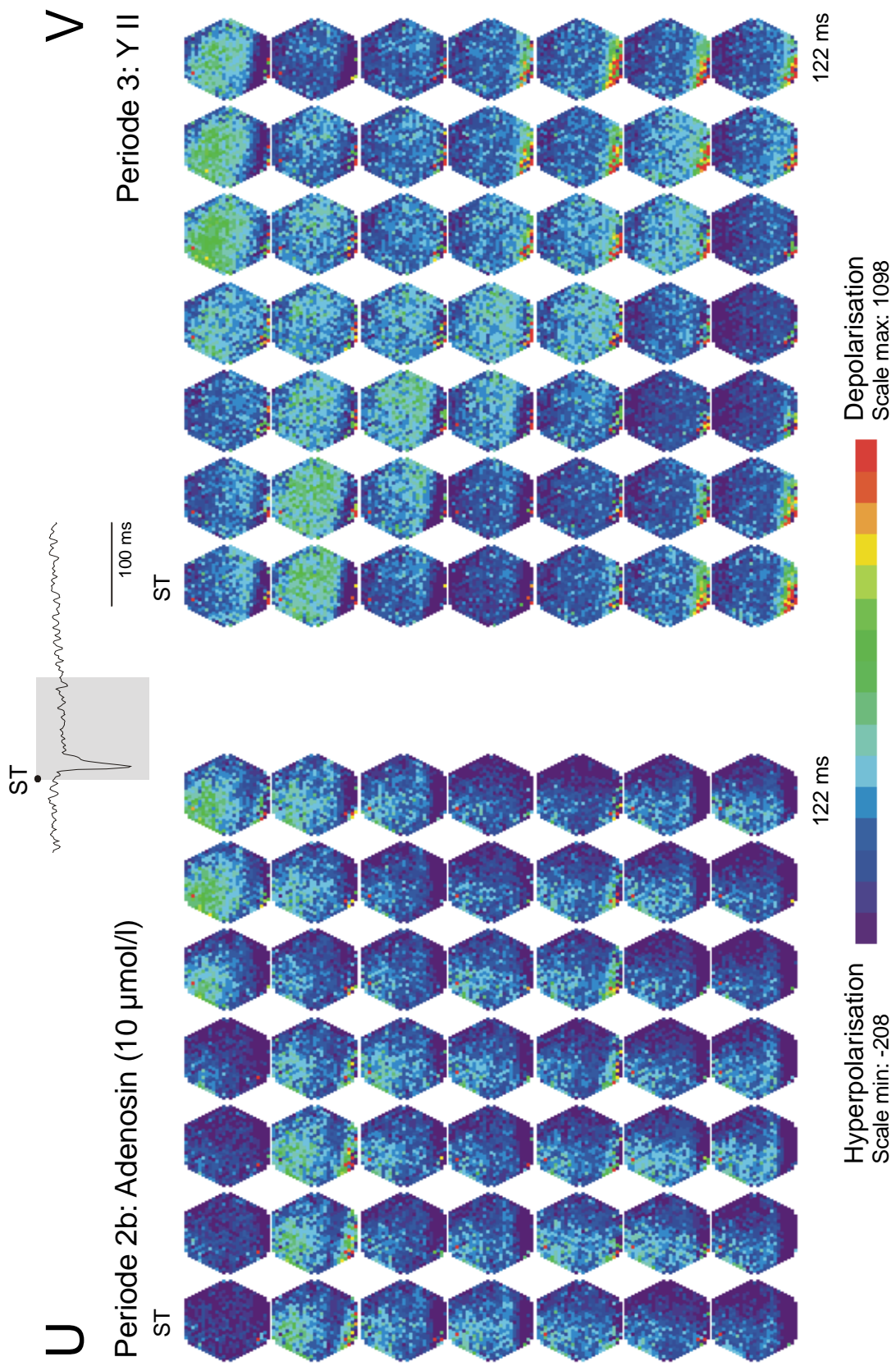


Abb.: 3-14 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

3.1.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$

In einer vierten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ auf die nicht-epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 Iii 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-16 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-16 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-16 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-16 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	t-Test: p=0,757	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667

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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667

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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=1,000	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	t-Test: p=0,168

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 µA), 50% (5 µA), und 10% (1 µA) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 µmol/l (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.

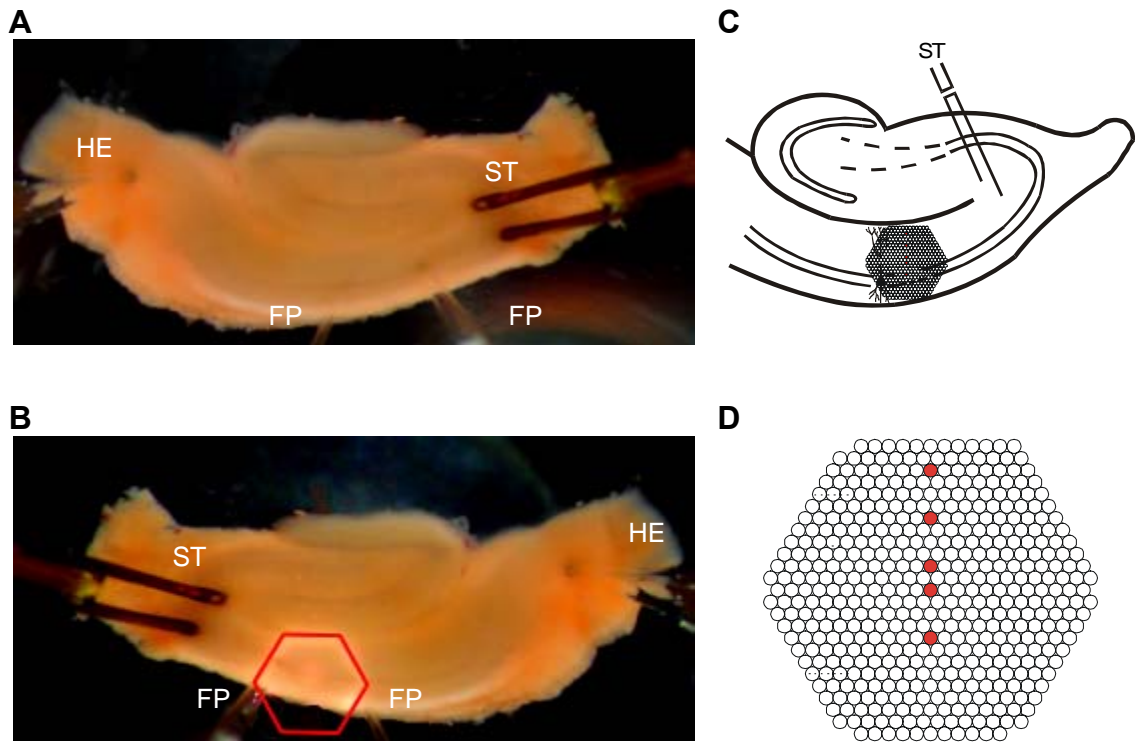


Abb. 3-15:

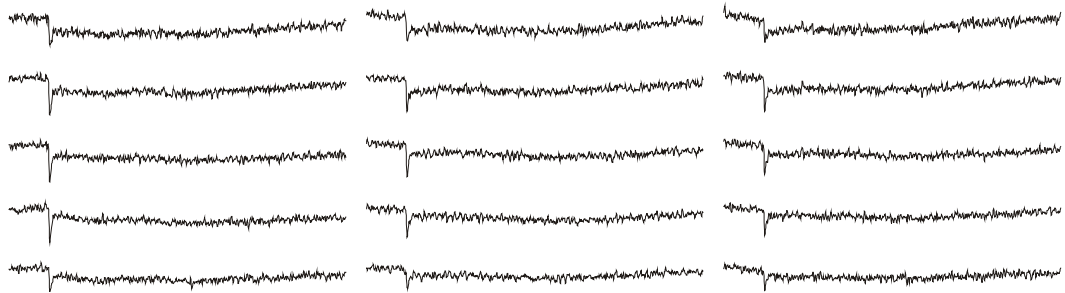
Wirkung von Adenosin ($1 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

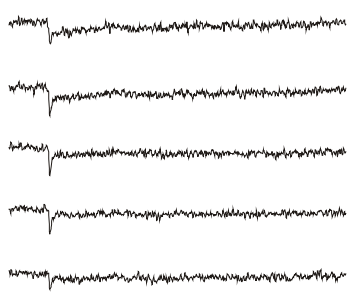
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).



Periode 1
YII

Periode 2
Adenosin (1 µmol/l)



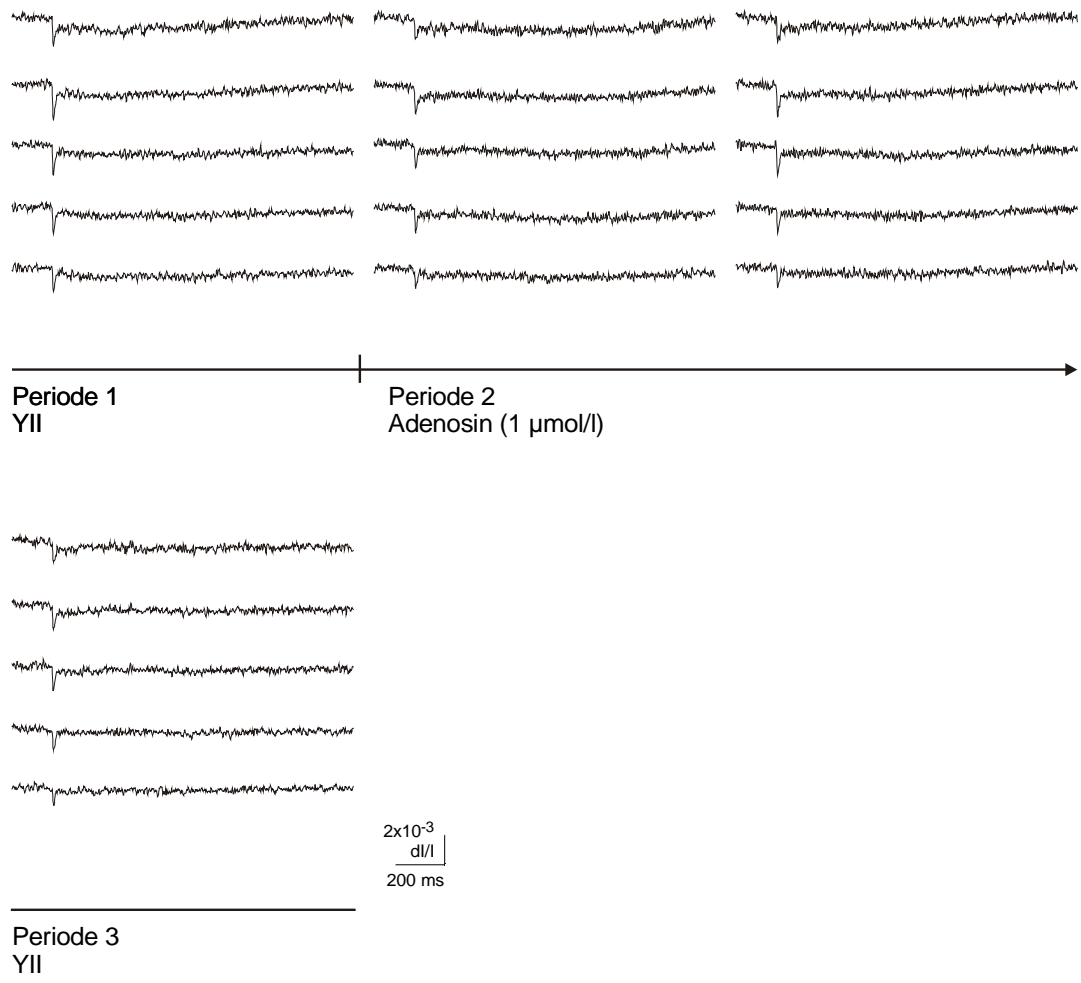
2×10^{-3}
dl/l

200 ms

Periode 3
YII

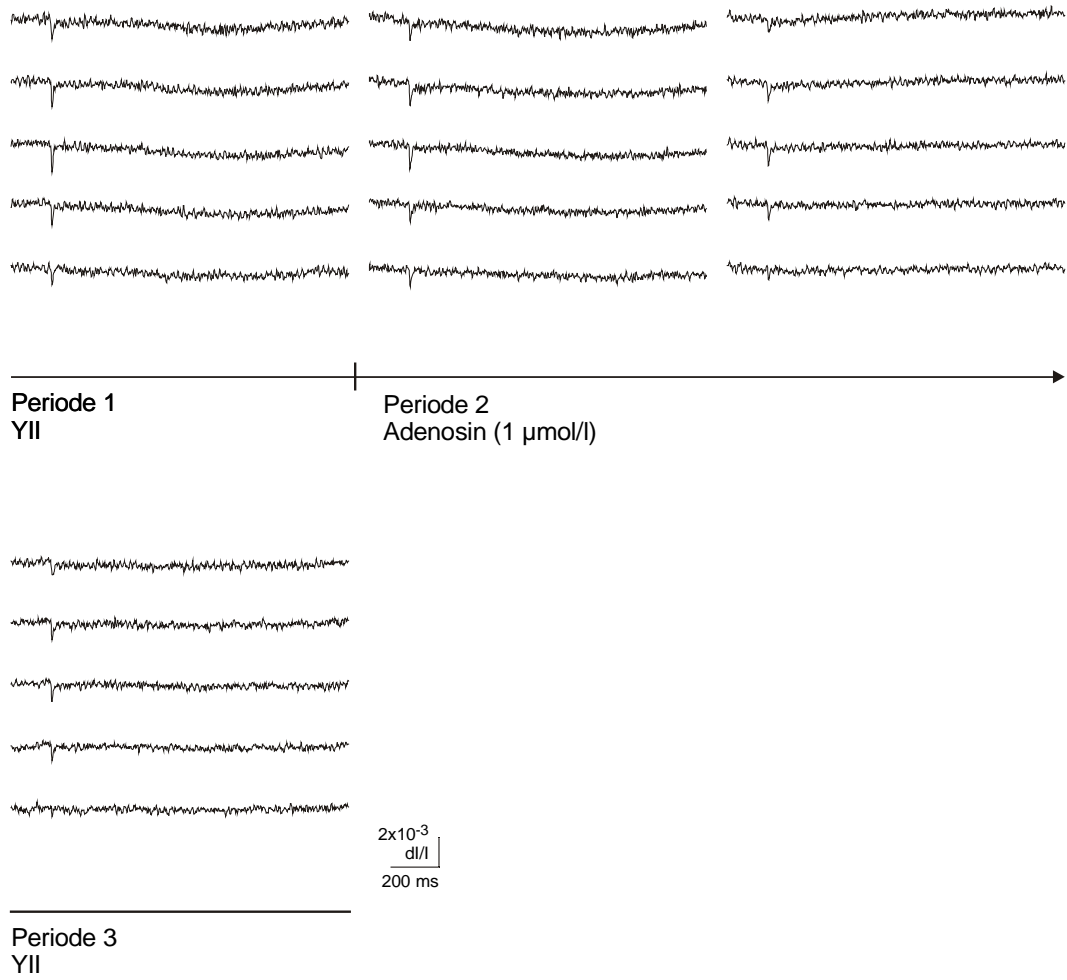
E

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



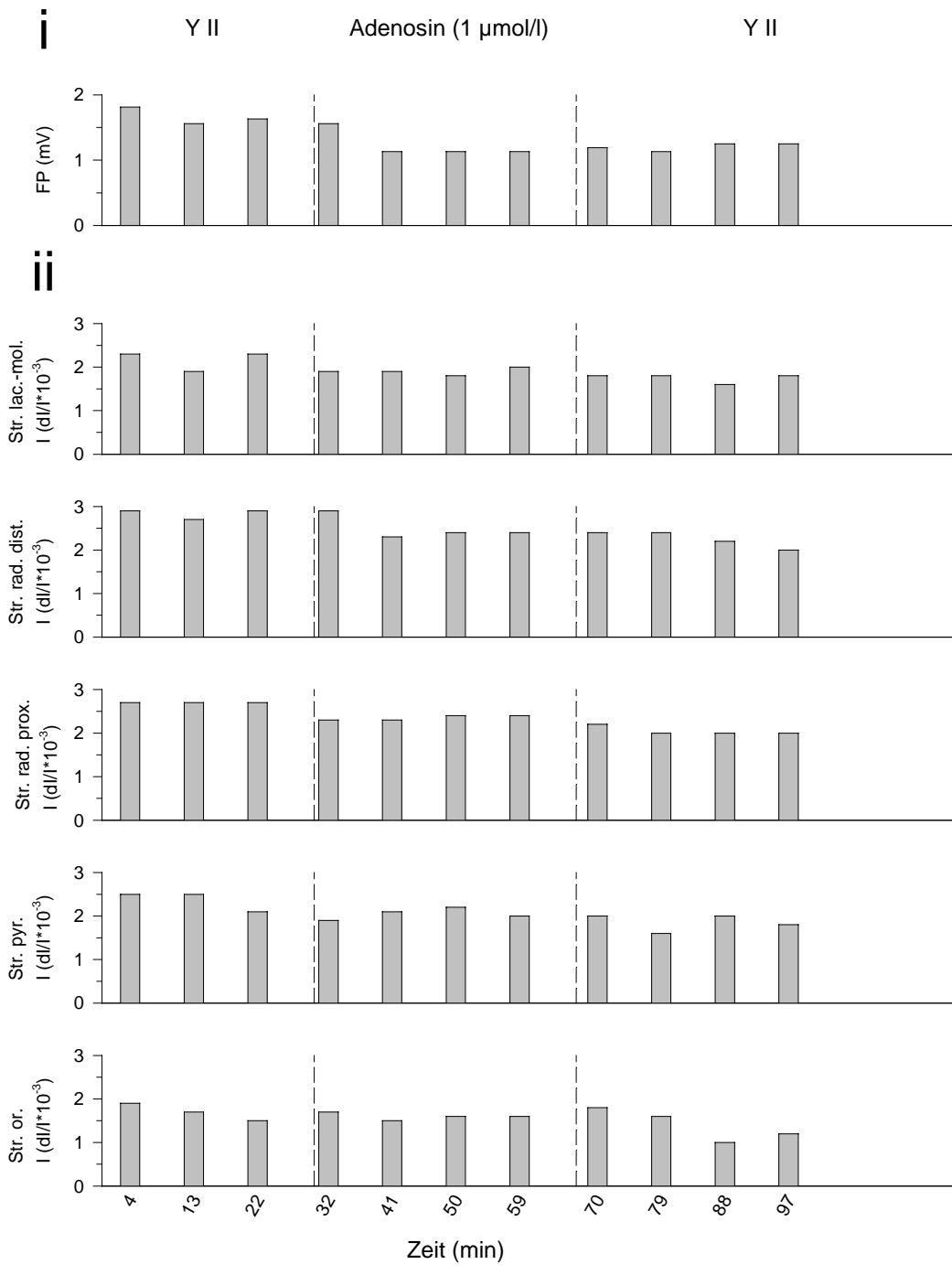
F

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



G

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



H

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

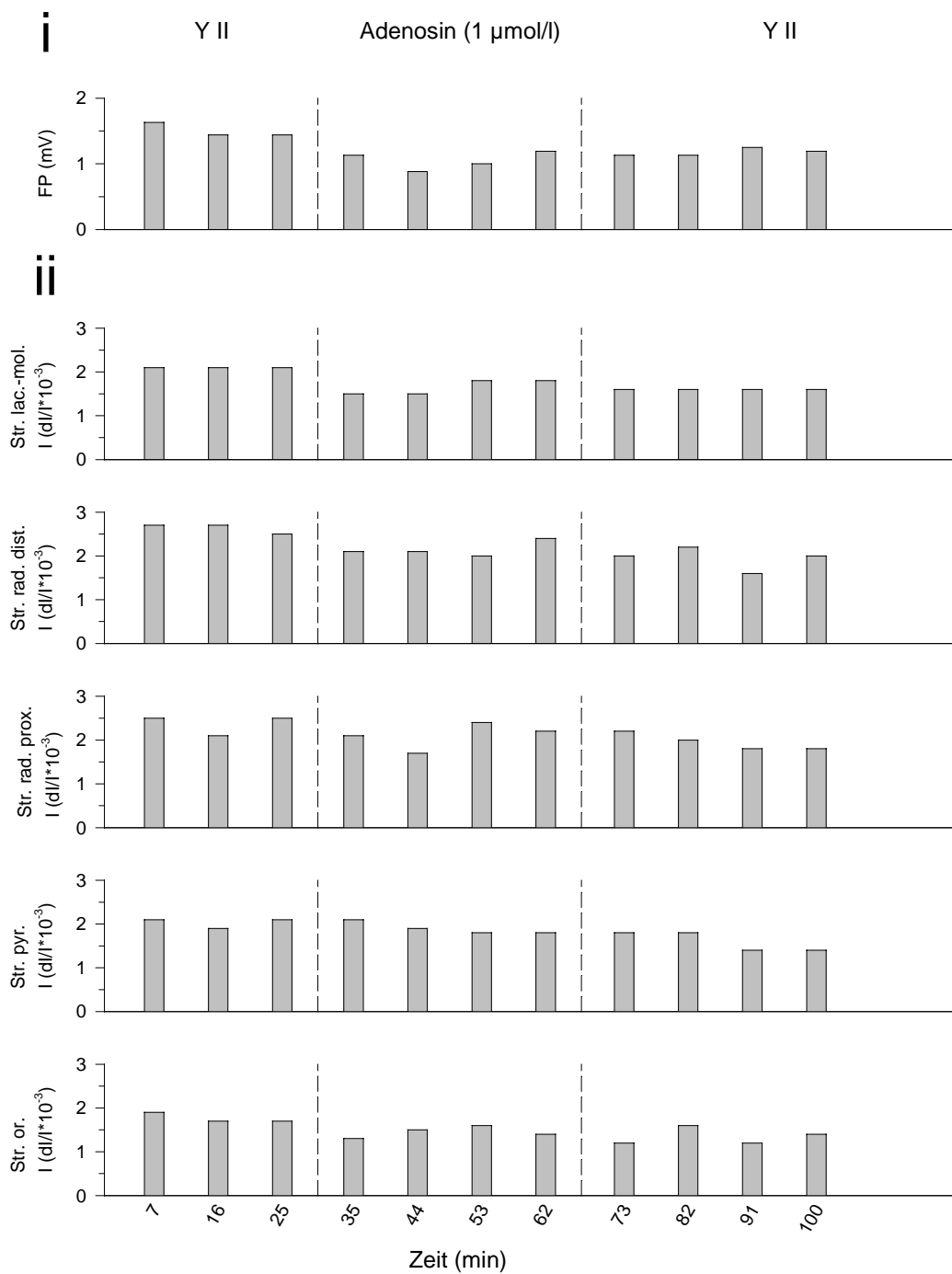
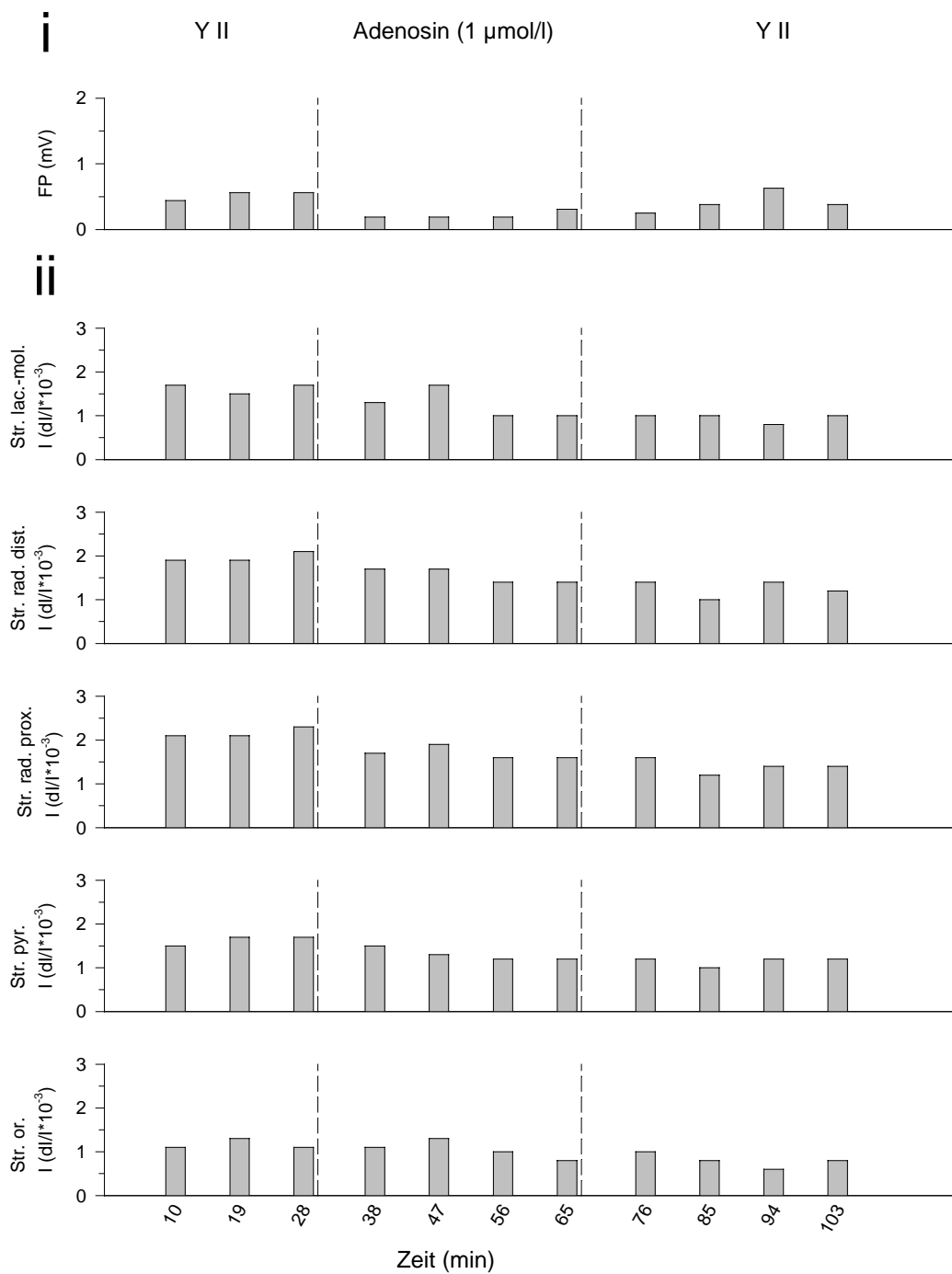


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizstärke: 50%)



J

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

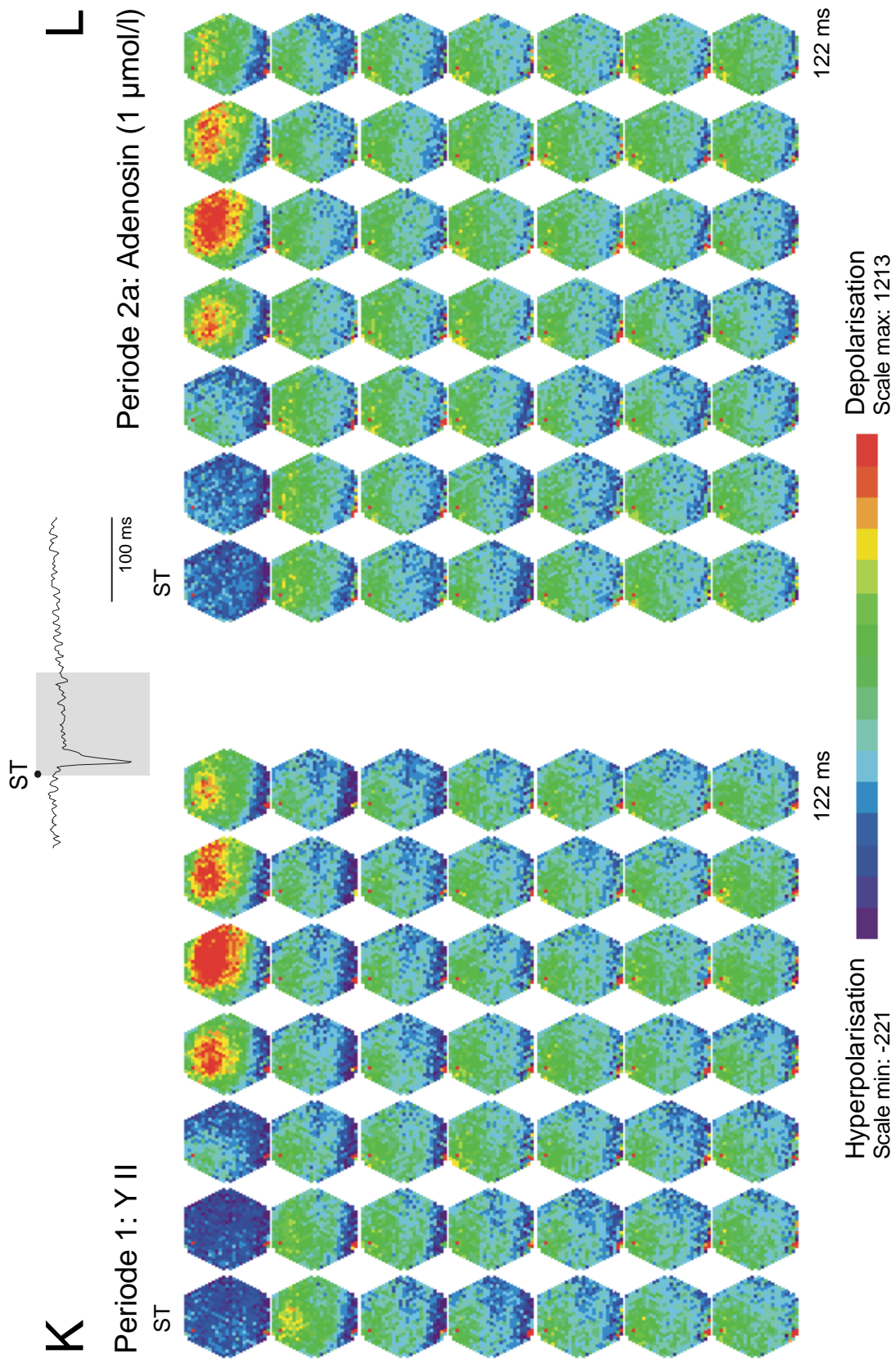


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

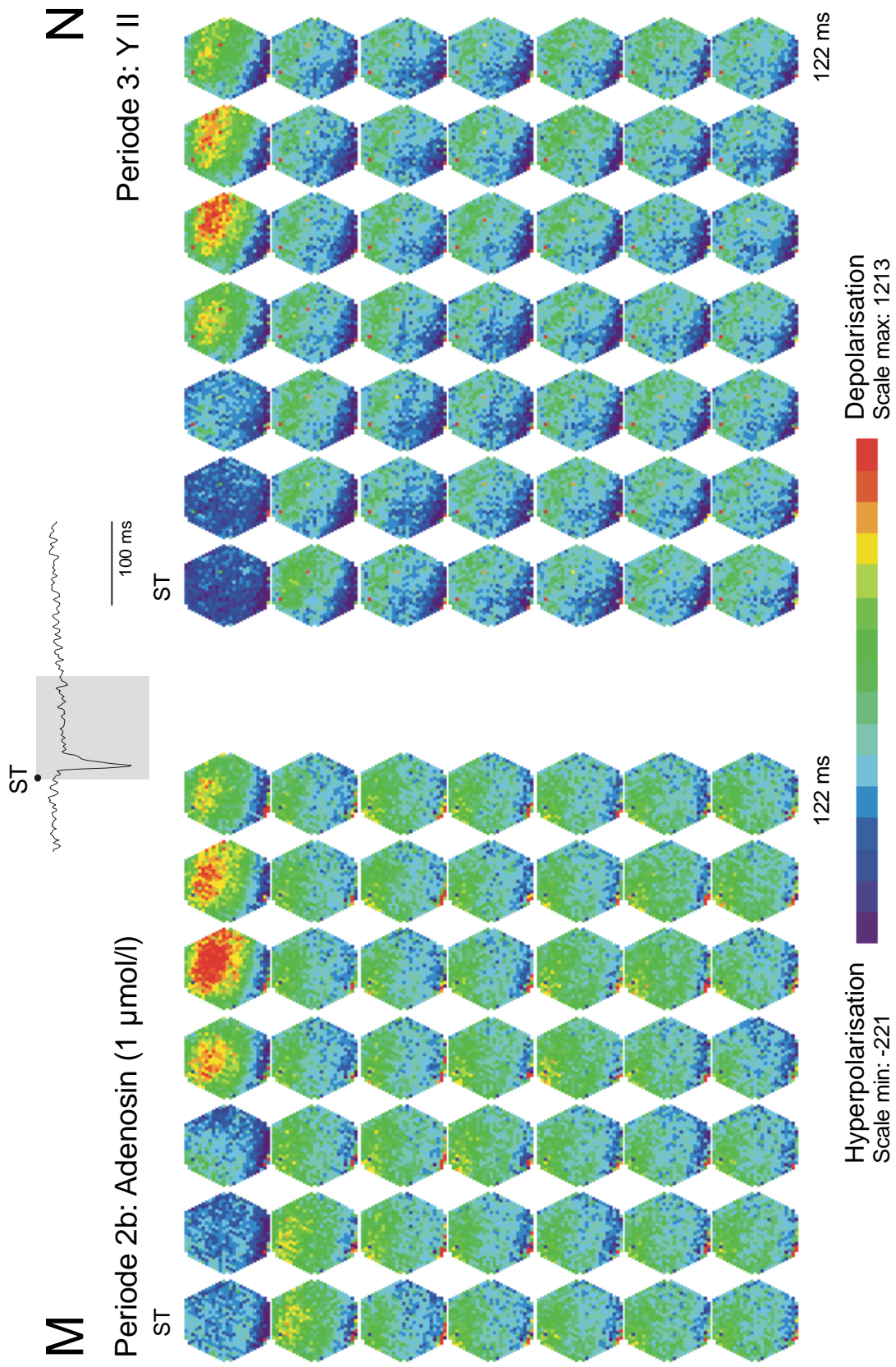


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

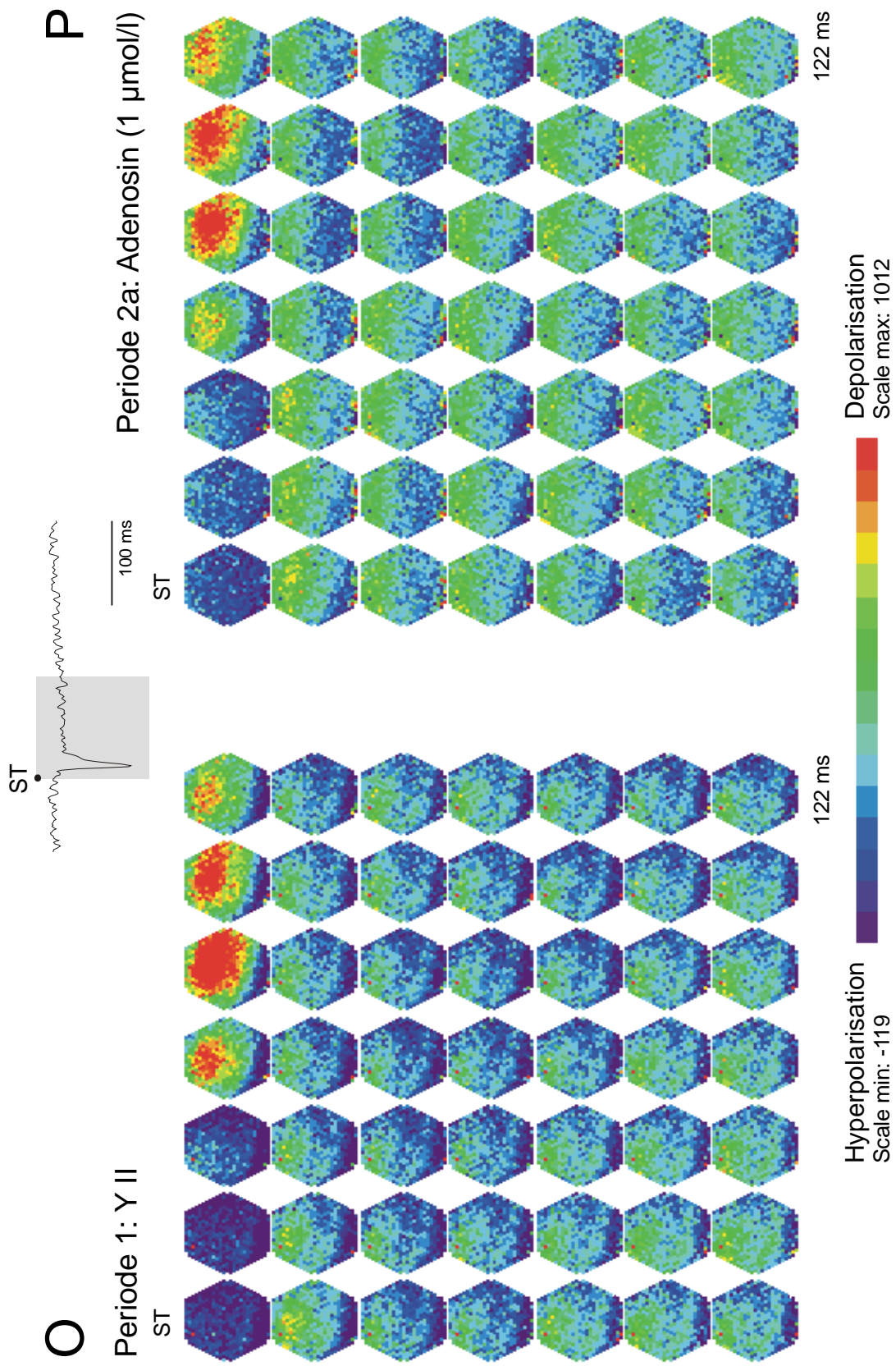


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensitat: 50%)

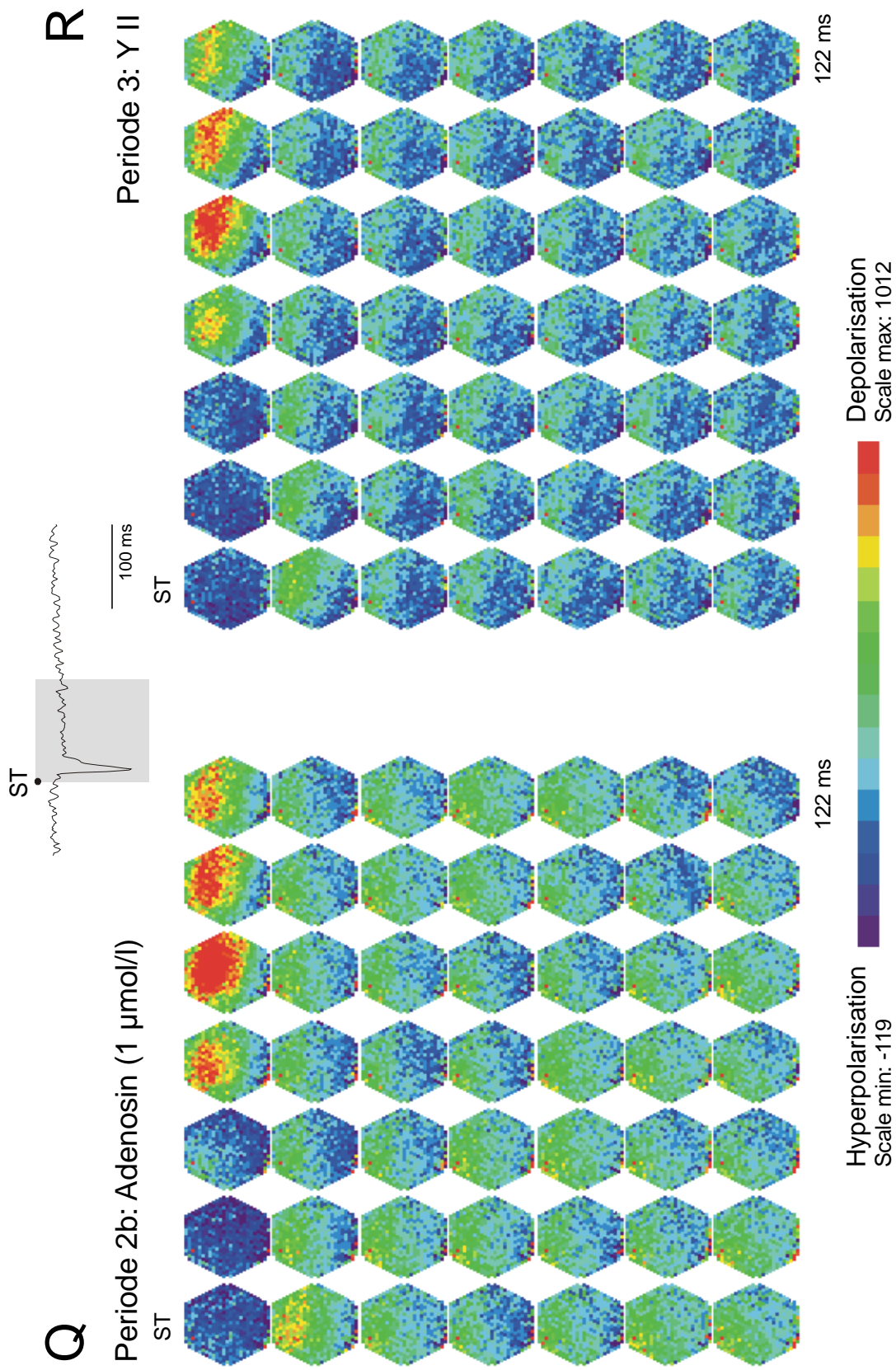


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

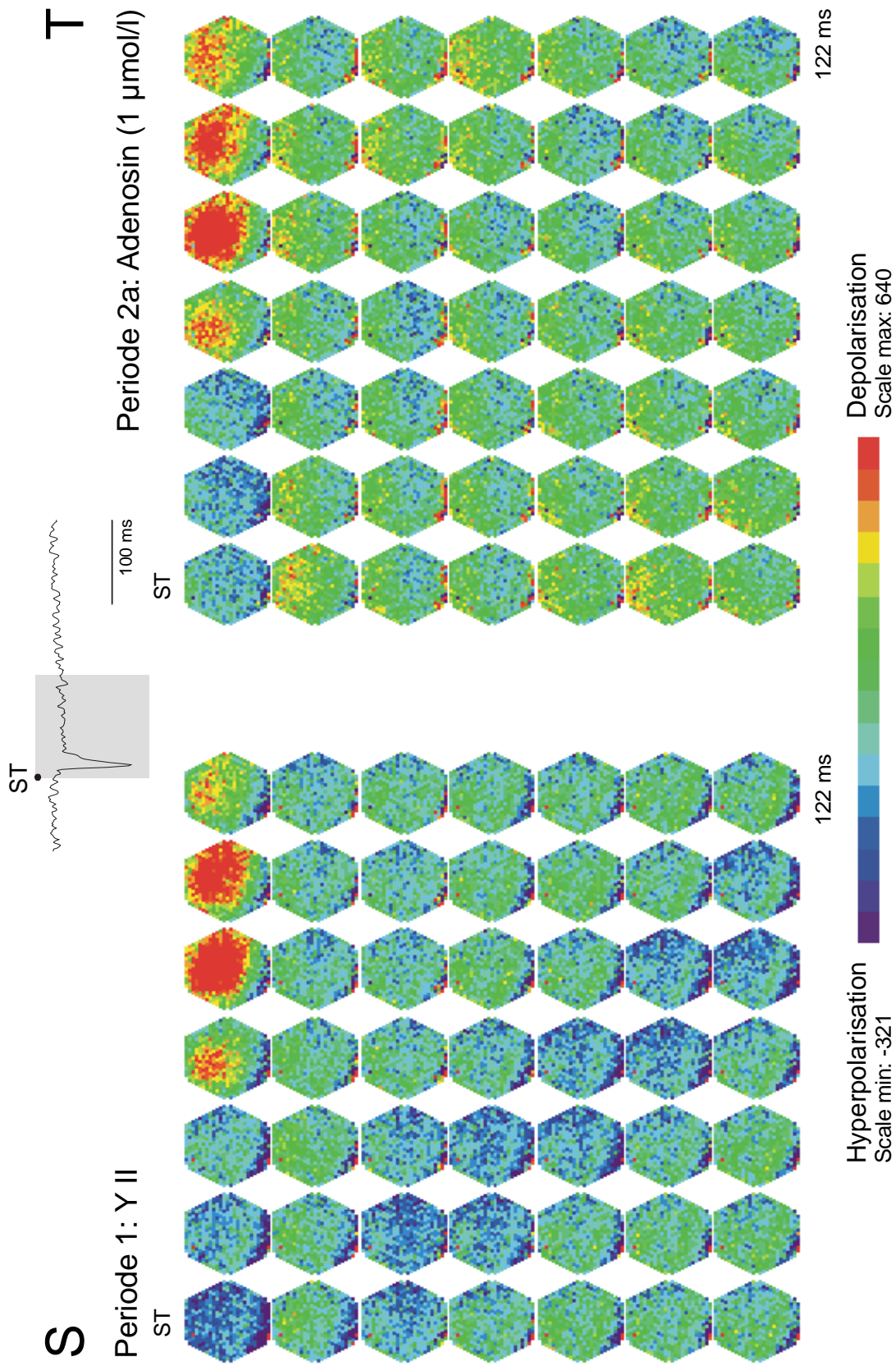


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

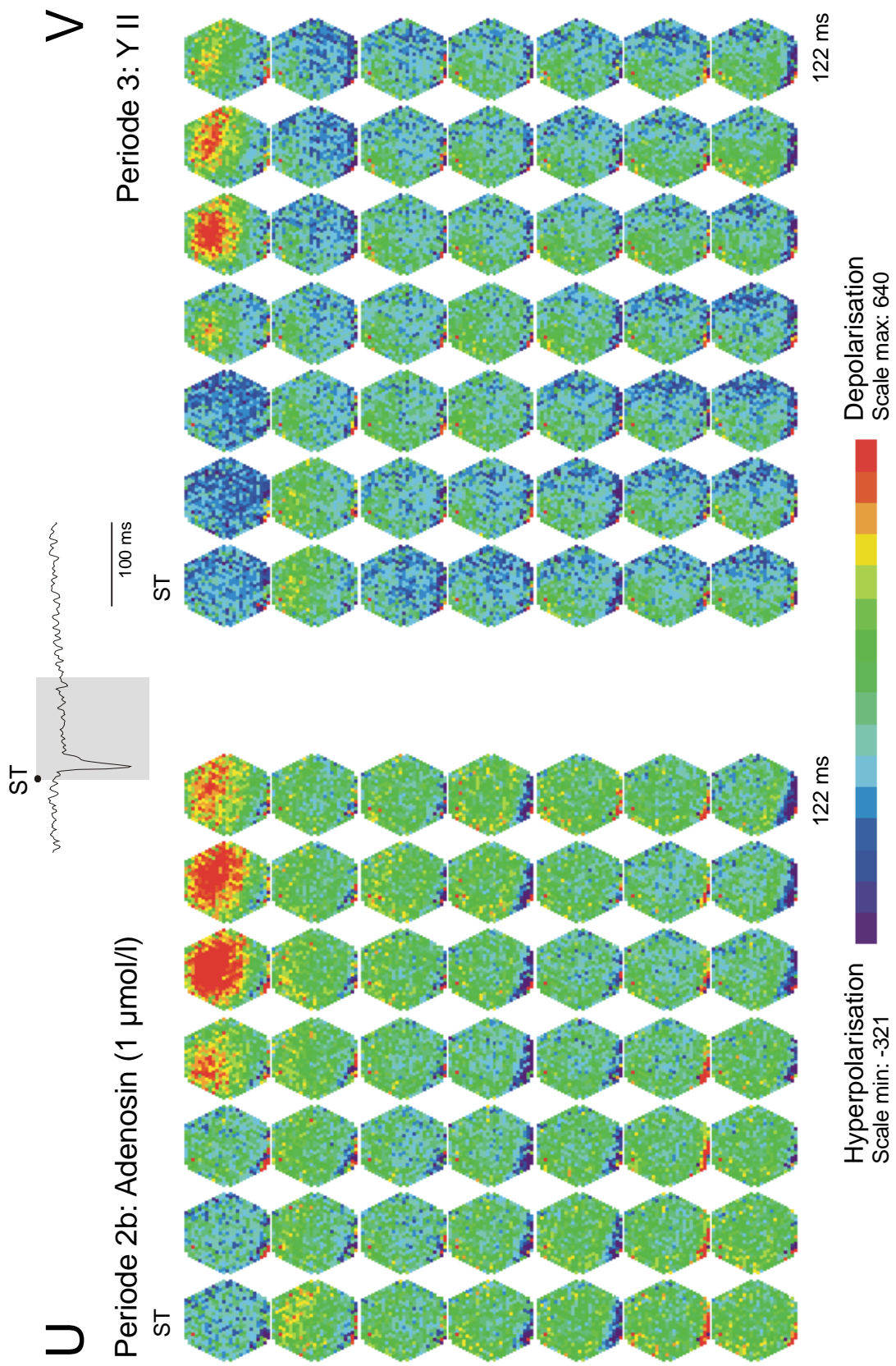


Abb.: 3-15 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

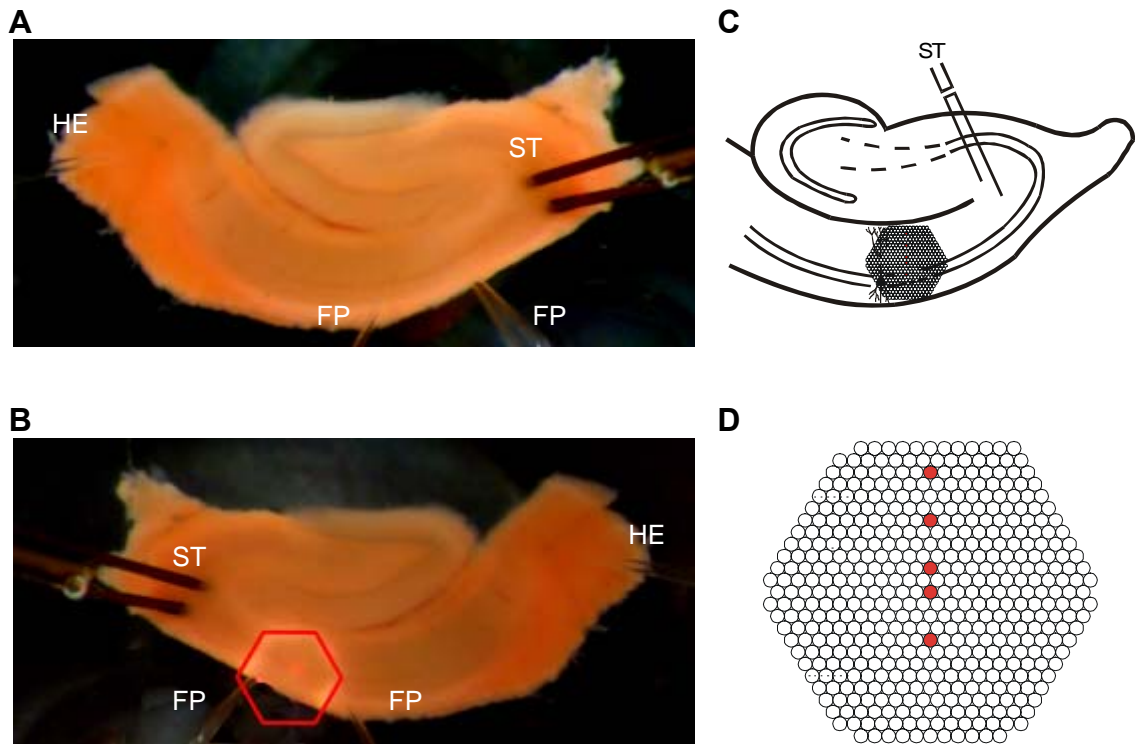


Abb. 3-16:

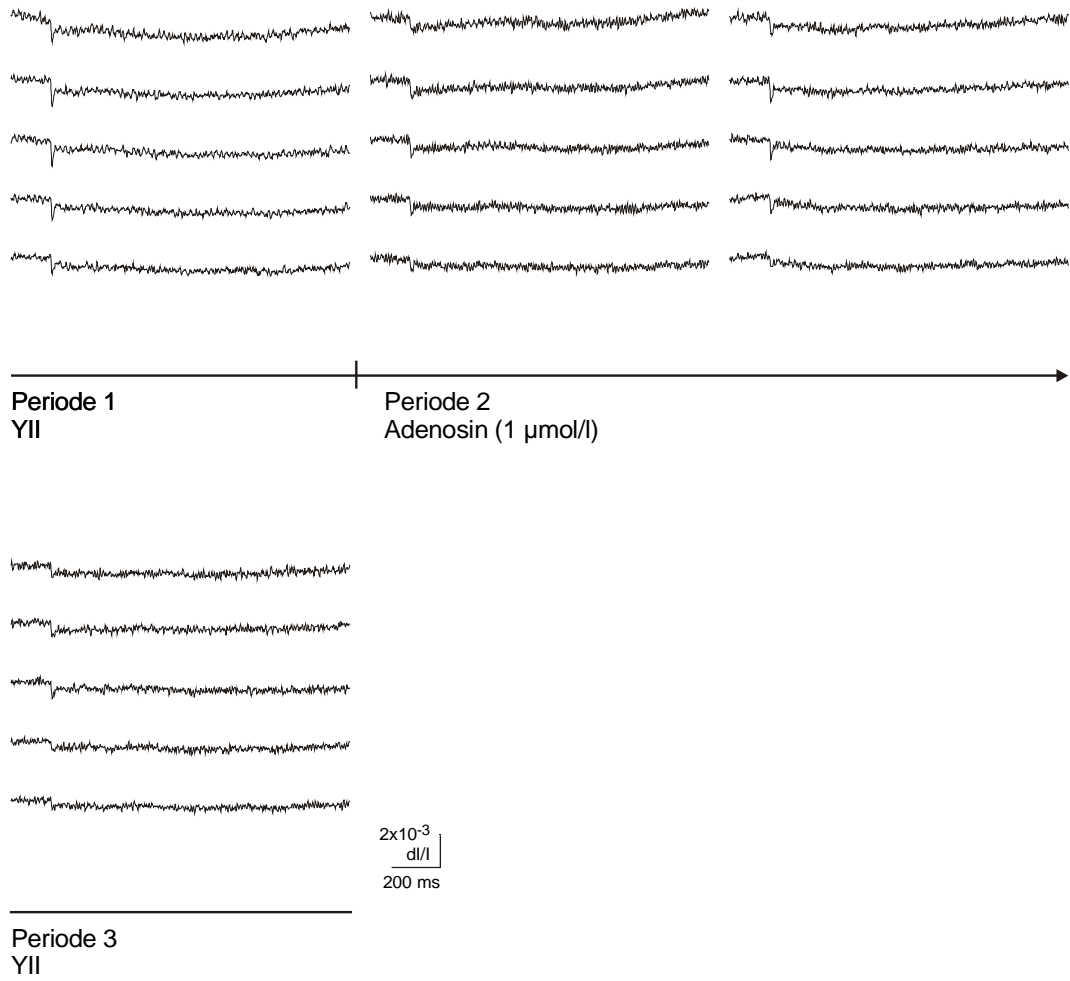
Wirkung von Adenosin ($1 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer in ihrer Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit des Warmblüters gleichenden Lösung (Yamamoto II) am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster 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.

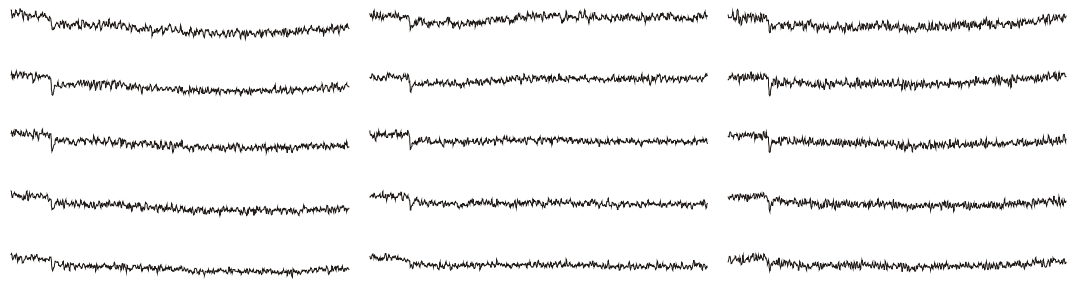
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die drei Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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).

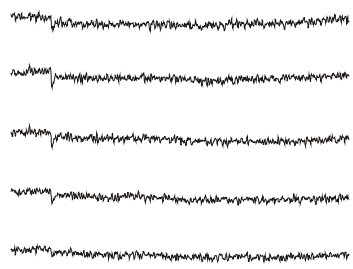


E

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



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

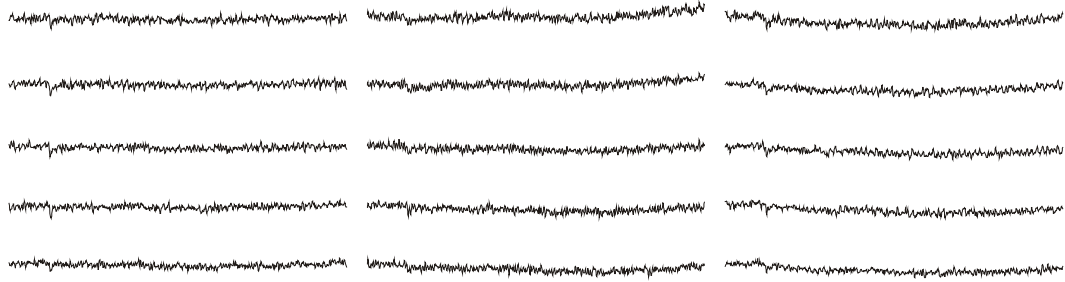


2×10^{-3}
 $\frac{dl/l}{200 \text{ ms}}$

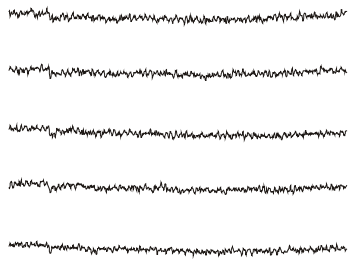
Periode 3
YII

F

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



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

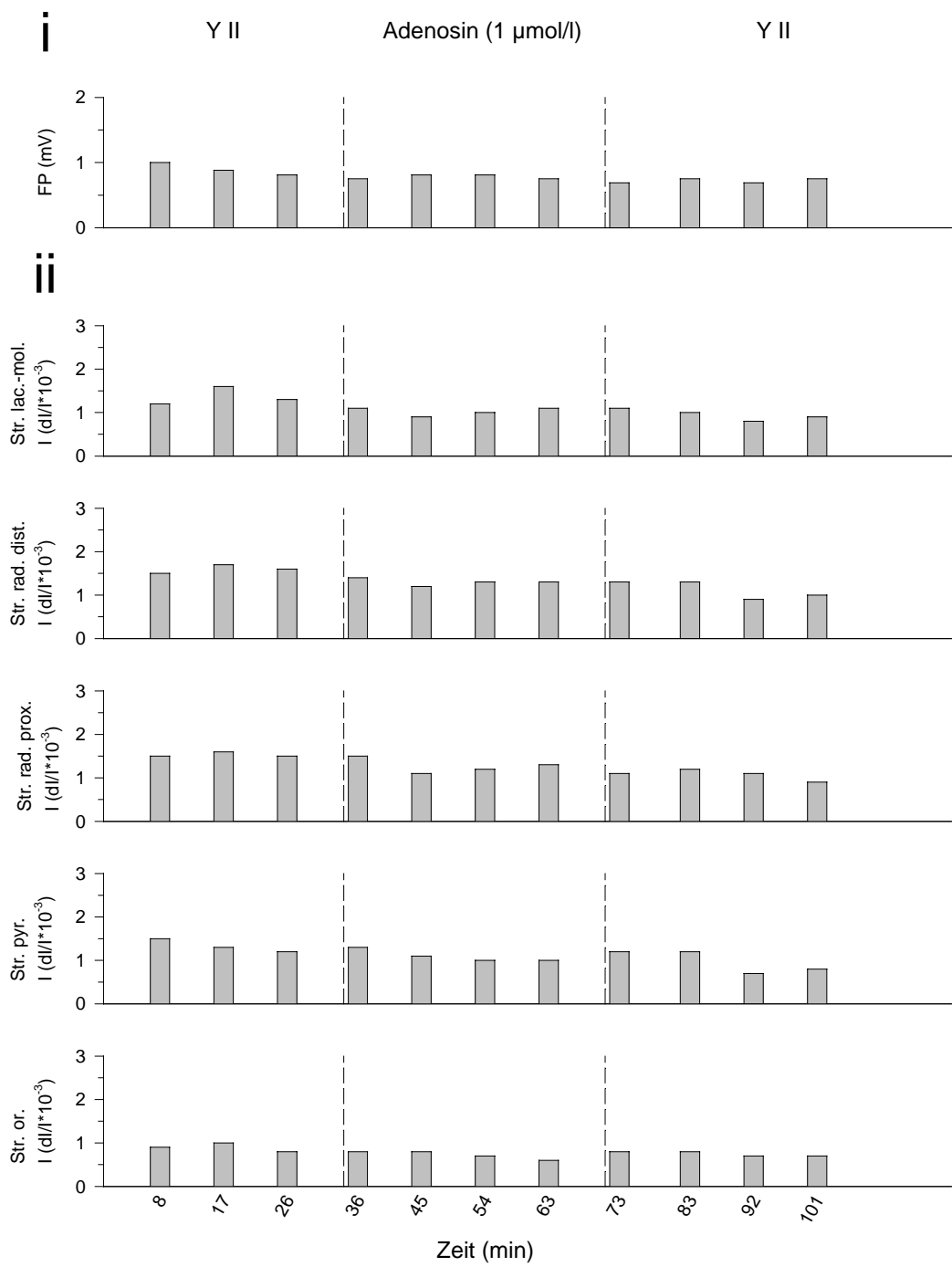


2×10^{-3}
 $\frac{dl/l}{200 \text{ ms}}$

Periode 3
YII

G

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



H

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

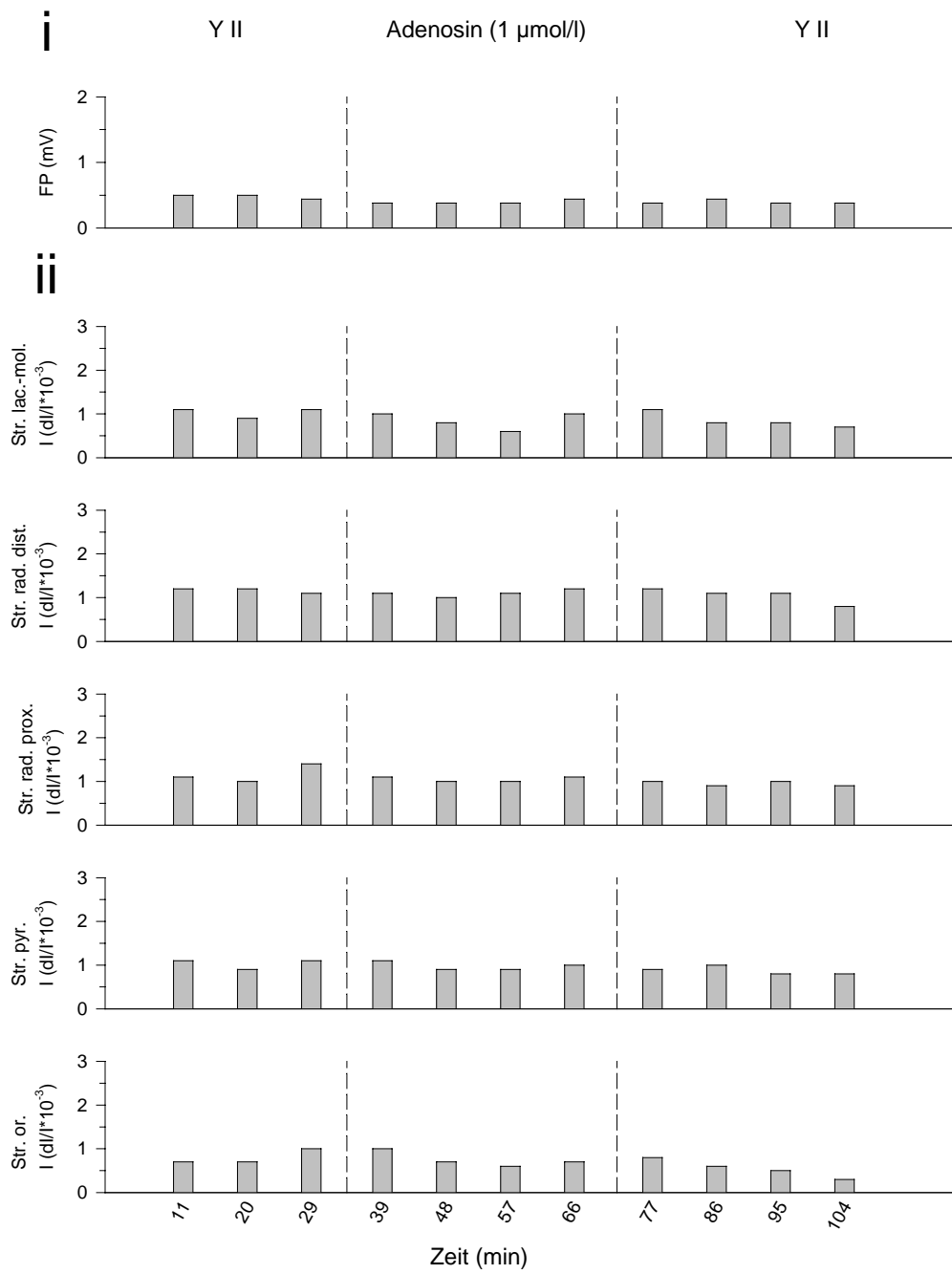
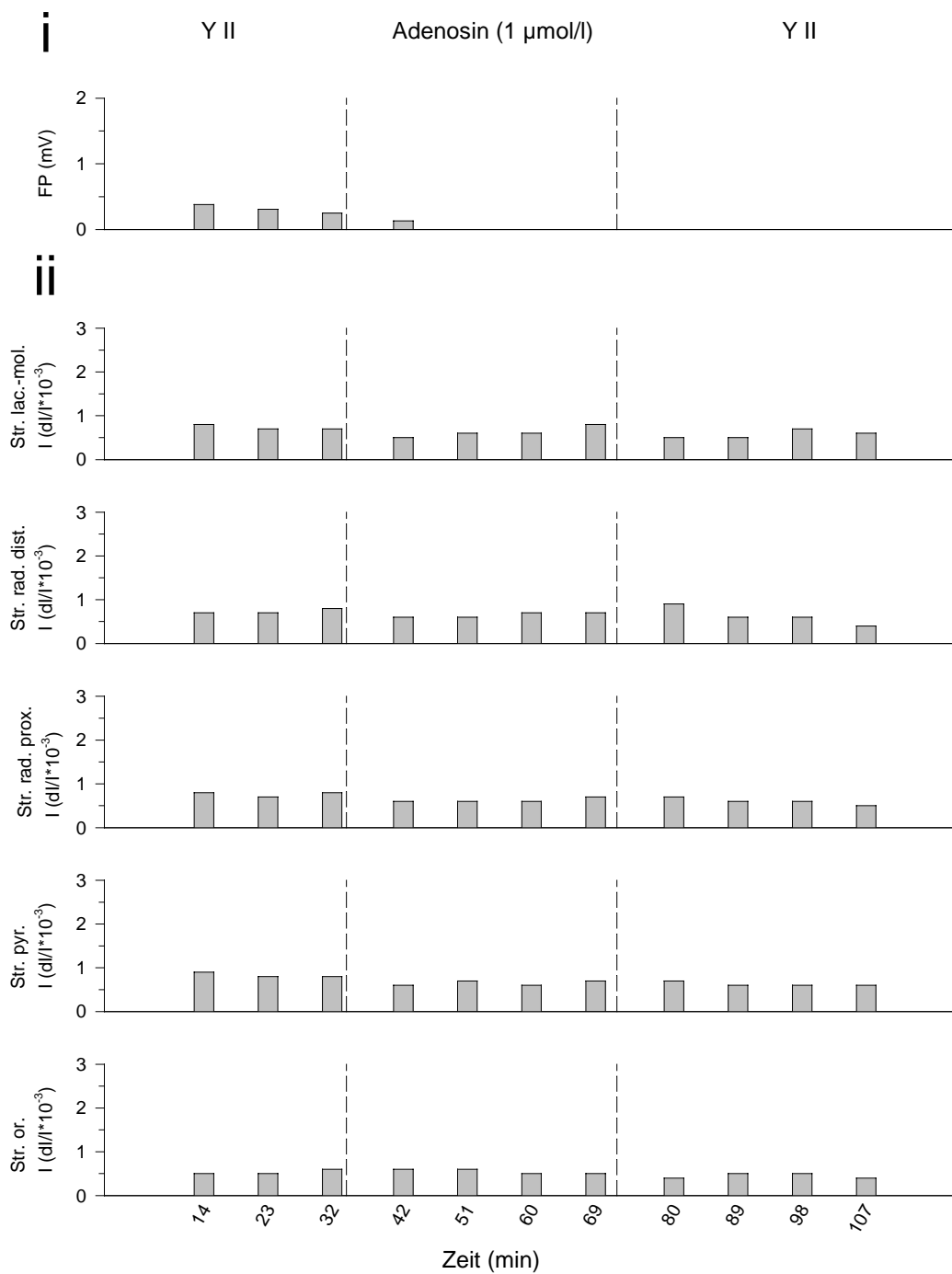


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

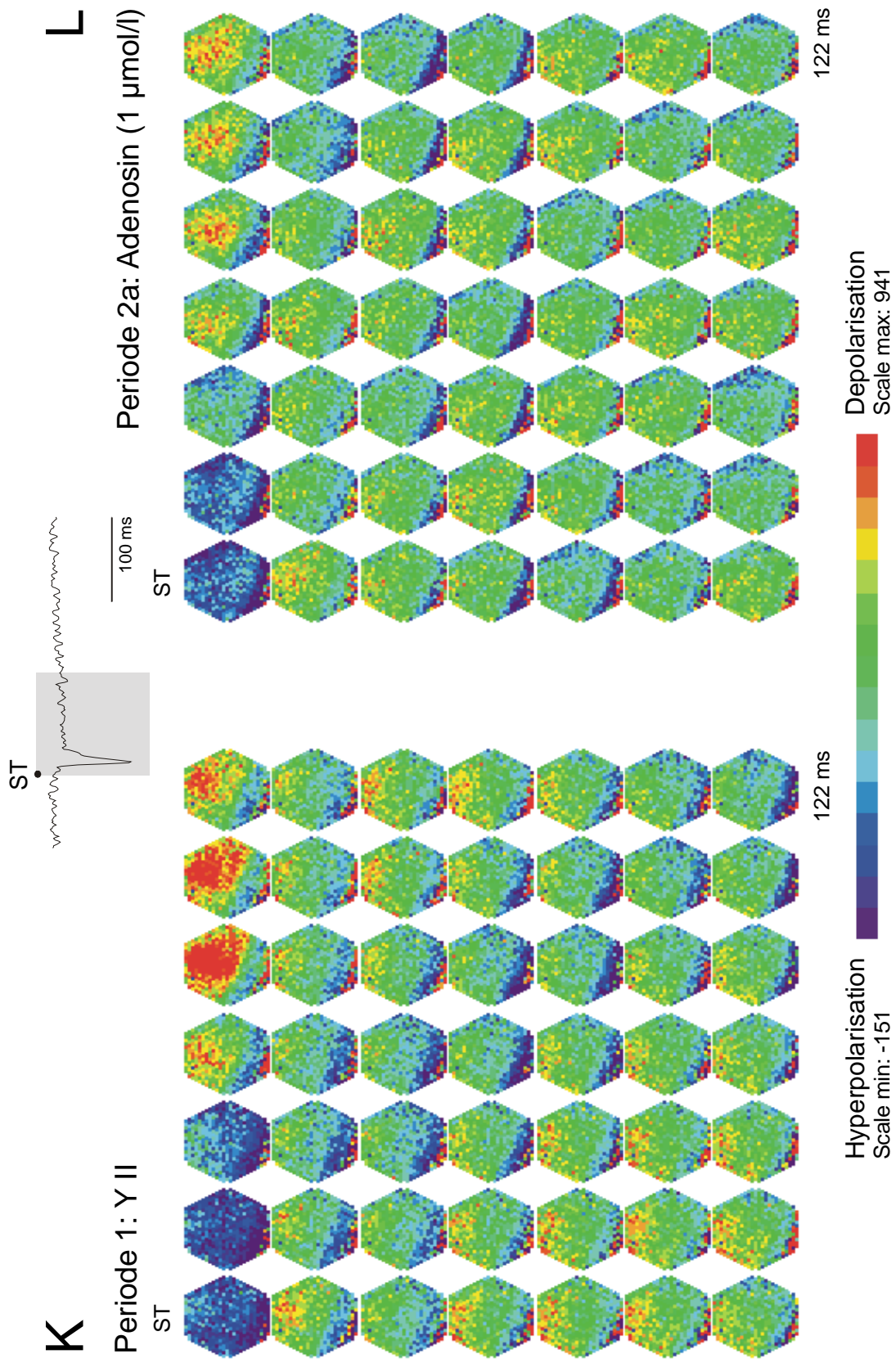


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

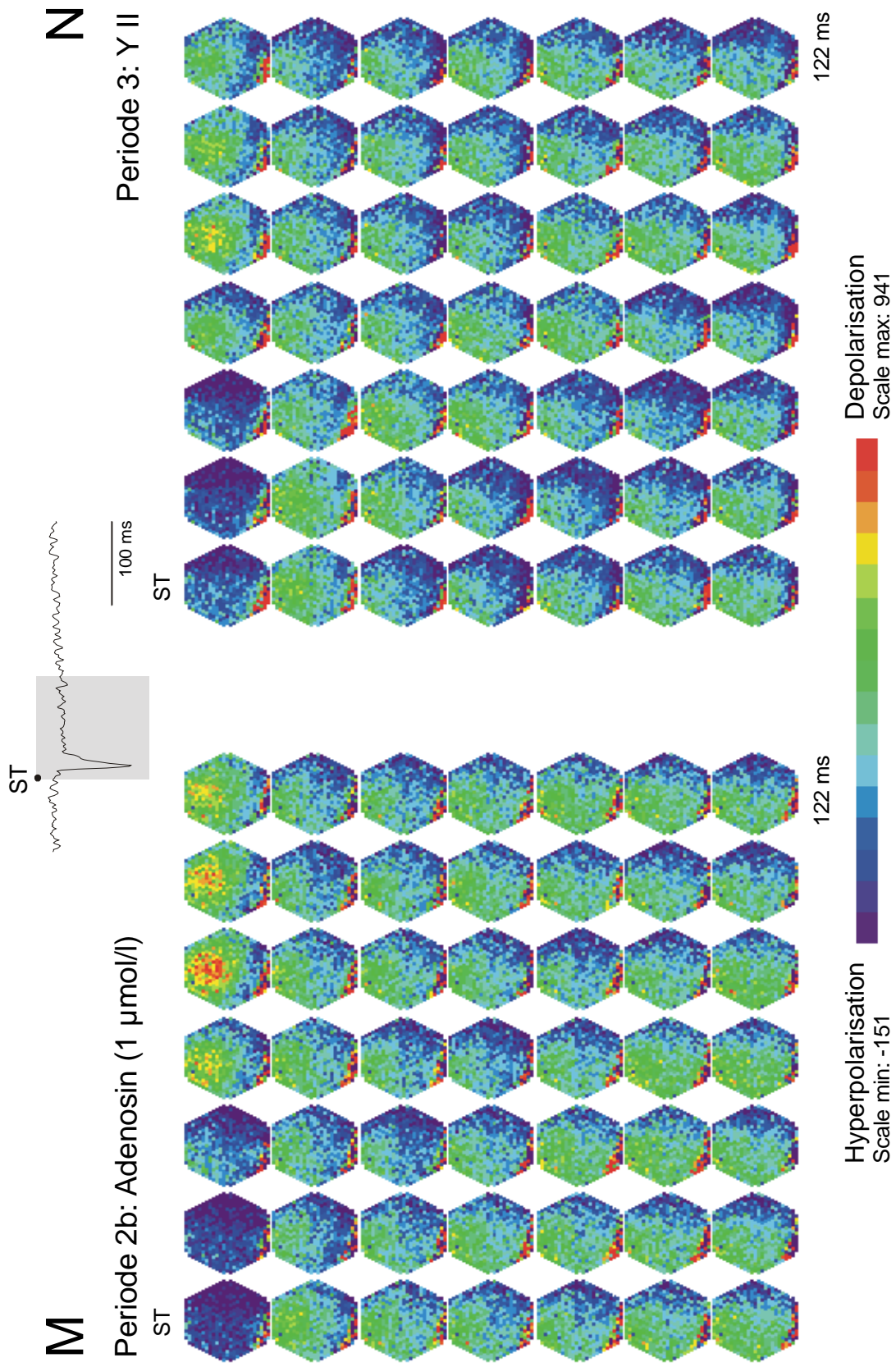


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

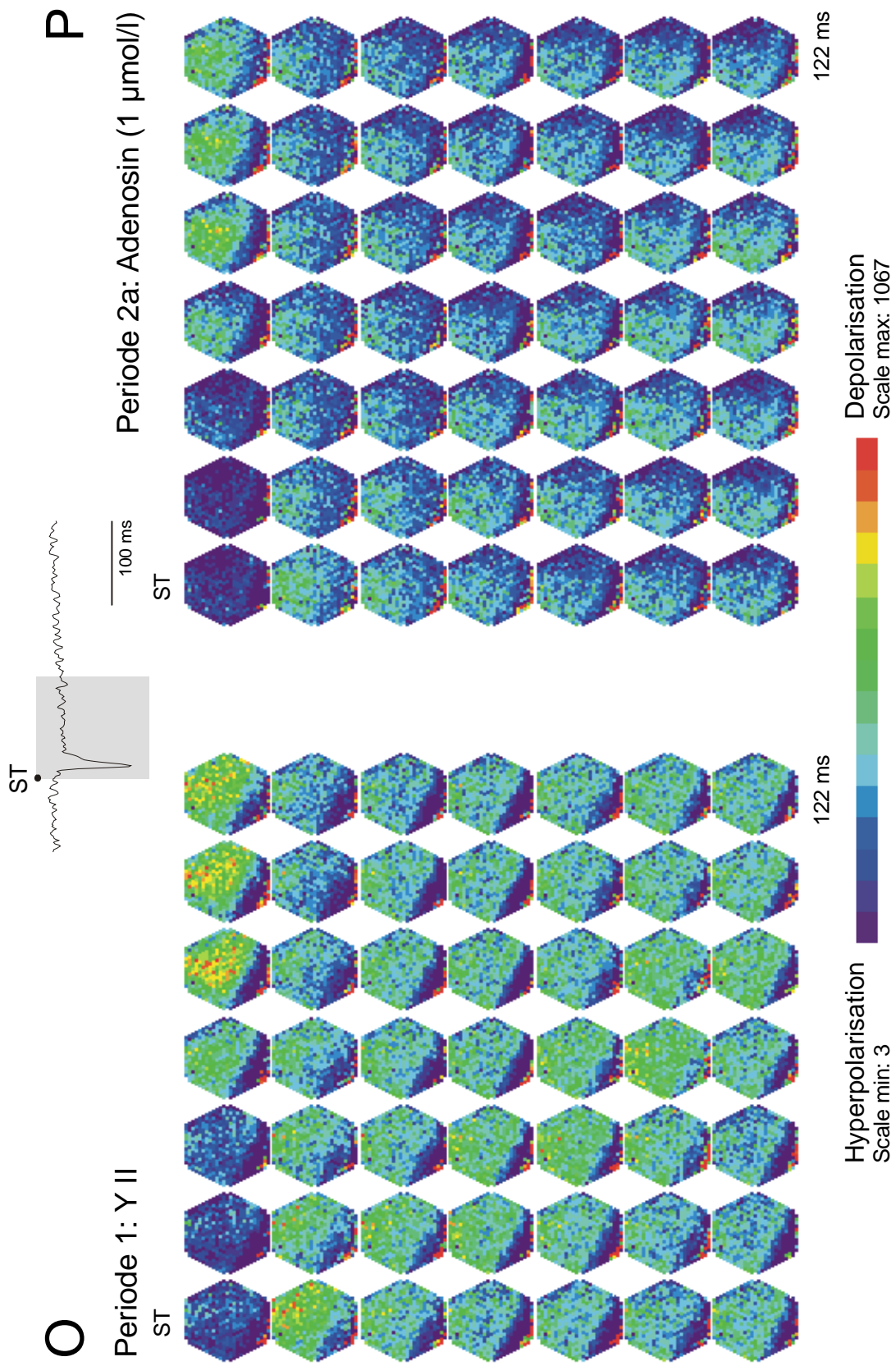


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

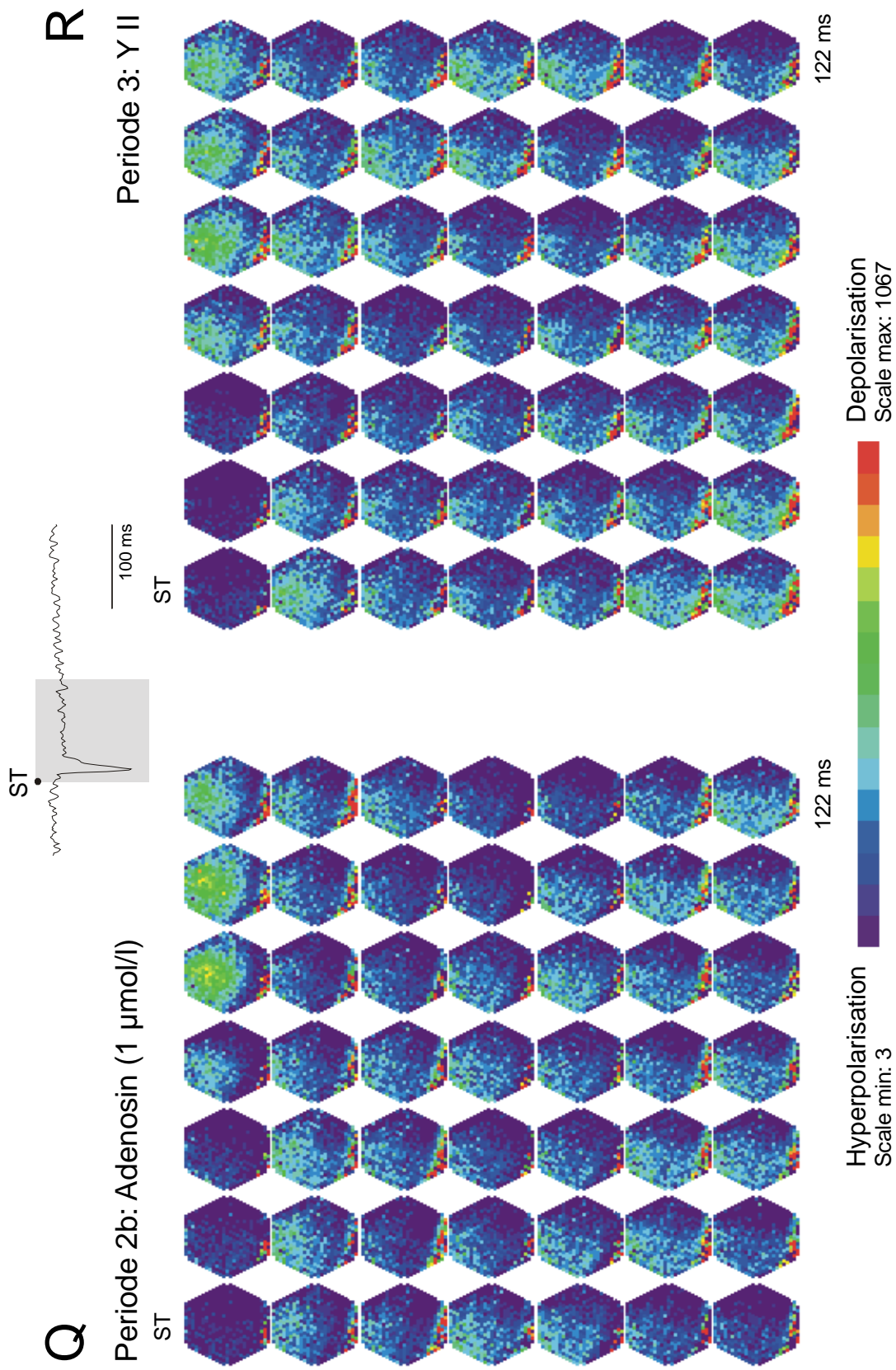


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

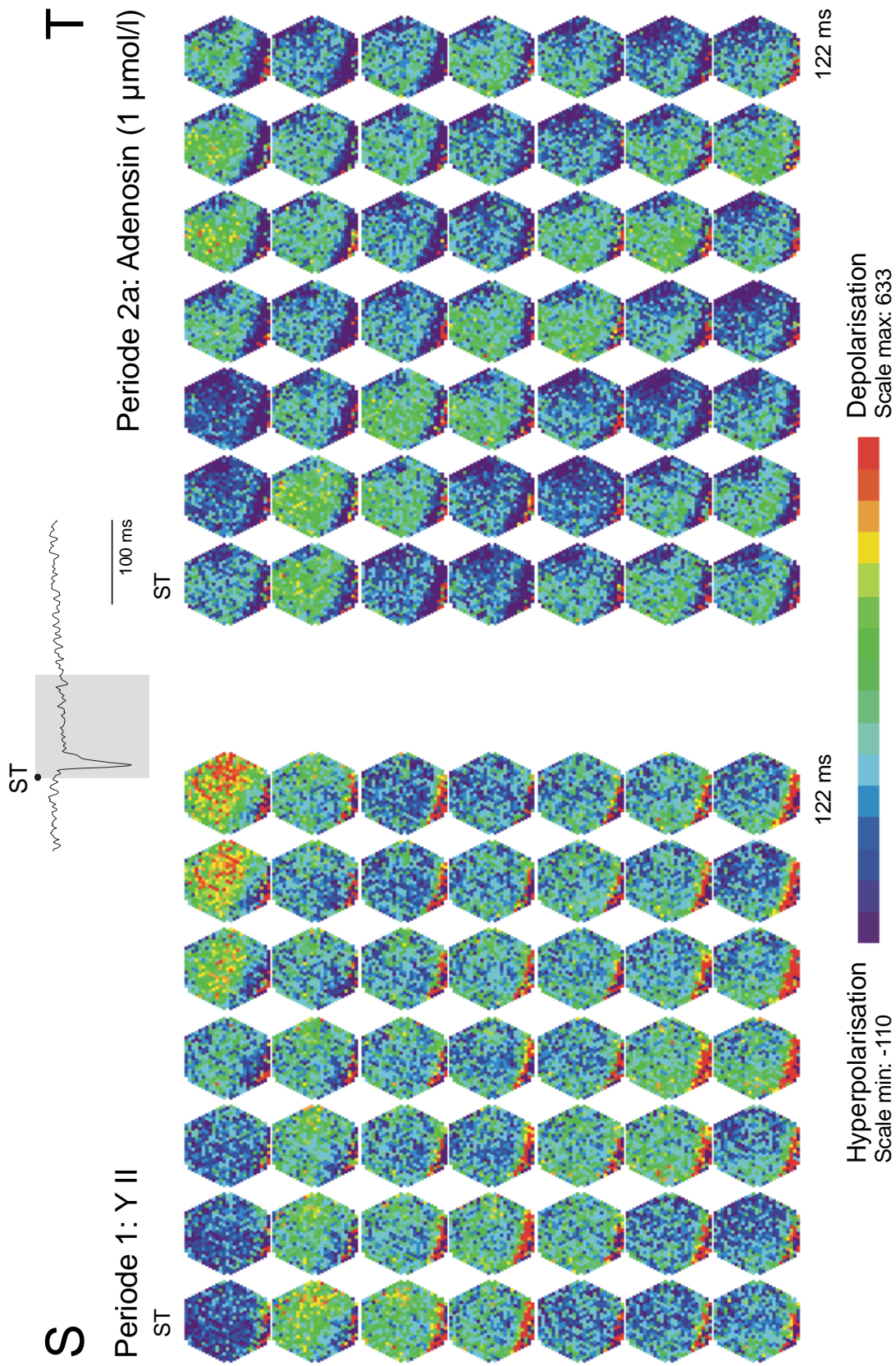


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

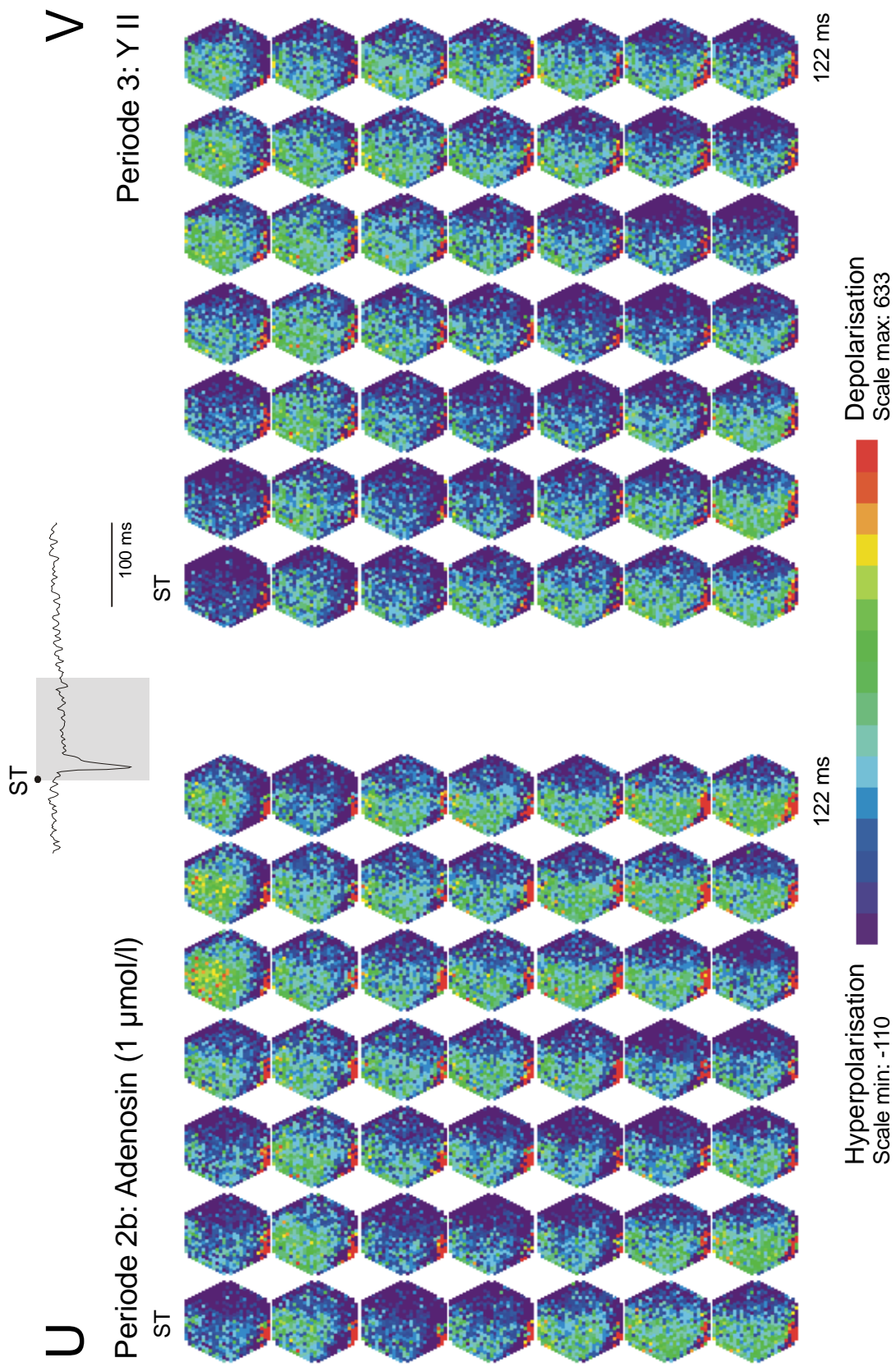


Abb.: 3-16 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

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 Schaffer-Kollaterale 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 Mg²⁺-Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg²⁺-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 Mg²⁺ 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 Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 Iii 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-18 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-18 F und Iii; 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 $\mu\text{mol/l}$ 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% ($n=2$; $p=0,667$, 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 33,3% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 F und Iii bis Abb. 3-18 F und Iii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum lacunosum moleculare* (Abb. 3-17 D bis Abb. 3-18 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 36,4% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 F und Iii bis Abb. 3-18 F und Iii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 38,5% (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).

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^{2+} 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 μ mol/l führte bei den *Feldpotentialen* bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 57,1% (n=2; p=0,333, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-17 Ii bis Abb. 3-18 Ii; Tab. 3-14) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 12 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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
P 3	(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: p=0,667	MWRS- Test: p=0,333	t-Test: p=0,390	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 12 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333	t-Test: p=0,293	t-Test: p=0,247	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,333

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 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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-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 Mg²⁺ 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 μ A), 50% (5 μ A) und 10% (1 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 100 μ 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“.

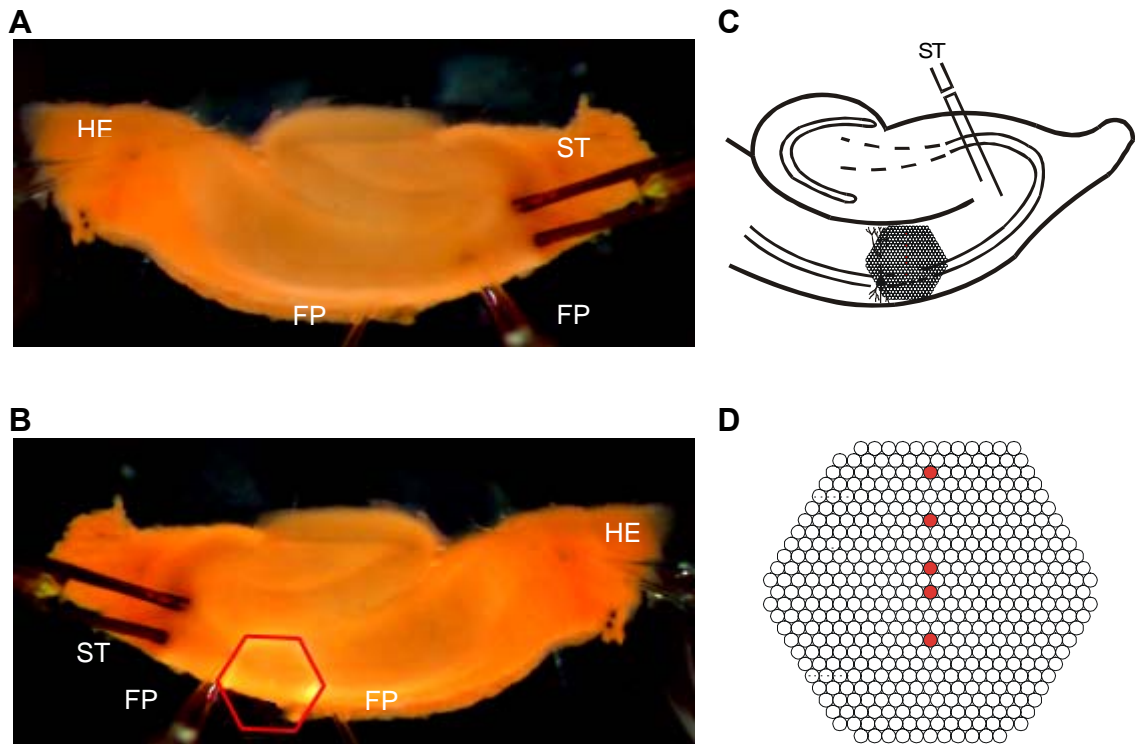


Abb.3-17:

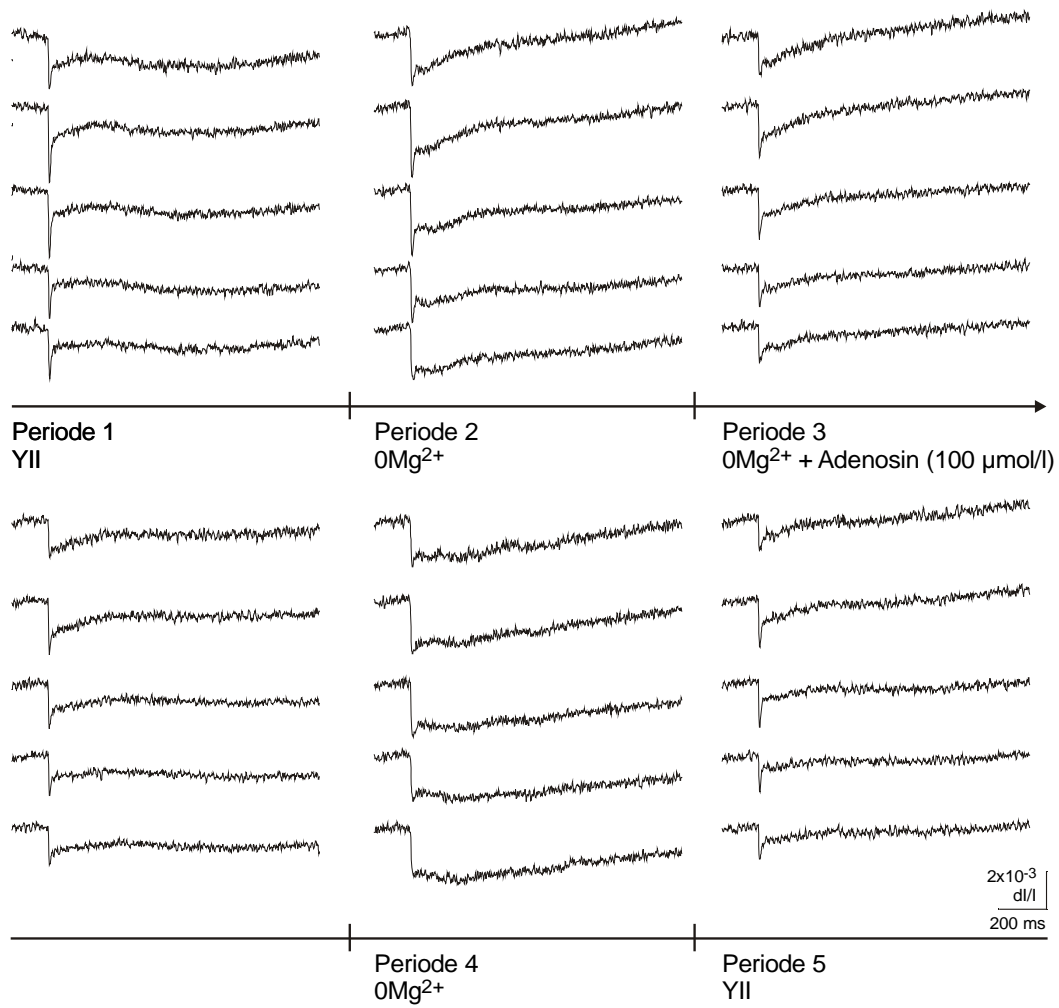
Wirkung von Adenosin ($100 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

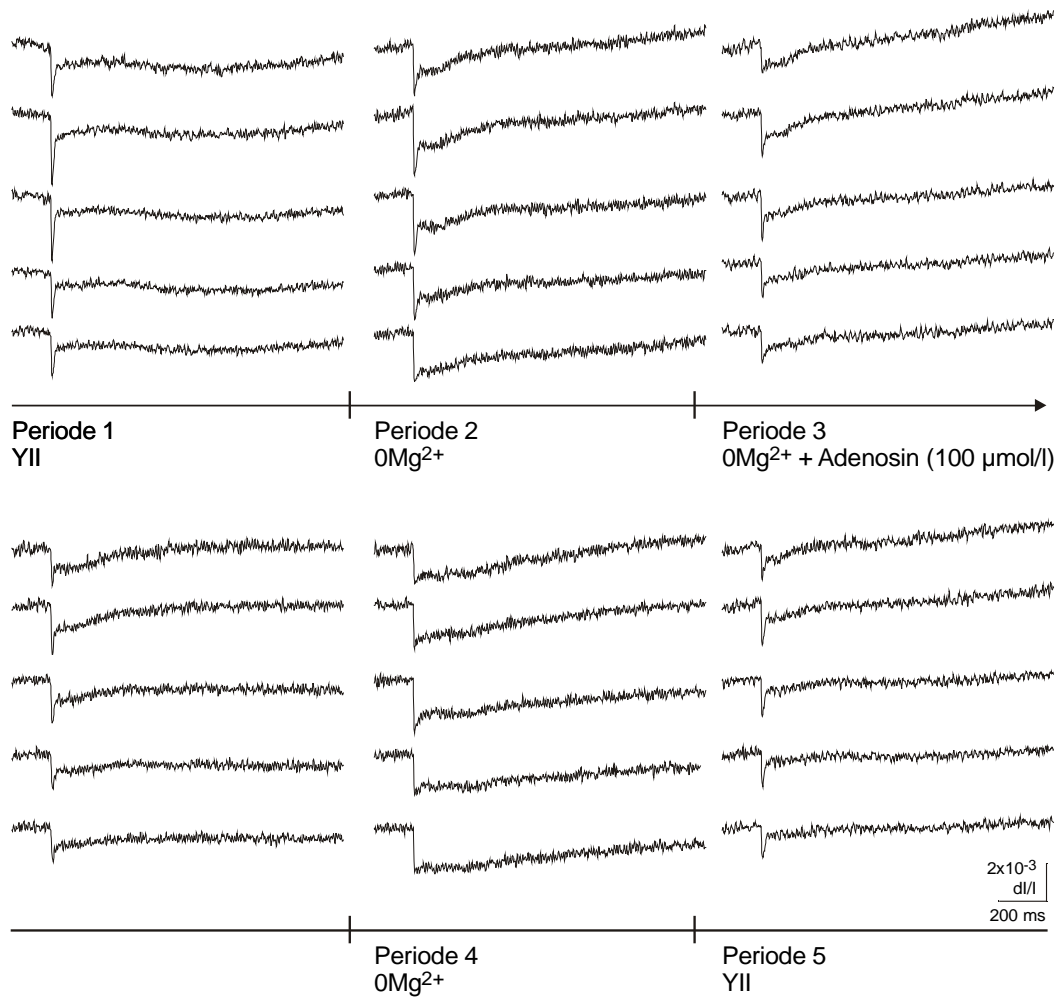
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



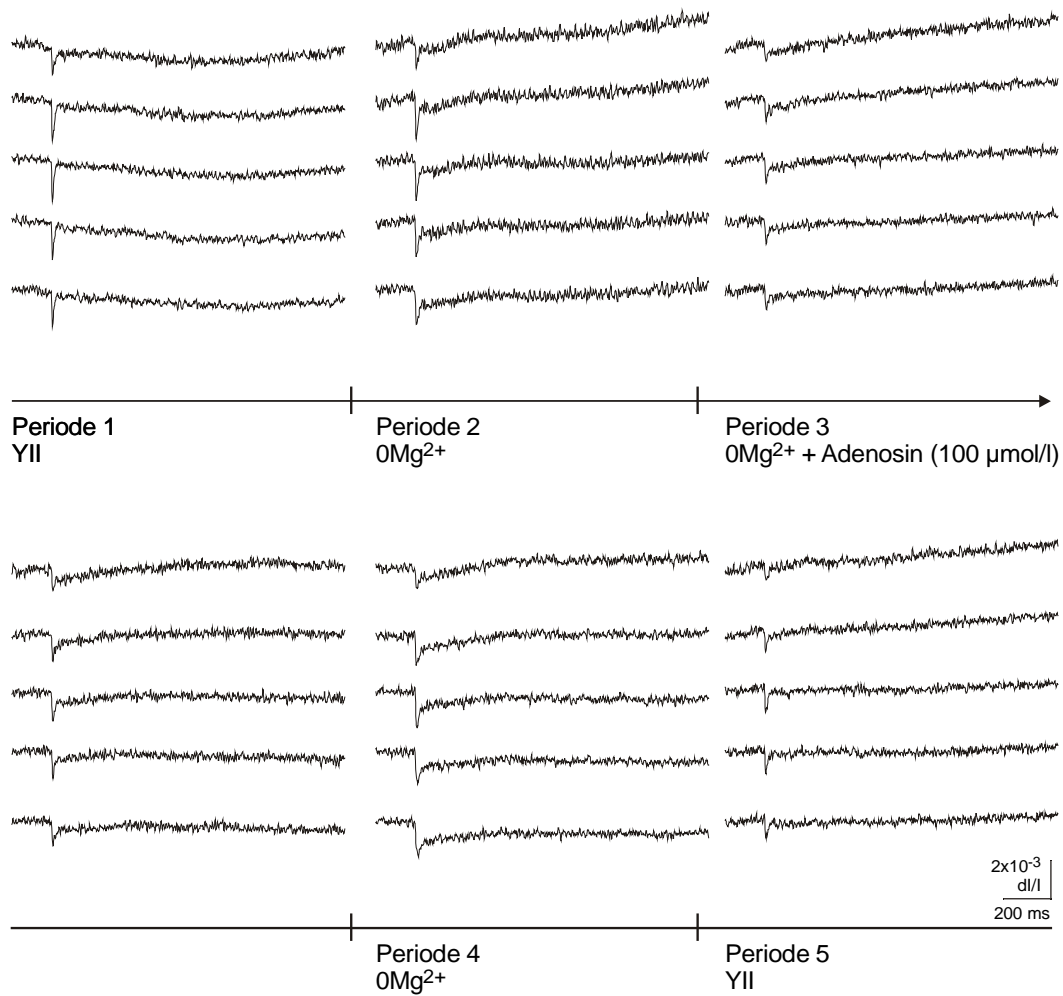
E

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



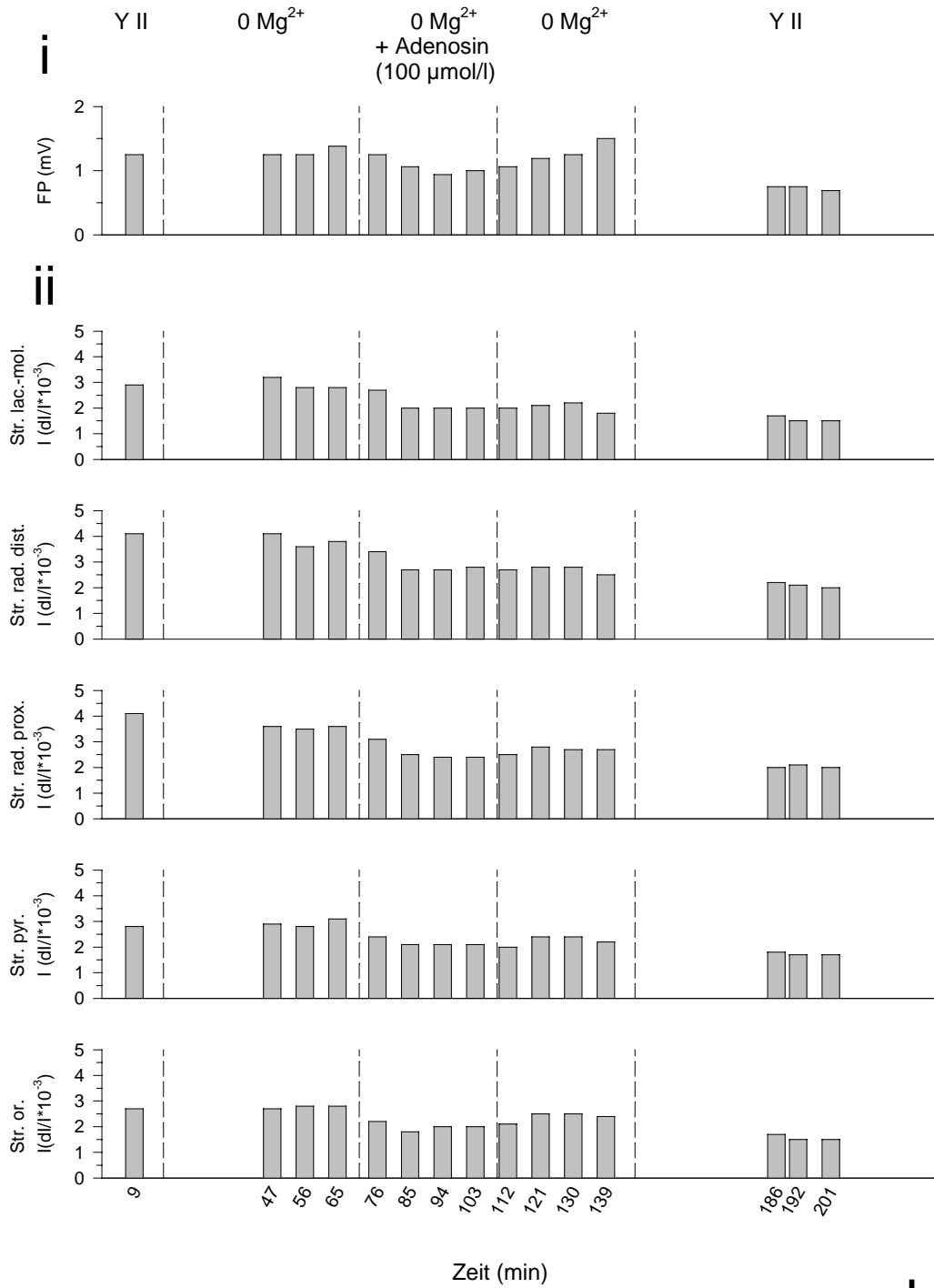
F

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



G

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



H

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

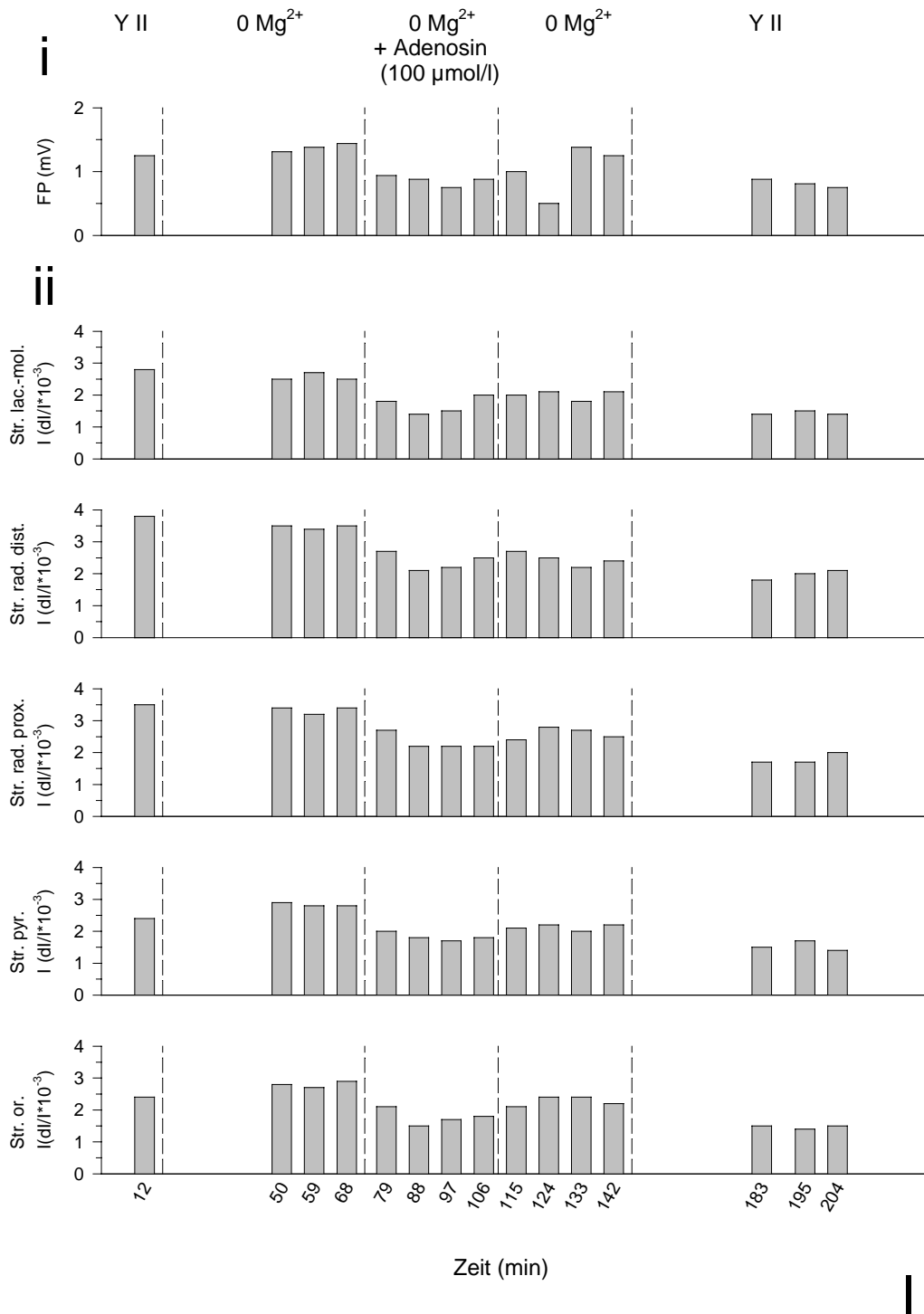
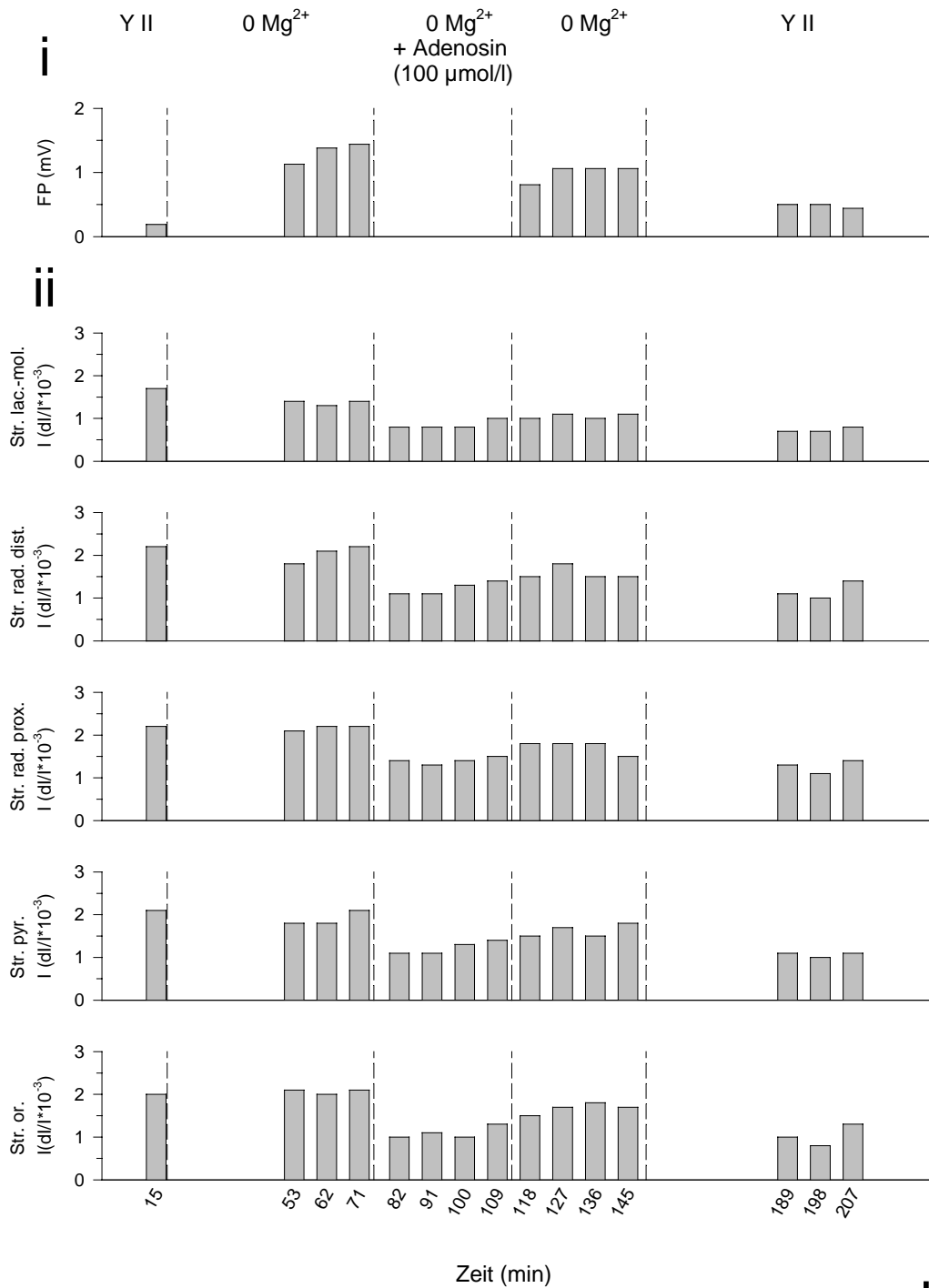


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

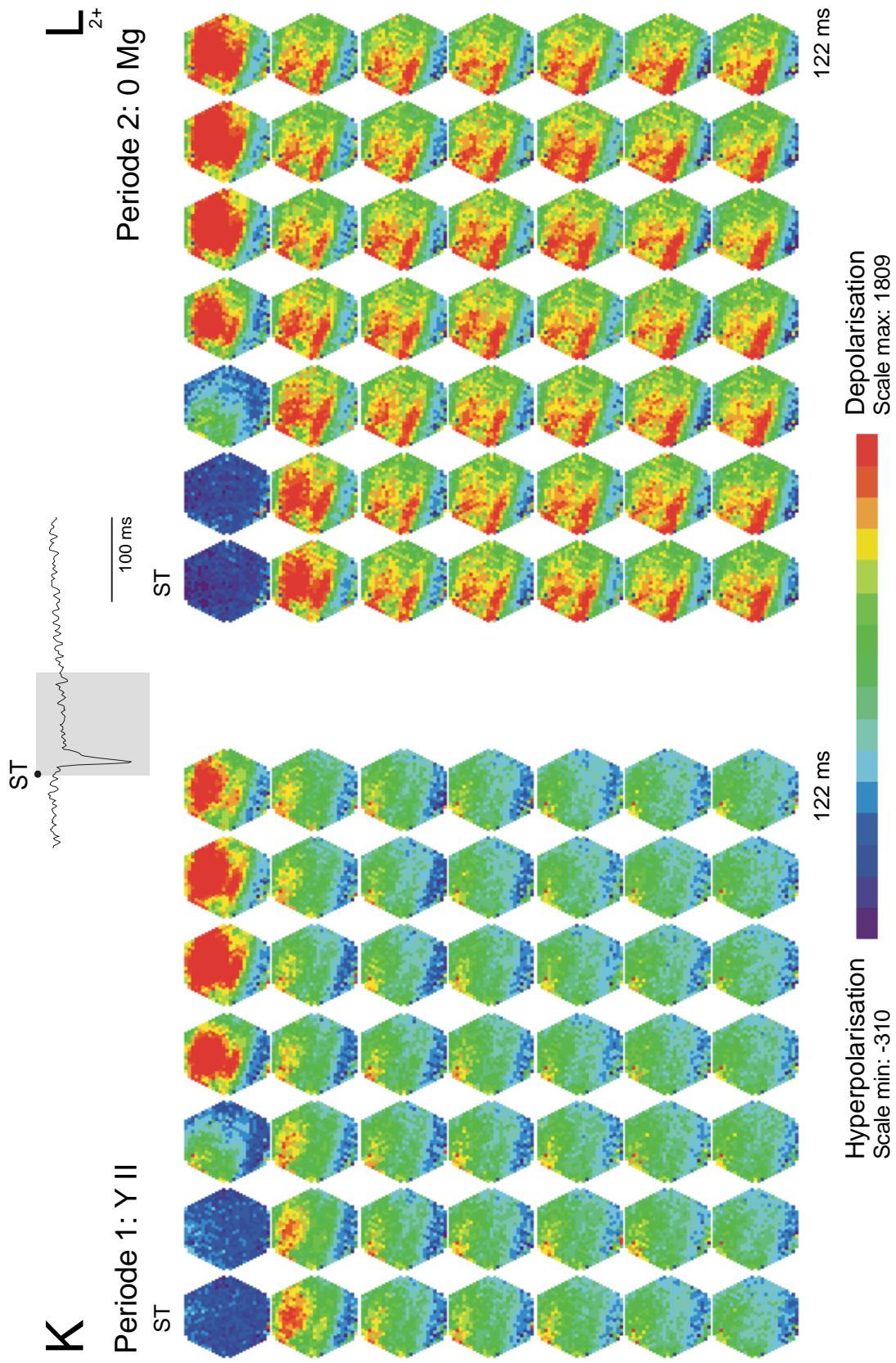


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

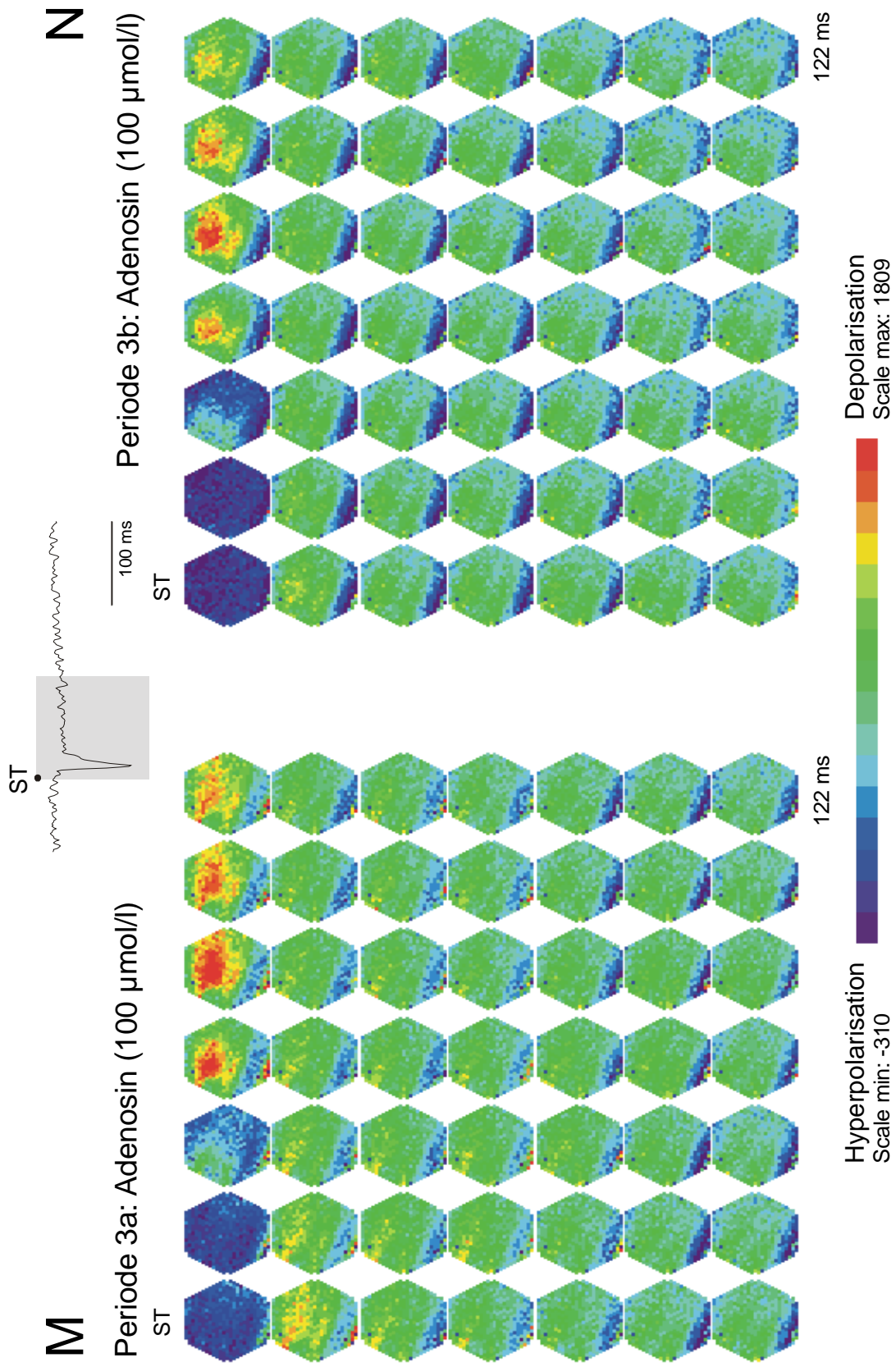


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

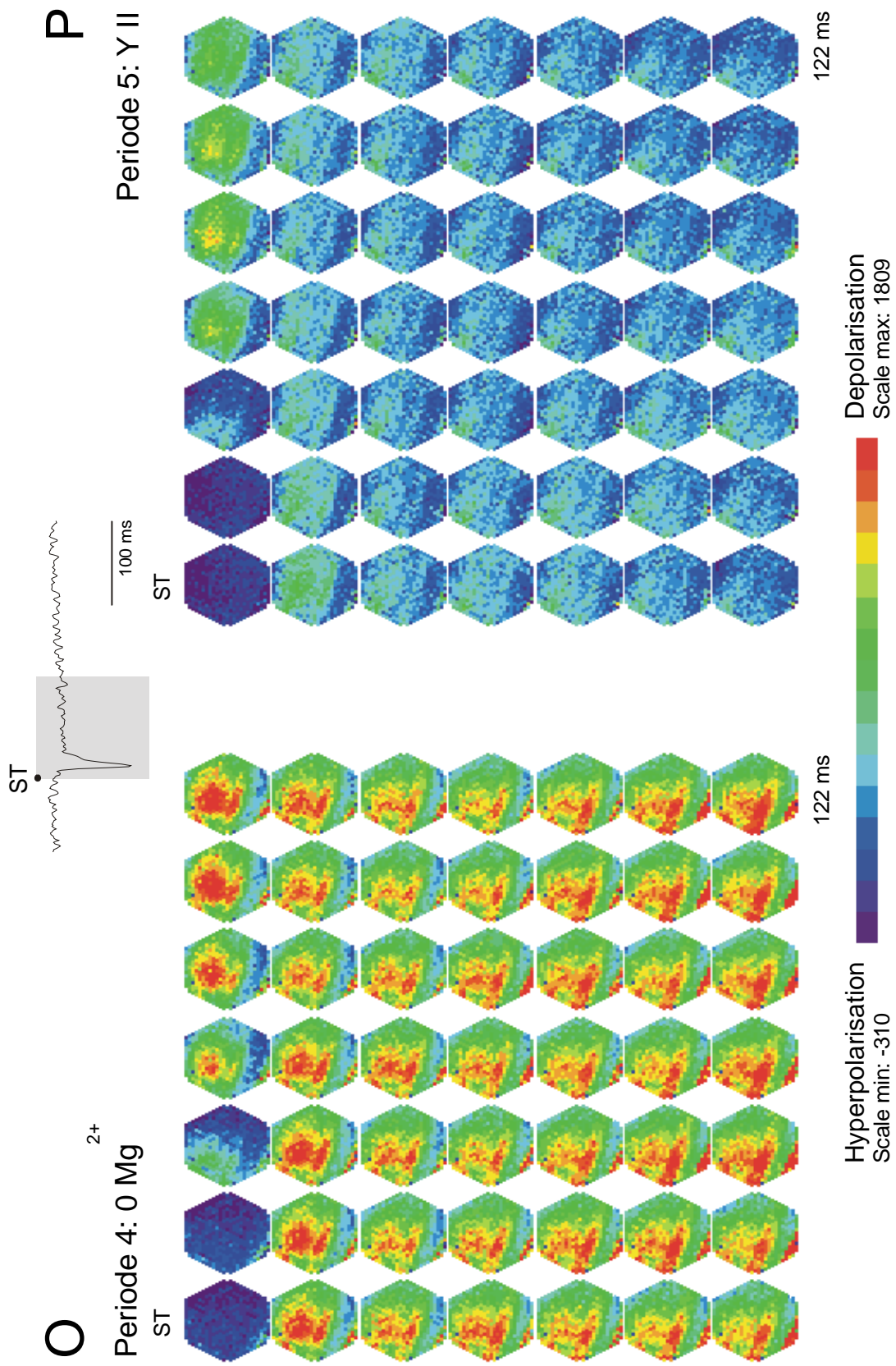


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

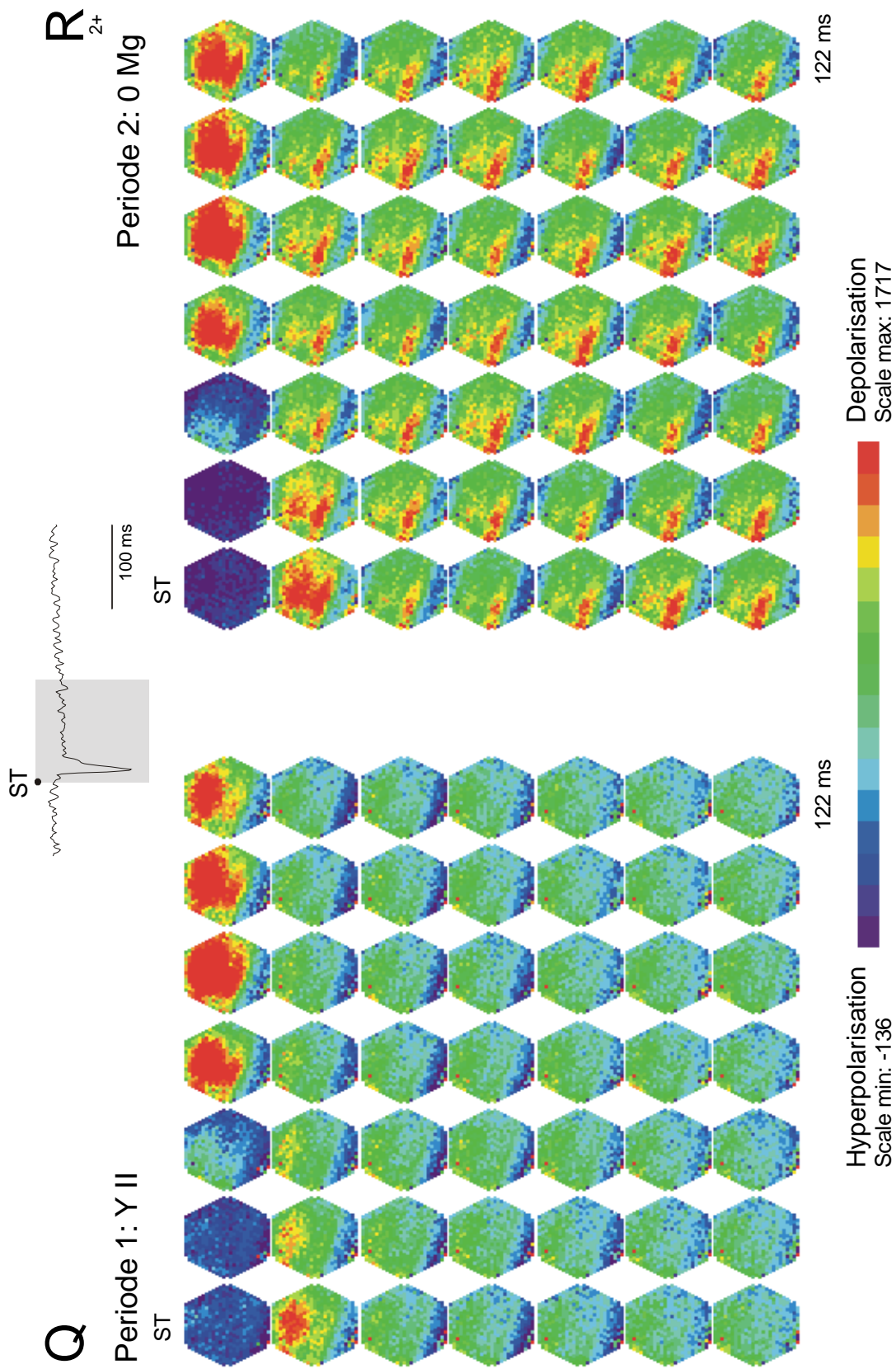


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

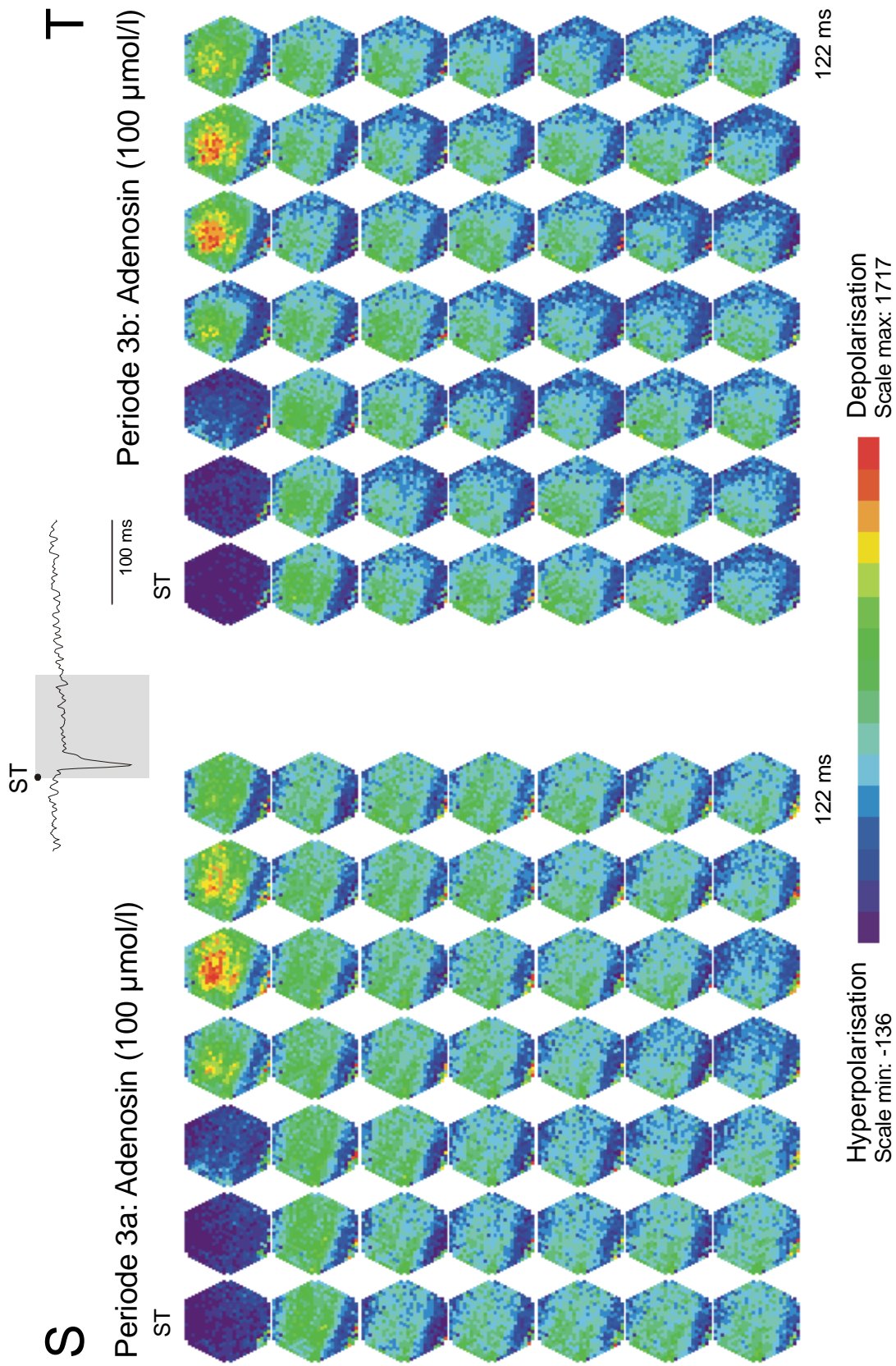


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

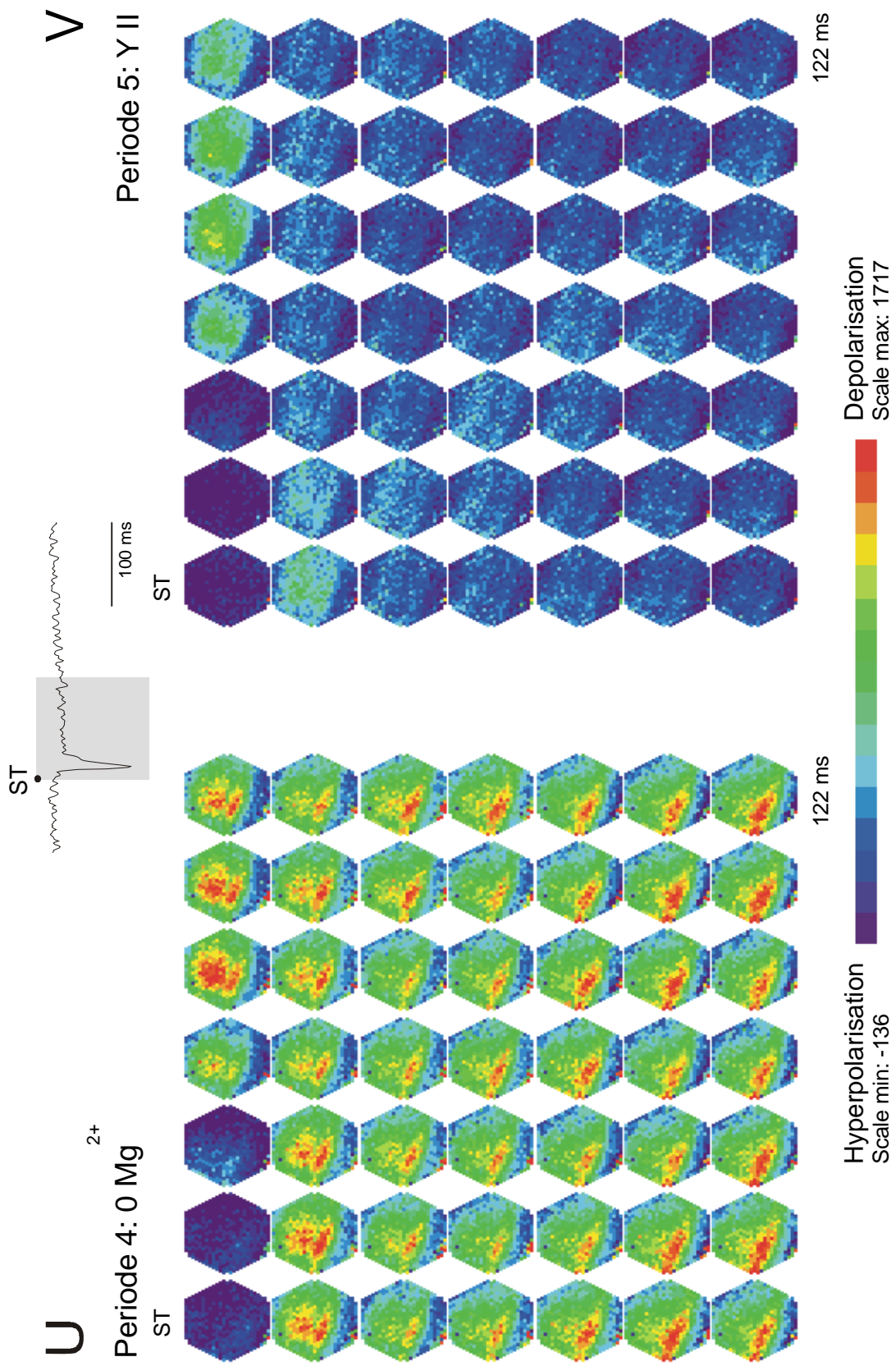


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

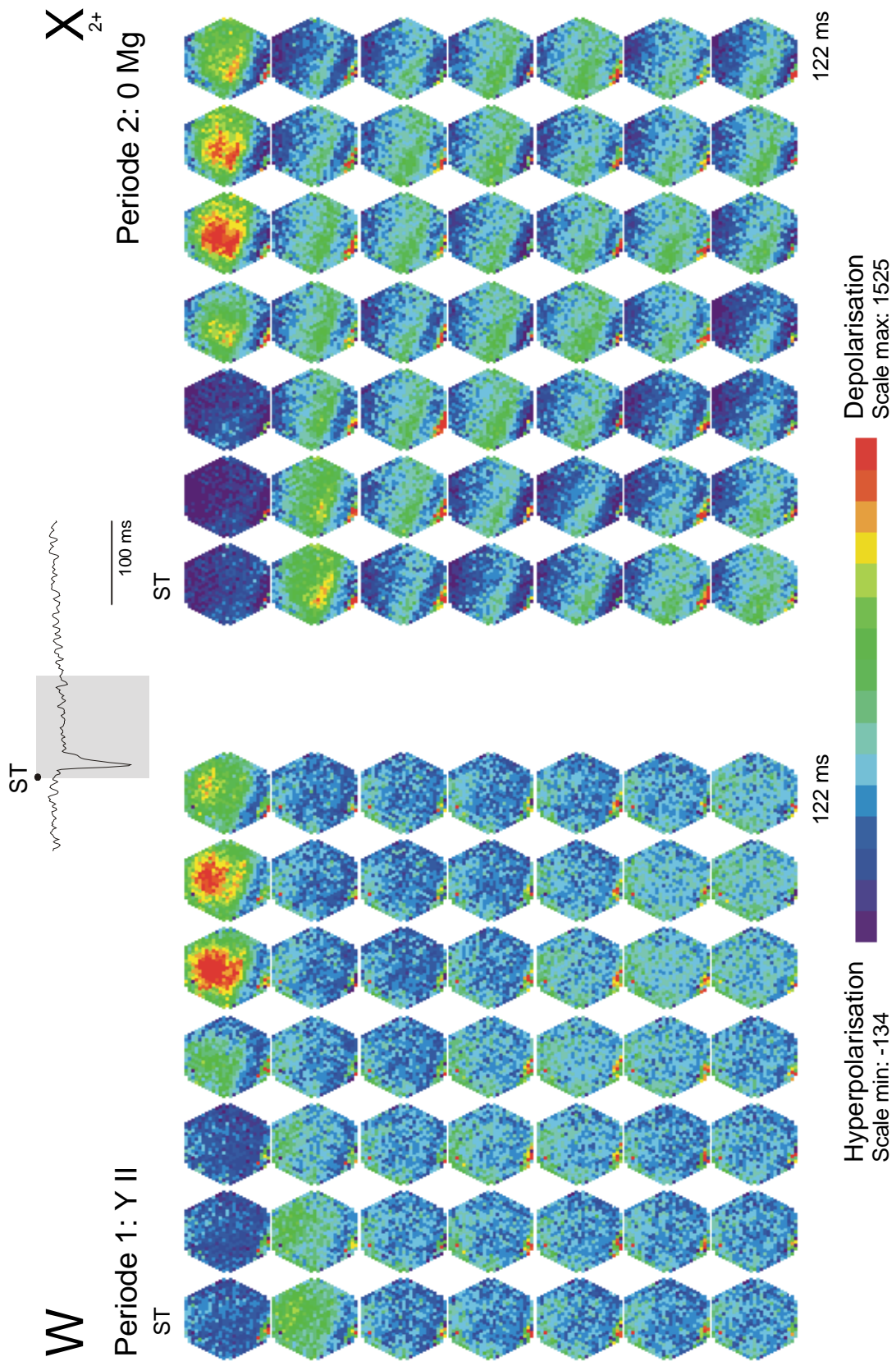


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

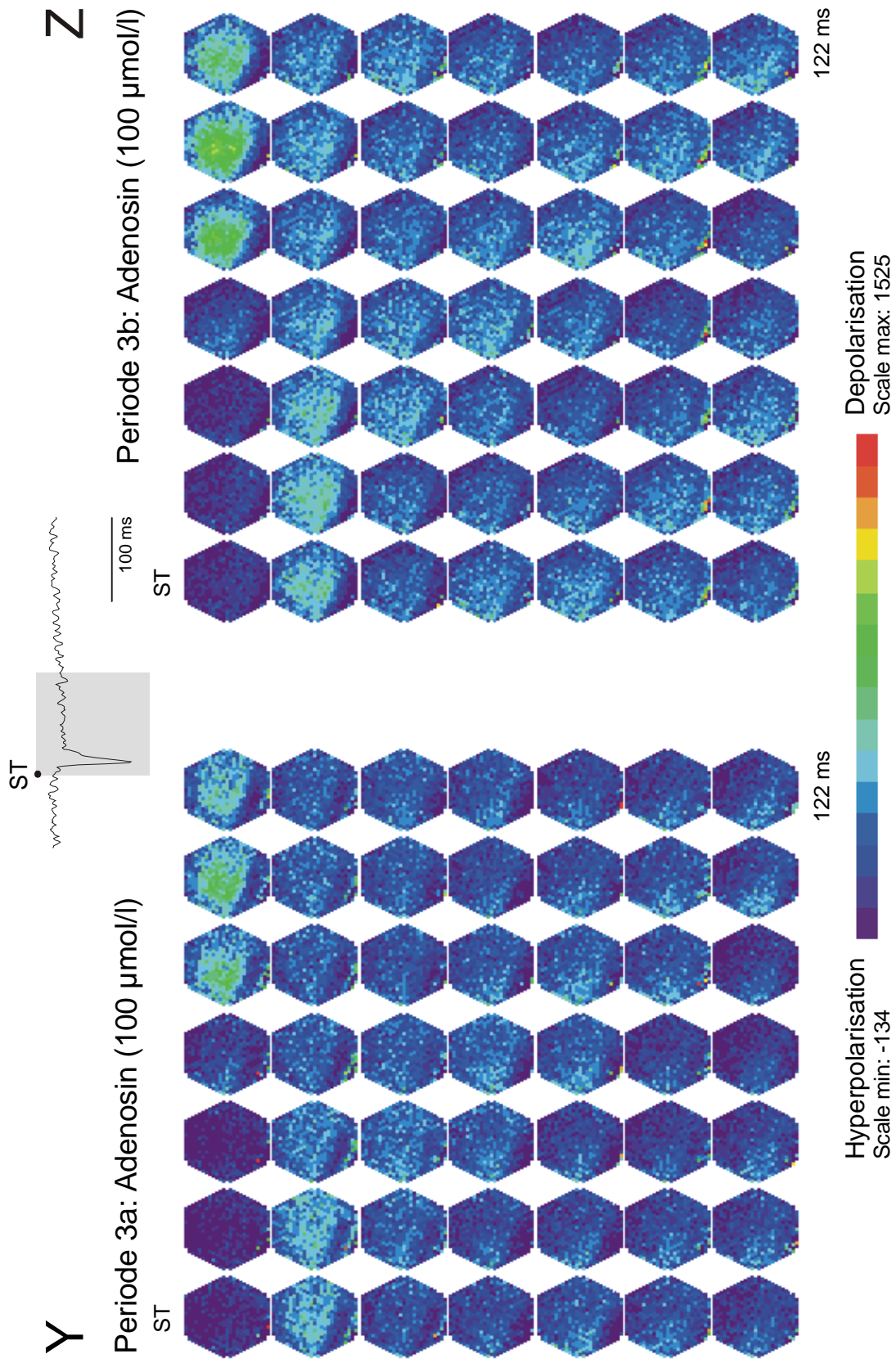


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

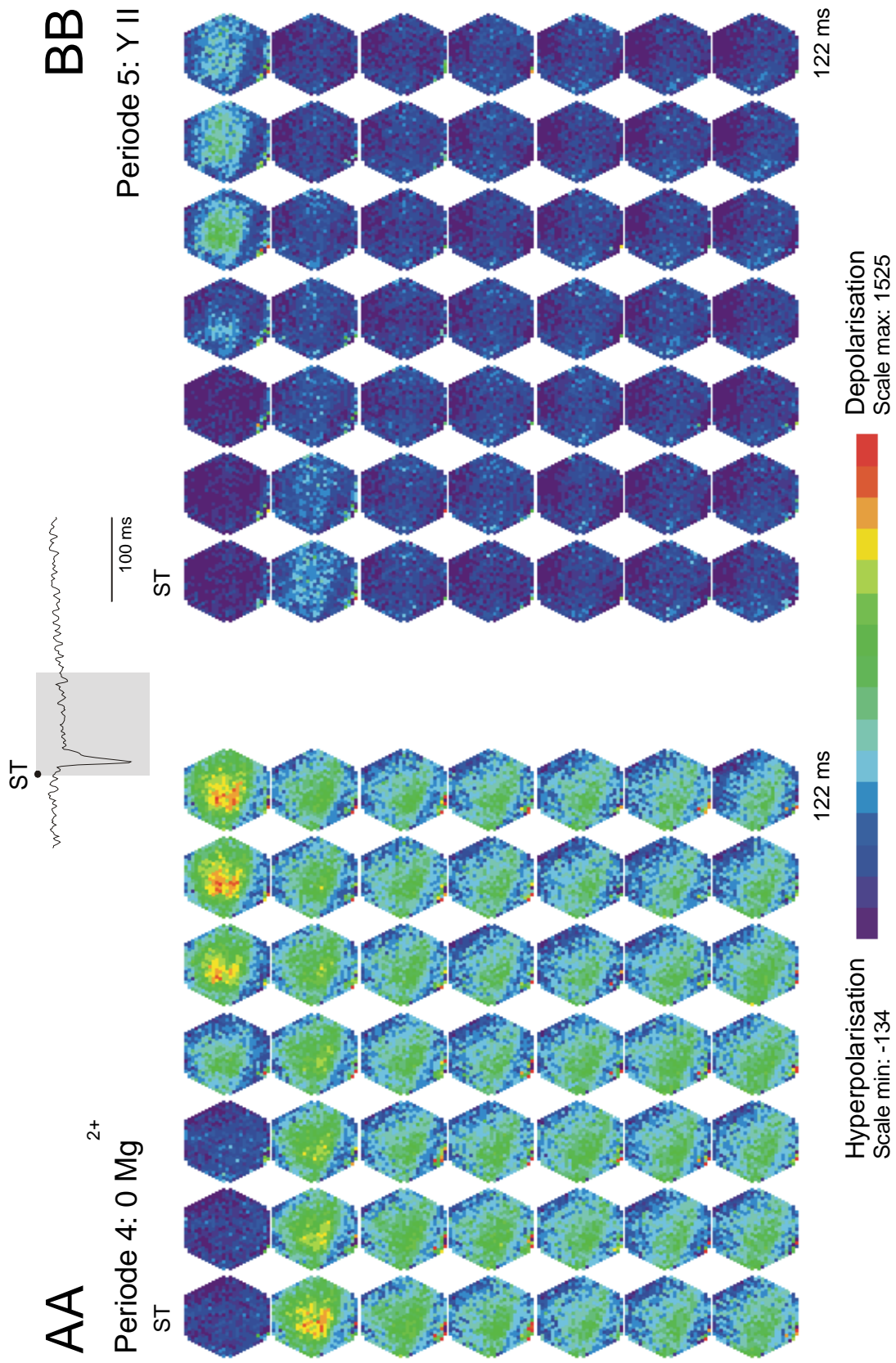


Abb.: 3-17 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

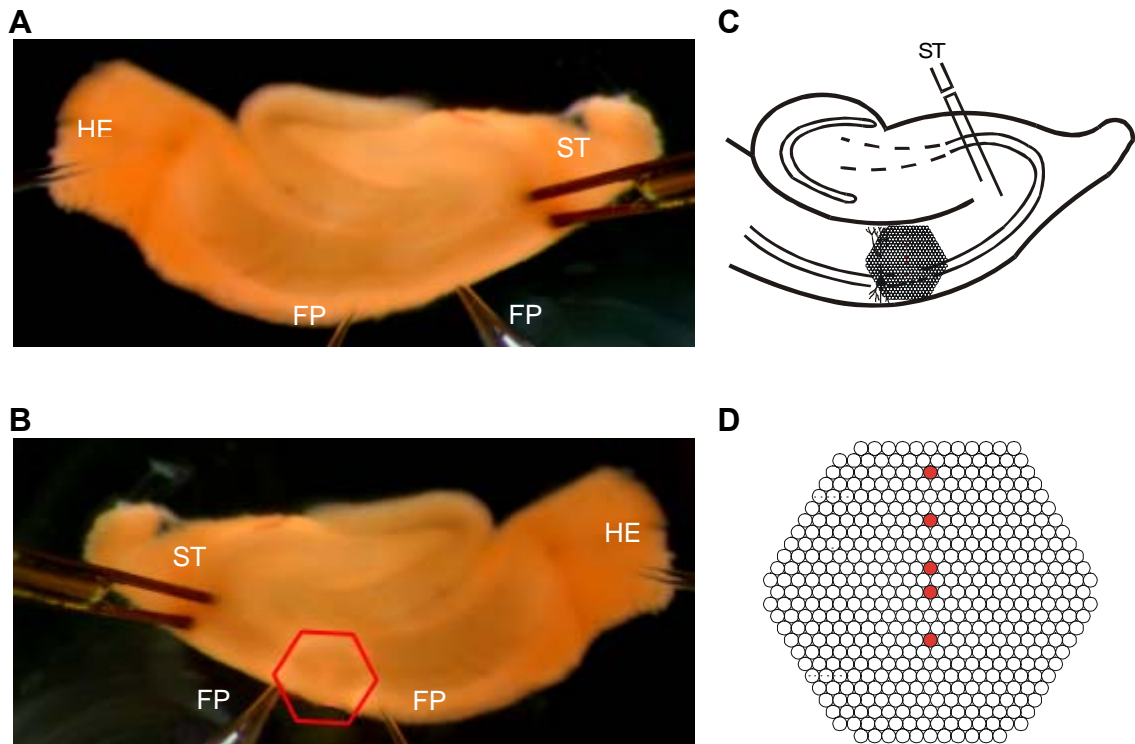


Abb.3-18:

