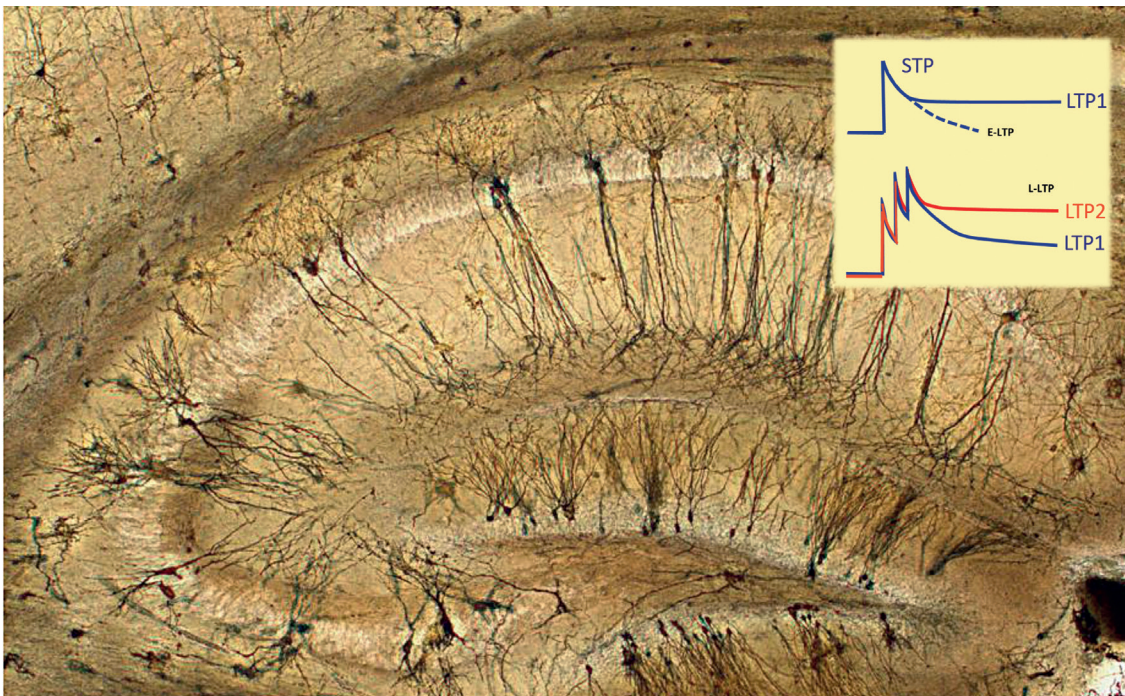


# NEUROFORUM

ORGAN DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT



SPECIAL ISSUE:  
**HIPPOKAMPALE LANGZEITPOTENZIERUNG (LTP) –  
GESCHICHTE, GEGENWART UND ZUKUNFT**

**GUEST EDITOR**

*Klaus G. Reymann*

**HERAUSGEGEBEN VON**

*Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)*

**CHEFREDAKTEUR**

*Petra Wahle, Bochum*





# NEUROFORUM

## HERAUSGEGEBEN VON

*Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)*

## CHEFREDAKTEUR

*Petra Wahle, Bochum*

## REDAKTION

*Susanne Hannig, Berlin*

## REDAKTIONSGREMIUM

*Mathias Bähr, Göttingen  
Niels Birbaumer, Tübingen  
Alexander Borst, Martinsried  
Sebastian Brandner, London, US  
Katharina Braun, Magdeburg  
Nils Brose, Göttingen  
Ansgar Büschges, Köln  
Thomas Deller, Frankfurt/M.  
Ricarda Diem, Heidelberg  
Ulrich Dirnagl, Berlin  
Andreas Draguhn, Heidelberg  
Jens Eilers, Leipzig  
Herta Flor, Mannheim  
Eckhard Friauf, Kaiserslautern  
Giovanni Galizia, Konstanz  
Magdalena Götz, München  
Benedikt Grothe, München  
Sonja Grün, Jülich  
Onur Güntürkün, Bochum  
Eckhart Gundelfinger, Magdeburg  
Ileana Hanganu-Opatz, Hamburg  
Andreas Heinz, Berlin  
Charlotte Helfrich-Förster, Würzburg  
Moritz Helmstädter, Frankfurt/M.*

*Michael Heneka, Bonn  
Anton Hermann, Salzburg, Österreich  
Andreas Herz, München  
Isabella Heuser, Berlin  
Sigismund Huck, Wien, Österreich  
Mark Hübener, Martinsried  
Reinhard Jahn, Göttingen  
Peter Jonas, Klosterneuburg,  
Österreich  
Sabine Kastner, Princeton, USA  
Helmut Kettenmann, Berlin  
Frank Kirchhoff, Homburg  
Christian Klämbt, Münster  
Thomas Klockgether, Bonn  
Matthias Kneussel, Hamburg  
Michael Koch, Bremen  
Arthur Konnerth, München  
Sigrun Korsching, Köln  
Kerstin Kriegelstein, Freiburg  
Trese Leinders-Zufall, Homburg  
Wolfgang Löscher, Hannover  
Siegrid Löwel, Göttingen  
Albert Christian Ludolph, Ulm  
Hanspeter A. Mallot, Tübingen*

*Denise Manahan-Vaughan, Bochum  
Thomas Möller, Cambridge, USA  
Ulrike Müller, Heidelberg  
Thomas Münte, Lübeck  
Roger Nitsch, Zürich, Schweiz  
Christian Pape, Münster  
Hans-Joachim Pflüger, Berlin  
Josef Rauschecker, Washington, USA  
Angelika Richter, Leipzig  
Christine R. Rose, Düsseldorf  
Stefan Rotter, Freiburg  
Susanne Schoch-McGovern, Bonn  
Rainer Schwarting, Marburg  
Mikael Simons, Göttingen  
Christian Steinhäuser, Bonn  
Monika Stengl, Kassel  
Christiane Thiel, Oldenburg  
Stefan Treue, Göttingen  
Petra Wahle, Bochum  
Bernd Weber, Bonn  
Christian Wegener, Würzburg  
Florentin Wörgötter, Göttingen*

**ABSTRACTED/INDEXED IN** Baidu Scholar · Case · Chemical Abstracts Service (CAS): CAPlus; SciFinder · CNKI Scholar (China National Knowledge Infrastructure) · CNPIEC · Dimensions · EBSCO Discovery Service · Elsevier: SCOPUS · Google Scholar · Japan Science and Technology Agency (JST) · J-Gate · JournalGuide · JournalTOCs · KESLI-NDSL (Korean National Discovery for Science Leaders) · Microsoft Academic · Naviga (Softweco) · Primo Central (ExLibris) · Publons · ReadCube · SCImago (SJR) · Summon (Serials Solutions/ProQuest) · TDNet · Ulrich's Periodicals Directory/ulrichsweb · WanFang Data · WorldCat (OCLC)

ISSN 0947-0875 · e-ISSN 2363-7013

Alle Informationen zur Zeitschrift, wie Hinweise für Autoren, Open Access, Bezugsbedingungen und Bestellformulare, sind online zu finden unter <https://www.degruyter.com/view/j/nf>

**HERAUSGEBER** Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Kontakt: Meino Alexandra Gibson, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel.: +49 (0)30 9406 3336, [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de), [www.nwg-info.de](http://www.nwg-info.de)

**CHEFREDAKTEUR** Chefredakteur Prof. Dr. Petra Wahle, AG Tierphysiologie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum (Germany), Tel.: +49 (0)234 32 24346

**REDAKTION** Susanne Hannig, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin (Germany), Tel.: +49 (0)30 9406 3336, [susanne.hannig@mdc-berlin.de](mailto:susanne.hannig@mdc-berlin.de)

**JOURNAL MANAGER** Torsten Krüger, De Gruyter, Genthiner Straße 13, 10785 Berlin, Germany. Tel.: +49 (0)30 260 05-173, Fax: +49 (0)30 260 05-250, E-Mail: [Neuroforum.Editorial@degruyter.com](mailto:Neuroforum.Editorial@degruyter.com)

**ANZEIGENVERANTWORTLICHE** top-ad Bernd Beutel, Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim, Tel.: +49 (0)6201 290 92-0, Fax +49 (0)6201 290 92-20 20, [disposition@top-ad-online.de](mailto:disposition@top-ad-online.de)

© 2018 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

**COVER ILLUSTRATION** Hommage an Ramón y Cajal: Einzelne Prinzipalzellen des Nagetier-Hippokampus in Silberfärbung nach Golgi (von Eike Budinger und Judith Mylius, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg). Die Einfügung zeigt LTP-Phasen (aus Bliss et al., S. 163, in diesem Heft)

**SATZ** Dörlemann Satz, Lemförde

**DRUCK** Franz X. Stückle Druck und Verlag e.K., Ettenheim



## VORSTAND DER AMTSPERIODE 2017–2019

### PRÄSIDENT

*Eckhard Friauf, Kaiserslautern*

### VIZEPRÄSIDENT

*Albert Christian Ludolph, Ulm*

### GENERALSEKRETÄR

*Christian Steinhäuser, Bonn*

### SCHATZMEISTER

*Ansgar Büschges, Köln*

### SEKTIONSPRECHER

Computational Neuroscience

*Stefan Rotter, Freiburg*

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

*Petra Wahle, Bochum*

Klinische Neurowissenschaften

*Ricarda Diem, Heidelberg*

Kognitive Neurowissenschaften

*Hanspeter A. Mallot, Tübingen*

Molekulare Neurobiologie

*Matthias Kneussel, Hamburg*

Neuropharmakologie/-toxikologie

*Angelika Richter, Leipzig*

Systemneurobiologie

*Benedikt Grothe, Martinsried*

Verhaltensneurowissenschaften

*Christian Wegener, Würzburg*

Zelluläre Neurowissenschaften

*Christine R. Rose, Düsseldorf*

## Inhalt

### Special Issue: Hippokampale Langzeitpotenzierung (LTP) – Geschichte, Gegenwart und Zukunft

Guest Editor: Klaus G. Reyman

#### Übersichtsartikel

Klaus G. Reymann

**Hippokampale Langzeitpotenzierung (LTP) – Geschichte,  
Gegenwart und Zukunft — 161**

Klaus G. Reymann

**Hippocampal long-term potentiation (LTP) – past,  
present and future — A101**

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

**Langzeitpotenzierung im Hippokampus: Entdeckung,  
Mechanismen und Funktion — 163**

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

**Long-term potentiation in the hippocampus: discovery,  
mechanisms and function — A103**

Denise Manahan-Vaughan

**Die Regulation der hippocampalen  
Informationsenkodierung durch metabotrope  
Glutamatrezeptoren — 187**

Denise Manahan-Vaughan

**Regulation of hippocampal information encoding by  
metabotropic glutamate receptors — A121**

Marina Mikhaylova und Michael R. Kreutz

**Geclusterte Plastizität bei Langzeitpotenzierung:  
Wie starke Synapsen bestehen bleiben, um  
Langzeitgedächtnis aufrechtzuerhalten — 195**

Marina Mikhaylova und Michael R. Kreutz

**Clustered plasticity in Long-Term Potentiation:  
How strong synapses persist to maintain long-term  
memory — A127**

Detlef Balschun und Michael J. Rowan

**Hippokampale synaptische Plastizität bei neurodegenera-  
tiven Erkrankungen: A $\beta$ , Tau und darüber hinaus — 203**

Detlef Balschun und Michael J. Rowan

**Hippocampal synaptic plasticity in neurodegenerative  
diseases: A $\beta$ , tau and beyond — A133**

Elke Edelmann und Volkmar Leßmann

**Die Analyse synaptischer Plastizität auf Einzelzellebene  
mit Hilfe der STDP — 213**

Elke Edelmann und Volkmar Leßmann

**Analyzing synaptic plasticity at the single cell level with  
STDP — A143**

#### Institutsvorstellung

**Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft ist  
Gründungsmitglied des German Brain Council — 223**

Hendrik Lehnert und Henrik Oster

**DFG-Graduiertenkolleg 1957 „Adipocyte-Brain  
Crosstalk“ — 225**

#### Nachrichten

**Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen  
Gesellschaft 2018 — 227**

**Verleihung der Otto-Loewi-Medaille an Prof. Dr. rer.nat.  
Helmut Kettenmann — 228**

**Kurznotiz zum FENS Forum 2018 — 230**

**Protokoll der Mitgliederversammlung — 231**



## Editorial

Klaus G. Reymann

# Hippokampale Langzeitpotenzierung (LTP) – Geschichte, Gegenwart und Zukunft

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0058>

Lieber Leser,

eine der interessantesten Fragen unserer Zeit ist die, wie wir lernen und wie unser Gehirn Informationen speichert. Hebb postulierte 1949, dass die Effizienz der synaptischen Übertragung von Information zwischen Neuronen als Konsequenz einer gleichzeitigen prä- und postsynaptischen Aktivität während eines Lernvorgangs zunimmt. Der experimentelle Nachweis dafür, dass Synapsen des Gehirns plastisch sein können, wurde jedoch erst mit der Entdeckung der Langzeitpotenzierung (LTP) durch Bliss und Lomo (Oslo und London, 1966; 1973) erbracht. Diese beobachteten, dass eine höherfrequente Stimulation (die sogenannte Tetanisierung) von exzitatorischen Synapsen in der Hippokampusformation eine schnelle und lang anhaltende Zunahme der synaptischen Übertragungsstärke bewirkt. Inzwischen wurden multiple Formen der LTP und ihres physiologischen Pendant, der Langzeitdepression (LTD), an vielen Synapsen in zahlreichen Hirnregionen gefunden und in über zehntausend Publikationen beschrieben.

