

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dopaminerge Modulation der neuronalen Erregbarkeit und der basalen synaptischen Transmission in CA1-Pyramidenzellen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Swantje Beythien

aus Celle

Magdeburg 2021

Bibliographische Beschreibung:

Beythien, Swantje:

Dopaminerge Modulation der neuronalen Erregbarkeit und der basalen synaptischen Transmission in CA1-Pyramidenzellen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus. – 2020. – 90 Bl., 17 Abb., 24 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat

Aufgrund der epidemiologischen Bedeutung dementieller Erkrankungen ist der Hippocampus als zentrale Struktur in der Gedächtnisbildung eine viel beforschte Hirnregion. Dabei mehren sich in den letzten Jahren die Hinweise auf eine funktionelle Untergliederung des Hippocampus entlang seiner longitudinalen Achse. Dem zugrunde liegen vermutlich sowohl strukturelle Unterschiede als auch eine regional unterschiedliche Modulation durch Neurotransmittersysteme wie z.B. Dopamin. Für diese in Bildgebungs- und Verhaltensstudien an Nagern zum Teil gut charakterisierten Unterschiede fehlen bislang im Mausmodell Erklärungsmodelle auf Einzelzellebene. In dieser Arbeit wurden Unterschiede der basalen elektrophysiologischen Eigenschaften von CA1-Pyramidenzellen und der Schaffer-kollateral-CA1-Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Maus-Hippocampus in akuten Hirnschnitten unter Kontrollbedingungen und unter dopaminerner Modulation mittels *Patch Clamp* Experimenten untersucht. Während sich bezüglich der intrinsischen Erregbarkeit keine regionalen Unterschiede feststellen ließen, stieg die Effizienz der basalen synaptischen Übertragung von dorsal nach ventral an. Diese Eigenschaften unterlagen unter unseren Versuchsbedingungen keiner Modulation durch Dopamin. Die Steigerung der synaptischen Effizienz im ventralen Hippocampus konnte nur zum Teil auf einer höheren

Transmitterfreisetzungswahrscheinlichkeit zurückgeführt werden. Eine Identifikation möglicher Ursachen wie beispielsweise eine Beteiligung des GA-BAergen Systems sollten das Ziel zukünftiger Untersuchungen sein.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Grundlagen der basalen Elektrophysiologie	1
1.1.1	Intrinsische Erregbarkeit und passive Membraneigenschaften.....	1
1.1.2	Synaptische Transmission.....	2
1.2	Der Hippocampus – eine Übersicht	3
1.2.1	Anatomie und Aufbau des Hippocampus	3
1.2.2	Die Achsen des Hippocampus	4
1.2.3	Funktion des Hippocampus.....	6
1.2.4	Konnektivität des Hippocampus	7
1.2.5	Elektrophysiologische Unterschiede entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus	8
1.3	Dopamin und seine Bedeutung im Hippocampus.....	8
1.3.1	Biologische Funktion.....	8
1.3.2	Quellen und Verteilung dopaminerger Afferenzen im Hippocampus.....	10
1.3.3	Dopamin-Rezeptoren im Hippocampus.....	11
1.3.4	Dopaminerge Modulation der intrinsischen Erregbarkeit und der basalen synaptischen Transmission in der Literatur	12
1.4	Zielsetzung.....	14
2	Material und Methoden	15
2.1	<i>Patch-clamp</i> -Technik.....	15
2.2	Versuchstiere.....	16
2.3	Präparation akuter Schnitte des Maus-Hippocampus	16
2.4	Lösungen und verwendete Substanzen	17
2.5	Versuchsaufbau.....	19
2.5.1	Messplatz und Messgeräte	19
2.5.2	Versuchsdurchführung	21
2.5.3	Messprotokolle.....	22
2.6	Darstellung der Ergebnisse	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Elektrophysiologische Charakterisierung von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Maus-Hippocampus.....	25
3.1.1	Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse.....	25
3.1.2	Synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse.....	27

3.2	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse durch Dopamin.....	29
3.2.1	Modulatorische Effekte unter langfristiger Applikation (90-360 min) von Dopamin 29	
3.2.2	Modulatorische Effekte unter akuter Applikation von Dopamin.....	34
3.3	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus durch SKF38393	36
3.3.1	Modulatorische Effekte unter langfristiger Applikation (90-360 min) von SKF38393	37
3.3.2	Modulatorische Effekte unter akuter Applikation von SKF38393	41
3.4	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus durch akute Applikation (30 sec -25 min) von SCH23390	43
4	Diskussion	47
4.1	Elektrophysiologische Charakterisierung von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus	47
4.1.1	Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Maus-Hippocampus	47
4.1.2	Synaptische Effizienz der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus	50
4.2	Dopaminerge Modulation der basalen elektrophysiologischen Eigenschaften und der synaptischen Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus	51
4.2.1	Effekte von dopaminergem Modulation auf Aktionspotentiale.....	51
4.2.2	Effekte von dopaminergem Modulation auf die synaptische Transmission	54
4.2.3	Effekte von dopaminergem Modulation auf passive Membraneigenschaften.....	55
4.2.4	Diskussion möglicher Einflussfaktoren bei der Untersuchung der dopaminergen Modulation von Nervenzellen.....	56
5	Zusammenfassung.....	59
6	Literaturverzeichnis	61
7	Danksagung.....	75
8	Ehrenerklärung.....	76
9	Lebenslauf	77
10	Publikationen.....	78
11	Anhang und Verzeichnisse.....	79
11.1	Grafikverzeichnis.....	79
11.2	Tabellenverzeichnis	80
11.3	Statistische Angaben.....	82

11.3.1	Statistische Angaben: Elektrophysiologische Charakterisierung der CA1-Pyramidenzelle entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.....	82
11.3.2	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch Dopamin (langfristige Applikation, 90-360 min) – Statistische Angaben	83
11.3.3	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch Dopamin (akute Applikation, 30 sec -25 min) – Statistische Angaben 86	
11.3.4	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch langfristige (90-360 min) und akute Applikation von SKF38393	87
11.3.5	Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch akute Applikation von SCH23390	90

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenylatcyclase
ACSF	<i>artificial cerebral spine fluid</i>
AD(H)S	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit/ohne Hyperaktivität
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
AP	Aktionspotential
APV	DL-2-Amino-5-phosphonopentanonsäure
CAMK-II	Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CC	<i>current clamp</i>
CA1-PZ	CA1-Pyramidenzelle
DH	dorsaler Hippocampus
DMQX	6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione
EPSC	<i>exzitatory postsynaptic current</i>
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	Gammaaminobuttersäure
GIRK	<i>G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels</i>
IO-Kurve	<i>input output-Kurven</i>
IPSC	<i>inhibitory postsynaptic current</i>
ISI	Interstimulationsintervall
LC	Locus coeruleus
mEPSC	<i>miniature excitatory postsynaptic currents</i>
MgATP	Magnesium Adenosintriphosphat

NAc	Nucleus accumbens
NaGTP	Natrium Guanosin-5'triphosphat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PKC	Proteinkinase C
PPR	<i>paired pulse ratio</i>
Rin	<i>input resistance</i> = Eingangswiderstand
RMP	Ruhemembranpotential
sAHP	<i>slow afterhyperpolarisation</i>
SC	Schaffer-kollaterale
SFA	<i>spike frequency adaptation</i>
SNpc	Substantia nigra pars compacta
TRP	<i>transmitter release probability</i>
VC	<i>voltage clamp mode</i>
VH	ventraler Hippocampus
VTA	ventrales tegmentales Areal

1 Einführung

Aufgrund der zunehmenden epidemiologischen Bedeutung von neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise Demenzen nimmt das Interesse an einem detaillierten Verständnis der Funktion des zentralen Nervensystems stetig zu. Der Hippocampus als elementare Struktur bei Lern- und Gedächtnisprozessen ist dabei von besonderer Bedeutung. Neben der Funktion der einzelnen hippocampalen Nervenzellen gerät zunehmend auch die Rolle neuromodulatorischer Transmittersysteme wie z.B. Dopamin in dieser Hirnregion in den Fokus. Diese Arbeit soll durch eine Untersuchung beider Aspekte zu einem wachsenden Verständnis der Funktionsweise des Hippocampus beitragen.

1.1 Grundlagen der basalen Elektrophysiologie

1.1.1 Intrinsische Erregbarkeit und passive Membraneigenschaften

Neurone sind die wichtigste Funktionseinheit des zentralen Nervensystems. Sie empfangen, verarbeiten und geben Informationen in Form elektrischer (und chemischer, siehe Abschnitt 1.1.2) Signale weiter. Synaptische Eingänge werden entlang des Dendritenbaums verrechnet und erreichen das Soma, wo sie in die zentrale Signaleinheit des Gehirns, das Aktionspotential (AP), umgewandelt werden. Hierbei handelt es sich um eine schnelle Spannungsänderung des Ruhemembranpotentials (RMP) durch das Öffnen beziehungsweise Schließen spannungsaktivierter Ionenkanäle. Aktionspotentiale werden beim Überschreiten eines Schwellenwertes des Membranpotentials (Depolarisation) nach dem Alles- oder Nichts-Prinzip ausgelöst. Informationen werden vor allem durch Zeitpunkt und Frequenz kodiert (Barnett und Larkman 2007; Schmidt et al. 2017, S. 64ff.; Raghavan et al. 2019).

Die Bereitschaft einer Nervenzelle, einen Strompuls am Soma in ein oder mehrere Aktionspotentiale zu übersetzen, ist eine wichtige Stellschraube in der Informationsverarbeitung und wird als intrinsische Erregbarkeit bezeichnet (Binder et al. 2009, S. 148). Um diese Eigenschaft getrennt von der synaptischen Transmission und Integration untersuchen zu können, wird hierzu in der Regel im Rahmen von *Patch Clamp*-Experimenten Strom in Form von Rechteckimpulsen in den Zellkörper injiziert. Ausgewertet werden die ausgelösten Aktionspotentialfrequenzen in Relation zum applizierten Strom (Aktionspotentialfrequenzkurven). Die minimale Stromstärke, die bei andauernder Applikation zu einer Reizantwort führt, wird Rheobase genannt und ist eine wichtige Kennzeichnungsgröße der intrinsischen Erregbarkeit (Pschyrembel et al. 2007, S. 1661).

Verschiedene Faktoren bestimmen die zelluläre Erregbarkeit. Wichtigster Faktor ist vermutlich die Expression spannungsaktivierter Ionenkanäle. Ihre Aktivierungs- und Inaktivierungseigenschaften bestimmen das Schwellenpotential, dessen Überschreitung ein Aktionspotential auslöst (Aktionspotentialschwelle) (Budde und Meuth 2003, S. 77), sowie dessen Form. Letztere hat maßgeblichen

Einfluss auf die erreichbaren Aktionspotentialfrequenzen (Budde und Meuth 2003, S. 87). Diese Faktoren bilden die aktiven Anteile der intrinsischen Erregbarkeit.

Darüber hinaus spielen die passiven Membraneigenschaften eine wichtige Rolle (Budde und Meuth 2003, 68-71, 74). Hierunter fasst man vor allem das RMP und den Eingangswiderstand zusammen. Die Offenwahrscheinlichkeit von Ionenkanälen im Ruhezustand definiert nach der Nernst-Gleichung das Membranpotential. Die Spannungsdifferenz zwischen RMP und AP-Schwelle bestimmt die erforderliche Strominjektion, um das jeweilige Neuron bis zur Auslösung eines Aktionspotentials depolarisieren zu können.

Die Effizienz, mit der ein Strompuls eine Spannungsänderung in der Zelle bewirken kann, wird nach dem Ohm'schen Gesetz durch den Eingangswiderstand R_{in} bestimmt ($U = R \times I$). Der elektrische Widerstand einer Nervenzelle entspricht morphologisch ihrer Lipiddoppelmembran und wird in seiner Höhe vor allem von der Leitfähigkeit in Ruhe geöffneter Ionenkanäle sowie durch die Zellmorphologie bestimmt. Leckströme durch diese Kanäle erniedrigen R_{in} und schwächen die Effizienz von Strominjektionen ab. Dies macht auch den Eingangswiderstand zu einer wichtigen Determinante der intrinsischen Erregbarkeit (Budde und Meuth 2003, S. 74).

1.1.2 Synaptische Transmission

Die Weitergabe von Informationen zwischen zwei Nervenzellen erfolgt über spezialisierte Zellkontakte, die Synapsen. Hier werden elektrische Informationen in chemische Signale in Form von Neurotransmittern umgewandelt und an eine andere Zelle weitergegeben.

In den axonalen Endigungen der vorgeschalteten Zelle (Präsynapse) lösen Aktionspotentiale durch die Aktivierung von Calciumkanälen und den nachfolgenden Calciumeinstrom die Freisetzung von Botenstoffen wie z.B. Glutamat oder GABA in den synaptischen Spalt aus. Rezeptoren an der postsynaptischen Membran wandeln die chemische Information direkt (ionotrope Rezeptoren) oder indirekt durch intrazelluläre Signalkaskaden (metabotrope Rezeptoren) mittels Öffnung oder Schluss von Ionenkanälen erneut in elektrische Signale um. Die in der postsynaptischen Struktur entstehende Potentialänderung bezeichnet man je nach Polarität als inhibitorisches beziehungsweise exzitatorisches postsynaptisches Potential (IPSP/ EPSP) (Schmidt et al. 2017, S. 77–79). Die Mehrzahl der synaptischen Eingänge eines Neurons liegen im Dendritenbaum. In der Regel sind prä- und postsynaptisches Neuron über multiple Synapsen miteinander verknüpft. Außerdem erhalten Neurone synaptische Eingänge von einer Vielzahl anderer Nervenzellen. Eingehende synaptische Signale können sich räumlich und zeitlich addieren (zeitliche beziehungsweise räumliche Summation (Schmidt

et al. 2017, S. 83)). Die Verrechnung der so entstehenden postsynaptischen Signale erfolgt im Dendritenbaum, bevor die Summe dieses Verarbeitungsprozesses zum Soma fortgeleitet und am Axonhügel in Aktionspotentiale umgewandelt wird.

Die synaptische Transmission ist also ein zentrales Element in der Prozessierung von Informationen im ZNS. Für ein Verständnis des Gehirns ist es langfristig unerlässlich, ihre Funktion detailliert zu verstehen. Aufgrund ihrer guten experimentellen Zugänglichkeit (s. Abschnitt 1.2.1) und der zentralen Bedeutung hippocampaler Schaltkreise für Lern- und Gedächtnisvorgänge ist die glutamaterge Schaffer-kollaterale-CA1 Synapse im Hippocampus ein beliebtes Versuchsmodell zur Erforschung der Gesetzmäßigkeiten der synaptischen Übertragung.

1.2 Der Hippocampus – eine Übersicht

1.2.1 Anatomie und Aufbau des Hippocampus

Der Hippocampus ist der größte Bestandteil des Archikortex und setzt sich zusammen aus Gyrus dentatus, Ammonshorn und Subiculum. An letzteres grenzt der entorhinale Kortex. Das Ammonshorn wiederum wird ausgehend vom Gyrus dentatus in vier Subregionen unterteilt, CA1-CA4 (CA = Cornu ammonis (Deller 2018, S. 661ff.)).

Im Gehirn von Nagetieren ist diese Hirnstruktur annähernd bananenförmig und liegt unterhalb der grauen Substanz der Hemisphären (s. Abbildung 2). Es werden ein dorsaler/septaler Pol und ein ventraler/temporaler Pol unterschieden (Fanselow und Dong 2010; Bryan A. Strange et al.).

Synaptische Eingänge erreichen den Hippocampus vor allem über den entorhinalen Kortex (Schicht II und III). Die Fasern verlaufen im Tractus perforans zum Gyrus dentatus und bilden dort Synapsen

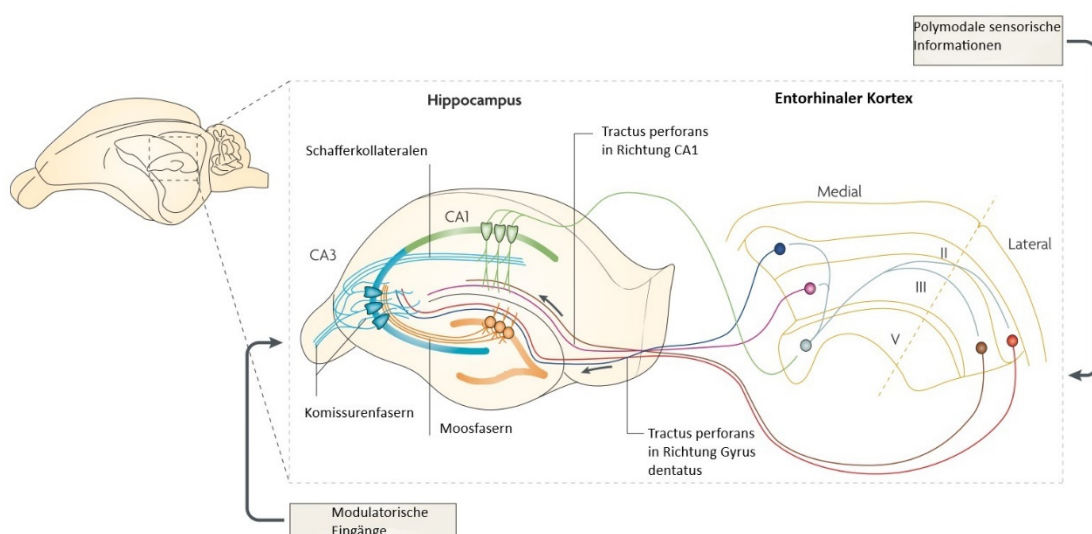


Abbildung 1: Anatomie des Maus-Hippocampus. (modifiziert nach Neves et al. 2008)

mit den glutamatergen Körnerzellen der Körnerzellschicht. Deren Axone, die Moosfasern, projizieren auf die Dendriten der Pyramidenzellen in CA3. Diese wiederum senden ihre Axone im Stratum radiatum als sogenannte Schaffer-Kollaterale zu den Pyramidenzellen der CA1-Region. Zusätzlich erhalten diese Zellen im oberhalb davon gelegenen Stratum lacunosum moleculare Eingänge über den Tractus perforans. Die Axone der CA1-Pyramidenzellen durchziehen unterhalb des Stratum pyramidale (Zellkörper) das Stratum oriens und verlaufen gebündelt im Alveus, bevor sie als Fornix den Hippocampus verlassen, beispielsweise in Richtung entorhinaler Kortex. Innerhalb des Hippocampus existieren über diese Verbindungen hinaus zahlreiche Gruppen von GABAergen Interneuronen, die die Weitergabe und Prozessierung elektrischer Signale mit beeinflussen. Dieser elementare schematische Aufbau wird auch als trisynaptischer Schaltkreis bezeichnet und wird entlang der gesamten longitudinalen Achse beibehalten (Frotscher und Kahle 2002, S. 232f.; Deller 2018, S. 668ff.).

1.2.2 Die Achsen des Hippocampus

Der hochkonservierte Aufbau des Hippocampus in Form des trisynaptischen Schaltkreises entlang der longitudinalen Achse verleitete anfangs zu der Annahme, dass es sich um eine funktionell homogene Hirnregion handele. Vor allem aufgrund von tierexperimentellen Verhaltensstudien musste diese Annahme im letzten Jahrzehnt widerrufen werden (s. Abschnitt 1.2.3).

Inzwischen wird der Hippocampus als komplexes dreidimensionales Gebilde betrachtet, dessen einzelne Regionen unterschiedlichen Funktionen dienen. Die räumliche Einteilung erfolgt zur Zeit anhand eines Achsensystems. Die transversale Achse wurde in ihren Grundzügen mit der Einteilung in die Regionen des Cornu ammonis eins bis drei anhand cytoarchitektonischer Merkmale bereits früh durch Ramon y Cajal (1901) und Lorente de Nó (1934) etabliert (Fanselow und Dong 2010) (s. Abbildung 2 B). Die radiale Achse erstreckt sich zwischen dem Alveus und dem Stratum lacunosum moleculare (s. Abbildung 2 A). Die longitudinale Achse verläuft bei Nagern zwischen dem ventralen/temporalen und dorsalen/septalen, bei Primaten zwischen dem anterioren und posterioren Pol (s. Abbildung 2 C).

Die Erkenntnis, dass entlang aller drei Raumachsen relevante funktionelle Unterschiede bestehen, führt zu immer akribischeren Versuchen, einzelne Unterbereiche abzugrenzen und ihre spezifische Funktion zu erforschen. Dabei bewegt sich das Forschungsfeld über die erste Einteilung anhand der Zellmorphologie hin zu immer vielfältigeren Ansätzen (Fanselow und Dong 2010; Strange et al. 2014; Cembrowski und Spruston 2019). So ermöglichen beispielsweise funktionelle Bildgebung und Läsionsstudien in der Verhaltensforschung die räumliche Zuordnung komplexer Funktionen (siehe Abschnitt 1.1.3), unterstützt von Analysen anatomischer Verbindungen mit anderen Hirnarealen

(siehe Abschnitt 1.1.4). Molekulare und genetische Untersuchungen bilden die Grundlage für die Abgrenzung immer kleinerer Subregionen anhand von Protein- und Genexpressionsmustern (Thompson et al. 2008; Dong et al. 2009; Cembrowski et al. 2016). Regionsspezifische funktionelle Aspekte auf zellulärer Ebene rücken immer mehr in den Fokus elektrophysiologischer Arbeiten. (s. Abschnitt 1.1.5)

Aufgrund ihrer guten experimentellen Zugänglichkeit ist die CA1-Pyramidenzelle das beliebteste Versuchsmodell der Elektrophysiologie. Wurden diese Zellen lange als homogene Gruppe betrachtet, geraten auch hier neu entdeckte Subgruppen zunehmend in den Fokus (Cembrowski und Spruston 2019). Anhand der Lage des Zellkörpers im Stratum pyramidale unterscheidet man proximale (nahe CA2) von distalen (nahe dem Subiculum) und tiefe (nahe dem Stratum oriens) von oberflächlichen (nahe Stratum radiatum) CA1-Pyramidenzellen (s. Abbildung 2 A und B). Entlang der longitudinalen Achse erfolgt die gängige Einteilung in einen ventralen, intermediären und dorsalen Anteil. Belege für eine funktionelle Relevanz dieser Subpopulationen bzw. Subregionen mehren sich. So belegt beispielsweise eine Gruppe von Arbeiten, dass räumliche Informationen aus dem medialen entorhinalen Kortex vor allem in der proximalen CA1-Region verarbeitet werden, während der laterale Anteil bevorzugt nicht-räumliche Informationen an die distale CA1-Region weiterleitet (Cembrowski und Spruston 2019; Tamamaki und Nojyo 1995; Hargreaves et al. 2005). Auch für die superfiziell/tiefen sowie die dorsal/ventralen CA1-Pyramidenzellen wurden funktionelle und elektrophysiologische Gradienten berichtet (Mizuseki et al. 2011; Oliva et al. 2016; Geiller et al. 2017) (bezüglich des longitudinalen Gradienten siehe Abschnitt 1.1.3 und Abschnitt 1.1.5).

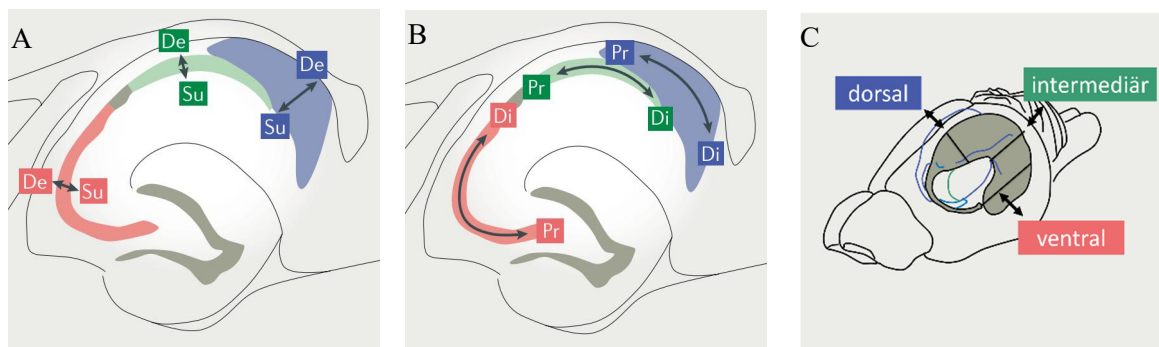


Abbildung 2: Die Achsen des Maus-Hippocampus (Cembrowski und Spruston 2019, S. 194). **A)** Radiale Achse. **B)** Transversale Achse. **C)** Longitudinale Achse (modifiziert nach Edelmann und Leßmann, 2018). Die jeweiligen von uns verwendeten Schnittwinkel wurden mit Pfeilen gekennzeichnet. (Abkürzungen: De: Deep, Su: superficial, Di: Distal, Pr: proximal)

1.2.3 Funktion des Hippocampus

1953 erfolgte am Patienten H.M. aufgrund einer unkontrollierbaren fokalen Epilepsie eine bilaterale Entfernung der Hippocampi. Als der Patient nach der Operation zwar einen Rückgang der Anfälle, dafür aber eine lebenslang persistierende schwere anterograde Amnesie zeigte, legte das den Grundstein für das Verständnis des Hippocampus als zentralem Bestandteil der Gedächtnisbildung (Scoville und Milner 1957).

Der Hippocampus ist vor allem an der Kodierung und Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte beteiligt. Die Langzeitspeicherung von Erinnerungen dagegen erfolgt in Strukturen des Neokortex (Schmidt et al. 2017). Im Hippocampus erfolgt vor allem die Enkodierung deklarativer (=bewusst abruf- und verbalisierbarer) Gedächtnisinhalte. Dies umfasst episodische (autobiographisch) und semantische (Faktenwissen) Anteile (Schmidt et al. 2017). Gut untersucht ist die Beteiligung des Hippocampus an der Enkodierung räumlicher Informationen (Maguire et al. 1998; Buzsáki und Moser 2013). Besonders beteiligt an dieser Funktion ist ein bislang nur in dieser Hirnregion beschriebener Zelltyp, die sogenannten Ortszellen (*place cells*) (O'Keefe und Dostrovsky 1971; O'Keefe und Speakman 1987; Jung et al. 1994). Diese Zellen sind bestimmten Bereichen im umgebenden Raum zugeordnet, die bei Nagern zwischen einem und zehn Quadratmetern groß sein können (Kjelstrup et al. 2008). Befindet sich das Tier innerhalb eines solchen Feldes, aktiviert dies spezifisch die zugeordnete Ortszelle.

Zusätzlich zu diesen betont kognitiven Funktionen hat sich in den letzten Jahrzehnten eine Beteiligung des Hippocampus an der Verarbeitung emotionaler Gedächtnisinhalte und der Regulation von Stress- und Furchtreaktionen gezeigt (Gray 1982; Bannerman et al. 2004; Fanselow und Dong 2010). Beispielsweise wird Furchtkonditionierung als eine besondere Form der Gedächtnisbildung über diese Hirnregion vermittelt (Maren und Holt 2004). Über Verbindungen zur Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse ist der Hippocampus an der Regulation der endokrinen Stressreaktion beteiligt (Henke 1990; Jacobson und Sapolsky 1991; Dedovic et al. 2009).

Diese Funktionen sind entlang der longitudinalen Achse nicht homogen verteilt. Verhaltensstudien auf Basis von gezielten Läsionen oder funktioneller Bildgebung (fMRT) legen nahe, dass der dorsale Anteil des Hippocampus deutlich stärker an der Verarbeitung episodischer und räumlicher Gedächtnisinhalte beteiligt ist als der ventrale (Moser et al. 1995; Ferbinteanu und McDonald 2001; Pothuizen et al. 2004). Ortszellen sind in diesem Pol des Hippocampus häufiger und kodieren mit deutlich höherer örtlicher Präzision (kleinere Felder) (Kjelstrup et al. 2008; Jung et al. 1994). Der ventrale Pol dagegen scheint stärker an der Verarbeitung emotionaler Gedächtnisinhalte beteiligt zu sein. Läsionen in diesem Teil führen zu einer deutlich abgeschwächten unkontrollierten Furcht-

aktion in Verhaltensexperimenten (Kjelstrup et al. 2002; Bannerman et al. 2004) sowie abgeschwächter Furchtkonditionierung (Zhang et al. 2001; Maren und Holt 2004; Hunsaker und Kesner 2008). Diese Beobachtungen werden unterstützt von der starken reziproken Verbindung des ventralen Hippocampus mit der Amygdala, dem zentralen Hirnareal in der Verarbeitung von Affekten und Furcht (siehe Abschnitt 1.2.4).

1.2.4 Konnektivität des Hippocampus

Um seine vielfältigen Funktionen erfüllen zu können, unterhält der Hippocampus reziproke Verbindungen mit diversen kortikalen und subkortikalen Hirnarealen. Die Beobachtung, dass diese Projektionen entlang der longitudinalen Achse topographisch gegliedert sind, war einer der ersten Anlässe für die Vermutung, dass der Hippocampus keine funktionell homogene Struktur ist.

Sensorische Informationen erreichen den Hippocampus vor allem indirekt über den entorhinalen Kortex. Mit dieser Hirnregion unterhalten alle hippocampalen Region enge topographisch gegliederte Verbindungen (Dolorfo und Amaral 1998; Witter et al. 2000; van Strien et al. 2009). Kortikale Afferenzen werden auf diesem Weg indirekt über den Tractus perforans und den Gyrus dentatus in den trisynaptischen Schaltkreis eingespeist. Die Aufteilung der Projektionen spiegelt die funktionelle Einteilung innerhalb des Hippocampus wider. Beispielsweise projizieren Anteile des cingulären Cortex, die mit der Verarbeitung emotionaler Informationen assoziiert werden (prelimbischer und infralimbischer Kortex), auf die ventrale Region (Jones und Witter 2007). Das Retrosplenium, beteiligt an der Verarbeitung räumlicher Informationen, sendet Efferenzen in den dorsalen Hippocampus (Jones und Witter 2007).

Auch die Verbindungen zu subkortikalen Strukturen spiegeln die funktionelle Untergliederung dieser Hirnregion wider. So unterhält der ventrale Hippocampus enge reziproke Verbindungen mit der Amygdala (Kishi et al. 2006; Maren und Fanselow 1995). Projektionen in die periventriculäre Zone des Hypothalamus ermöglichen eine Kontrolle autonomer und endokriner Reaktionen, beispielsweise durch Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (Dong et al. 2001; Dong und Swanson 2006; Kishi et al. 2000). Anders als der dorsale Hippocampus erhalten ventrale Anteile Informationen aus olfaktorischen Hirnarealen wie dem Bulbus olfactorius und dem piriformen Kortex (Cenquizca und Swanson 2007). Außerdem bestehen enge Verbindungen mit dem Nucleus accumbens, dem Belohnungszentrum des Gehirns (Groenewegen et al. 1987; Kishi et al. 2000).

Der dorsale Hippocampus sendet Efferenzen über das laterale Septum und den Fornix zu den Mammillarkörpern, dem anterioren Thalamus und dem rostromedialen Nucleus accumbens (Groenewegen et al. 1987; Swanson und Cowan 1975).

Ventrale Hippocampusanteile sind also vor allem in ein Netzwerk eingebunden, das die Verarbeitung emotionaler Informationen und die Beeinflussung affektiver Grundzustände ermöglicht. Der dorsale Pol dagegen zeigt vor allem Verbindungen, die für eine zentrale Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen sowie in der Prozessierung räumlicher Informationen sprechen.

1.2.5 Elektrophysiologische Unterschiede entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus

Mit der zunehmenden Erkenntnis funktioneller Unterschiede entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus erhalten auch Unterschiede in der elektrischen Signalverarbeitung auf Einzelzellebene als möglicher Ursache vermehrt Aufmerksamkeit. Die bislang hierzu durchgeführten Studien erfolgten größtenteils an Ratten und zeichnen ein eher inhomogenes Bild. Ein Teil der Arbeiten konnten hinsichtlich der intrinsischen Erregbarkeit keine Unterschiede entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus feststellen (Babiec et al. 2017; Dubovyk und Manahan-Vaughan 2018; Dougherty 2019). Andere Arbeiten dagegen beschrieben den ventralen Hippocampus verglichen mit dem dorsalen Pol als leichter erregbar (Marcelin et al. 2012; Dougherty et al. 2012; Hönigsperger et al. 2015; Malik et al. 2016; Milior et al. 2016).

In Bezug auf die synaptische Transmission an Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus von Ratte und Maus zeigt eine Vielzahl von Studien eine Zunahme der *Paired Pulse Ratio* (PPR, s. Abschnitt 2.5.3) von ventral nach dorsal, was eine Zunahme der Transmitterfreisetzungswahrscheinlichkeit (*Transmitter Release Probability*, TRP) von dorsal nach ventral vermuten lässt (Milior et al. 2016; Babiec et al. 2017; Papatheodoropoulos 2018). Eine hierdurch zu vermutende höhere synaptische Effektivität im ventralen Hippocampus wurde allerdings nicht beobachtet. Stattdessen zeigte sich die synaptische Transmission entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus unverändert (Milior et al. 2016; Babiec et al. 2017; Papatheodoropoulos 2018). Die Bedeutung dieser scheinbar widersprüchlichen Beobachtung ist noch Gegenstand aktueller Diskussionen.

1.3 Dopamin und seine Bedeutung im Hippocampus

1.3.1 Biologische Funktion

Dopamin ist aufgrund seiner zentralen Funktion im Belohnungssystem einer der bekanntesten Neuromodulatoren des ZNS. Dieses neuronale Netzwerk umfasst weite Anteile des limbischen Systems inklusive Hippocampus, dem Nucleus accumbens, das ventrale tegmentale Areal, Anteile der

Amygdala und den präfrontalen Kortex (Dehaene und Changeux 2000). Seine Aufgabe besteht allgemein darin, Verhaltensweisen, die dem Erhalt des Organismus (und der Art) dienen, durch Belohnungssignale zu verstärken bzw. potenziell schädliche Verhaltensweisen durch das Ausbleiben verstärkender Signale zu unterdrücken. Hierbei ist ein Anstieg oder Abfall des dopaminergen Tonus im Nucleus accumbens ein zentraler Mechanismus (Kalivas und Nakamura 1999; Wise und Rompre 1989).