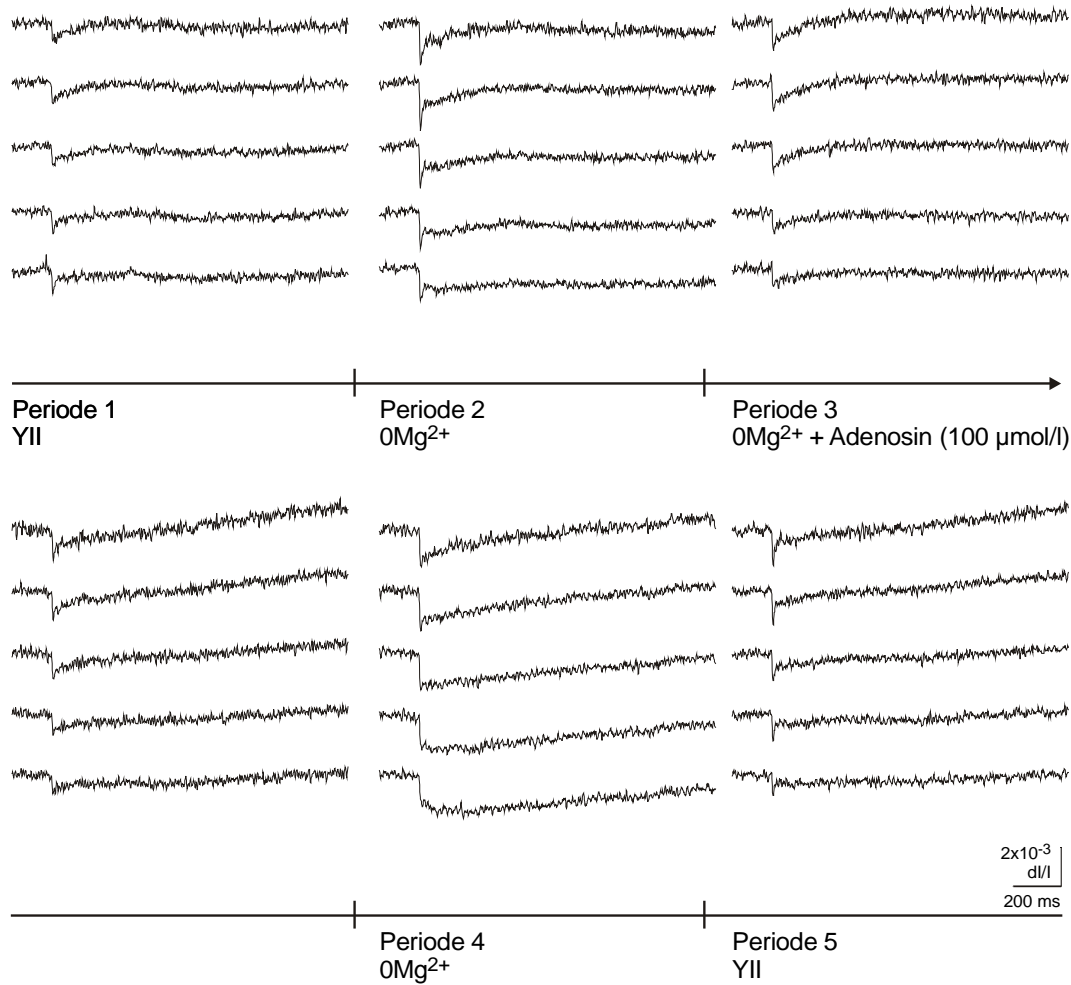
Wirkung von Adenosin (**100 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

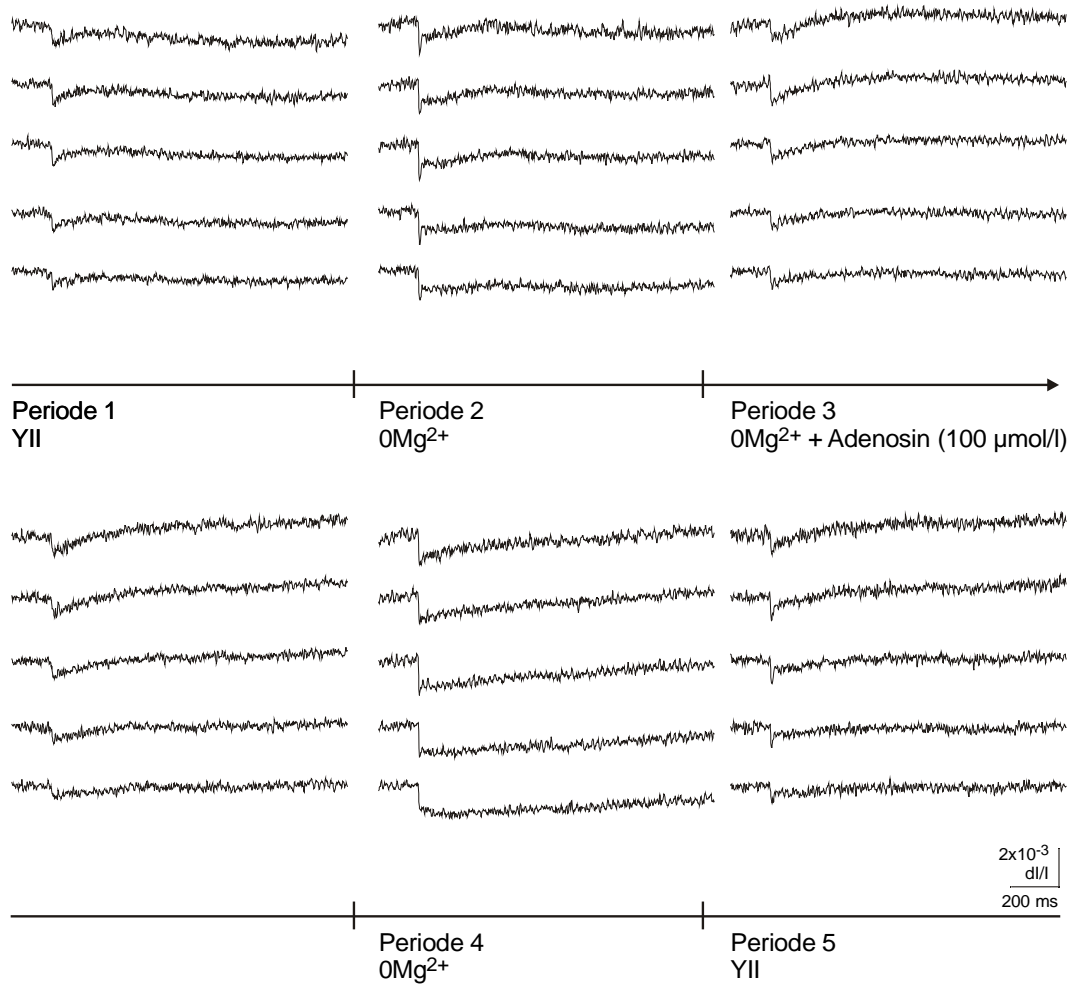
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



E

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



F

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

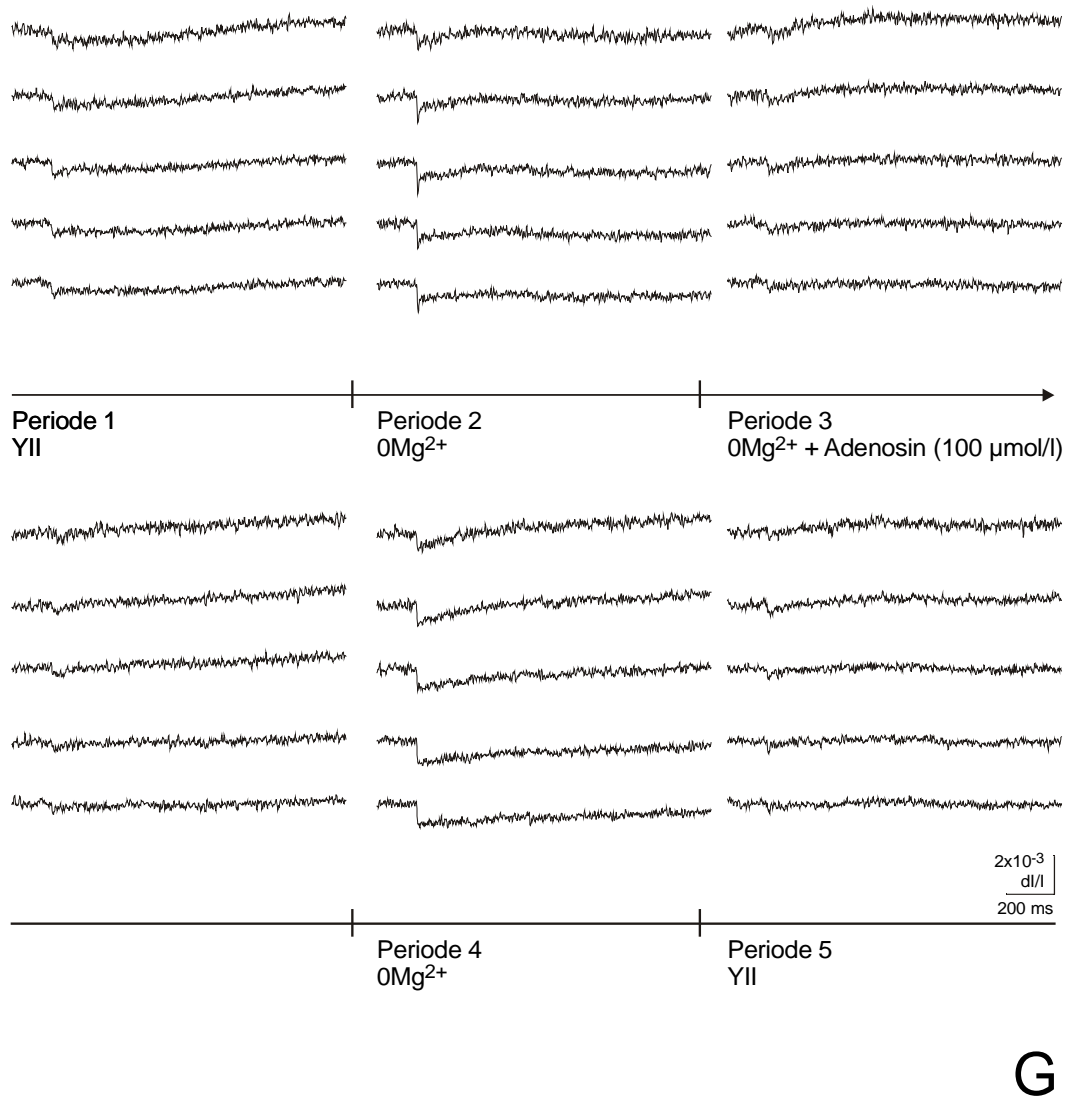
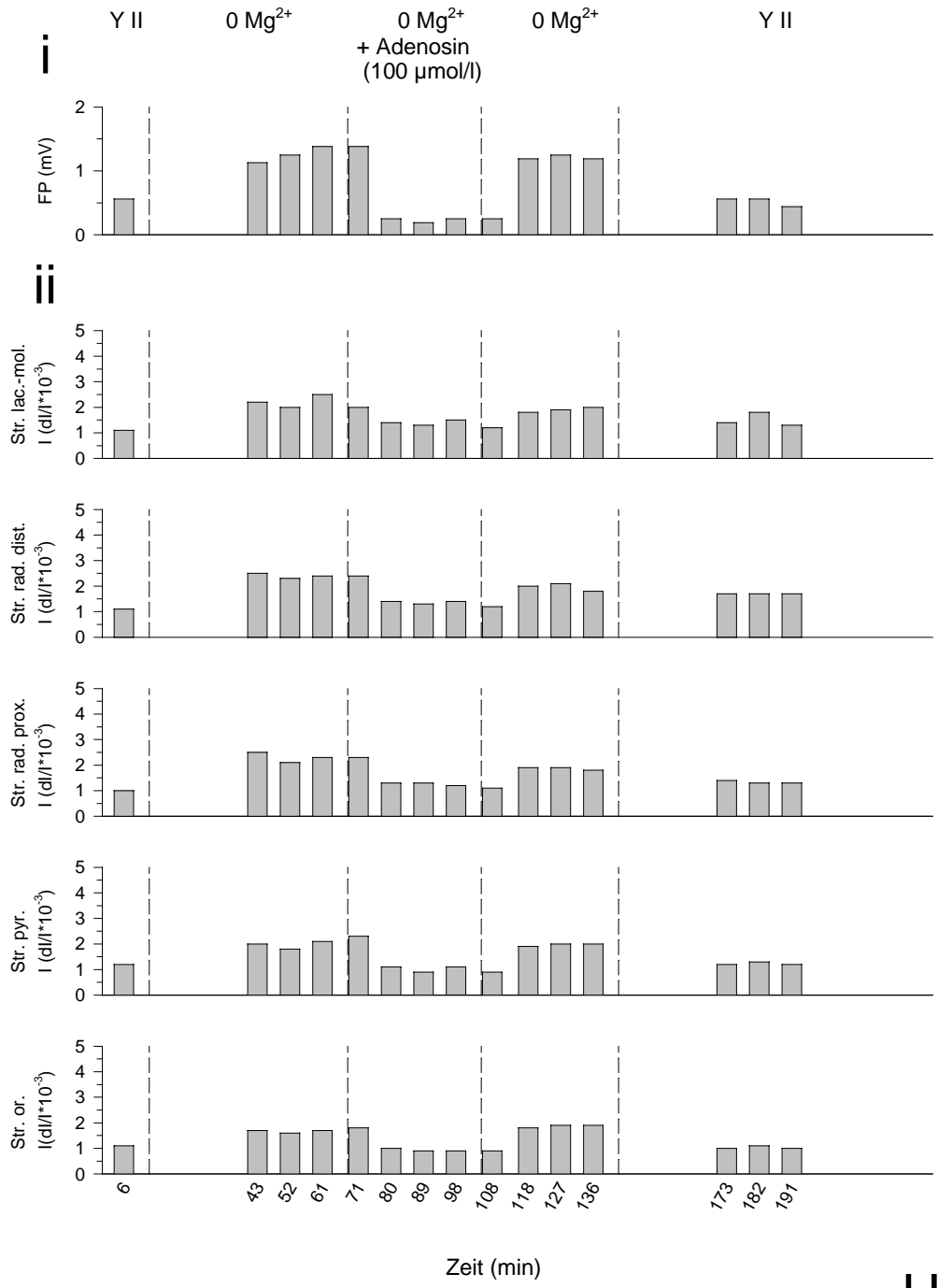


Abb. 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)



H

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

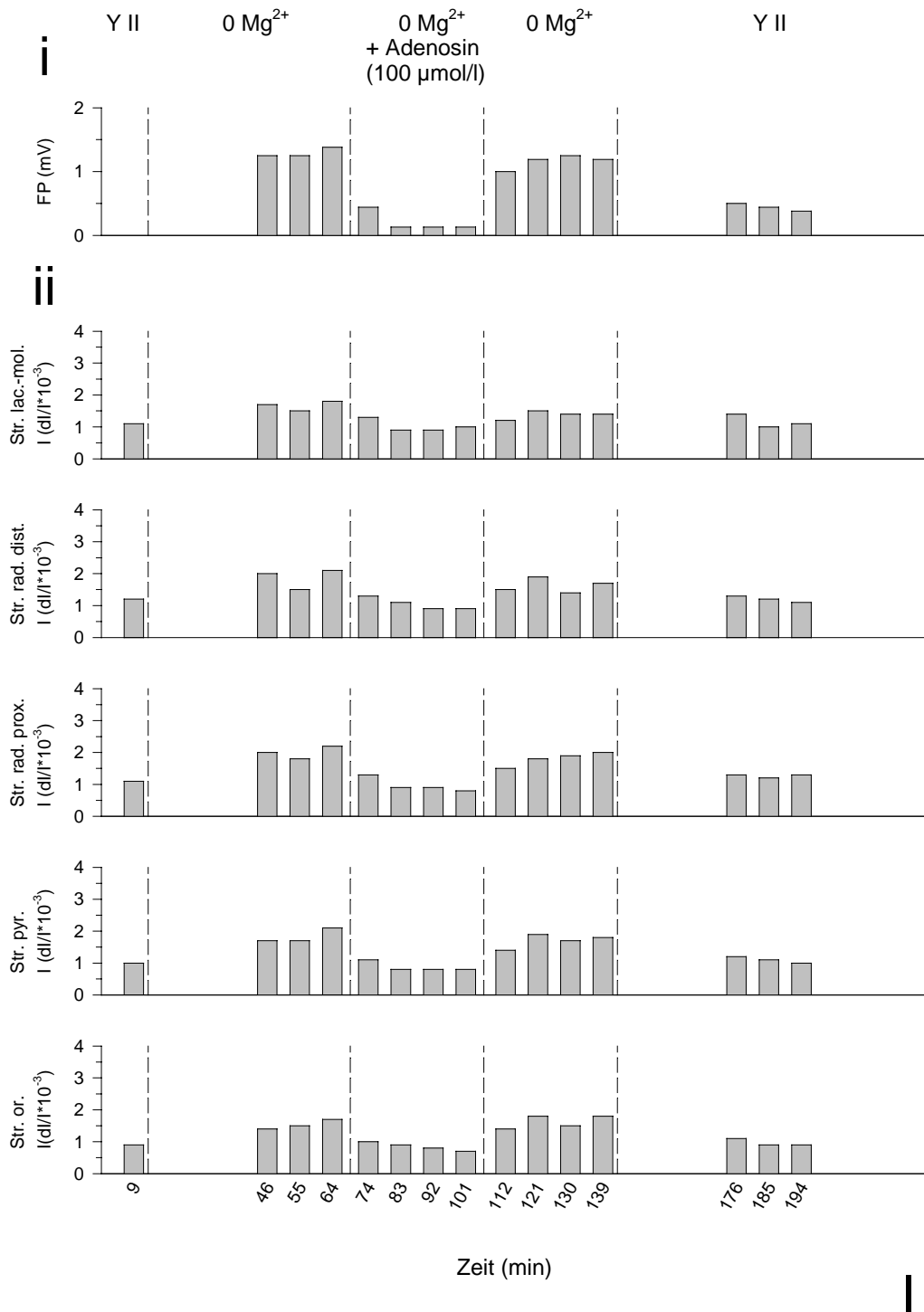
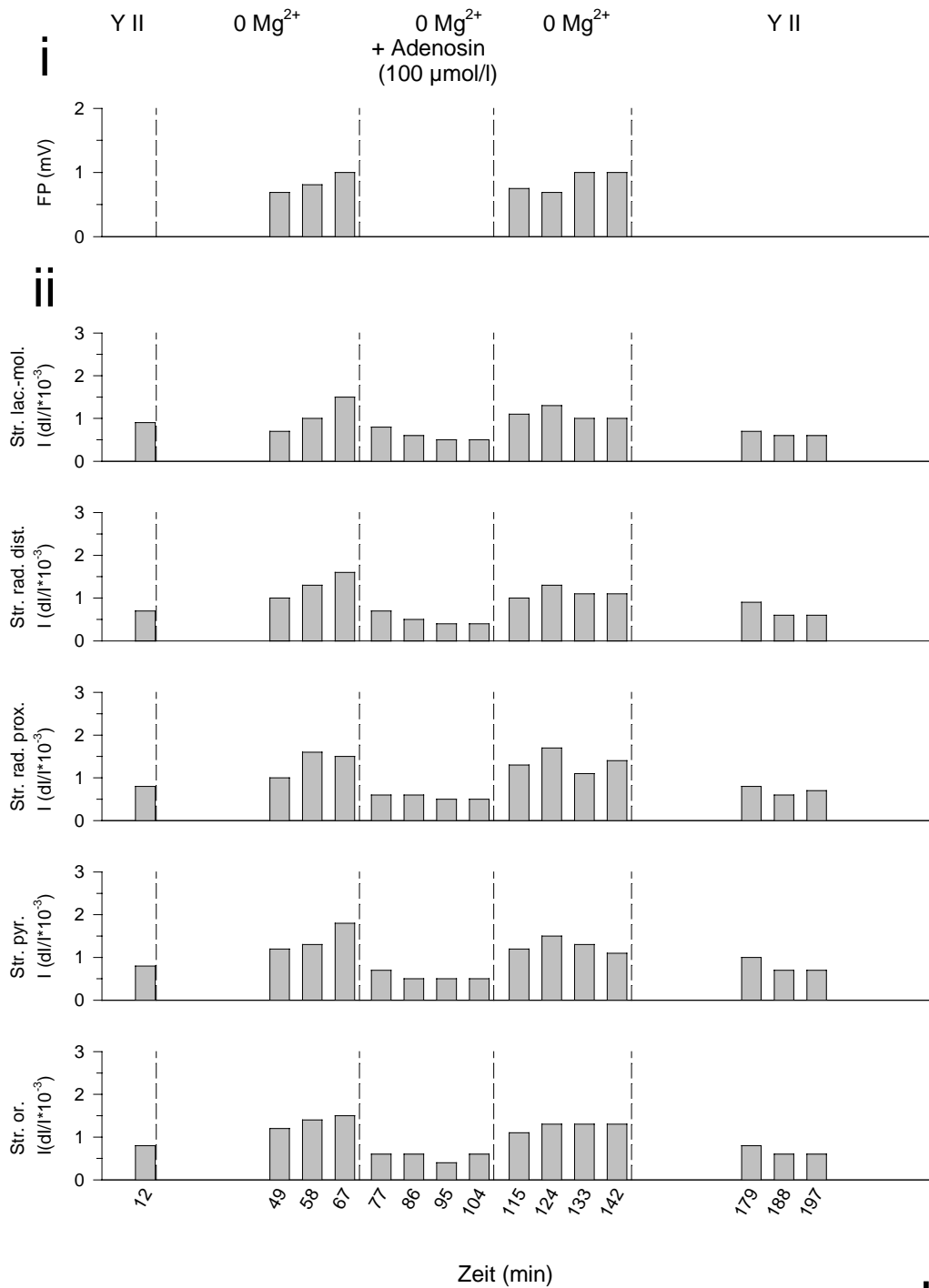


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

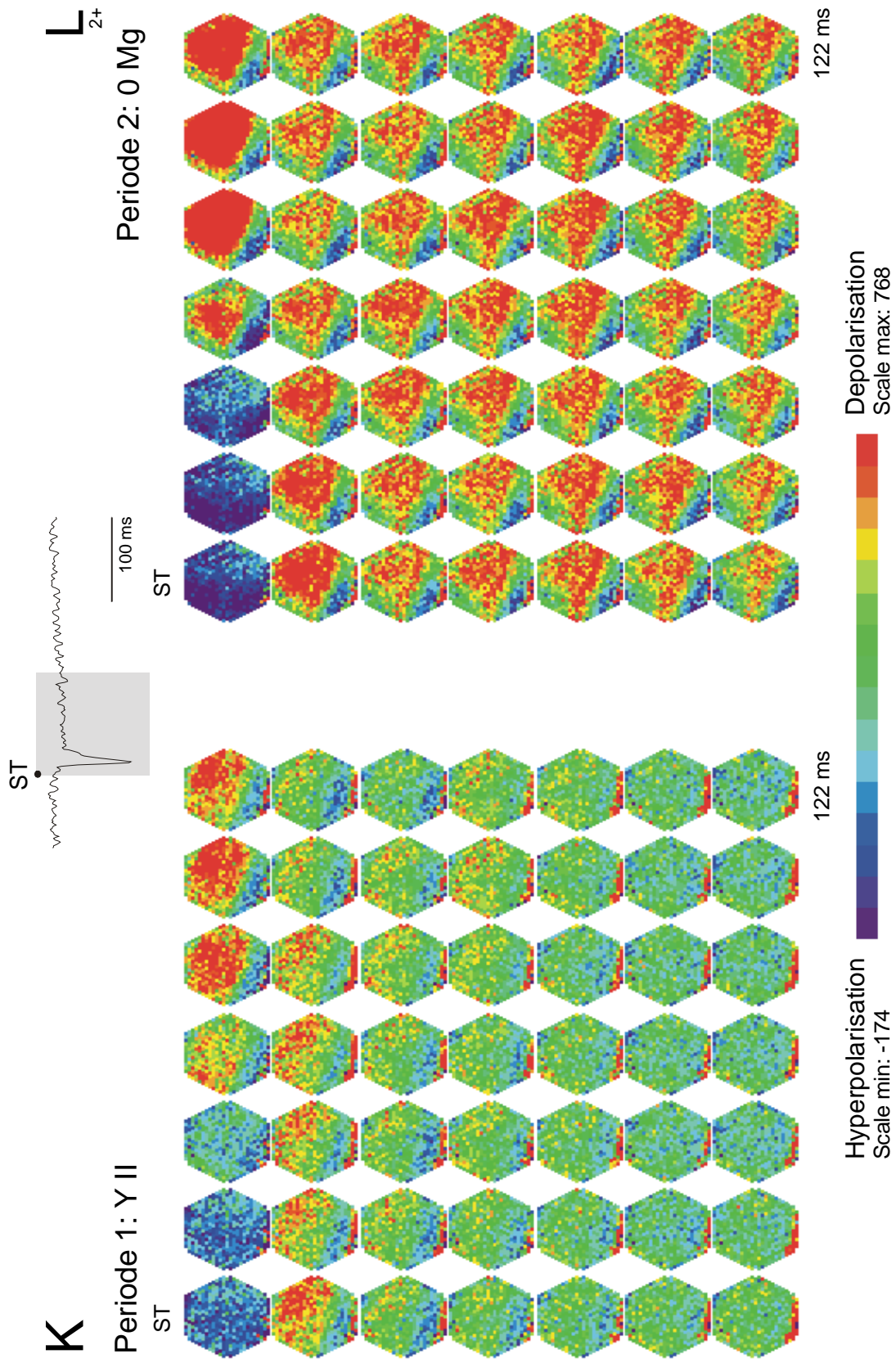


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

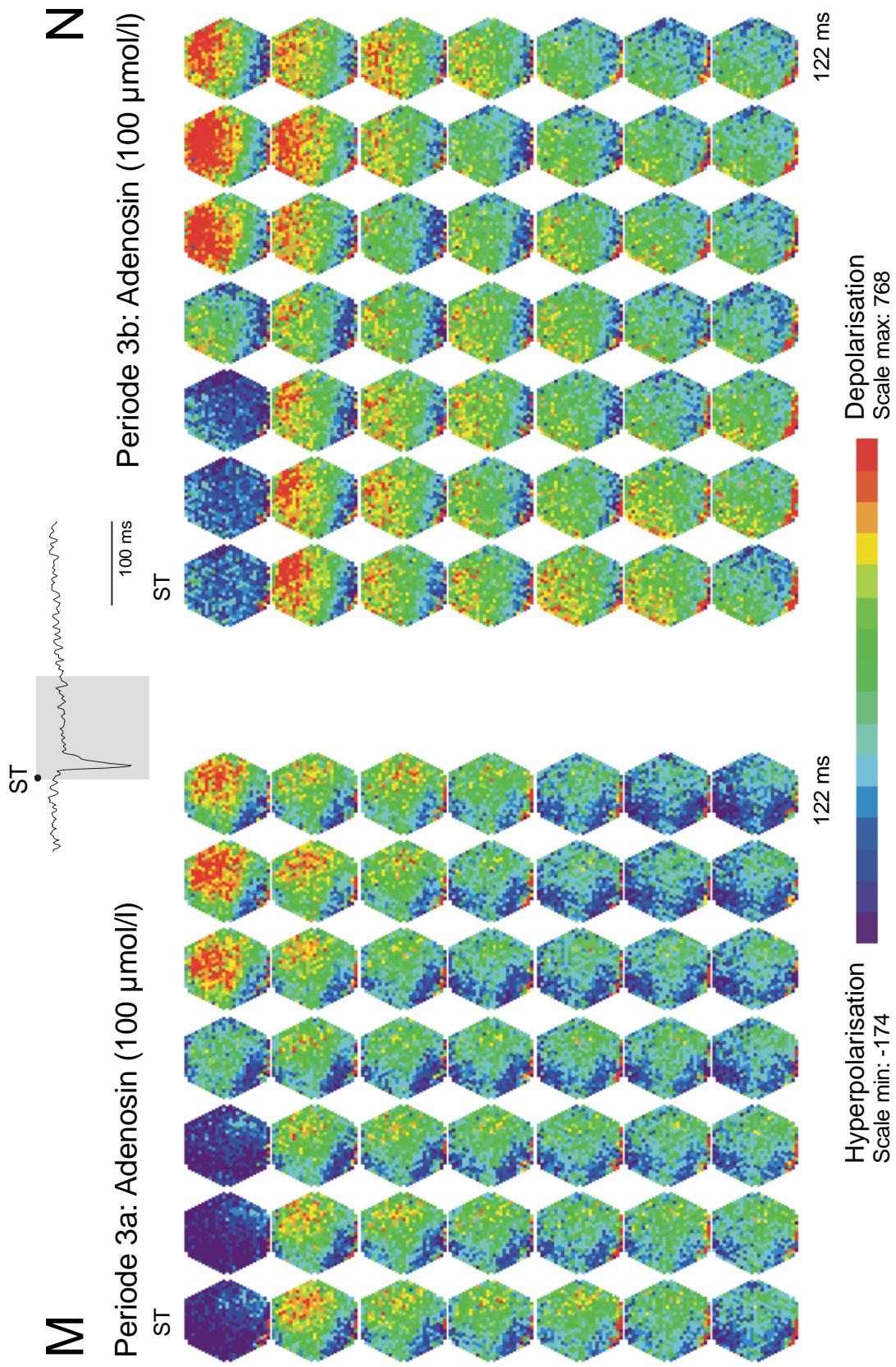


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

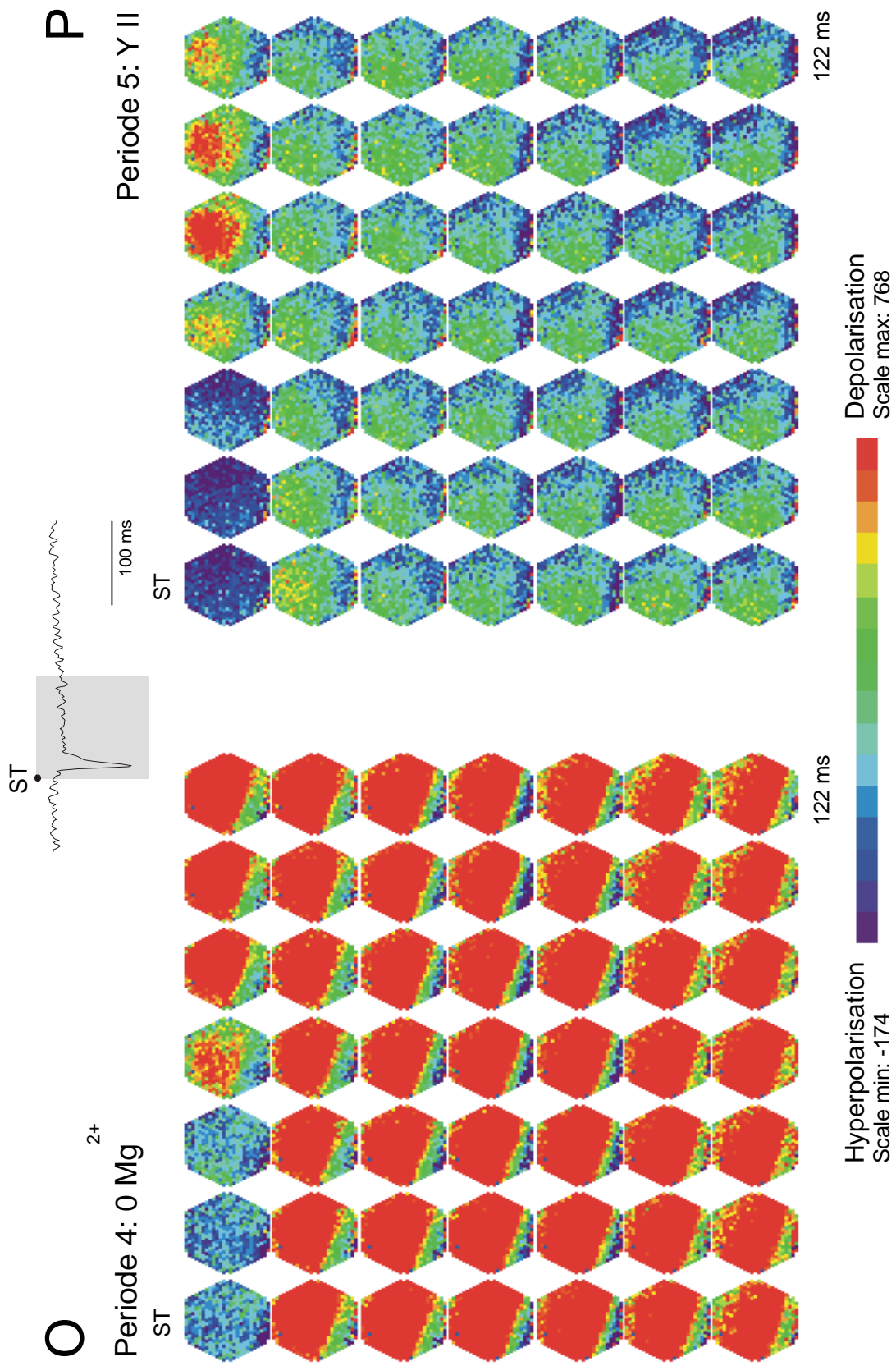


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

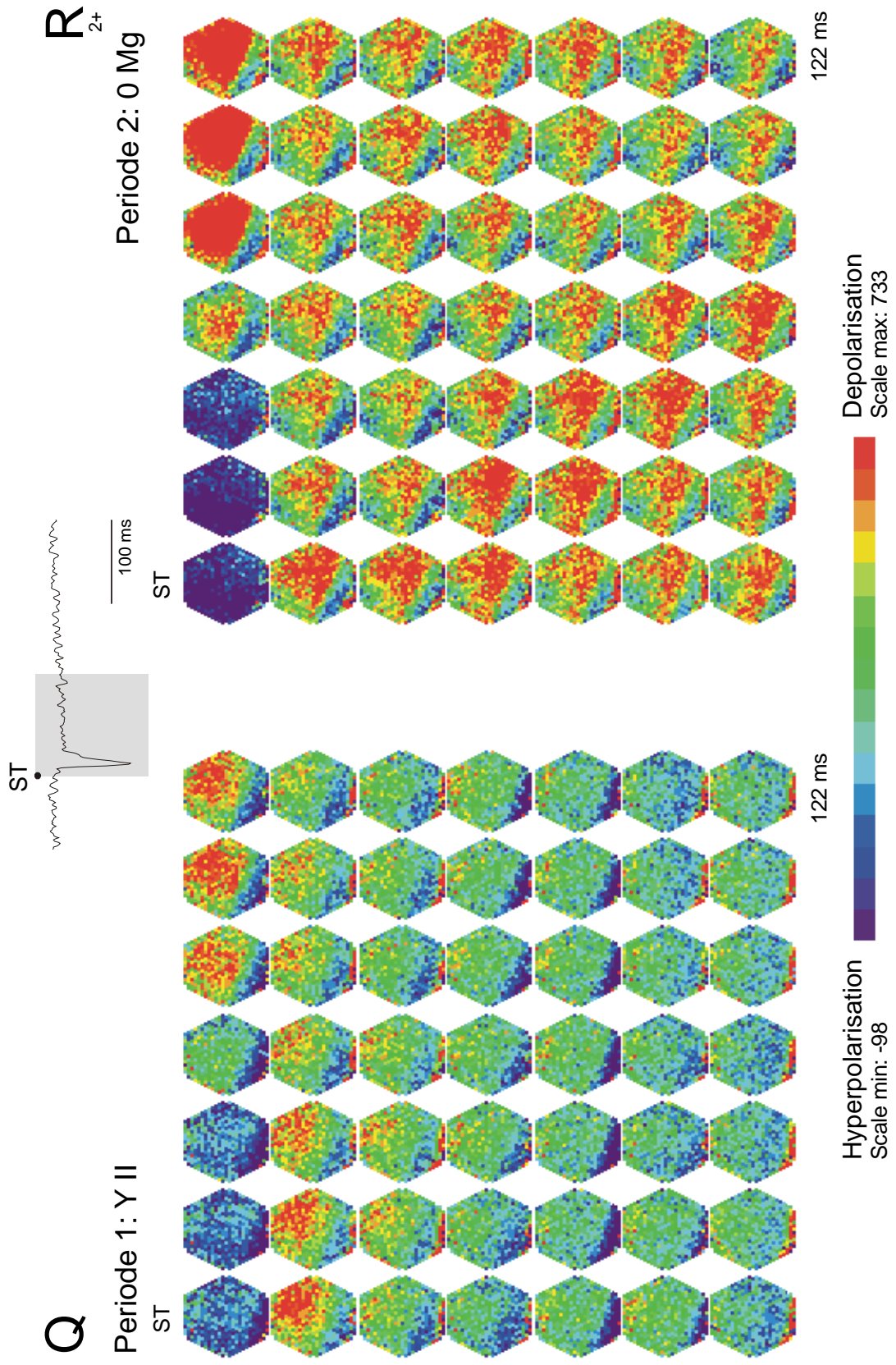


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

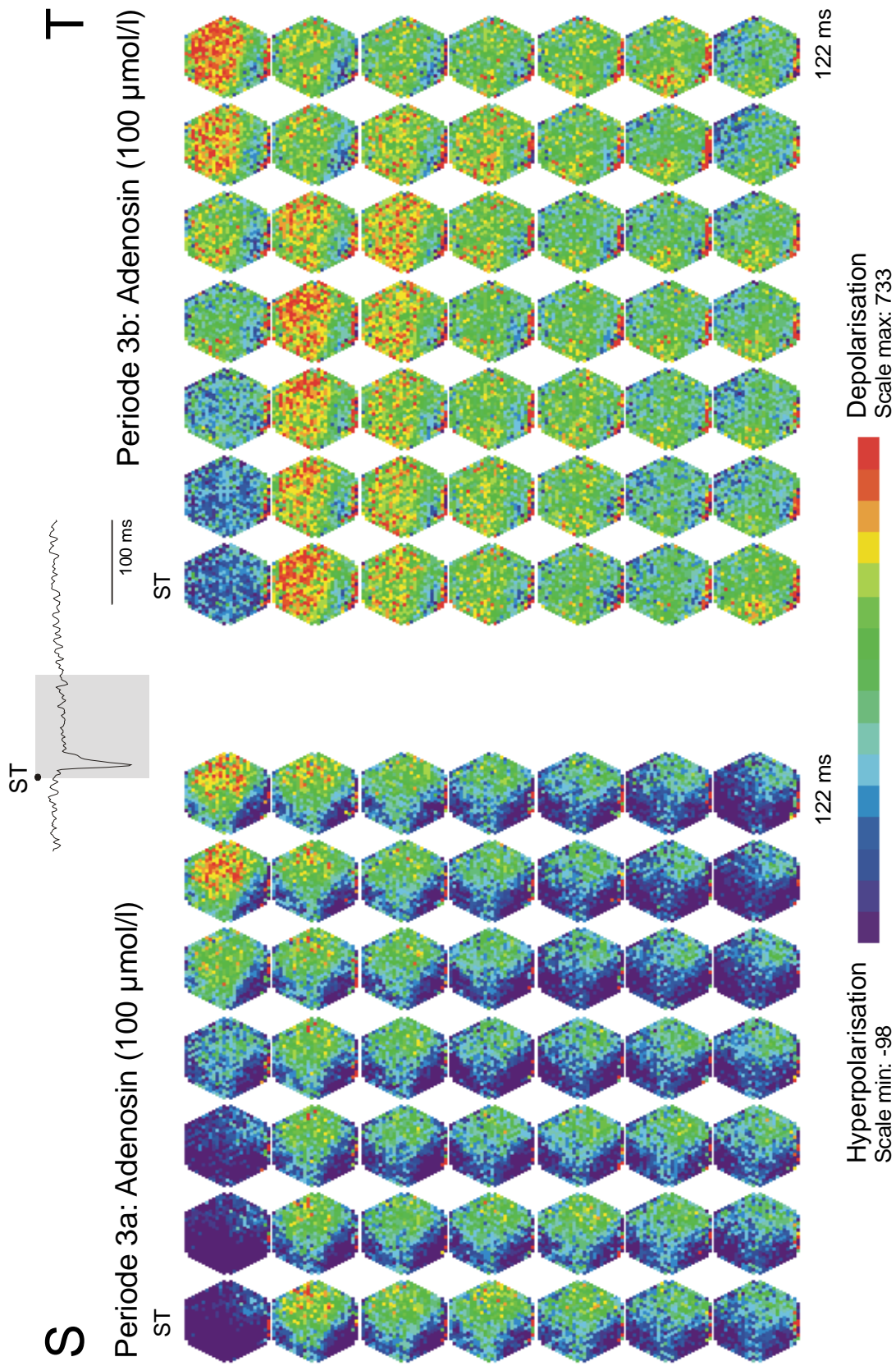


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

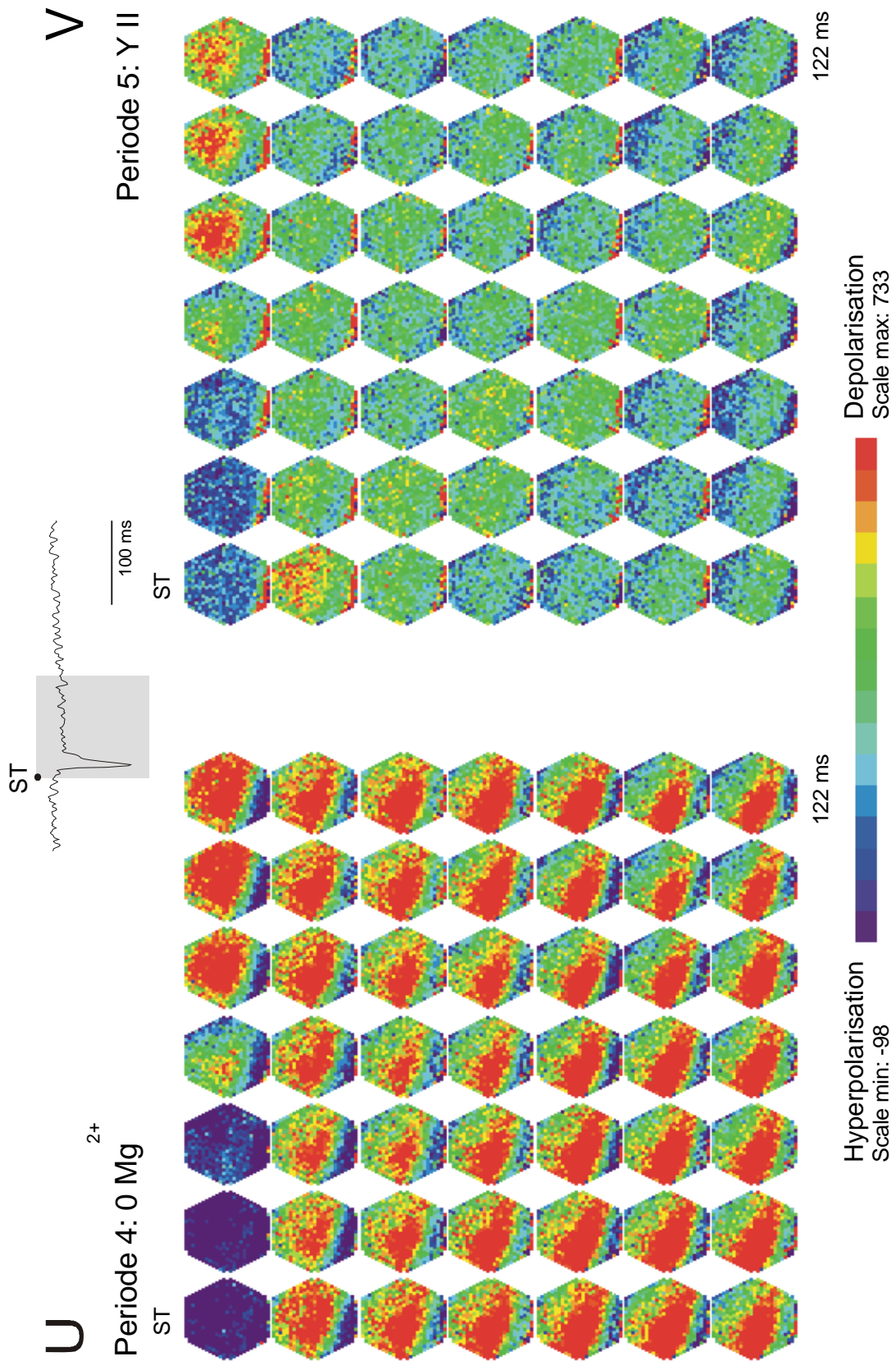


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

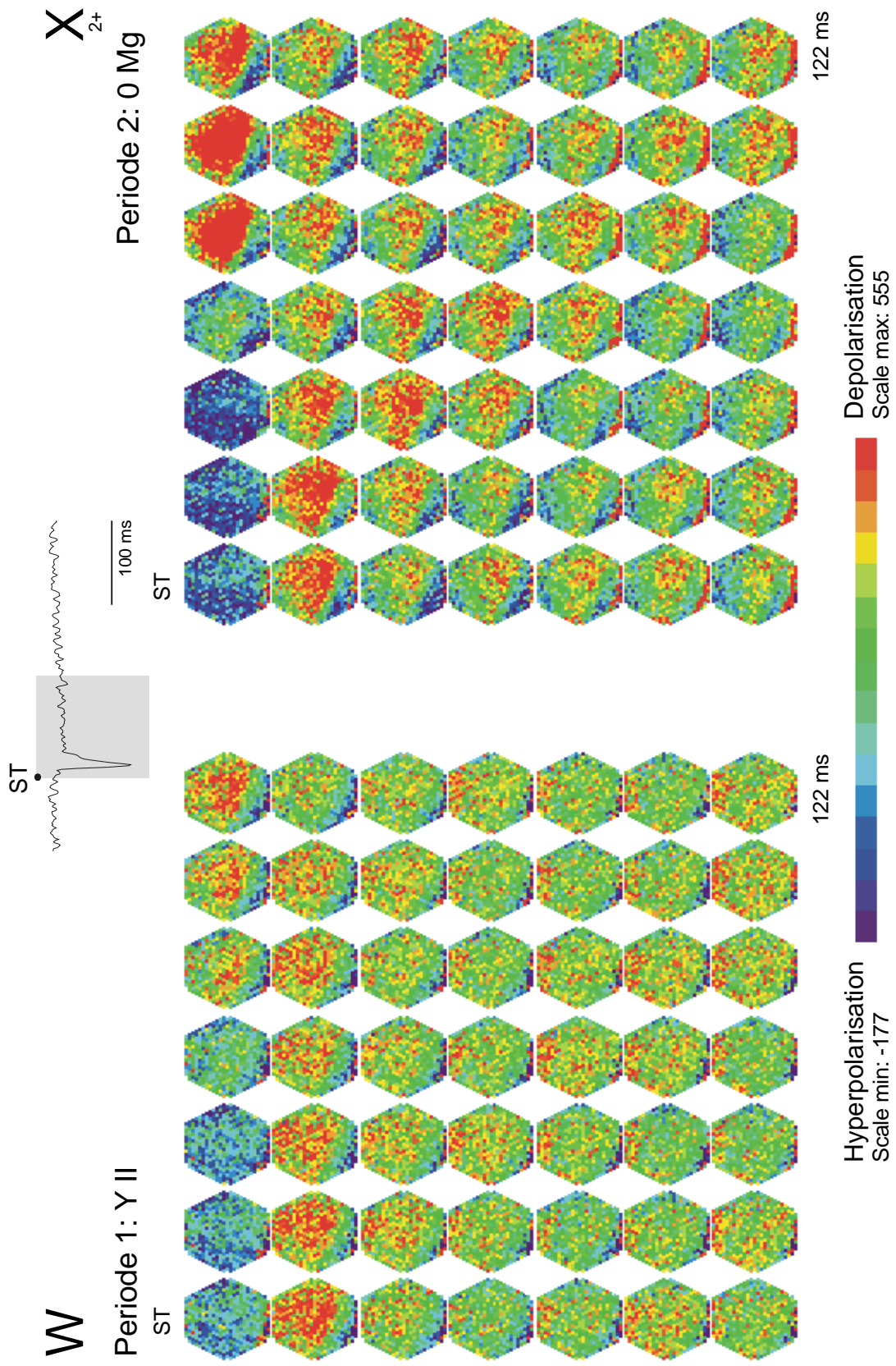


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

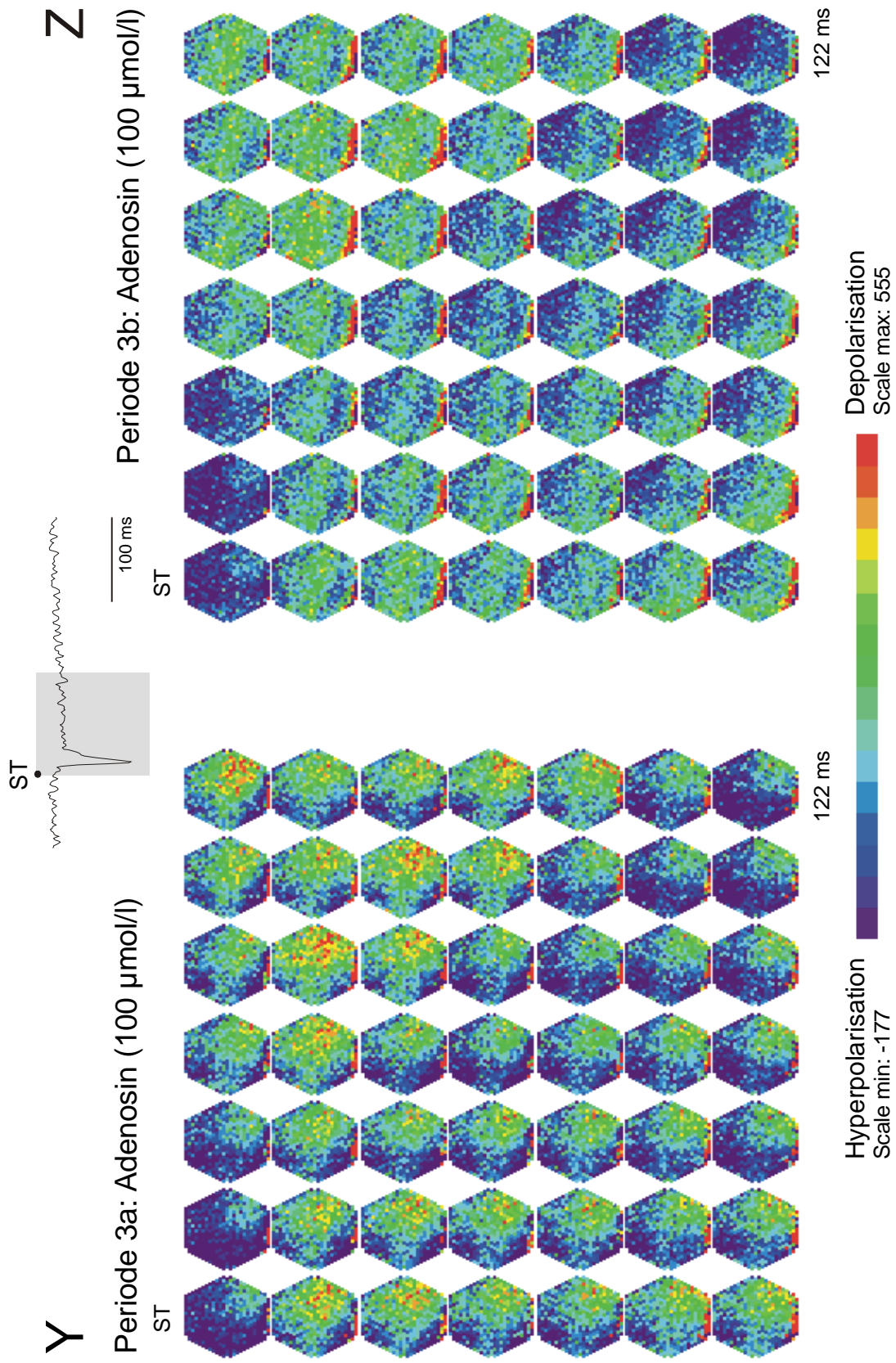


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

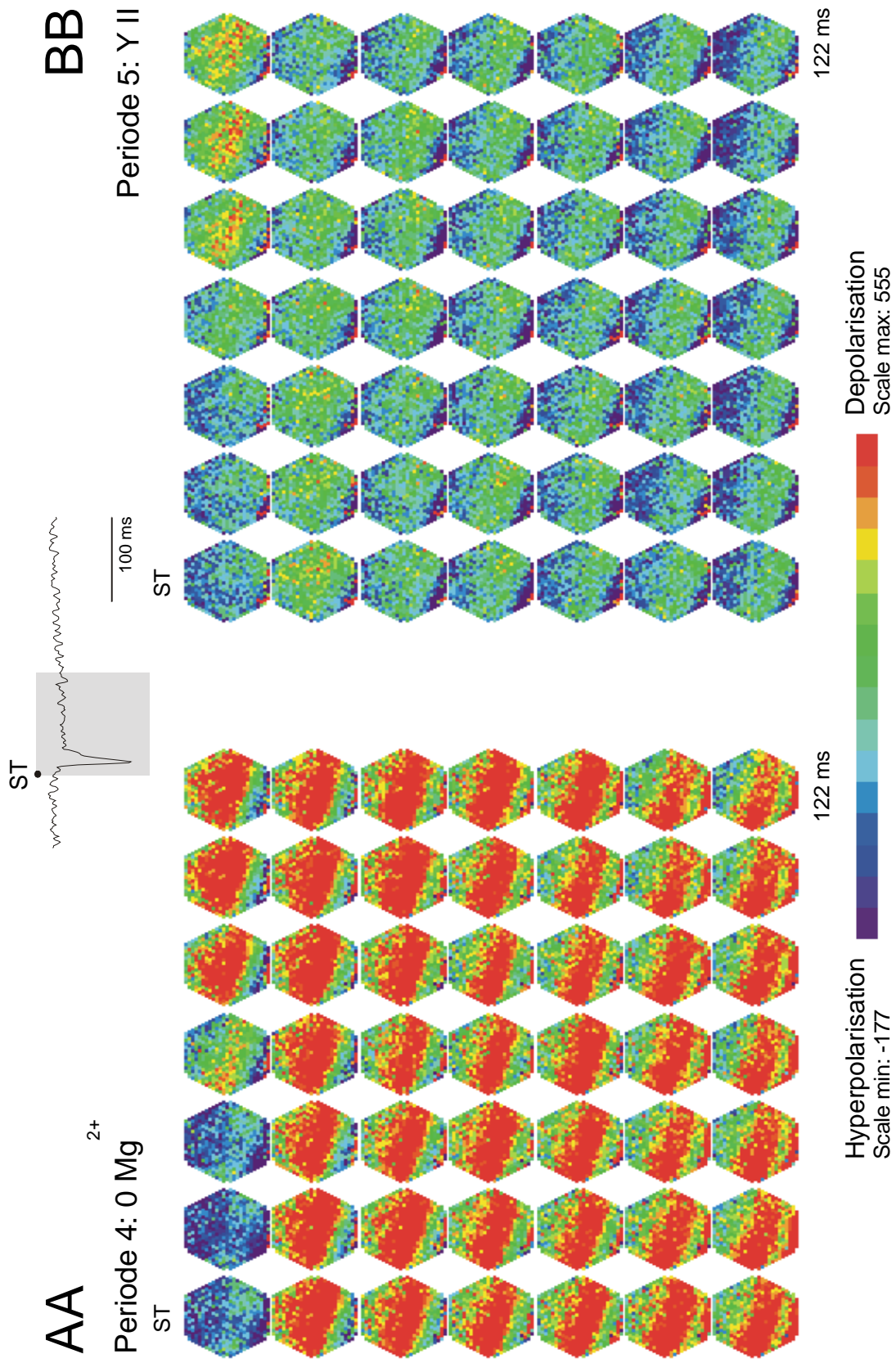


Abb.: 3-18 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

3.2.2. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 50 $\mu\text{mol/l}$

In einer sechsten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 50 $\mu\text{mol/l}$ auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schaffer-Kollaterale 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^{2+} -Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg^{2+} -Lösung Adenosin in einer Konzentration von 50 $\mu\text{mol/l}$ 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^{2+} 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 Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 μA) zu einer Abnahme der Fluoreszenzsignale um durchschnittlich 25,0% ($n=7$; $p=0,318$, 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 31,6% (n=7; p=0,383, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 F und Iii bis Abb. 3-25 F und Iii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum pyramidale* (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 32,1% (n=7; p=0,013, t-Test; Abb. 3-19 F und Iii bis Abb. 3-25 F und Iii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum proximale* (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 32,1% (n=7; p=0,053, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-19 F und Iii bis Abb. 3-25 F und Iii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum distale* (Abb. 3-19 D bis Abb. 3-25 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 25,0% (n=7; p=0,066, t-Test; Abb. 3-19 F und Iii bis Abb. 3-25 F und Iii; Tab. 3-17) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-25 F und Iii; 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^{2+} 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Ii bis Abb. 3-25 Ii; 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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (n=3)
Versuch Nr. 1	1,7 +/- 0,3	2,0 +/- 0,0	2,1 +/- 0,1	2,1 +/- 0,1	1,5 +/- 0,2	0,7 +/- 0,0
Versuch 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: p=0,087	MWRS-Test: p=0,097	t-Test: p=0,283	MWRS-Test: p=0,097	t-Test: p=0,805

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 11 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] 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: p=0,383	t-Test: p=0,013	MWRS-Test: p=0,053	t-Test: p=0,066	t-Test: p=0,055	t-Test: p=0,544

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 11 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] 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: p=0,118	t-Test: p<0,001	t-Test: p=0,001	t-Test: p=0,003	t-Test: p=0,002	MWRS-Test: p=0,007

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-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^{2+} 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 $\mu mol/l$ (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 $\mu mol/l$ 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 $\mu mol/l$ 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.

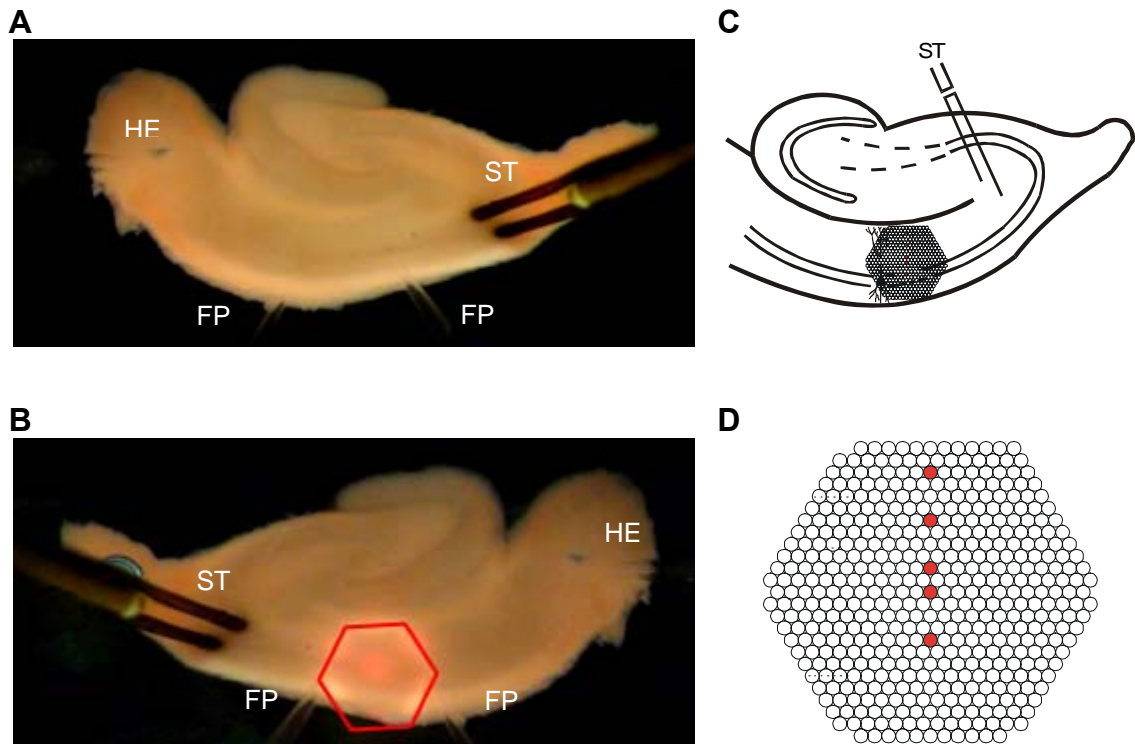


Abb.3-19:

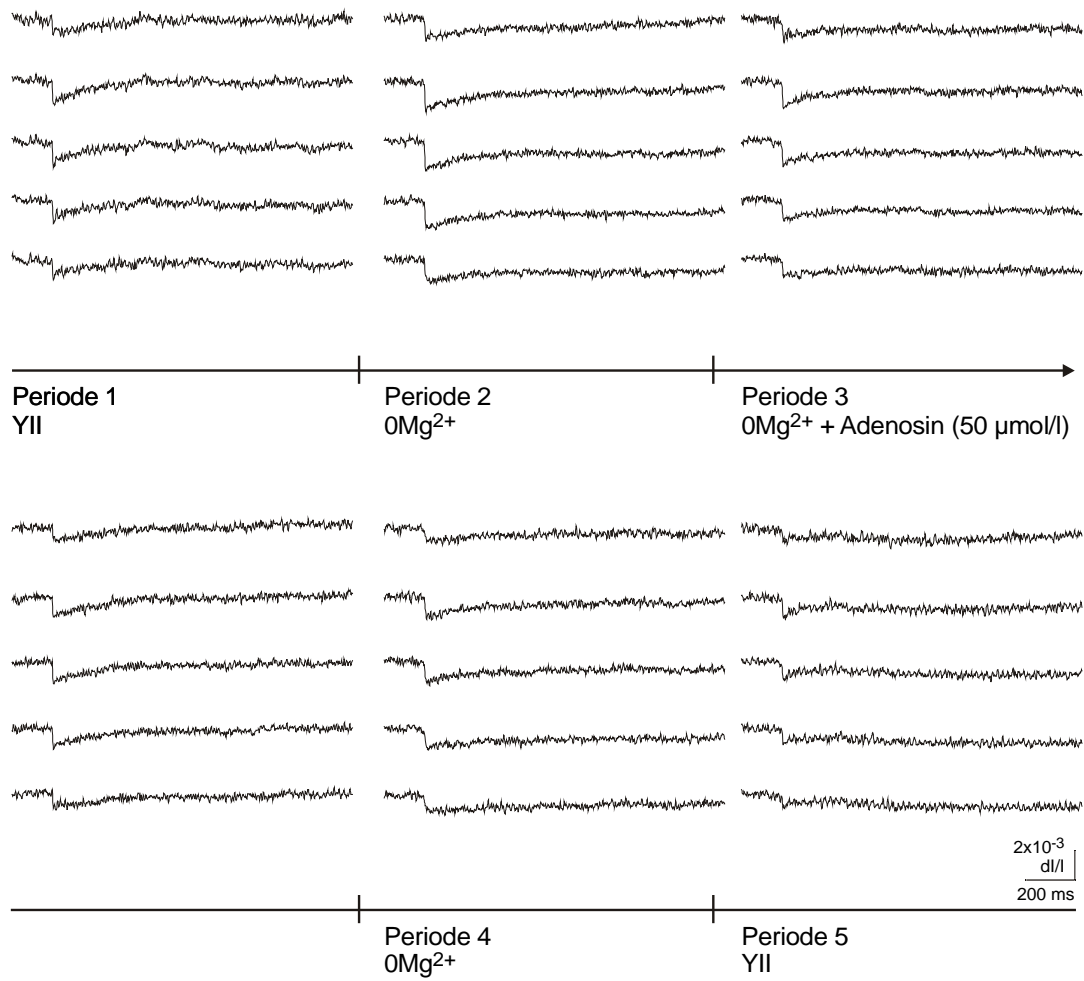
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

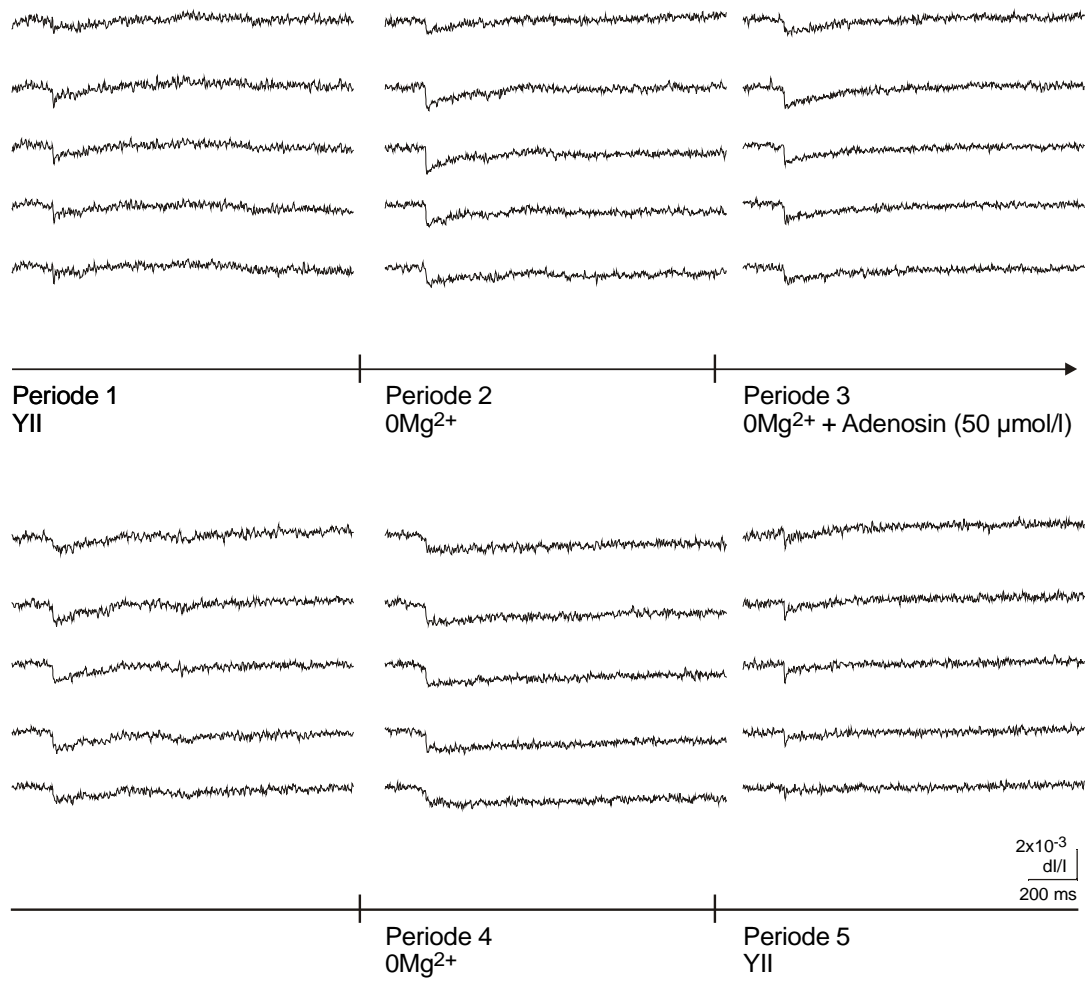
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



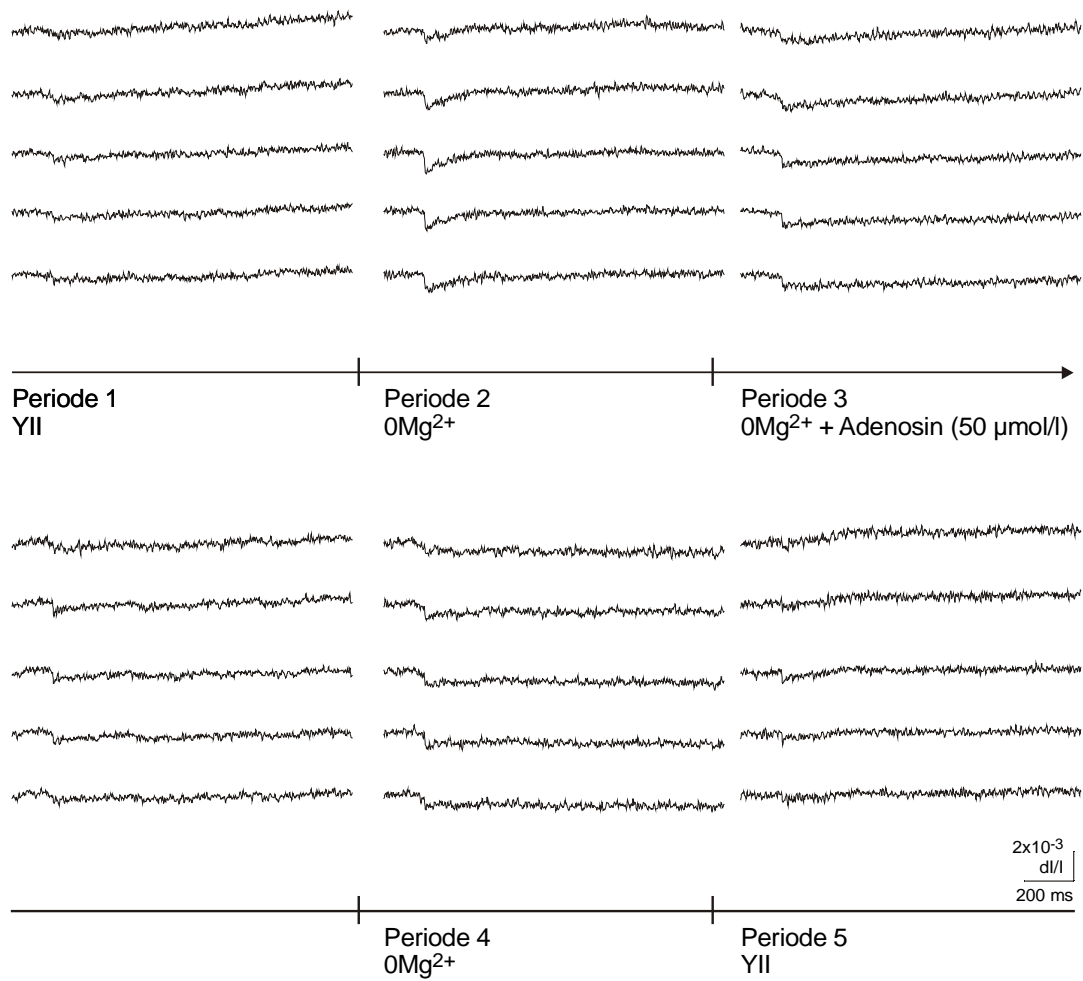
E

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



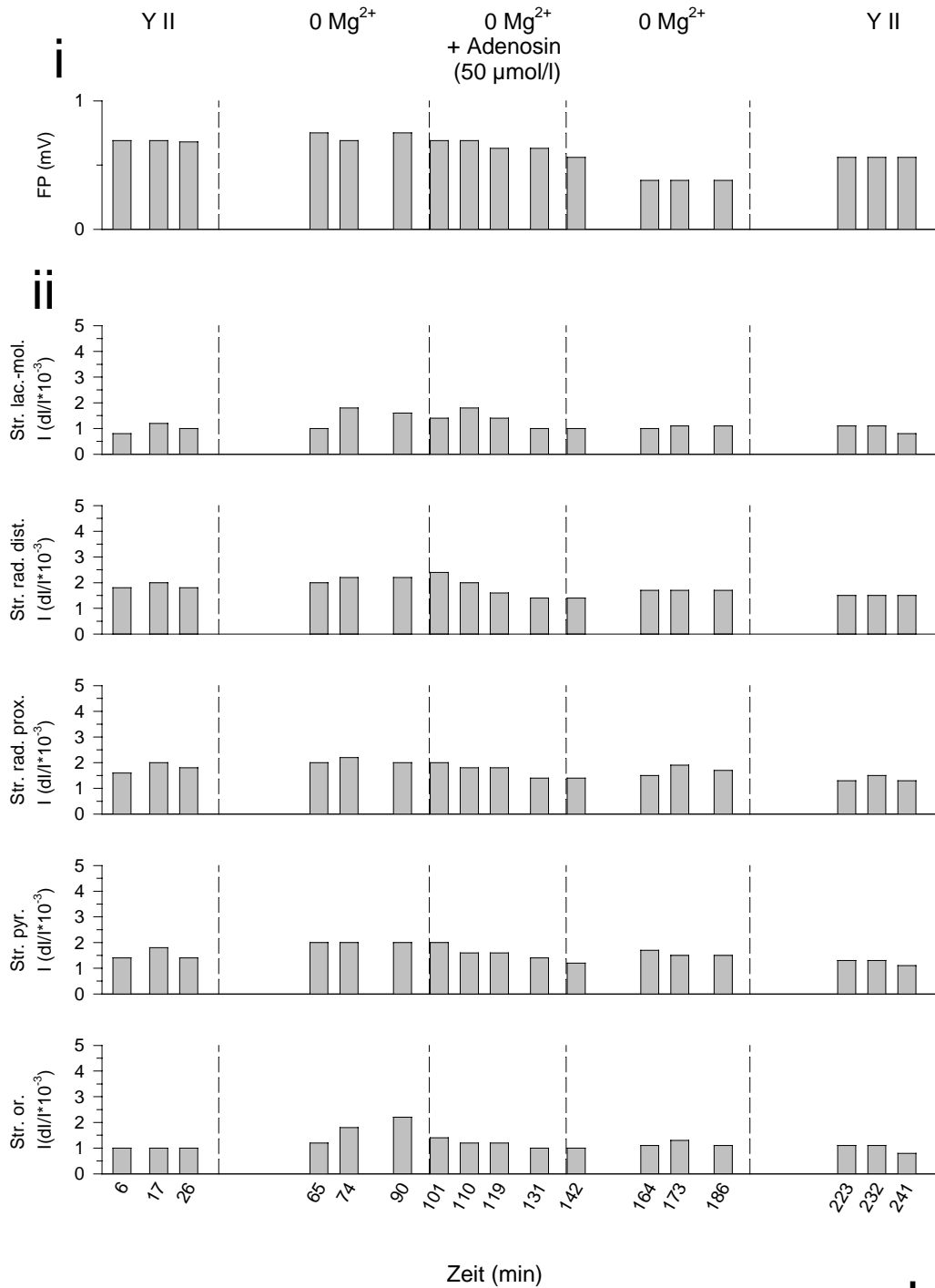
F

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



G

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



H

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

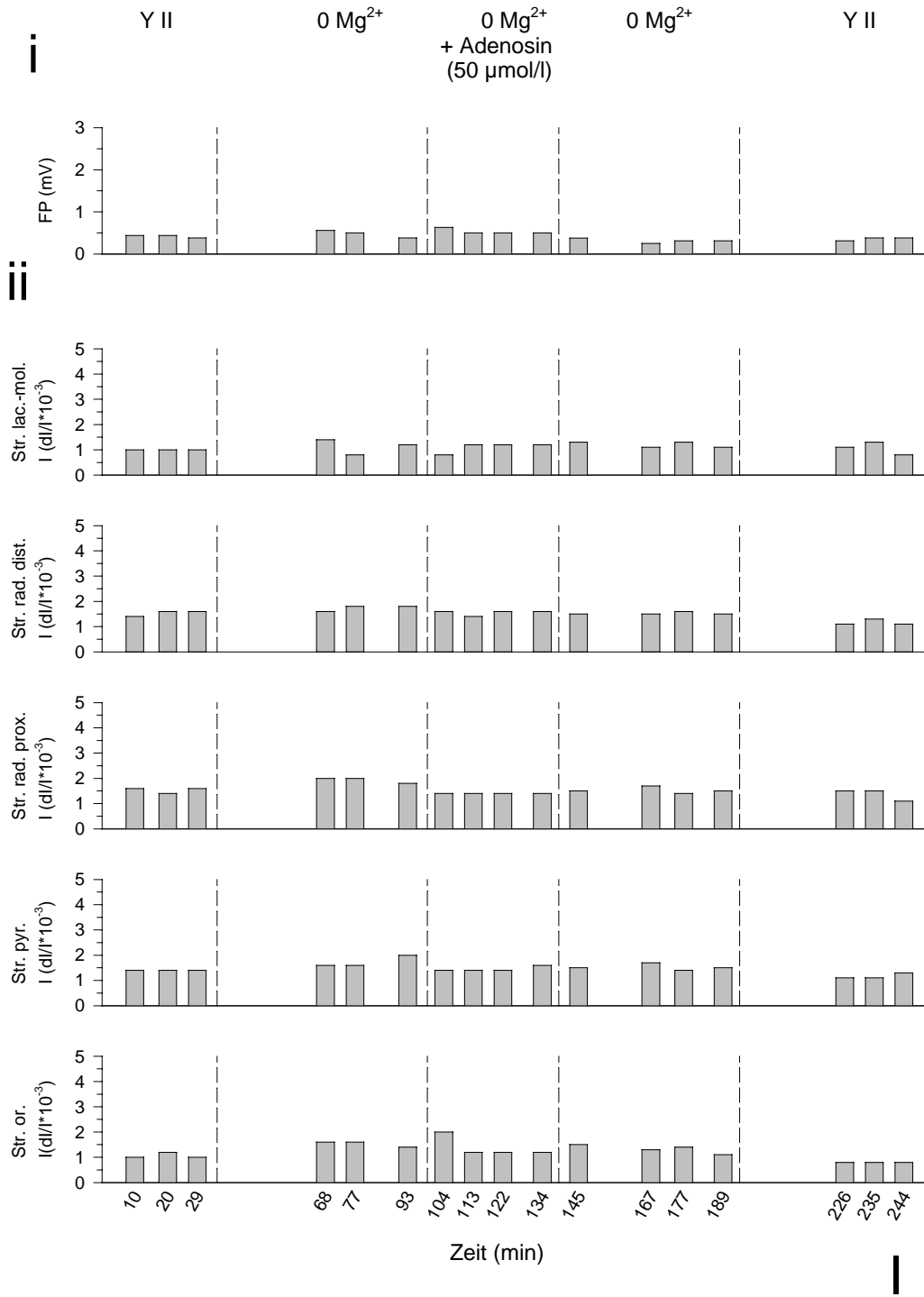
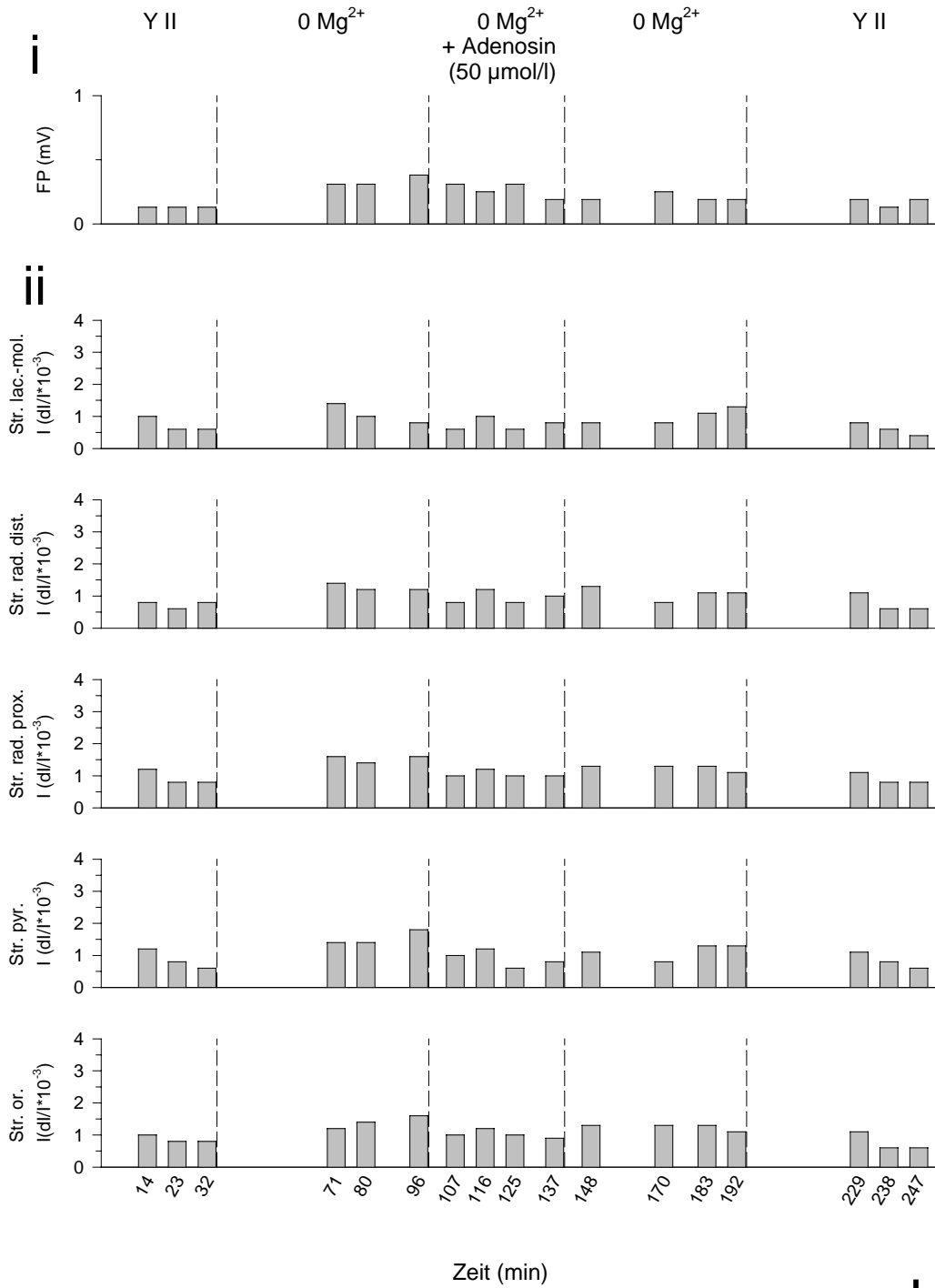


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

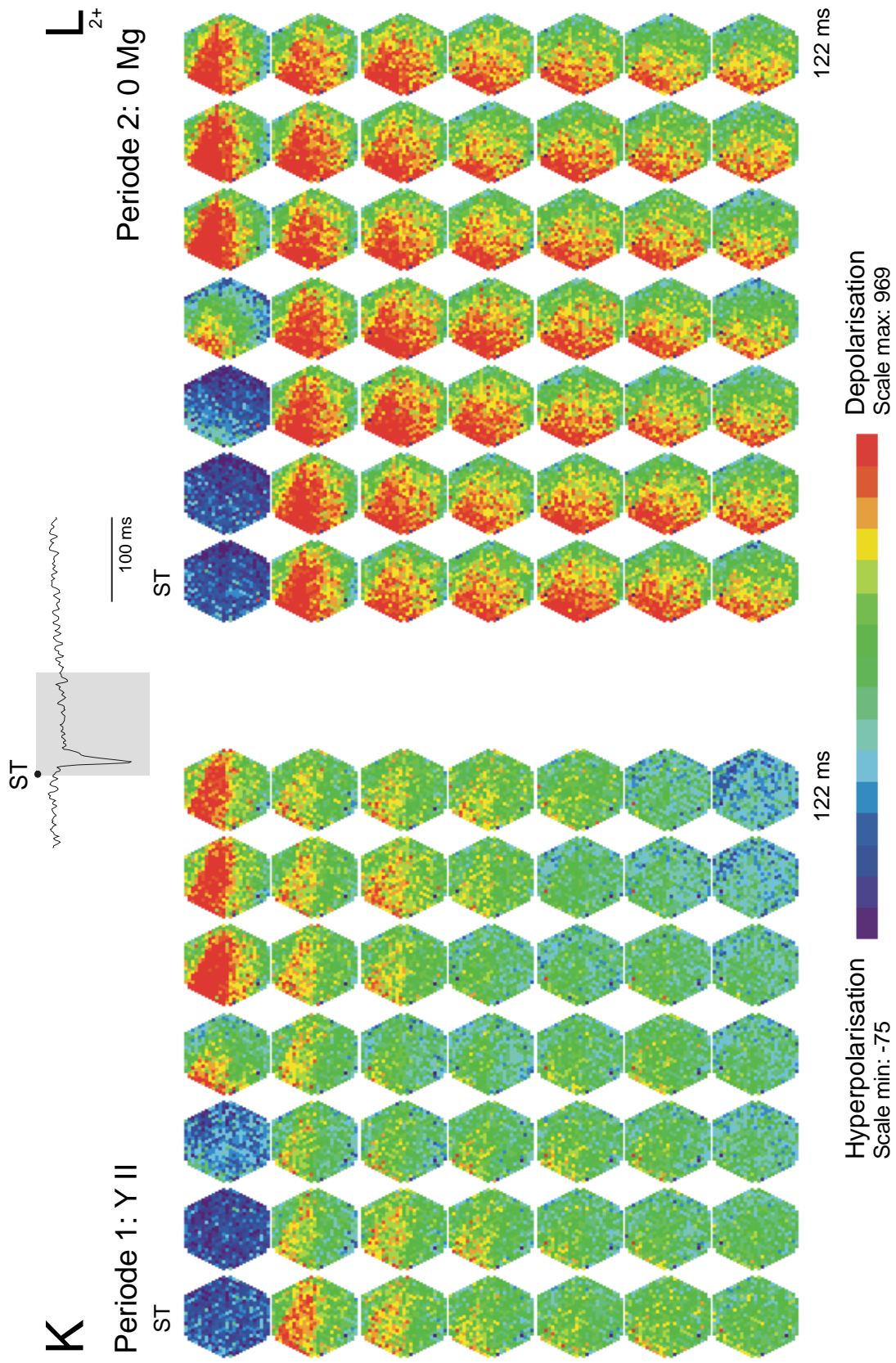


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

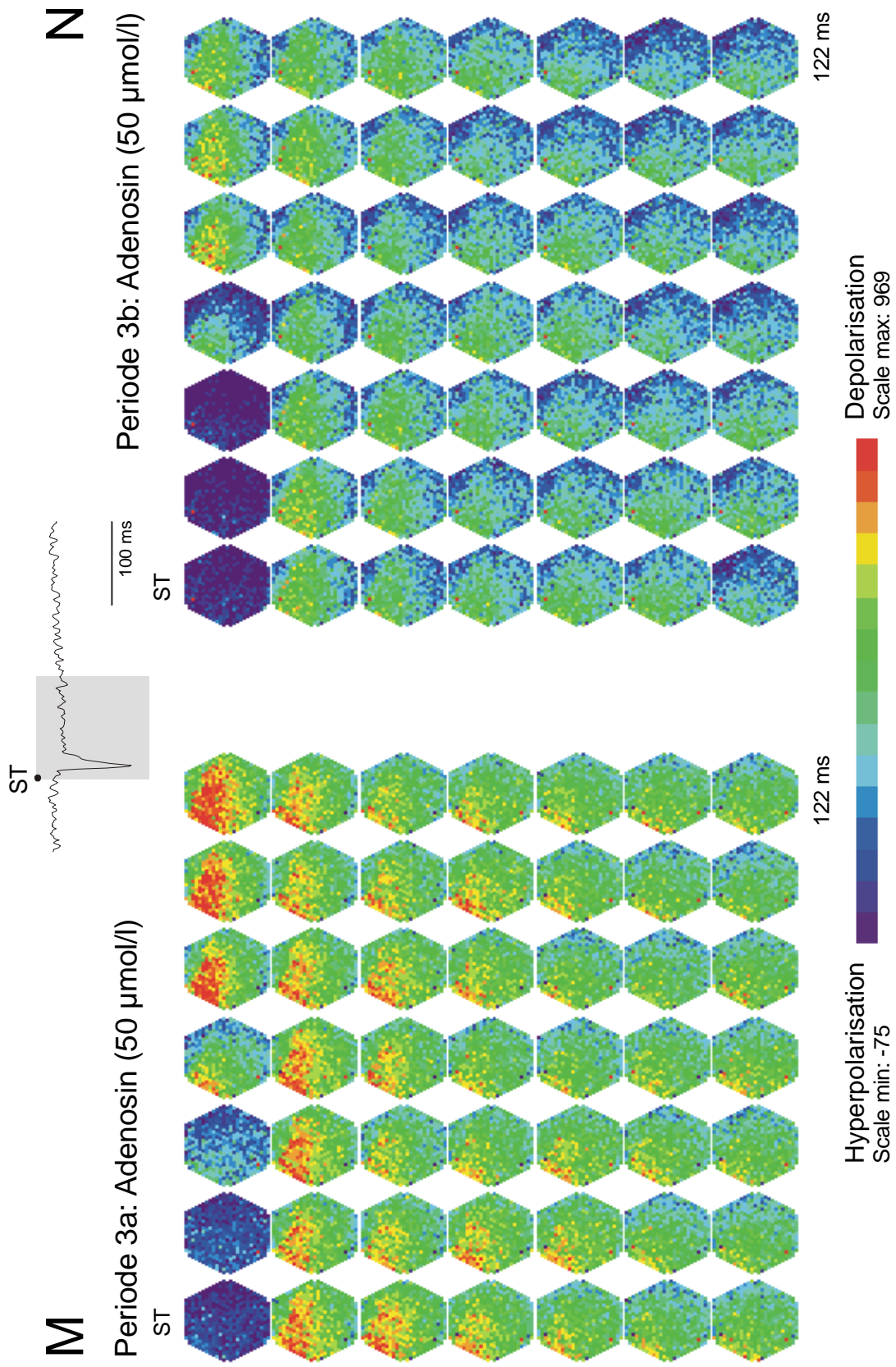


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

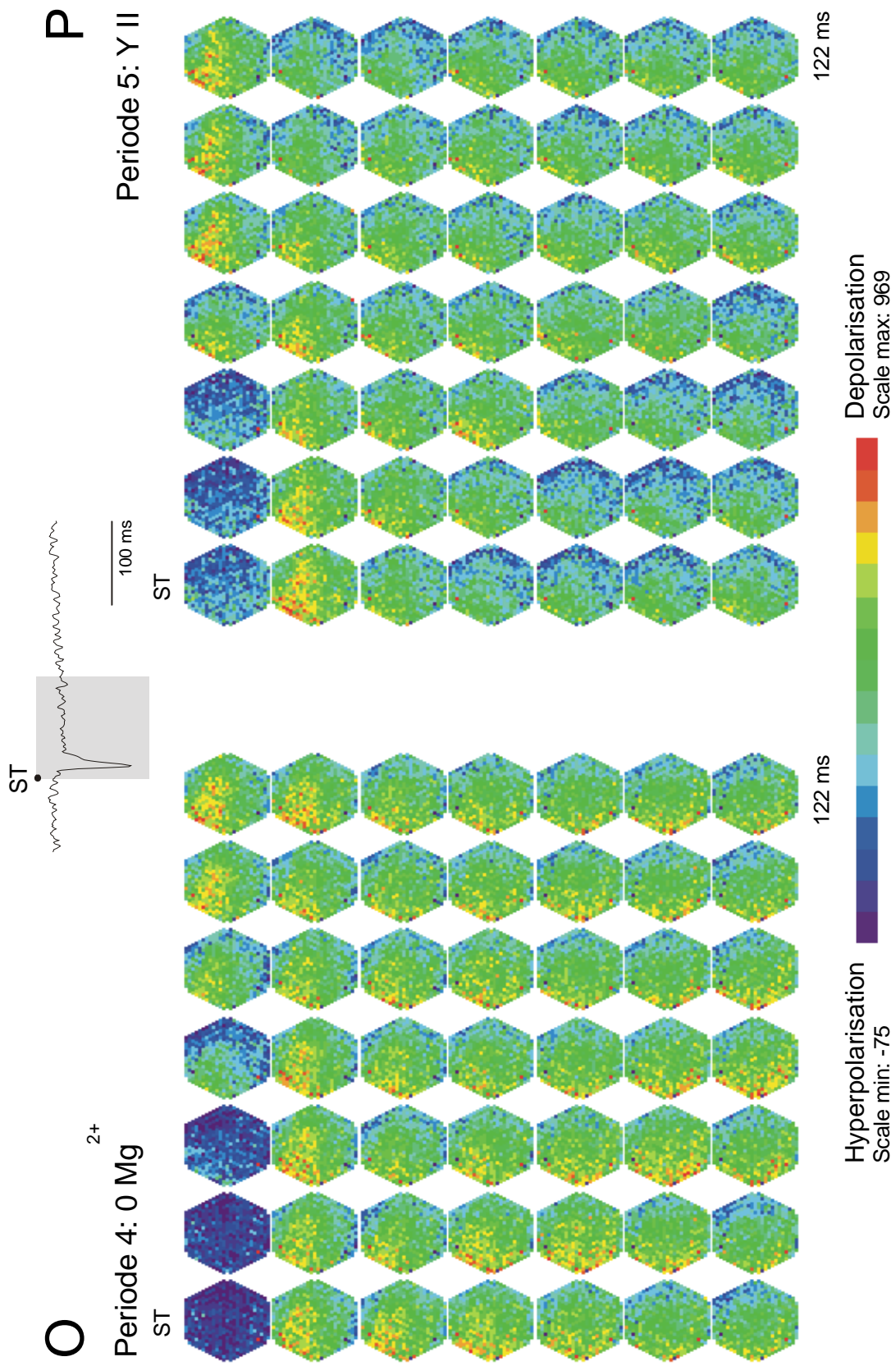


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

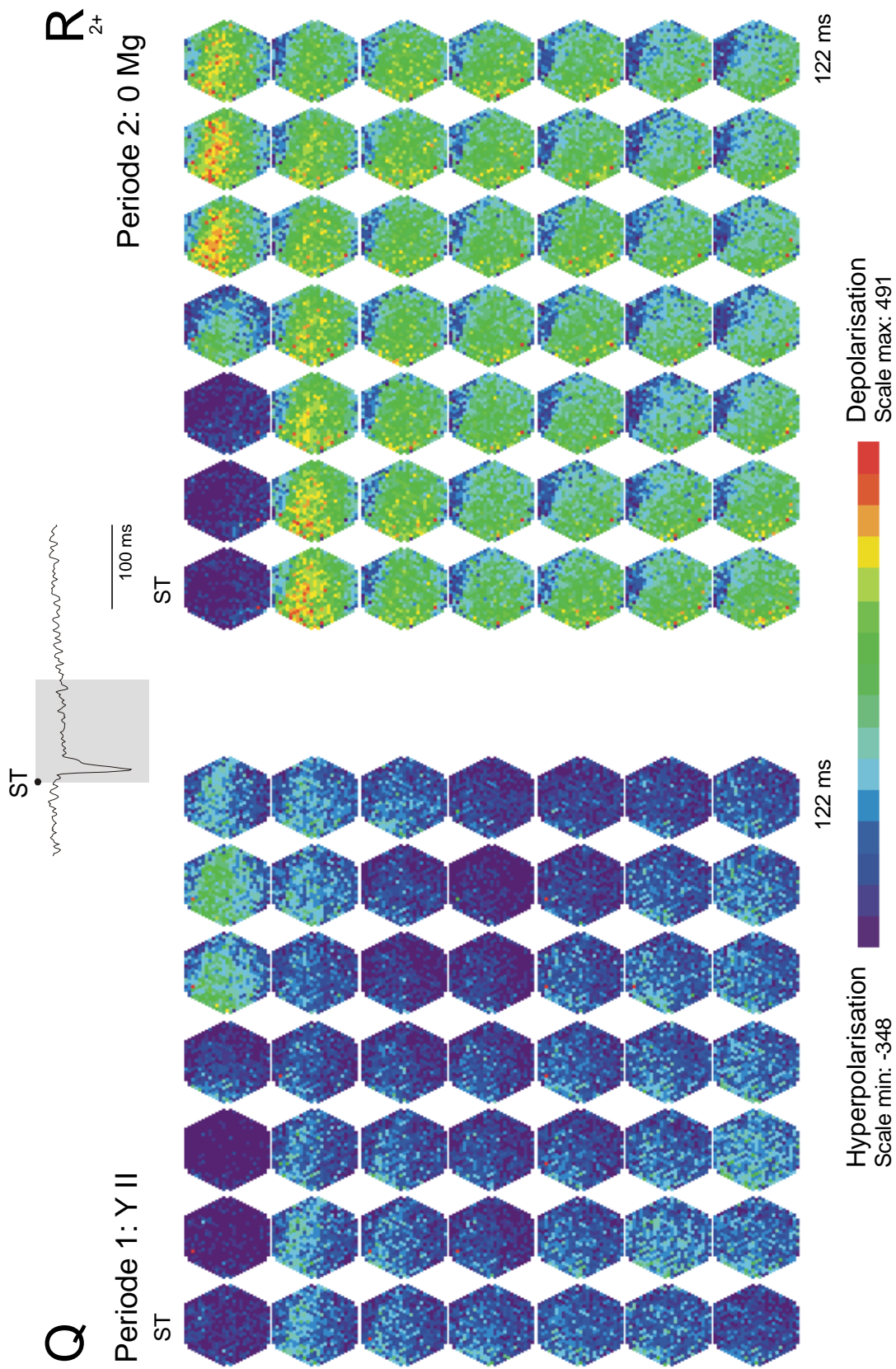


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

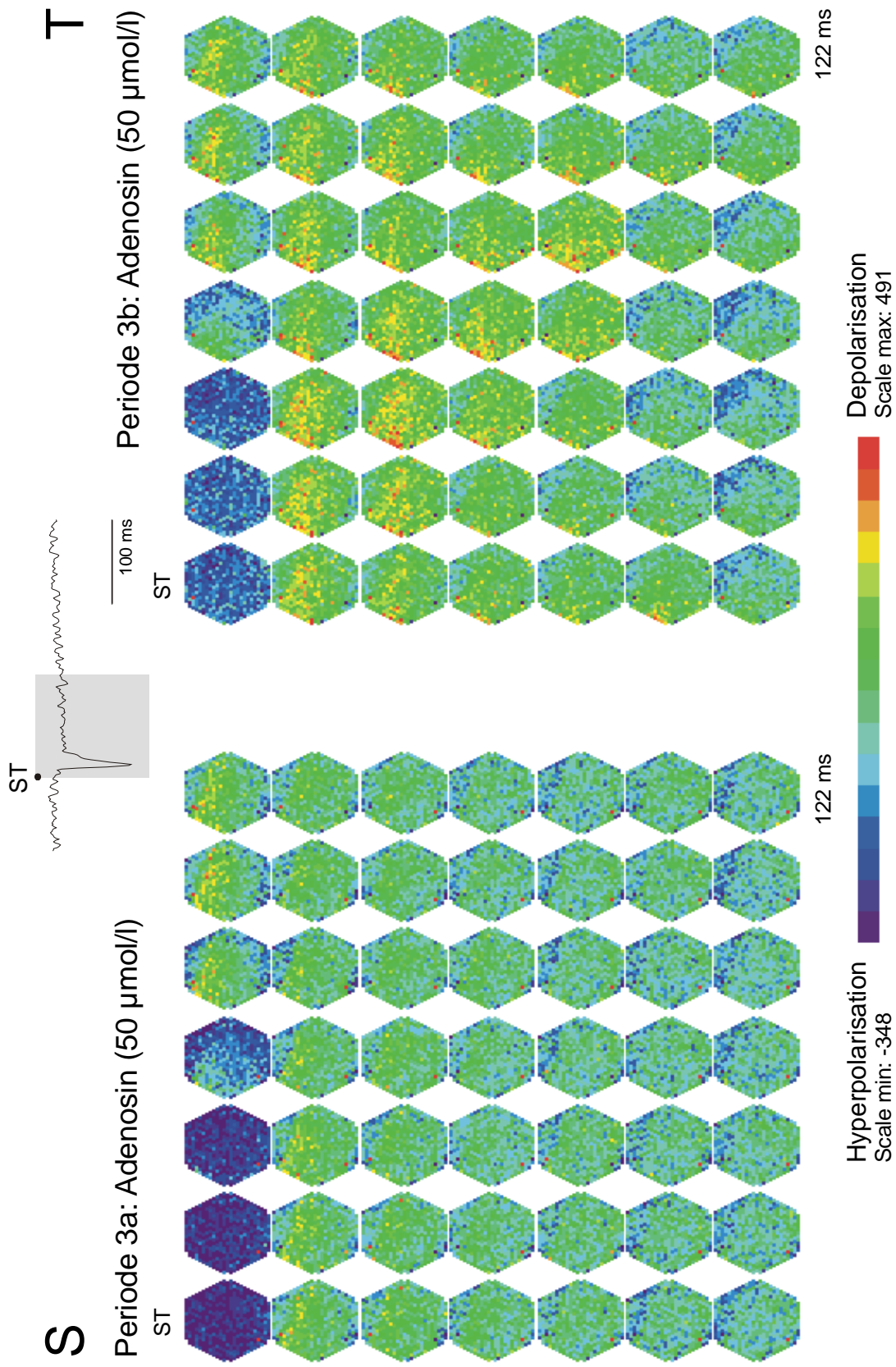


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

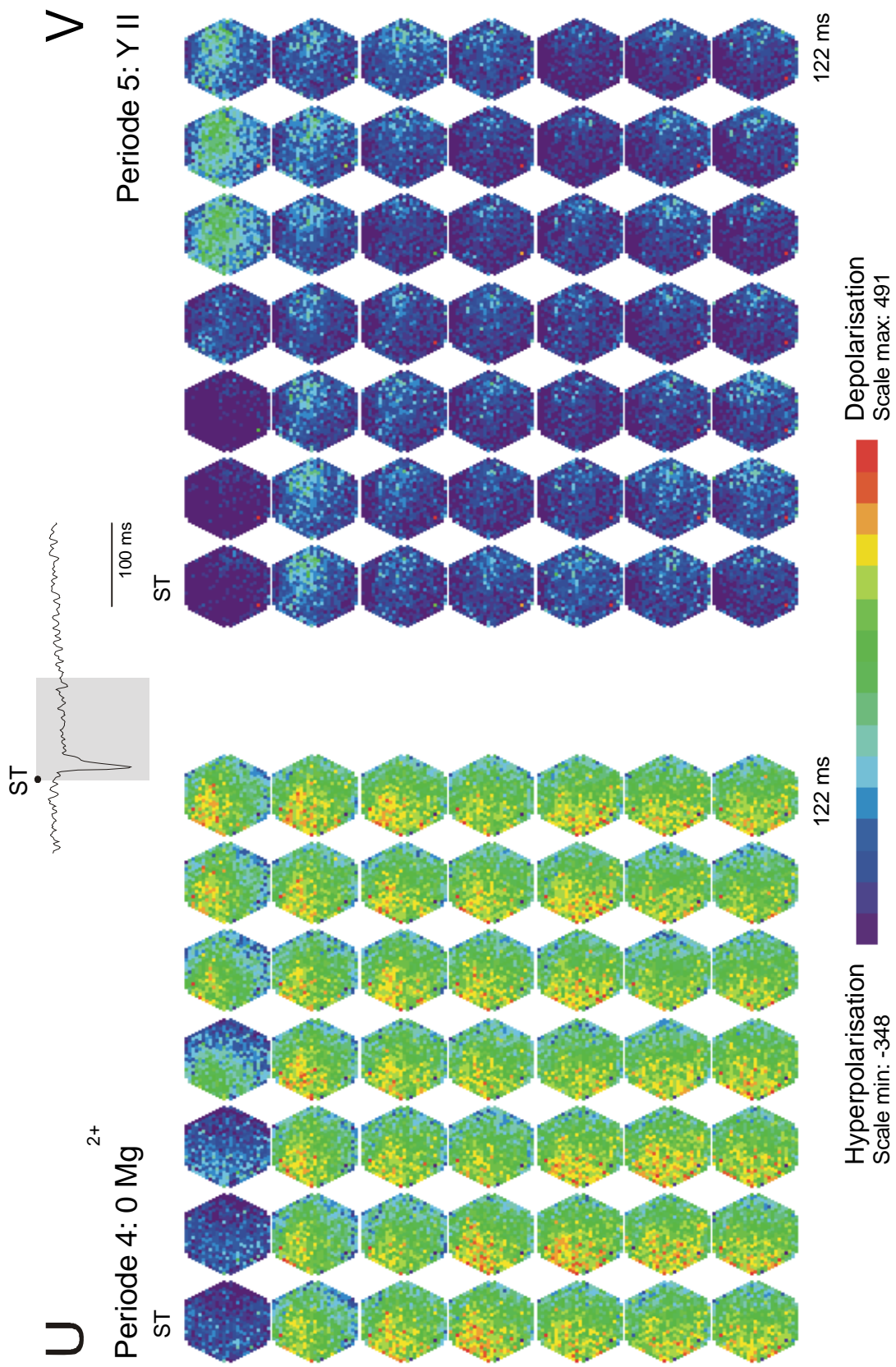


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

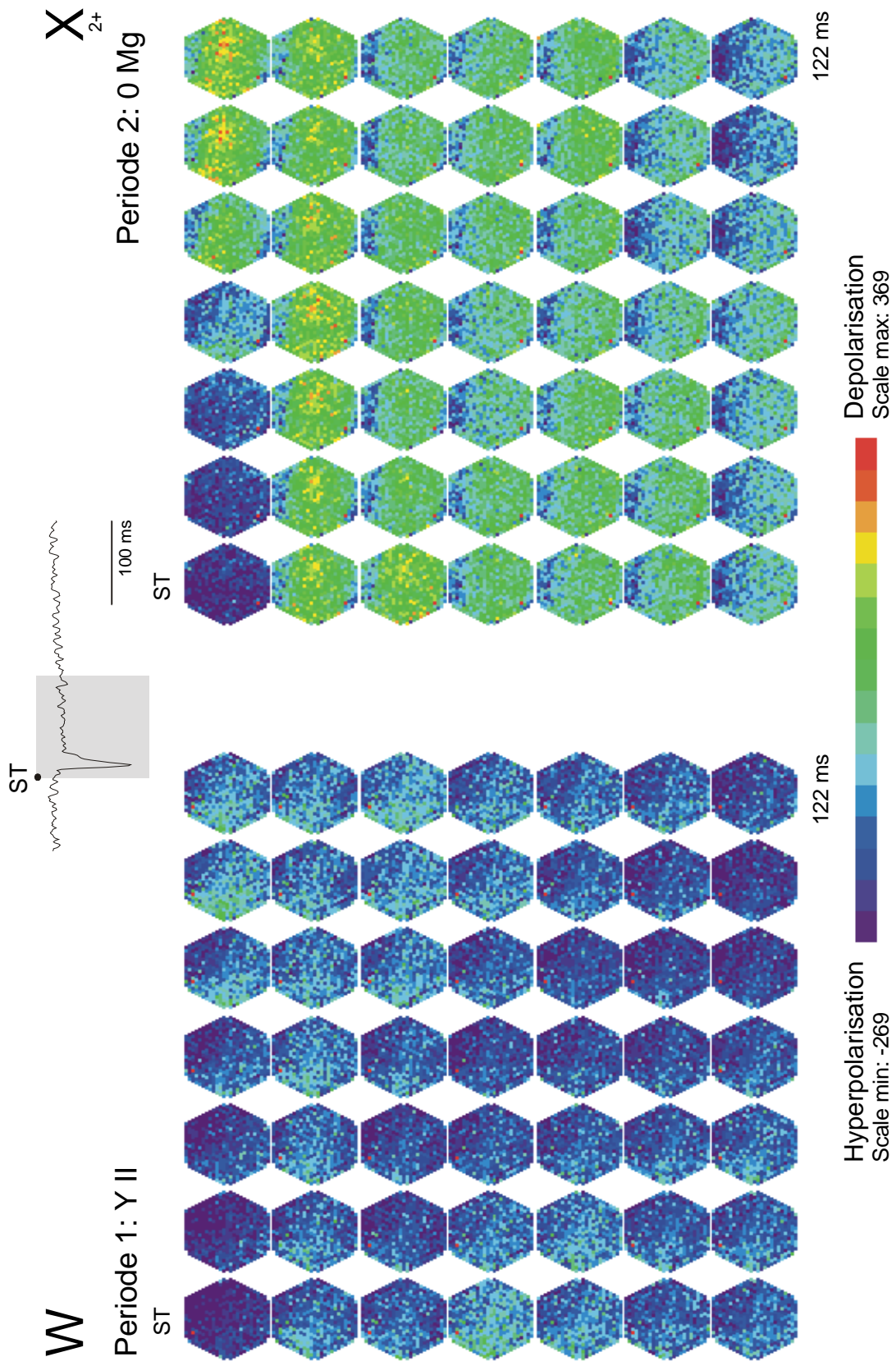


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

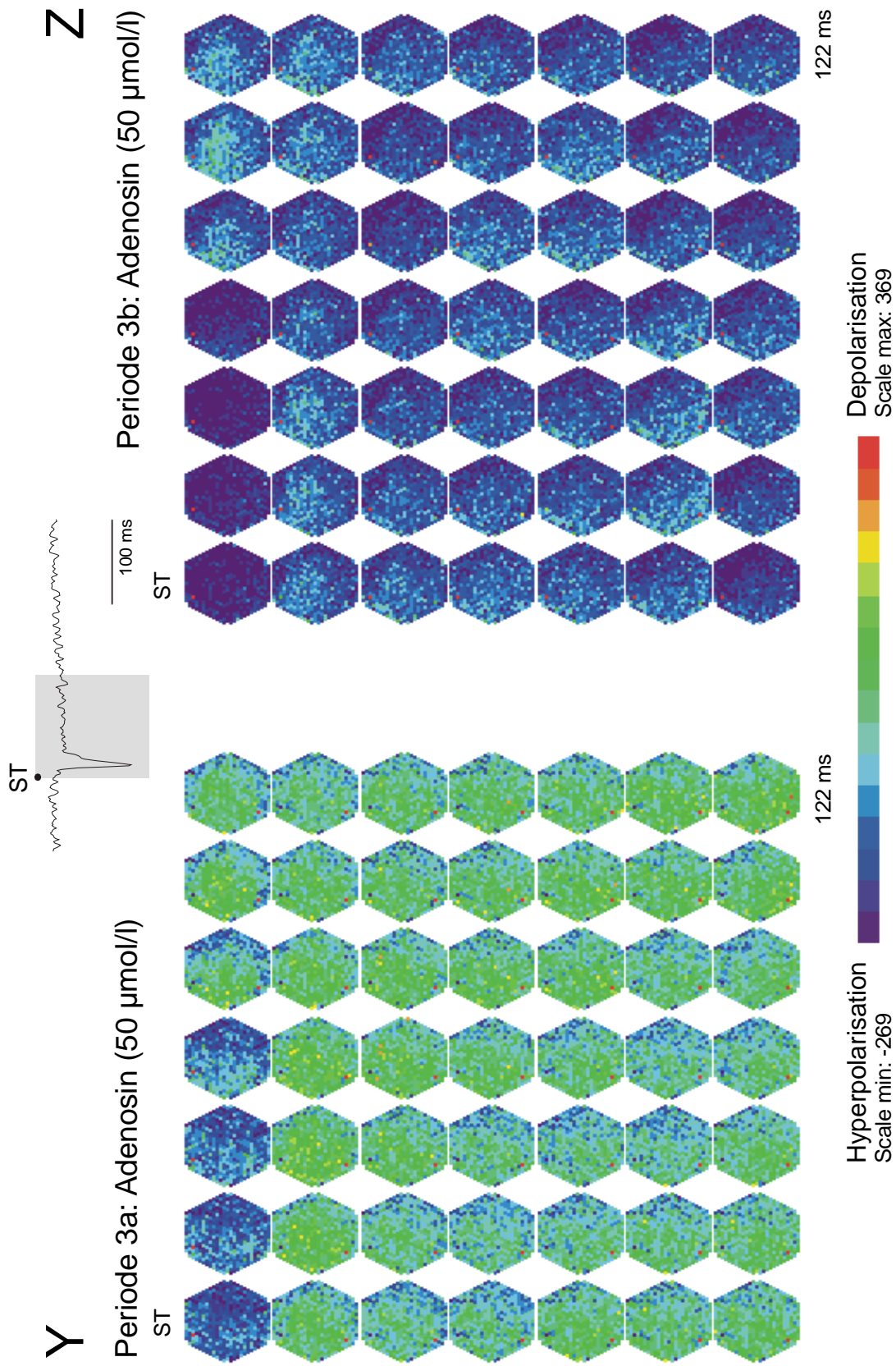


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

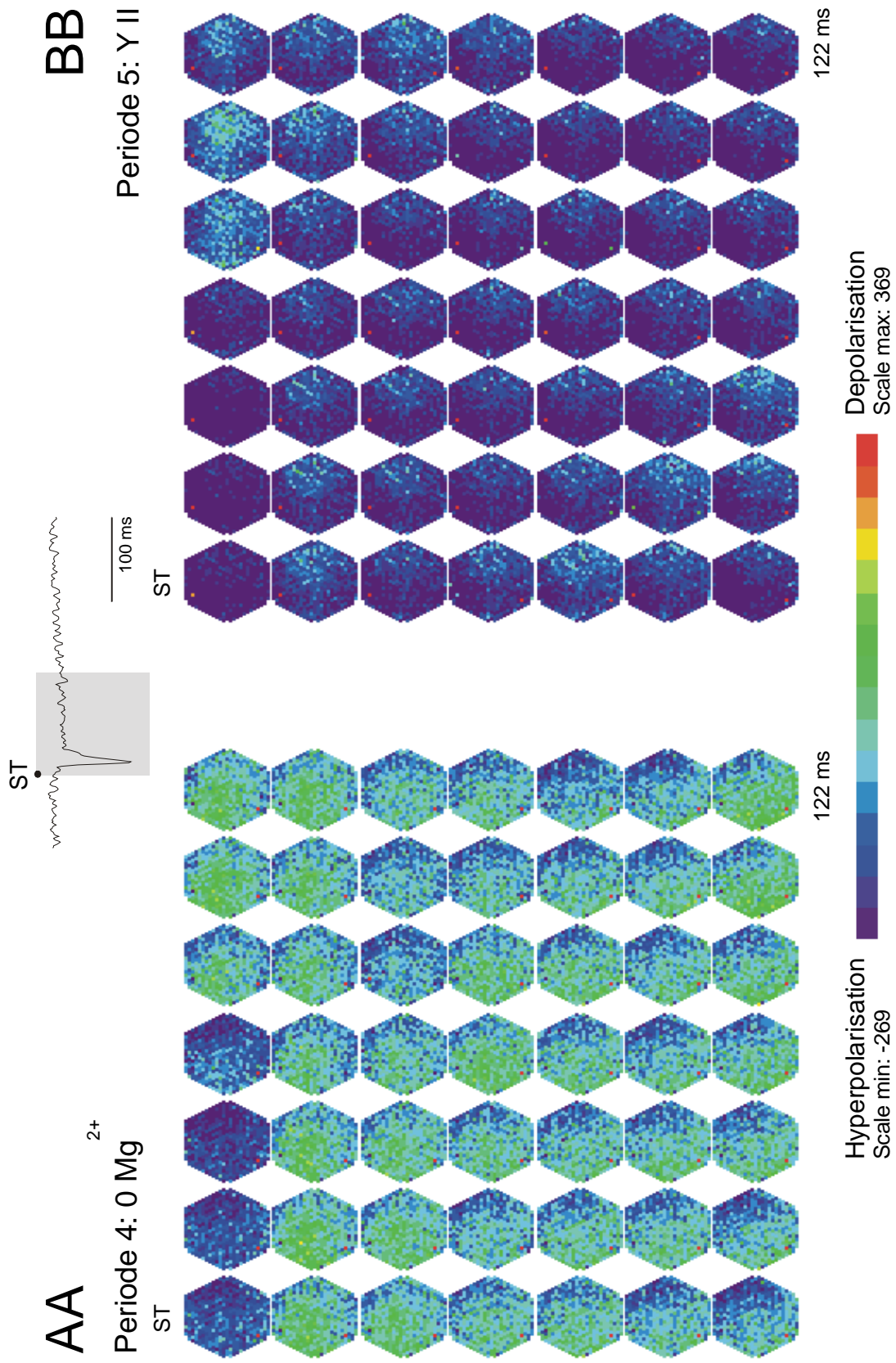


Abb.: 3-19 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

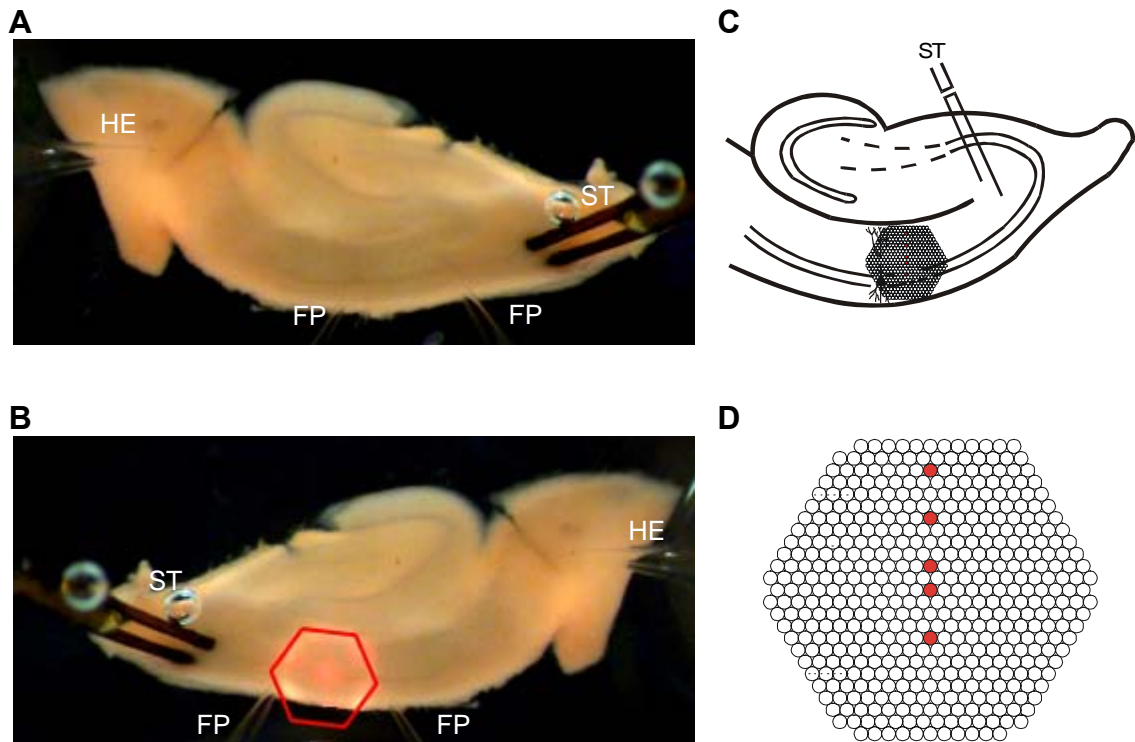


Abb.3-20:

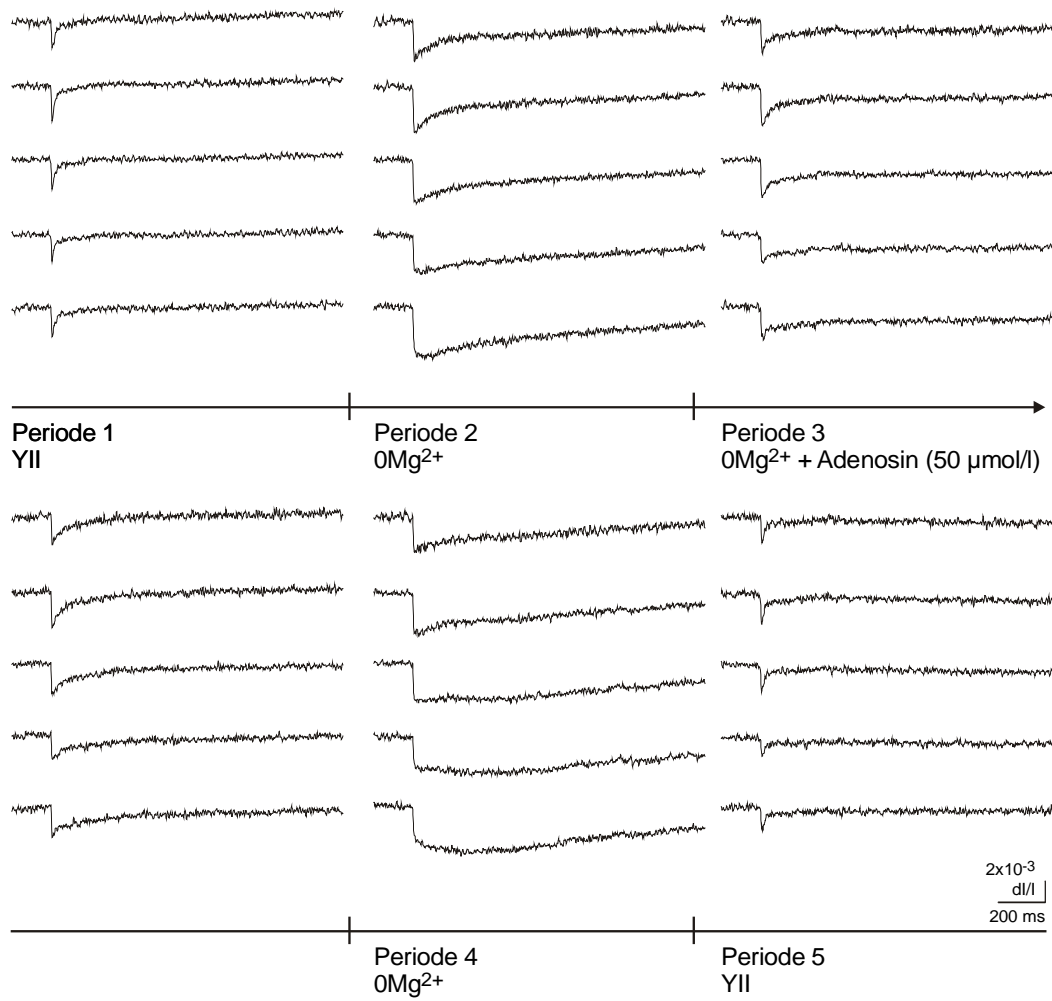
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

