



Bliss, T. V. P., Collingridge, G. L., Morris, R. G. M., & Reymann, K. G. (2018). Langzeitpotenzierung im Hippokampus: Entdeckung, Mechanismen und Funktion. *Neuroforum*, 24(3), 163-182. <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0059>

Publisher's PDF, also known as Version of record

License (if available):
CC BY-ND

Link to published version (if available):
[10.1515/nf-2017-0059](https://doi.org/10.1515/nf-2017-0059)

[Link to publication record in Explore Bristol Research](#)
PDF-document

This is the final published version of the article (version of record). It first appeared online via De Gruyter at DOI: 10.1515/nf-2017-0059. Please refer to any applicable terms of use of the publisher.

University of Bristol - Explore Bristol Research

General rights

This document is made available in accordance with publisher policies. Please cite only the published version using the reference above. Full terms of use are available:
<http://www.bristol.ac.uk/pure/about/ebr-terms>



Übersichtsartikel

Tim V.P. Bliss, Graham L. Collingridge, Richard G.M. Morris und Klaus G. Reymann

Langzeitpotenzierung im Hippokampus: Entdeckung, Mechanismen und Funktion

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0059>

Zusammenfassung: In diesem Übersichtsartikel blicken wir auf unsere Beiträge zur Erforschung der Eigenschaften und Mechanismen der Langzeitpotenzierung (LTP) zurück und beschreiben die wichtigsten Einflüsse auf unsere Arbeit. Wir fahren dann fort abzuwägen, ob diese Forschung ihre frühen Versprechungen erfüllt hat, eine überzeugende Darstellung der synaptischen Grundlage der Gedächtnisspeicherung zu liefern.

Schlüsselwörter: LTP; Hippokampus; NMDA-Rezeptor; Proteinsynthese; Gedächtnis

Hintergrund

Die modernen Vorstellungen bezüglich der biologischen Grundlagen des Gedächtnisses begannen mit Santiago Ramón y Cajal und der Identifizierung der Synapse als eine diskrete Entität, wo ein Neuron die Erregbarkeit eines anderen beeinflussen kann. Ramón y Cajal schlug selbst vor, dass Synapsen die Stellen sind, an denen Gedächtnisinhalte gespeichert werden. Diese Einsicht wurde daraufhin von Jerzy Konorski und Donald Hebb formalisiert. Konorski führte den Begriff „synaptische Plastizität“ für die Beschreibung der postulierten Verstärkung der konditionierten Verbindungen bei der klassischen Konditionierung ein (Konorski, 1948). Hebb's „Neurophysiologisches Postulat“ behauptete, dass koinzidente präsynaptische und postsynaptische Aktivität in der Verstärkung der sy-

naptischen Verbindungen zwischen prä- und postsynaptischer Zelle resultieren (Hebb, 1949).

Zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren Neurowissenschaftler mit einem Interesse an der neuronalen Grundlage von Gedächtnis damit beschäftigt, nach Beispielen von lang anhaltender synaptischer Plastizität in monosynaptischen – oder auf jeden Fall gut charakterisierten – neuronalen Schaltwegen im Zentralnervensystem zu suchen. Ein beliebtes Modell für Studien solcher Veränderungen in Schaltwegen des Rückenmarks war die posttetanische Potenzierung (PTP), eine transiente Verstärkung der synaptischen Effizienz nach tetanischer (Hochfrequenz-) Stimulation des präsynaptischen Neurons. Indes hielt die PTP selten länger als ein paar Minuten an (Lloyd, 1949).

Andere Wissenschaftler hatten nach Beispielen von synaptischer Plastizität im Gehirn gesucht. Eine Vorgehensweise war es, Axone mit Abfolgen von Reizen mit 10 Hz oder mehr zu stimulieren, welche in den Hippokampus projizieren. Dies resultierte in einer schnellen Zunahme der Anzahl an Zielzellen, welche Aktionspotenziale feuerten, wenn die Reizfolge weiterlief. Dieses Phänomen wurde „Frequenzpotenzierung“ genannt. Während die Effizienz eines jeden Stimulus während der Reizfolge deutlich zunahm, wobei die Zielzelle verstärkt feuerte, war jedoch die erhöhte Wirksamkeit wiederum zu kurzlebig – sie dauerte nur ein paar Minuten –, als dass man sie als potenziellen Mechanismus von Gedächtnis und Lernen betrachten konnte (Gloor et al., 1964). Danach beschrieb zwei Jahre später Terje Lømo eine Zunahme der synaptisch ausgelösten Antworten im Gyrus dentatus der hippocampalen Struktur: Diese Zunahme nach wiederholter Hochfrequenzstimulation hielt für Stunden an (Lømo, 1966).

***Korrespondenzautoren:** Tim V.P. Bliss, The Frances Crick Institute, London, UK, tim.bliss@crick.ac.uk

***Graham L. Collingridge**, Department of Physiology, University of Toronto, Canada, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, Centre for Synaptic Plasticity, University of Bristol, UK, gcollingridge@gmail.com

***Richard G.M. Morris**, Centre for Discovery Brain Sciences, Edinburgh Neuroscience, University of Edinburgh, UK, R.G.M.Morris@ed.ac.uk

***Klaus G. Reymann**, Leibniz Institute for Neurobiology and Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany, klaus.reymann@t-online.de

Feldpotenziale und LTP im Gyrus dentatus

In der Zielregion der Traktus Perforans-Fasern im Gyrus dentatus löst eine Traktus Perforans Reizsalve ein anfänglich ins Negative gehendes synaptisch generiertes Popula-

tions- oder Feldpotenzial aus, welches von einem ins Positive gehenden Spike gefolgt ist, der das nahezu synchrone Feuern der Körnerzellen wiedergibt (Abbildung 1A,B). Die Amplituden des exzitatorischen postsynaptischen Feldpotenzials (Feld-EPSP) und des Populationsspikes (Summenaktionspotenzial) spiegeln jeweils die Größe des monosynaptischen Stroms und die Anzahl der zum „Feuern“ gebrachten Körnerzellen wieder, welche durch die Traktus Perforans Salve generiert werden. Die Latenz des Beginns des Populationsspikes gibt die Zeit an, welche erforderlich ist, um die notwendige Schwelle für die Auslösung des Spikes zu erreichen. Lømo begann damit, die Frequenzpotenzierung im Gyrus dentatus zu untersuchen, als er sich im Jahre 1964 dem Labor von Andersen an der Universität in Oslo anschloss. Er gab Abfolgen von Stimuli an den monosynaptischen Eingang des Traktus Perforans an Körnerzellen des Gyrus dentatus, wobei er eine anhaltende synaptische Verstärkung beobachtete, welche mit jeder Episode der Hochfrequenzstimulation zunahm, bevor sie sich abflachend auf ein durchgehend erhöhtes Niveau einspielte. Die Amplitude des Populationsspikes, welches bereits durch den ersten Reiz in jeder Abfolge ausgelöst wurde, nahm zu, und er tauchte mit zunehmend kürzerer Latenz auf. Diese Veränderungen dauerten noch lange an, nachdem der letzte Tetanus gegeben war. Lømo stellte seine Befunde auf der Konferenz der Skandinavischen Physiologischen Gesellschaft in Åbo, Finnland, im August 1966 vor (Lømo, 1966; siehe auch Lomo, 2018).

Die Arbeit an anderen Projekten unterbrach Lømo's Experimente an den Folgeeffekten der Hochfrequenzreizfolgen. Im Herbst 1968 kam Tim Bliss, welcher ein lang anhaltendes Interesse an der synaptischen Grundlage von Gedächtnis hatte, in das Labor von Andersen, um die Technik der Feldpotenzialableitung zu lernen. Während der folgenden Monate begannen Bliss und Lømo gemeinsam die systematische Untersuchung des Phänomens, welches Lømo zwei Jahre vorher entdeckt hatte.

In ihren ursprünglichen ersten Experimenten an anästhetisierten Kaninchen verwandten sie eine bilaterale Anordnung, wobei der Eingang des Traktus Perforans in den Gyrus dentatus auf der einen Seite des Gehirns einzelne Testreize erhielt, welche durch Hochfrequenz-Reizfolgen unterbrochen waren, um Potenzierung zu induzieren, wohingegen die andere Seite nur Testreize erhielt. Während Bliss und Lømo klare Beweise einer lang anhaltenden Potenzierung mit dieser Anordnung beobachteten, hatten sie Bedenken, dass Polarisierungseffekte durch Hochfrequenz-Reizfolgen die Wirksamkeit und Effizienz der stimulierenden Elektrode erhöhen könnten und somit für die Potenzierung, welche sie beobachteten, verantwort-

lich sein könnten. Daher gingen sie zu einer unilateralen Anordnung über, bei der die tetanische Stimulation durch eine zweite unabhängige Elektrode auf einen der zwei Schaltwege appliziert wurde, was in Abbildung 1C gezeigt wird. Dabei gibt während des gesamten Experiments die Testelektrode konstante Testreize auf beide, nämlich den Kontroll- und den Testschaltweg.

Eine Anzahl von wichtigen Eigenschaften der LTP ergab sich aus diesen Experimenten (Bliss und Lømo, 1973).

- LTP beinhaltet sowohl eine Zunahme der synaptischen Antwort als auch eine Zunahme der neuronalen Erregbarkeit (später als EPSP- zu- Spike oder E-S-Potenzierung bezeichnet).
- Eine Reihe von Tetani konnte eine progressive Potenzierung auslösen, bis ein stabiles Niveau erreicht war, welches nicht mehr von zusätzlichen Tetani beeinflusst wurde. Dieses als Sättigung bezeichnete Phänomen ist ein Beispiel für das, was inzwischen als „Metaplastizität“ (Abraham, 2008) bezeichnet wird.
- Es wurde indirekte Evidenz dafür erhalten, dass LTP auf den tetanisierten Eingang beschränkt ist und sich nicht auf andere, nicht tetanisierte Eingänge derselben Zielzelle ausbreitet (Bliss und Lømo, 1973). Diese Eigenschaft wird als Eingangsspezifität bezeichnet.

Im Gegensatz zur strikten Interpretation des Hebb'schen Postulats scheint das postsynaptische Feuern für die Induktion der LTP nicht erforderlich zu sein. LTP konnte nach Tetanisieren des Traktus Perforans mit einer kurzen Folge von Stimuli bei 100 Hz erhalten werden. Bei dieser Frequenz löst nur der erste Stimulus einer Reizfolge einen Populationsspike aus.

Daraufhin haben Graham Goddard und Kollegen zwei Schlüsseleigenschaften, welche als Kooperativität und Assoziativität bezeichnet werden, identifiziert. Kooperativität bezieht sich auf die Notwendigkeit, eine bestimmte Anzahl von Eingängen, welche über einer gewissen Schwelle liegt, zu aktivieren (eine Schwellenintensität für die Induktion der LTP wurde auch durch Bliss und Gardner-Medwin (1973) am wachen Kaninchen festgestellt). Wenn man es auf der Verhaltensebene betrachtet, könnte Kooperativität dazu dienen, die nicht aus dem Kontinuum herausragenden Informationen herauszufiltern. Assoziativität bezieht sich auf die Eigenschaft, dass ein starker Reiz einem schwachen Reiz, welcher selbst unterhalb der Schwelle für LTP ist, ermöglicht, LTP auszulösen, wenn die beiden unabhängigen Schaltwege in enger zeitlicher und räumlicher Nachbarschaft zusammen aktiviert werden. Dies könnte die synaptische Grundlage von assoziativem Lernen bilden.

Es gab eine relativ verhaltene Reaktion sowohl auf die ursprüngliche Publikation, welche LTP in anästhetisierten Tieren beschrieb (Bliss und Lømo, 1973), als auch auf die Experimente, welche – später in London durchgeführt, aber zur selben Zeit publiziert wurden, hinsichtlich des Beweises, dass LTP für viele Tage im nicht-anästhetisierten Tier anhalten kann (Bliss und Gardner-Medwin, 1973). Erst eine Dekade später explodierte förmlich das Interesse an dem Phänomen, und zwar zunächst mit der Entdeckung, dass LTP in der Area CA1 die Bindung von Glutamat an postsynaptische N-methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR) (Collingridge et al., 1983) und danach eine ausreichende postsynaptische Depolarisation erfordert, um die Blockade der NMDAR durch Mg^{2+} aufzuheben (Nowak et al., 1984). Ein weiterer Anreiz war der Beweis, dass die Injektion von Kalziumchelatoren in postsynaptische Zellen die Induktion von LTP blockieren konnte (Lynch et al., 1983). Diese Eigenschaften führten sehr bald zu einer molekularen Erklärung der Hebb'schen Synapse, wie unten beschrieben wird.

Bliss und Lømo (1973) zogen aus den Ergebnissen ihrer Arbeit aus 1973 die Schlussfolgerung, dass ihre Experimente zwar zeigen, dass zumindest eine Gruppe von Synapsen im Hippokampus in ihrer Effizienz durch eine Aktivität beeinflusst wird, die möglicherweise einige Stunden vorher stattgefunden hat. Sie stellten weiter fest, dass eine solche Zeitspanne lang genug ist, um potenziell für die Speicherung von Gedächtnis nutzvoll zu sein, ließen aber offen, ob es sich tatsächlich so verhält, dass das intakte Tier von einer solchen Eigenschaft im realen Leben Gebrauch macht. Heutzutage kann LTP auf jedem Niveau untersucht werden, vom rein molekularen bis zum kognitiven. Der definitive Beweis, dass der Mechanismus von LTP für Lernen und Gedächtnis im frei beweglichen und sich verhaltenden Tier dienlich ist, steht noch aus. Dennoch zweifeln nur wenige Neurowissenschaftler daran, dass dieser Beweis schlussendlich erbracht wird. Vielleicht ist es das dauerhafteste Vermächtnis dieser Publikation, dass sie noch immer eine Agenda liefert, um die experimentelle Erforschung der neuralen Basis von Gedächtnis voranzutreiben.



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

PRECISION IN MOTION

By working closely with the world's scientific and biomedical research communities, we ensure that you have a complete range of innovative, precision surgical and microsurgical instruments to choose from. Take your research further, faster – with Fine Science Tools.

**FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™**

VISIT US AT FINESCENCE.DE
OR CALL +49 (0) 6221 90 50 50

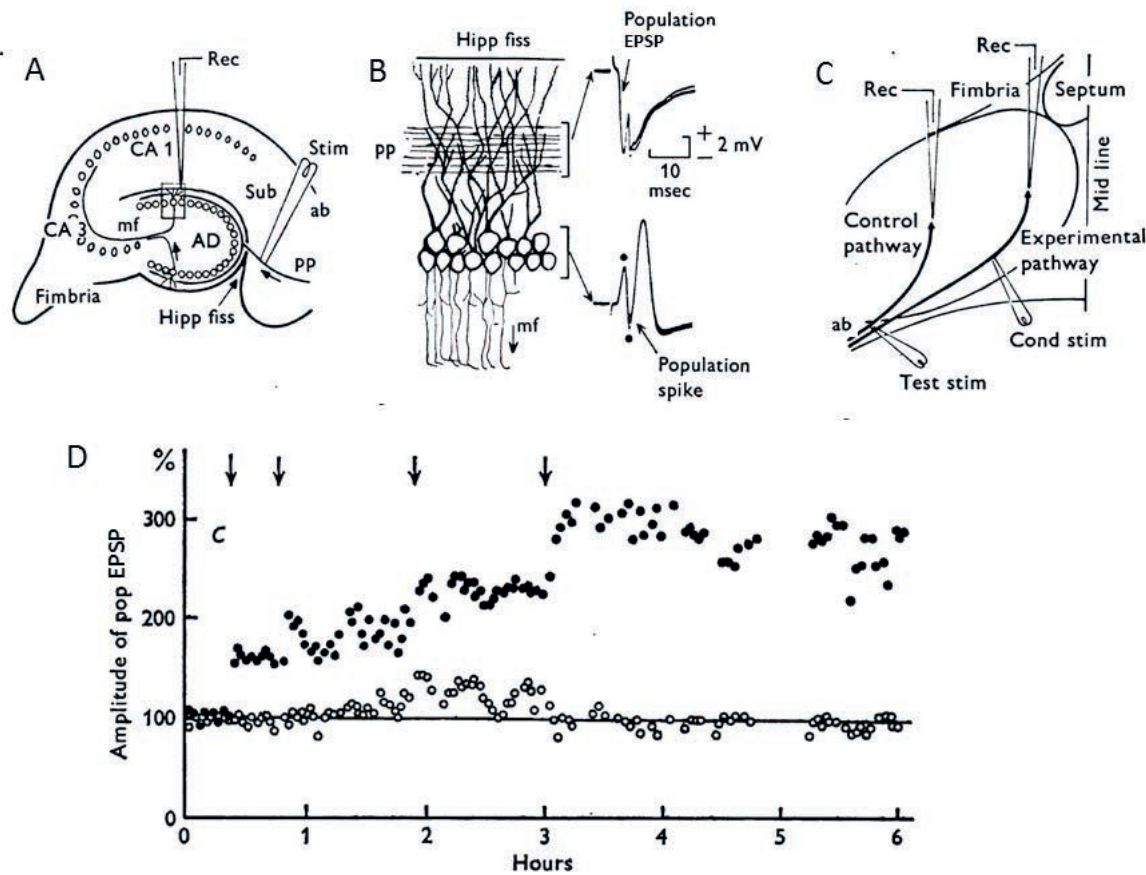


Abb. 1: Langzeitpotenzierung im Gyrus dentatus des anästhesierten Kaninchens. A – C. Anatomie des Hippokampus (A), Summenpotenziale von synaptischen und Körnerzellkörperschichten (B), und Platzierung der stimulierenden und ableitenden Elektroden (C). Die Anordnung der zwei stimulierenden Elektroden in (B) ermöglicht der rostral liegenden Elektrode (Test stim), den Traktus Perforans im geknicktem Bündel zu aktivieren, bevor er ausstrahlt, um die rostro-caudal gelegenen Teile des Gyrus dentatus zu innervieren, wohingegen die zweite konditionierende Elektrode (Cond stim) mehr rostral gesetzt wurde, um nur Fasern zu aktivieren, welche auf Körnerzellen in der Nähe der Mittellinie projizieren (experimenteller Schaltweg). Testreize wurden durch die caudal gelegene stimulierende Elektrode während des gesamten Experiments mit einer konstanten Frequenz gegeben (15 pro Minute). Die Mittelwerte der Antworten wurden errechnet. Ableit-elektroden wurden tiefer in der terminalen Zone des mittleren Traktus Perforans der in der Molekularzellschicht des Gyrus dentatus an zwei Stellen platziert, um den Kontrollschaltweg und den experimentellen Schaltweg zu definieren (B). Hochfrequenzabfolgen (15 Hz für 15 Sekunden) wurden in Intervallen auf den experimentellen Schaltweg (angezeigt durch Pfeile in D) vermittelt der konditionierenden Reizelektrode appliziert. D. Langzeitpotenzierung der Summen (Feld)-EPSP im experimentellen Schaltweg (ausgefüllte Kreise), aber nicht im Kontrollschaltweg (offene Kreise) infolge multipler Episoden von Hochfrequenzstimulation (Abbildung ist in veränderter Form übernommen aus Bliss und Lomo, 1973).

Abkürzungen im Originalbild: ab-anguläres Bündel, pp-Traktus Perforans, sub-subiculum.

Mechanismen der Induktion

Im Herbst 1980 trat Graham Collingridge eine Stelle als Post-Doc am Labor von Hugh McLennan an und zwar zu der Zeit, als McLennan, Jeff Watkins und andere eine Vielzahl von Glutamaterezeptor-Subtypen identifiziert hatten – heutzutage bekannt als NMDA-, AMPA-, Kainat- und metabotrope Glutamaterezeptoren. Collingridge untersuchte zusammen mit dem Studenten Steven Kehl die Rollen der verschiedenen Subtypen der Glutamaterezeptoren bei der hippokampalen synaptischen Übertragung und Plastizi-

tät. Als sie NMDA lokal an Dendriten applizierten, beobachteten sie eine Potenzierung des Feld-EPSPs, welche für mehrere 10-Minuten anhält. Obwohl es nicht LTP war, so war doch naheliegend, dass es mit den NMDAR und der synaptischen Plastizität zusammenhing, was es wert machte, daran weitere Untersuchungen anzustellen. Glücklicherweise hatte Jeff Watkins gerade damals einen potenten und selektiven NMDAR-Antagonisten, nämlich D-AP5 (oder auch als D-APV bekannt), entwickelt und stellte alles, was er erübrigen konnte (7 mg), zur Verfügung. Aber bei iontophoretischer Applikation war diese Menge

ausreichend, um das wesentliche Experiment durchzuführen, welches zeigte, dass Blockade der NMDR die Induktion der LTP verhinderte, ohne in merklicher Weise die synaptische Übertragung oder die prä-existierende LTP zu beeinflussen (Collingridge et al, 1983). Für verschiedene Klassen von NMDAR-Antagonisten einschließlich denen, welche den Kanal blockieren oder die Glycin-Bindestelle hemmen, konnte in der Folgezeit von Collingridge und anderen gezeigt werden, dass sie die Induktion der LTP in reversibler Weise blockieren.

Die nächste Schlüsselfrage war es, den Glutamatrezeptor zu identifizieren, welcher die Potenzierung der synaptischen Antwort vermittelt. Während NMDAR-Antagonisten einen geringen Effekt auf die Feld-EPSP hatten, welche durch synaptische Transmission bei niedriger Testfrequenz ausgelöst wurden, reduzierten Substanzen, welche zusätzlich die AMPA- und Kainat-Rezeptoren blockierten, sie in signifikanter Weise (Collingridge et al., 1983b). Als dann selektivere α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid-Rezeptor (AMPA)Antagonisten entwickelt wurden, wie zum Beispiel die Quinoxalindione, wurde es klar, dass AMPAR die schnelle synaptische Antwort vermitteln (Andreasen et al., 1989; Blake et al., 1988). Dies führte zu massiven Anstrengungen zu verstehen, wie die durch AMPAR vermittelte synaptische Übertragung modifiziert wird. Dies ist ein Thema, zu dem wir später zurückkehren werden. Aber die Frage, welche zuerst gestellt wurde, war, wie können NMDAR die Induktion von LTP auslösen?

Der NMDA – Rezeptor hat mehrere einzigartige Eigenschaften:

- Er ist äußerst empfindlich gegenüber den Mg^{2+} -Konzentrationen in der Umgebung; Mg^{2+} blockiert den Ionenkanal in einer deutlich spannungsabhängigen Weise;
- er hat eine hohe Durchlässigkeit für Ca^{2+} , und
- er erzeugt – relativ zu den durch AMPA-Rezeptoren vermittelten Antworten – eine synaptische Antwort mit einer langsamen Aktivierung und Abfallkinetik.

Collingridge zeigte, dass Hochfrequenzstimulation diese Eigenschaften ausnützt und die synaptische Aktivierung von NMDAR ermöglicht. Die Depolarisation, welche durch die zeitlichen Summationen der durch AMPA-Rezeptoren vermittelten EPSPs entsteht, beseitigt transient den Mg^{2+} – Block (Herron et al., 1986), und Kalzium kann in die postsynaptischen Dornfortsätze eindringen (Alford et al., 1993). Entscheidend für die physiologische Aktivierung der NMDAR war die vorübergehende Verminderung der durch GABA vermittelten Hemmung, welche ansonsten dazu dient, die Membran zu hyperpolarisieren, um den



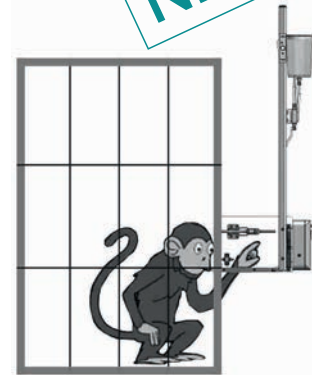
Thomas RECORDING GmbH

InCage Training System (ICTS) for NHP

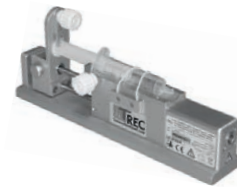
NEW



- Portable
- Tablet based
- Remote Access
- Reward Unit
- Training
- Enrichment
- Custom. Stimuli



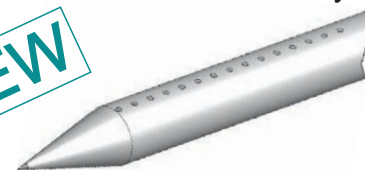
Microinjection System



- **Software controlled** microinjection
- Available for Thomas microdrive systems or as **stand-alone system**

Thomas Multitrode 16-channel linear array

NEW



- **15 + 1 electrode sites**
- **Linear array**
- **Very durable**
- **Custom connectors available**

**TREC @ SfN 2018
booth # 2028**

Visit our **website** for more information:

www.ThomasRECORDING.com

Magnesium-Block zu verstärken. Die Hemmung ist besonders labil während der Theta-Muster-Aktivierung, weil dieses Reizmuster in maximaler Weise einen präsynaptischen GABA-B Auto-Rezeptor aktiviert, um eine Freisetzung von GABA zu unterdrücken (Davies et al., 1991).

Die Mechanismen für die Induktion der LTP erklären ohne Weiteres die als Gütesiegel geltenden Eigenschaften von LTP. Die Eingangsspezifität ist infolge der stark lokalisierten Wirkung des synaptisch freigesetzten L-Glutamats gegeben, welches sich normalerweise nicht zu benachbarten Synapsen ausbreitet. Kooperativität ist infolge der Notwendigkeit, eine Vielzahl von Synapsen zu aktivieren, gegeben, um eine genügende Depolarisation zu erreichen, damit der Mg^{2+} -Block aufgehoben wird. Assoziativität ergibt sich, weil die Depolarisation durch andere Schaltwege, einschließlich der dabei wirksamen Neuromodulatoren, ermöglicht wird. Dies dient dazu, die synaptische Aktivität der NMDAR zu verstärken (entweder durch Erleichtern der Depolarisation, welche erforderlich ist, um den Mg^{2+} -Block aufzuheben, oder durch Modulation der Leitfähigkeit in direkter Weise). Schlussendlich sind es die biophysikalischen Eigenschaften des NMDA-Rezeptors, welche die Hebb'sche Natur der LTP erklären: Präsynaptische Aktivität ist erforderlich, um das L-Glutamat zur Verfügung zu stellen, welches an den NMDAR bindet, und postsynaptische Aktivität ist erforderlich, um die Depolarisation zu ergeben, damit man den Mg^{2+} -Block der NMDAR aufhebt, und zwar in ausreichender Weise, damit die LTP generiert wird. Es sollte angemerkt werden, dass postsynaptisches Feuern (wie von Hebb postuliert) ein Weg ist, um die Depolarisation infolge der schnellen Magnesium-Deblockierungskinetik zu ermöglichen, aber eine unterschwellige Depolarisation ist ebenfalls in der Lage, dies zu tun. Es muss noch geklärt werden, was die jeweilige Bedeutung des Feuerns gegenüber der unterschweligen Depolarisation für die Hebb'sche LTP unter normalen physiologischen Bedingungen ist. Die molekulare Erklärung der Hebb'schen Synapse, die auf den Eigenschaften des NMDAR basiert, fand eine breite Akzeptanz und wurde in zahlreichen Übersichtsarbeiten inklusive unserer eigenen herausgestellt (Collingridge, 1985; Bliss und Collingridge, 1993).

Darauf folgende Arbeiten, die in vielen Labors in der ganzen Welt durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass NMDAR der hauptsächliche Trigger für die Induktion von LTP im Zentralnervensystem sind. Aber diese sind nicht die einzigen. Zum Beispiel ist die LTP des Moosfaser-Schaltweges im Hippokampus nicht auf die Aktivierung dieser Rezeptoren angewiesen ist (Harris und Cotman, 1986); er benutzt vielmehr metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs; Bashir et al., 1993) und Kainat-Rezeptoren (Bortolotto et al., 1999). Andere Schaltwege nutzen Ca^{2+} -

durchlässige AMPA-Rezeptoren (CP-AMPARs); dies sind AMPAR, denen die GluA2-Untereinheit fehlt. Zusätzlich können CP-AMPAR LTP an solchen Synapsen, wie denen der Schaffer Kollateral-Kommissuralbahn, triggern, wo NMDAR als primärer Mechanismus fungieren (Jia et al., 1996; Plant et al., 2006; Park et al., 2016).

Die Diversität der synaptischen Plastizitätsmechanismen wird noch zusätzlich durch das Vorkommen von Langzeitdepression (LTD) erweitert. Langsame (niederfrequente) Reizung kann eine potenzierte Antwort auf Ausgangsniveau zurückführen, was als Depotenzierung bezeichnet wird (Staubli und Lynch, 1990). Unter gewissen Umständen kann man ferner LTD ausgehend vom Grundzustand auslösen, wo es im Allgemeinen als *de novo* LTD bezeichnet wird (Dudek und Bear, 1992). Diese Formen der synaptischen Plastizität involvieren eine Vielzahl an Induktionsauslösern, wobei NMDAR und mGluR-Rezeptoren die am meisten vorherrschenden Formen sind (zur Übersicht: Collingridge et al., 2010). Ganz deutlich gibt es eine Koexistenz von LTP und LTD an denselben Synapsen, welche eine präzise bidirektionale Kontrolle von synaptischer Plastizität ermöglichen (Enoki et al., 2009).

Mechanismen der Expression

Während die Mechanismen der Induktion der von NMDAR abhängigen LTP sehr schnell weit reichende Akzeptanz gewinnen konnten, ist es nicht möglich, dasselbe über die Mechanismen der Expression zu sagen, d. h., welche Mechanismen ausreichend sind, um die verstärkten synaptischen Antworten aufrechtzuerhalten. Hier ist zu wenig Platz, um einen vollen Überblick über die extensive und kontroverse Literatur darüber zu geben. Vieles davon wird in einem jüngst erschienenen Übersichtsartikel diskutiert (Bliss und Collingridge, 2013). Kurz gesagt können wir schlussfolgern, dass wir für drei Expressionsmechanismen starke experimentelle Evidenz besitzen, nämlich für einen präsynaptischen und zwei postsynaptische Mechanismen:

- Eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit der Neurotransmitter-Freisetzung,
- eine Zunahme der Einzelkanalleitfähigkeit der AMPAR,
- eine Zunahme der Anzahl der AMPAR.