Eine indirekte zusätzliche Funktion des Belohnungssystems ist die sogenannte Belohnungserwartung (*Reward Prediction* (Watabe-Uchida et al. 2017)). Korrekte Vorhersagen über unsere Umwelt machen zu können ist evolutionär ein überaus wichtiger Mechanismus für das Überleben in einer komplexen Welt. Abweichungen von Vorhersagen über unsere Umgebung zeigen die Notwendigkeit für eine Anpassung unserer Erwartungen an. Aus diesem Grund reagiert das zentrale Nervensystem verstärkt auf unvorhergesehene Reize und Handlungskonsequenzen. Eine unerwartete Belohnung führt zu einem stärkeren Anstieg des Dopamintonus als eine erwartete. Umgekehrt induziert eine unerwartete negative Handlungskonsequenz oder das unerwartete Ausbleiben einer Belohnung einen Abfall (sogenannter *Reward Prediction Error*) (Watabe-Uchida et al. 2017; Dehaene und Changeux 2000).

Neben diesen Funktionen im Belohnungssystem ist Dopamin ein zentrales Steuerelement in Lernprozessen und bei der Aufmerksamkeitssteuerung. Studien der Verhaltensforschung belegen die dopaminerge Beteiligung an der Prozessierung neuer oder besonders hervorstechender Reize (*Novelty Detection* bzw. *Saliency Detection*). Hierzu zählt bei Mäusen beispielsweise das Wiedererkennen kürzlich zur Versuchsumgebung hinzugefügter Objekte in Wiedererkennungstests (*Novelty Object Recognition*). Auch eine starke Beteiligung an räumlichen Lernprozessen wurde beschrieben. Vermutlich vermittelt Dopamin die bevorzugte Enkodierung neuartiger oder besonders hervorstechender Gedächtnisinhalte im Hippocampus (Rossato et al. 2009; O'Carroll et al. 2006; Menezes et al. 2015). Für ein erfolgreiches Lernen ist neben der Aufnahme von neuen Informationen auch das Überschreiben falscher oder unnützer Informationen notwendig. Mehrere Arbeiten belegen eine Rolle von Dopamin in der Exstinktion solcher Erinnerungen (Sil'kis 2008; Menezes et al. 2015; Micale et al. 2017). Diese Funktionen spiegeln sich auf zellulärer Ebene in der Bedeutung des Katecholamins für die synaptische Plastizität wieder (Jay 2003; Edelman und Lessmann 2018).

Die beschriebenen multiplen Funktionen machen deutlich, dass Störungen des dopaminergen Systems eine große medizinische Relevanz besitzen. Bekannt sind hier vor allem psychiatrische Krankheitsbilder wie Suchterkrankungen (Wise und Rompre 1989; Bardo 1998) und Schizophrenie, aber auch Störungen des extrapyramidalen motorischen Systems wie Morbus Huntington (Cepeda et al. 2014) oder Morbus Parkinson (Fischer 1995). Im Hippocampus spielen Störungen des dopaminergen

Systems vor allem eine Rolle bei Erkrankungen mit Beteiligung des Gedächtnisses und Lernprozessen. Hierzu zählen beispielsweise AD(H)S (Levy 2004; Lenz et al. 2008) und neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer im fortgeschrittenen Stadium (Kempainen et al. 2003; Ambrée et al. 2009).

1.3.2 Quellen und Verteilung dopaminerger Afferenzen im Hippocampus

Der murine Hippocampus selber enthält nach dem aktuellen Stand der Erkenntnis keine Dopaminproduzierenden Zellen. Stattdessen projizieren dopaminerge Zellgruppen aus anderen Teilen des Gehirns in verschiedene Bereiche des Hippocampus. Dabei sind Art und Anzahl der Dopamin-Quellen noch Gegenstand aktueller Diskussionen. Es gibt eine Reihe von Hinweisen für eine zentrale Rolle des ventralen tegmentalens Areal (VTA) (Scatton et al. 1980; Gasbarri et al. 1994a; Gasbarri et al. 1994b; Ghanbarian und Motamedi 2013). Auch für eine zumindest zusätzliche Funktion des Locus coeruleus (LC) als Dopaminquelle existieren vielfach Belege (Broussard et al. 2016; Smith und Greene 2012; Kempadoo et al. 2016).

Weniger gut belegt, aber vereinzelt diskutiert werden als weitere Quellen dopaminerger Afferenzen der Nucleus accumbens (NAc) (Verney et al. 1985), die Raphekerne des Hirnstamms (Reymann et al. 1983; Pohle et al. 1984), die Substantia nigra pars compacta (SNpc), ein dorsal gelegenes ventrales tegmentales Areal (Groessl et al. 2018) und die retrorubralen Felder (Gasbarri et al. 1997; Rosen et al. 2015).

Es wird vermutet, dass diese unterschiedlichen Projektionen jeweils spezifischen Funktionen dienen. Aufgrund der funktionellen Segregation des Hippocampus zeigen von daher auch die dopaminerger Afferenzen eine räumliche Aufteilung der von ihnen innervierten Hippocampusareale. Beispielsweise zeigten Arbeiten eine zentrale Beteiligung der Afferenzen des LC an Prozessen des räumlichen Lernens und der Kodierung des episodischen und deklarativen Gedächtnisses im dorsalen Pol (Kempadoo et al. 2016). Demgegenüber scheint die VTA an der kontextabhängigen Furchtkonditionierung beteiligt zu sein, ein Prozess, der vorwiegend im ventralen Hippocampus stattfindet (Souza Caetano et al. 2013).

Systematische Versuche, die Faserdichte dopaminerger Afferenzen entlang verschiedener hippocampaler Achsen zu quantifizieren, wurden vor allem an Ratten durchgeführt und führten bislang zu sehr uneinheitlichen Ergebnissen. Bezüglich der transversalen Achse berichteten die meisten Arbeiten von einer betonten Innervation der CA1 Region und des Subiculums gegenüber einer deutlich dezentren Innervationsdichte im Gyrus dentatus und CA3 (Verney et al. 1985; Gasbarri et al. 1997). Bezüglich der longitudinalen Achse allerdings lässt sich bislang kein einheitliches Bild feststellen. Sowohl eine einheitliche Verteilung entlang der dorsoventralen Achse (Gasbarri et al. 1997) als auch

eine ventrale (Verney et al. 1985; Hörtnagl et al. 1991) bzw. dorsale Betonung (Ishikawa et al. 1982) wurden für Nager berichtet. Noch ist unklar, ob unterschiedliche Färbemethoden, das Alter der Versuchstiere oder beispielsweise die Präparationsmethoden der Schnitte (Edelmann und Lessmann 2011) eine ausreichende Erklärung für diese Diskrepanzen liefern können. Ebenso existieren keine systematischen Vergleiche zwischen Ratten und Mäusen bezüglich dieser Fragestellung, sodass die Übertragbarkeit auf das Mausmodell fraglich bleibt.

Ebenfalls ist zu vermuten, dass eine uneinheitliche Faserdichte entlang der radialen Achse besteht. Dopaminerge Axone könnten durch das Ansteuern spezifischer Zellstrukturen (Soma, Dendriten oder präsynaptische Strukturen) gezielt Einfluss auf die Verarbeitung synaptischer Eingänge oder die Prozessierung von Informationen nehmen. Allerdings gibt es zu dieser Fragestellung bislang nur wenig aussagekräftige Arbeiten. Für die CA1-Region beschrieben Rosen et al. (2015) kürzlich die prominenteste Innervationsdichte von Afferenzen des VTA im Stratum radiatum und Stratum oriens.

1.3.3 Dopamin-Rezeptoren im Hippocampus

Für den Neuromodulator Dopamin wurden bislang fünf verschiedene G-Protein gekoppelte Rezeptoren beschrieben (D1 – D5). Dabei werden die Rezeptoren D1 und D5 zur Familie der D1-ähnlichen Rezeptoren zusammengefasst, während D2, D3 und D4 gemeinsam die D2-ähnlichen Rezeptoren bilden (Edelmann und Lessmann 2018; Jay 2003; Beaulieu und Gainetdinov 2011). Diese beiden Rezeptorfamilien unterscheiden sich vor allem hinsichtlich ihrer intrazellulären Signalkaskaden. Während die D1/D5-Rezeptoren die Adenylatcyclase (AC) stimulieren und den intrazellulären cAMP Spiegel erhöhen, wird das Enzym durch Rezeptoren der D2-ähnlichen Gruppe inhibiert (Grilli et al. 1988; Beaulieu und Gainetdinov 2011).

Über diesen zentralen Mechanismus hinaus sind für einige Rezeptoren zusätzlich alternative Signalwege beschrieben, beispielsweise die D2-Rezeptor abhängige Regulation von Akt1 über β -Arrestin, die ebenfalls D2-Rezeptor kontrollierte Aktivierung von K^+ - (*G protein coupled inwardly rectifying potassium channels*, kurz GIRK) and L-Typ Ca^{2+} -Kanälen durch die $G\beta\gamma$ Untereinheiten und die sowohl von D2- als auch D5-Rezeptoren vermittelte Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) und der Calcium-Calmodulin Kinase 2 (CaMKII) (Beaulieu und Gainetdinov 2011). Funktionell bedeutsam scheint auch eine Untergruppe von Phosphatidyl-Inositol abhängigen D1-Rezeptoren zu sein (Zhou et al. 2014; Chu et al. 2011).

Zusätzlich zu diesen verschiedenen Rezeptortypen ergaben sich in den letzten zehn Jahren Hinweise auf das Vorhandensein von heterodimeren Dopamin-Rezeptorsubtypen. Sowohl verschiedene Dopaminrezeptorsubtypen als auch Adenosin- oder Somatostatinrezeptoren können hieran beteiligt sein (Maggio et al. 2009; Tritsch und Sabatini 2012; Perreault et al. 2014).

Immunhistochemische Färbungen zeigen für die einzelnen Dopamin-Rezeptorsubtypen spezifische Verteilungsmuster entlang der transversalen und radialen Achse des Hippocampus. Dazu unterscheiden sich der ventrale und dorsale Pol in dieser Anordnung ebenfalls deutlich (Edelmann und Lessmann 2018). Im dorsalen Hippocampus zeigt die CA1 Region einen schwächeren Besatz mit D1 Rezeptoren gegenüber CA2 und den Körnerzellen des Gyrus Dentatus (Wei et al. 2018; Gangarossa et al. 2012). Die Rezeptoren befanden sich hauptsächlich auf den Basal- und Apikaldendriten der Pyramidenzellen (Stratum oriens und Stratum radiatum). Im Stratum lacunosum moleculare wurden dagegen D2 Rezeptoren beschrieben (Charuchinda et al. 1987). In der Nähe des Somas (Stratum pyramidale) schien D5 der vorherrschende Rezeptortyp zu sein (Yao et al. 2008; Medin et al. 2013; Medin et al. 2011). Im ventralen Hippocampus wurde eine hohe Dichte an D1- und D2 Rezeptoren vor allem in Region CA1 und Subiculum, zusätzlich in den Körnerzellen des Gyrus Dentatus beschrieben (Puighermanal et al. 2017; Wei et al. 2018). Beide Rezeptortypen wurden vor allem an den Apikal- und Basaldendriten lokalisiert, allerdings meistens räumlich getrennt voneinander. Ähnlich wie im dorsalen Hippocampus fanden sich in der Nähe des Somas vor allem D5-Rezeptoren (Yao et al. 2008; Medin et al. 2011). Über die Verteilung der anderen Mitglieder der D2-Rezeptorfamilie liegen für alle Hippocampusbereiche wenig Daten vor. Lediglich besteht überwiegend Einigkeit darüber, dass der D4-Rezeptor der häufigste Vertreter dieser Gruppe im Hippocampus ist (Tarazi et al. 1997).

Die Erforschung der pharmakologischen Bedeutung dieser einzelnen Rezeptoren gestaltet sich noch schwierig. Zwar gibt es eine große Gruppe von Dopamin-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten, allerdings wird insbesondere innerhalb der D1-ähnlichen und D2-ähnlichen Familien keine ausreichende Selektivität erreicht (Jay 2003). Darüber hinaus binden und modulieren diese Pharmaka häufig noch zusätzlich die Aktivität von Ionenkanälen sowie von Serotonin- bzw. Noradrenalin-Rezeptoren (Zhou et al. 2014; Chu et al. 2010; Malenka und Nicoll 1986; Otmakhova und Lisman 2000).

1.3.4 Dopaminerge Modulation der intrinsischen Erregbarkeit und der basalen synaptischen Transmission in der Literatur

Bereits seit den achtziger Jahren gibt es Ansätze, die beschriebenen Funktionen von Dopamin auch auf Einzelzellebene verständlich zu machen. Eine Vielzahl von Studien mit unterschiedlichsten Versuchsaufbauten und Versuchstieren hat bislang versucht, sich dieser Frage zu nähern. Allerdings bilden die Ergebnisse und untersuchten Mechanismen bislang ein sehr inhomogenes Bild, das schwer zu interpretieren ist.

Bezüglich der intrinsischen Erregbarkeit erscheinen die Resultate widersprüchlich. Morphologische Veränderungen der Aktionspotentiale wurden beispielsweise im Sinne einer Verlängerung (Benardo

und Prince 1982; Pockett 1985; Berretta et al. 1990), aber auch eine Verkürzung (Stanzione et al. 1984; Malenka und Nicoll 1986; Pedarzani und Storm 1995) der langsamen Nachhyperpolarisation (*slow afterhyperpolarisation*, sAHP) beschrieben. Dieses langsame Nachpotential wird von einem Ca^{2+} -aktivierten Kaliumstrom verursacht und begrenzt durch eine Zunahme der Frequenzadaptation die Feuerrate. Entsprechend berichten einige Publikationen von höheren Aktionspotentialfrequenzen unter dopaminergem Einfluss (Pedarzani und Storm 1995), andere von einem inhibitorischen Effekt (Edelmann und Lessmann 2011; Bender et al. 2010; Berretta et al. 1990; Stanzione et al. 1984). 2011 zeigten Untersuchungen unserer eigenen Arbeitsgruppe an Ratten, dass eine Dopamindepletion reversibel zu einer gesteigerten zellulären Erregbarkeit und veränderter Aktionspotentialmorphologie führt (höhere Aktionspotentialfrequenzen bei kürzeren Intervallen zwischen den APs, aber auch längere Latenzzeiten bis zum Feuern des ersten APs sowie eine deutlich verlängerte Anstiegszeit, Edelmann und Lessmann (2011)). Diese Effekte wurden nicht von einer Veränderung des RMPs oder des R_{in} begleitet.

Auch andere Gruppen fanden keine Veränderung der passiven Membraneigenschaften durch Dopamin (Hsu 1996; Ito 2007; Swant et al. 2008; Bender et al. 2010; Rosen et al. 2015). Vereinzelt wurde aber auch von Hyper- und Depolarisationen des RMP (Zhou et al. 2014; Chu et al. 2010; Zhou et al. 2014; Berretta et al. 1990; Gribkoff und Ashe 1984; Stanzione et al. 1984; Benardo und Prince 1982) und einer Abnahme von R_{in} (Berretta et al. 1990; Benardo und Prince 1982) berichtet.

Auswirkungen auf die synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1-Synapsen wurden ebenfalls in unterschiedlichen Settings untersucht, mit unterschiedlichen Ergebnissen. Eine größere Gruppe von Arbeiten fand keine Effekte durch Dopamin (Ito 2007; Otmakhova und Lisman 1999, 1998, 1996; Lemon und Manahan-Vaughan 2006; Roggenhofer et al. 2010; Mockett et al. 2007; Mockett et al. 2004; Swanson-Park et al. 1999; Edelmann und Lessmann 2011). Manche Studien berichteten von einer langfristigen, durch D1/D5-Rezeptoren vermittelte Potenzierung der synaptischen Übertragung (Shivarama Shetty et al. 2016; Williams et al. 2006; Kaphzan et al. 2006; Yang 2000; Huang und Kandel 1995). Für die Gruppe der D2-artigen Rezeptoren berichteten einige Arbeiten je nach Rezeptor über Verstärkung oder Abschwächung der synaptischen Transmission, teilweise vermittelt durch die Beteiligung GABAerger Interneurone (Rosen et al. 2015; Hammad und Wagner 2006; Hsu 1996).

Während also Hinweise darauf bestehen, dass Dopamin einen modulierenden Effekt auf die basale Elektrophysiologie der CA1-Pyramidenzellen und der Schaffer-kollateral-CA1-Synapsen hat, sind Art und Umstände dieser Auswirkungen bislang aufgrund widersprüchlicher Arbeiten nicht geklärt. Es bedarf in Zukunft genauerer Untersuchungen zur Eingrenzung der Ursache dieser schwer zu vereinbarenden Aussagen.

1.4 Zielsetzung

Aufgrund der Zunahme der Bedeutung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere verschiedener Demenzformen, wurden in den letzten Jahrzehnten beträchtliche Anstrengungen unternommen, die Funktion des zentralen Nervensystems wissenschaftlich zu ergründen. Durch die epidemiologische Bedeutung der Alzheimerdemenz steht dabei die Thematik der Gedächtnisbildung im Hippocampus stark im Vordergrund. Anfängliche Arbeitsmodelle, nach denen diese Hirnregion eine funktionell einheitliche Struktur bildet, wurden zugunsten der Erkenntnis eines komplexen Systems verlassen (siehe Abschnitt 1.2).

Zunehmend gibt es Hinweise darauf, dass diese funktionelle Aufteilung auf regionalen Unterschieden der elektrophysiologischen Eigenschaften der Neurone beruht. Eine genauere Charakterisierung dieser regionsspezifischen Eigenheiten ist langfristig für das Verständnis der Funktionen des Hippocampus notwendig. Kurzfristiger bildet es eine essentielle Wissensgrundlage für anderweitige elektrophysiologische Arbeiten beispielsweise zur synaptischen Plastizität in dieser Hirnregion. Diese wurden bislang größtenteils ohne Berücksichtigung regionsspezifischer Unterschiede in der neuronalen Erregbarkeit und der synaptischen Verschaltung durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung der basalen elektrophysiologischen Eigenschaften der distalen CA1-Pyramidenzellen und der synaptischen Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus. Bisherige Arbeiten wurden größtenteils an CA1-Neuronen der Ratte durchgeführt. Aufgrund der großen Bedeutung von genetisch veränderten Maus-Modellen in der biomedizinischen Forschung hat sich in den letzten zehn Jahren die Maus zum wichtigsten Versuchstier der Elektrophysiologie entwickelt. Die vorliegende Arbeit sollte deshalb die Eigenschaften der verschiedenen Subtypen von CA1-Pyramidenzellen des Hippocampus der Maus untersuchen.

Zusammen mit der Erkenntnis regionaler Unterschiede in der basalen Elektrophysiologie wird in der Literatur zunehmend von einer regionsspezifischen Wirkung monoaminерger Transmitter-Systeme im Hippocampus ausgegangen. Arbeiten zur Verteilung von Dopaminrezeptoren und dopaminergen Afferenzen legen nahe, dass der Neuromodulator entlang der longitudinalen Achse verschiedene Funktionen hat. Bisherige Arbeiten zu Auswirkungen auf die basalen elektrophysiologischen Eigenschaften von Pyramidenzellen im Hippocampus kommen zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen (s. Abschnitt 1.3.5). Möglicherweise werden diese Widersprüche durch die Nichtbeachtung regionaler Unterschiede des Hippocampus hervorgerufen. Deshalb sollte diese Arbeit neben einer allgemeinen Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften der CA1-Neurone entlang der longitudinalen Achse auch prüfen, ob sie in regionsspezifischer Weise durch Dopamin verändert werden. Da

Effekte bislang überwiegend für die Wirkung über D1/D5-Rezeptoren beschrieben wurden, wurde hierauf der Schwerpunkt der Versuche gelegt.

2 Material und Methoden

2.1 Patch-clamp-Technik

Die *Patch-Clamp*-Technik wurde 1976 erstmals von Erwin Neher und Bernd Sakmann beschrieben und 1991 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Dabei handelt es sich um ein elektrophysiologisches Verfahren zur Darstellung von elektrischer Aktivität einzelner Membranabschnitte oder ganzer Zellen.

Voraussetzung hierfür ist die Ausbildung eines hochohmigen Kontaktes (*Seal*) mit der Zellmembran durch eine Glaspipette mit einer Öffnung von wenigen Mikrometern Durchmesser. Das zentrale Bauteil, der Operationsverstärker, erlaubt durch seinen Aufbau die Verwendung einer einzelnen Elektrode sowohl als Messelement als auch zur Strom- oder Spannungsapplikation. Dieser Aufbau kann wahlweise als Strom- oder Spannungs-klemme im sogenannten *Current-Clamp*-Modus bzw. *Voltage-Clamp*-Modus genutzt werden. Auf diese Art können Ströme und Spannungsänderungen an biologischen Membranen beobachtet werden. Die leitende Verbindung zur Zelle wird durch eine ionenhaltige Lösung in der Messpipette hergestellt, in die die Elektrode eingetaucht wird.

Nach Ausbildung des *Seals* können verschiedene Messkonfigurationen genutzt werden (s. Abb. 3) (Hamill et al. 1981). Im Anschluss an die Annäherung zur Zelle befindet sich die Messpipette zunächst in der *Cell-Attached*-Konfiguration. Hierbei wird ein Stück der intakten Zellmembran unterhalb der Pipettenöffnung durch den hochohmigen Widerstand des *Seals* (*Gigaseal*) elektrisch isoliert. Durch Applikation eines leichten Unterdrucks kann die Zellmembran eröffnet werden, sodass eine leitende Verbindung ins Zellinnere entsteht (*Whole-Cell*-Konfiguration). Dieser Messaufbau ermöglicht die Ableitung der Summe aller elektrischen Ereignisse über der Membran und wurde in der vorliegenden Arbeit genutzt.

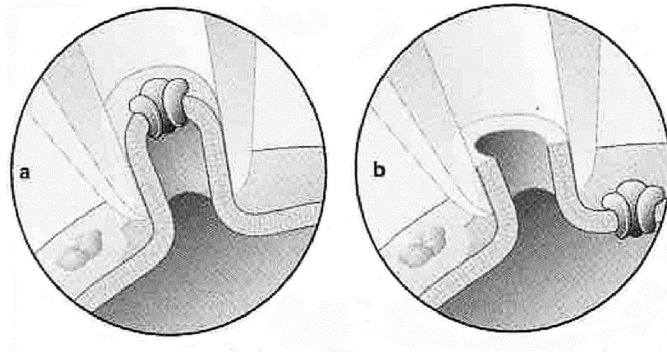


Abbildung 3: Beispiele verschiedener Patchkonfigurationen. (Numberger und Draguhn 1996, S. 12) **a)** *Cell attached* Konfiguration **b)** *Whole cell* Konfiguration

2.2 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden männliche Mäuse der Linie C57BL/J6 aus der institutseigenen Zucht verwendet. Das Alter betrug 25-35 Tage. Die Tiere hatten jederzeit freien Zugang zu Futter und Trinkflaschen. Der Licht-Dunkel-Zyklus betrug jeweils 12 Stunden. Die Haltung der Tiere und die Durchführung aller Versuche erfolgten in Übereinstimmung mit der Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere.

2.3 Präparation akuter Schnitte des Maus-Hippocampus

Die Präparation der Schnitte erfolgte zu Beginn jedes neuen Versuchstages. Dazu wurde das Versuchstier zunächst mit Isofluran tief betäubt und anschließend zügig dekapitiert. Die Schädelkalotte wurde auf einem Eisblock entlang der Sutura coronalis mittels einer Schere eröffnet. Im Anschluss wurde das Gehirn zügig in eiskalte Nährlösung (*artificial cerebral spine fluid*, ACSF, s. unten) überführt. Nun erfolgten die Entfernung des Cerebellums sowie des Bulbus olfactorius. Für Messungen im ventralen und intermediären Hippocampus wurde außerdem ein Schnitt im 20°-Winkel an den temporalen Polen angelegt. Dieser Schnittwinkel ermöglicht einen optimalen Zugang zu den Schaffer-Kollateralen. Die durch einen sagittalen Schnitt getrennten Hemisphären wurden mittels bionutralem Sekundenkleber auf einer Schnittplatte des Leica Vibratoms fixiert und in die mit gekühlter ACSF gefüllte und konstant begaste Schnittkammer überführt. Zur Anfertigung

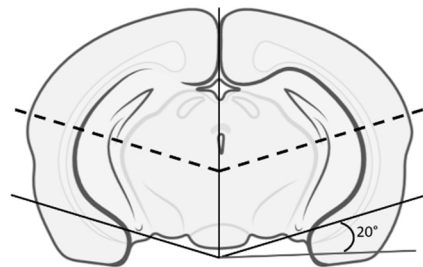


Abbildung 4 : Darstellung der Schnittführung bei der Präparation transversaler Schnitte.

Durchgezogene Linien: „Magic Cut“ und sagittaler Hemisphärenschnitt. Gestrichelte Linien: Schnittführung der Vibratomklinge. (modifiziert nach www.biorender.de)

von Schnitten des intermediären und ventralen Hippocampus erfolgte die Fixierung auf der temporalen Schnittfläche, um transversale Schnitte zu erhalten (s. Abb. 4). Für Messungen im dorsalen Hippocampus dagegen nutzten wir die Montierung auf der occipitalen Schnittfläche, um coronare Schnitte anzufertigen (s. Abbildung 2 C). In beiden Fällen wurden die Hemisphären durch einen fixierten Agarblock (circa 3x10 mm) in Schnittrichtung zusätzlich gegen mechanische Belastung geschützt.

Mithilfe des Leica-Vibratoms (VT1200, Deutschland) wurden Schnitte von 350 μm Dicke angefertigt. Unter einem Binokular wurde im Anschluss in einer weiteren Carbogen begasten und gekühlten Kammer in jedem Schnitt die CA3-Region durch einen Skalpellschnitt von der CA2- und CA1-Region separiert, um typische epileptische Entladungen der CA3-Region im weiteren Versuch zu unterdrücken. Die so erhaltenen Präparate wurden mittels einer Pipette zügig in die vortemperierte Haltekammer überführt. Bei 33-35 $^{\circ}\text{C}$ inkubierten die Schnitte zur Erholung für 20-30 min. Im Anschluss erfolgte die Abkühlung auf Zimmertemperatur und eine weitere Ruhephase über mindestens 60 min vor dem Beginn jeder Messung.

2.4 Lösungen und verwendete Substanzen

Zur Präparation und Versuchsdurchführung wurden die Hippocampusschnitte zu jeder Zeit in mit Carbogen (95% O_2 , 5% CO_2) begasten Nährlösungen mit liquorähnlicher Zusammensetzung (ACSF) gehalten (s. Tab. 1). Dabei wurde in der Präparationslösung zur Blockade der synaptischen Aktivität eine deutlich erhöhte Magnesiumkonzentration verwendet, um exzitotoxische Schäden im Rahmen der Präparation zu minimieren. Beide Lösungen wurden aus 10fach konzentrierter Stammlösung (gelagert bei 4 $^{\circ}\text{C}$) zu Beginn jedes Versuchstages neu angesetzt. Calcium, Magnesium und Glucose wurden am jeweiligen Versuchstag zugesetzt (s. **Tabelle 1**).

Die Intrazellulärlösung (Pipettenlösung, s. Tabelle 2) wurde ebenfalls vierzehntägig als Grundstock präpariert und bei -20 $^{\circ}\text{C}$ gelagert. Am Versuchstag erfolgte der Zusatz von MgATP, NaGTP und NaPhosphocreatin in unten genannter Konzentration. Die Intrazellulärlösung wurde konstant in Eis gehalten, um ein Zerfallen des MgATPs zu verhindern. Für alle verwendeten Lösungen erfolgte am Versuchstag eine Adjustierung der Osmolarität, sodass konstant ein intra- zu extrazellulär Verhältnis von 90-95% eingehalten werden konnte.

In allen Versuchen wurde der Extrazellulärlösung während der Messungen Picrotoxin (100 μM Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) zugesetzt. Hierfür wurde vierzehntägig eine 500fach konzentrierte ethanolbasierte Stammlösung angesetzt und bei 8 $^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt, die am Versuchstag verdünnt wurde.

In den Versuchen zur dopaminergen Modulation der basalen elektrophysiologischen Zelleigenschaften wurden die Substanzen Dopamin (20 μM , Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), der D1/D5-Agonist SKF38393 (10 μM Tocris, Wiesbaden, Deutschland) und der D1/D5-Antagonist SCH23390 (10 μM Tocris, Wiesbaden, Deutschland) verwendet. Alle Substanzen wurden vierzehntägig als wasserbasiertes 1000 x Konzentrat präpariert. Mit Ausnahme der Dopaminlösung wurden die Konzentrate bis zum Versuchstag bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Dem Dopaminkonzentrat wurde zum Schutz vor Oxidation des Katecholamins Vitamin C (40 μM Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) zugesetzt, die Lagerung erfolgte bei $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabelle 1: Zusammensetzung der extrazellulären Lösungen. Angaben in mmol/l.

	Extrazellulärlösung	Präparations- und Inkubationslösung
NaCl	125	125
KCl	2.5	2.5
NaHCO ₃	25	25
NaH ₂ PO ₄	0.8	0.8
CaCl ₂ (täglich frisch zugesetzt)	2	1
MgCl ₂ (täglich zugesetzt)	1	6
Glucose (täglich zugesetzt)	25	25
Osmolarität (mosm/l)	300-305	300-305

Tabelle 2: Zusammensetzung der Intrazellulärlösung. Angaben in mmol/l.

	Intrazellulärlösung
K-Glukonat	115
HEPES	10
KCL	20
NaPhosphocreatin	10
NaGTP	0.3
MgATP	4
Osmolarität (mosm/l)	285-289

2.5 Versuchsaufbau

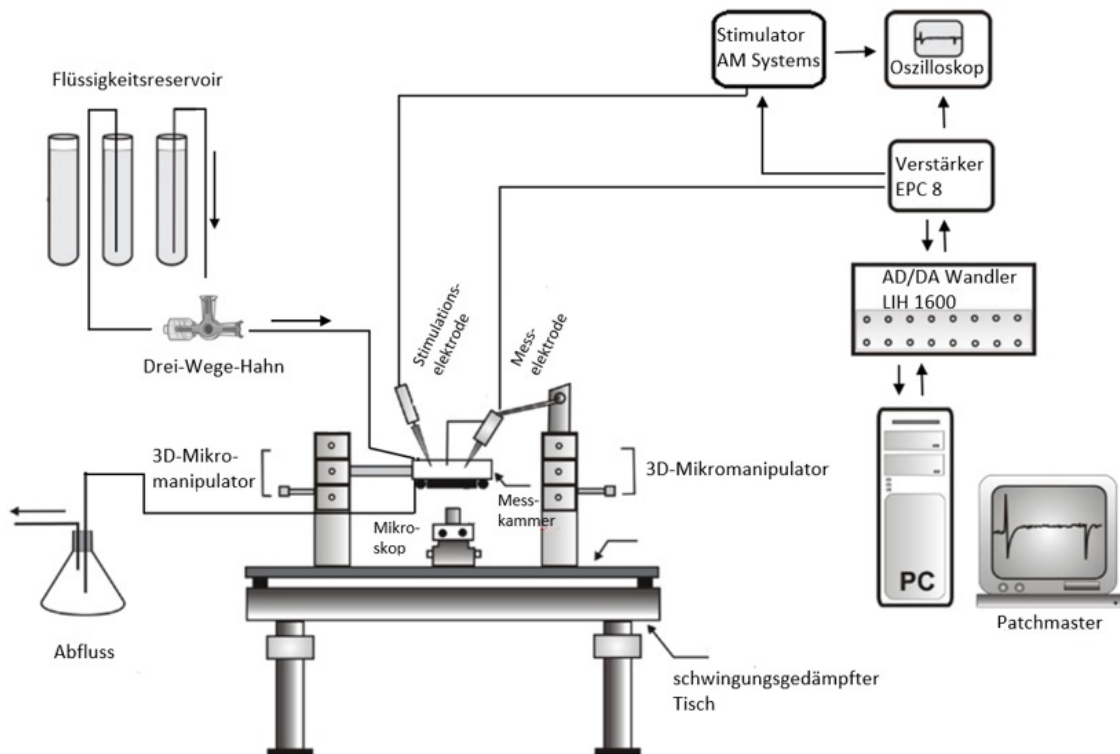


Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Messplatzes

2.5.1 Messplatz und Messgeräte

Abschirmung des Versuchsaufbaus

Um den im Mikrometerbereich liegenden Kontakt der Messpipette vor mechanischer Irritation zu schützen, wurden das Mikroskop mit Messkammer sowie das Kamerasystem auf einem schwingungsgedämpften Tisch (Vibraplane, Kinetic systems, Boston, USA) installiert. Alle metallischen Bauteile des Versuchsaufbaus wurden sorgfältig geerdet. Zur Abschirmung gegen elektromagnetische Störsignale wie beispielsweise das 50 Hz Netzbrummen erfolgte die Stromversorgung der gleichstrombetriebenen Geräte durch ein separates Stromnetz.

Aufbau des Messplatzes

Für eine grundlegende Darstellung des Messplatzes siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Für die Versuche wurden die Schnitte in eine manuell verschiebbliche, konstant perfundierte Messkammer übertragen (Slice mini chamber I, Luigs und Neumann, Ratingen, Deutschland). Die optische Darstellung erfolgte mittels eines aufrechten Mikroskops (Olympus BX51WI, Hamburg, Deutschland) über eine Videokamera (VX45, Optronis, Deutschland) auf einem

separaten Bildmonitor (CDM-1202, Monacor, Bremen, Deutschland). Mess- und Stimulationselektroden wurden keyboardgestützt durch zwei Mikromanipulatorsysteme (SM-5, Luigs und Neumann, Ratingen, Deutschland) im Schnitt platziert. Die Impulsprotokolle der Stimulationselektrode wurden mit Hilfe eines Impulsgenerators (Model 2100, A-M-Systems, Hofheim, Deutschland) erzeugt und durch ein Oszilloskop (2-Kanal Digital-Oszilloskop TDS1001B, Tektronix, Beaverton, Oregon) zusätzlich visualisiert. Die Ableitung der Messsignale erfolgte über einen EPC-8 Verstärker (HEKA, Ludwigshafen, Deutschland) inklusive Vorverstärker, der mittels eines AD-Wandlers (LIH 1600, HEKA, Ludwigshafen, Deutschland) an einen handelsüblichen Arbeitsrechner angeschlossen war. Die Messsignale wurden durch den Verstärker mit 3 kHz gefiltert.