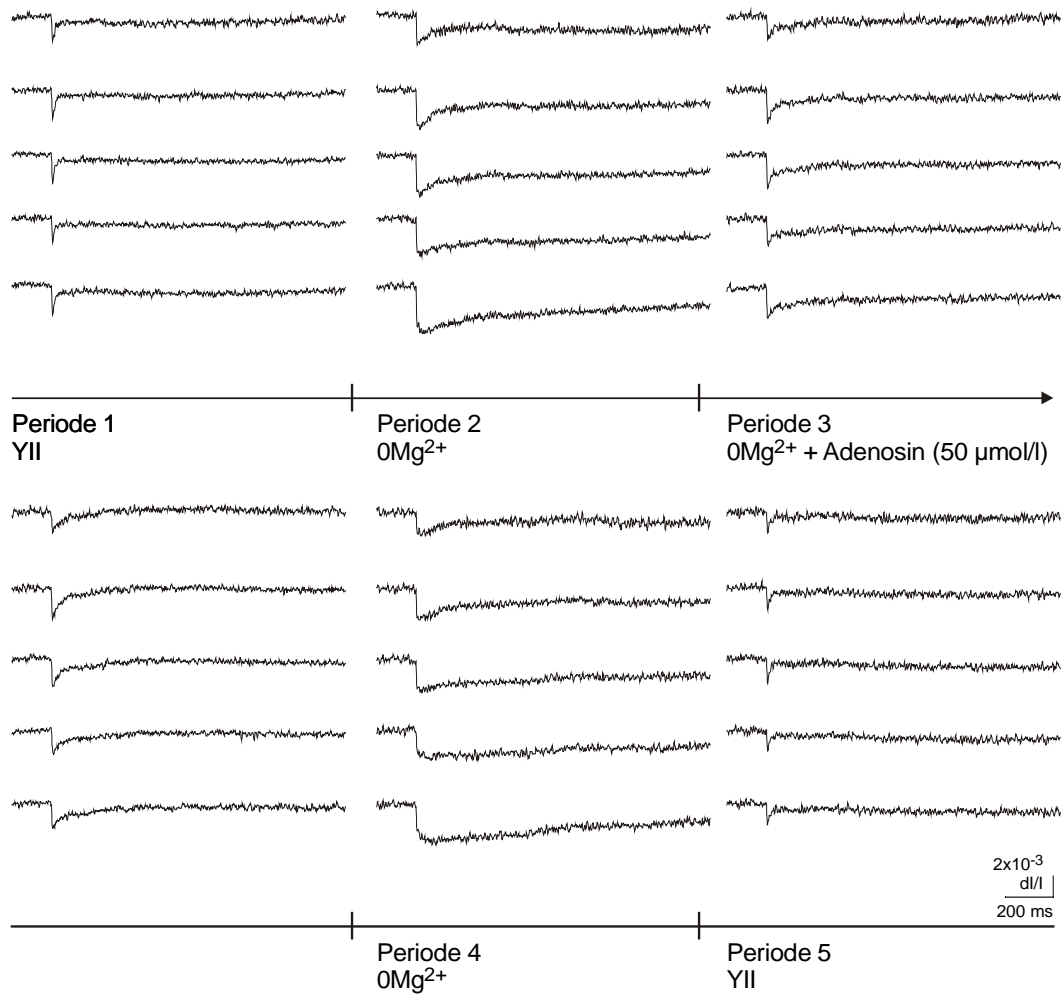
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



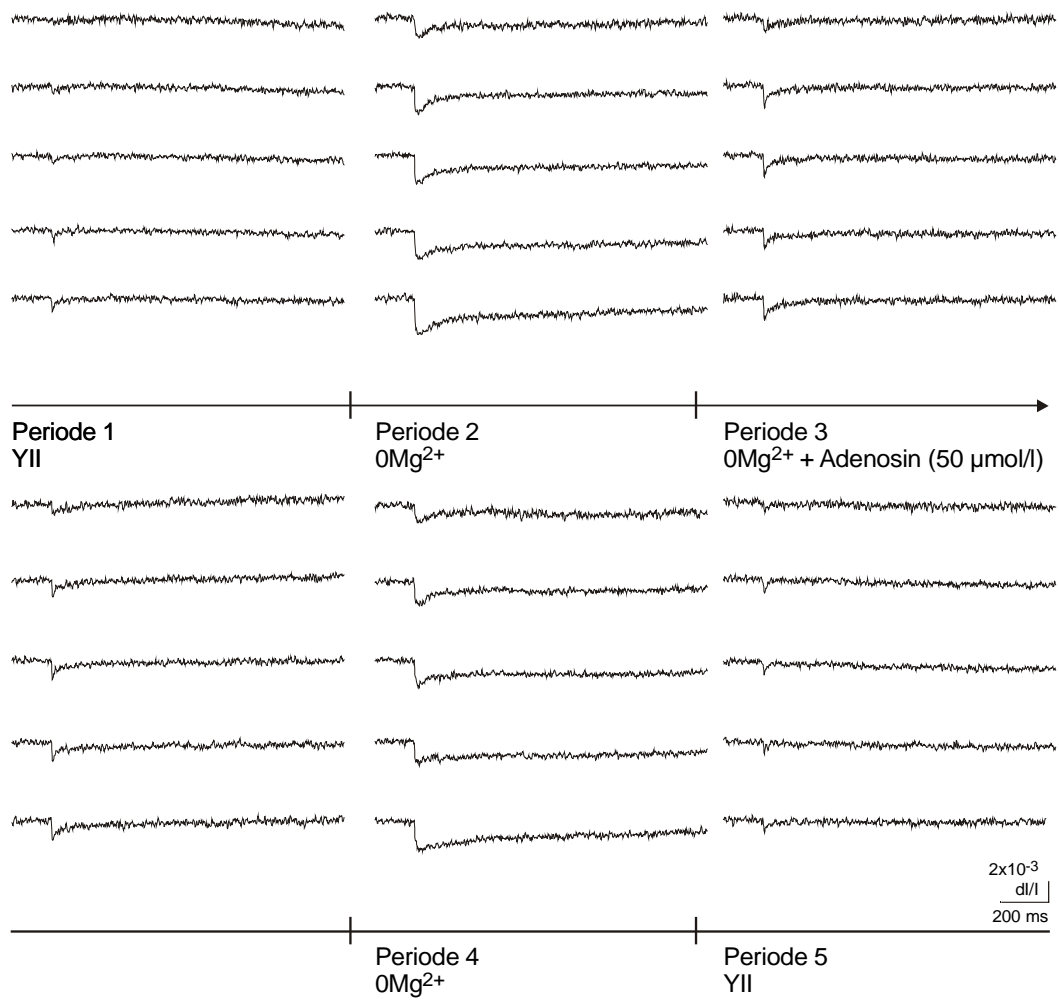
E

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



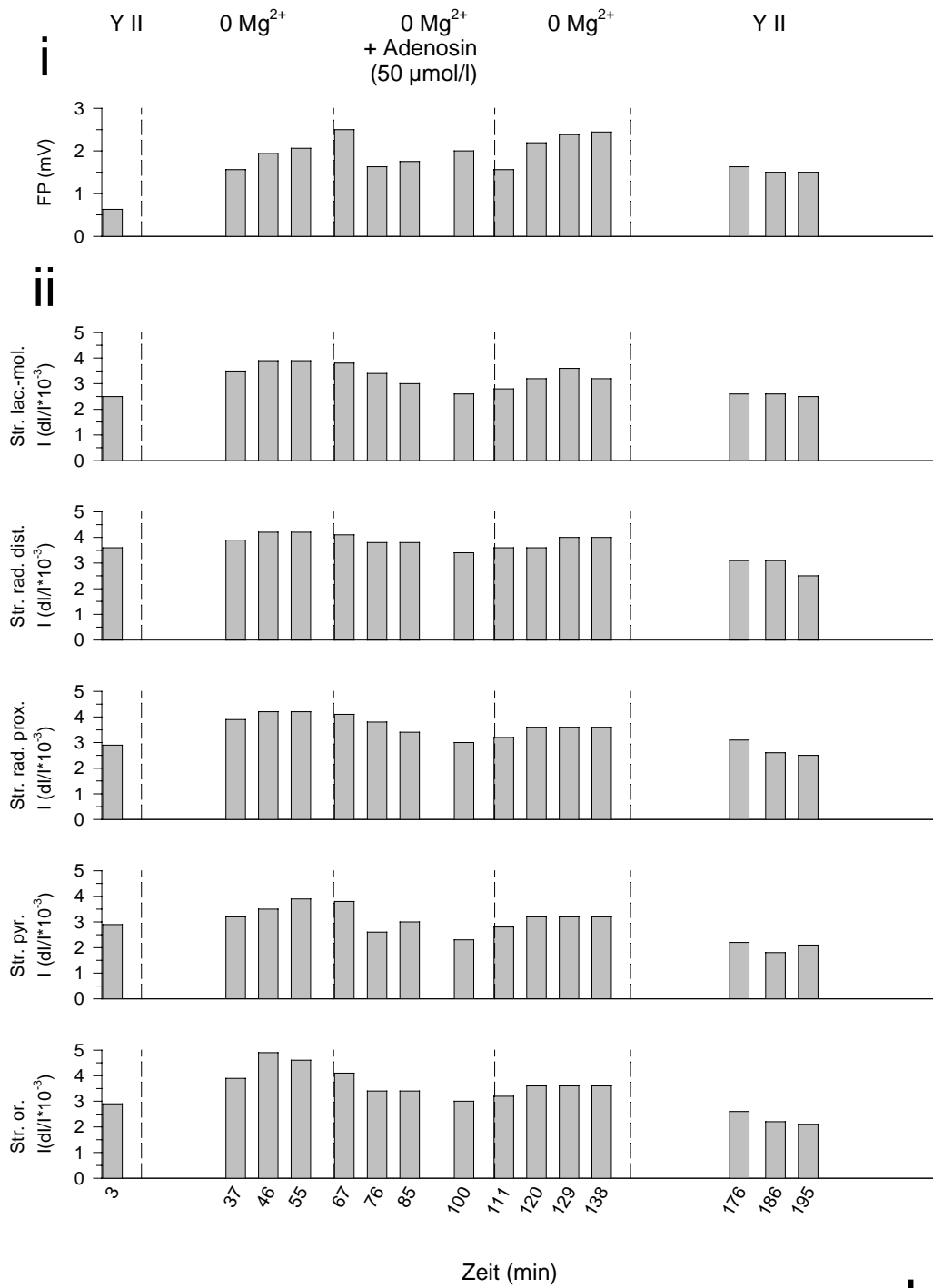
F

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



G

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



H

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

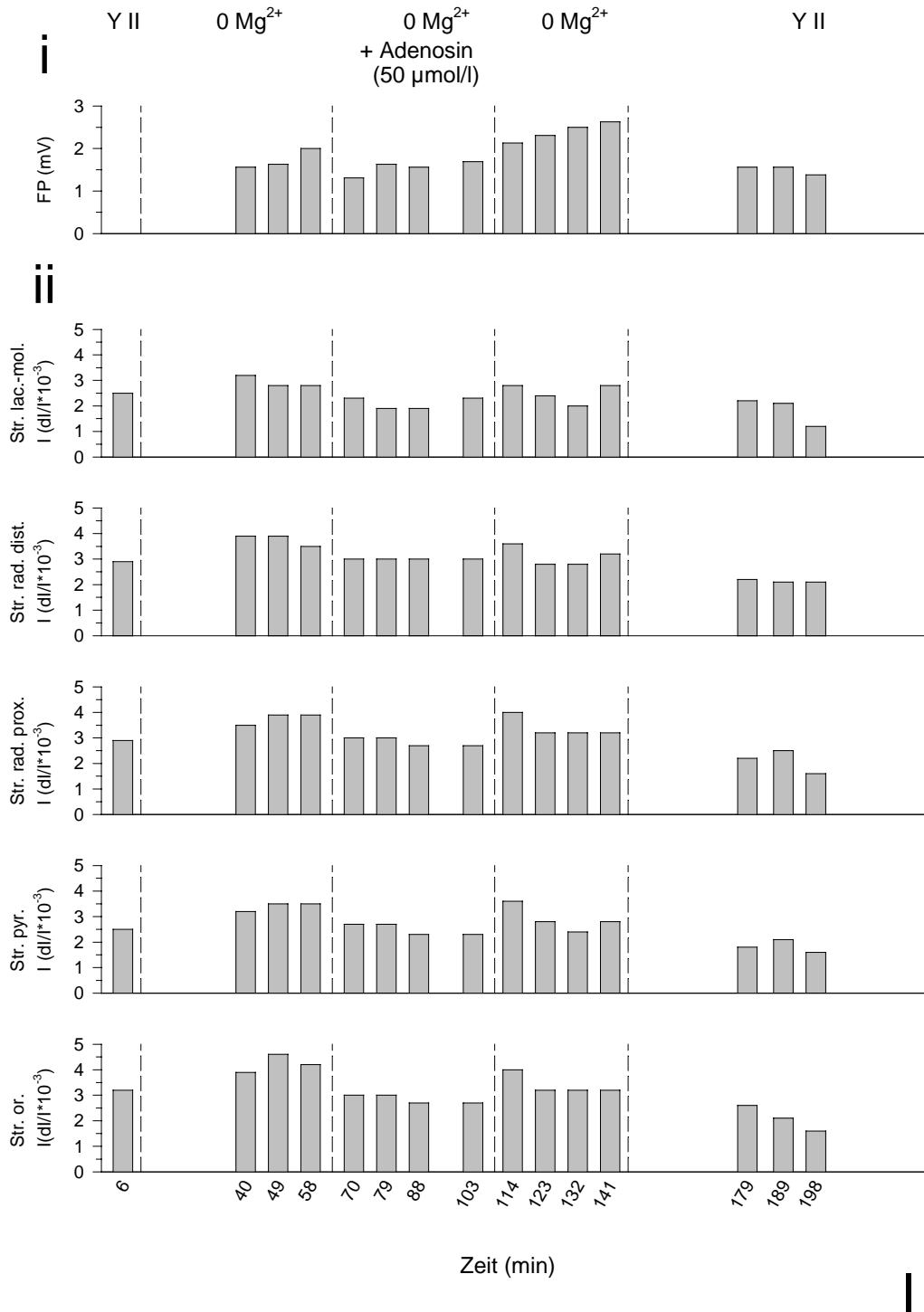
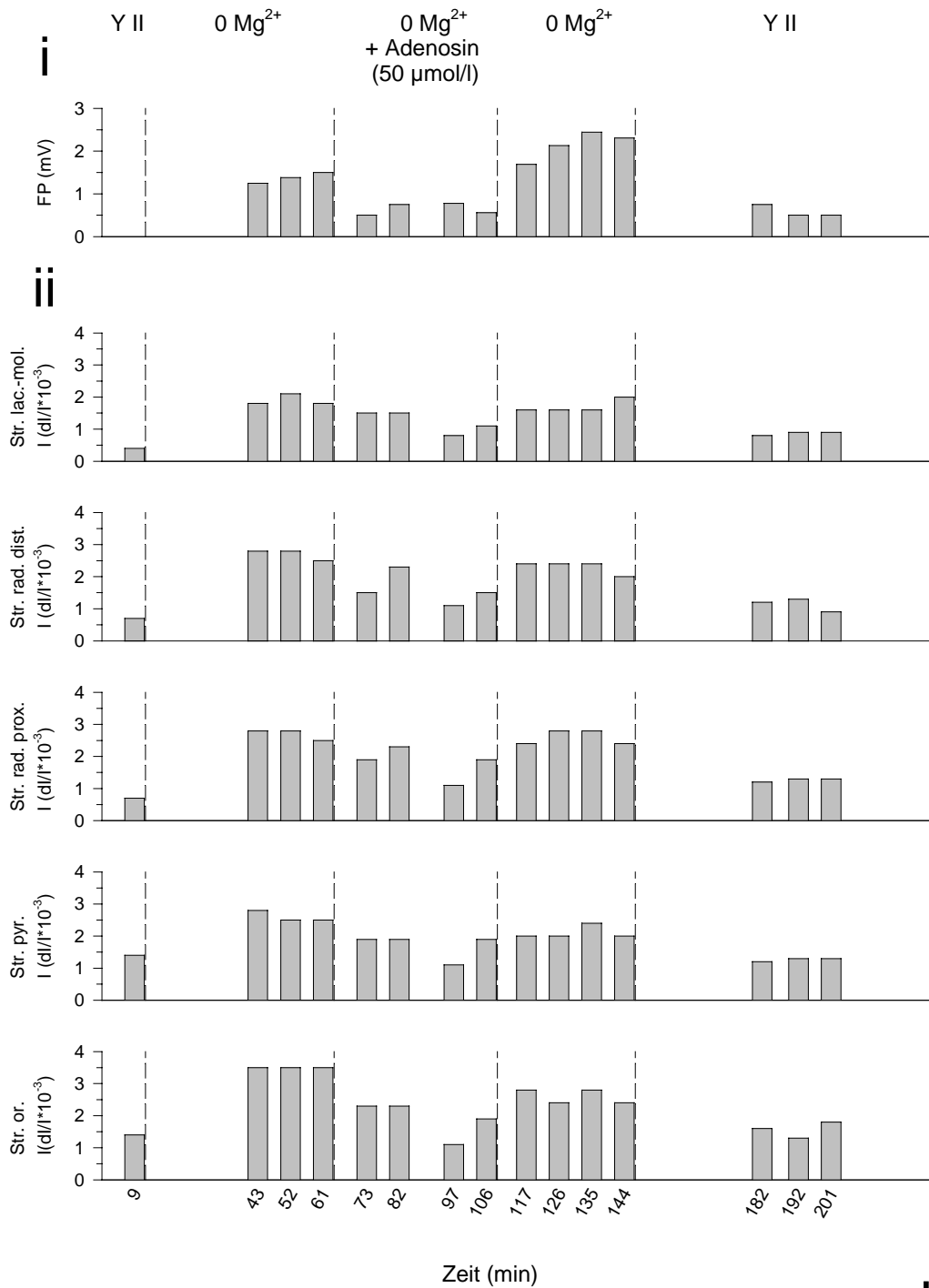


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

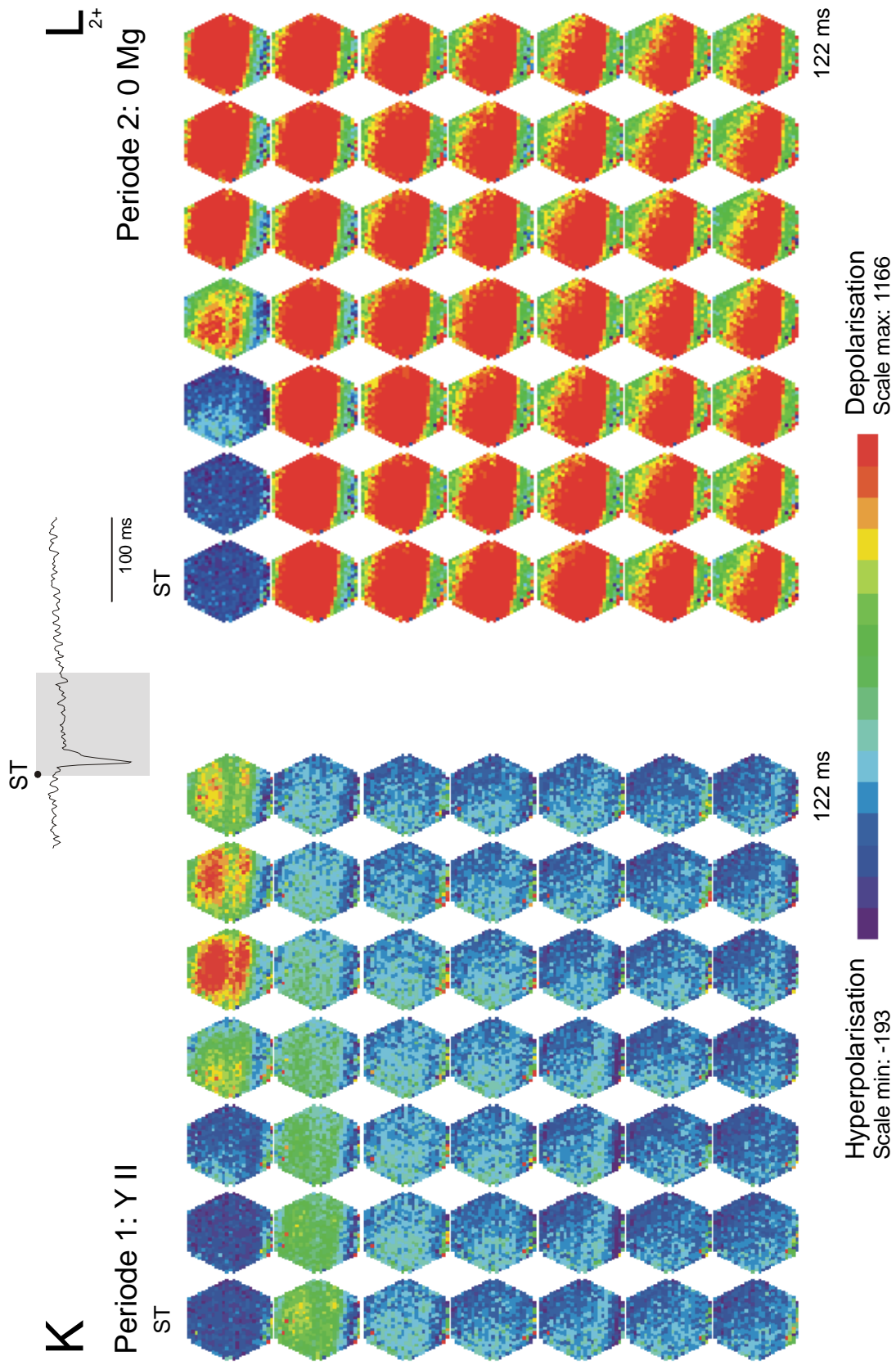


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

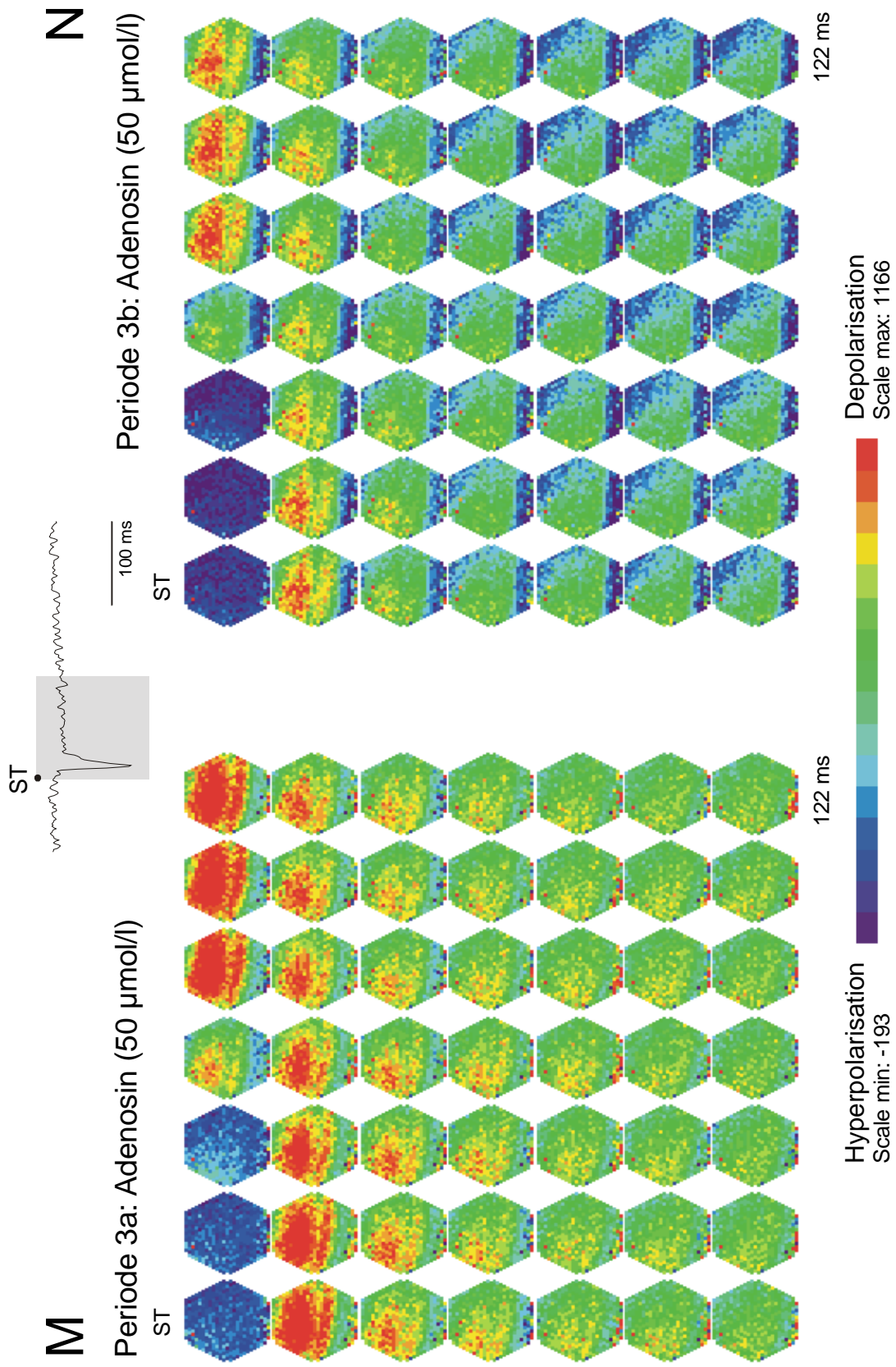


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensitat: 100%)

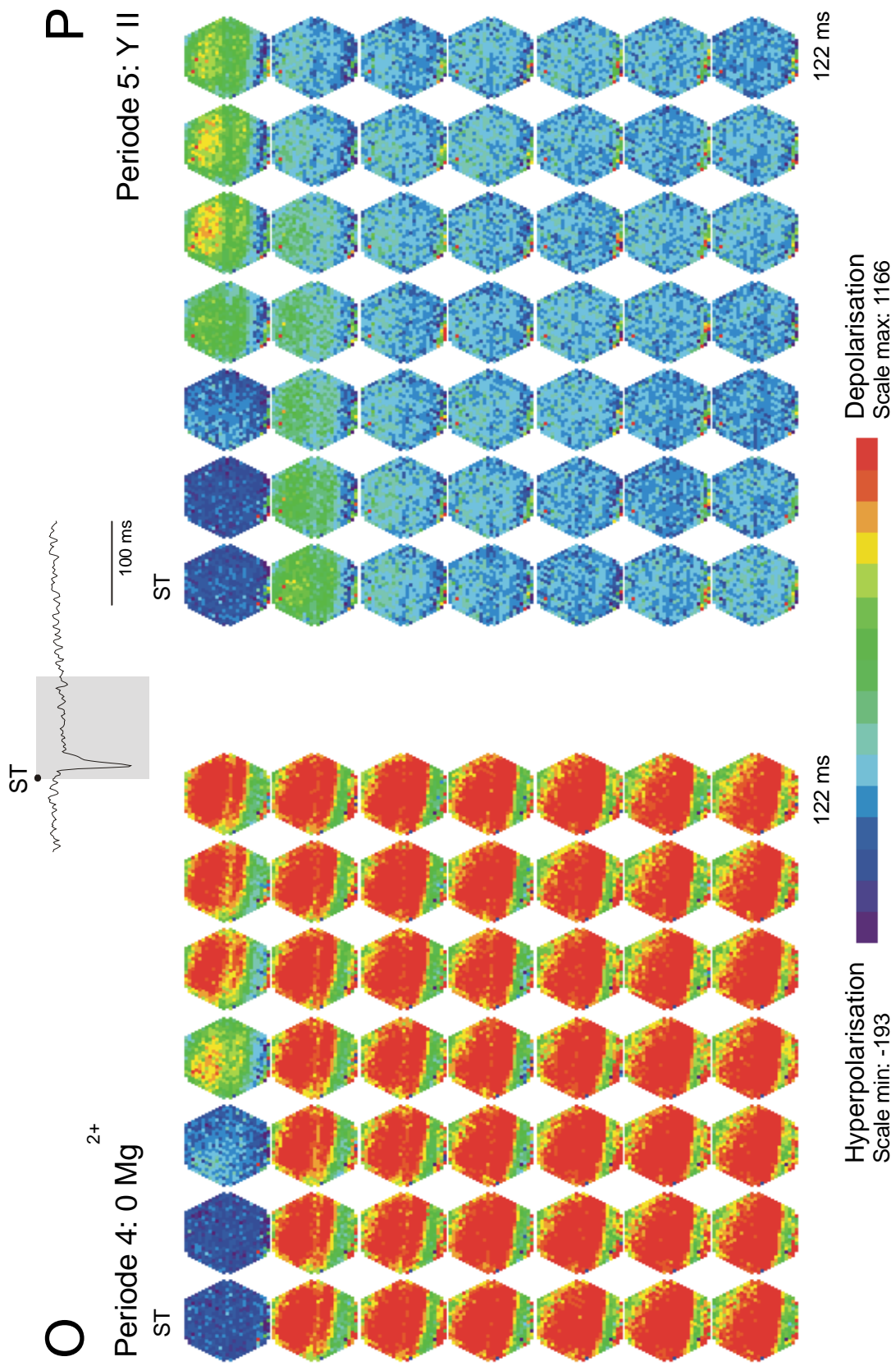


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

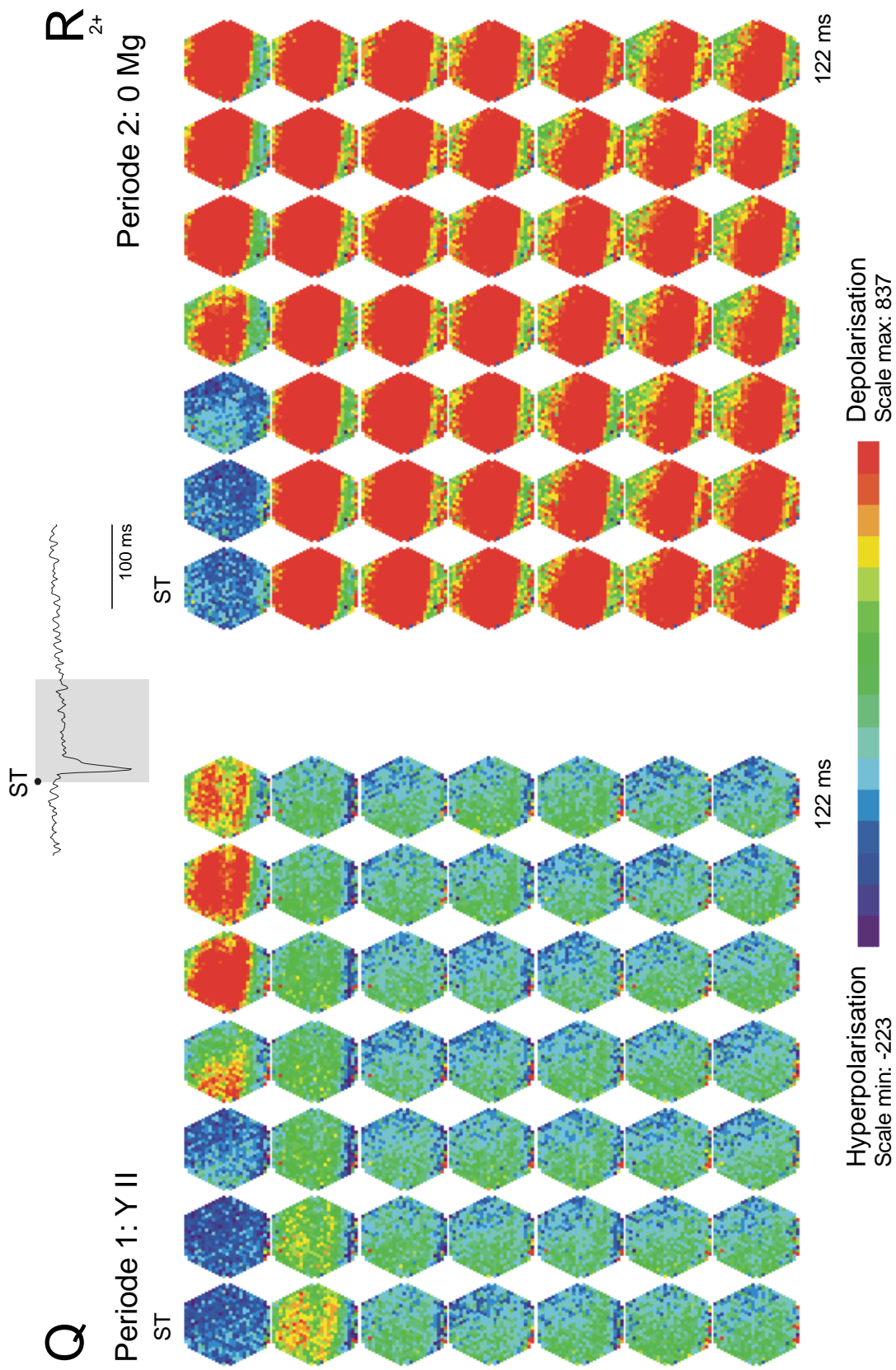


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

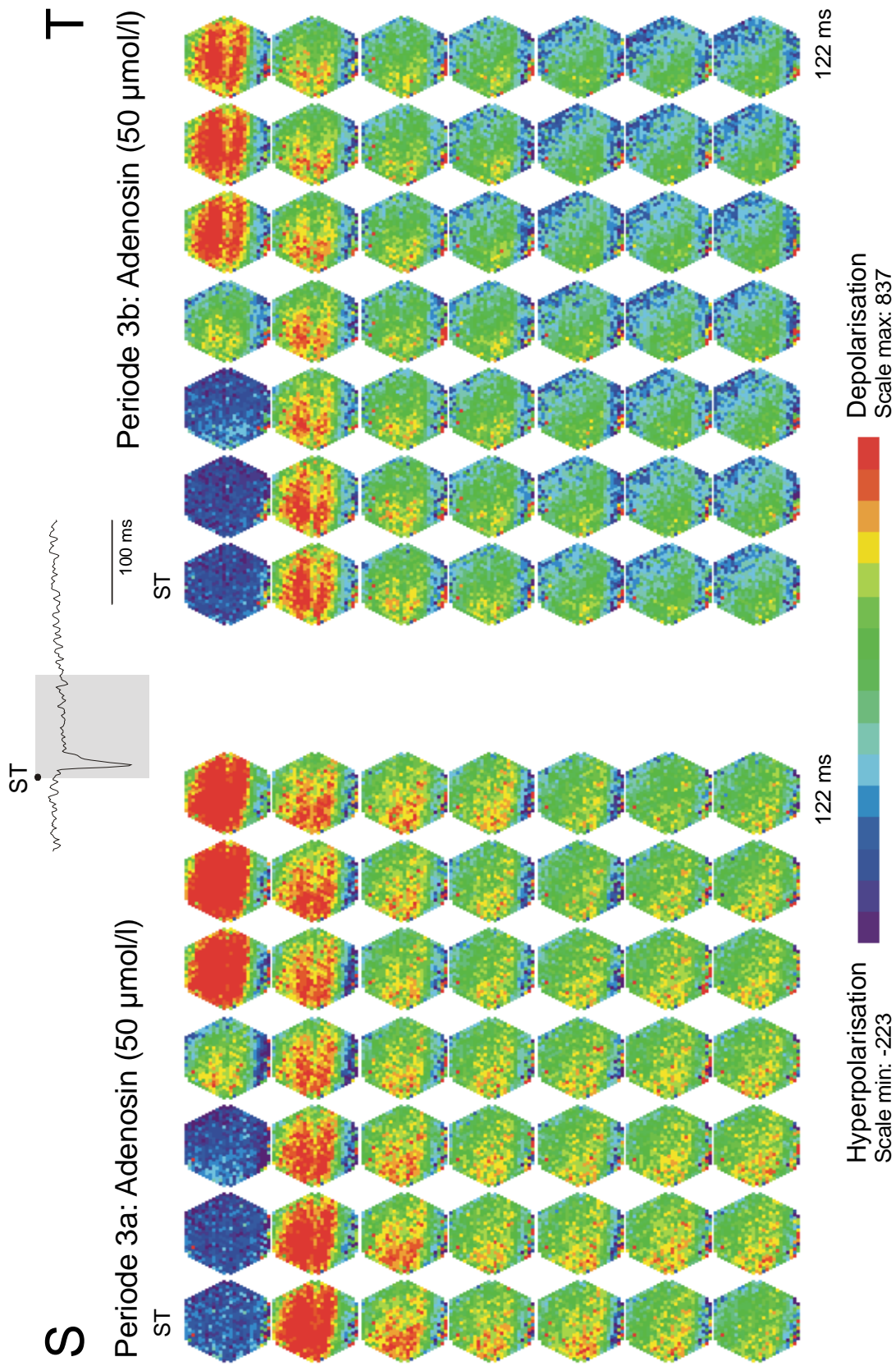


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

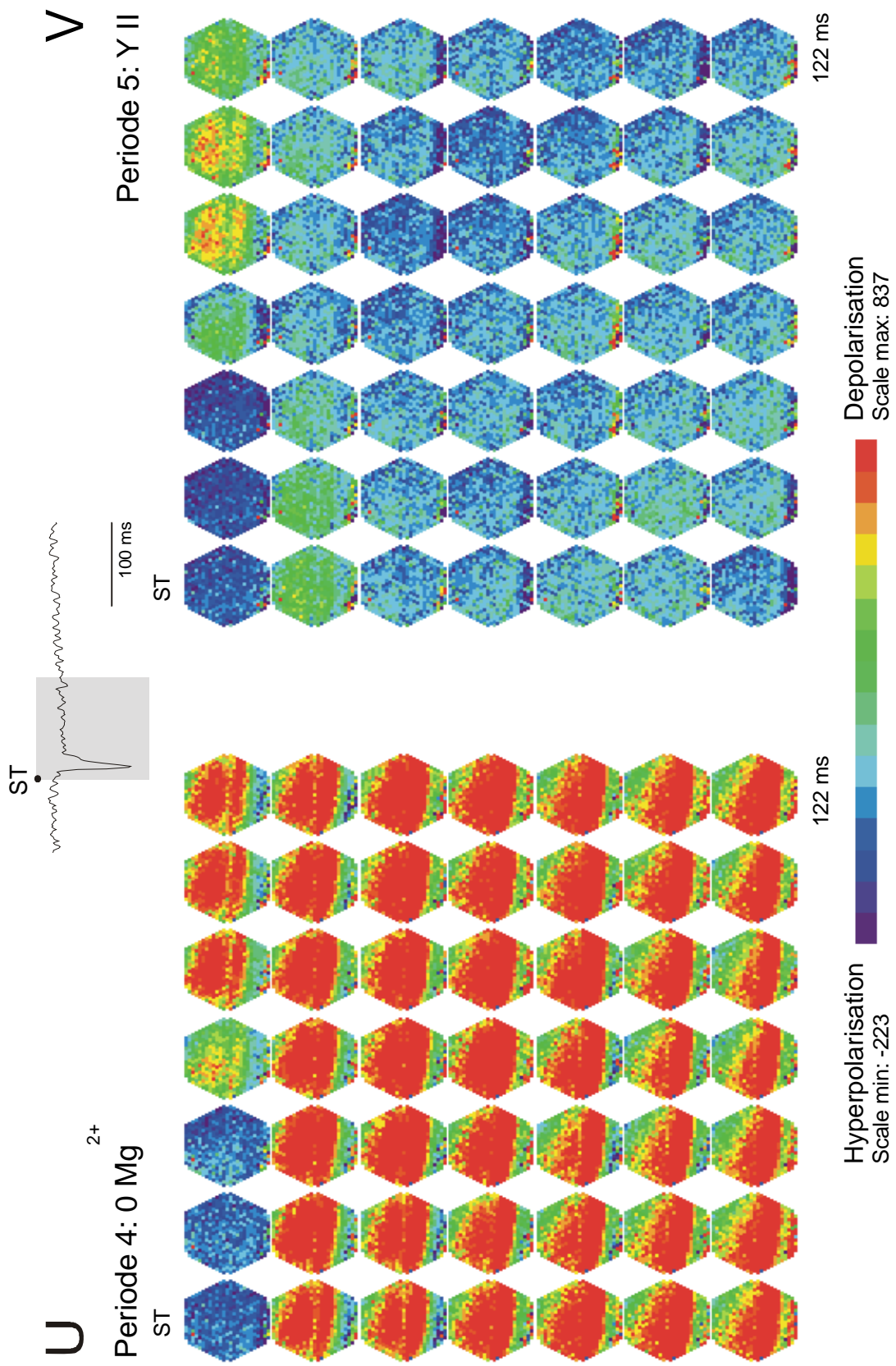


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

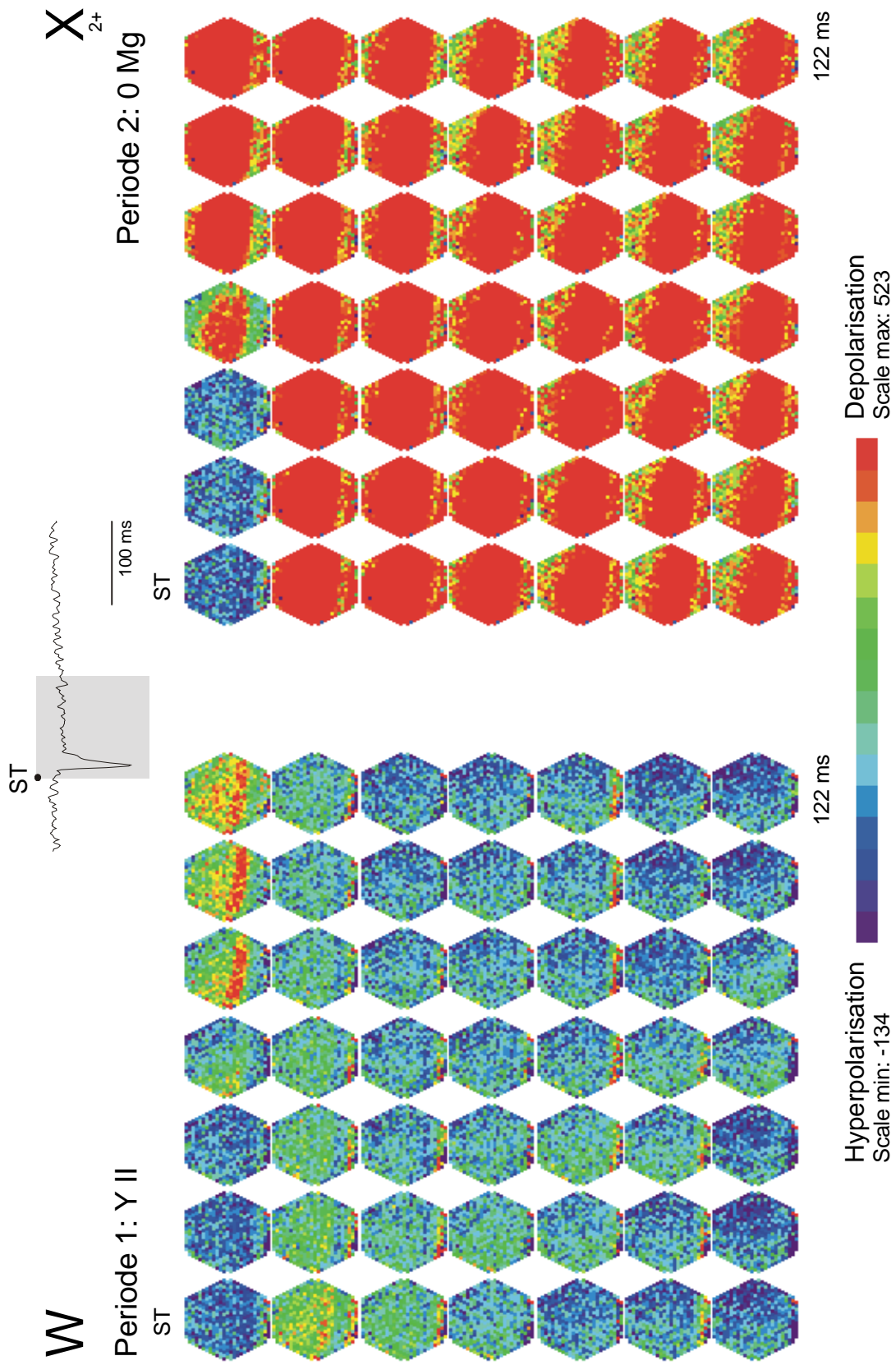


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

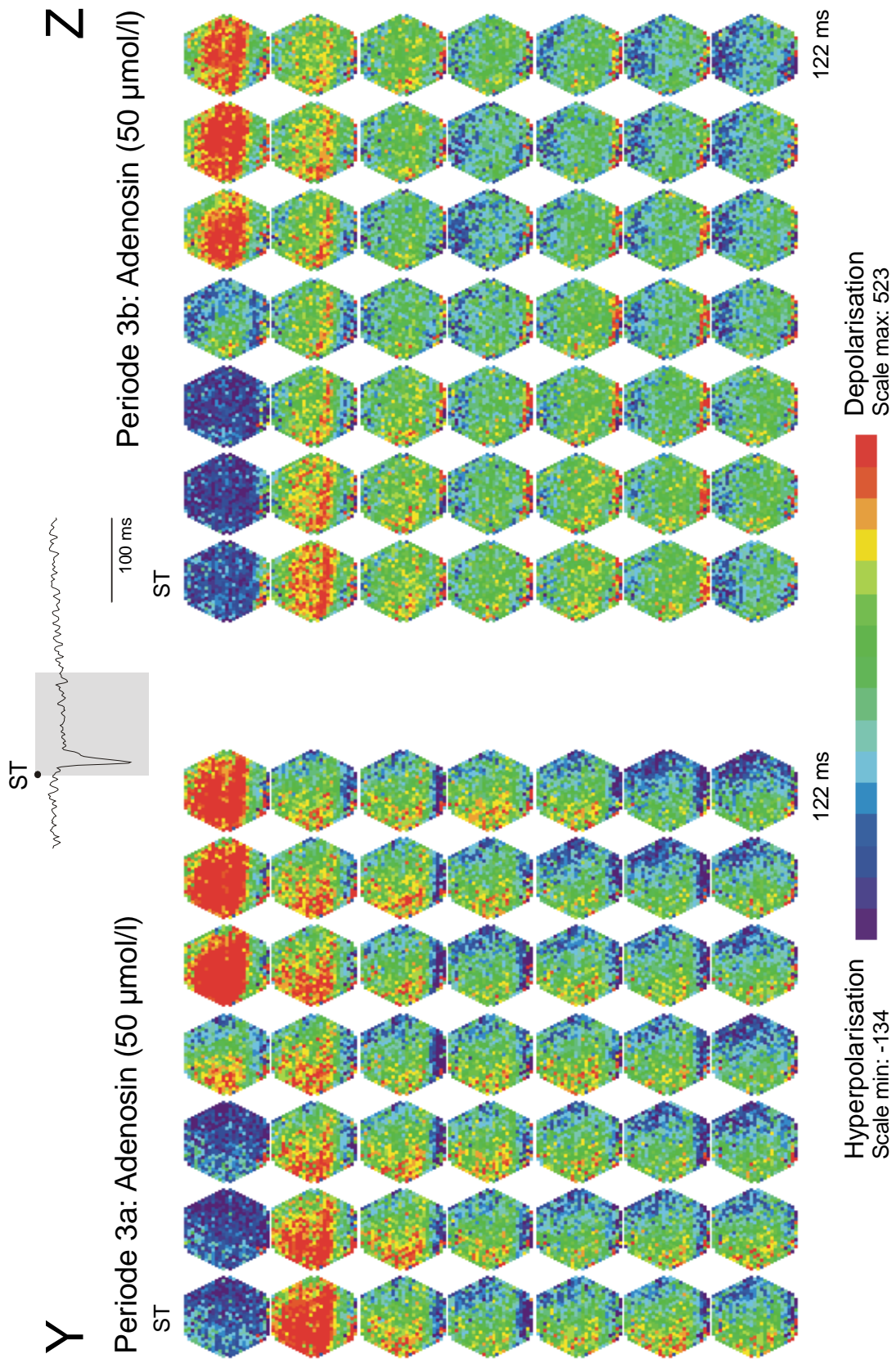


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

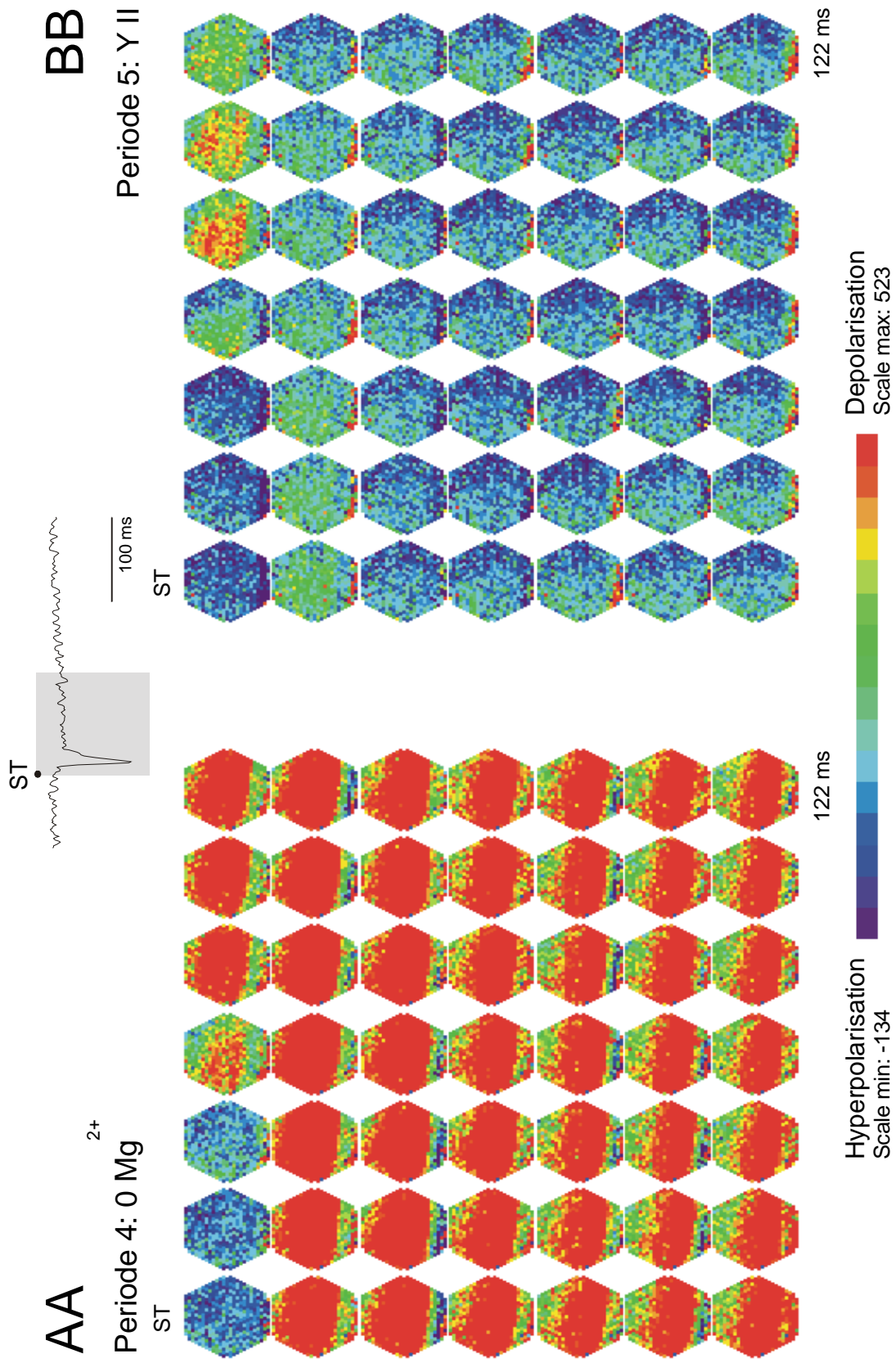


Abb.: 3-20 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

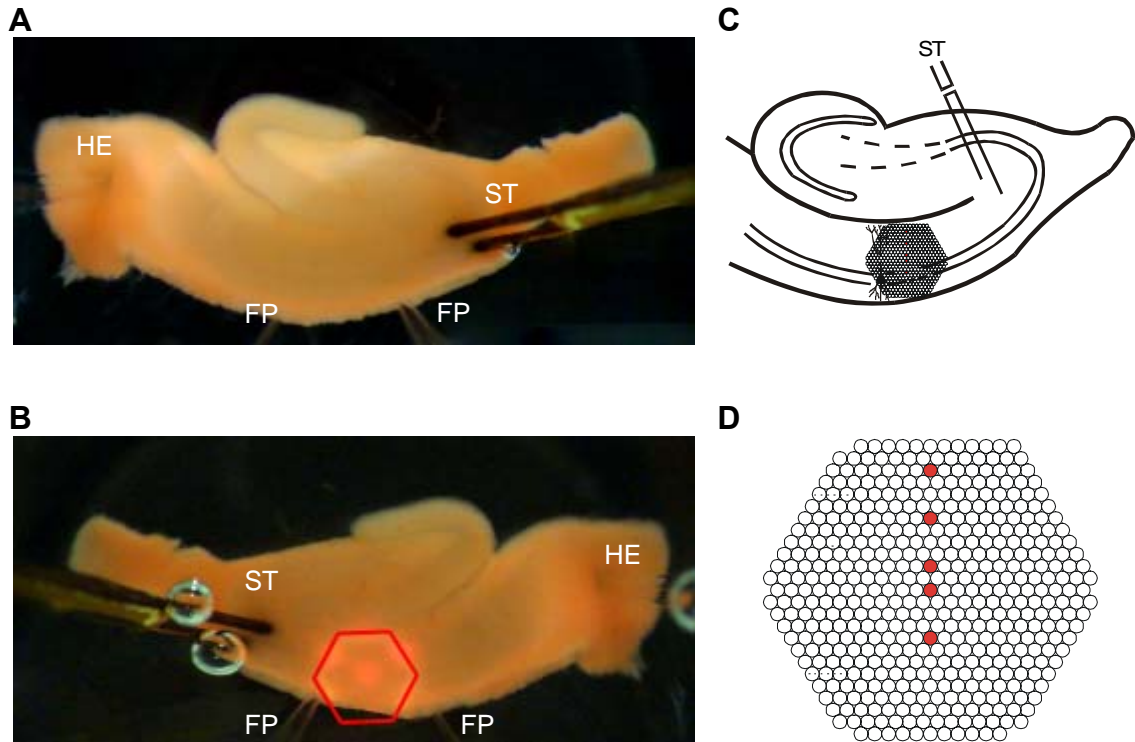


Abb.3-21:

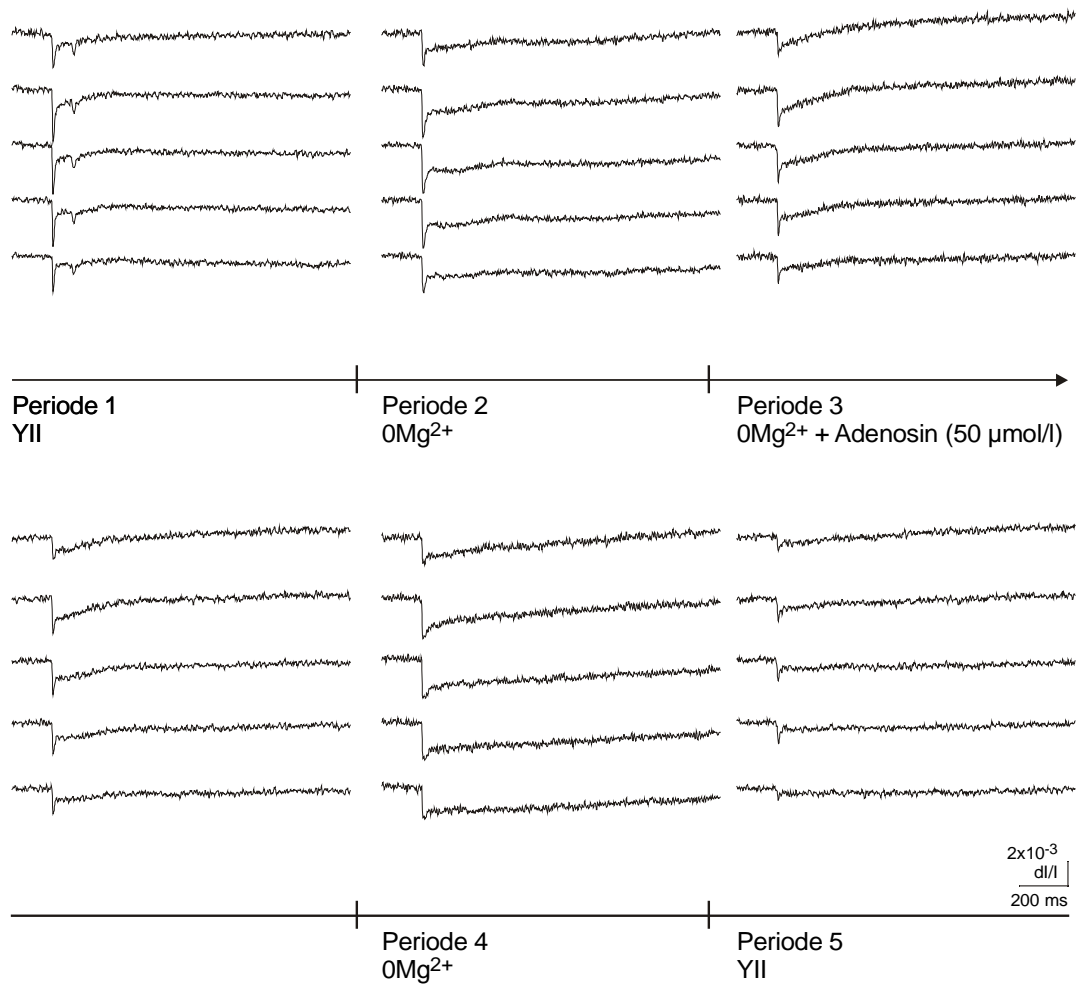
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

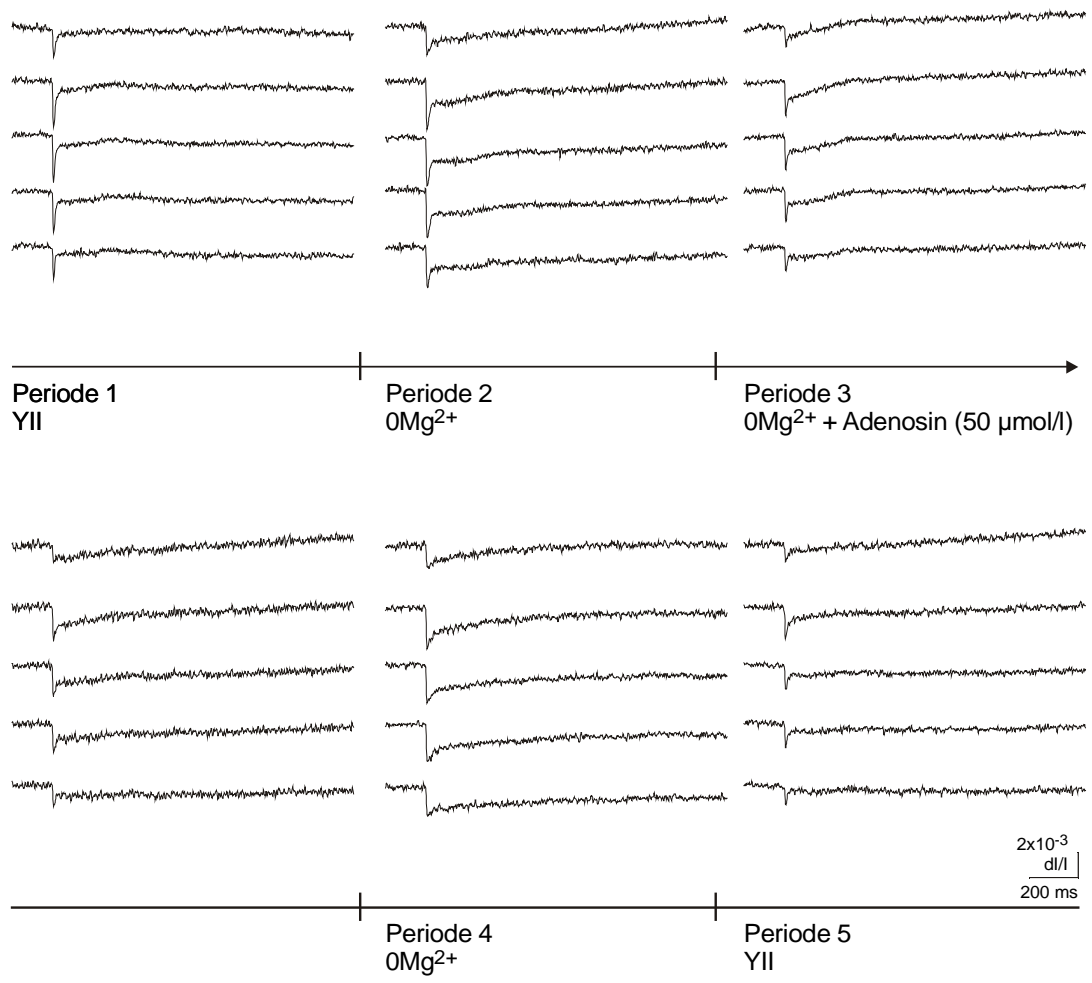
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



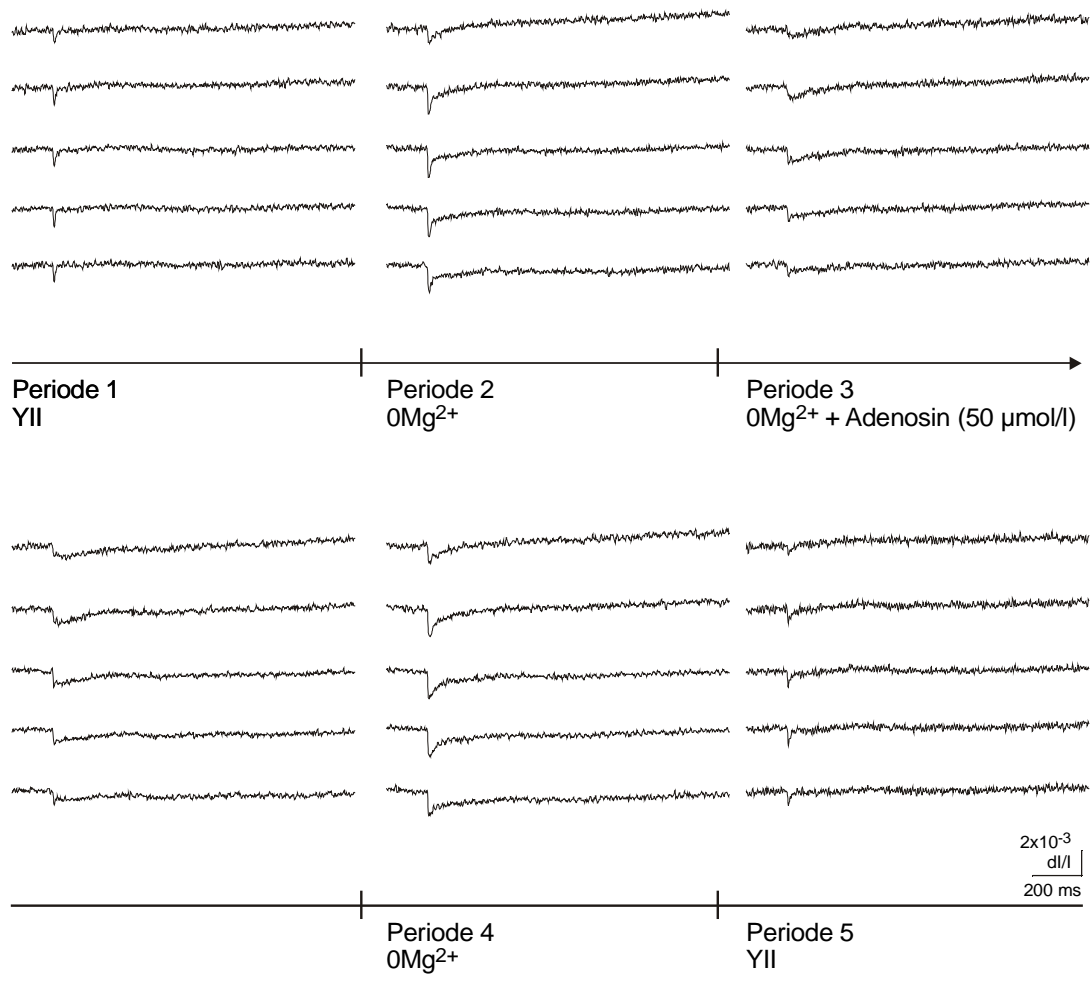
E

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



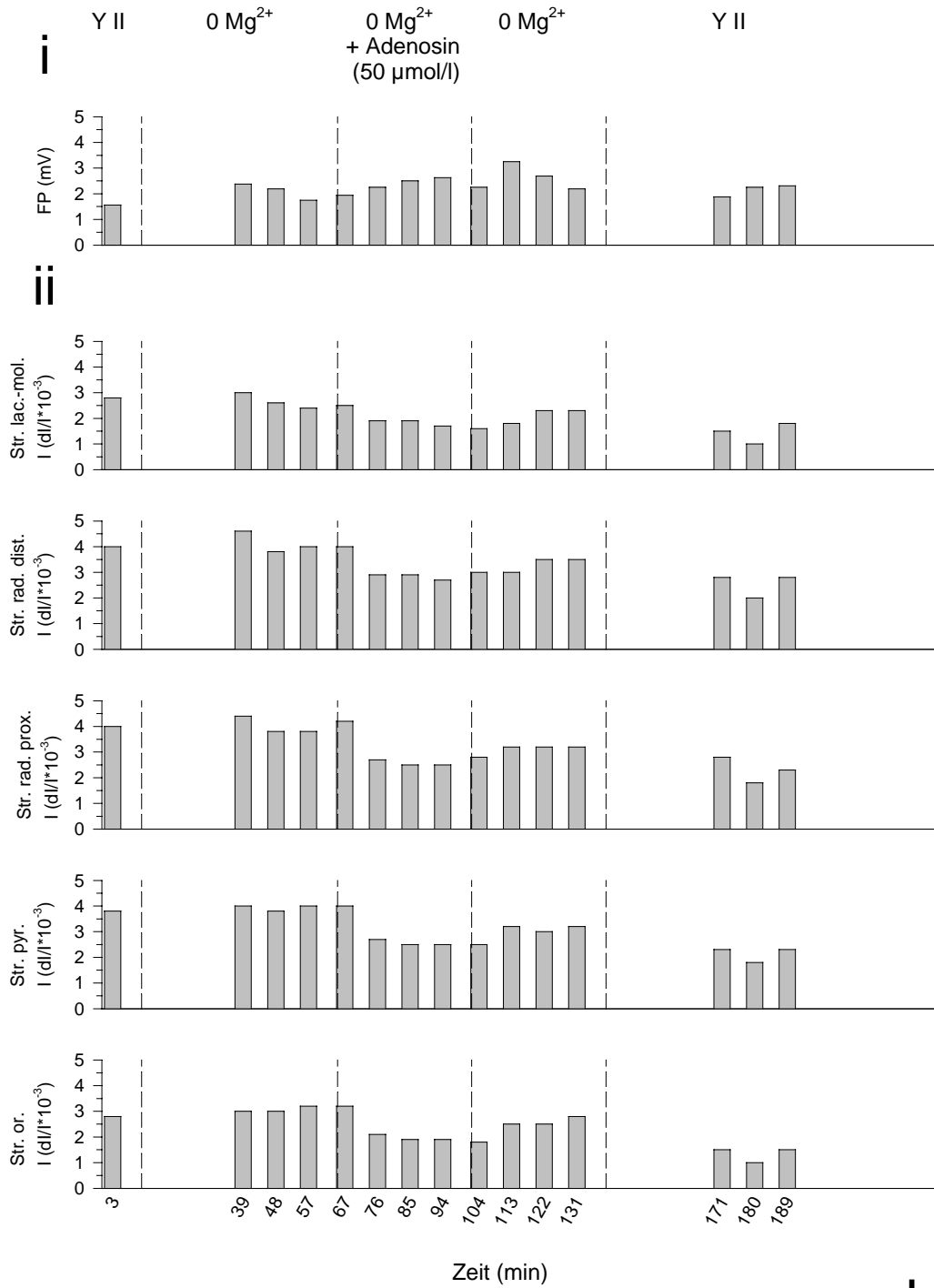
F

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



G

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



H

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

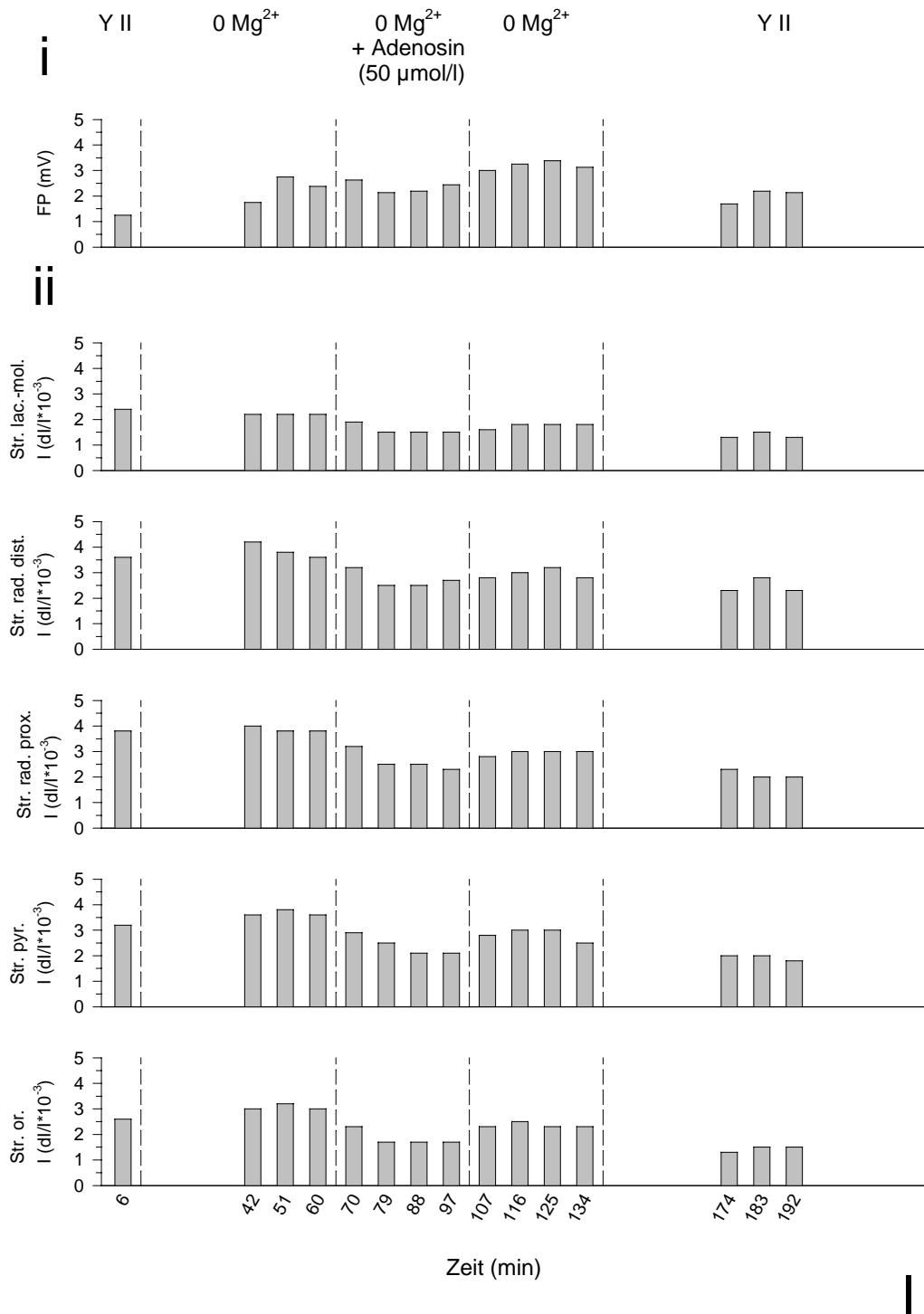
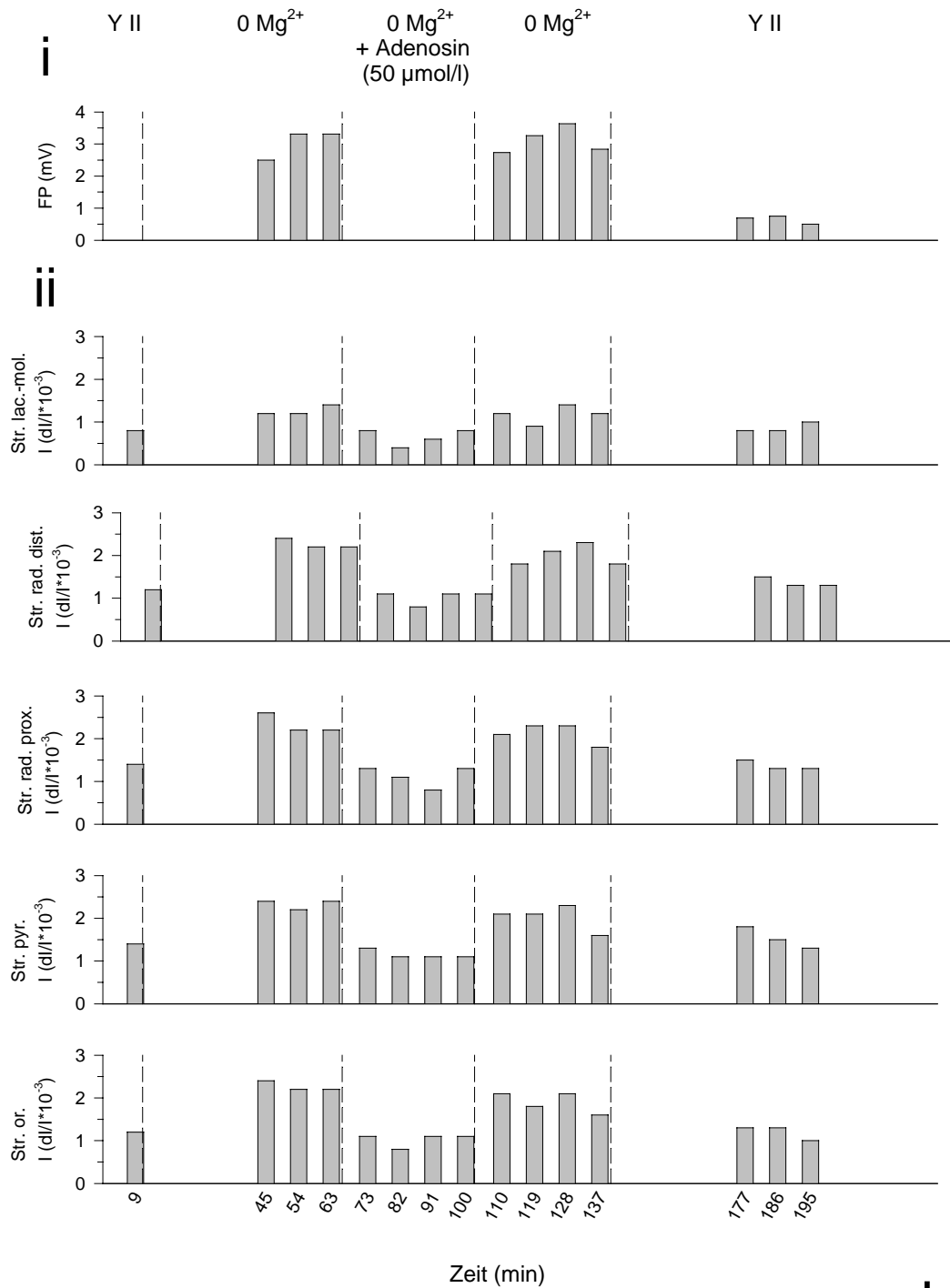


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

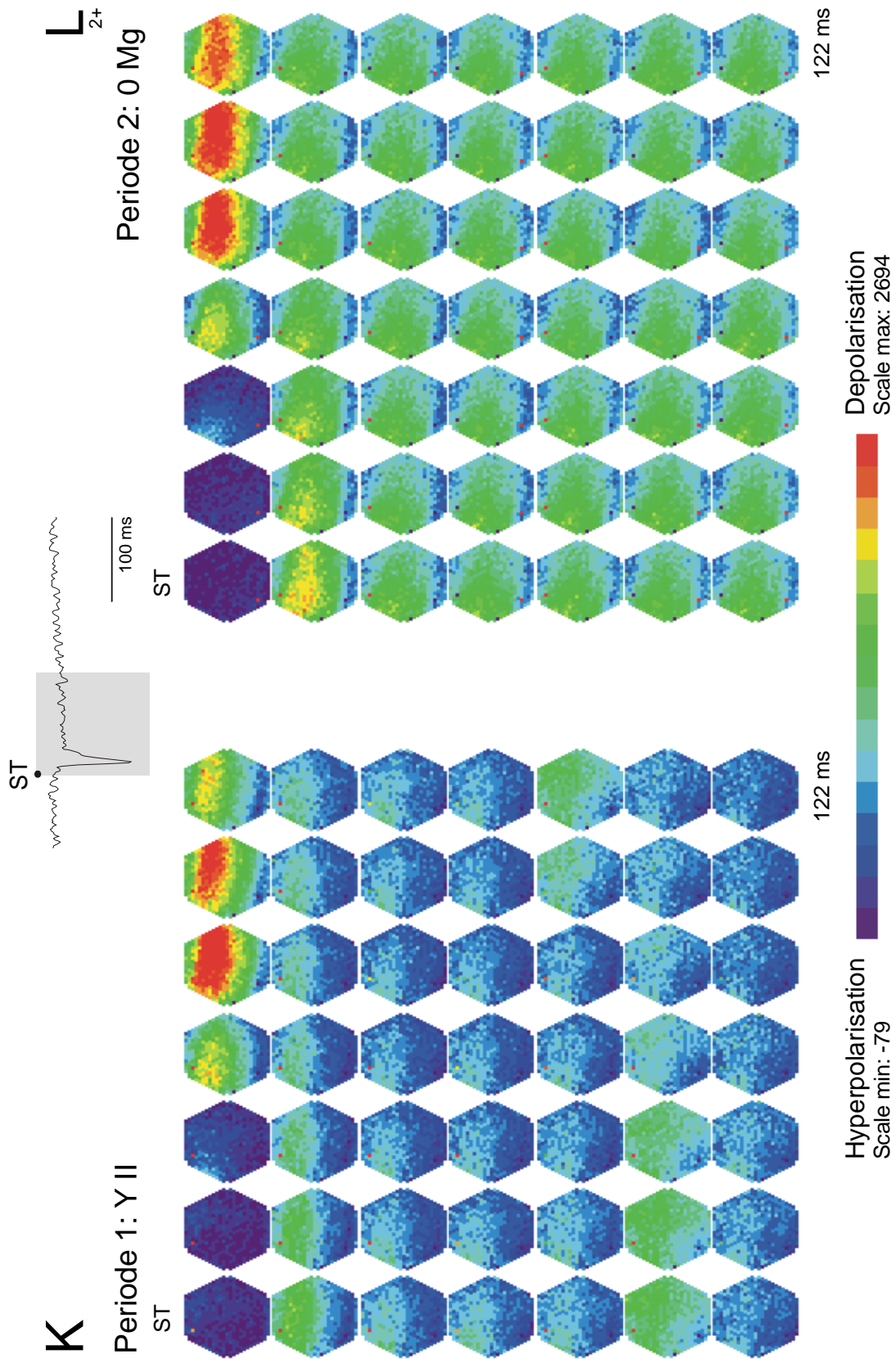


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

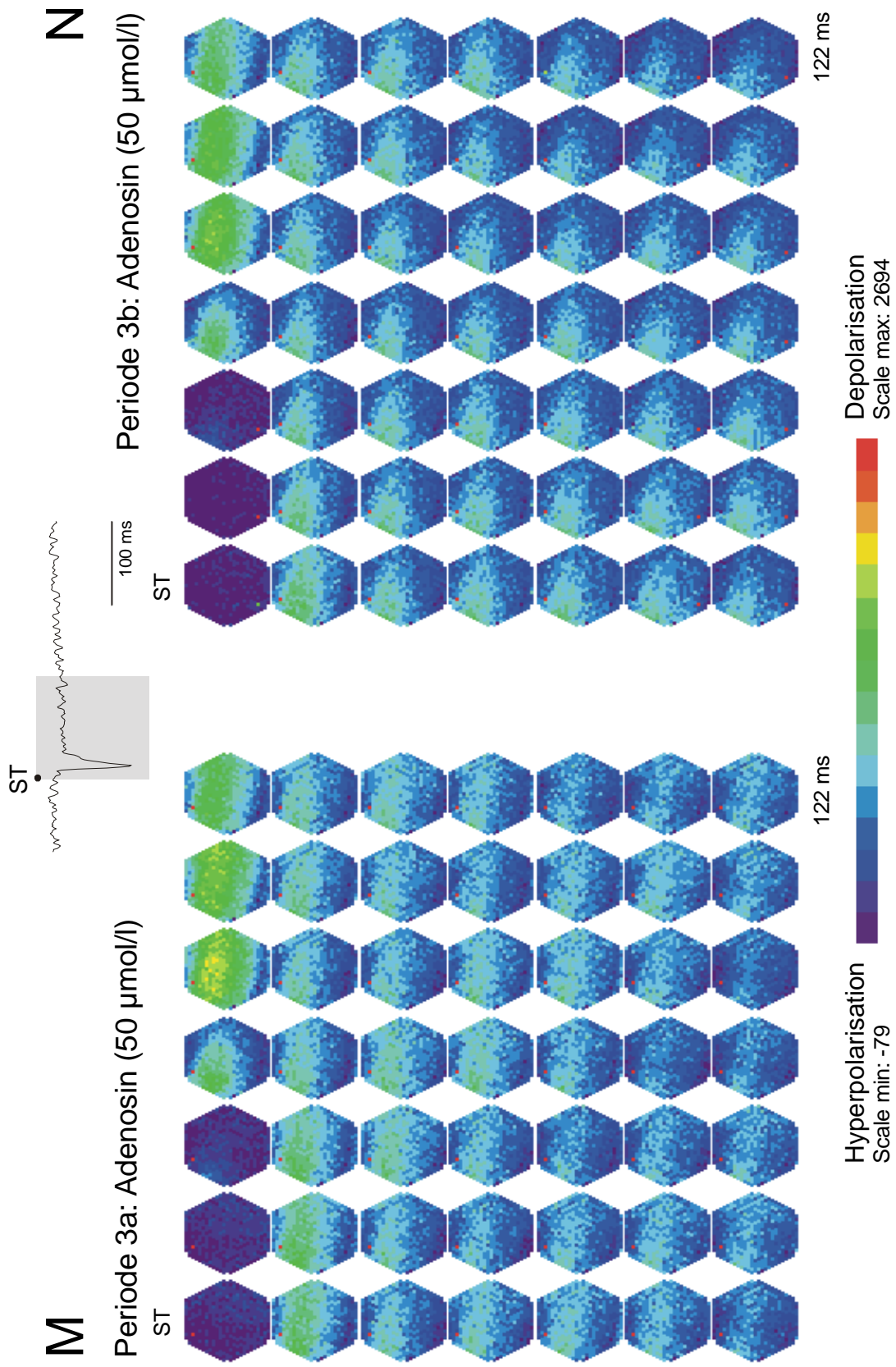


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

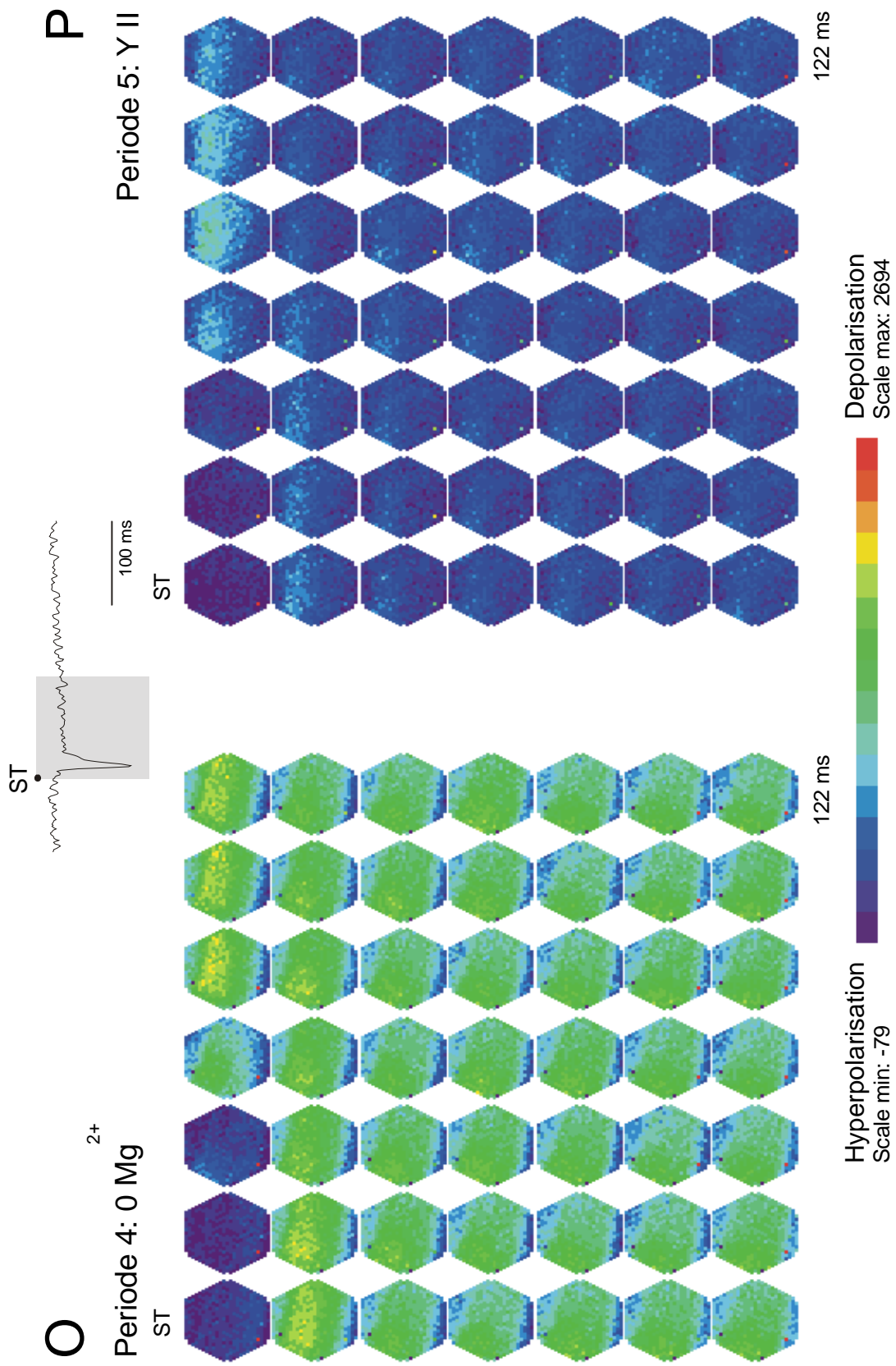


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

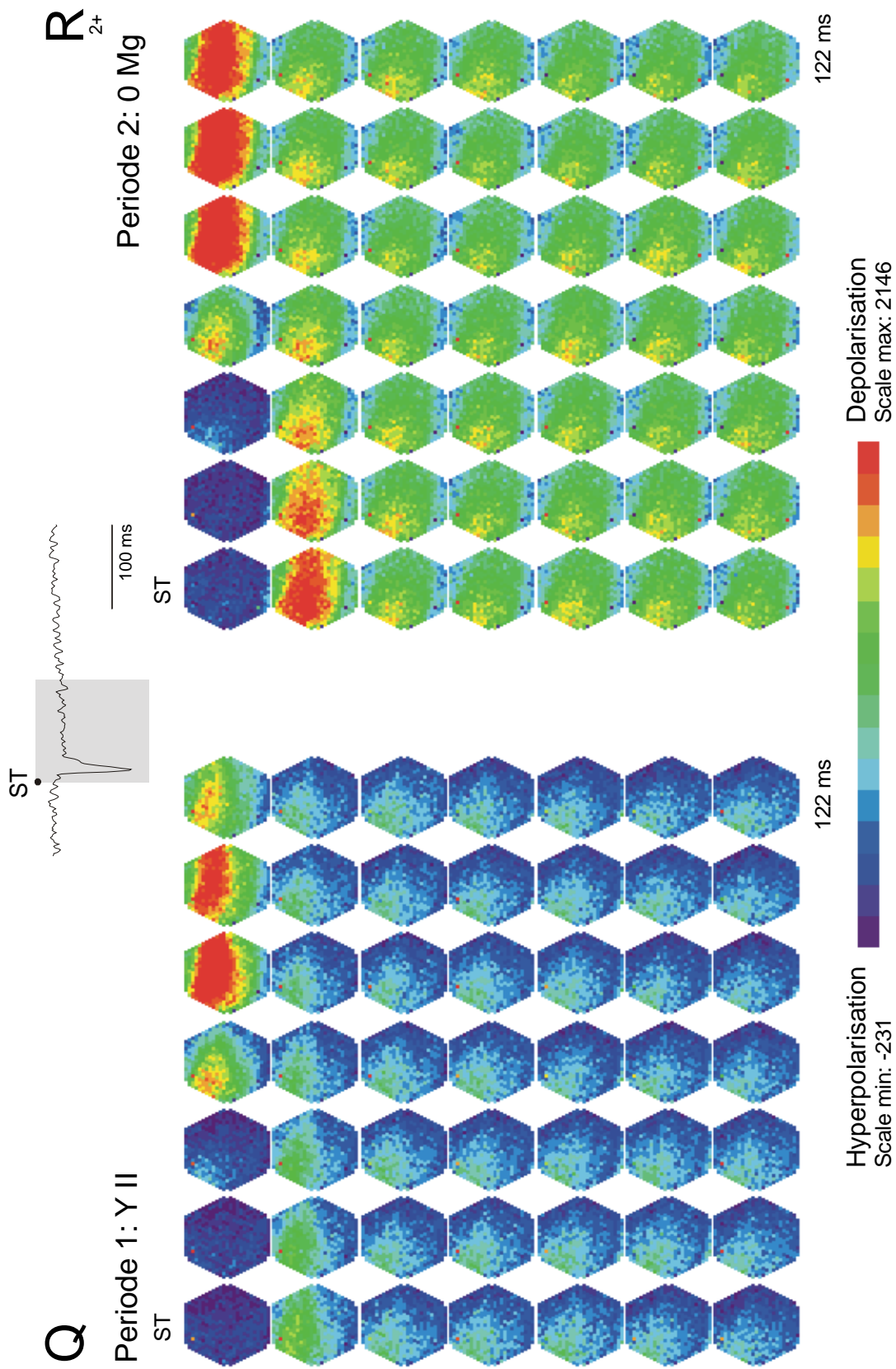


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

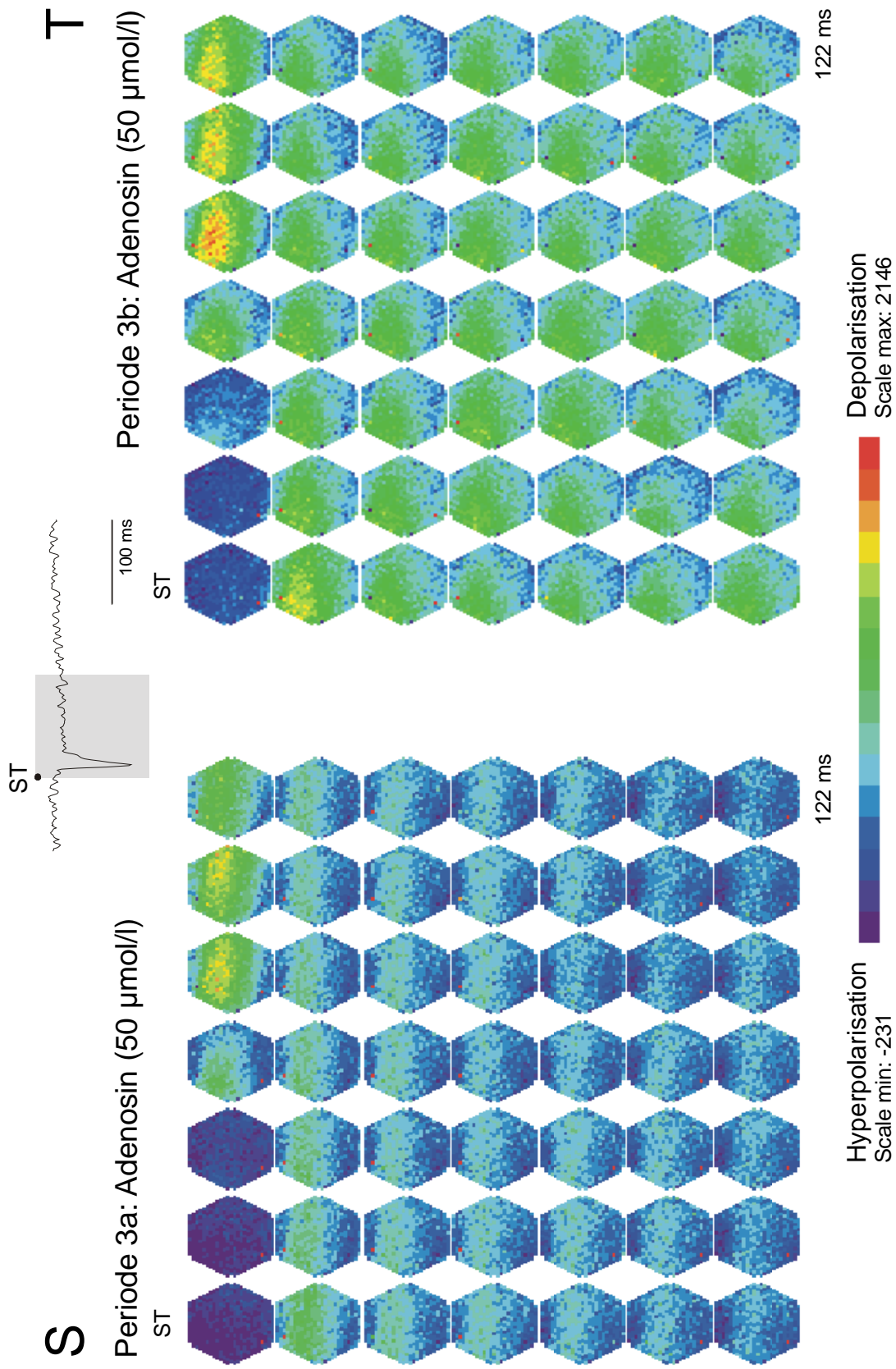


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

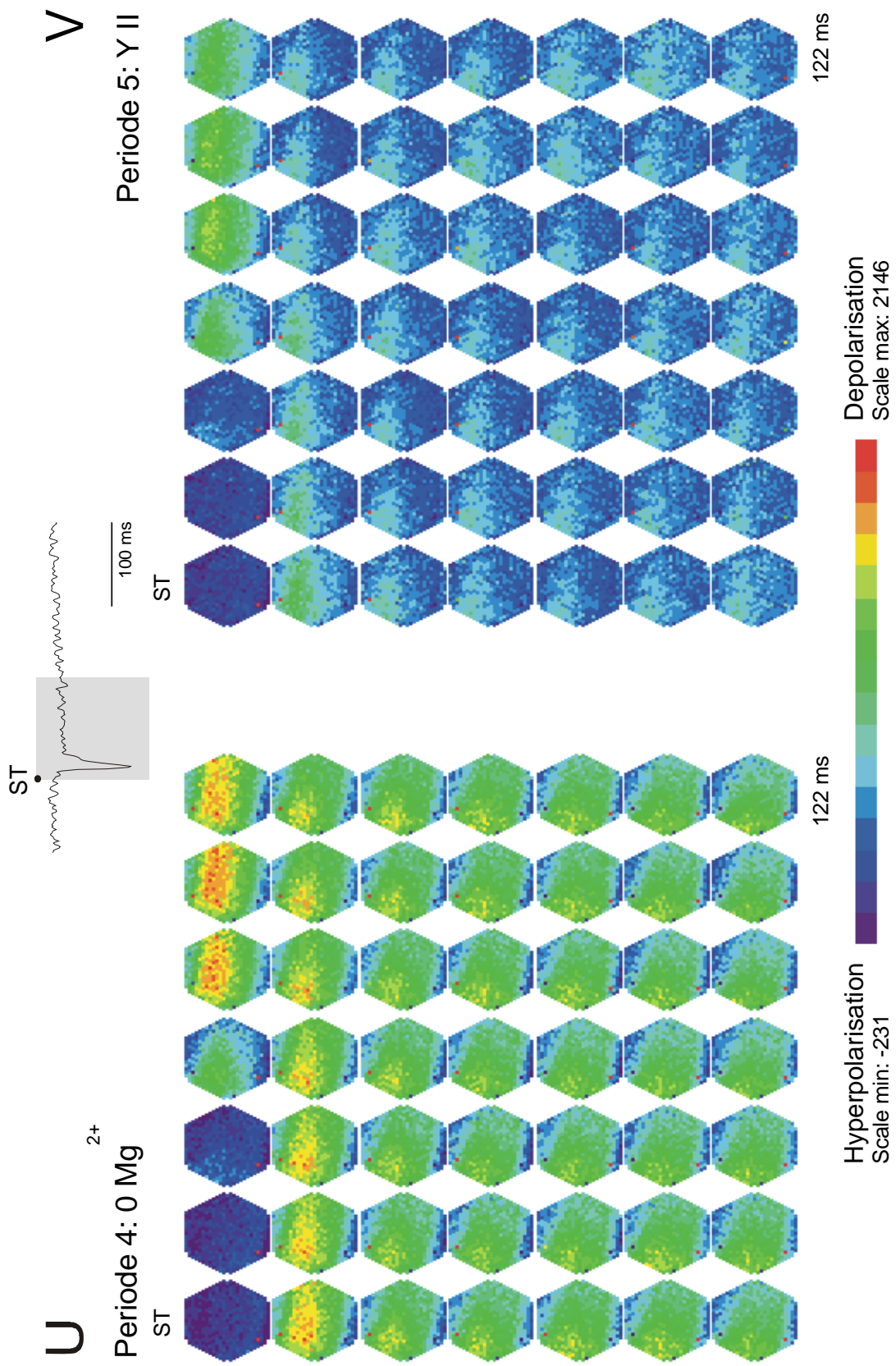


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

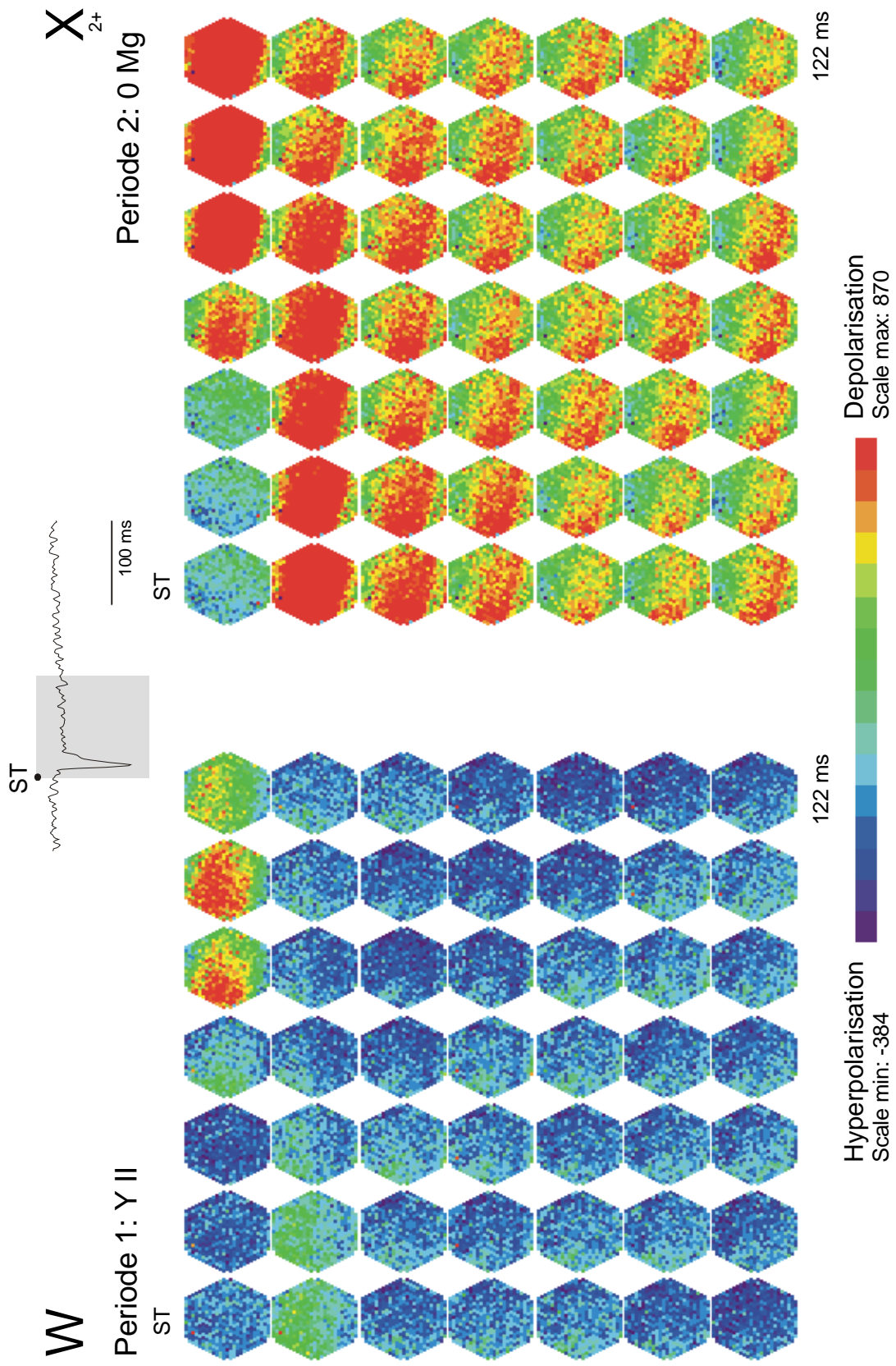


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

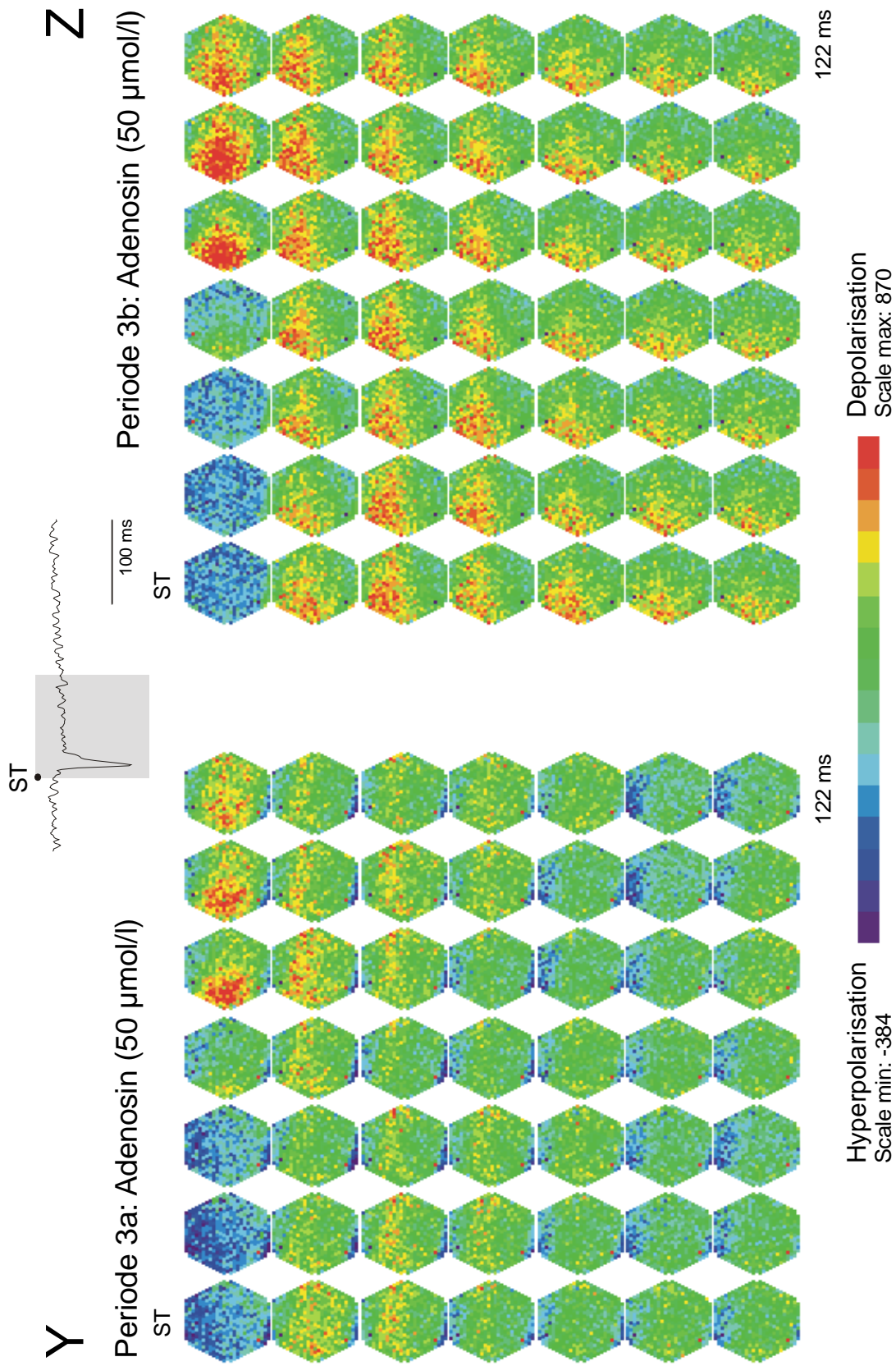


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

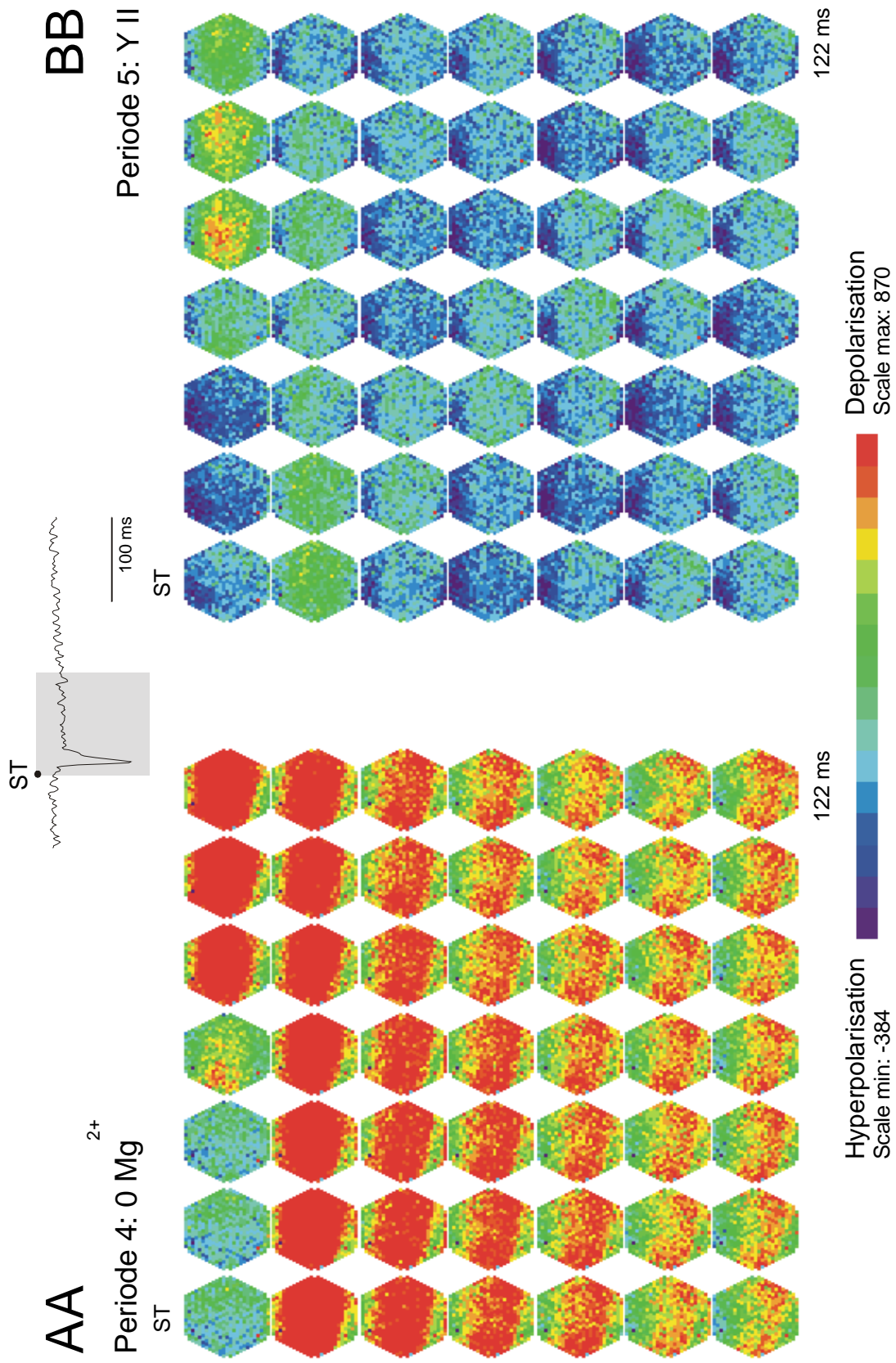


Abb.: 3-21 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

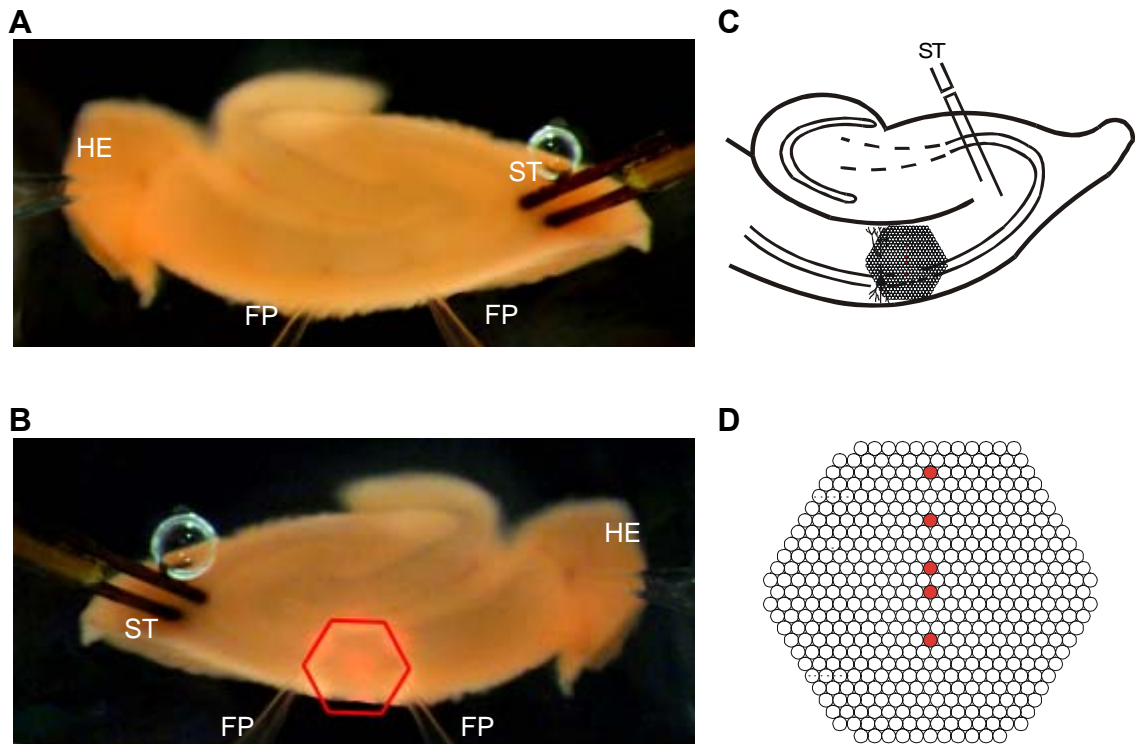


Abb.3-22:

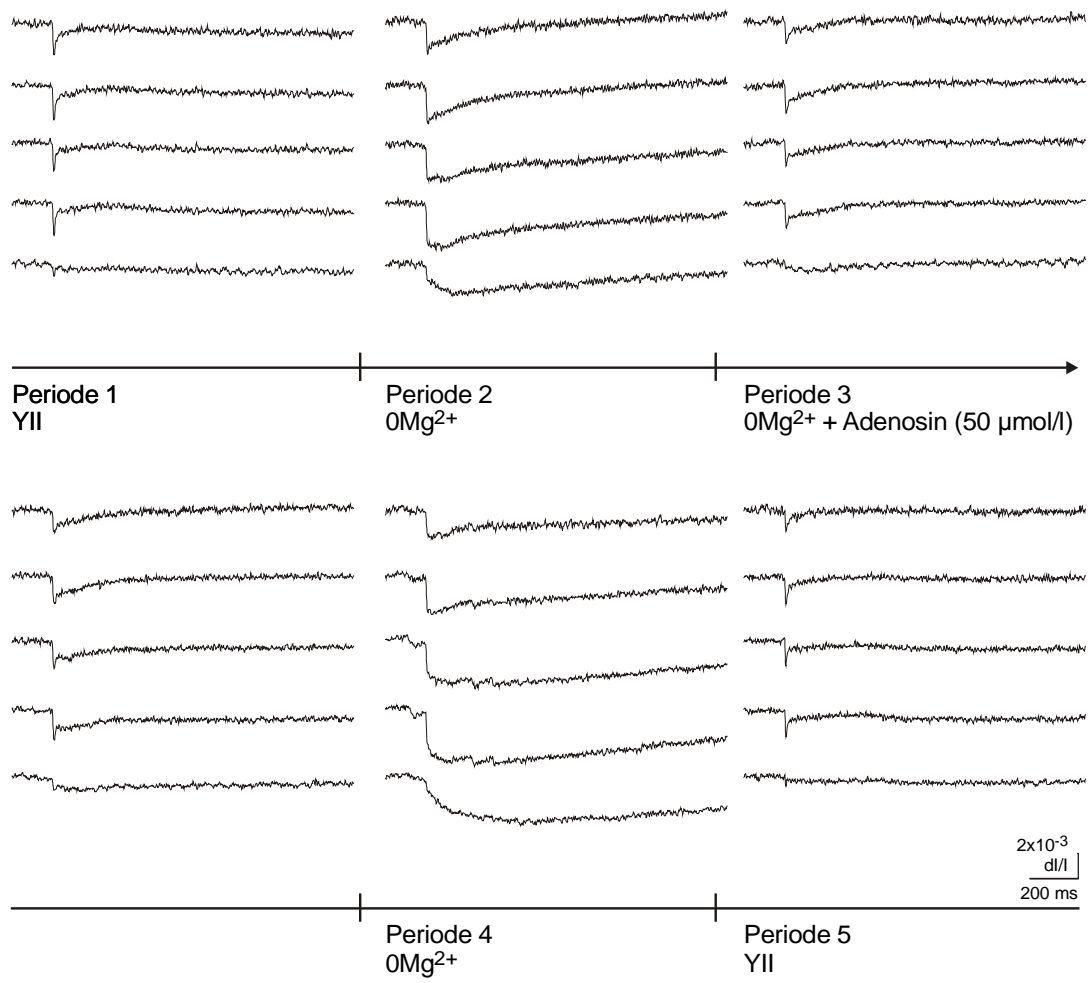
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

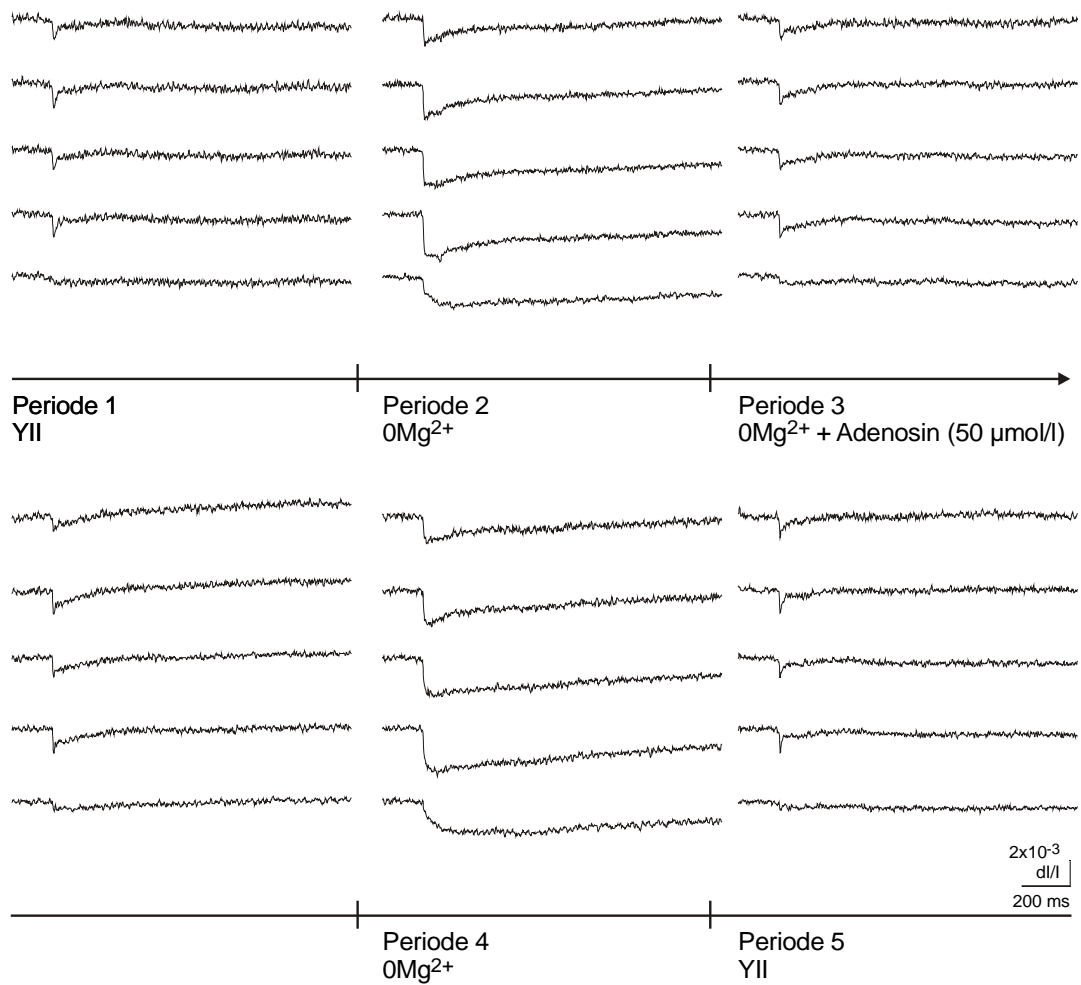
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



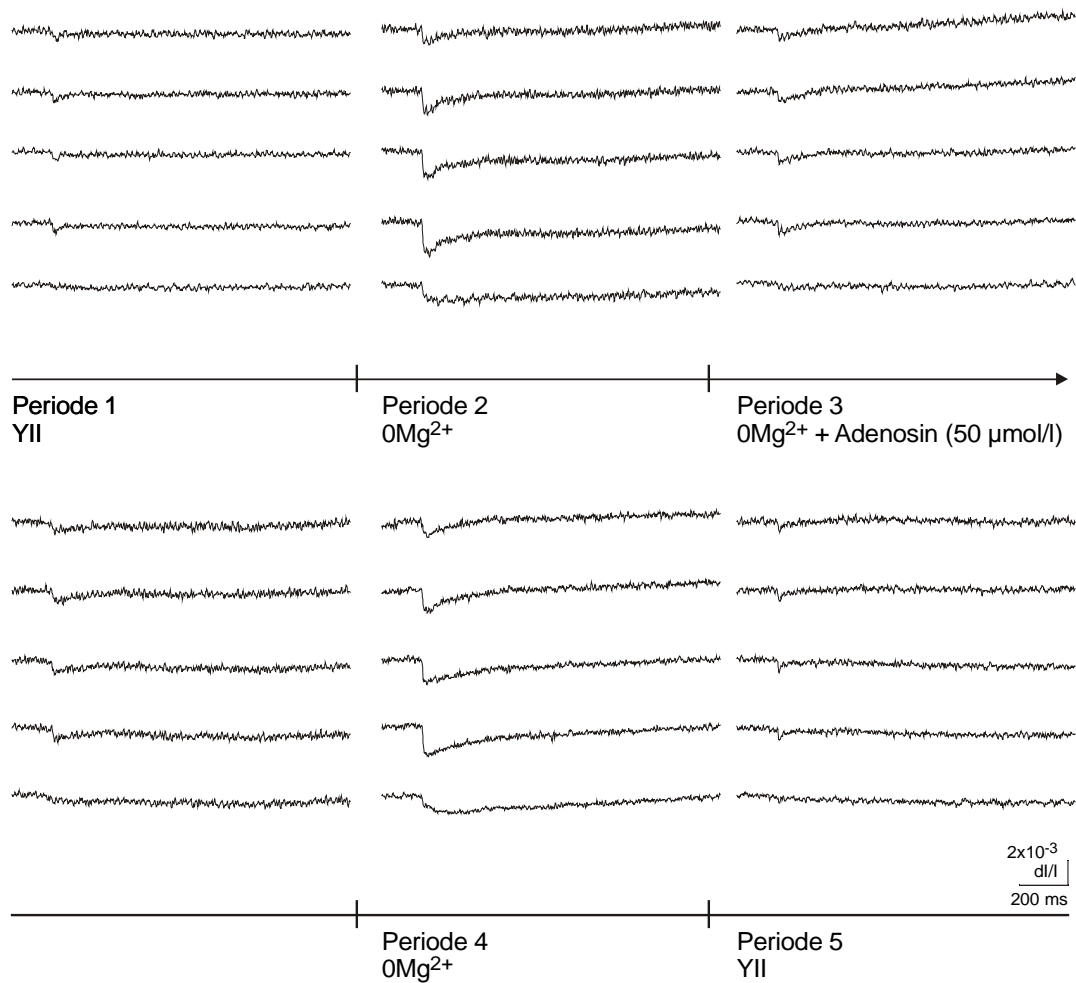
E

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



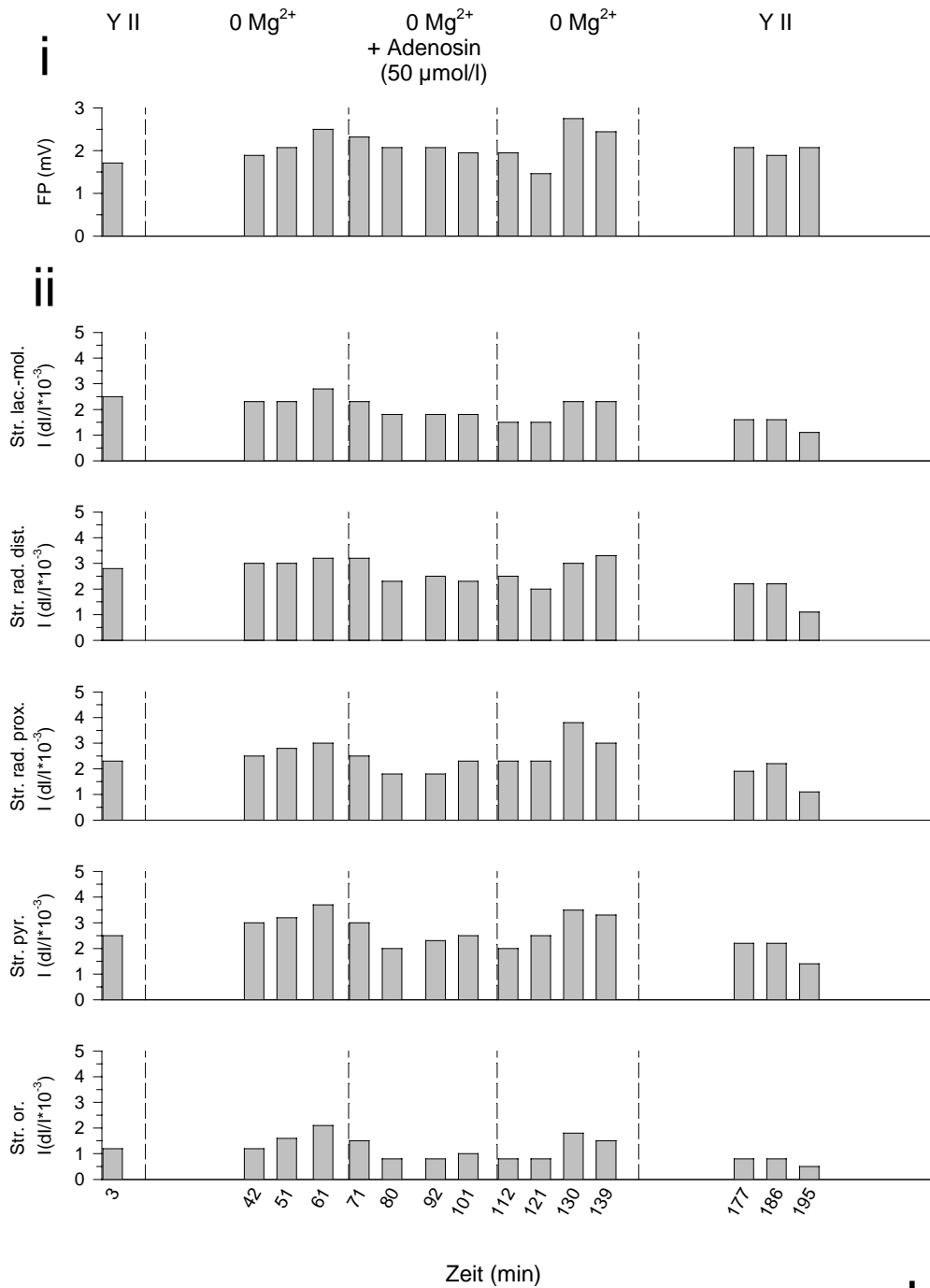
F

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



G

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



H

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

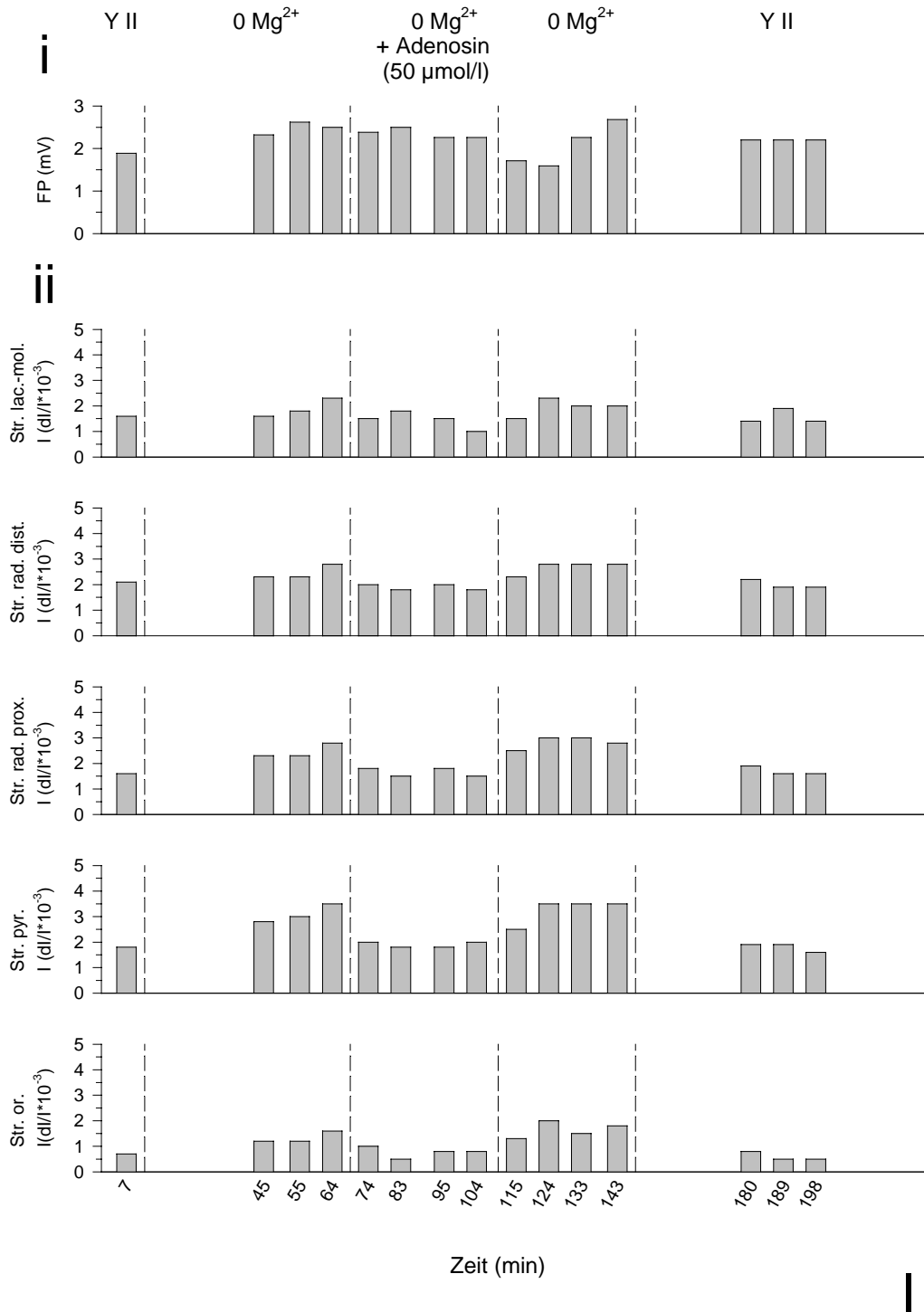
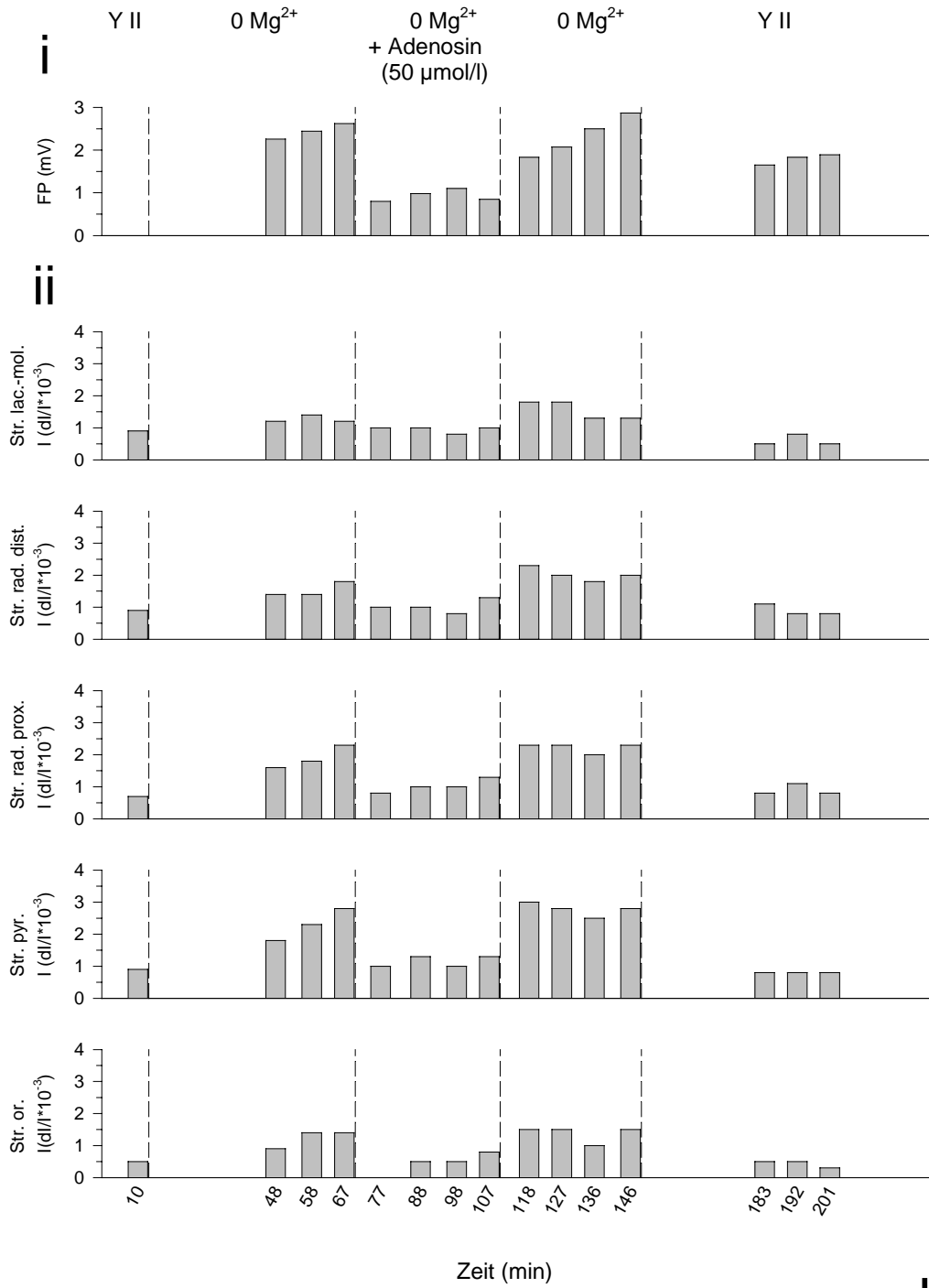