Im Rückblick kann man sagen, dass uns diese Heterogenität nicht hätte überraschen sollen, wenn man sich die Vielzahl der Komponenten der durch NMDAR vermittelten LTP vor Augen führt, die unten beschrieben werden. Es liegt nahe, dass die unterschiedlichen Komponenten der LTP verschiedene Expressionsmechanismen benutzen.

Als Querkompli­kation zu der Debatte über „prä versus post“ existiert noch die sehr große Menge an Forschungsaktivitäten zu den Signalwegen, welche die Induktion mit der Expression verbinden. Das Thema, welches wir LTP-Transduktion nennen, ist ein weiteres Gebiet intensiven Interesses und von Kontroversen gefüllt. Historisch gesehen wurde die Beobachtung, dass einige Formen der LTP Proteinsynthese benötigen, zuerst gemacht, aber sehr bald danach kam parallel dazu eine Vielzahl an Forschungsarbeiten, welche sich auf die Signalwege konzentrierten, deren Aktivierung stromabwärts im Signalweg der NMDAR stattfindet.

Proteinsyntheseabhängigkeit der LTP

In den späten achtziger Jahren hat Klaus Reymann im Institut für Pharmakologie bei Hansjürgen Matthies und später im Institut für Neurobiologie in Magdeburg ein Labor aufgebaut. Reymann begann mit seinen Kolle-

gen, eine Schnittkammer aus der Universität Kalifornien (Irvine), ein Geschenk des Labors von Gary Lynch, zu verwenden. Sie modifizierten die Kammer und identifizierten die passenden experimentellen Bedingungen, um LTP für länger als die 10–60 Minuten zu erreichen, welche zu der damaligen Zeit die allgemein übliche Grenze für die *in vitro* Experimente war. Sie waren die ersten, welche beobachten konnten, dass Schnitte länger als 10 Stunden stabil gehalten werden konnten und dass ein Verstärken des Tetanisierungsprotokolls von einer Einzelabfolge zu sukzessiven in Abständen gegebenen Abfolgen bei 100 Hz, eine LTP zur Folge hatte, die für eine sehr lange Zeit andauerte (>10 h) (Reymann et al., 1985). Dieser Befund war eine Voraussetzung für alle folgenden *in vitro* Arbeiten im Reymann- und später im Frey-Labor bezüglich der zweiten Botenstoffe, der nicht-glutamatergen Transmitter und des synaptischen Adressierens/Etikettierens („Tagging“). Obwohl spätere Studien zeigten, dass auch ein Einzeltetanus zu einer anhaltenden LTP führt, welche mindestens mehrere Stunden anhält (Bortolotto und Collingridge, 2000), wird die Mehrfach-Tetanisierung weiterhin gewöhnlich für die Auslösung einer anhaltenden Potenzierung verwendet.

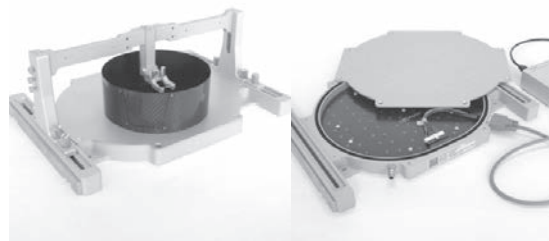
Make reliable and healthy slices with
Campden Instruments 7000smz-2 or 5100mz
vibrating microtomes for *in vitro* experiments



npi provides complete
rigs for electrophysiology

.....or use **Neurotar's**
Mobile HomeCage™

Now optional with tracking also
in the Mobile HomeCage™ large



for your *in vivo* electrophysiology, imaging and
optogenetics in awake and behaving rodents

Distributing also:



fluicell
lab-on-a-tip

The **BioPen®**, highly localized
superfusion for advanced
single-cell experiments

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

Phone: +49-(0)7141-97302-30
<http://www.npielectronic.com>
support@npielelectronic.com

Letztere induziert, wie unten beschrieben, eine hinsichtlich Mechanismus unterschiedliche Form der LTP.

Mehrere Forscher hatten die Bedeutung der Proteinbiosynthese für die Bildung von Langzeitgedächtnis in den Vordergrund gestellt. Matthies und andere stellten die Hypothese auf, dass Gedächtnisbildung im Säugerhirn aus unterscheidbaren Phasen besteht, nämlich einem Kurzzeit-, Zwischenzeit- und Langzeitgedächtnis, was auf den zellulären Mechanismen an Synapse, Synaptosomen und Zellkern basiert (als Übersichtsarbeit siehe (Matthies, 1989)). Falls LTP in der Tat ein zellulärer Mechanismus für Gedächtnisbildung ist, könnte man erwarten, dass die LTP-Konsolidierung ebenso von der Proteinsynthese abhängt. Matthies und seine Kollegen zeigten das zuerst für die pp-DG Synapse *in vivo* (Krug et al., 1984) und später für die SC-CA1 Synapse in hippocampalen Schnitten (Frey et al., 1988).

Unterstützende Beweise kamen noch von den Befunden, dass der Einbau von radioaktiv markierten Aminosäuren in zytosomale Proteine von hippocampalen Neuronen für eine Stunde unmittelbar nach der Tetanisierung erhöht ist (siehe Reymann und Frey, 2007). Dieses transiente Verstärken der Proteinsynthese fällt ungefähr mit dem Zeitfenster nach der Tetanisierung zusammen, während dessen die Hemmung von Proteinsynthese mit Anisomycin die Ausbildung von LTP verhindert. Bezüglich der Lokalisation der Proteinsynthese scheint es so zu sein, dass sowohl dendritische als auch somatische Kompartimente beteiligt sind (Reymann und Frey, 2007). Die Verfügbarkeit dieser sogenannten plastizitätsbezogenen Proteine (PRP) könnte widerspiegeln, dass entweder eine Translation von neu transkribierter somatischer mRNA, oder eine Translation der im Dendriten prä-existierenden mRNA abläuft.

Es bleibt das Rätsel, wie die im Zellkörper translatierten Proteine ihren Weg in die kürzlich potenzierten Synapsen finden. Eine Hypothese des synaptischen Adressierens und Einfangens („synaptic tagging and capture“; STC) (Frey und Morris, 1997) schlug vor, dass zum Zeitpunkt der LTP-Induktion eine lokale Adresse („tag“) gesetzt wird, deren Aufgabe es ist, diese Plastizitätsproteine einzufangen. Dabei löst der Einfangprozess die Stabilisierung der synaptischen Stärke aus. Die Spekulation hinsichtlich der biochemischen Natur dieses „tag“ reicht von vorübergehender Phosphorylierung an einem oder mehreren synapsen-assoziierten Proteinen bis zu spezifischen Molekülen wie TrkB. Sie geht weiter mit der Annahme einer vorübergehenden strukturellen Veränderung der Morphologie der dendritischen Dornfortsätze, welche den Eintritt von Proteinen erlauben, um zu helfen, eine Stabilisierung der größenabhängigen synaptischen

Verstärkung zu unterstützen (Redondo und Morris, 2011). Ein anderer Kandidat für einen „synaptic tag“ ist der CP-AMPA (Plant et al., 2016). Eine Schlüsseleigenschaft der STC-Hypothese ist es, dass die verstärkte Verfügbarkeit der Plastizitätsproteine heterosynaptisch ist, und zwar in der Weise, dass Tetanisierung eines Schaltwegs, welcher proteinsyntheseabhängige LTP induziert, die Plastizitätsproteine zur Verfügung stellen kann, welche durch einen unabhängigen, aber schwach tetanisierten Schaltweg verwendet werden, um zu ermöglichen, dass eine Stabilisierung seiner ansonsten transienten LTP erreicht wird. Diese Idee hat weitreichende Implikationen für das Aufrechterhalten von Gedächtnis (siehe unten).

Transkriptionsabhängigkeit der LTP

Experimente an der intakten Ratte mit Translations- oder Transkriptioninhibitoren bestätigten das Erfordernis der Proteinbiosynthese, kamen jedoch zu der Vorstellung, dass Genexpression nicht notwendig war für die frühe Speicherung der LTP im Gyrus dentatus (Otani und Abraham, 1989). Darauf folgende *in vitro* Studien zeigten hingegen, dass Gentranskription möglicherweise auch innerhalb weniger Stunden nach der Induktion notwendig ist (Frey et al., 1996; Nguyen et al., 1994). Die Entdeckung, dass unmittelbare frühe Gene (IEG; immediate early genes), von denen viele Transkriptionsfaktoren sind, nach Induktion der LTP rasch transkribiert wurden (Cole et al., 1989; Wisden et al., 1990) führte weiterhin zu der Vorstellung der Wichtigkeit von Transkriptionsereignissen. In der Tat ist die Induktion der IEG jetzt sehr weit verbreitet in der Durchführung optogenetischer Studien, bei denen diejenigen Neurone definiert werden sollen, welche während hippocampusabhängigem Lernen ein Ereignis von LTP-Induktion erfahren haben (Tonegawa et al., 2015; Choi et al., 2018). Die Bedeutung der IEGs bei LTP und Lernen wurde in einer Studie eines Mausmodells unterstrichen, in welchem das IEG *zif268* genetisch ausgeschaltet war – Kurzzeitgedächtnis und initiale LTP waren intakt, aber ein langzeitiges hippocampusabhängiges Gedächtnis und lang anhaltende LTP waren beeinträchtigt (Jones et al., 2001). Man fängt gerade an herauszufinden, welche Gene durch die Transkriptionsfaktoren aktiviert werden, die Proteine kodieren, die mögliche Plastizitätsfaktoren bei der Expression von LTP sind (Chen et al., 2017).

Proteinkinasen und LTP

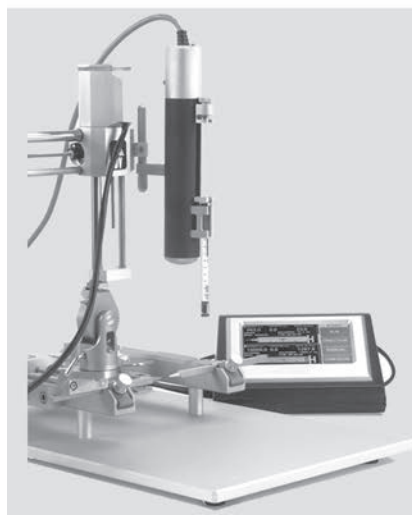
Anfang der 1980er Jahre zog eine Frage das Interesse mehrerer Forschergruppen auf sich, nämlich: Was verbindet den initialen Induktionstrigger (i. e. Aktivierung der NMDAR) mit dem Expressionsmechanismus, ist es im Grunde die Veränderung der durch AMPAR vermittelten synaptischen Transmission? Reymann und andere fanden schon früh Beweise für die Rollen der Kalzium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII), Proteinkinase A (PKA) und Proteinkinase C (PKC) (Malinow et al., 1989; Matthies und Reymann, 1993; Reymann et al., 1988a; Reymann et al., 1988b). Darauf folgende Studien fanden Beweise für zusätzliche Kinasen (siehe Bliss et al., 2007 für Einzelheiten), aber CaMKII, PKC und PKA bleiben die am ausführlichsten studierten Kinasen. Die Identifizierung der Rollen von multiplen Kinasen führt zu der Frage, was deren jeweilige Aufgabe ist. Es ist jedoch sehr klar geworden, dass die Beteiligung verschiedener Kinasen unterschiedlich ist, je nach dem Entwicklungsstand des Tieres, dem synaptischen Schaltweg, welcher untersucht wird, und der jeweiligen Subtyp-Spezifität von

LTP, welche untersucht wird. Zum Beispiel bei dem Schaffer Kollateral-Kommissuralschaltweg in adulten Ratten ist die CaMKII sowohl ausreichend als auch notwendig für die von Proteinsynthese unabhängige LTP (Malinow et al., 1989). PKA ist zusätzlich erforderlich für proteinsyntheseabhängige LTP, vermutlich weil sie für die *de novo* Proteinsynthesemaschinerie ein Auslöser ist (Frey et al., 1993). In Bezug zur PKC war eine wesentliche Entdeckung, dass eine atypische Isoform (sehr wahrscheinlich Proteinkinase M Zeta (PKM ζ) erforderlich ist, um die von Proteinsynthese abhängige LTP aufrechtzuerhalten (Pastalkova et al., 2006). Interessanterweise können Inhibitoren der Proteinsynthese die Langzeitzunahme an PKM ζ blockieren, was zu der Idee führt, dass PKM ζ eine Komponente der proteinsyntheseabhängigen Mechanismen für persistente Phosphorylierungsvorgänge bei LTP ist (Osten et al., 1996). Wenn ein Inhibitor der atypischen PKC Isoformen nach LTP appliziert wird, ist er in der Lage, die LTP rückgängig zu machen, möglicherweise, indem er mit der durch NSF induzierten Stabilisation der synaptischen AMPAR interferiert (Yao et al., 2008).



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
Instrumenting scientific ideas

Discover our new Motorised Stereotaxic Frames with our UMP3 injector



MTM-3 Motorised Stereotaxic Frame:

- Accurate microstepping motor drive for high resolution placement
- Touch screen for ease of control
- Graphic controller display for instant operational feedback
- Brain atlas coordinates can be input into the controller, no computer required
- Coordinate distances are automatically calculated
- No more error resulting from reading Vernier scales

UMP3 Micoinjection Pump:

- A versatile pump which uses micro syringes to deliver picoliter to milliliter volumes.
- The pump is optimum for applications that require injections of precise and small amounts of liquid.
- Now with new touch screen controller

For more information please visit us at wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH Tel. +49 (0)6031 1602171 E-Mail wpide@wpi-europe.com

Wir betrachten nun die drei distinkten Komponenten der von NMDAR abhängigen LTP, welche nicht auf Gentranskription beruhen: STP („short-term“ oder Kurzzeitpotenzierung), LTP1 und LTP2.