Als Akquisitionsoftware diente das Programm Patchmaster 2x73 (HEKA Elektronik, Ludwigshafen, Deutschland).

Perfusion und Temperaturregulation

Zu kontinuierlicher Perfusion der Schnitte mit begastem ACSF während der Messungen wurde ein schwerkraftgetriebenes Perfusionssystem aus Teflonschläuchen verwendet. Die Flussgeschwindigkeit betrug konstant 1,5-2ml/min. Integriert in dieses System wurde ein *Inline Heater* (SH-27B, Warner Instruments, Hamden, USA) inklusive Kontrolleinheit (TC-324B). Über eine Badelektrode konnte die Temperatur so konstant bei 30-32 °C gehalten werden.

In Versuchen mit akuter Applikation von Pharmaka wurden diese mit der Badlösung eingewaschen. Hierfür wurden ein separates, ebenfalls begastetes Reservoir und der anschließende Teil des Schlauchsystems mit der Lösung vorgefüllt. Durch einen Zwei-Wege-Hahn erfolgte der regulierbare Anschluss an das Perfusionssystem.

Für Versuche mit Dauerapplikation von SKF38393 wurde statt des schwerkraftgetriebenen Systems eine peristaltische Minipumpe (P720, INSTECH, Plymouth Meeting, USA) verwendet. Dieses Perfusionssystem erzeugt einen geschlossenen Kreislauf mit konstantem Zu- und Abfluss der Badlösung aus einem Reservoir und einem sehr geringen Gesamtvolumen (max. 50 ml). Innerhalb des Reservoirs wurde die abgepumpte Badlösung erneut vollständig carbogenisiert, bevor sie wieder in die Messkammer überführt wurde. Mithilfe dieses Systems können auch Messungen mit sehr teuren Agenzien (z.B. SKF38393) durchgeführt werden.

Pipetten und Elektroden

Die Messpipetten wurden jeweils kurz vor ihrer Verwendung mittels eines Pipettenziehgerätes (Microlektrode Puller PP 830, Narishige, Tokyo, Japan) aus Brosilikatgaskapillaren (GB150F-8P, Science Products) im Zweizugverfahren hergestellt. Pipetten mit einem Öffnungswiderstand außerhalb der angestrebten 4-6 M Ω wurden verworfen.

Als Mess- und Stimulationselektroden fanden Ag/AgCl-Drahtelektroden Verwendung. Diese wurden in die mit Intrazellulärflüssigkeit gefüllten Glaspipetten eingebracht. Dabei wiesen die als Stimulationselektroden verwendeten Pipetten eine deutlich größere Öffnung auf und wurden mit einem weiteren Elektrodendraht umwickelt, um als bipolare Elektroden verwendet werden zu können.

Als Referenzelektrode wurde eine chlorierte Badelektrode aus Silber verwendet.

2.5.2 Versuchsdurchführung

Im Anschluss an die Inkubation wurden die Schnitte mittels einer Pipette in die perfundierte Messkammer übertragen und mit Positionierungsgewichten (Harp Slice Grids, HSG 5AD, ALA Scientific Instruments, Farmingdale, USA) fixiert. Das Aufsuchen des Hippocampus erfolgte mit Hilfe des 10x Objektivs (Übersicht), die anschließende Darstellung der CA1-Region durch ein Wasserimmersionsobjekt (60x). Die Stimulationselektrode wurde unter dem 10x Objektiv proximal des Separationsschnittes zwischen CA3 und CA2 oberhalb der Schaffer-Kollaterale positioniert. Mithilfe des 60x Objektivs wurde eine geeignete Zelle in der proximalen CA1-Region aufgesucht. Zur Orientierung diente die typische Morphologie des Subiculum. Anschließend wurde die Stimulationselektrode auf die Ebene des Schnittes abgesenkt.

Nach Eintauchen der Messpipette ins Bad wurden Offsetpotentiale sowie das *Liquid-Junction-Potential* (ca. -10 mV) abgeglichen und die Ausgangsspannung auf 0 mV gesetzt. Die Messwerte wurden später offline (nachträglich) um diesen Betrag korrigiert. Die Annäherung an die Zelle erfolgte im *Search-Modus* des Verstärkers (*Current-Clamp-Modus*) unter leichtem Überdruck zur Vermeidung von Verschmutzungen der Pipettenspitze. In unmittelbarer Nähe zur Zelle wurde der Überdruck abgelassen. Unterstützt von leichtem Unterdruck bildete sich der Zell-Pipetten-Kontakt (*Seal*) aus. Bei einem stabilen Seal mit Werten von mehreren Giga-Ohm (*Gigaseal*) wurde eine Kommandospannung von -70 mV angelegt (*Voltage-Clamp-Modus*). Die Elektrodenkapazität (*C-fast*) und die Membrankapazität (*C-slow*) wurden manuell kompensiert. Ausgehend von dieser *Cell-attached*-Konfiguration erfolgte durch vorsichtige Applikation von weiterem Unterdruck die Eröffnung der Zellmembran mit Übergang zur *Whole-cell*-Konfiguration. Je nach untersuchtem Parameter erfolgte im Laufe der Messung vor den jeweiligen Messprotokollen ein Wechsel zwischen *Current-Clamp-Modus* und *Voltage-Clamp-Modus*.

In allen Versuchen wurde der Badlösung der GABA-A-Rezeptor Antagonist Picrotoxin (100 μ M) zugesetzt. Dieses Vorgehen ist gängig bei Messungen zur synaptischen Plastizität und erlaubt den Vergleich der Ergebnisse dieser Doktorarbeit mit anderen Projekten der Arbeitsgruppe.

Die Applikation aller Pharmaka erfolgte über das Perfusionssystem mit der Badlösung. Akut applizierte Pharmaka wurden in ACSF aus einem separaten Reservoir eingewaschen (s.o.). Die Zeit bis

zum Erreichen einer stabilen Konzentration in der Messkammer wurde experimentell unter Verwendung des AMPA-Rezeptor-Antagonisten DNQX getestet. Hierzu erfolgte unter repetitiver Stimulation der Schaffer-Kollaterale die Ableitung der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP). Durch das Einwaschen von DNQX wurden die für den Vorgang der synaptischen Transmission essentiellen AMPA-Rezeptoren blockiert, sodass am Sistieren der EPSPs die Präsenz der DNQX-Lösung in der Badkammer nachgewiesen werden konnte. Die hierfür benötigte Zeit wurde erfasst und als Mindestzeit für den vollständigen Lösungswechsel in der Messkammer angesetzt.

Zur Untersuchung von Auswirkungen einer dauerhaften Anwendung bestimmter Pharmaka wurden die entsprechenden Substanzen bereits während der Inkubationsperiode der Hirnschnitte in der Hirnkammer der extrazellulären Lösung zugesetzt und die Applikation während des gesamten Versuchs fortgesetzt.

2.5.3 Messprotokolle

Zu Beginn jeder Messung wurden die Miniaturströme im *Voltage-clamp-Modus* (VC) über fünf Minuten erfasst. Diese Daten wurden nicht ausgewertet, dienten aber der Beurteilung der Sealqualität und einer Stabilisierung der Zelle vor dem Beginn des Versuchs.

Direkt nach dem Eröffnen der Zelle wurde das Ruhemembranpotential (RMP [mV]) bestimmt. Hierzu wurde dasjenige Haltepotential erfasst, bei dem kein Haltestrom injiziert werden musste (Kommandospannung = Ruhemembranpotential). Ein Ruhemembranpotential positiver als -40 mV sowie eine Abnahme des Ruhemembranpotentials um mehr als 7 mV im Laufe der Messung führten zum Ausschluss bzw. Abbruch der Messung.

Feuerverhalten und Aktionspotential-Analyse

Die folgenden Messungen wurden im *Current-Clamp-Modus* (CC-Modus) durchgeführt.

Zur Bestimmung des Feuerverhaltens der Neurone wurde die Zelle mit depolarisierenden somatischen Strominjektionen in Form von Rechteck-Impulsen von 1 s Dauer und steigender Intensität (0 – 180 pA in 20 pA Schritten) stimuliert. Diese Form der Stimulation entspricht nicht der physiologischen Erregung durch synaptische Eingänge. Allerdings erlaubt sie die Bestimmung der zellulären Erregbarkeit ohne eine zusätzliche Beteiligung der synaptischen Transmission und dendritischen Integration. Ausgewertet wurden das Auftreten sowie die Frequenz der ausgelösten Aktionspotentiale (AP). Zur Bestimmung der Rheobase (geringste elektrische Reizstärke, die bei anhaltender Reizung zu einem Aktionspotential führt) wurde ein gleichartiges, aber kürzeres Protokoll mit einer Impulsdauer von 10 ms und einer maximal applizierten Stromstärke von 380 pA in 20er Schritten verwendet. Dokumentiert wurde die Stromstärke in pA, die das erste Aktionspotential auslöste.

Für die Untersuchung einzelner Aktionspotentialcharakteristika wurde bei Aktionspotential-Salven jeweils nur das erste Aktionspotential der Salve herangezogen. Die Analyse von Amplitude und halbmaximaler Breite erfolgte standardisiert in MiniAnalysis (Synaptosoft, Fort See, USA). Die Aktionspotentialschwelle wurde visuell bestimmt und in Fitmaster ausgemessen. Anstiegs- und Abfallzeit wurden ebenfalls in Fitmaster mit dem *Tracefit-Tool* erfasst. Hierbei bestimmte das Programm zunächst die Amplitude zwischen der manuell definierten Schwelle und dem Aktionspotentialmaximum. Die Zeit zwischen dem 10 % und dem 90% Wert dieser Amplitude wurde als Anstiegs- bzw. Abfallzeit in ms erfasst.

Synaptische Transmission

Versuche zur Charakterisierung der synaptischen Transmission wurden an den monosynaptischen Schaffer-Kollateral – CA1-Synapsen durchgeführt. Die präsynaptische Stimulation erfolgte über die Stimulationselektrode, die im Stratum radiatum platziert wurde. Postsynaptisch wurde die Zellantwort in Form der EPSPs/EPSCs am Soma über die Messelektrode erfasst.

Die synaptische Effizienz wurde in Form von *Input-Output*-Kurven (IO-Kurven) im CC-Modus dokumentiert. Hierfür wurden die Schaffer-Kollateralen alle 10 Sekunden mit Rechteck-Impulsen von 1 ms Dauer mit steigender Stromstärke stimuliert (0 - 30 - 60 - 90 - 120 - 150 - 180 - 200 μ A, anschließend 50 μ A Schritte bis zur Auslösung des ersten synaptisch getriggerten Aktionspotentials). Bestimmt wurden die Amplitude sowie die Anstiegssteilheit in den ersten zwei Millisekunden des resultierenden EPSPs. In allen folgenden Versuchen mit synaptischer Stimulation wurde als Stimulationsstärke ein Wert von 30-50% der Stromstärke verwendet, die das erste synaptisch getriggerte Aktionspotential auslöste. Das auf diese Art ausgelöste EPSP wird im weiteren als halbmaximales EPSP bezeichnet. Zellen, die im weiteren Verlauf ohne Applikation eines Pharmakons Aktionspotentiale bei dieser Stimulationsstärke feuerten, wurden von der Messung ausgeschlossen.

Die Charakteristika der mittleren EPSPs wurden in Fitmaster erfasst. Als Anstiegssteilheit wurde die linear modellierte Anstiegssteilheit in den ersten zwei Millisekunden des EPSP definiert. Anstiegs- und Abfallzeit des EPSPs wurden analog zu den Aktionspotentialen mit dem *Tracefit-Tool* bestimmt.

In Versuchen mit akutem Einwaschen einer Substanz kam es vor, dass die Zelle auf die wie oben dargelegt ermittelten unterschwelligen synaptischen Stimulationsstärken nun mit synaptisch getriggerten Aktionspotentialen reagierte. In diesem Fall konnte für diejenige Zelle kein direkter Vergleich der EPSP-Amplitude, Anstiegszeit und Rückbildungszeit zwischen Kontrollmessung (vor der Applikation) und Messung unter der getesteten Substanz durchgeführt werden. Die Auswertung der Anstiegssteilheit blieb hiervon unbeeinträchtigt.

Die *Paired Pulse Ratio* (PPR) ist ein anerkannter Parameter zur Charakterisierung der Transmitterfreisetzungswahrscheinlichkeit (TRP, *Transmitter Release Probability*), basierend auf der sog Rest-Calcium-Hypothese (Zucker und Regehr 2002). In Abhängigkeit von der Ausgangswahrscheinlichkeit kommt es bei zeitlich kurz aufeinander folgenden Stimulationen der Synapse (20 – ca. 200 ms) zu einer nichtlinearen Steigerung der Transmitterfreisetzung. Als Mechanismus hierfür wird die Akkumulation von Rest-Calcium im präsynaptischen Cytoplasma in den ersten 200 ms nach dem ersten Stimulus angenommen. Diese Form der Kurzzeitplastizität zeigen vor allem Synapsen mit einer niedrigen TRP, während Synapsen mit einer hohen Freisetzungswahrscheinlichkeit frühzeitig eine Sättigung aufweisen. Die Messung erfolgte im *Voltage-Clamp*-Modus bei -70 mV Membranpotential. In kurzen zeitlichen Abständen (20 ms, 50 ms, 100 ms und 200 ms) wurden die Schaffer-kollateralen jeweils zweimal stimuliert. Ausgewertet wurde das Verhältnis der Peak-Amplituden der resultierenden EPSCs. Für jedes untersuchte Interstimulationsintervall (ISI) (20, 50, 100 und 200 ms) wurden pro Zelle drei synaptische Antworten erfasst und die Ergebnisse gemittelt.

Passive Membraneigenschaften

Das RMP wurde zu Beginn jeder Messung bestimmt (siehe oben). R_{in} wurde im CC parallel zur synaptischen Transmission erfasst. Hierfür wurde ein hyperpolarisierender Vorpuls von 20 pA über 250 ms somatisch appliziert. Die resultierende Spannungsänderung wurde in Fitmaster erfasst und über das Ohm'sche Gesetz ($U = R \times I$) der Eingangswiderstand berechnet.

2.6 Darstellung der Ergebnisse

Die Auswertung der Messdaten erfolgte mit Hilfe der Software Fitmaster Version 2x73.5 (HEKA, Ludwigshafen, Deutschland) und Minianalysis Version 6.0.7 (Synaptosoft, Fort Lee, USA). Für graphische Darstellungen und statistische Analysen wurde OriginPro8G (OriginLab, Northampton, USA) verwendet. Nichtparametrische Test wurden in MySTAT 12 (SYSTAT Software, San Jose, USA) durchgeführt. Für multifaktorielle Vergleiche wurde JMP 8.0.2 (SAS, Böblingen, Deutschland) verwendet.

Alle Datengruppen wurden auf Normalverteilung getestet. Zum Vergleich zweier Datensätze wurden im Falle einer Normalverteilung der gepaarte t-Test (paarweiser Vergleich) bzw. der ungepaarte t-Test (unabhängige Stichproben) verwendet. Im Falle nicht normalverteilter Daten fanden der Wilcoxon-Test (paarweise Vergleiche) und der Kruskal-Wallis-Test (unabhängige Stichproben) Anwendung. Für Vergleiche von normalverteilten Datensätzen mit mehreren Gruppen wurde eine ein- bzw. mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließendem Mittelwertvergleich (*student's t*

Test) angewendet. Alternativ fand bei nichtnormal verteilten Datengruppen der Kruskal-Wallis Test mit anschließender Bonferroni-Korrektur Anwendung.

Alle Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler (*Standard Error of the Mean*) dargestellt. Statistische Signifikanz wurde bei einem $p < 0.05$ angenommen und in üblicher Weise gekennzeichnet (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$). In Tabellen werden signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen durch die Verwendung von Kleinbuchstaben gekennzeichnet. Die Anzahl der verwendeten Schnitte wurde mit n angegeben, die verwendeten Versuchstiere als N .

3 Ergebnisse

3.1 Elektrophysiologische Charakterisierung von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Maus-Hippocampus

3.1.1 Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse

Die durch somatische Strominjektionen im Bereich von 0 - 180 pA hervorgerufenen Aktionspotentialfolgen wurden ausgewertet. Die Auftragung der daraus berechneten mittleren Aktionspotentialfrequenzen gegen die Stimulationsstärke zeigte weder in Bezug auf die maximal erreichbare Frequenz noch den Kurvenverlauf Unterschiede zwischen dem ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus (s. Abb. 6).

Die gesondert in einem kürzeren Protokoll erfasste Rheobase (siehe Material und Methoden) wies ebenfalls keine regionsspezifischen Unterschiede auf (s. Tabelle 3). Die Effizienz, mit der ein definierter Strompuls eine Spannungsänderung in der Zelle hervorruft, hängt nach dem Ohmschen Gesetz linear vom Eingangswiderstand R_{in} ab ($U = R \times I$). Größere Eingangswiderstände erhöhen die zelluläre Erregbarkeit und führen zu einer Linksverschiebung der AP-Frequenz-Kurve.

In Übereinstimmung mit dem identischen Kurvenverlauf der Aktionspotentialfrequenzen waren keine regionalen Unterschiede im Eingangswiderstand bei einem Haltepotential von -70 mV nachweisbar (VH: $217 \pm 15.4 \text{ M}\Omega$ ($n/N = 19/12$); IH: $200.16 \pm 10.53 \text{ M}\Omega$ ($n/N = 22/13$); DH: $196.12 \pm 11.25 \text{ M}\Omega$ ($n/N = 20/14$)), Kruskal-Wallis, Chi-Quadrat = 0.9549, $p = 0.6204$).

Da R_{in} maßgeblich von der spannungsabhängigen Offenwahrscheinlichkeit transmembranaler Ionenkanäle bestimmt ist, zeigt er eine starke Abhängigkeit vom Membranpotential. Somit haben Unterschiede im Ruhemembranpotential (RMP) über eine Modulation des Eingangswiderstandes erhebliche Auswirkungen auf die zelluläre Erregbarkeit. In unseren Versuchen konnten keine signifikanten regionalen Unterschiede des RMP nachgewiesen werden (VH: $-75,95 \pm 0,98$ mV (n/N = 19/12); IH: $-73,36 \pm 1,42$ mV (n/N = 25/13); DH: $-76,75 \pm 0,78$ mV (n/N = 20/14), ANOVA, $F(2,63) = 2,4657$, $p = 0,093$).

Insgesamt zeigten die Messungen keine Unterschiede in der Erregbarkeit von CA1-Pyramidenzellen entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.

Jeweils anhand des ersten in der jeweiligen Zelle ausgelösten Aktionspotentials wurden typische Parameter zur Charakterisierung von Aktionspotentialen in CA1-Pyramidenzellen des ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus bestimmt (s. Tabelle 3). Signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich des Schwellenwertes gefunden, wobei der dorsale Hippocampus einen deutlich hyperpolarisierten Wert gegenüber dem ventralen und intermediären Hippocampus aufwies. Ebenfalls zeigte sich dorsal im Gegensatz zu intermediär und ventral eine verlängerte Rückbildungszeit (s. Tabelle 3). Die Peak-Amplituden, Anstiegszeiten, halbmaximale Breite und Rheobase des Aktionspotentials wiesen dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Regionen auf.

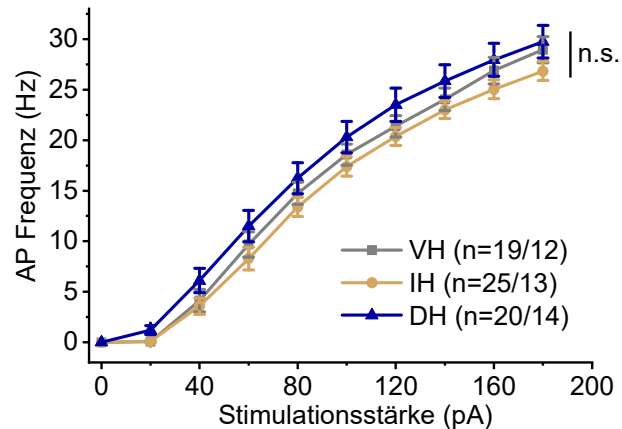


Abbildung 6 : Aktionspotentialfrequenzen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus
 Postsynaptische *Current-Clamp* Ableitungen von Aktionspotentialfrequenzen an CA1-Pyramidenzellen des ventralen, intermediären und dorsalen Maushippocampus (P25-35) als Reaktion auf somatische Strominjektionen ansteigender Stärke. Sowohl der Kurvenverlauf als auch die erreichten maximalen Frequenzen zeigen keine regionalen Unterschiede. (Interaktion Region/Stimulationsstärke: $F(18,639) = 0,2940$, $p = 0,998$). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Tabelle 3: Aktionspotentialparameter der CA1-Pyramidenzellen entlang des longitudinalen Gradienten. Für die Auswertung der Aktionspotentialschwelle und der Rückbildungszeit wurden die ventrale und intermediäre Region zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Genauere statistische Angaben: s. Anhang.

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH (n/N = 19/12)	92.91 \pm 1.2	0.25 \pm 0.01	0.90 \pm 0.02 ^a	0.96 \pm 0.03	183.16 \pm 15.62	-53.8 \pm 0.62 ^b
IH (n/N = 24/13)	90.64 \pm 2.24	0.28 \pm 0.01		0.99 \pm 0.02	182.40 \pm 8.97	
DH (nN = 20/14)	96.63 \pm 2.36	0.24 \pm 0.01	0.83 \pm 0.03 ^a	0.92 \pm 0.02	174.00 \pm 11.97	-56.0 \pm 0.60 ^b

3.1.2 Synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse

Die Charakterisierung der synaptischen Effizienz erfolgte durch das Erstellen von *Input-Output*-Kurven (IO-Kurven). Hierzu wurde die synaptische Antwort auf eine Stimulation der Schaffer-kollateralen mit steigender Intensität in Form von EPSPs (exzitatorisches postsynaptisches Potential) ausgewertet. Bei dieser Analyse ergab sich sowohl für die Anstiegssteilheit als auch für die Amplitude ein deutlich steilerer Verlauf der IO-Kurve im ventralen und intermediären Hippocampus gegenüber dem dorsalen Hippocampus. Die Effizienz der synaptischen Übertragung stieg in unseren Experimenten demnach von dorsal nach ventral an (s. Abbildung 7).

Hiermit übereinstimmend zeigte das halbmaximale EPSP (ausgelöst durch 30-50% der Stimulationsstärke, die zum ersten synaptisch getriggerten Aktionspotential führte) der ventralen CA1-Pyramidenzellen (CA1-PZ) eine deutliche Erhöhung der Anstiegssteilheit und *Peak*-Amplitude gegenüber den intermediären und dorsalen Zellen (s.

Tabelle 4). Weder für die Anstiegs- noch für die Rückbildungszeit ließen sich dagegen regionsspezifische Unterschiede nachweisen (s.

Tabelle 4).

Unterschiede in der synaptischen Übertragung wie von uns mittels IO-Kurve nachgewiesen, können sowohl prä- als auch postsynaptischen Ursprungs sein. Präsynaptisch ist hier vor allem die Transmitterfreisetzungswahrscheinlichkeit ein entscheidender Einflussfaktor, die von uns indirekt durch die *Paired Pulse Ratio* (PPR) (siehe Methodenteil) erfasst wurde. Dabei zeigte sich von ventral nach

dorsal eine deutliche Zunahme im Bereich der kürzeren Interstimulationsintervalle (s. Abbildung 7). Dies deutet auf eine Abnahme der TRP von ventral nach dorsal hin.

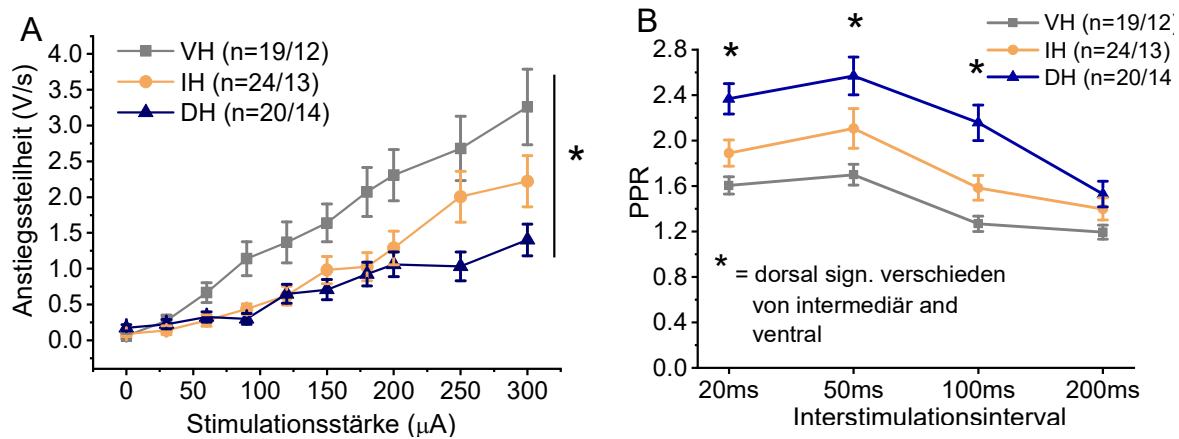


Abbildung 7: Synaptische Übertragung an Schafferkolateral-CA1 Synapsen entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.

Postsynaptische *Current-Clamp*-Ableitungen von EPSPs an CA1-Pyramidenzellen des ventralen, intermediären und dorsalen Maushippocampus (P25-35) bei wachsender Stimulationsstärke der Schafferkolateralen (A). Dem gegenübergestellt werden ebenfalls postsynaptische *Voltage-Clamp* Ableitungen der PPR in Abhängigkeit vom Interstimulus-Intervall unter entsprechenden Versuchsbedingungen (B). A) Die Effizienz der synaptischen Übertragung nimmt von ventral (VH) nach dorsal (DH) ab ($F(29,629) = 2.0182$, $p = 0.0076^*$, Post hoc student's t-Test, $* p < 0.05$). B) Die PPR nimmt vom ventralen zum dorsalen Hippocampus kontinuierlich zu. Dies impliziert eine Abnahme der TRP von ventral nach dorsal. (Statistik im Anhang) Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Tabelle 4: EPSP-Charakteristika von Schafferkolateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). Genauere statistische Angaben: s. Anhang.

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteil- heit (V/s)	EPSP Anstiegs- zeit (ms)	EPSP Rückbildungs- zeit (ms)
VH (n/N = 19/12)	6.45 \pm 0.67 ^{a,b}	1.30 \pm 0.15 ^{c,d}	5.42 \pm 0.25	57.60 \pm 2.98
IH (n/N = 24/13)	4.33 \pm 0.25 ^a	0.89 \pm 0.06 ^c	5.88 \pm 0.35	52.11 \pm 2.06
DH (n/N = 20/14)	4.10 \pm 0.36 ^b	0.86 \pm 0.09 ^d	5.81 \pm 0.26	53.21 \pm 1.58

3.2 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse durch Dopamin

Die unterschiedliche Dichte von dopaminergen Fasern und Dopaminrezeptoren entlang der dorsoventralen Achse (s. Abschnitt 1.3.2. und 1.3.3) legt nahe, dass die Modulation der neuronalen Aktivität durch das dopaminerge System regionale Unterschiede aufweist. Um insbesondere regionsspezifische Effekte auf die basalen elektrophysiologischen Eigenschaften der Pyramidenzellen zu untersuchen, wurden Dopamin, der D1/D5-Agonist SKF38393 und der D1/D5-Antagonist SCH23390 in verschiedenen Hippocampusbereichen und in unterschiedlicher Applikationsform getestet. Der Zeitverlauf der Applikation kann die Auswirkungen der untersuchten Substanzen kritisch beeinflussen. Der Ablauf intrazellulärer Signalkaskaden als Reaktion auf Aktivierung metabotroper Rezeptoren kann zeitverzögert zu Effekten führen, während umgekehrt die dauerhafte Applikation einer Substanz durch Desensibilisierungseffekte in einer Maskierung nur kurzzeitig auftretender Effekte resultieren kann. Aus diesem Grund wurde in allen Versuchen zur dopaminergen Modulation der basalen elektrophysiologischen Eigenschaften der CA1-Neurone sowohl die fortgesetzte als auch akute Applikation der getesteten Substanz untersucht.

3.2.1 Modulatorische Effekte unter langfristiger Applikation (90-360 min) von Dopamin

Zur Erfassung einer Modulation der basalen elektrophysiologischen Eigenschaften von CA1-Pyramidenzellen durch dauerhafte Badapplikation von Dopamin wurden Schnitte des ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus bereits in der Haltekammer und während der Inkubationsperiode (mindestens 90 min) mit 20 μM Dopamin inkubiert. Die Applikation wurde während des gesamten Versuchs über die Badlösung fortgesetzt (90-360 min). Zum Schutz gegen Oxidation wurde der Dopamin-Lösung in allen Versuchen zusätzlich 40 μM Vitamin C hinzugefügt. Zum Ausschluss von Artefakten durch das Antioxidans erfolgte der Vergleich jeweils mit einer Kontrollgruppe, in der nur 40 μM Vitamin C zugesetzt wurde.

Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse unter langfristiger Applikation (90-360 min) von Dopamin

Die fortgesetzte Badapplikation von Dopamin hatte weder im ventralen, intermediären noch dorsalen Hippocampus Einfluss auf die Aktionspotentialfrequenzen (s. Abbildung 8). Auch bezüglich der Rheobase ergaben sich in keiner der drei Regionen Effekte durch das Katecholamin (s. Tabelle 5).

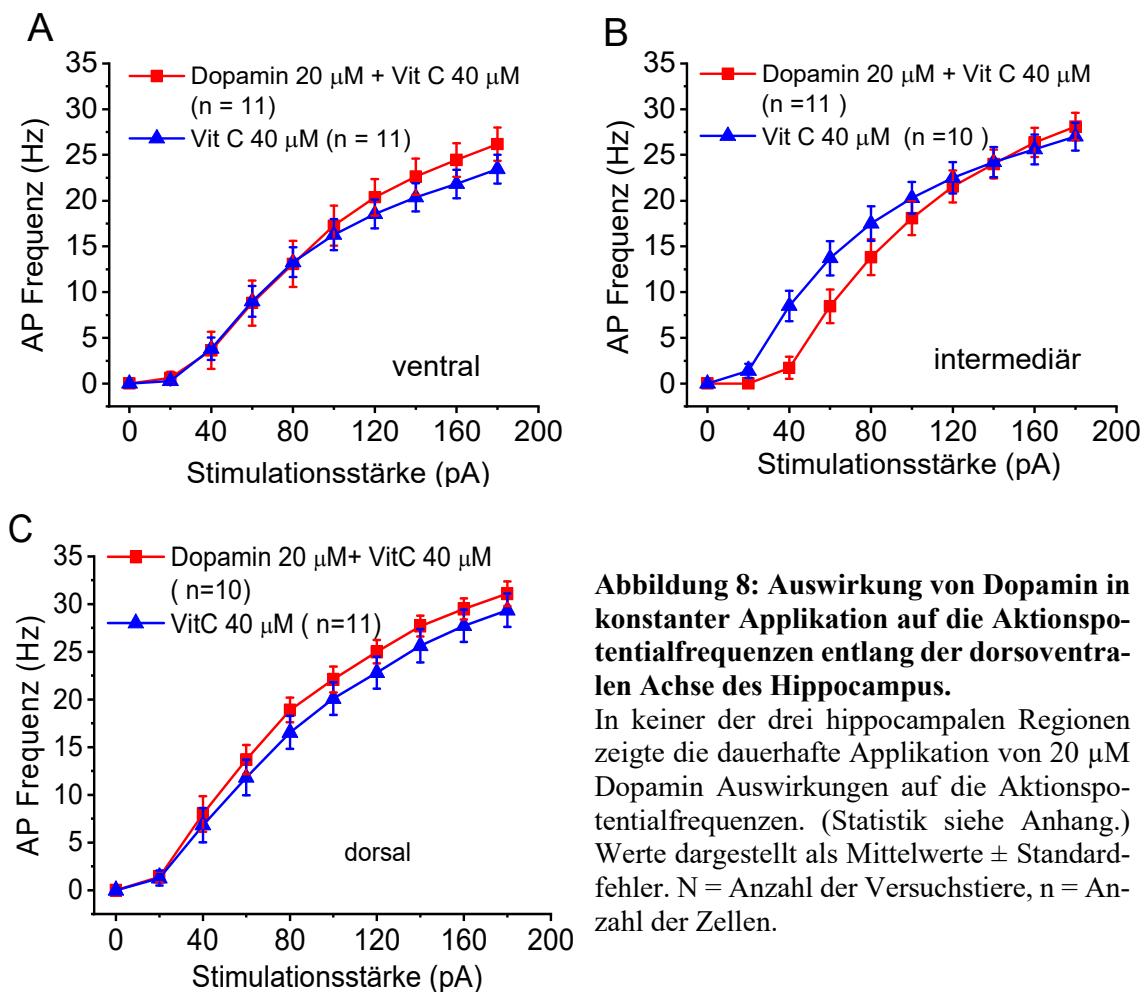


Abbildung 8: Auswirkung von Dopamin in konstanter Applikation auf die Aktionspotentialfrequenzen entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.

In keiner der drei hippocampalen Regionen zeigte die dauerhafte Applikation von 20 μM Dopamin Auswirkungen auf die Aktionspotentialfrequenzen. (Statistik siehe Anhang.) Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Hinsichtlich der AP-Charakteristika zeigten sich weder im ventralen noch im intermediären oder dorsalen Hippocampus Dopamin-Effekte (s. Tabelle 5).