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

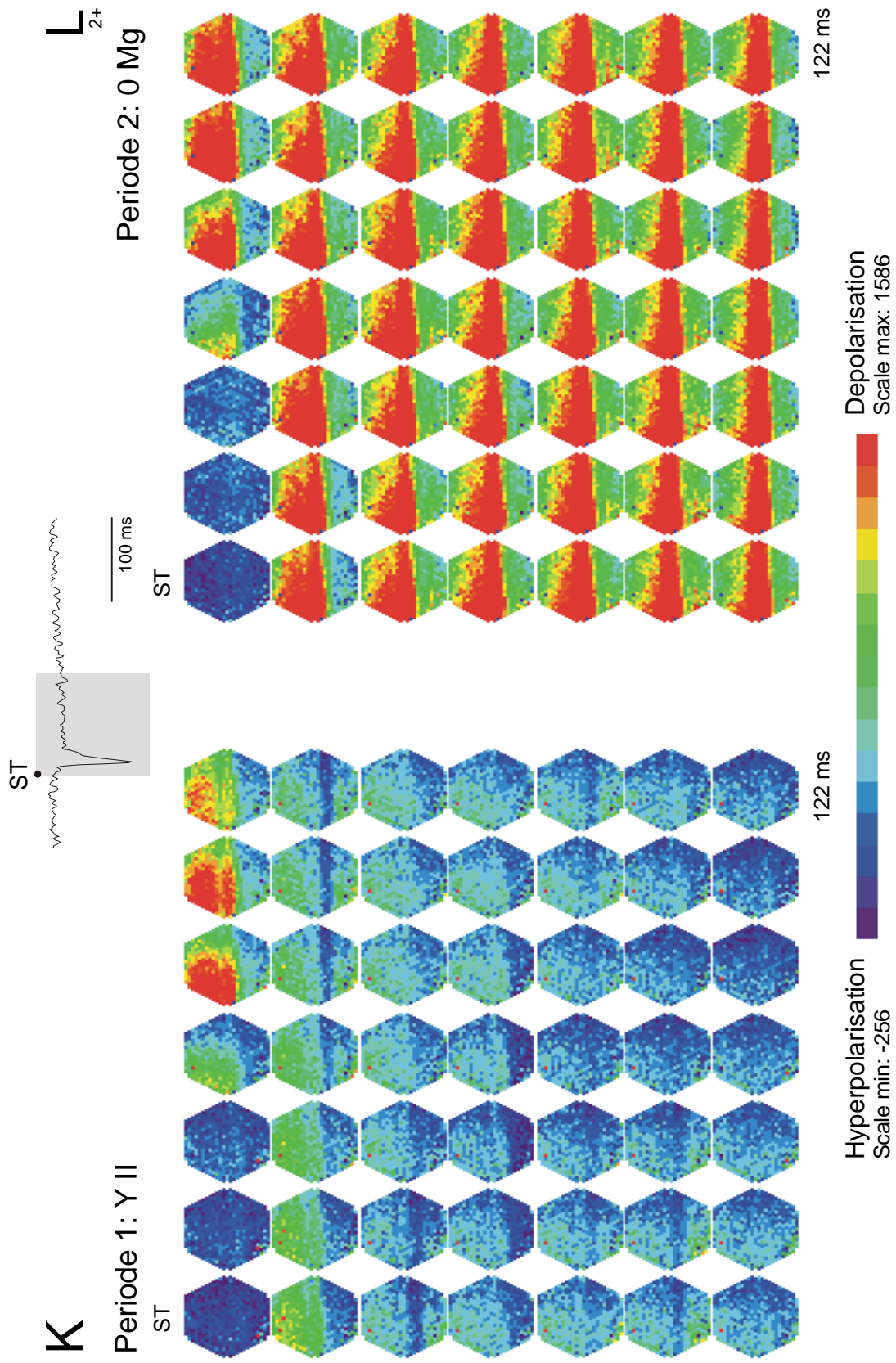


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

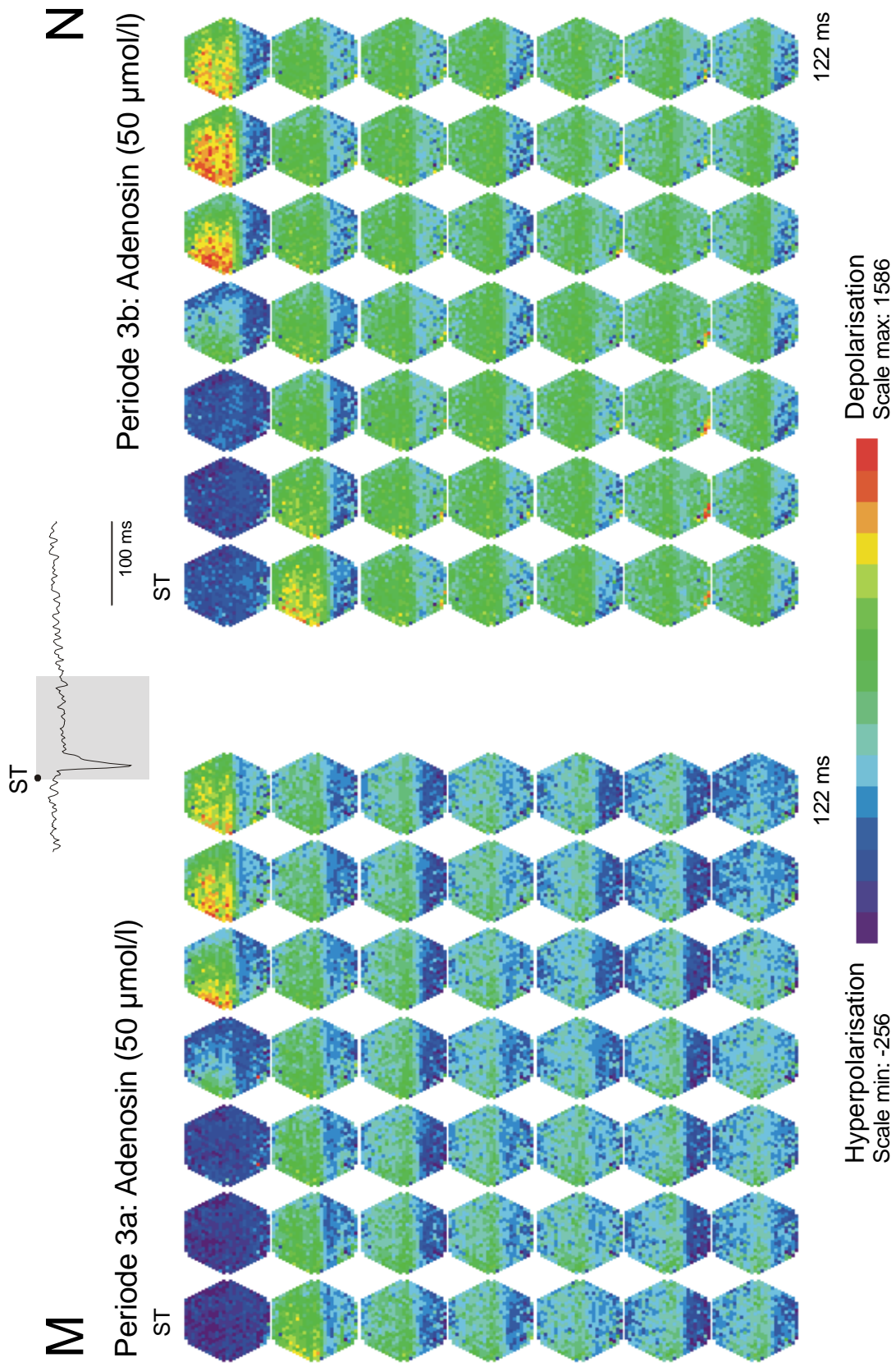


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

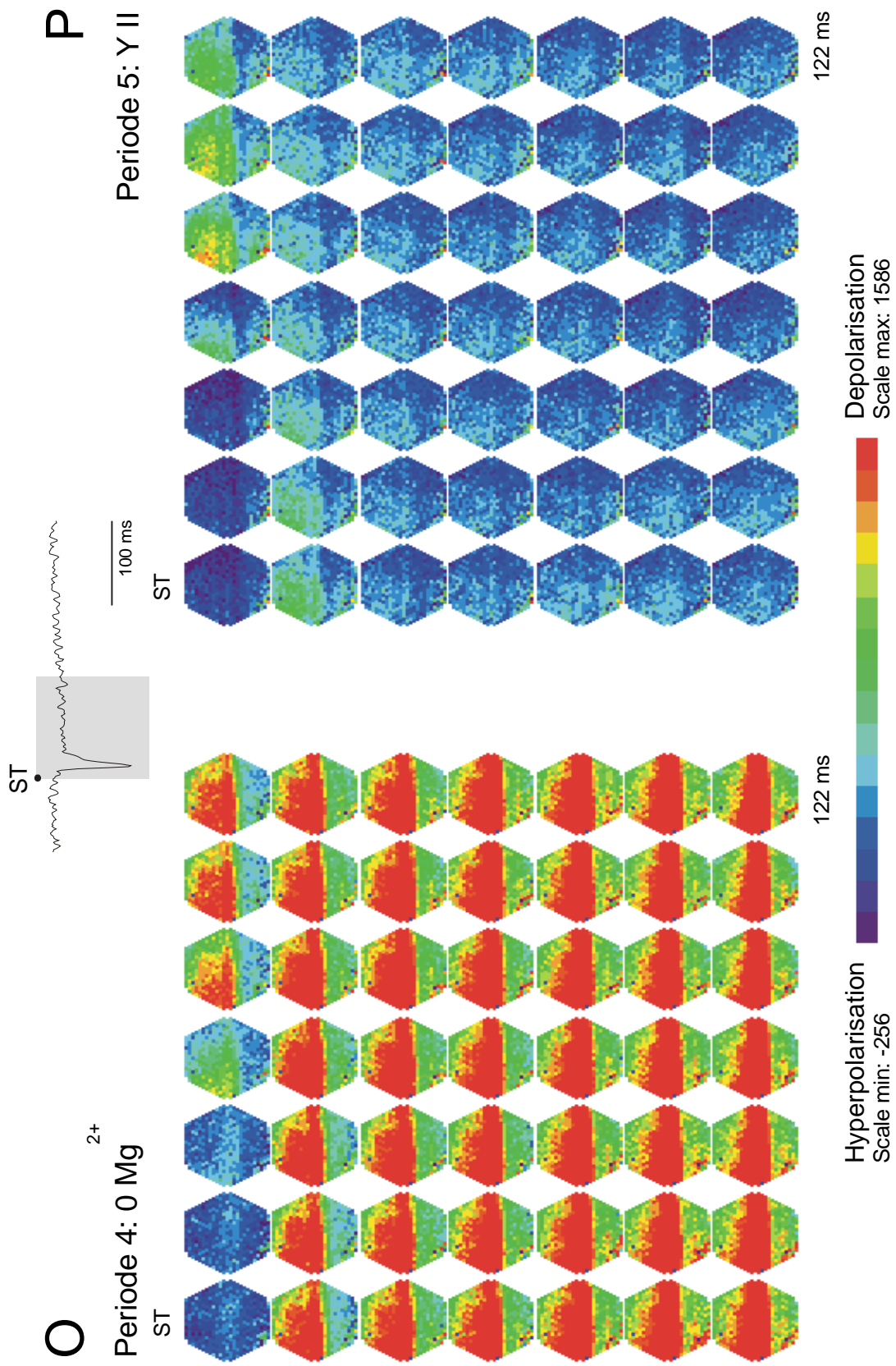


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

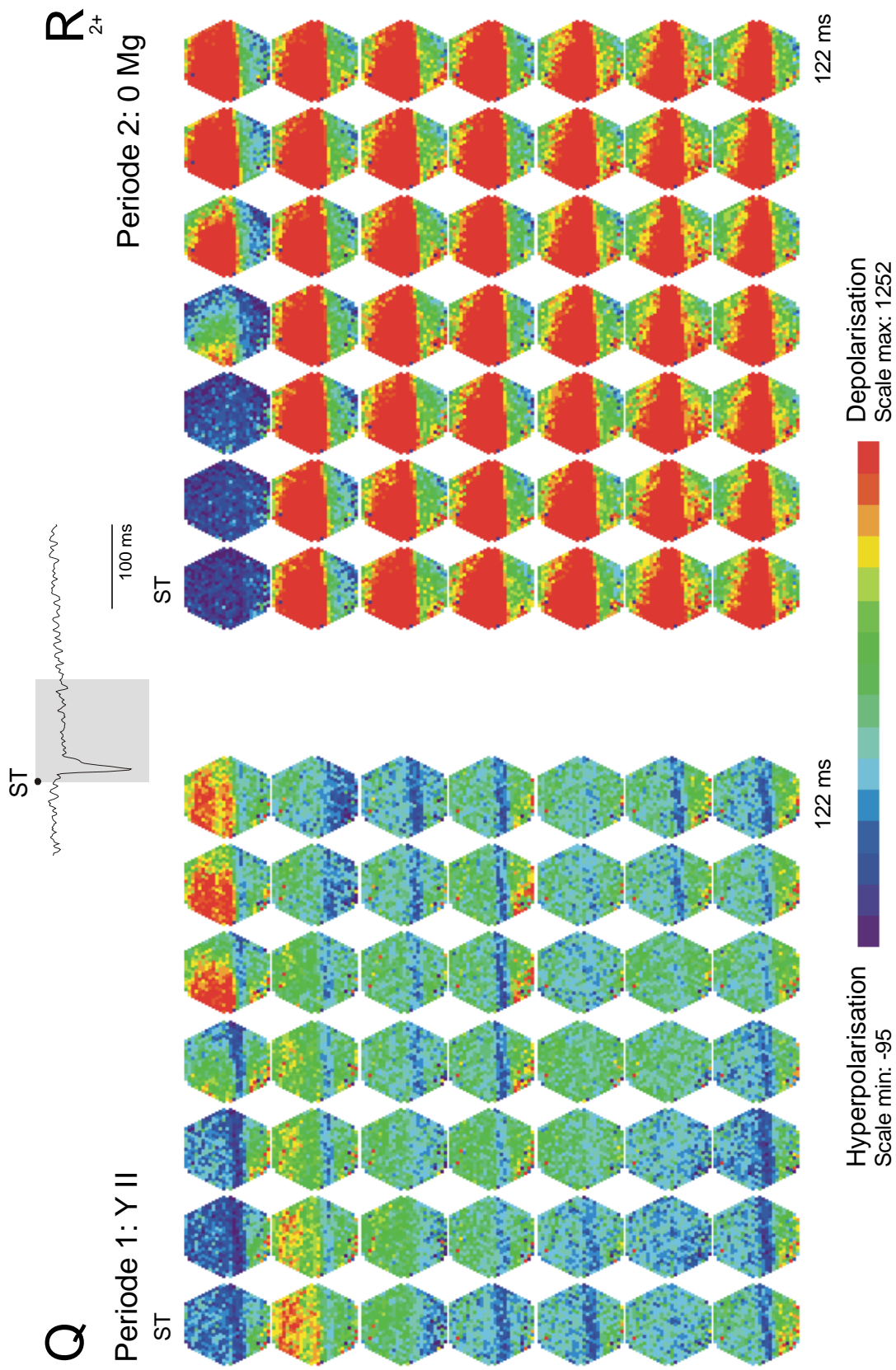


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

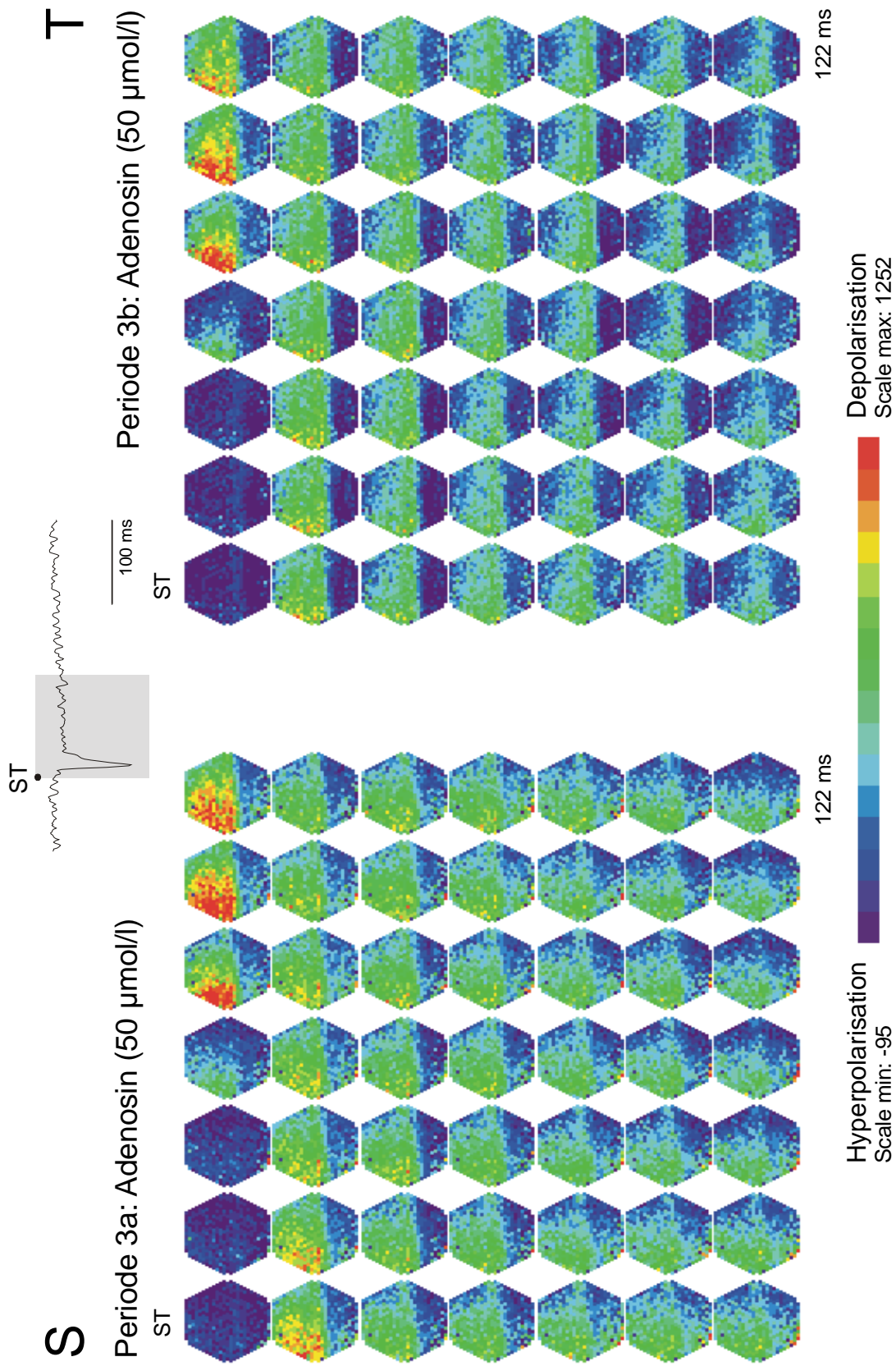


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

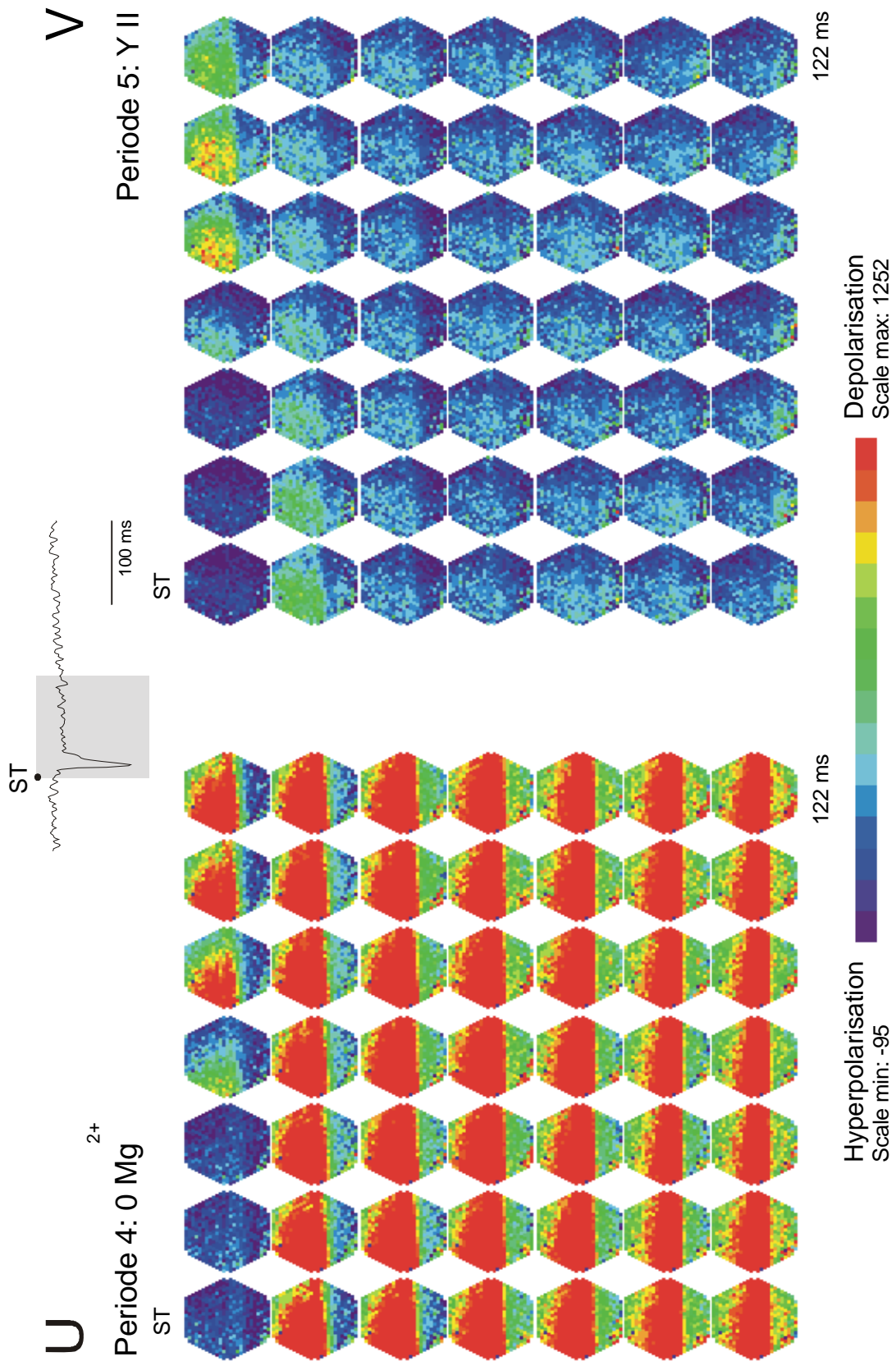


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

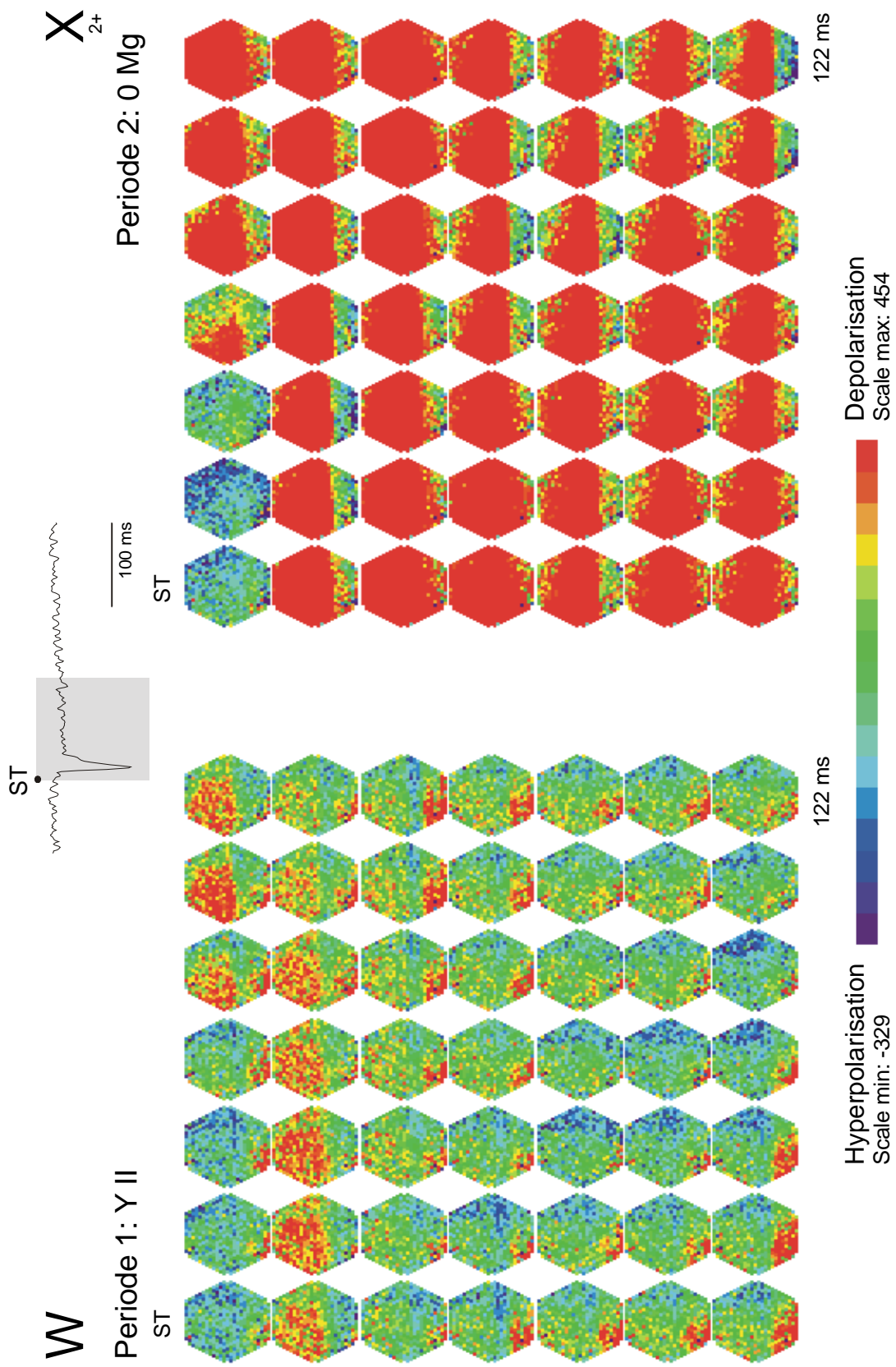


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

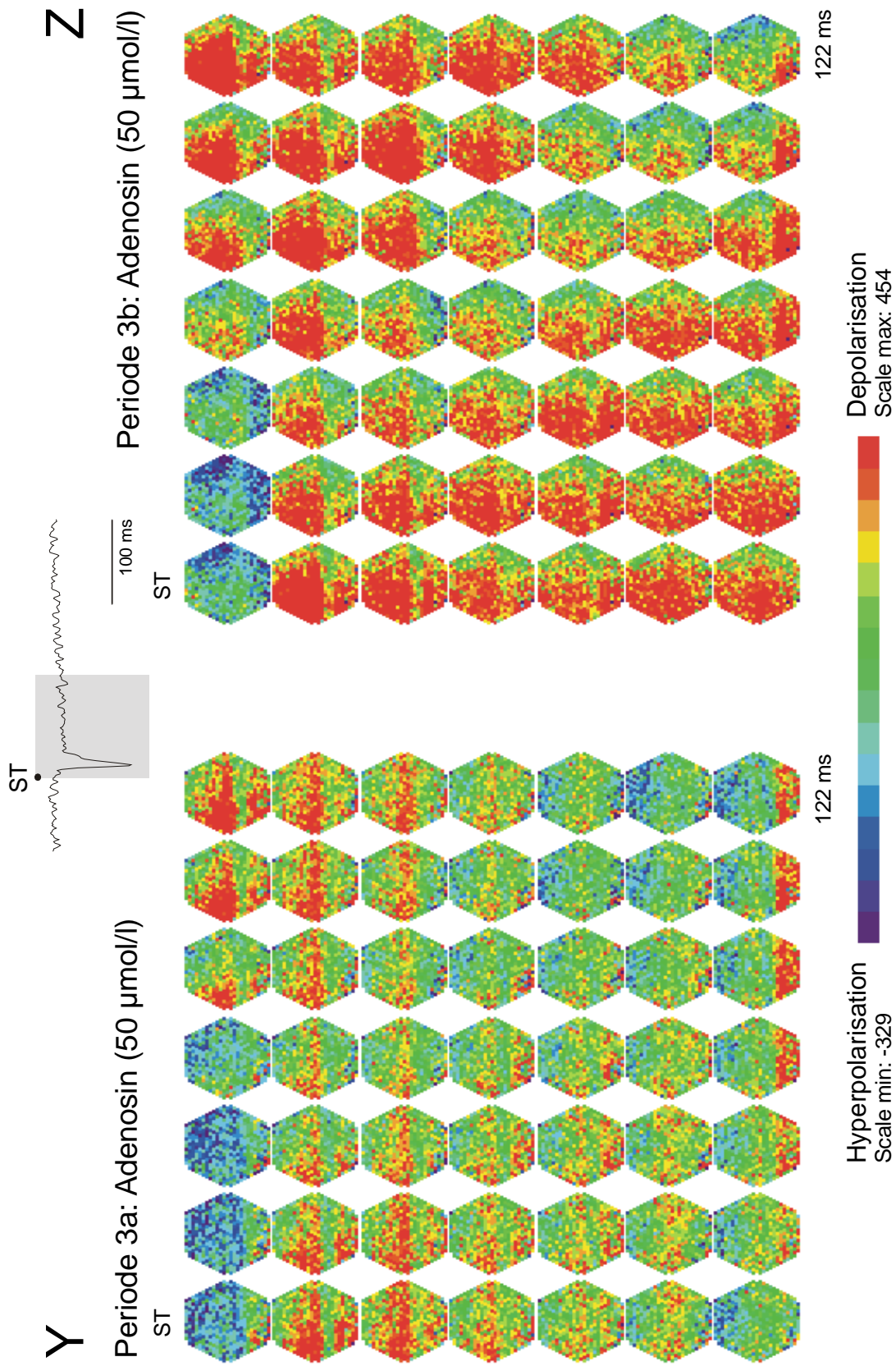


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

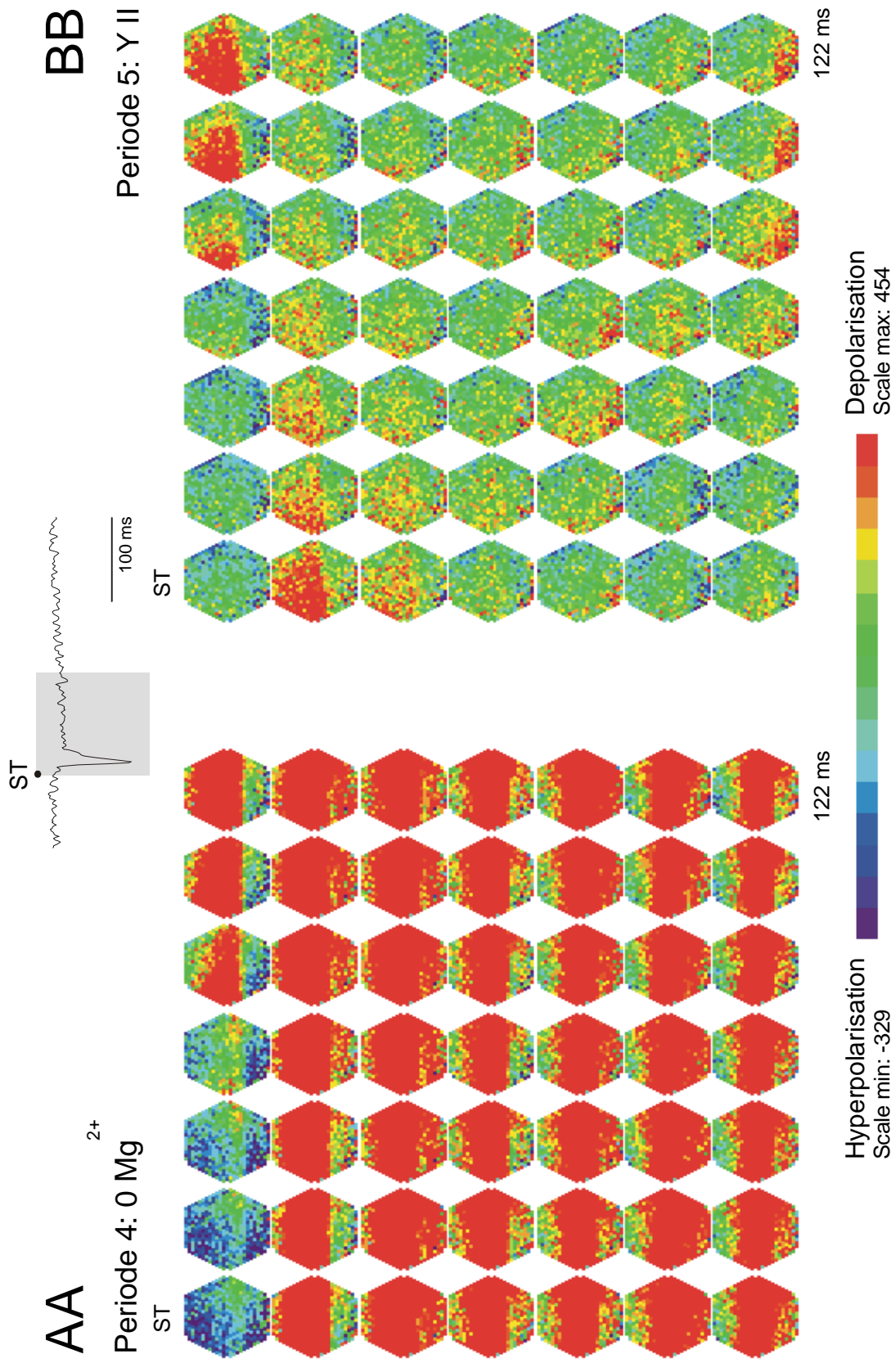


Abb.: 3-22 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

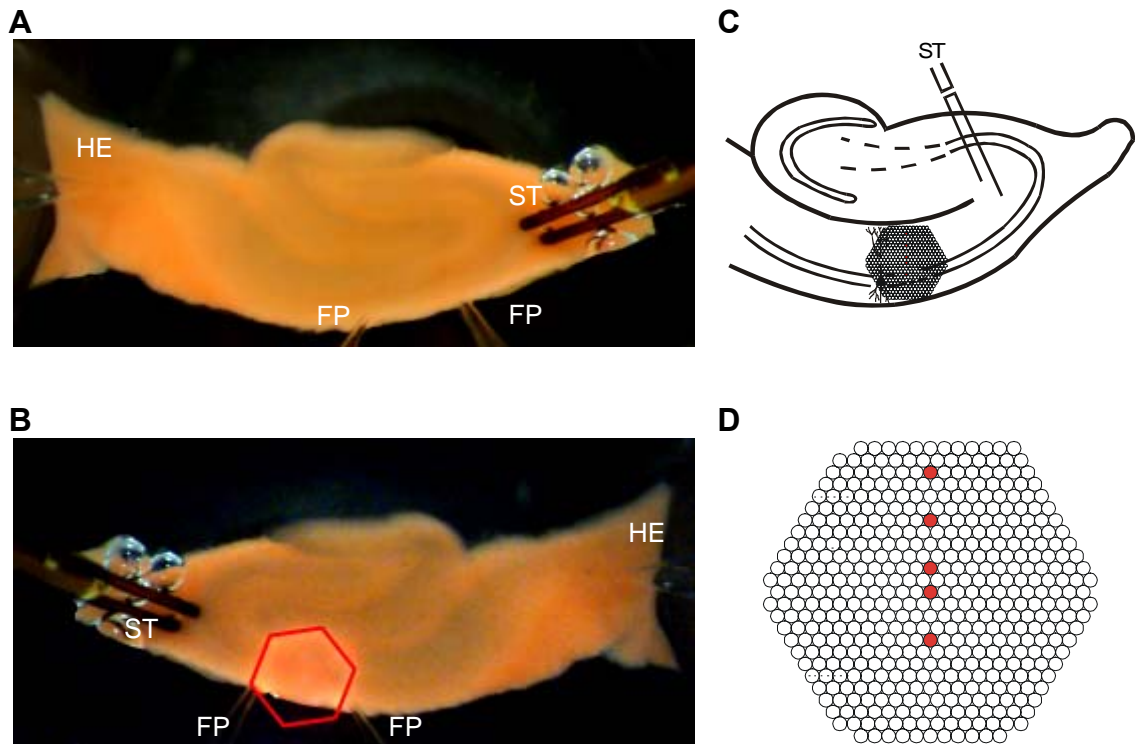


Abb.3-23:

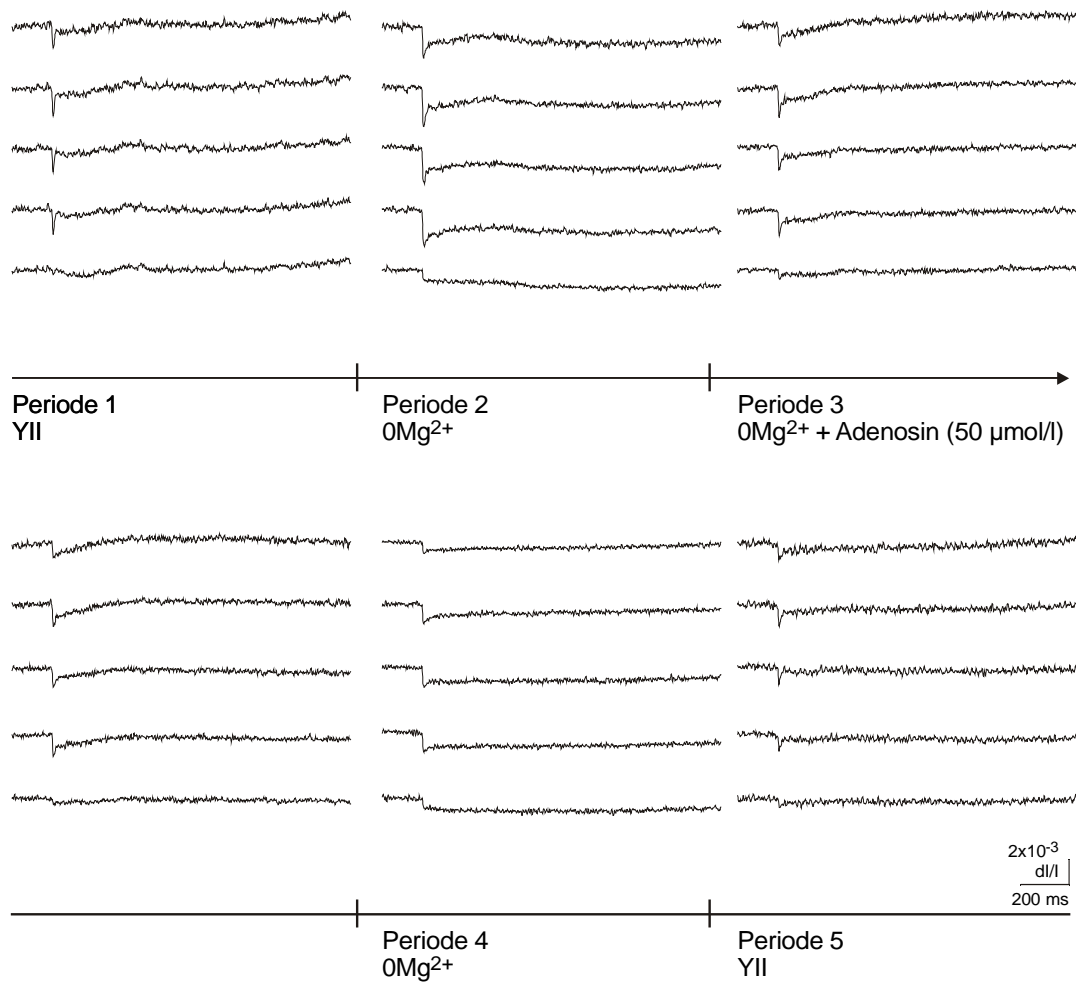
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

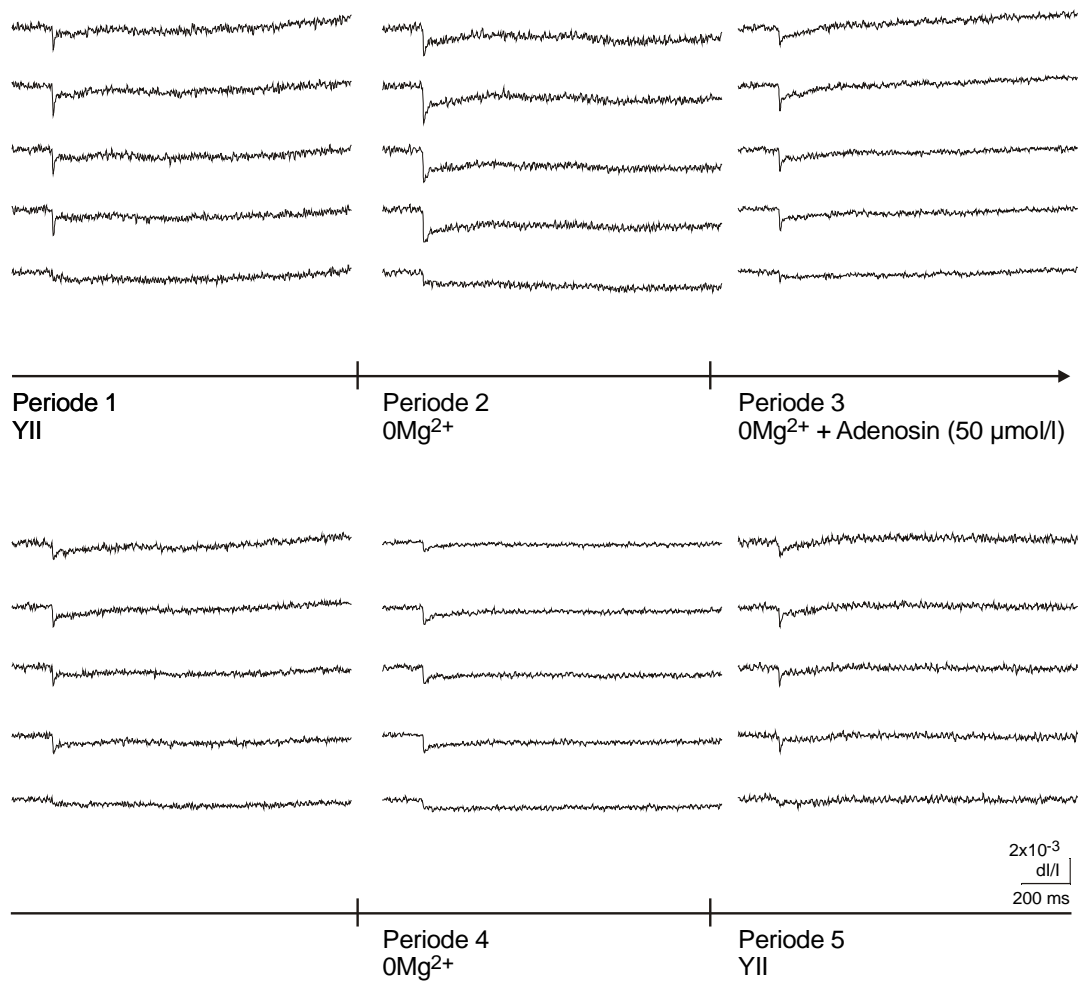
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



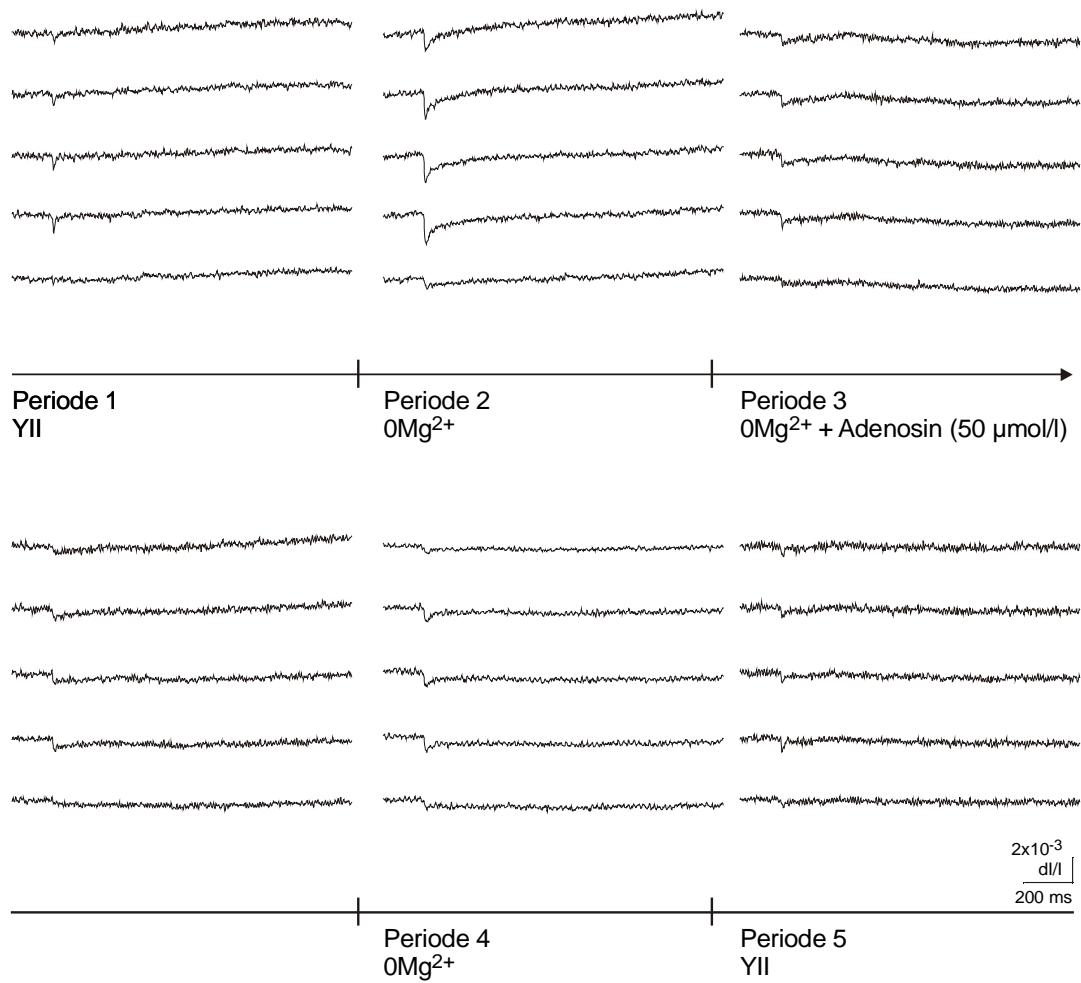
E

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



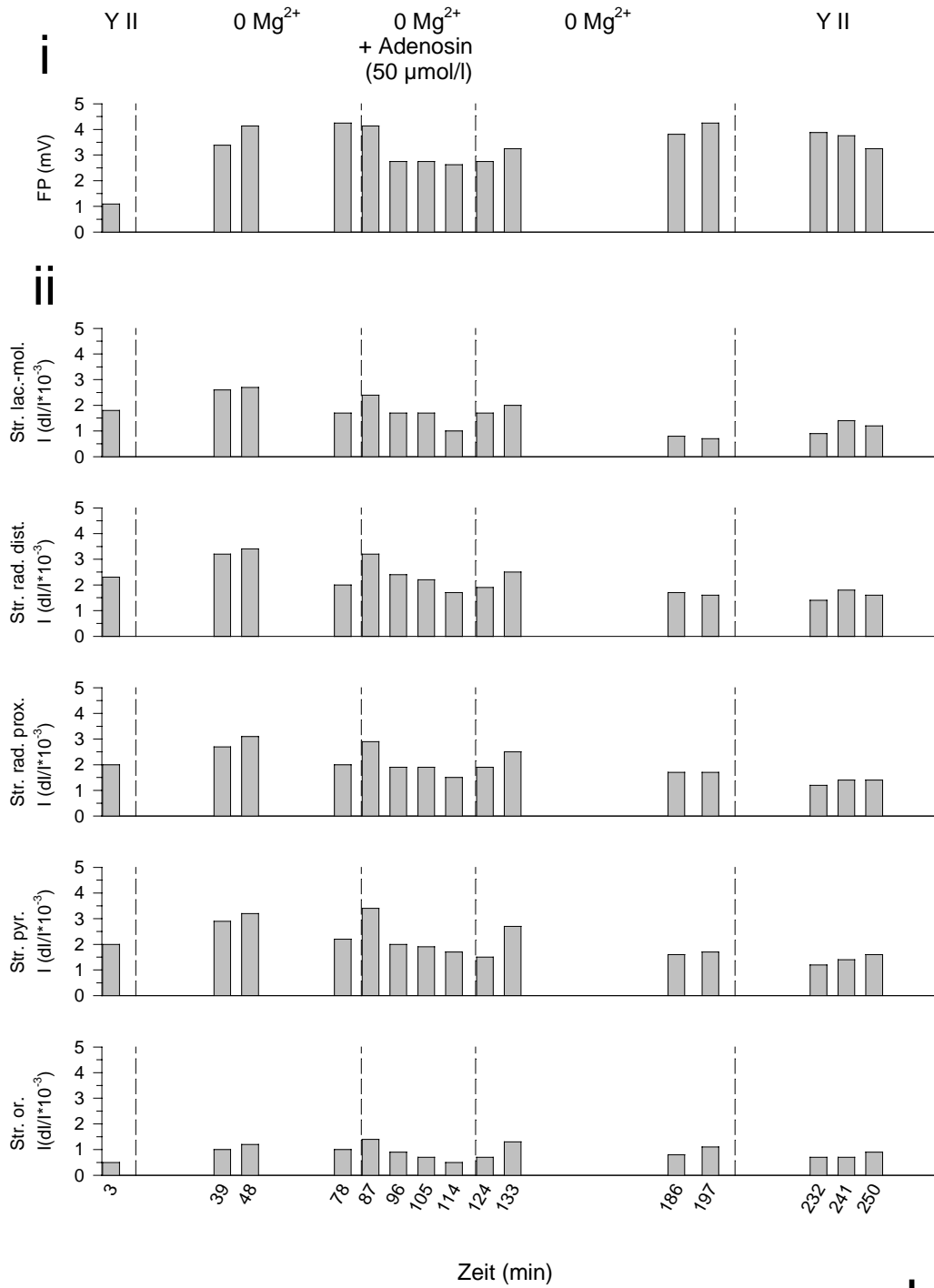
F

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



G

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



H

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

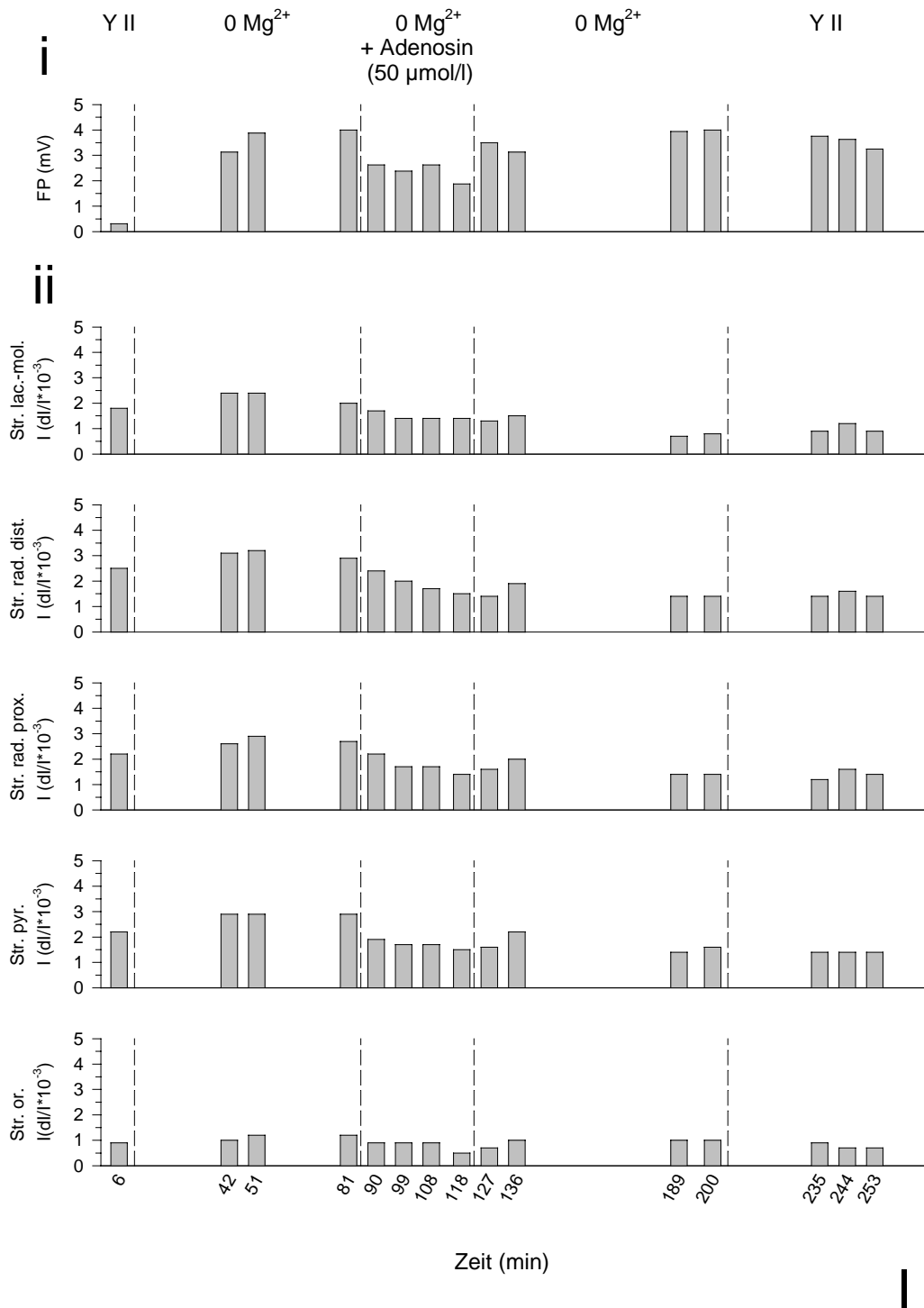
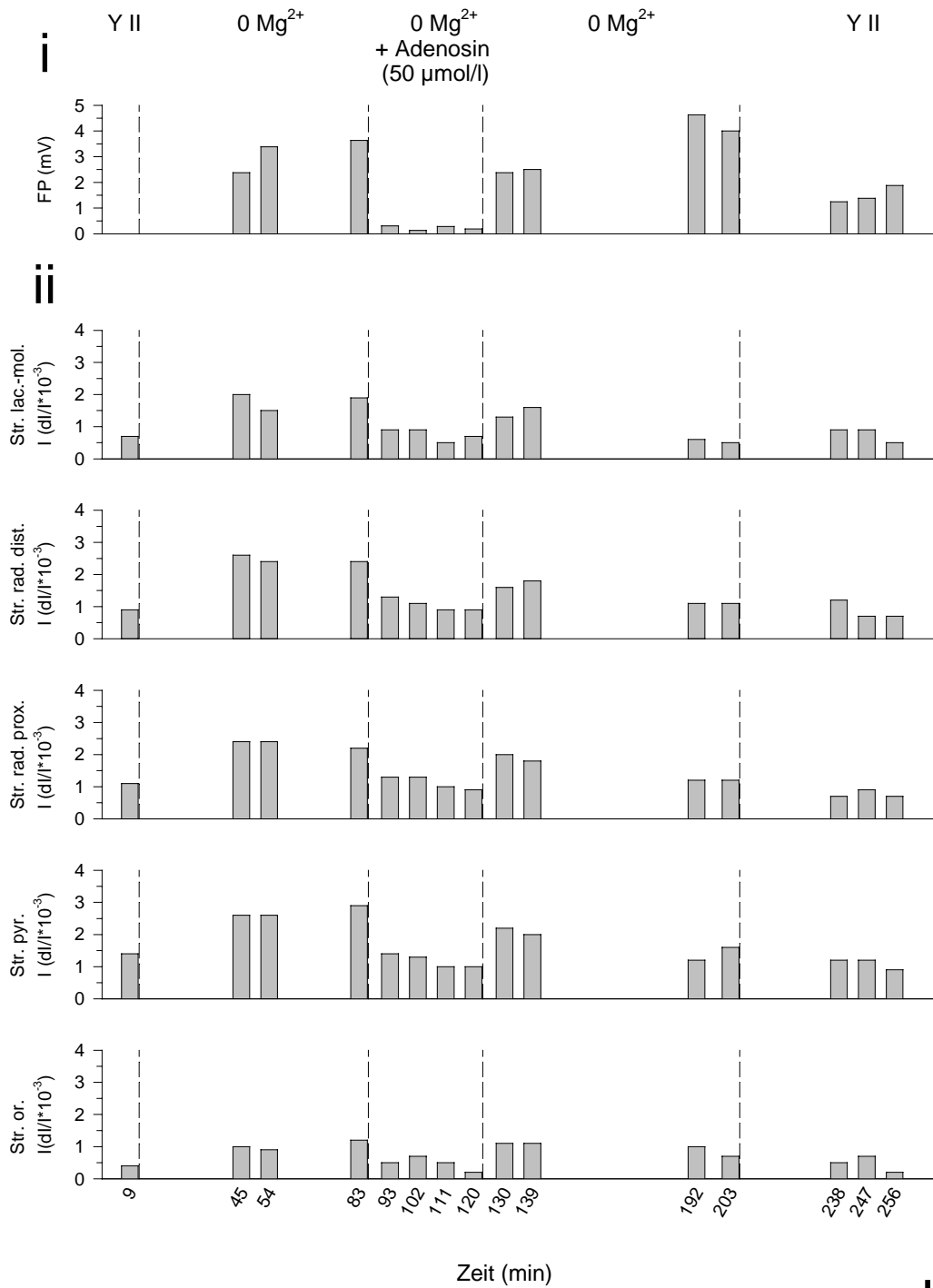


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

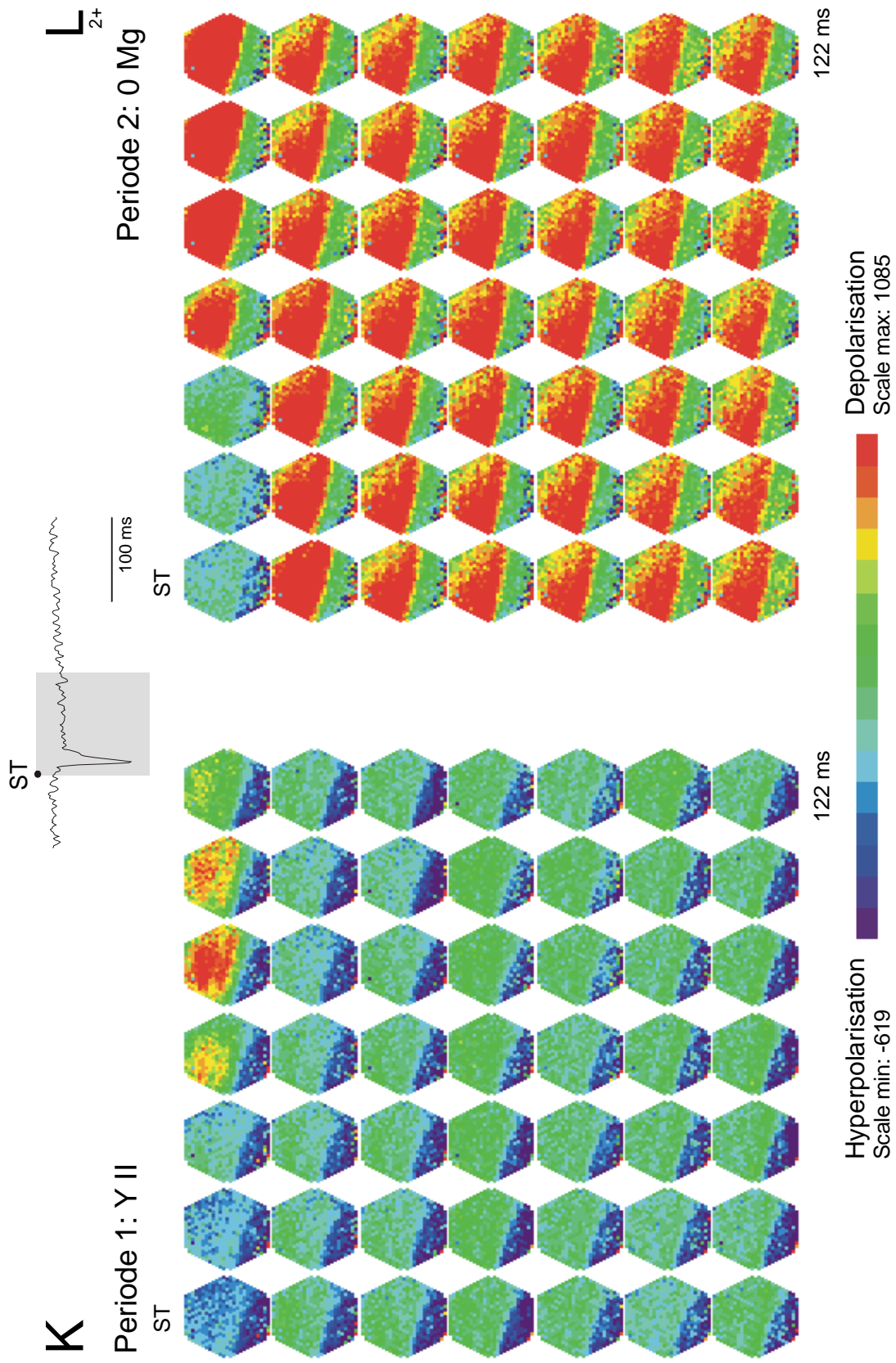


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

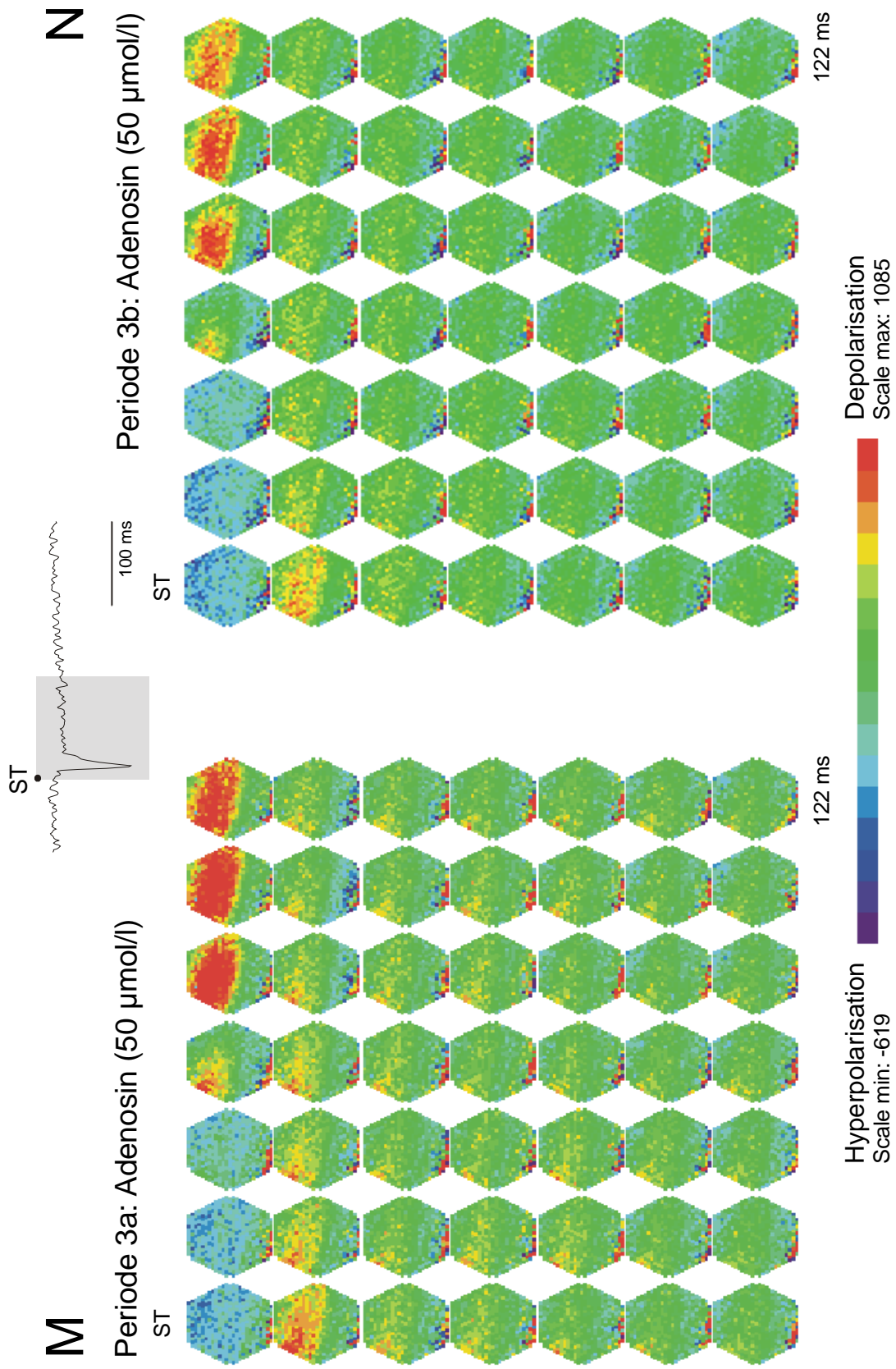


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

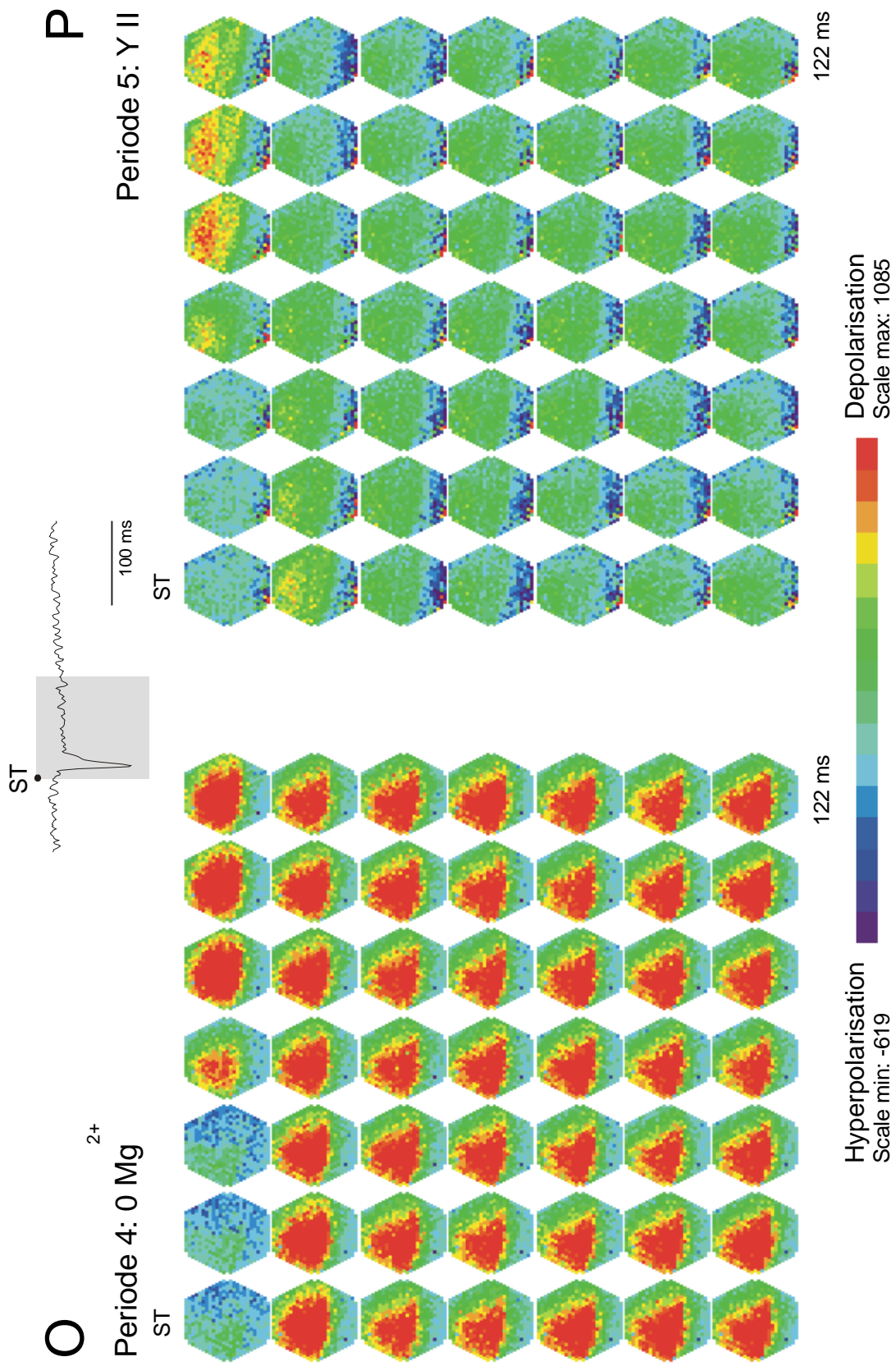


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

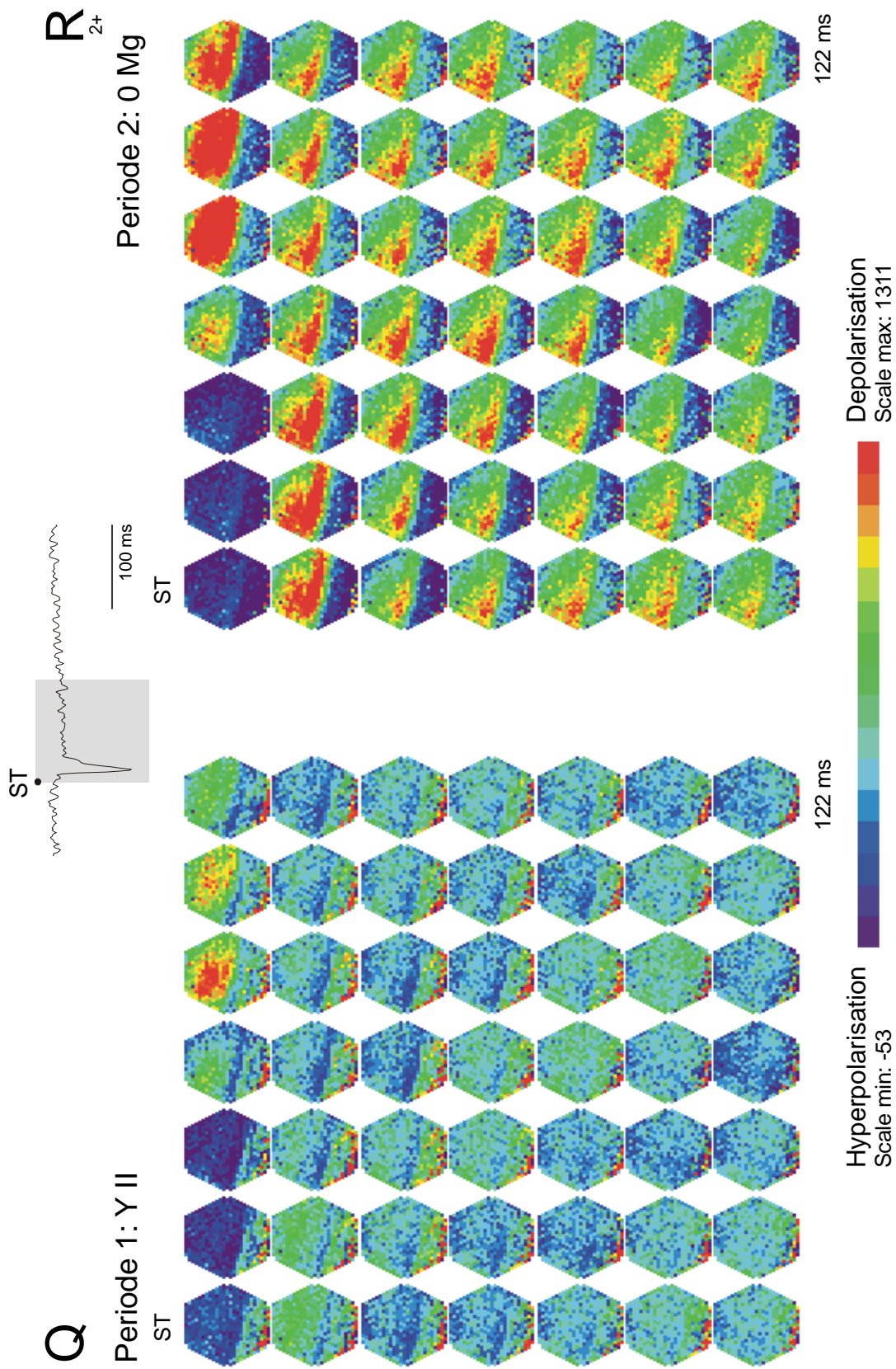


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

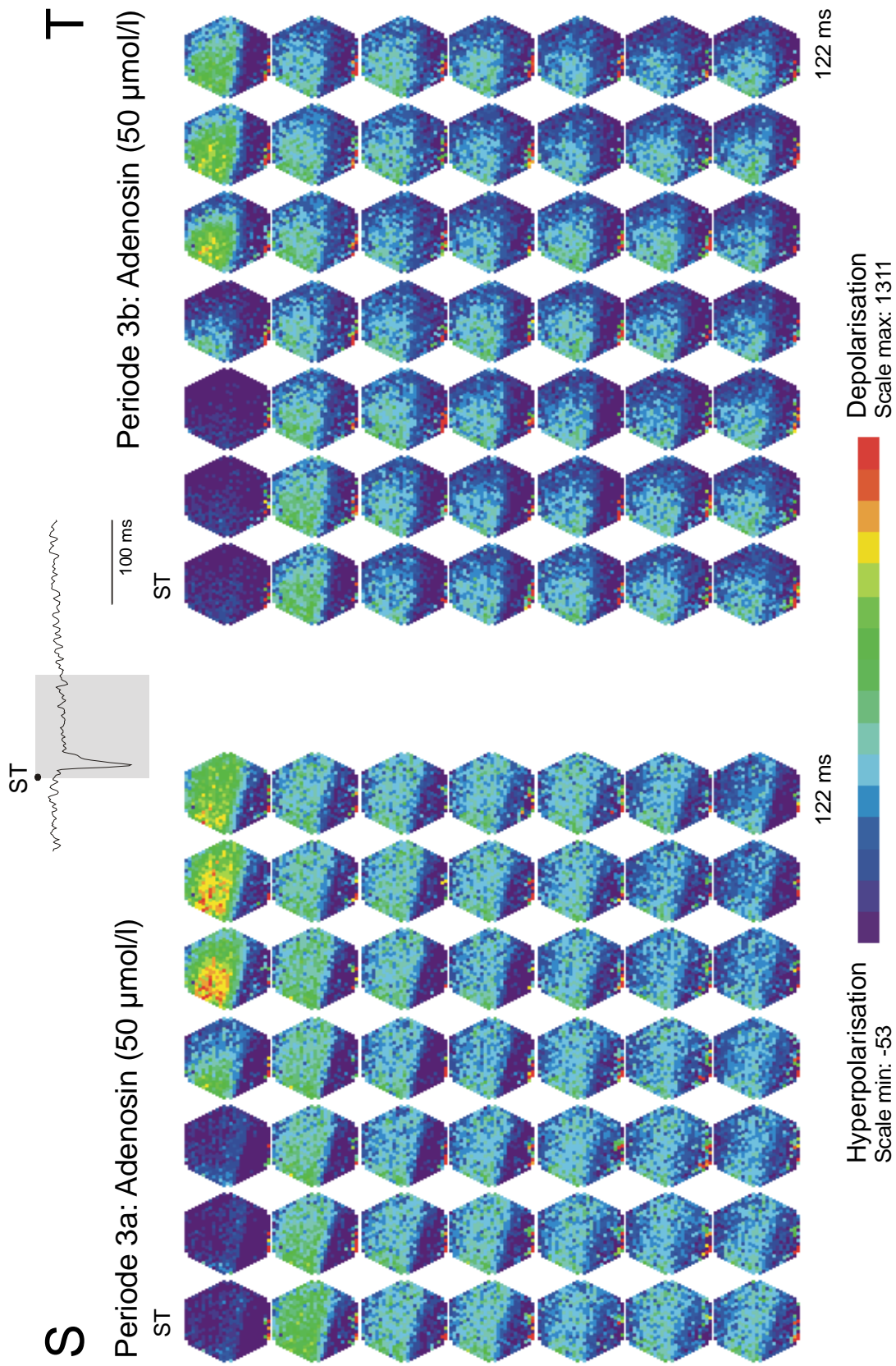


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

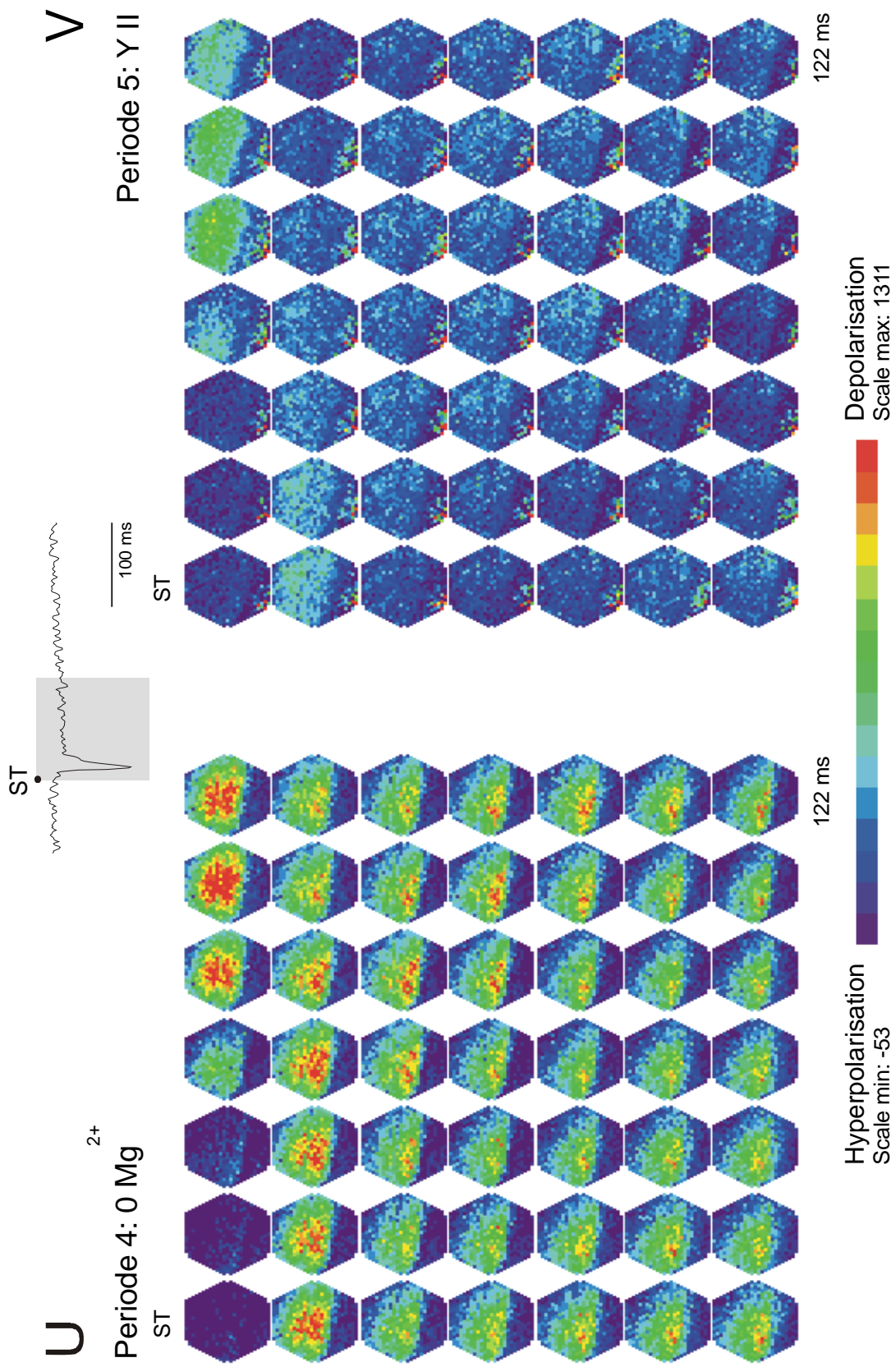


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

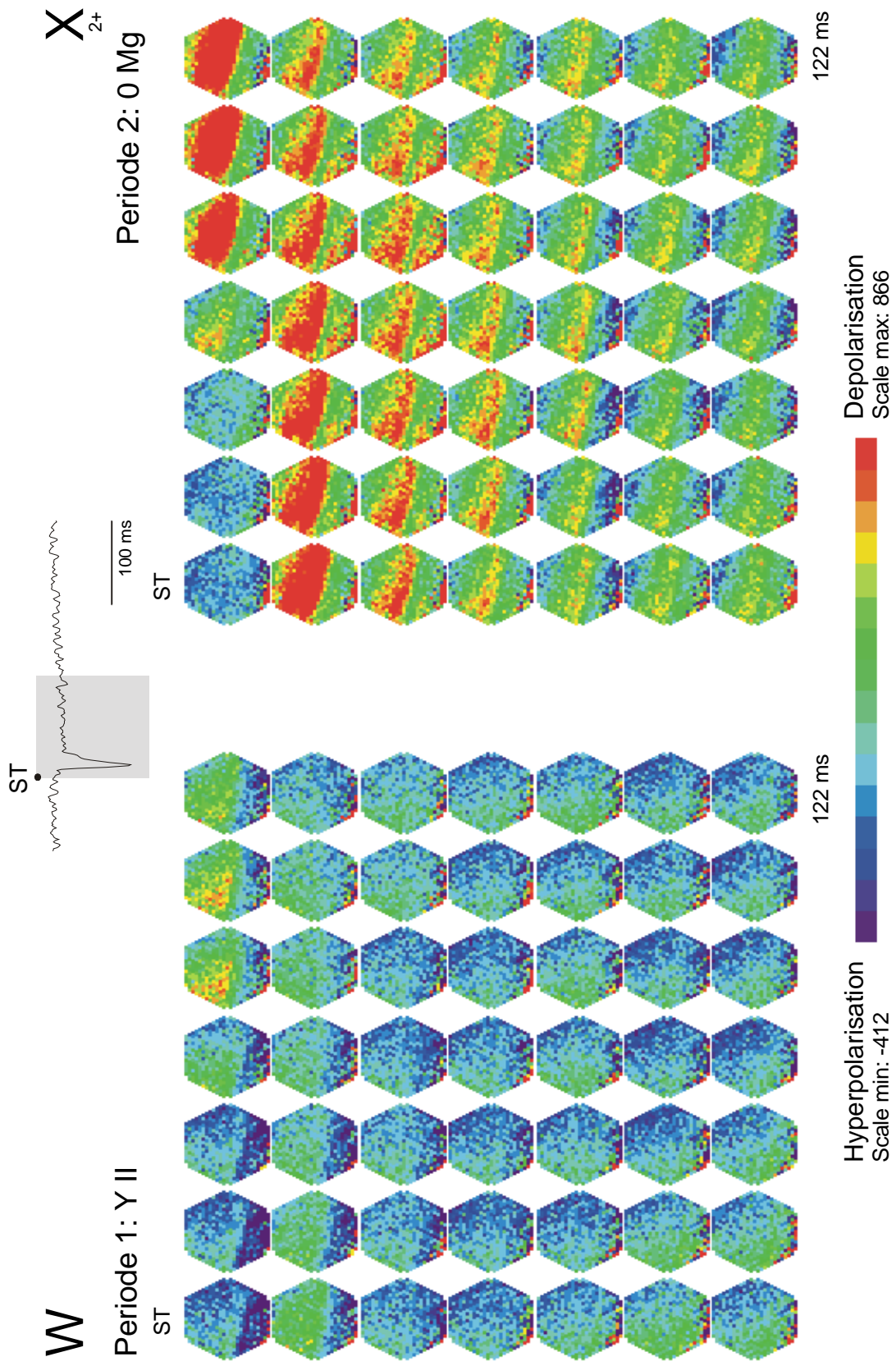


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

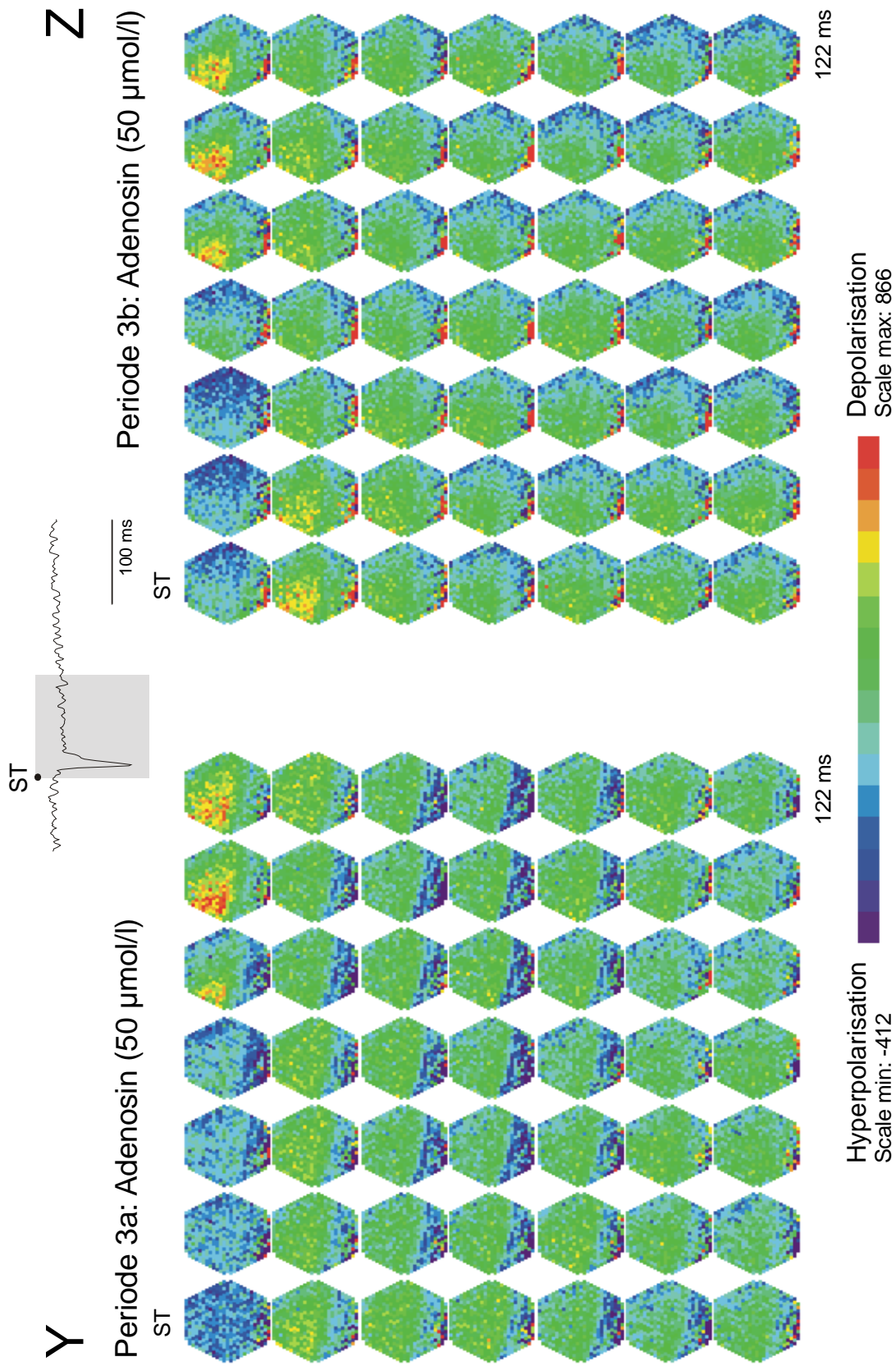


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

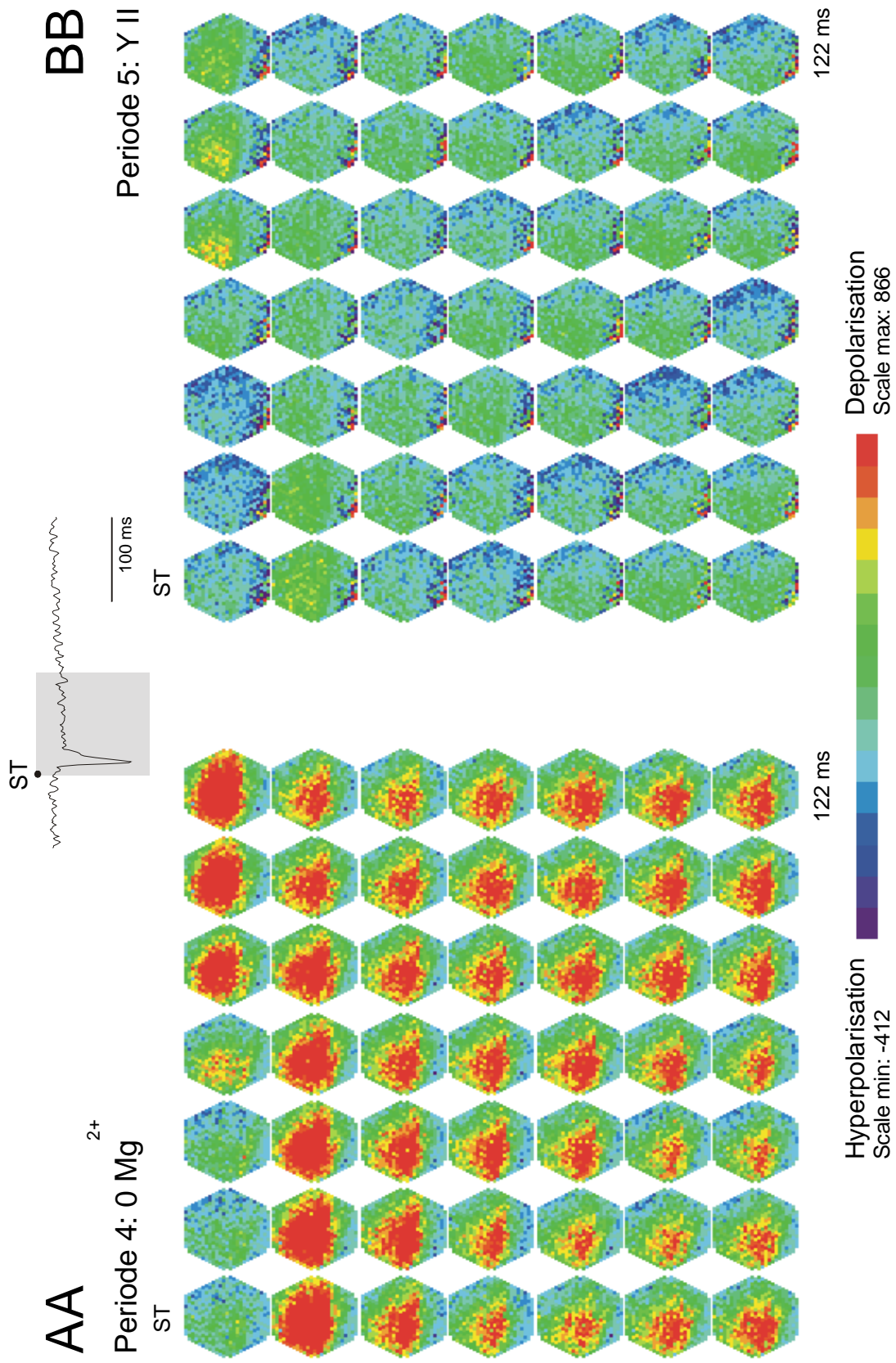


Abb.: 3-23 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

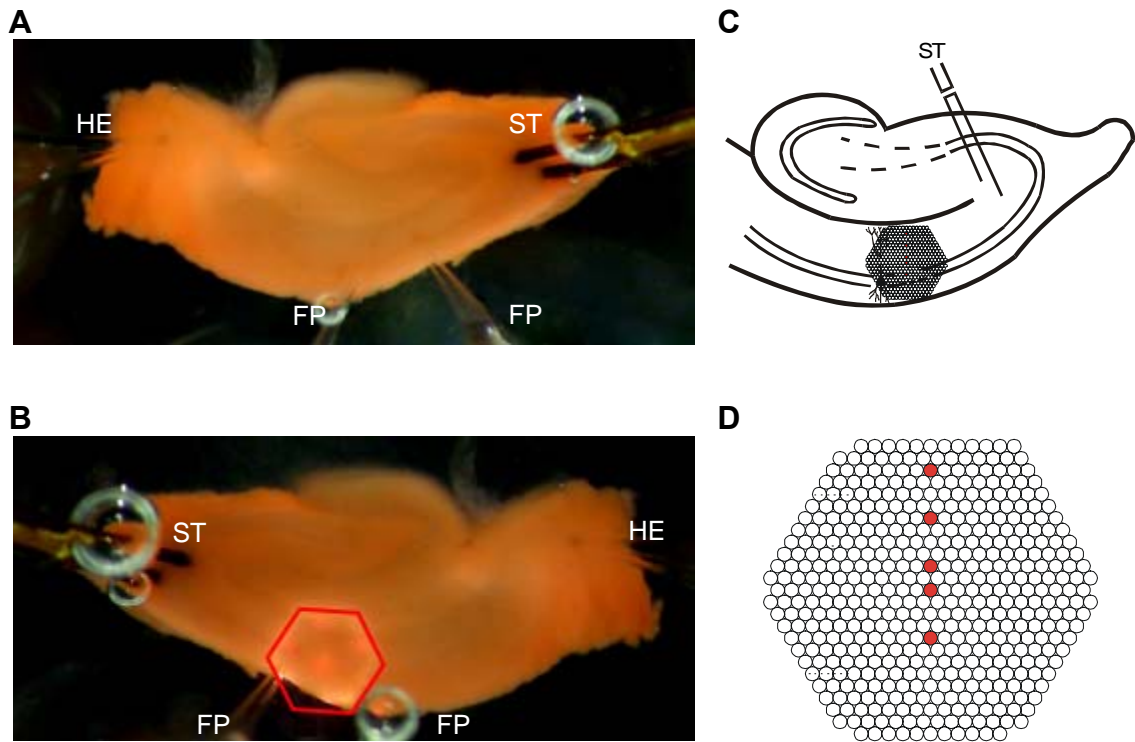


Abb.3-24:

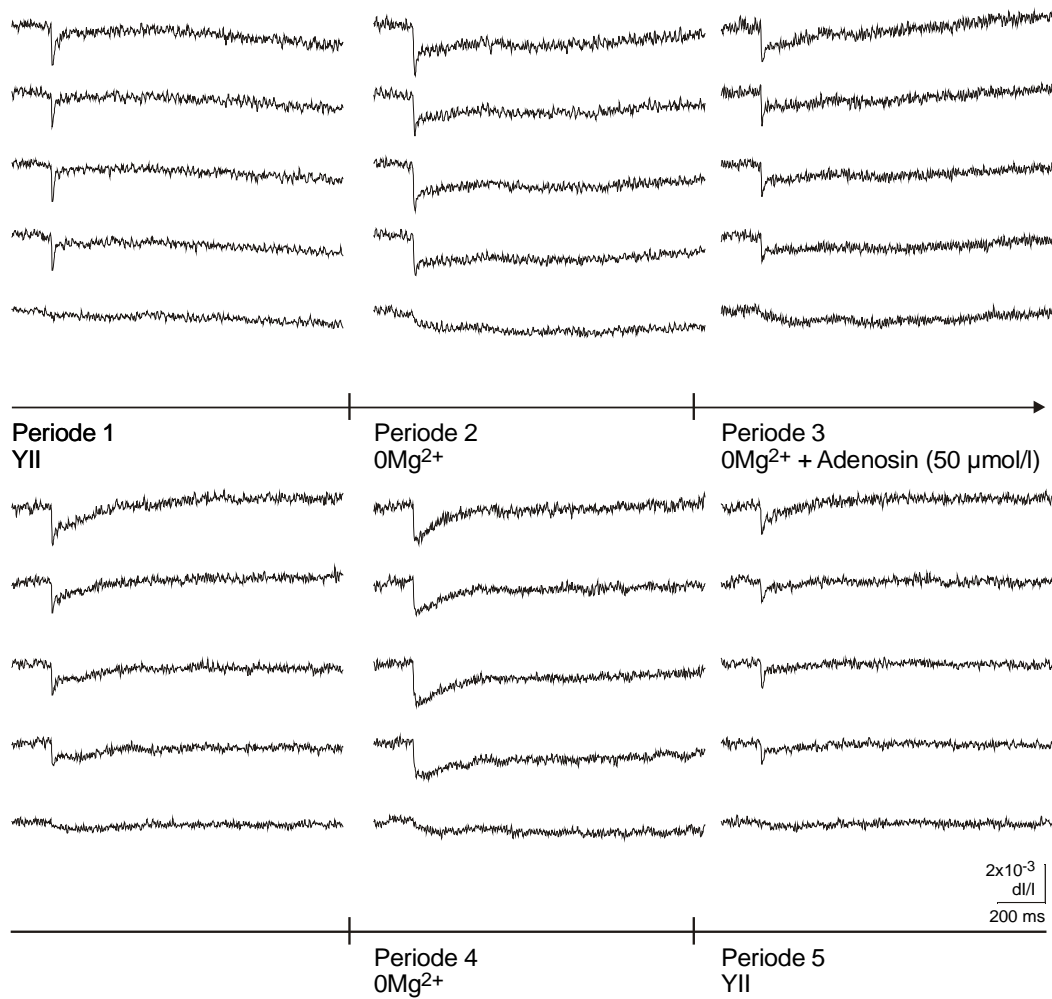
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

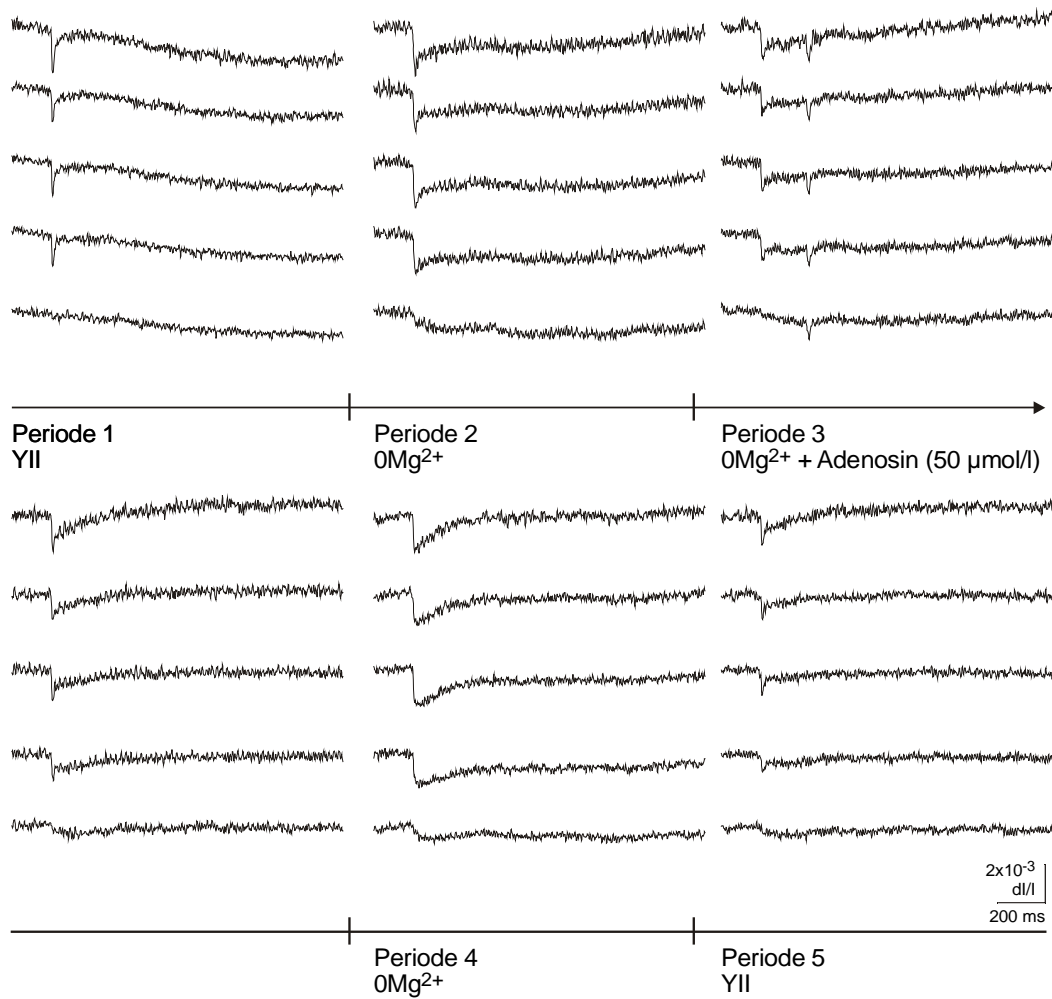
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



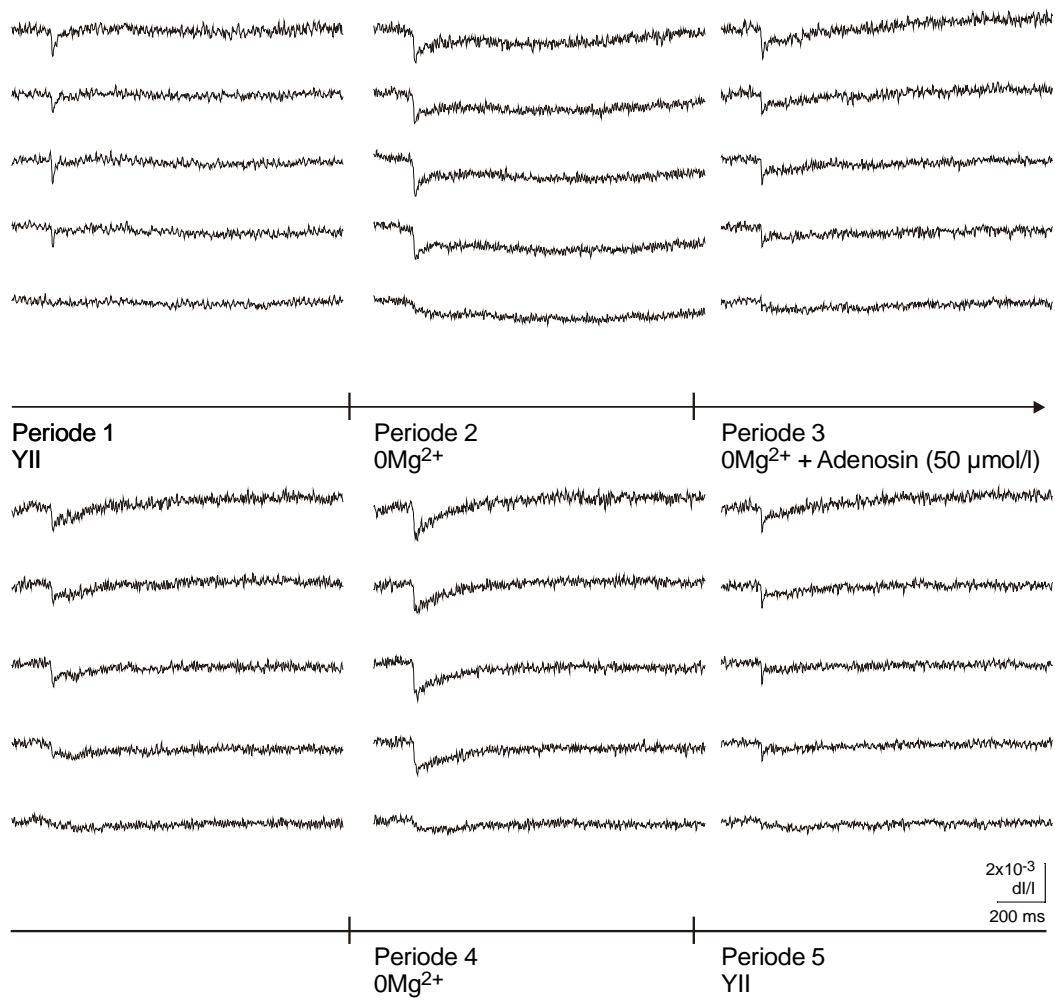
E

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



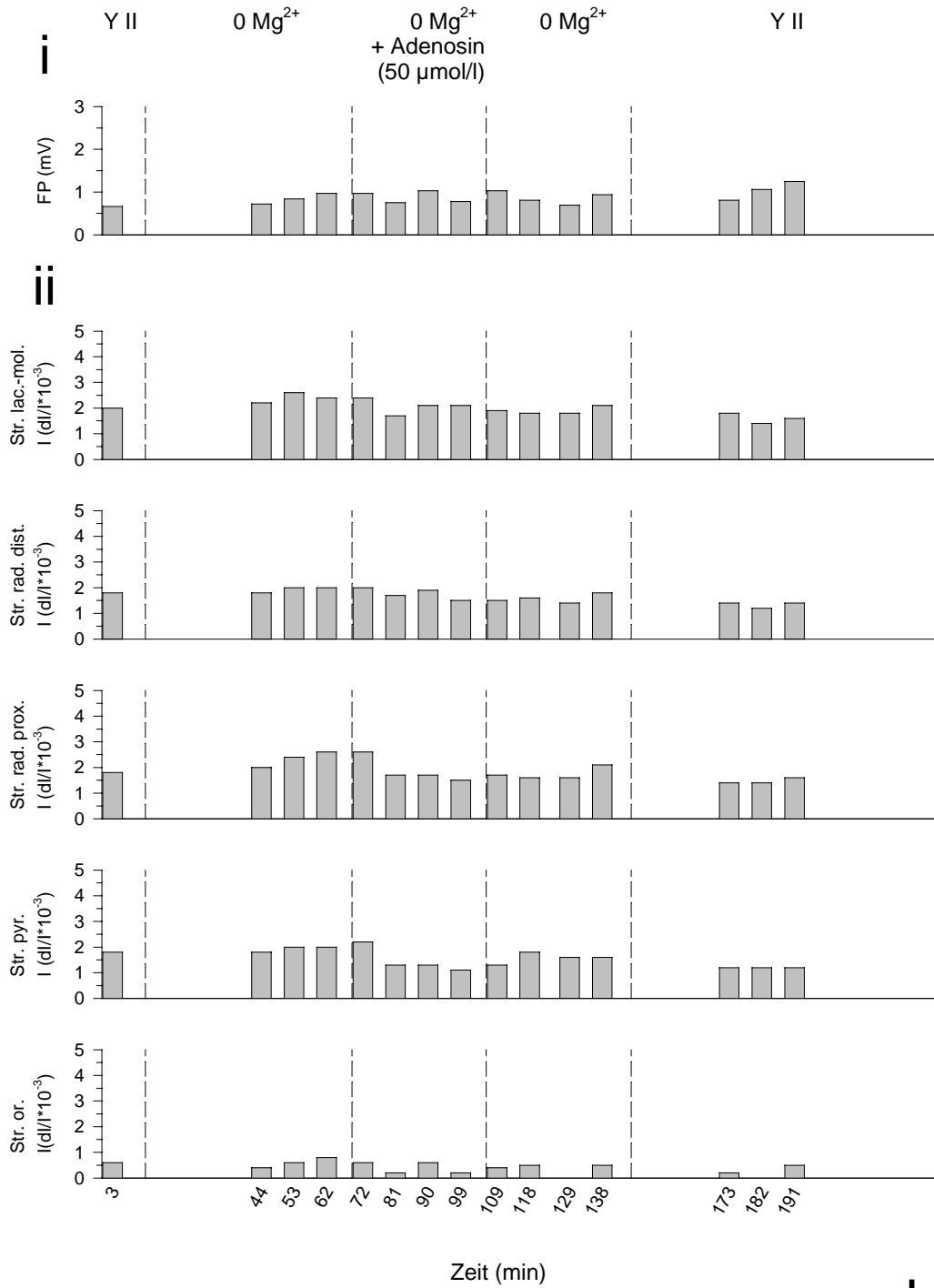
F

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



G

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



H

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

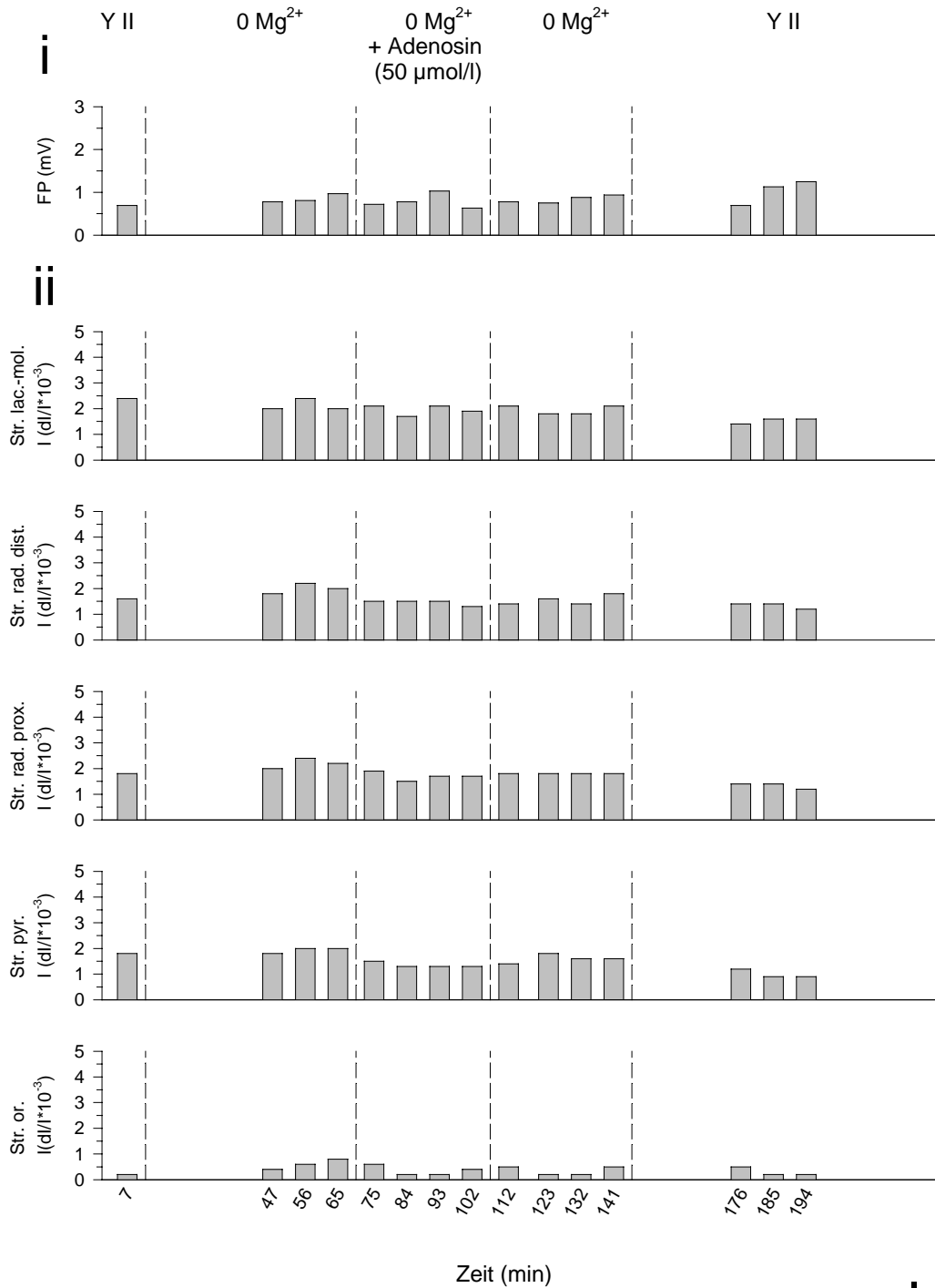
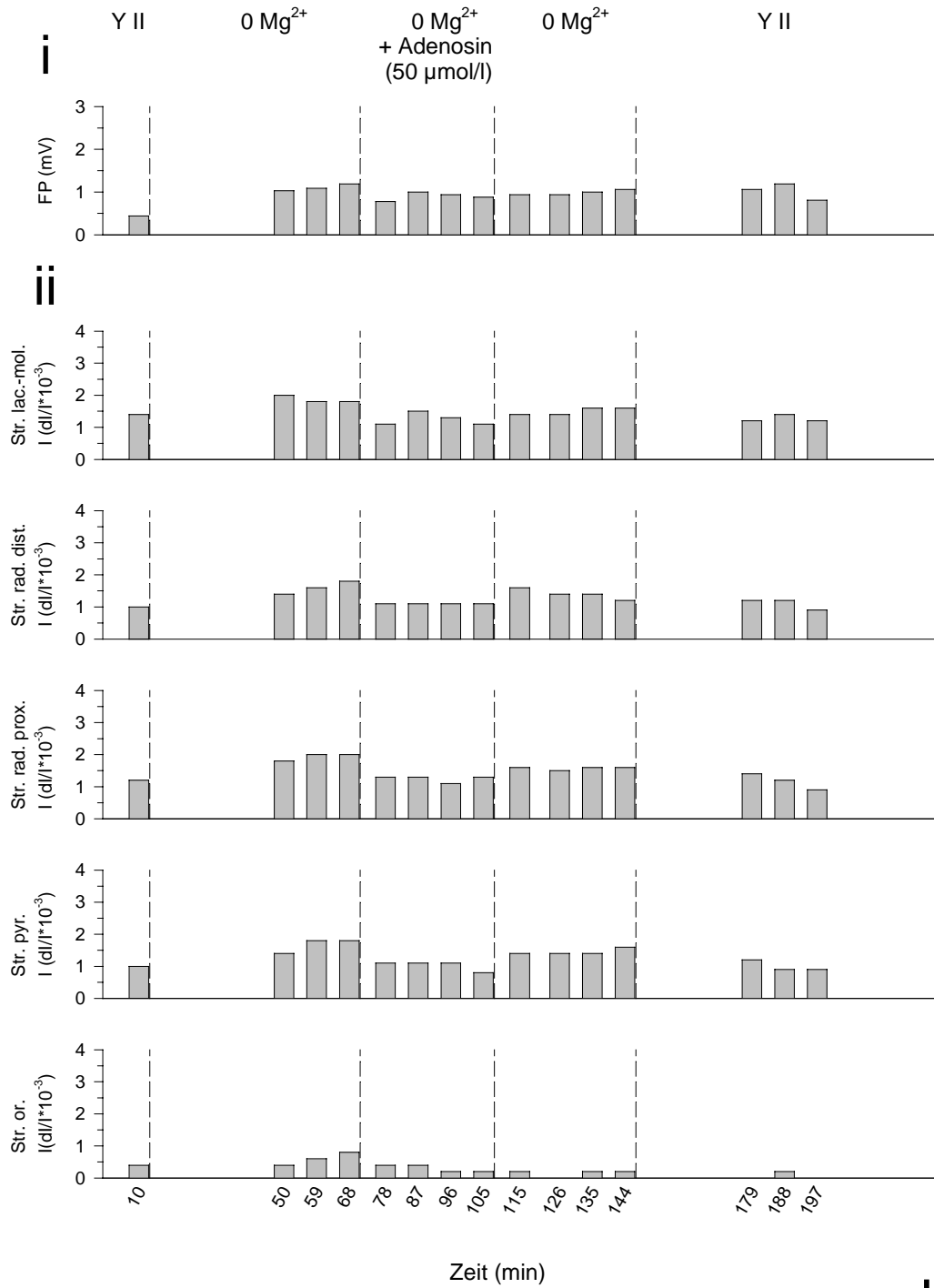


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

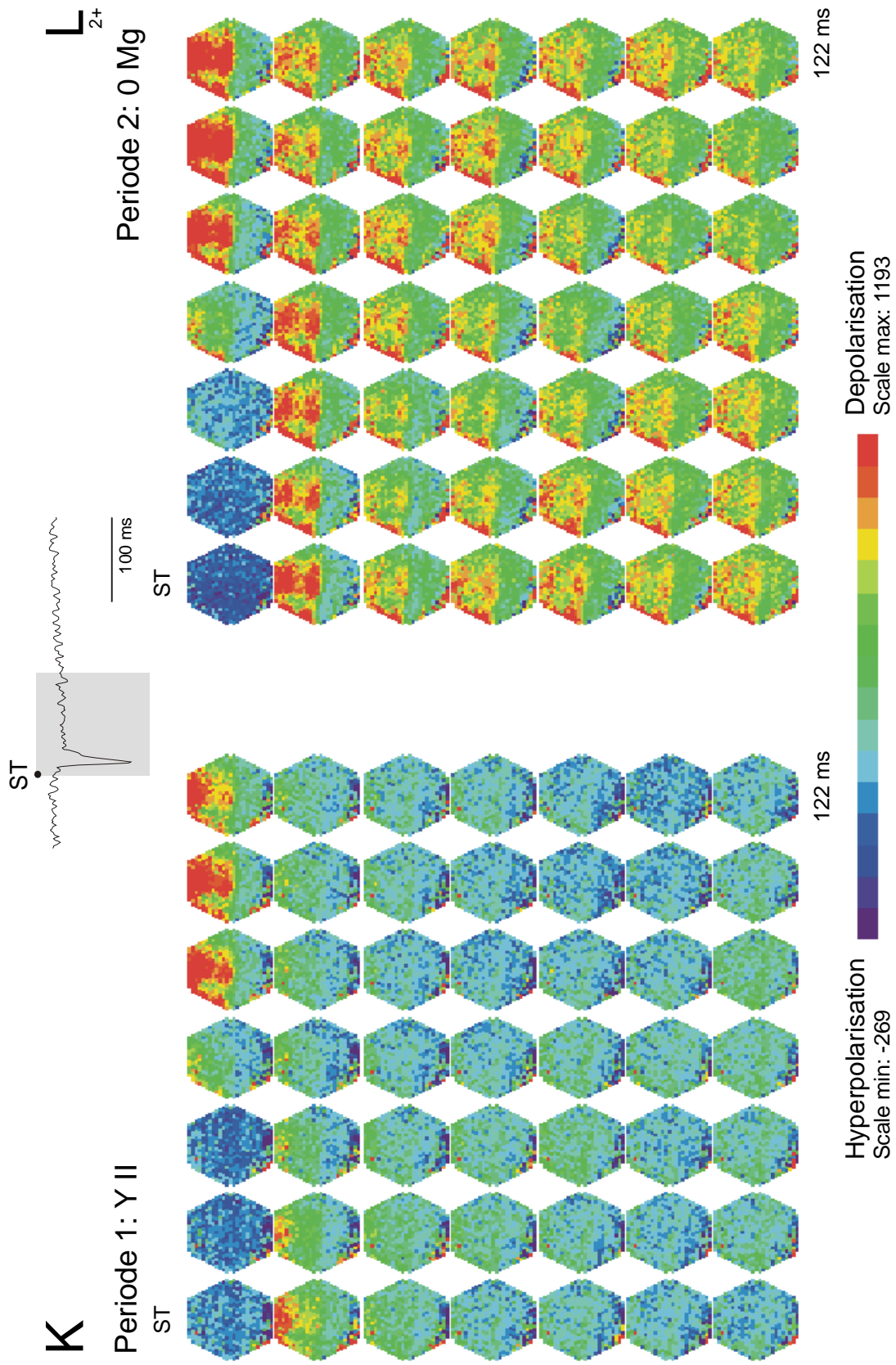


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

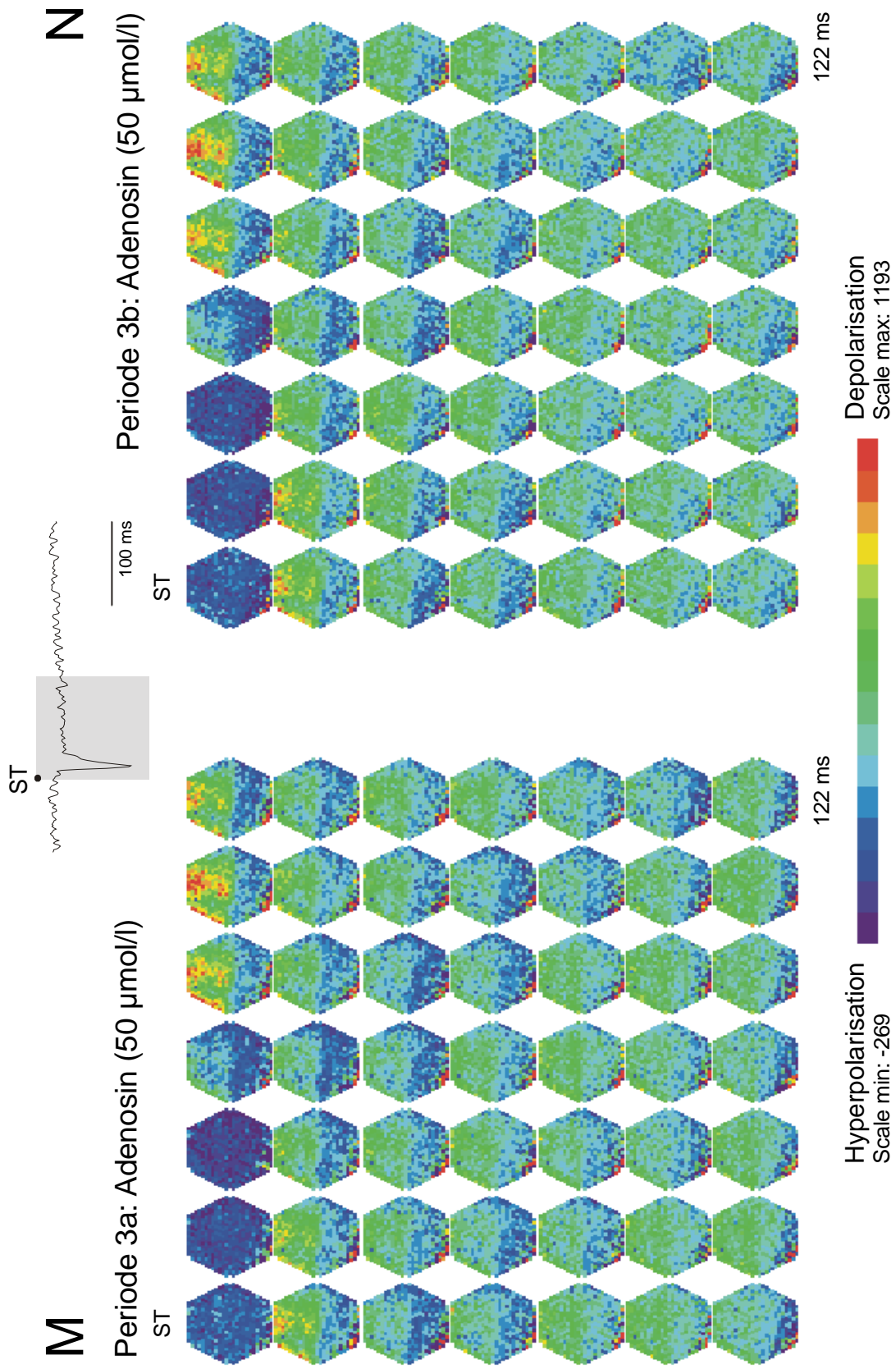


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

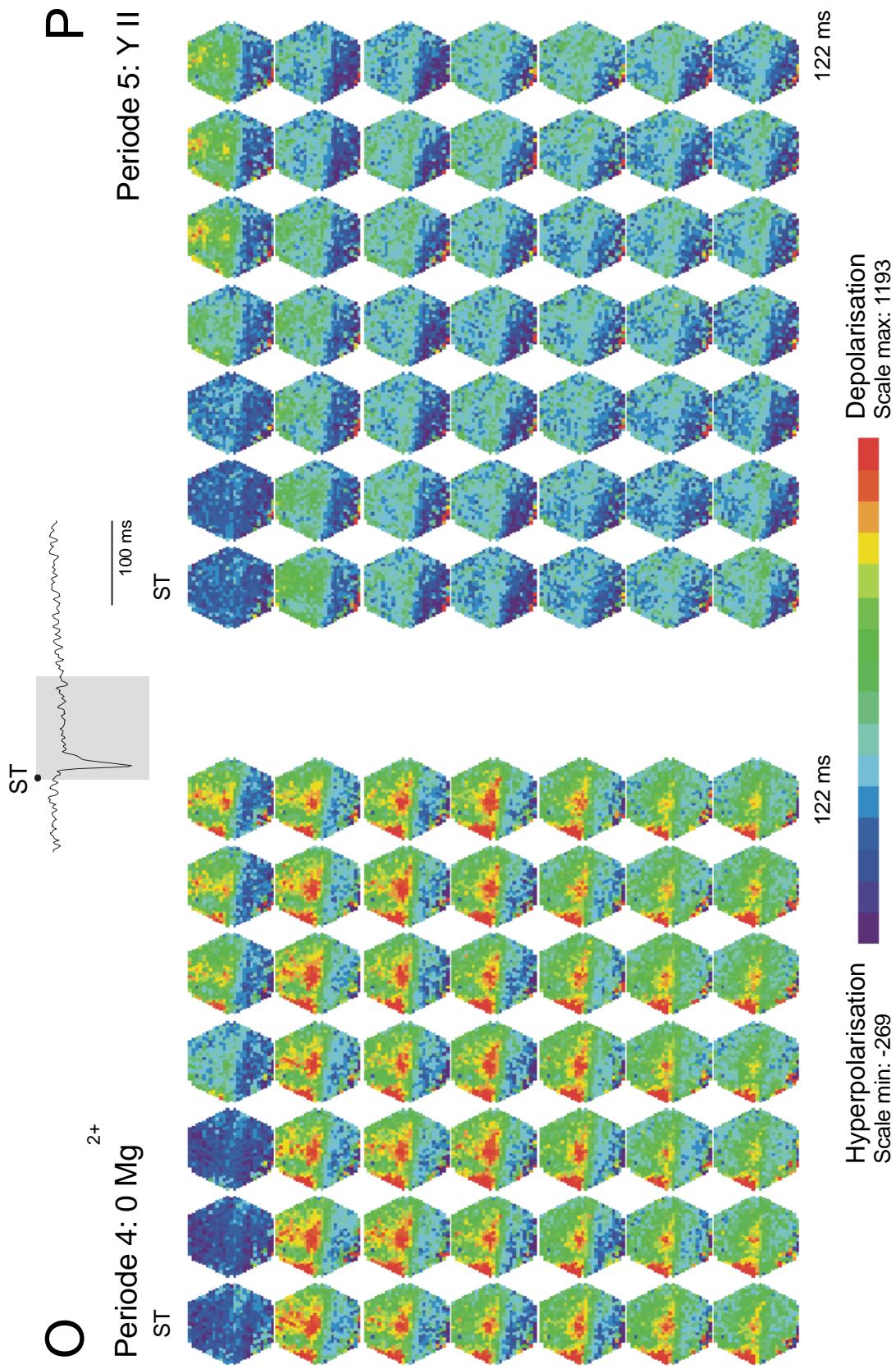


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

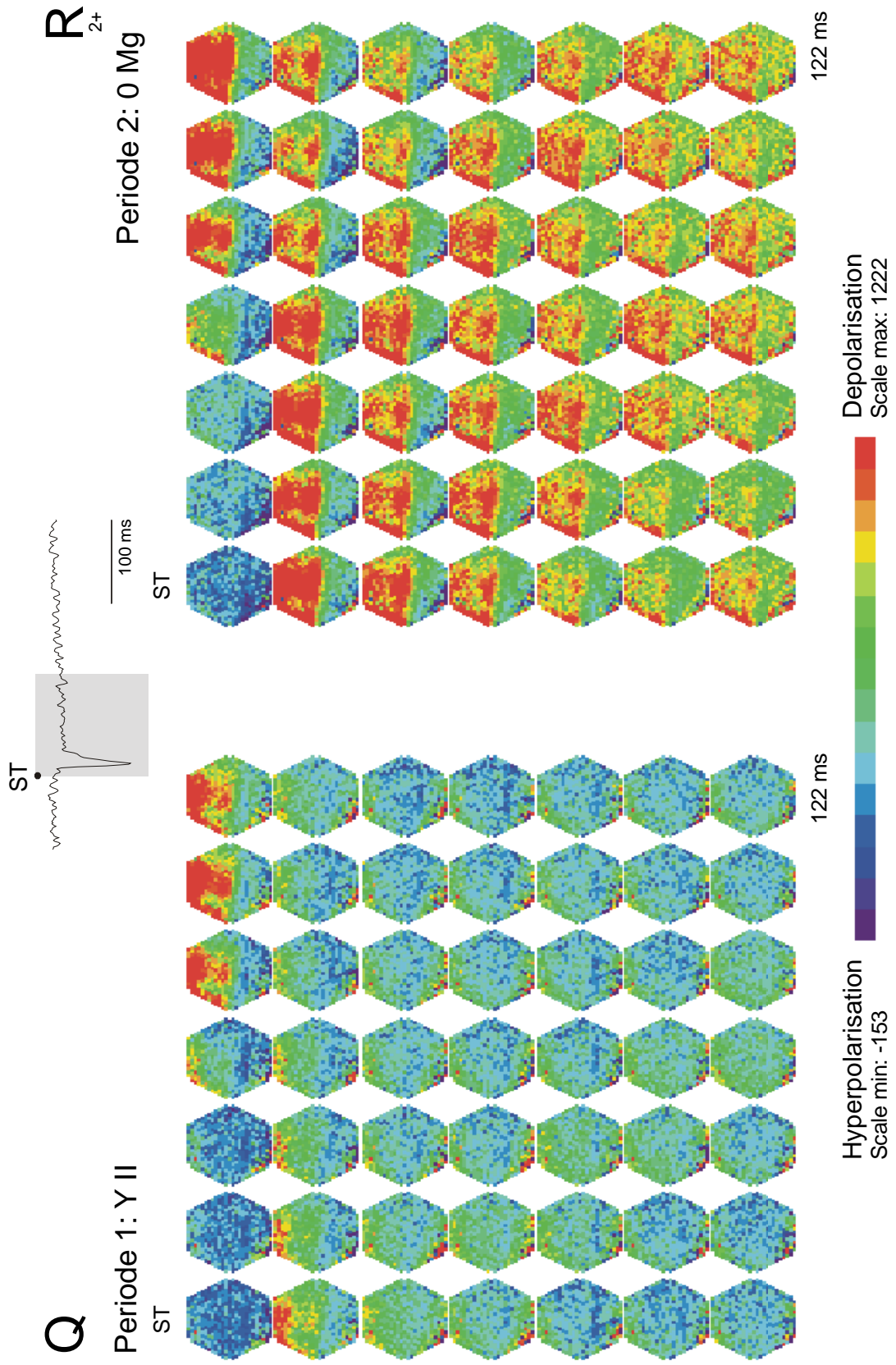


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

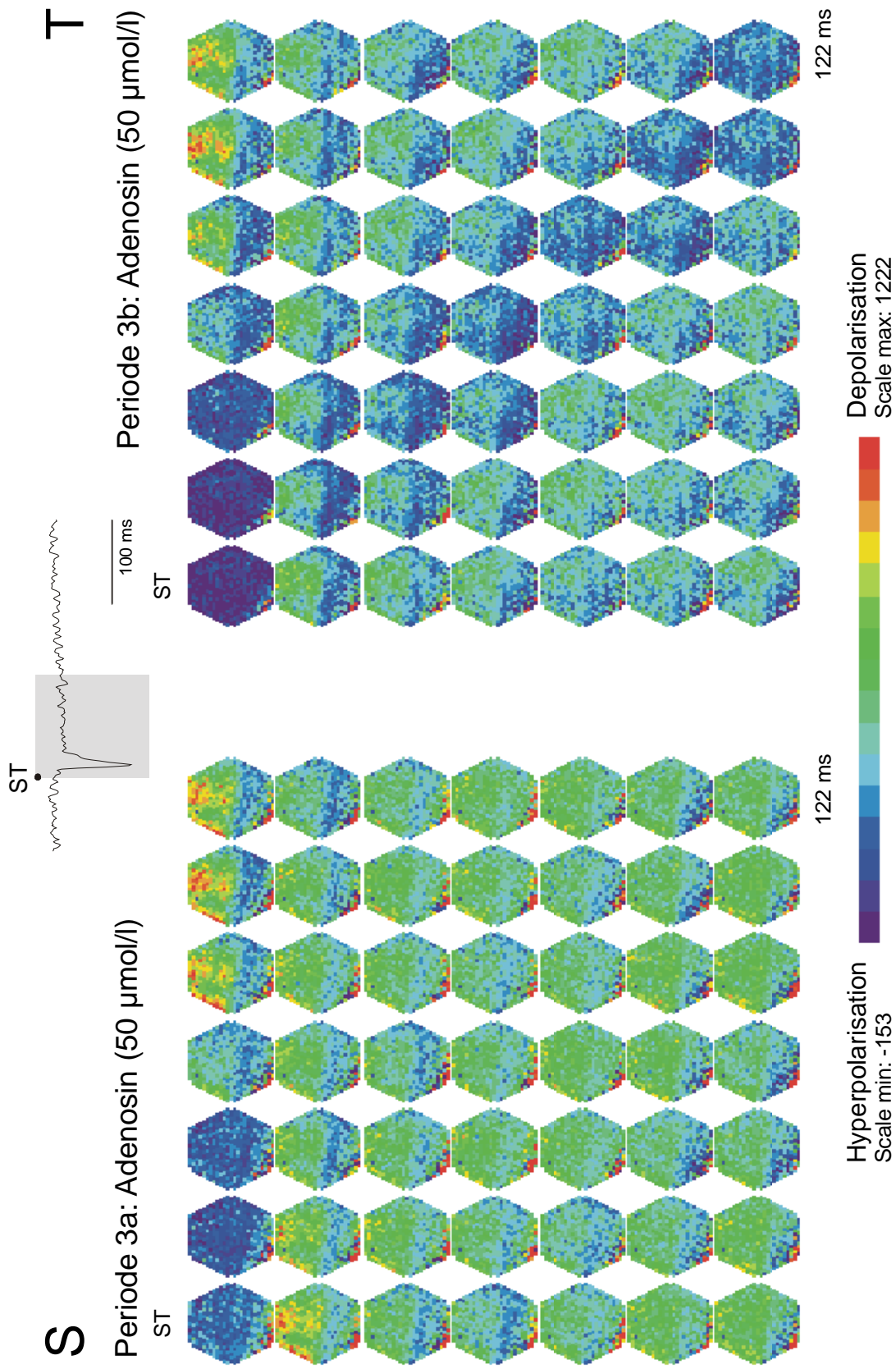


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

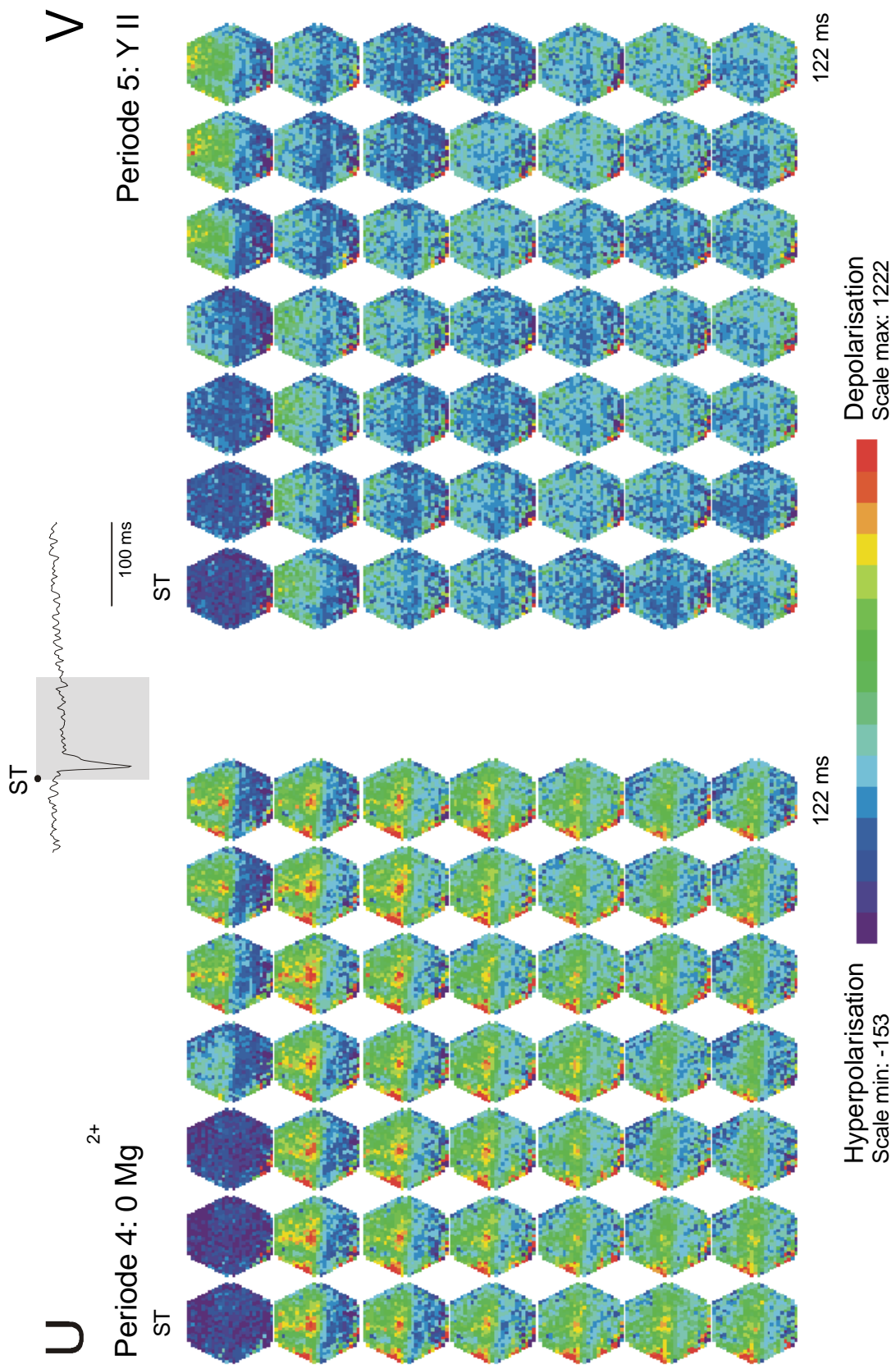


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

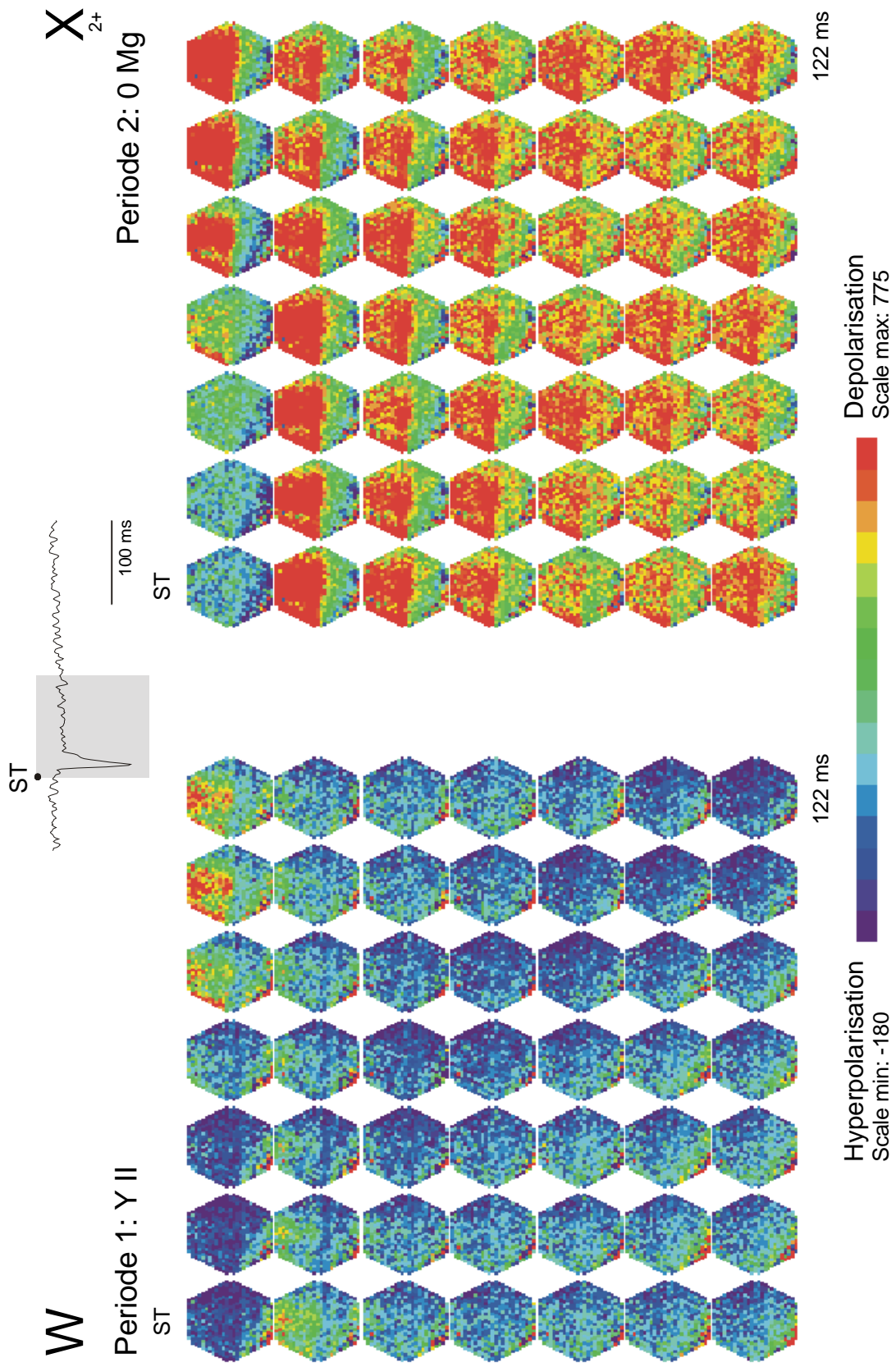


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

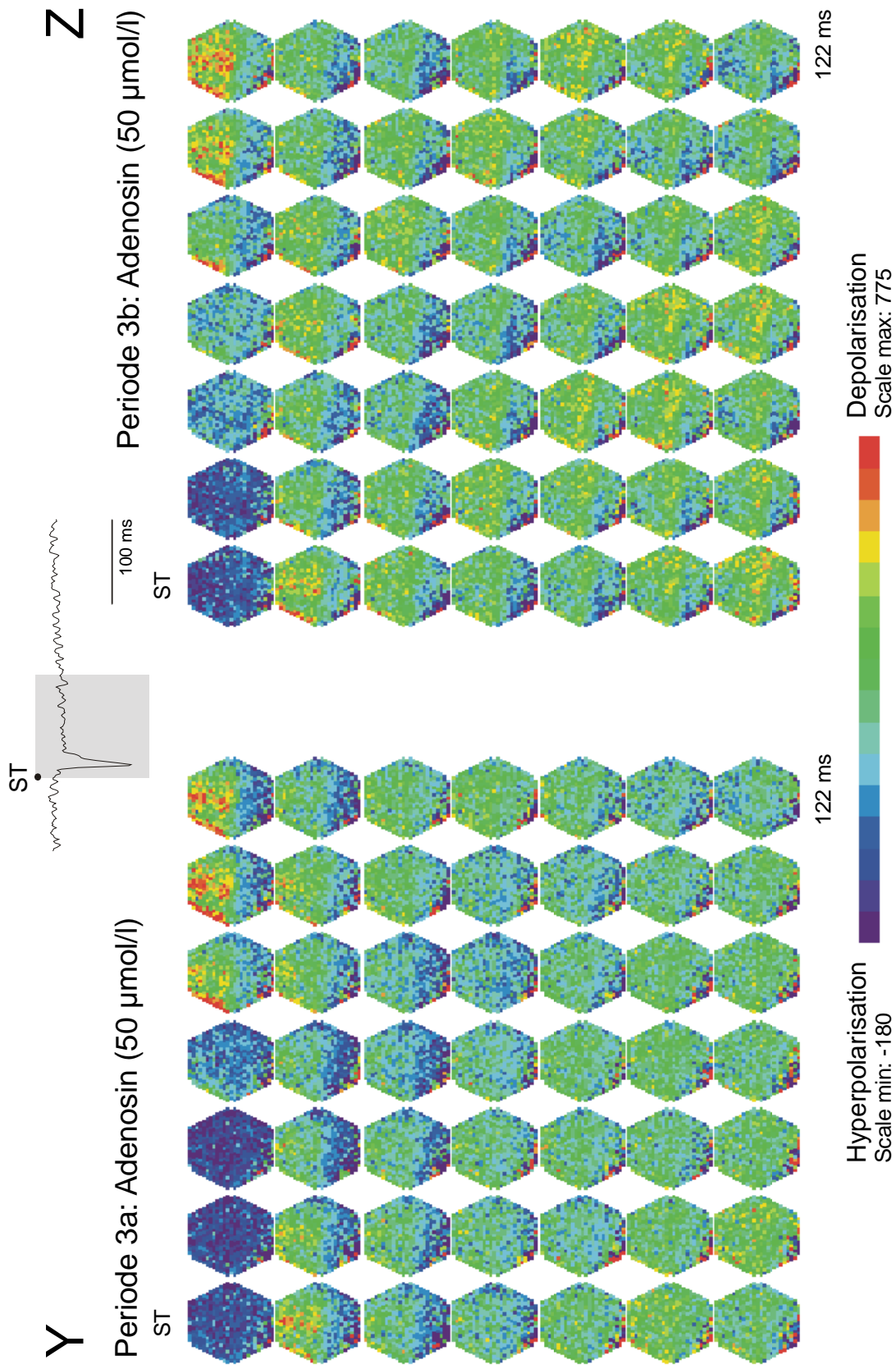


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

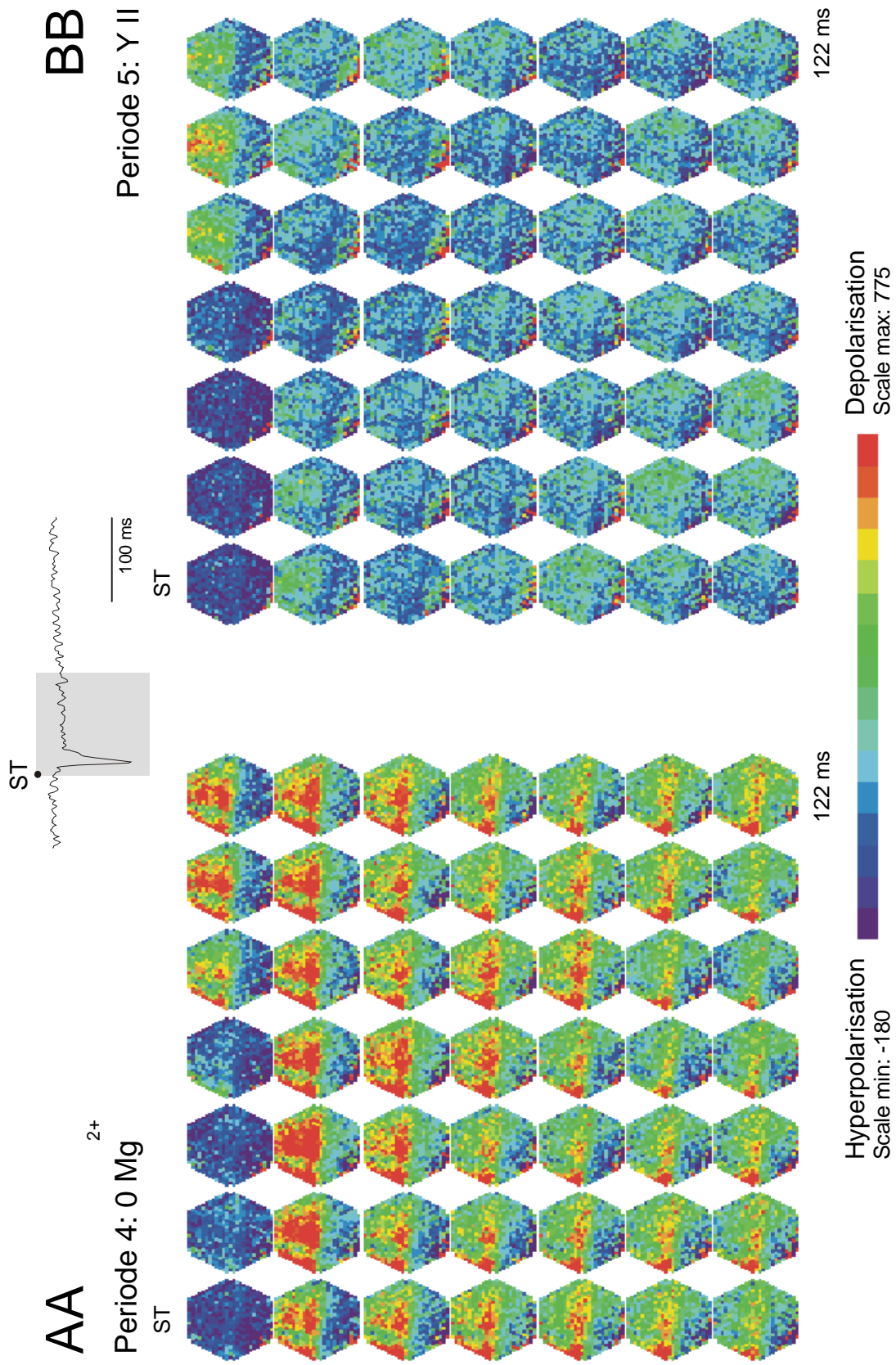


Abb.: 3-24 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

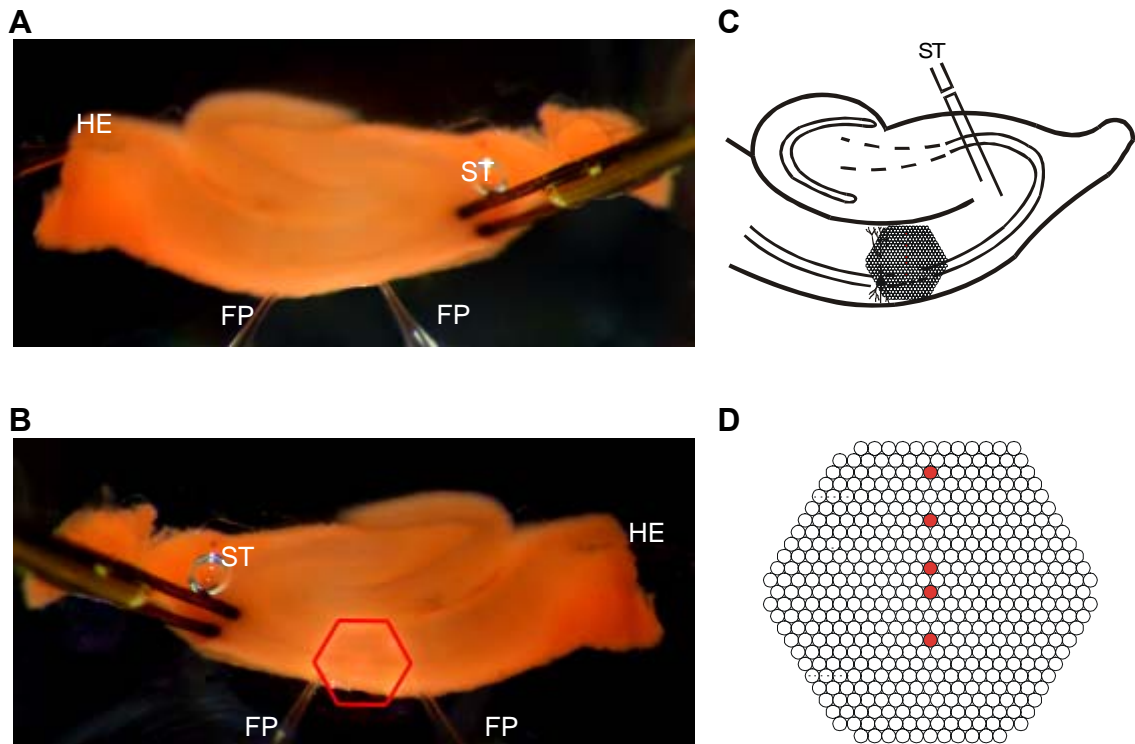


Abb.3-25:

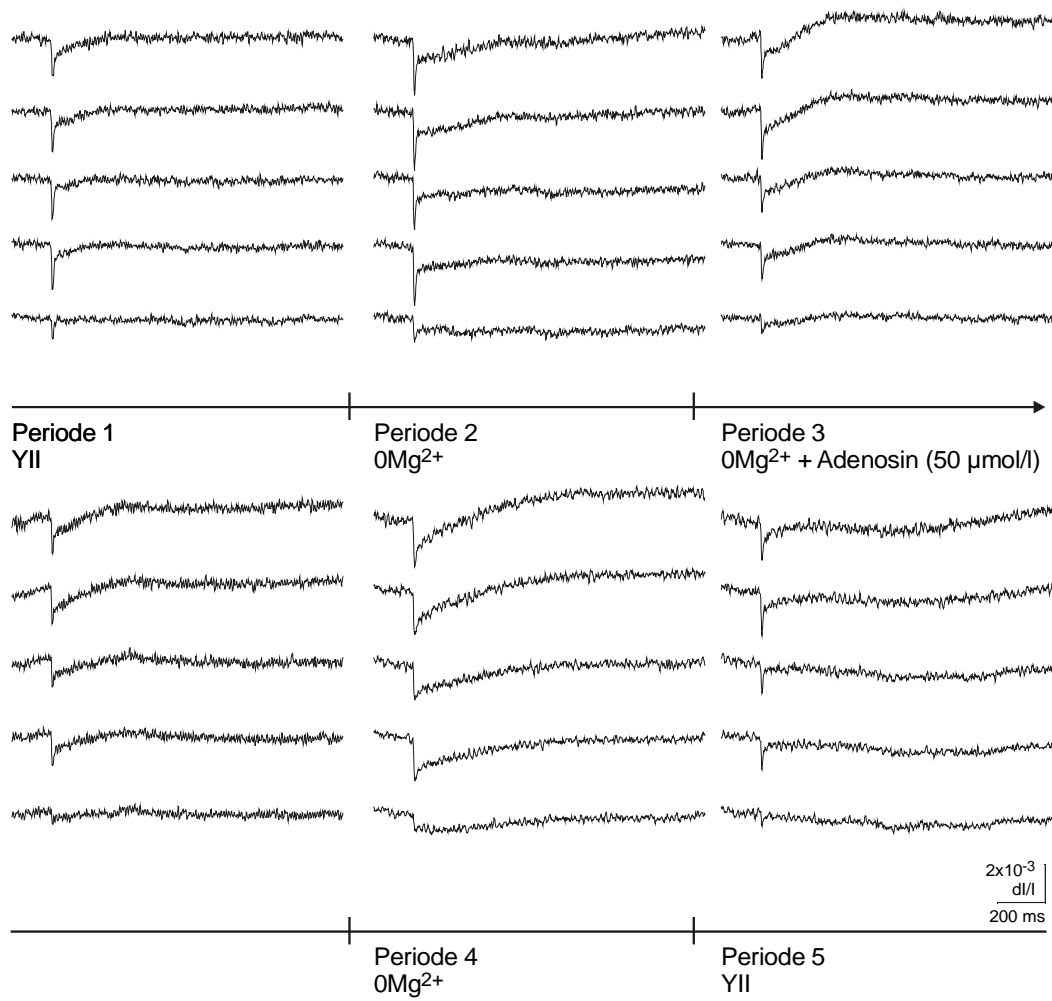
Wirkung von Adenosin (**50 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

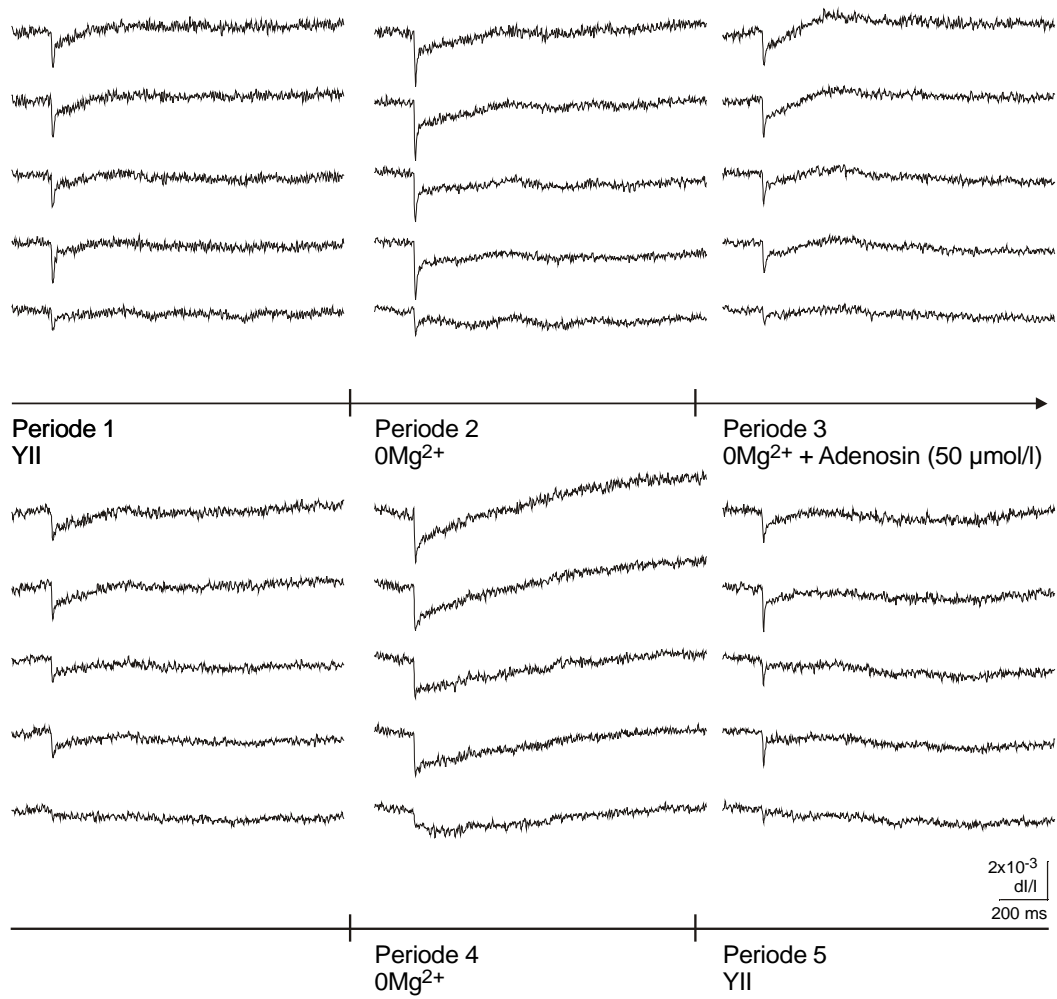
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



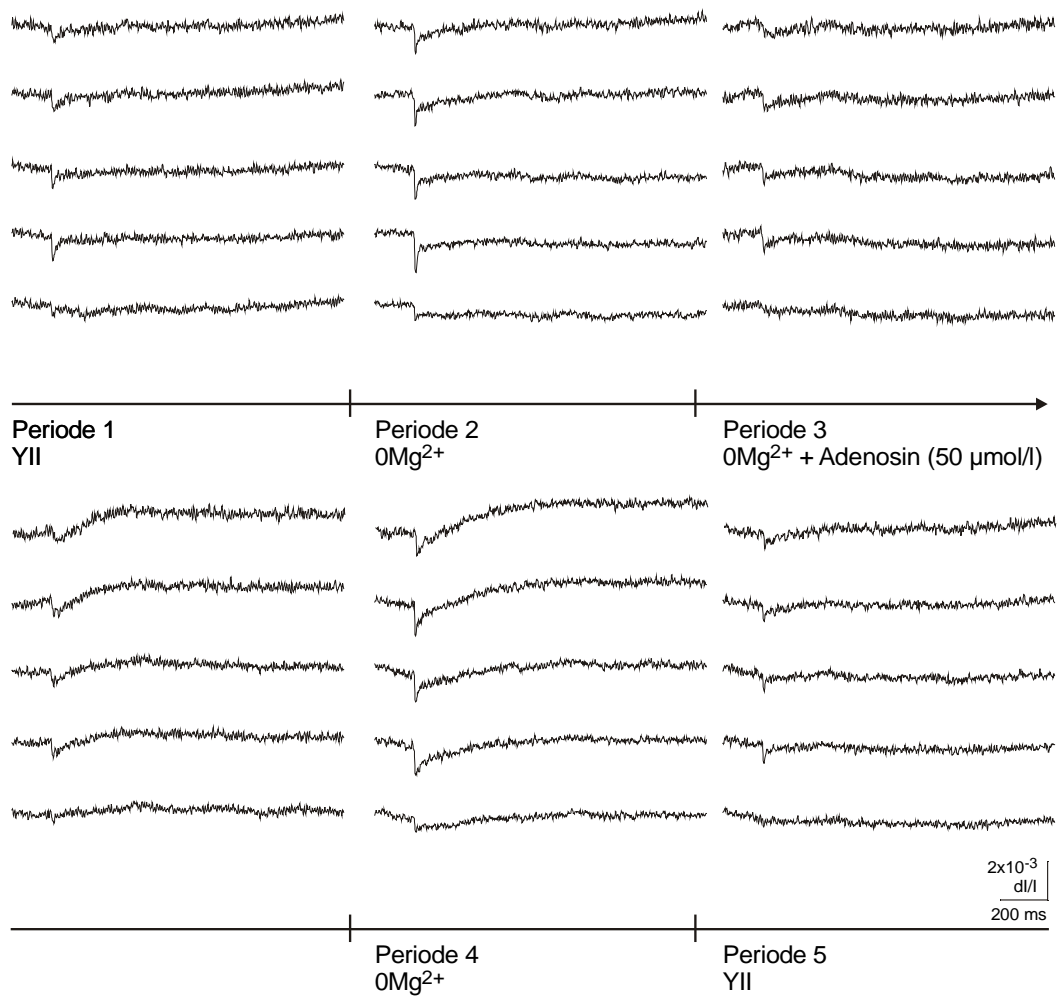
E

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



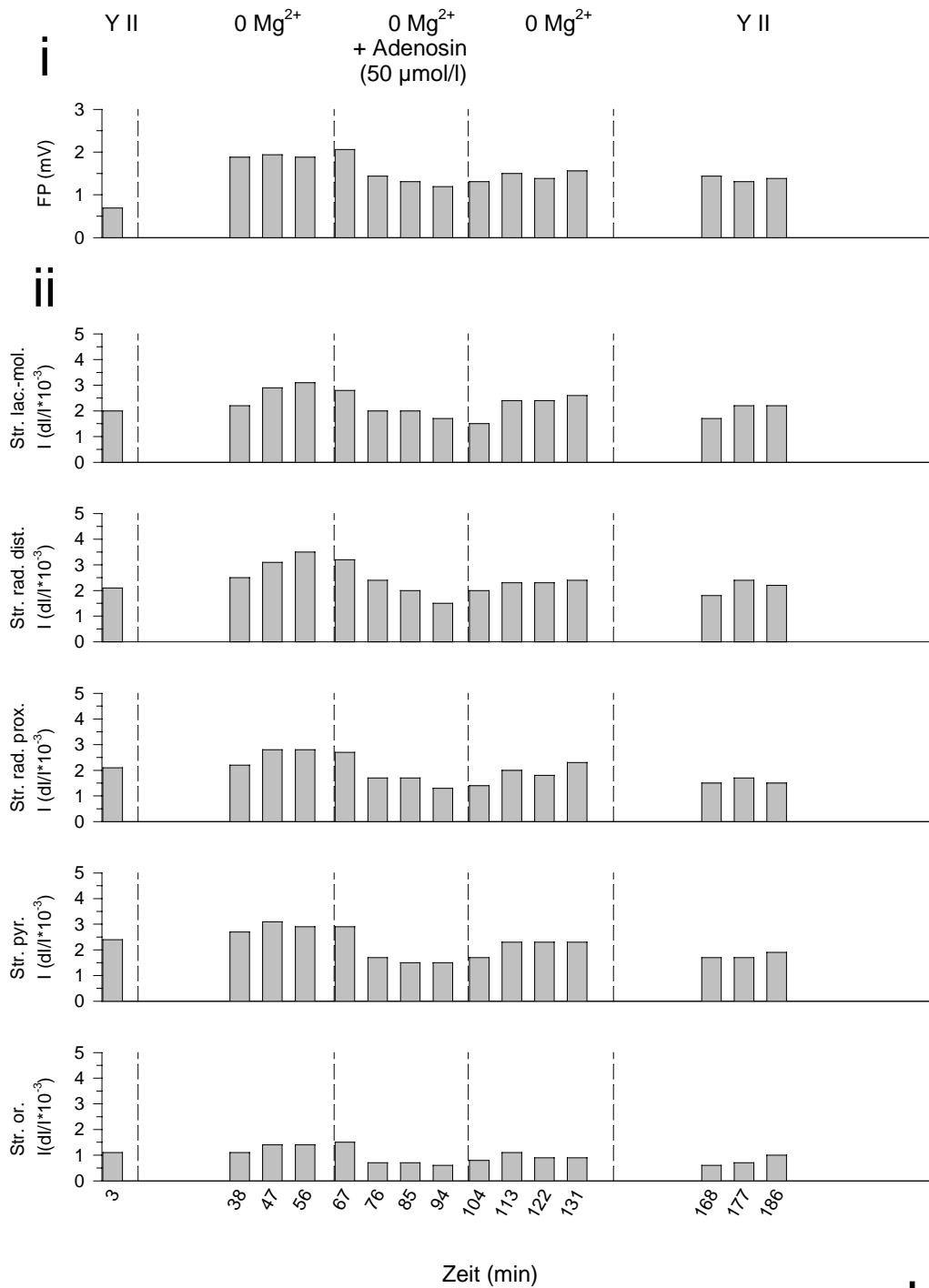
F

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



G

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



H

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

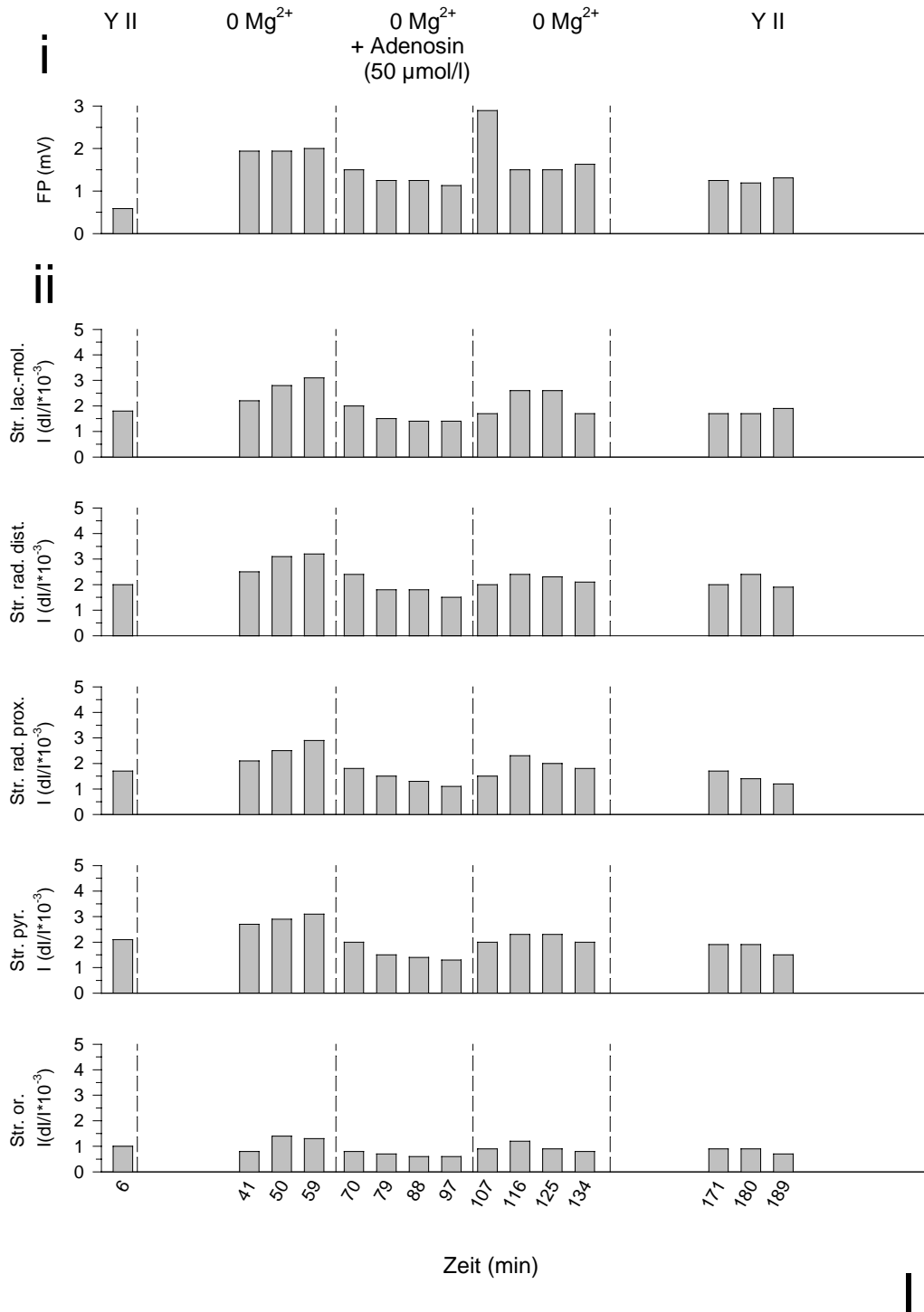
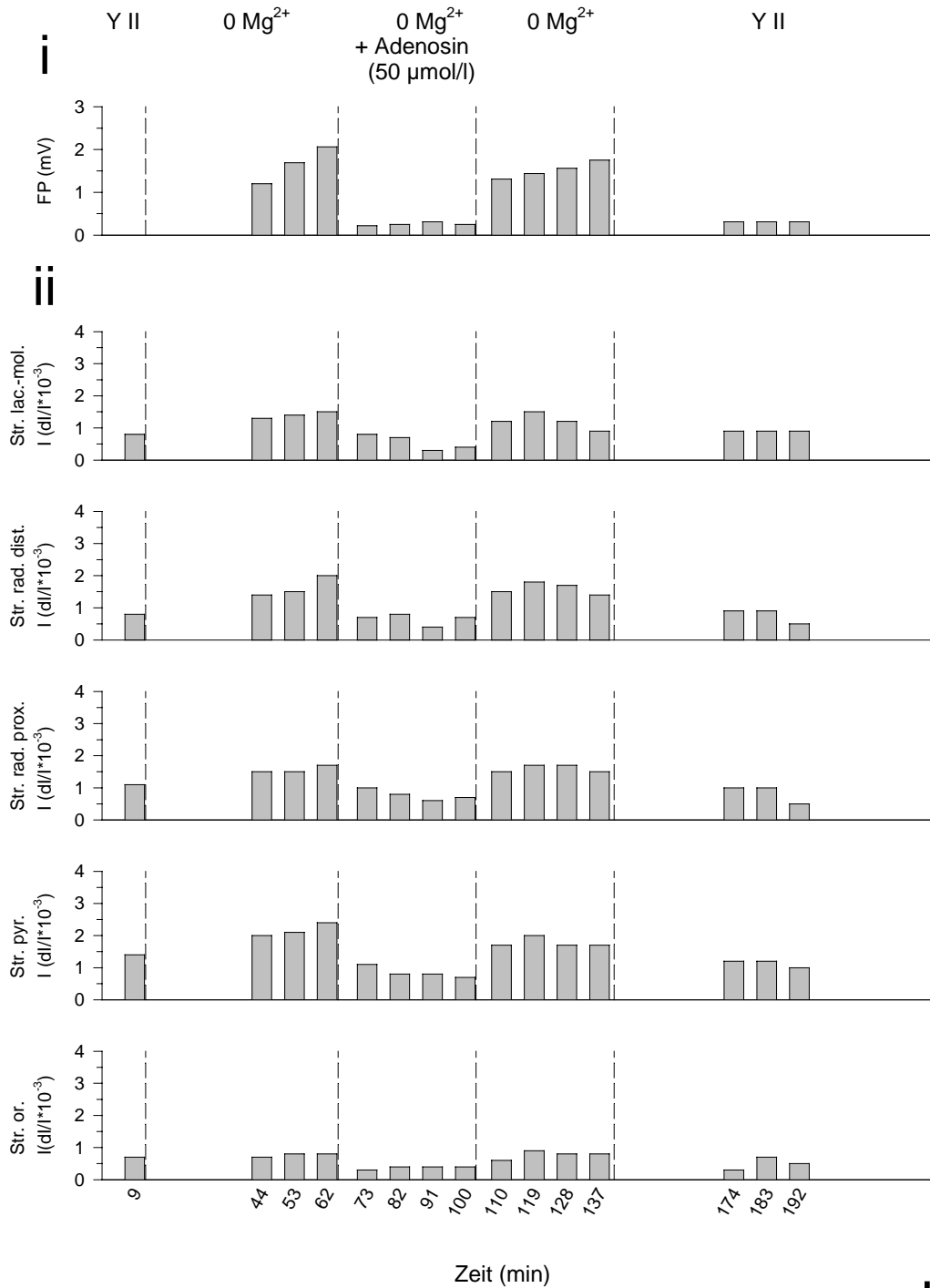


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

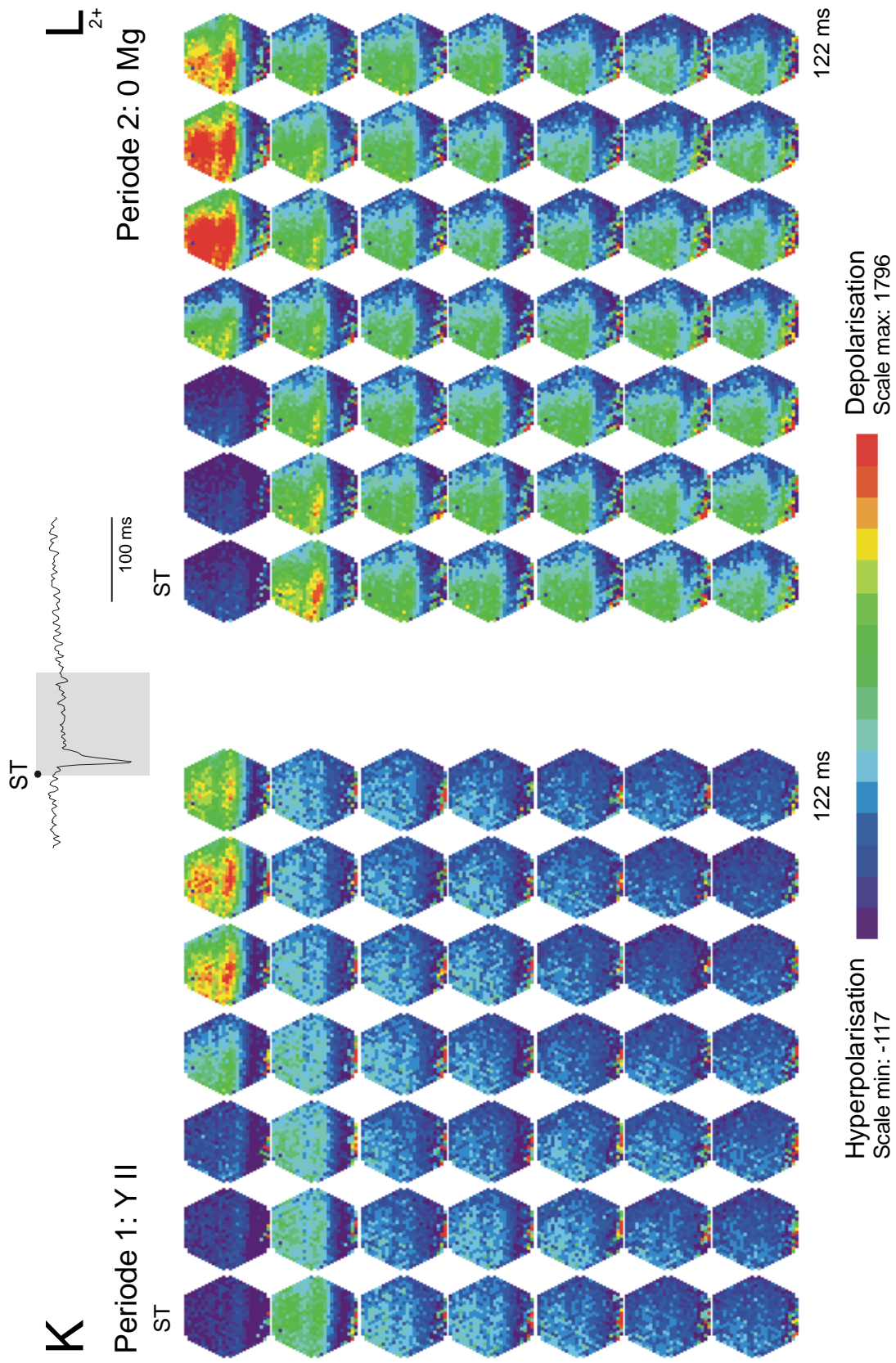


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

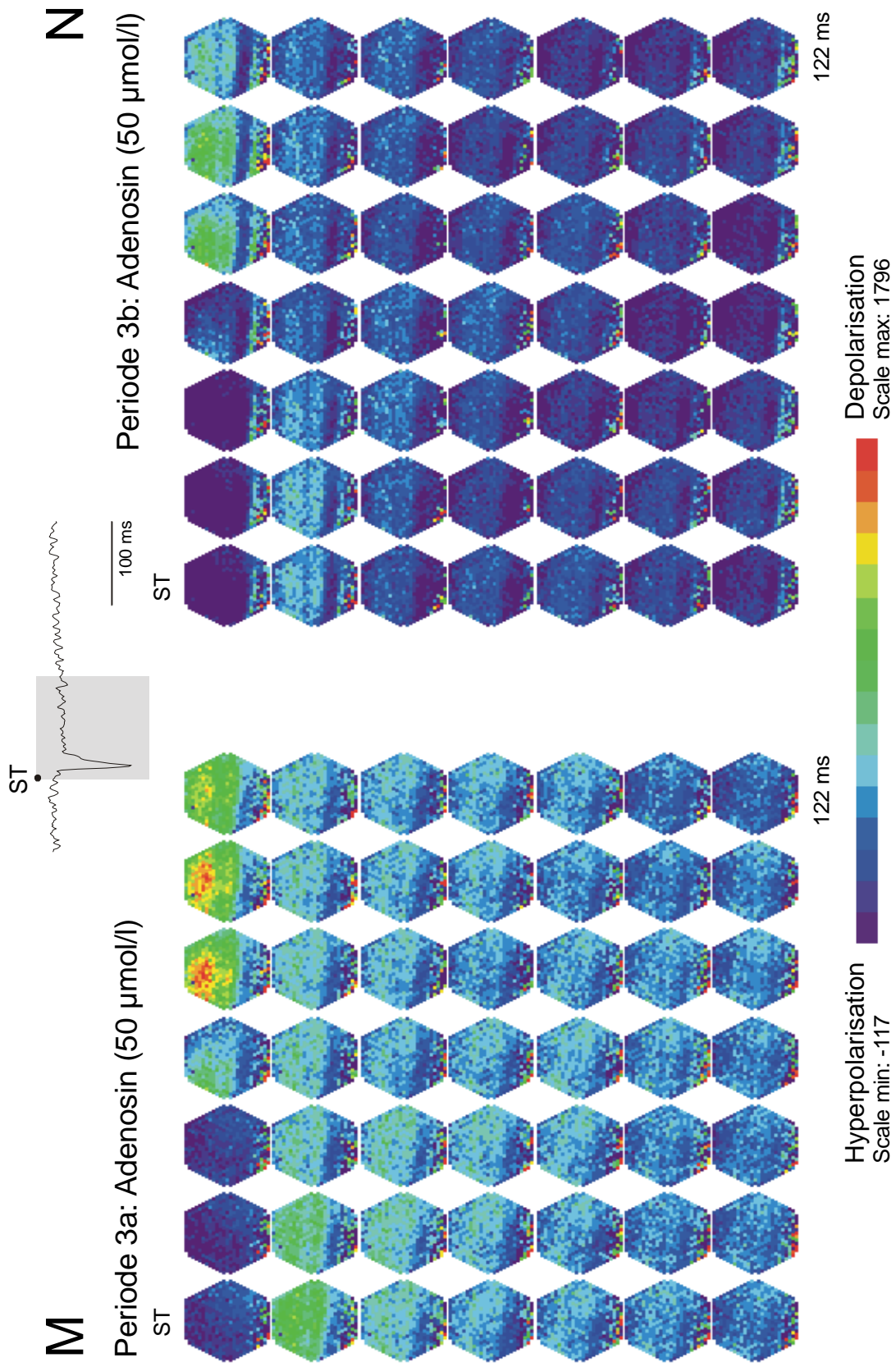


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

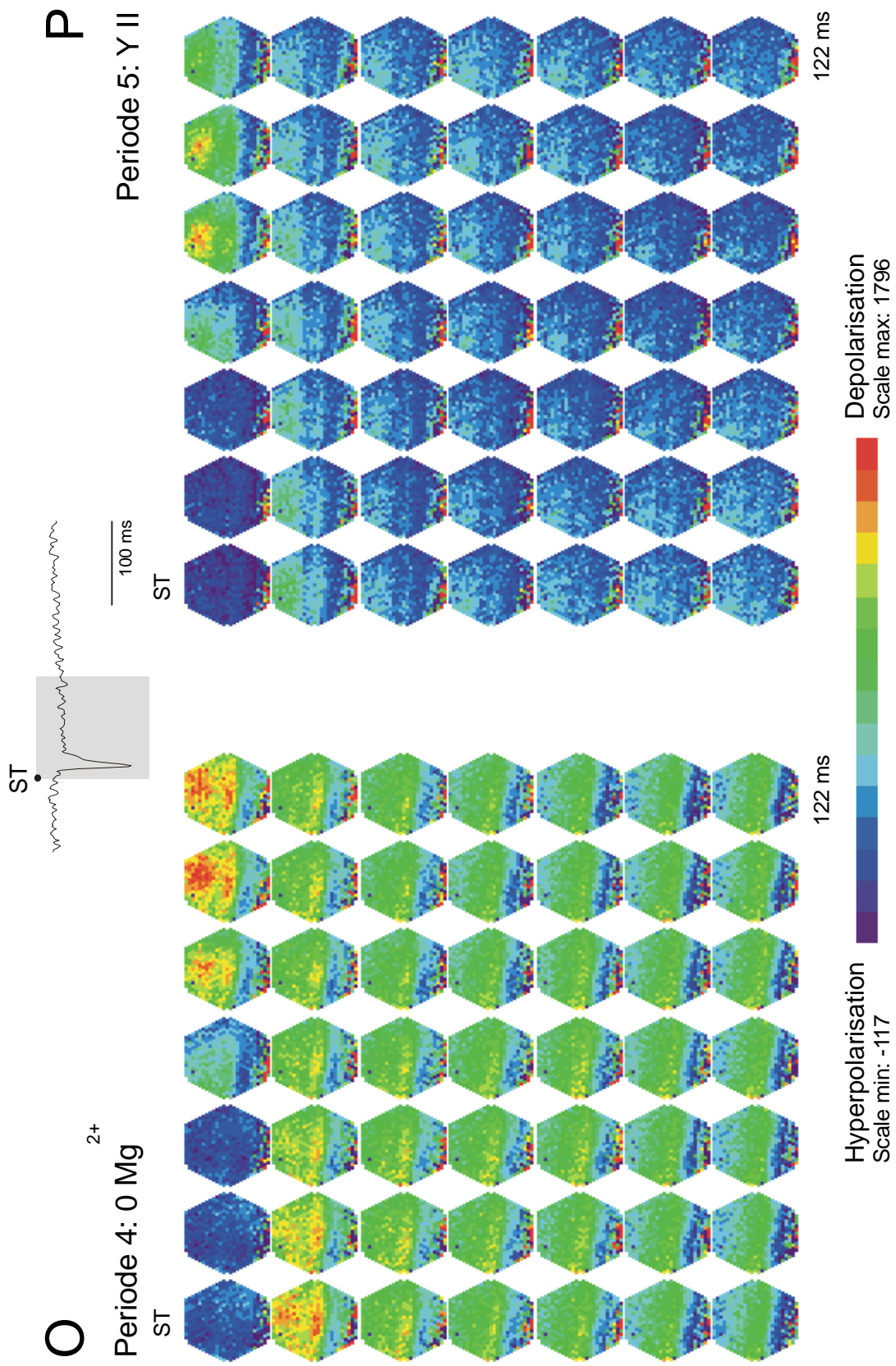


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

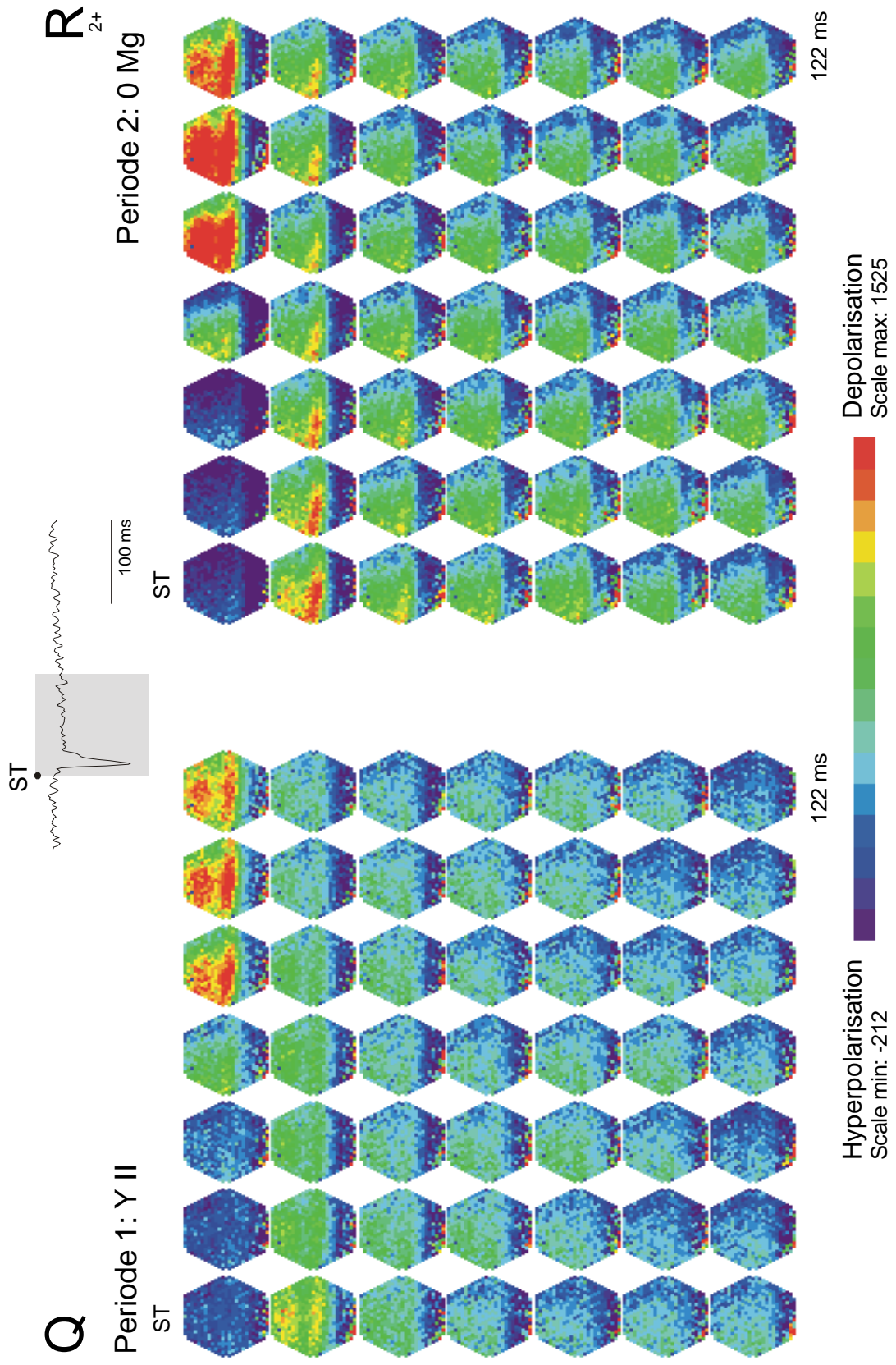


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

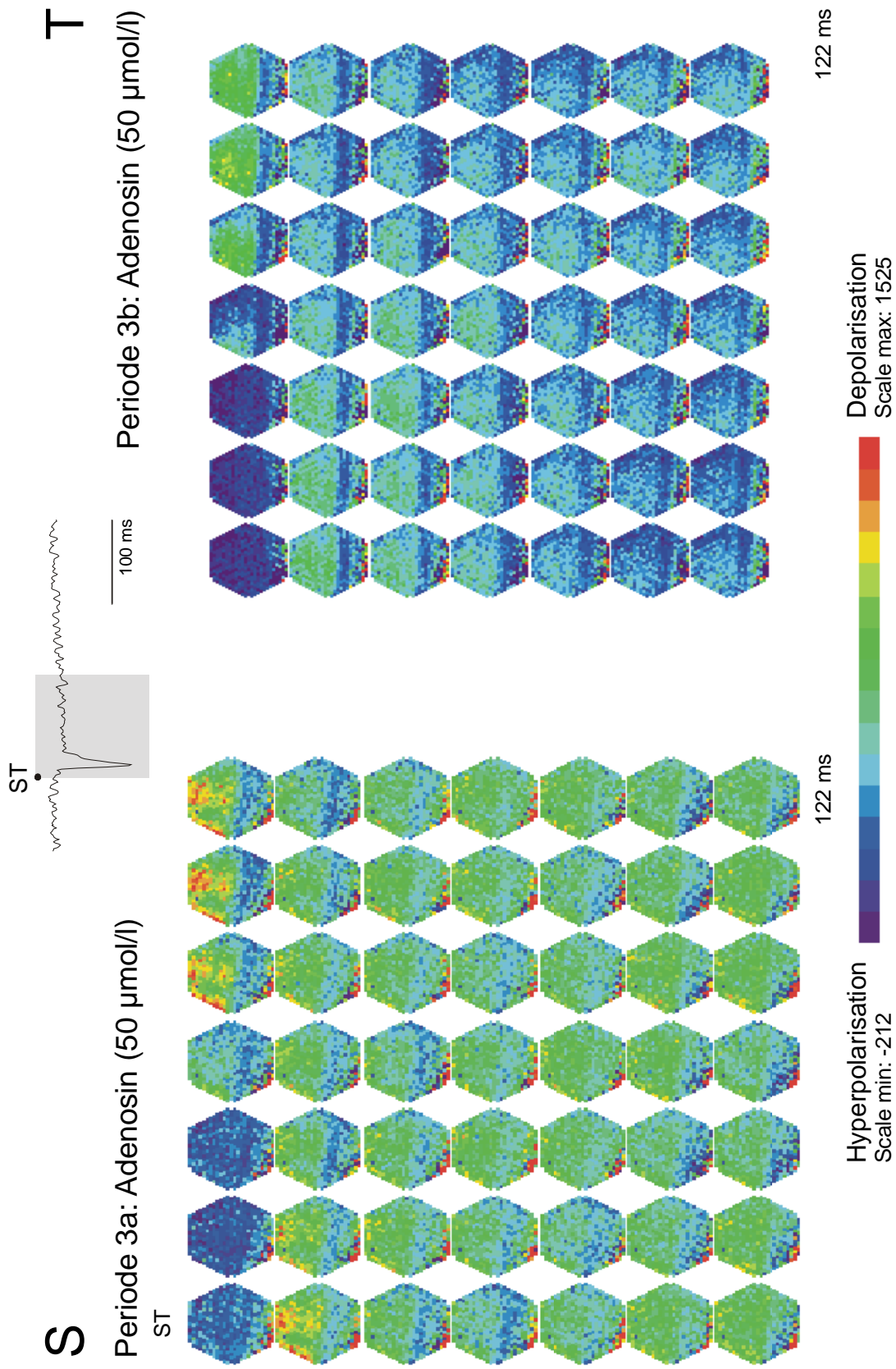


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

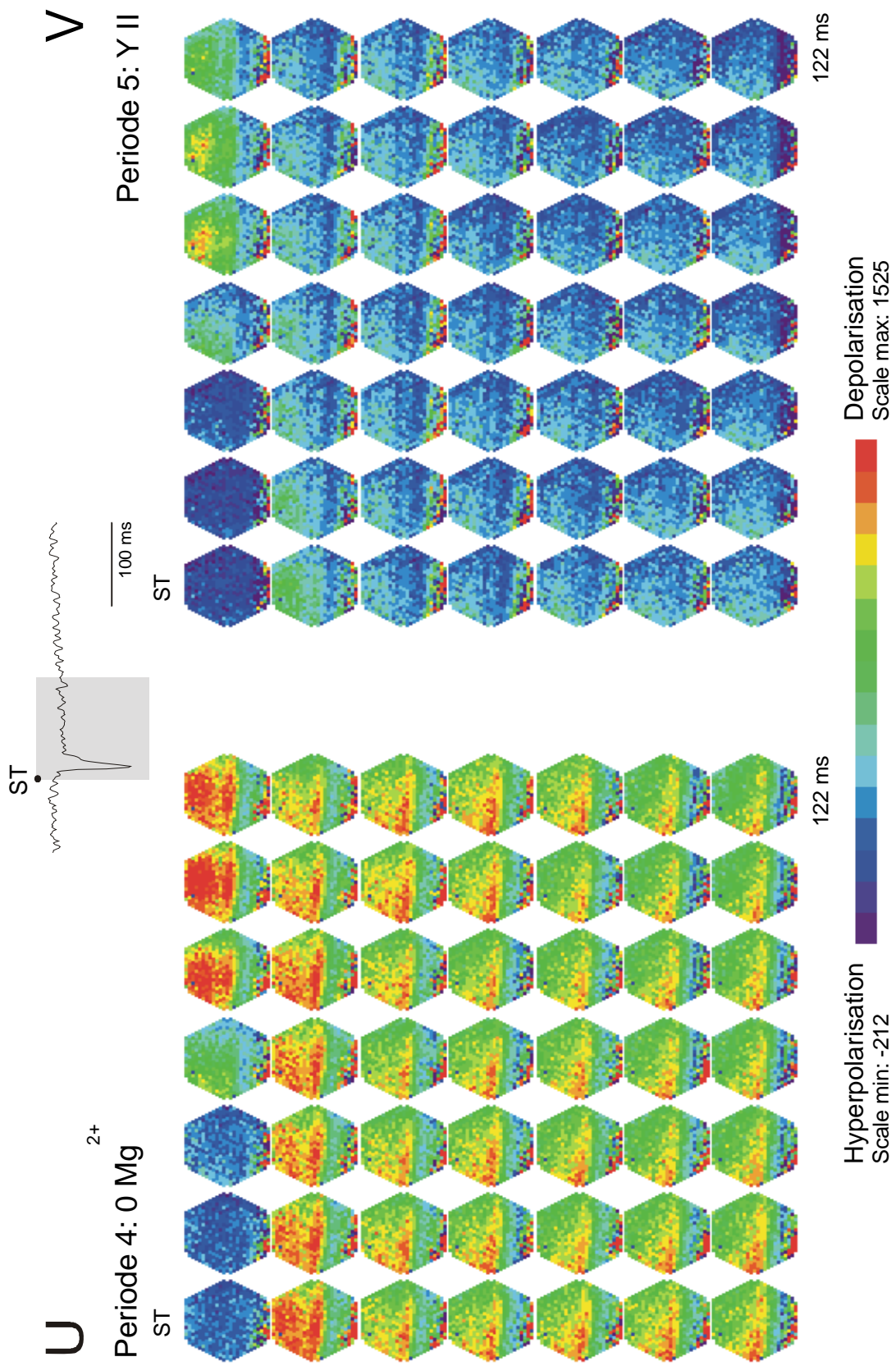


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

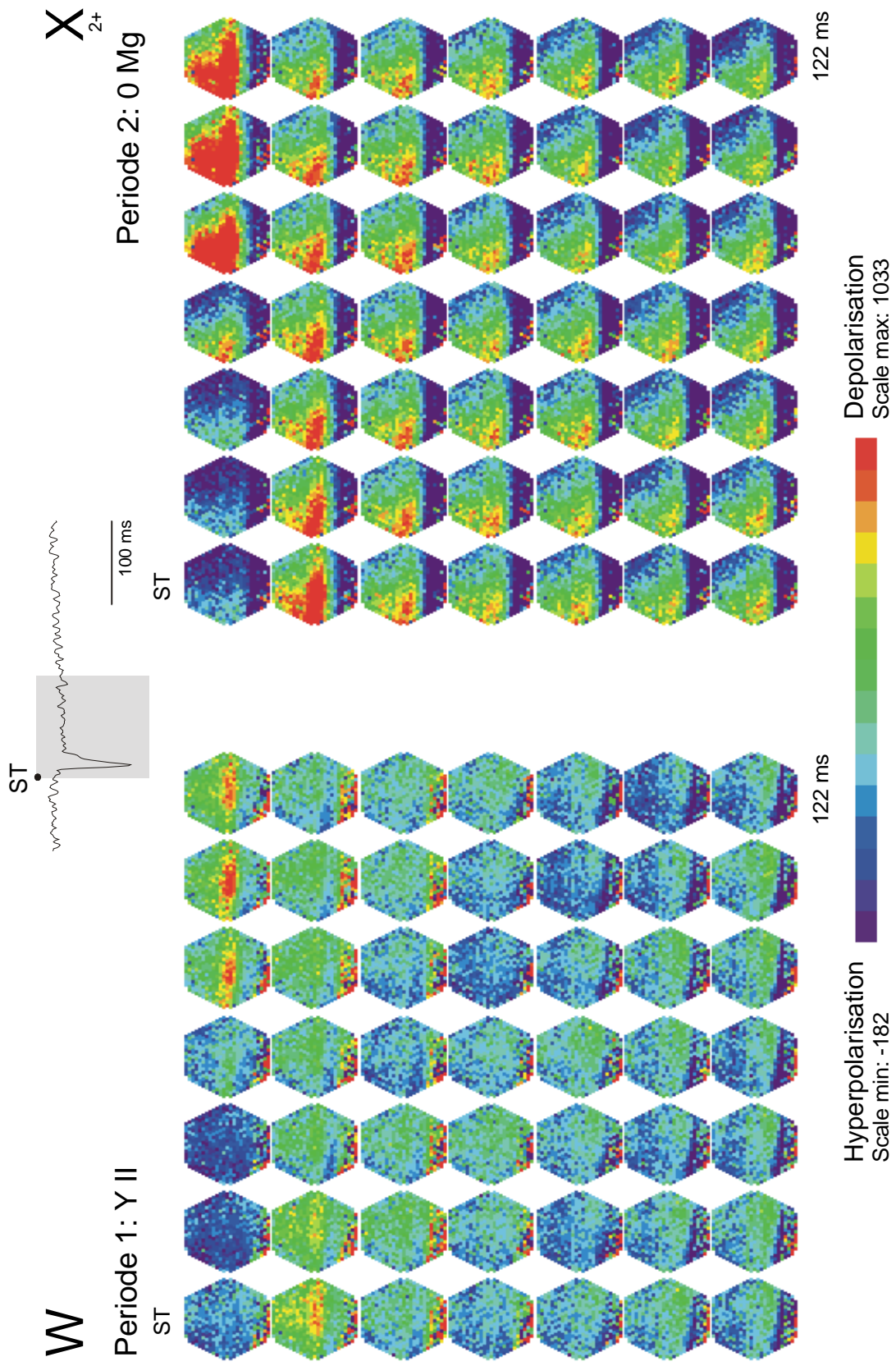


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

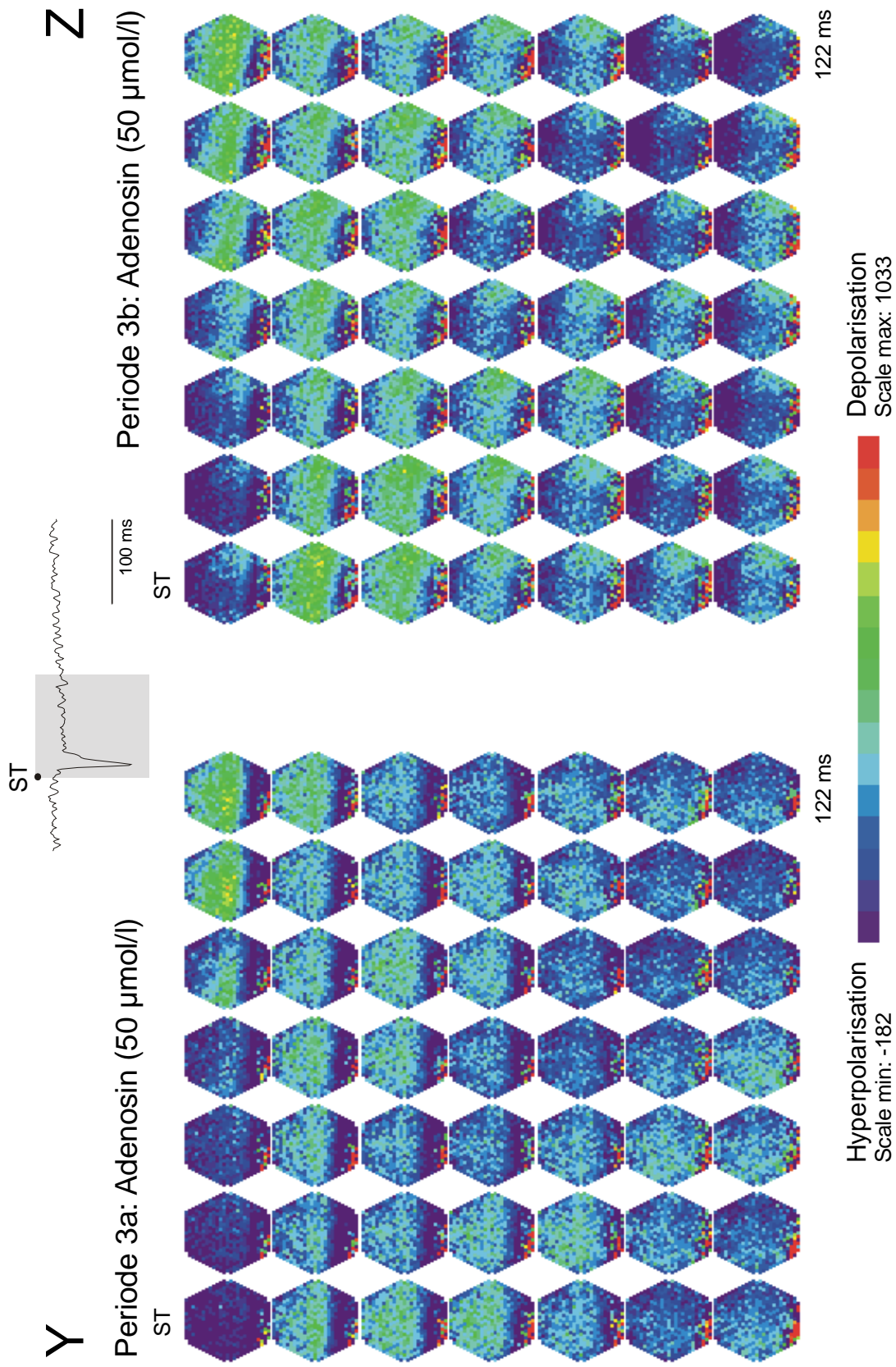


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

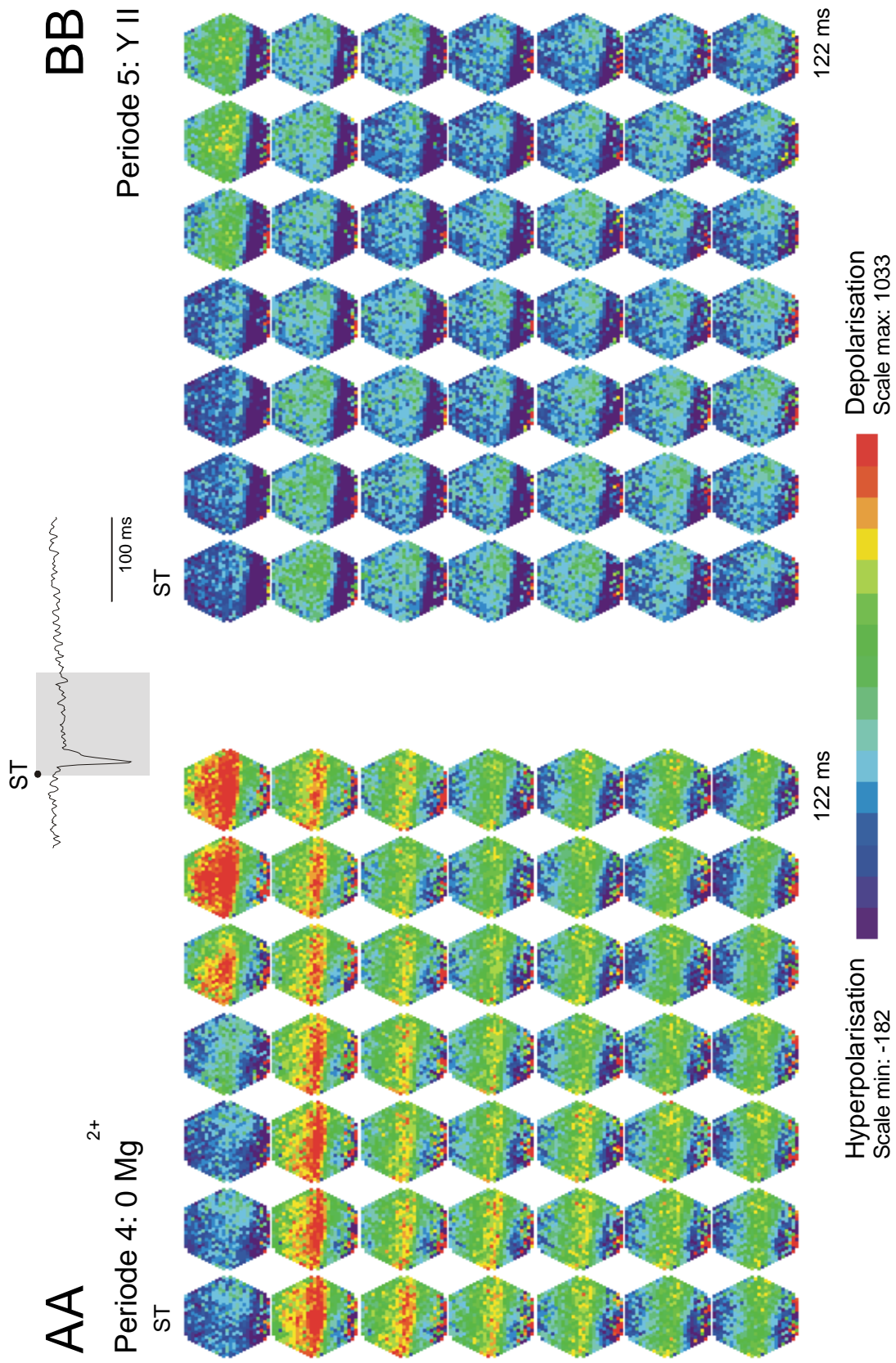


Abb.: 3-25 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

3.2.3. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$

In einer siebten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schaffer-Kollaterale 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^{2+} -Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg^{2+} -Lösung Adenosin in einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ 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^{2+} 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 Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 μA) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 18,2% (n=6; p=0,180, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 F und Iii bis Abb. 3-31 F und Iii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum pyramidale* (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 16,7% (n=6; p=0,077, t-Test; Abb. 3-26 F und Iii bis Abb. 3-31 F und Iii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum proximale* (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 15,8% (n=6; p=0,240, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 F und Iii bis Abb. 3-31 F und Iii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum distale* (Abb. 3-26 D bis Abb. 3-31 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 15,0% (n=6; p=0,026, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-26 F und Iii bis Abb. 3-31 F und Iii; Tab. 3-20) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-31 F und Iii; 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^{2+} 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Ii bis Abb. 3-31 Ii; 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 [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,478	t-Test: p=0,124	t-Test: p=0,390	MWRS- Test: p=0,180	t-Test: p=0,097	t-Test: p=0,785

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 10 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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: p=0,180	t-Test: p=0,077	MWRS- Test: p=0,240	MWRS- Test: p=0,026	t-Test: p=0,019	t-Test: p=0,824

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 10 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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 ⁻³
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: p=0,132	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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-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^{2+} 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 $\mu mol/l$ (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 $\mu mol/l$ 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 $\mu mol/l$ zu einer deutlichen Reduktion der räumlichen Ausdehnung des Stimulationseffektes in fünf von sechs Versuchen (Abb. 3-26 W-BB bis Abb. 3-

31 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“.

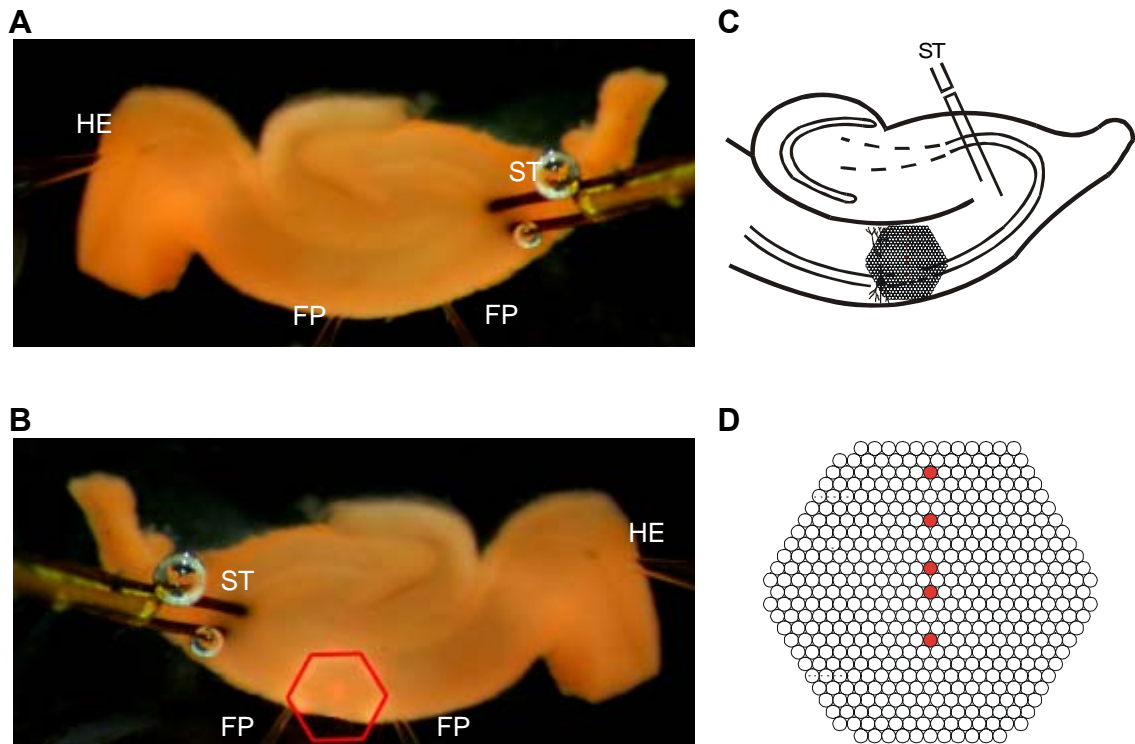


Abb.3-26:

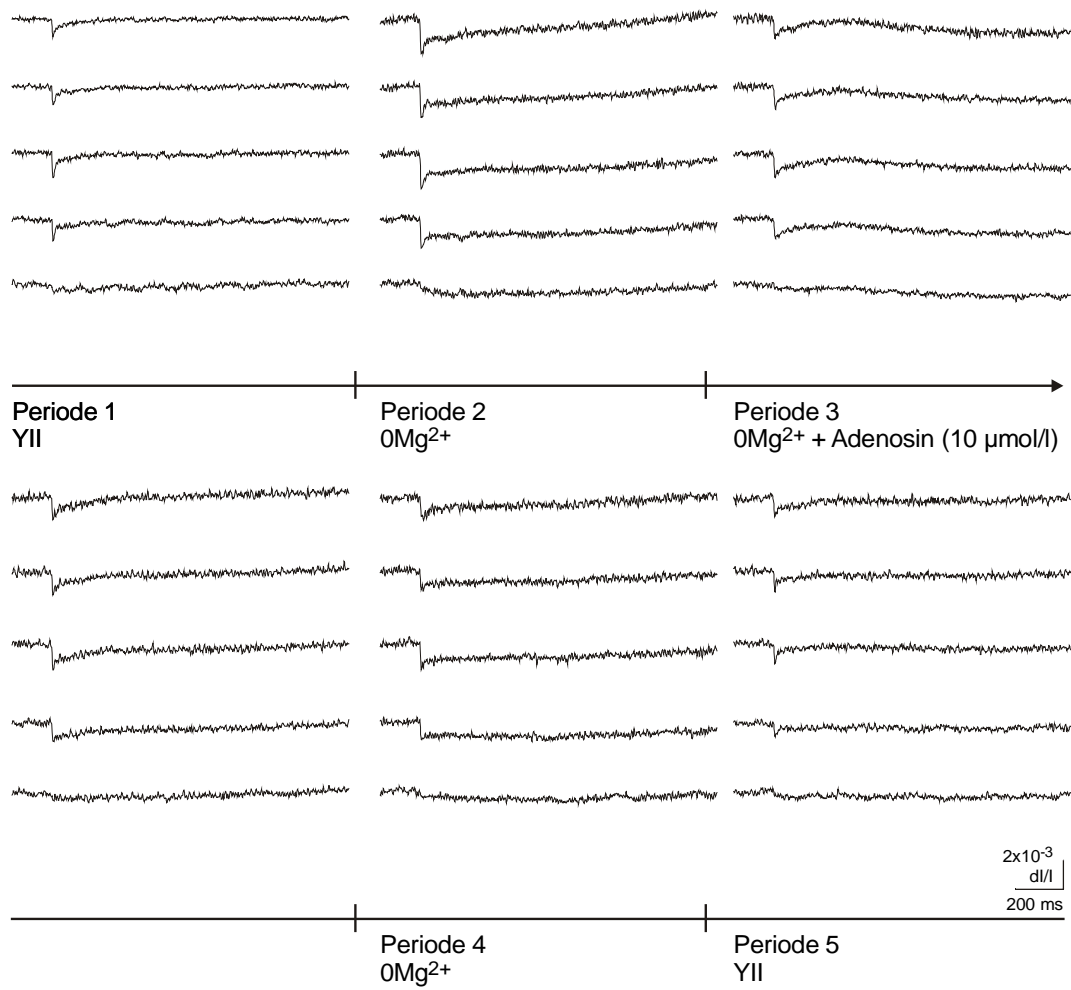
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

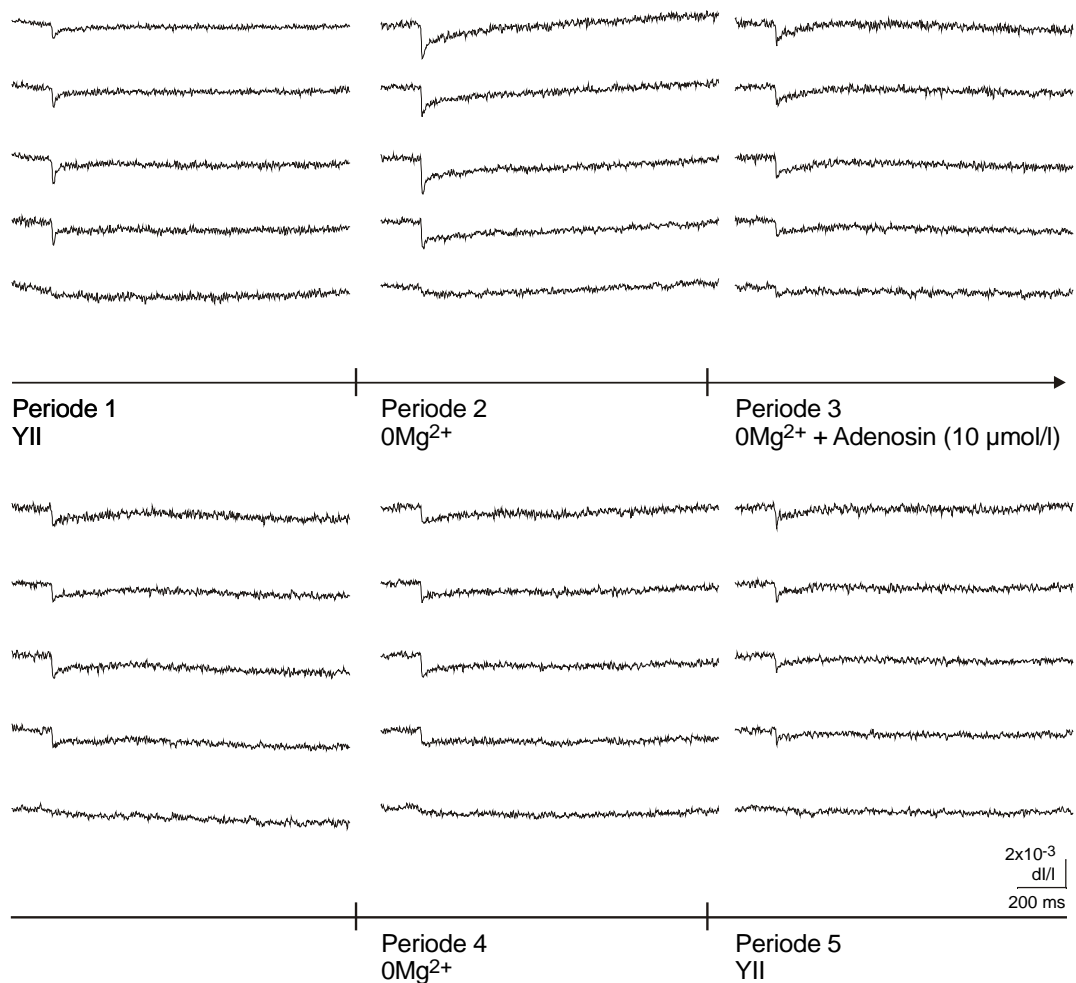
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



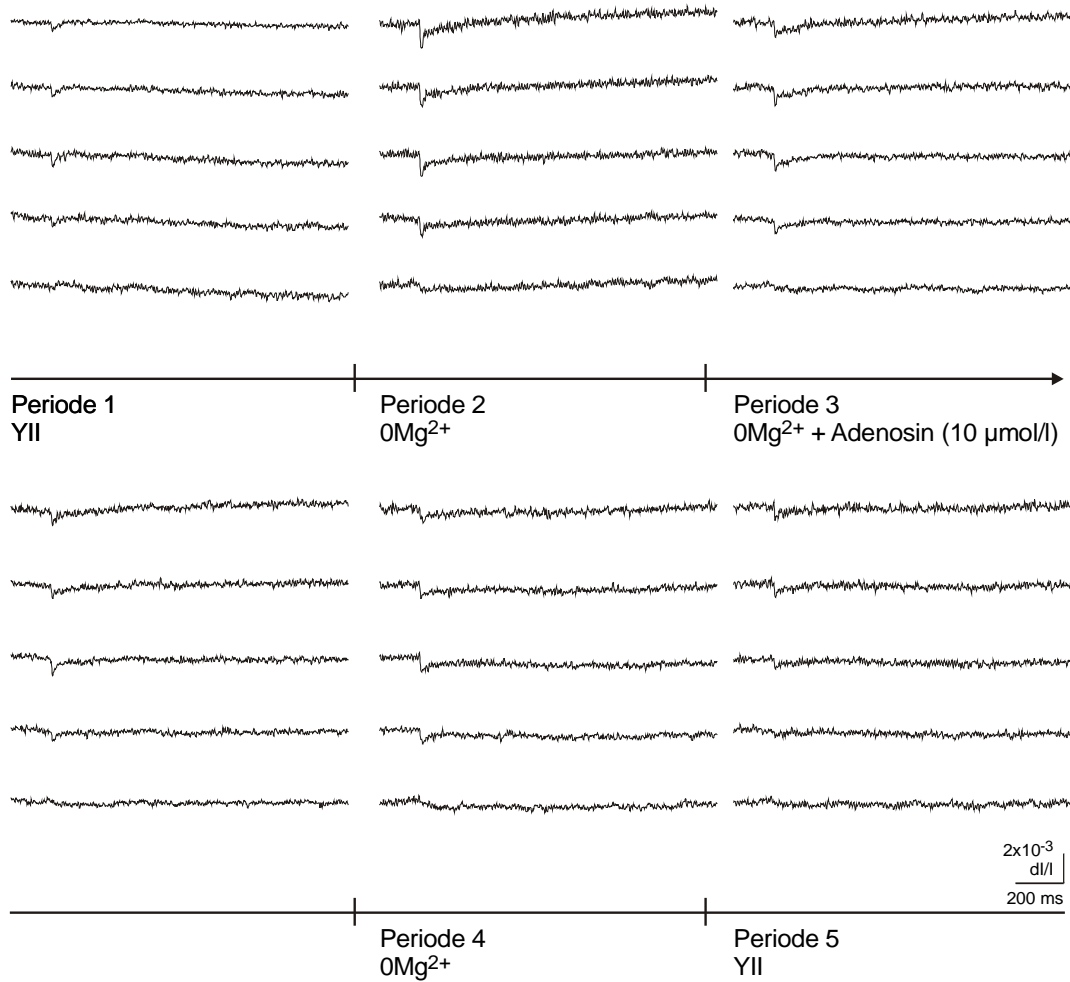
E

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



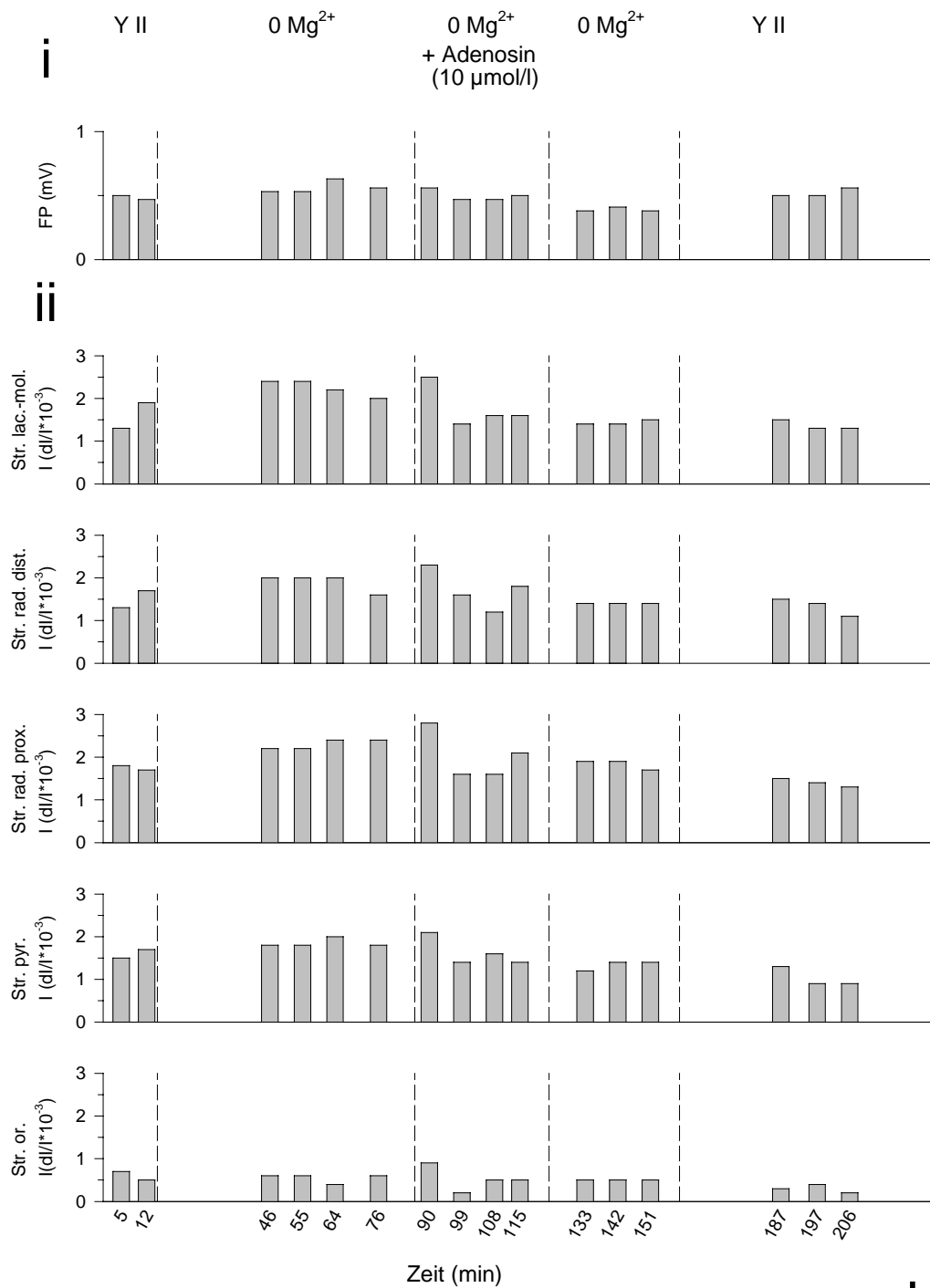
F

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



G

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



H

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

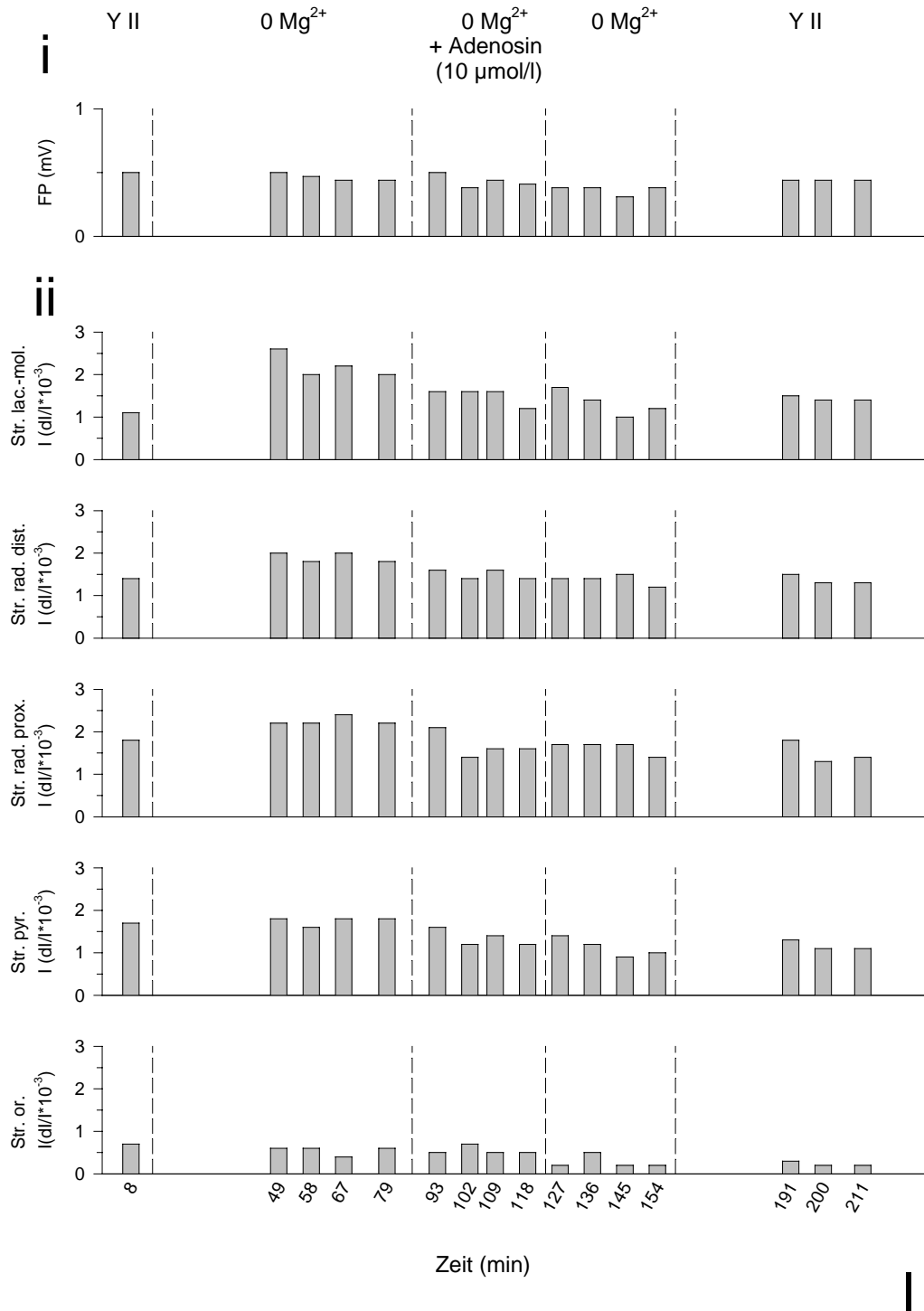
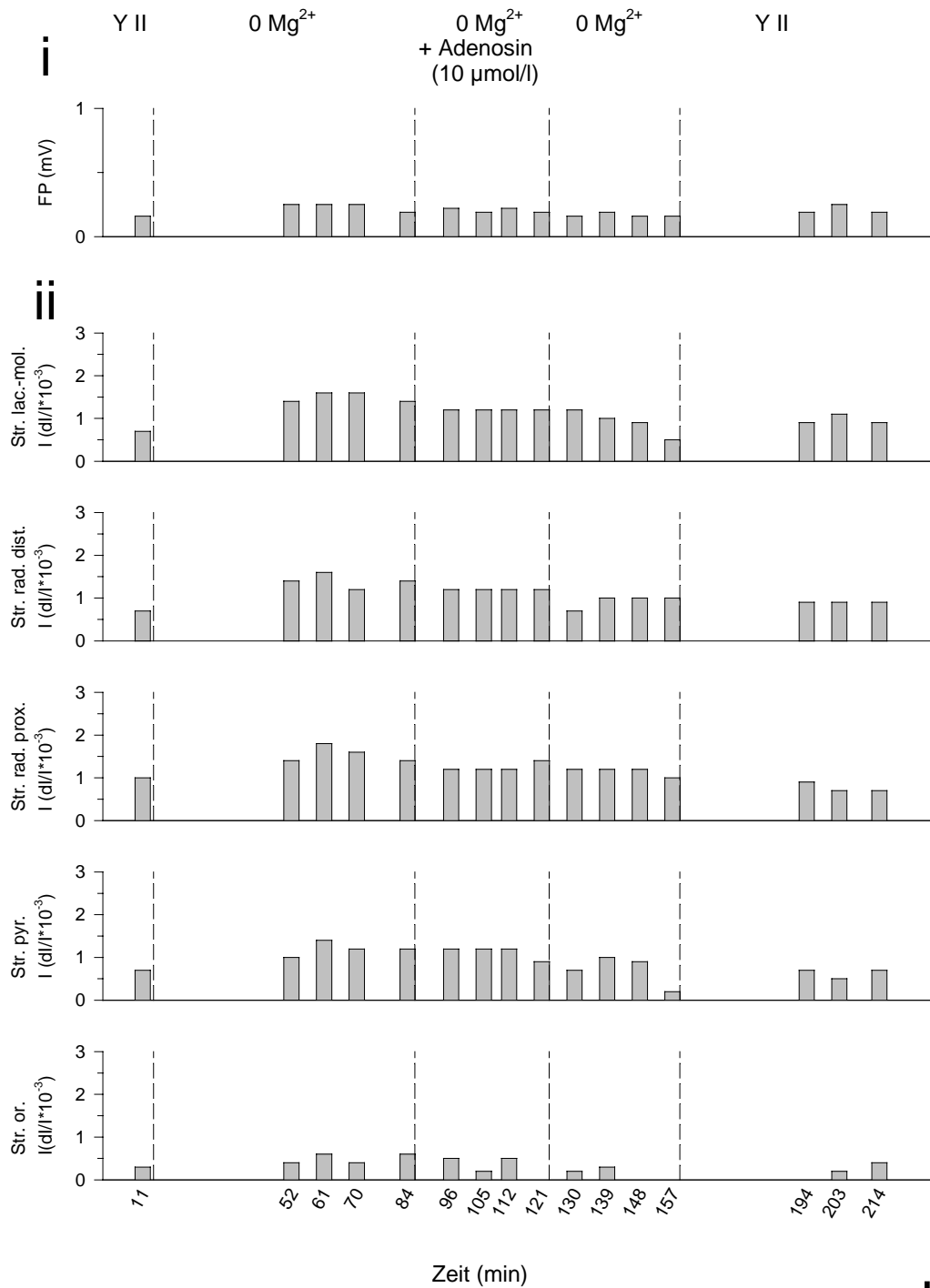


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

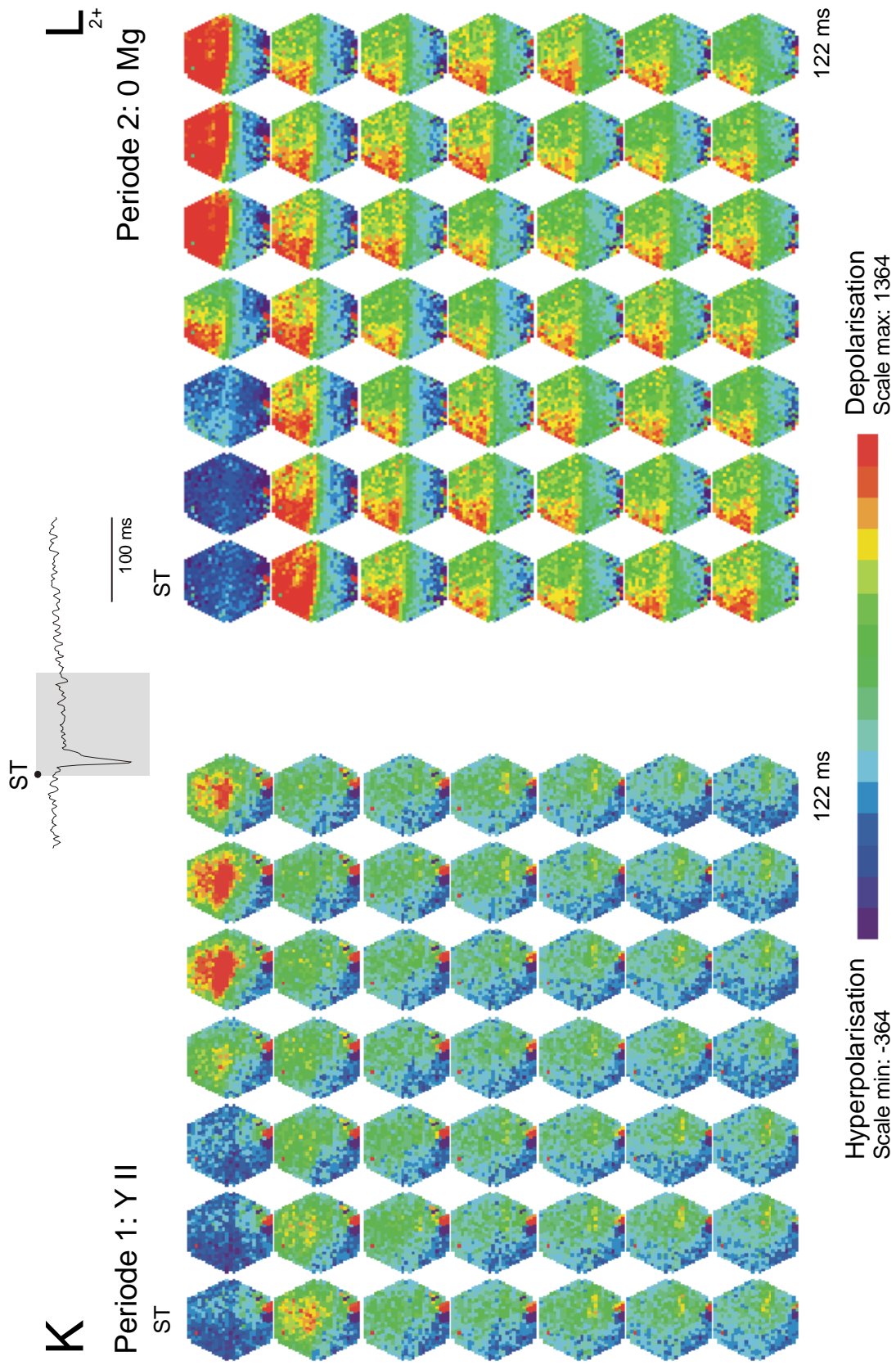


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

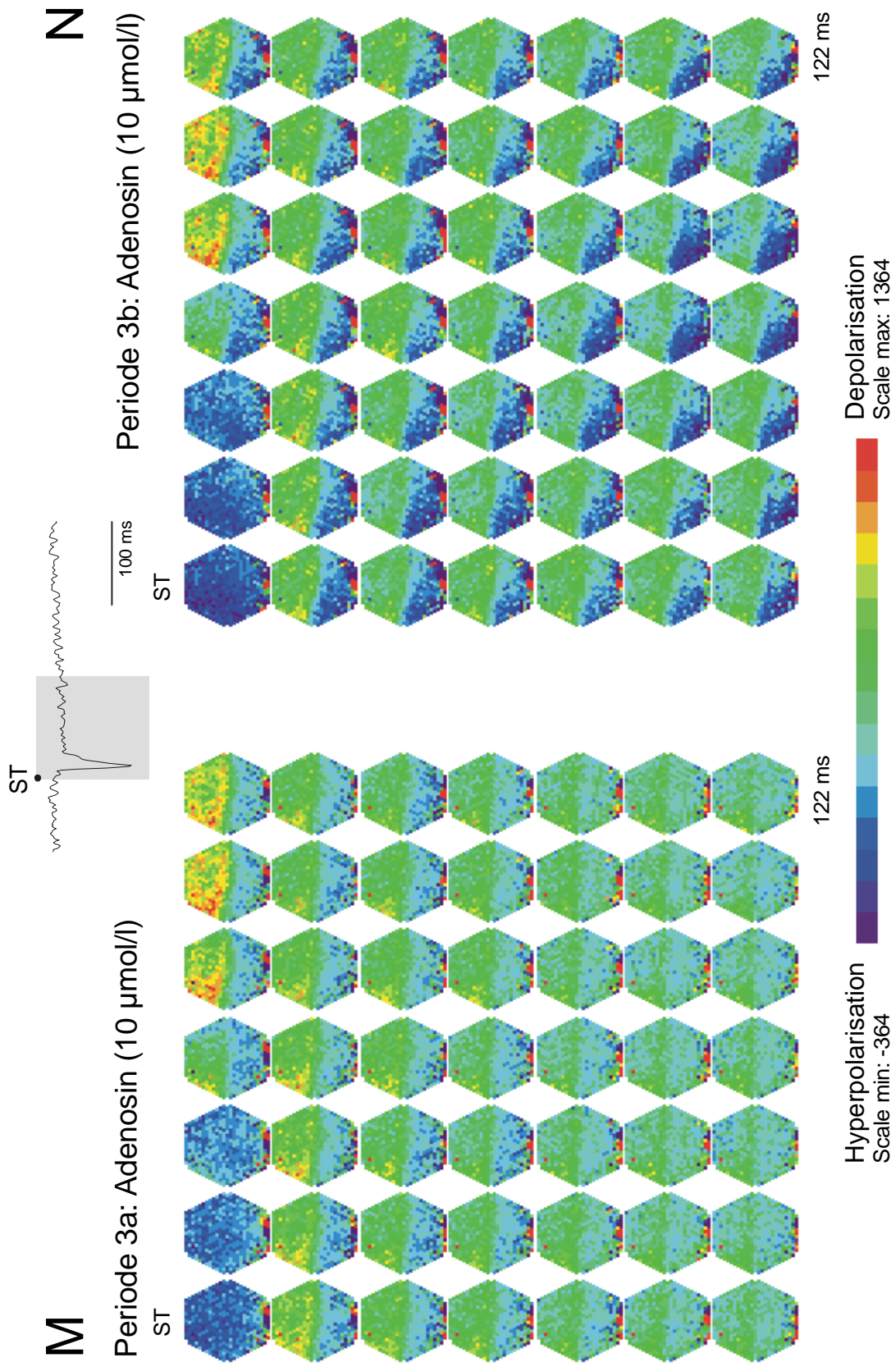


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

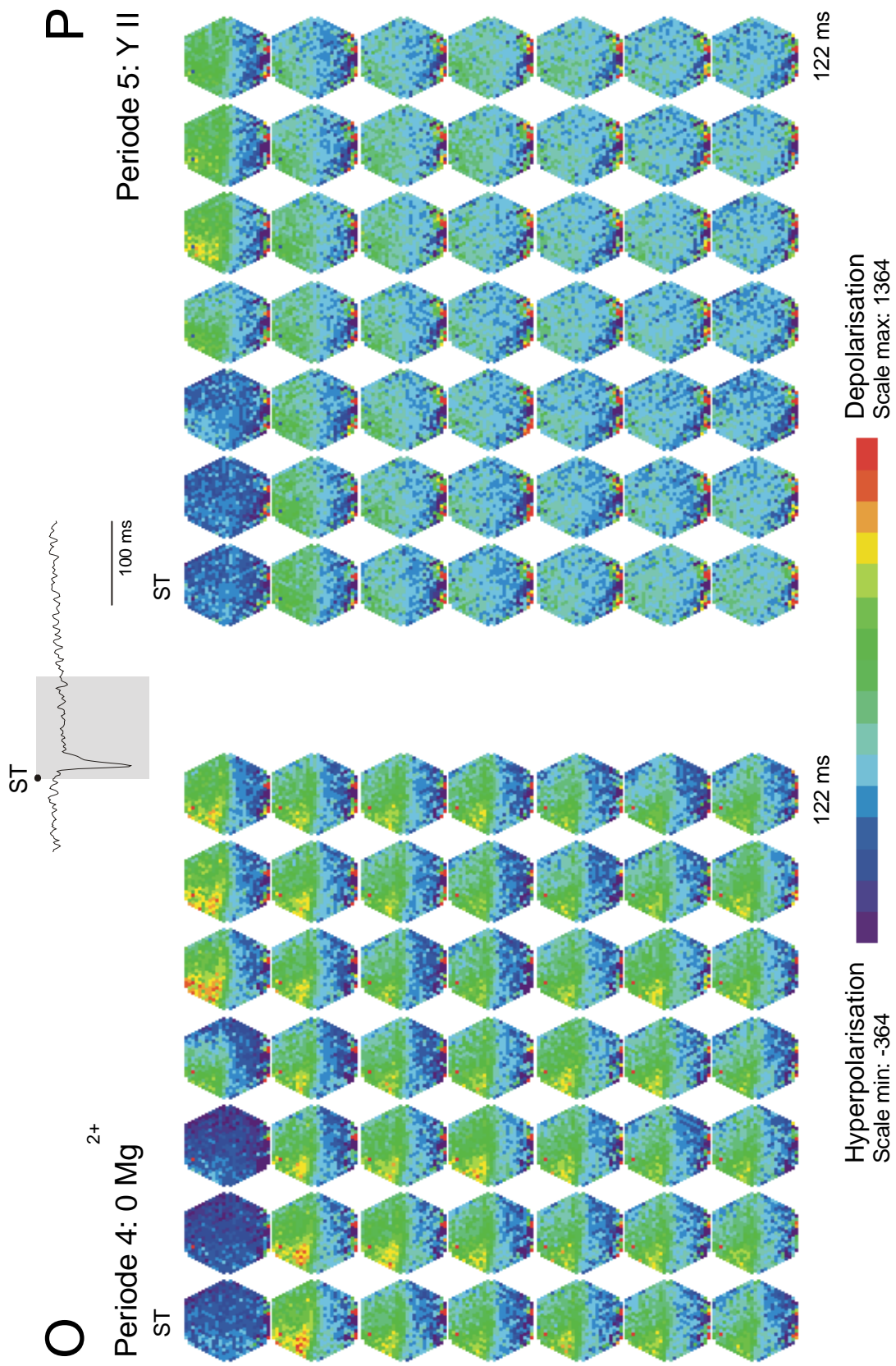


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

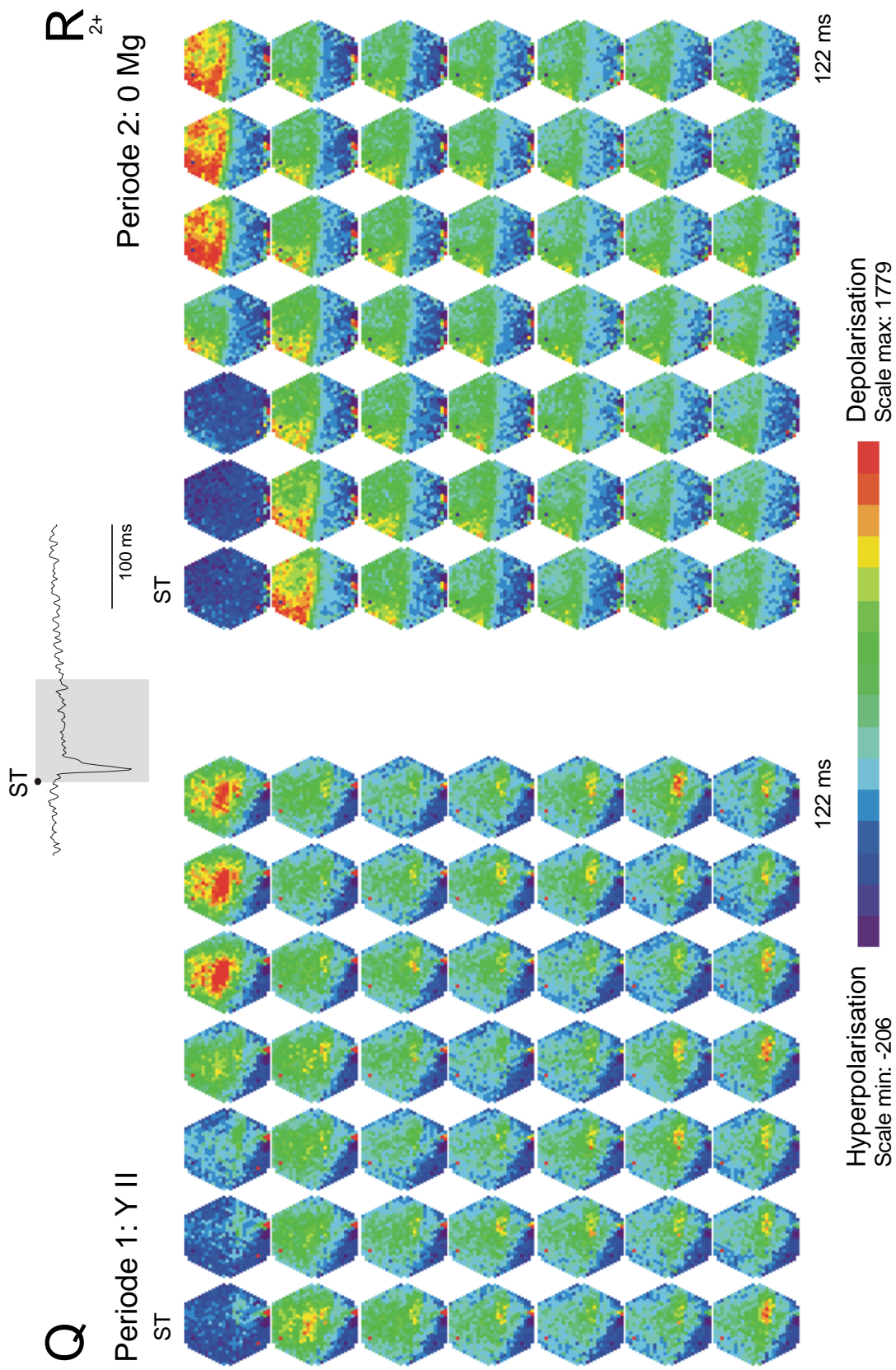


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

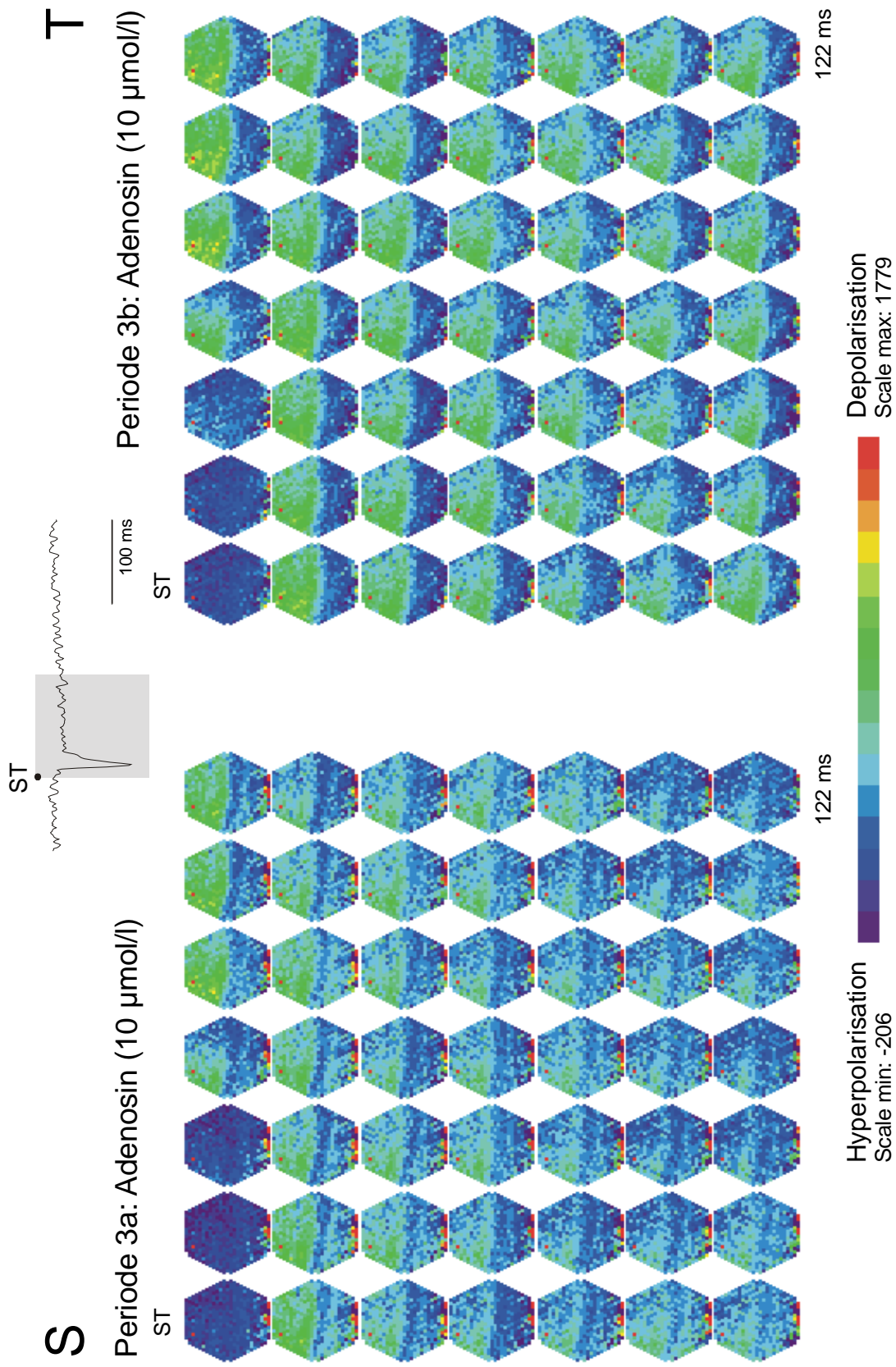


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

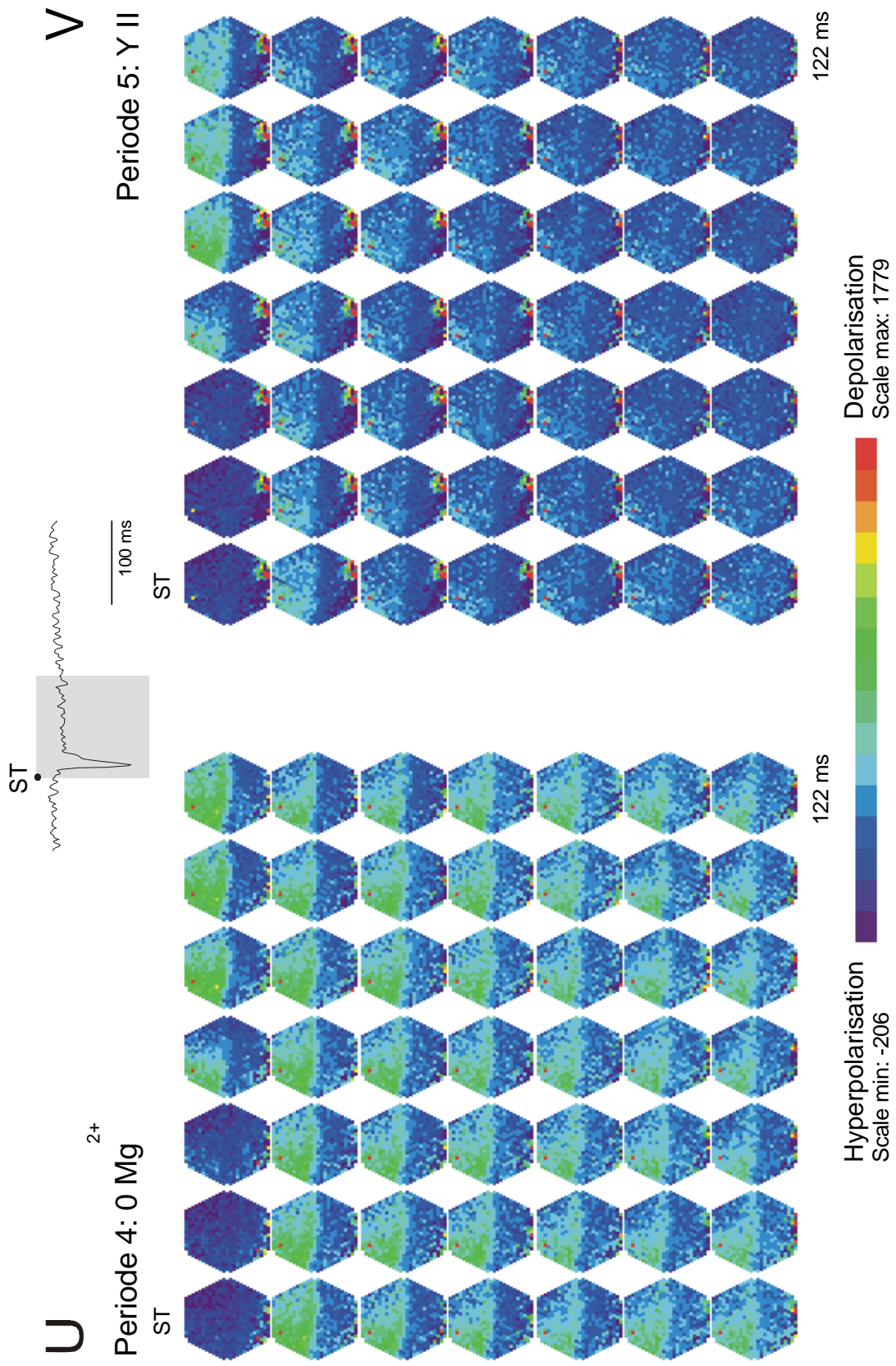


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

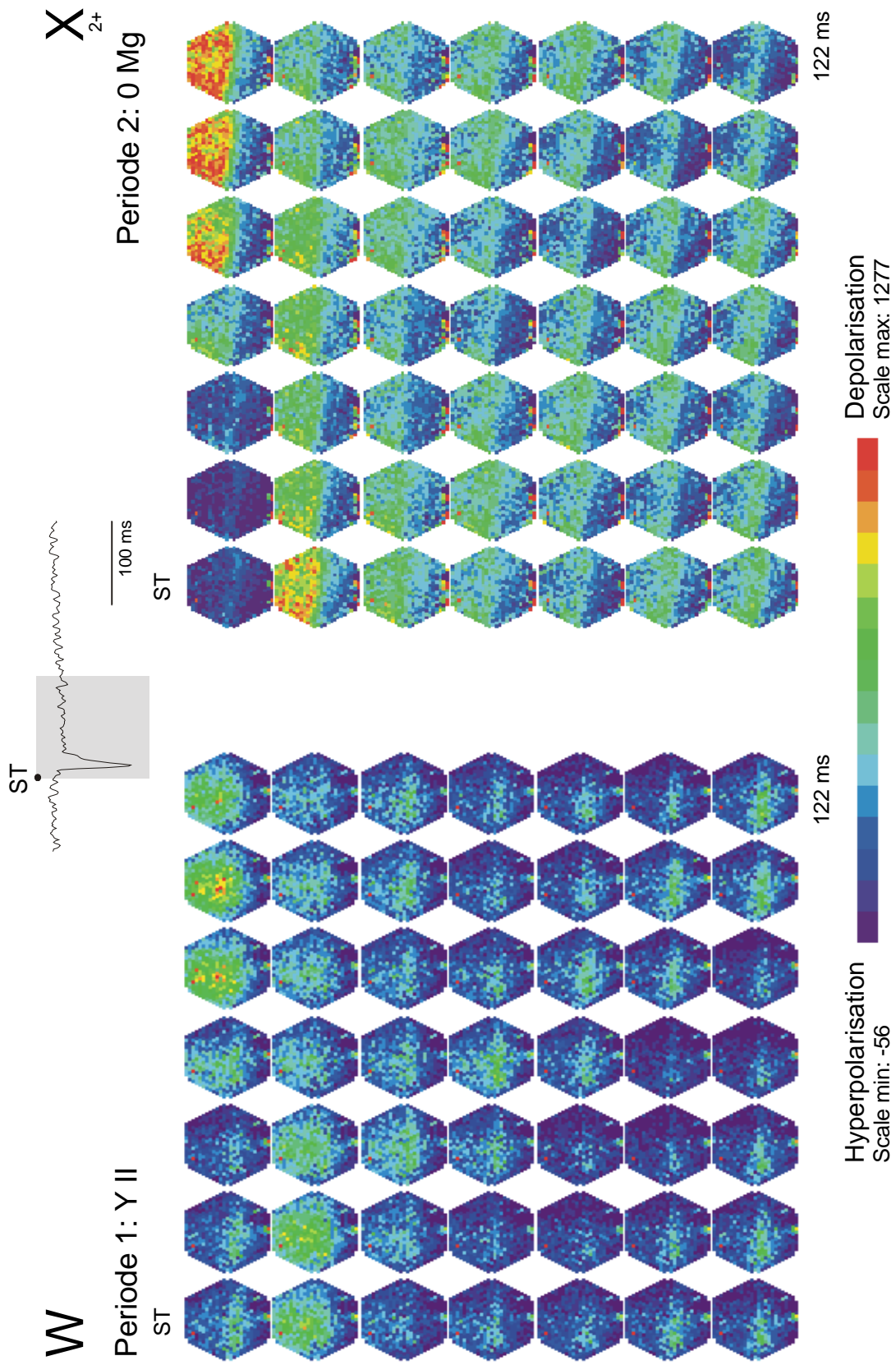


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

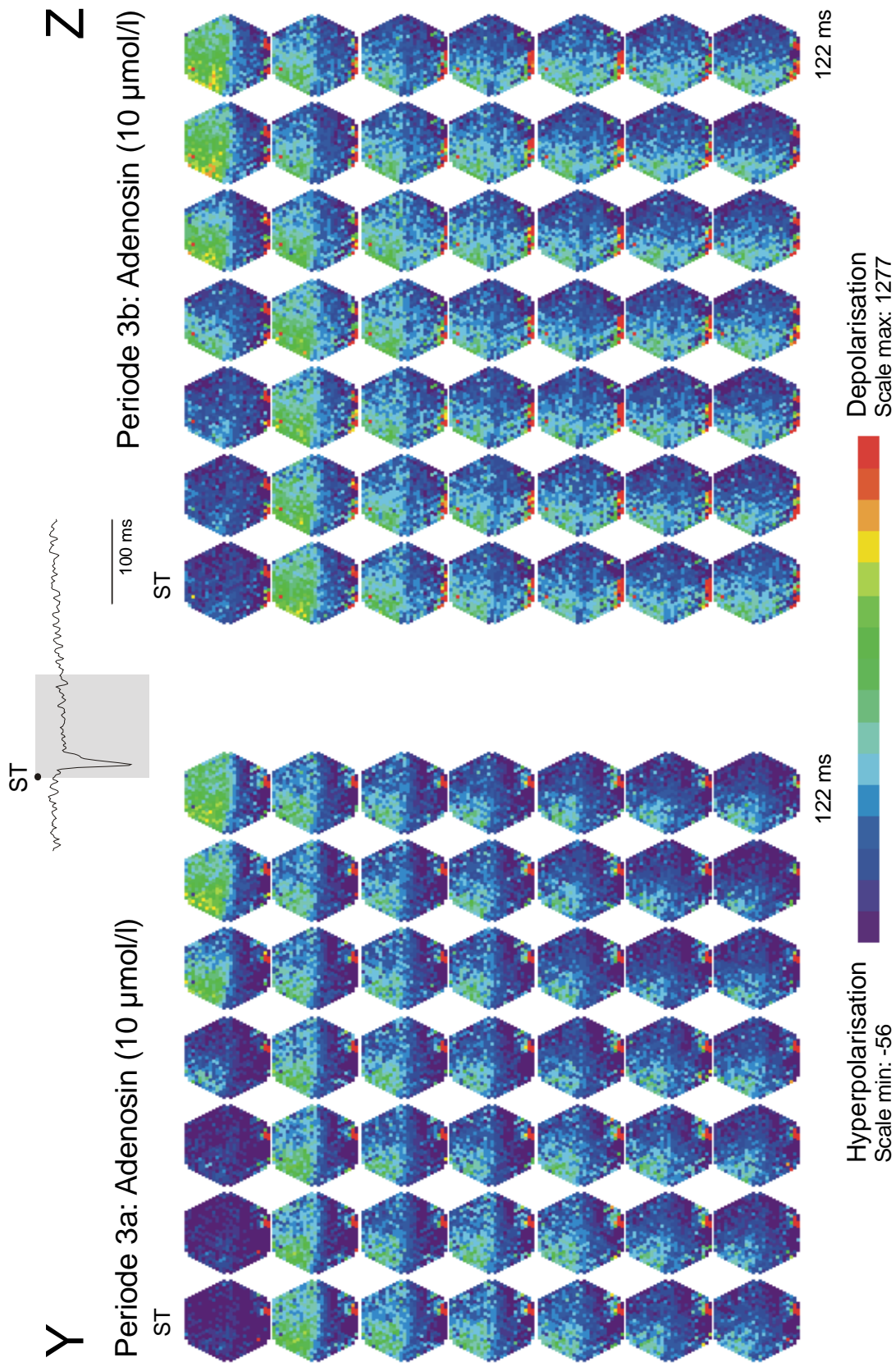


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

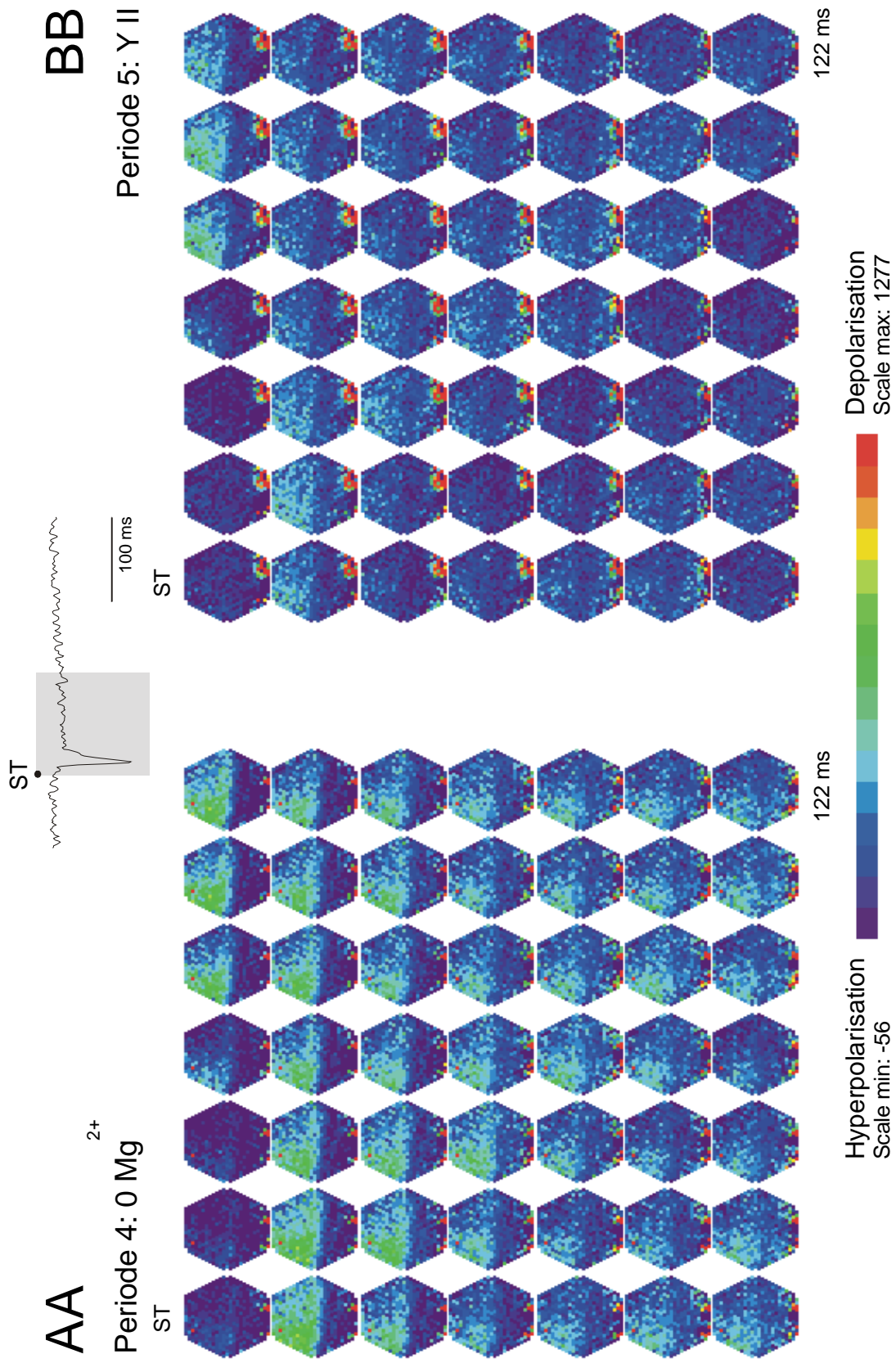


Abb.: 3-26 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

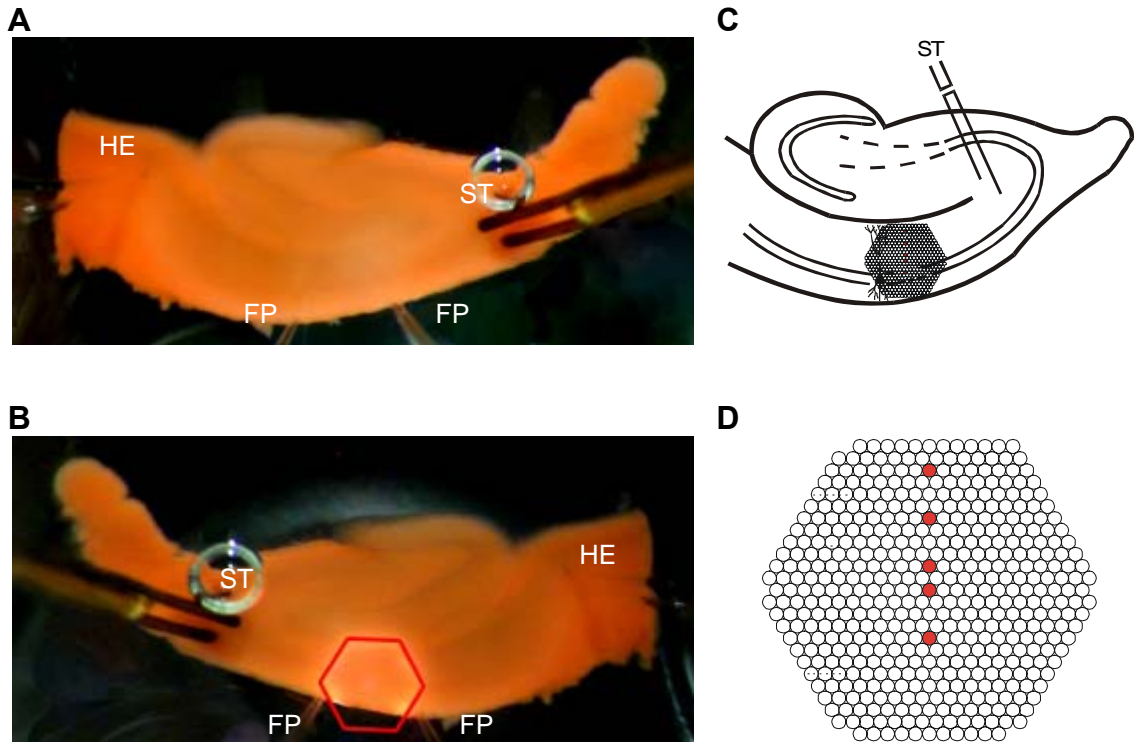


Abb.3-27:

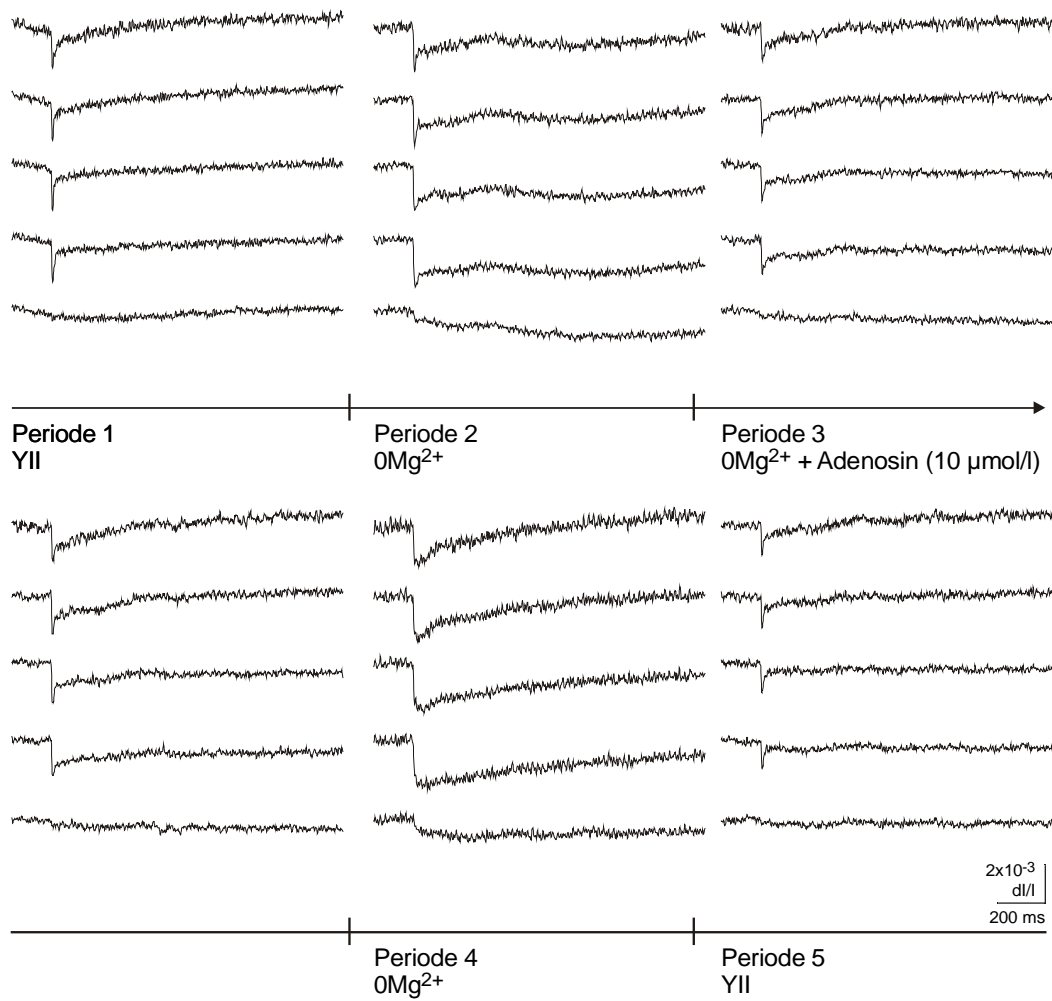
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

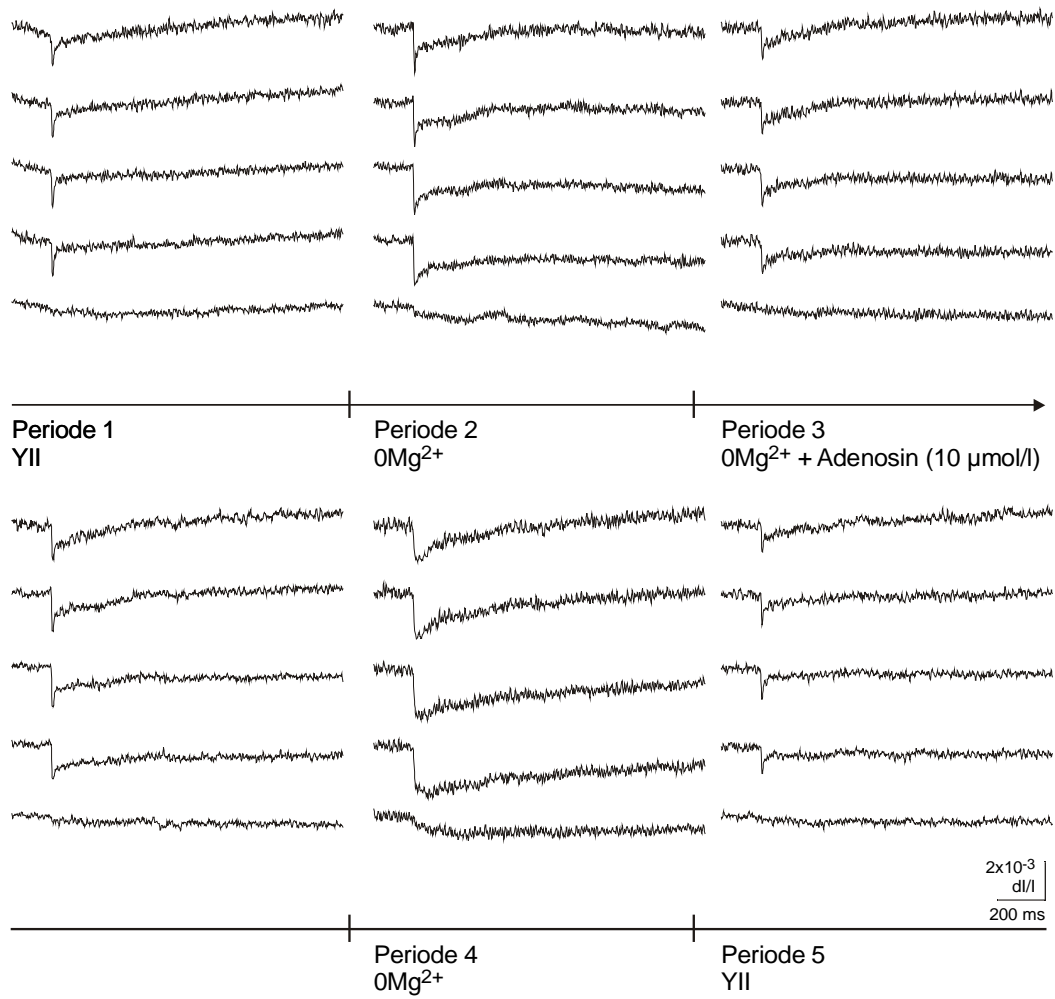
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