STP

Die vorübergehende abfallende Phase der LTP ist ein nicht störanfälliges Phänomen, wenn Hochfrequenzstimulation eingesetzt wird. Sie ist weitestgehend nicht vorhanden, wenn ein Protokoll mit gepaarten Impulsen verwendet wird, um LTP zu induzieren. Dies deutet darauf hin, dass ihrer Induktion eine ausgesprochene Frequenzabhängigkeit zugrunde liegt. STP fällt in circa 20–40 Minuten auf die Basislinie zurück, wenn sie mit repetitiven Kontrollreizen getestet wird. Bemerkenswerterweise hängt der Abfall der STP von der synaptischen Stimulation mit den Kontrollreizen ab, in Abwesenheit einer solchen Kontrollstimulation kann sie stundenlang gespeichert werden (Volianskis und Jensen, 2003). Deswegen ist STP eigentlich eine Falschbezeichnung; sie ist eine Form von LTP, deren Dauer durch Aktivität abgekürzt wird. Wir haben in Betracht gezogen, sie als solche zu bezeichnen, haben uns dann aber dazu entschlossen, hier den Ausdruck STP beizubehalten, da er in der Literatur verwurzelt ist. STP ist ein komplexes Phänomen, welches mindestens zwei pharmakologisch und kinetisch unterschiedliche Komponenten beinhaltet, STP1 und STP2 (Volianskis et al., 2013). STP1 hat eine schnellere Abklingkinetik als STP2 und benötigt die Aktivierung anderer NMDAR-Subtypen: STP1 erfordert GluN2A- und GluN2B-enhaltende NMDAR, wohingegen STP2 hauptsächlich GluN2B- und GluND-enhaltende NMDAR benötigt. Die verfügbare Evidenz legt nahe, dass STP zum großen Teil, wenn nicht ausschließlich, durch präsynaptische Mechanismen exprimiert wird, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Transmitterfreisetzung beinhaltet. Nachdem sie sehr leicht durch Theta-Aktivitätsmuster induziert wird, ist es logisch zu spekulieren, dass STP wichtige physiologische Rollen hat, ohne diese schon benennen zu können.

LTP1 und LTP2

Die Bezeichnungen LTP1 und LTP2 geben die Formen von LTP wieder, welche jeweils unabhängig oder abhängig von *de novo* Proteinbiosynthese sind. Diese werden häufig auch als „frühe Phase LTP“ und „späte Phase LTP“ bezeichnet (englisch E-LTP, beziehungsweise L-LTP), was beinhaltet,

dass Proteinsynthese anfangs nicht erforderlich ist, aber in einem späteren Stadium erforderlich ist. Dabei erfolgt das Umschalten innerhalb eines Zeitraums von wenigen Stunden (als Übersichtsarbeit: Reymann und Frey, 2007). Allerdings gibt es gute Gründe, von dieser Terminologie zu Gunsten einer revidierten Version der Originalnomenklatur, wie sie von der Magdeburger Gruppe vorgeschlagen war (siehe Reymann und Frey, 2007), Abstand zu nehmen. LTP1 hat eine variable Dauer; sie dauert von einer bis zu vielen Stunden, je nach dem Induktionsprotokoll, und erfordert keine Proteinsynthese. LTP2 ist ausnahmslos lang anhaltend (viele Stunden) und von Proteinsynthese abhängig. Der kritische Faktor welcher bestimmt, ob die Potenzierung LTP1 oder eine Kombination von LTP1 und LTP2 umfasst, ist dabei der Zeitverlauf (und potenziell die Stärke) des Triggers, welcher zur Induktion verwendet wird. Wenn eine einzige Episode von Hochfrequenzstimulation eingesetzt wird (entweder als Tetanus oder als explosionsartige Reizfolge mit Theta-Frequenz), oder wenn mehrere Episoden innerhalb eines kurzen Zeitraumes gegeben werden (sogenannte komprimierte oder gehäufte Stimuli), dann erfordert die resultierende Potenzierung keine Proteinbiosynthese (z. B. LTP1).

Wenn jedoch dieselben Stimuli in zeitlichem Abstand gegeben werden (mit Interepisodenintervallen in der Größenordnung von Minuten), erfordert eine erhebliche Komponente der Potenzierung eine Proteinsynthese (z. B. LTP2). Proteinsynthese wird kurz nach der zweiten Reiz-Episode erforderlich (Park et al., 2014), was nahelegt, dass die erste Episode die Synapse für die schnelle (i. e. innerhalb weniger Minuten erfolgende) Induktion der von Proteinsynthese abhängigen Komponente scharf macht. Man sollte beachten, dass LTP, wenn sie durch zeitlich getrennte Stimuli hervorgerufen wird, eine Mischung an proteinsyntheseabhängiger LTP (LTP2) und proteinsyntheseunabhängiger LTP (LTP1) auslöst, was in Abbildung 2C illustriert wird. Das Vorkommen von zwei potenziell lang anhaltenden Formen von LTP kann zahlreiche widersprüchliche Daten bezüglich der Transduktions- und Expressionsmechanismen der LTP erklären. Die relativen Rollen von LTP1, LTP2 und transkriptionsabhängiger LTP3 bei der Speicherung von Gedächtnis im intakten Tier sind bisher weitestgehend unerforscht geblieben.

Der Trigger, welcher für LTP2 scharf macht, ist identifiziert; er beinhaltet die vorübergehende Einfügung des für Ca^{2+} durchlässigen AMPA-Rezeptors (CP-AMPA) (Park et al., 2016). Diese Rezeptoren werden durch die erste Reizperiode der Hochfrequenzstimulation in die extrasynaptische Plasmamembran eingebaut (vermittels eines Mechanismus, welcher NMDAR und Proteinkinase A (PKA) erfordert) und werden durch die nachfolgenden Episoden

der Hochfrequenz-Stimulation in die Synapse getrieben. Die Verweilzeit der CP-AMPA in der Plasmamembran erklärt wahrscheinlich die zeitlichen Erfordernisse für die Induktion von LTP2. Für LTP2 ist auch die Aktivierung von Dopaminrezeptoren wichtig. Hinsichtlich der Expressionsmechanismen ist die relative Rolle von prä- und postsynaptischen Veränderungen für LTP1 und LTP2 weiterhin in der Diskussion (Bliss und Collingridge, 2013).

Metaplastizität

Metaplastizität umfasst eine große Vielfalt verschiedener Mechanismen, durch die die Plastizität modifiziert werden kann. Metaplastische Signale können vor, während oder nach dem Auslösetrigger auftreten und modulierend (die Verstärkung der Plastizität betreffend) oder permissiv sein. Ihre Wirkungen können auf den konditionierten Schaltweg (homosynaptische Metaplastizität) beschränkt sein oder können auf andere neuronale Schaltwege einwirken (heterosynaptische Plastizität).

Eine der am meisten untersuchten und am ausführlichsten studierten Formen der homosynaptischen Metaplastizität wird durch die Aktivierung von mGluRs ausgelöst. mGluRs stellen eine Familie von acht an G-Proteine gekoppelten Rezeptoren dar, welche eine Vielzahl von zellulären Signalwegen regulieren, worunter die Aktivierung der PKC (Gruppe I), und Hemmung der cAMP-Synthese (Gruppen II und III) fallen. Motiviert durch die Suche

nach dem Auslöser der Aktivierung von PKC bei LTP, untersuchte Reymann die Effekte des damals als ersten verfügbaren mGluR-Antagonisten (L-AP3) und fand Beweise für die Beteiligung von mGluR bei der Induktion von LTP (Behnisch et al., 1991). Collingridge entwickelte daraufhin zusammen mit den medizinischen Chemikern Watkins und Jane den ersten selektiven mGluR-Antagonisten (insbesondere MCPG), und bestätigte und erweiterte dann diese Befunde (Bashir et al., 1993). Im Weiteren konnten sie zeigen, dass mGluRs metaplastische Funktion haben; diese waren manchmal notwendig für die Induktion der LTP, manchmal aber nicht, wobei ein kritischer Faktor die vorherige Historie der Synapsen darstellte (Bortolotto et al., 1994). Ein spezieller Befund war, dass vorherige Aktivierung von mGluRs zu einer zusätzlichen Form von LTP führte, welche unabhängig von mGluRs war. Eine andere Manifestation desselben Mechanismus wurde unabhängig davon von Abraham und Kollegen beobachtet. Bemerkenswerterweise fanden sie, dass die durch mGluRs geprägte Form der LTP die *de novo* Proteinbiosynthese erfordert, wohingegen die nicht geprägte Form dies nicht tat (Raymond et al., 2000). Um zur PKC zurückzukommen, soll erwähnt werden, dass gefunden wurde, dass Inhibitoren der konventionellen PKC-Isoformen selektiv die durch mGluRs ausgelöste Metaplastizität blockieren (Bortolotto und Collingridge, 2000). Das Vorhandensein dieser zwei mechanistisch verschiedenen Formen von LTP (geprägt und nicht geprägt), welche sich jeweils auf LTP1 und LTP2 beziehen können, könnte teilweise die früheren Kontroversen erklären, die sich um die Rollen sowohl von

SCIENCE PRODUCTS GmbH

for Research in Life Sciences




2-Photon Microscopy, Amplifiers, Micromanipulators, Stimulators & Stimulus Isolators, Electrodes, Data Acquisition & Data Analysis Systems, Microinjection & Perfusion Systems, Temperature Controlling Systems, Stereotaxic Instruments, Micropipette Pullers, Microforges & Bevelers, Glass Capillaries, Wires, Tables & Faraday Cages ...and more!




SCIENCE PRODUCTS GmbH
 Hofheimer Str. 63 · D-65719 Hofheim · Germany
 Tel.: +49 6192 / 90 13 96 · Fax: +49 6192 / 90 13 98
 info@science-products.com · www.science-products.com

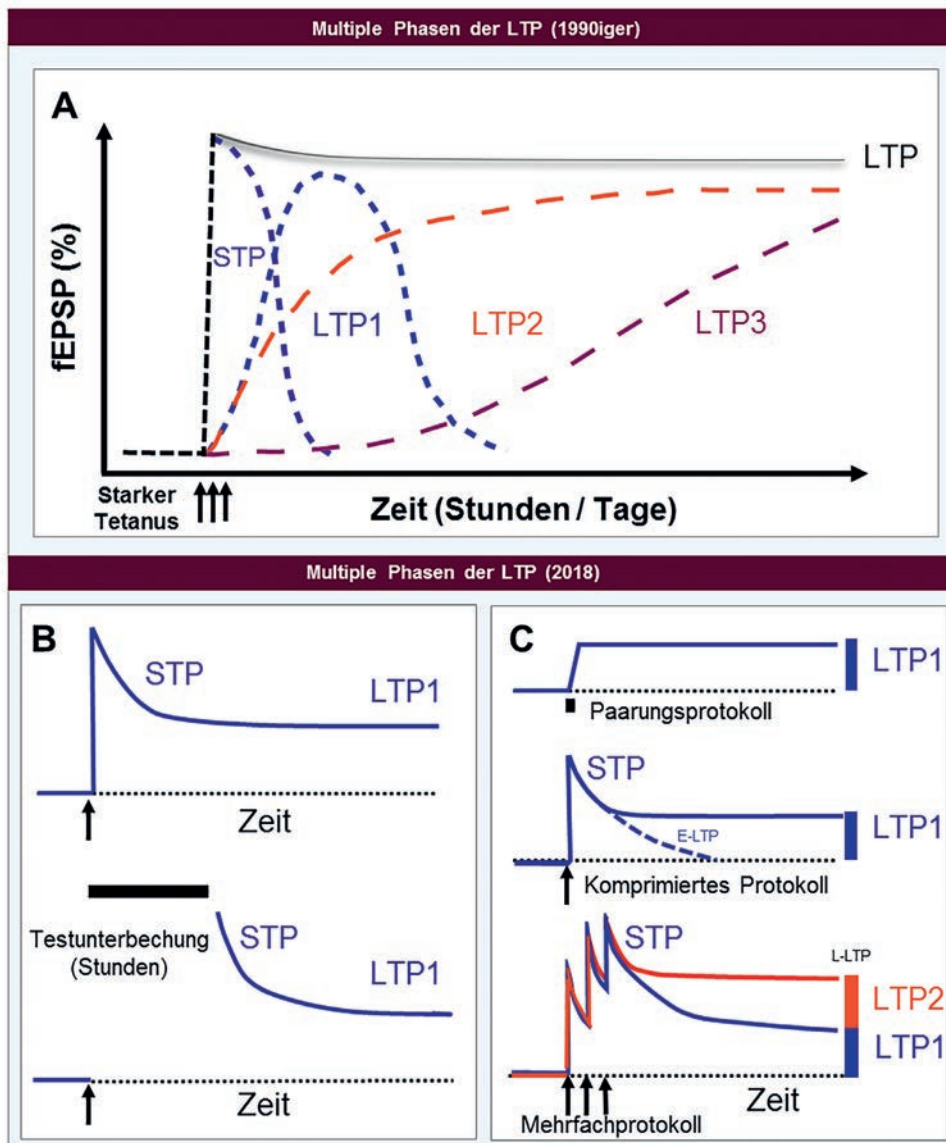


Abb. 2: Multiple Komponenten der NMDAR-abhängigen LTP an Synapsen zwischen Schaffer-Kollateralen und Kommissuralfasern. (A). Die vier Phasen der synaptischen Potenzierung, wie sie ursprünglich durch die Magdeburger Gruppe definiert wurden (verändert übernommen aus Reymann und Frey, 2007). LTP1 wird definiert durch die Sensitivität gegenüber Kinase-Inhibitoren (ursprünglich PKC-Inhibitoren), aber nicht Proteinbiosynthese-Inhibitoren; LTP2 ist durch Sensitivität gegenüber Translations- aber nicht Transkriptions-Inhibitoren definiert, und LTP3 durch Sensitivität gegenüber Transkriptions-Inhibitoren. Wenn keine der 4 LTP-Komponenten blockiert ist, wird eine voll ausgebildete, lang anhaltende LTP beobachtet (obere schwarze Linie). STP ist zum größten Teil gegenüber diesen Inhibitoren unempfindlich. (B), (C). Die revidierte Terminologie für die Phasen der LTP. B. STP kann schnell abfallen. Allerdings kann STP in latenter Form über viele Stunden in Abwesenheit von Aktivierung wie z. B. Testreizung, gespeichert werden und kann deswegen auch als eine Form von LTP betrachtet werden (angepasst nach Volianskis und Jensen, 2003). (C). Ein Paarungsprotokoll (obere Spur) induziert selektiv LTP1. Die Paarungsfrequenz ist zu niedrig, um STP zu induzieren. Ein komprimiertes Induktionsprotokoll (einschließlich eines einzelnen Tetanus) induziert STP und LTP1; es hängt von Proteinkinasen, aber nicht von Proteinbiosynthese ab. Die Dauer von LTP1 ist variabel; unter gewissen Bedingungen (e. g. ein schwacher Tetanus) fällt LTP1 etwa innerhalb einer Stunde ab und wird dann gemeinhin als E-LTP bezeichnet (gestrichelte Linie). Infolge einer Stimulation mit komprimierten Reizabfolgen oder einem einzelnen starken Tetanus kann E-LTP für mehrere Stunden anhalten. Ein Protokoll mit zeitlichen Abständen triggert LTP2, eine lang andauernde Potenzierung, welche Proteinsynthese erfordert und additiv zu LTP1 ist. Man beachte, dass diese nach dem zweiten Induktionsstimulus sehr schnell induziert wird, wenn das Intervall zwischen den Reizfolgen in der Größenordnung mehrerer Minuten ist. Die Gesamt-LTP, welche durch das zeitlich getrennte Protokoll induziert wird, wird im Allgemeinen als L-LTP bezeichnet (zusammengesetzte LTP1 und LTP2); die blaue Spur zeigt die residuale Potenzierung (i. e. LTP1), welche erreicht wird, wenn die zeitlich getrennten Reizfolgen in der Anwesenheit eines Proteinsynthese-Inhibitors gegeben werden. Die Pfeile zeigen die Induktionsstimuli (z. B. Hochfrequenzstimulation oder Theta-Stimulation). Zu beachten ist, dass die Beziehung zwischen E-LTP und L-LTP und die revidierte Terminologie von LTP1, LTP2 und LTP3, welche hier dargestellt sind, weiter untersucht werden müssen.

mGluRs als auch von Kinasen in diesem Prozess entwickelt hatten.