Nach mehr als 50 Jahren LTP-Forschung ist dieses experimentelle Modell „mündig geworden“, und bleibt so auch weiterhin ein weit verbreiteter Ansatz zur Untersuchung der zellulären Mechanismen der Gedächtnisspeicherung. Man sollte jedoch zugeben, dass Studien von LTP und Gedächtnisbildung auf unterschiedlichen Untersuchungsebenen basieren. Die LTP ist eine Eigenschaft einzelner Synapsen oder Synapsenpopulation, während die Gedächtnisbildung eine spezifische Netzwerkoperation darstellt, die die Adaption eines individuellen Organismus an die eine oder andere Änderung seiner Umgebung ermöglicht. Heute kennen wir neben verschiedenen Gedächtnisformen auch verschiedene Formen von LTP, sowohl in verschiedenen Hirnregionen als auch an ein und derselben Synapse. LTP und LTD werden zunehmend als wichtige Komponenten von lernbezogenen Änderungen in neuronalen Netzwerken in Betracht gezogen.

Ursprünglich wurden die meisten experimentellen Untersuchungen im Archicortex von Nagetieren durch-

geführt (meist im Gyrus dentatus *in vivo* und in Hirnschnitten der hippokampalen CA1-Region). Diese beiden Regionen der Hippokampusformation wurden deshalb so häufig untersucht, weil sie einen einfachen Zugang zur Feldpotenzialableitung einer größeren Zellpopulation einer einfachen Hirnrinde ermöglichte und gleichzeitig die Funktionen des Hippokampus bei der Formierung von episodischen und räumlichen Gedächtnissen aufklären sollte. Die beiden wichtigsten Messgrößen sind das sogenannte exzitatorischen postsynaptische Feldpotenzial (f-EPSP) glutamaterger Synapsen und das Summenaktionspotenzial (der sogenannte Populationsspike), welcher die Anzahl und die Feuersynchronität von zirka 50-100 CA1-Pyramidenzellen oder Körnerzellen des Gyrus dentatus reflektiert.

In diesem Sonderheft werden Übersichtsarbeiten über die Entdeckung der hippokampalen LTP und ausgewählte Themen laufender Forschung vorgestellt. Die einzelnen Kapitel stammen von früheren oder jetzigen Forschergruppen des Leibniz-Instituts für Neurobiologie und des Magdeburger Zentrums für Verhaltens- und Hirnforschung (CBBS) sowie deren internationalen Partnern.

In den Achtzigern des letzten Jahrhunderts wurde in Magdeburg, damals in der Deutschen Demokratischen Republik, unter Leitung von Hansjürgen Matthies (1925-2008) eine bahnbrechende Arbeitsgruppe geschaffen. Das Magdeburger Team begann zu untersuchen, inwiefern die LTP-Expression in irgendeiner Form mit verschiedenen Lernaufgaben assoziiert ist. Während zu dieser Zeit *in vitro* Studien der LTP gewöhnlich 10-60 Minuten nach Tetanisierung abgebrochen wurden, hat es die Magdeburger Gruppe erstmals geschafft, die LTP an sogenannten Akutschnitten bis zu 10 Stunden nach Tetanisierung zu registrieren, was später dann die Entdeckung besonderer Eigenschaften der späten LTP ermöglichte. Die Instabilität der präziseren intrazellulären- oder Ganzzellklemmableitungen ermöglicht bis heute keine Untersuchung der synaptischen Plastizität für länger als 1-2 Stunden.

Diese Neuroforum-Ausgabe startet mit einer Übersichtsarbeit von einigen der Pioniere dieses Forschungsgebietes (Bliss et al.). Darin werden die Entdeckung und die Eigenschaften der klassischen LTP beschrieben. Ebenso

werden die Rolle von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR), Dopamin-Rezeptoren und die Abhängigkeit der LTP von der Proteinsynthese erklärt. Darüber hinaus werden neue Aspekte der synaptischen Plastizität diskutiert, wie die Heterogenität plastischer Synapsen innerhalb einer einzelnen Bahn. Bliss et al. legen dar, dass abhängig von den Eingangsparametern sehr unterschiedliche und teils überlappende Mechanismen zur Ausbildung einer LTP führen können.

Der Artikel von Manahan-Vaughan fokussiert auf den metabotropen Glutamaterezeptor (mGluR), der direkt mit intrazellulären Signalkaskaden verknüpft ist. Diese Rezeptoren tragen nicht nur zur Stabilisierung der hippocampalen Verschlüsselung und der Aufrechterhaltung der synaptischen Plastizität bei, sondern können sogar eine synaptische Informationsspeicherung unabhängig von der NMDAR-Aktivierung unterstützen, sowie wichtig für Erwerben und Erhaltung von Langzeitgedächtnis sein.

Mikhaylova und Kreutz postulieren in ihrem Artikel, dass die Stabilität und Plastizität von dendritischen Dornfortsätzen (Spines) eher in Clustern zusammengefasst wird. Sie schlagen vor, dass funktionelle Cluster, eher als einzelne synaptische Kontakte, die fundamentale Einheit für die Speicherung des Langzeitgedächtnisses sein könnten. In so einem Szenario kann die benötigte Tetanisierungsstärke für die Potenzierung reduziert werden, wenn ein benachbarter Spine potenziert wird. Die Autoren diskutieren verschiedene molekulare Mechanismen für die Wechselwirkung mit benachbarten spines, die die Langzeitgedächtnisspeicherung ermöglichen

Eine zunehmende Zahl von Hinweisen deutet auf eine Rolle verschlechterter synaptischer Plastizität bei verschiedenen Formen von Hirnpathologie hin, so zum Beispiel bei der funktionellen Desintegration von Synapsen während der frühen Alzheimer'schen Krankheit, welche sich als leichte kognitive Störung bei Patienten manifestiert. Balschun und Rowan beschreiben, wie die Progression spezifischer Komponenten der Demenz-Pathologie wie Amyloid  $\beta$  und Tau-Protein die LTP and LTD in Tiermodellen modifiziert. Dies ermöglicht eine empfindliche Erkennung früher synaptischer Störungen, ein besseres Verständnis von Demenzmechanismen und auch die Verwendung von LTP/LTD-Paradigmen für das Finden neuer Leitstrukturen für die Therapie der Alzheimer'schen Krankheit.

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der synaptischen Plastizität bietet die „*spike timing-dependent plasticity*“ (STDP), eine sich von der klassischen LTP etwas unterscheidende Form, die auf der Ebene zweier Einzelzellen untersucht werden kann. Dieses Model fokussiert auf die Interaktion von zwei Nervenzellen, bei der ein präsynaptisches und postsynaptisches Aktionspotenzial („spike“) innerhalb eines begrenzten Zeitfensters von wenigen Millisekunden ausgelöst werden. Edelman und Lessmann demonstrieren in ihrem Beitrag die wichtige Rolle solch neuromodulatorischer Transmitter im Extrazellulärraum wie Dopamin, Acetylcholin und Noradrenalin, sowie die synaptische Freisetzung intrazellulärer Botenstoffe wie BDNF und Endocannabinoide für die STDP.

Dieses Sonderheft kann nicht alle Meilensteine der LTP-Forschung der letzten 50 Jahre berücksichtigen. So wurden auch Themen wie homöostatische Plastizität und LTP in anderen Hirnstrukturen hier nicht eingeschlossen. Für die Vertiefung ausgewählter Forschungsfelder empfehle ich die in den einzelnen Beiträgen ausgewiesenen Übersichtsarbeiten.

Mit dem Fortschritt bei neuen Bildgebungsverfahren und Gentechniktechnologien wird sich das Forschungsfeld sicherlich weiter auf die Untersuchung synaptischer Plastizität in großen Netzwerken während der Gedächtnisbildung fokussieren, mit anderen Worten auf die Interaktion plastischer Synapsen verschiedener Hirnstrukturen. Die Komplexität der an der LTP beteiligten genetischen und epigenetischen Veränderungen ist gegenwärtig noch unklar. Wenig ist bisher auch über die Rolle von Mikroglia, den hirneigenen Immunzellen, bei der synaptischen Plastizität bekannt.

Ich hoffe, dass die Artikel dieses Hefts helfen, die neurowissenschaftliche Gemeinschaft mit einigen neueren Erkenntnissen zur LTP als exzellentem Modell für das Verständnis der Grundlagen der Gedächtnisspeicherung auf den neuesten Stand zu bringen. Ich bedanke mich bei den Herausgebern von Neuroforum für die Auswahl unseres faszinierenden Forschungsgebiets und den beitragenden Autoren für ihre engagierte Anstrengung.

Mit besten Wünschen  
Klaus G. Reymann



Klaus G. Reymann

# Hippocampal long-term potentiation (LTP) – past, present and future

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A058>

Dear readers,

Some of the most interesting questions of our time are how we learn and how our brain stores information. In 1949 Hebb postulated that synaptic strength, which reflects the transmission of information between neurons, increases during learning and memory as a consequence of coincident pre- and postsynaptic activity. However, experimental evidence that brain synapses are plastic had to wait until the discovery of long-term potentiation (LTP) by Bliss and Lømo (Oslo and London, 1966, 1973). They observed, that high-frequency stimulation (so-called tetanization) of excitatory synapses in the hippocampal formation produced a rapid and long-lasting increase in the strength of these synapses. Meanwhile multiple forms of LTP, and its physiological counterpart long-term depression (LTD), have been found at many synapses throughout the brain and described in well over ten thousand papers.

After more than 50 years of LTP research this experimental model has come of age but remains the most popular approach for studying cellular mechanisms of learning and memory. Since the early days of its discovery, the question has been raised as to whether LTP is a simple model or indeed a mechanism for memory storage. It should be admitted that studies of LTP and of memory are based on different levels of analysis. LTP is a property of a selected single synapse or synapse population, which serves to adjust synaptic efficacy, whereas memory formation is a specific network operation, which enables the adaptation of an individual organism to one or the other change in its environment. Today we know that besides many types of learning, also many types of LTP exist – in different brain regions as well as at one and the same synapse. LTP and LTD are increasingly considered as an important component of learning-related changes in neuronal networks.

Originally, most experimental studies were performed in the rodent archicortex (mostly dentate gyrus *in vivo* and hippocampal area CA1 brain slices). These two regions of the hippocampal formation have been the most widely studied because they allow easy access to field potential recordings of a population of many cells in a simple cortex as a precondition to unveil the function of the hippocam-

pus in the formation of episodic and spatial memory. The two main measures in extracellular LTP studies are the so-called field excitatory postsynaptic potential (fEPSP) of glutamatergic synapses and the population spike, the latter reflecting the number and firing synchrony of action potentials elicited by a bunch of 50-100 CA1 pyramidal and dentate granule cells, respectively.

In this special issue we present reviews on the discovery of hippocampal LTP and selected topics of ongoing work. All chapters were selected from former or present research groups of the Leibniz Institute for Neurobiology and the Center of Behavioral and Brain Sciences in Magdeburg (Germany) as well as their international partners. In the eighties of last century, a pioneering group was set up in Magdeburg in the former German Democratic Republic, led by Hansjürgen Matthies (1925 – 2008). The Magdeburg group began to investigate whether LTP expression was associated in any way with various learning tasks. While *in vitro* studies of LTP were usually completed 10-60 min after tetanization at this time, the Magdeburg team was the first to record LTP in acute slices for up to 10 hours after tetanization, enabling thereby the discovery of the distinguished properties of late LTP. The instability of the more precise intracellular or clamp recordings does still not allow the investigation of synaptic plasticity beyond 1-2 hours.

This special issue starts with a review on hippocampal LTP by some of the pioneers in the field (Bliss et al.). Therein the original discovery and the properties of classic LTP are described. Also, the role of N-Methyl-D-aspartate receptors (NMDARs), dopamine receptors and the dependence of LTP on protein synthesis are explained. Moreover, an interesting new aspect of synaptic plasticity is discussed – the heterogeneity of plastic mechanisms at synapses within a single pathway. Bliss et al. argue that depending on input parameters very different and partially overlapping mechanisms can lead to LTP.

The article by Manahan-Vaughan focuses on metabotropic glutamate receptors (mGluR) which are directly linked to intracellular signalling cascades. These receptors not only contribute to the stability of hippocampal encoding and the longevity of synaptic plasticity, they can also support synaptic information storage independent of NMDA receptor activation and are important for the acquisition and retention of long-term memory.

Mikhaylova and Kreutz suggest in their article that stability and plasticity of dendritic spines seems to be compartmentalized in clusters. They propose that functional clusters, rather than single synaptic contacts, may be a fundamental unit for the storage of long-term memory. In such a scenario, the required strength for potentiation can be reduced when a nearby spine becomes potentiated. The authors discuss several molecular mechanisms for the crosstalk with neighbouring spines which allow long-term memory storage.

Growing evidence points to a key role of impaired synaptic plasticity in various forms of brain pathology, such as the functional disintegration of synapses during early Alzheimer's disease (AD), which manifests as mild cognitive impairment in human patients. Balschun and Rowan describe how the progression of specific components of AD pathology in animal models as amyloid  $\beta$  and the tau protein modifies LTP and LTD, thereby allowing the sensitive recognition of early synaptic dysfunction, a better understanding of dementia mechanisms, and the use of LTP / LTD paradigms to find new lead compounds for AD therapy.

Spike timing-dependent plasticity (STDP) is an interesting approach to study synaptic plasticity at single cell level. This model is slightly different from classic LTP and focusses on the interaction of only 2 neurons where a pre-synaptic and a postsynaptic spike are elicited in a limited time window of several milliseconds. Here Edelman and Lessmann demonstrate the important role of neuromodu-

latory transmitters in the extracellular space (dopamine, acetylcholine, noradrenaline) as well as the synaptic release of intercellular mediators (BDNF, endocannabinoids) for STDP.