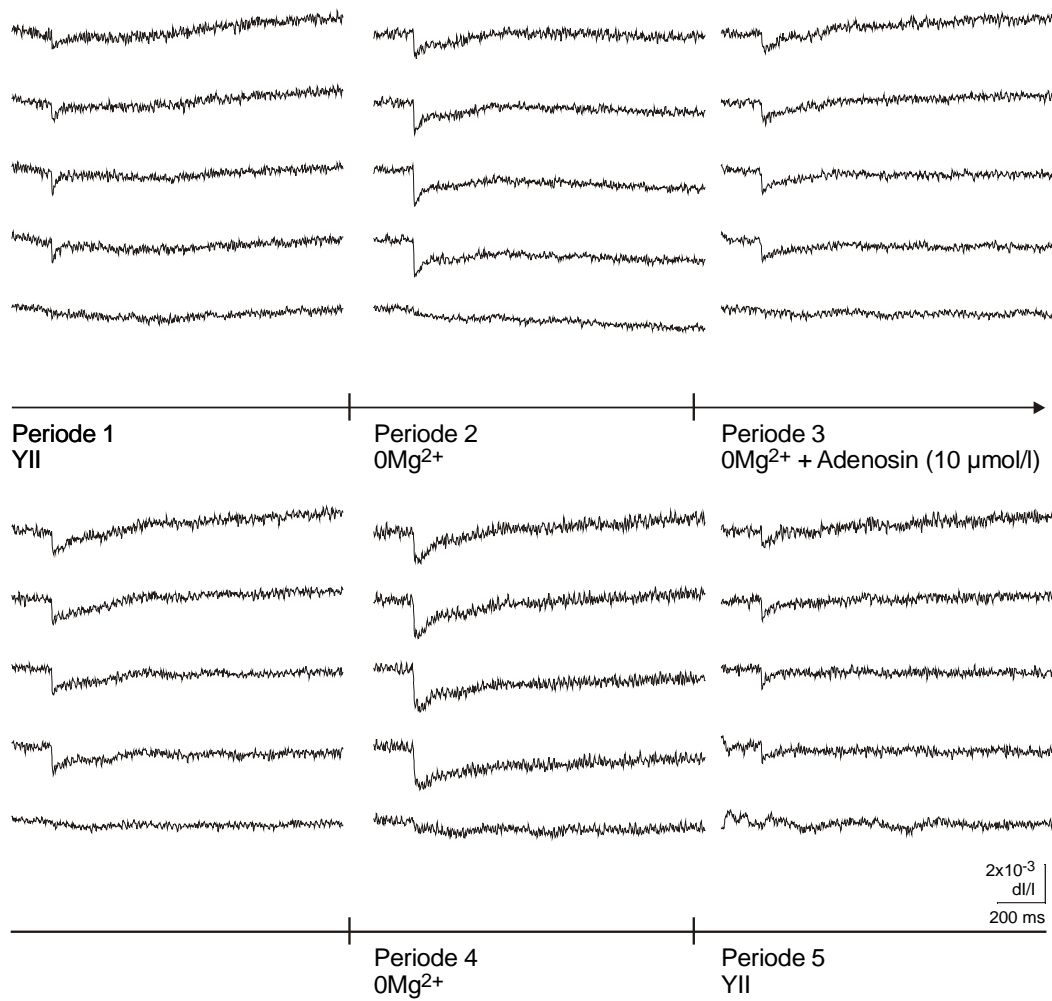
E

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



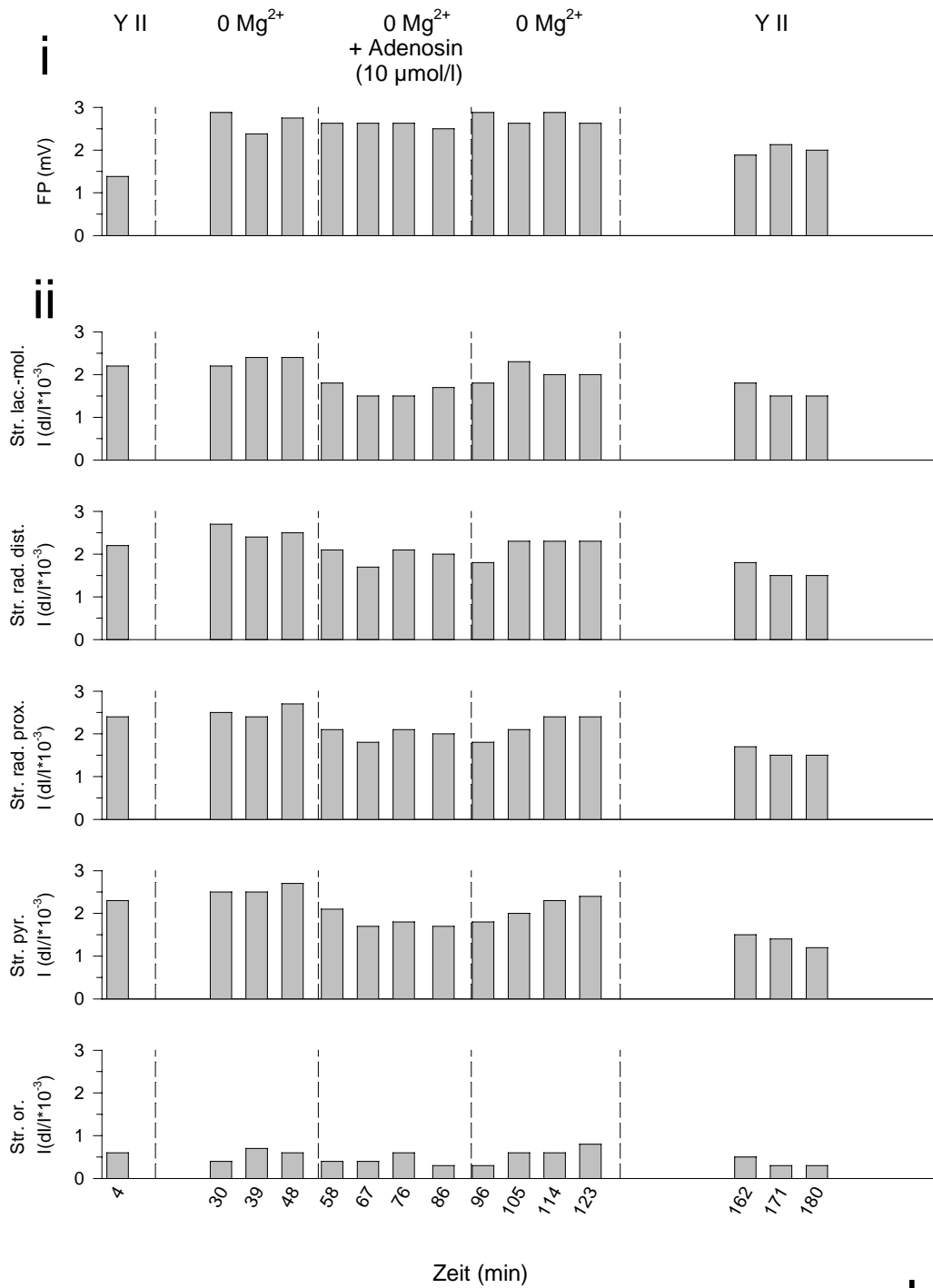
F

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



G

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



H

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

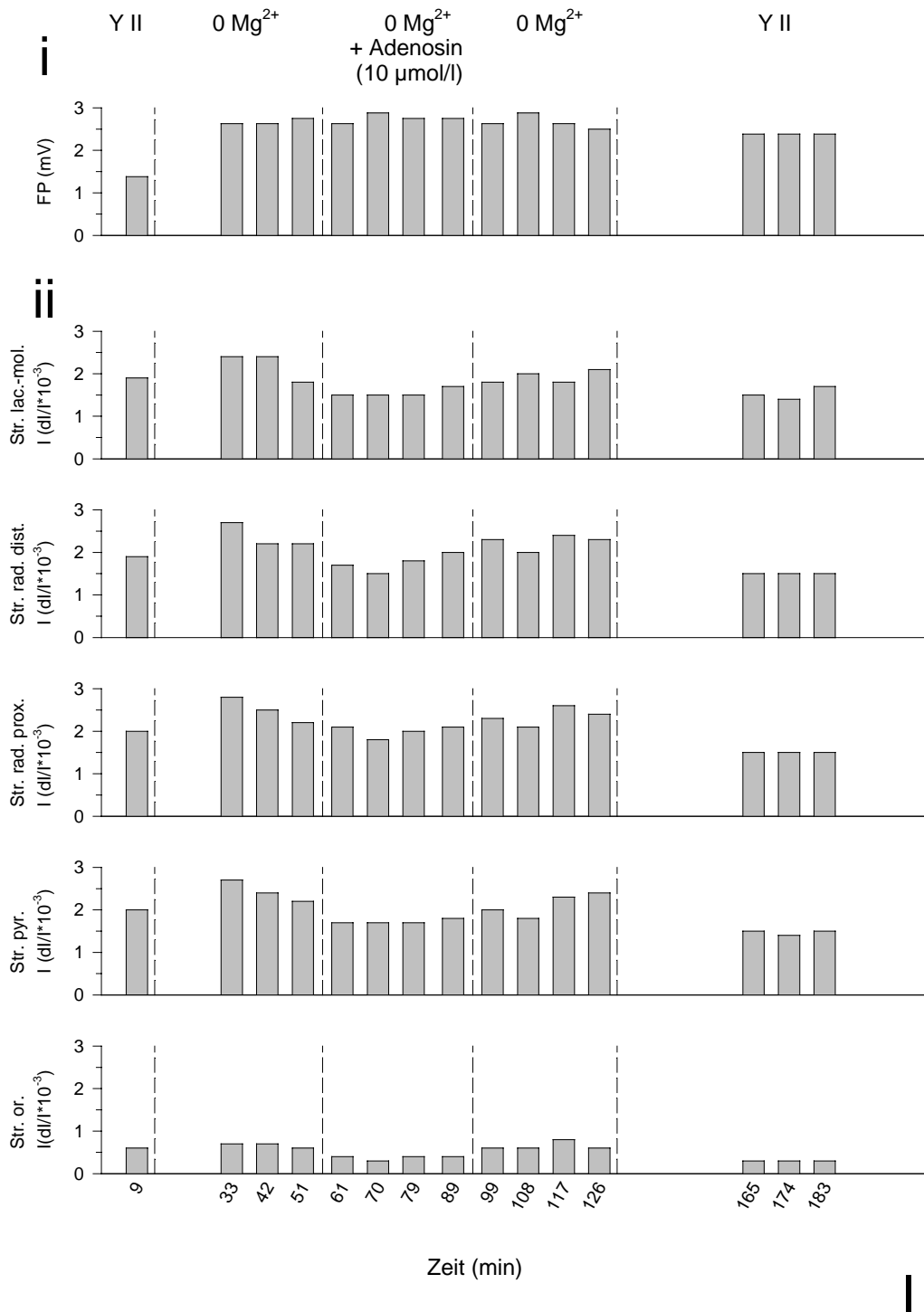


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

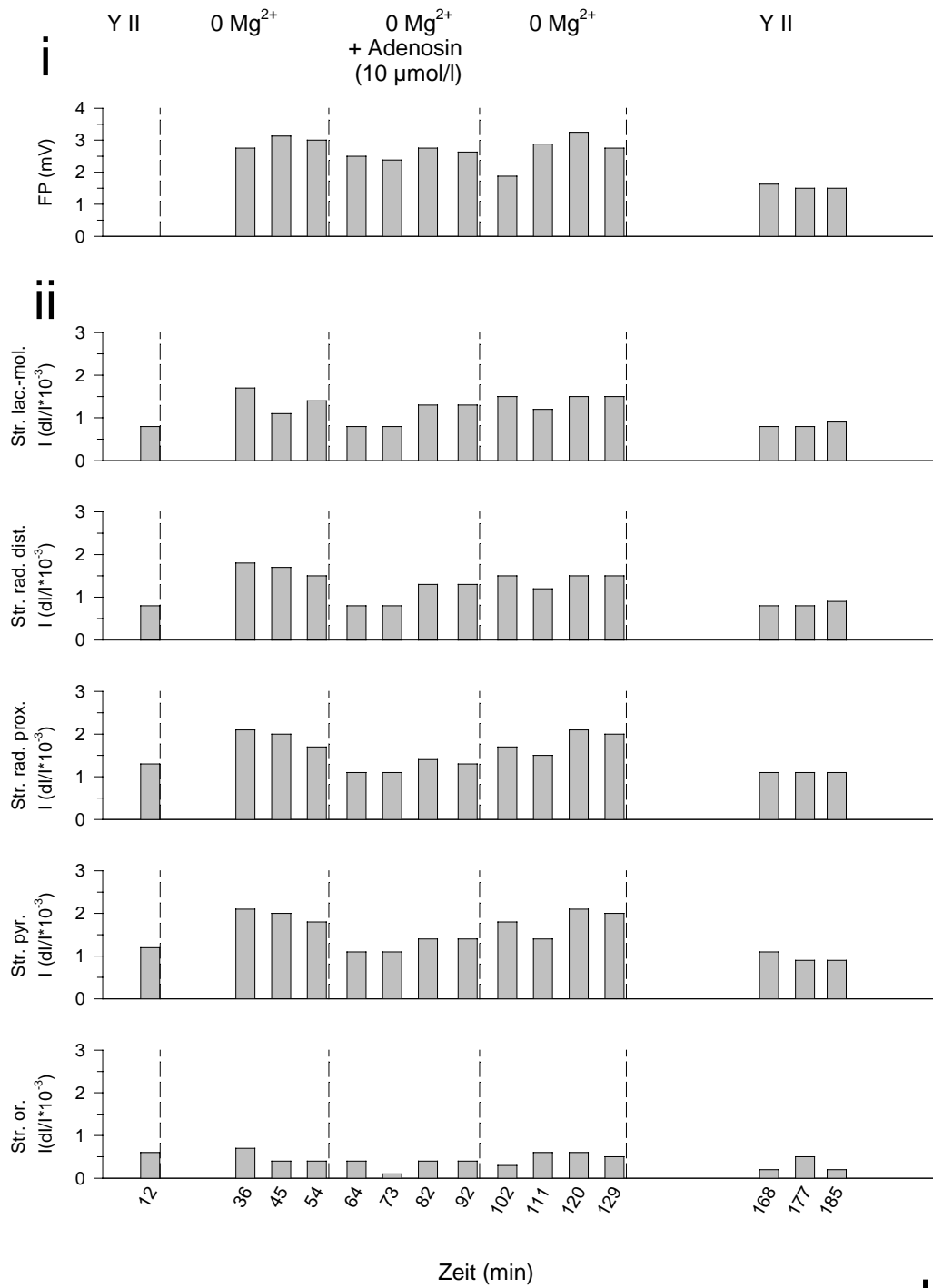


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

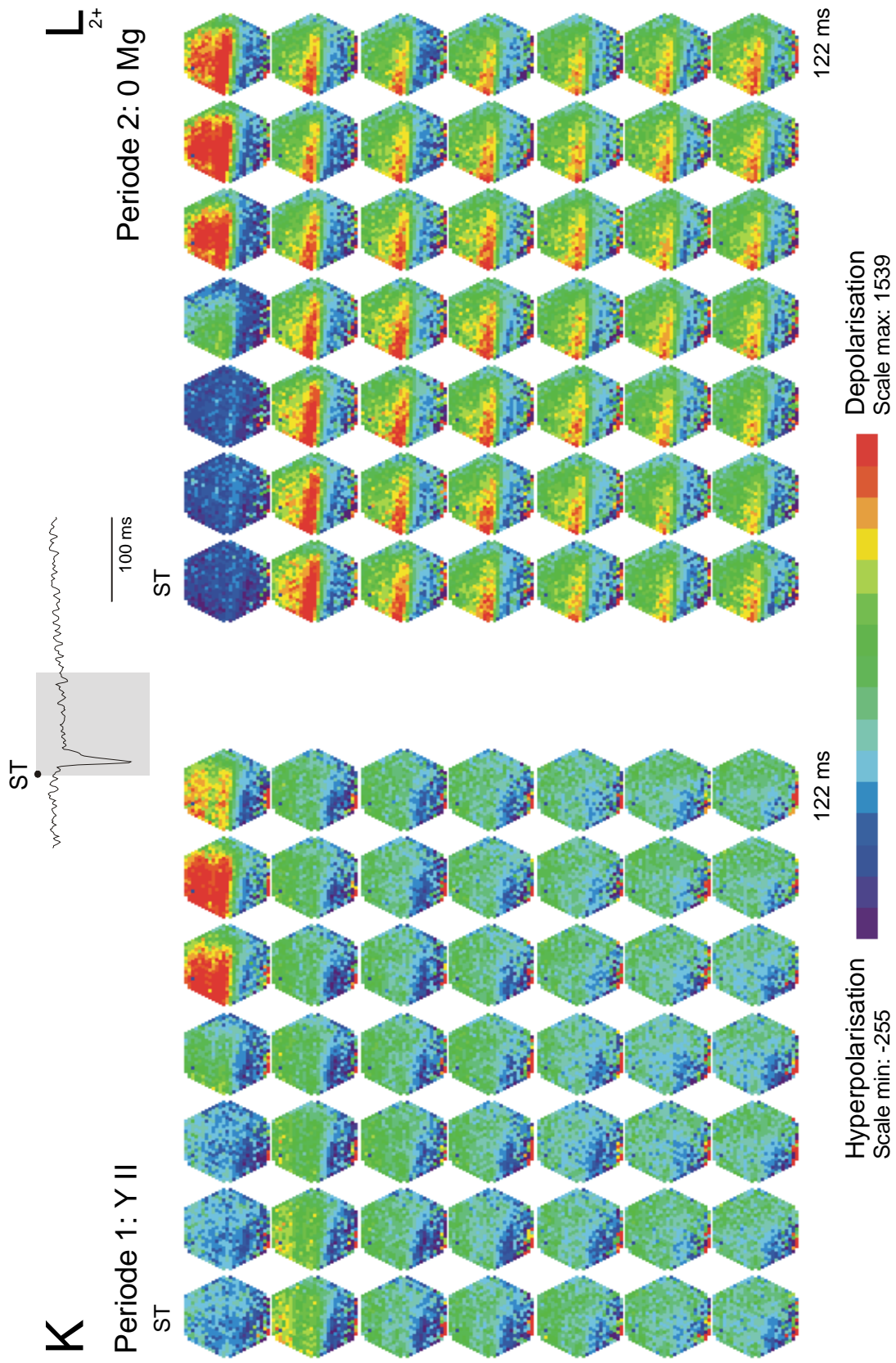


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

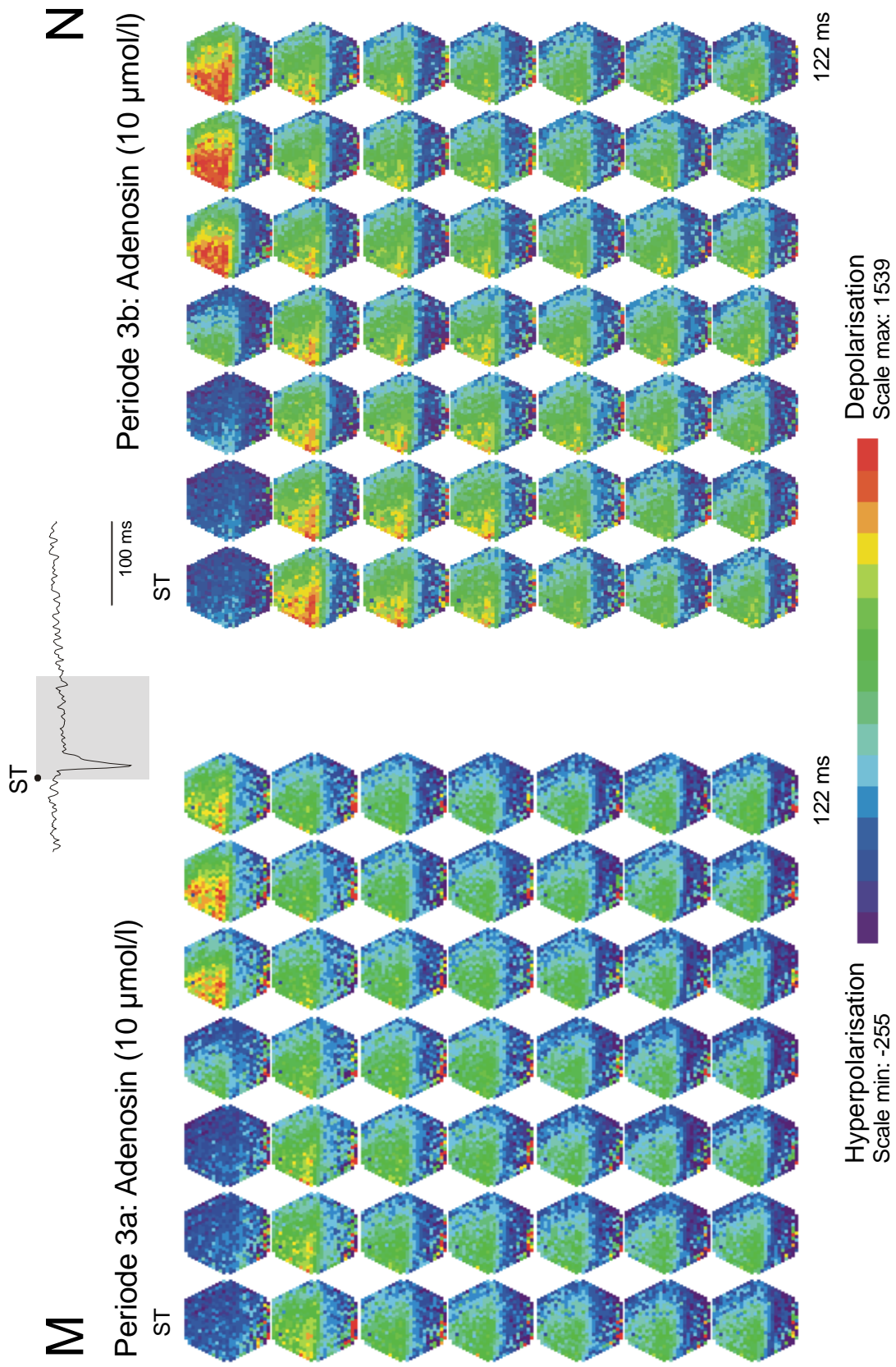


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

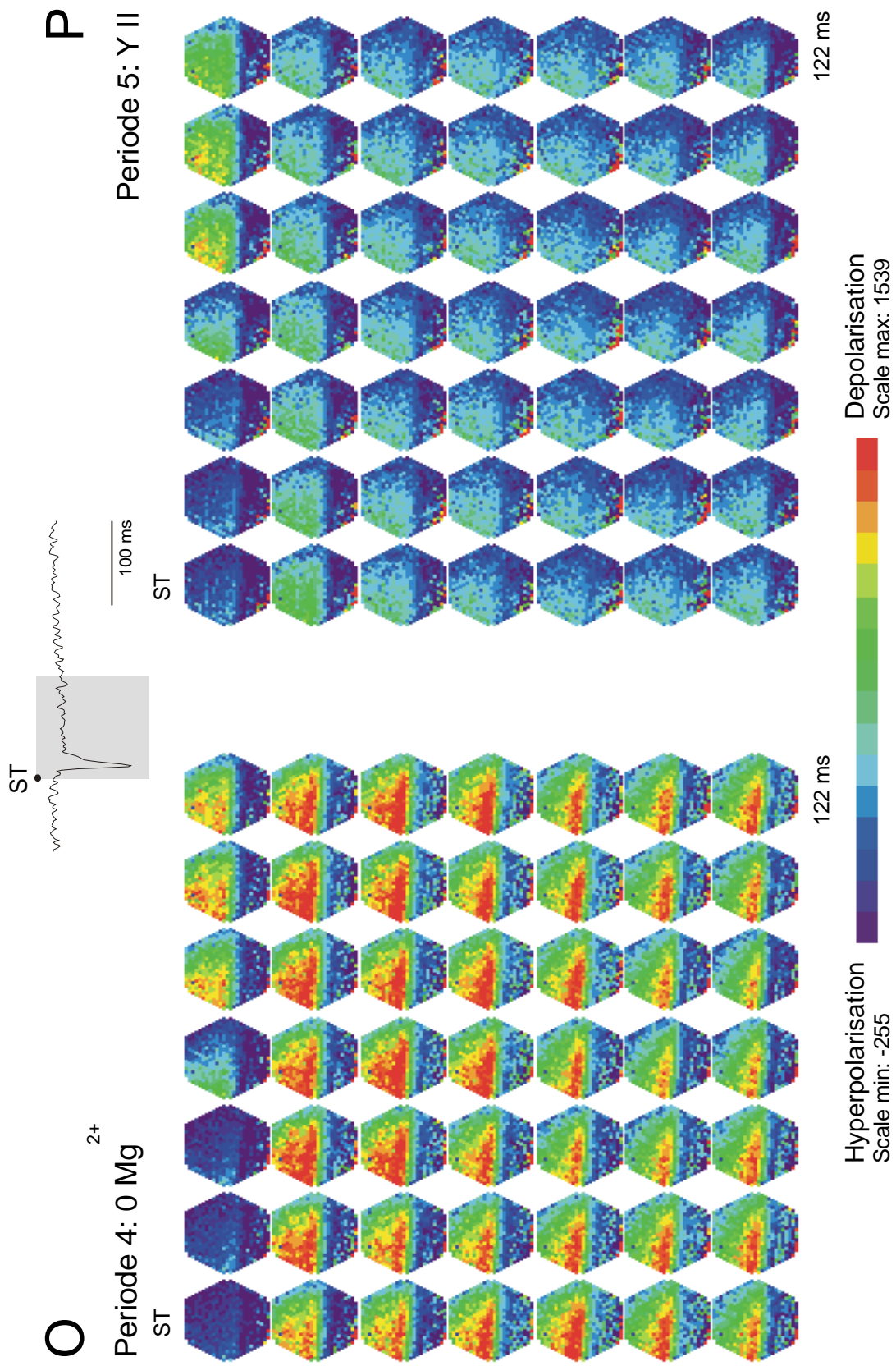


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

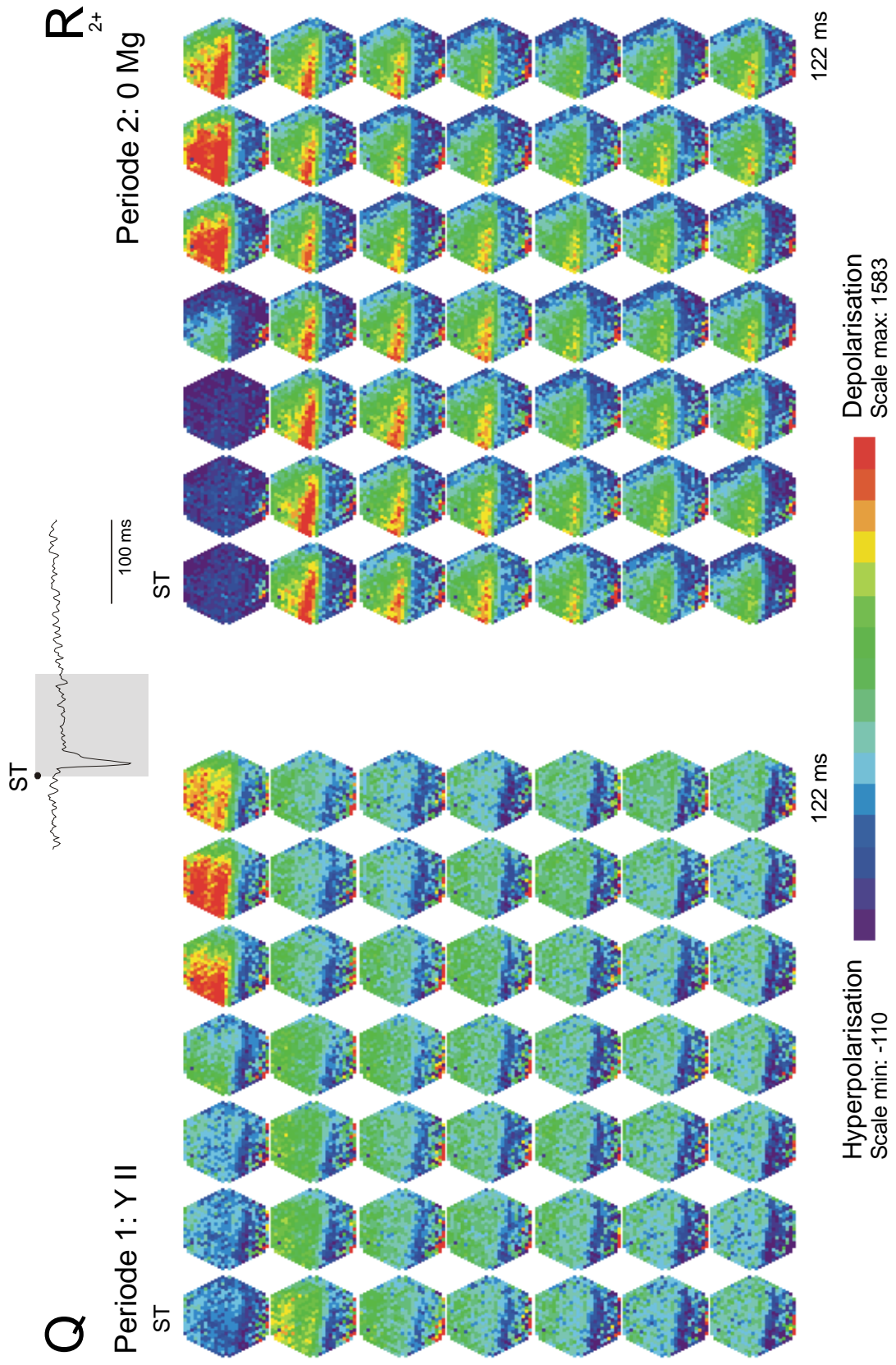


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

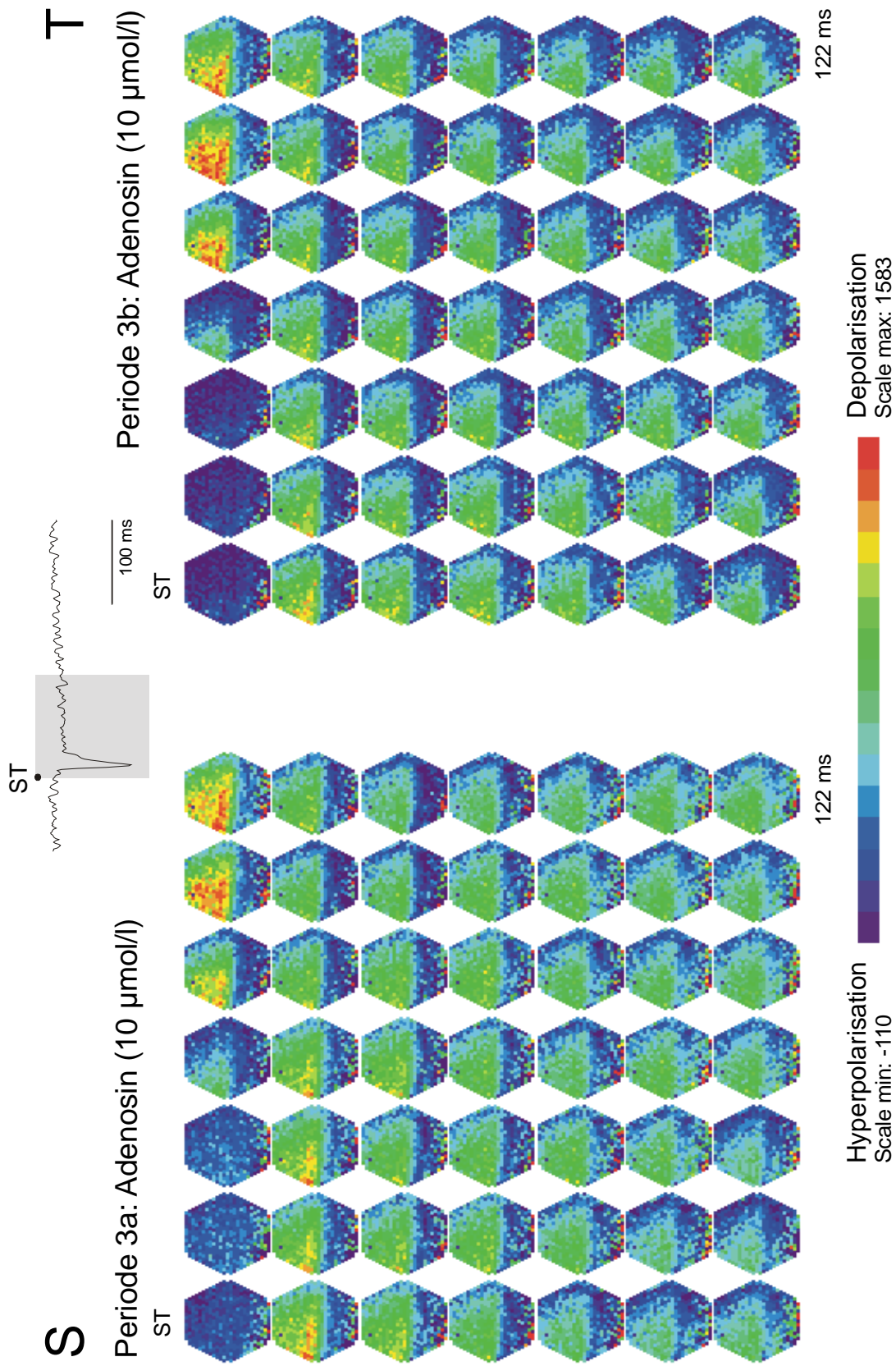


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

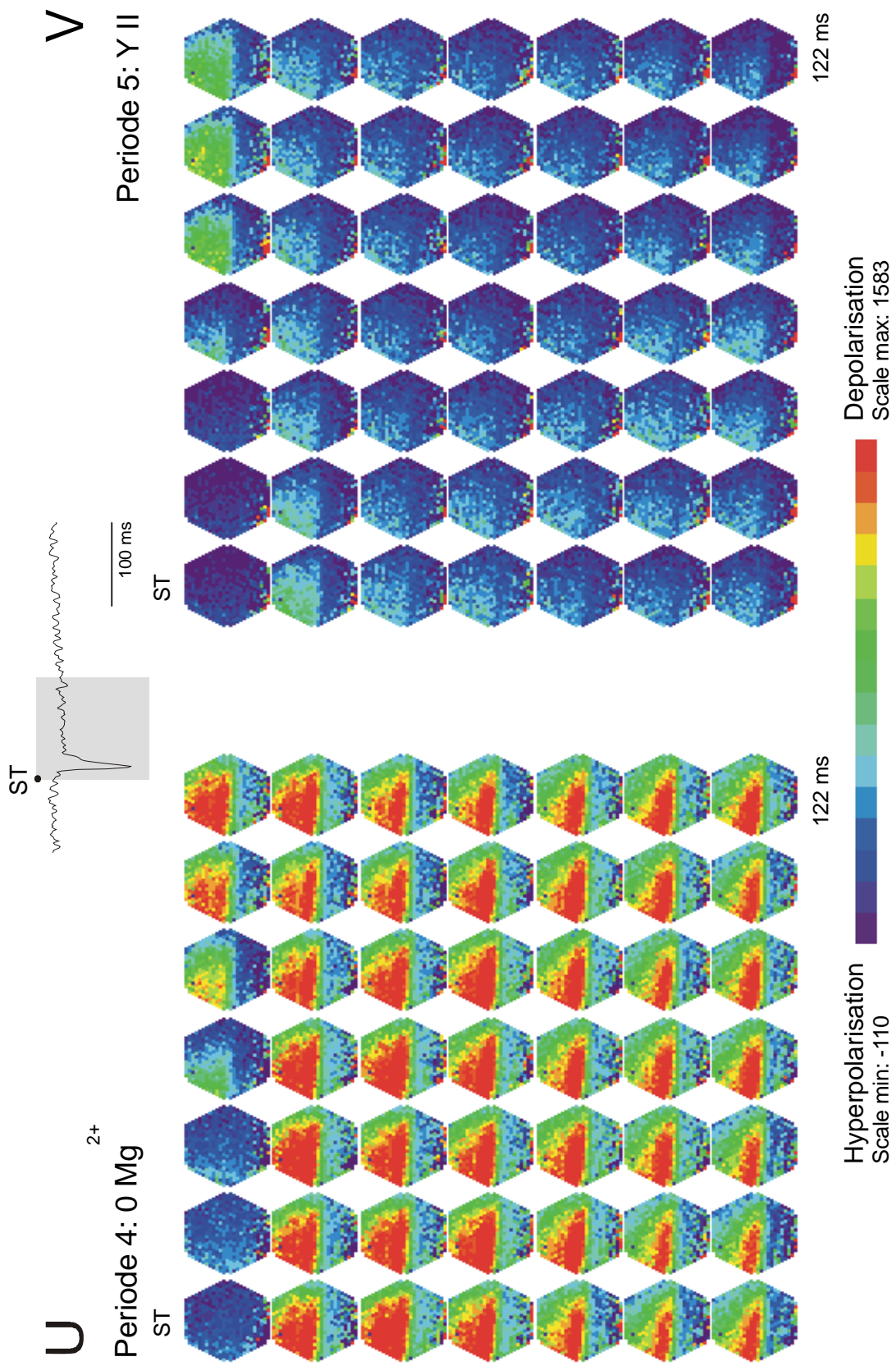


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

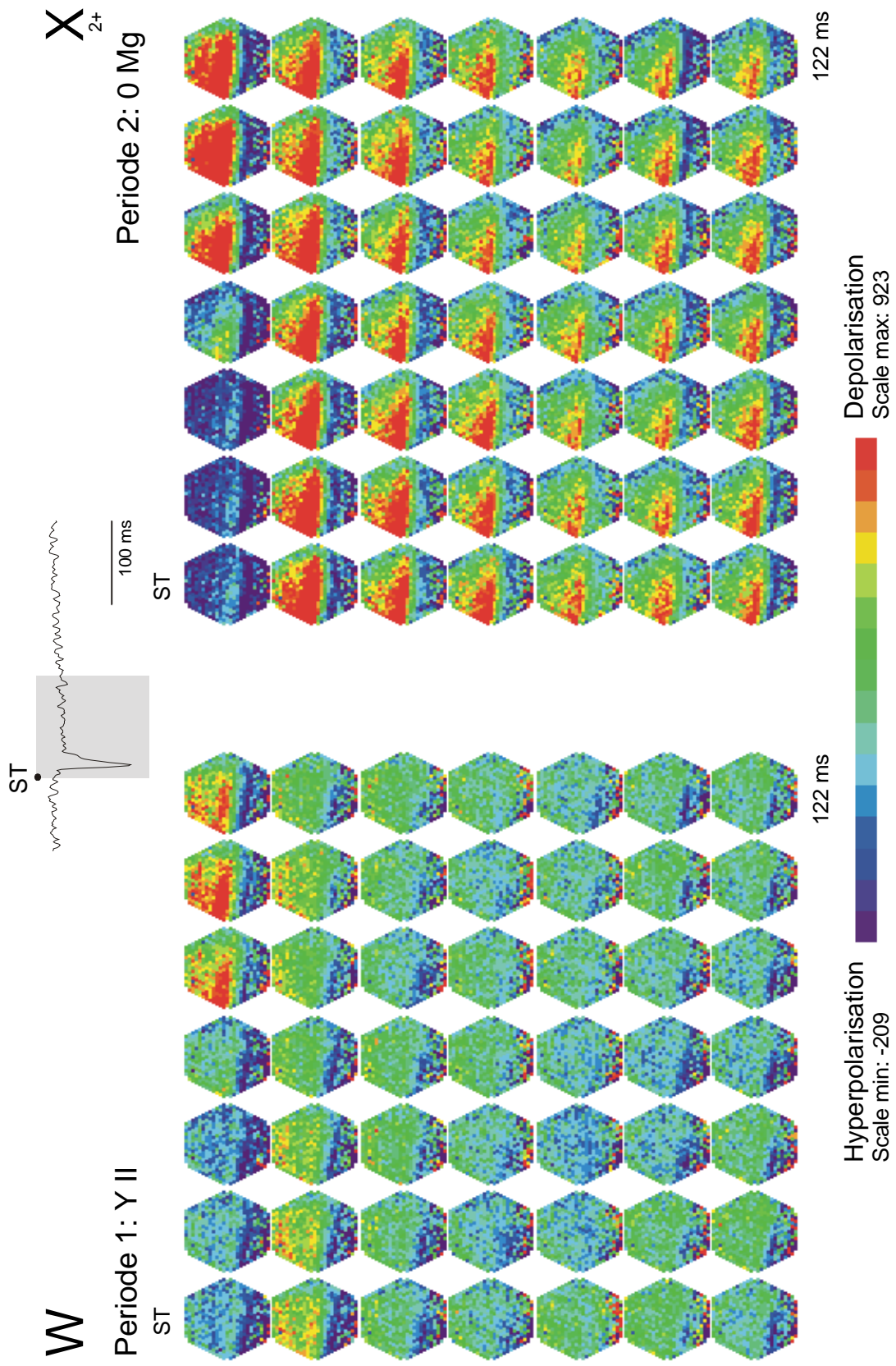


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

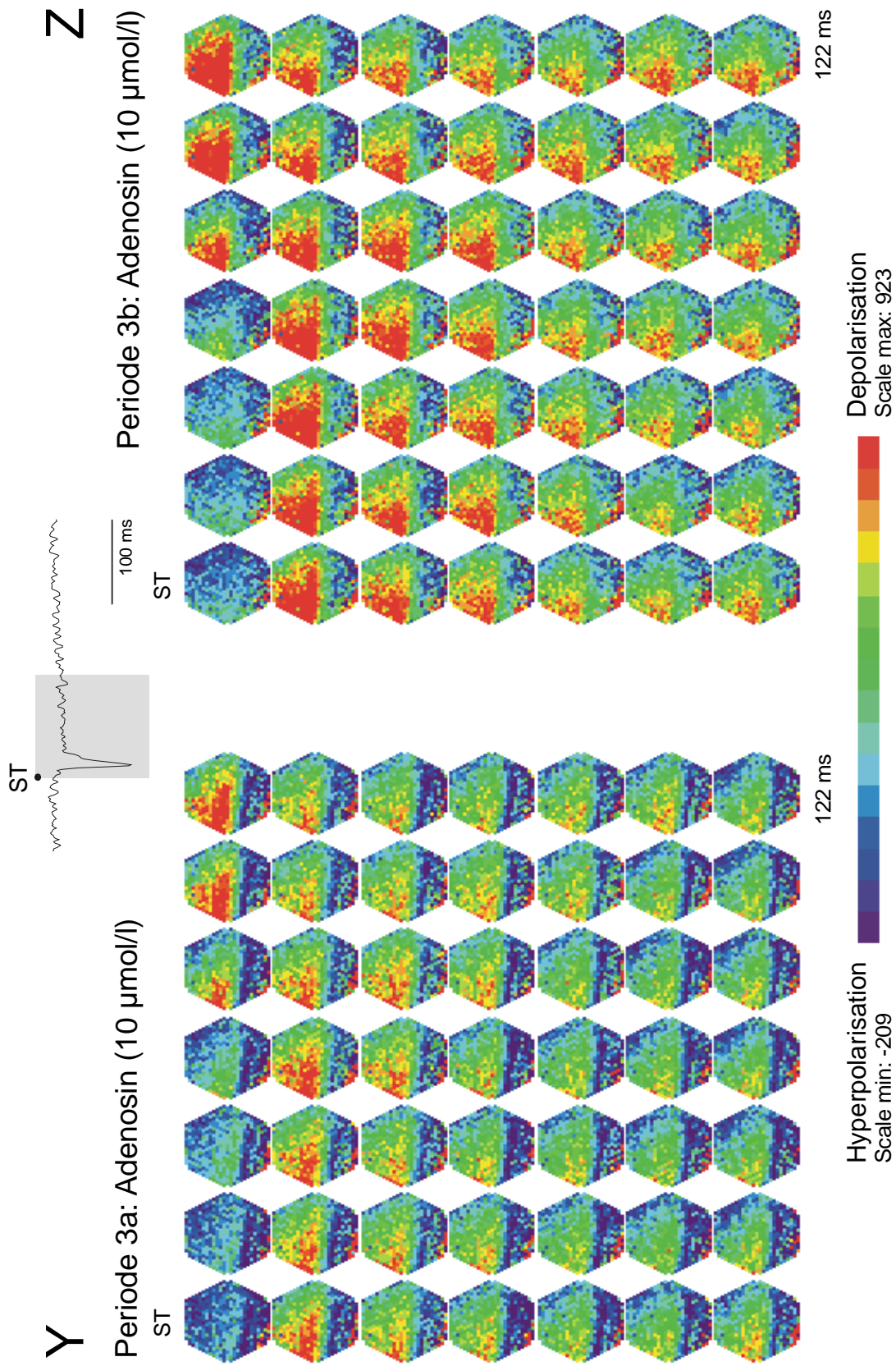


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

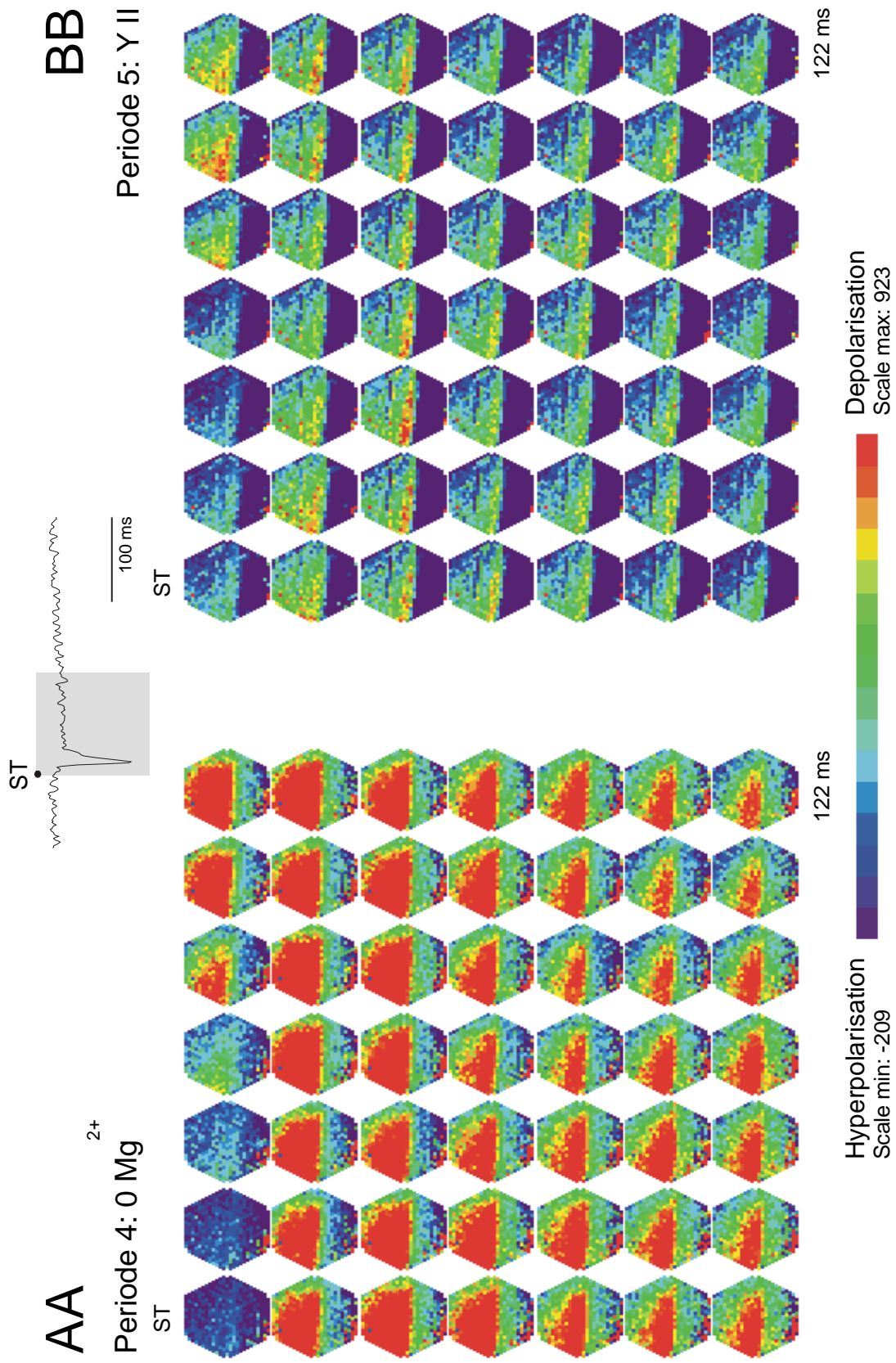


Abb.: 3-27 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

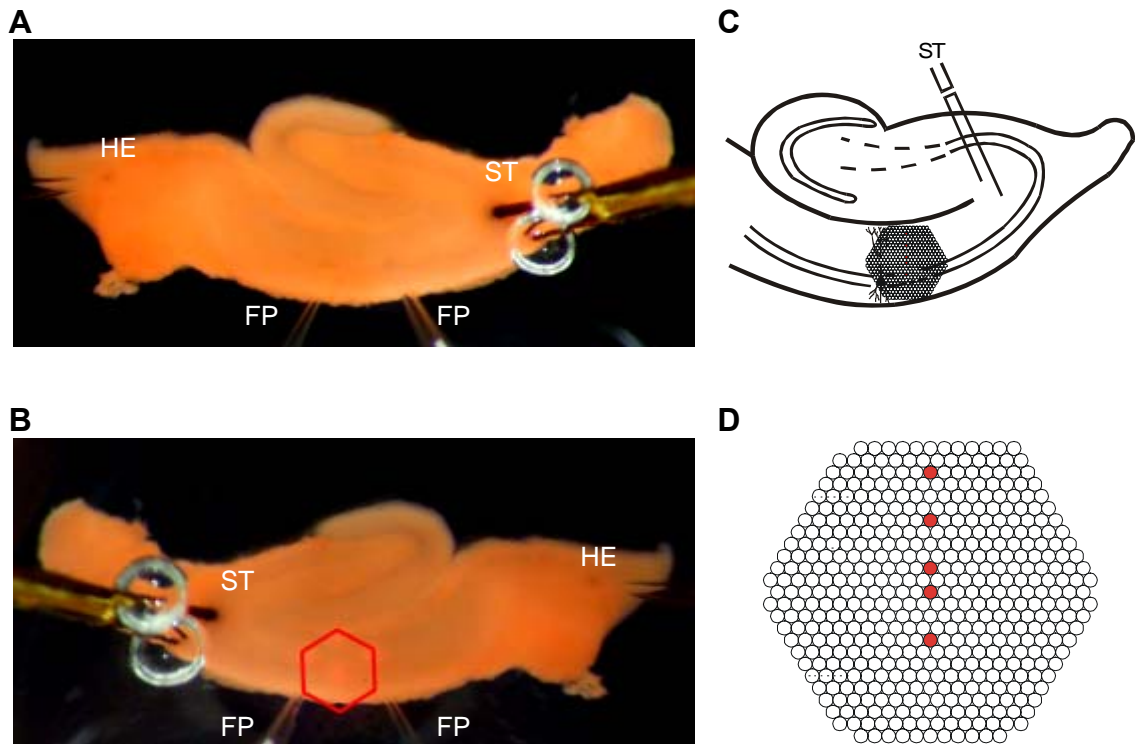


Abb.3-28:

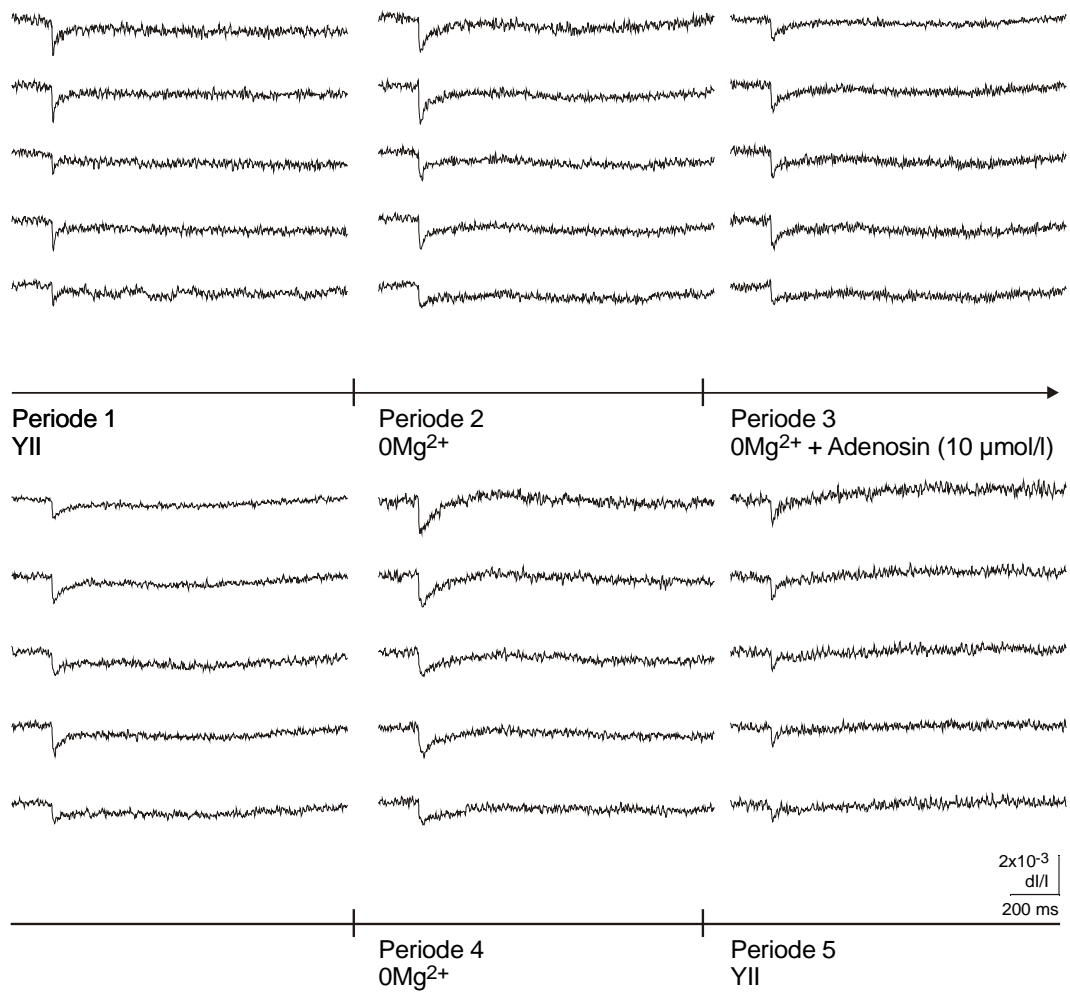
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

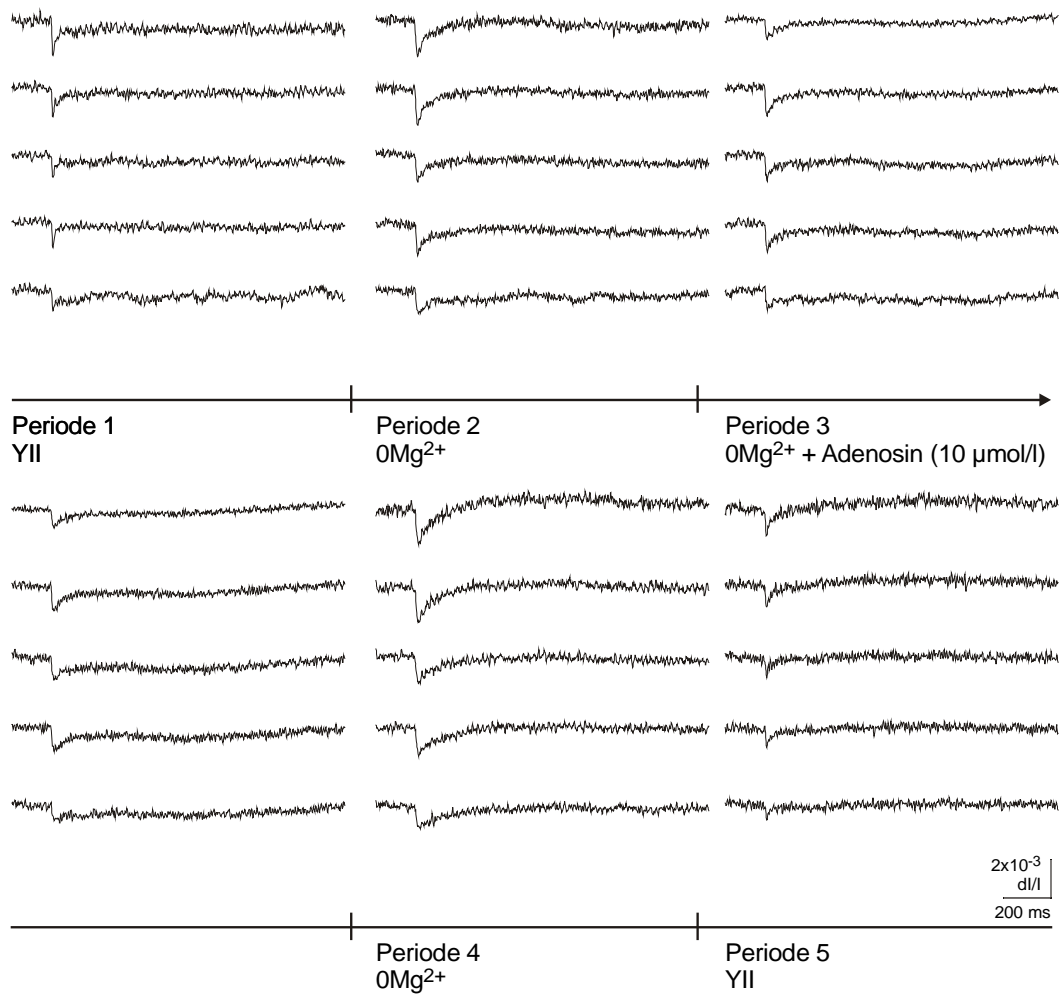
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



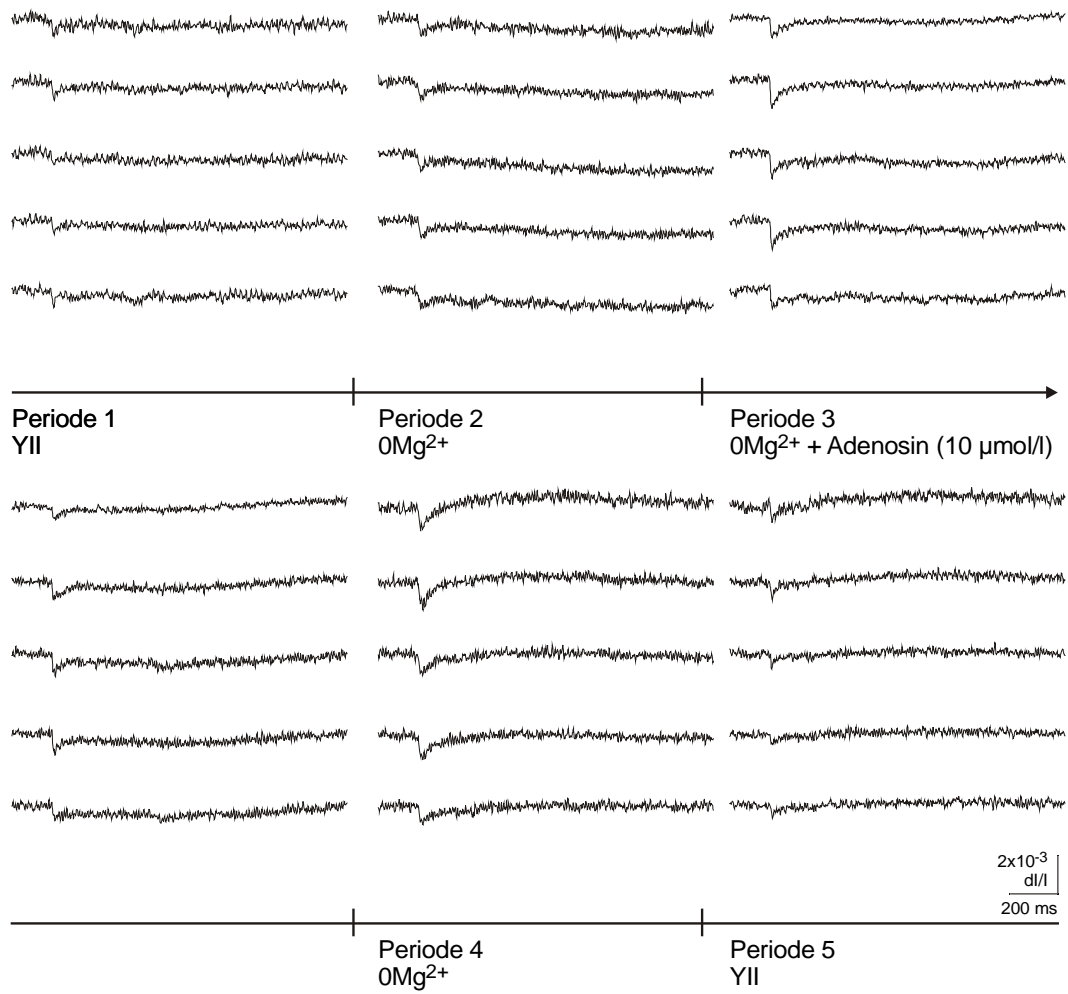
E

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



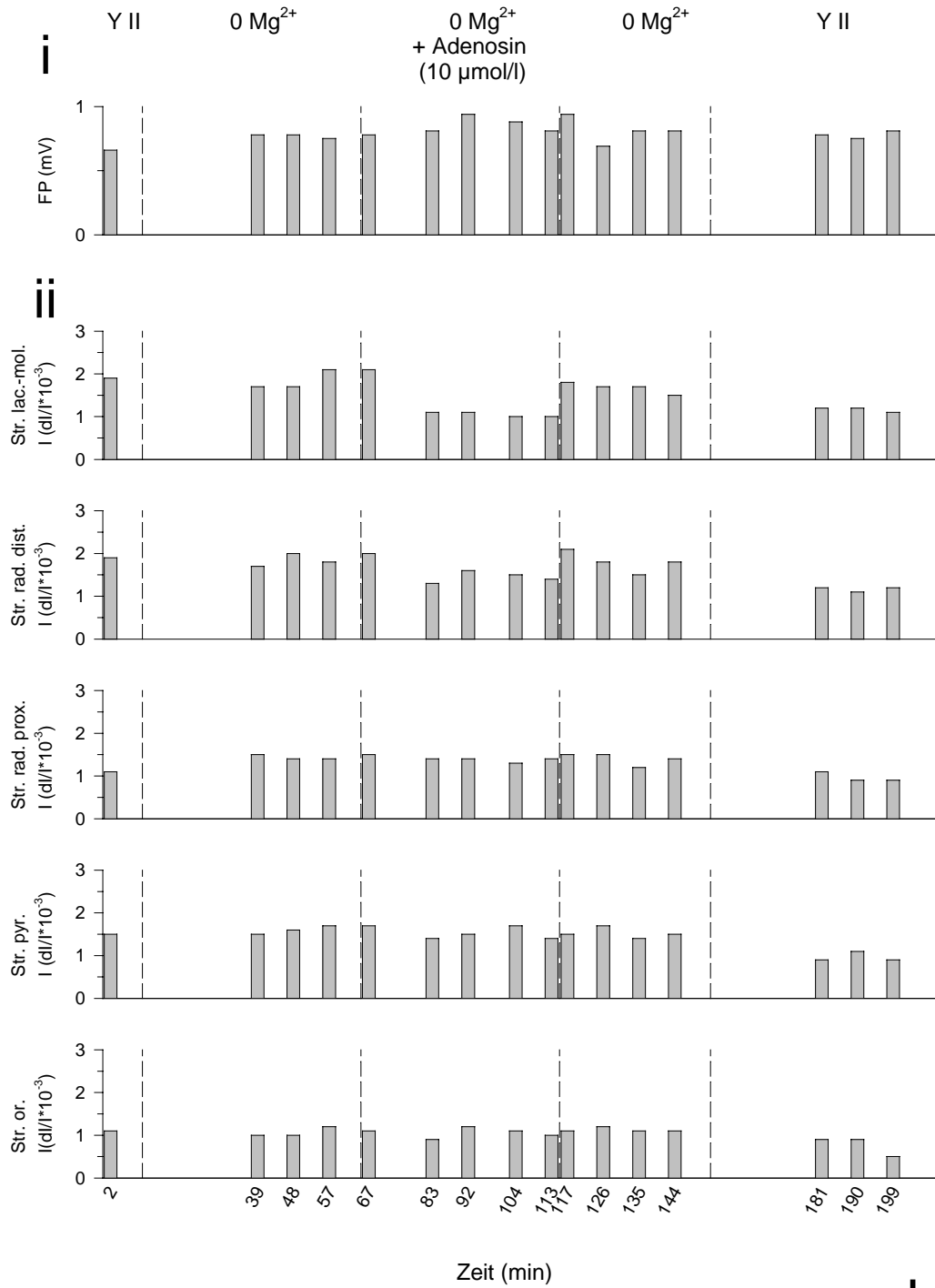
F

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



G

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



H

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

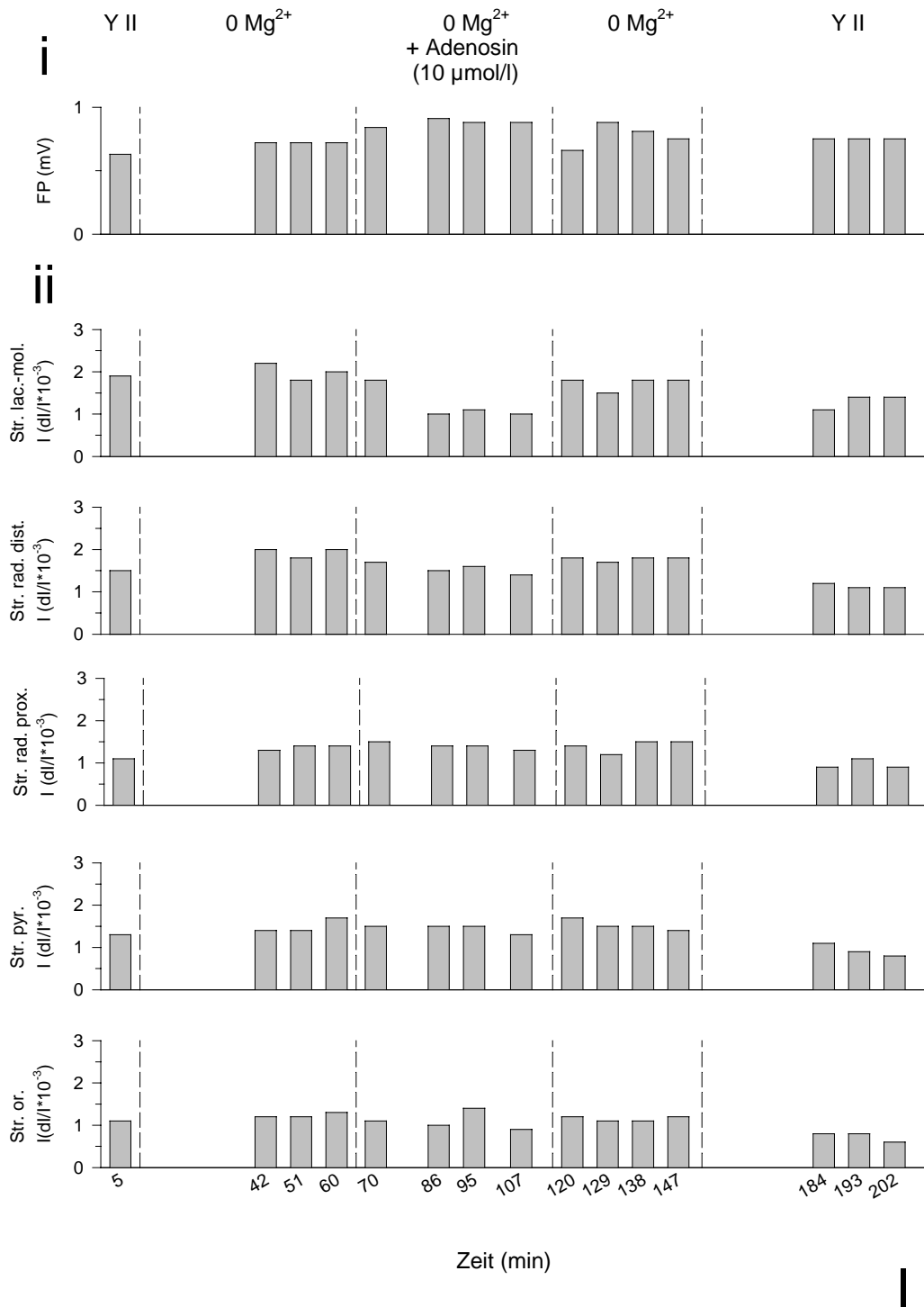
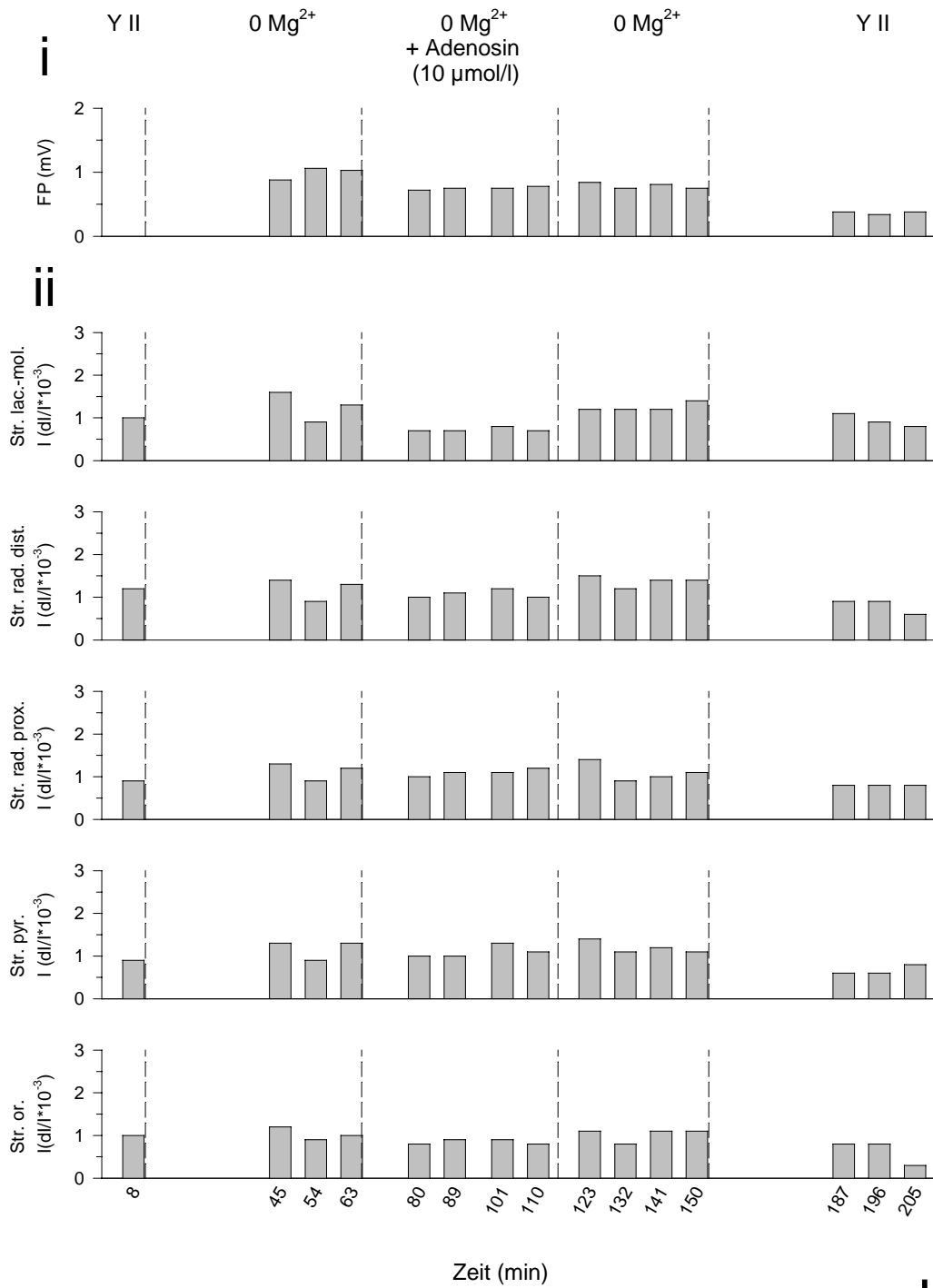


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

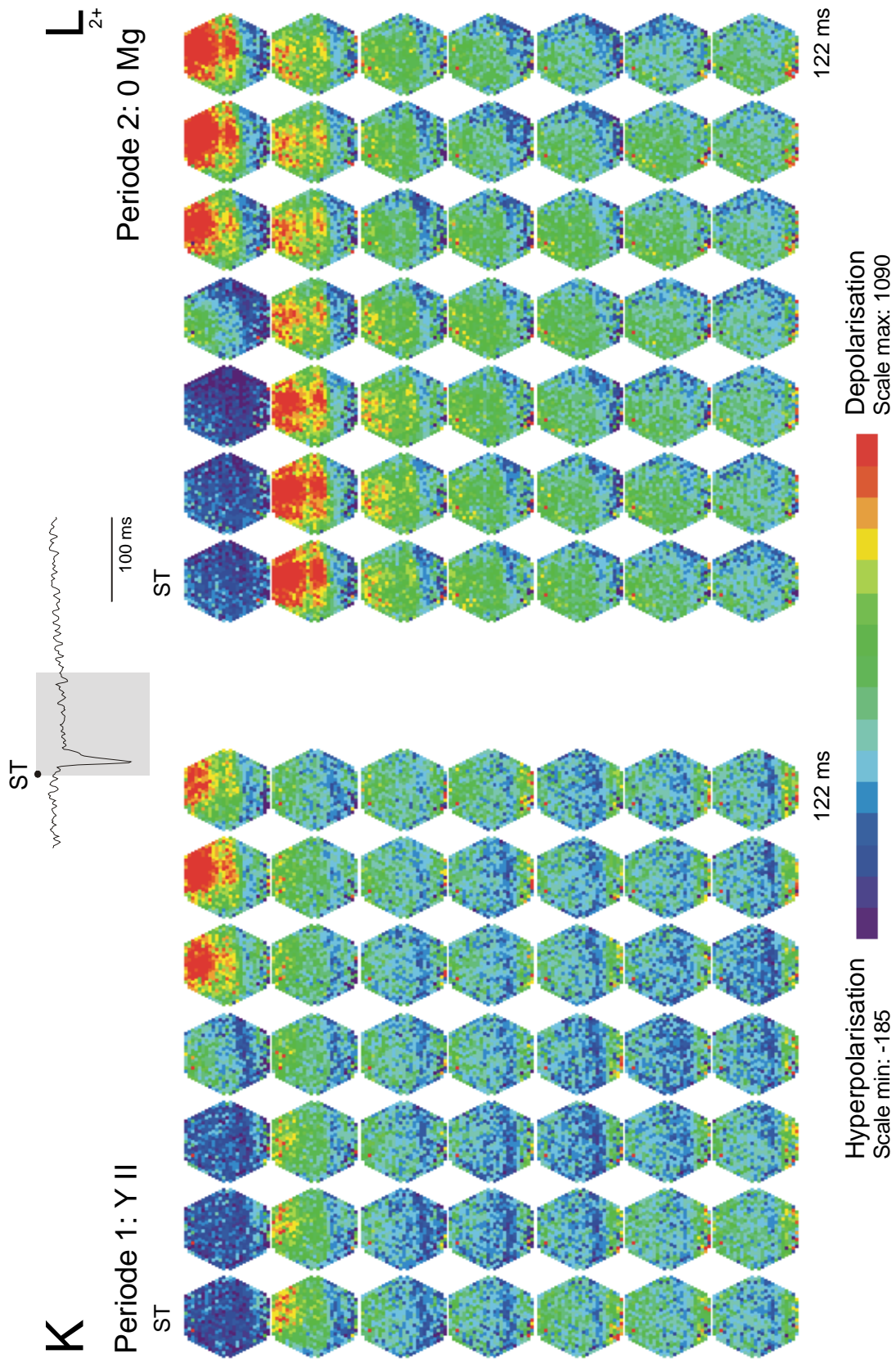


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

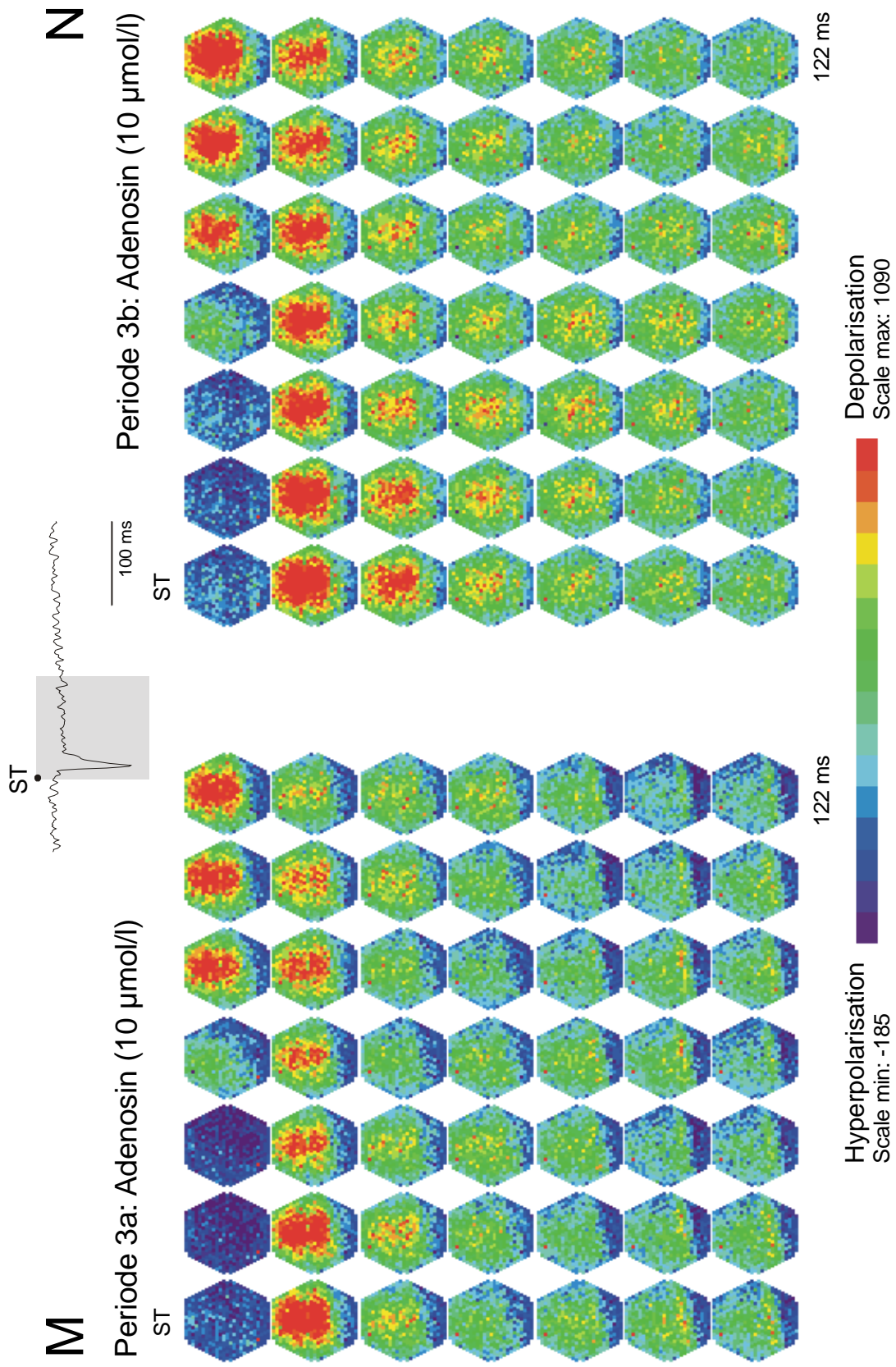


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

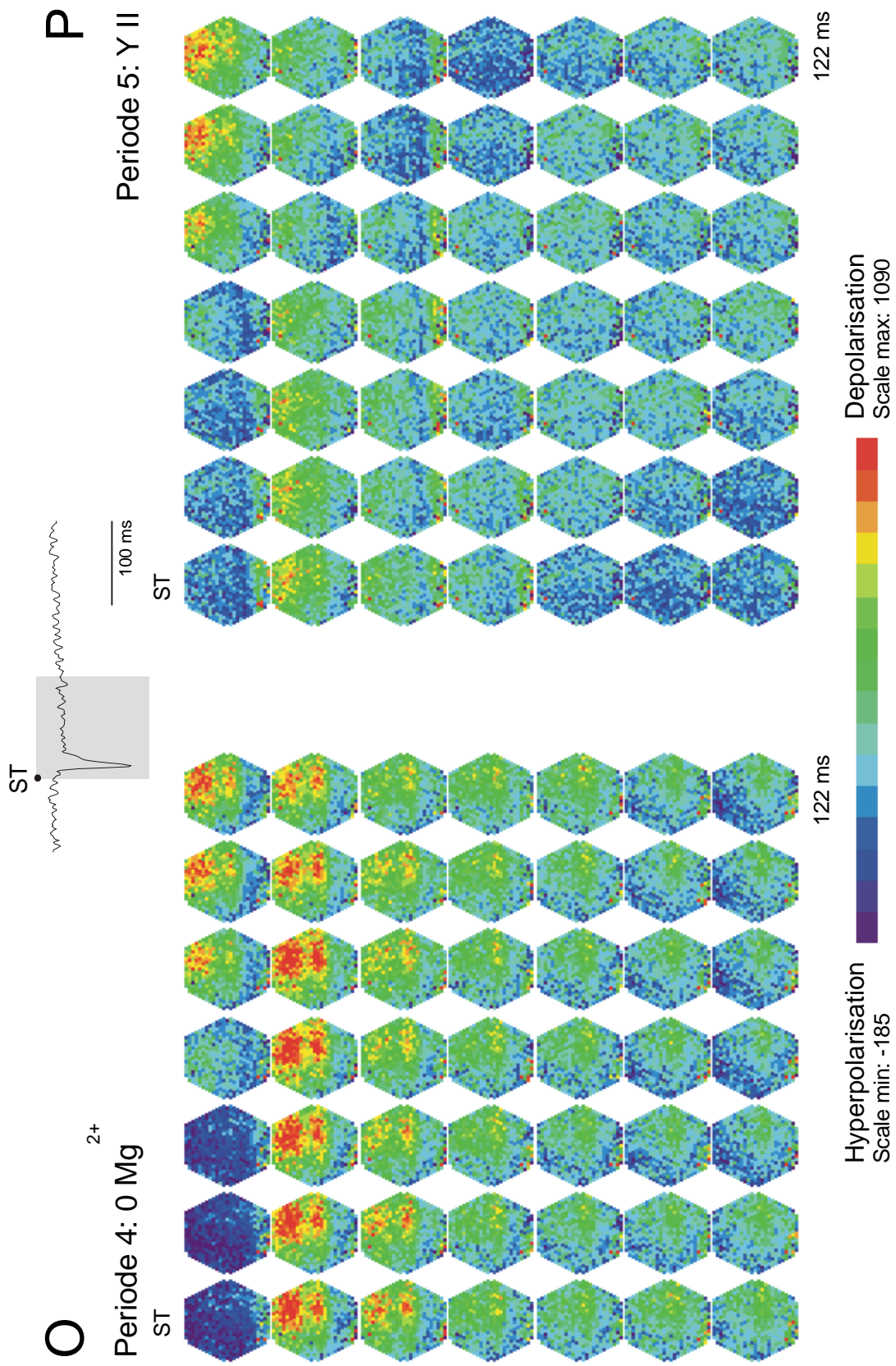


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

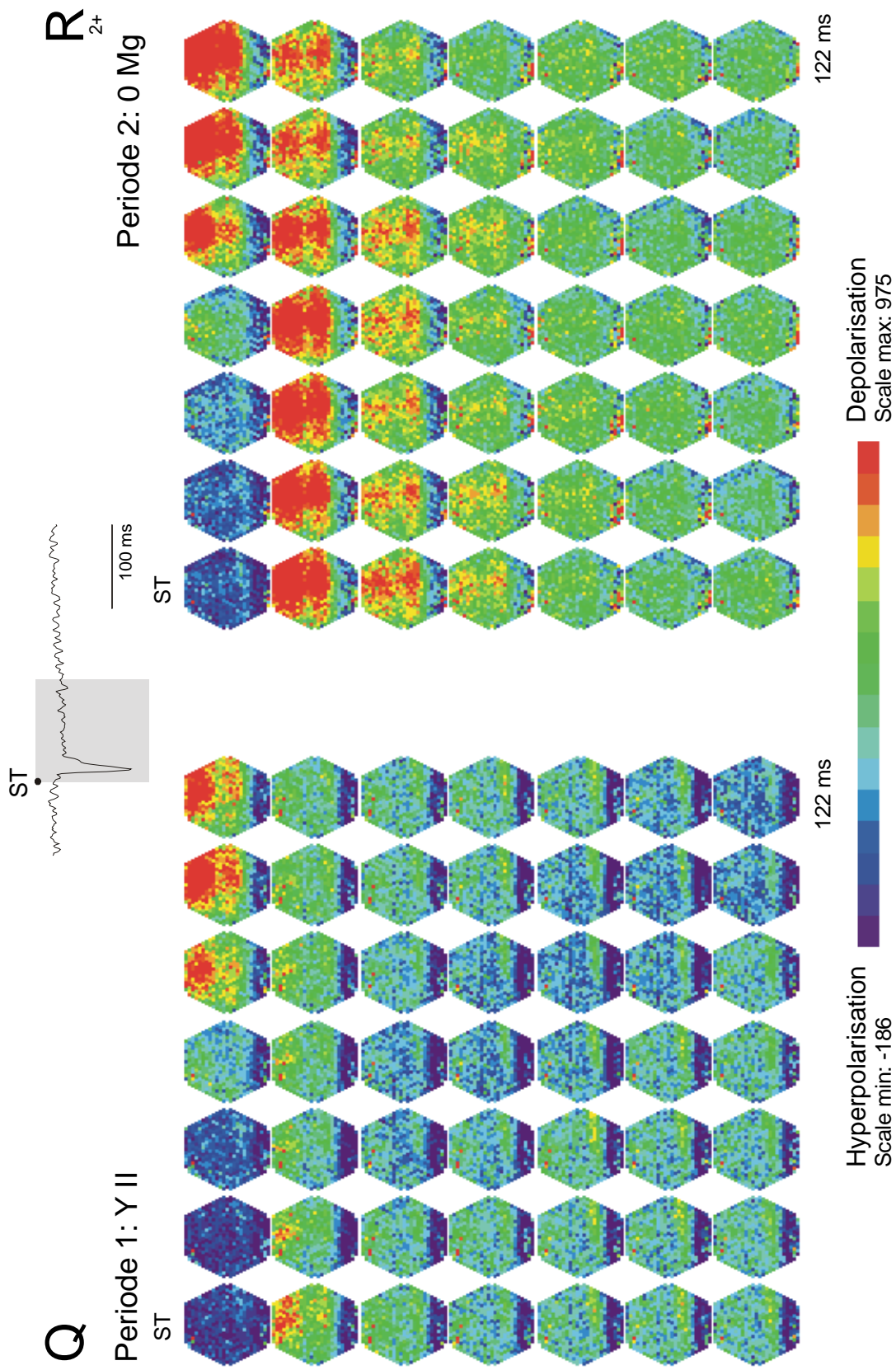


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

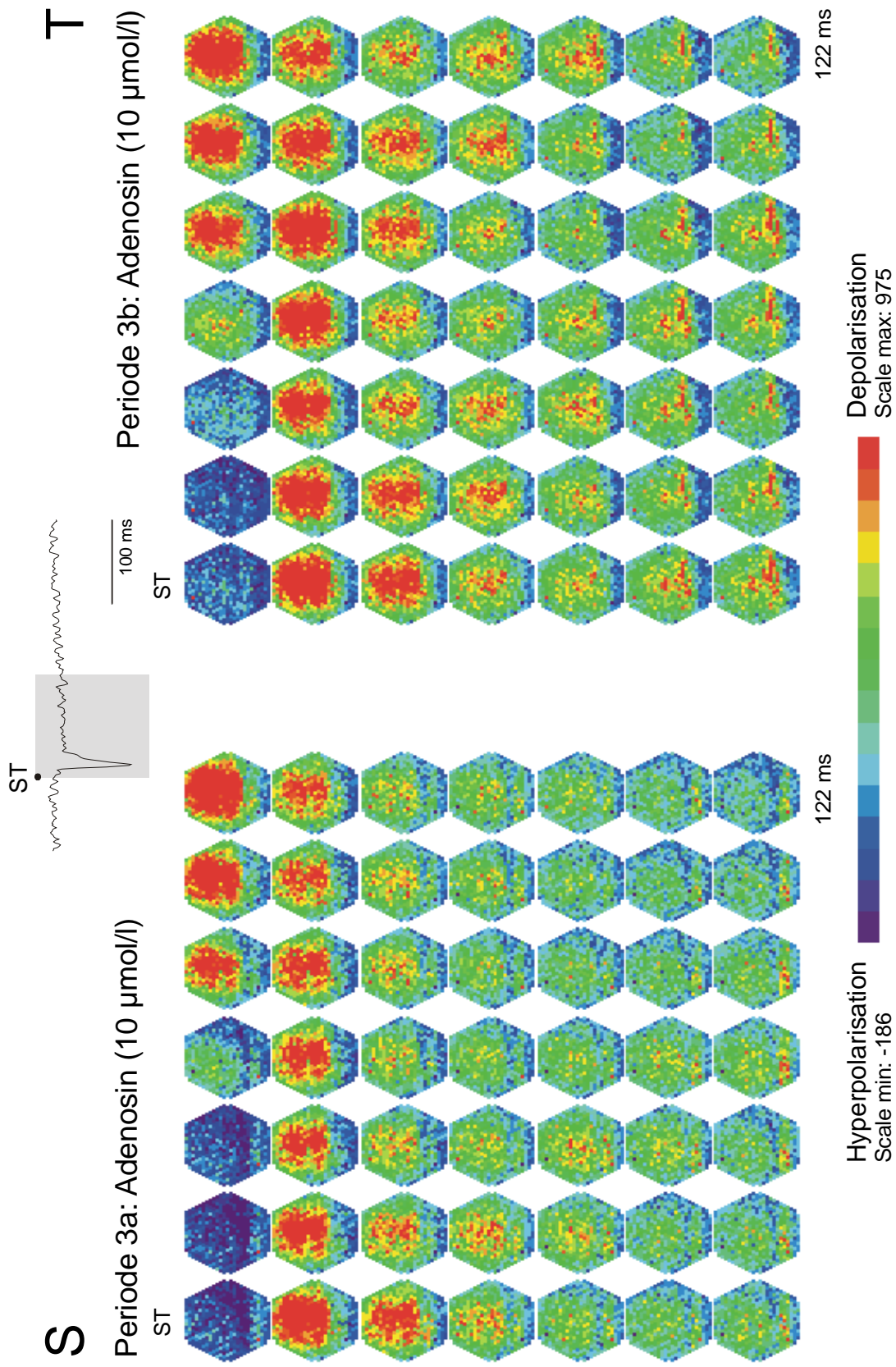


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

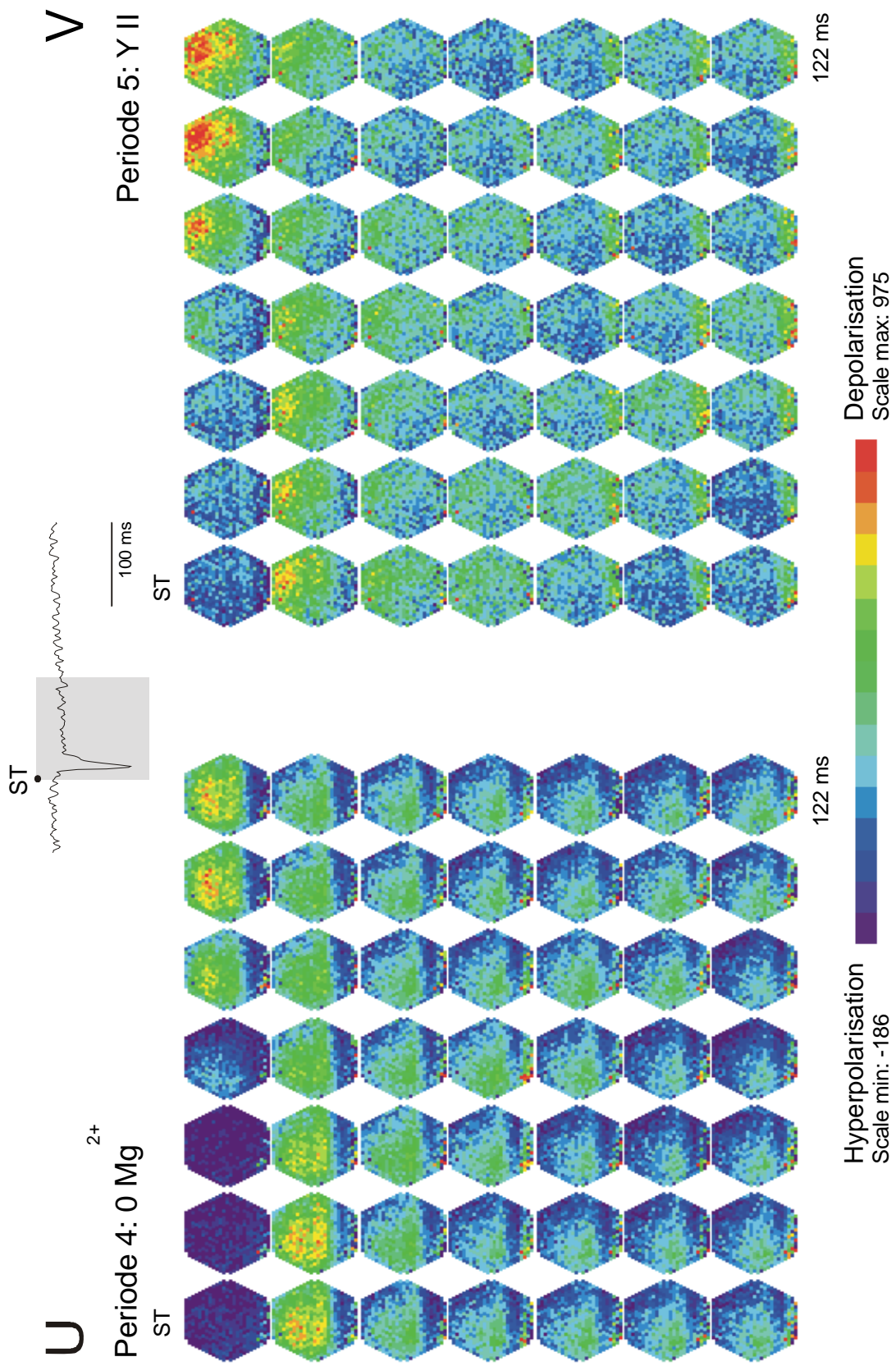


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

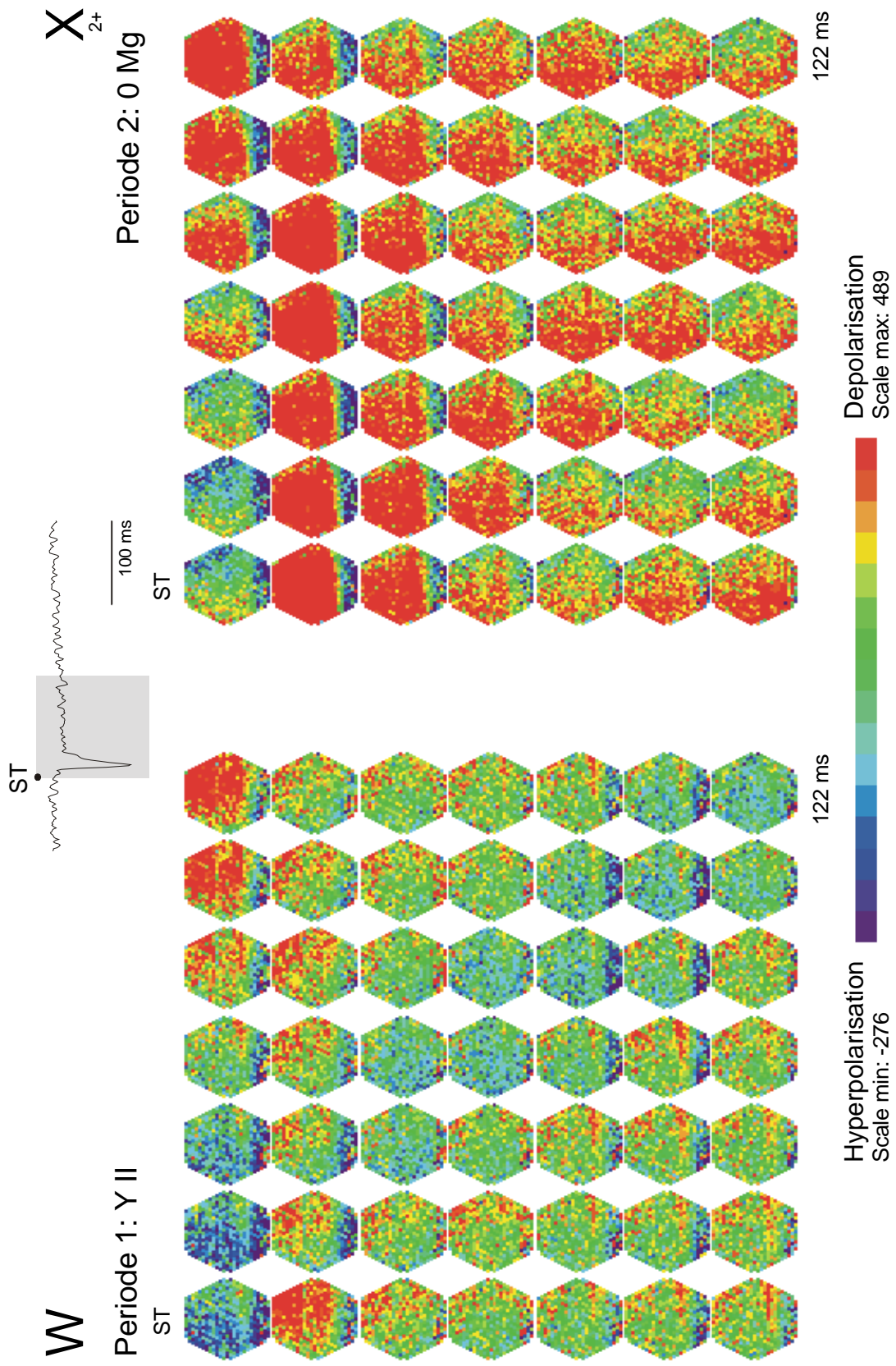


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

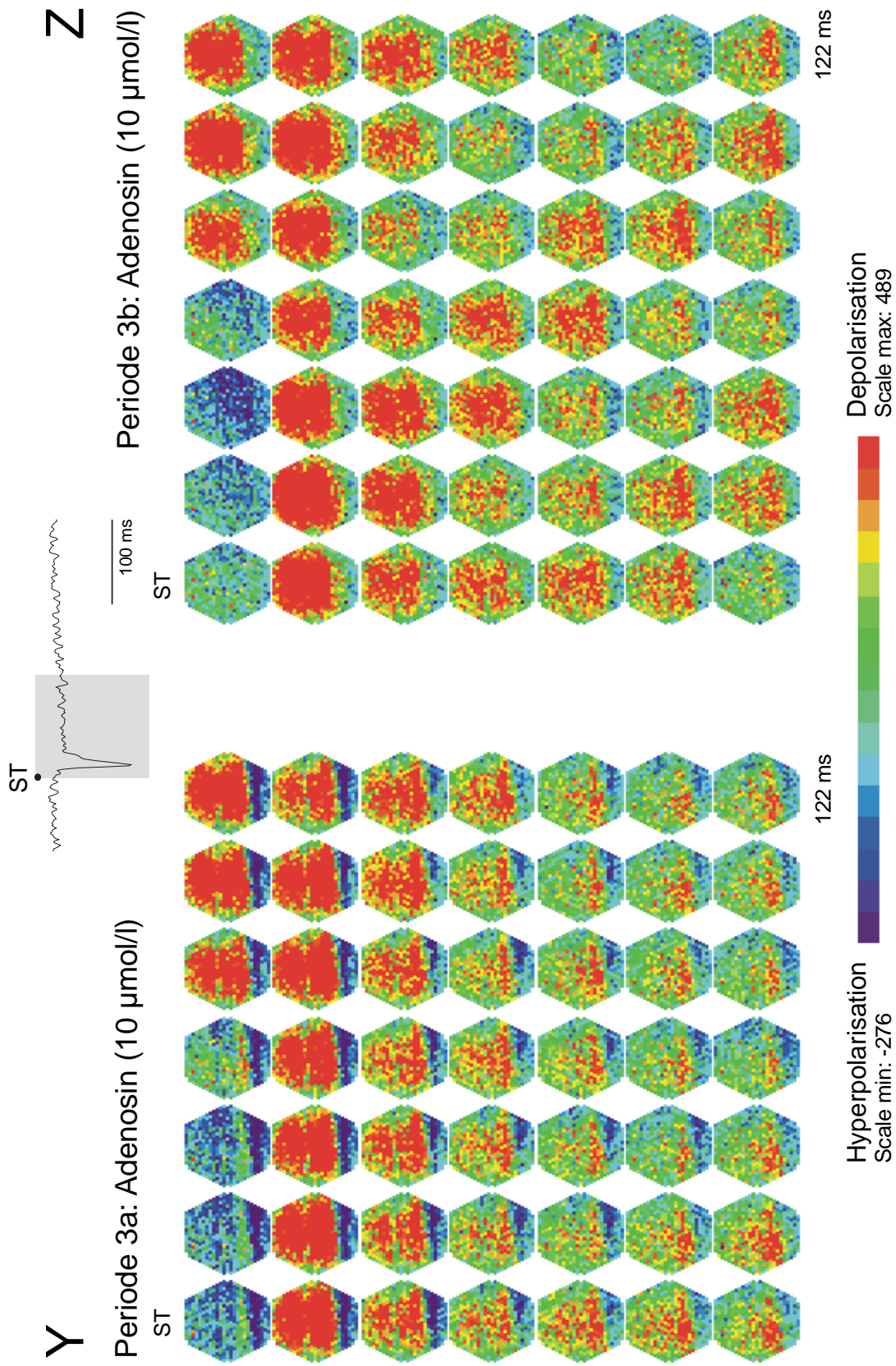


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

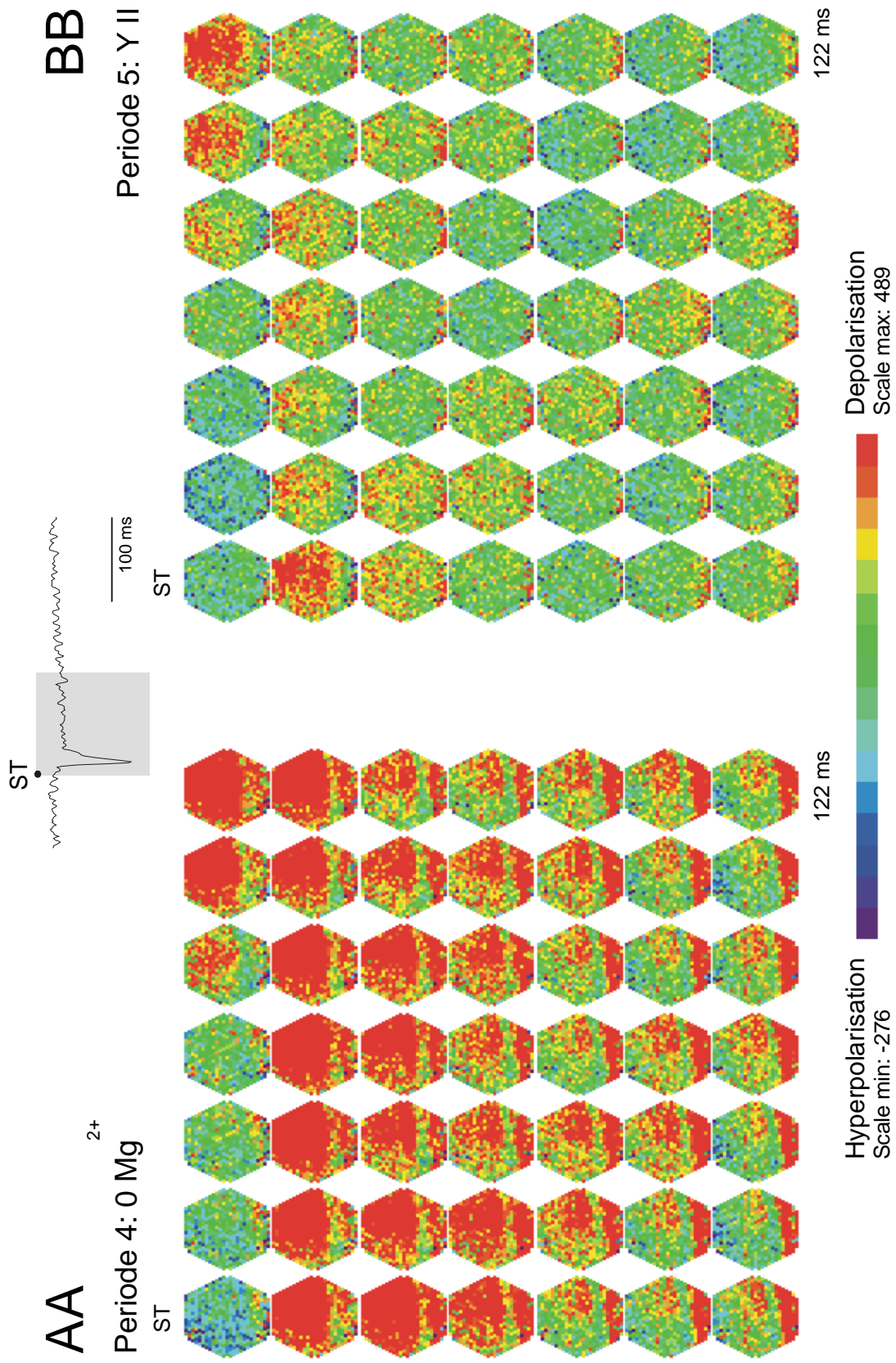


Abb.: 3-28 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

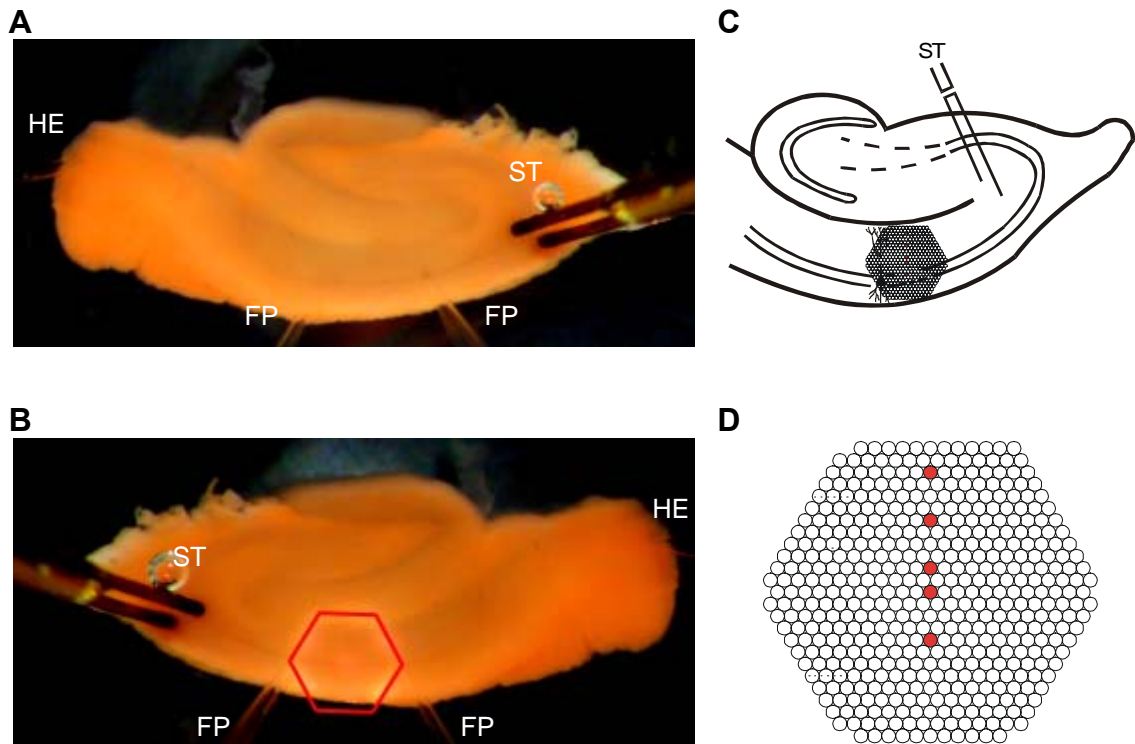


Abb.3-29:

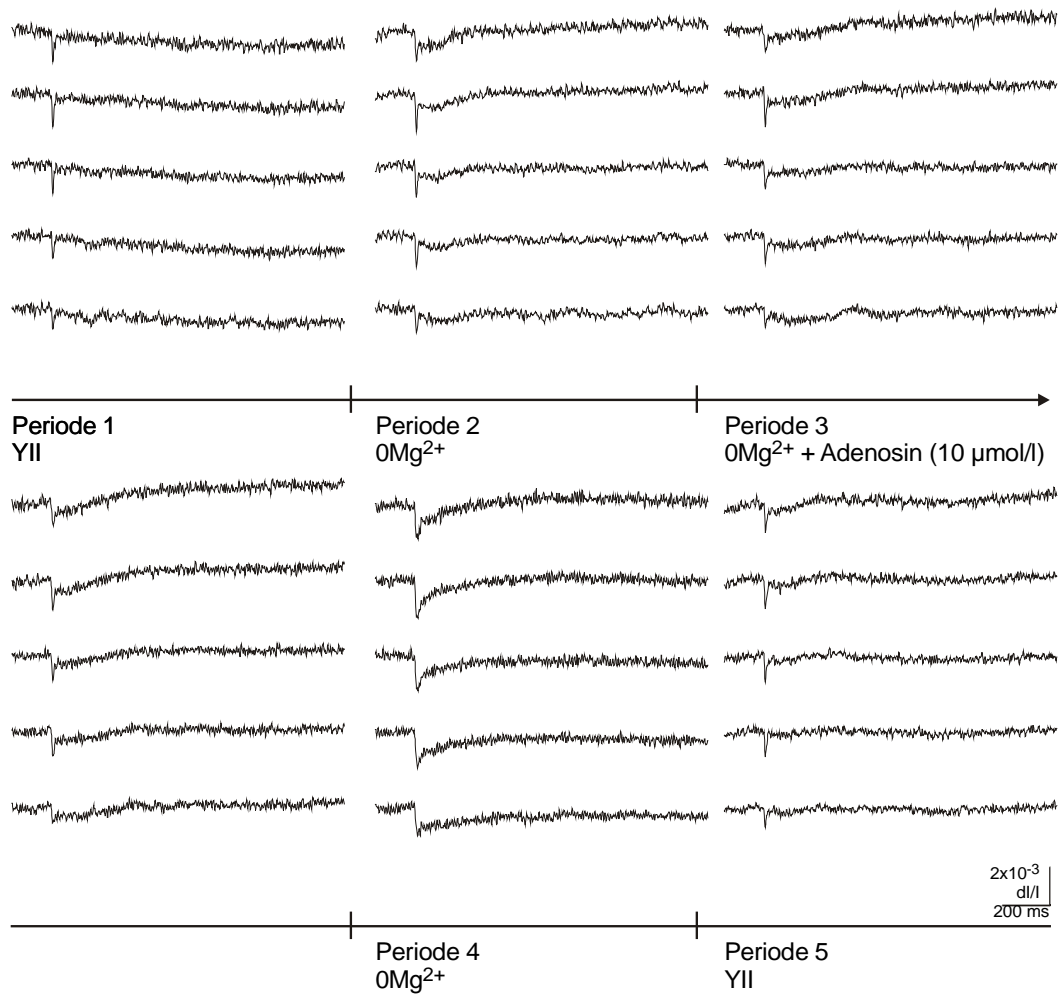
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

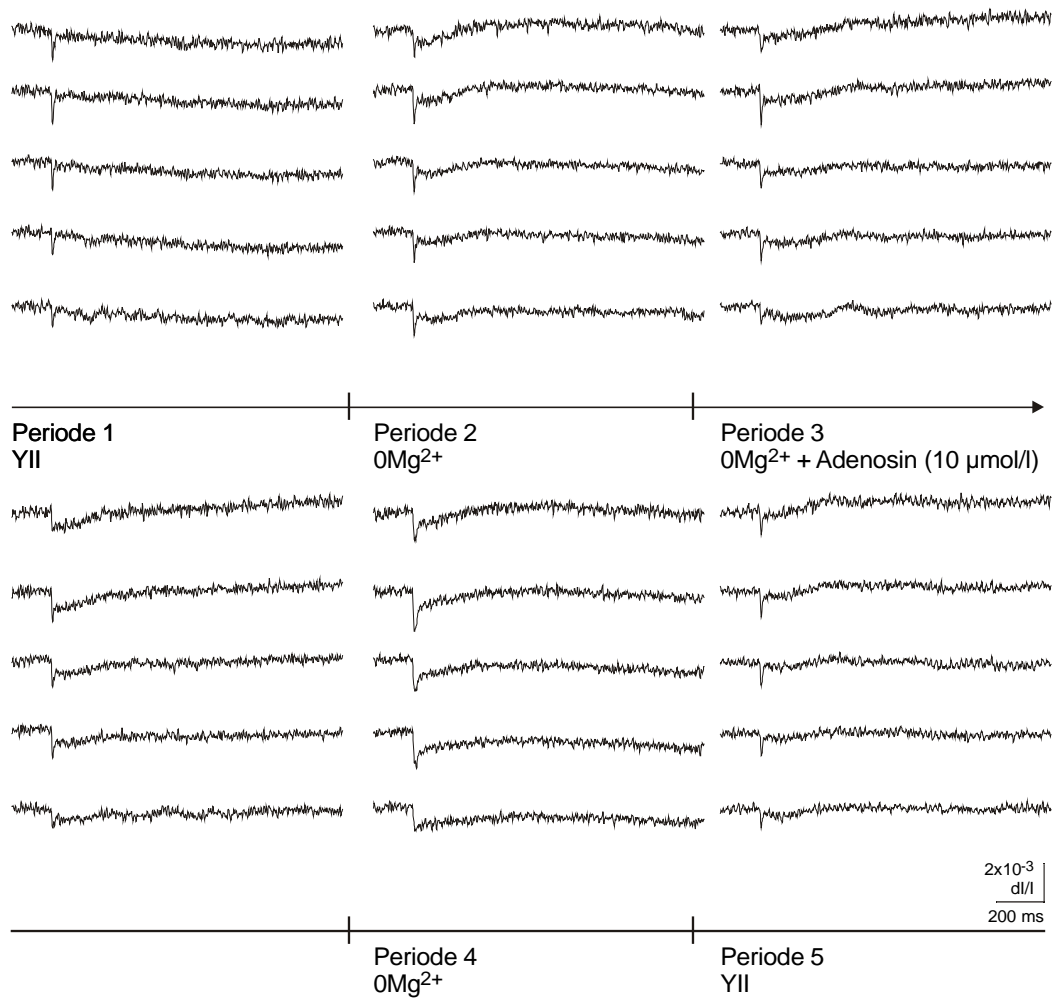
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



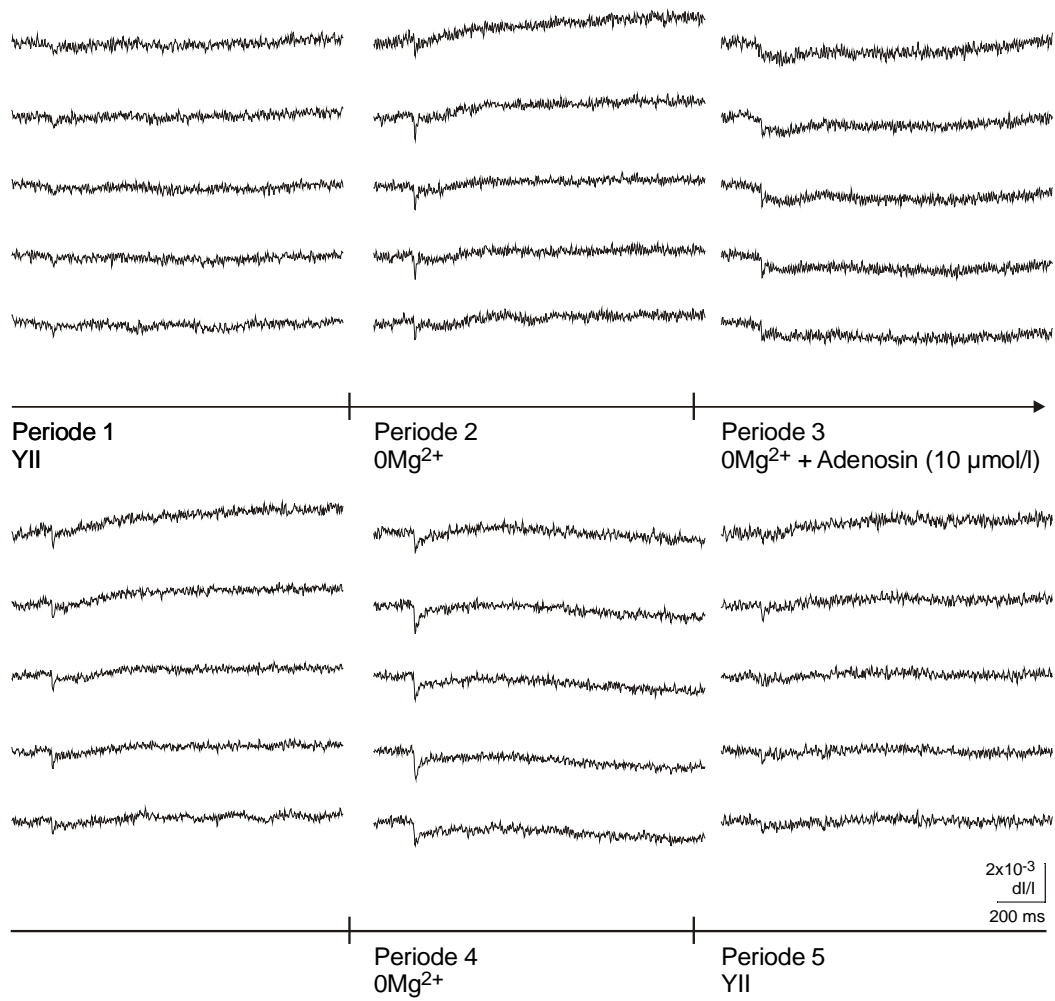
E

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



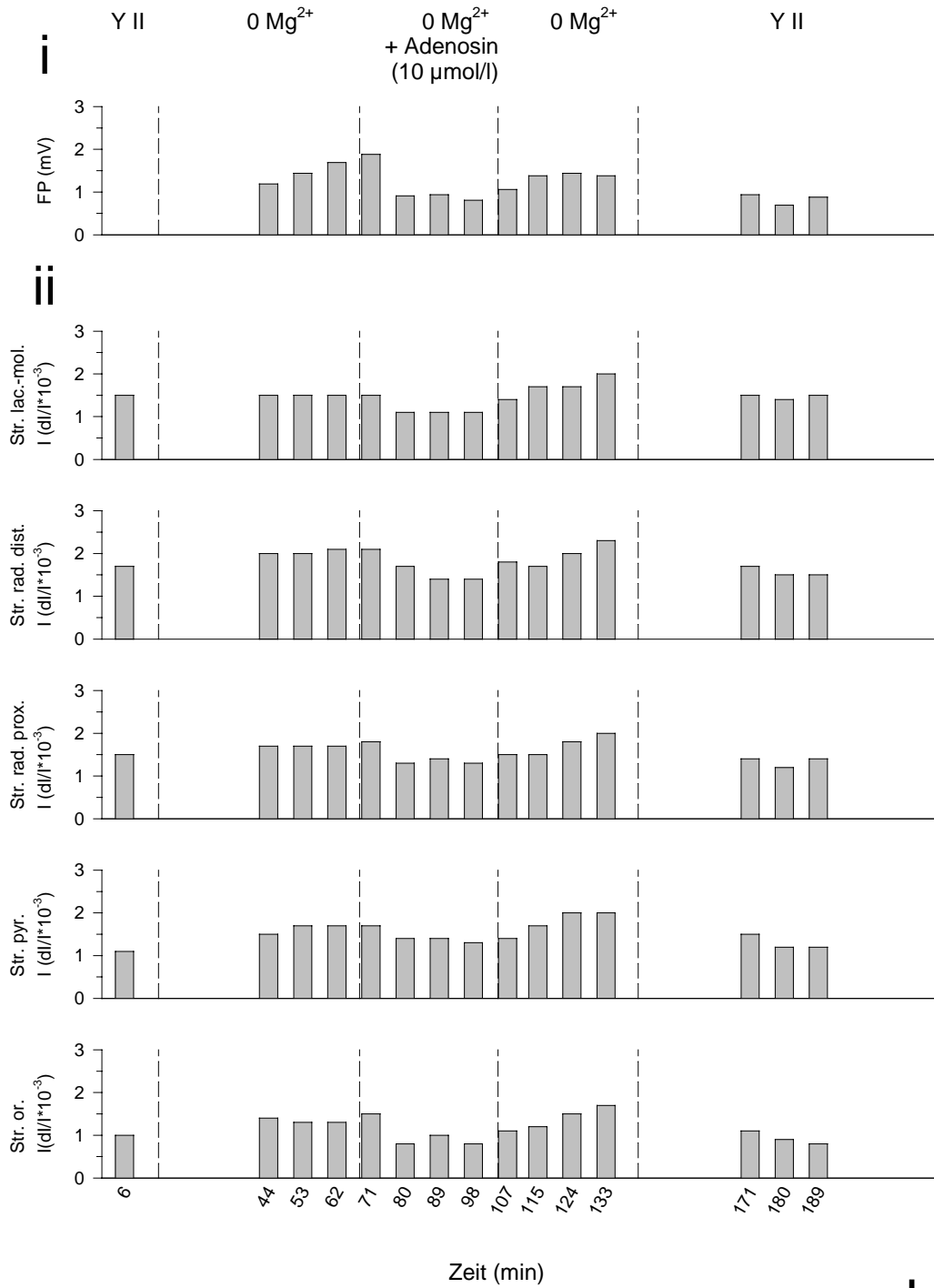
F

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



G

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



H

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

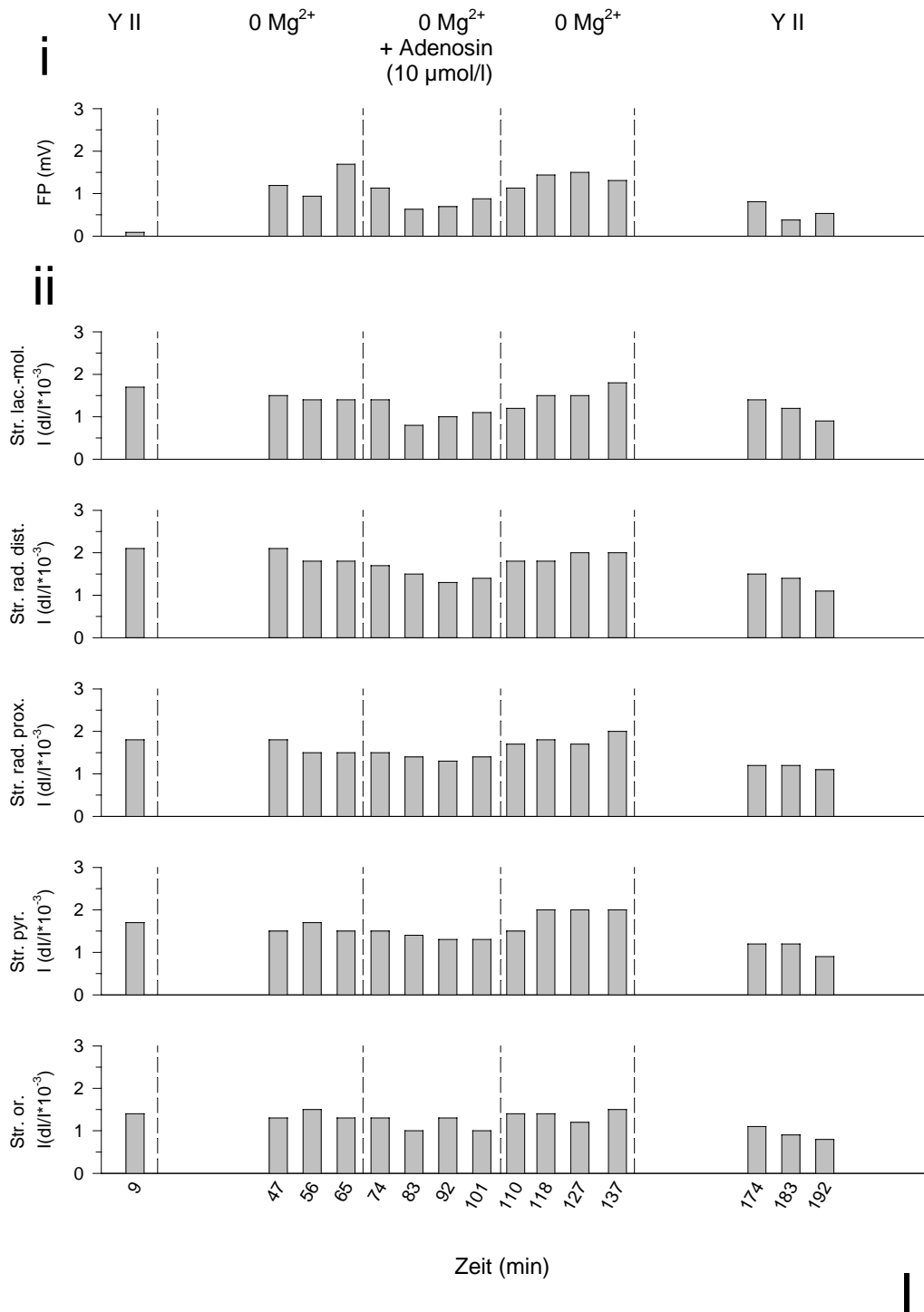
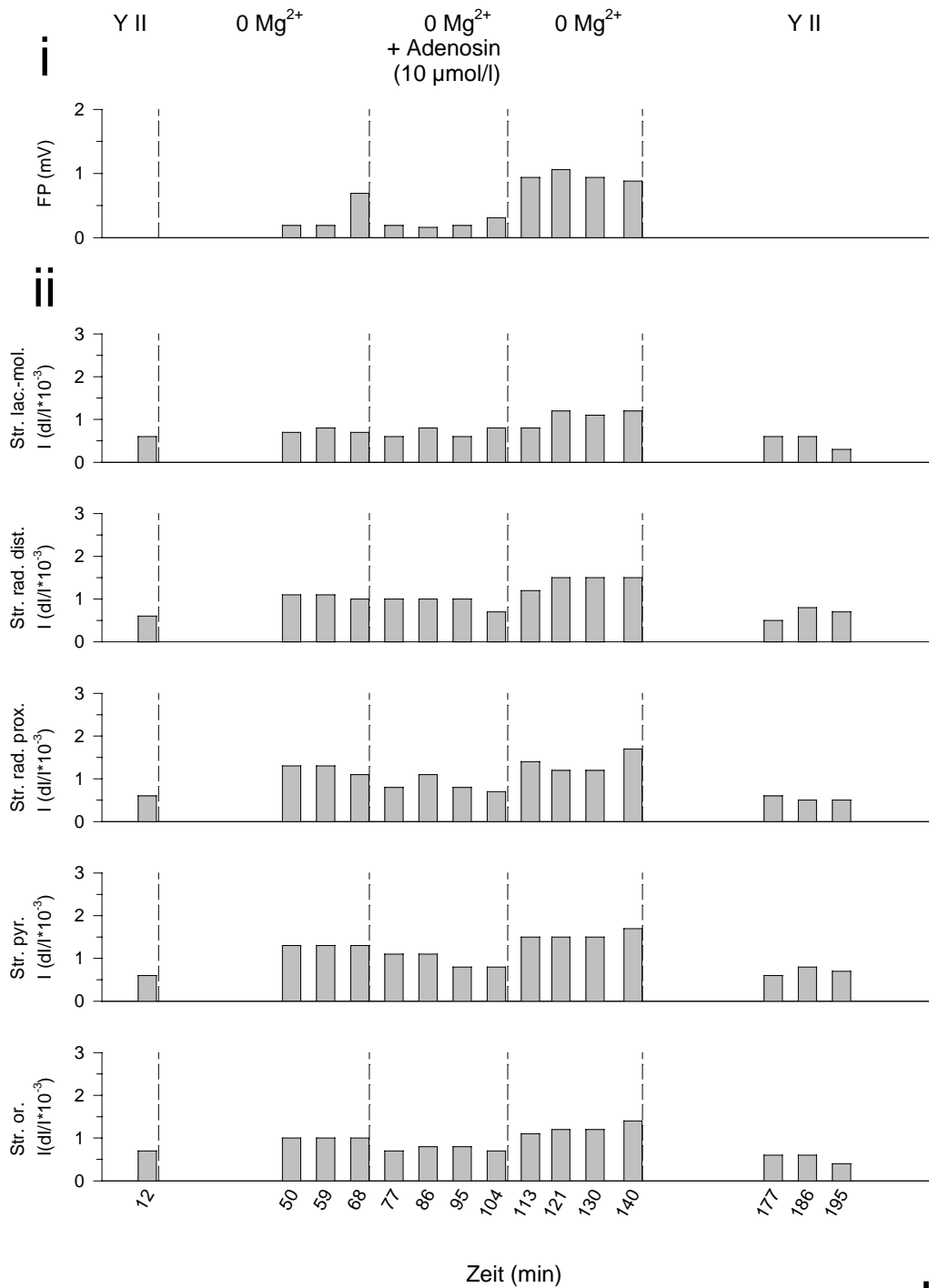