Der Eingangswiderstand wurde im ventralen und dorsalen Hippocampus durch die Applikation von Dopamin nicht beeinflusst (**VH**: DA $193.68 \pm 16.82 \text{ M}\Omega$ (n/N = 11/3), VitC $195.35 \pm 15.46 \text{ M}\Omega$ (n/N = 11/4), t = -0.07313, p = 0.94243; **DH**: DA $190.08 \pm 10.69 \text{ M}\Omega$ (n/N = 10/3), VitC $215.43 \pm 19.35 \text{ M}\Omega$ (n/N = 11/4), t-Test, t = 1.17583, p = 0.254). Im intermediären Hippocampus zeigte sich in der Dopamin-Gruppe ein signifikant erniedrigter Wert gegenüber der Vitamin C Kontrollgruppe. (**IH**: DA $164.29 \pm 12.34 \text{ M}\Omega$ (n/N = 11/4), VitC $209.48554 \pm 12.38 \text{ M}\Omega$ (n/N = 10/4), t-Test, t = -2.58054, p = 0.018)

Das Ruhemembranpotential zeigte weder im ventralen, noch im intermediären oder dorsalen Hippocampus einer Veränderung durch die Applikation des Dopamins (**VH**: DA: $-75.91 \pm 0.78 \text{ mV}$ (n/N = 11/3), VitC $-76.45 \pm 0.64 \text{ mV}$ (n/N = 11/4), t = 0, p = 1.0; **IH**: DA $-74.45 \pm 0.82 \text{ mV}$ (n/N = 11/4),

VitC -76.8 ± 1.05 mV (n/N = 10/4), $t = 1.77218$ $p = 0.092$; **DH**: DA -82.1 ± 0.9 mV (n/N = 10/3), VitC -80.54 ± 0.58 mV (n/N = 11/4), $t = -1.48118$, $p = 0.155$).

Insgesamt ließ sich unter unseren Versuchsbedingungen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus mit Ausnahme einer marginalen Veränderung von R_{in} kein Einfluss des Dopamins auf verschiedene Parameter der intrinsischen Erregbarkeit nachweisen.

Tabelle 5: Wirkung von Dopamin in langfristiger Applikation (90-360 min) auf die Aktionspotentialparameter entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). (Statistische Angaben im Anhang)

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH Dopamin (n/N = 11/3)	91.8 ± 2.2	0.24 ± 0.01	0.94 ± 0.035	1.01 ± 0.02	218.2 ± 25.8	-52.12 ± 0.84
VH VitC (n/N = 11/4)	91.1 ± 2.9	0.24 ± 0.01	0.98 ± 0.03	1.01 ± 0.02	187.3 ± 19.3	-52.89 ± 0.68
IH Dopamin (n/N = 11/4)	96.7 ± 1.6	0.23 ± 0.01	0.93 ± 0.03	0.96 ± 0.03	178.2 ± 16.3	-54.54 ± 0.84
IH VitC (n/N = 10/4)	96.6 ± 2.1	0.25 ± 0.01	1.00 ± 0.02	1.01 ± 0.03	152.0 ± 26.2	-56.09 ± 0.62
DH Dopamin (n/N = 10/3)	99.8 ± 1.4	0.22 ± 0.01	0.86 ± 0.02	0.94 ± 0.03	148.0 ± 15.0	-56.18 ± 0.91
DH VitC (n/N = 11/4)	100.1 ± 1.5	0.22 ± 0.01	0.85 ± 0.02	0.91 ± 0.02	160.0 ± 14.0	-55.27 ± 0.90

Synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse unter langfristiger Applikation (90-360 min) von Dopamin

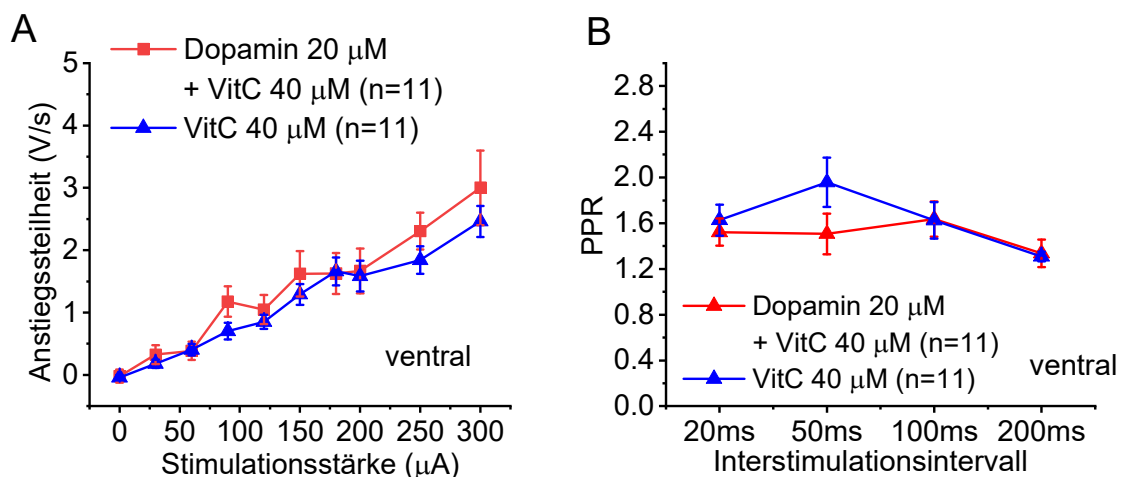
Die IO-Kurve wurde im ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus jeweils unter Applikation von $20 \mu\text{M}$ Dopamin (+ $40 \mu\text{M}$ Vitamin C) an Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen und unter Kontrollbedingungen ($40 \mu\text{M}$ Vitamin C) erfasst. Wie auch in den Versuchen mit ACSF ohne weitere Agenzien nahm in den Messungen mit langfristiger Applikation von Vitamin C die Effizienz der synaptischen Übertragung von ventral nach dorsal ab. Die langfristige Ko-Applikation von VitC und Dopamin führte innerhalb der jeweiligen Regionen gegenüber der alleinigen Applikation von VitC zu keinen zusätzlichen signifikanten Veränderungen der synaptischen Effizienz (s. Abbildung 9).

Bezüglich der PPR zeigte sich ein ähnliches Bild. Die TRP erschien weiterhin ventral höher als im intermediären und dorsalen Hippocampus. Innerhalb der jeweiligen Region führte die Exposition mit Dopamin zu keinen signifikanten Veränderungen (s. Abbildung 9).

Tabelle 6: Dopaminerge Effekte bei langfristiger Applikation (90-360 min) auf das gemittelte EPSP im ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). (Statistische Angaben siehe Anhang)

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteilheit (V/s)	EPSP Anstiegszeit (ms)	EPSP Rückbildungszeit (ms)
VH Dopamin (n/N = 11/3)	3.64 \pm 0.81	0.76 \pm 0.23	5.17 \pm 0.27	54.97 \pm 2.23
VH VitC (n/N = 11/4)	3.38 \pm 0.34	0.65 \pm 0.07	4.78 \pm 0.17	55.94 \pm 2.02
IH Dopamin (n/N = 11/4)	3.95 \pm 0.47	0.84 \pm 0.13	5.06 \pm 0.33	48.78 \pm 1.97 ^a
IH VitC (n/N = 10/4)	4.01 \pm 0.82	0.71 \pm 0.14	5.59 \pm 0.30	57.06 \pm 3.01 ^a
DH Dopamin (n/N = 10/3)	3.10 \pm 0.28	0.69 \pm 0.08	5.62 \pm 0.35	52.02 \pm 1.67
DH VitC (n/N = 11/4)	3.29 \pm 0.48	0.76 \pm 0.15	5.60 \pm 0.44	50.27 \pm 1.97

Wie bereits aufgrund der identischen IO-Kurven zu vermuten war, zeigten sich auch in Bezug auf die halbmaximalen EPSPs in keiner Region Hinweise auf eine Dopamin-abhängige Modulation der synaptischen Transmission. Die EPSP-Charakteristika wurden von der langfristigen Applikation von Dopamin nicht beeinflusst. Die einzige Ausnahme bildete die EPSP - Rückbildungszeit im intermediären Hippocampus, die unter diesen Bedingungen etwas verkürzt war. (s. Tabelle 6). Unter dauerhafter Applikation von Dopamin ließ sich insgesamt in keiner Region des Hippocampus eine signifikante Veränderung hinsichtlich der synaptischen Übertragung beobachten.



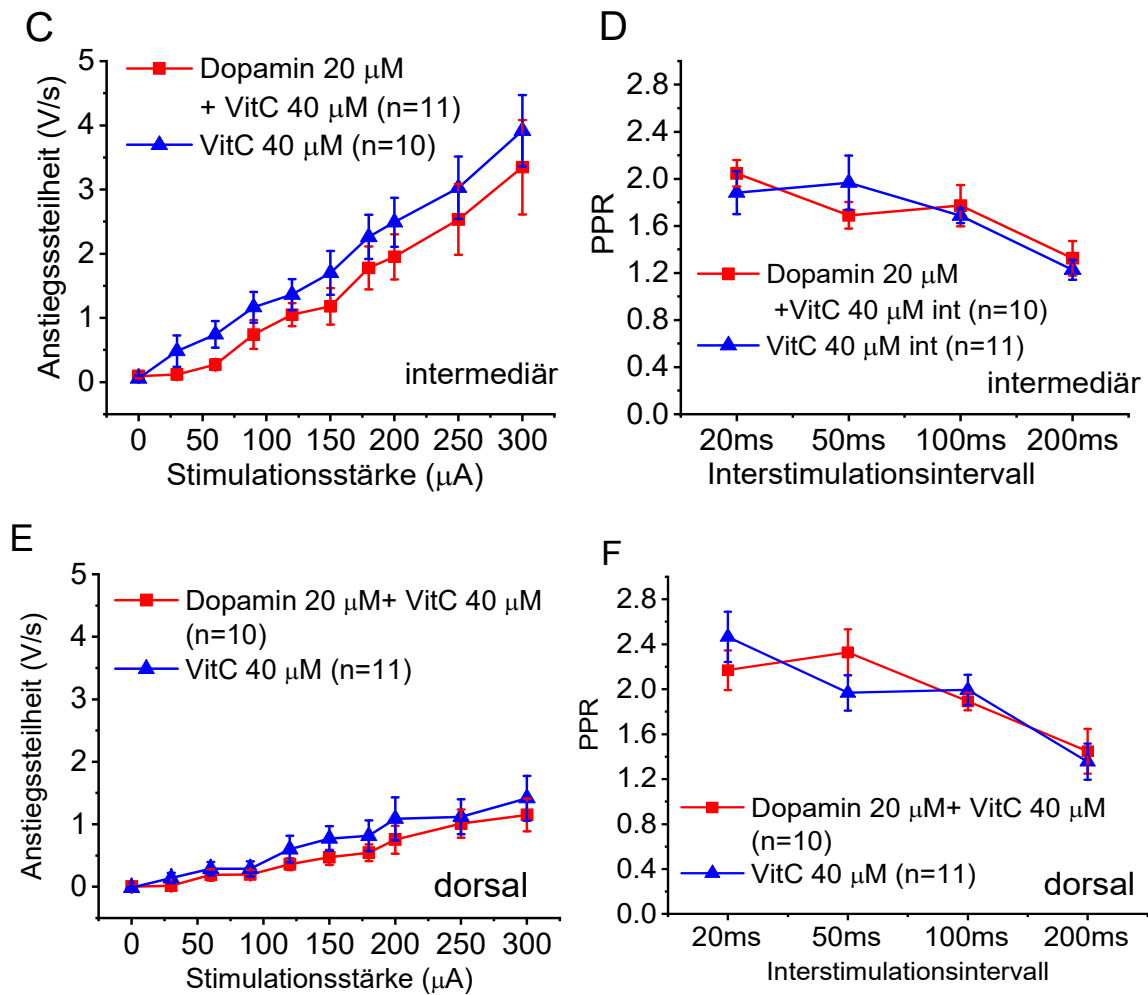


Abbildung 9: Dopamin in langfristiger Applikation (90-360 min) zeigt keine Effekte auf die synaptische Transmission von Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus. Postsynaptische *Current-Clamp*-Ableitungen von EPSPs an CA1-Pyramidenzellen des ventralen (A), intermediären (C) und dorsalen (E) Maushippocampus (P25-35) bei wachsender Stimulationsstärke der Schaffer-kollateralen unter langfristiger Applikation von 20 μM Dopamin und 40 μM Vitamin C verglichen mit alleiniger Applikation von 40 μM Vitamin C. Dem gegenübergestellt werden ebenfalls postsynaptische *Voltage-Clamp* Ableitungen der PPR in Abhängigkeit vom Interstimulus-Intervall unter entsprechenden Versuchsbedingungen (B, D, F). Weder im ventralen (A, B), intermediären (C, D) noch dorsalen (E, F) Hippocampus zeigten die IO-Kurve und die PPR Veränderungen nach längerfristiger Anwendung von 20 μM Dopamin. (IO-Kurven: Anstiegssteilheit des EPSP bei 300 μA Stimulationsstärke, **VH**: Vit C: 3.00 ± 0.60 V/s Dopamin: 4.13 ± 0.70 V/s, t-Test, $t = 1.23683$ $p = 0.23$; **IH**: Vit C: 3.03 ± 0.49 V/s Dopamin: 2.53 ± 0.55 V/s, t-Test: $t = -0.66861$, $p = 0.512$; **DH**: Vit C: 2.47 ± 0.22 V/s Dopamin: 2.17 ± 0.18 V/s, t-Test, $t = 1.02867$, $p = 0.317$) (PPR: siehe Anhang). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

3.2.2 Modulatorische Effekte unter akuter Applikation von Dopamin

Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse unter akuter Applikation (30 sec bis 25 min) von Dopamin

Um zu testen, ob anders als eine fortgesetzte Applikation von Dopamin eine kurzfristige Applikation zu Effekten auf die synaptische Übertragung und die Erregbarkeit von Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen führt, wurde im intermediären Hippocampus nach einer vorangehenden Kontrollmessung unter 40 μM Vit C Dopamin mit der Badlösung akut eingewaschen (20 μM + 40 μM). Anschließend wurden die Messungen an derselben Zelle unter der Einwirkung des Katecholamins wiederholt (Einwirkungszeit 30 sec bis 25 min).

Auch bei akuter Applikation zeigte sich kein Effekt auf die Aktionspotentialfrequenzen (s. Abbildung 10.) oder die Rheobase (s. Tabelle 7). Die Aktionspotentialcharakteristika zeigten sich unverändert (s. Tabelle 7).

Auch der Eingangswiderstand wurde durch die akute Applikation von Dopamin nicht beeinflusst (Vit C Kontrolle: $192.79 \pm 17.13 \text{ M}\Omega$ (n = 8/4), Dopamin und Vit C: $183.76 \pm 14.57 \text{ M}\Omega$ (n = 8/4), gepaarter t-Test, $t = 1.12619$, $p = 0.297$). Dasselbe galt für das RMP (Vit C Kontrolle: $-73.75 \pm 1.71 \text{ mV}$ (n = 8/4), Dopamin und Vit C: $-72.75 \pm 2.07 \text{ mV}$ (n = 8/4), gepaarter t-Test, $t = -1.673$, $p = 0.138$).

Insgesamt führte auch das akute Einwaschen von Dopamin zu keiner Veränderung der neuronalen Erregbarkeit der Zelle.

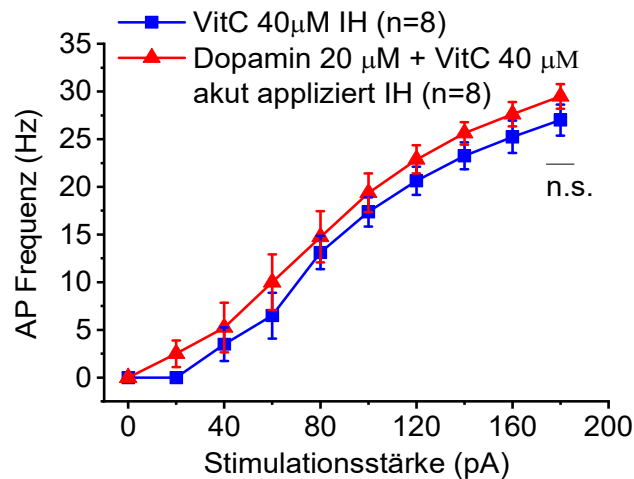


Abbildung 10: Aktionspotentialfrequenzen im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μM Dopamin.

Postsynaptische *Current-Clamp* Ableitungen von Aktionspotentialfrequenzen an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) als Reaktion auf somatische Strominjektionen ansteigender Stärke im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation von 20 μM Dopamin und 40 μM Vitamin C gegenüber alleiniger Applikation von 40 μM Vitamin C. Kurvenverlauf und maximale Aktionspotentialfrequenz wurden durch die akute Applikation von Dopamin nicht verändert (Aktionspotentialfrequenz bei 180 pA Stimulationsstärke: Vit C: $27 \pm 1.63 \text{ Hz}$, Dopamin: $29.5 \pm 1.30 \text{ Hz}$, gepaarter t-Test, $t = -1.59256$, $p = 0.155$). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Tabelle 7: Aktionspotentialparameter im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). (Statistische Angaben im Anhang)

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH Dopamin (n/N = 8/4)	86.21 \pm 5.87	0.29 \pm 0.03	1.00 \pm 0.06	1.02 \pm 0.06	170 \pm 23.90	-45.76 \pm 1.986
VH VitC (n/N = 8/4)	90.54 \pm 4.71	0.27 \pm 0.02	0.91 \pm 0.03	1.00 \pm 0.03	185 \pm 15	-43.27 \pm 1.05

Synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von Dopamin

Weder die IO-Kurve noch die PPR zeigten unter akuter Dopaminapplikation signifikante Veränderungen (s. Abbildung 11). Bezüglich der mittleren EPSPs konnte nach dem Einwaschen der Substanz eine leichte Verkürzung der Rückbildungszeit festgestellt werden, die übrigen Parameter blieben unbeeinflusst (s. Tabelle 8). Die kurzfristige Applikation von Dopamin führte also zu keiner signifikanten Veränderung der synaptischen Übertragung.

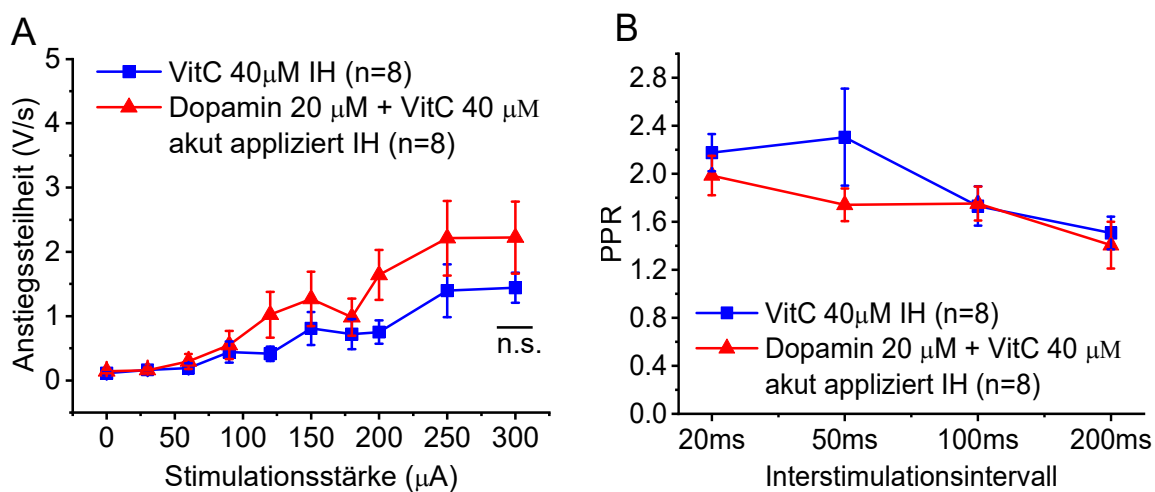


Abbildung 11: Synaptische Übertragung an Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin. Post-synaptische *Current-Clamp*-Ableitungen von EPSPs an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) bei wachsender Stimulationsstärke der Schaffer-kollateralen im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation von 20 μ M Dopamin und 40 μ M Vitamin C gegenüber alleiniger Applikation von 40 μ M Vitamin C (A). Dem gegenübergestellt werden ebenfalls post-synaptische *Voltage-Clamp* Ableitungen der PPR in Abhängigkeit vom Interstimulus-Intervall unter entsprechenden Versuchsbedingungen (B). A) Akutes Einwaschen von Dopamin (Einwirkzeit von 30 sec – 25 min) zeigte keinen Effekt auf die IO-Kurve (Anstiegssteilheit bei 300 pA: Vit C: 1.44 \pm 0.23 V/s, Dopamin: 2.22 \pm 0.56 V/s, t-Test, $t = -2.26768$, $p = 0.05767$). B) Auch die PPR zeigte sich unverändert (siehe Anhang für genauere statistische Angaben). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Tabelle 8: EPSP Charakteristika der basalen synaptischen Übertragung im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). Für genauere statistische Angaben siehe Anhang.

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteil- heit (V/s)	EPSP Anstiegs- zeit (ms)	EPSP Rückbildungs- zeit (ms)
VH Dopamin akut (n/N = 7/4)	4.85 \pm 0.57	1.04 \pm 0.14 (n=8)	5.12 \pm 0.40	44.78 \pm 2.43 ^a
VH VitC (n/N = 7/4)	4.30 \pm 0.35	0.98 \pm 0.12 (n=8)	5.00 \pm 0.35	48.87 \pm 3.14 ^a

3.3 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus durch SKF38393

Die Applikation von Dopamin sowohl über einen Zeitraum von mindestens anderthalb Stunden als auch akut führte in keiner der drei Hippocampusregionen zu einer systematischen Veränderung der basalen Erregbarkeit oder der synaptischen Transmission. Dies könnte darin begründet sein, dass das Katecholamin sowohl an der Familie der D1-ähnlichen Rezeptoren als auch an den D2-ähnlichen Rezeptoren als Agonist wirkt. Da diese Rezeptorenfamilien in Bezug auf die intrazelluläre cAMP-Konzentration entgegengesetzt wirken, könnte eine Applikation von Dopamin im Schnitt zu einer gegenseitigen Auslöschung möglicher Effekt führen. Aus diesem Grund wurden die Versuche unter Verwendung eines selektiven D1/D5-Rezeptor-Agonisten (10 μ M SKF38393) für den ventralen und dorsalen Hippocampus wiederholt. Um den kostenintensiven Wirkstoff effektiv nutzen zu können, erfolgten die Versuche zur Langzeitapplikation unter Verwendung einer Minipumpe, wobei wesentlich geringere Gesamtvolumina der Badlösung und des Agonisten benötigt wurden (s. Kapitel 2.5.1 für nähere Informationen). Zum Ausschluss von Effekten aufgrund dieser technischen Veränderung erfolgte der Vergleich mit einer jeweiligen Gruppe unter Kontrollbedingungen inklusive Minipumpe.

3.3.1 Modulatorische Effekte unter langfristiger Applikation (90-360 min) von SKF38393

Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger Applikation (90-360 min) von SKF38393

Unter anhaltender Applikation zeigte sich für die Aktionspotentialfrequenzen kein Effekt durch den D1/D5-Agonisten gegenüber Kontrollbedingungen, weder in Bezug auf die maximale Frequenz (s. **Abbildung 12**), noch auf den Kurvenverlauf im Sinne einer Links- oder Rechtsverschiebung. Passend hierzu konnte ebenfalls kein Einfluss von SKF38393 auf die Rheobase nachgewiesen werden (s. Tabelle 9).

Die Aktionspotentiale im ventralen Hippocampus wiesen unter 10 μM SKF38393 eine signifikant höhere Spitzenamplitude auf, allerdings bei geringer Effektgröße. Sie zeigten außerdem eine verkürzte Anstiegszeit gegenüber der Kontrollgruppe (s. Tabelle 9). Im dorsalen Hippocampus nahm in der SKF38393-Gruppe die halbmaximale Breite des Aktionspotentials minimal zu. Die übrigen Aktionspotentialcharakteristika zeigten weder im VH noch im DH eine Veränderung durch den D1/D5-Agonisten im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen (s. Tabelle 9).

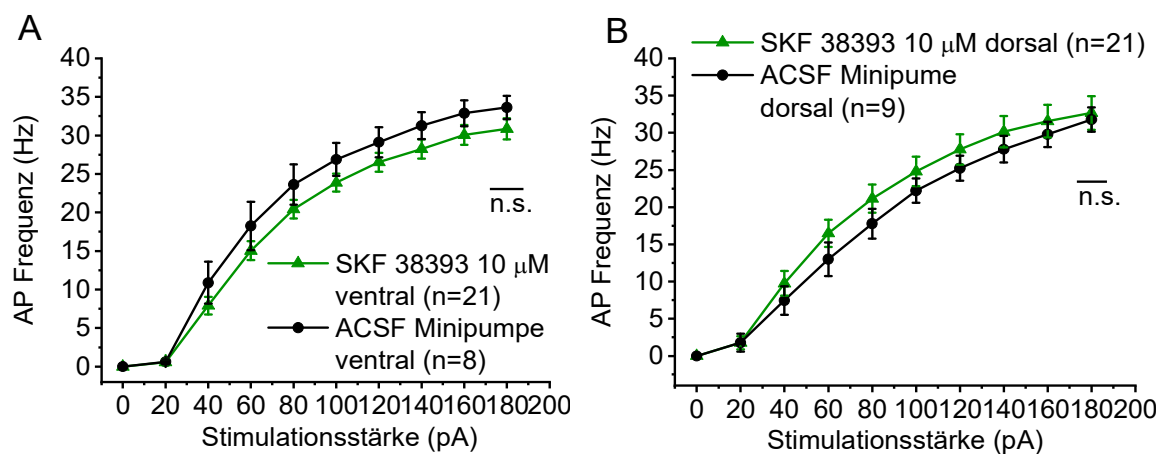


Abbildung 12: Aktionspotentialfrequenzen im ventralen und dorsalen Hippocampus unter Langzeitapplikation (90-360 min) von 10 μM SKF38393.

Postsynaptische *Current-Clamp* Ableitungen von Aktionspotentialfrequenzen an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) als Reaktion auf somatische Strominjektionen ansteigender Stärke im ventralen (**A**) und dorsalen (**B**) Hippocampus unter langfristiger Applikation von 10 μM SKF38393 gegenüber Kontrollbedingungen. In beiden Versuchsgruppen wurde eine Minipumpe verwendet. **A**) Die AP-Frequenz bei 180 pA im ventralen Hippocampus unterscheidet sich nicht zwischen Kontrollgruppe und SKF38393 (Kontrolle: $33,6 \pm 1,5$ Hz, SKF38393: $30,9 \pm 1,4$ Hz, t-Test, $t = -1,14724$ $p = 0,261$) **B**) Die AP-Frequenz bei 180 pA im dorsalen Hippocampus unterscheidet sich nicht zwischen Kontrollgruppe und SKF38393 (Kontrolle: $31,8 \pm 1,6$ Hz, SKF38393: $32,7 \pm 2,3$ Hz, t-Test, $t = 0,24321$ $p = 0,81$). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Ebenso wurde das RMP durch die anhaltende Applikation von SKF38393 weder im ventralen noch im dorsalen Hippocampus beeinflusst (**VH**: Kontrolle: -78.13 ± 0.7 mV ($n = 8/2$), SKF38393 -75.29 ± 0.82 mV ($n = 21/7$), ungepaarter t-Test, $t = 2.02611$, $p = 0.053$, **DH**: Kontrolle: -80.56 ± 0.69 mV ($n = 9/3$), SKF38393 -78.81 ± 0.49 mV ($n = 21/9$), Kruskal-Wallis, Chi-square (1) = 2.889, $p = 0.089$). Der Eingangswiderstand zeigte in beiden Polen keine Veränderung durch den D1/D5-Agonisten (**VH**: Kontrolle: 288.6 ± 13.3 M Ω ($n = 8/2$), SKF38393 259.75 ± 8.33 M Ω ($n = 21/7$), ungepaarter t-Test, $t = -1.82493$, $p = 0.079$, **DH**: Kontrolle: 222.36 ± 16.0 M Ω ($n = 9/3$), SKF38393 239.18 ± 9.34 M Ω ($n = 21/9$), ungepaarter t-Test, $t = 0.95173$, $p = 0.350$).

Tabelle 9: Auswirkungen der langfristigen (90-360 min) sowie akuten (30 sec -25 min) Applikation von 10 μ M SKF38393 auf die Aktionspotentialparameter im ventralen und dorsalen Hippocampus. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). Genauere statistische Angaben im Anhang.

	AP Amplitude (mV)		Anstiegszeit (ms)		Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)		Schwelle (mV)
VH Kontrolle (n/N = 8/2)	88.60	\pm	0.30	\pm	0.93 \pm 0.02	1.09 \pm 0.03	140.00	\pm	-52.26 \pm 0.90
	2.02 ^a		0.01 ^b				18.52		
VH SKF38393 Langzeit (n/N = 21/7)	93.50	\pm	0.25	\pm	0.94 \pm 0.02	1.02 \pm 0.02	163.81 \pm 17.5	\pm	-52.51 \pm 0.80
	1.25 ^a		0.01 ^b						
DH Kontrolle (n/N = 9/3)	101.10	\pm	0.21	\pm	0.78 \pm 0.02	0.87 \pm 0.03 ^c	153.33	\pm	-56.57 \pm 0.90
	1.8		0.01				13.33		
DH SKF38393 Langzeit (n/N = 21/9)	97.50 \pm 1.3		0.23	\pm	0.80 \pm 0.02	0.95 \pm 0.02 ^c	160.95	\pm	-55.55 \pm 0.75
			0.01				12.23		
DH SKF38393 akut (n/N = 8/5)	103.24	\pm	0.22	\pm	0.86 \pm 0.04	0.90 \pm 0.03	130.00	\pm	-57.65 \pm 1.45 ^e
	0.92		0.01				21.04 ^d		
DH Kontrolle (vor Applikation von SKF38393) (n/N = 8/5)	101.94	\pm	0.20	\pm	0.85 \pm 0.03	0.90 \pm 0.02	157.50	\pm	-54.83 \pm 1.30 ^e
	0.98		0.01				19.06 ^d		

Synaptische Transmission der Schafferkolateral-CA1 Synapsen im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) Applikation von SKF38393

Die IO-Kurve wies weder im dorsalen noch im ventralen Hippocampus nach Applikation von SKF 38393 statistisch signifikante Veränderungen auf (s. Abbildung 13). Dies wurde entsprechend von keiner Veränderung der TRP, sichtbar in der PPR, begleitet (s. Abbildung 13).