This special issue cannot consider all important cornerstones in LTP-research from the last half-century. Homeostatic plasticity and LTP of other brain structures were not included here. For going deeper into selected fields, I recommend additional reviews mentioned in the single chapters of this issue.

With the advancement of new imaging and genetic engineering technologies, the field will in future certainly focus more on the study of synaptic plasticity in large networks during memory formation (in other words on the interaction of plastic synapses from different brain structures). The complexity of genes and epigenetic changes involved in LTP is still not clear. Not very much is known on the role of microglia, the resident immune cells of the brain, in synaptic plasticity.

I hope that the articles of this special issue will update the neuroscience community on some of the latest insights into LTP as an excellent model for understanding some fundamentals of memory storage in the nervous system. I am grateful to the editorial board of Neuroforum for choosing our fascinating topic and thank all contributing authors for their dedicated efforts.

With best wishes,  
Klaus G. Reymann

## 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 neuralen Grundlage von Gedächtnis damit beschäftigt, nach Beispielen von lang anhaltender synaptischer Plastizität in monosynaptischen – oder auf jeden Fall gut charakterisierten – neuralen 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).

## 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-

\***Korrespondenzautoren:** Tim V.P. Bliss, The Frances Crick Institute, London, UK, [tim.bliss@crick.ac.uk](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:klaus.reymann@t-online.de)

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 nützlich 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 neuronalen Basis von Gedächtnis voranzutreiben.



# F · S · T<sup>®</sup>

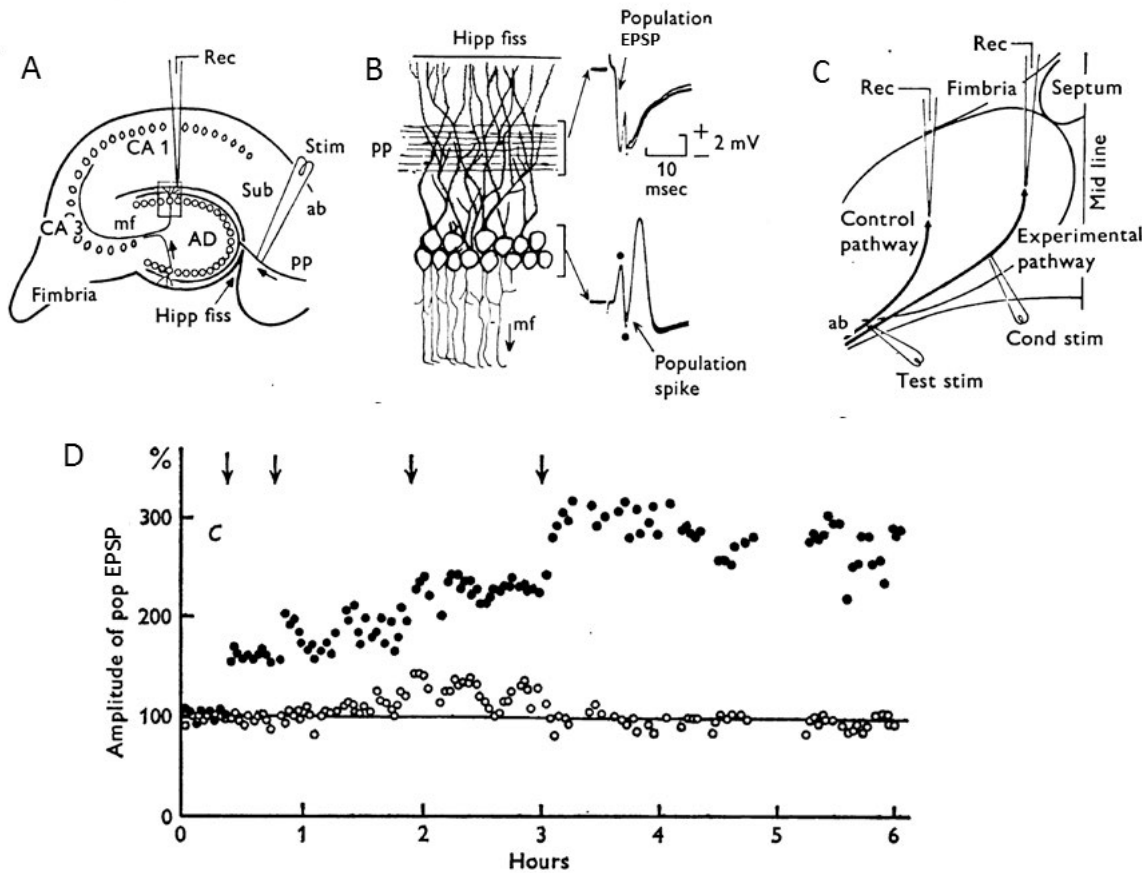
FINE SCIENCE TOOLS

## 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 [FINESCIENCE.DE](http://FINESCIENCE.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, 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 Lømo, 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 anhielt. 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  $\alpha$ -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.

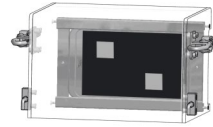
Collingridge zeigte, dass Hochfrequenzstimulation diese Eigenschaften ausnützt und die synaptische Aktivierung von NMDAR ermöglicht. Die Depolarisation, welche durch die zeitlichen Summationen der durch AMPA-Rezeptoren vermittelten EPSPs entsteht, beseitigt transient den  $Mg^{2+}$  – Block (Herron et al., 1986), und Kalzium kann in die post-synaptischen 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



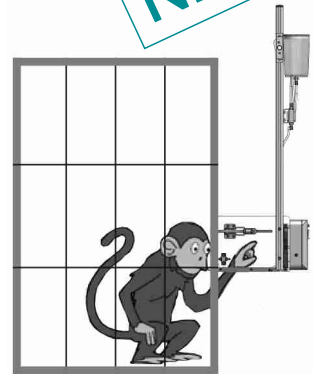
Thomas RECORDING GmbH

## InCage Training System (ICTS) for NHP

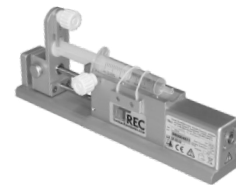
**NEW**



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



## Microinjection System

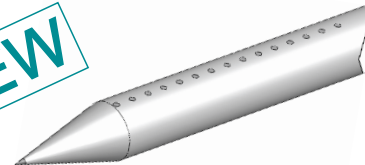


- **Software controlled** microinjection
- Available for Thomas microdrive systems or as **stand-alone system**

## 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](http://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-

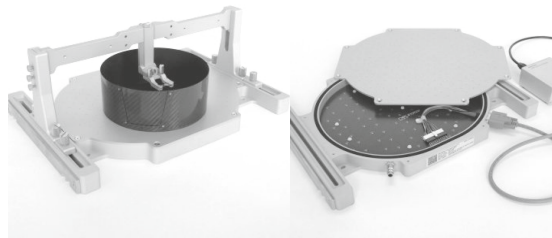
gen, eine Schnittkammer aus der Universität Kalifornien (Irvine), ein Geschenk des Labors von Gary Lynch, zu verwenden. Sie modifizierten die Kammer und identifizierten die passenden experimentellen Bedingungen, um LTP für länger als die 10–60 Minuten zu erreichen, welche zu der damaligen Zeit die allgemein 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](mailto:support@npielelectronic.com)

Letztere induziert, wie unten beschrieben, einen hinsichtlich Mechanismus unterschiedlichen 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 Einfangs („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 Transkriptionsinhibitoren 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

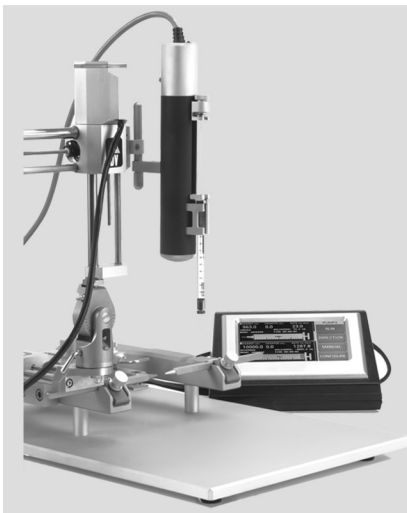
Anfang der 1980er Jahre zog eine Frage das Interesse mehrerer Forschergruppen auf sich, nämlich: Was verbindet den initialen Induktionstrigger (i. e. Aktivierung der NMDAR) mit dem Expressionsmechanismus, ist es im Grunde die Veränderung der durch AMPAR vermittelten synaptischen Transmission? Reymann 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 $\zeta$ )) erforderlich ist, um die von Proteinsynthese abhängige LTP aufrechtzuerhalten (Pastalkova et al., 2006). Interessanterweise können Inhibitoren der Proteinsynthese die Langzeitzunahme an PKM $\zeta$  blockieren, was zu der Idee führt, dass PKM $\zeta$  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](http://wpi-europe.com)

World Precision Instruments Germany GmbH Tel. +49 (0)6031 1602171 E-Mail [wpide@wpi-europe.com](mailto: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-enthaltende NMDAR, wohingegen STP2 hauptsächlich GluN2B- und GluND-enthaltende 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  $\text{Ca}^{2+}$  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-AMPArs 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

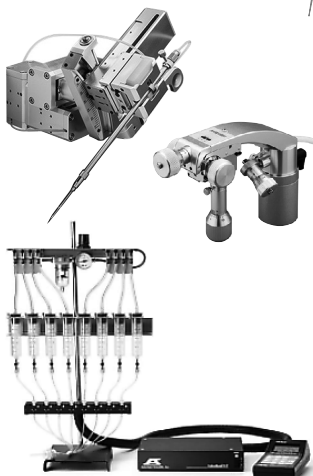
Metaplastizität umfasst eine große Vielfalt verschiedener Mechanismen, durch die die Plastizität modifiziert werden kann. Metaplastische Signale können vor, während oder nach dem Auslösetrigger auftreten und modulierend (die Verstärkung der Plastizität betreffend) oder permissiv sein. Ihre Wirkungen 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

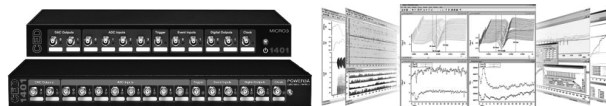
nach dem Auslöser der Aktivierung von PKC bei LTP, untersuchte Reymann die Effekte des damals als ersten verfügbaren mGluR-Antagonisten (L-AP3) und fand Beweise für die Beteiligung von mGluR bei der Induktion von LTP (Behnisch et al., 1991). Collingridge entwickelte daraufhin zusammen mit den medizinischen 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

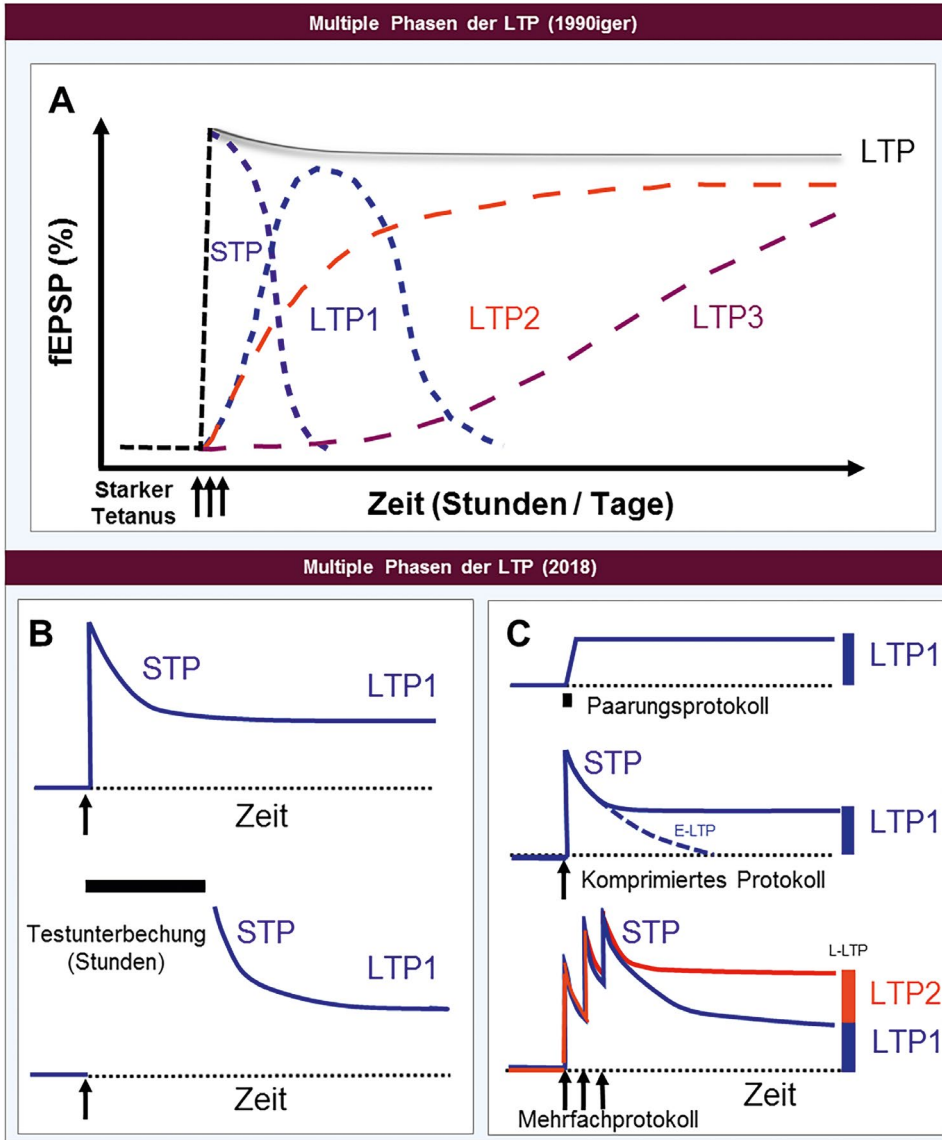
for Research in Life Sciences



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 um 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  $\beta$ -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 Glutamatrezeptoren 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 episodennähnliches 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 Gehirnbereiche 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 Umgebungstrigger 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, Netzwerkkonnektivität, 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 Depotenzenierung zurückgesetzt werden kann (Sajikumar und Frey, 2004b), und dass es ein Teilen der PRPs gibt, die durch LTP- und LTD-induzierende Stimulation hochgeregelt 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 Kurzzeittypen der STP kann trotzdem latent für eine lange Zeit gespeichert 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

