

5. Zusammenfassung

Die Aufklärung von Aktivierungsmechanismen, die zeitliche und räumliche Aufschlüsselung der CREB-Aktivierung und die Bedeutung für die Erinnerungs- und Gedächtnisbildung im Hippocampus der Ratte waren Gegenstand der Untersuchungen. An Hippocampusgewebe von Wistarratten wurde die Bedeutung von CREB während hippocampaler LTP untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass CREB sehr schnell als Antwort auf LTP-auslösende Reize phosphoryliert wird. Hingegen konnten Stimulationen mit nicht LTP-auslösenden Reizen (Niedrigfrequenzstimulationen) keine Phosphorylierung von CREB bewirken. CREB-Aktivierung erscheint dabei in einem zweiphasigen Verlauf, mit einem ersten Gipfel zum 30 Minuten-Zeitpunkt und einem zweiten länger anhalten-

den Anstieg, beginnend 2 h nach der Auslösung von LTP und bis zum 24 Stunden-Zeitpunkt anhaltend. Nur Reize, die anhaltende LTP induzierten, konnten eine deutliche, stabile Phosphorylierung von CREB hervorrufen. Hingegen konnten Stimuli, die eine dekrementale Form der LTP hervorriefen, keine CREB-Aktivierung bewirken. CREB-Phosphorylierung konnte spezifisch im Gyrus dentatus der CA1-Region, nicht jedoch in der CA3-Region nachgewiesen werden. Die Vorbehandlung der Ratten mit dem NMDA-Rezeptorantagonist (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo (a,d) cyclohepten-5,10-imin maleat (MK 801) konnte die Phosphorylierung von CREB komplett unterbinden. Es lässt sich festhalten, dass mit der vorliegenden Arbeit die zeitliche und räumliche Expression von CREB während hippocampaler LTP dargestellt werden konnte. CREB-Phosphorylierung ist in einigen Formen hippocampaler synaptischer Plastizität an zwei kritischen Zeitpunkten für die Konsolidierung von LTP nötig. Des weiteren wurde die zeitliche und räumliche Erscheinung der CREB-Phosphorylierung *in vitro* untersucht. Innerhalb des gewählten Beobachtungszeitraumes erschien die CREB-Phosphorylierung einphasig. Nach der Induktion von LTP kam es sehr rasch zu einem Anstieg der CREB-Phosphorylierung bis zum 30 Minuten-Zeitpunkt. Danach fiel die CREB-Aktivität kontinuierlich ab bis sie nach 60 min gänzlich verschwand.

6. Summary

Studies about the participation of the transcription factor CREB in the model LTP in the hippocampal formation of the rat.

Here we show that, in the intact animal, CREB is rapidly phosphorylated in response to high-frequency stimulation but not low-frequency stimulation of the perforant pathway. CREB phosphorylation occurred in a biphasic manner, with a first peak beginning 2 hr after tetanic stimulation and lasting for at least 24 hr. Only stimuli that generated non-decremental LTP promoted a sustained hyperphosphorylation of CREB but not stimuli that produced decremental LTP. CREB phosphorylation was specifically triggered in the dentate gyrus, as well as the CA-1, but not in the CA-3 hippocampal region. Pretreatment with the NMDA receptor antagonist (+)-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo (a,d)

cyclohepten-5,10-imine maleate completely prevented activation of CREB. Together, we have resolved the spatial and temporal dynamics of CREB phosphorylation during hippocampal LTP, showing that the transcription factor CREB is specifically recruited at two distinct time points in some form of hippocampal synaptic plasticity in vivo. We demonstrate spatial and temporal patterns of CREB phosphorylation in response to stimuli that generate hippocampal LTP in vitro too. Our results provide direct evidence, that a rapid and transient phosphorylation of CREB lending further support to the idea that part of the molecular switch required consolidation of long-term-memory is the activation of cAMP inducible gene expression.