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

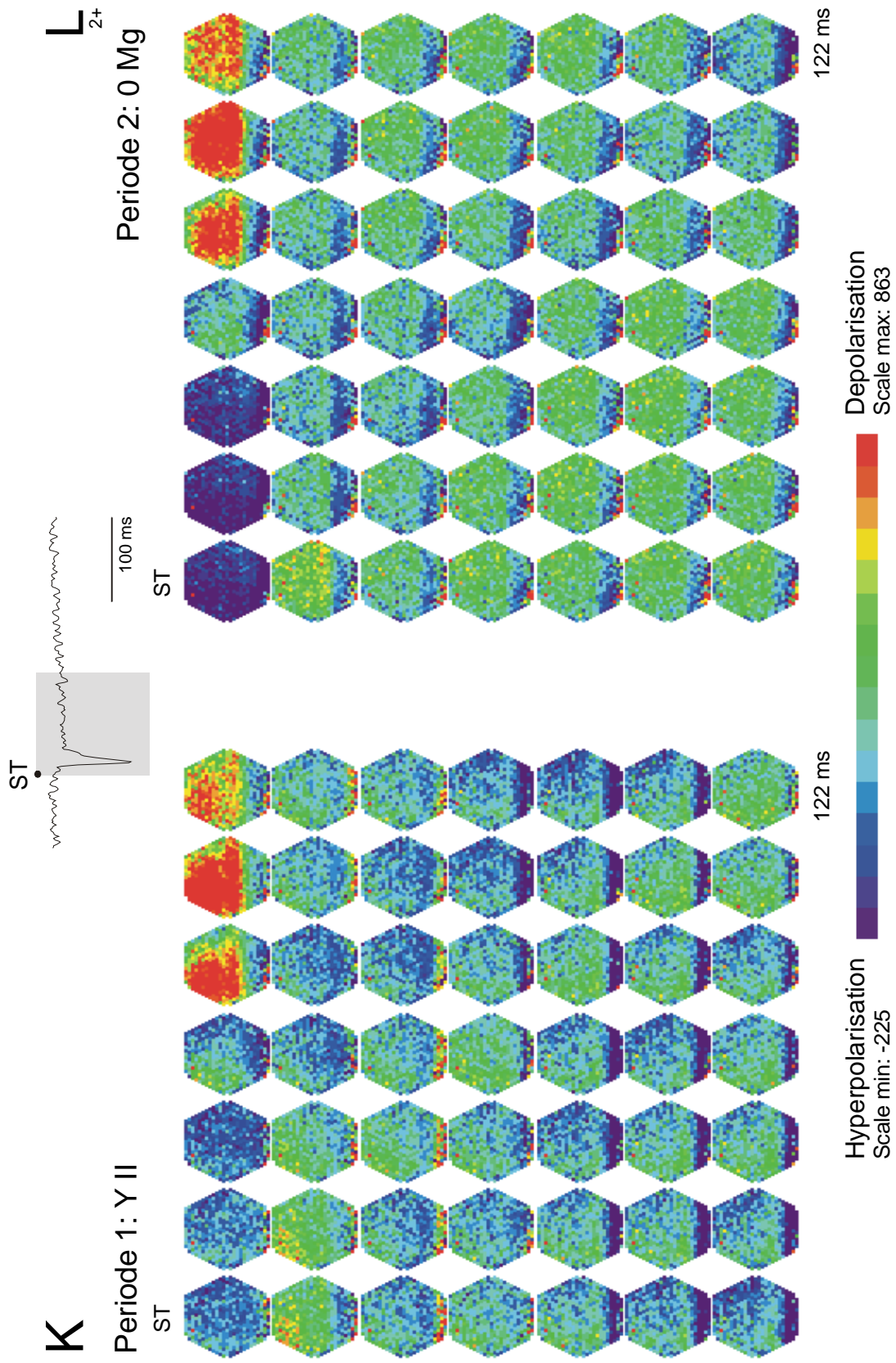


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

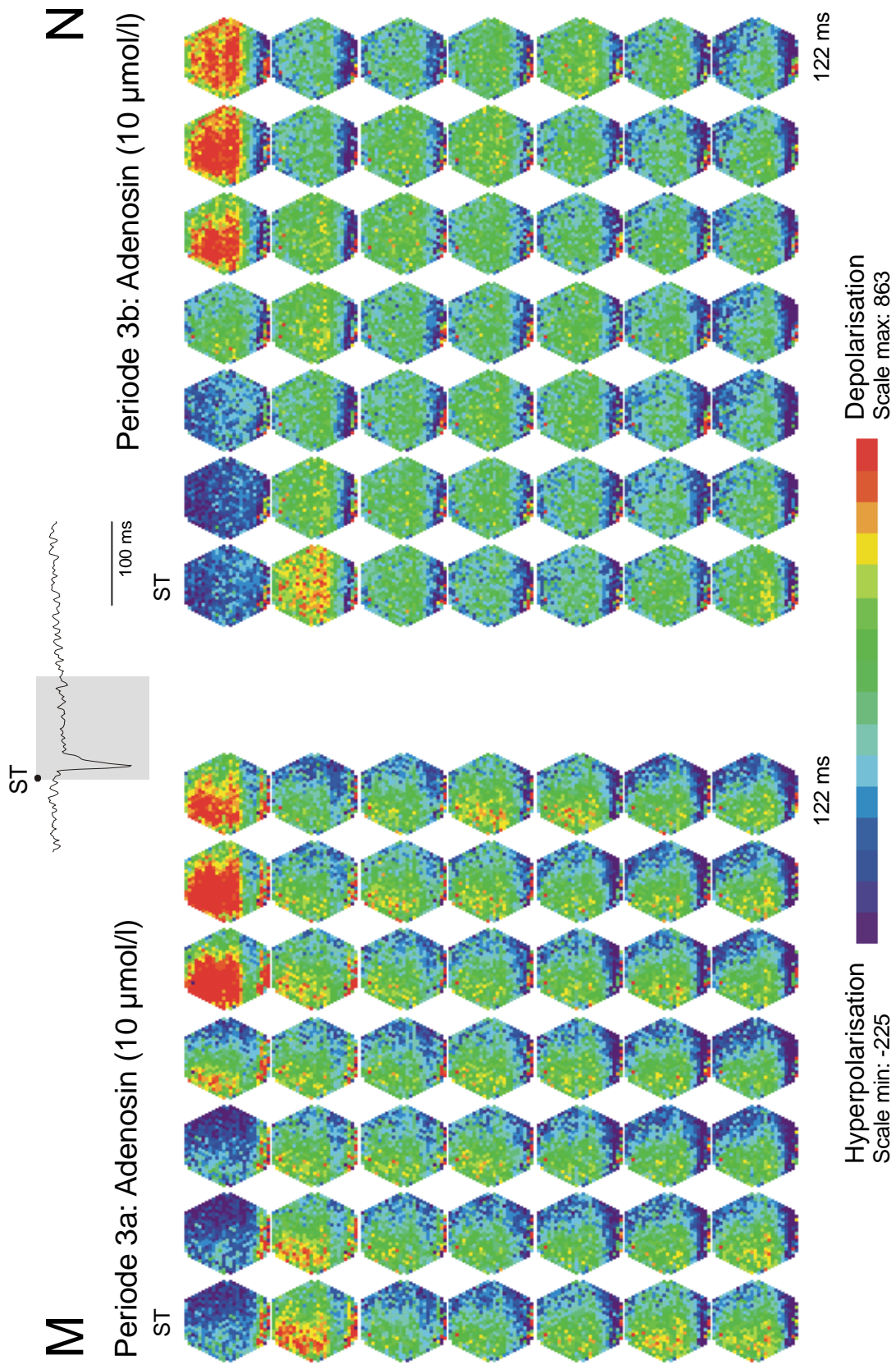


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

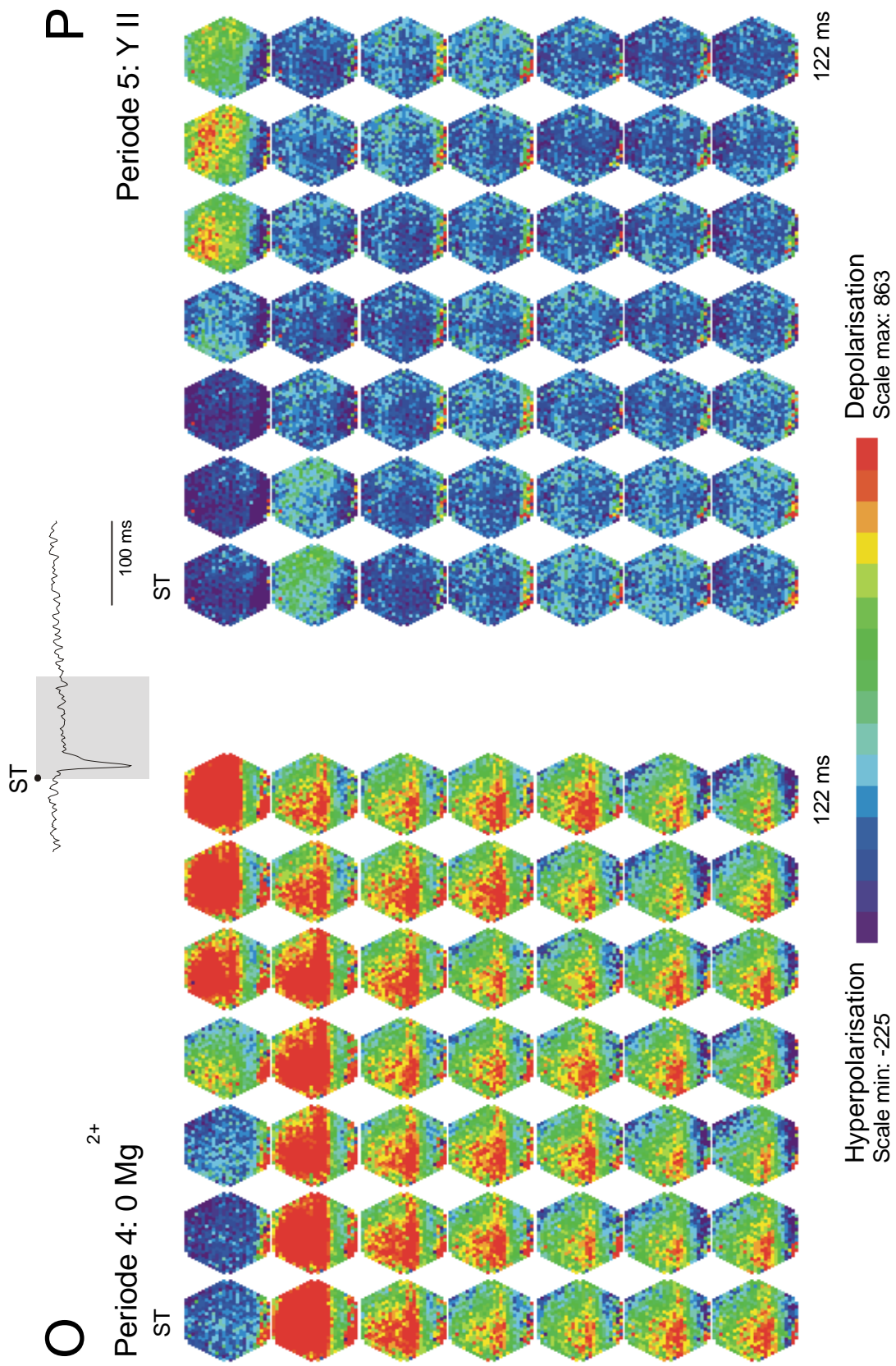


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

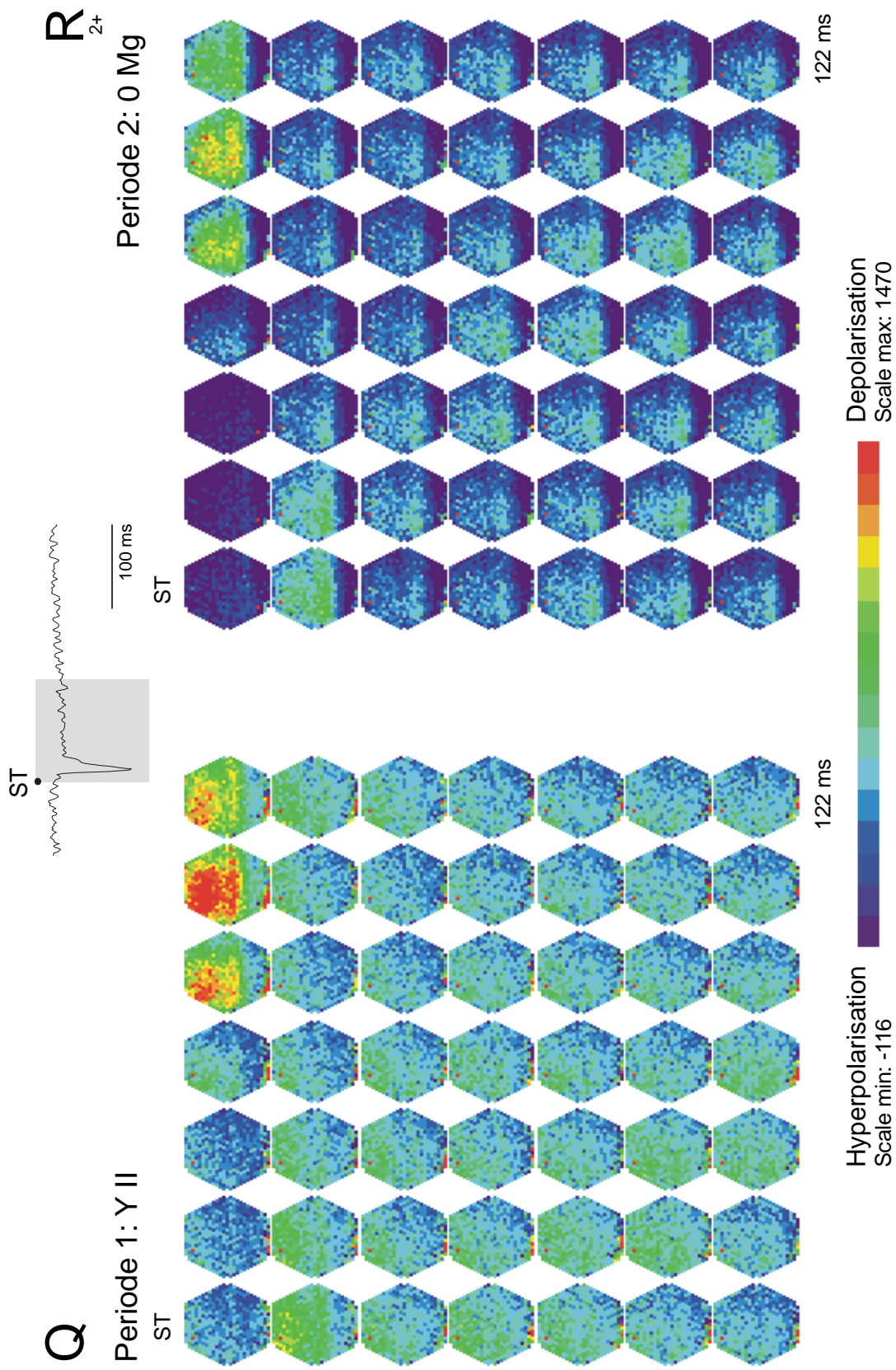


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

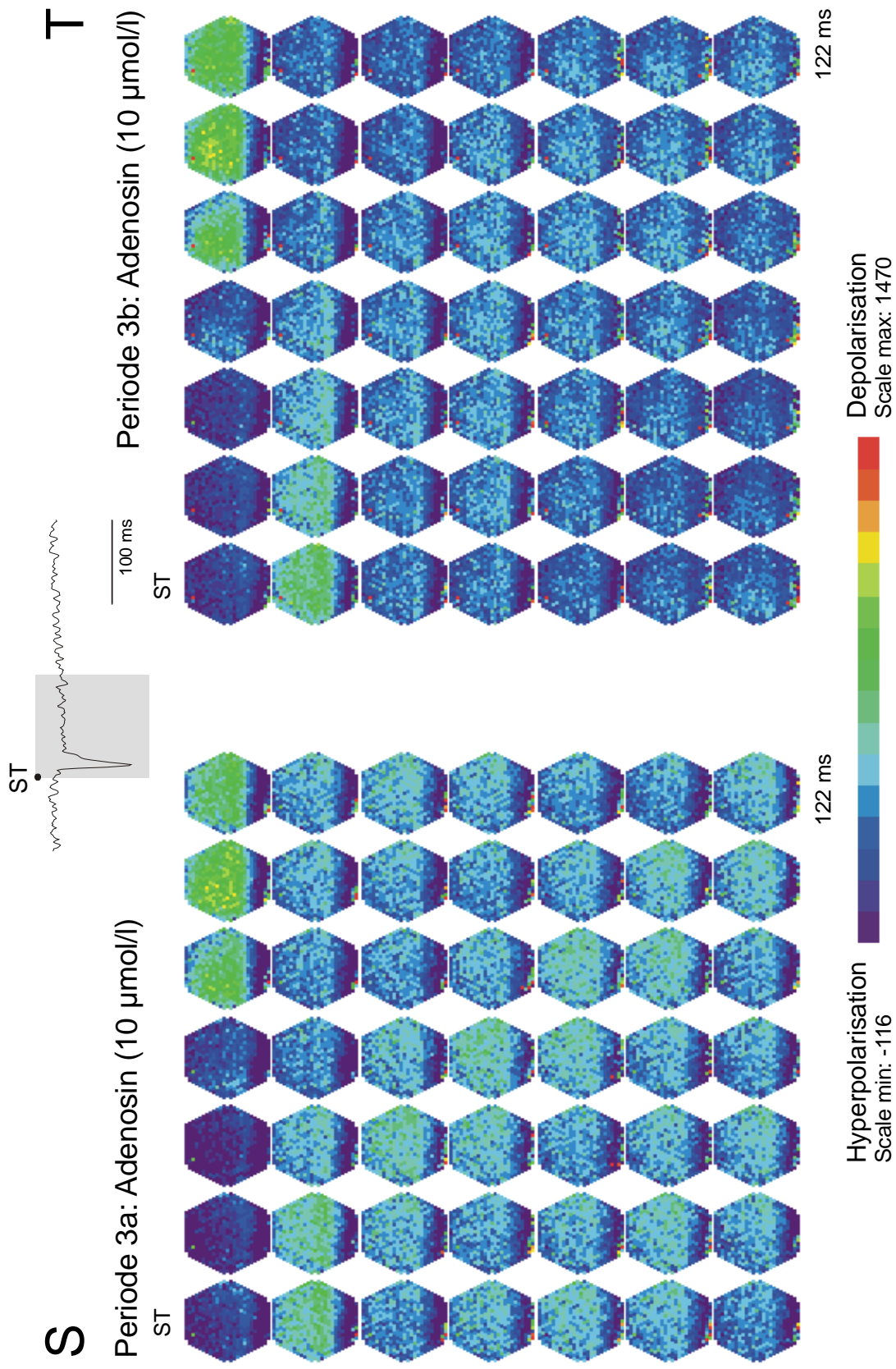


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

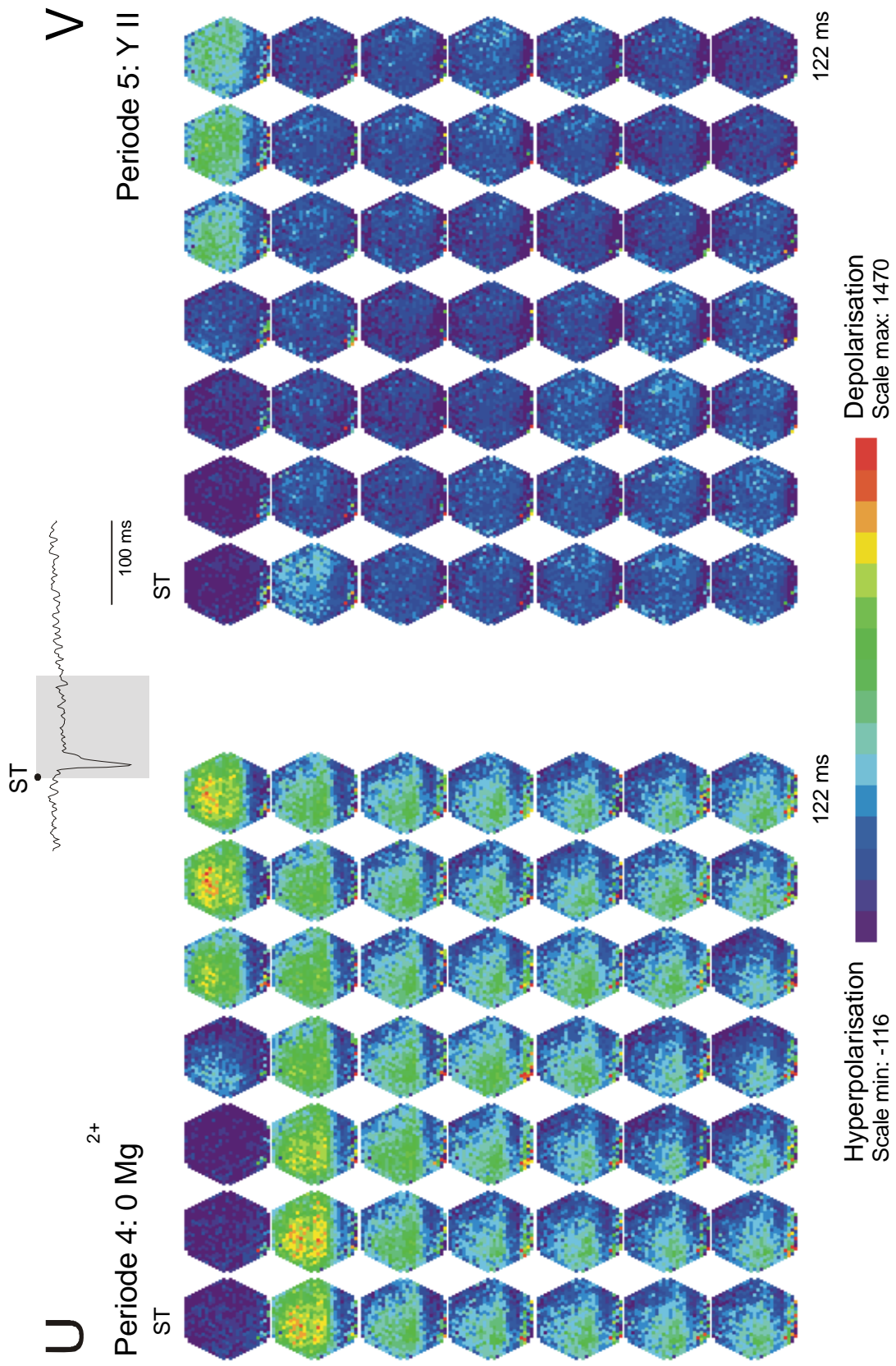


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

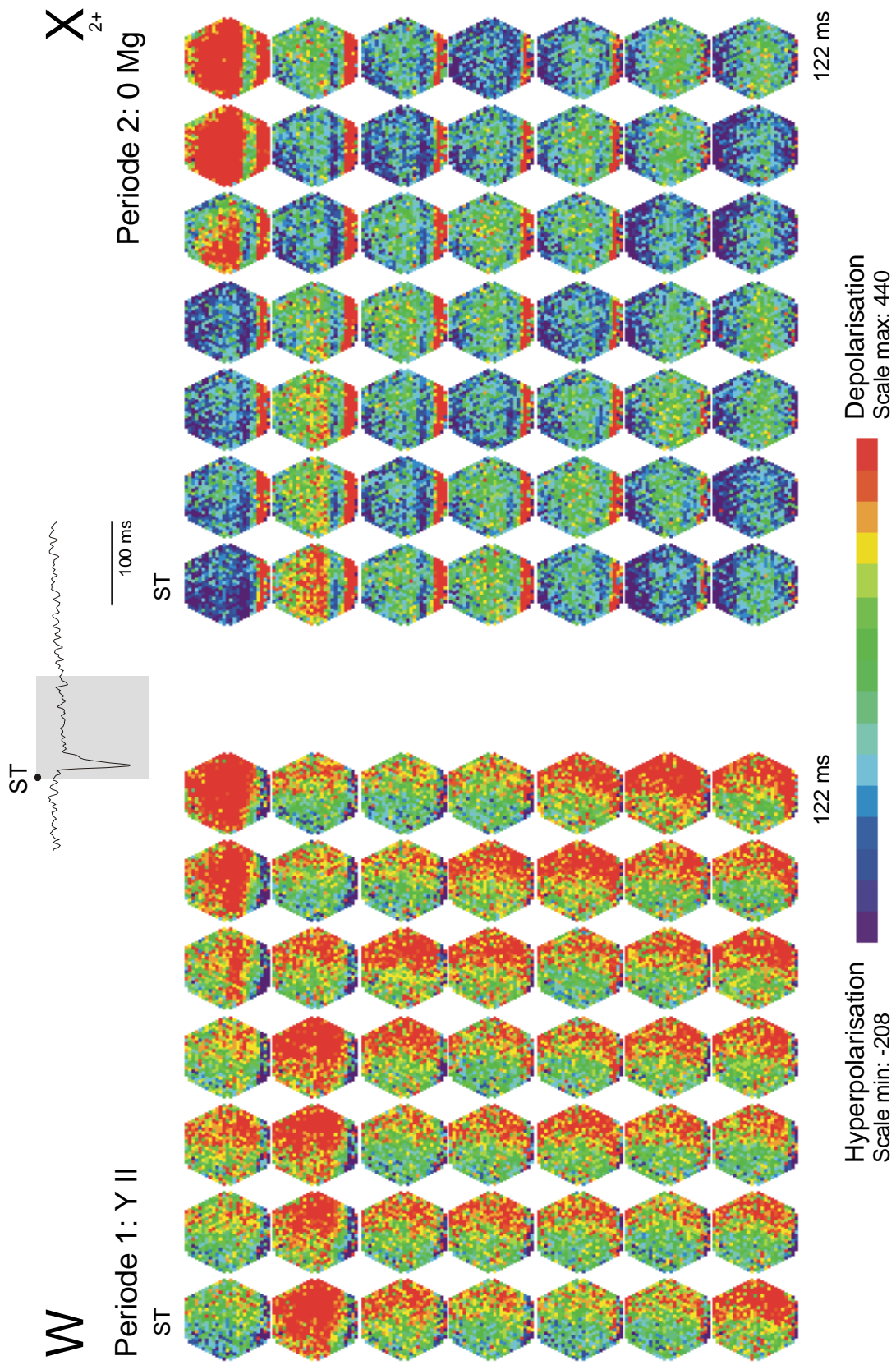


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

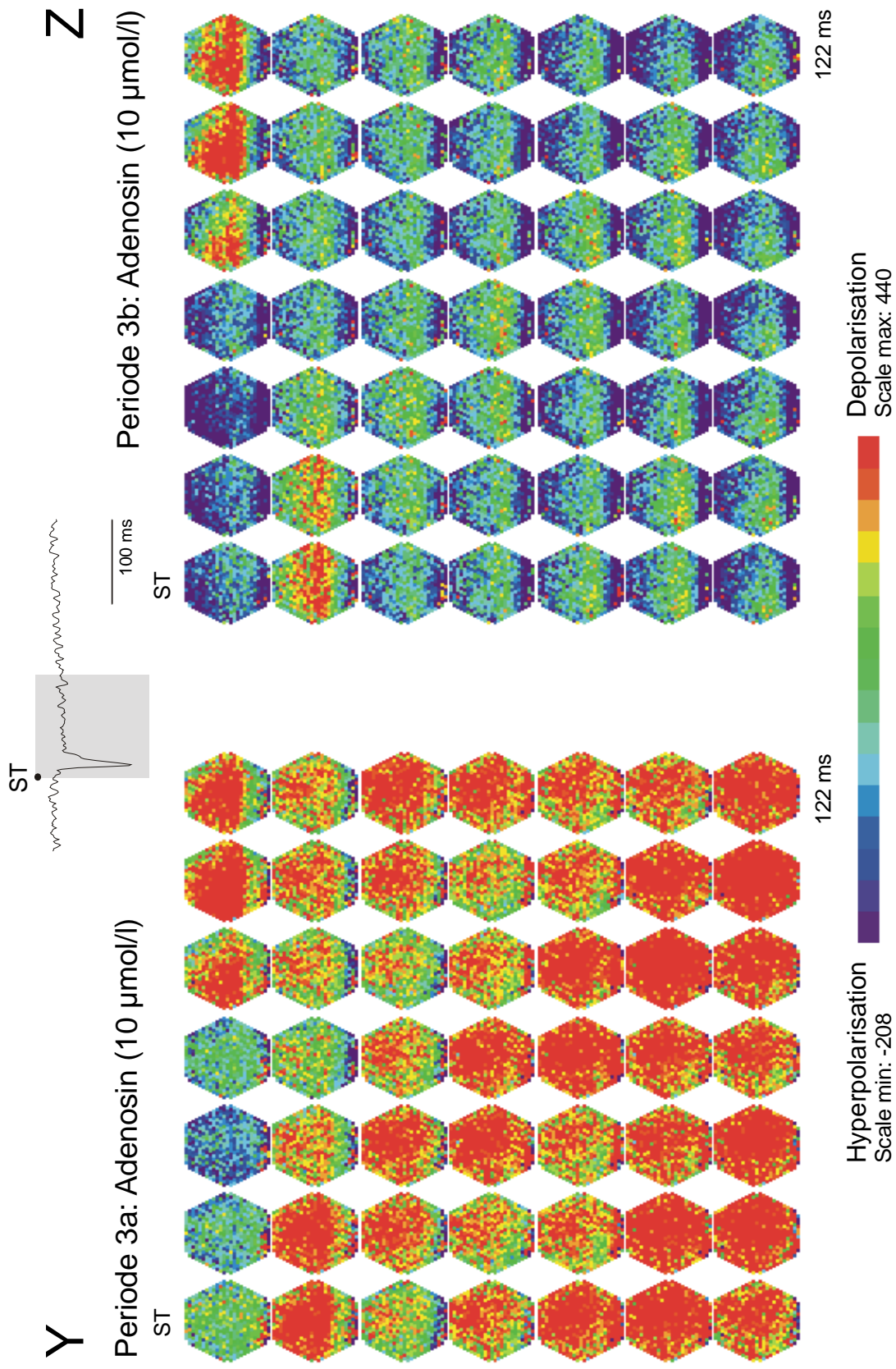


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensitat: 10%)

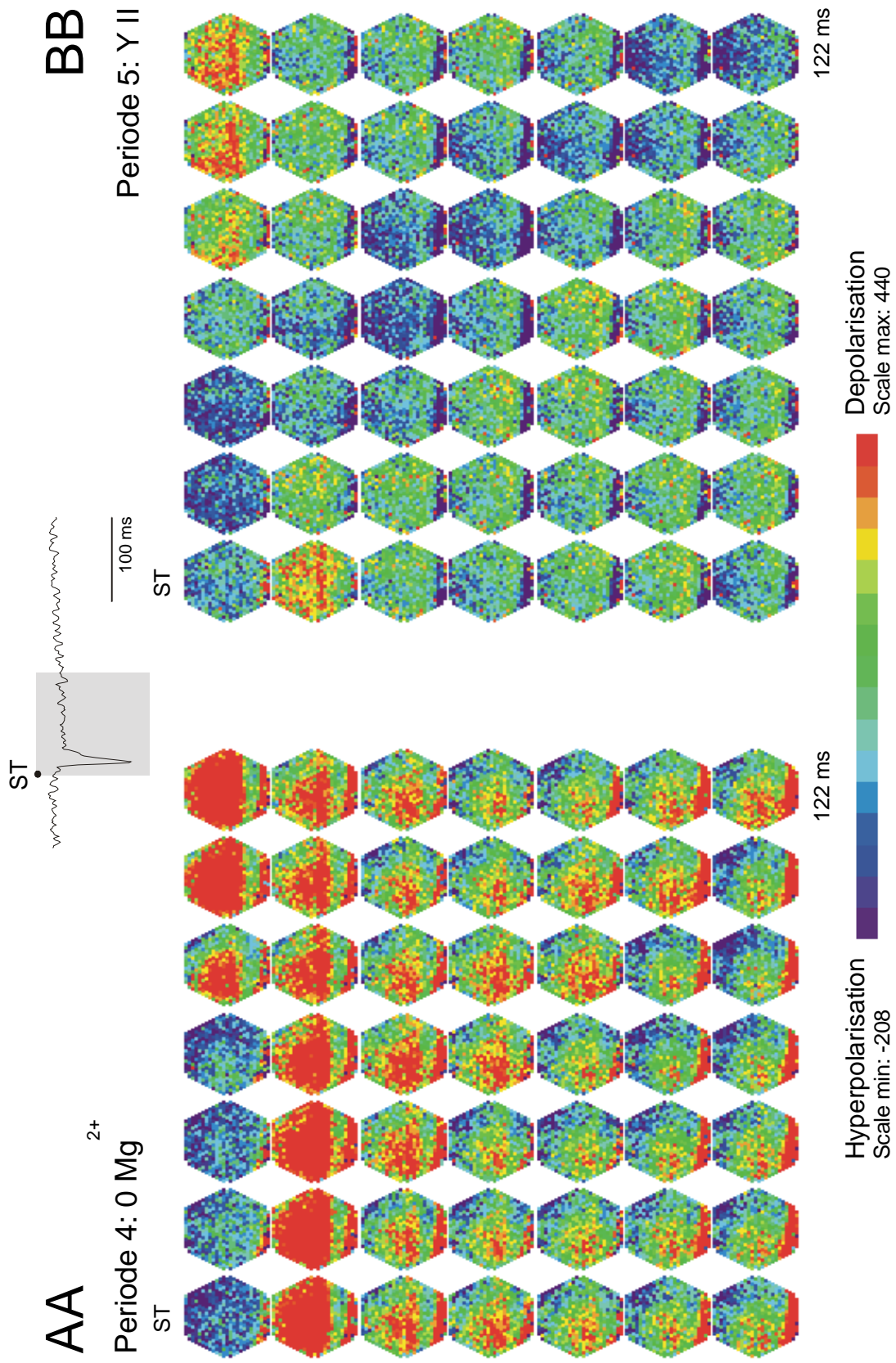


Abb.: 3-29 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

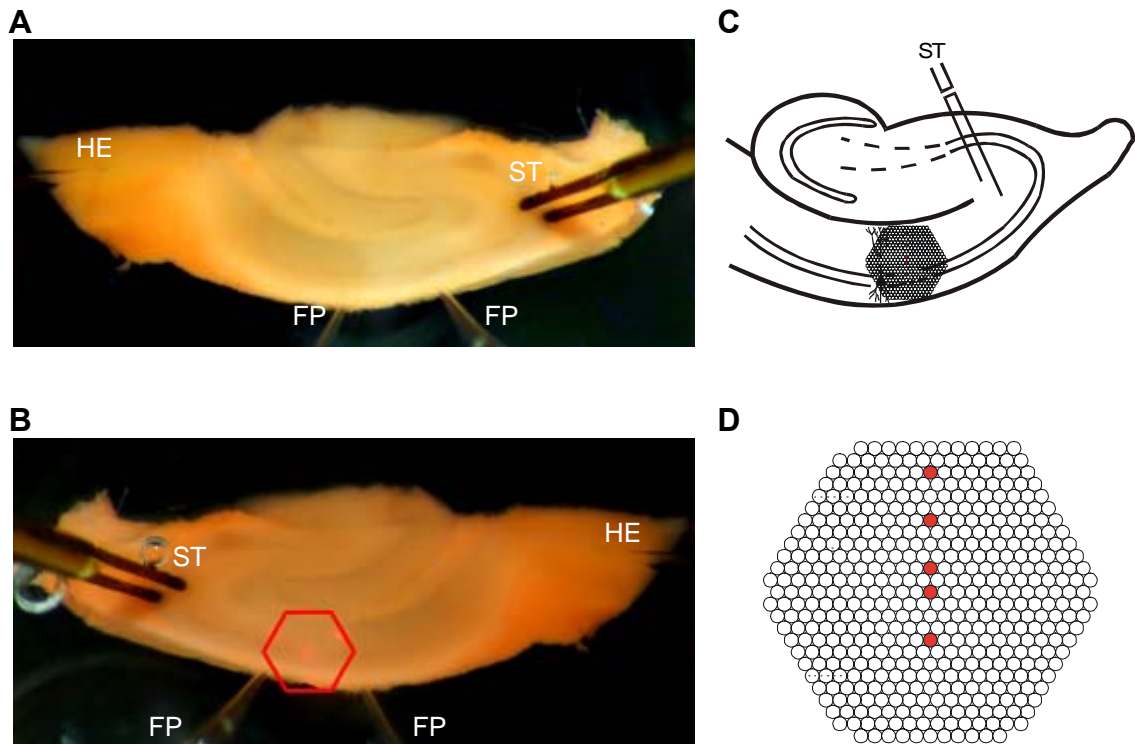


Abb.3-30:

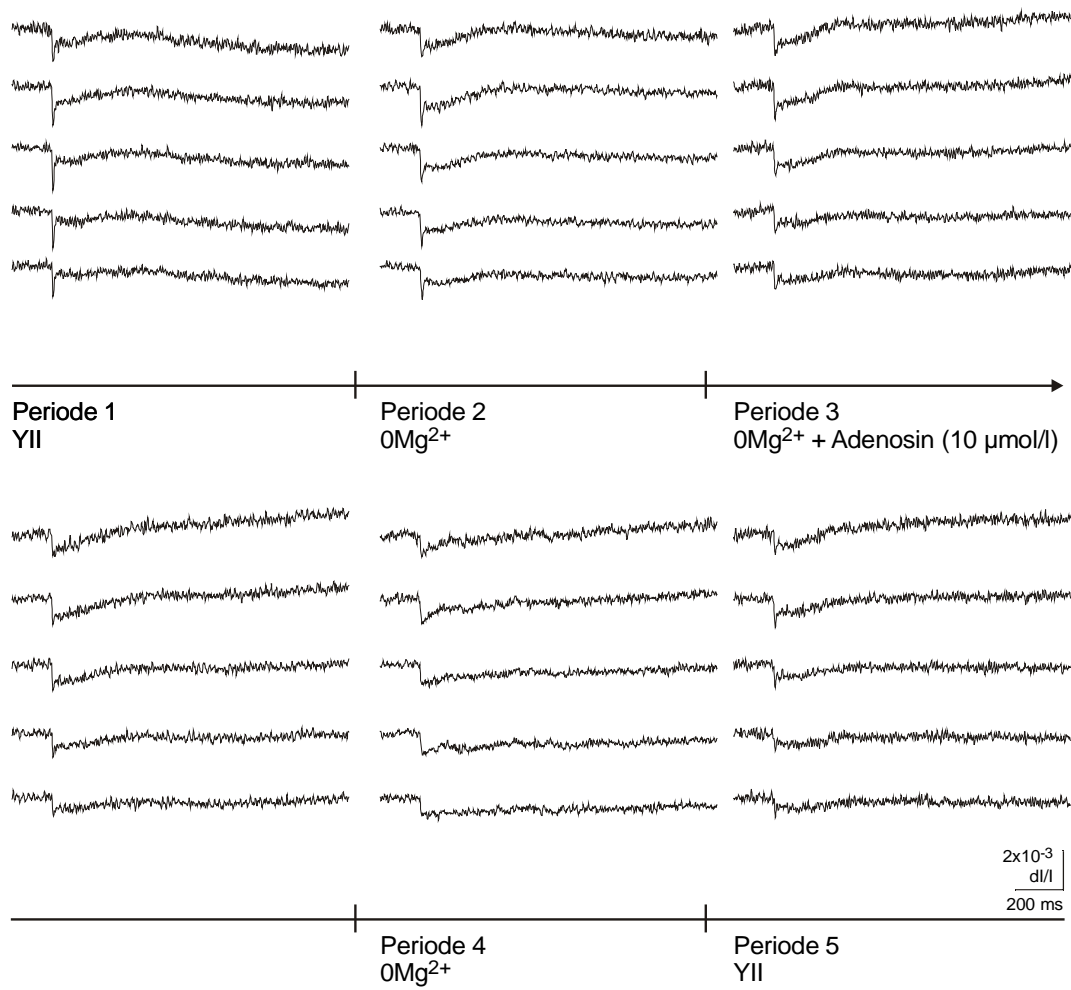
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

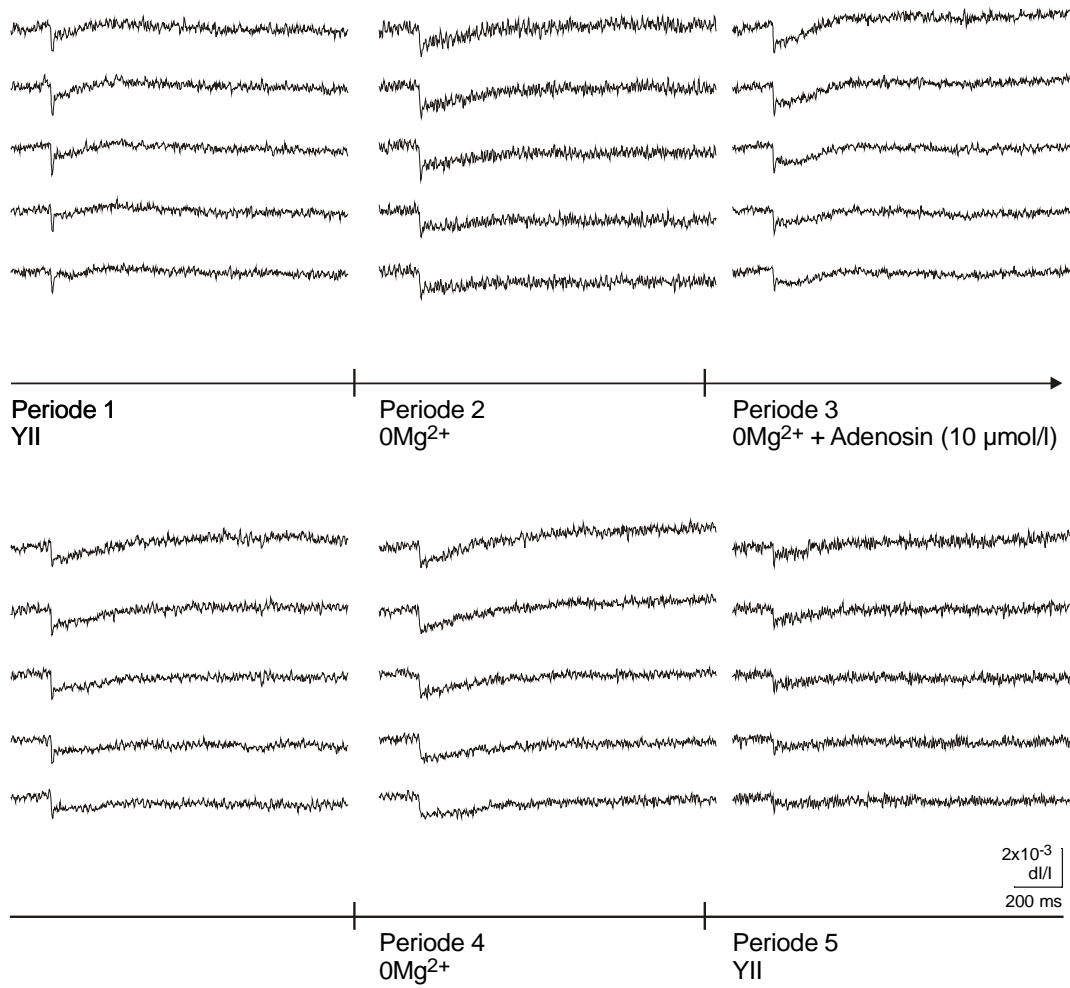
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



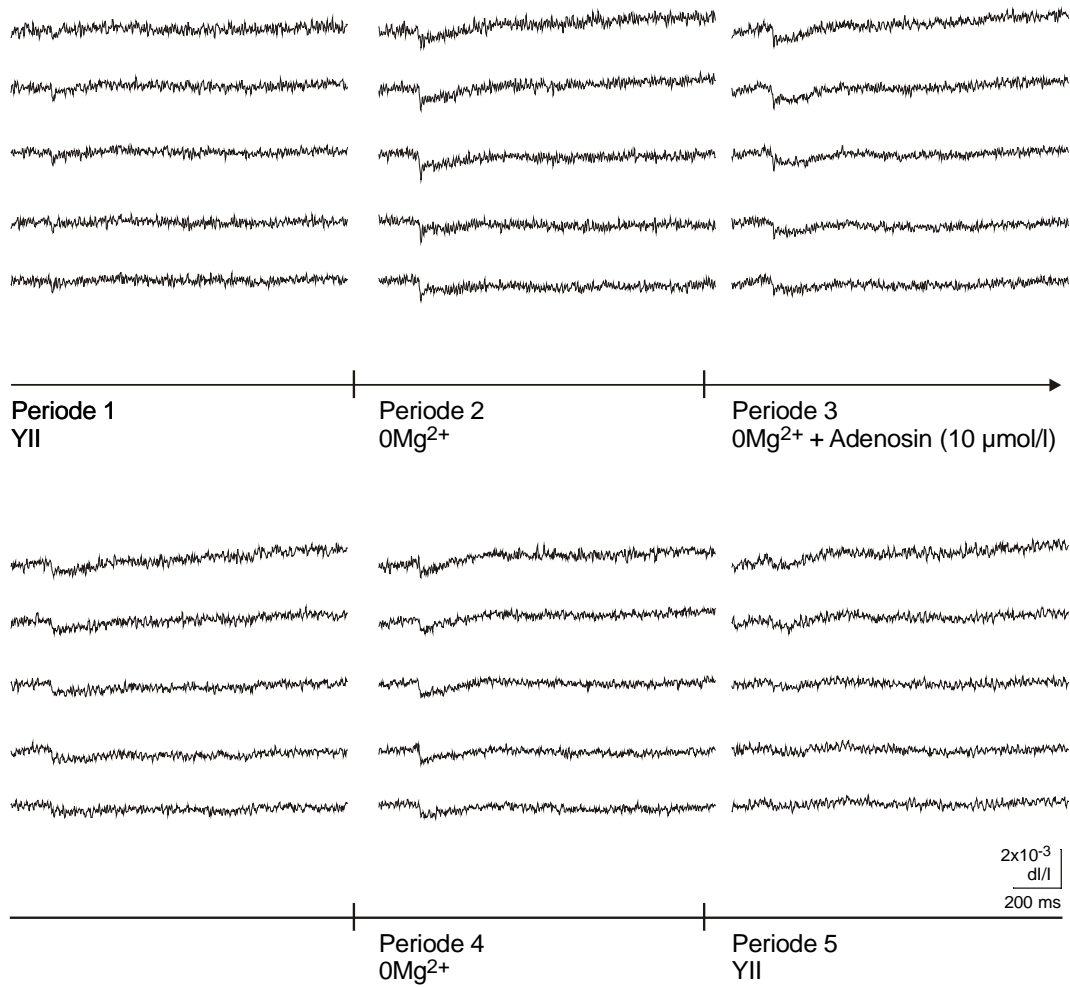
E

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



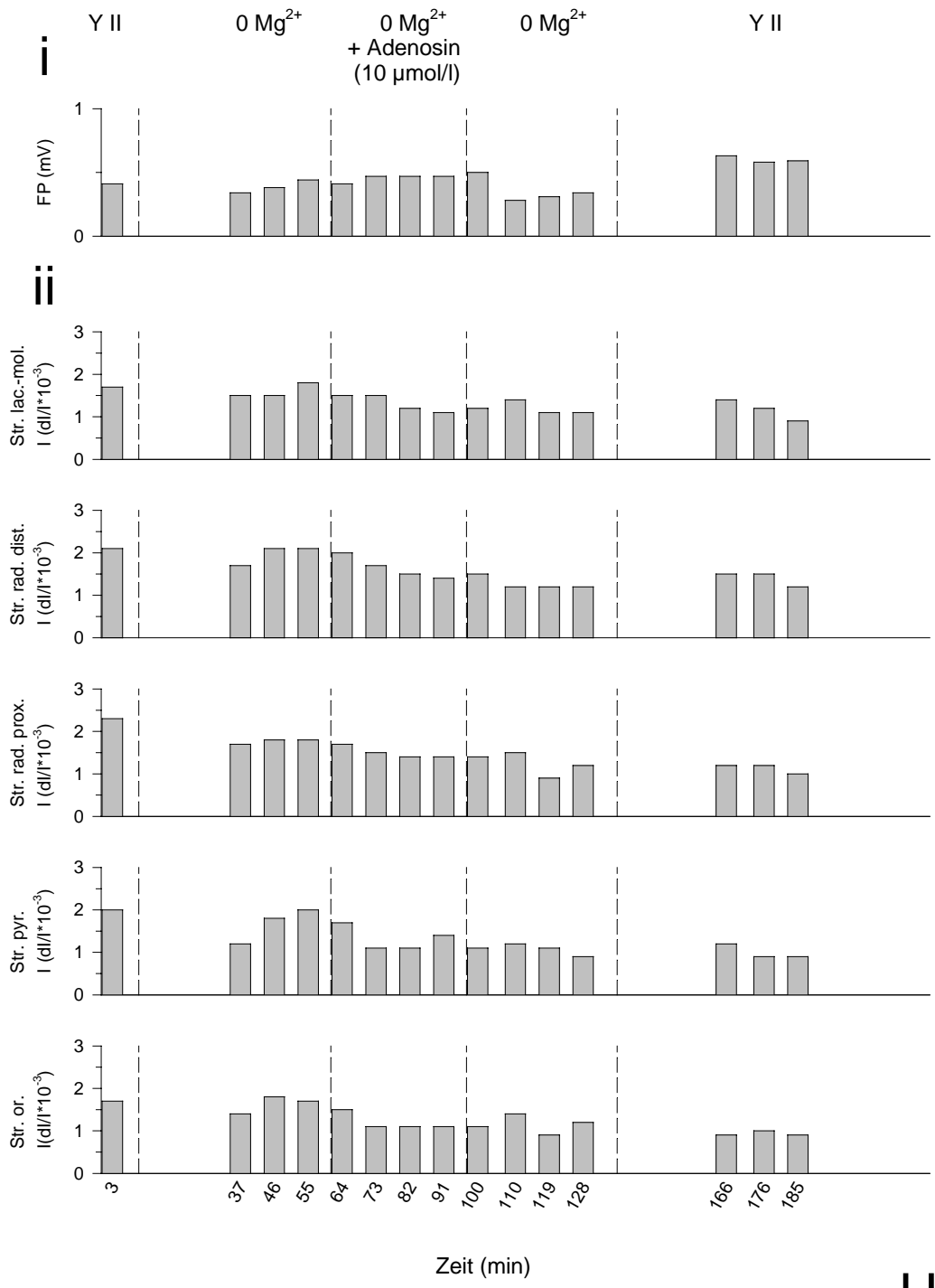
F

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



G

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



H

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

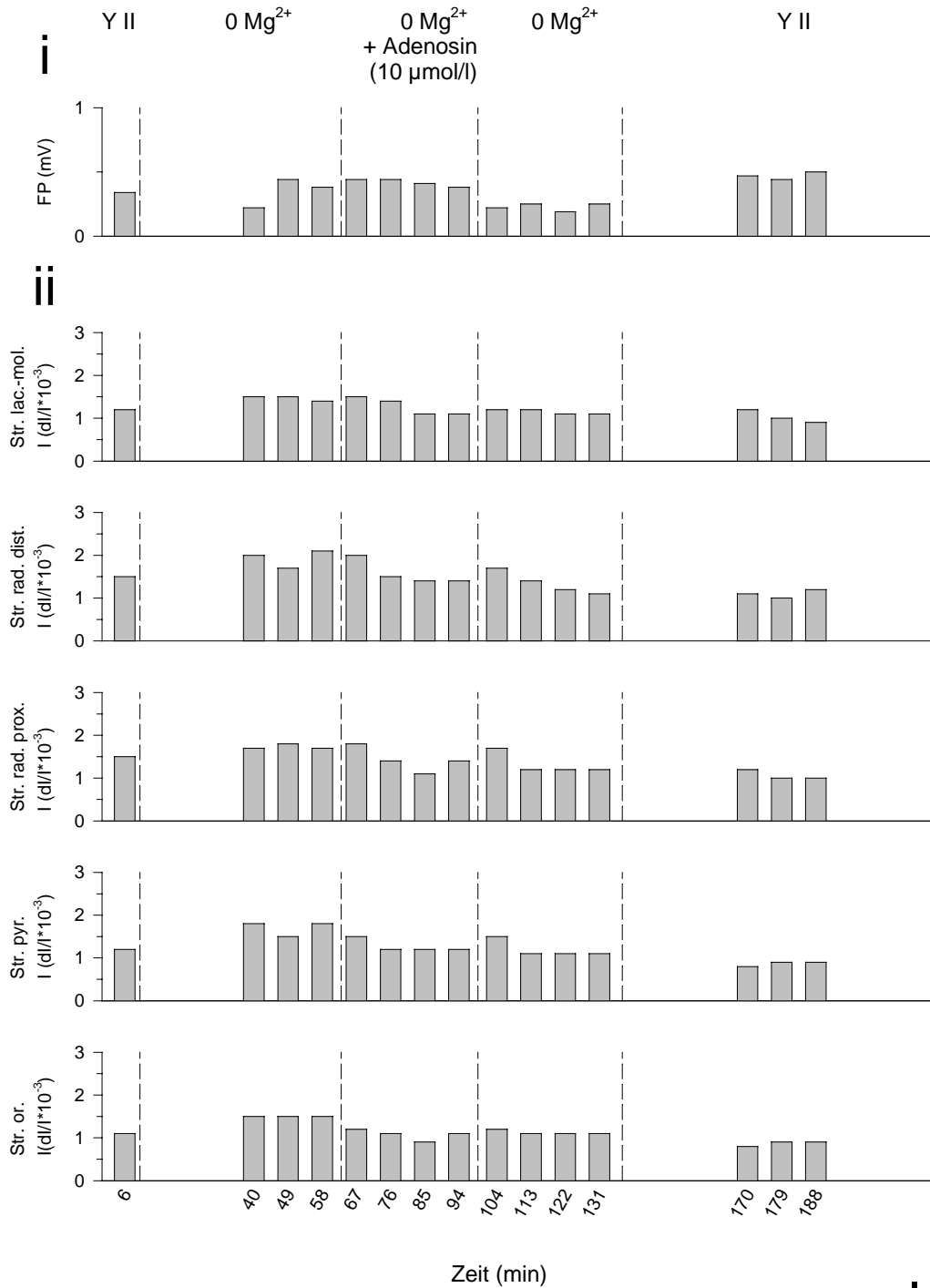
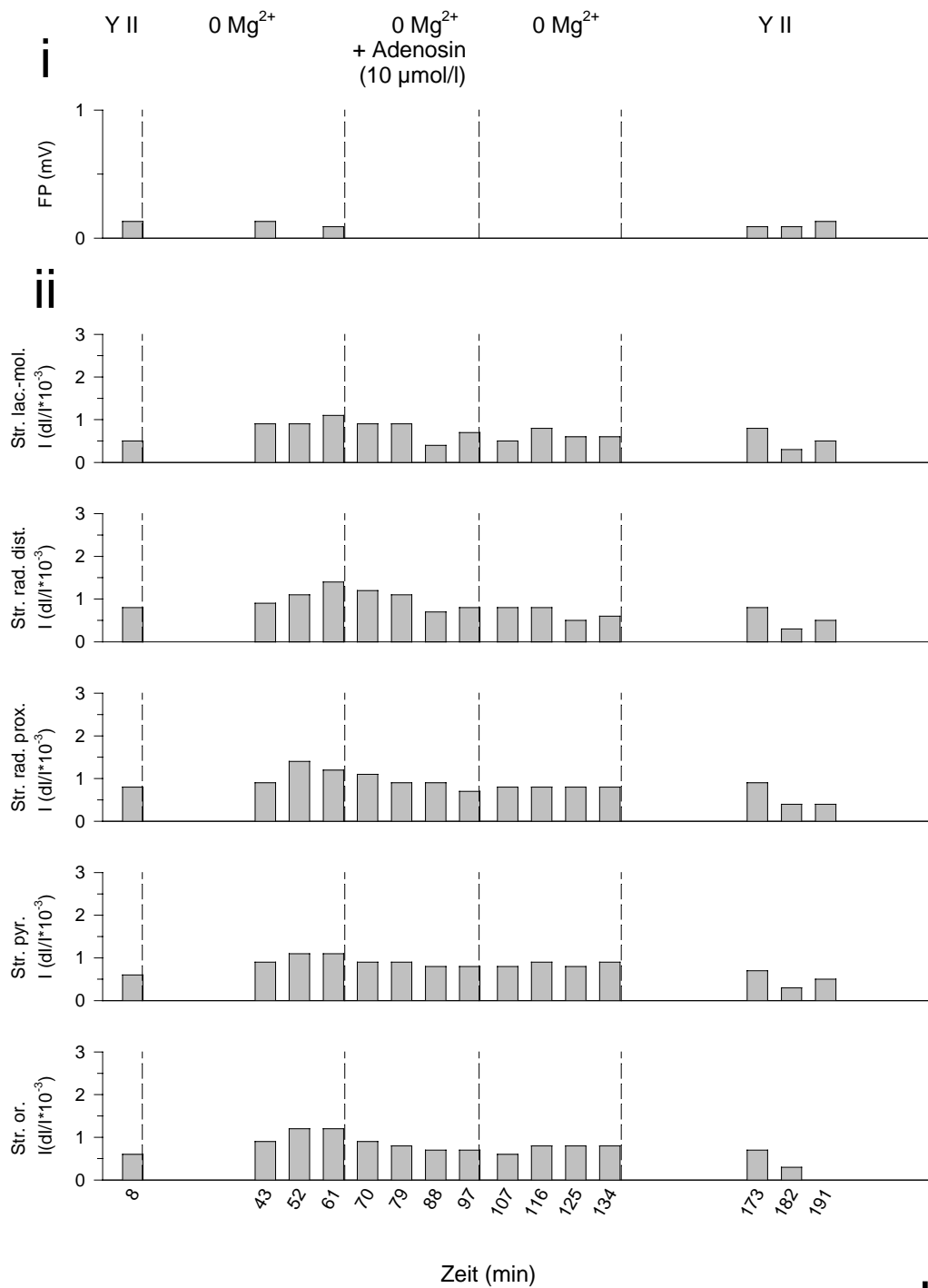


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

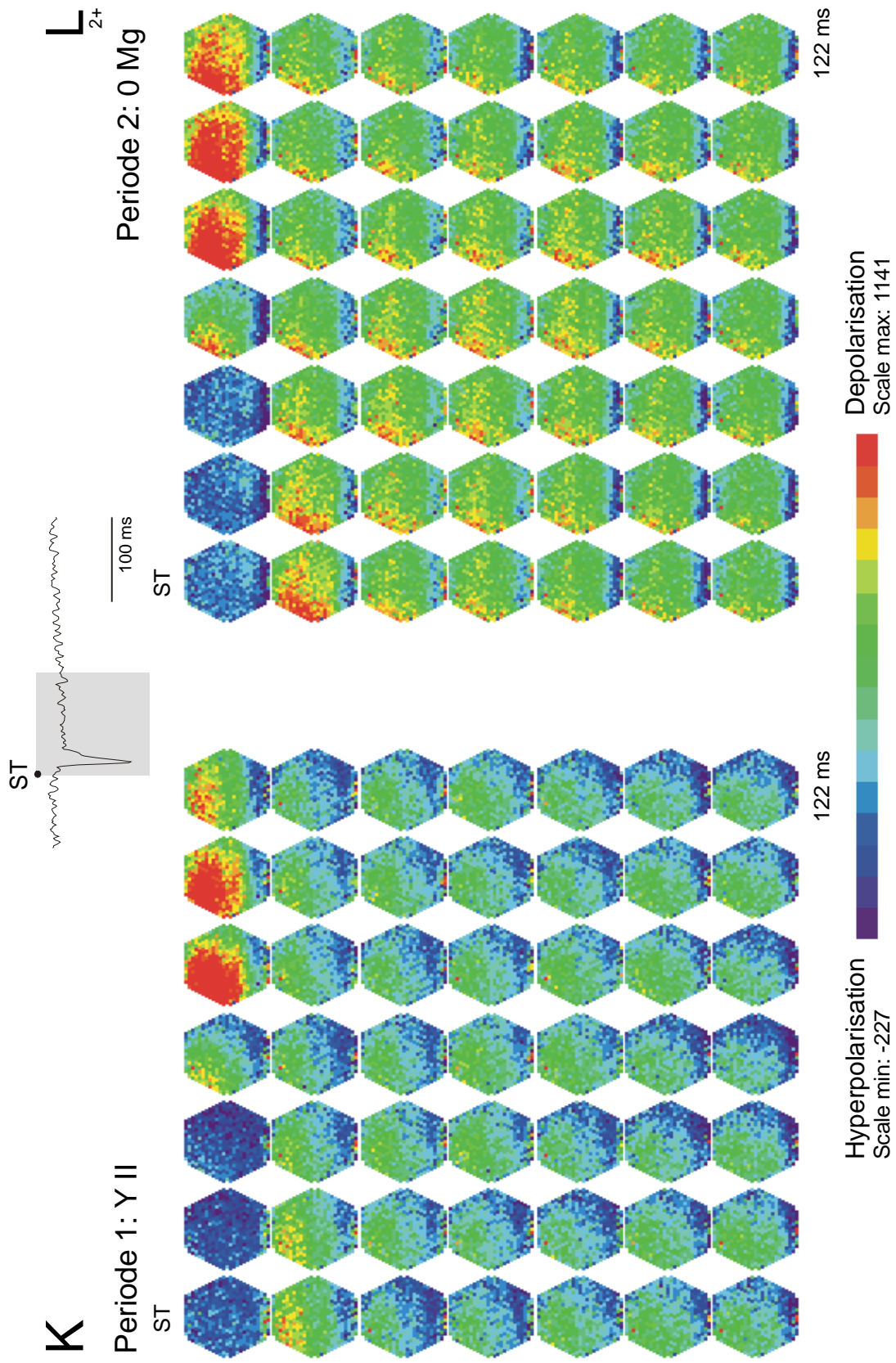


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

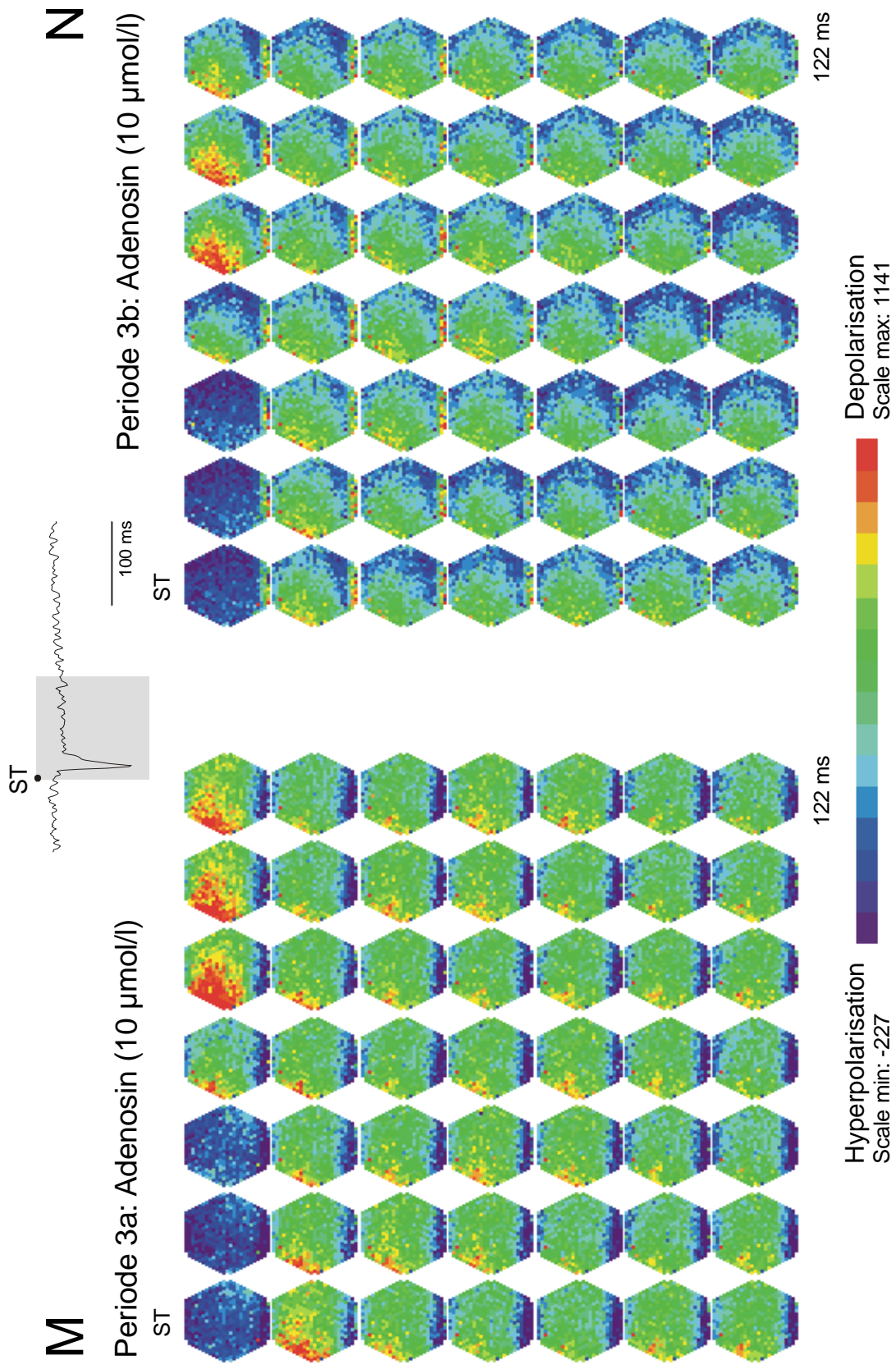


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

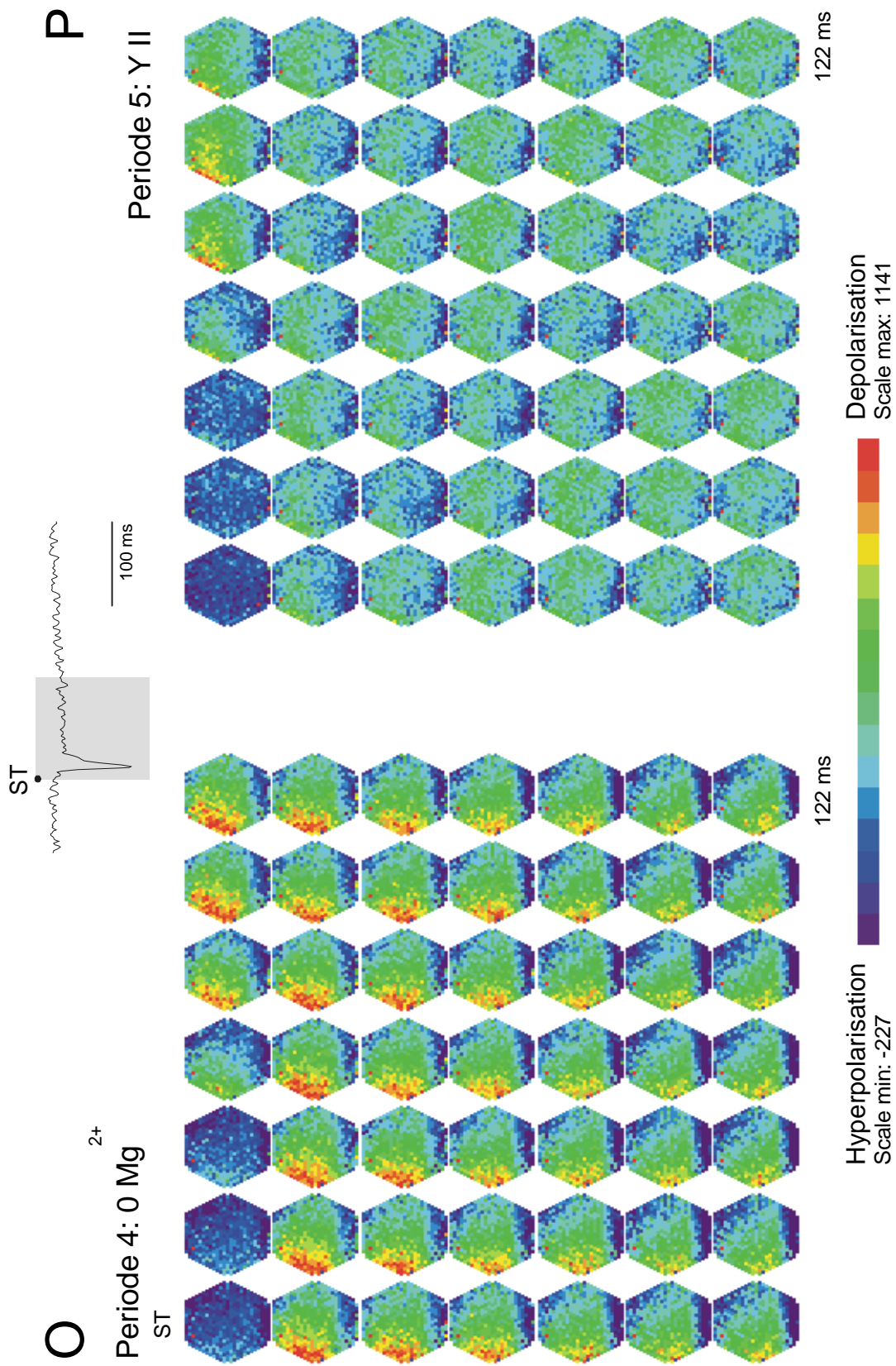


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

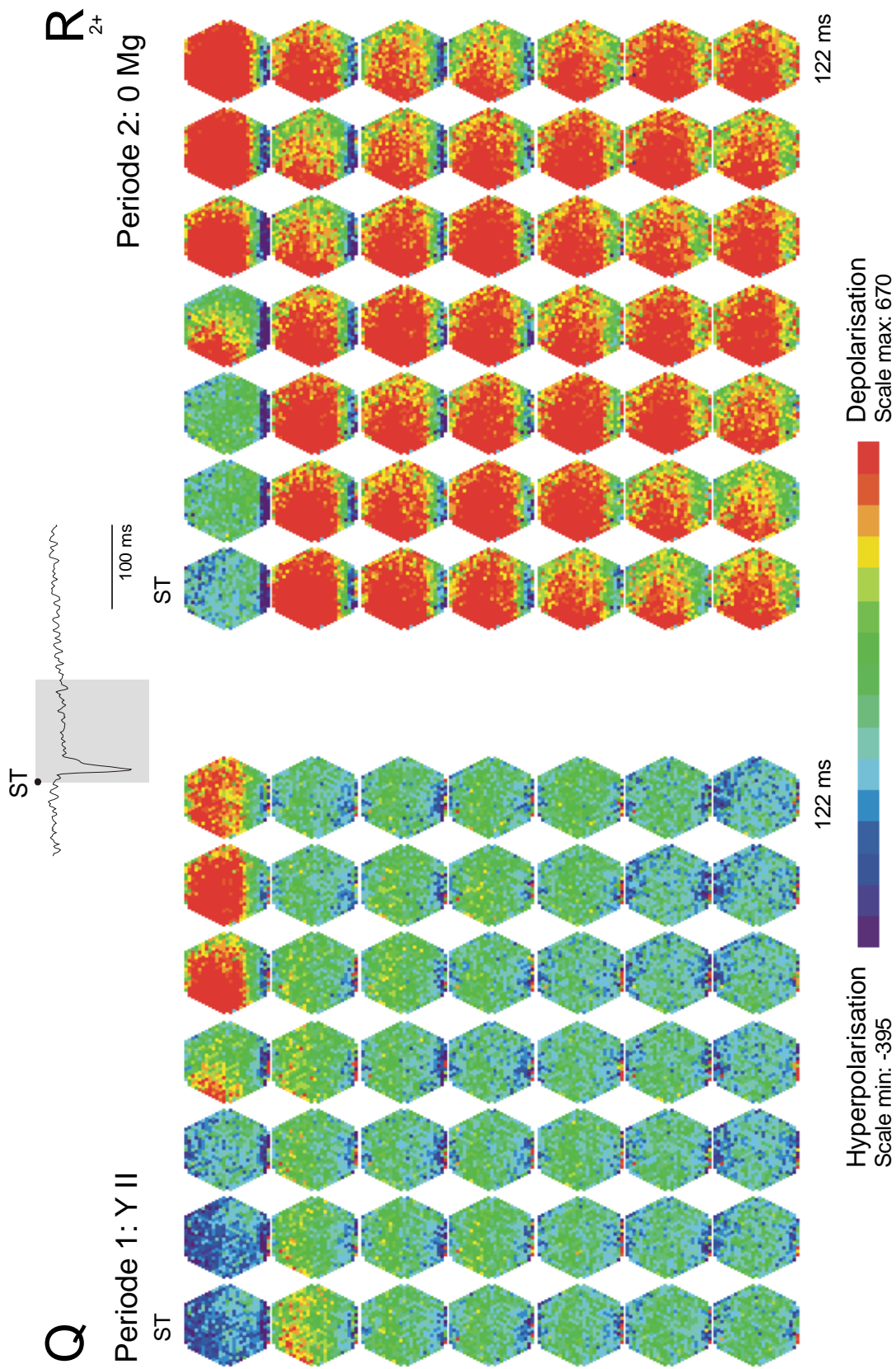


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

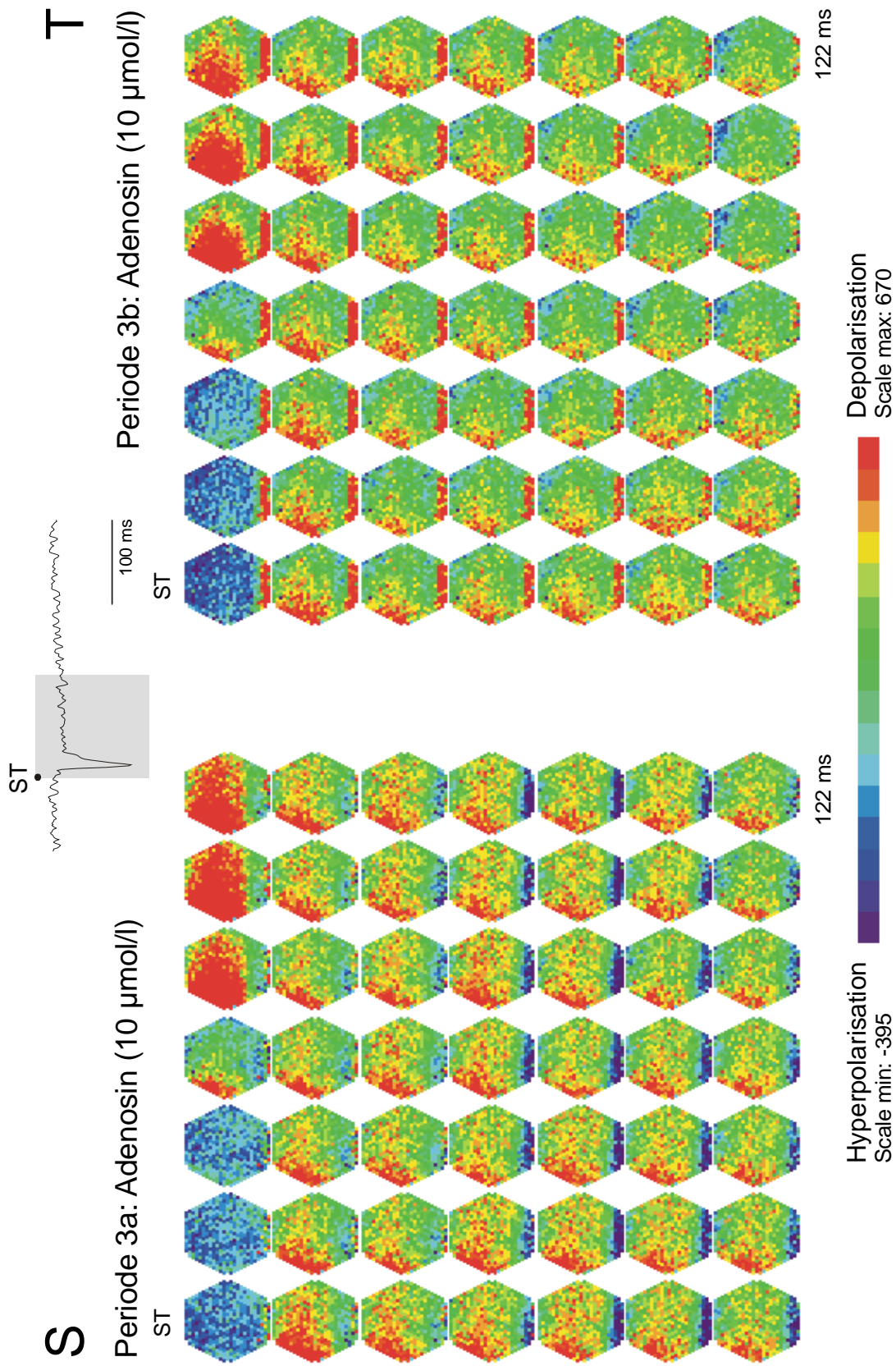


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

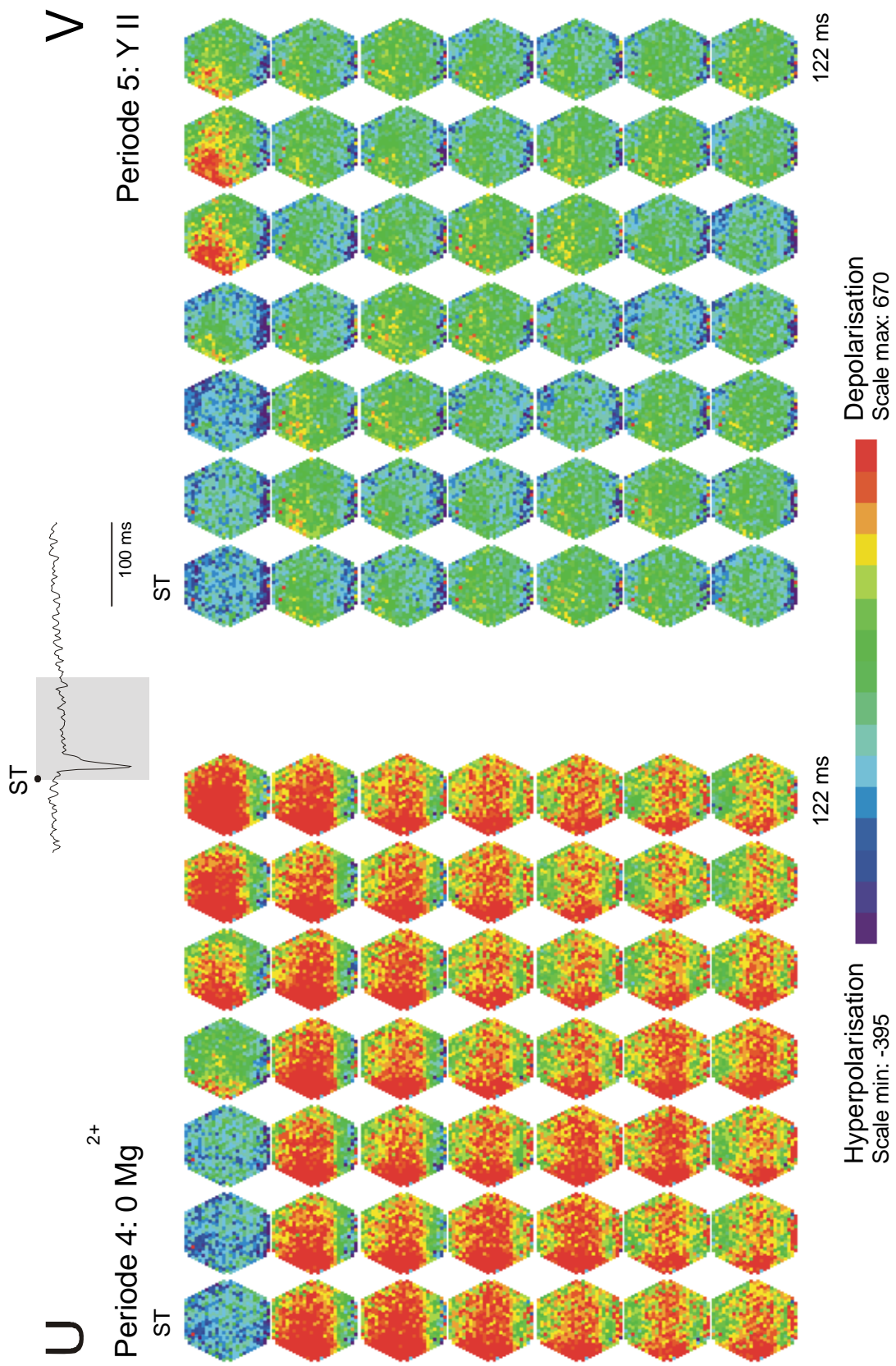


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

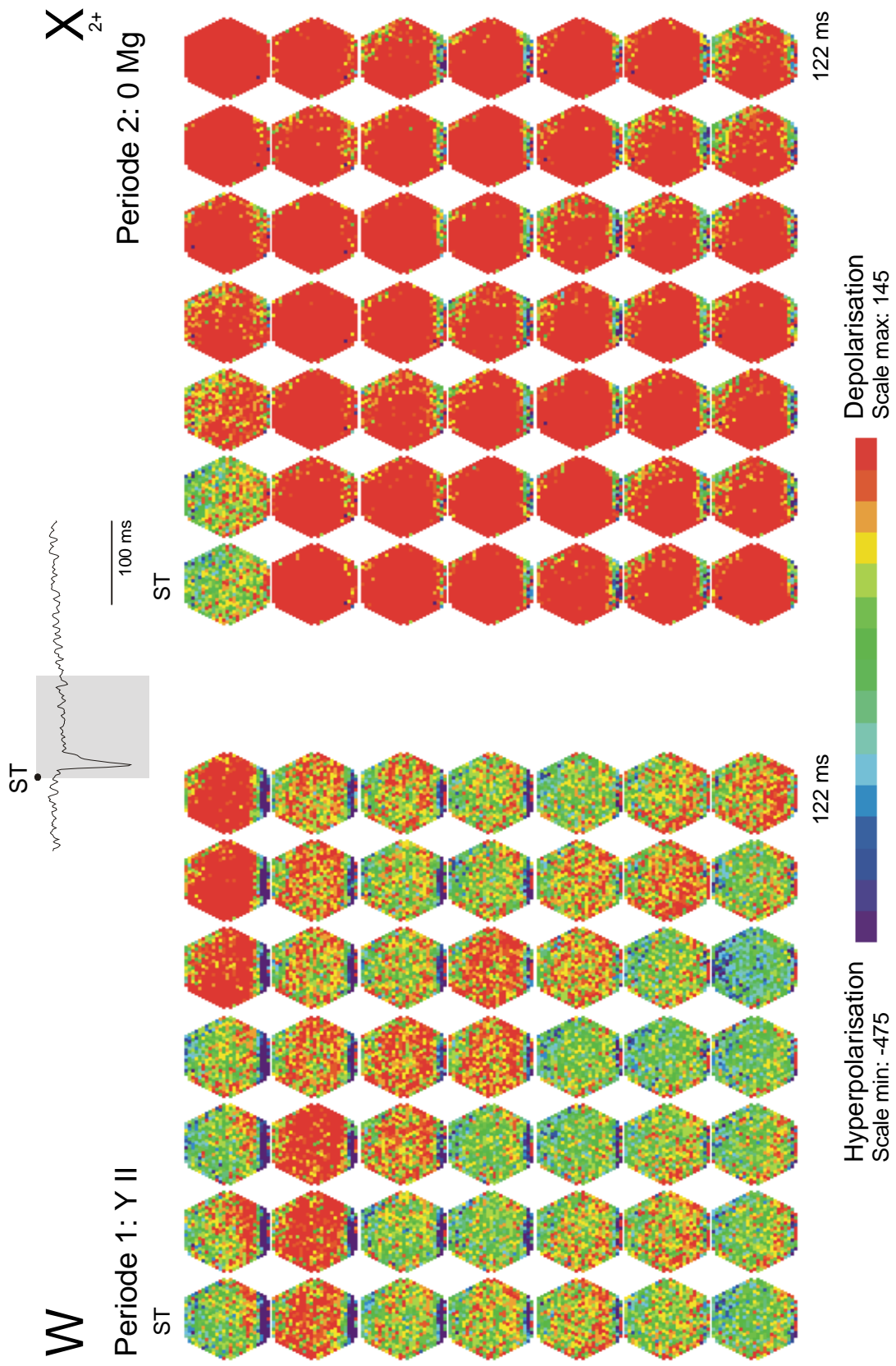


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

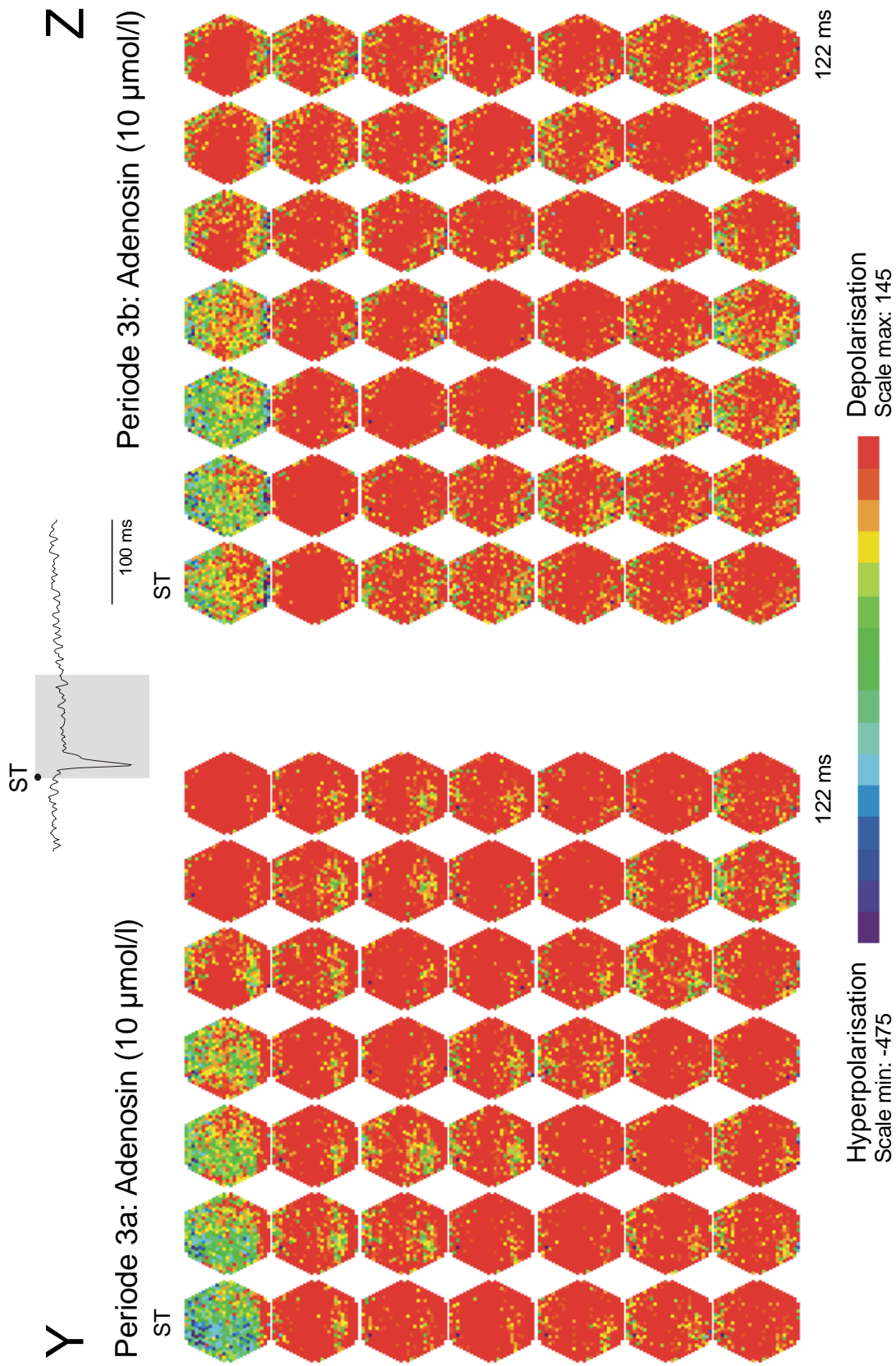


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

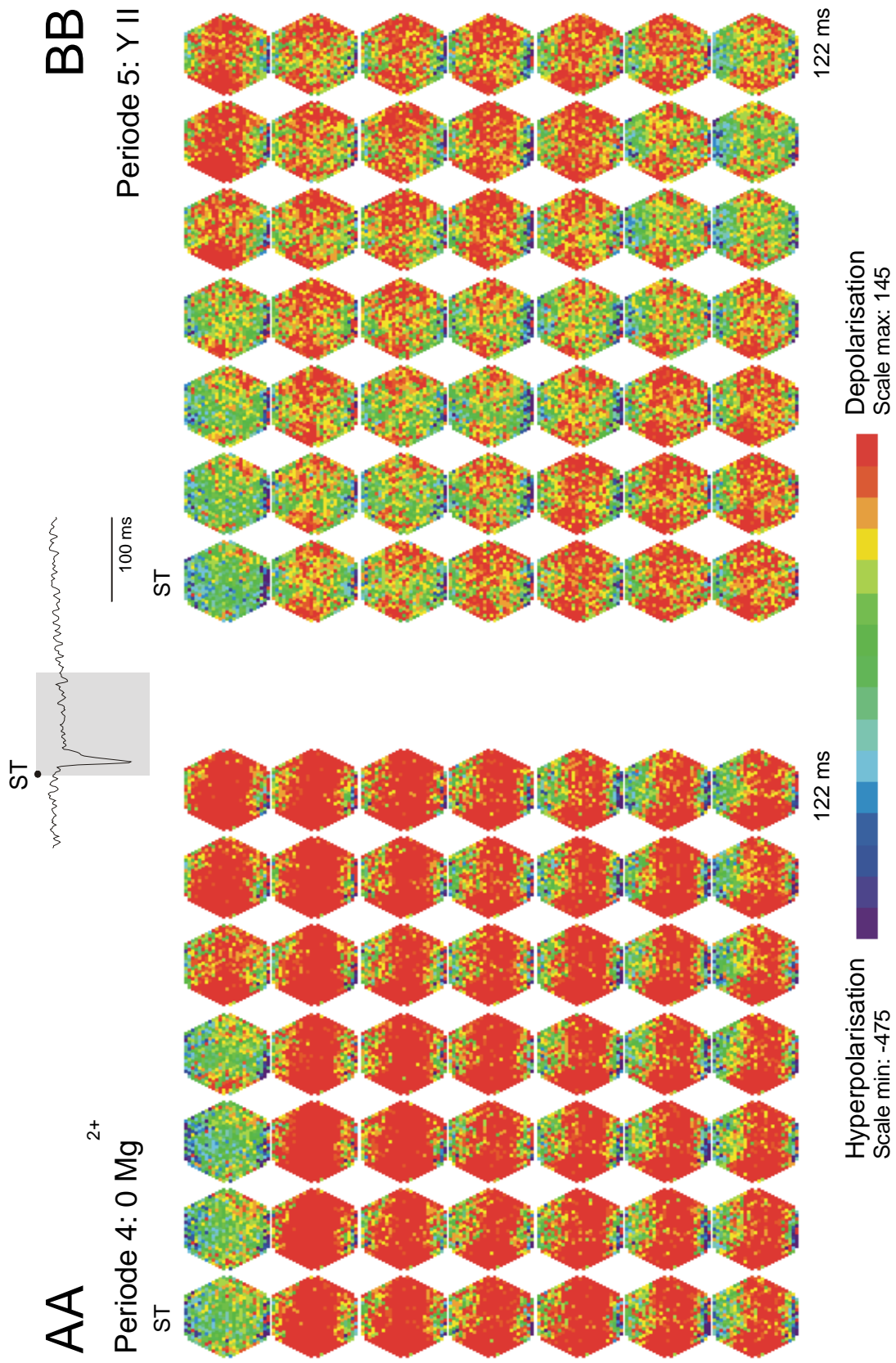


Abb.: 3-30 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

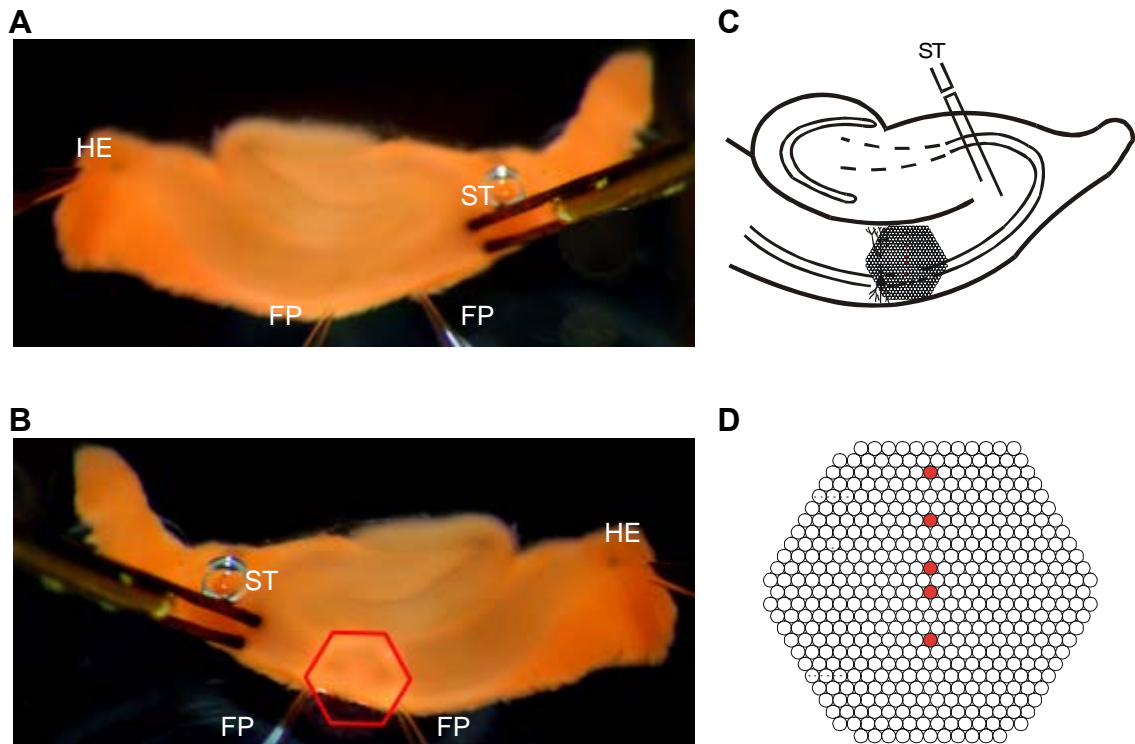


Abb.3-31:

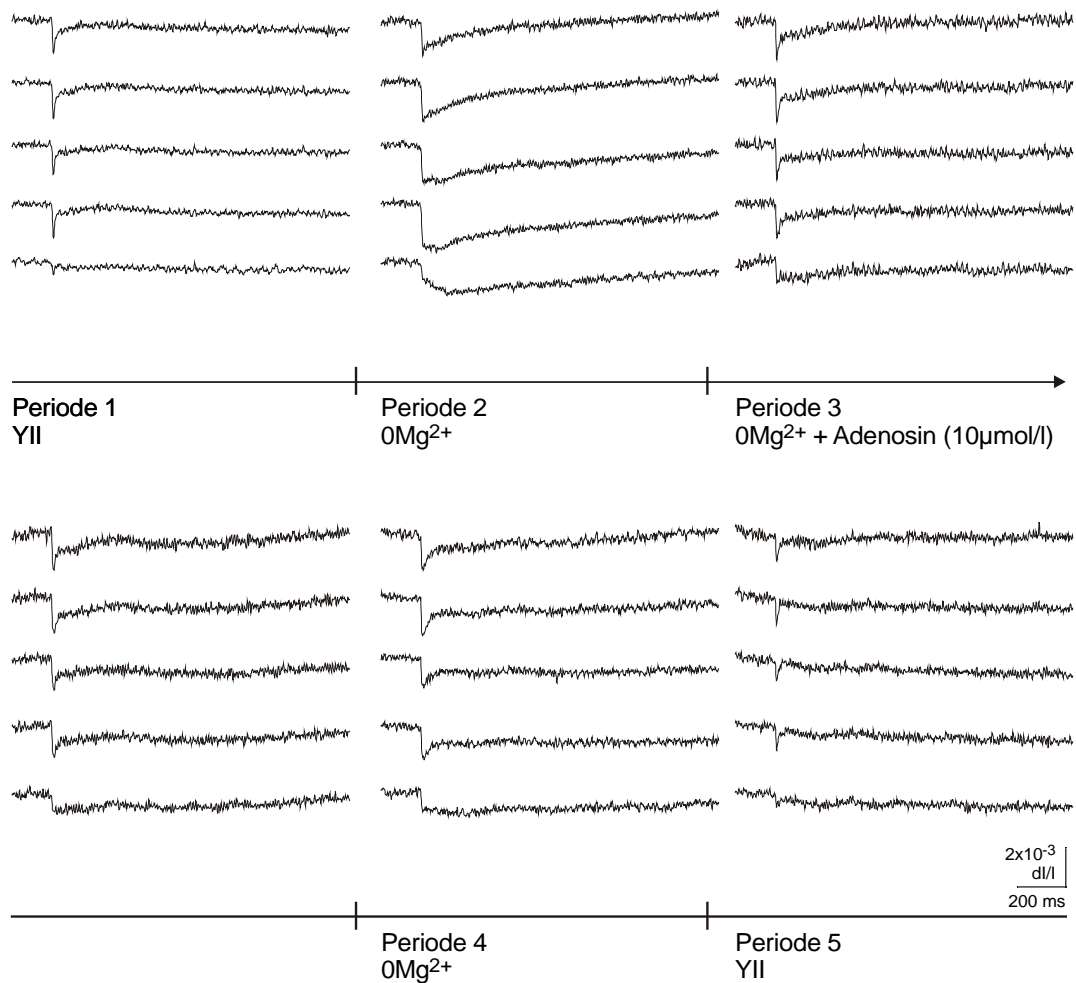
Wirkung von Adenosin (**10 $\mu\text{mol/l}$**) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

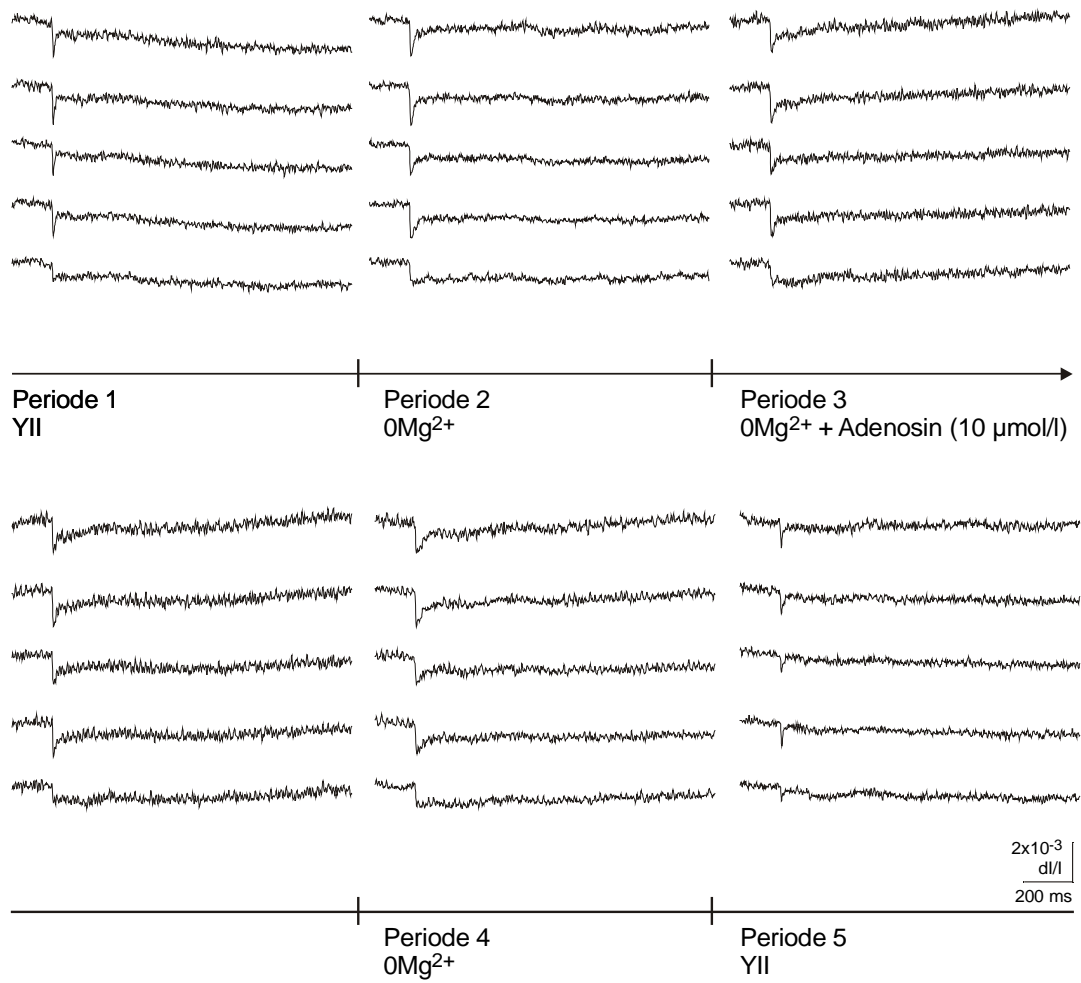
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



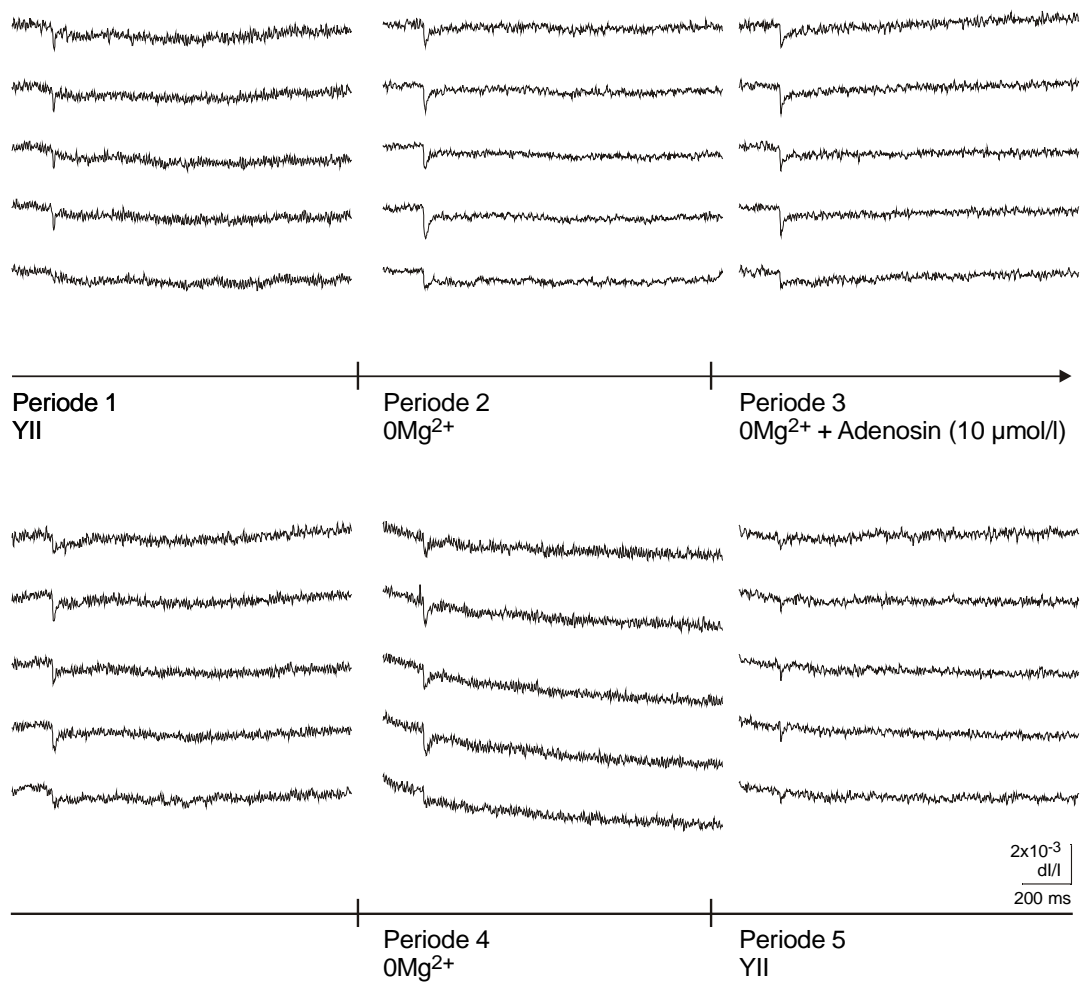
E

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



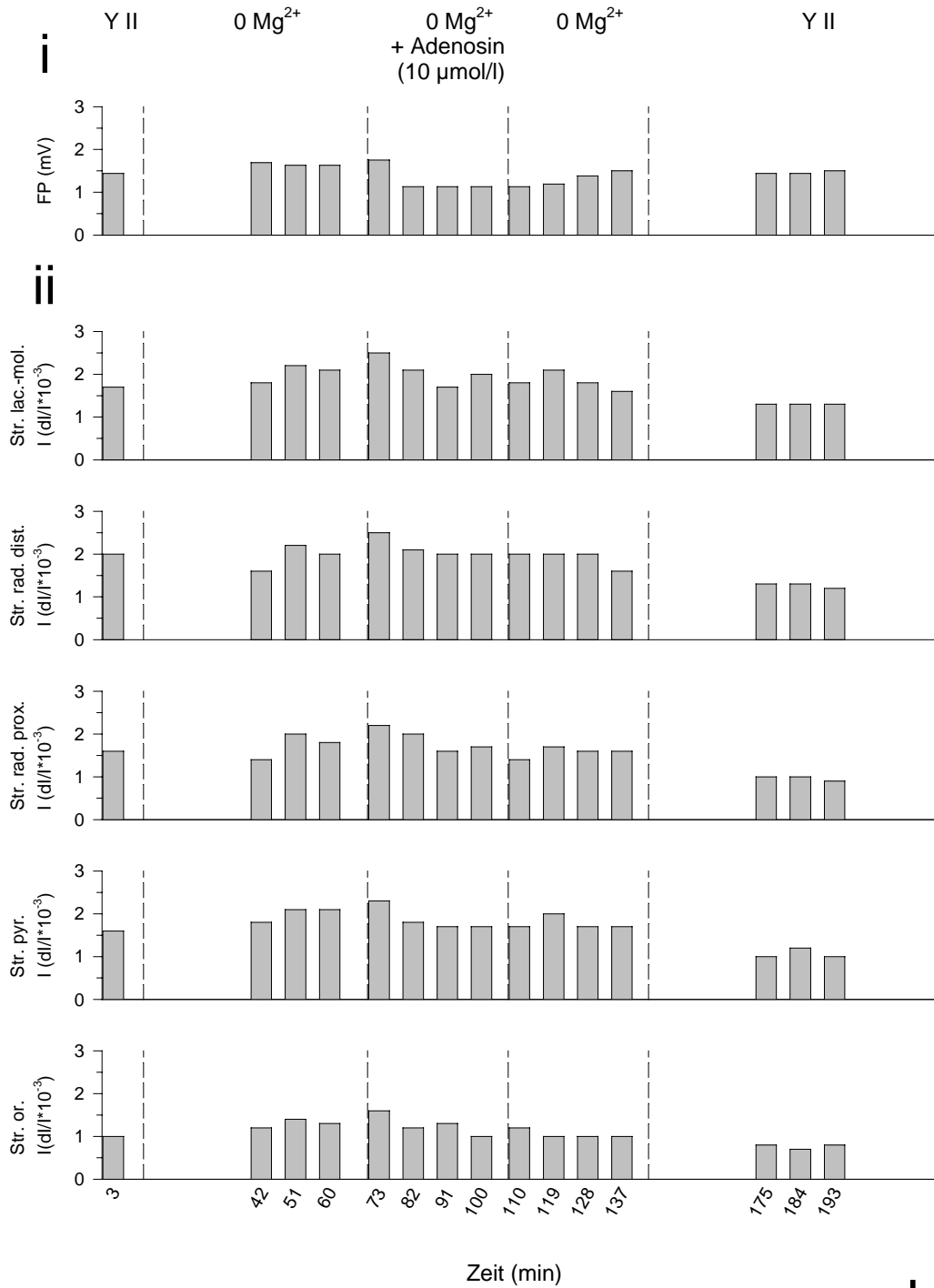
F

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



G

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



H

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

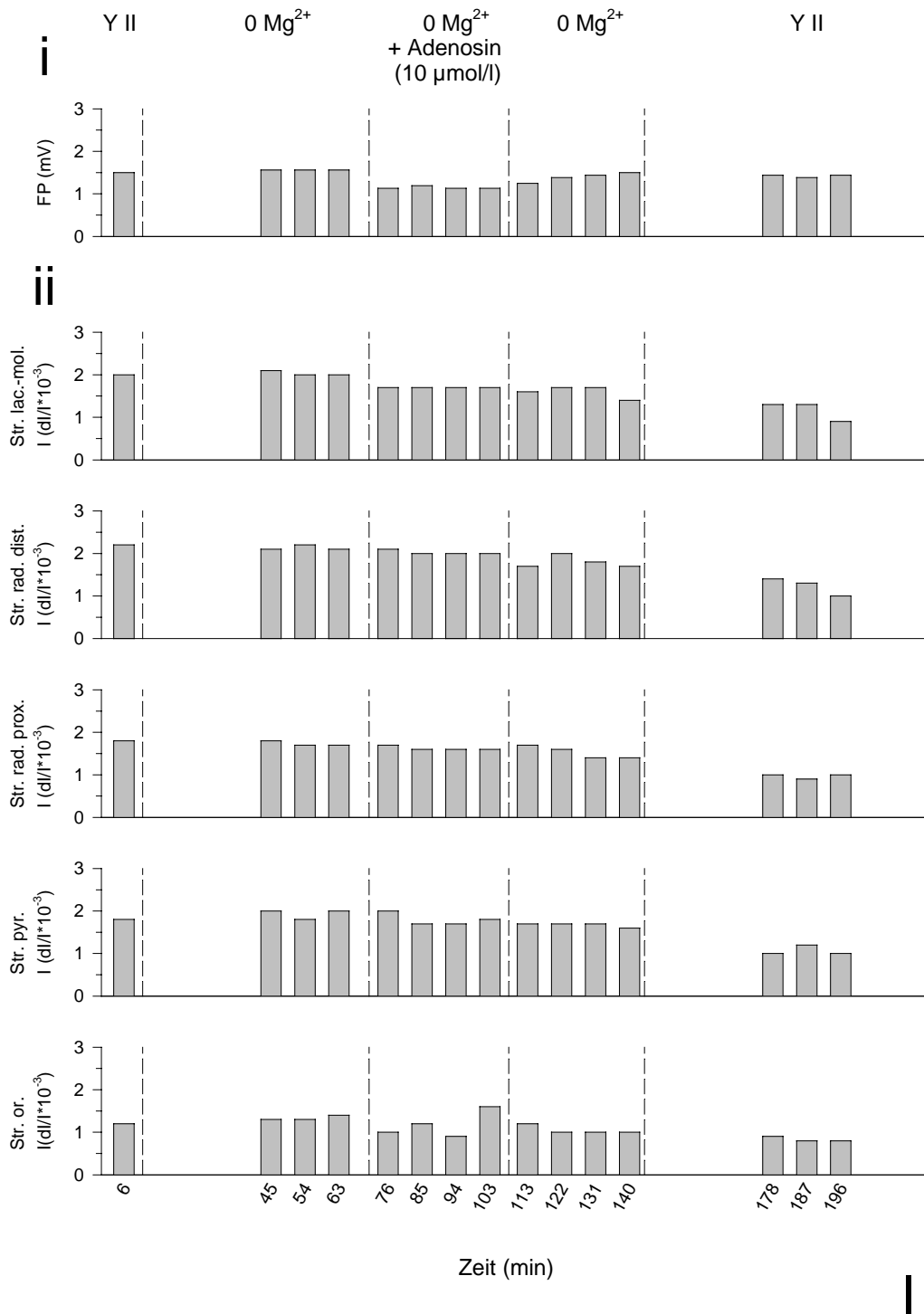
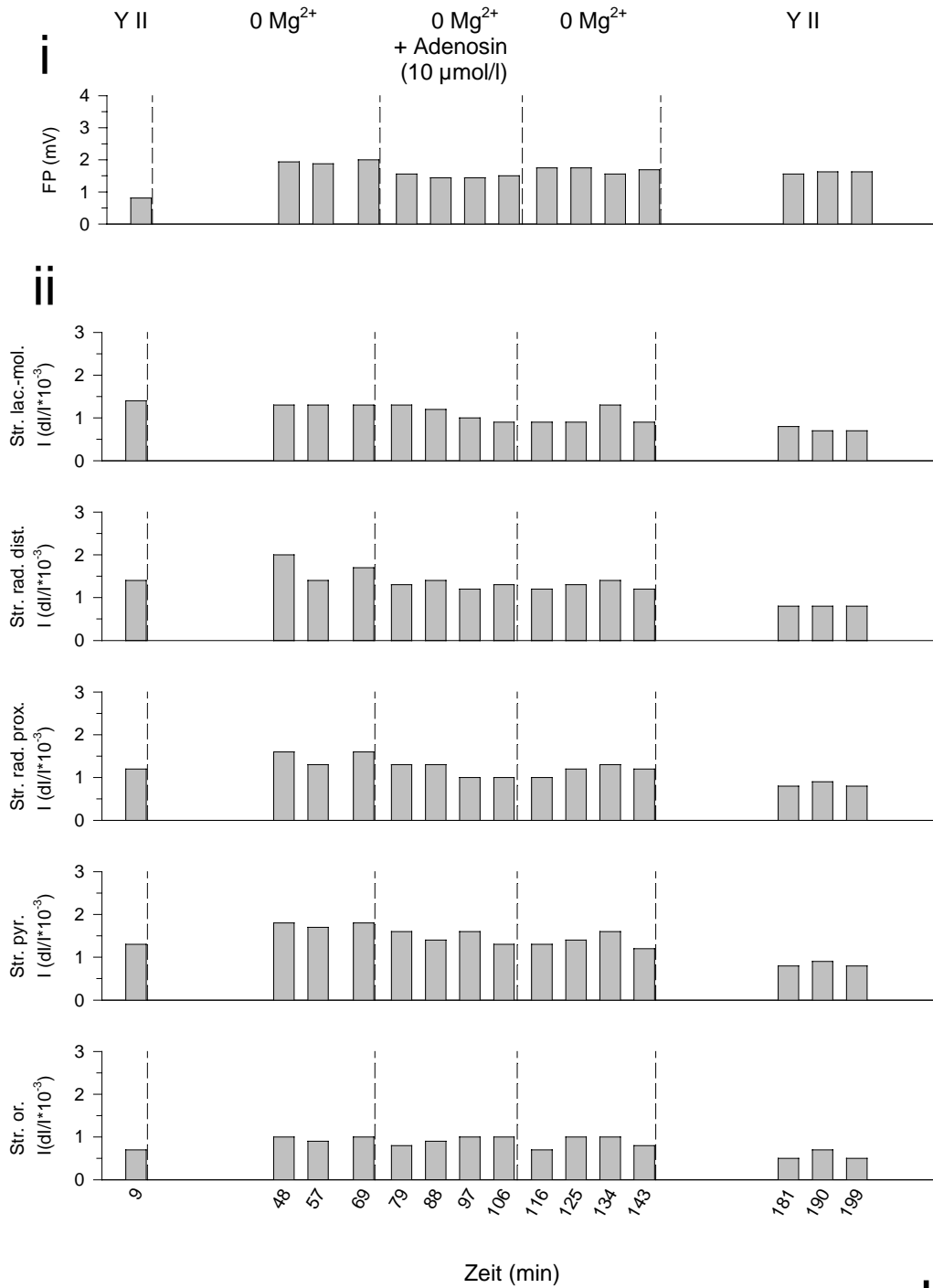


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

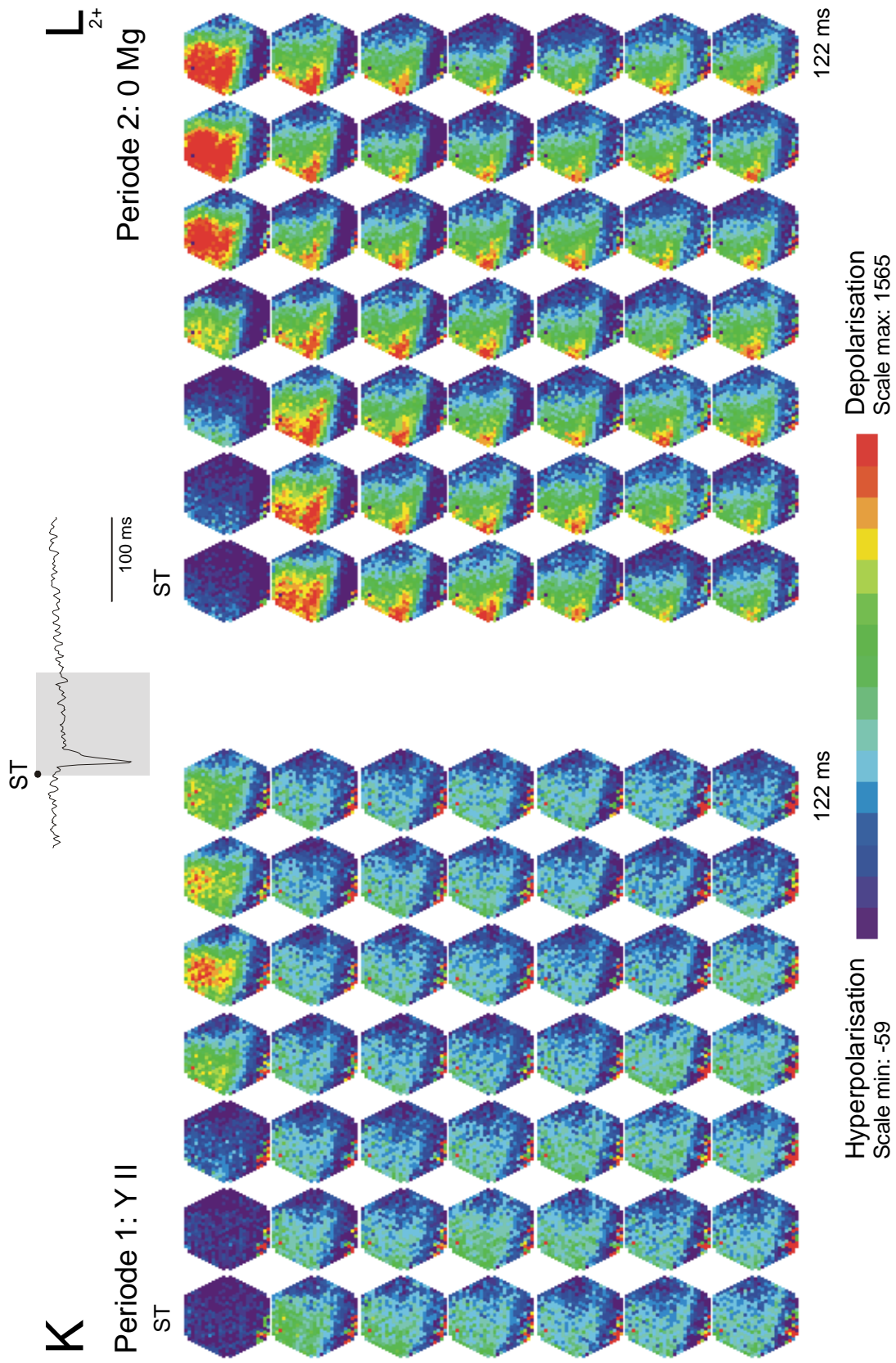


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

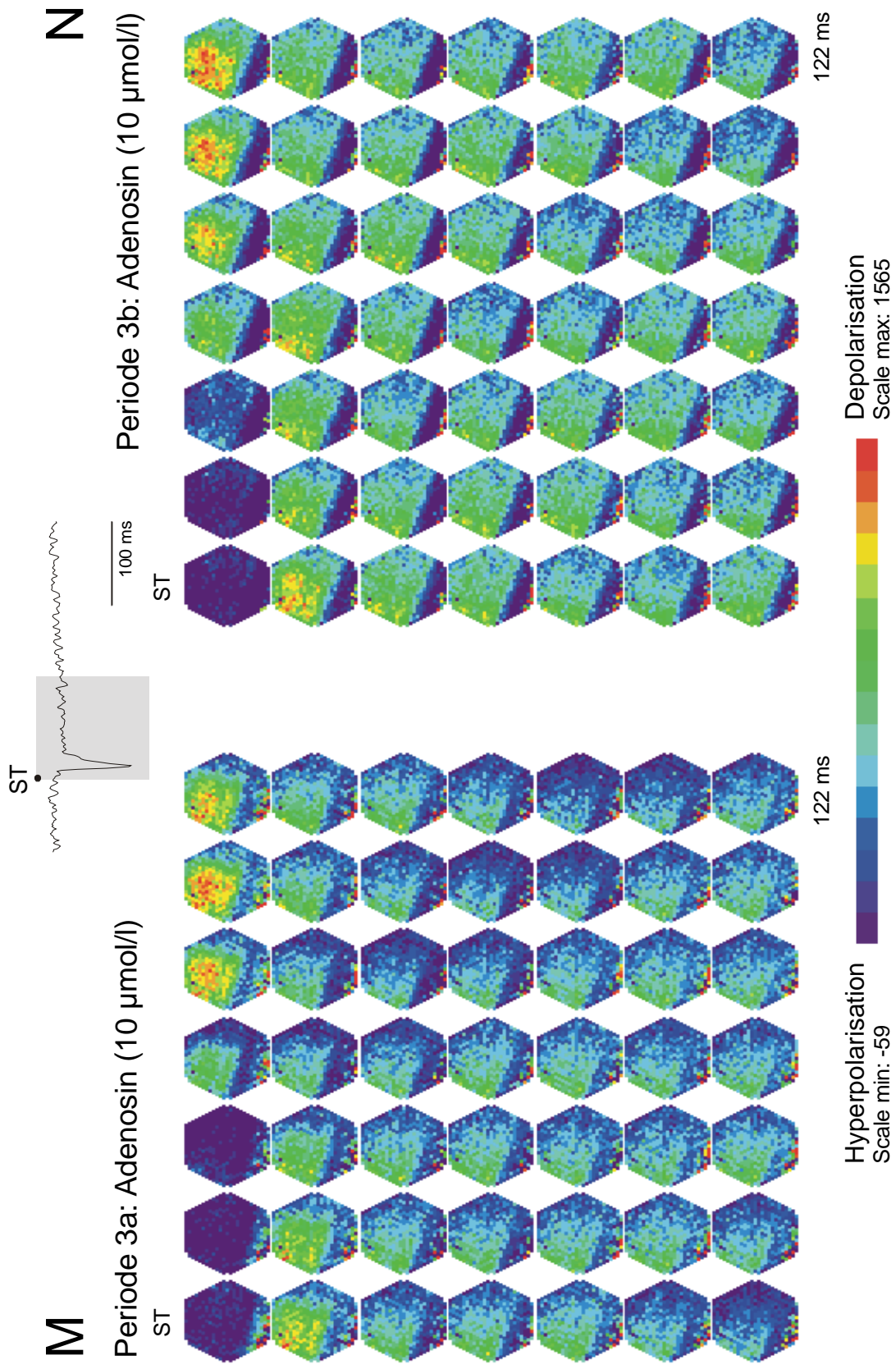


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

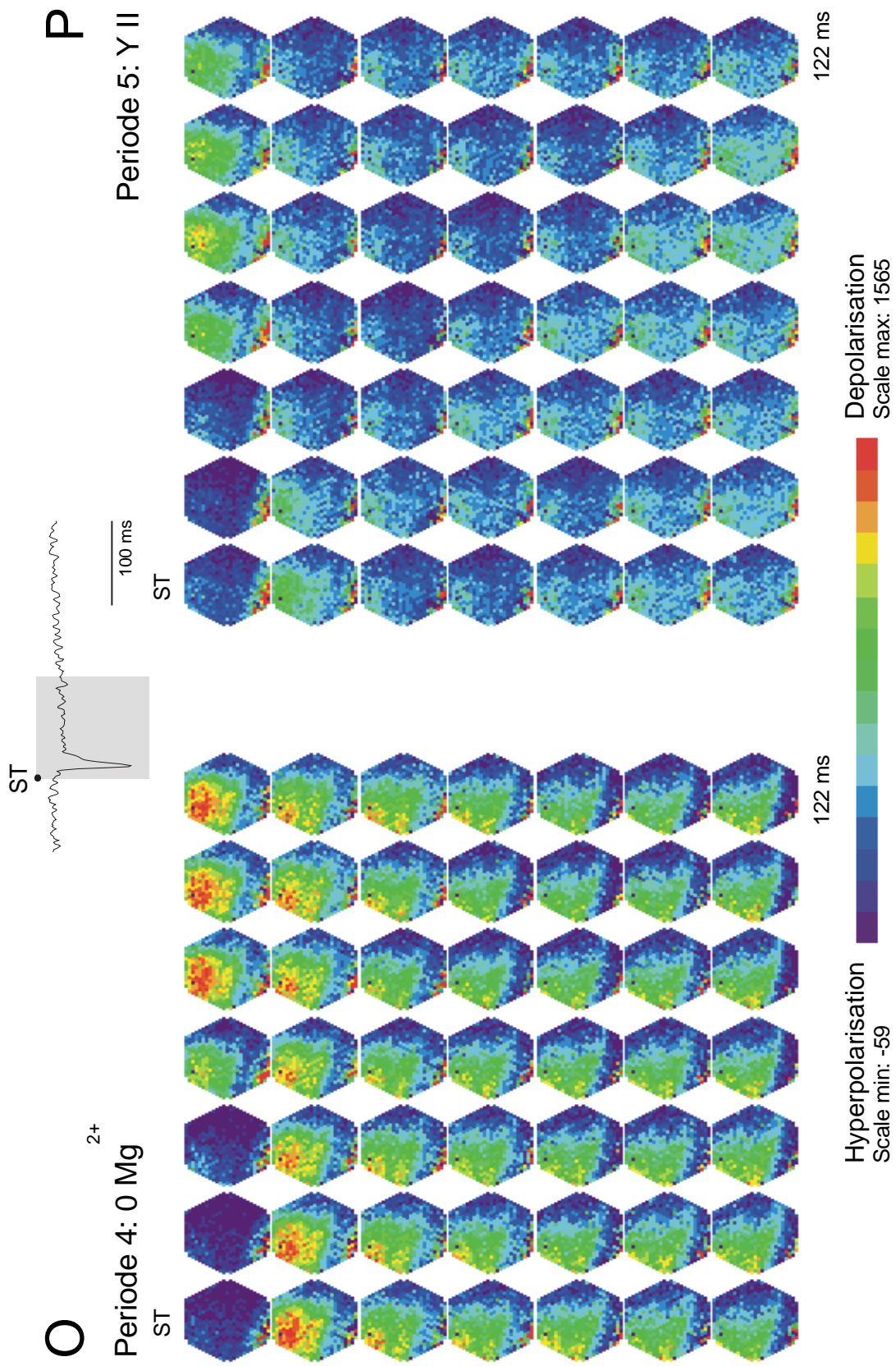


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

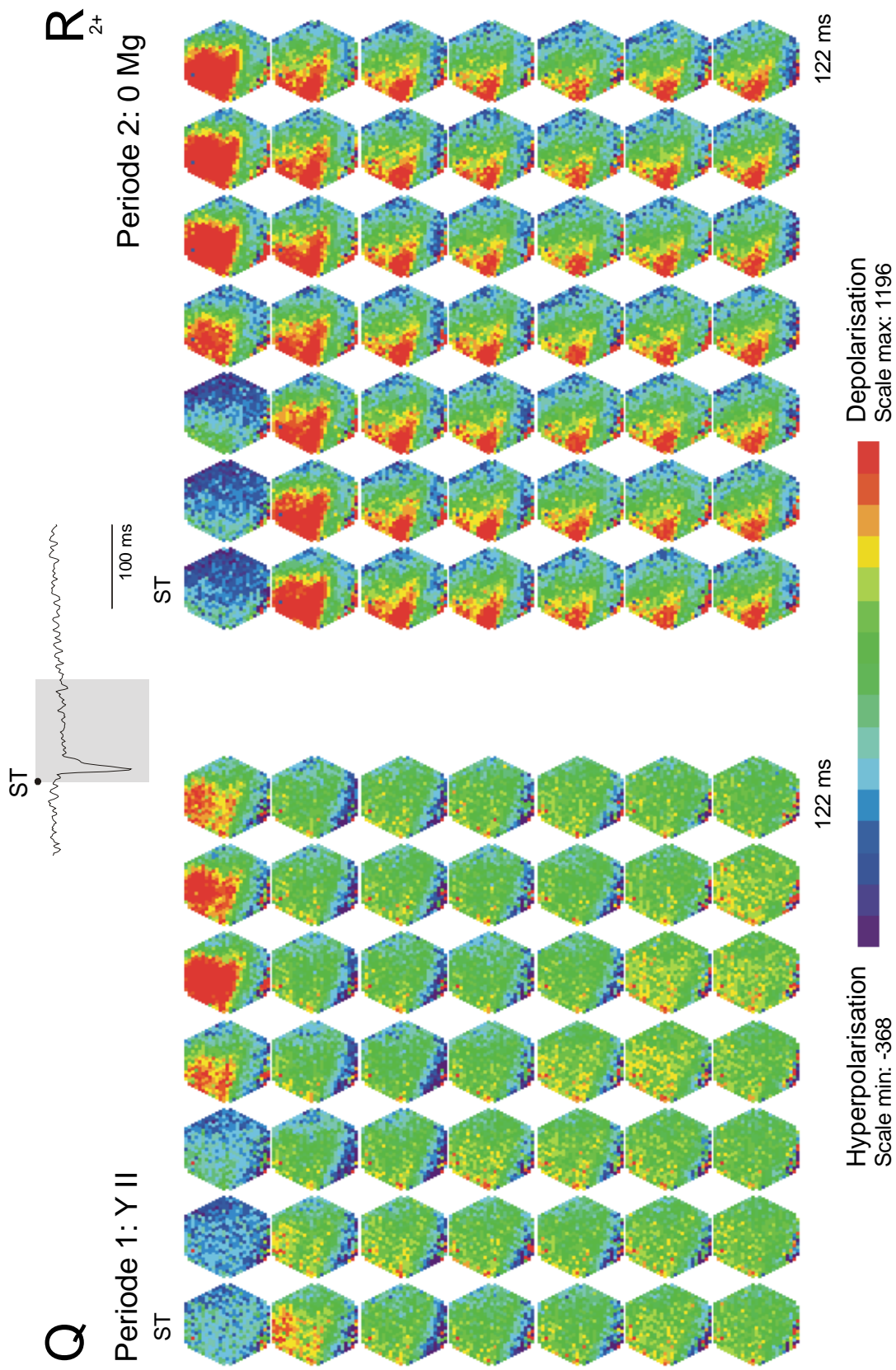


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

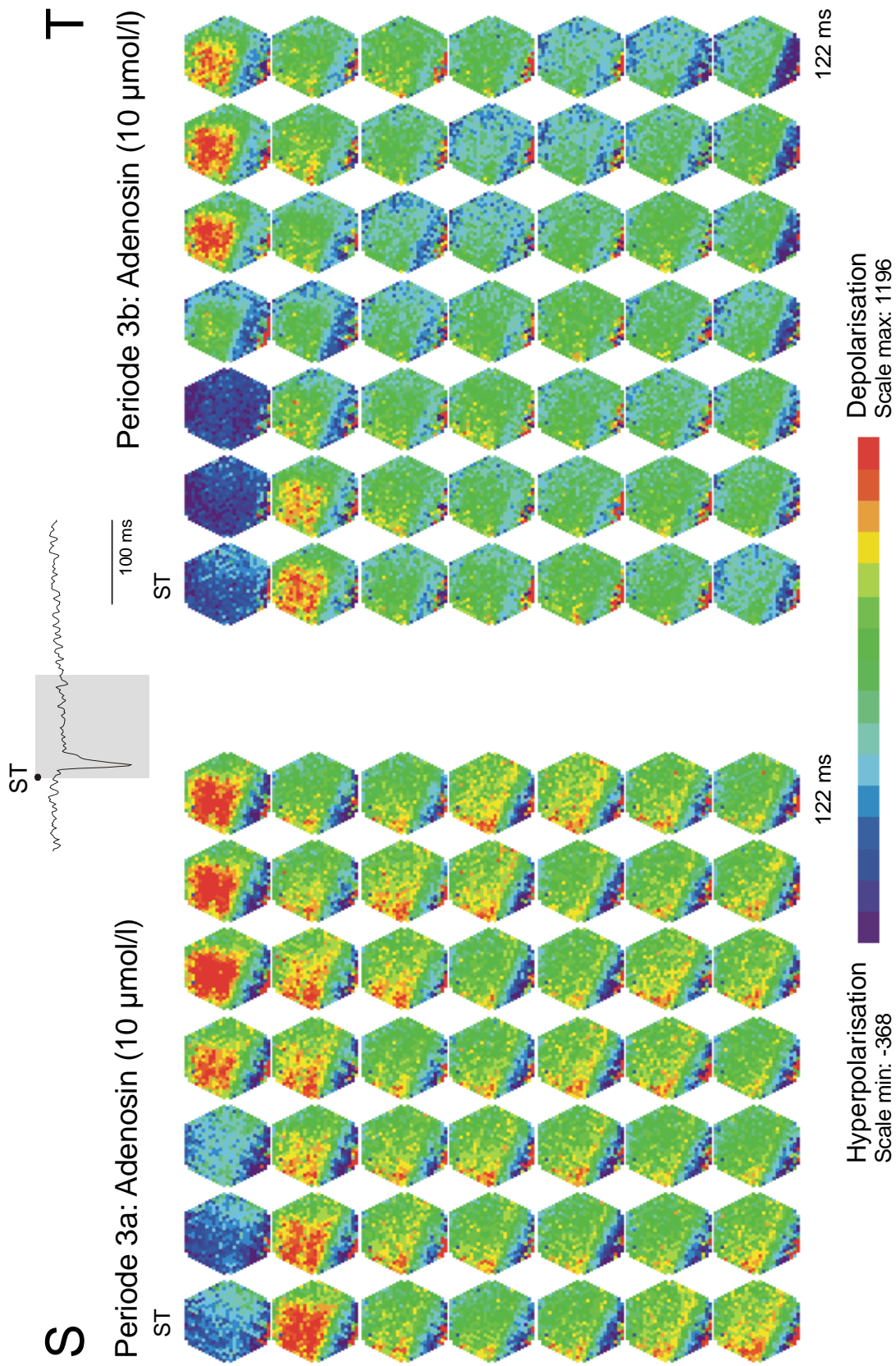


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

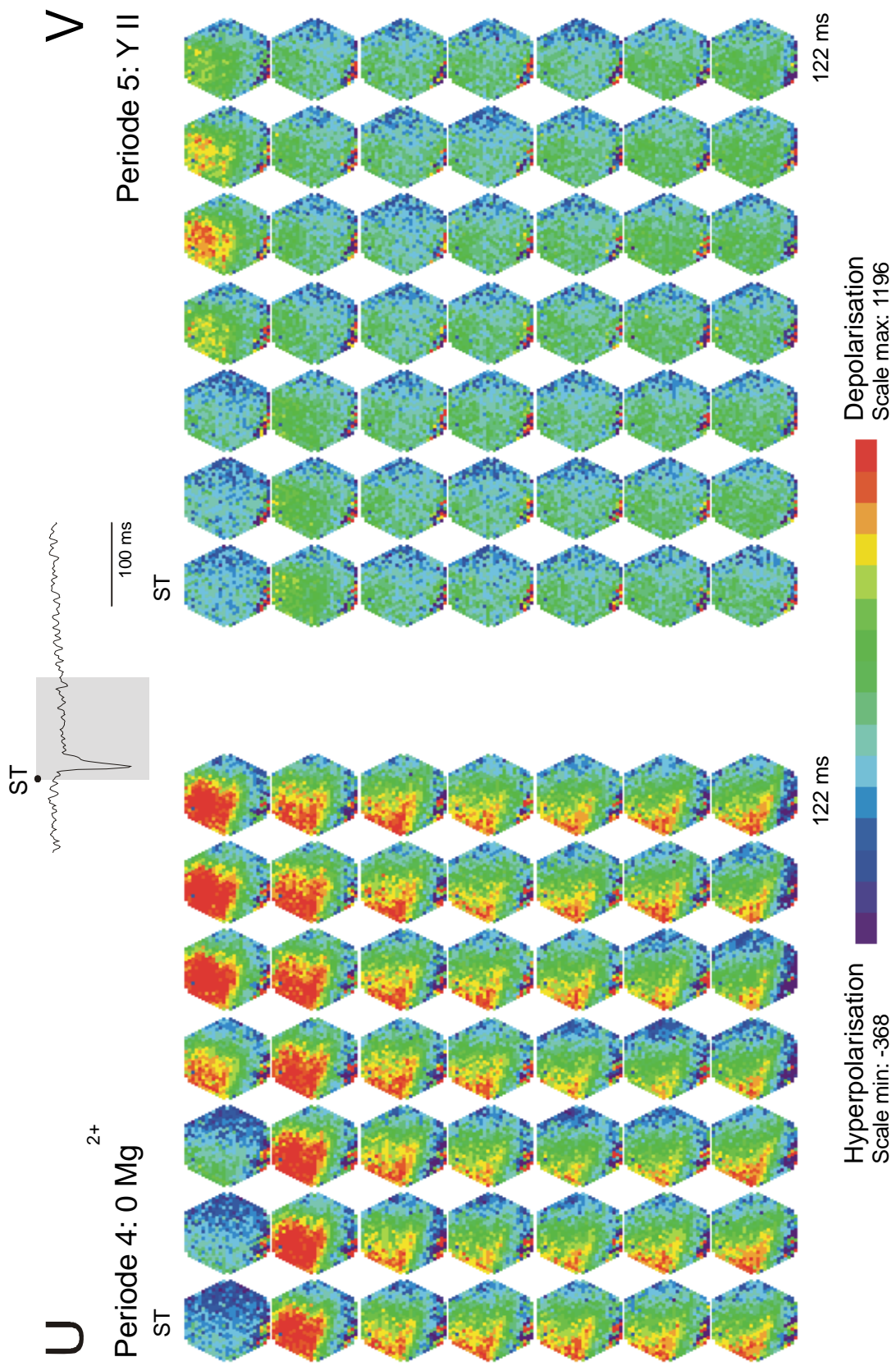


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

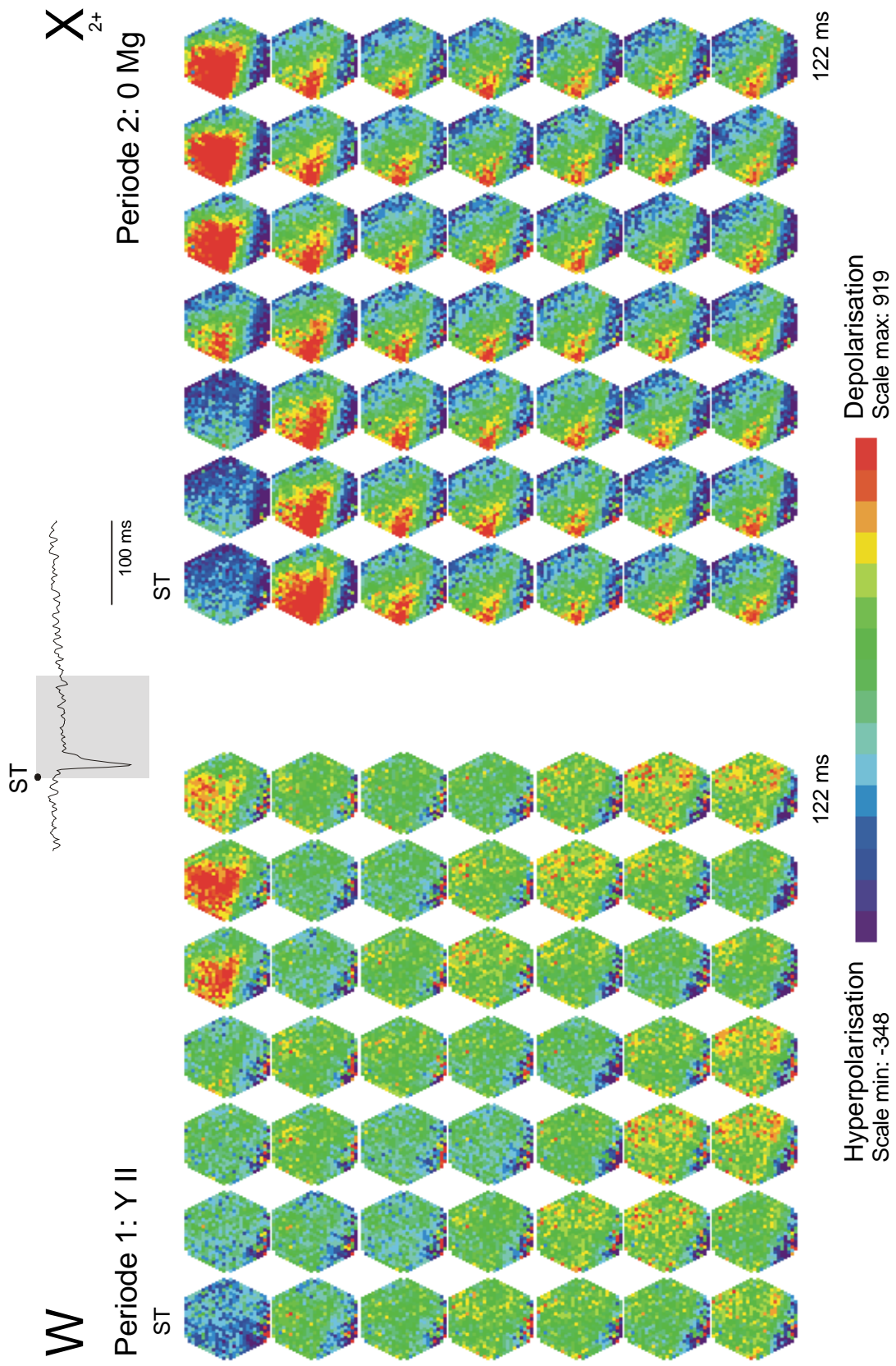


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

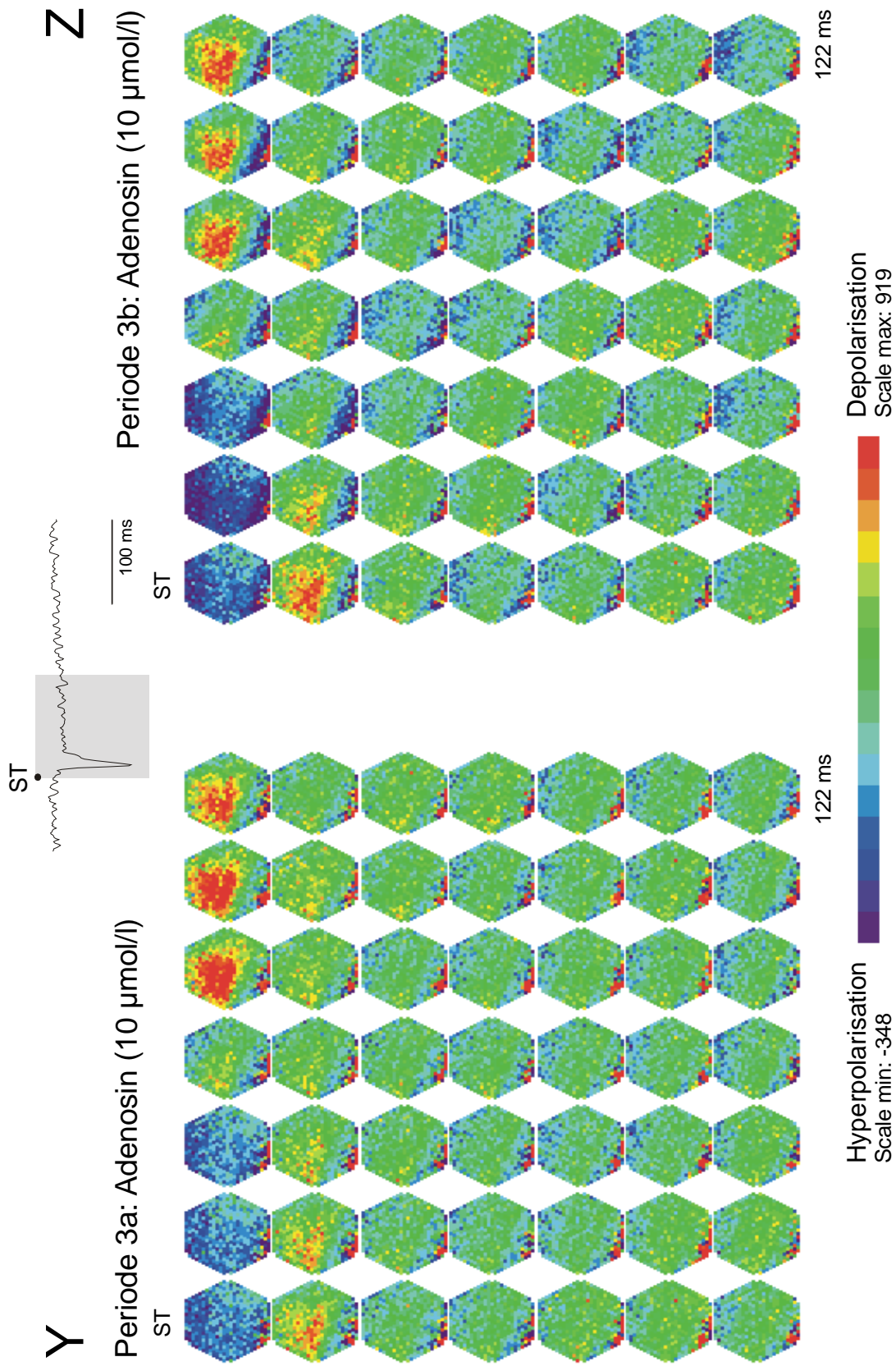


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

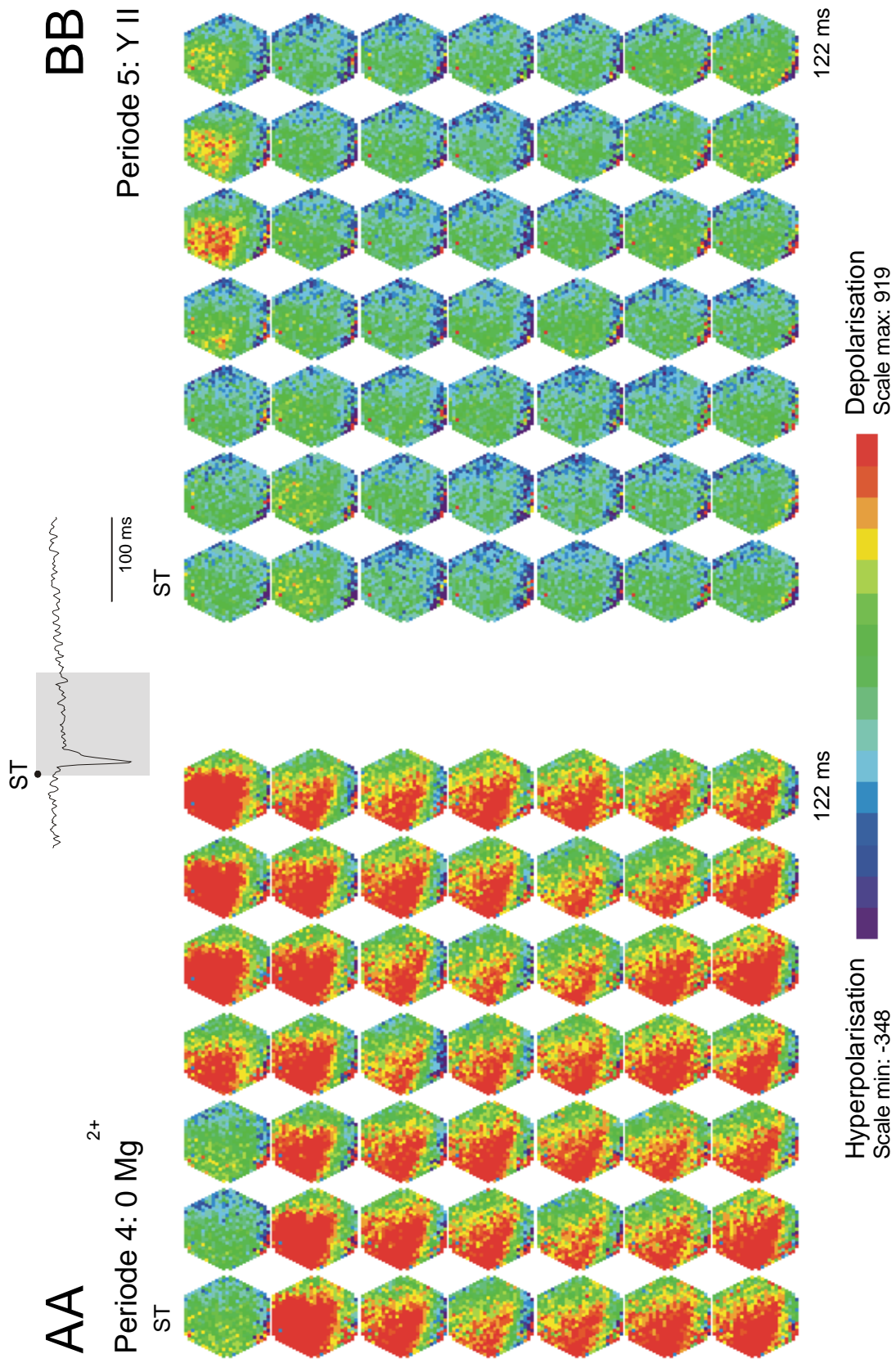


Abb.: 3-31 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

3.2.4. Effekte bei Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$

In einer achten Reihe von Experimenten wurden die Effekte von Adenosin in einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ auf die epileptiforme Aktivität der CA1-Region untersucht. Dazu wurden die synaptischen Eingänge der CA1-Region durch Stimulation der Schaffer-Kollaterale 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^{2+} -Lösung (Lsg. Nr. 8 in Tab. 2-1; Phase 2 in Tab. 2-3) umspült. In der dritten Versuchsphase wurde der 0 Mg^{2+} -Lösung Adenosin in einer Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ 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^{2+} 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 Schaffer-Kollaterale 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 μA) 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 μ A) zu einer Zunahme der Signale um durchschnittlich 12,5% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und Iii bis Abb. 3-33 F und Iii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum pyramidale* (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Zunahme um durchschnittlich 5,3% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und Iii bis Abb. 3-33 F und Iii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum proximale* (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Zunahme um durchschnittlich 5,3% (n=2; p=1,000, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und Iii bis Abb. 3-33 F und Iii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 μ mol/l führte im *Stratum radiatum distale* (Abb. 3-32 D bis Abb. 3-33 D) bei Reizung mit der Intensität 100% (10 μ A) 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 μ A) zu einer Reduktion um durchschnittlich 4,6% (n=2; p=0,667, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test; Abb. 3-32 F und Iii bis Abb. 3-33 F und Iii; Tab. 3-23) und bei einer Reizintensität von 10% (1 μ A) 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Iii bis Abb. 3-33 F und Iii; 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^{2+} 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [Δ/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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
P 3	(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 ⁻³
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: p=1,000	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,333	MWRS- Test: p=0,667	t-Test: p=0,553

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 9 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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 ⁻³
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: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=1,000	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=1,000	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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-Lösung und Adenosin, Lsg. Nr. 9 aus Tab. 2-1).

