



ZUSAMMENFASSUNG DER DISSERTATION

Das Molekül CHL1 (*Close Homolog of L1*) gehört zur L1-Familie der Ig-Superfamilie neuraler Zellerkennungsmoleküle. Die Deletion von CHL1 in der Maus führte im Hippocampus und im olfaktorischen Bulbus zu Fehlern in der axonalen Verschaltung. Erste verhaltensbiologische Analysen konnten bei CHL1-defizienten Tieren Unterschiede im Verhalten aufzeigen, die auf eine veränderte Informationsverarbeitung schließen lassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob das fehlerhafte neuronale Netzwerk CHL1-defizienter Tiere Prozesse der Informationsverarbeitung im Gehirn beeinflusst. Zur Überprüfung dieser Theorie wurde die Aktivität verschiedener limbischer und neokortikaler Areale CHL1-defizienter Tiere nach Stimulation mit einem neuen, vertrauten oder neutralen Geschmack untersucht. Als Aktivitätsmarker dienten neben 2-Deoxyglukose die IEGs *c-fos*, ein modulatorischer Transkriptionsfaktor, und *arg3.1/arc*, ein Effektor-Gen. Mit 2DG, einem Marker für metabolische Aktivität, konnten keine generellen Unterschiede in der Aktivierung von Hirnarealen durch geschmackliche Stimulation zwischen Wildtypen und CHL1-defizienten Tieren gefunden werden. Im Gegensatz dazu führte die Stimulation von Wildtypen mit einer neuen Lösung (*Novelty*) im Vergleich zu einer neutralen Lösung zu einer signifikant erhöhten Expression der IEGs *c-fos* und *arg3.1/arc*. Ähnlich erhöhte Expressionslevel konnten in bestimmten Hirnarealen CHL1-defizienter Tiere sowohl durch eine neue als auch eine vertraute Lösung induziert werden. Am deutlichsten wurde dieser Effekt in der Amygdala und den cingulären Kortizes. Diese gleichförmige Repräsentation neuer und vertrauter Stimuli in Arealen des *Novelty*-verarbeitenden Netzwerkes CHL1-defizienter Tiere deuten auf eine gestörte Erkennung dieser Stimuli hin. Weitere verhaltensbiologische Untersuchungen zur *Novelty*-Detektion und Familiarisierung mittels Offenfeld-Lochbrett-Test und Geruchs-Kennenlern-Test ließen dagegen keine Beeinträchtigung dieser Prozesse in Abwesenheit von CHL1 erkennen. Die Überprüfung der Funktion von Hippocampus und Amygdala durch eine klassische Angst-Konditionierung ergaben keine Hinweise auf eine grundsätzliche Störung dieser Areale. CHL1-defiziente Tiere zeigten in den genannten Tests allerdings Veränderungen im Verhalten, die darauf hindeuten, daß CHL1-defiziente Tiere Informationen nicht korrekt verarbeiten können und zum Beispiel auf angstvolle Situationen in veränderter Weise reagieren.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde untersucht, ob auch die Verwendung eines *loxP*-Cre-Rekombinase-Systems zu einer CHL1-Defizienz führt. Durch molekularbiologische, proteinbiochemische und immunhistochemische Methoden konnte gezeigt werden, daß eine zum konventionellen CHL1-*knock-out* äquivalente Mutation im CHL1-Gen zu einer Reduktion des Proteins im Gehirn von *loxP*-CMV-Cre-Tieren führte und vergleichbare axonale Projektionsfehler im Hippocampus und im olfaktorischen Bulbus auftraten.

Durch die vorliegenden Ergebnisse wird die Theorie erhärtet, daß CHL1 an der korrekten Ausbildung des neuronalen Netzwerkes beteiligt ist und das permanente Fehlen des Moleküls zu axonalen Projektionsfehlern führt. Zudem konnte erstmalig gezeigt werden, daß morphologische Veränderungen im neuronalen Netzwerk mit Veränderungen von Informationsverarbeitungsprozessen auf molekularer Ebene korrelieren, was die Verhaltensantwort von Tieren auf bestimmte Reize beeinflussen kann.