Ein weiterer Faktor, welcher die Beteiligung von mGluRs bei der Erzeugung von LTP bestimmen könnte, ist die Stärke des Auslösetriggers (Wilsch et al., 1998). Ein potenzieller Mechanismus dafür ist die Aktivierung der mGluRs, was die Funktion der NMDAR potenzieren kann (Fitzjohn et al., 1996), möglicherweise durch die Regulation von SK-Kanälen (Tigaret et al., 2016). In anderen Worten, bei dem relativ schwachen Stimulus wird die Co-Aktivierung von mGluRs und NMDARs erforderlich, um die Schwelle für die LTP zu erreichen, wohingegen bei einem starken Reiz allein die NMDAR ausreichend sind. Klarerweise bringen die mGluRs eine zusätzliche Ebene der Komplexität für die LTP, wobei ihr Zweck sein kann, synaptische Aktivitätsmuster zu ermöglichen, welche eine homosynaptische Neuromodulation bewirken (i. e. Metaplastizität). Diese Studien fokussieren auf die frühe Beteiligung von mGluR an synaptischer Plastizität und Metaplastizität. Reymann und Kollegen zeigten zusätzlich eine Beteiligung von mGluR an lang anhaltender LTP in der CA1-Region und dem Gyrus dentatus von freibeweglichen Ratten (Manahan-Vaughan et al., 1997; 1998). Für eine detailliertere Darstellung der Funktionen der mGluR bei synaptischer Plastizität, Metaplastizität, sowie Lernen und Gedächtnis verweisen wir auf Manahan-Vaughan et al. (2018, dieses Heft).

Monoamine signalisieren Salienz

Die klassischen Neuromodulatoren vermitteln die essenzielle heterosynaptische Plastizität. Das Nervensystem hat die sehr kritische Funktion, darüber zu entscheiden, welche Information wichtig ist und sie zu speichern, und was schnell wieder vergessen oder bei Seite gelegt werden kann. Diese Entscheidung wird vermutlich teilweise durch die Aktivität von Monoamin-Neurotransmittern bestimmt, insbesondere Noradrenalin (NA), Dopamin, und Serotonin (5-HT). Bezüglich des zellulären Substrats dieser Entscheidung war das Interesse gerade an der Frage sehr groß, wie diese neuromodulatorischen Transmitter die LTP beeinflussen. Diese Frage wurde zuerst durch Bliss, Goddard und Riives angegangen, die zeigten, dass LTP an Synapsen des Tractus Perforans-Schaltwegs in den Gyrus dentatus-Projektionen sowohl 5-HT wie NA für die volle Ausprägung erforderte (Bliss et al., 1983). Ähnlich fand Reymann, dass an diesen Synapsen NA, welches über β -Rezeptoren wirkte, für die Bildung der lang anhaltenden LTP notwendig ist (Seidenbecher et al., 1997).

Dopamin ist auch bei einigen Lernaufgaben für die Konsolidierung von Gedächtnis erforderlich (Matthies, 1989). Dementsprechend hat das Reymann-Labor Evidenz dafür gefunden, dass Dopamin für die Erzeugung der lang anhaltenden LTP in der CA1-Region der Hippokampus-schnitte wichtig ist (Frey et al., 1990; Reymann und Frey, 2007). In diesen Experimenten blockierten entweder die Dopamin-D1/D5-Antagonisten oder PKA-Inhibitoren die von Proteinsynthese abhängige Form der LTP (i. e. LTP2). Die Induktion von LTP2 in apikalen Dendriten der CA1-Region kann deswegen die zwingende Aktivierung heterosynaptischer Eingänge von katecholaminergen Nervenenden erfordern. Demnach könnte die Induktion von LTP2 nicht rein glutamaterg sein; vielmehr scheinen Dopamin in apikalen Dendriten der CA1-Region und NA im Gyrus dentatus eine permissive Funktion zu haben, ähnlich der verhaltensmäßigen Verstärkung für die Gedächtniskonsolidierung (Frey et al., 1990; Seidenbecher et al., 1997). Eine faszinierende Wende wurde von Morris und Kollegen hinzugefügt, welche zeigten, dass die Aktivierung des Locus Coeruleus (LC) die hippokampale LTP erleichterte, aber paradoxerweise Dopamin, im Gegensatz zu NA, als Verstärker verwendete (Takeuchi et al., 2016). Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um das Ausmaß zu klären, bis zu dem diese klassischen Neuromodulatoren für LTP2 und die damit verbundenen Lern- und die Gedächtnisprozesse erforderlich sind. Ferner wäre zu klären, bis zu welchem Ausmaß diese Aufgaben auch von anderen Monoaminen und von Acetylcholin übernommen werden können.

Beziehung von LTP zu Lernen und Gedächtnis

Die Entdeckung der LTP und das fortschreitende Verständnis seiner neuronalen Mechanismen, ihrer Induktion, Expression und des Aufrechterhaltens der distinkten Formen von LTP (LTP1-3) ließen die weitergehende, aber logisch davon getrennte Frage der Funktion von synaptischer Plastizität innerhalb des Gehirns offen. Die Originalpublikation aus 1973 machte in ihrem Schlussabsatz eine Anspielung auf ihre potenzielle Rolle beim Lernen (Bliss und Lømo, 1973). Während synaptische Potenzierung in unterschiedlichen Gehirnbereichen für verschiedene Funktionen dienlich sein mag (Bliss et al., 2014), ist und bleibt die Schlüsselfrage: Spielt LTP eine Rolle beim Lernen?

Drei Gruppen waren die Pioniere, die die Forschung an LTP und Gedächtnis vorwärtsbrachten. Die erste war die von Graham Goddard und seinen Studenten Rob Douglas, Carol Barnes und Bruce McNaughton, die an der

Dalhousie University in Kanada arbeiteten. Sie schafften es, die Konzepte von Kooperativität und Assoziativität zu formalisieren – beides sind Eigenschaften, die als LTP-definierende Charakteristika betrachtet werden, wie oben erklärt wurde. In Verhaltensstudien untersuchten Barnes und McNaughton, ob Veränderungen am Gedächtnis bei Alterungsprozessen zumindest teilweise durch veränderte Kapazität für LTP verstanden werden können. Sie zeigten, dass der Abfall von LTP über Tage hinweg mit Vergessen des Raumgedächtnisses korreliert war, welches in einer genialen Anordnung getestet wurde, die „Finde die Höhle-Aufgabe“ hieß, welche heutzutage in vielen Labors als das Barnes-Labyrinth eingesetzt wird (Barnes, 1979; Barnes und Mc Naughton, 1985). Die folgende Karriere von Barnes war auf diverse Facetten der Elektrophysiologie von Alterungsvorgängen fokussiert und erbrachte zahlreiche wichtige Einsichten – die insbesondere mit alterungsbezogener Kompensation bei synaptischer Übertragung und Plastizität zu tun hatte (Burke und Barnes, 2006).

Die zweite Gruppe war die in Magdeburg in der damaligen Deutschen Demokratischen Republik, welche von Hansjürgen Matthies geleitet wurde. Diese begann damit, LTP sowohl *in vivo* als auch *in vitro* zu studieren. Sie untersuchten, ob LTP-Expression in irgendeiner Weise mit den verschiedenen Lernaufgaben verknüpft war, die die Gruppe damals untersuchte. Das Konzept multipler Stufen von LTP und Gedächtnis wurde von Matthies und seinen Kollegen in einer bedeutenden Übersichtsarbeit in „Advances in Experimental Medicine“ beschrieben, die 1990 erschien; veröffentlicht wurde sie gerade, als die tumultartigen Ereignisse kamen, welche zum Ende der DDR führten (Matthies et al., 1990).

Die dritte Gruppe, die ein Interesse an dieser Frage entwickelte, war die von Richard Morris, die in Folge der Beobachtung von Collingridge über eine wesentliche Rolle der NMDAR bei Induktion der LTP (Collingridge et al., 1983b) arbeitete. Morris war zu der Zeit, als er zum ersten Mal von diesen Arbeiten durch Eric Harris erfuhr, auf einem Sabbatical-Besuch im Labor von Gary Lynch in Irvine, Kalifornien, wo dessen Gruppe einen Calpain-Inhibitor mit dem Namen Leupeptin untersuchte. Dieser hatte allerdings, wie sich dabei herausstellte, nur einen geringen Einfluss auf Gedächtnis. Die LTP-Daten von Collingridge waren beeindruckend und wurden durch unterstützende Arbeiten in einem anderen Labor in Irvine ergänzt (Harris et al., 1984). Morris entschloss sich, nach Saint Andrews zurückzukehren und AP5 zu testen (ein Geschenk von Jeff Watkins) sowohl bei Physiologie *in vivo* als auch in Verhaltensstudien. Anfänglich setzte Morris D,L-AP5, später D-AP5 ein und fand dabei, dass diese Substanz, wenn sie über 14 Tage mittels einer osmotischen Minipumpe direkt

in den Seitenventrikel infundiert wurde, eine Beeinträchtigung des Lernens verursachte, und zwar bei einer sehr klar definierten, vom Hippokampus abhängigen Aufgabe – raumorientiertes Lernen in einem Wasserlabyrinth. Die Beeinträchtigung des Lernens zeigte sich bei einer Dosis, welche auch die LTP-Induktion blockierte (Morris et al., 1986). Eine intrahippokampale Mikroinfusion hatte denselben Effekt. Kontrollstudien deckten eine gewisse Spezifität der Beeinträchtigung von Lernen auf, weil eine Lernaufgabe, bei der prozedurale visuelle Diskriminationsfähigkeit getestet wurde, nicht betroffen war; dies war beruhigend, nachdem diese Aufgabe auch bei Läsionen der Hippokampusformation nicht beeinträchtigt war.

Diesen Studien folgten Arbeiten, welche zeigten, dass die Blockade von NMDAR *nach* Lernen auf das Abrufen von Gedächtnis keinen Einfluss hatte. Weiterhin zeigte sich bei Untersuchungen von Dosis-Wirkungsbeziehungen eine Gemeinsamkeit, nämlich hinsichtlich der extrazellulären Konzentrationen von D-AP5, welche im Verhaltenstest *in vivo* wirksam waren, und denen, die LTP *in vitro* hemmten (Davis et al., 1992). Weitere Studien in Edinburgh untersuchten die Beteiligung anderer Glutamaterezeptoren an der Induktion von LTP und an der Kodierung von Gedächtnis (e. g. mGluR). Bei einem Abstecher in die Untersuchung von genetischen Knockout-Mäusen (unter Verwendung der Thy-1 Gen-Knockout-Mäuse), kam es zu der einiges in Frage stellende Beobachtung, dass räumliches Lernen durch eine genetische Deletion, welche offensichtlich LTP im Gyrus dentatus von anästhetisierten Ratten blockierte, nicht betroffen war. Indes wies eine spätere Arbeit darauf hin, dass dies wahrscheinlich durch eine Auswirkung der Genausschaltung auf inhibitorische Neurone bedingt war, weil LTP im frei beweglichen wachen Tier beobachtet werden konnte (Errington et al., 1997).

Ein wichtiger Schritt vorwärts für Morris und andere war das wachsende Verständnis dafür, dass die intrinsische neuroanatomische Verschaltung des Hippokampus für das initiale Kodieren von „episodenähnlichem“ Gedächtnis ganz ideal geeignet war, um das „Was, Wo, Wann“ des Gedächtnisses für einzelne Ereignisse zu erklären. Diese dreiteilige Repräsentation zu erreichen ist sehr schwierig, und bis zum heutigen Tag haben dies nur wenige Studien geschafft. Indessen hat seine Gruppe große Anstrengungen unternommen, verbesserte Verhaltensparadigmen zu entwerfen, um episodisches Gedächtnis zu untersuchen (Day et al., 2003; Steele und Morris, 1999). Im Wasserlabyrinth und in der Ereignisarena entwickelten sie jeweils eine Aufgabe, bei welcher neues räumliches Lernen und Gedächtnis beobachtet werden konnte, und zwar jeden Tag nach minimalem Training (ein einziger Test). Mit täglichem Training an verschiedenen Orten

ergaben sich Fortschritte über Tage, Wochen und sogar länger. Beide Paradigmen offenbarten die nachteiligen Effekte von D-AP5 auf das Gedächtniskodieren nach einzelnen Tests dieser episodennähnlichen Aufgaben. Diesem Ergebnis folgte eine Studie aus dem Labor von Tonegawa, welche zeigte, dass ein „Einzeltreffer-Lernen“ durch ein CA3-spezifisches Ausschalten der NMDAR in Mäusen blockiert werden konnte (Nakazawa et al., 2003).

Kriterien für den Test der synaptische Plastizität-Gedächtnis-Hypothese

Morris schlug mit seinem damaligen Doktoranden Steven Martin verschiedene Kriterien vor, die sie für nützlich hielten, um einen rigorosen Test der Hypothese von synaptischer Plastizität und Gedächtnis durchzuführen (Martin et al., 2000). Die Existenz verschiedener Formen von LTP (LTP1 und LTP2) waren erkannt worden, aber genauso verhielt es sich mit den verschiedenen Formen von Lernen und Gedächtnis, die durch verschiedene Gehirnareale und Netzwerke vermittelt wurden. Ein Kriterium für synaptische Plastizität war, dass jede Art von Behandlung (physiologisch, pharmakologisch oder genetisch), welche die Induktion von synaptischer Potenzierung in einem Gehirnbereich beschränkte, einen komplementären und anterograden Effekt auf den Typ von Lernen haben sollte, der von diesem Gehirnbereich vermittelt wurde. Für den Hippokampus und davon getrennt die Amygdala war dieses Kriterium erfüllt. Zum Beispiel behinderte im Hippokampus eine vorherige Sättigung der LTP neues Gedächtniskodieren (Castro et al., 1989; Moser et al., 1998). Dies wurde durch die von Morris und von anderen Gruppen durchgeführten pharmakologischen Studien gezeigt (siehe oben), sowie durch gehirnarealspezifische Gen-Knockout – Studien an Mäusen bestätigt (Tsien et al., 1996). Ein weiteres Kriterium war, dass eine versuchte Sättigung der LTP-Induktion nach vorherigem Lernen retrograd die Genauigkeit des Abrufens von Gedächtnis vermindern sollte. Dieses Kriterium wurde ebenfalls erfüllt (Brun et al., 2001).

Eine faszinierende neue Wende bezüglich dieses Themas der retrograden Wirkung war die jüngste Arbeit von Kasai, die zeigte, dass genetisches Ausschalten von Synapsen im Motorkortex, welche während des Lernens

einer motorischen Aufgabe potenziert wurden, ausreichend ist, um eine Gedächtnisstörung hervorzurufen. Das Entfernen jener Synapsen hingegen, welche mit einer davon verschiedenen motorischen Aufgabe verbunden sind, sollte – und so war es auch – kaum einen Effekt haben (Hayashi-Takagi et al., 2015). Möglicherweise ist diese Selektivität ein besonders eindrucksvolles Beispiel von synaptischer im Vergleich zu zellulärer Spezifität (siehe unten).