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

<b>LC</b>	Locus coeruleus
<b>MCPG</b>	Methyl-4-Carboxyphenylglycine
<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>NSF</b>	N-ethylmaleimid-sensitives Fusionsprotein
<b>NO</b>	Stickoxid (Nitric oxide)
<b>PKC</b>	Proteinkinase C
<b>PKM</b>	Proteinkinase M
<b>pp</b>	tractus perforans (perforant path)
<b>PRPs</b>	Plastizitätsproteine (plasticity related proteins)
<b>RNAseq</b>	Ribonucleinsäure-Sequenz (ribonucleic acid sequence)
<b>SK</b>	ein spezieller Kanal für Kaliumionen (small conductance calcium-activated potassium channels)
<b>STC</b>	Synaptic tagging and capture
<b>STP</b>	Kurzzeitpotenzierung (short-term potentiation)
<b>TH+</b>	Tyrosinhydroxylase positiv
<b>Thy-1</b>	thy-1 cell surface antigen
<b>zif268</b>	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 Ca<sup>2+</sup> signals induced in hippocampal CA1 neurones by the synaptic activation of NMDA receptors. *J. Physiol.* **469**, 693–716.
- Andreassen, 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.L., 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 Mg<sup>2+</sup> 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., Krobber, 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 Francis 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 Chefherausgeber 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.



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

# Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A059>

**Abstract:** In this review we reflect upon our contributions to the study of the properties and mechanisms of long-term potentiation (LTP) and describe some of the major influences on our work. We then go on to consider whether LTP has fulfilled its early promise of providing a compelling account of the synaptic basis of learning and memory.

**Keywords:** LTP, hippocampus, NMDA receptor, protein synthesis, memory

## Background

Modern ideas about the biological basis of memory began with Santiago Ramón y Cajal, and the identification of the synapse as a discrete entity where one neuron can influence the excitability of another. Ramón y Cajal himself proposed that synapses were the sites at which memories were stored. This insight was subsequently formalized by Jerzy Konorski and Donald Hebb. Konorski introduced the term “synaptic plasticity” to describe the postulated strengthening of the conditioned pathway in classical conditioning (Konorski, 1948). Hebb’s “neurophysiological postulate” asserted that coincident presynaptic and postsynaptic activity resulted in the strengthening of the synaptic connection between the pre- and postsynaptic cell (Hebb, 1949).

At the beginning of the second half of the twentieth century neuroscientists with an interest in the neural basis of memory were engaged in a search for examples of long-lasting synaptic plasticity in monosynaptic—or at any rate well-characterized—neural pathways in the

central nervous system. A favoured model for studying such changes in spinal pathways was post-tetanic potentiation (PTP), a transient increase in synaptic efficacy following tetanic (high-frequency) stimulation of the presynaptic neuron. However, PTP rarely lasted for more than a few minutes (Lloyd, 1949).

Others had been looking for examples of synaptic plasticity in the brain. One approach was to deliver trains of stimuli at 10 Hz or higher to the axons that project to the hippocampus. This resulted in a rapid increase in the number of target cells that fired action potentials as the train progressed, a phenomenon called ‘frequency potentiation’. While the efficiency of each stimulus in firing the target cells increased markedly during the train, the increased efficacy was again too short-lived, lasting only a few minutes, to be regarded as a potential mechanism of memory and learning (Gloor et al., 1964). Then, two years later, Terje Lømo described an increase in synaptically evoked responses in the dentate gyrus of the hippocampal formation that could last for hours following repeated high-frequency stimulation (Lømo, 1966).

## Field potentials and LTP in the dentate gyrus

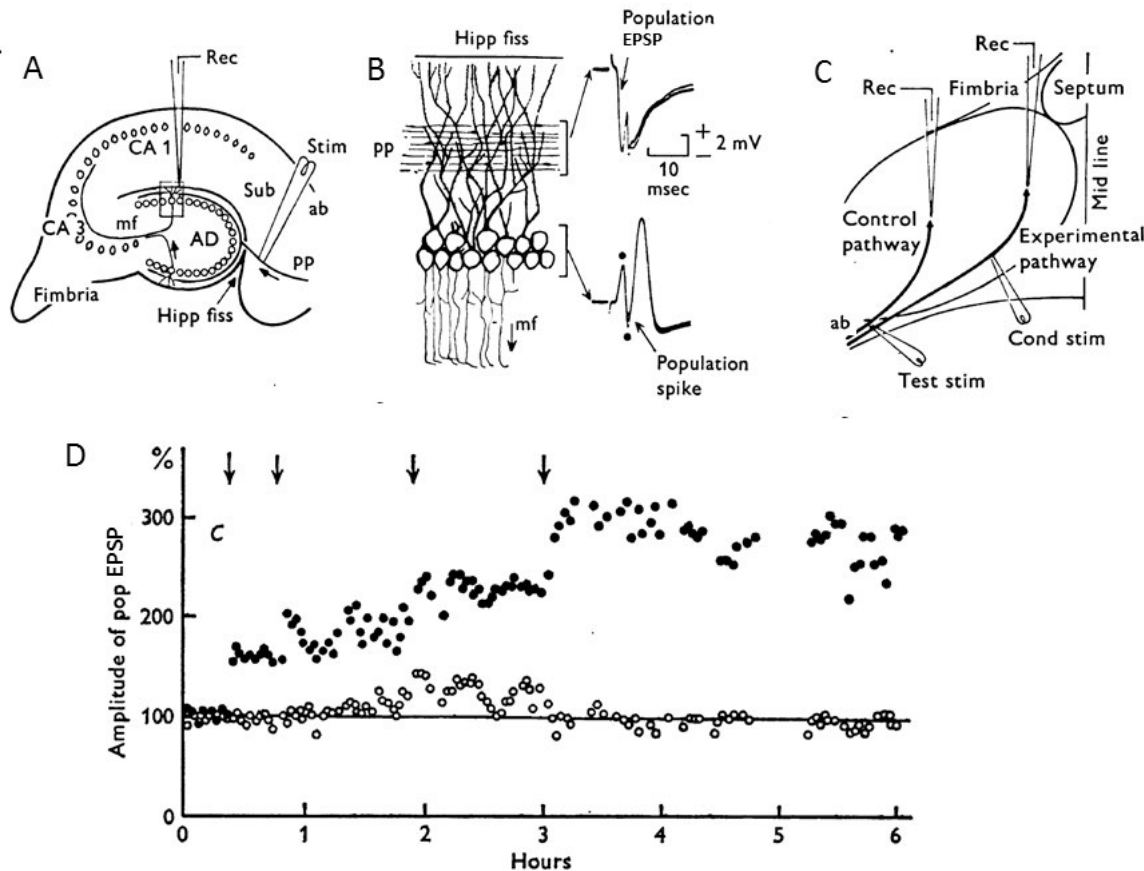
In the terminal region of perforant path fibres in the dentate gyrus, a perforant path volley elicits an initial negative-going synaptically generated population (or field) potential, followed by a positive-going spike reflecting the near-synchronous firing of granule cells (Figure 1A, B). The sizes of the population excitatory postsynaptic potential (field EPSP) and population spike reflect, respectively, the magnitude of the monosynaptic current generated by the perforant path volley and the number of granule cells discharged by that volley. The onset latency of the population spike indicates the time taken to reach the necessary threshold for spike discharge. Lømo began to study frequency potentiation in the dentate gyrus when he joined Per Andersen’s laboratory at the University of Oslo in 1964. He delivered trains of stimuli to the monosynaptic perforant path input to granule cells of the dentate gyrus and saw a persistent synaptic strengthening that in-

\*Corresponding authors: **Tim V.P. Bliss**, The Frances Crick Institute, London, UK, [tim.bliss@crick.ac.uk](mailto: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](mailto: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](mailto:R.G.M.Morris@ed.ac.uk)

\***Klaus G. Reymann**, Leibniz Institute for Neurobiology and Center for Behavioral Brain Sciences, Neuropharmacology, Magdeburg, Germany, [klaus.reymann@t-online.de](mailto:klaus.reymann@t-online.de)



**Figure 1:** An example of long-term potentiation from the first detailed study of the phenomenon.

Long-term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rabbit. A-C. Anatomy of the hippocampus (A), population potentials from synaptic and granule cell body layers (B), and placement of stimulating and recording electrodes (C). The arrangement of the two stimulating electrodes in (B) allowed the rostral electrode (Test stim) to activate the perforant path in the angular bundle before it fans out to innervate the rostro-caudal extent of the dentate gyrus, while the second conditioning electrode (Cond stim) was placed more rostrally to activate only fibres projecting to granule cells nearer the midline (experimental pathway). Test stimuli were given via the caudal stimulating electrode at a constant rate (15/min) throughout the experiment, and responses averaged. Recording electrodes were lowered into the terminal zone of medial perforant path fibres in the molecular layer of the dentate gyrus, at two positions, defining the control and experimental pathways (B). High-frequency trains (15Hz for 15 sec) were delivered at intervals to the experimental pathway (arrows in D) via the conditioning stimulating electrode. D. Long-term potentiation of the population (field) EPSP in the experimental pathway (filled circles) but not the control pathway (open circles) following multiple episodes of high-frequency stimulation (adapted from Bliss and Lømo, 1973). Abbreviations: ab-angular bundle, pp perforant path, sub-subiculum.

creased with each episode of high-frequency stimulation before flattening out at a persistent elevated level. The population spike evoked by the first stimulus in each train increased in amplitude and appeared with progressively shorter latencies. These changes could endure long after the last tetanus. Lømo presented his findings at a meeting of the Scandinavian Physiological Society in Åbo, Finland in August, 1966 (Lømo, 1966; see also Lømo, 2018).

Work on other projects interrupted Lømo's experiments on the after-effects of high-frequency trains. In the autumn of 1968, Tim Bliss, who had a long-standing interest in the synaptic basis of memory, came to Andersen's laboratory to learn the technique of field potential record-

ing. Over the following months Bliss and Lømo embarked together on a systematic examination of the phenomenon that Lømo had discovered two years before.

In their initial experiments on anaesthetized rabbits they used a bilateral design, with the perforant path input to dentate gyrus on one side of the brain receiving single test stimuli interrupted by high-frequency trains to induce potentiation, while the other side received only test stimulation. While Bliss and Lømo saw clear evidence of long-lasting potentiation with this design they were concerned that polarization effects produced by high frequency trains might enhance the efficacy of the stimulating electrode and thus account for the potentiation they

observed. They therefore switched to a unilateral design in which tetanic stimulation was delivered by a second independent electrode to one of two pathways, as illustrated in Fig 1C, with the test electrode delivering constant test shocks to both control and test pathways throughout the experiment. A number of important properties of LTP emerged from these experiments (Bliss and Lømo, 1973):

- LTP involves both an increase in the synaptic response and an increase in neuronal excitability (later termed EPSP-to-spike or E-S potentiation).
- A series of tetani could cause progressive potentiation until a stable level was reached, which was unaffected by further tetani. Called saturation, this phenomenon is an example of what is now known as ‘metaplasticity’ (Abraham, 2008).
- Indirect evidence was obtained suggesting that LTP is restricted to the tetanized input and does not spread to other untetanized inputs to the same target cells (Bliss et al., 1973; Bliss and Lømo, 1973). This property is referred to as input-specificity.
- Contrary to a strict interpretation of Hebb’s postulate, postsynaptic firing appeared not to be required for the induction of LTP. LTP could be obtained after tetanizing the perforant path with brief trains of stimuli at 100 Hz, a frequency at which a population spike was elicited by the first but not by subsequent stimuli in the train.

Subsequently, two key properties known as co-operativity and associativity were identified by Graham Goddard and colleagues. Co-operativity refers to the need to activate a threshold number of inputs (a threshold intensity for the induction of LTP had also been noted by Bliss and Gardner-Medwin (1973) in the awake rabbit). At the behavioral level, co-operativity may serve to filter out non-salient information. Associativity refers to the property whereby a strong stimulus can enable a weak stimulus, that by itself is below threshold for LTP, to elicit LTP when the two independent pathways are activated together in close temporal and spatial proximity. This may form the synaptic basis of associative learning.

There was a relatively muted reaction both to the initial paper describing LTP in the anaesthetized animal (Bliss and Lømo, 1973) and, in experiments carried out later in London but published at the same time, to the demonstration that LTP could last for many days in the unanaesthetised animal (Bliss and Gardner-Medwin, 1973). It was not until a decade later that interest in the phenomenon exploded, first with the discovery that LTP in area CA1 requires glutamate to bind to postsynaptic N-methyl-D-as-

partate receptors (NMDARs) by glutamate (Collingridge et al., 1983) and then that sufficient postsynaptic depolarization was required to remove the block of NMDARs by  $Mg^{2+}$  (Nowak et al., 1984, Mayer et al., 1984). A further impetus was the demonstration that postsynaptic injection of calcium chelators could block the induction of LTP (Lynch et al., 1983). These properties soon led to a molecular explanation for Hebbian synapses, as described below.