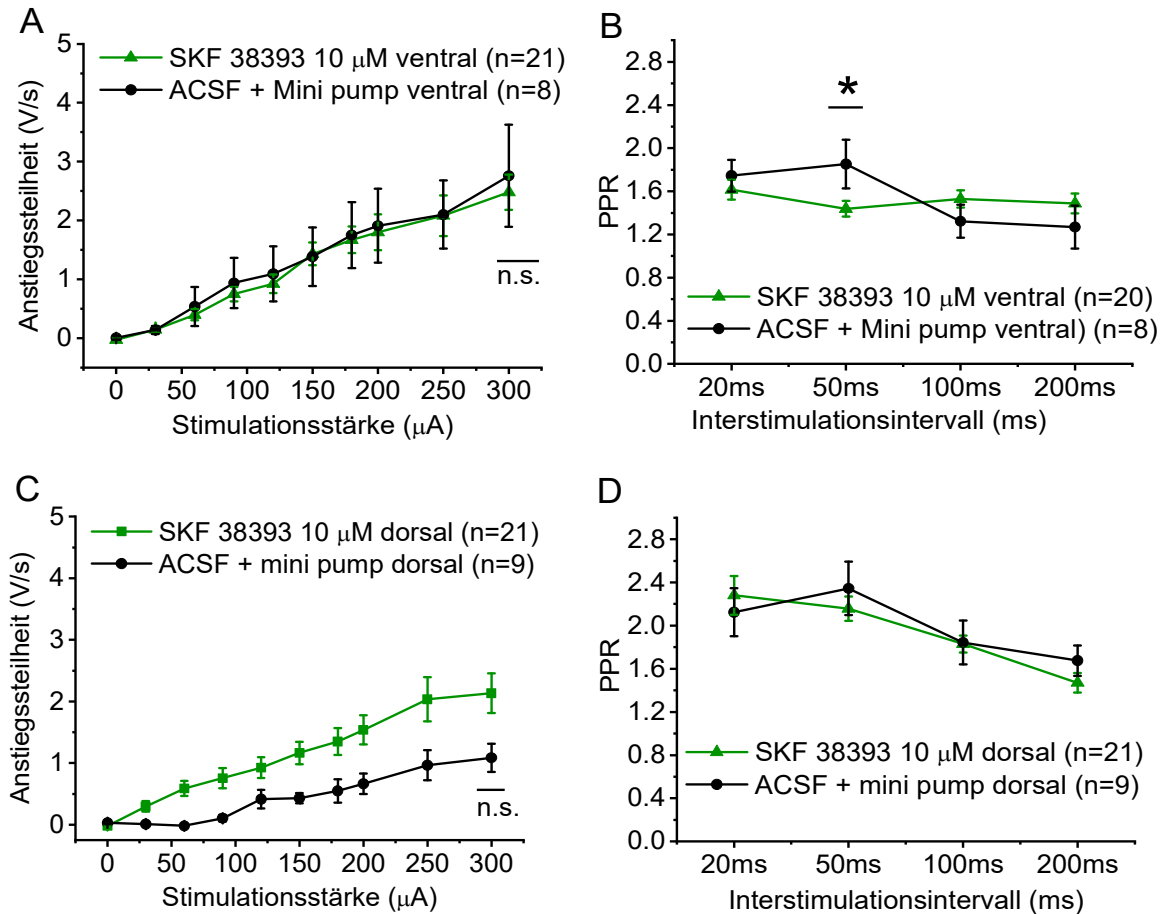


Abbildung 13: Synaptische Übertragung im ventralen und dorsalen Hippocampus unter Langzeitapplikation (90-360 min) von 10 µM SKF38393. Postsynaptische *Current-Clamp*-Ableitungen von EPSPs an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) bei wachsender Stimulationsstärke der Schafferkolateralen im ventralen (A) und dorsalen (B) Hippocampus unter akuter Applikation von 20 µM Dopamin und 40 µM Vitamin C gegenüber alleiniger Applikation von 40 µM Vitamin C. Dem gegenübergestellt werden ebenfalls postsynaptische *Voltage-Clamp* Ableitungen der PPR in Abhängigkeit vom Interstimulus-Intervall unter entsprechenden Versuchsbedingungen (B, D). A) Die IO-Kurve im ventralen Hippocampus zeigte keine Veränderung unter SKF38393 (Anstiegssteilheit bei 300 µA Stimulationsstärke, Kontrolle: 2.76 ± 0.87 V/s, SKF38393: 2.48 ± 0.30 V/s, Kruskal-Wallis, Chi-square (1) = 0.01, $p = 0.922$) B) Auch die PPR wurde im ventralen Hippocampus durch die langfristige Applikation von SKF38393 nicht verändert (genaue statistische Angaben im Anhang). C) Die IO-Kurve im dorsalen Hippocampus zeigte keine Veränderung unter SKF38393 (Anstiegssteilheit bei 300 µA Stimulationsstärke, Kontrolle: 1.09 ± 0.23 V/s, SKF38393: 2.13 ± 0.32 V/s, Kruskal-Wallis, Chi-square (1) = 2.163, $p = 0.141$) D) Die PPR im dorsalen Hippocampus wurde von der langfristigen Applikation von SKF38393 nicht beeinflusst (Statistik im Anhang). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Auch die EPSP-Charakteristika im ventralen und dorsalen Hippocampus wiesen unter dem D1/D5-Agonisten keine Veränderungen auf. Insgesamt wurde die synaptische Transmission in den dorsalen und ventralen Hippocampuspolen durch die Applikation des D1/D5-Antagonisten nicht beeinflusst (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: EPSP Charakteristika im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von 10 μ M SKF38393. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). (Statistische Angaben siehe Anhang)

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteil- heit (V/s)	EPSP Anstiegs- zeit (ms)	EPSP Rückbildungs- zeit (ms)
VH Kontrolle (n/N = 8/2)	3.86 \pm 0.40	0.67 \pm 0.08	5.81 \pm 0.54	51.04 \pm 2.33
VH SKF38393 Langzeit (n/N = 21/7)	3.76 \pm 0.30	0.75 \pm 0.07	5.32 \pm 0.29	62.45 \pm 3.33
DH Kontrolle (n/N = 9/3)	2.71 \pm 0.27	0.64 \pm 0.08	5.51 \pm 0.34	55.55 \pm 3.63
DH SKF38393 Langzeit (n/N = 21/9)	3.74 \pm 0.36	0.87 \pm 0.11	5.47 \pm 0.22	59.73 \pm 2.61
DH SKF38393 akut (n/N = 7/5)	2.85 \pm 0.40	0.64 \pm 0.08 (n= 8)	5.64 \pm 0.51	51.20 \pm 5.24
DH Kontrolle (vor akuter Applikation von SKF38393) (n/N = 7/5)	2.33 \pm 0.15	0.53 \pm 0.05 (n=8)	5.37 \pm 0.28	49.10 \pm 3.62

3.3.2 Modulatorische Effekte unter akuter Applikation von SKF38393

Um zu testen, ob der Zeitraum der Applikation einen Effekt auf die Auswirkungen des Dopaminagonisten hat, wurden 10 μM SKF38393 exemplarisch im dorsalen Hippocampus akut eingewaschen, um eventuell nur kurzfristig auftretende Veränderungen erfassen zu können.

Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen im dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation von SKF38393

Während sich in der Aktionspotentialfrequenzkurve kein Unterschied hinsichtlich der maximalen AP-Frequenzen ergab (s. Abbildung 14) zeigte sich nach Applikation des D1/D5-Agonisten ein geringerer Wert der Rheobase, vermutlich auf Grundlage einer zu stärker depolarisierten Werten hin verschobenen Aktionspotentialschwelle (s. Tabelle 9). Die anderen Aktionspotentialparameter zeigten sich unverändert (s. Tabelle 9).

Passend zu einer etwas höheren Erregbarkeit zeigte sich eine geringfügig stärkere Depolarisation des RMPs durch SKF38393 gegenüber den Kontrollmessungen (ACSF (vor Applikation): -80.5 ± 0.82 mV (n=8/5), SKF38393 (nach Applikation): -77.13 ± 1.20 mV (n=8/5), gepaarter t-Test, $t = -3.72889$, $p = 0.007$). Der Eingangswiderstand wurde durch das Einwaschen von SKF38393 nicht beeinflusst (ACSF (vor Applikation): 196.44 ± 14.42 M Ω (n=8/5), SKF38393 (nach Applikation): 202.12 ± 14.88 M Ω (n=8/5), gepaarter t-Test, $t = -1.14897$, $p = 0.288$).

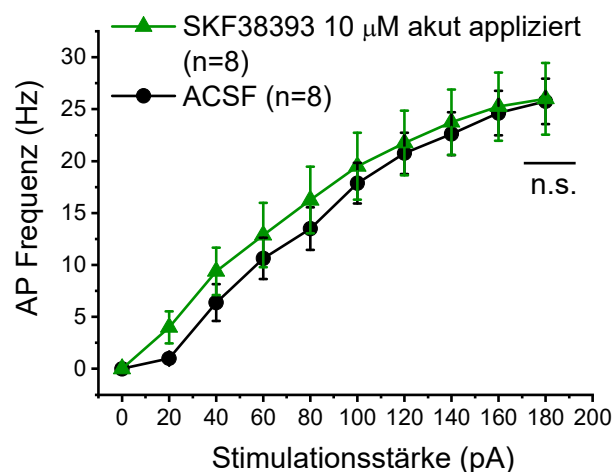


Abbildung 14: Aktionspotentialfrequenzen unter akuter Applikation von 10 μM SKF38393 im dorsalen Hippocampus.

Postsynaptische *Current-Clamp* Ableitungen von Aktionspotentialfrequenzen an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) als Reaktion auf somatische Strominjektionen ansteigender Stärke im dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation von 10 μM SKF38393 gegenüber Kontrollbedingungen. In beiden Versuchsgruppen wurde eine Minipumpe verwendet. Die Aktionspotentialfrequenzen zeigen keine Veränderung unter 10 μM SKF38393 (AP-Frequenz bei 180 pA Stimulationsstärke, ACSF (vor Applikation) 25.75 ± 2.20 Hz, SKF38393 (nach Applikation): 26 ± 3.45 Hz, gepaarter t-Test, $t = -0.0611$, $p = 0.952$). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Synaptische Transmission der Schafferkolateral-CA1 Synapsen im dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation von SKF38393

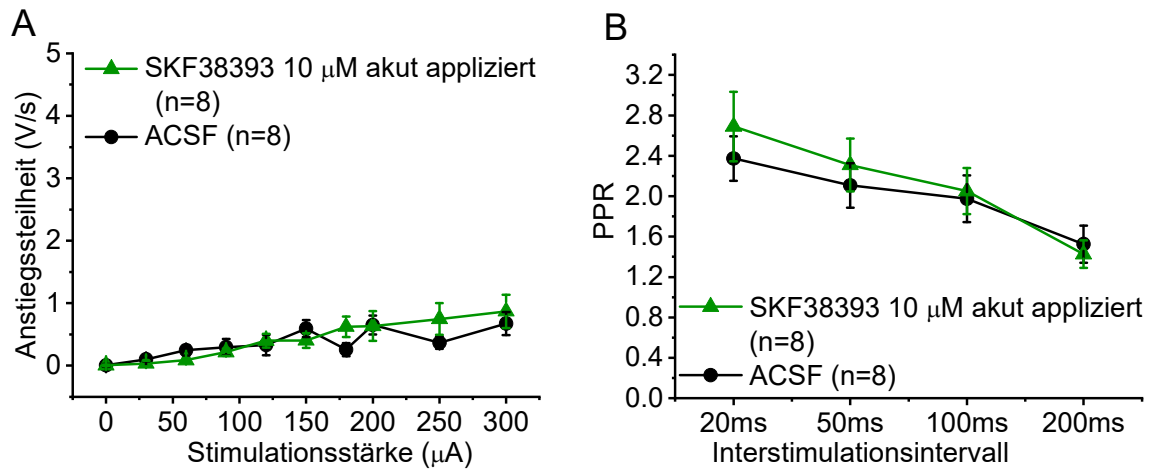


Abbildung 15: Auswirkungen der akuten Applikation von 10 µM SKF38393 auf die synaptische Übertragung im dorsalen Hippocampus. Postsynaptische *Current-Clamp*-Ableitungen von EPSPs an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) bei wachsender Stimulationsstärke der Schafferkolateralen im dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation von 10 µM SKF38393 und unter Kontrollbedingungen (**A**). Dem gegenübergestellt werden ebenfalls postsynaptische *Voltage-Clamp* Ableitungen der PPR in Abhängigkeit vom Interstimulus-Intervall unter entsprechenden Versuchsbedingungen (**B**). **A**) Die IO-Kurve zeigt keine Veränderung durch akutes Einwaschen des D1/D5-Agonisten SKF38393 (Anstiegssteilheit des EPSPs bei 300 µA Stimulationsstärke: ACSF (vor Applikation): 0.67 ± 0.18 V/s, SKF38393 (nach Applikation): 0.87 ± 0.27 V/s, gepaarter t-Test, $t = -0.6576$, $p = 0.532$) **B**) Auch die PPR wurde von der akuten Applikation von SKF38393 nicht beeinflusst (Stochastik siehe Anhang) Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Hinsichtlich der IO-Kurve und der TRP (abgebildet durch die PPR) zeigte sich durch akutes Einwaschen des D1/D5-Agonisten keine Veränderungen der synaptischen Übertragung (s. Abbildung 15). Kongruent hierzu wiesen die EPSP-Charakteristika keine Veränderung nach Applikation der Substanz auf (s. Tabelle 10).

3.4 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus durch akute Applikation (30 sec -25 min) von SCH23390

Weder die kurz- noch langfristige Applikation des Katecholamins Dopamin oder des D1/D5-Agonisten SKF38393 führten zu deutlichen Veränderungen der basalen synaptischen Transmission oder der intrinsischen Erregbarkeit. Da beide agonistisch wirkenden Substanzen keine messbaren Effekte erzeugten, entschieden wir uns in einem weiteren experimentellen Ansatz stattdessen dazu, die eventuell im Schnitt durch einen möglichen endogenen dopaminergen Tonus noch vorhandene Aktivität der D1-ähnlichen-Rezeptoren zu blockieren (vgl. Edelman und Lessmann, 2011). Hierzu wurden sowohl in einer gemischt ventral/intermediären als auch in einer dorsalen Gruppe Zellen zunächst einer Kontrollmessung unter Kontrollbedingungen unterzogen. Anschließend wurde der D2-ähnlichen Rezeptor-Antagonist SCH23390 10 μM eingewaschen (Wechselzeit 5 min) und die Messung an der jeweiligen Zelle unter Einwirkung der Substanz wiederholt (Einwirkzeit 30 sec – 25 min).

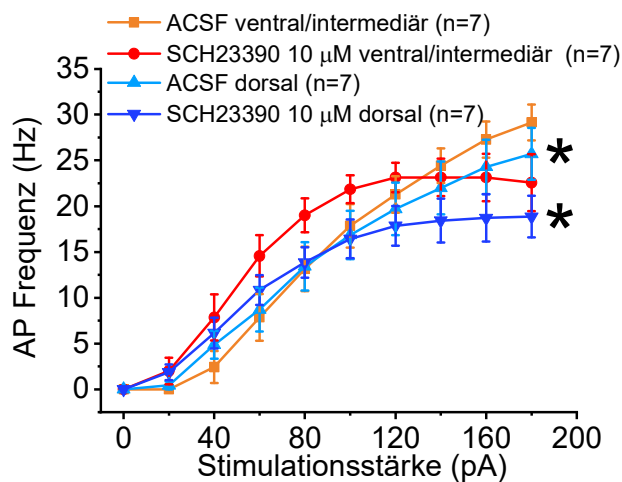


Abbildung 16: Aktionspotentialfrequenzen im ventralen/intermediären und dorsalen Hippocampus nach akutem Einwaschen (Einwirkzeit 30 sec -25 min) von 10 μM SCH23390.

Postsynaptische *Current-Clamp* Ableitungen von Aktionspotentialfrequenzen an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) als Reaktion auf somatische Strominjektionen ansteigender Stärke im dorsalen und ventralen/intermediären Hippocampus unter akuter Applikation von 10 μM SCH23390 gegenüber Kontrollbedingungen. Die akute Applikation von 10 μM SCH23390 löst in beiden Polen des Hippocampus einen Depolarisationsblock aus. Die maximale AP-Frequenz im dorsalen Hippocampus ist unter SCH23390 signifikant erniedrigt. (AP-Frequenz bei 180 pA Stimulationsstärke: **VH/IH**: Kontrolle 29.14 ± 1.96 Hz, SCH23390 22.57 ± 3.10 Hz; gepaarter t-Test, $t = 1.62162$, $p = 0.156$; **DH**: Kontrolle: 25.71 ± 2.84 Hz, SCH23390: 18.86 ± 2.28 Hz, Wilcoxon Test, $z = -2.023$, $p = 0.043$). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen im ventralen und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von SCH23390

Sowohl im ventral/intermediären als auch im dorsalen Hippocampus bildete sich nach Applikation von 10 μ M SCH23390 ein Depolarisationsblock mit Linksverschiebung der AP-Frequenzkurve aus (s. Abbildung 16). Die maximalen Frequenzen waren dabei allerdings nur im dorsalen Hippocampus signifikant unterschiedlich.

Depolarisationsblock und Linksverschiebung der AP-Frequenzen wurden in beiden Gruppen von einer Depolarisation der AP-Schwelle unter SCH23390 begleitet (s. Tabelle 11). Die dorsal ausgeprägtere Verstärkung der intrinsischen Erregbarkeit wurde auch in einer signifikant erniedrigten Rheobase deutlich. Die anderen AP-Charakteristika wiesen keine Veränderungen auf. (s. Tabelle 11).

Die gesteigerte Erregbarkeit war nicht auf eine Veränderung des Ruhemembranpotentials durch SCH23390 zurückzuführen (**VH/IH**: Kontrolle (vor Applikation): -74.14 ± 1.82 mV (n=7/5) SCH23390 (nach Applikation): -75 ± 1.27 mV (n=7/5), Wilcoxon Test $z = 0.0$, $p = 1.0$, **DH**: Kontrolle (vor Applikation): -75.29 ± 1.06 mV (n= 7/6), SCH23390 (nach Applikation) -74.71 ± 1.08 mV (n= 7/6), Wilcoxon Test $z = 1.633$, $p = 0.102$).

Tabelle 11: Aktionspotentialcharakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 10 μ M SCH23390. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). (Statistische Angaben im Anhang)

	AP Amplitude (mV)	\pm	Anstiegszeit (ms)	\pm	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	\pm	Schwelle (mV)
VH SCH23390 akut (n/N = 7/5)	88.86	\pm	0.29	\pm	0.98 ± 0.13	1.01 ± 0.14	154.29	\pm	-44.55 ± 4.09^a
	8.08		0.05				72.77		
VH Kontrolle (n/N = 7/5)	90.32	\pm	0.26	\pm	0.94 ± 0.09	1.00 ± 0.06	174.29	\pm	-41.83 ± 3.59^a
	13.68		0.05				51.27		
DH SCH23390 akut (n/N = 7/6)	100.46	\pm	0.24	\pm	0.93 ± 0.11	0.98 ± 0.09	157.14	\pm	-47.77 ± 2.73^c
	4.48		0.03				66.76 ^b		
DH Kontrolle (n/N = 7/6)	98.59	\pm	0.23	\pm	0.84 ± 0.14	0.94 ± 0.10	188.57	\pm	-45.87 ± 2.52^c
	7.60		0.05				62.03 ^b		

Der Eingangswiderstand stieg in beiden Gruppen durch die Applikation von SCH23390 leicht an (**VH/IH**: Kontrolle (vor Applikation) 202.62 ± 17.60 M Ω (n =7/5), SCH23390 (nach Applikation) 212.48 ± 16.37 (n =7/5), gepaarter t-Test, $t = -4.60713$, $p = 0.004$; **DH**: Kontrolle (vor Applikation)

$185.37 \pm 12.55 \text{ M}\Omega$ ($n=7/6$), SCH23390 (nach Applikation) $205.26 \pm 17.64 \text{ M}\Omega$ ($n=7/6$), Wilcoxon Test, $z = 2.028$, $p = 0.043$). Dies könnte eine Linksverschiebung der Aktionspotentialkurven mit begünstigt haben.

Synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen im ventralen und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von SCH23390

Das akute Einwaschen von $10 \mu\text{M}$ SCH23390 führte zu keiner signifikanten Veränderung der IO-Kurve, die PPR zeigte sich ebenfalls unverändert (s. Abbildung 17).

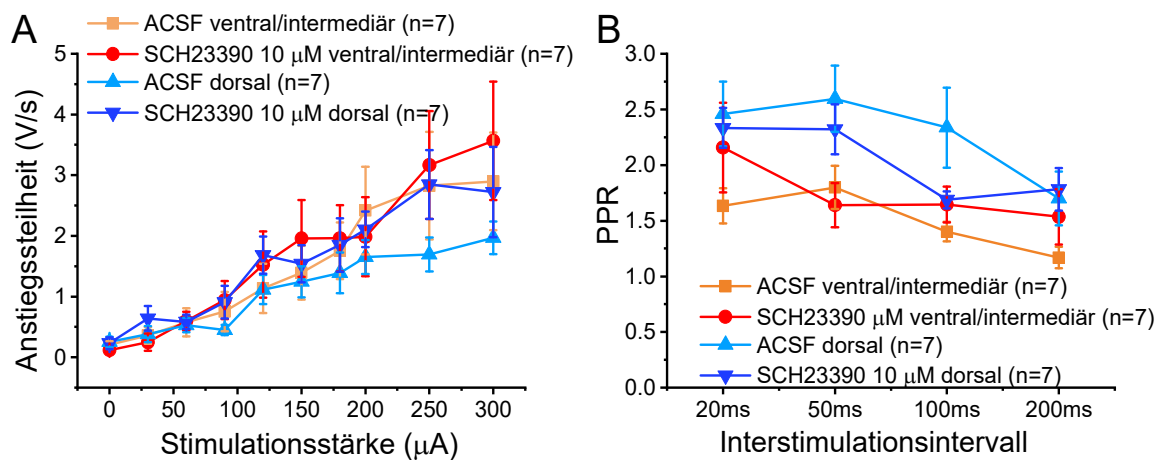


Abbildung 17: Synaptische Übertragung im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von $10 \mu\text{M}$ SCH23390.

Postsynaptische *Current-Clamp* Ableitungen von EPSPs an CA1-Pyramidenzellen des Maushippocampus (P25-35) bei wachsender Stimulationsstärke der Schaffer-kollateralen im ventralen/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation von $10 \mu\text{M}$ SCH23390 und unter Kontrollbedingungen (**A**). Dem gegenübergestellt werden ebenfalls postsynaptische *Voltage-Clamp* Ableitungen der PPR in Abhängigkeit vom Interstimulus-Intervall unter entsprechenden Versuchsbedingungen (**B**). **A**) Die IO-Kurven im dorsalen bzw. ventralen/intermediären Hippocampus wurden durch die akute Applikation von $10 \mu\text{M}$ SCH23390 nicht beeinflusst (Anstiegsteilheit des EPSPs bei $300 \mu\text{A}$ Stimulationsstärke: VH/IH; Kontrolle (vor Applikation) ($n=7$): 2.9 ± 0.81 , SCH23390 V/s (nach Applikation) ($n=5$): 3.57 ± 0.98 V/s, $t = -0.53154$, $p = 0.607$; DH: Kontrolle (vor Applikation) ($n=7$): 1.97 ± 0.27 V/s, SCH23390 (nach Applikation) ($n=7$): 2.72 ± 0.74 V/s, $t = -1.32759$, $p = 0.233$) **B**) Die PPR im ventralen/intermediären und dorsalen Hippocampus zeigte keine Veränderung durch das Einwaschen von $10 \mu\text{M}$ SCH23390 (Statistik im Anhang). Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen.

Bezüglich der EPSP-Charakteristika zeigte sich lediglich dorsal ein kleiner, aber signifikanter Zuwachs der EPSP-Anstiegssteilheit unter SCH23390 (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: EPSP - Charakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 10 μ M SCH23390. Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$). Rückbildungs- und Anstiegszeit wurden berechnet als Zeitintervall zwischen dem Erreichen des 10%- und 90 %-Wertes der Peakamplitude (s. Methoden). (Genauere Statistische Angaben siehe Anhang)

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteil- heit (V/s)	EPSP Anstiegs- zeit (ms)	EPSP Rückbildungs- zeit (ms)
VH SCH23390 akut (n/N = 6/5)	4.26 \pm 1.30	1.09 \pm 0.19 (n=7)	5.33 \pm 1.08	5.15 \pm 2.10
VH Kontrolle (n/N = 6/5)	5.14 \pm 1.76	1.20 \pm 0.22 (n=7)	5.50 \pm 1.29	7.50 \pm 3.06
DH SCH23390 akut (n/N = 4/4)	5.21 \pm 1.34	1.15 \pm 0.18 ^a (n=7)	6.26 \pm 0.77	57.80 \pm 1.86
DH Kontrolle (n/N = 4/4)	5.13 \pm 1.15	1.07 \pm 0.17 ^a (n=7)	5.68 \pm 1.36	54.60 \pm 4.33

4 Diskussion

4.1 Elektrophysiologische Charakterisierung von CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus

4.1.1 Intrinsische Erregbarkeit der CA1-Pyramidenzellen entlang der longitudinalen Achse des Maus-Hippocampus

Bei der elektrischen Signalverarbeitung innerhalb einer Nervenzelle haben die grundlegenden Parameter der zellulären Erregbarkeit einen wichtigen Einfluss. Grundlegende Unterschiede hinsichtlich dieser Eigenschaften entlang der verschiedenen Achsen würden die Informationsverarbeitung in verschiedenen Bereichen des Hippocampus kritisch beeinflussen.

Der in der vorliegenden Arbeit gewählte Versuchsansatz sollte das Vorhandensein regionaler Unterschiede hinsichtlich der zellulären Erregbarkeit untersuchen. Aktionspotentialfrequenzen in Abhängigkeit von der Stimulationsstärke und Rheobase zeigten sich entlang der longitudinalen Achse identisch (s. Abb. 6), auch Unterschiede bezüglich des RMPs oder R_{in} wurden nicht gefunden (s. Abschnitt 3.1.1). Die Aktionspotentialcharakteristika in den drei Hippocampusregionen zeigten keine regionalen Abweichungen (s. Tabelle 3). Lediglich die Aktionspotentialschwelle im dorsalen Hippocampus wies einen signifikant hyperpolarisierten Wert auf, eine Beobachtung, die mit bisherigen Versuchen in Ratten übereinstimmt (Dougherty 2019; Malik et al. 2016; Dubovyk und Manahan-Vaughan 2018; Marcelin et al. 2012). Da alle übrigen von uns untersuchten Parameter der intrinsischen Erregbarkeit, insbesondere die Rheobase und die Aktionspotentialfrequenzkurven, jedoch keine regionalen Unterschiede aufwiesen, scheint diese einzelne Abweichung nicht zu funktionell relevanten Unterschieden zu führen.

In der Literatur ergibt sich hinsichtlich RMP, R_{in} und Aktionspotentialfrequenzen der CA1-PN im ventralen, intermediären und dorsalen Maushippocampus ein nicht ganz einheitliches Bild. Einige sowohl an Ratten als auch an Mäusen durchgeführte Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit (Dougherty 2019; Babiec et al. 2017; Dubovyk und Manahan-Vaughan 2018). Andere Studien dagegen wiesen ventral ein depolarisiertes RMP, einen höheren R_{in} und dementsprechend eine Linksverschiebung der Aktionspotentialfrequenzen nach (Malik et al. 2016; Dougherty et al. 2012; Milior et al. 2016; Hönigsperger et al. 2015; Marcelin et al. 2012). Letztere Arbeiten wurden überwiegend in der Präsenz synaptischer Blocker sowohl des GABAergen als auch glutamatergen Systems durchgeführt, während in unseren Versuchen lediglich die Transmission durch GABA-A Rezeptoren blockiert wurde. Die neuronale Erregbarkeit unterliegt einer deutlichen

Modulation durch die synaptische Netzwerkaktivität. Dougherty et al (2012) beschrieben beispielsweise eine Hyperpolarisation des RMP im dorsalen Hippocampus unter Applikation von Gabazin, APV und DNQX. Vermutlich treten die in den oben genannten Arbeiten beschriebenen geringfügigen Unterschiede der zellulären Erregbarkeit nur im Rahmen einer Isolierung der Zelle von der Netzwerkaktivität zutage.

Unterschiede in der Aktionspotentialfrequenz wurden in der Regel erst ab Stimulationsstärken >200 pA festgestellt (Dougherty et al. 2012; Dubovyk und Manahan-Vaughan 2018). Da die von uns verwendeten somatischen Strominjektionen maximal 180 pA betragen, können Unterschiede außerhalb unseres Messbereiches gelegen haben. Dagegen spricht allerdings die scheinbare Sättigung unserer Aktionspotentialfrequenzen ab Stimulationsstärken > 160 pA (s. Abb. 6).

Für die Einordnung unserer Ergebnisse in die Literatur sollte beachtet werden, dass einige der beschriebenen Parameter ursächlichen Zusammenhängen unterliegen und deshalb stets gemeinsam betrachtet werden sollten. Dies gilt insbesondere für das RMP, den R_{in} , die Rheobase und die Aktionspotentialfrequenzen.

Der Eingangswiderstand wird maßgeblich durch die Leitfähigkeiten der Zellmembran und die Zellmorphologie bestimmt. Da spannungsgesteuerte Ionenkanäle in Abhängigkeit vom Membranpotential unterschiedliche Offenwahrscheinlichkeiten zeigen, ist bei der Bestimmung des Eingangswiderstandes unbedingt zu beachten, bei welchem Haltepotential der entsprechende Versuch durchgeführt wurde. Weicht das gewählte Potential vom Ruhemembranpotential der Zelle ab, können jeweils deutlich abweichende Werte gemessen werden (Dougherty et al. 2012; Dougherty 2019).

Die Effizienz der somatischen Injektion eines definierten Strompulses in der Generierung einer Potentialänderung hängt aufgrund des Ohm'schen Gesetzes linear vom Eingangswiderstand R_{in} ab ($U = R \times I$). Ein höherer R_{in} führt aufgrund dieses Zusammenhangs zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit im Sinne einer Linksverschiebung der Aktionspotentialkurven (Dougherty et al. 2012). Somit nimmt das gewählte Haltepotential über eine Beeinflussung des Eingangswiderstandes indirekt auch Einfluss auf das Feuerverhalten. Unsere Versuchsdurchführung erfolgte in allen Gruppen bei einem standardisierten Haltepotential von -70 mV anstelle des Ruhemembranpotentials. Dieses Vorgehen hätte im Falle eines regional unterschiedlichen RMPs messbare Abweichungen des Eingangswiderstandes, der Rheobase und des Feuerverhaltens maskieren können. Da wir jedoch keine regionalen Unterschiede bezüglich des Ruhemembranpotentials feststellen konnten, kann davon ausgegangen werden, dass auch unter veränderten Messbedingungen (Messung bei Ruhemembranpotential) keine regionsspezifischen Differenzen bezüglich Rheobase, R_{in} und Aktionspotentialfrequenzen zu erwarten gewesen wären. Insofern interpretieren wir unsere

Messergebnisse trotz eines standardisierten Haltepotentials als repräsentativ für das Verhalten der Zellen *in vivo*. Auch die Beobachtung, dass alle diese aufeinander aufbauenden Parameter (RMP, R_{in} und Aktionspotentialfrequenzen) in einheitlicher Weise entlang der dorsoventralen Achse keine regionalen Differenzen zeigten, ist ein vor diesem Hintergrund zu erwartender Befund.

Wie oben erwähnt, beschreiben manche Arbeiten regionale Unterschiede bezüglich des RMPs (Milior et al. 2016; Malik et al. 2016; Dougherty 2019; Dougherty et al. 2012; Hönigspurger et al. 2015; Marcelin et al. 2012). Dabei beschreiben alle Arbeiten mit Ausnahme von Marcelin et al. (2012) ein im VH depolarisierteres RMP gegenüber dem DH. Die dort beobachteten Unterschiede waren aber sehr gering (im Bereich von 2-5 mV) und waren teilweise selbst innerhalb einer Veröffentlichung bei Versuchswiederholung oder Testung mehrerer Gruppen nicht durchgängig nachweisbar (s. (Dougherty 2019)). Nichtsdestotrotz zeigt sich auch in Arbeiten ohne Nachweis eines signifikanten Unterschieds das gemittelte RMP im dorsalen Hippocampus durchgehend hyperpolarisierter, so auch in der vorliegenden Arbeit (s. Abschnitt 3.1.1). Aufgrund dieser durchgehenden Tendenz könnte argumentiert werden, dass eine möglicherweise existente Hyperpolarisation des dorsalen Ruhemembranpotentials bei den elektrophysiologisch gängigen Messgruppengrößen aufgrund ihrer kleinen Amplitude zuverlässig nachgewiesen werden kann.

Neben Ionenkanalexpression spielt auch die Zellmorphologie eine entscheidende Rolle für den Eingangswiderstand (Dougherty et al. 2012). Insbesondere bezüglich des Dendritenbaums gibt es zunehmend Hinweise auf deutliche Unterschiede entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus bei Ratten (Malik et al. 2016; Hönigspurger et al. 2015; Dougherty 2019). Zu beachten ist, dass diese Differenzen sich erst im Laufe der Entwicklung ausprägen (Marcelin et al. 2012; Dougherty 2019). So beobachtete Dougherty (2019) ab der 3. Lebenswoche vereinzelt dorsale Neurone, die aufgrund einer stärkeren soma-nahen dendritischen Verzweigung trotz einer kürzeren radialen Länge eine deutlich größere Gesamtoberfläche aufwiesen. Dieser Zelltyp stellte ab der 5. Lebenswoche den überwiegenden Anteil der dorsalen CA1-Neuronenpopulation dar. Eine größere Zelloberfläche trägt vermutlich zu einer Erniedrigung des Eingangswiderstandes dorsaler Pyramidenzellen bei. Unklar ist, ob die beschriebenen morphologischen Unterschiede und ihre zeitliche Entwicklung von der Ratte auf die Maus als Versuchstier übertragbar sind. Einzelne Arbeiten beschreiben morphologische Unterschiede zwischen den Spezies (Routh et al. 2009), jedoch gibt es für Mäuse unseres Wissens nach keine dokumentierten Untersuchungen bezüglich entsprechender Unterschiede zwischen dorsalen und ventralen CA1-Neuronen. Wenn man von einem ähnlichen zeitlichen Verlauf ausgeht, lag das Alter unserer Versuchstiere noch in der Entwicklungsphase eines distinkten dorsalen Neuronenphänotyps. Dies entspräche der von uns gemessenen (noch) nicht signifikanten Tendenz zu höheren Eingangswiderständen (s. Abschnitt 3.1.1) im ventralen Hippocampus.

4.1.2 Synaptische Effizienz der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus

Die von uns durchgeführten Versuche ergaben das Bild einer von ventral nach dorsal abnehmenden synaptischen Übertragungsstärke (vgl. Abbildung 7). Hierfür können sowohl prä- als auch postsynaptische Faktoren verantwortlich sein. Da sich in unseren Versuchen die intrinsische Erregbarkeit in den verschiedenen Regionen einheitlich zeigte, schließen wir diese als Ursache aus. Die von uns gemessene von dorsal nach ventral abnehmende PPR legt nahe, dass eine nach ventral zunehmende TRP für die höhere synaptische Effizienz verantwortlich ist. Dem als alleinige Ursache steht gegenüber, dass in vielen Veröffentlichungen die von uns beschriebene Staffelung der PPR bestätigt wurde, gleichzeitig aber keine Veränderungen in der synaptischen Übertragung gesehen wurden (Milior et al. 2016; Papatheodoropoulos 2018; Babiec et al. 2017). Babiec et al (2018) konnten auch mit erweiterten Versuchsbedingungen (Miniaturströme (*mEPSCs*), aktivitätsabhängiger NMDA-Rezeptor Block) keine direkten Unterschiede in der TRP zwischen verschiedenen Bereichen des Hippocampus feststellen. Demgegenüber wiesen Papatheodoropoulos und Kostopoulos (2000) über eine Modulation der PPR durch die extrazelluläre Calciumkonzentration im ventralen Hippocampus eine annähernde Sättigung der TRP nach, während im dorsalen Hippocampus eine deutliche Fazilitierung auf eine niedrigere Ausgangswahrscheinlichkeit hindeutete. Die Frage, inwieweit die allgemein beobachtete Zunahme der PPR im dorsalen Hippocampus tatsächlich Ausdruck einer erhöhten TRP ist und wie dies mit der bislang ausschließlich als identisch beschriebenen synaptischen Effizienz entlang der longitudinalen Achse vereinbart werden kann, ist noch Gegenstand aktueller Diskussionen. Dementsprechend würde eine Erklärung unserer ventral steileren IO-Kurve durch eine höhere TRP (abgeleitet aus unseren Ergebnissen für die PPR) als alleinige Erklärung zu kurz greifen.