Ein drittes Kriterium war, dass die Erzeugung von Gedächtnisspuren durch Lernen von messbaren Veränderungen der synaptischen Stärke in den entsprechenden Gehirnbereichen begleitet sein sollte. Nach einer Anzahl von vergeblichen Versuchen war die „Nadel im Heuhaufen“-Suche erfolgreich, sowohl für den Hippokampus als auch die Amygdala, sowohl mit multiplen Elektroden-Ableitungen innerhalb einzelner Tiere (um die Nadel zu finden) als auch die Betrachtung des Transports von AMPA-Rezeptoren und den Nachweis der Potenzierung (Rumpel et al., 2005; Whitlock et al., 2006). Das letzte Kriterium war das Mimikry. Die Idee hierbei ist folgende: Falls eine Gedächtnisspur ein räumlich verteiltes Muster von sowohl stabilen als auch modifizierten Synapsen darstellt, dann sollte durch die künstliche Erzeugung gerade dieses Musters ein gleichermaßen künstliches Gedächtnis von etwas, das in der Praxis nicht stattgefunden hat, erzeugt werden. Dieses Kriterium ist noch nicht ganz vollständig realisiert worden. Indes sind Annäherungen an Mimikry entwickelt worden, wie zum Beispiel in den Arbeiten der Malinow-Gruppe. Diese zeigten folgendes: Wenn das Tier eine konditionierte Furchtantwort erworben hat, dargestellt als die Abnahme des Drückens eines Hebels in einer operanten konditionierten Unterdrückungsaufgabe, konnte die folgende Anwendung einer geeigneten optogenetischen LTP-induzierenden oder LTD-induzierenden Stimulation in den entsprechenden Amygdala-Schaltwegen die Stärke des Gedächtnisses erhöhen oder erniedrigen (Nabavi et al., 2014). Dieser experimentelle Zugang funktioniert nicht, wenn das Tier nicht vorher trainiert wurde, und so entspricht es nicht der strikten Interpretation eines Tests auf Mimikry. Es ist jedoch faszinierend, dass das Furchtgedächtnis durch entsprechende neurale Aktivierung künstlich verstärkt oder reduziert werden kann. Darüber hinaus liegt eine eingangsspezifische LTP den selektiven Verhaltensantworten zugrunde, welche infolge konditionierter Reize beobachtet werden (Bocchio et al., 2017).

Engramme: zellulär oder synaptisch?

Nach obigen Studien ergibt sich als interessanter neuer Ansatz das Konzept der „Engrammzellen“. Dieses Konzept ist auf Grund der Idee, dass ein Zellverband eine Gedächtnisspur, ein Engramm, reflektiert oder sogar vermittelt, klarerweise Hebb-artig. Es ist übereinstimmend mit dem Hebb-Konzept eines Zellverbandes. Was weniger klar ist, ist die Frage, ob die Untergruppe von Zellen eines Gehirnbereichs innerhalb solch einer Ansammlung eine spezifische und sozusagen durch „Brandzeichen“ gekennzeichnete Rolle in einem Gedächtnis hat, wohingegen andere, aber möglicherweise funktionell überlappende Zellen ein unterschiedliches Gedächtnis vermitteln (Engramm 1, Engramm 2, usw.). Wenn man sich die vielen synaptischen Verbindungen an exzitatorischen Neuronen anschaut, könnte die Alternative sein, dass die Schaltzentrale für die Spezifität in der Inputspezifität der synaptischen Potenzierung, der synaptischen Depression oder der synaptischen Stabilität liegt. Unter diesem Blickwinkel könnte eine individuelle Zelle an vielen verschiedenen Engrammen beteiligt sein, aber ein spezifisches räumliches Muster von LTP/LTD auf einer Vielzahl von Zellen würde immer noch eine „eins-zu-eins“-Relation zu einem einzelnen Engramm haben.

Eine geniale Technik wurde entwickelt, um Engrammzellen zu untersuchen. Sie bedient sich zuerst einer Markierung einer Untergruppe von Zellen auf der Basis von cFos-Aktivierung während Gedächtniskodierung. Diese eine Subgruppe von Zellen exprimiert anschließend Kanalrhodopsin (channelrhodopsin; ChR2). Dies wird erreicht, indem ein Cre-abhängiger ChR2-Virus in ein Gehirngewebe infundiert wird unter Verwendung eines cFos-cre Tierstamms. Die Gegenüberstellung dieser beiden ergibt Zellspezifität. Der nächste Schritt ist dann, optogenetisch diese Subgruppe von Zellen zu aktivieren, welche einen Teil des „Engramms“ oder das gesamte darstellt (Josselyn et al., 2015, 2017; Tonegawa et al., 2015). Aus der Perspektive derjenigen Forscher, welche synaptische Plastizität als den Ur-Vermittler von Gedächtnisbildung sehen, ist diese experimentelle Herangehensweise etwas indirekt. Seine Kraft liegt jedoch in der technisch ausgefeilten Möglichkeit, die kausale Rolle von putativ gedächtnisbezogenen Untergruppen von Neuronen in einer gegebenen Hirnregion zu untersuchen, und zwar in einer Art, welche vorher nicht möglich war. Die Tonegawa-Gruppe hat mit hippokampusabhängigem Kontext-Furchtkonditionieren folgendes gezeigt: Tiere, welche zuerst eine optogenetische Aktivierung der mit ChR2 markierten Neurone

im Gyrus dentatus entsprechend Kontext A, und dann einen elektrischen Schock im Kontext B erhalten, gehen während einer Periode, in der die Engrammzellen von Kontext A auch durch Licht aktiviert werden, dazu über, die Starre-Reaktion im Kontext A zu zeigen, wenn sie dem später wieder unterworfen werden. Das bedeutet, dass ein Furcht-Engramm erzeugt wird, welches kontextuell durch Kontext A-Zeichen aktiviert werden kann, obwohl Furchtkonditionierung niemals im Kontext A vorkommt. Diese Herangehensweise vermittelt neue Einsichten in falsches Gedächtnis und die Umkehr der Valenz.

Der Ansatz könnte jedoch zu Problemen führen, wenn die Untersuchungen über den Kontext von Angstkonditionierung und über die Induktion und Expression hinausgehen, und hin zu der Frage ihrer Speicherung (retention) über die Zeit mittels Konsolidierung kommen. Im Speziellen hat Tonegawa infrage gestellt, ob synaptische Potenzierung die gesamte Erklärung der Gedächtnisretention sein kann. Ein Kontext-Furchtgedächtnis könnte durch Licht aktiviert werden, auch dann, wenn synaptische Potenzierung schon bis zu dem Punkt verschwunden ist, wo sie nicht länger durch die üblichen Umgebungstrigger aktiviert werden kann. Dies ist unabhängig davon, ob der Abfall dieser Spur sich natürlich über die Zeit ereignet hat oder infolge der Zugabe eines Proteinsyntheseinhibitors erfolgte (Kitamura et al., 2017). Die Daten von Kitamura machen offensichtlich, dass Stimulation durch Licht der mit ChR2 markierten Engrammzellen die Starre-Antwort reaktiviert, obwohl synaptische Potenzierung deutlich bis zur Grundlinie zurückgegangen ist und die Umgebungs-Trigger nicht funktionieren. Dies ist ein für die Hypothese der synaptischen Plastizität herausfordernder Befund. Die Analyse von LTP1 und LTP2, welche wir in diesem Artikel dargelegt haben, bietet eine mögliche Lösung für dieses Rätsel. Wir argumentieren, dass LTP2 von Proteinsynthese abhängt, LTP1 jedoch nicht. Eine Denkmöglichkeit zur Erklärung der Dissoziation zwischen lang anhaltenden Komponenten von LTP und Gedächtnis wäre, dass LTP1 an den Verbindungen zwischen Hippokampus und Amygdala die Starre-Antwort vermittelt (durch Plastizität an Amygdala-Synapsen), wohingegen das Erlernen kontextueller Zeichen durch LTP2 im Hippokampus kodiert wird. In Tieren, die mit Anisomycin behandelt wurden, werden die Ensemblezellen, welche die räumliche Umgebung kodieren, mit ChR2 angefüllt, und können somit durch Licht aktiviert werden, obwohl das Tier den Ort vergessen hat. Die Starre könnte durch die noch immer potenzierte LTP1 in der Hippokampus-Amygdala-Projektion vermittelt sein. Die Anisomycin-sensitive LTP2 in den afferenten Hippokampus-Eingängen, welche den Kontext kodieren, würde abfallen und so nicht länger die Starre-Reaktion auslösen.

Wie oben erwähnt, betrachten viele ein Engramm nicht als eine Gruppe von Neuronen, die untereinander verbundenen sind und welche während einer Gedächtnisleistung aktiviert werden, sondern eher als Gruppe von Veränderungen der synaptischen Wichtungen innerhalb einer aktivierten Neuronenpopulation. Die Gedächtniskapazität ist stark erhöht, wenn die Information in Form von synaptischen Wichtungen gespeichert wird und nicht als neuronales Ensemble – es gibt ungefähr 1000-mal mehr Synapsen als Neurone und eine bei weitem größere Anzahl an Kombinationen von synaptischen Wichtungen als die Kombinationen an Neuronen in irgendeinem neuronalen Netzwerk. Diese deutlich Hebb'sche Ansicht der Engramme hat jüngst eine starke experimentelle Unterstützung durch die Entwicklung neuartiger optischer und genetischer Techniken erhalten. Zum ersten wurde gezeigt, dass motorisches Lernen ein synaptisches Remodellieren in einer Untergruppe von Neuronen beinhaltet. Ganz wichtig ist dabei, dass das Gedächtnis gestört werden konnte, wenn die potenzierten Dornfortsätze innerhalb des Ensembles geschrumpft waren (Hayashi-Takagi et al, 2015). Zweitens haben Kaang und Kollegen kürzlich Studien über das synaptische Engramm veröffentlicht, welches eine kontextabhängige Furchtkonditionierungsaufgabe kodiert, und haben dabei berichtet, dass die Kommissuralfasersynapsen von CA3 zu CA1 anatomisch vergrößert und funktionell verstärkt waren, wenn sie Neuronen verbanden, welche während Lernen aktiviert waren. Dies zeigte man durch Markierung des als cFos bezeichneten unmittelbaren frühen Gens. Diese Verstärkung scheint durch synaptische Potenzierung bedingt zu sein, da LTP nach Lernen gesättigt war, wenn sie Synapsen betraf, welche zwischen den teilnehmenden Neuronen ausgebildet waren (Choi et al, 2018).

Proteinsyntheseabhängige LTP, Engrammzellen und die Aufrechterhaltung von Gedächtnis

Die Kombination verschiedener Formen von LTP, Netzwerkonnektivität, und die Unklarheit darüber, wie lange die von cFos:cre abhängige Markierung mit ChR2 selbst über die Zeit hin andauert, erschwert es, die schon provokanten Befunde von Kitamura et al. (2017) zu interpretieren. Wenn man diese Diskrepanz aufklären würde, könnte man in der Tat weitere Komponenten des Gedächtnismechanismus entdecken, jenseits derjenigen, welche durch LTP1-3 oder sogar LTD vermittelt werden. Falls dies der Fall

ist, würde es eine Bestätigung durch andere Tests als kontextuelle Furchtkonditionierung erfordern. Ausschließlich Letztere wurden bisher bei den Arbeiten zu „Engrammzellen“ eingesetzt. LTD könnte auch relevant dafür sein, die Sättigung der LTP zu begrenzen, und die Induktion von LTD kann in sich frei verhaltenden Tieren auch als eine Konsequenz der Konfrontation mit Neuigkeit („novelty“) auftreten (Manahan-Vaughan, 2018, dieses Heft). Eine faszinierende Angelegenheit bezüglich der Gedächtnisspeicherung ist die Tatsache, dass eine Veränderung der Zeitsetzung des gedächtniskodierenden Versuchs in der Ereignisarena, ausgehend von massiven (alle 30 Sekunden – was LTP1 auslösen würde) bis hin zu zeitlich getrennten Stimuli (alle 10 Minuten, ausreichend um LTP2 auszulösen), nicht nur den bereits seit Langem dokumentierten positiven Effekt auf das Beibehalten von räumlichem Gedächtnis hat, sondern auch eine dramatische Auswirkung auf Gentranskription hat, was durch RNAseq („Gesamt-Transkriptom-Shotgun-Sequenzierung“) identifiziert wurde (Nonaka et al., 2017).

Bezogen auf die Pionierarbeiten der Magdeburger Gruppe und die der frühen Studien im Bliss-Labor hat die nachfolgende Forschung nochmals die Bedeutung der neuromodulatorischen Übertragung bei LTP und Gedächtnis studiert. Frey und Morris (1997) beobachteten, dass proteinsyntheseabhängige LTP2 während der Hemmung von Proteinsynthese induziert werden konnte, wenn man eine Anordnung mit zwei Schaltwegen einsetzte, die ermöglichte, dass die putativen PRPs durch Tetanisierung auf einem Schaltweg hochreguliert wurden, wobei diese mit einem anderen Schaltweg geteilt werden sollten, der in der Anwesenheit von Anisomycin tetanisiert wurde (Frey und Morris, 1997). Sie bezeichneten das möglicherweise zugrunde liegende Prinzip als synaptisches Etikettieren und Einfangen („synaptic tagging and capture“; STC; siehe oben). Weitere Studien haben gezeigt, dass die synaptische Etikettierung durch schnelle Depotenzierung zurückgesetzt werden kann (Sajikumar und Frey, 2004b), und dass es ein Teilen der PRPs gibt, die durch LTP- und LTD-induzierende Stimulation hochreguliert sind. Dies bezeichnet man heutzutage als „Cross-Tagging“ oder vielleicht korrekter als „Cross-Capture“ (Sajikumar und Frey, 2004a). Tonegawa's Gruppe hat auch gezeigt, dass STC auf Einzelzellniveau existiert (Govindarajan et al., 2011). Bei Untersuchung der Relevanz von STC für das Verhalten hat die Gruppe von Hydee Viola in Buenos Aires die Idee eines verhaltensmäßigen Etikettierens eingeführt, wobei das Beibehalten eines schwachen Gedächtnisses, oder eines, das in der Anwesenheit von Anisomycin induziert wurde, durch andere Verhaltenserfahrungen, wie zum Beispiel Neuigkeit („novelty“) verstärkt werden konnte,

welche wahrscheinlich PRPs aktivierten (Moncada und Viola, 2007). Unabhängig davon hat die Gruppe von Morris gezeigt, dass eine kurze (5 Minuten) der Kodierung folgende Neuigkeit (30 Minuten nach Kodieren) die Beibehaltung des Raumgedächtnisses bei einem Abstand von 24 Stunden verstärkte, und zwar für eine Aufgabe, welche ansonsten innerhalb eines Tages vergessen wird (Wang et al., 2010). Dieses sogenannte „Alltags-Gedächtnisparadigma“ d.h. die Untersuchung von Gedächtnisspuren, die im Langzeitgedächtnis sind aber weniger als einen Tag anhalten, war gegenüber der Blockade von D1/D5-Rezeptoren im Hippokampus empfindlich. In TH:cre – Mäusen hatte nach-kodierende optogenetische Aktivierung des LC mit einem Lichtmuster, welches dem nachgebildet war, was in TH+-Neuronen im LC als Antwort auf umgebungsmäßige Neuigkeit gesehen wurde, denselben synergistischen Effekt (Takeuchi et al., 2016). Zusätzliche Studien sowohl der Hinlänglichkeit wie der Notwendigkeit wiesen auf eine wichtige neuromodulatorische Rolle von Erregung (arousal) hin, welche durch den LC vermittelt wird, um die Gedächtnisbeibehaltung zu verstärken. Interessanterweise wurde dieser Effekt auch *in vitro* beobachtet, wobei ein ähnliches optogenetisches Lichtmuster die hippokampalen EPSCs und LTP verstärkte. Sowohl die *in vivo* Befunde zur Gedächtnisspeicherung als auch die physiologische Verstärkung *in vitro* wurden paradoxerweise im Hippokampus von Antagonisten der D1/D5-Rezeptoren, aber nicht durch noradrenerge Blockade, gehemmt. Dies könnte die Freisetzung von Dopamin aus NA-Nervenenden widerspiegeln (Kempadoo et al., 2016).