Bliss and Lømo (1973) concluded the discussion section of their 1973 paper by observing that ‘while our experiments show that there is at least one group of synapses in the hippocampus whose efficiency is influenced by activity which may have occurred several hours previously, a time scale long enough to be potentially useful for information storage, whether or not the intact animal makes use of such a property in real life is another matter’. Today, LTP can be studied at every level from the purely molecular to the cognitive. Although definitive proof that the mechanisms of LTP subserve learning and memory in the behaving animal is still lacking, few neuroscientists doubt that such proof will eventually be forthcoming. Perhaps the most enduring legacy of the paper has been to provide an agenda that continues to drive the experimental exploration of the neural basis of memory.

## Mechanisms of Induction

In the Fall of 1980, Graham Collingridge began a post-doctoral position in the laboratory of Hugh McLennan around the time that McLennan, Jeff Watkins and others, had identified multiple glutamate receptor subtypes – now known as NMDA, AMPA, kainate and metabotropic glutamate receptors. Collingridge, together with graduate student Steven Kehl, investigated the roles of the various glutamate receptor subtypes in hippocampal synaptic transmission and plasticity. When they applied NMDA locally to dendrites they observed a potentiation of the field EPSP which persisted for tens of minutes. Although not LTP, it was suggestive that there may be something about NMDARs and synaptic plasticity that was worth pursuing. Fortunately, Jeff Watkins had just made a potent and selective NMDAR antagonist, D-AP5 (or D-APV as it is sometimes known) and donated all he could spare (7 mg). But with iontophoretic administration this was sufficient to perform the crucial experiment, which revealed that blockade of NMDARs prevented the induction of LTP without appreciably affecting synaptic transmission or pre-established LTP (Collingridge et al, 1983). Subsequently, different classes of NMDAR antagonists, includ-

ing those that block the channel or the glycine site, were shown by Collingridge and others to reversibly block the induction of LTP.

The key next question was the identity of the glutamate receptor that mediated the potentiated synaptic response. Whilst NMDAR antagonists had little effect on the field EPSP evoked by low frequency synaptic transmission, compounds that additionally antagonized AMPA and kainate receptors reduced it significantly (Collingridge et al., 1983). As more selective  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor (AMPA) antagonists, such as the quinoxalinediones, were developed, it became clear that AMPARs mediate the fast synaptic response (Andreasen et al., 1989; Blake et al., 1988). This led to a massive effort to understand how AMPAR-mediated synaptic transmission is modified – a subject to which we will return. But the question that was asked first was how do NMDARs trigger the induction of LTP?

The NMDA receptor has several unique properties: it is extremely sensitive to ambient levels of  $Mg^{2+}$  which block the ion channel in a highly voltage-dependent manner, it has a high permeability to  $Ca^{2+}$ , and relative to AMPAR-mediated responses it exhibits a synaptic response which has slow activation and decay kinetics. Collingridge showed how high-frequency stimulation engaged these properties and enabled the synaptic activation of NMDARs; the depolarization generated by the temporal summation of AMPAR-mediated EPSPs transiently removed the  $Mg^{2+}$  block (Herron et al., 1986) and enabled  $Ca^{2+}$  to enter into the postsynaptic spine (Alford et al., 1993). Crucial to the physiological activation of NMDARs was the transient reduction in GABA-mediated inhibition which otherwise served to hyperpolarize the membrane to intensify the  $Mg^{2+}$  block. Inhibition is particularly labile during theta patterns of activation, since this timing maximally activates a presynaptic GABA-B autoreceptor to depress GABA release (Davies et al., 1991).

This mechanism for the induction of LTP readily explains the hall-mark features of LTP; input specificity is due to the highly localized action of synaptically released L-glutamate that ordinarily does not spread to neighbouring synapses. Co-operativity is due to the need to activate multiple synapses to provide sufficient depolarization to remove the  $Mg^{2+}$  block. Associativity happens because sufficient depolarization can be provided by other pathways, including neuromodulators, that serve to augment the synaptic activation of NMDARs (either by facilitating the depolarization necessary to alleviate the  $Mg^{2+}$  block or by modulating the conductance directly). Finally, the biophysical properties of NMDARs explain the Hebbian nature of LTP; presynaptic activity is required to provide

L-glutamate to bind to NMDARs and postsynaptic activity is required to provide the depolarization to remove the  $Mg^{2+}$  block of NMDARs sufficiently for LTP to occur. It should be noted that postsynaptic firing (as postulated by Hebb) is one way to provide this depolarization due to the rapid  $Mg^{2+}$  unblocking kinetics but a subthreshold depolarization is also capable of doing so. The relative importance of firing vs subthreshold depolarization for Hebbian LTP under normal physiological conditions has not yet been established. The molecular explanation of the Hebbian synapse, based on the properties of the NMDA receptor, rapidly gained widespread acceptance and has featured in many review articles, including our own (Collingridge, 1985; Bliss and Collingridge, 1993).

Subsequent work, by many laboratories around the world, has shown that NMDARs are the major trigger for the induction of LTP in the central nervous system (CNS). But they are not the only ones. For example the mossy fibre pathway in the hippocampus does not require the activation of these receptors (Harris and Cotman, 1986), but rather utilizes metabotropic glutamate receptors (mGluRs; Bashir et al., 1993) and kainate receptors (Bortolotto et al., 1999). Also, some pathways utilize  $Ca^{2+}$ -permeable AMPARs (CP-AMPARs), which are AMPARs that lack the GluA2 subunit, to trigger LTP induction, as first demonstrated at spinal cord synapses (Gu et al., 1996). Additionally, CP-AMPARs can trigger LTP at synapses, such as at the Schaffer collateral – commissural pathway, where NMDARs serve as the primary mechanism (Jia et al., 1996; Plant et al., 2006; Park et al., 2016).

The diversity of synaptic plasticity mechanisms is further expanded by the existence of long-term depression (LTD). Low-frequency stimulation can reverse a potentiated response to baseline, when it is referred to as depotentiation (Staubli and Lynch, 1990), and, under certain circumstances, can induce LTD from a basal state, where it is commonly called *de novo* LTD (Dudek and Bear, 1992). These forms of synaptic plasticity also involve a variety of induction triggers, with NMDARs and mGluRs being the most prevalent forms (reviewed in Collingridge et al., 2010). Significantly, LTP and LTD co-exist at the same synapses, enabling precise bi-directional control of synaptic plasticity (Enoki et al., 2009).

## Mechanisms of Expression

Whereas the mechanism of induction of NMDAR-dependent LTP rapidly gained widespread acceptance, the same cannot be said about the mechanism(s) of expression, i. e.,

what sustains the enhanced synaptic response. Space limitations prevent a full account of this extensive and controversial literature, much of which is discussed in a recent review (Bliss and Collingridge, 2013). In brief, what can be concluded is that three expression mechanisms, one presynaptic and two post-synaptic, have received strong experimental evidence:

- an increase in the probability of neurotransmitter release,
- an increase in single channel conductance of AMPARs
- an increase in the number of AMPARs.

In hindsight, this heterogeneity should come as no surprise given the multiple components of NMDAR-mediated LTP described below. It is likely that the different temporal components of LTP utilize different expression mechanisms.

Orthogonal to the pre vs post debate is a diverse body of research on the signaling pathways that link induction to expression. This topic, which we term LTP transduction, is another area of intense interest and controversy. Historically, the observation that some forms of LTP required protein synthesis came first, but soon after, a parallel body of work focused on the signaling pathways activated downstream of the NMDAR.

## Protein synthesis-dependence of LTP

In the late eighties Klaus Reymann built up a lab in Hans-jürgen Matthies' Institute of Pharmacology, and later in the Institute of Neurobiology, Magdeburg. Reymann and colleagues started with a slice chamber from the University of California (Irvine), a gift from Gary Lynch's lab. They modified the chamber and identified appropriate experimental conditions to investigate LTP for more than the 10–60 min, which was the common limit for *in vitro* experiments at this time. They were the first to observe that slices can be kept stable for > 10 hours and that augmenting the tetanization protocol from a single to three successive (spaced) trains at 100 Hz caused LTP to be expressed for a very long time (>10 h) (Reymann et al., 1985). This finding was a prerequisite for all subsequent *in vitro* work in the Reymann, and later Frey, labs on second messengers, non-glutamatergic transmitters and synaptic tagging. Although later studies revealed that a single tetanus can also lead to a persistent LTP lasting at least several hours (Bortolotto and Collingridge, 2000), the repeated train is commonly used to elicit sustained potentiation and, as described below, induces a mechanistically different form of LTP.

Several investigators had proposed the importance of protein synthesis for the formation of long-term memory. Matthies and others hypothesized that memory formation in the mammalian brain consists of distinguishable phases of short-term, intermediate, and long-term memory based on cellular mechanisms at the synaptic, synaptosomal, and nuclear levels (for review, see Matthies, 1989). If LTP is indeed a cellular mechanism for memory formation one could expect a similar dependence of LTP consolidation on protein synthesis. Matthies and his colleagues first demonstrated this in the pp-DG synapse *in vivo* (Krug et al., 1984) and later in the SC-CA1 synapse in hippocampal slices (Frey et al., 1988).

Supporting evidence came from the finding that the incorporation of radioactive-labeled amino acids into cytosolic proteins of hippocampal neurons is elevated for 1 h immediately after tetanization (see Reymann and Frey, 2007 for review). This transient enhancement of protein synthesis roughly coincides with the time window after tetanization during which the inhibition of protein synthesis with anisomycin prevents the generation of LTP. Regarding the site of protein synthesis, it seems that both dendritic and somatic compartments are involved (Reymann and Frey, 2007). The availability of these so-called plasticity-related proteins (PRPs) may reflect either translation of newly transcribed somatic mRNAs or translation of pre-existing mRNAs present in dendrites.

This left the conundrum of how somatically-translated proteins find their way to recently potentiated synapses. A synaptic tagging and capture (STC) hypothesis (Frey and Morris, 1997) proposed that, at the time of LTP induction, a local 'tag' is set whose role is to capture these plasticity proteins, with the capture process triggering the stabilization of synaptic strength. Speculation regarding the biochemical nature of the tag has ranged from the temporary phosphorylation of one or more synapse-associated proteins, through specific molecules such as TrkB, to transient structural changes of dendritic spine morphology that are permissive for the entry of proteins to help stabilize the size-associated synaptic enhancement (Redondo and Morris, 2011). Another candidate for the synaptic tag is the CP-AMPA (Plant et al, 2016). A key feature of the STC hypothesis is that the augmented availability of plasticity proteins is heterosynaptic such that tetanization of one pathway that induces protein synthesis-dependent LTP can provide the plasticity proteins used by an independent but weakly tetanized pathway to enable stabilization of its otherwise transient LTP. This idea has major implications for the retention of memory (see below).

## Transcription-dependence of LTP

Experiments in the intact rat using translational or transcriptional inhibitors confirmed the requirement for protein synthesis, but suggested that gene expression was not necessary for the early maintenance of LTP in the dentate gyrus (Otani and Abraham, 1989). However, subsequent *in vitro* studies indicated that gene transcription may also be necessary within a few hours of induction (Frey et al., 1996; Nguyen et al., 1994). The discovery that immediate early genes (IEGs), many of which are transcription factors, were rapidly transcribed following induction of LTP (Cole et al., 1989; Wisden et al., 1990) further suggested the importance of transcriptional events, and indeed IEG induction is now widely used in optogenetic studies to define those neurons that have undergone an LTP-inducing event during hippocampus-dependent learning (Tonegawa et al., 2015; Choi et al., 2018). The importance of IEGs in LTP and learning was emphasized in a study of a mouse model in which the IEG *zif268* was knocked out – short-term memory and initial LTP were intact but long-term hippocampus-dependent memory and long-lasting LTP were impaired (Jones et al., 2001). The genes activated by transcription factors, encoding proteins that are potential plasticity factors in the expression of LTP, are beginning to be documented (Chen et al., 2017).

## Protein kinases and LTP

A question that attracted the attention of several groups beginning in the 1980s is what links the initial induction trigger (i.e. activation of NMDARs) with the expression mechanisms, principally the alteration in AMPAR mediated synaptic transmission. Reymann and others found early evidence for roles of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), protein kinase C (PKC) and protein kinase A (PKA), (Malinow et al., 1989; Matthies and Reymann, 1993; Reymann et al., 1988a,b). Subsequent studies found evidence for additional kinases (see Bliss et al., 2007, for details), but CaMKII, PKC and PKA remain the most extensively studied. The identification of roles for multiple kinases begs the question as to their relative functions. What has become clear is that the involvement of the different kinases varies according to the developmental stage of the animal, the synaptic pathway under investigation and the particular sub-type of LTP being investigated. For example, at Schaffer collateral-commissural pathway in adult rats, CaMKII is both sufficient

and necessary for protein synthesis-independent LTP (Malinow et al., 1989). PKA is additionally required for protein synthesis-dependent LTP, presumably because it triggers the *de novo* protein synthesis machinery (Frey et al., 1993). In terms of PKC, a crucial discovery was that an atypical isoform (most probably PKM $\zeta$ ) is required to maintain protein synthesis-dependent LTP (Pastalkova et al., 2006). Interestingly, protein synthesis inhibitors can block the long-term increase in PKM $\zeta$ , suggesting that PKM $\zeta$  is a component of a protein synthesis-dependent mechanism for persistent phosphorylation in LTP (Osten et al., 1996). If an inhibitor of atypical PKC isoforms is applied after LTP, it is able to reverse LTP, potentially by interfering with the NSF-induced stabilization of synaptic AMPARs (Yao et al., 2008).