Vielmehr fällt auf, dass durch die Blockade von GABA-A-Rezeptoren unsere Versuchsbedingungen von bisherigen Veröffentlichungen abweichen. Kürzlich veröffentlichte Publikationen skizzieren das überaus komplizierte Wechselspiel zwischen Stimulationsfrequenz, GABA-A- und GABA-B-Rezeptoren für die Regulation der PPR (Papatheodoropoulos 2015b; Davies und Collingridge 1996). Papatheodoropoulos (2015a) beschrieb eine deutlich stärkere Fazilitierung des ventralen gegenüber dem dorsalen EPSP nach Applikation von Picrotoxin. Somit erscheint es wahrscheinlich, dass die Blockade der schnellen GABAergen Transmission in unserem Versuchsaufbau ursächlich für die von ventral nach dorsal zunehmende synaptische Effizienz ist. Welcher konkrete Mechanismus hierfür verantwortlich sein könnte, muss zum Gegenstand weitere Untersuchungen werden.

Obwohl innerhalb des Hippocampus die Grundeinheit des trisynaptischen Kreises entlang der longitudinalen Achse streng erhalten bleibt, ist die dreidimensionale Orientierung des Hippocampus sehr komplex. Gängige Schnittverfahren bei der Präparation von Hirnschnitten für elektrophysiologische Untersuchungen zielen in der Regel auf den Erhalt dieses synaptischen Kreises und variieren

von Modulation des Schnittwinkels (Papatheodoropoulos 2015a; Maggio und Segal 2007) bis zur freien Präparation des Hippocampus (Babiec et al. 2017; Kouvaros und Papatheodoropoulos 2016). Bislang hat sich kein Verfahren als eindeutig überlegen durchgesetzt. Da eine unterschiedliche Zugänglichkeit der Schaffer-kollateralen die IO-Kurve beeinflussen könnte, sind auch die unterschiedlichen Schnittwinkel bei einem Vergleich unserer Versuchsergebnisse mit bisherigen Veröffentlichungen zu berücksichtigen.

Darüber hinaus muss darauf hingewiesen werden, dass in der überwiegenden Mehrheit der veröffentlichten Arbeiten die IO-Kurve und PPR im Hippocampus durch extrazelluläre Messungen im Sinne von Feldpotentialen erfasst wurden, während in dieser Arbeit Einzelzellmessungen durchgeführt wurden. Da in der ersteren Methode die gemittelte Antwort einer großen Gruppe von Zellen erfasst wird, muss eine direkte Übertragbarkeit von Versuchsergebnissen trotz methodischer Nähe kritisch abgewogen werden.

4.2 Dopaminerge Modulation der basalen elektrophysiologischen Eigenschaften und der synaptischen Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus

4.2.1 Effekte von dopaminerger Modulation auf Aktionspotentiale

In unseren Versuchen erbrachte die kurz- und langfristige Applikation von Dopamin in den verschiedenen Regionen des Hippocampus keine Veränderung der Aktionspotentialparameter oder -Frequenzen (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, Abbildung 10, Tabelle 5, Tabelle 7). Für den D1/D5-Agonisten SKF38393 zeigten sich nach langfristiger Applikation (2-6 Stunden) vereinzelt unsystematische Effekte im dorsalen und ventralen Hippocampus (erhöhte Amplitude und verkürzte Anstiegszeit im VH, leichte Verbreiterung der Aktionspotentiale im DH, s. Tabelle 9), die nicht von einer Verschiebung der Aktionspotentialfrequenzen begleitet wurden (s. **Abbildung 12**) und deshalb eine profunde Auswirkung auf die Erregbarkeit unwahrscheinlich erscheinen lassen. Das akute Einwaschen von SKF38393 führte im DH zu einer erniedrigten Rheobase und einer hyperpolarisierten Aktionspotentialschwelle, verbunden mit einer leichten Erniedrigung des RMPs (s. Tabelle 9 sowie Abschnitt 3.2.2). Die hier deutlicher sichtbare Steigerung der Erregbarkeit könnte auf einen nur im DH vorhandenen Effekt durch die Aktivierung von D1/D5-Rezeptoren zurückzuführen sein. Allerdings zeigte sich in allen Versuchen mit akutem Einwaschen von Pharmaka eine Tendenz zur erhöhten Erregbarkeit. Dies könnte beispielsweise auf die verlängerte Versuchszeit und

den hierdurch verstärkten Austausch des intrazellulären Milieus mit der Pipettenflüssigkeit zurückzuführen sein (*Wash-out*).

Eindeutiger dagegen stellte sich die deutlich erhöhte Erregbarkeit nach akuter Applikation des D1/D5-Rezeptor Antagonisten SCH23390 dar, vor allem am dorsalen Pol des Hippocampus. Hier zeigte sie ihre maximale Ausprägung in Form eines Depolarisationsblocks (s. Abbildung 16), begleitet von einer hyperpolarisierten Aktionspotentialschwelle, einem erhöhten Eingangswiderstand und insbesondere dorsal einer erniedrigten Rheobase (s. Abschnitt 3.4 sowie Tabelle 11). Auch in unserer vorhergehenden Veröffentlichung zeigte Dopamin an sich keine additiven Effekte (Edelmann und Lessmann 2011), sondern führte erst im Rahmen einer Dopamindepletion zu Veränderungen, die durch Zugabe des Katecholamins rückgängig gemacht werden konnten. Diese sowie die hier vorliegende Arbeit weisen darauf hin, dass ein grundlegender endogener dopaminerges Tonus für die Konstanthaltung eines basalen Erregbarkeitsniveaus notwendig ist. Dieser Effekt schien am dorsalen Pol etwas stärker ausgeprägt zu sein als am ventralen Pol.

Zu beachten ist, dass laut Herstellerangaben direkte Interaktionen mit daraus resultierenden biologischen Effekten zwischen SCH23390 und Kaliumkanälen (K_{IR3} (GIRK)) beschrieben wurden (Kuzhikandathil und Oxford 2002). Die Inhibition dieses Kaliumkanals führte rezeptorunabhängig zu einer Depolarisation des RMPs und einer erhöhten Bereitschaft, Aktionspotentiale zu feuern. Es kann also nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass auch hierin ein möglicher Grund für die von uns beobachtete Steigerung der neuronalen Erregbarkeit unter SCH23390 liegt.

Erste Hinweise auf eine dopaminerge Modulation der Aktionspotentiale und des Feuerverhaltens von CA1 Pyramidenzellen stammen bereits aus den Achtzigerjahren. Benardo und Prince (1982) beobachteten für Meerschweinchen eine Verstärkung der sAHP, vermutlich aufgrund einer verstärkten Aktivierung von Ca^{2+} -abhängigen Kaliumkanälen. Andere Arbeitsgruppen bestätigten dies, auch in Ratten als Versuchstieren (Berretta et al. 1990; Pockett 1985). Demgegenüber berichteten einige Veröffentlichungen von einer Verminderung der sAHP (Stanzione et al. 1984; Malenka und Nicoll 1986; Pedarzani und Storm 1995). Die Bedeutung dieser speziellen Form der Nachdepolarisation liegt in einer Verstärkung der Frequenzadaptation (*Spike Frequency Adaptation*, SFA). Eine Abnahme der sAHP führt über eine verminderte SFA zu höheren Feuerfrequenzen (Pedarzani und Storm 1995) bzw. zu verringerten Feuerfrequenzen im Falle einer Zunahme der sAHP (Berretta et al. 1990).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass DA-Rezeptor-Aktivierung zu einer verringerten AP-Frequenz in Antwort auf definierte Strominjektionen führt (Edelmann und Lessmann 2011; Bender et al. 2010; Stanzione et al. 1984), wohingegen andere Studien keine solchen Effekte zeigten (Stanzione et al. 1984) oder sogar einer gesteigerten Erregbarkeit beschrieben (Zhou et al. 2014).

Bezüglich der Aktionspotentialcharakteristika liegen deutlich weniger Daten bezüglich einer Beeinflussung durch Dopamin vor. Chu et al. (2010) beschrieben in Hirnschnitten von Ratten nach Gabe des Phosphatidyl-Inositol (PI)-abhängigen D1/D5-Rezeptoragonisten SKF 83959 eine verminderte Erregbarkeit im Sinne einer erhöhten Rheobase, einer depolarisierten Aktionspotentialschwelle sowie verkleinerten und verbreiterten Aktionspotentialen, Zhou et al. (2014) bestätigten diese Ergebnisse teilweise. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass dieser spezielle Agonist vor allem die PI-Signalwege der D1/D5-Rezeptoren aktiviert, während das von uns verwendete SKF38393 vor allem über die cAMP-Signalkaskade dieser Rezeptoren wirkt. Darüber hinaus schlugen Zhou et al. vor, dass die von ihnen beobachteten Effekte zum Teil unabhängig von einer D1/D5-Rezeptoraktivierung sein könnten und vielmehr durch eine direkte Interaktion zwischen dem Agonisten mit verschiedenen Ionenkanälen ausgelöst wurden.

Untersuchungen unserer eigenen Arbeitsgruppe zeigten in Versuchen an Hirnschnitten von Ratten eine dreifach verlängerte Anstiegszeit unter Dopamindepletion, begleitet von deutlich verkürzten Intervallen zwischen den einzelnen Aktionspotentialen, einer Linksverschiebung der Aktionspotentialfrequenzkurve sowie einer deutlich erhöhten Latenzzeit bis zum Feuern des ersten Aktionspotentials (Edelmann und Lessmann 2011). Ein akutes Einwaschen von SCH23390 dagegen führte in dieser Versuchsreihe an Ratten anders als in der vorliegenden Arbeit zu keinen Veränderungen.

Insgesamt ergibt sich somit auf den ersten Blick sowohl innerhalb unserer eigenen Versuche als auch im Vergleich mit der Literatur kein eindeutig zu interpretierendes Bild. Neben nicht ganz auszuschließenden Nebeneffekten von alternativen molekularen Targets wie dem GIRK-Kanal oder Einflüssen der Versuchslänge (s.o.) scheint es im Widerspruch zueinander zu stehen, dass sowohl der D1/D5-Agonist SKF38393 als auch der D1/D5-Antagonist bei kurzfristiger Applikation eher eine Zunahme der Exzitabilität verursachten. Die Applikation von Dopamin in kurz- und langfristiger Form führte bezüglich der Aktionspotentialfrequenzen und – Charakteristika zu keinerlei Veränderungen und konnte dementsprechend keine weiteren Hinweise liefern. Letzteres steht in Widerspruch zu Versuchen unserer eigenen Arbeitsgruppe in Ratten (s.o.), wobei für SCH23390 in akuter Applikation keinerlei Effekte beobachtet wurden, während eine Dopamindepletion zu einer deutlichen Veränderung der Aktionspotential-Charakteristika und einer gesteigerten Exzitabilität im Sinne einer Linksverschiebung der AP-Frequenzkurven führten. Möglicherweise ist dies ein Hinweis auf die begrenzte Vergleichbarkeit der Modellorganismen. Eine Einordnung in die Literatur ist kaum möglich vor dem Hintergrund der dort beschriebenen verschiedenen, oft scheinbar widersprüchlichen Beobachtungen. Mögliche Erklärungsmodelle für diese große Inhomogenität der Ergebnisse dieses Forschungsfeldes werden in Abschnitt 4.2.4 diskutiert.

4.2.2 Effekte von dopaminerger Modulation auf die synaptische Transmission

In den von uns durchgeführten Versuchen führten weder die akute noch die langfristige Badapplikation von Dopamin oder dem D1/D5-Agonisten SKF38393 zu einer Veränderung der synaptischen Transmission von Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen in einer der Hippocampusregionen (zutreffend für DH und VH) (s. Tabelle 6 und Abbildung 9, Tabelle 8 und Abbildung 11, Tabelle 10 und Abbildung 15). Auch der D1/D5-Antagonist SCH23390 zeigte diesbezüglich keine Effekte (s. Tabelle 12 und Abbildung 17).

Die Auswirkungen von Dopamin oder verschiedenen Dopaminrezeptoragonisten auf die synaptische Übertragung der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen ist seit den 1980er Jahren immer wieder Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Grund hierfür ist sicherlich die Inhomogenität der erzielten Ergebnisse und Uneinigkeit über die zugrundeliegenden Mechanismen.

Bereits 1984 beschrieben Gribkoff und Ashe eine initiale kurzzeitige Suppression des Schaffer-kollateral (SC) EPSPs, gefolgt von einer langfristigen Potenzierung unter Applikation von Dopamin. Huang und Kandel (1995) wiesen ebenfalls eine langsame Steigerung der synaptischen Effektivität nach und ordneten sie der Aktivierung von postsynaptischen D1/D5-Rezeptoren zu, während D2-Rezeptoragonisten keine Auswirkungen zeigten. Verschiedene Publikationen bestätigten diese verzögerte synaptische Potenzierung durch D1-ähnlichen Rezeptoren (Yang 2000; Kaphzan et al. 2006; Shivarama Shetty et al. 2016; Williams et al. 2006). Einzelne Publikationen versuchten darüber hinaus, die Bedeutung einzelner Rezeptoren aus der D2-ähnlichen Rezeptorfamilie zu charakterisieren. So beschrieben Hammad und Wagner (2006) eine D3-Rezeptor abhängige Disinhibition der SC EPSCs in CA1 Pyramidenzellen durch eine Inhibition GABAerger Interneurone. Für eine vergleichsweise geringe Konzentration Dopamin (0,3 μ M) beschrieben Hsu (1996) eine D2-Rezeptor vermittelte Depression des SC EPSPs. Dies ist bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass Rezeptoren der D2-ähnlichen Rezeptor-Familie eine höhere Sensitivität als D1/D5-Rezeptoren gegenüber Dopamin aufweisen, allerdings auch schneller desensitivieren (Rosen et al, 2015). So könnte die verwendete Dopaminkonzentration zu unterschiedlichen experimentellen Ergebnissen führen. Rosen et al. (2015) erzeugten in ihren Experimenten unterschiedliche Konzentrationen an endogen freigesetztem Dopamin durch optogenetische Stimulation. Hohe Stimulationsstärken führten zu der bereits beschriebenen verzögerten synaptischen Potenzierung über D1/D5-Rezeptoren, während niedrigere Stimulationsstärken durch eine D4-Rezeptor abhängige Verstärkung der Feed Forward Inhibition (FFI) zu einer Depression der synaptischen Übertragung führten. Interessanterweise testeten Rosen et al. (2015) auch die Badapplikation von Dopamin, die keine Effekte auf die synaptische Transmission der SC-CA1-Synapsen zeigte. Damit replizierten sie die Ergebnisse einer größeren Gruppe von

Veröffentlichungen, die wie wir weder für Dopamin noch verschiedene Rezeptoragonisten und -Antagonisten (inklusive SCH23390 und SKF38393) Auswirkungen auf die SC-CA1 Synapsen nachweisen konnten und den oben genannten Artikeln entgegenstehen (Ito 2007; Otmakhova und Lisman 1999, 1998, 1996; Lemon und Manahan-Vaughan 2006; Roggenhofer et al. 2010; Mockett et al. 2007; Mockett et al. 2004; Swanson-Park et al. 1999) .

Auch in früheren Experimenten unserer eigenen Gruppe konnte kein akuter dopaminerger Effekt auf die Schaffer-Kollateralsynapse nachgewiesen werden (Edelmann und Lessmann 2011). Eine mögliche Erklärung für diese uneinheitlichen Beobachtungen liegt in einer hypothetischen regional unterschiedlichen Funktion dopaminerger Afferenzen im Maus-Hippocampus. Sowohl die Verteilung der Rezeptoren als auch dopaminerger Fasern entlang der dorsoventralen Achse wird als inhomogen beschrieben, wobei noch kein Konsens über die genaue Verteilung besteht (Edelmann und Lessmann 2018). In den bisherigen Original-Publikationen wurde die Frage einer Regionsspezifität möglicher Effekte nicht adressiert. In den meisten Fällen ist den Veröffentlichungen nicht zu entnehmen, an welchem Pol des Hippocampus die Versuche durchgeführt wurden. Aus diesem Grund war die Ausgangsfragestellung dieser Arbeit, ob sich durch Beachtung regionaler Unterschiede scheinbare Widersprüche in der Literatur auflösen lassen. Unsere Versuchsergebnisse schließen sich den Arbeiten an, die keine dopaminerge Modulation der SC-CA1 Transmission nachgewiesen haben. Dies galt für alle drei untersuchten Hippocampusregionen (d.h. DH, IH, VH). Bislang nichtbeachtete regionale Unterschiede als mögliche Ursache der widersprüchlichen Beobachtungen in der Literatur konnten wir in dieser Arbeit also nicht bestätigen. Die Frage, weshalb anders als in vielen Publikationen und der vorliegenden Arbeit auch immer wieder auch dopaminerge Effekte auf die synaptische Transmission der CA1-Schaffer-Kollateralsynapsen beschrieben wurden, muss vorerst unbeantwortet bleiben. Mögliche Erklärungsansätze werden in Abschnitt 4.2.4 diskutiert.

4.2.3 Effekte von dopaminerger Modulation auf passive Membraneigenschaften

Eingangswiderstand und Ruhemembranpotential sind wichtige Kenngrößen der neuronalen Erregbarkeit. Außer einer Erhöhung des Eingangswiderstandes im VH/IH und DH nach Applikation des D1/D5-Antagonisten SCH23390 (s. Abschnitt 3.4, oben diskutiert) zeigten sich in unseren Versuchen weder nach kurz- oder langfristiger Applikation von Dopamin (s. Abschnitt 3.2) oder dem D1/D5-Agonisten SKF38393 (s. Abschnitt 3.3) und SCH23390 (s. Abschnitt 3.4) systematische Effekte für R_{in} oder RMP. Diese Ergebnisse stimmen mit vorherigen Messungen unserer Arbeitsgruppe überein (Edelmann und Lessmann 2011). Auch Veröffentlichungen anderer Arbeitsgruppen bestätigen diese Aussage (Hsu 1996; Rosen et al. 2015; Ito 2007; Swant et al. 2008; Bender et al. 2010).

Einige Arbeiten berichteten über eine Abnahme des R_{in} , begleitet von einer Hyper – oder Depolarisation des RMPs. Diese Studien wurden an Meerschweinchen (Benardo und Prince 1982; Berretta et al. 1990) bzw. unter Verwendung des PI-abhängigen D1/D5-Rezeptoragonisten SKF83959 durchgeführt (Chu et al. 2010; Zhou et al. 2014). Chu et al führten dies auf eine Modulation des Kationenstroms I_h zurück, die unabhängig von der cAMP-Signalkaskade und unter Umständen durch eine direkte Interaktion der Substanz mit den vermittelnden Ionenkanälen (*HCN channels*) zurückzuführen war. Es ergeben sich also aufgrund der verwendeten Versuchstiere bzw. Substanzen deutliche Einschränkungen der Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit.

Zwei Publikationen berichteten über sehr inkonsistente Effekte bezüglich R_{in} und RMP nach Dopaminapplikation in Versuchen an Hirnschnitten von Ratten (Stanzione et al. 1984; Gribkoff und Ashe 1984). Ungefähr die Hälfte der Zellen zeigten nach einer initialen Hyperpolarisation des Membranpotentials eine späte Depolarisation, während andere Zellen keinerlei Veränderungen zeigten. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass es wahrscheinlich kein homogenes Ansprechen von CA1 Pyramidenzellen auf das Katecholamin gibt, möglicherweise aufgrund von Unterschieden in der Rezeptorexpression oder intrazellulärer Signalkaskaden. Dies könnte teilweise erklären, wieso ein so großes, schwierig zu interpretierendes Spektrum an Beobachtungen in Veröffentlichungen über eine dopaminerge Modulation von basalen elektrophysiologischen Eigenschaften von Pyramidenzellen im Hippocampus besteht.

4.2.4 Diskussion möglicher Einflussfaktoren bei der Untersuchung der dopaminergen Modulation von Nervenzellen

Außer einer gesteigerten Erregbarkeit nach akuter Blockade von D1/D5-Rezeptoren im ventralen und dorsalen Hippocampuspol sahen wir in unseren Versuchen keine systematischen Effekte von Dopamin oder D1/D5-Agonisten auf die basalen elektrophysiologischen Eigenschaften der CA1-Pyramidenzellen sowie der Schaffer-kollateralen des Maus-Hippocampus. Eine Einschätzung dieser Ergebnisse ist vor dem Hintergrund großer Inhomogenitäten in der existierenden Literatur sehr schwierig. Was aber macht die dopaminerge Neuromodulation zu einem derart schwer bestimmbareren Themenfeld? Verschiedene Faktoren tragen zur Komplexität der Fragestellung bezüglich einer Rolle dieses Katecholamins in der Signalverarbeitung im Hippocampus bei.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurden fünf verschiedene Dopaminrezeptoren beschrieben, eingeteilt in die Familie der D1-ähnlichen Rezeptoren (D1 und D5 Rezeptoren, gekoppelt an stimulatorische G-Proteine) und D2-ähnlichen Rezeptoren (D2, D3 und D4 Rezeptoren, gekoppelt an inhibitorische G-

Proteine) (Neve et al. 2004). Darüber hinaus sind für D1-Rezeptoren alternative Signalwege über Phosphatidyl-Inositol Signalkaskaden beschrieben. Diese Rezeptorenfamilien mit zum Teil gegensätzlicher Wirkung weisen unterschiedliche Affinitäten zu Dopamin auf. Rezeptoren mit höherer Affinität zeigen außerdem eine verstärkte Desensitisierung bei hohen Dopaminkonzentrationen (Rosen et al. 2015).

Im Rahmen der Badapplikation wird das gesamte im Schnitt vorhandene Netzwerk einer gewählten Dopaminkonzentration ausgesetzt. Das in der Literatur gewählte Spektrum liegt zwischen 0.3 μM (Hsu 1996) und 250 μM (Huang und Kandel 1995). Für Schwankungen dieser Größenordnung ist sehr schwer abzuschätzen, ob eine Aktivierung vergleichbarer Rezeptorsubtypen erfolgt. Noch schwieriger wird die Beurteilung im Falle älterer Arbeiten. Klassische Applikationsformen wie *Microdrop*-Applikation oder Ionophorese erlauben allenfalls eine sehr ungenaue Bestimmung der letztlich im Bad erreichten Konzentrationen (Stanzione et al. 1984; Gribkoff und Ashe 1984).

Unsere Arbeitsgruppe wie auch viele aktuelle Publikationen verwenden mittlere Konzentrationen im Bereich von 10-20 μM . Ob dies tatsächlich den physiologischen Konzentrationen im Maus-Hippocampus entspricht, ist Mangels voltametrischer Daten bis heute nicht eindeutig geklärt, ebenso wenig die Frage, ob sich hieraus eine Spezifität für bestimmte Rezeptorsubtypen ergibt. Zu vermutender Weise schwanken die Dopaminlevel im Maus-Hippocampus in Abhängigkeit von der Freisetzung aus dopaminergen Afferenzen. Für die in den Hippocampus projizierenden VTA-Neurone sind beispielsweise verschiedene Aktivitätsmuster beschrieben, aus denen unterschiedlich hohe Dopaminkonzentrationen im synaptischen Spalt resultieren (Ito 2007; Rosen et al. 2015). Rosen et al wiesen über optogenetische Stimulation dopaminergere Fasern im Stratum radiatum nach, dass durch unterschiedliche präsynaptische Aktivitätsmuster über Freisetzung unterschiedlicher Dopaminkonzentrationen verschiedene Rezeptorsubtypen im Hippocampus aktiviert werden können. Hierdurch kam es auch zu deutlich unterschiedlichen Auswirkungen auf die synaptische Transmission der Schafferkolateral-CA1 Synapsen. Die nicht geklärte Frage bezüglich physiologischer Dopaminkonzentrationen und eventuell daraus resultierender Rezeptorspezifität erschwert also die Vergleichbarkeit vieler Veröffentlichungen deutlich. Dies gilt nicht nur für Dopamin, sondern auch die verschiedenen Dopaminagonisten und -Antagonisten, deren wirksame Konzentrationen zum Teil noch deutlich schlechter einschätzbar sind. Eine weitere Erhöhung der Komplexität dieser Fragestellung ergibt sich aus der Unsicherheit, ob Konzentrationen einer Substanz in der Badlösung mit lokalen Konzentrationen im Schnitt gleichzusetzen sind. Chu et al. (2010) beobachteten einen deutlich schnelleren Wirkeintritt in dissoziierten Hippocampuszellkulturen als im Hirnschnitt derselben Spezies nach Applikation eines D1/D5-Agonisten. Sowohl Abbau der Substanz im Schnitt durch Enzyme (Monoaminoxidase B, Katecholaminmethyltransferase), eine enzymatische Aufnahme in die Präsynapse oder auch eine fehlende Diffusion in den Schnitt könnten die Wirkung beeinträchtigen.

Die verschiedenen Rezeptoren im Hippocampus weisen keine homogene Verteilung auf. Dies gilt sowohl für die longitudinale als auch die radiale und transversale Achse (Edelmann und Lessmann 2018). Auch dopaminerge Fasern zeigen kein homogenes Verteilungsmuster. Verschiedene Arbeiten belegen, dass Dopamin schichtspezifische Effekte auf synaptische Eingänge hat. Während nach Badapplikation von Dopamin die Schaffer-kollateraltransmission unbeeinflusst bleibt, wurde die synaptische Transmission des Tractus Perforans auf die CA1-Pyramidenzellen unterdrückt (Rosen et al. 2015; Ito 2007; Otmakhova und Lisman 1999). Interessanterweise zeigten Rosen et al, dass eine optogenetische Stimulation dopaminerger Fasern im Gegensatz zur Badapplikation zu entgegengesetzten Effekten führte. Dies führten sie unter anderem auf das Fehlen dopaminerger Afferenzen im Stratum oriens zurück, sodass die Badapplikation hier möglicherweise noradrenerge Rezeptoren mitaktivierte. Diese Ergebnisse zeigen, dass Auswirkungen des Neuromodulators Dopamin auf die Pyramidenzellen lokal sehr spezifisch sein können. Eine generalisierte Anwendung im ganzen Schnitt über die Badlösung wird dem nicht gerecht und kann Ergebnisse deutlich beeinflussen.

Die unterschiedliche Verteilung von Dopaminrezeptoren im Hippocampus betrifft auch unterschiedliche Zelltypen. Einige Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass inhibitorische Interneurone über die Aktivierung von Rezeptoren der D2-ähnlichen Familie indirekt die synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen modulieren. Eine Blockade der GABAergen Transmission wie in unseren Versuchen, aber auch einigen anderen Veröffentlichungen (Zhou et al. 2014; Yang 2000; Roggenhofer et al. 2010) erschwert hierdurch die Vergleichbarkeit mit anderen Studien deutlich. In Zukunft ist eine sorgfältige Evaluation der Bedeutung der GABAergen Interneurone im Hippocampus für die Auswirkungen von Dopamin auf die Signalverarbeitung erforderlich.

Ähnlich wie für die GABAerge synaptische Transmission sind für das dopaminerge System altersabhängige Veränderungen beschrieben worden. Noriyama et al. (2006) beschrieben für Ratten eine ausgeprägte Inhibition des Schaffer-kollateral EPSCs in der zweiten Lebenswoche, die ab der 6. Lebenswoche kaum noch nachvollziehbar war. Vor dem Hintergrund der enormen Plastizität des ZNS in frühen Entwicklungsphasen scheint es wahrscheinlich, dass gerade für junge Versuchstiere das Alter eine große Rolle in der Vergleichbarkeit der Daten spielt. Mit 25-35 Tagen befanden unsere Versuchstiere sich noch in dieser sehr plastischen Periode. Insbesondere da viele ältere Publikationen kein genaues Alter ihrer Versuchstiere angeben, können auch hierin mögliche Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse begründet liegen.

Auch grundsätzliche Unterschiede in der Versuchsdurchführung wie verwendete Versuchstiere (Ratten, Mäuse oder Meerschweinchen) sowie angewandte Messtechniken (Feldpotentiale, *Patch-Clamp*-Messungen oder scharfe Mikroelektroden) tragen zur schwierigen Vergleichbarkeit bei.

Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Faktor dieser Diversität zu adressieren. Regionalen Unterschiede bezüglich dopaminerger Afferenzen und Rezeptorexpression entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus sind vielfach beschrieben, allerdings konnte auch hier bislang kein einheitliches Bild gefunden werden (Edelmann und Lessmann 2018). Unsere Versuche sollten sich dieser Fragestellung aus einer funktionellen Perspektive nähern. In unseren Untersuchungen sahen wir keinerlei regionspezifischen Effekte auf die basale zelluläre Elektrophysiologie der CA1 Pyramidenzellen durch Dopamin oder einen D1/D5-Agonisten. Die beschriebene erhöhte Erregbarkeit nach der Applikation des D1/D5-Antagonisten SCH23390 (s. insbesondere Abschnitt 4.2.1) wurde sowohl im ventral/intermediären als auch dorsalen Hippocampus beobachtet. Insgesamt konnten wir also keinen funktionellen Gradienten der dopaminergen Neuromodulation von CA1 Pyramidenzellen und der Schaffer-kollateral – CA1 Transmission nachweisen.

Um die Frage der funktionellen Bedeutung von dopaminerger Signaltransduktion im Hippocampus zu adressieren, sind zukünftig weitere Untersuchungen nötig. Neben einer genaueren pharmakologischen Charakterisierung der eingesetzten Pharmaka, ihrer Rezeptoren und erreichten Konzentrationen im Schnitt können hier optogenetische Stimulationsmethoden als weniger artifizielle Anwendung genauere Auskunft über die physiologische Rolle des Katecholamins geben. Auch mögliche weitere Einflussgrößen wie eine Beteiligung der Interneurone, Alter der Versuchstiere und mögliche regionspezifische Unterschiede entlang aller drei beschriebenen Gradienten des Hippocampus benötigen eine systematische Abklärung, um die widersprüchliche Datenlage zu klären.

5 Zusammenfassung

Die zunehmende Erkenntnis der funktionellen Untergliederung des Hippocampus führt zu einem steigenden Interesse an regionalen Unterschieden in der Informationsverarbeitung auf Einzelzellebene. Aus diesem Grund war das Ziel dieser Arbeit, die basalen elektrophysiologischen Eigenschaften distaler CA1-Pyramidenzellen und die synaptische Transmission der Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Maus-Hippocampus und ihre regionale Modifikation durch Dopamin zu charakterisieren.

Hierzu haben wir zunächst durch *Patch-Clamp*-Experimente in akuten Hippocampusschnitten aktive (Feuerverhalten und Aktionspotentialcharakteristika) sowie passive (R_{in} , RMP) Parameter der intrinsischen Erregbarkeit im ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus bestimmt. Die synaptische Transmission wurde durch Input-Output-Kurven, PPR und EPSP Charakteristika untersucht. Darüber hinaus wurde überprüft, ob die genannten Parameter durch die akute (ca. 1-3Minuten) oder

langfristige (mindestens anderthalb Stunden) Applikation von Dopamin, dem D1/D5-Rezeptor Agonisten SKF38393 oder dem D1/D5-Rezeptor Antagonisten SCH23390 beeinflusst wurden.

Die aktiven und passiven Membraneigenschaften zeigten sich in den drei Regionen identisch. Die synaptische Transmission dagegen nahm in ihrer Effizienz von dorsal nach ventral zu. Die von dorsal nach ventral kleiner werdende PPR lässt eine Zunahme der TRP als Teil der Ursache vermuten. Durch frühere Arbeiten wird der von uns gefundene Gradient der PPR durchweg bestätigt, allerdings beschreiben wir erstmalig einen Gradienten in der basalen synaptischen Übertragung. Ursächlich für diesen Unterschied könnten beispielsweise eine unterschiedliche Zugänglichkeit der Schafferterkollaterale durch den verwendeten Schnittwinkel oder die Blockade von GABA A-Rezeptoren unter unseren Versuchsbedingungen sein. Zur Klärung dieser Frage sind in Zukunft weitere Versuche notwendig.

Weder Dopamin noch der D1/D5-Agonist SKF38393 zeigten Einfluss auf die basalen elektrophysiologischen Zelleigenschaften oder die synaptische Transmission in einer der drei Hippocampusregionen, weder in kurz- noch in langfristiger Badapplikation. Damit konnte unsere Hypothese, dass widersprüchliche Angaben in der Literatur über die Effekte von Dopamin und D1/D5-Agonisten auf die basale Elektrophysiologie von CA1-Pyramidenzellen auf die Nichtbeachtung regionaler Unterschiede zurückzuführen sind, unter unseren Versuchsbedingungen nicht bestätigt werden.