P 2	Str. oriens [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. pyr. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. prox. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. rad. dist. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	Str. lac. mol. [ΔI/I] MW +/- SEM (n=3)	FP [mV] MW +/- SEM (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
P 3	(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 ⁻³
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: p=0,667	MWRS- Test: p=1,000	MWRS- Test: p=1,000	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667	MWRS- Test: p=0,667

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 Mg²⁺-Lösung, Lsg. Nr. 8 aus Tab. 2-1); P3: Versuchsphase 3 (0 Mg²⁺-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 Mg²⁺ 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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 μ 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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 μ 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 μ A) führte die Applikation von Adenosin in einer Konzentration von 1 μ 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.

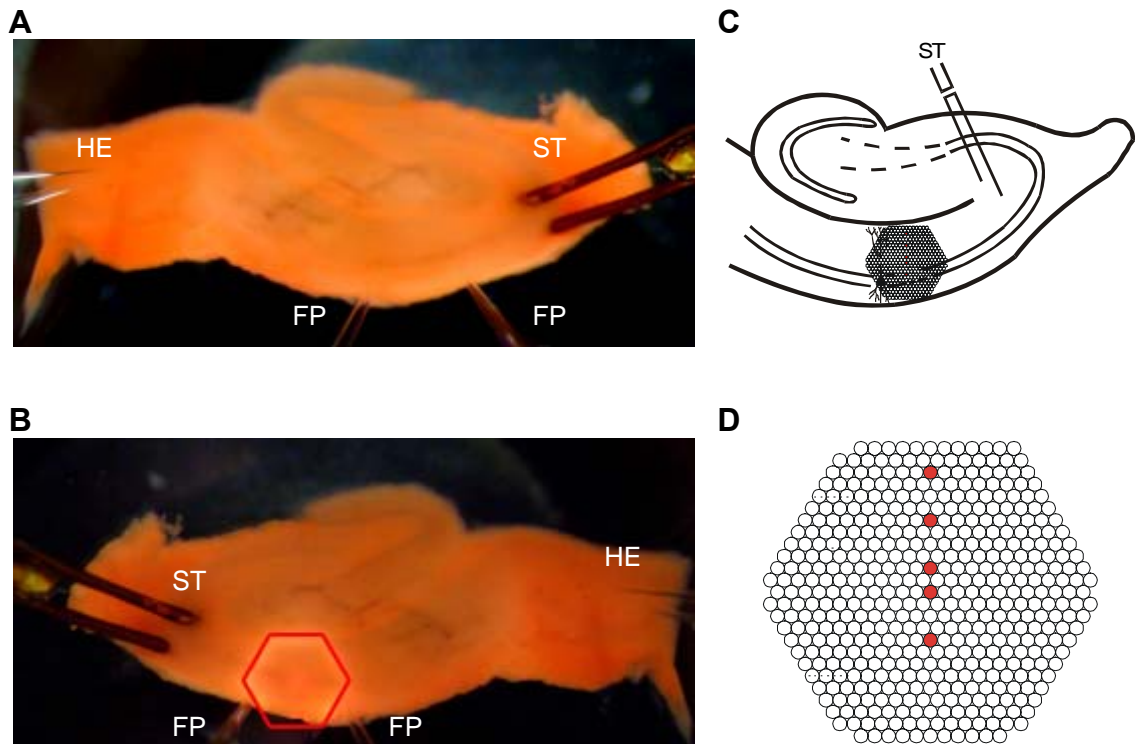


Abb.3-32:

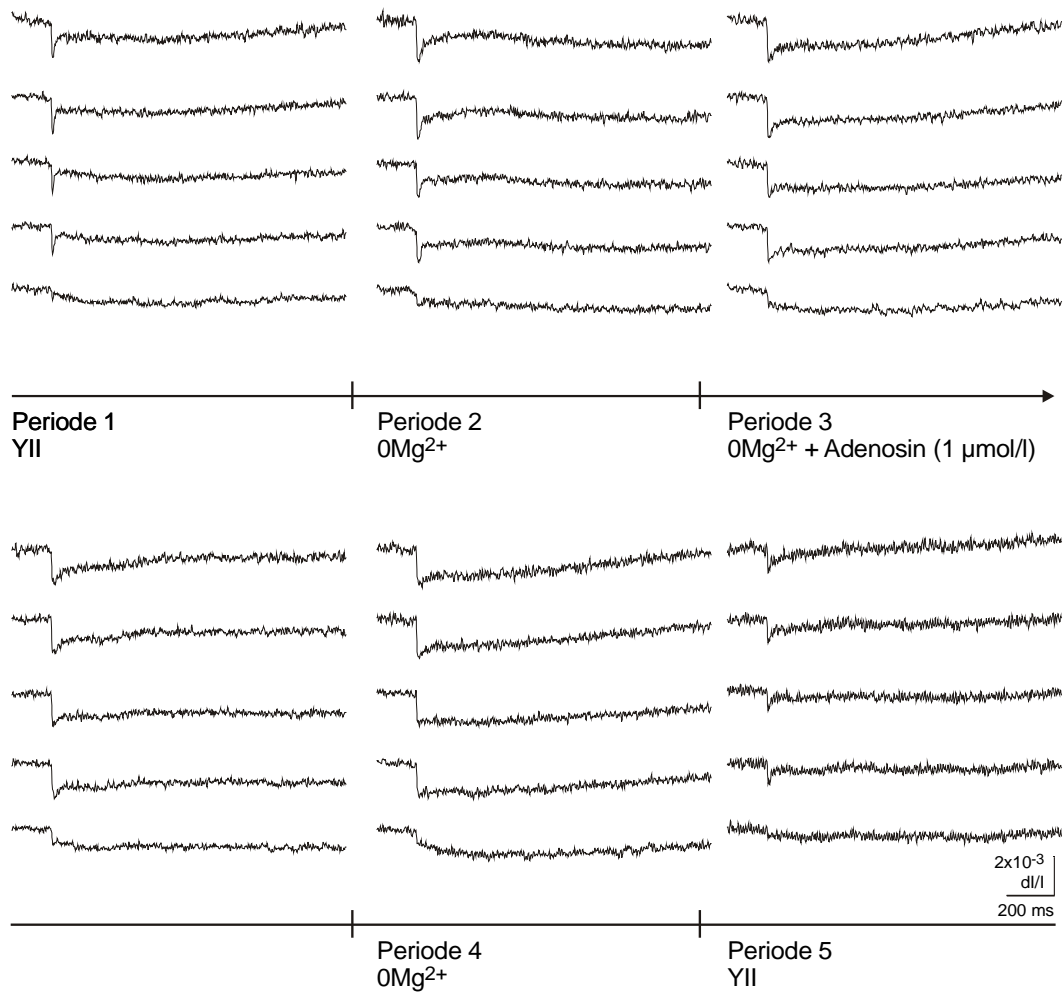
Wirkung von Adenosin ($1 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

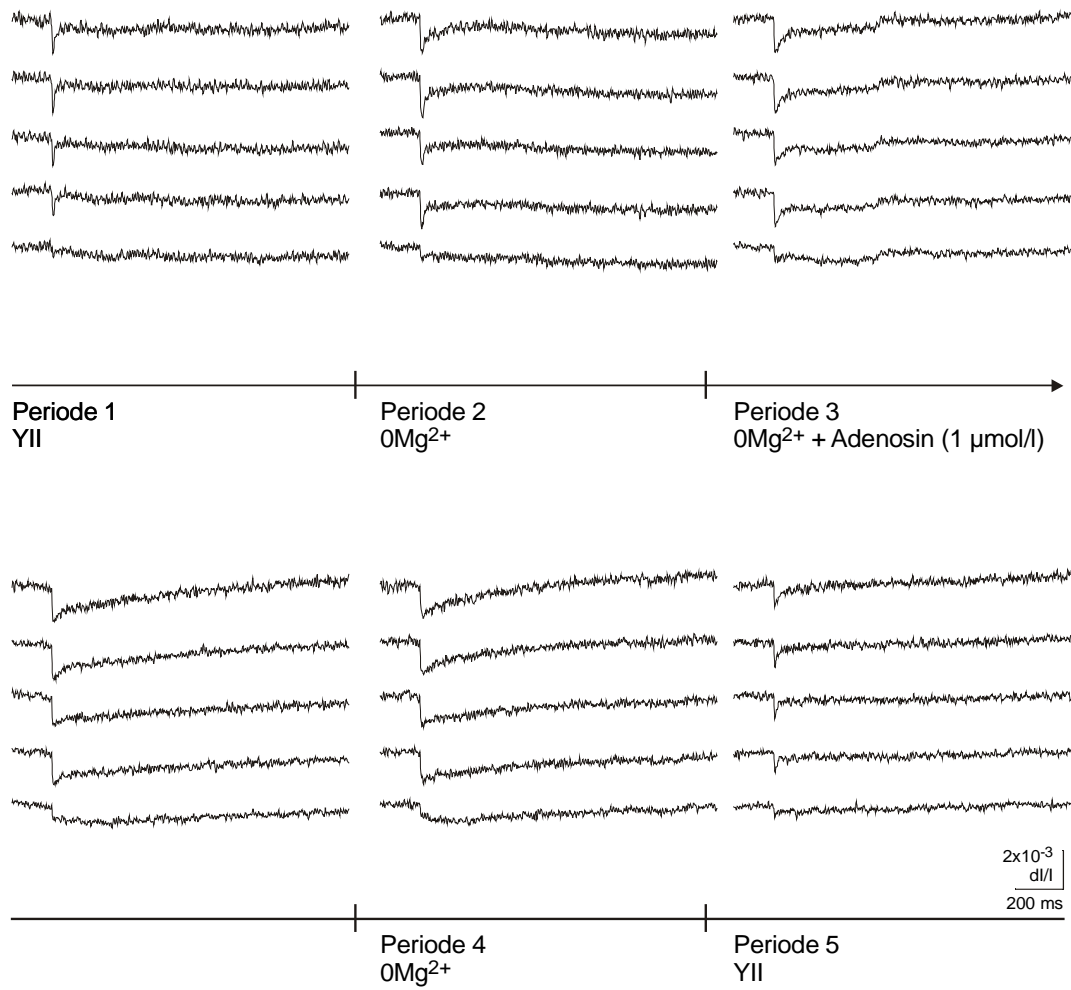
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



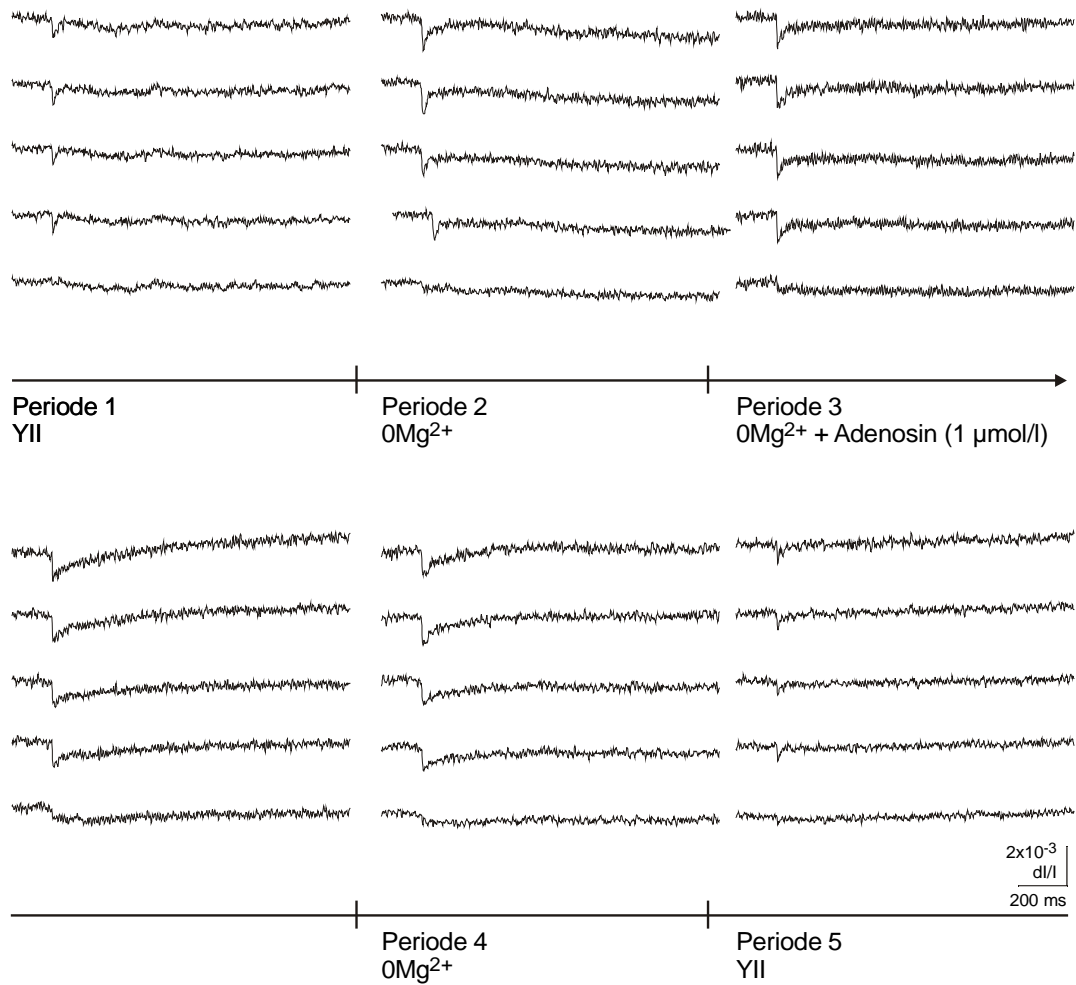
E

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



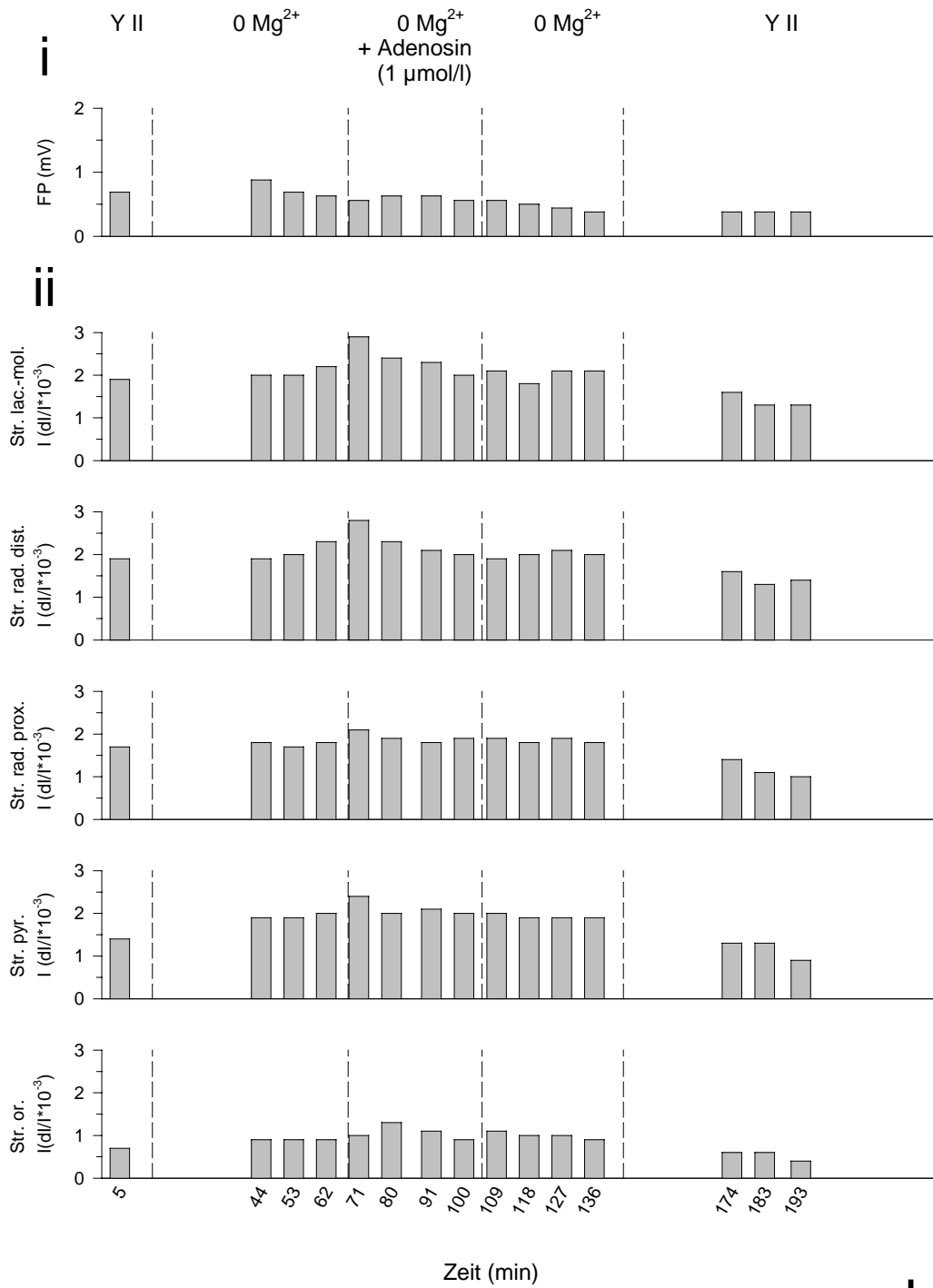
F

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



G

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



H

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

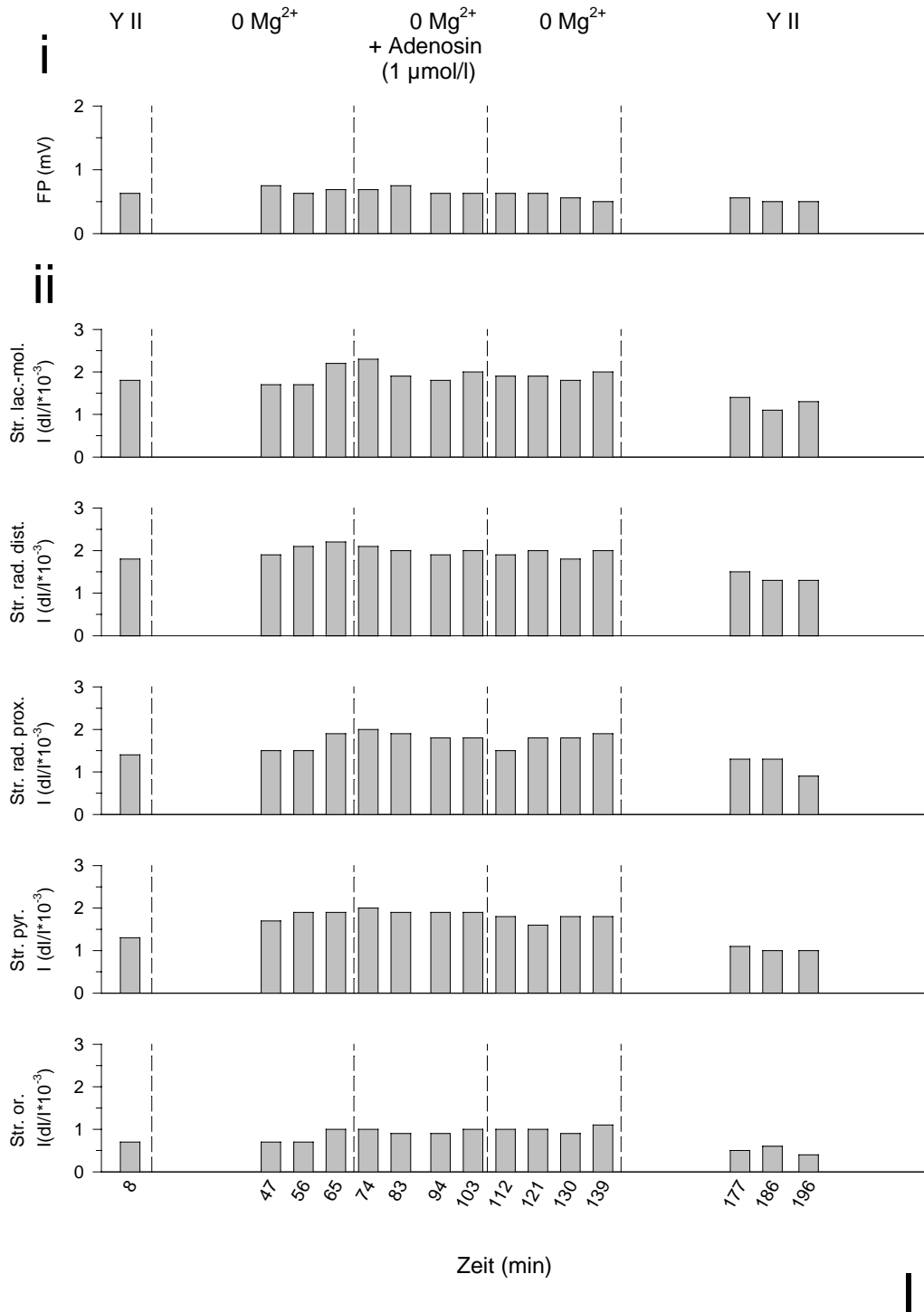
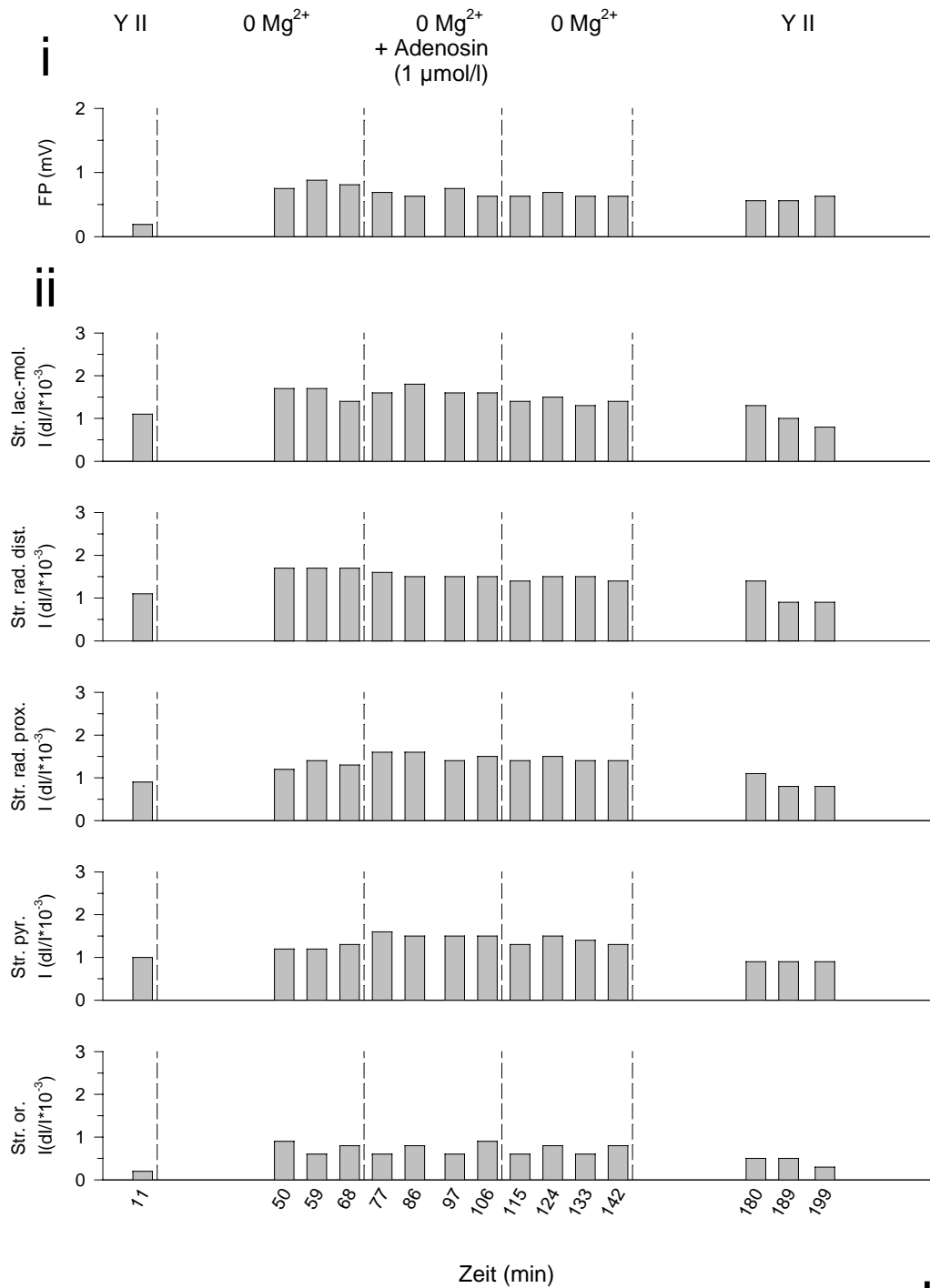


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

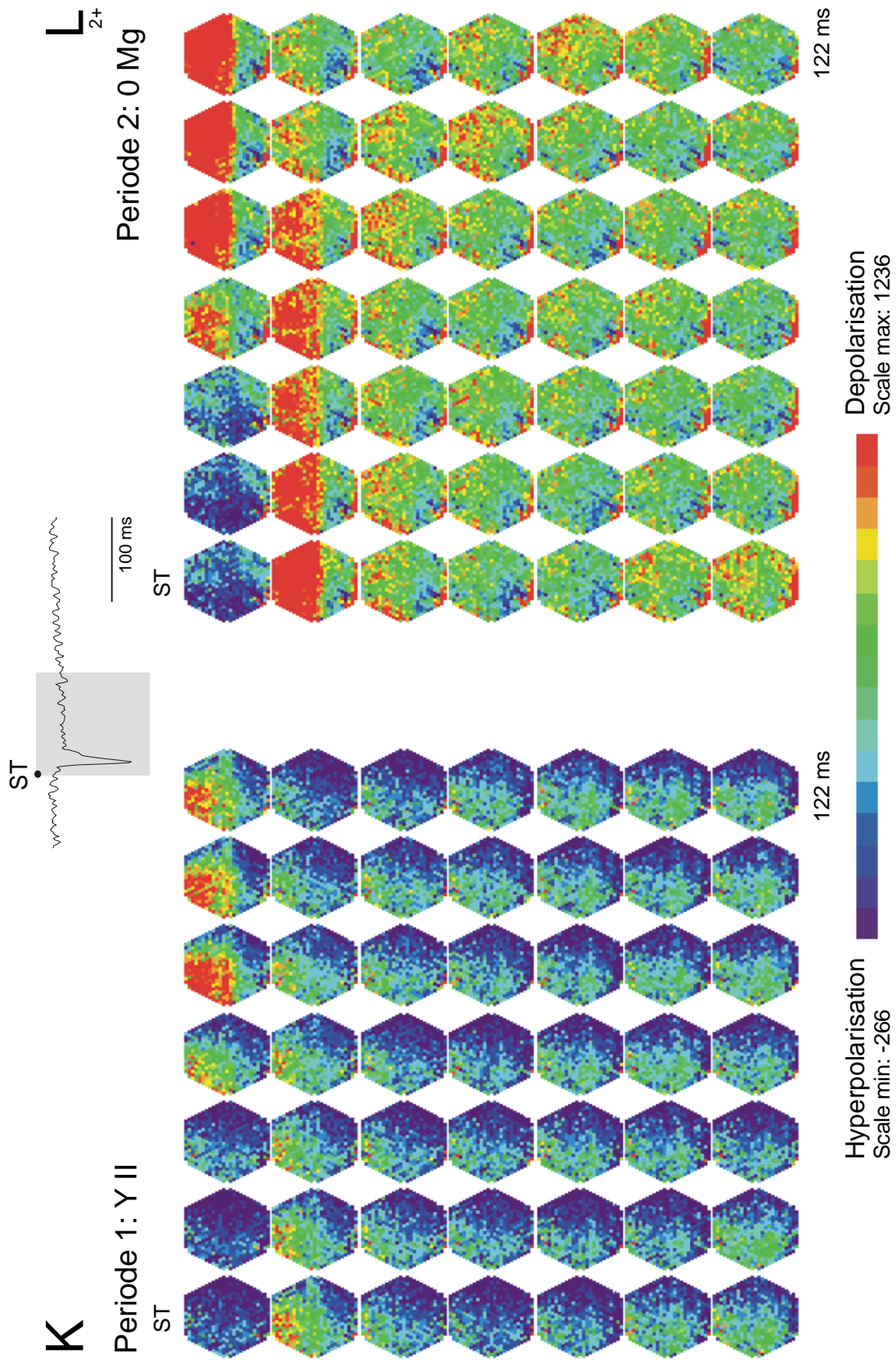


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

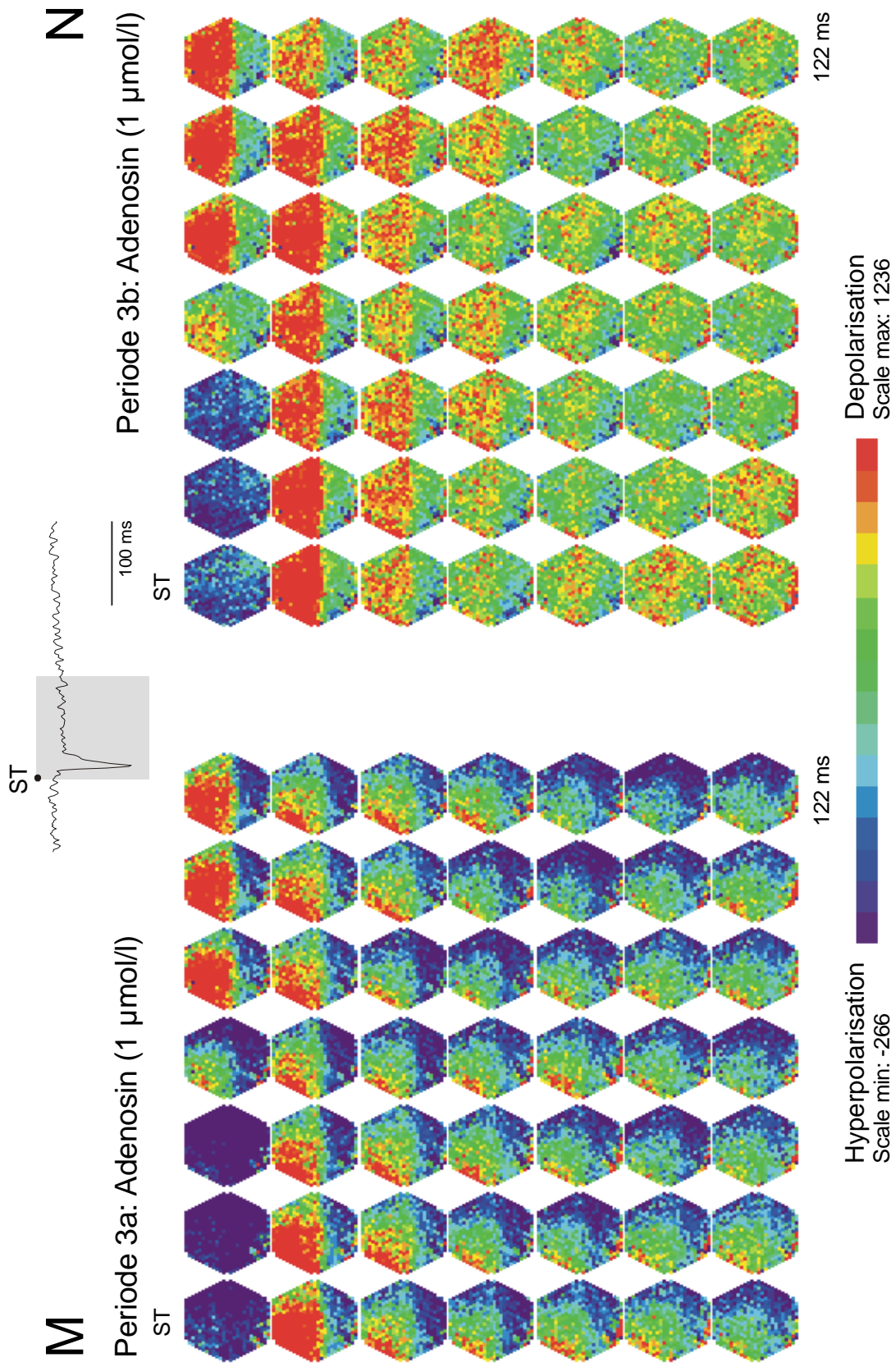


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensitat: 100%)

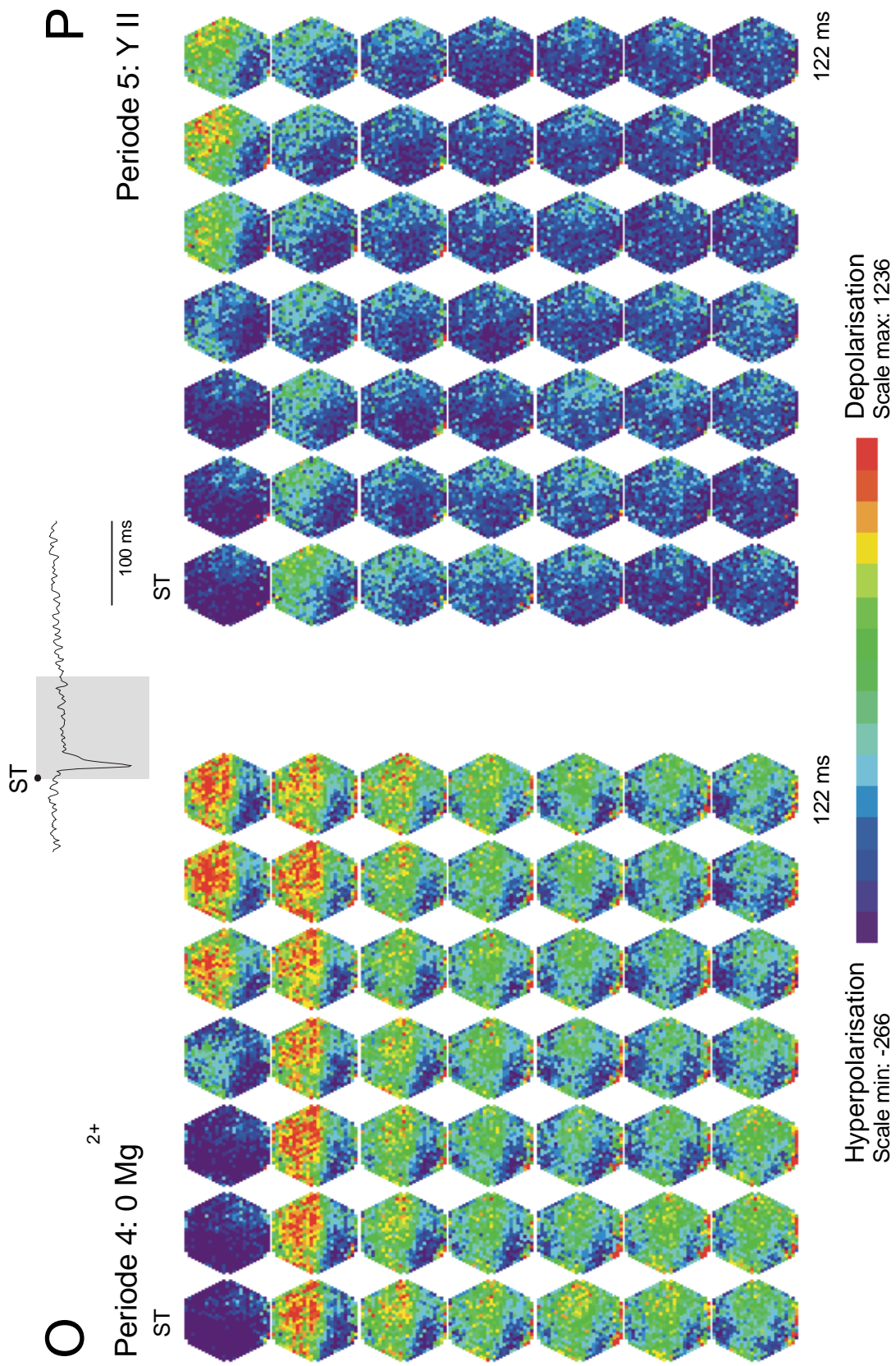


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

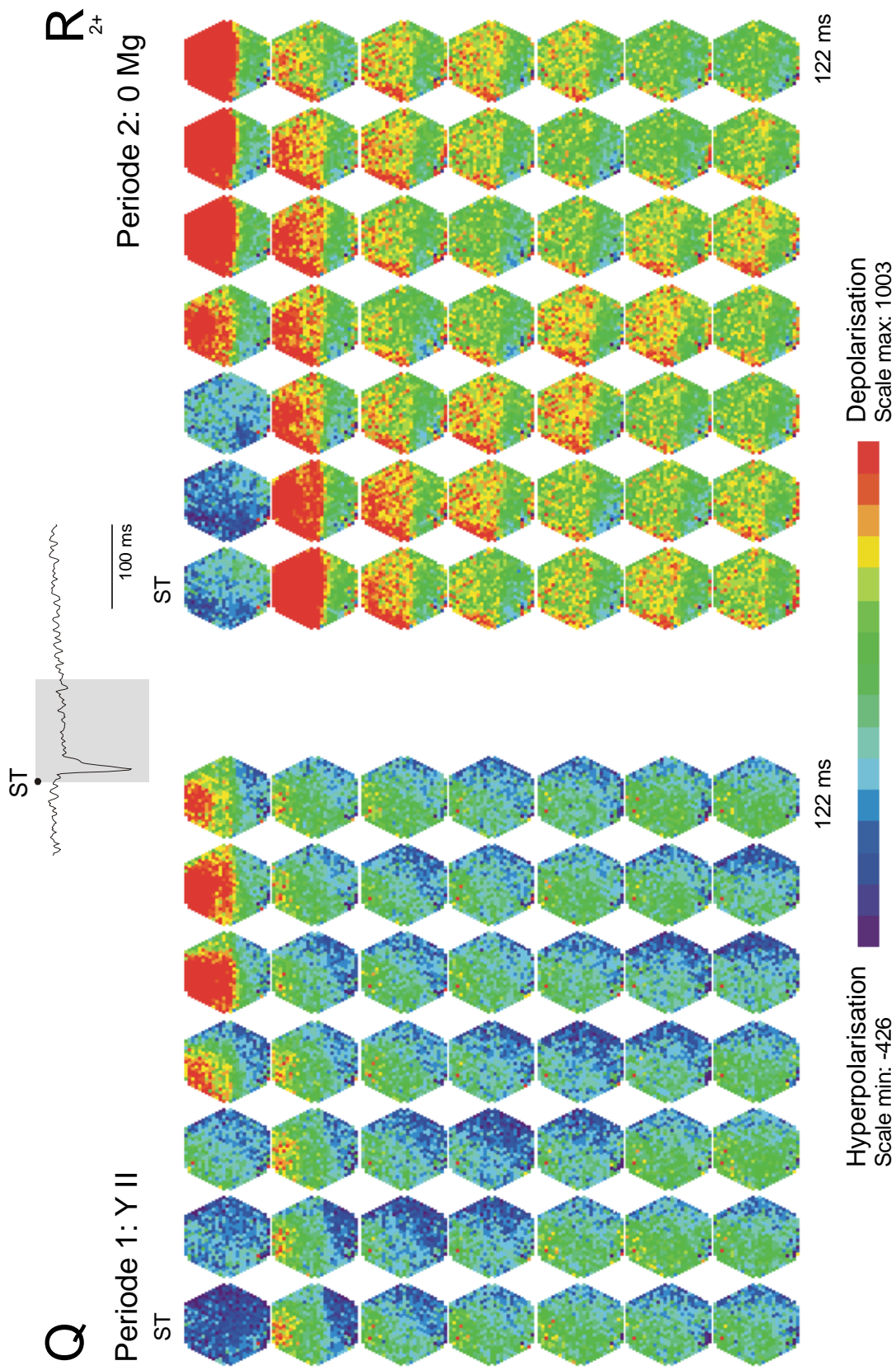


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

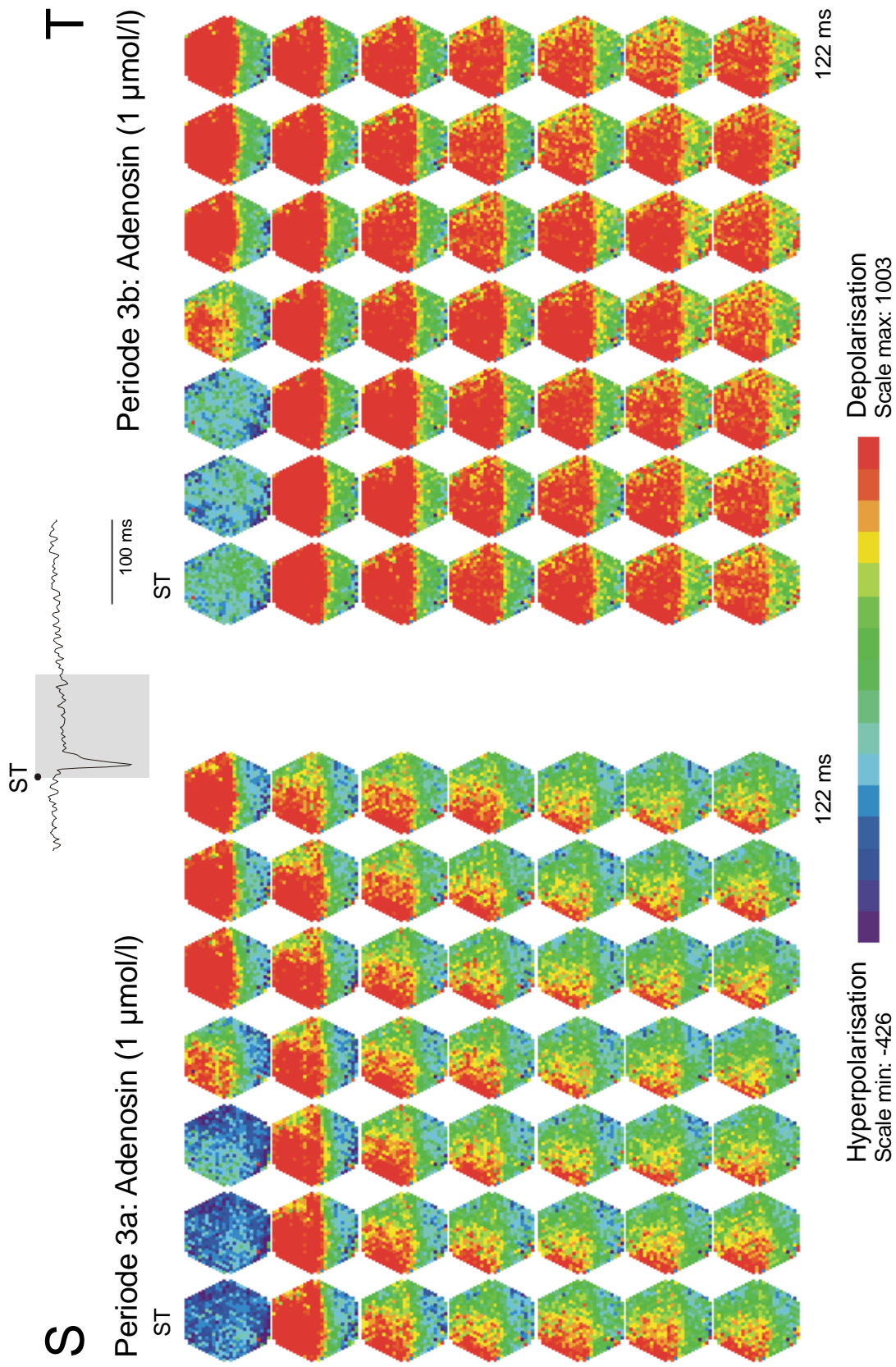


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

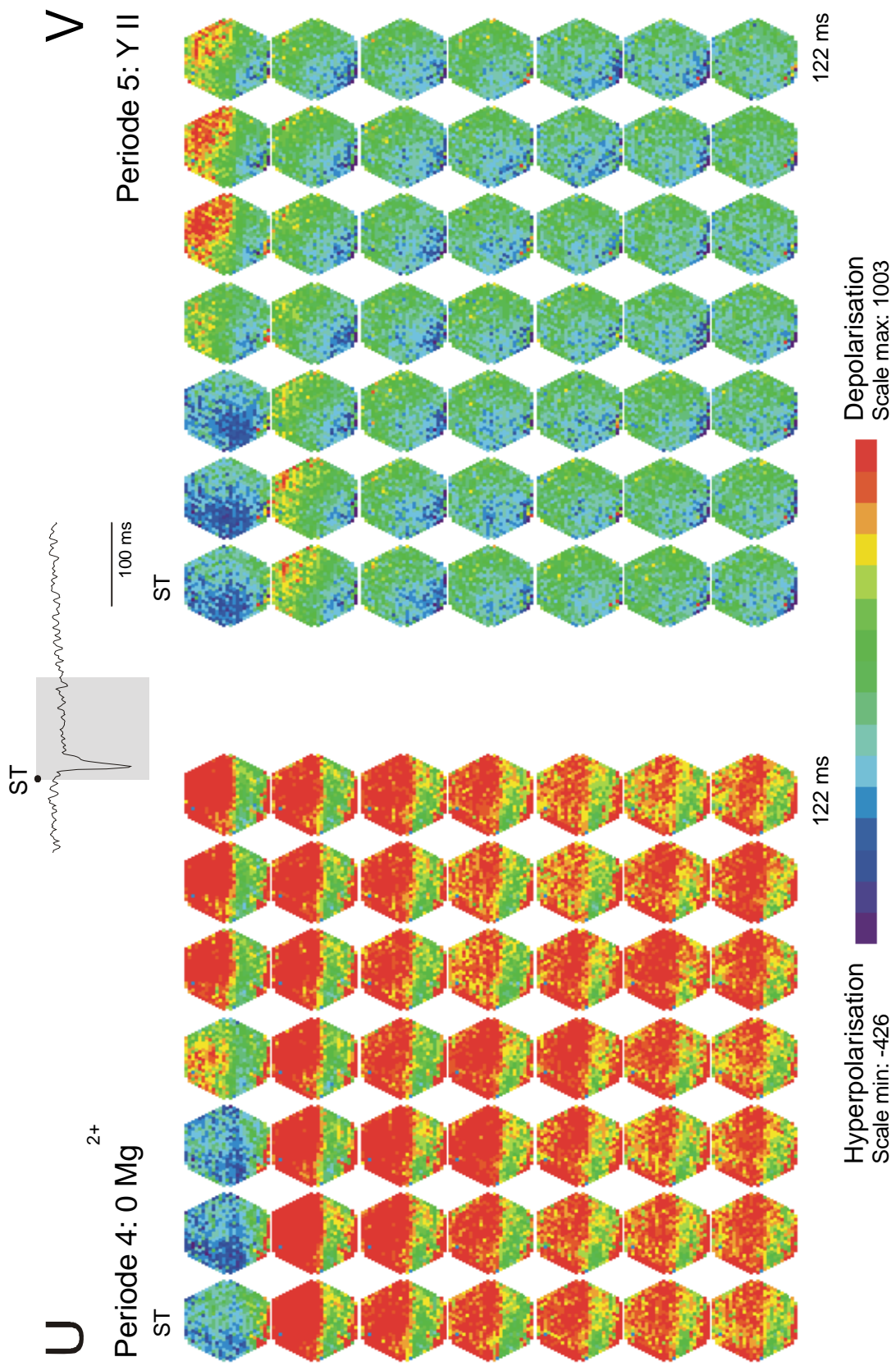


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

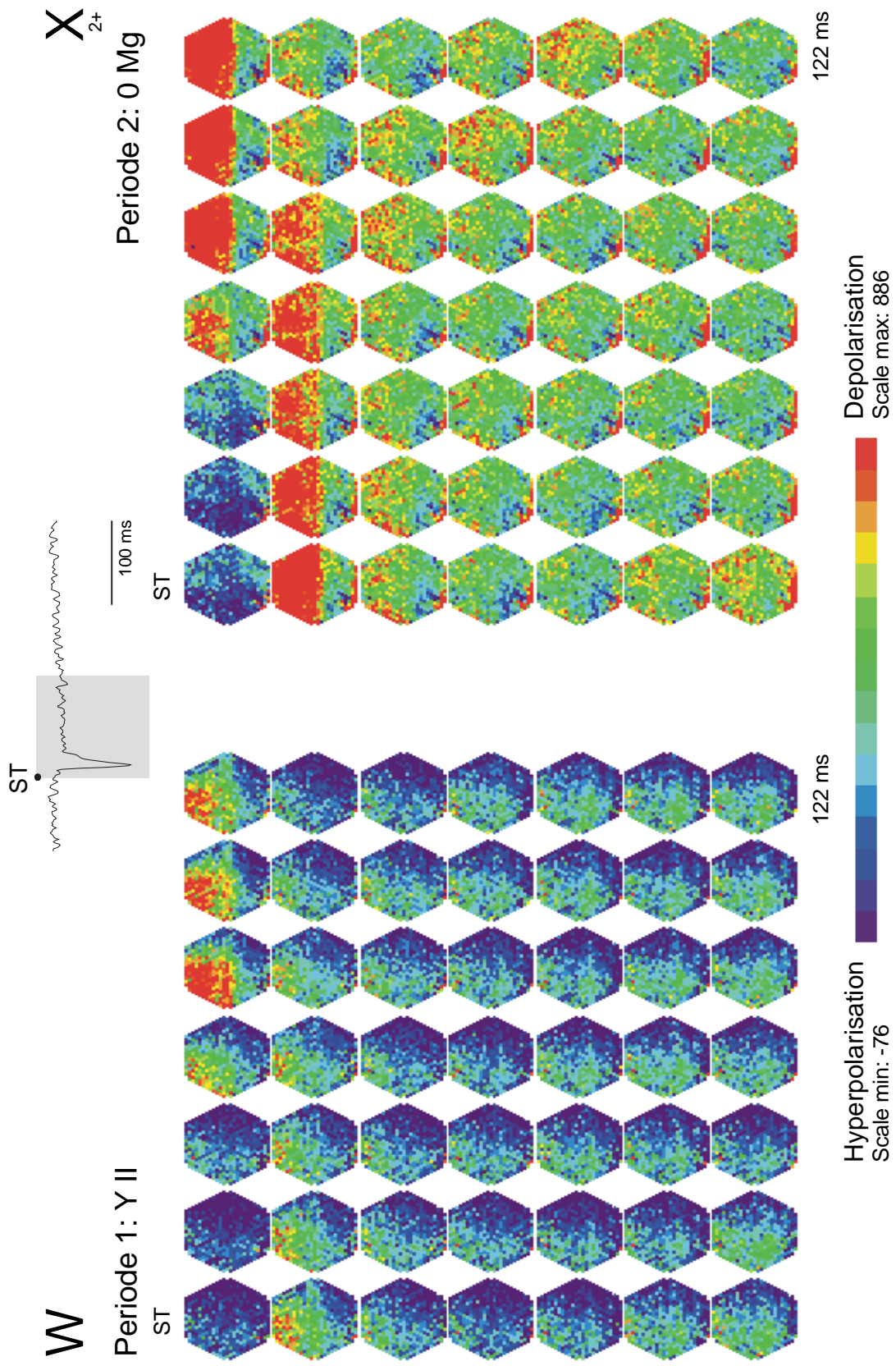


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

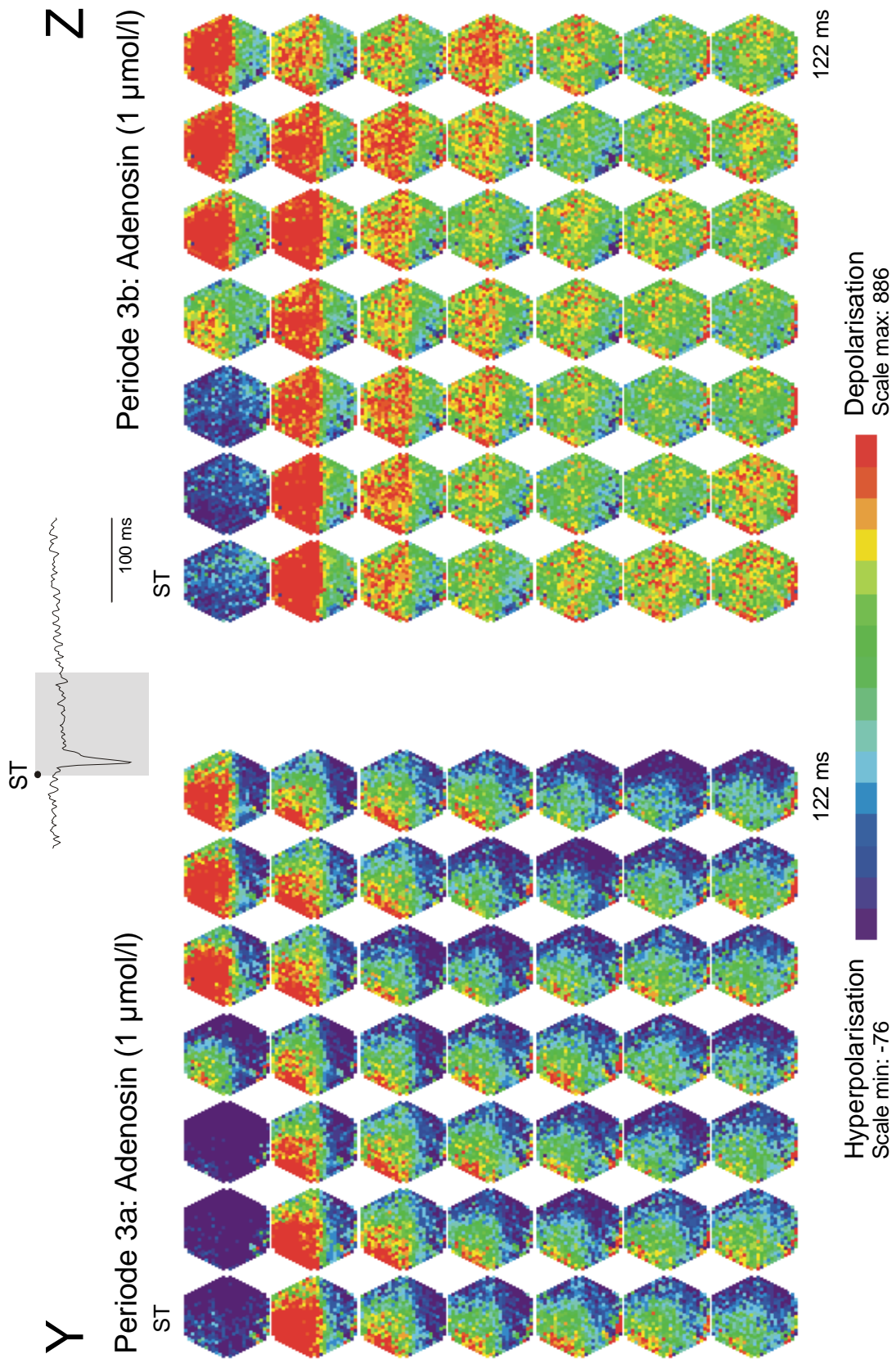


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

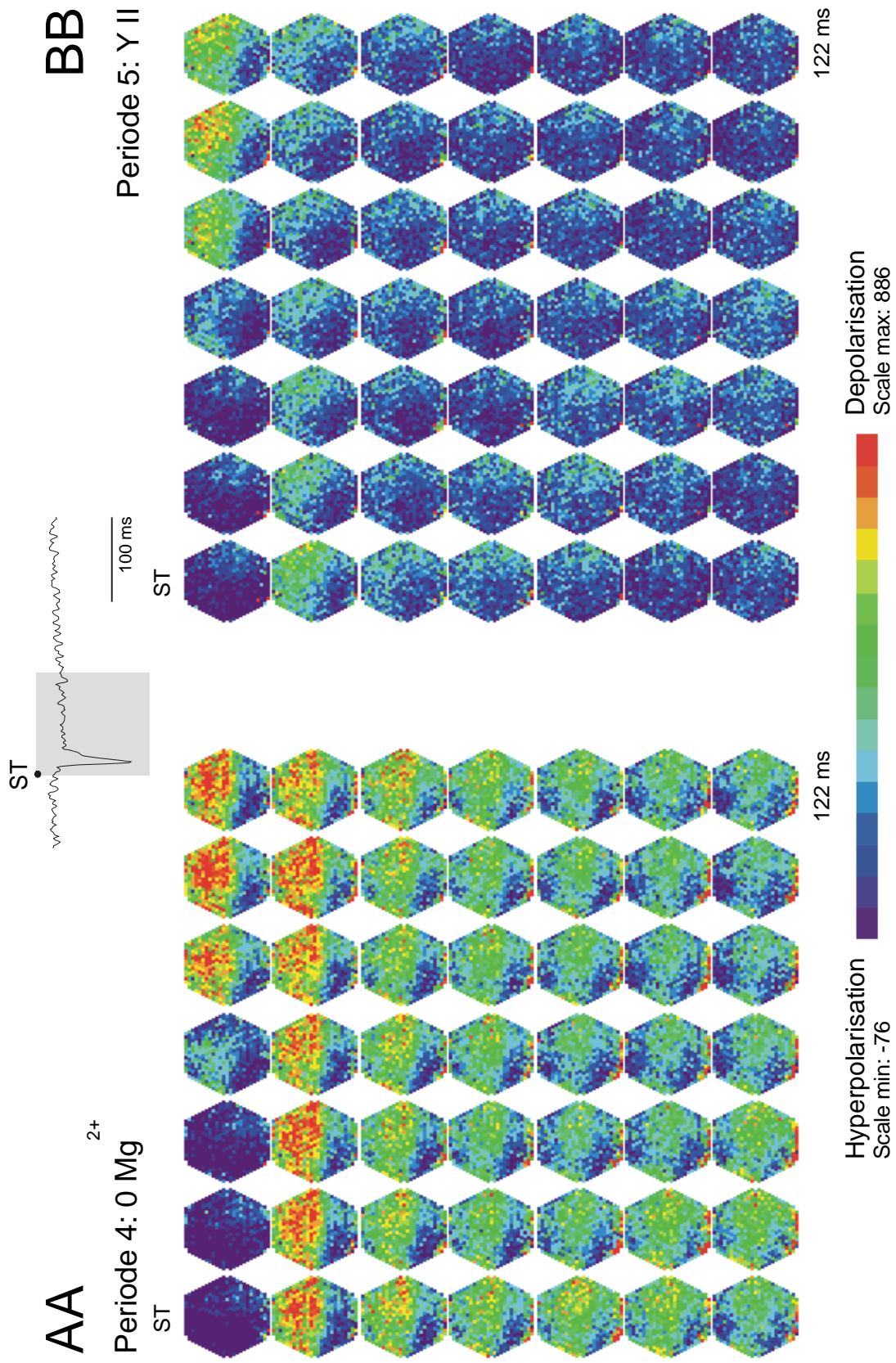


Abb.: 3-32 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

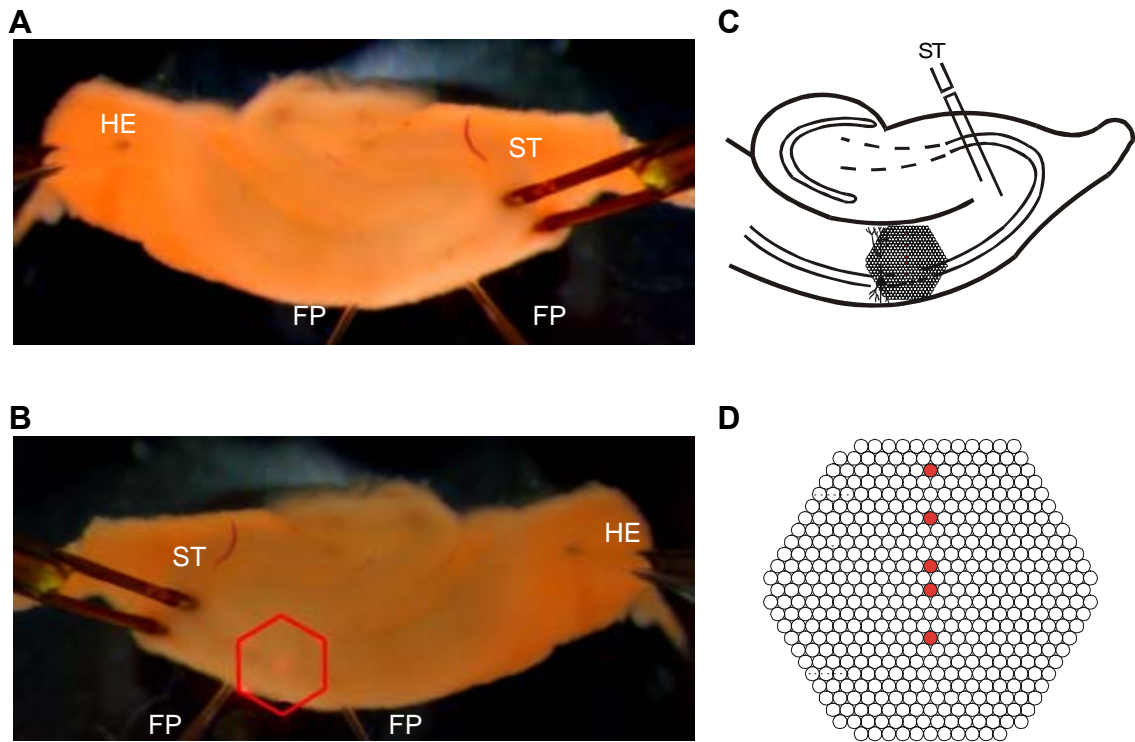


Abb.3-33:

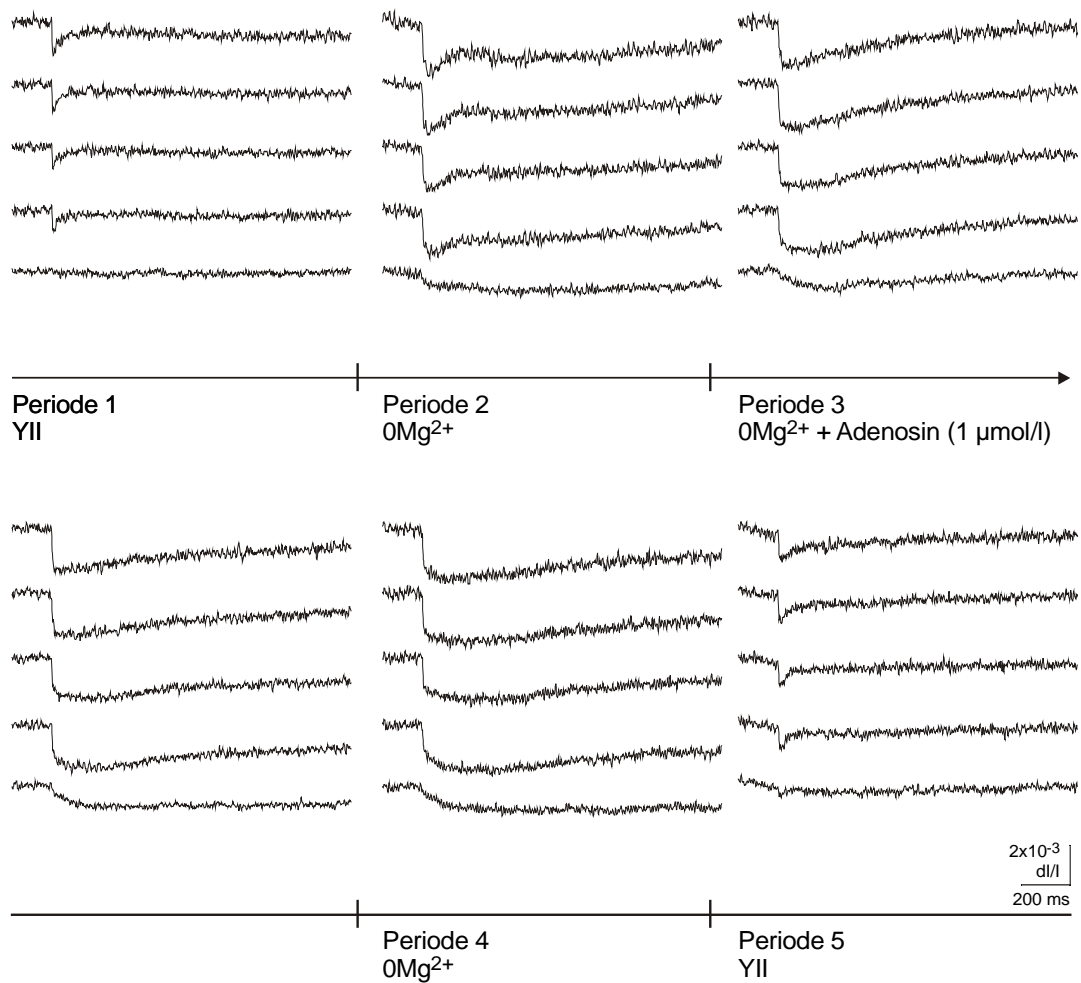
Wirkung von Adenosin ($1 \mu\text{mol/l}$) auf durch einen Einzelreiz ausgelöste bioelektrische Aktivität bei Superfusion einer Mg^{2+} -freien Lösung am Hippocampus der Ratte. Messung der räumlich-zeitlichen Erregungsmuster mit Hilfe spannungssensitiver Farbstoffe.

- 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.

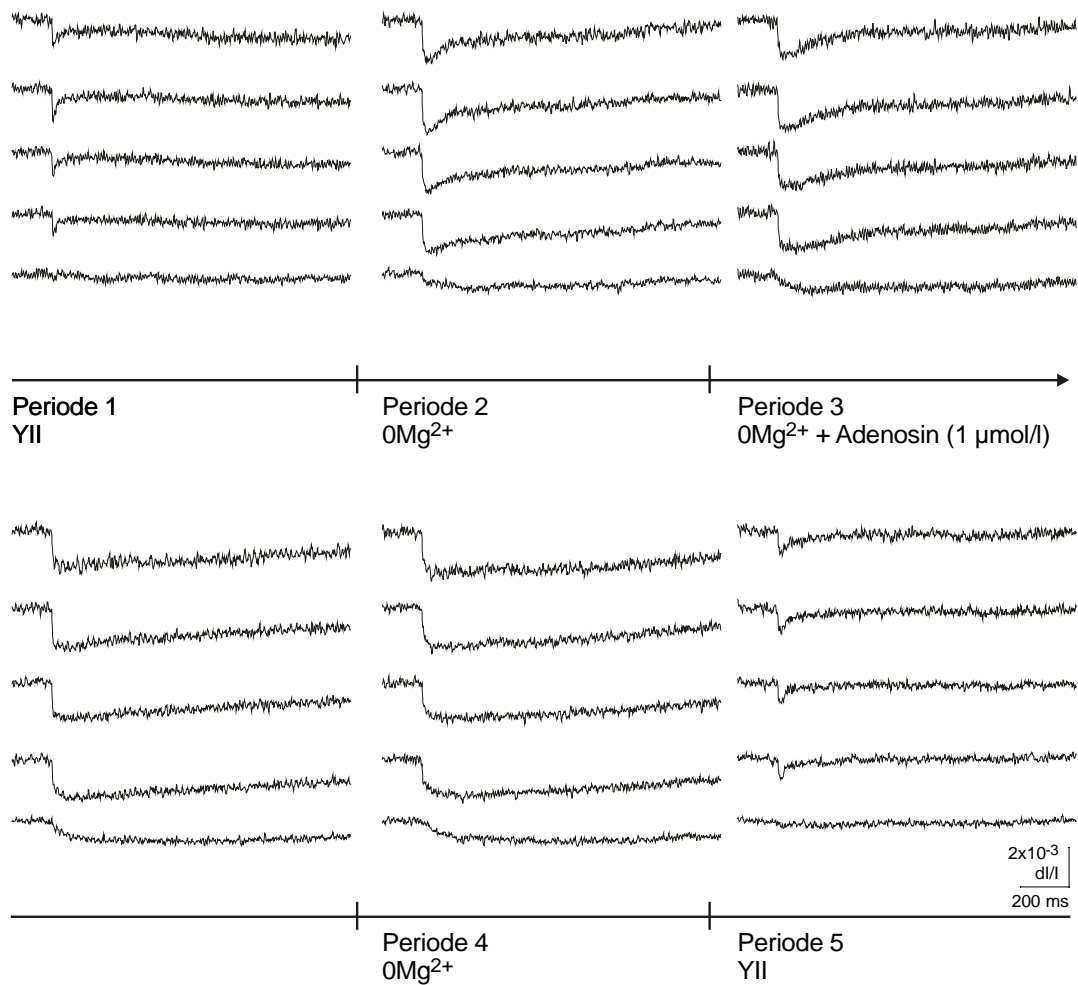
- i) Amplituden der Feldpotentiale (FP). Ordinate: Spannung in mV. Abszisse: Zeit in Minuten. Die fünf Versuchsperioden werden durch vertikale Striche am Übergang von einer Periode zur nächsten markiert. Reizintensität: 100% (H), 50% (I), 10% (J).
- ii) Amplituden der optischen Signale aus E-G. Ordinate: dI/I (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^{2+} -freier Lösung (L/R/X), unter gleichzeitiger Applikation von Adenosin (M+N/S+T/Y+Z), unter Auswaschung von Adenosin mit Mg^{2+} -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).



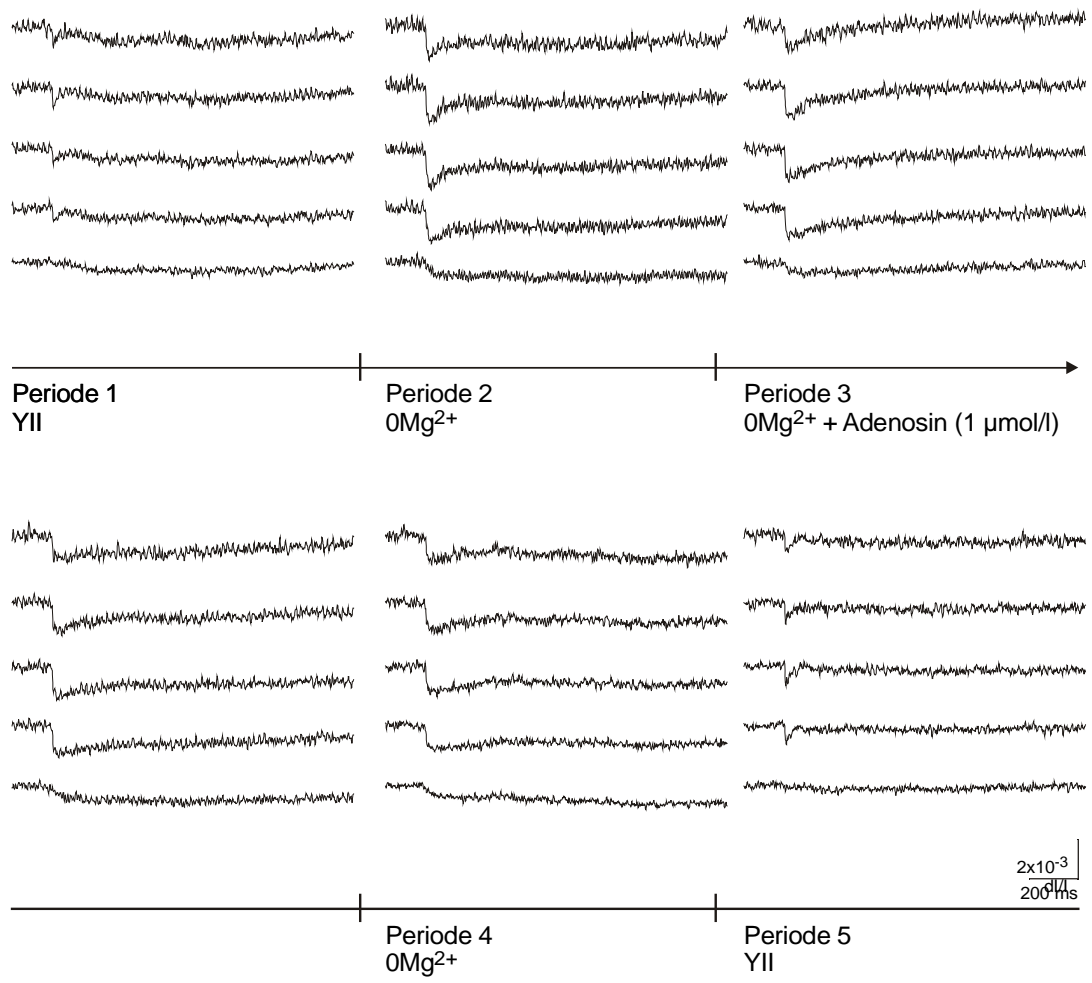
E

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



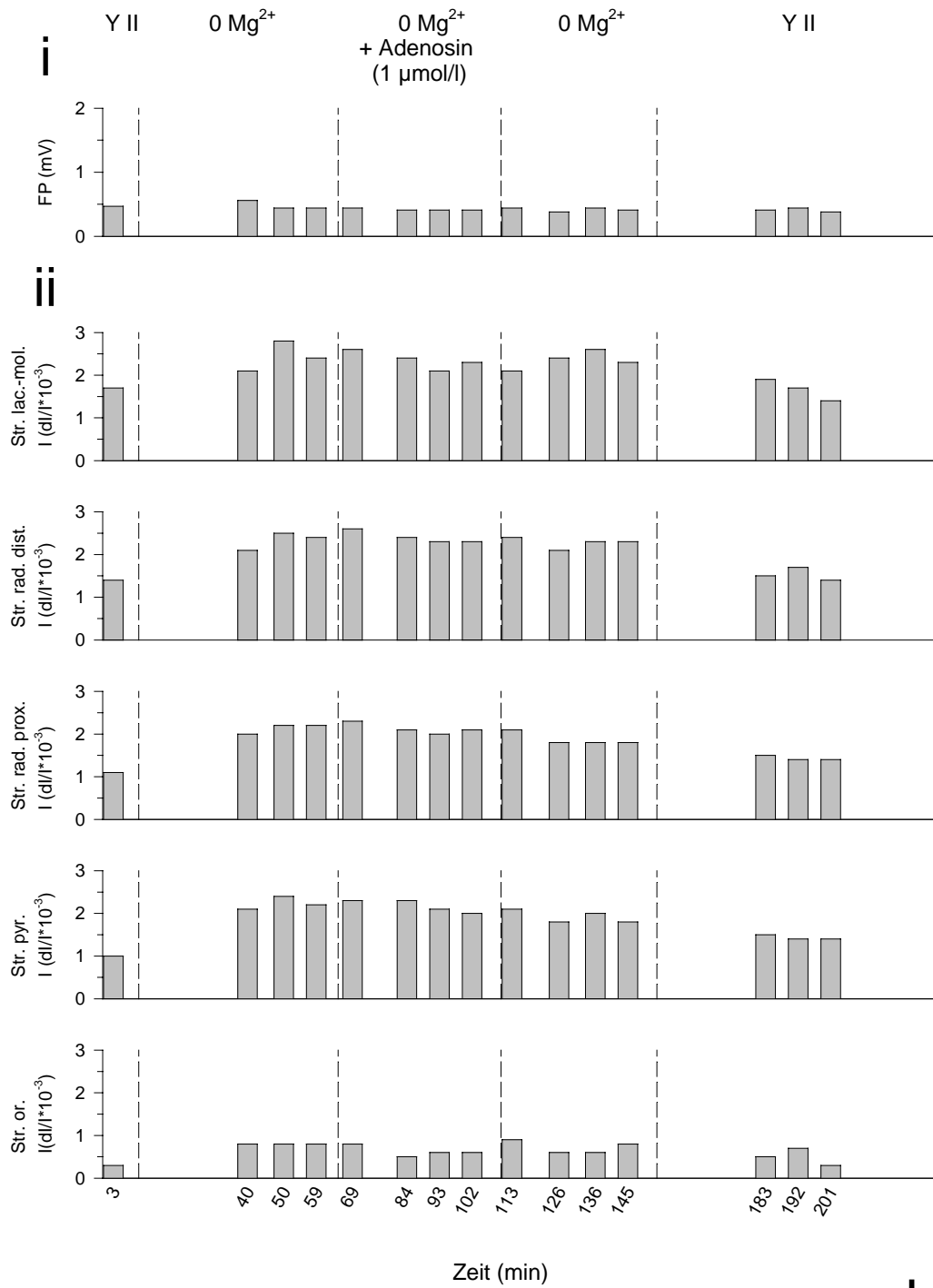
F

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



G

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



H

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

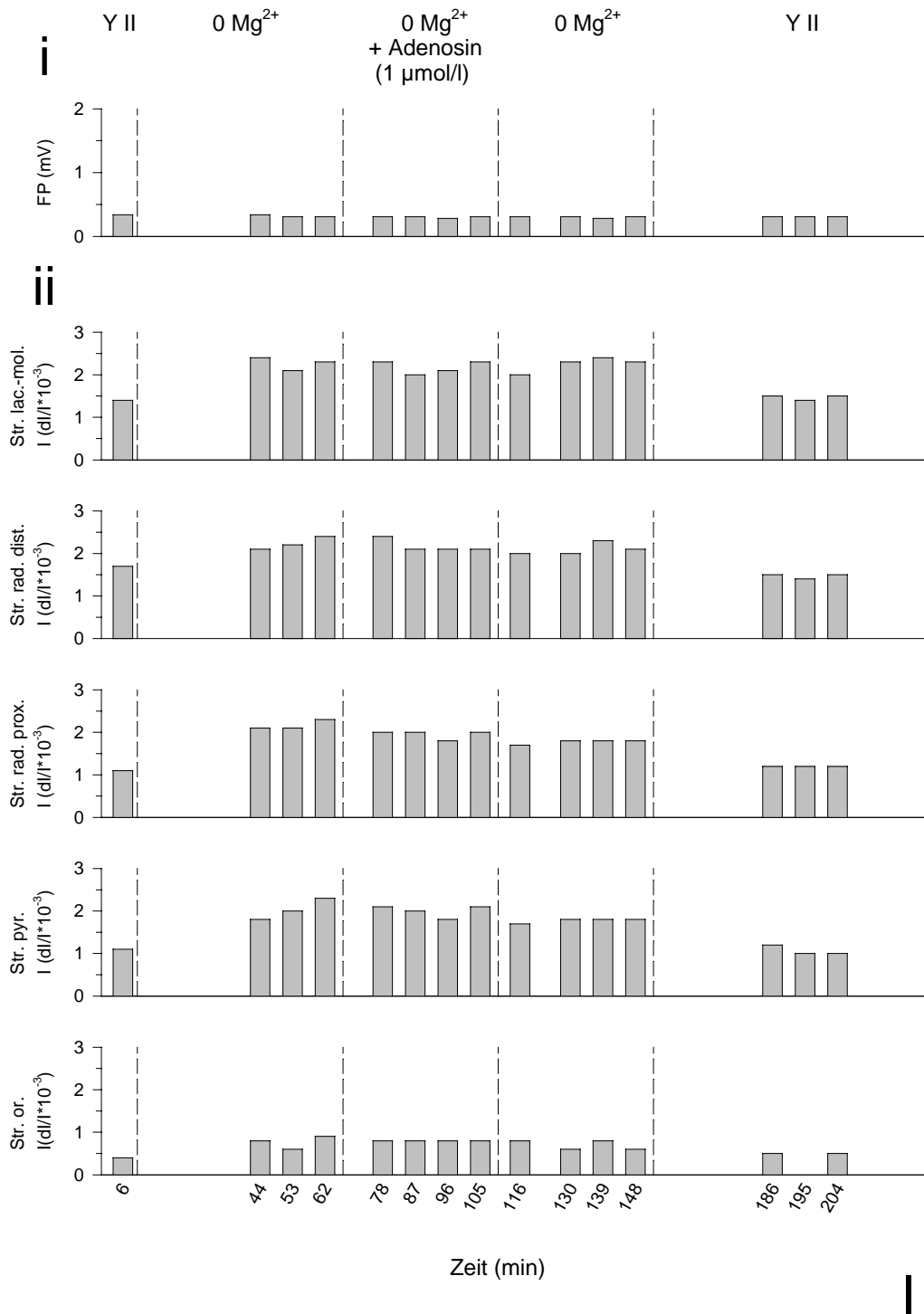
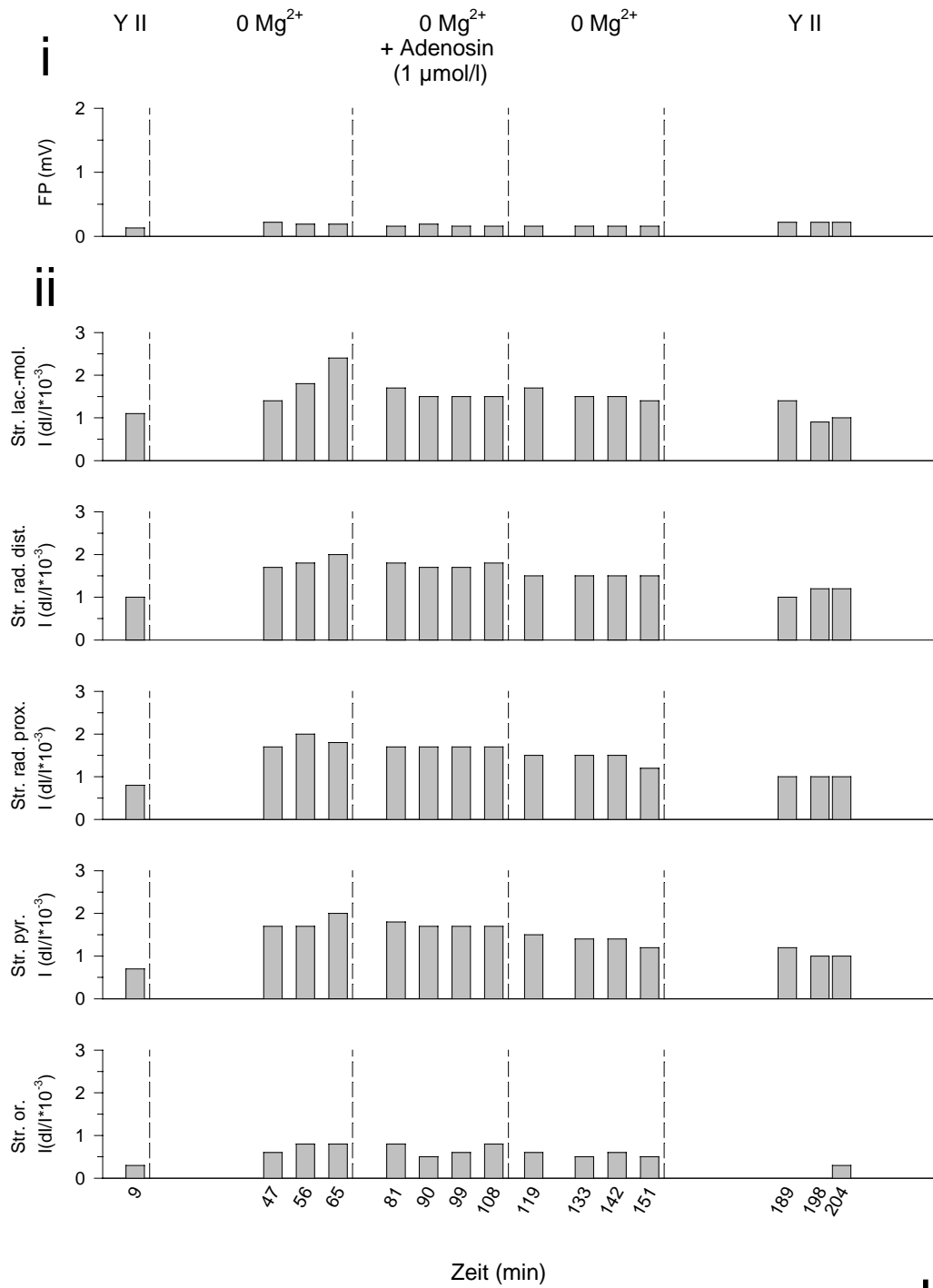


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)



J

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

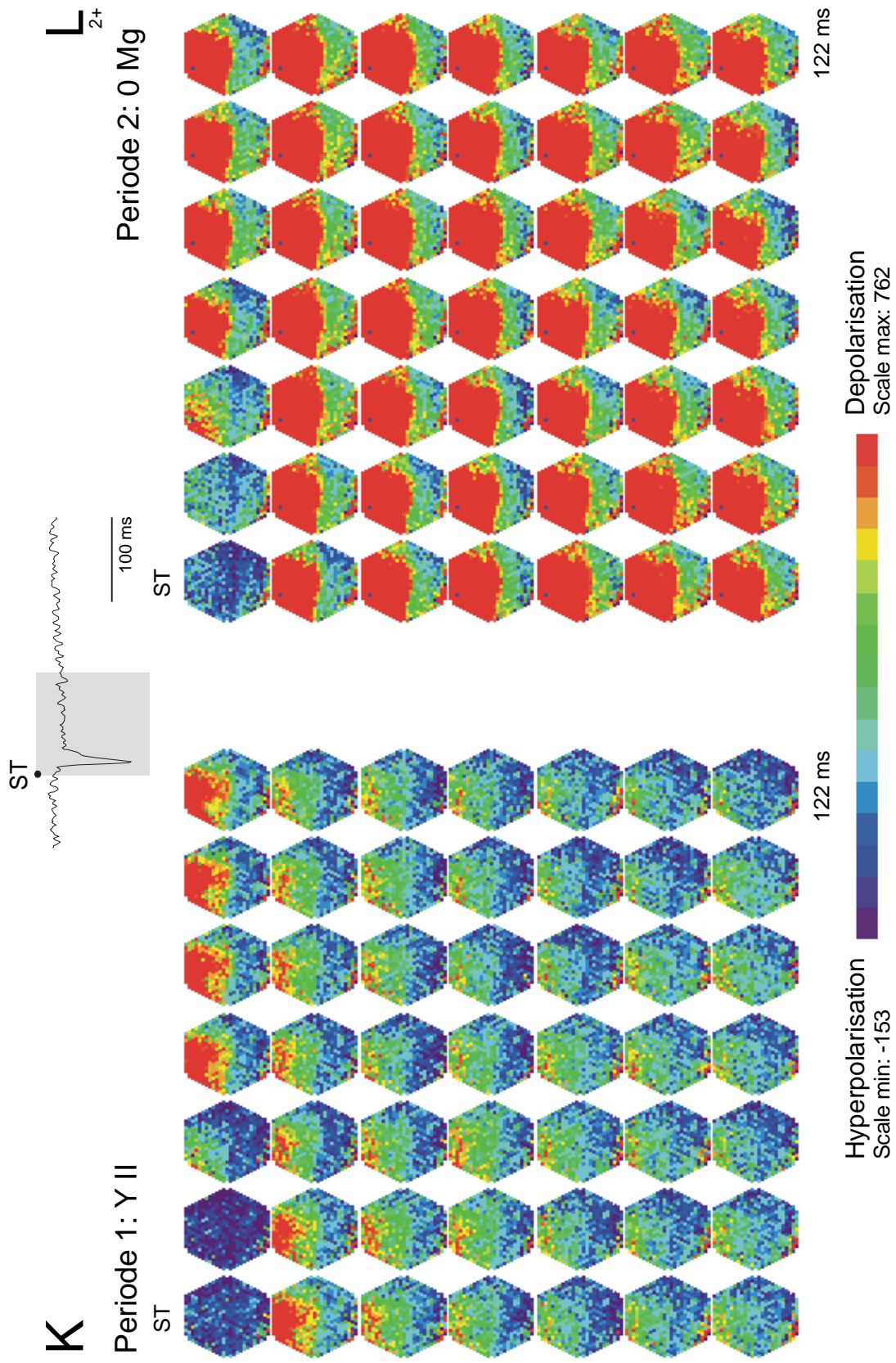


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

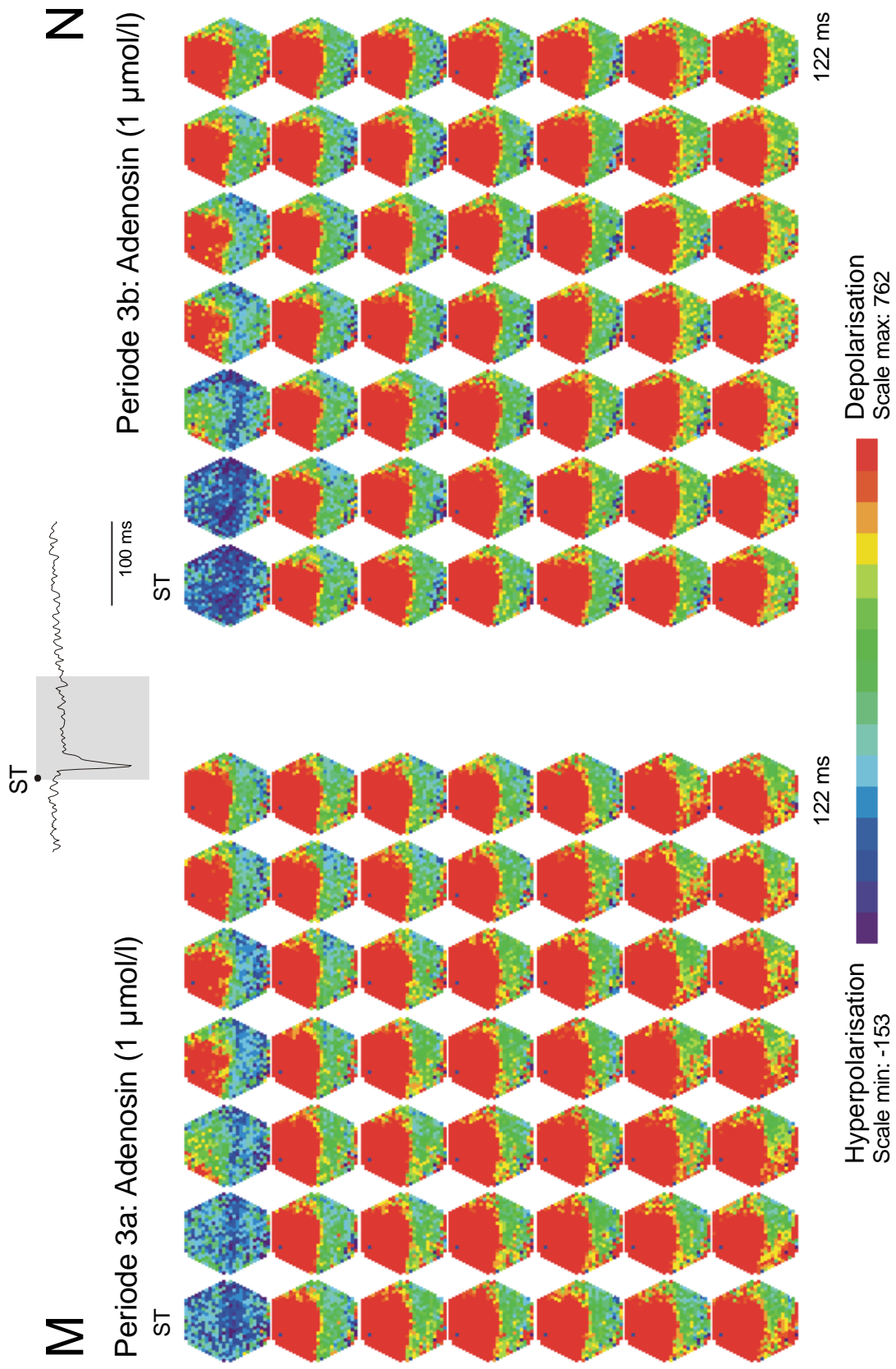


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

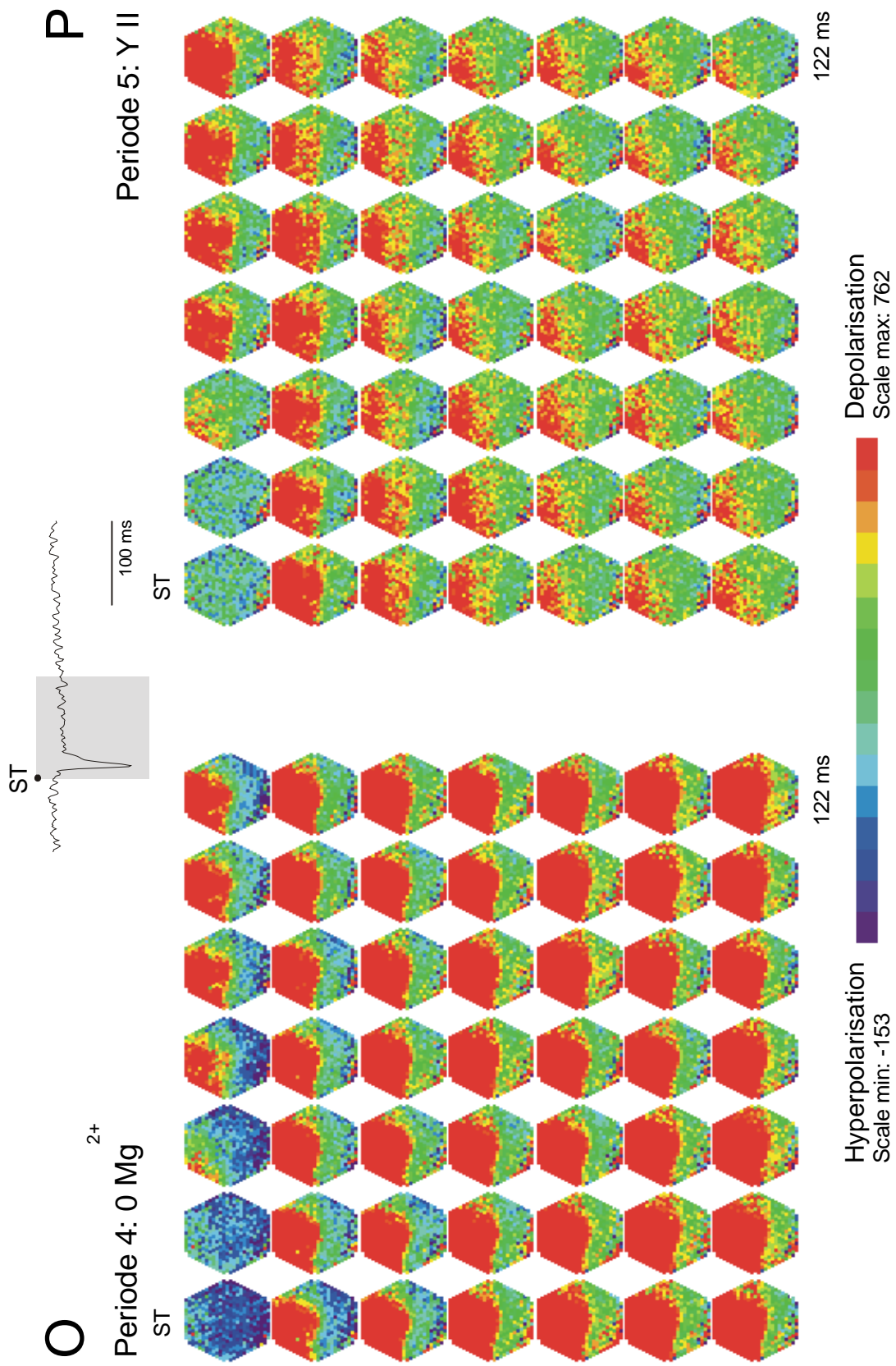


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 100%)

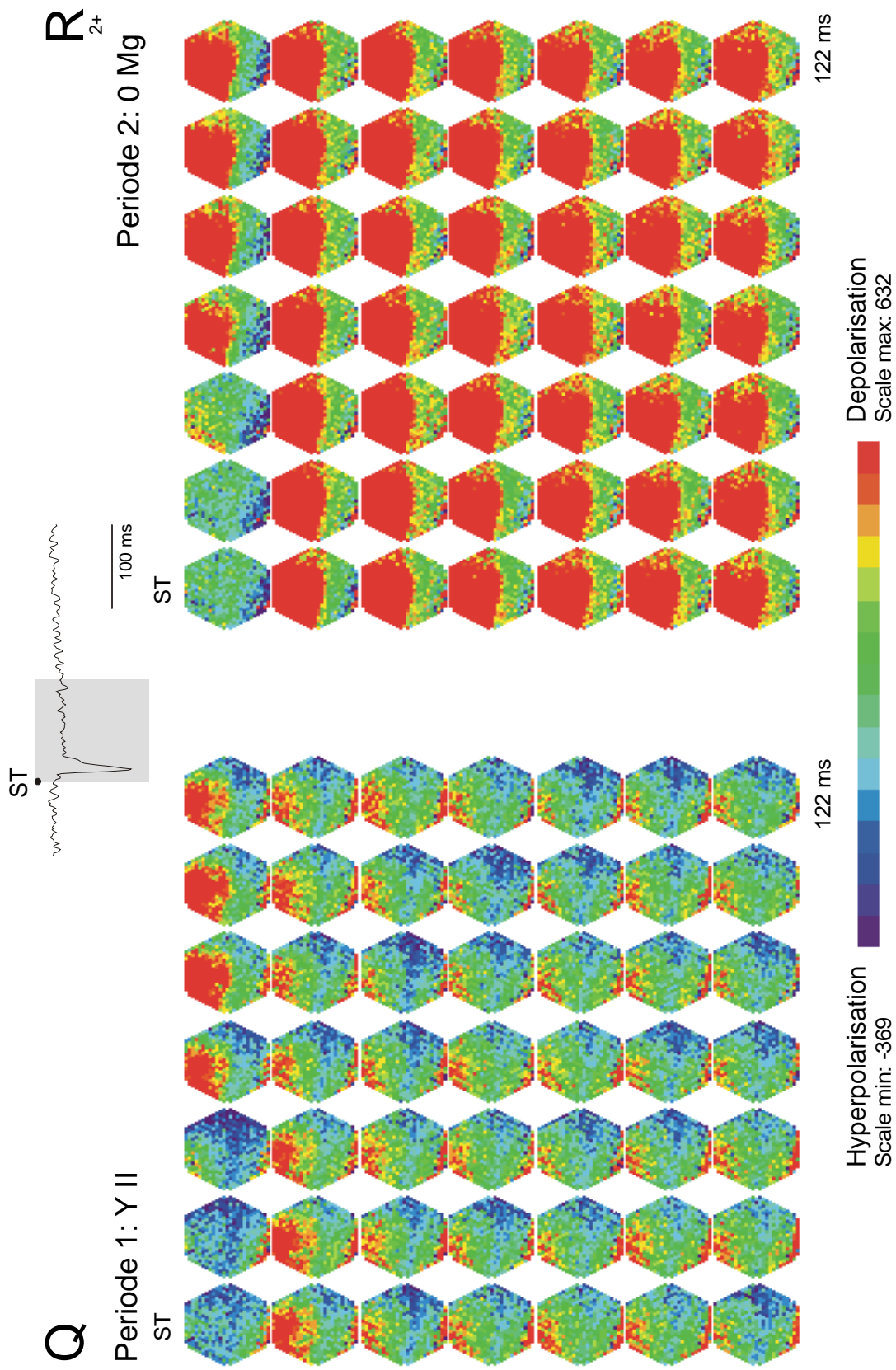


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

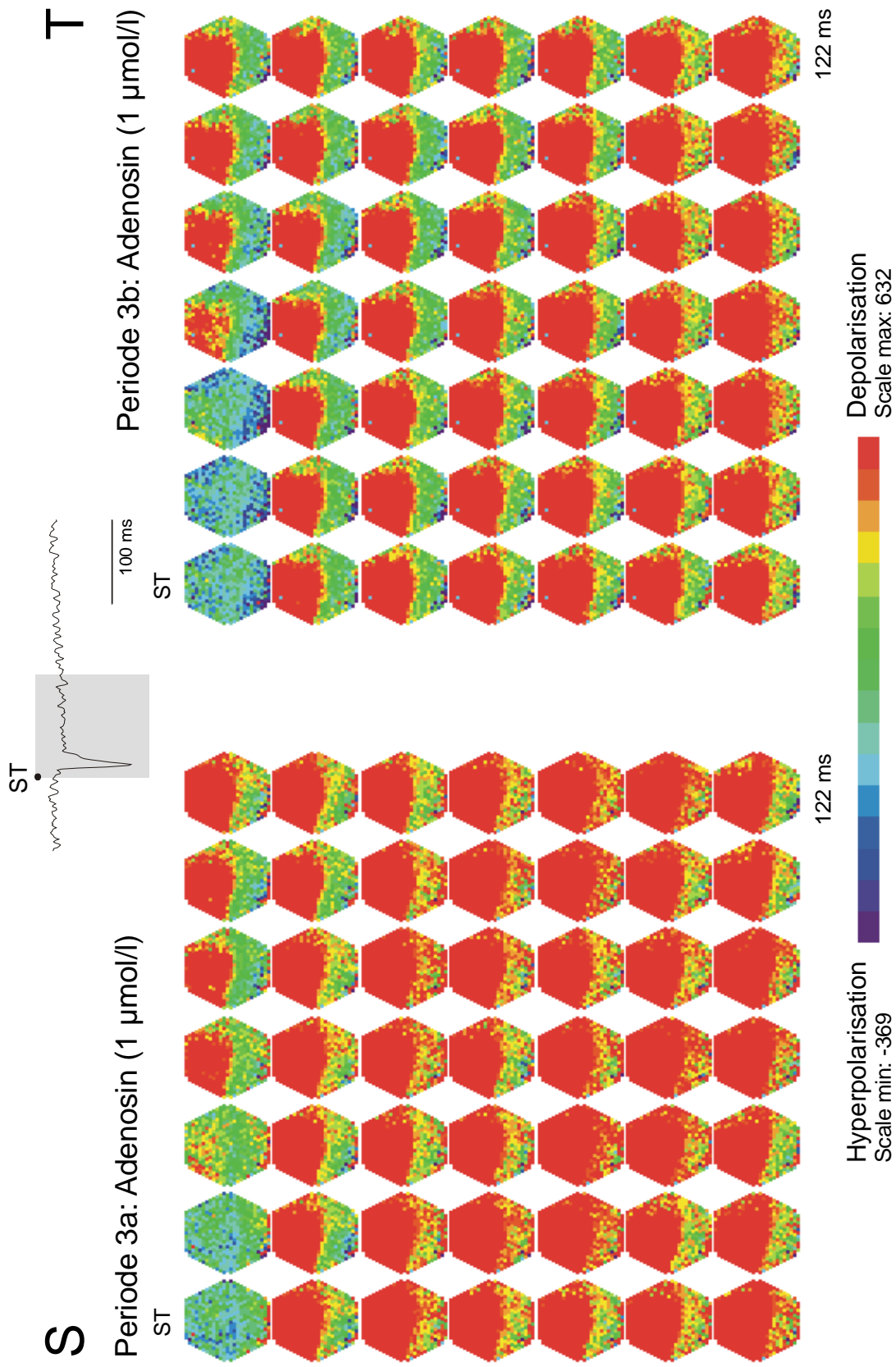


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

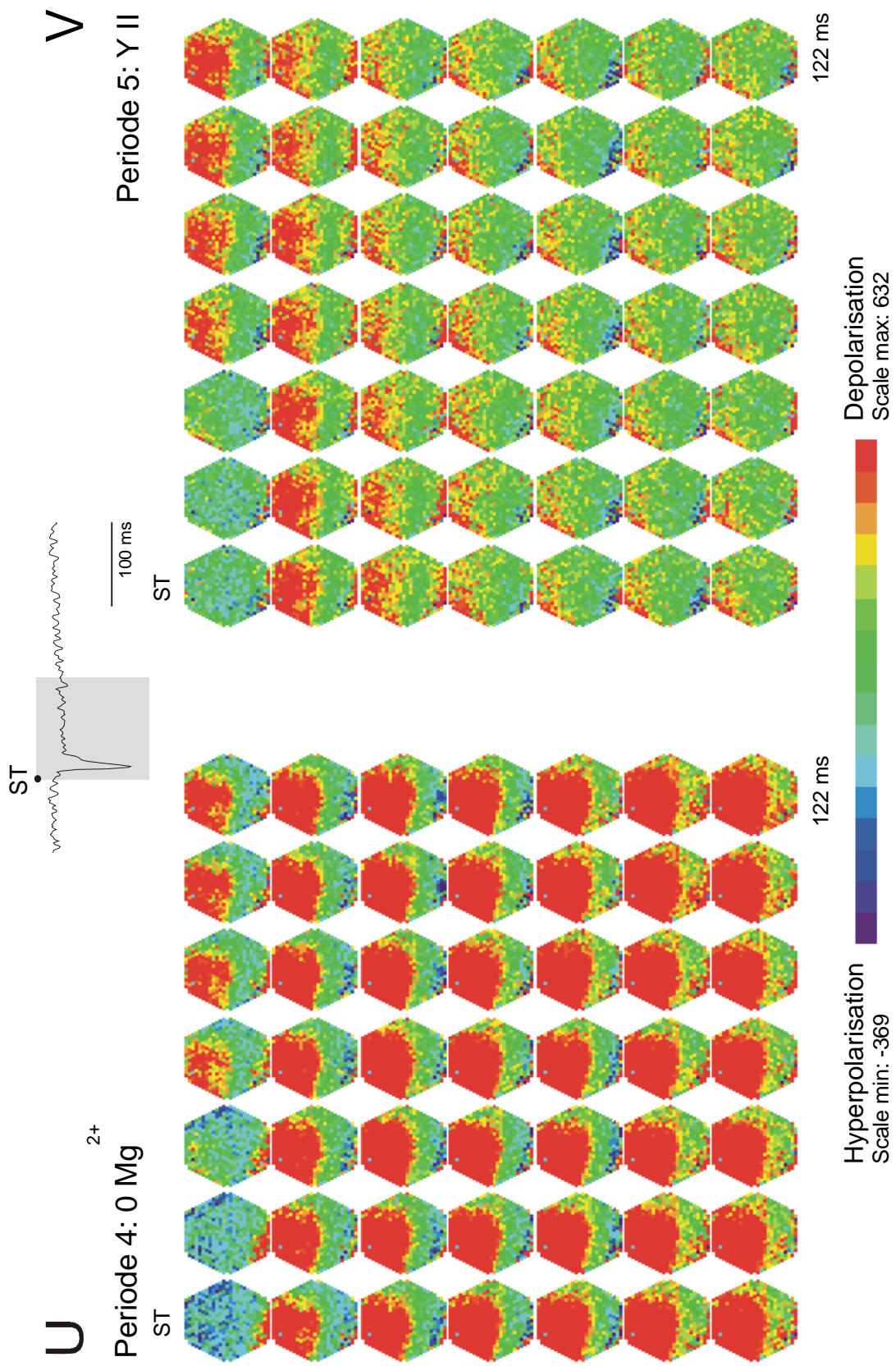


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 50%)

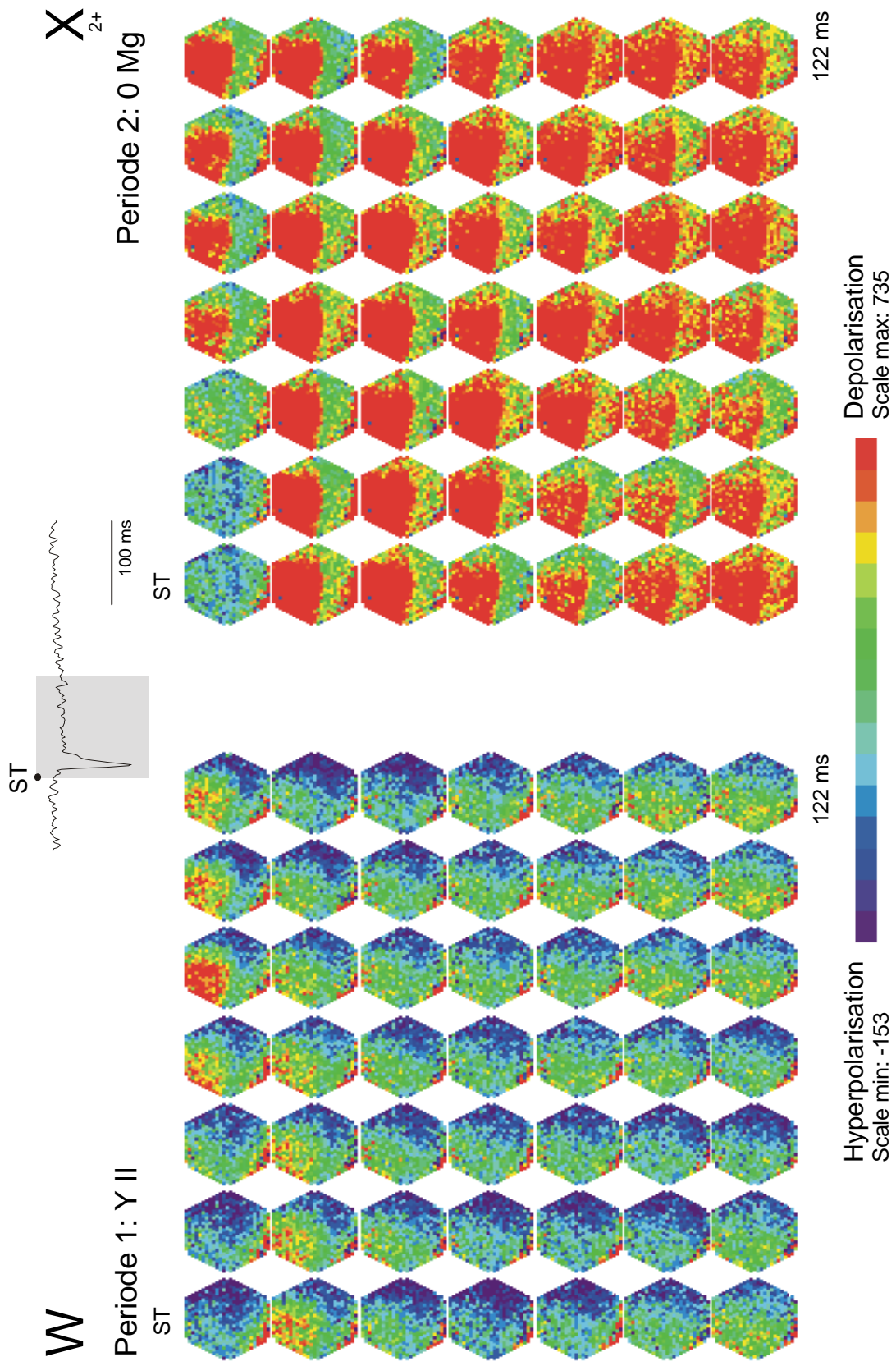


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

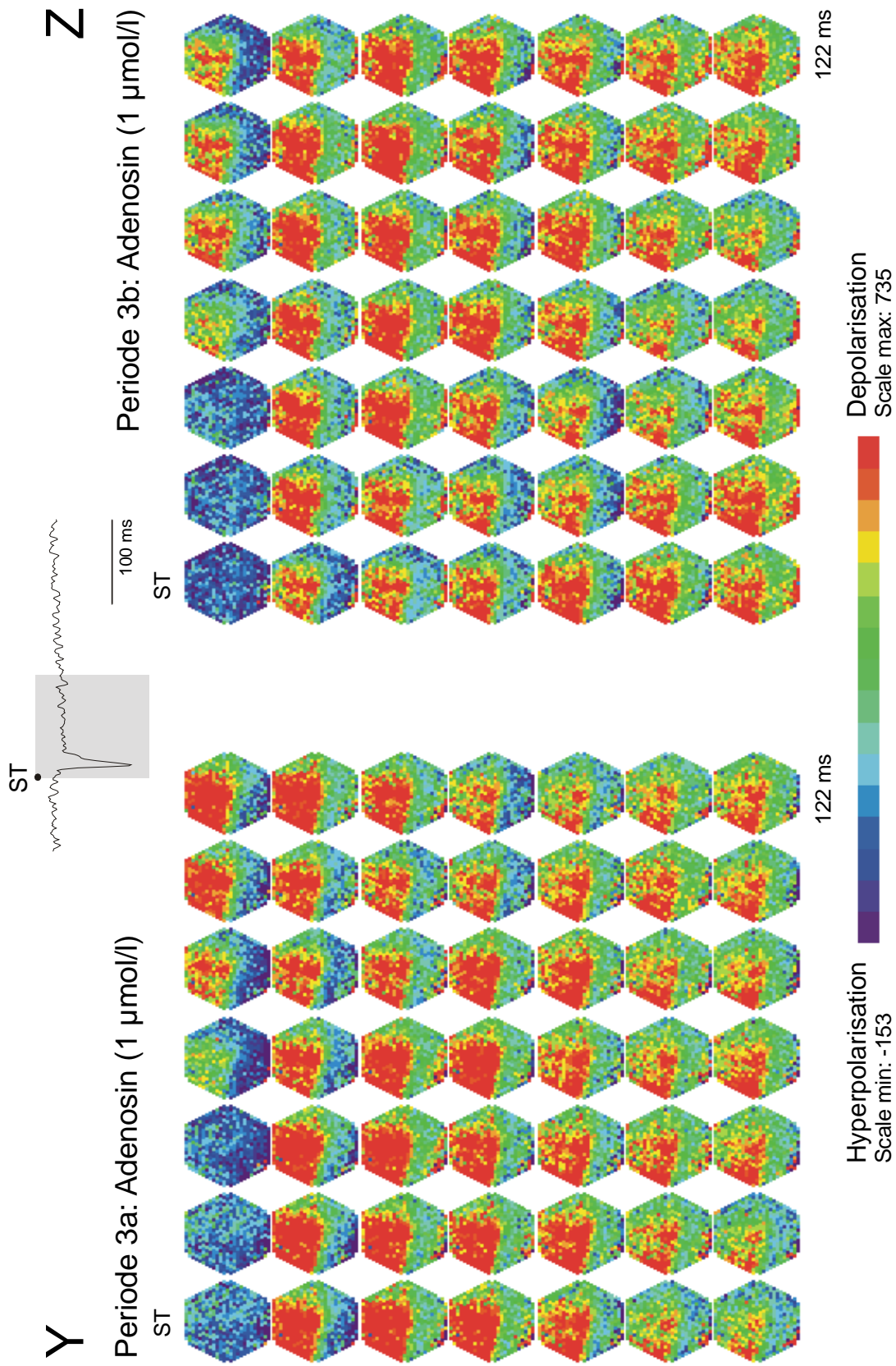


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

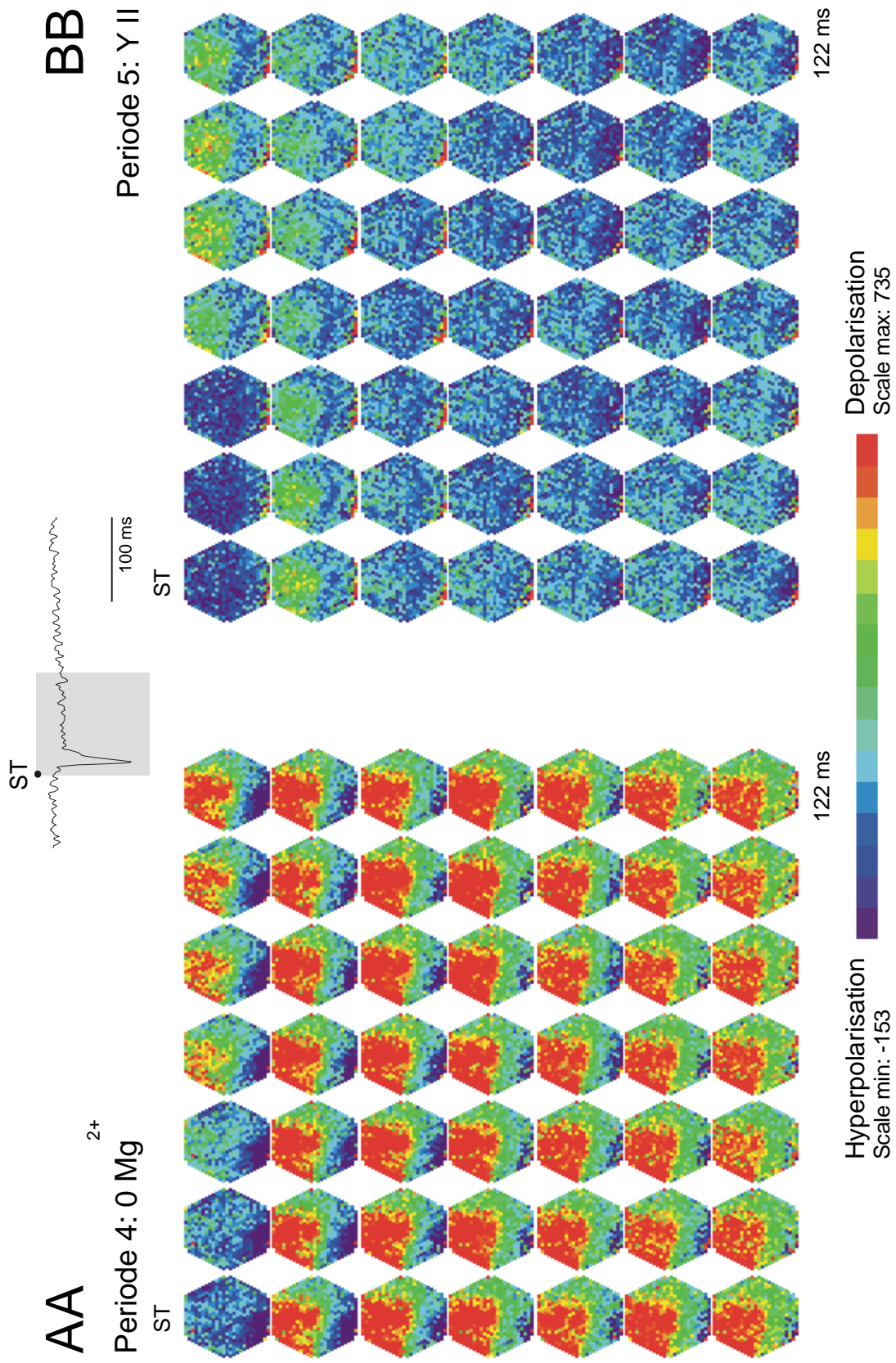


Abb.: 3-33 (Fortsetzung; Reizintensität: 10%)

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Adenosin auf reizinduzierte Aktivität am Hippocampus der Ratte unter epileptiformen und nicht-epileptiformen Bedingungen überprüft. Den Versuchen unter epileptiformen Bedingungen wurde das 0 Mg^{2+} -Epilepsiemodell zugrunde gelegt. Es konnte gezeigt werden, dass die durch hochsynchronen Impulszufluss über die Schaffer-kollateralen in den CA 1 Neuronen synaptisch ausgelöste Erregung unter der Applikation von Adenosin in Konzentrationen von $100 \text{ } \mu\text{mol/l}$, $50 \text{ } \mu\text{mol/l}$, und $10 \text{ } \mu\text{mol/l}$ in Raum und Zeit reduziert wurde. Diese Feststellung trifft sowohl für die unter epileptiformen als auch für die unter nicht-epileptiformen Bedingungen durchgeführten Experimente zu. Bei den Versuchen, in welchen Adenosin in einer Konzentration von $1 \text{ } \mu\text{mol/l}$ 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 $1 \text{ } \mu\text{mol/l}$ und $100 \text{ } \mu\text{mol/l}$ bei den dazwischen liegenden Konzentrationen und zum anderen bei abnehmender Reizintensität an den Schaffer-kollateralen 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_1 und A_{2A} herangezogen werden können (Rebola et al., 2005 b). Beide Rezeptortypen vermitteln ihre Wirkung auf zellulärer Ebene über G-Proteine. Über A_1 -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^{2+} -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^+ - und Cl^- -Kanälen aus (Thompson et al., 1992), was zu einer Hyperpolarisation von Neuronen führt. Darüber hinaus schreibt man dem Adenosin eine A_1 -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 A_1 -Rezeptor vermittelte Aktivierung von K^+ -Strömen auf *nicht-synaptischer* Ebene diskutiert (Malva et al., 2003), woraus sich ebenfalls hyperpolarisierende und damit neuroinhibitorische Effekte des Adenosin ableiten lassen können. Vor dem Hintergrund dieser Erläuterungen zum A_1 -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 $\text{A}_{2\text{A}}$ -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 $\text{A}_{2\text{A}}$ -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 $\text{A}_{2\text{A}}$ -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 $\text{A}_{2\text{A}}$ -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 $\text{A}_{2\text{A}}$ -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_{2A} -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_{2A} -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.

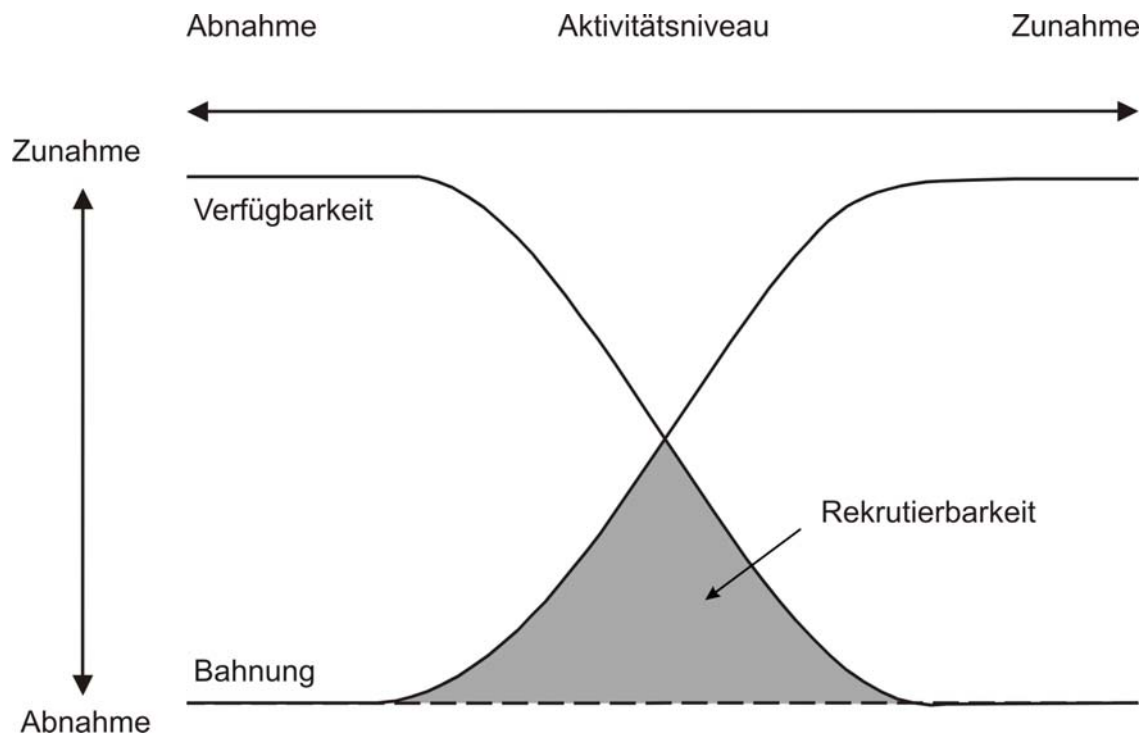


Abb. 4-1: schematische Darstellung des Einflusses von Bahnung und Verfügbarkeit auf die Rekrutierbarkeit in neuronalen Systemen bei zunehmender Steigerung des mittleren Aktivitätsniveaus (modifiziert nach Speckmann und Caspers, 1973)

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 $50 \mu\text{mol/l}$ und $10 \mu\text{mol/l}$ (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 A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren zu den hoch-affinen Rezeptoren zählen, weisen A_{2B} - und A_3 -Rezeptoren eine niedrigere Affinität zum Adenosinmolekül auf (Laudadio und Psarropoulou, 2004). Vergleicht man die hoch-affinen Rezeptoren nochmals untereinander, so weist der A_1 - verglichen mit dem A_{2A} -Rezeptor eine etwa doppelt so hohe Affinität zum Adenosin auf (Dunwiddie und Masino, 2001). Dies bedeutet, dass die A_{2A} -Rezeptor vermittelte Wirkung des Adenosin vermutlich erst bei höheren Konzentrationen desselben zum Tragen kommt bzw. die A_1 -Rezeptor vermittelten neuroinhibitorischen Effekte dann nicht mehr im Vordergrund stehen. Bei den Versuchen, in welchen Adenosin in einer Konzentration von $100 \mu\text{mol/l}$ appliziert wurde, könnte folglich der A_{2A} -Rezeptor-Effekt stärker als in den übrigen Versuchen ins Gewicht gefallen sein, so dass die A_1 -Rezeptor vermittelte Signalreduktion nicht signifikant war. Ein anderer Erklärungsansatz ließe sich über die oben bereits beschriebene Erregung GABAerger Interneurone mittels A_{2A} -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 $1 \mu\text{mol/l}$ 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 $1 \mu\text{mol/l}$ 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 μ A, 50%=5 μ A, 10%=1 μ A) 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^{2+} inaktiviert sind. In verschiedenen Studien (de Mendonca et al., 1995; Norenberg et al., 1997)

konnte nun gezeigt werden, dass mittels postsynaptisch lokalisierter A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren NMDA-Rezeptor-Ströme gehemmt werden können. Auf der Grundlage der vorausgegangenen Erläuterungen zum Niedrig- Mg^{2+} -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^{2+} aus der künstlichen Cerebrospinalflüssigkeit hervorgerufenen spontanen epileptischen Entladungen durch Applikation von Adenosin in Konzentrationen von 40 bis 50 $\mu\text{mol/l}$ 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 nicht-epileptiformen 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 Epilepsitherapie 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; Ansel 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 körpereigene 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 Schaffer-Kollateralen durch elektrische Einzelreize untersucht.

Zur Erfassung räumlich-zeitlicher Aktivitätsmuster diente ein spannungsempfindlicher Farbstoff sowie ein schnelles optisches Registrierungsverfahren. 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^{2+} -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 $\mu\text{mol/l}$, 50 $\mu\text{mol/l}$, 10 $\mu\text{mol/l}$ und 1 $\mu\text{mol/l}$) und Reizstärke (100%, 50% und 10%). Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion zum einen im Vergleich zu den Konzentrationen von 1 $\mu\text{mol/l}$ und 100 $\mu\text{mol/l}$ bei den dazwischenliegenden Konzentrationen und zum anderen bei abnehmender Reizintensität an den Schaffer-Kollateralen 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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. Ansel DJ, Ortega EL, Kraus AC, Fisher RS (2004) Focally injected adenosine prevents seizures in the rat. *Exp Neurol* 190: 544-7
6. 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
7. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Olivier A (1987) Seizure-like discharges induced by lowering $[Mg^{2+}]_o$ in the human epileptogenic neocortex maintained in vitro. *Brain Res* 417: 199-203

8. 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
9. 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
10. 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
12. Brown TH, Zador AM (1990) Hippocampus. In: Shepherd CM (Hrsg.) *The synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, New York Oxford, 346-88
13. Brundage JM, Dunwiddie TV (1996) Modulation of excitatory synaptic transmission by adenosine released from single hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 16: 5603-12
14. 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
16. Coan EJ, Collingridge GL (1985) Magnesium ions block an N-methyl-D-aspartate receptor mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 53: 21-6

17. Collis MG, Hourani SM (1993) Adenosine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 14: 360-6
18. 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
19. Crunelli V, Mayer ML (1984) Mg^{2+} dependence of membrane resistance increases evoked by NMDA in hippocampal neurones. *Brain Res* 311: 392-6
20. 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
21. 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
23. Deckert J, Gleiter CH (1994) Adenosine – an endogenous neuro-protective 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
27. 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
28. 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
29. 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
31. Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J (2001) International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 53: 527-52
32. Gouder N, Fritschy JM, Boison D (2003) Seizure suppression by adenosine A1 receptor activation in a mouse model of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia* 44: 877-85

33. Gouder N, Scheurer L, Fritschy JM, Boison D (2004) Overexpression of adenosine kinase in epileptic hippocampus contributes to epileptogenesis. *J Neurosci* 24: 692-701
34. 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
35. 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
38. Kowaluk EA, Jarvis MF (2000) Therapeutic potential of adenosine kinase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 9: 551-64
39. 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
40. 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

41. 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
42. 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 Pharmacol* 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^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309: 261-3
46. 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
48. 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
50. 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

57. Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A (2003) Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. *Prog Neurobiol* 68: 377-92
58. Rudolphi KA, Schubert P, Parkinson FE, Fredholm BB (1992) Neuroprotective role of adenosine in cerebral ischaemia. *Trends Pharmacol Sci* 13: 439-45
59. Sander JWAS, Shorvon SD (1987) Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 829-39
60. Speckmann E-J (1986) *Experimentelle Epilepsieforschung*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt
61. Speckmann E-J, Caspers H (1973) Neurophysiologische Grundlagen der Provokationsmethoden in der Elektroenzephalographie. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 4: 157-67
62. 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 antiepileptic efficacy of organic calcium antagonist verapamil with elevation of extracellular K^+ 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
67. 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
68. 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 Grundschole in Dorsten
1990-1999 St. Ursula Gymnasium in Dorsten

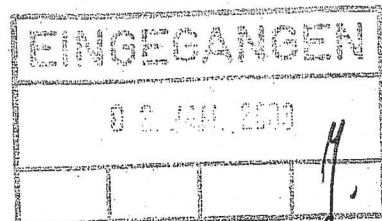
Universitäre Laufbahn

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



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn

Prof. Dr. med. Erwin-Josef Speckmann

Institut für Physiologie

-Institut für Experimentelle Epilepsie-
forschung-

des Universitätsklinikums Münster

Robert-Koch-Str. 27 a

48149 Münster

Dienstgebäude:

Domplatz 1-3

Telefon: (0251) 411-0

Durchwahl: 2110

Telefax: 2115

Raum: 431

Auskunft erteilt:

Frau Möllers

E-Mail:

irmgard.moellers@bezreg-muenster.nrw.de

Aktenzeichen:

50.0835.1.0 (G 79/2002)

19. Dez. 2002

Tierschutz;

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 10.10.2002, hier eingegangen am 06.11.2002

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d :

Sehr geehrter Herr Professor Speckmann,

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

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

Leiter des Versuchsvorhabens und seine Stellvertreter sind:

Herr

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

Institut für Physiologie

-Institut für Experimentelle

Epilepsieforschung-

des Universitätsklinikums Münster

Robert-Koch-Str. 27 a

48149 Münster

Frau

Prof. Dr. rer. nat. Heidrun Straub

Institut für Physiologie

des Universitätsklinikums Münster

Robert-Koch-Str. 27 a

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de
zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Landeskasse Münster:

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

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

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

1/3



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

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

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

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

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

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

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

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

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

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

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

Rechtsbehelfsbelehrung:

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

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

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekennnisses.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Dr. Piontkowski