We now consider in more detail the three distinct components of NMDAR-dependent LTP that do not rely on gene transcription: STP (short-term potentiation), LTP1 and LTP2.

## STP

The transient decaying phase of LTP is a robust phenomenon when high frequency stimulation is used. It is largely absent when pairing protocols are used to induce LTP, pointing to a pronounced frequency dependence of its induction. STP decays to baseline in approximately 20–40 min when interrogated with repetitive test pulses. Remarkably, the decay of STP depends on synaptic stimulation and in absence of such stimulation can be stored for hours (Volianskis and Jensen, 2003). STP is therefore a misnomer; it is a form of LTP, the duration of which is shortened by activity. We have considered labelling it as such, but have decided here to retain the term STP since it is so entrenched in the literature. STP is a complex phenomenon, that involves at least two pharmacologically and kinetically distinct components (STP1 and STP2) (Volianskis et al., 2013). STP1 has faster decay kinetics than STP2 and involves the activation of different NMDAR subtypes: STP1 involves GluN2A- and GluN2B-containing NMDARs whereas STP2 involves GluN2B- and GluN2D-containing NMDARs. Available evidence suggests that STP is largely, if not exclusively, expressed by presynaptic mechanisms, involving an increase in the probability of transmitter release. Since it is readily induced by theta patterns of activity, it is logical to speculate that STP has important physiological roles, though this has barely been explored.



## LTP1 and LTP2.

The labels LTP1 and LTP2 equate to the forms of LTP that are, respectively, independent of and dependent on *de novo* protein synthesis. These are frequently referred to as early-phase LTP and late-phase LTP (E-LTP and L-LTP, respectively) implying that protein synthesis is not required initially but is required at later stages, with the switch-over occurring during a period of a few hours (for review, see (Reymann and Frey, 2007)). However, there are reasons to discontinue this terminology in favour of a revised version of the original nomenclature, as proposed by the Magdeburg group (see Reymann & Frey, 2007). LTP1 is of variable duration, lasting from one to many hours, depending on the induction protocol, and does not require protein synthesis. LTP2 is invariably long-lasting (many hours) and is protein synthesis-dependent. The critical factor that determines whether the potentiation comprises LTP1 or a combination of LTP1 and LTP2 is the timing (and potentially also the strength) of the induction trigger. When a single episode of high frequency stimulation (either applied as a tetanus or as theta burst stimulation) is delivered, or when several episodes are delivered in a short space of time (so-called compressed or massed stimuli), the resulting potentiation does not require protein synthesis (i. e., LTP1). But when the same stimuli are spaced in time (with inter-episode intervals of the order of minutes), a substantial component of the potentiation then requires protein synthesis (i. e., LTP2). The requirement for protein synthesis occurs shortly after the second episode (Park et al., 2014), suggesting that the first episode primes the synapse for the rapid (i. e., within a few minutes) induction of the protein synthesis-dependent component. Note that LTP elicited by spaced stimuli elicits a mixture of protein synthesis-dependent LTP (LTP2) and protein synthesis-independent LTP (LTP1), as illustrated in Fig 2C). The existence of two potentially long-lasting forms of LTP can explain numerous conflicting data on the transduction and expression mechanisms of LTP. The relative roles of LTP1, LTP2, and transcription-dependent LTP3 in memory storage in the intact animal remain largely unexplored.

The priming trigger for LTP2 has been identified; it involves the transient insertion of CP-AMPA receptors (Park et al., 2016). These are inserted into the extrasynaptic plasma membrane by the first episode of high frequency stimulation (via a mechanism that requires NMDARs and PKA) and are driven into the synapse by the subsequent episodes of high frequency stimulation, by a mechanism that also involves NMDARs. The dwell time of CP-AMPA receptors in the plasma membrane probably explains the timing requirements of the induction of LTP2. Critical also for LTP2

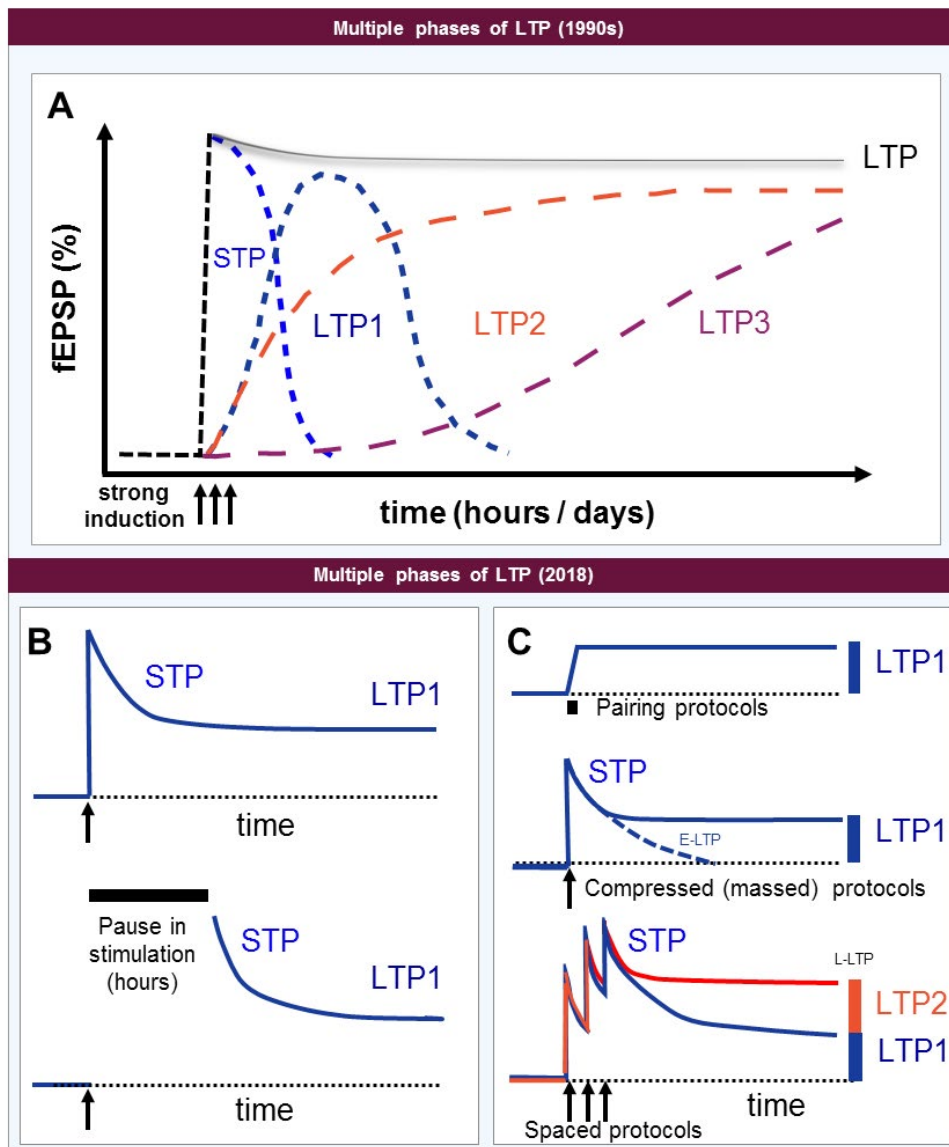
is the activation of dopamine receptors (see below). In terms of expression mechanisms, the relative roles of pre-synaptic and postsynaptic changes for both LTP1 and LTP2 are still under debate (Bliss and Collingridge, 2013).

## Metaplasticity

Metaplasticity is a term that refers to the plasticity of synaptic plasticity (Abraham, 2008). It encompasses a wide variety of different mechanisms by which plasticity can be modified. Metaplastic signals can occur before, during or after the induction trigger and may be modulatory (affecting the gain of plasticity) or permissive. Their actions may be restricted to the conditioned pathway (homosynaptic metaplasticity) or may affect other neural pathways (heterosynaptic plasticity).

One of the most extensively studied forms of homosynaptic metaplasticity is triggered by the activation of mGluRs. These are a family of eight G-protein coupled receptors that regulate a variety of cell signaling pathways, including the activation of PKC, (group I) and inhibition of cAMP (groups II and III). Motivated by understanding what triggers the activation of PKC in LTP, Reymann tested the effects of the first available mGluR antagonist (L-AP3) and found evidence for the involvement of mGluRs in the induction of LTP (Behnisch et al., 1991). Collingridge, with the medical chemists Watkins and Jane, then developed the first selective mGluR antagonists (notably MCPG), and confirmed and extended these findings (Bashir et al., 1993). They went on to show that mGluRs had a metaplastic function; they were sometimes necessary and sometimes not for the induction of LTP, a critical factor being the prior history of the synapses (Bortolotto et al., 1994). Specifically, it was found that prior activation of mGluRs led to an additional form of LTP that was independent of mGluRs. A different manifestation of the same mechanism was observed independently by Abraham and colleagues. Notably, they found that the mGluR-primed form of LTP required *de novo* protein synthesis whereas the unprimed form did not (Raymond et al., 2000). Returning to PKC, inhibitors of conventional PKC isoforms were found to selectively block mGluR-triggered metaplasticity (Bortolotto and Collingridge, 2000). The existence of these two mechanistically distinct forms of LTP (unprimed and primed), which may relate to LTP1 and LTP2, respectively, could partly explain the earlier controversies surrounding the roles of both mGluRs and kinases in this process.

Another factor that may determine the involvement of mGluRs in the generation of LTP is the strength of the



**Figure 2:** Multiple components of NMDAR-dependent LTP at Schaffer collateral-commissural synapses.

A. The four phases of synaptic potentiation as originally defined by the Magdeburg group (adapted from Reymann & Frey, 2007). LTP1 is defined by sensitivity to kinase inhibitors (originally PKC inhibitors) but not protein synthesis inhibitors; LTP2 by sensitivity to translational but not transcriptional inhibitors and LTP3 by sensitivity to transcriptional inhibitors. If none of the four components is blocked a full, long-lasting LTP will be established (top black line). STP is largely resistant to these inhibitors.

B, C. A revised terminology for the stages of LTP: B. The decay of STP is rapid during activation of the potentiated pathway. However, STP can be stored in latent form for many hours in the absence of activation and can therefore be considered a form of LTP (adapted from Volianskis and Jensen, 2003). C. A pairing protocol (top trace) selectively induces LTP1 (the pairing frequency is too low to induce STP). A compressed induction protocol (including a single tetanus) induces STP and LTP1; it is dependent on protein kinases, but independent of protein synthesis. The duration of LTP1 is variable; under certain conditions (e. g., a weak tetanus), LTP1 decays within an hour or so and is then commonly referred to as E-LTP (dashed line), but following stimulation with compressed trains or a single strong tetanus LTP1 can last for several hours. A spaced protocol triggers LTP2, a long-lasting potentiation that requires protein synthesis and is additive to LTP1. Note that it is induced very rapidly following the second induction stimulus when the inter-train interval is of the order of minutes. The total LTP induced by spaced protocols is commonly referred to as L-LTP (a composite of LTP1 and LTP2); the blue trace shows the residual potentiation (i. e., LTP1) achieved when spaced trains are given in the presence of a protein synthesis inhibitor. The arrow(s) depict the induction stimulus (e. g., high frequency stimulation or theta burst stimulation). Note that the relation between the E-LTP and L-LTP and the revised terminology of LTP1,2 and 3 presented here needs further investigation.

induction trigger (Wilsch et al., 1998). A potential mechanism is provided with the finding that activation of mGluRs can potentiate NMDAR function (Fitzjohn et al., 1996) possibly via the regulation of SK channels (Tigaret et al., 2016). In other words, with a relatively modest stimulus, co-activation of mGluRs and NMDARs is required to reach the LTP threshold whereas with a strong stimulus NMDARs alone are sufficient. Clearly, mGluRs add an additional level of complexity to LTP, the purpose of which may be enable synaptic activity patterns to effect homosynaptic neuromodulation (i. e., metaplasticity).

These studies focussed on the early involvement of mGluRs in synaptic plasticity and metaplasticity. However, Reymann and colleagues went on to show an involvement of mGluRs in long-lasting LTP in area CA1 and the dentate gyrus of freely moving rats (Manahan-Vaughan et al., 1997) (Manahan-Vaughan et al., 1998). For a more detailed account of the functions of mGluRs in synaptic plasticity, metaplasticity and learning and memory see Manahan-Vaughan et al. (2018, this volume).

## Saliency signalled by monoamines

Essential heterosynaptic metaplasticity is provided by the classical neuromodulators. A critical function for the nervous system is to decide what information is important to store and what can be quickly ignored or discarded. This saliency is believed to be determined, in part, by the actions of the monoamines neurotransmitters, in particular noradrenaline (NA), dopamine and 5-HT. In terms of the cellular substrate of saliency, there has been interest in how these neuromodulatory agents impact upon LTP. This was first addressed by Bliss, Goddard and Riives, who showed that LTP at perforant path synapses in the dentate gyrus required both 5-HT and NA projections for its full expression (Bliss et al., 1983). Reymann similarly found a requirement for NA, acting via beta receptors, for the formation of long-lasting LTP at these synapses (Seidenbecher et al., 1997).