Der D1/D5-Rezeptor Antagonist SCH23390 hatte in akuter Applikation keinen Effekt auf die synaptische Übertragung, steigerte aber in beiden Hippocampuspolen die intrinsische Erregbarkeit bis zum Auftreten von Depolarisationsblöcken. Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass ein konstanter endogener Dopamintonus für die Regulation eines basalen Erregbarkeitsniveaus notwendig ist. Allerdings kann auch eine Blockade von Kaliumkanälen (GIRK-Kanäle) als Ursache des Effektes nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Zur Klärung dieser Frage und zur Auflösung der widersprüchlichen Datenlage sind in Zukunft weitere Versuche notwendig. Beispielsweise sollte unter intakter Inhibition eine Beteiligung GABAerger Interneurone in der Fragestellung überprüft werden. Auch physiologischere Applikationsarten von Dopamin wie die Verwendung optogenetischer Stimulationsverfahren könnten hilfreich sein, um zu einer besseren Einschätzung der Situation zu gelangen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Ambrée O., H. Richter, N. Sachser, L. Lewejohann, E. Dere, M. A. de Souza Silva et al.: **Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease.** In: *Neurobiology of Aging* 30 (8), S. 1192–1204 (2009). DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010.
- (2) Babiec W. E., S. A. Jami, R. Guglietta, P. B. Chen, T. J. O'Dell: **Differential Regulation of NMDA Receptor-Mediated Transmission by SK Channels Underlies Dorsal-Ventral Differences in Dynamics of Schaffer Collateral Synaptic Function.** In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (7), S. 1950–1964 (2017). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3196-16.2017.
- (3) Bannerman D. M., J. N. P. Rawlins, S. B. McHugh, R. M. J. Deacon, B. K. Yee, T. Bast et al.: **Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety.** In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 28 (3), S. 273–283 (2004). DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.03.004.
- (4) Bardo M. T.: **Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens.** In: *Critical reviews in neurobiology* 12 (1-2), S. 37–67 (1998). DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v12.i1-2.30.
- (5) Barnett M. W., P. M. Larkman: **The action potential.** In: *Practical neurology* 7 (3), S. 192–197 (2007).
- (6) Beaulieu J.-M., R. R. Gainetdinov: **The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors.** In: *Pharmacol Rev* 63 (1), S. 182–217 (2011). DOI: 10.1124/pr.110.002642.
- (7) Benardo L. S., D. A. Prince: **Dopamine action on hippocampal pyramidal cells.** In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2 (4), S. 415–423 (1982).
- (8) Bender K. J., C. P. Ford, L. O. Trussell: **Dopaminergic modulation of axon initial segment calcium channels regulates action potential initiation.** In: *Neuron* 68 (3), S. 500–511 (2010). DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.026.
- (9) Berretta N., F. Berton, R. Bianchi, M. Capogna, W. Francesconi, M. Brunelli: **Effects of dopamine, D-1 and D-2 dopaminergic agonists on the excitability of hippocampal CA1 pyramidal cells in guinea pig.** In: *Experimental brain research* 83 (1), S. 124–130 (1990). DOI: 10.1007/bf00232200.
- (10) Binder M. D., N. Hirokawa, U. Windhorst: **Encyclopedia of Neuroscience** Berlin, Heidelberg Springer Berlin Heidelberg (2009).
- (11) Broussard J. I., K. Yang, A. T. Levine, T. Tsetsenis, D. Jenson, F. Cao et al.: **Dopamine Regulates Aversive Contextual Learning and Associated In Vivo Synaptic Plasticity in the Hippocampus.** In: *Cell Reports* 14 (8), S. 1930–1939 (2016). DOI: 10.1016/j.celrep.2016.01.070.
- (12) Bryan A. Strange, Menno P. Witter, Ed S. Lein, Edvard I. Moser: **Functional organization of the hippocampal longitudinal axis.** In: *Nature Reviews Neuroscience* 15 (10), S. 655–669. DOI: 10.1038/nrn3785.

- (13) Budde T., S. Meuth:
Fragen und Antworten zu den Neurowissenschaften. 1. Aufl. Bern Huber (2003).
- (14) Buzsáki G., E. I. Moser:
Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. In: *Nat Neurosci* 16 (2), S. 130–138 (2013). DOI: 10.1038/nn.3304.
- (15) Cembrowski M. S., J. L. Bachman, L. Wang, K. Sugino, B. C. Shields, N. Spruston:
Spatial Gene-Expression Gradients Underlie Prominent Heterogeneity of CA1 Pyramidal Neurons. In: *Neuron* 89 (2), S. 351–368 (2016). DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.013.
- (16) Cembrowski M. S., N. Spruston:
Heterogeneity within classical cell types is the rule: lessons from hippocampal pyramidal neurons. In: *Nature reviews. Neuroscience* 20 (4), S. 193–204 (2019). DOI: 10.1038/s41583-019-0125-5.
- (17) Cenquizca L. A., L. W. Swanson:
Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. In: *Brain Research Reviews* 56 (1), S. 1–26 (2007). DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.002.
- (18) Cepeda C., K. P. S. Murphy, M. Parent, M. S. Levine:
The role of dopamine in Huntington's disease. In: *Progress in brain research* 211, S. 235–254 (2014). DOI: 10.1016/B978-0-444-63425-2.00010-6.
- (19) Charuchinda C., P. Supavilai, M. Karobath, J. M. Palacios:
Dopamine D2 receptors in the rat brain: autoradiographic visualization using a high-affinity selective agonist ligand. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 7 (5), S. 1352–1360 (1987).
- (20) Chu H.-Y., Q. Gu, G.-Z. Jin, G.-Y. Hu, X. Zhen:
Electrophysiological effects of SKF83959 on hippocampal CA1 pyramidal neurons: potential mechanisms for the drug's neuroprotective effects. In: *PloS one* 5 (10) (2010). DOI: 10.1371/journal.pone.0013118.
- (21) Chu H.-Y., Q. Wu, S. Zhou, X. Cao, A. Zhang, G.-Z. Jin et al.:
SKF83959 suppresses excitatory synaptic transmission in rat hippocampus via a dopamine receptor-independent mechanism. In: *Journal of neuroscience research* 89 (8), S. 1259–1266 (2011). DOI: 10.1002/jnr.22653.
- (22) Davies C. H., G. L. Collingridge:
Regulation of EPSPs by the synaptic activation of GABAB autoreceptors in rat hippocampus. In: *The Journal of Physiology* 496 (2), S. 451–470 (1996). DOI: 10.1113/jphysiol.1996.sp021698.
- (23) Dedovic K., A. Duchesne, J. Andrews, V. Engert, J. C. Pruessner:
The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. In: *NeuroImage* 47 (3), S. 864–871 (2009). DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.074.
- (24) Dehaene S., J. P. Changeux:
Reward-dependent learning in neuronal networks for planning and decision making. In: *Progress in brain research* 126, S. 217–229 (2000). DOI: 10.1016/S0079-6123(00)26016-0.

- (25) Deller T.:
Histologie. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie. 5. Auflage. Hg. v. Ulrich Welsch und Wolfgang Kummer München Elsevier. Online verfügbar unter <https://institut.elsevier-library.de/product/lehrbuch-histologie-5> (2018).
- (26) Dolorfo C. L., D. G. Amaral:
Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus. In: *The Journal of comparative neurology* 398 (1), S. 25–48 (1998).
- (27) Dong H. W., G. D. Petrovich, L. W. Swanson:
Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. In: *Brain research. Brain research reviews* 38 (1-2), S. 192–246 (2001). DOI: 10.1016/s0165-0173(01)00079-0.
- (28) Dong H.-W., L. W. Swanson:
Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic, and behavioral aspects of energy balance. In: *The Journal of comparative neurology* 494 (1), S. 142–178 (2006). DOI: 10.1002/cne.20788.
- (29) Dong H.-W., L. W. Swanson, L. Chen, M. S. Fanselow, A. W. Toga:
Genomic-anatomic evidence for distinct functional domains in hippocampal field CA1. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (28), S. 11794–11799 (2009). DOI: 10.1073/pnas.0812608106.
- (30) Dougherty K. A.:
Differential developmental refinement of the intrinsic electrophysiological properties of CA1 pyramidal neurons from the rat dorsal and ventral hippocampus. In: *Hippocampus* (2019). DOI: 10.1002/hipo.23152.
- (31) Dougherty K. A., T. Islam, D. Johnston:
Intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurones from the rat dorsal and ventral hippocampus. In: *The Journal of Physiology* 590 (22), S. 5707–5722 (2012). DOI: 10.1113/jphysiol.2012.242693.
- (32) Dubovyk V., D. Manahan-Vaughan:
Less means more: The magnitude of synaptic plasticity along the hippocampal dorso-ventral axis is inversely related to the expression levels of plasticity-related neurotransmitter receptors. In: *Hippocampus* 28 (2), S. 136–150 (2018). DOI: 10.1002/hipo.22816.
- (33) Edelman E., V. Lessmann:
Dopamine Modulates Spike Timing-Dependent Plasticity and Action Potential Properties in CA1 Pyramidal Neurons of Acute Rat Hippocampal Slices. In: *Front. Syn. Neurosci.* 3 (2011). DOI: 10.3389/fnsyn.2011.00006.
- (34) Edelman E., V. Lessmann:
Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks. In: *Cell and tissue research* 373 (3), S. 711–727 (2018). DOI: 10.1007/s00441-018-2800-7.
- (35) Fanselow M. S., H.-W. Dong:
Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? In: *Neuron* 65 (1), S. 7–19 (2010). DOI: 10.1016/j.neuron.2009.11.031.

- (36) Ferbinteanu J., R. J. McDonald:
Dorsal/ventral hippocampus, fornix, and conditioned place preference. In: *Hippocampus* 11 (2), S. 187–200 (2001). DOI: 10.1002/hipo.1036.
- (37) Fischer P. A.:
Treatment strategies in Parkinson's disease after a quarter century experiences with L-DOPA therapy. In: *Journal of neural transmission. Supplementum* 46, S. 381–389 (1995).
- (38) Frotscher M., W. Kahle:
Taschenatlas der Anatomie in 3 Bänden. 3 Nervensystem und Sinnesorgane. 8., korrigierte Aufl. 3 Bände New York - Stuttgart Georg Thieme Verlag (2002).
- (39) Gangarossa G., S. Longueville, D. de Bundel, J. Perroy, D. Hervé, J.-A. Girault, E. Valjent:
Characterization of dopamine D1 and D2 receptor-expressing neurons in the mouse hippocampus. In: *Hippocampus* 22 (12), S. 2199–2207 (2012). DOI: 10.1002/hipo.22044.
- (40) Gasbarri A., M. G. Packard, E. Campana, C. Pacitti:
Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. In: *Brain research bulletin* 33 (4), S. 445–452 (1994a). DOI: 10.1016/0361-9230(94)90288-7.
- (41) Gasbarri A., A. Sulli, M. G. Packard:
The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 21 (1), S. 1–22 (1997). DOI: 10.1016/s0278-5846(96)00157-1.
- (42) Gasbarri A., C. Verney, R. Innocenzi, E. Campana, C. Pacitti:
Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. In: *Brain Research* 668 (1-2), S. 71–79 (1994b). DOI: 10.1016/0006-8993(94)90512-6.
- (43) Geiller T., M. Fattahi, J.-S. Choi, S. Royer:
Place cells are more strongly tied to landmarks in deep than in superficial CA1. In: *Nat Commun* 8 (1), S. 1951 (2017). DOI: 10.1038/ncomms14531.
- (44) Ghanbarian E., F. Motamedi:
Ventral tegmental area inactivation suppresses the expression of CA1 long term potentiation in anesthetized rat. In: *PloS one* 8 (3), e58844 (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0058844.
- (45) Gray J. A.:
The neuropsychology of anxiety. An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system Oxford, New York Clarendon Press; Oxford University Press (Oxford psychology series) (1982).
- (46) Gribkoff V. K., J. H. Ashe:
Modulation by dopamine of population spikes in area CA1 hippocampal neurons elicited by paired stimulus pulses. In: *Cellular and molecular neurobiology* 4 (2), S. 177–183 (1984). DOI: 10.1007/bf00711003.
- (47) Grilli M., E. Nisoli, M. Memo, C. Missale, P. Spano:
Pharmacological characterization of D1 and D2 dopamine receptors in rat limbocortical areas. II. Dorsal hippocampus. In: *Neuroscience Letters* 87 (3), S. 253–258 (1988). DOI: 10.1016/0304-3940(88)90457-0.

- (48) Groenewegen H. J., E. V.-V. der Zee, A. te Kortschot, M. P. Witter:
Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. In: *Neuroscience* 23 (1), S. 103–120 (1987). DOI: 10.1016/0306-4522(87)90275-2.
- (49) Groessl F., T. Munsch, S. Meis, J. Griessner, J. Kaczanowska, P. Pliota et al.:
Dorsal tegmental dopamine neurons gate associative learning of fear. In: *Nat Neurosci* 21 (7), S. 952–962 (2018). DOI: 10.1038/s41593-018-0174-5.
- (50) Hamill O. P., A. Marty, E. Neher, B. Sakmann, F. J. Sigworth:
Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. In: *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 391 (2), S. 85–100 (1981). DOI: 10.1007/bf00656997.
- (51) Hammad H., J. J. Wagner:
Dopamine-mediated disinhibition in the CA1 region of rat hippocampus via D3 receptor activation. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 316 (1), S. 113–120 (2006). DOI: 10.1124/jpet.105.091579.
- (52) Hargreaves E. L., G. Rao, I. Lee, J. J. Knierim:
Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. In: *Science (New York, N.Y.)* 308 (5729), S. 1792–1794 (2005). DOI: 10.1126/science.1110449.
- (53) Henke P. G.:
Hippocampal pathway to the amygdala and stress ulcer development. In: *Brain research bulletin* 25 (5), S. 691–695 (1990). DOI: 10.1016/0361-9230(90)90044-z.
- (54) Hönigsperger C., M. Marosi, R. Murphy, J. F. Storm:
Dorsoventral differences in Kv7/M-current and its impact on resonance, temporal summation and excitability in rat hippocampal pyramidal cells. In: *The Journal of Physiology* 593 (7), S. 1551–1580 (2015). DOI: 10.1113/jphysiol.2014.280826.
- (55) Hörtnagl H., M. L. Berger, G. Sperk, C. Piffl:
Regional heterogeneity in the distribution of neurotransmitter markers in the rat hippocampus. In: *Neuroscience* 45 (2), S. 261–272 (1991). DOI: 10.1016/0306-4522(91)90224-c.
- (56) Hsu K. S.:
Characterization of dopamine receptors mediating inhibition of excitatory synaptic transmission in the rat hippocampal slice. In: *Journal of Neurophysiology* 76 (3), S. 1887–1895 (1996). DOI: 10.1152/jn.1996.76.3.1887.
- (57) Huang Y. Y., E. R. Kandel:
D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92 (7), S. 2446–2450 (1995). DOI: 10.1073/pnas.92.7.2446.
- (58) Hunsaker M. R., R. P. Kesner:
Dissociations across the dorsal–ventral axis of CA3 and CA1 for encoding and retrieval of contextual and auditory-cued fear. In: *Neurobiology of Learning and Memory* 89 (1), S. 61–69 (2008). DOI: 10.1016/j.nlm.2007.08.016.
- (59) Ishikawa K., T. Ott, J. L. McGaugh:
Evidence for dopamine as a transmitter in dorsal hippocampus. In: *Brain Research* 232 (1), S. 222–226 (1982). DOI: 10.1016/0006-8993(82)90630-8.

- (60) Ito H. T.:
Frequency-dependent gating of synaptic transmission and plasticity by dopamine. In: *Front. Neural Circuits* 1 (2007). DOI: 10.3389/neuro.04.001.2007.
- (61) Jacobson L., R. Sapolsky:
The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In: *Endocrine reviews* 12 (2), S. 118–134 (1991). DOI: 10.1210/edrv-12-2-118.
- (62) Jay T. M.:
Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. In: *Progress in neurobiology* 69 (6), S. 375–390 (2003). DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00085-6.
- (63) Jones B. F., M. P. Witter:
Cingulate cortex projections to the parahippocampal region and hippocampal formation in the rat. In: *Hippocampus* 17 (10), S. 957–976 (2007). DOI: 10.1002/hipo.20330.
- (64) Jung M. W., S. I. Wiener, B. L. McNaughton:
Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14 (12), S. 7347–7356 (1994).
- (65) Kalivas P. W., M. Nakamura:
Neural systems for behavioral activation and reward. In: *Current opinion in neurobiology* 9 (2), S. 223–227 (1999). DOI: 10.1016/s0959-4388(99)80031-2.
- (66) Kaphzan H., K. J. O'Riordan, K. P. Mangan, J. M. Levenson, K. Rosenblum:
NMDA and dopamine converge on the NMDA-receptor to induce ERK activation and synaptic depression in mature hippocampus. In: *PloS one* 1, e138 (2006). DOI: 10.1371/journal.pone.0000138.
- (67) Kempadoo K. A., E. V. Mosharov, S. J. Choi, D. Sulzer, E. R. Kandel:
Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 113 (51), S. 14835–14840 (2016). DOI: 10.1073/pnas.1616515114.
- (68) Kempainen N., M. Laine, M. P. Laakso, V. Kaasinen, K. Nägren, T. Vahlberg et al.:
Hippocampal dopamine D2 receptors correlate with memory functions in Alzheimer's disease. In: *The European journal of neuroscience* 18 (1), S. 149–154 (2003). DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02716.x.
- (69) Kishi T., T. Tsumori, K. Ono, S. Yokota, H. Ishino, Y. Yasui:
Topographical organization of projections from the subiculum to the hypothalamus in the rat. In: *The Journal of comparative neurology* 419 (2), S. 205–222 (2000). DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(20000403)419:2<205::aid-cne5>3.0.co;2-0.
- (70) Kishi T., T. Tsumori, S. Yokota, Y. Yasui:
Topographical projection from the hippocampal formation to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat. In: *The Journal of comparative neurology* 496 (3), S. 349–368 (2006). DOI: 10.1002/cne.20919.
- (71) Kjelstrup K. B., T. Solstad, V. H. Brun, T. Hafting, S. Leutgeb, M. P. Witter et al.:
Finite scale of spatial representation in the hippocampus. In: *Science (New York, N.Y.)* 321 (5885), S. 140–143 (2008). DOI: 10.1126/science.1157086.

- (72) Kjelstrup K. G., F. A. Tuvnes, H.-A. Steffenach, R. Murison, E. I. Moser, M.-B. Moser:
Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (16), S. 10825–10830 (2002). DOI: 10.1073/pnas.152112399.
- (73) Kouvaros S., C. Papatheodoropoulos:
Major dorsoventral differences in the modulation of the local CA1 hippocampal network by NMDA, mGlu5, adenosine A2A and cannabinoid CB1 receptors. In: *Neuroscience* 317 (Suppl 1), S. 47–64 (2016). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.059.
- (74) Kuzhikandathil E. V., G. S. Oxford:
Classic D1 dopamine receptor antagonist R-(+)-7-chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride (SCH23390) directly inhibits G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels. In: *Molecular pharmacology* 62 (1), S. 119–126 (2002). DOI: 10.1124/mol.62.1.119.
- (75) Lemon N., D. Manahan-Vaughan:
Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (29), S. 7723–7729 (2006). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1454-06.2006.
- (76) Lenz D., K. Krauel, J. Schadow, L. Baving, E. Duzel, C. S. Herrmann:
Enhanced gamma-band activity in ADHD patients lacks correlation with memory performance found in healthy children. In: *Brain Research* 1235 (4), S. 117–132 (2008). DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.023.
- (77) Levy F.:
Synaptic Gating and ADHD: A Biological Theory of Comorbidity of ADHD and Anxiety. In: *Neuropsychopharmacol* 29 (9), S. 1589–1596 (2004). DOI: 10.1038/sj.npp.1300469.
- (78) Maggio N., M. Segal:
Unique regulation of long term potentiation in the rat ventral hippocampus. In: *Hippocampus* 17 (1), S. 10–25 (2007). DOI: 10.1002/hipo.20237.
- (79) Maggio R., G. Aloisi, E. Silvano, M. Rossi, M. J. Millan:
Heterodimerization of dopamine receptors: new insights into functional and therapeutic significance. In: *Parkinsonism & related disorders* 15 Suppl 4, S2-7 (2009). DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70826-0.
- (80) Maguire E. A., N. Burgess, J. G. Donnett, R. S. Frackowiak, C. D. Frith, J. O'Keefe:
Knowing where and getting there: a human navigation network. In: *Science (New York, N.Y.)* 280 (5365), S. 921–924 (1998). DOI: 10.1126/science.280.5365.921.
- (81) Malenka R. C., R. A. Nicoll:
Dopamine decreases the calcium-activated afterhyperpolarization in hippocampal CA1 pyramidal cells. In: *Brain Research* 379 (2), S. 210–215 (1986). DOI: 10.1016/0006-8993(86)90773-0.
- (82) Malik R., K. A. Dougherty, K. Parikh, C. Byrne, D. Johnston:
Mapping the electrophysiological and morphological properties of CA1 pyramidal neurons along the longitudinal hippocampal axis. In: *Hippocampus* 26 (3), S. 341–361 (2016). DOI: 10.1002/hipo.22526.

- (83) Marcellin B., Z. Liu, Y. Chen, A. S. Lewis, A. Becker, S. McClelland et al.:
Dorsoventral differences in intrinsic properties in developing CA1 pyramidal cells. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (11), S. 3736–3747 (2012). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5870-11.2012.
- (84) Maren S., M. S. Fanselow:
Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15 (11), S. 7548–7564 (1995).
- (85) Maren S., W. G. Holt:
Hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats: muscimol infusions into the ventral, but not dorsal, hippocampus impair the acquisition of conditional freezing to an auditory conditional stimulus. In: *Behavioral neuroscience* 118 (1), S. 97–110 (2004). DOI: 10.1037/0735-7044.118.1.97.
- (86) Medin T., S. G. Owe, J. E. Rinholm, M. Larsson, T. Sagvolden, J. Storm-Mathisen, L. H. Bergersen:
Dopamine D5 receptors are localized at asymmetric synapses in the rat hippocampus. In: *Neuroscience* 192, S. 164–171 (2011). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.056.
- (87) Medin T., J. E. Rinholm, S. G. Owe, T. Sagvolden, A. Gjedde, J. Storm-Mathisen, L. H. Bergersen:
Low dopamine D5 receptor density in hippocampus in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). In: *Neuroscience* 242 (Suppl. 8), S. 11–20 (2013). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.036.
- (88) Menezes J., N. Alves, S. Borges, R. Roehrs, J. de Carvalho Myskiw, C. R. G. Furini et al.:
Facilitation of fear extinction by novelty depends on dopamine acting on D1-subtype dopamine receptors in hippocampus. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 112 (13), E1652–E1658 (2015). DOI: 10.1073/pnas.1502295112.
- (89) Micale V., J. Stepan, A. Jurik, F. A. Pamplona, R. Marsch, F. Drago et al.:
Extinction of avoidance behavior by safety learning depends on endocannabinoid signaling in the hippocampus. In: *Journal of Psychiatric Research* 90, S. 46–59 (2017). DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.002.
- (90) Milior G., M. A. Di Castro, L. P. Sciarria, S. Garofalo, I. Branchi, D. Ragozzino et al.:
Electrophysiological Properties of CA1 Pyramidal Neurons along the Longitudinal Axis of the Mouse Hippocampus. In: *Scientific reports* 6, S. 38242 (2016). DOI: 10.1038/srep38242.
- (91) Mizuseki K., K. Diba, E. Pastalkova, G. Buzsáki:
Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. In: *Nat Neurosci* 14 (9), S. 1174–1181 (2011). DOI: 10.1038/nn.2894.
- (92) Mockett B. G., W. M. Brooks, W. P. Tate, W. C. Abraham:
Dopamine D1/D5 receptor activation fails to initiate an activity-independent late-phase LTP in rat hippocampus. In: *Brain Research* 1021 (1), S. 92–100 (2004). DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.039.
- (93) Mockett B. G., D. Guévremont, J. M. Williams, W. C. Abraham:
Dopamine D1/D5 receptor activation reverses NMDA receptor-dependent long-term depression in rat hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (11), S. 2918–2926 (2007). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0838-06.2007.

- (94) Moser M. B., E. I. Moser, E. Forrest, P. Andersen, R. G. Morris:
Spatial learning with a minilab in the dorsal hippocampus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92 (21), S. 9697–9701 (1995). DOI: 10.1073/pnas.92.21.9697.
- (95) Neve K. A., J. K. Seamans, H. Trantham-Davidson:
Dopamine receptor signaling. In: *Journal of receptor and signal transduction research* 24 (3), S. 165–205 (2004). DOI: 10.1081/rrs-200029981.
- (96) Neves G., S. F. Cooke, T. V. P. Bliss:
Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. In: *Nat Rev Neurosci* 9 (1), S. 65–75 (2008). DOI: 10.1038/nrn2303.
- (97) Noriyama Y., Y. Ogawa, H. Yoshino, M. Yamashita, T. Kishimoto:
Dopamine profoundly suppresses excitatory transmission in neonatal rat hippocampus via phosphatidylinositol-linked D1-like receptor. In: *Neuroscience* 138 (2), S. 475–485 (2006). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.11.032.
- (98) Numberger M., A. Draguhn:
Patch-clamp-Technik Heidelberg, Berlin, Oxford Spektrum, Akad. Verl. (Labor im Fokus) (1996).
- (99) O'Carroll C. M., S. J. Martin, J. Sandin, B. Freguelli, R. G.M. Morris:
Dopaminergic modulation of the persistence of one-trial hippocampus-dependent memory. In: *Learning & Memory* 13 (6), S. 760–769 (2006). DOI: 10.1101/lm.321006.
- (100) O'Keefe J., J. Dostrovsky:
The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. In: *Brain Research* 34 (1), S. 171–175 (1971). DOI: 10.1016/0006-8993(71)90358-1.
- (101) O'Keefe J., A. Speakman:
Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. In: *Experimental brain research* 68 (1), S. 1–27 (1987). DOI: 10.1007/bf00255230.
- (102) Oliva A., A. Fernández-Ruiz, G. Buzsáki, A. Berényi:
Spatial coding and physiological properties of hippocampal neurons in the Cornu Ammonis subregions. In: *Hippocampus* 26 (12), S. 1593–1607 (2016). DOI: 10.1002/hipo.22659.
- (103) Otmakhova N. A., J. E. Lisman:
D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16 (23), S. 7478–7486 (1996).
- (104) Otmakhova N. A., J. E. Lisman:
D1/D5 dopamine receptors inhibit depotentiation at CA1 synapses via cAMP-dependent mechanism. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18 (4), S. 1270–1279 (1998).
- (105) Otmakhova N. A., J. E. Lisman:
Dopamine selectively inhibits the direct cortical pathway to the CA1 hippocampal region. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (4), S. 1437–1445 (1999).

- (106) Otmakhova N. A., J. E. Lisman:
Dopamine, serotonin, and noradrenaline strongly inhibit the direct perforant path-CA1 synaptic input, but have little effect on the Schaffer collateral input. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 911, S. 462–464 (2000). DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06746.x.
- (107) Papatheodoropoulos C.:
Higher intrinsic network excitability in ventral compared with the dorsal hippocampus is controlled less effectively by GABAB receptors. In: *BMC Neurosci* 16 (1), S. 373 (2015a). DOI: 10.1186/s12868-015-0213-z.
- (108) Papatheodoropoulos C.:
Striking differences in synaptic facilitation along the dorsoventral axis of the hippocampus. In: *Neuroscience* 301, S. 454–470 (2015b). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.029.
- (109) Papatheodoropoulos C.:
Electrophysiological evidence for long-axis intrinsic diversification of the hippocampus. In: *Front Biosci* 23 (1), S. 109–145 (2018). DOI: 10.2741/4584.
- (110) Papatheodoropoulos C., G. Kostopoulos:
Dorsal-ventral differentiation of short-term synaptic plasticity in rat CA1 hippocampal region. In: *Neuroscience Letters* 286 (1), S. 57–60 (2000). DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01084-3.
- (111) Pedarzani P., J. F. Storm:
Dopamine modulates the slow Ca(2+)-activated K⁺ current IAHP via cyclic AMP-dependent protein kinase in hippocampal neurons. In: *Journal of Neurophysiology* 74 (6), S. 2749–2753 (1995). DOI: 10.1152/jn.1995.74.6.2749.
- (112) Perreault M. L., A. Hasbi, B. F. O'Dowd, S. R. George:
Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: emerging neurobiology and disease relevance. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39 (1), S. 156–168 (2014). DOI: 10.1038/npp.2013.148.
- (113) Pockett S.:
Dopamine changes the shape of action potentials in hippocampal pyramidal cells. In: *Brain Research* 342 (2), S. 386–390 (1985). DOI: 10.1016/0006-8993(85)91143-6.
- (114) Pohle W., T. Ott, P. Müller-Welde:
Identification of neurons of origin providing the dopaminergic innervation of the hippocampus. In: *Journal für Hirnforschung* 25 (1), S. 1–10 (1984).
- (115) Pothuizen H. H. J., W.-N. Zhang, A. L. Jongen-Rêlo, J. Feldon, B. K. Yee:
Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. In: *The European journal of neuroscience* 19 (3), S. 705–712 (2004). DOI: 10.1111/j.0953-816x.2004.03170.x.
- (116) Pschyrembel, Willibald; Witzel, Simone; Dornblüth, Otto (Hg.):
Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 261., neu bearb. und erw. Aufl. de Gruyter Berlin (2007).
- (117) Puighermanal E., L. Cutando, J. Boubaker-Vitre, E. Honoré, S. Longueville, D. Hervé, E. Valjent:
Anatomical and molecular characterization of dopamine D1 receptor-expressing neurons of the mouse CA1 dorsal hippocampus. In: *Brain Struct Funct* 222 (4), S. 1897–1911 (2017). DOI: 10.1007/s00429-016-1314-x.

Raghavan M., D. Fee, P. E. Barkhaus:

Chapter 1 - Generation and propagation of the action potential. In: Kerry H. Levin und Patrick Chauvel (Hg.): *Clinical neurophysiology (Handbook of clinical neurology, 160)*, S. 3–22. Elsevier Amsterdam, Netherlands (2019).

(119) Reymann K., W. Pohle, P. Müller-Welde, T. Ott:

Dopaminergic innervation of the hippocampus: evidence for midbrain raphe neurons as the site of origin. In: *Biomedica biochimica acta* 42 (10), S. 1247–1255 (1983).

(120) Roggenhofer E., P. Fidzinski, J. Bartsch, F. Kurz, O. Shor, J. Behr:

Activation of dopamine D1/D5 receptors facilitates the induction of presynaptic long-term potentiation at hippocampal output synapses. In: *European Journal of Neuroscience* 32 (4), S. 598–605 (2010). DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07312.x.

(121) Rosen Z. B., S. Cheung, S. A. Siegelbaum:

Midbrain dopamine neurons bidirectionally regulate CA3-CA1 synaptic drive. In: *Nat Neurosci* 18 (12), S. 1763–1771 (2015). DOI: 10.1038/nn.4152.

(122) Rossato J. I., L. R. M. Bevilacqua, I. Izquierdo, J. H. Medina, M. Cammarota:

Dopamine controls persistence of long-term memory storage. In: *Science (New York, N.Y.)* 325 (5943), S. 1017–1020 (2009). DOI: 10.1126/science.1172545.

(123) Routh B. N., D. Johnston, K. Harris, R. A. Chitwood:

Anatomical and electrophysiological comparison of CA1 pyramidal neurons of the rat and mouse. In: *Journal of Neurophysiology* 102 (4), S. 2288–2302 (2009). DOI: 10.1152/jn.00082.2009.

(124) Scatton B., H. Simon, M. Le Moal, S. Bischoff:

Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. In: *Neuroscience Letters* 18 (2), S. 125–131 (1980). DOI: 10.1016/0304-3940(80)90314-6.

(125) Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (Hg.):

Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium. Springer-Verlag GmbH. Sonderausgabe der 31. Auflage Springer Berlin (2017).

(126) Scoville W. B., B. Milner:

Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 20 (1), S. 11–21 (1957). DOI: 10.1136/jnnp.20.1.11.

(127) Shivarama Shetty M., S. Gopinadhan, S. Sajikumar:

Dopamine D1/D5 receptor signaling regulates synaptic cooperation and competition in hippocampal CA1 pyramidal neurons via sustained ERK1/2 activation. In: *Hippocampus* 26 (2), S. 137–150 (2016). DOI: 10.1002/hipo.22497.

(128) Sil'kis I. G.:

The role of dopamine-dependent negative feedback in the hippocampus-basal ganglia-thalamus-hippocampus loop in the extinction of responses. In: *Neurosci Behav Physi* 38 (4), S. 399–405 (2008). DOI: 10.1007/s11055-008-0057-4.

(129) Smith C. C., R. W. Greene:

CNS dopamine transmission mediated by noradrenergic innervation. In: *Journal of Neuroscience* 32 (18), S. 6072–6080 (2012). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6486-11.2012.

- (130) Souza Caetano K. A. de, A. R. de Oliveira, M. L. Brandão:
Dopamine D2 receptors modulate the expression of contextual conditioned fear: role of the ventral tegmental area and the basolateral amygdala. In: *Behavioural pharmacology* 24 (4), S. 264–274 (2013). DOI: 10.1097/FBP.0b013e32836356c4.
- (131) Stanzione P., P. Calabresi, N. Mercuri, G. Bernardi:
Dopamine modulates CA1 hippocampal neurons by elevating the threshold for spike generation: An in vitro study. In: *Neuroscience* 13 (4), S. 1105–1116 (1984). DOI: 10.1016/0306-4522(84)90291-4.
- (132) Strange B. A., M. P. Witter, E. S. Lein, E. I. Moser:
Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. In: *Nature reviews. Neuroscience* 15 (10), S. 655–669 (2014). DOI: 10.1038/nrn3785.
- (133) Swanson L., W. Cowan:
Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. In: *Science* 189 (4199), S. 303–304 (1975). DOI: 10.1126/science.49928.
- (134) Swanson-Park J.L., C.M. Coussens, S.E. Mason-Parker, C.R. Raymond, E.L. Hargreaves, M. Dragunow et al.:
A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and β -adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. In: *Neuroscience* 92 (2), S. 485–497 (1999). DOI: 10.1016/S0306-4522(99)00010-X.
- (135) Swant J., M. Stramiello, J. J. Wagner:
Postsynaptic dopamine D3 receptor modulation of evoked IPSCs via GABA(A) receptor endocytosis in rat hippocampus. In: *Hippocampus* 18 (5), S. 492–502 (2008). DOI: 10.1002/hipo.20408.
- (136) Tamamaki N., Y. Nojyo:
Preservation of topography in the connections between the subiculum, field CA1, and the entorhinal cortex in rats. In: *J. Comp. Neurol.* 353 (3), S. 379–390 (1995). DOI: 10.1002/cne.903530306.
- (137) Tarazi F. I., N. S. Kula, R. J. Baldessarini:
Regional distribution of dopamine D4 receptors in rat forebrain. In: *NeuroReport* 8 (16), S. 3423–3426 (1997). DOI: 10.1097/00001756-199711100-00001.
- (138) Thompson C. L., S. D. Pathak, A. Jeromin, L. L. Ng, C. R. MacPherson, M. T. Mortrud et al.:
Genomic anatomy of the hippocampus. In: *Neuron* 60 (6), S. 1010–1021 (2008). DOI: 10.1016/j.neuron.2008.12.008.
- (139) Tritsch N. X., B. L. Sabatini:
Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. In: *Neuron* 76 (1), S. 33–50 (2012). DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.023.
- (140) van Strien N. M., N. L. M. Cappaert, M. P. Witter:
The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (4), S. 272–282 (2009). DOI: 10.1038/nrn2614.
- (141) Verney C., M. Baulac, B. Berger, C. Alvarez, A. Vigny, K. B. Helle:
Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of

- young and adult rat.** In: *Neuroscience* 14 (4), S. 1039–1052 (1985). DOI: 10.1016/0306-4522(85)90275-1.
- (142) Watabe-Uchida M., N. Eshel, N. Uchida:
Neural Circuitry of Reward Prediction Error. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 40 (1), S. 373–394 (2017). DOI: 10.1146/annurev-neuro-072116-031109.
- (143) Wei X., T. Ma, Y. Cheng, C. C.Y. Huang, X. Wang, J. Lu, J. Wang:
Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. In: *Addiction Biology* 23 (2), S. 569–584 (2018). DOI: 10.1111/adb.12512.
- (144) Williams S., N. Mmbaga, S. Chirwa:
Dopaminergic D1 receptor agonist SKF 38393 induces GAP-43 expression and long-term potentiation in hippocampus in vivo. In: *Neuroscience Letters* 402 (1-2), S. 46–50 (2006). DOI: 10.1016/j.neulet.2006.03.075.
- (145) Wise R. A., P. P. Rompre:
Brain dopamine and reward. In: *Annual review of psychology* 40, S. 191–225 (1989). DOI: 10.1146/annurev.ps.40.020189.001203.
- (146) Witter M. P., F. G. Wouterlood, P. A. Naber, T. van Haften:
Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 911, S. 1–24 (2000). DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x.
- (147) Yang S. N.:
Sustained enhancement of AMPA receptor- and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D1/D5 receptor activation in the hippocampus: an essential role of postsynaptic Ca²⁺. In: *Hippocampus* 10 (1), S. 57–63 (2000). DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:1<57::AID-HIPO6>3.0.CO;2-0.
- (148) Yao W.-D., R. D. Spealman, J. Zhang:
Dopaminergic signaling in dendritic spines. In: *Biochemical Pharmacology* 75 (11), S. 2055–2069 (2008). DOI: 10.1016/j.bcp.2008.01.018.
- (149) Zhang W. N., T. Bast, J. Feldon:
The ventral hippocampus and fear conditioning in rats: different anterograde amnesias of fear after infusion of N-methyl-D-aspartate or its noncompetitive antagonist MK-801 into the ventral hippocampus. In: *Behavioural brain research* 126 (1-2), S. 159–174 (2001). DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00256-x.
- (150) Zhou S.-l., H.-Y. Chu, G.-Z. Jin, J.-m. Cui, X.-c. Zhen:
Effects of SKF83959 on the excitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons: a modeling study. In: *Acta Pharmacol Sin* 35 (6), S. 738–751 (2014). DOI: 10.1038/aps.2014.23.
- (151) Zucker R. S., W. G. Regehr:
Short-term synaptic plasticity. In: *Annual review of physiology* 64, S. 355–405 (2002). DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547.