Schlussfolgerungen

Wir haben die Geschichte der LTP erzählt, von ihren frühesten Anfängen bis zu ihrer vielfältigen Komplexität bei den heutigen Untersuchungen, größtenteils in Form persönlicher Erinnerungen. Wir betrachteten dabei sowohl Induktion, als auch Expression und Speicherung der LTP. Wie wir anmerkten, gibt es inzwischen sehr starke Evidenz dafür, dass ein LTP-ähnlicher Mechanismus mindestens einige Aspekte von Gedächtnis vermittelt. Eine Schlüsselbotschaft ist, dass das Anerkennen distinkter Typen von lang anhaltender synaptischer Potenzierung hilft, eine Anzahl gegenwärtiger Streitfragen zu lösen. STP fällt sehr schnell ab, wenn sie exprimiert wird, aber die Kurzzeitnatur der STP kann trotzdem latent für eine lange Zeit speichert werden. LTP1 und LTP2, wie wir sie hier definiert haben, sind beide lang anhaltend, obwohl LTP1 nicht invariabel ist; und nur LTP2 verlangt die Syn-

these von plastizitätsabhängigen Proteinen, von denen man annimmt, dass sie die strukturellen Veränderungen aufrechterhalten, welche mit LTP-Expression verbunden sind. Die funktionelle Bedeutung einer transkriptionsabhängigen LTP3 ist kaum untersucht worden. Eine Herausforderung für die Zukunft ist es herauszufinden, wie die verschiedenen Muster der Stimulation, die erforderlich sind, um diese Formen der Potenzierung zu induzieren, sich auch im intakten Gehirn während des Lernens spiegeln.

Danksagung: Die Autoren danken vor allem Ihren Mitstreitern im Labor. Tim V.P. Bliss war viele Jahre wissenschaftlicher Mitarbeiter des britischen Medical Research Council (MRC). Richard G.M. Morris und Graham L. Collingridge danken dem MRC für die Drittmittelunterstützung über viele Jahre. Die Forschung von R.G.M. Morris wurde auch durch das Human Frontiers Science Program, das European Research Council und den Wellcome Trust unterstützt. G.L. Collingridge dankt außerdem folgenden Einrichtungen: BBSRC, Royal Society, European Research Council und Wellcome Trust. Klaus G. Reymann dankt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Die Autoren danken ihrem Kollegen Prof. Georg Reiser (Neurobiochemie Magdeburg) für die Übersetzung ins Deutsche.

Glossar

AMPAR	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA)-Rezeptor
CA1	cornu ammonis, subregion 1
LTP	Langzeitpotenzierung (long-term potentiation)
LTD	Langzeitdepression (long-term depression)
NMDAR	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
CaMKII	Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II
ChR2	Channelrhodopsin
c-fos	ein Protoonkogen, häufig als IEG Marker benutzt
CP-AMPARs	Calcium-permeabler AMPA Rezeptor
cAMP	cyclic-adenosine monophosphate
D1	Dopamin-Rezeptor Typ 1
D5	Dopamin-Rezeptor Typ 5
D-AP5	D-2-Aminio-5-Phosphonopentanoic-Säure
DG	Dentate gyrus
EPSC	Exzitatorischer postsynaptischer Strom (excitatory postsynaptic current)
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
IEG	Immediate early gene
GluA2	AMPA-Glutamaterezeptor Untereinheit 2
GABA	γ -Aminobutyrat
5-HT	5-hydroxytryptamin
mGluRs	metabotroper Glutamaterezeptor
L-AP3	L-2-amino-3-Phosphonopropionat



LC	Locus coeruleus
MCPG	Methyl-4-Carboxyphenylglycine
NA	Noradrenalin
NSF	N-ethylmaleimid-sensitives Fusionsprotein
NO	Stickoxid (Nitric oxide)
PKC	Proteinkinase C
PKM	Proteinkinase M
pp	tractus perforans (perforant path)
PRPs	Plastizitätsproteine (plasticity related proteins)
RNAseq	Ribonucleinsäure-Sequenz (ribonucleic acid sequence)
SK	ein spezieller Kanal für Kaliumionen (small conductance calcium-activated potassium channels)
STC	Synaptic tagging and capture
STP	Kurzzeitpotenzierung (short-term potentiation)
TH+	Tyrosinhydroxylase positiv
Thy-1	thy-1 cell surface antigen
zif268	zinc finger protein 268

Literatur

- Abraham, W.C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 387.
- Alford, S., Frenguelli, B.G., Schofield, J.G. and Collingridge, G.L. (1993). Characterization of Ca²⁺ signals induced in hippocampal CA1 neurones by the synaptic activation of NMDA receptors. *J. Physiol.* **469**, 693–716.
- Andreasen, M., Lambert, J.D. and Jensen, M.S. (1989). Effects of new non-N-methyl-D-aspartate antagonists on synaptic transmission in the in vitro rat hippocampus. *J. Physiol.* **414**, 317–336.
- Barnes, C.A. (1979). Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **93**, 74–104.
- Barnes, C.A. and McNaughton, B.L. (1985). An age comparison of the rates of acquisition and forgetting of spatial information in relation to long-term enhancement of hippocampal synapses. *Behav. Neurosci.* **99**, 1040–1048.
- Bashir, Z.I., Bortolotto, Z.A., Davies, C.H., Berretta, N., Irving, A.J., Seal, A.J., ... and Collingridge, G.L. (1993). Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors. *Nature* **363**, 347–350.
- Behnisch, T., Fjodorow, K. and Reymann, K.G. (1991). L-2-amino-3-phosphonopropionate blocks late synaptic long-term potentiation. *NeuroReport* **2**, 386–388.
- Blake, J.F., Brown, M.W. and Collingridge, G.L. (1988). CNQX blocks acidic amino acid induced depolarizations and synaptic components mediated by non-NMDA receptors in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* **89**, 182–186.
- Bliss, T.V. and Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **361**, 31–39.
- Bliss, T.V. and Collingridge, G.L. (2013). Expression of NMDA receptor-dependent LTP in the hippocampus: bridging the divide. *Mol. Brain* **6**, 5.
- Bliss, T.V., Collingridge, G.L. and Morris, R.G. (2014). Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **369**, 20130129.
- Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L. and Morris, R.G.M. (2007). Synaptic Plasticity in the Hippocampus. In: *The Hippocampus Book*, P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, and J. O'Keefe, eds. (New York: Oxford University Press), pp. 343–474.
- Bliss, T.V.P., Gardner-Medwin, A.R. and Lømo, T. (1973). Synaptic plasticity in the hippocampal formation. In: *Macromolecules and Behavior*, G.B. Ansell and P.B. Bradley, eds. (Baltimore: University Park Press), pp. 193–203.
- Bliss, T.V.P., Goddard, G.V. and Riives, M. (1983). Reduction of long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat following selective depletion of monoamines. *J. Physiol.* **334**, 475–491.
- Bliss, T.V.P. and Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* **232**, 331–356.
- Bocchio, M., Nabavi, S. and Capogna, M. (2017). Synaptic Plasticity, Engrams, and Network Oscillations in Amygdala Circuits for Storage and Retrieval of Emotional Memories. *Neuron* **94**, 731–743.
- Bortolotto, Z.A., Bashir, Z.I., Davies, C.H. and Collingridge, G.L. (1994). A molecular switch activated by metabotropic glutamate receptors regulates induction of long-term potentiation. *Nature* **368**, 740–743.
- Bortolotto, Z.A., Clarke, V.R., Delany, C.M., Parry, M.C., Smolders, I., Vignes, M., ... Collingridge, G.L. (1999). Kainate receptors are involved in synaptic plasticity. *Nature* **402**, 297–301.
- Bortolotto, Z.A. and Collingridge, G.L. (2000). A role for protein kinase C in a form of metaplasticity that regulates the induction of long-term potentiation at CA1 synapses of the adult rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 4055–4062.
- Brun, V.H., Ytterbo, K., Morris, R.G., Moser, M.B. and Moser, E.I. (2001). Retrograde amnesia for spatial memory induced by NMDA receptor-mediated long-term potentiation. *J. Neurosci.* **21**, 356–362.
- Burke, S.N. and Barnes, C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 30–40.
- Castro, C.A., Silbert, L.H., McNaughton, B.L. and Barnes, C.A. (1989). Recovery of spatial learning deficits after decay of electrically induced synaptic enhancement in the hippocampus. *Nature* **342**, 545–548.
- Chen, P.B., Kawaguchi, R., Blum, C., Achiro, J.M., Coppola, G.T.J. and Martin, K.C. (2017). Mapping Gene Expression in Excitatory Neurons during Hippocampal Late-Phase Long-Term Potentiation. *Front. Mol. Neurosci.* **10**
- Choi, J.-H., Sim, S.-E., Kim, J.-I., Choi, D. I., Oh, J., Ye, S., Lee, J., Kim, T., Ko, H.G., Lim, C.A. and Kaang, B.-K. (2018). Interregional synaptic maps among engram cells underlie memory formation. *Science* **360**, 430–435.
- Cole, A.J., Saffen, D.W., Baraban, J.M. and Worley, P.F. (1989). Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature* **340**.
- Collingridge, G.L. (1985). Long-term potentiation in the hippocampus – mechanisms of initiation and modulation by neurotransmitters. *Trends Pharmacol. Sci.* **6**, 407–411.
- Collingridge, G.L., Kehl, S.J. and McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* **334**, 33–46.

- Collingridge, G.L., Peineau, S., Howland, J.G. and Wang, Y.T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 459–473.
- Davies, C.H., Starkey, S.J., Pozza, M.F. and Collingridge, G.L. (1991). GABA autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature* *349*, 609–611.
- Davis, S., Butcher, S.P. and Morris, R.G.M. (1992). The NMDA receptor antagonist D-2-amino-5-phosphonopentanoate (D-AP5) impairs spatial learning and LTP in vivo at intracerebral concentrations comparable to those that block LTP in vitro. *J. Neurosci.* *12*, 21–34.
- Day, M., Langston, R. and Morris, R.G. (2003). Glutamate-receptor-mediated encoding and retrieval of paired-associate learning. *Nature* *424*, 205–209.
- Dudek, S.M. and Bear, M.F. (1992). Homosynaptic long-term depression and effects of N-Methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *89*, 4363–4367.
- Enoki, R., Hu, Y.L., Hamilton, D. and Fine, A. (2009). Expression of long-term plasticity at individual synapses in hippocampus is graded, bidirectional, and mainly presynaptic: optical quantal analysis. *Neuron* *62*, 242–253.
- Errington, M.L., Bliss, T.V., Morris, R.J., Laroche, S. and Davis, S. (1997). Long-term potentiation in awake mutant mice. *Nature* *387*, 666–667.
- Fitzjohn, S.M., Irving, A.J., Palmer, M.J., Harvey, J., Lodge, D. and Collingridge, G.L. (1996). Activation of group I mGluRs potentiates NMDA responses in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* *203*, 211–213.
- Frey, U., Frey, S., Schollmeier, F. and Krug, M. (1996). Influence of actinomycin-D, a RNA-synthesis inhibitor, on long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. *J. Physiol. (Lond.)* *490*, 703–711.
- Frey, U., Huang, Y.Y. and Kandel, E.R. (1993). Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* *260*, 1661–1664.
- Frey, U., Krug, M., Reymann, K.G. and Matthies, H. (1988). Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res.* *452*, 57–65.
- Frey, U. and Morris, R.G.M. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* *385*, 533–536.
- Frey, U., Schroeder, H. and Matthies, H. (1990). Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res.* *522*, 69–75.
- Gloor, P., Vera, C.L. and Sperti, L. (1964). Electrophysiological studies of hippocampal neurons III. Responses of hippocampal neurons to repetitive perforant path volleys. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* *17*, 353–370.
- Govindarajan, A., Israely, I., Huang, S.Y. and Tonegawa, S. (2011). The dendritic branch is the preferred integrative unit for protein synthesis-dependent LTP. *Neuron* *69*, 132–146.
- Harris, E.W. and Cotman, C.W. (1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci. Lett.* *70*, 132–137.
- Harris, E.W., Ganong, A.H. and Cotman, C.W. (1984). Long-term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res.* *323*, 132–137.
- Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Nakamura, M., Shirai, F., Wu, Y.I., Loshbaugh, A.L., Kuhlman, B., Hahn, K.M. and Kasai, H. (2015). Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* *525*, 333–338.
- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior* (New York: Wiley).
- Herron, C.E., Lester, R.A., Coan, E.J. and Collingridge, G.L. (1986). Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature* *322*, 265–268.
- Jones, M.W., Errington, M.L., French, P.J., Fine, A., Bliss, T.V.P., Garel, S., ... Davis, S. (2001). A requirement for the immediate early gene *Zif268* in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat. Neurosci.* *3*, 289–296.
- Josselyn, S.A., Kohler, S. and Frankland, P.W. (2015). Finding the engram. *Nat. Rev. Neurosci.* *16*, 521–534.
- Josselyn, S.A., Kohler, S. and Frankland, P.W. (2017). Heroes of the Engram. *J. Neurosci.* *37*, 4647–4657.
- Kempadoo, K.A., Mosharov, E.V., Choi, S.J., Sulzer, D. and Kandel, E.R. (2016). Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *113*, 14835–14840.
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., ... Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* *356*, 73–78.
- Konorski, J. (1948). *Conditioned reflexes and neuron organization* (Cambridge, UK: Hefner).
- Krug, M., Lössner, B. and Ott, T. (1984). Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res. Bull.* *13*, 39–42.
- Lømo, T. (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol. Scand.* *68* (suppl. 277), 128.
- Lynch, G., Larson, J., Kelso, S., Barrionuevo, G. and Schottler, F. (1983). Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* *305*, 719–721.
- Malinow, R., Schulman, H. and Tsien, R.W. (1989). Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* *245*, 862–866.
- Manahan-Vaughan, D. (1997). Group 1 and 2 metabotropic glutamate receptors play differential roles in hippocampal long-term depression and long-term potentiation in freely moving rats. *J. Neurosci.* *17*, 3303–3311.
- Manahan-Vaughan, D., Reymann, K.G. and Brown, R.E. (1998). In vivo electrophysiological investigations into the role of histamine in the dentate gyrus of the rat. *Neuroscience* *84*, 783–790.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D. and Morris, R.G.M. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Ann. Rev. Neurosci.* *23*, 649–711.
- Matthies, H. (1989). In search of cellular mechanisms of memory. *Progr. Neurobiol.* *32*, 277–349.
- Matthies, H., Frey, U., Reymann, K., Krug, M., Jork, R. and Schroeder, H. (1990). Different mechanisms and multiple stages of LTP. *Adv. Exp. Med. Biol.* *268*, 359–368.
- Matthies, H., Reymann, K.G. (1993). Protein kinase A inhibitors prevent the maintenance of hippocampal long-term potentiation. *NeuroReport* *4*, 712–714.
- Mayer, M.L., Westbrook, G.L. and Guthrie, P.B. (1984). Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* *309*, 261–263.
- Moncada, D. and Viola, H. (2007). Induction of long-term memory by exposure to novelty requires protein synthesis: evidence for a behavioral tagging. *J. Neurosci.* *27*, 7476–7481.



- Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S. and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319, 774–776.
- Morris, R.G.M. and Frey, U. (1997). Hippocampal synaptic plasticity: role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 352, 1489–1503.
- Moser, E.I., Krobort, K.A., Moser, M.B. and Morris, R.G. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science* 281, 2038–2042.
- Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y. and Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* 511, 348–352.
- Nakazawa, K., Sun, L.D., Quirk, M.C., Rondi-Reig, L., Wilson, M.A. and Tonegawa, S. (2003). Hippocampal CA3 NMDA receptors are crucial for memory acquisition of one-time experience. *Neuron* 38, 305–315.
- Nguyen, P.V., Abel, T. and Kandel, E.R. (1994). Requirement for a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 265, 1104–1107.
- Nonaka, M., Fitzpatrick, R., Lapira, J., Wheeler, D., Spooner, P.A., Corcoles-Parada, M., ... Morris, R.G.M. (2017). Everyday memory: towards a translationally effective method of modelling the encoding, forgetting and enhancement of memory. *Eur. J. Neurosci.* 46, 1937–1953.
- Nosten-Bertrand, M., Errington, M.L., Murphy, K.P., Tokugawa, Y., Barboni, E., Kozlova, E., ... Morris, R.J. (1996). Normal spatial learning despite regional inhibition of LTP in mice lacking Thy-1. *Nature* 379, 826–829.
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A. and Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307, 462–465.
- Osten, P., Valsamis, L., Harris, A., Sacktor and T.C. (1996). Protein synthesis-dependent formation of protein kinase Mzeta in long-term potentiation. *J. Neurosci.* 16, 2444–2451.
- Otani, S. and Abraham, W.C. (1989). Inhibition of protein synthesis in the dentate gyrus, but not the entorhinal cortex, blocks maintenance of long-term potentiation in rats. *Neurosci. Lett.* 106, 175–180.
- Park, P., Sanderson, T.M., Amici, M., Choi, S. L., Bortolotto, Z.A., Zhuo, M., ... Collingridge, G.L. (2016). Calcium-Permeable AMPA Receptors Mediate the Induction of the Protein Kinase A-Dependent Component of Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *J. Neurosci.* 36, 622–631.
- Park, P., Volianskis, A., Sanderson, T.M., Bortolotto, Z.A., Jane, D.E., Zhuo, M., ... Collingridge, G.L. (2014). NMDA receptor-dependent long-term potentiation comprises a family of temporally overlapping forms of synaptic plasticity that are induced by different patterns of stimulation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369, 20130131.
- Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A.A. and Sacktor, T.C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science* 313, 1141–1144.
- Plant, K., Pelkey, K.A., Bortolotto, Z.A., Morita, D., Terashima, A., McBain, C.J., ... Isaac, J.T. (2006). Transient incorporation of native GluR2-lacking AMPA receptors during hippocampal long-term potentiation. *Nat. Neurosci.* 9, 602–604.
- Redondo, R.L. and Morris, R.G. (2011). Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 17–30.
- Reymann, K.G., Brodemann, R., Kase, H. and Matthies, H. (1988a). Inhibitors of calmodulin and protein kinase C block different phases of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res.* 461, 388–392.
- Reymann, K.G. and Frey, J.U. (2007). The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, ‘synaptic tagging’, ‘late-associativity’ and implications. *Neuropharmacology* 52, 24–40.
- Reymann, K.G., Frey, U., Jork, R. and Matthies, H. (1988b). Polymyxin B, an inhibitor of protein kinase C, prevents the maintenance of synaptic long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons. *Brain Res.* 440, 305–314.
- Reymann, K.G., Malisch, R., Schulzeck, K., Brödermann, R., Ott, T. and Matthies, H. (1985). The duration of long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampal slice preparation. *Brain Res. Bull.* 15.
- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A. and Malinow, R. (2005). Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science* 308, 83–88.
- Sajikumar, S. and Frey, J.U. (2004a). Late-associativity, synaptic tagging, and the role of dopamine during LTP and LTD. *Neurobiol. Learn. Mem.* 82, 12–25.
- Sajikumar, S. and Frey, J.U. (2004b). Resetting of ‘synaptic tags’ is time- and activity-dependent in rat hippocampal CA1 in vitro. *Neuroscience* 129, 503–507.
- Seidenbecher, T., Reymann, K.G. und Balschun, D. (1997). A post-tetanic time window for the reinforcement of long-term potentiation by appetitive and aversive stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 1494–1499.
- Staubli, U. and Lynch, G. (1990). Stable depression of potentiated synaptic responses in the hippocampus with 1–5Hz stimulation. *Brain Res.* 513, 113–118.
- Steele, R.J. and Morris, R.G.M. (1999). Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus* 9, 118–136.
- Takeuchi, T., Duzskiewicz, A.J., Sonneborn, A., Spooner, P.A., Yamasaki, M., Watanabe, M., ... Morris, R.G.M. (2016). Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537, 357–262.
- Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S. and Redondo, R. (2015). Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron* 87, 918–931.
- Tsien, J.Z., Huerta, P.T. and Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87, 1327–1338.
- Volianskis, A., Bannister, N., Collett, V.J., Irvine, M.W., Monaghan, D.T., Fitzjohn, S.M., ... Collingridge, G.L. (2013). Different NMDA receptor subtypes mediate induction of long-term potentiation and two forms of short-term potentiation at CA1 synapses in rat hippocampus in vitro. *J. Physiol.* 591, 955–972.
- Volianskis, A. and Jensen, M.S. (2003). Transient and sustained types of long-term potentiation in the CA1 area of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 550, 459–492.
- Wang, S.H., Redondo, R.L. and Morris, R.G. (2010). Relevance of synaptic tagging and capture to the persistence of long-term potentiation and everyday spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 19537–19542.

- Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G. and Bear, M.F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313, 1093–1097.
- Wilsch, V.W., Behnisch, T., Jager, T., Reymann, K.G. and Balschun, D. (1998). When are class I metabotropic glutamate receptors necessary for long-term potentiation? *J. Neurosci.* 18, 6071–6080.
- Wisden, W., Errington, M.L., Williams, S., Dunnett, S.B., Waters, C., Hitchcock, D., ... Hunt, S.P. (1990). Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. *Neuron* 4, 603–614.

- Yao, Y., Kelly, M.T., Sajikumar, S., Serrano, P., Tian, D., Bergold, P.J., ... Sankar, T.C. (2008). PKM zeta maintains late long-term potentiation by N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2-dependent trafficking of postsynaptic AMPA receptors. *J. Neurosci.* 28, 7820–7827.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A059>

Autoreninformationen



Tim V.P. Bliss, FRS, FMedSci
The Frances Crick Institute, London, UK
Department of Physiology, University of Toronto, Canada

Tim Bliss wurde 1940 in England geboren. Er erhielt seinen PhD an der McGill Universität in Kanada; 1967 ging er an das MRC – National Institute für Medical Research – Mill Hill, London, wo er von 1988 bis zu seiner Emeritierung vom MRC 2006 Leiter der Abteilung Neurophysiologie war. Seine Arbeit mit Terje Lømo im Labor von Per Andersen an der Universität von Oslo in den späten sechziger Jahren etablierte das Phänomen der Langzeitpotenzierung (LTP) als das überragende synaptische Modell für die Frage, wie das Säugetiergehirn Gedächtnisinhalte speichert. Seitdem arbeitete er zum einen an vielfältigen Aspekten von LTP, einschließlich präsynaptischen Mechanismen, die für die persistierende Zunahme der synaptischen Wirksamkeit verantwortlich sind, welche LTP charakterisiert, und zum anderen an der Beziehung zwischen synaptischer Plastizität und Gedächtnis. Er ist Fellow der Royal Society, der Akademie für medizinische Wissenschaften. Er teilte sich 1991 den Bristol-Myers Squibb-Preis für Neurowissenschaften mit Erik Kandel, 2013 den Ipsen – Preis für neuronale Plastizität mit Richard Morris und Yadin Dudai und 2016 den Brain-Preis mit Graham Collingridge und Richard Morris. Im Mai 2012 gab er bei der Royal Society die jährliche Croonian Lecture mit dem Titel ‘The Mechanics of Memory’. Er hat Ehrendoktorwürden an der Dalhousie Universität und der Universität in Hertfordshire. Er ist Gastwissenschaftler am Francis Crick Institut, London, und Gastprofessor im Department für Physiologie der Universität in Toronto.



Graham L. Collingridge, FRS, FMedSci, FSB, FBPhS
Department of Physiology, University of Toronto, Canada
Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada
Centre for Synaptic Plasticity, University of Bristol, UK

Graham Collingridge ist der Ernest B. and Leonard B. Smith-Professor und Vorsitzender des Departments für Physiologie an der Universität in Toronto, Kanada. Er ist auch Seniorforscher am Lunenfeld-Tanenbaum Forschungsinstitut, Mount Sinai Hospital in Toronto, Kanada. Er hat gleichzeitig seit 1994 eine Berufung an die Universität in Bristol, UK, als Professor für Neurowissenschaften in Anatomie in der School of Physiology, Pharmacology and Neuroscience. Er übernahm die Aufgaben als Direktor der Departments für Pharmakologie an der Universität in Birmingham, UK, 1990–1994, und für Anatomie an der Universität in Bristol, 1997–1999. Er war auch Direktor des MRC-Zentrums für Synaptische Plastizität an der Universität in Bristol, 1999–2012. Er war Cheferausgeber der Zeitschrift „Neuropharmacology“, 1993–2010, und Präsident der britischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, 2007–2009. Zurzeit ist er Mitglied des wissenschaftlichen Beirates von Hello Bio. Seine Forschung ist auf Mechanismen der synaptischen Plastizität fokussiert, sowohl bei Gesunden wie bei Kranken, insbesondere auf das Verständnis der molekularen Aspekte der synaptischen Plastizität und auf die Frage, wie Veränderungen in diesen Prozessen für weitverbreitete Krankheiten verantwortlich sind, wie zum Beispiel Autismus, Neurodegenerative Erkrankungen, Depression, und chronischer Schmerz.



Richard G.M. Morris, D.Phil., FRS
Centre for Discovery Brain Sciences,
Edinburgh Neuroscience, University of
Edinburgh, UK

Richard Morris ist Professor für Neurowissenschaften an der Universität Edinburgh. Er hat einen Abschluss des naturwissenschaftlichen Kurses „Tripos“ an der Universität Cambridge (1969) und einen Dr. Phil. von der Universität in Sussex (1974). Er hatte akademische Positionen in St. Andrews und seit 1986 in Edinburgh. Er wurde zum Vorsitzenden der Gruppe Neurowissenschaften und Neuronale Erkrankungen am Wellcome Trust gewählt (2007–2010). Seine Forschung ist auf Neurobiologie des Gedächtnisses fokussiert, seit Langem erforscht er das Konzept, dass „synaptische Plastizität“ die Grundlage der Speicherung von Gedächtnis ist. In jüngster Zeit fokussiert sich seine Arbeitsgruppe auf die Rolle der Vorkenntnis in der Form von kortikalen „Schemata“, die zu Anpassung und Stabilisierung von Gedächtnis zu führen. Mit Tim Bliss (Crick Institut) und Graham Collingridge (Universität Bristol) hat er gemeinsam 2016 den Brain-Preis gewonnen für die gemeinsame Arbeit an den Mechanismen von synaptischer Plastizität. Er hat ein bereits seit Langem bestehendes Interesse an translationalen Fragen. Dabei arbeitet er mit einer neuen Stiftung zu geistiger Gesundheit (MQ) zusammen, deren Gründungstreuhand er war. Er hat auch Erfahrungen in der Zusammenarbeit mit der Industrie im Rahmen von Studien über kognitive Verstärkung. Hervorzuheben sind auch seine öffentlichen, publikumswirksamen Engagements; in Madrid hielt er einen TEDx (Technology, Entertainment, Design)-Vortrag über die Bedeutung des Vergessens (2017). Er wurde 1997 als Mitglied der Royal Society gewählt und 2007 zum CBE (Commander of the Order of the British Empire) ernannt.



Klaus G. Reymann, Prof. em.
Leibniz Institute for Neurobiology and
Center for Behavioral Brain Sciences,
Magdeburg, Germany

Klaus Reymann studierte Biologie an der Moskauer Lomonossow-Universität (1968–1973). Von 1973 bis 1977 untersuchte er elektrophysiologische Verhaltenskorrelate am Physiologischen Institut der Universität Jena und verteidigte seine darauf basierende Dissertation zum Dr. rer. nat. 1979 an der Medizinischen Akademie Magdeburg. Nach Registrierung von Hippokampus-Einzelzellen an freibeweglichen Kaninchen im Anokhin-Labor in Moskau (1975) begeisterte er sich für das Studium der synaptischen Plastizität und Gedächtnisbildung. Von 1977–1991 arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie und am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung der DDR-Akademie der Wissenschaften in Magdeburg, wo er sich 1989 zu zellulären Mechanismen der hippokampalen Langzeitpotenzierung habilitierte. Nach Forschungsaufenthalten in Moskau, Oslo und Bristol wurde er Abteilungsleiter Neurophysiologie am reorganisierten Institut für Neurobiologie Magdeburg (1989–1995). 1995 wurde er zum C4-Professor an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg berufen. Nach Gründung bzw. Mitbegründung von zwei Biotech-Firmen war Reymann Direktor bzw. wissenschaftlicher Vorstand dieser Firmen (1996–2010). Von 2010–2015 war er Leiter der Demenz-Pathophysiologie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen. Von 1996 bis 2017 war er gleichzeitig Leiter der Forschergruppe Neuropharmakologie am Leibniz-Institut für Neurobiologie, wo er sich auf Hirnerkrankungen wie Schlaganfall und Demenz fokussierte.