Dopamine is also required for memory consolidation in some learning tasks (Matthies, 1989, 1990). Pertinent to this, Reymann's lab found evidence that dopamine is important for the generation of long-lasting LTP in the CA1 region of hippocampal slices (Frey et al., 1990; Reymann and Frey, 2007). In these experiments, either dopamine D1/D5 antagonists or PKA inhibitors blocked the protein synthesis-dependent form of LTP (i. e., LTP2). The induction of LTP2 in CA1 apical dendrites may therefore require an obligatory activation of heterosynaptic inputs from cat-

echolamine terminals. Thus the induction of LTP2 may not be purely glutamatergic; rather dopamine (in CA1 apical dendrites) and NA (in the dentate gyrus) seem to have a permissive function similar to behavioral reinforcement for memory consolidation (Frey et al., 1990; Seidenbecher et al., 1997). An intriguing twist was added by Morris and colleagues who showed that the activation of the locus coeruleus (LC) facilitated hippocampal LTP, but paradoxically utilized dopamine, rather than NA, as the reinforcer (Takeuchi et al., 2016). Further work is required to establish the extent to which these classical neuromodulators are required for LTP2 and the associated learning and memory processes and to what extent these and related roles are also performed by other monoamines and by acetylcholine.

## Relationship of LTP to learning and memory

The discovery of LTP and progress in understanding its neural mechanisms of induction, expression and maintenance of distinct forms of LTP (LTP1-3) left open the further but logically separate issue of the function of synaptic plasticity within the brain. The original paper of 1973, in its concluding paragraph, alluded to a potential role in learning (Bliss and Lømo, 1973). While synaptic potentiation may serve diverse functions in various brain areas (Bliss et al., 2014), a key issue has been: "Does LTP play a role in learning?"

Three groups were the pioneers in taking forward research on LTP and memory. The first was that of Graham Goddard and his students Rob Douglas, Carol Barnes and Bruce McNaughton, working at Dalhousie University in Canada, who formalized the concepts of co-operativity and associativity – two of the defining characteristics of LTP noted above. In behavioral studies, Barnes and McNaughton investigated whether alterations in memory associated with aging might be understood, at least partly, in terms of an altered capacity for LTP. They showed that the decay of LTP over days correlated with forgetting of spatial memory tested in an ingenious "find the burrow" task that is now widely used as the Barnes Maze (Barnes, 1979; Barnes and Mc Naughton, 1985). Barnes' subsequent career has focused on diverse facets of the electrophysiology of aging, revealing numerous important insights – notably to do with age-related compensation in synaptic transmission and plasticity (Burke and Barnes, 2006). The second was the group in Magdeburg in the then German Democratic Republic, led by Hansjürgen Matthies, which

began studying LTP both *in vivo* and *in vitro*, and investigated whether LTP expression was in any way linked to various learning tasks that the group were studying. The concept of multiple stages of LTP and memory was described by Matthies and his colleagues in an important review in *Advances in Experimental Medicine* in 1990, published just as the tumultuous events that were to lead to the end of GDR engulfed the country (Matthies et al., 1990).

The third group to become interested was that of Richard Morris, following Collingridge's observation of an essential role for NMDARs in LTP induction (Collingridge et al., 1983). Morris was, at the time he first learned of this work from Eric Harris, on a sabbatical visit to Gary Lynch's laboratory in Irvine, California where his group had been testing a calpain inhibitor drug called leupeptin – which turned out to have only modest effects on memory. Collingridge's LTP data were striking, and were complemented by supportive work in another laboratory in Irvine (Harris et al., 1984). Morris resolved to return to St Andrews and try out AP5 (a gift from Jeff Watkins) in both *in vivo* physiology and behavior studies. Initially using D,L-AP5, later D-AP5, Morris found that drug infusion directly into the lateral ventricle over 14 days using osmotic minipumps caused an impairment in the learning of a well delineated hippocampus-dependent task – spatial learning in a watermaze – at a dose that also blocked LTP induction (Morris et al., 1986). Intrahippocampal microinfusions had the same effect. Control studies revealed some specificity of the learning impairment, as a procedural visual discrimination learning task was unaffected; this was comforting as this task is also left unimpaired by lesions of the hippocampal formation. These studies were followed by work showing that NMDAR-blockade *after* learning had no effect on memory retrieval, and by dose-response studies revealing a commonality between the extracellular concentrations of D-AP5 that are effective behaviorally *in vivo* and those that blocked LTP *in vitro* (Davis et al., 1992). Further studies in Edinburgh investigated the contribution of other glutamate receptors to LTP induction and memory encoding (e. g. mGluRs). A foray into using Thy-1 knockout mice (Nosten-Bertrand et al., 1996) initially threw up the theoretically exciting but challenging observation that spatial learning was unimpaired by a genetic deletion that apparently blocked LTP in the dentate gyrus of anaesthetised rats. However, later work indicated that this was likely due to an effect of the gene knockout on inhibitory neurons because LTP could be observed in the freely-behaving awake animal (Errington et al., 1997).

A step forward in behavioral analysis was Morris and others' growing appreciation that the intrinsic neuroana-

tomical circuitry of the hippocampus was ideally suited to the initial encoding of “episodic-like” memory – the “what, where, when” of memory for single-events. Achieving this tri-partite representation is difficult and few studies have yet achieved it to date. However, his group put effort into designing improved behavioral paradigms for investigating episodic-like memory (Day et al., 2003; Steele and Morris, 1999). In the watermaze and event arena respectively, they developed a task in which new spatial learning and memory could be observed each day after minimal training (as little as one trial), with daily training of different locations continuing across days, weeks and even longer. Both paradigms revealed deleterious effects of D-AP5 on memory encoding after a single-trial of these episodic-like tasks. This finding was followed up by a study from Tonegawa's group that showed “one-shot learning” to be blocked by a CA3-specific knockout of NMDARs in mice (Nakazawa et al., 2003).

## Criteria for testing the synaptic plasticity and memory hypothesis

Morris, with his then Ph.D student Stephen Martin, suggested various criteria that we judged might be helpful for rigorous testing of the synaptic plasticity and memory (SPM) hypothesis (Martin et al., 2000). The existence of different forms of LTP (LTP1 and 2) were recognized, but so also was that of different forms of learning and memory mediated by different brain areas and networks. One synaptic plasticity criterion was that any treatment (physiological, pharmacological or genetic) that limited the induction of synaptic potentiation in a brain area should have a complementary and anterograde effect on the type of learning mediated by that brain area. For the hippocampus, and separately the amygdala, this criterion was met. For example, in the hippocampus *prior* saturation of LTP impaired new memory encoding (Castro et al., 1989; Moser et al., 1998), by Morris and other groups' pharmacological studies (above), and by region-specific gene knockout studies in mice (Tsien et al., 1996). Another criterion was that attempted saturation of LTP induction *after* prior learning should retrogradely impair the accuracy of memory retrieval. This criterion was also met (Brun et al., 2001). A fascinating new twist on this retrograde theme has been Kasai's recent demonstration that selective genetic ablation of synapses in motor cortex that were potentiated during the learning of a motor task is sufficient to cause memory disruption, whereas ablating those associated with a different motor task should and did have

little effect (Hayashi-Takagi et al., 2015). Potentially, this selectivity is a striking example of synaptic rather than cellular specificity (see below). A third criterion was that the creation of memory traces by learning should be accompanied by measurable changes in synaptic strength in the appropriate brain area. After a number of failed attempts, this “needle-in-the-haystack” criterion was also met for both hippocampus and amygdala, using both multiple electrode recording within individual animals (to find the “needle”) and AMPAR trafficking as measures of potentiation (Rumpel et al., 2005; Whitlock et al., 2006). The last criterion was that of mimicry. The idea here is that if a memory trace is a spatially distributed array of both stable and modified synapses, then the artificial creation of just such a pattern should create an equally artificial memory of something that, in practice, had not happened. This criterion has not yet been realized. However, approximations to mimicry have been developed, such as work by the Malinow group who showed that, once an animal had acquired a conditioned fear response (displayed as a decrease in lever-pressing in a conditioned suppression operant task), application of suitable optogenetic LTP-inducing or LTD-inducing stimulation on relevant amygdala pathways could increase or decrease the strength of the memory (Nabavi et al., 2014). This approach does not work if the animal has not previously been trained, and so fails a strict interpretation of the mimicry test. However, it is intriguing that the fear memory can be artificially increased or decreased by appropriate neural activation. Moreover, input-specific LTP underlies the selective behavioral responses observed to conditioned stimuli (Bocchio et al., 2017)

## Engrams: cellular or synaptic?

Beyond these studies, a potentially exciting new approach is the concept of “engram cells”. This is clearly Hebbian in spirit as the idea that an ensemble of cells reflects or even mediates a memory trace, i.e. an engram, is consonant with Hebb’s concept of a “cell-assembly”. What is less clear is whether the subset of cells of a brain area within such an assembly have a specific and “branded” (so to speak) role in one memory, while other but possibly overlapping cells mediate a different memory (engram 1, engram 2, etc.). The alternative is that the engine-room of specificity lies in input-specific synaptic potentiation, synaptic depression or synaptic stability given the multiple synaptic connections on excitatory neurons and thus massively greater storage capacity. On this view, an individual

cell would be expected to be involved in many different engrams, but a specific spatial pattern of LTP/LTD on multiple cells would still have a one-to-one relationship to a single engram.

An ingenious technique that has been developed to investigate engram cells involves first marking, on the basis of cFos activation during memory encoding, a subset of cells that thereafter express channelrhodopsin (ChR2). This is achieved by infusing a cre-dependent ChR2 virus into a brain area and using a cFos-cre line of animals. The juxtaposition of these two realizes cell specificity. The next step is to optogenetically activate this subset of cells that may constitute part or all of the ‘engram’ (Joselyn et al., 2015, 2017; Tonegawa et al., 2015). From the perspective of those who see synaptic plasticity as the prime mediator of memory formation, such an approach is a little indirect. Its power, however, resides in the technically sophisticated possibility of investigating the causal role of a putative memory-related subset of neurons in a given brain region in a manner that has not been possible before. The Tonegawa lab has shown, for example, using hippocampus-dependent context-fear conditioning, that animals which first receive optical activation of ChR2-labelled neurons in the dentate gyrus corresponding to context A, and then receive an electric shock in context B during a period in which the engram cells of context A are also light-activated, go on to display freezing in context A when returned to it later. That is, a fear engram ensemble is created that can be contextually activated by context A cues even though fear conditioning never actually occurs in context A. This approach is yielding new insights into false memory and valence reversal.

However, the approach may run into difficulty when the studies extend beyond context fear conditioning, and beyond induction and expression to the issue of memory retention over time via consolidation. Specifically, Tonegawa has queried whether synaptic potentiation can be the whole story for memory retention on the basis that a context-fear memory could be successfully activated by light even when synaptic potentiation has decayed to the point where it could no longer be activated by the usual environmental triggers – whether this trace decay had happened naturally over time or following the application of a protein synthesis inhibitor (Kitamura et al., 2017). Kitamura et al’s (2017) data reveal that stimulation by light of the ChR2-labelled engram cells reactivates the freezing response even though synaptic potentiation has ostensibly decayed to baseline and environmental triggers don’t work. This is a challenging finding for the synaptic plasticity hypothesis. The analysis of LTP1 and LTP2 we have presented in this review offers one poten-

tial solution to this puzzle. We argue that LTP2 depends on protein synthesis, but LTP1 does not. One way of thinking about the dissociation between lasting components of LTP and of memory would be to suppose that it is LTP1 at the connections between hippocampus and amygdala which mediates the freezing response (through plasticity at amygdala synapses), whereas learning about contextual cues is encoded by LTP2 in the hippocampus. In animals treated with anisomycin the ensemble cells encoding place become loaded with ChR2 and can thus be activated by light, even though the animal has forgotten the place, and mediate freezing via LTP1 in the still potentiated hippocampus-amygdala projection. Anisomycin-sensitive LTP2 in the afferent inputs to hippocampus encoding context would decay and so no longer elicit freezing.

As mentioned above, many view an engram not as a group of interconnected neurons that are activated during a memory but rather as the set of alterations in synaptic weights within an activated neuronal population. Memory capacity is greatly expanded when information is stored as synaptic weights rather than as neuronal assemblies – there being approximately 1,000 times more synapses than neurons and a vastly greater number of combinations of synaptic weights than of neurons in any given cortical network. This more Hebbian view of the engram has recently gained strong experimental support from the development of novel optical and genetic techniques. Firstly, it was shown that motor learning involves synaptic remodelling in a subset of neurons and, importantly, that the memory could be disrupted if the potentiated spines within this ensemble were specifically shrunk (Hayashi-Takagi et al., 2015). Secondly, Kaang and colleagues have recently studied the synaptic engram encoding a context-dependent fear conditioning task and reported that commissural CA3 to CA1 synapses were anatomically larger and functionally stronger when they connected neurons that were activated during learning, as labelled by the immediate early gene *cfos*. This strengthening appears to be due to synaptic potentiation, since LTP after learning was saturated when it involved synapses between participating neurons (Choi et al., 2018).

## Protein synthesis-dependent LTP, engram cells and memory retention

The combination of different forms of LTP, network connectivity, and uncertainty about how long the *cFos:cre*-dependent marking with ChR2 itself lasts over time adds to

the difficulty of interpreting the challenging Kitamura et al (2017) findings. Resolving this discrepancy may indeed reveal other components of memory mechanisms beyond those mediated by LTP1-3 or even LTD, but, if so, their functional role will also require confirmation in other tasks beyond context fear conditioning as used exclusively in the ‘engram cell’ work to date. LTD may also be relevant to limiting the saturation of LTP, and its induction in behaving animals can also arise as a consequence of exposure to novelty (Manahan-Vaughan, 2018, this volume). One intriguing issue relevant to memory retention is that changing the timing of memory encoding trials in the event arena, from massed (every 30 sec – which would trigger LTP1) to spaced (every 10 min, sufficient to trigger LTP2) was recently observed to have not only the long-documented positive effect on spatial memory retention but also a dramatic effect on gene transcription, identified using RNAseq (Nonaka et al., 2017).