7 Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Dopaminerge Modulation der neuronalen Erregbarkeit und der basalen synaptischen Transmission in CA1-Pyramidenzellen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus

im Institut für Physiologie

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. rer nat Volkmar Leßmann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Celle, den

Swantje Beythien

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Publikationen

Poster (mit Abstract)

Swantje Beythien, Elke Edelmann, Volkmar Leßmann:

Gradients of intrinsic excitability and dopaminergic modulation in CA1 pyramidal neurons of the mouse hippocampus

In: 11th Forum of Neuroscience (FENS 2018), Berlin, July 7 – 11, 2018

Swantje Beythien, Elke Edelmann, Volkmar Leßmann:

Electrophysiological properties of CA1 pyramidal neurons and their dopaminergic modulation along the longitudinal hippocampal axis

In: 13th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society, Göttingen, März 20-23, 2019

Artikel:

Cepeda-Prado EA[#], Khodaie B[#], Quiceno GD, Beythien S, Edelmann E*, Lessmann V*:

Calcium-Permeable AMPA Receptors Mediate Timing-Dependent LTP Elicited by Low Repeat Coincident Pre- and Postsynaptic Activity at Schaffer Collateral-CA1 Synapses.

In: Cereb Cortex. 2021 Sep 9: bhab306. doi: 10.1093/cercor/bhab306. Epub ahead of print. PMID: 34498663.

Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen: [#],*

11 Anhang und Verzeichnisse

11.1 Grafikverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Maus-Hippocampus	3
Abbildung 2: Die Achsen des Maus-Hippocampus	5
Abbildung 3: Beispiele verschiedener Patchkonfigurationen.	16
Abbildung 4 : Darstellung der Schnittführung bei der Präparation transversaler Schnitte.	16
Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Messplatzes.....	19
Abbildung 6 : Aktionspotentialfrequenzen entlang der dorsoventralen Achse des Maus-Hippocampus	26
Abbildung 7: Synaptische Übertragung an Schafferkolateral-CA1 Synapsen entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.	28
Abbildung 8: Auswirkung von Dopamin in konstanter Applikation auf die Aktionspotentialfrequenzen entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.	30
Abbildung 9: Dopamin in langfristige Applikation (90-360 min) zeigt keine Effekte auf die synaptische Transmission von Schafferkolateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus.....	33
Abbildung 10: Aktionspotentialfrequenzen im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.	34
Abbildung 11: Synaptische Übertragung an Schafferkolateral-CA1 Synapsen im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.....	35
Abbildung 12: Aktionspotentialfrequenzen im ventralen und dorsalen Hippocampus unter Langzeitapplikation (90-360 min) von 10 μ M SKF38393.	37
Abbildung 13: Synaptische Übertragung im ventralen und dorsalen Hippocampus unter Langzeitapplikation (90-360 min) von 10 μ M SKF38393.	39
Abbildung 14: Aktionspotentialfrequenzen unter akuter Applikation von 10 μ M SKF38393 im dorsalen Hippocampus.....	41
Abbildung 15: Auswirkungen der akuten Applikation von 10 μ M SKF38393 auf die synaptische Übertragung im dorsalen Hippocampus.	42
Abbildung 16: Aktionspotentialfrequenzen im ventralen/intermediären und dorsalen Hippocampus nach akutem Einwaschen (Einwirkzeit 30 sec -25 min) von 10 μ M SCH23390.....	43
Abbildung 17: Synaptische Übertragung im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 10 μ M SCH23390.	45

11.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der extrazellulären Lösungen.	18
Tabelle 2: Zusammensetzung der Intrazellulärlösung.....	18
Tabelle 3: Aktionspotentialparameter der CA1-Pyramidenzellen entlang des longitudinalen Gradienten.....	27
Tabelle 4: EPSP-Charakteristika von Schaffer-kollateral-CA1 Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus.....	28
Tabelle 5: Wirkung von Dopamin in langfristiger Applikation (90-360 min) auf die Aktionspotentialparameter entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.....	31
Tabelle 6: Dopaminerge Effekte bei langfristiger Applikation (90-360 min) auf das gemittelte EPSP im ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus.	32
Tabelle 7: Aktionspotentialparameter im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.	35
Tabelle 8: EPSP Charakteristika der basalen synaptischen Übertragung im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.	36
Tabelle 9: Auswirkungen der langfristigen (90-360 min) sowie akuten (30 sec -25 min) Applikation von 10 μ M SKF38393 auf die Aktionspotentialparameter im ventralen und dorsalen Hippocampus.....	38
Tabelle 10: EPSP Charakteristika im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von 10 μ M SKF38393.....	40
Tabelle 11: Aktionspotentialcharakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 10 μ M SCH23390.	44
Tabelle 12: EPSP - Charakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 10 μ M SCH23390.....	46
Tabelle 13: Statistische Angaben zu den Aktionspotentialparametern entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus.....	82
Tabelle 14: Statistische Angaben: EPSP Charakteristika von Schaffer-Kollateral-Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus.....	82
Tabelle 15: Statistische Angaben: Die PPR entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.....	83
Tabelle 16: Statistische Angaben: Maximale Aktionspotentialfrequenzen unter Langzeitapplikation (90-360 min) von Dopamin entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.....	83
Tabelle 17: Statistische Angaben: Langzeitwirkung (90-360 min) von Dopamin auf die Aktionspotentialparameter entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.....	84
Tabelle 18: Statistische Angaben: Dopamin-abhängige langfristige (90-360 min) Effekte auf das gemittelte EPSP im ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus.....	84
Tabelle 19: Statistische Angaben: Dopamin zeigt keine langfristigen Effekte (90-360 min) auf die synaptische Transmission entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus...	85
Tabelle 20: Statistische Angaben Aktionspotentialparameter im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.	86

Tabelle 21: Statistische Angaben: EPSP Charakteristika im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.	86
Tabelle 22: Statistische Angaben: PPR im intermediären Hippocampus unter akuter (30 sec - 25 min) Applikation von 20 μ M Dopamin.	87
Tabelle 23: Statistische Angaben Aktionspotentialparameter im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von SKF38393.	87
Tabelle 24: Statistische Angaben EPSP Charakteristika im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von SKF38393.	88
Tabelle 25: Statistische Angaben: PPR im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von SKF38393.	89
Tabelle 26: Statistische Angaben: Aktionspotentialcharakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter (30 sec -25 min) Applikation von SCH23390.....	90
Tabelle 27: Statistische Angaben zu den EPSP - Charakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter (30 sec -25 min) Applikation von SCH23390.....	90
Tabelle 28: Stochastische Angaben: PPR im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter (30 sec -25 min) Applikation von SCH23390.	91

11.3 Statistische Angaben

11.3.1 Statistische Angaben: Elektrophysiologische Charakterisierung der CA1-Pyramidenzelle entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus

Tabelle 13: Statistische Angaben zu den Aktionspotentialparametern entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH (n = 19/12)	92.91 \pm 1.2	0.25 \pm 0.01	0.90	0.96 \pm 0.03	183.16 \pm 15.62	-53.8 \pm 0.62 ^b
IH (n = 25/13)	90.64 \pm 2.24	0.28 \pm 0.01	$\pm 0.02^a$	0.99 \pm 0.02	182.4 \pm 8.97	
DH (n = 20/16)	96.63 \pm 2.36	0.24 \pm 0.01	0.83 \pm 0.03 ^a	0.92 \pm 0.02	174.00 \pm 11.97	-56.0 \pm 0.60 ^b
	Kruskal-Wallis, Chi-Square(2) = 5.1146, p = 0.0775	Kruskal-Wallis, Chi-Square(2) = 4.3359, p = 0.1144	Kruskal-Wallis, Chi-Square(1) = 7.8145, p = 0.0052	Kruskal-Wallis, Chi-Square(2) = 5.0890, p = 0.0785	ANOVA, F(2) = 0.1726, p = 0.8419	Kruskal-Wallis, Chi-Square(1) = 7.5755, p = 0.0059

Tabelle 14: Statistische Angaben: EPSP Charakteristika von Schaffer-Kollateral-Synapsen entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteilheit (V/s)	EPSP Anstiegszeit (ms)	EPSP Rückbildungszeit (ms)
VH (n/N = 19/12)	6.45 \pm 0.67 ^{a,b}	1.30 \pm 0.15 ^{c,d}	5.42 \pm 0.25	57.6 \pm 2.98
IH (n/N = 24/13)	4.33 \pm 0.25 ^a	0.89 \pm 0.06 ^c	5.88 \pm 0.35	52.11 \pm 2.06
DH (n/N = 20/14)	4.10 \pm 0.36 ^b	0.86 \pm 0.09 ^d	5.81 \pm 0.26	53.21 \pm 1.58
	Kruskal-Wallis, Chi-Square(2) = 9.4546, p = 0.0089	ANOVA, F(2) = 6.0251, p = 0.0041, post-hoc student's t-Test	Kruskal-Wallis, Chi-Square(2) = 1.4597, p = 0.4820	Kruskal-Wallis, Chi-Square(2) = 3.0333, p = 0.2194

Tabelle 15: Statistische Angaben: Die PPR entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	PPR 20 ms	PPR 50 ms	PPR 100 ms	PPR 200 ms
VH (n/N = 19/12)	1.61 \pm 0.08 ^a	1.70 \pm 0.09 ^c	1.27 \pm 0.07 ^e	1.20 \pm 0.06
IH (n/N = 24/13)	1.90 \pm 0.11 ^b	2.11 \pm 0.17 ^d	1.58 \pm 0.11 ^f	1.40 \pm 0.10
DH (n/N = 20/14)	2.37 \pm 0.13 ^{ab}	2.57 \pm 0.17 ^{cd}	2.16 \pm 0.16 ^{ef}	1.53 \pm 0.11
	ANOVA, F(2) = 10.8891, p < 0.001, post-hoc student's t-Test	ANOVA, F(2) = 7.3366, p = 0.0014, post-hoc student's t-Test	ANOVA, F(2) = 13.7004, p < 0.0001, post-hoc student's t-Test	ANOVA, F(2) = 2.8887, p = 0.0634, post-hoc student's t-Test

11.3.2 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch Dopamin (langfristige Applikation, 90-360 min) – Statistische Angaben

Tabelle 16: Statistische Angaben: Maximale Aktionspotentialfrequenzen unter Langzeitapplikation (90-360 min) von Dopamin entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

Gruppe	VH	IH	DH
Dopamin 20 μM	26.18 \pm 1.82 (n=11)	28.10 \pm 1.50 (n=11)	31.1 \pm 1.29 (n=10)
Vit C 40 μM	23.45 \pm 1.57 (n=11)	27 \pm 1.53 (n=10)	29.36 \pm 1.74 (n=11)
Aktionspotentialfrequenz bei 180 pA Stimulationsstärke (Hz)	Statistik		
	t-Test, t = 1.13389, p = 0.270	Kruskal-Wallis, Chi-square(1) = 0.08, p = 0.777	t-Test, t = 0.7862, p = 0.441

Tabelle 17: Statistische Angaben: Langzeitwirkung (90-360 min) von Dopamin auf die Aktionspotentialparameter entlang der dorsoventralen Achse des Hippocampus.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH Dopamin (n/N = 11/3)	91.8 \pm 2.2	0.24 \pm 0.01	0.94 \pm 0.035	1.01 \pm 0.02	218.2 \pm 25.8	-52.12 \pm 0.84
VH VitC (n/N = 11/4)	91.1 \pm 2.9	0.24 \pm 0.01	0.98 \pm 0.03	1.01 \pm 0.02	187.3 \pm 19.3	-52.89 \pm 0.68
Statistik	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.023, p = 0.974	t-Test, t = -0.36241, p = 0.721	t-Test, t = -1.05837, p = 0.303	t-Test, t = -0.06613, p = 0.948	t-Test, t = 0.95937, p = 0.349	t-Test, t = 0.72562, p = 0.476
IH Dopamin (n/N = 11/4)	96.7 \pm 1.6	0.23 \pm 0.01	0.93 \pm 0.03	0.96 \pm 0.03	178.2 \pm 16.3	-54.54 \pm 0.84
IH VitC (n/N = 10/4)	96.6 \pm 2.1	0.25 \pm 0.01	1.00 \pm 0.02	1.01 \pm 0.03	152.0 \pm 26.2	-56.09 \pm 0.62
Statistik	t-Test, t = 0.05144, p = 0.960	t-Test, t = -1.39901, p = 0.178	t-Test, t = -2.04638, p = 0.055	t-Test, t = -1.34577, p = 0.194	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 2.798, p = 0.09	t-Test, t = 1.45391, p = 0.162
DH Dopamin (n/N = 10/3)	99.8 \pm 1.4	0.22 \pm 0.01	0.86 \pm 0.02	0.94 \pm 0.03	148.0 \pm 15.0	-56.18 \pm 0.91
DH VitC (n/N = 11/4)	100.1 \pm 1.5	0.22 \pm 0.01	0.85 \pm 0.02	0.91 \pm 0.02	160.0 \pm 14.0	-55.27 \pm 0.90
Statistik	t-Test, t = -0.18627, p = 0.854	t-Test, t = -0.26962, p = 0.79	t-Test, t = 0.52513, p = 0.610	t-Test, t = 0.74823, p = 0.463	t-Test, t = -0.58582, p = 0.565	t-Test, t = -0.70535, p = 0.489

Tabelle 18: Statistische Angaben: Dopamin-abhängige langfristige (90-360 min) Effekte auf das gemittelte EPSP im ventralen, intermediären und dorsalen Hippocampus.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteilheit (V/s)	EPSP Anstiegszeit (ms)	EPSP Rückbildungszeit (ms)
VH Dopamin (n/N = 11/3)	3.64 \pm 0.81	0.76 \pm 0.23	5.17 \pm 0.27	54.97 \pm 2.23
VH VitC (n/N = 11/4)	3.38 \pm 0.34	0.65 \pm 0.07	4.78 \pm 0.17	55.94 \pm 2.02
Statistik	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.475, p = 0.491	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.57, p = 0.450	t-Test, t = 1.19293, p = 0.247	t-Test, t = -0.32487, p = 0.749

IH Dopamin (n/N = 11/4)	3.95 ± 0.47	0.84 ± 0.13	5.06 ± 0.33	48.78 ± 1.97 ^a
IH VitC (n/N = 10/4)	4.01 ± 0.82	0.71 ± 0.14	5.59 ± 0.30	57.06 ± 3.01 ^a
Statistik	Kruskal-Wallis, Chi-square(1) = 0.179, p = 0.673	Kruskal-Wallis, Chi-square(1) = 0.714, p = 0.398	t-Test, t = -1.16943, p = 0.256	t-Test, t = -2.34138, p = 0.030
DH Dopamin (n/N = 10/3)	3.1 ± 0.28	0.69 ± 0.08	5.62 ± 0.35	52.02 ± 1.67
DH VitC (n/N = 11/4)	3.29 ± 0.48	0.76 ± 0.15	5.60 ± 0.44	50.27 ± 1.97
Statistik	t-Test, t = 1.02867, p = 0.317	t-Test, t = -1.40436, p = 0.177	t-Test, t = 0.63555, p = 0.533	Kruskal-Wallis, Chi-square(1) = 0.243, p = 0.622

Tabelle 19: Statistische Angaben: Dopamin zeigt keine langfristigen Effekte (90-360 min) auf die synaptische Transmission entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet (p < 0.05).

	PPR 20 ms	PPR 50 ms	PPR 100 ms	PPR 200 ms
VH Dopamin (n/N = 11/3)	1.52 ± 0.12	1.51 ± 0.18	1.64 ± 0.15	1.34 ± 0.12
VH VitC (n/N = 11/4)	1.63 ± 0.13	1.96 ± 0.21	1.62 ± 0.16	1.31 ± 0.042
Statistik	t-Test, t = 0.58242, p = 0.567	Kruskal-Wallis, Chi-square(1) = 3.752, p = 0.053	t-Test, t = -0.05227, p = 0.959	t-Test, t = -0.21331, p = 0.835
IH Dopamin (n/N = 11/4)	2.05 ± 0.12	1.69 ± 0.11267	1.77 ± 0.18	1.33 ± 0.15
IH VitC (n/N = 10/4)	1.88 ± 0.18	1.97 ± 0.23	1.69 ± 0.06	1.23 ± 0.08
Statistik	t-Test, t = -0.78041, p = 0.445	t-Test, t = 1.12037, p = 0.277	t-Test, t = -0.4397, p = 0.665	t-Test, t = -0.56635, p = 0.578
DH Dopamin (n/N = 10/3)	2.17 ± 0.18	2.33 ± 0.20	1.89 ± 0.08	1.45 ± 0.20
DH VitC (n/N = 11/4)	2.47 ± 0.22	1.97 ± 0.16	1.99 ± 0.14	1.35 ± 0.16
Statistik	t-Test, t = 1.02867, p = 0.317	t-Test, t = -1.40436, p = 0.176	t-Test, t = 0.63555, p = 0.533	Kruskal-Wallis, Chi-square(1) = 0.243, p = 0.622

11.3.3 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch Dopamin (akute Applikation, 30 sec -25 min) – Statistische Angaben

Tabelle 20: Statistische Angaben Aktionspotentialparameter im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH Dopamin (n/N = 8/4)	86.21 \pm 5.87	0.29 \pm 0.03	1.00 \pm 0.06	1.02 \pm 0.06	170 \pm 23.90	-45.76 \pm 1.986
VH VitC (n/N = 8/4)	90.54 \pm 4.71	0.27 \pm 0.02	0.91 \pm 0.03	1.00 \pm 0.03	185 \pm 15	-43.27 \pm 1.05
Statistik	Gepaarter Test, t = 1.2295, p = 0.259	Gepaarter Test, t = -0.86457, p = 0.416	Gepaarter Test, t = -1.40034, p = 0.204	Gepaarter Test, t = -0.56568, p = 0.589	Gepaarter Test, t = 1.07026, p = 0.320	Gepaarter Test, t = 2.07872, p = 0.076

Tabelle 21: Statistische Angaben: EPSP Charakteristika im intermediären Hippocampus unter akuter Applikation (30 sec -25 min) von 20 μ M Dopamin.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteilheit (V/s)	EPSP Anstiegszeit (ms)	EPSP Rückbildungszeit (ms)
VH Dopamin akut int (n/N = 7/4)	4.85 \pm 0.57	1.04 \pm 0.14 (n=8)	5.12 \pm 0.40	44.78 \pm 2.43 ^a
VH VitC int (n/N = 7/4)	4.29 \pm 0.35	0.98 \pm 0.12 (n=8)	5.00 \pm 0.35	48.87 \pm 3.14 ^a
Statistik	Gepaarter t - Test, t = -1.70702, p = 0.139	Gepaarter t - Test, t = -0.89018, p = 0.403	Gepaarter t - Test, t = -0.52114, p = 0.621	Gepaarter t - Test, t = 2.94366, p = 0.026

Tabelle 22: Statistische Angaben: PPR im intermediären Hippocampus unter akuter (30 sec - 25 min) Applikation von 20 µM Dopamin.

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet (p < 0.05).

	PPR 20 ms	PPR 50 ms	PPR 100 ms	PPR 200 ms
VH Dopamin akut int (n/N = 7/4)	1.99 ± 0.16	1.74 ± 0.14	1.75 ± 0.14	1.41 ± 0.19
VH VitC int (n/N = 7/4)	2.18 ± 0.16	2.30 ± 0.41	1.73 ± 0.16	1.51 ± 0.14
Statistik	Gepaarter t - Test, t = 0.85096, p = 0.42		Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 1.588, p = 0.208	Gepaarter t - Test, t = 0.41752, p = 0.69

11.3.4 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch langfristige (90-360 min) und akute Applikation von SKF38393

Tabelle 23: Statistische Angaben Aktionspotentialparameter im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von SKF38393.

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet (p < 0.05).

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH ACSF Minipumpe (n/N = 8/2)	88.6 ± 2.02 ^a	0.30 ± 0.01 ^b	0.93 ± 0.02	1.09 ± 0.03	140.0 ± 18.52	-52.26 ± 0.90
VH SKF38393(n/N = 21/7)	93.5 ± 1.25 ^a	0.25 ± 0.01 ^b	0.94 ± 0.02	1.02 ± 0.02	163.81 ± 17.5	-52.51 ± 0.80
Statistik	t-Test, t = 2.0564, p = 0.0495	t-Test, t = 3.46967, p = 0.002	t-Test, t = 0.40981, p = 0.685	t-Test, t = 1.60389, p = 0.120	Kruskal-Wallis, 1.52288Chi-square(1)= 0.422, p = 0.516	t-Test, t = 0.17829, p = 0.860
DH ACSF Minipumpe (n/N = 9/3)	101.1 ± 1.8	0.21 ± 0.01	0.78 ± 0.02	0.87 ± 0.03 ^c	153.33 ± 13.33	-56.57 ± 0.90

DH SKF38393 (n/N = 21/9)	97.5 ± 1.3	0.23 ± 0.01	±	0.80 ± 0.02	0.95 ± 0.02 ^c	160.95 ± 12.23	±	-55.55 ± 0.75
Statistik	t-Test, t = -1.58818, p = 0.123	t-Test, t = , p = 0.139		t-Test, t = 0.45945, p = 0.650	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 4.828, p = 0.028	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.002, p = 0.964		t-Test, t = 0.78331, p = 0.440
DH SKF38393 akut (n/N = 8/5)	103.24 ± 0.92	0.22 ± 0.01	±	0.86 ± 0.04	0.90 ± 0.03	130 ± 21.04 ^d	±	-57.65 ± 1.45 ^e
DH Kontrolle SKF38393 akut (n/N = 8/5)	101.94 ± 0.98	0.20 ± 0.01	±	0.85 ± 0.03	0.9 ± 0.02	157.5 ± 19.06 ^d	±	-54.83 ± 1.30 ^e
Statistik	Gepaarter t-Test, t = -1.68379, p = 0.136	Gepaarter t-Test, t = -1.8512, p = 0.107		Gepaarter t-Test, t = -0.53269, p = 0.611	Gepaarter t-Test, t = 0.10566, p = 0.919	Gepaarter t-Test, t = 3.27437, p = 0.014		Gepaarter t-Test, t = 7.91757, p < 0.001

Tabelle 24: Statistische Angaben EPSP Charakteristika im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360 min) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von SKF38393.

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet (p < 0.05).

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteilheit (V/s)	EPSP Anstiegszeit (ms)	EPSP Rückbildungszeit (ms)
VH ACSF Minipumpe (n/N = 8/2)	3.86 ± 0.40	0.67 ± 0.08	5.81 ± 0.54	51.04 ± 2.33
VH SKF38393 (n/N = 21/7)	3.76 ± 0.30	0.75 ± 0.07	5.32 ± 0.29	62.45 ± 3.33
Statistik	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.086, p = 0.770	t-Test, t = -0.56202, p = 0.579	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 1.260, p = 0.262	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 3.621, p = 0.057
DH ACSF Minipumpe (n/N = 9/3)	2.71 ± 0.27	0.64 ± 0.08	5.51 ± 0.34	55.55 ± 3.63
DH SKF38393 (n/N = 21/9)	3.74 ± 0.36	0.87 ± 0.11	5.47 ± 0.22	59.73 ± 2.61
Statistik	t-Test, t = 1.78737, p = 0.085	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 2.032, p = 0.154	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.115, p = 0.734	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 0.861, p = 0.353
DH SKF38393 akut (n/N = 7/5)	2.85 ± 0.40	0.64 ± 0.08 (n= 8)	5.64 ± 0.51	51.20 ± 5.24
DH Kontrolle SKF38393	2.33 ± 0.15	0.53 ± 0.05 (n=8)	5.37 ± 0.28	49.10 ± 3.62

akut (n/N = 7/5)	Gepaarter t-Test, t = -1.44636, p = 0.198	Gepaarter t-Test, t = -1.89267, p = 0.100	Wilcoxon-Test, z = 0.676, p=0.499	Gepaarter t-Test, t = -0.47959, p = 0.649
-------------------------	---	---	-----------------------------------	---

Tabelle 25: Statistische Angaben: PPR im ventralen und dorsalen Hippocampus unter langfristiger (90-360) und akuter (30 sec -25 min) Applikation von SKF38393.

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet (p < 0.05).

	PPR 20 ms	PPR 50 ms	PPR 100 ms	PPR 200 ms
VH ACSF Mini-pumpe (n/N = 8/2)	1.74 ± 0.15	1.85 ± 0.22	1.32 ± 0.15	1.27 ± 0.20
VH SKF38393 (n/N = 29/7)	1.61 ± 0.09	1.44 ± 0.07	1.53 ± 0.08	1.49 ± 0.09
Statistik	t-Test, t = -0.75884, p = 0.455	t-Test, t = -0.79949, p = 0.431	t-Test, t = 1.30325, p = 0.204	Kruskal-Wallis, Chi-square(1)= 1.252, p = 0.263
DH ACSF Mini-pumpe (n/N = 9/3)	2.12 ± 0.22	2.35 ± 0.25	1.84 ± 0.20	1.68 ± 0.14
DH SKF38393 (n/N = 21/9)	2.28 ± 0.18	2.16 ± 0.11	1.83 ± 0.08	1.47 ± 0.09
Statistik	t-Test, t = 0.5053, p = 0.505	t-Test, t = -2.07126, p = 0.045	t-Test, t = -0.0808, p = 0.936	t-Test, t = -1.23908, p = 0.226
DH SKF38393 akut (n/N = 7/5)	2.69 ± 0.34	2.31 ± 0.26	2.05 ± 0.23	1.43 ± 0.14
DH Kontrolle SKF38393 akut (n/N = 7/5)	2.37 ± 0.22	2.11 ± 0.22	1.97 ± 0.23	1.52 ± 0.18
Statistik	Gepaarter t-Test, t = -0.77246, p = 0.453	Gepaarter t-Test, t = -0.59055, p = 0.564	Gepaarter t-Test, t = -0.23155, p = 0.820	Gepaarter t-Test, t = 0.4335, p = 0.671

11.3.5 Modulation der elektrophysiologischen Eigenschaften entlang der longitudinalen Achse durch akute Applikation von SCH23390

Tabelle 26: Statistische Angaben: Aktionspotentialcharakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter (30 sec -25 min) Applikation von SCH23390.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	AP Amplitude (mV)	Anstiegszeit (ms)	Rückbildungszeit (ms)	Halbmaximale Breite (ms)	Rheobase (pA)	Schwelle (mV)
VH SCH23390 akut (n/N = 7/5)	88.86 \pm 8.08	0.29 \pm 0.05	0.98 \pm 0.13	1.01 \pm 0.14	154.29 \pm 72.77	-44.55 \pm 4.09 ^a
VH SCH23390 Kontrolle (n/N = 7/5)	90.32 \pm 13.68	0.26 \pm 0.05	0.94 \pm 0.09	1.00 \pm 0.06	174.29 \pm 51.27	-41.83 \pm 3.59 ^{ab}
Statistik	Wilcoxon-Test, z = -0.676, p = 0.499	Gepaarter t-Test, t = -1.73339, p = 0.134	Gepaarter t-Test, t = -1.46674, p = 0.193	Gepaarter t-Test, t = -0.16776, p = 0.872	Gepaarter t-Test, t = 1.87083, p = 0.111	Gepaarter t-Test, t = 2.8133, p = 0.031
DH SCH23390 akut (n/N = 7/6)	100.46 \pm 4.48	0.24 \pm 0.03	0.93 \pm 0.11	0.98 \pm 0.09	157.14 \pm 66.76 ^b	-47.77 \pm 2.73 ^c
DH SCH23390 Kontrolle (n/N = 7/6)	98.59 \pm 7.60	0.23 \pm 0.05	0.84 \pm 0.14	0.94 \pm 0.10	188.57 \pm 62.03 ^b	-45.87 \pm 2.52 ^c
Statistik	Gepaarter t-Test, t = -0.69953, p = 0.510	Gepaarter t-Test, t = -1.05872, p = 0.330	Gepaarter t-Test, t = -2.44008, p = 0.050	Gepaarter t-Test, t = -1.02319, p = 0.346	Gepaarter t-Test, t = 4.26028, p = 0.005	Gepaarter t-Test, t = 4.78438, p = 0.003

Tabelle 27: Statistische Angaben zu den EPSP - Charakteristika im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter (30 sec -25 min) Applikation von SCH23390.

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	EPSP Amplitude (mV)	EPSP Anstiegssteilheit (V/s)	EPSP Anstiegszeit (ms)	EPSP Rückbildungszeit (ms)
VH SCH23390 akut (n/N = 6/5)	4.26 \pm 1.30	1.09 \pm 0.19 (n=7)	5.33 \pm 1.08	5.15 \pm 2.10

VH SCH23390 Kontrolle (n/N = 6/5)	5.14 ± 1.76	1.20 ± 0.22 (n=7)	5.50 ± 1.29	7.50 ± 3.06
Statistik	Gepaarter t-Test, t = 1.35588, p = 0.233	Wilcoxon-Test, z = -0.507, p = 0.612	Gepaarter t-Test, t = 0.35002, p = 0.741	Gepaarter t-Test, t = -1.36043, p = 0.232
DH SCH23390 akut (n/N = 4/4)	5.21 ± 1.34	1.15 ± 0.18 (n=7)	6.26 ± 0.77	57.80 ± 1.86
DH SCH23390 akut Kontrolle (n/N = 4/64)	5.13 ± 1.15	1.07 ± 0.17 (n=7)	5.68 ± 1.36	54.60 ± 4.33
Statistik	Wilcoxon-Test, z = 0.0, p = 1.0	Wilcoxon-Test, z = 2.366, p = 0.18	Gepaarter t-Test, t = -0.56456, p = 0.593	Gepaarter t-Test, t = -1.12493, p = 0.304

Tabelle 28: Stochastische Angaben: PPR im ventral/intermediären und dorsalen Hippocampus unter akuter (30 sec -25 min) Applikation von SCH23390.

Werte dargestellt als Mittelwerte ± Standardfehler. N = Anzahl der Versuchstiere, n = Anzahl der Zellen. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit demselben Kleinbuchstaben gekennzeichnet ($p < 0.05$).

	PPR 20 ms	PPR 50 ms	PPR 100 ms	PPR 200 ms
VH SCH23390 akut (n/N = 6/5)	2.16 ± 0.40	1.64 ± 0.20	1.65 ± 0.16 ^a	1.54 ± 0.25
VH SCH23390 Kontrolle (n/N = 6/5)	1.63 ± 0.16	1.80 ± 0.19	1.40 ± 0.09 ^a	1.17 ± 0.10
Statistik	Wilcoxon-Test, z = 1.690, p = 0.091	Gepaarter t-Test, t = 0.58201, p = 0.582	Wilcoxon-Test, z = 2.366, p = 0.018	Wilcoxon-Test, z = 0.676, p = 0.499
DH SCH23390 akut (n/N = 4/4)	2.33 ± 0.18	2.32 ± 0.22	1.69 ± 0.08	1.78 ± 0.19
DH SCH23390 akut Kontrolle (n/N = 4/64)	2.46 ± 0.29	2.60 ± 0.30	2.34 ± 0.36	1.70 ± 0.24
Statistik	Gepaarter t-Test, t = -0.31116, p = 0.766	Gepaarter t-Test, t = 0.61819, p = 0.559	Gepaarter t-Test, t = 1.82732, p = 0.117	Wilcoxon-Test, z = 0.612, p = 0.612