Related to the pioneering work of the Magdeburg group and early studies in the Bliss lab, recent research has re-examined the place of neuromodulatory transmission in LTP and memory. Frey and Morris (1997) observed that protein synthesis-dependent LTP2 could be induced during the inhibition of protein-synthesis using a two-pathway design that enabled the putative PRPs upregulated by tetanization on one pathway to be shared with another pathway tetanized in the presence of anisomycin (Frey and Morris, 1997). They referred to the likely underlying principle as ‘synaptic tagging and capture’ (STC; see above). Further studies have shown that synaptic tags can be reset by rapid depotentiation (Sajikumar and Frey, 2004b), and that there may be some sharing of the PRPs upregulated by LTP- and LTD-inducing stimulation now referred to as ‘cross-tagging’ or perhaps more correctly as ‘cross-capture’ (Sajikumar and Frey, 2004a). Tonegawa’s group has also shown STC at the single-cell level (Govindarajan et al., 2011). Examining the behavioral relevance of STC (Morris and Frey, 1997), Hyde and Viola’s group in Buenos Aires introduced the idea of “behavioral tagging” whereby the retention of a weak memory, or one induced in the presence of anisomycin, could be enhanced by other behavioral experience that likely activated PRPs such as novelty (Moncada and Viola, 2007). Independently, Morris’s group showed that brief (5 min) post-encoding novelty (30 min after encoding) enhanced spatial memory retention at 24 hr for a task that was ordinarily forgotten within a day (Wang et al., 2010). This so-called ‘everyday memory’ paradigm (i.e. the study of memory traces that are in long-term memory but last less than a day) was sensitive to blockade of D1/D5 receptors in the hippocampus. Using the tyrosine hydroxylase (TH):*cre* mice, post-encoding optogenetic activation

of the LC with a light pattern modelled on what was seen in TH+ neurons in response to environmental novelty had the same synergistic effect (Takeuchi et al., 2016). Additional studies of both sufficiency and necessity pointed to an important neuromodulatory role of arousal, mediated by the LC, in enhancing memory retention. Interestingly, the effect was also observed *in vitro* in which a similar optogenetic light pattern enhanced hippocampal EPSCs and LTP. Both the *in vivo* memory retention findings and the *in vitro* physiological enhancement were, paradoxically, sensitive to a blocker of D1/D5 receptors in hippocampus rather than noradrenergic blockade. This may reflect the release of dopamine from NA terminals (Kempadoo et al., 2016).

## Conclusions

We have told the tale of LTP, largely through personal reflection, from its earliest beginnings through to its diverse complexities in contemporary studies, with respect to its induction, expression and maintenance. We also noted that there is now very strong evidence that an LTP-like mechanism mediates at least some aspects of memory. A key message is that recognition of distinct types of long-lasting synaptic potentiation helps to resolve a number of current disputes. One type, STP, decays very quickly when it is expressed, but the short-term nature of STP can nonetheless be stored latently for a long time. LTP1 and LTP2, as we have defined them, are both long-lasting, though LTP1 is not invariably so, and only LTP2 requires the synthesis of plasticity-related proteins thought to sustain the structural changes associated with LTP expression. The functional significance of transcription dependent LTP3 has barely been explored. One challenge ahead is to discover how the different patterns of stimulation required to induce these forms of potentiation are mirrored in the intact brain during learning.

**Acknowledgements:** The authors especially thank the researchers who have worked in their labs. TVPB was for many years a member of the scientific staff of the UK Medical Research Council's National Institute for Medical Research. RGMM and GLC thank the UK Medical Research Council for Programme Grant support over many years. RGMM's research has also been supported by the Human Frontiers Science Program, the European Research Council and the Wellcome Trust. GLC has also been sup-

ported by the BBSRC, the Royal Society, the European Research Council and the Wellcome Trust. He is currently supported by the CIHR, CFI and Brain Canada. KGR thanks the Federal Ministry for Education and Research and the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

## Glossary

<b>AMPAR</b>	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor
<b>CA1</b>	cornu ammonis, subregion 1
<b>LTP</b>	long-term potentiation (for subtypes 1,2,3 see text and figure 2)
<b>LTD</b>	long-term depression
<b>NMDAR</b>	N-methyl-D-aspartate receptor
<b>CaMKII</b>	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
<b>ChR2</b>	Channelrhodopsin
<b>c-fos</b>	a proto-oncogene widely used as immediate early gene marker
<b>CP-AMPAR</b>	calcium-permeable AMPA receptor
<b>cAMP</b>	cyclic-adenosine monophosphate
<b>D1</b>	Dopamine receptor subtype 1
<b>D5</b>	Dopamine receptor subtype 5
<b>D-AP5</b>	D-2-amino-5-phosphonopentanoic acid
<b>DG</b>	Dentate gyrus
<b>EPSC</b>	Excitatory postsynaptic current
<b>EPSP</b>	Excitatory postsynaptic potential
<b>IEG</b>	Immediate early gene
<b>GluA2</b>	Glutamate receptor AMPA receptor subunit 2
<b>GABA</b>	$\gamma$ -aminobutyrate
<b>5-HT</b>	5-hydroxytryptamine
<b>mGluR</b>	metabotropic glutamate receptor
<b>L-AP3</b>	L-2-amino-3-phosphonopropionate
<b>LC</b>	Locus coeruleus
<b>MCPG</b>	$\alpha$ -methyl-4-carboxyphenylglycine
<b>NA</b>	Noradrenaline
<b>NSF</b>	N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein
<b>NO</b>	Nitric oxide
<b>PKA</b>	Protein kinase A
<b>PKC</b>	Protein kinase C
<b>PKM</b>	Protein kinase M
<b>PP</b>	perforant path
<b>PRPs</b>	Plasticity related proteins
<b>RNAseq</b>	Ribonucleic acid sequence
<b>SC</b>	Schaffer collateral
<b>SK</b>	small conductance calcium-activated potassium channels
<b>SPM</b>	Synaptic plasticity and memory
<b>STC</b>	Synaptic tagging and capture
<b>STP</b>	Short-term potentiation
<b>TH+</b>	Tyrosine hydroxylase positive
<b>Thy-1</b>	thy-1 cell surface antigen
<b>zif268</b>	zinc finger protein 225

## References

- Abraham, W.C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 9, 387.
- Alford, S., Frenguelli, B.G., Schofield, J.G., Collingridge, G.L. (1993). Characterization of Ca<sup>2+</sup> signals induced in hippocampal CA1 neurones by the synaptic activation of NMDA receptors. *J Physiol* 469, 693–716.
- Andreassen, M., Lambert, J.D., 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., 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. *Behavioural Neuroscience* 99, 1040–1048.
- Bashir, Z.I., Bortolotto, Z.A., Davies, C.H., Berretta, N., Irving, A.J., Seal, A.J., ... 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., 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., 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., Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39.
- Bliss, T.V., 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., 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., 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., 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., 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., Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232, 331–356.
- Bocchio, M., Nabavi, S., 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., 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., 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., Moser, E.I. (2001). Retrograde amnesia for spatial memory induced by NMDA receptor-mediated long-term potentiation. *Journal of Neuroscience* 21, 356–362.
- Burke, S.N., 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., 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., O.D., 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., 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., 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 In Pharmacological Sciences* 6, 407–411.
- Collingridge, G.L., Kehl, S.J., 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., 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., Collingridge, G.L. (1991). GABA autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature* 349, 609–611.
- Davis, S., Butcher, S.P., 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., Morris, R.G. (2003). Glutamate-receptor-mediated encoding and retrieval of paired-associate learning. *Nature* 424, 205–209.
- Dudek, S.M., Bear, M.F. (1992). Homosynaptic long-term depression and effects of N-Methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 4363–4367.
- Enoki, R., Hu, Y.L., Hamilton, D., 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., 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., 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., 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., 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., 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., Morris, R.G.M. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385, 533–536.
- Frey, U., Schroeder, H., 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., 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., Tonegawa, S. (2011). The dendritic branch is the preferred integrative unit for protein synthesis-dependent LTP. *Neuron* 69, 132–146.
- Harris, E.W., 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., 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., 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., 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. *Nature Neuroscience* 3, 289–296.
- Josselyn, S.A., Kohler, S., Frankland, P.W. (2015). Finding the engram. *Nat Rev Neurosci* 16, 521–534.
- Josselyn, S.A., Kohler, S., Frankland, P.W. (2017). Heroes of the Engram. *J Neurosci* 37, 4647–4657.
- Kempadoo, K.A., Mosharov, E.V., Choi, S.J., Sulzer, D., 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., 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., Schottler, F. (1983). Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature* 305, 719–721.
- Malinow, R., Schulman, H., 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., 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., 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. *Progress in Neurobiology* 32, 277–349.
- Matthies, H., Frey, U., Reymann, K., Krug, M., Jork, R., 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., Guthrie, P.B. (1984). Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309, 261–263.
- Moncada, D., 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., 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., 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., 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., 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., 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., 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., Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307, 462–465.
- Osten, P., Valsamis, L., Harris, A., Sacktor, T.C. (1996). Protein synthesis-dependent formation of protein kinase Mzeta in long-term potentiation. *J Neurosci* 16, 2444–2451.
- Otani, S., 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. *Neuroscience Letters* 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., 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., 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., 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., 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., 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., Matthies, H. (1985). The duration of long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampal slice preparation. *Brain Research Bulletin* 15.
- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., Malinow, R. (2005). Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science* 308, 83–88.
- Sajikumar, S., 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., 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., 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., Lynch, G. (1990). Stable depression of potentiated synaptic responses in the hippocampus with 1–5Hz stimulation. *Brain Research* 513, 113–118.
- Steele, R.J., 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., Duzsikiewicz, 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., Redondo, R. (2015). Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron* 87, 918–931.
- Tsien, J.Z., Huerta, P.T., 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., 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., 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., 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., 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., ... Sacktor, 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.

## Bionotes



**Tim V.P. Bliss, FRS, FMedSci**

The Frances Crick Institute, London, UK  
Department of Physiology, University of  
Toronto, Canada

Tim Bliss was born in England in 1940 and gained his PhD at McGill University in Canada. In 1967 he joined the MRC National Institute for Medical Research in Mill Hill, London, where he was Head of the Division of Neurophysiology from 1988 until his retirement from the MRC in 2006. His work with Terje Lømo in Per Andersen's laboratory at the University of Oslo in the late 1960's established the phenomenon of long-term potentiation (LTP) as the dominant synaptic model of how the mammalian brain stores memories. Since then he has worked on many aspects of LTP, including presynaptic mechanisms responsible for the persistent increase in synaptic efficacy that characterizes LTP, and the relationship between synaptic plasticity and memory. He is a Fellow of the Royal Society, and of the Academy of Medical Sciences. He shared the Bristol Myers Squibb award for Neuroscience with Eric Kandel in 1991, the Ipsen Prize for Neural Plasticity with Richard Morris and Yadin Dudai in 2013 and the Brain Prize with Graham Collingridge and Richard Morris in 2016. In May 2012 he gave the annual Croonian Lecture at the Royal Society on 'The Mechanics of Memory'. He has honorary degrees from Dalhousie University and the University of Hertfordshire. He is a visiting worker at the Francis Crick Institute, London and a visiting professor in the Department of Physiology at the University of 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 is the Ernest B. and Leonard B. Smith Professor and Chair of the Department of Physiology at the University of Toronto, Canada. He is also a Senior Investigator at the Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital in Toronto, Canada. He also holds an appointment at the University of Bristol,

UK (since 1994) as the Professor of Neuroscience in Anatomy in the School of Physiology, Pharmacology and Neuroscience. He has served as Departmental Chairs of Pharmacology at the University of Birmingham, UK (1990–1994) and of Anatomy at the University of Bristol (1997–1999). He was also the Director of the MRC Centre for Synaptic Plasticity at the University of Bristol (1999–2012). He has served as Editor-in-Chief of Neuropharmacology (1993 – 2010) and as the President of the British Neuroscience Association (2007 – 2009). He is currently a member of the Scientific Advisory Board of Hello Bio. His research focuses on the mechanisms of synaptic plasticity in health and disease, in particular, understanding synaptic plasticity in molecular terms and how pathological alterations in these processes may contribute to major disorders, such as Autism, Neurodegenerative Disorders, Depression and Chronic Pain.



**Richard G.M. Morris, D.Phil., FRS**

Centre for Discovery Brain Sciences,  
Edinburgh Neuroscience, University of  
Edinburgh, UK

Richard Morris is Professor of Neuroscience at the University of Edinburgh. He completed the Natural Sciences Tripos at the University of Cambridge in 1969, his D.Phil at the University of Sussex in 1974 and has held academic positions in St Andrews and, since 1986, at Edinburgh. He was seconded to serve as Head of Neuroscience and Mental Health at the Wellcome Trust (2007–2010). His research has focused on the neurobiology of memory, with a longstanding work on the idea that 'synaptic plasticity' is the basis of memory storage. More recently his group has focused on the role of prior knowledge, in the form of cortical 'schemas', in guiding the assimilation and stabilisation of memory. With Tim Bliss (Crick Institute) and Graham Collingridge (University of Bristol), he won the 2016 Brain Prize for their work on the mechanisms of synaptic plasticity. He has had a longstanding interest in translational issues, working with a new mental health charity of which he was a founding Trustee (MQ) and reaching out to industry in work on cognitive enhancement. He is also active in public engagement, recently giving a TEDx talk on the importance of forgetting in Madrid in 2017. He was elected to Fellowship of the Royal Society in 1997 and made CBE in 2007.



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

Klaus Reymann studied Biology at the Moscow Lomonossov University (1968–1973). From 1973 to 1977 he investigated electrophysiological correlates of behavior at the Institute of Physiology (University of Jena) and defended his Ph.D. thesis later at the Magdeburg Medical School (1979). After recording hippocampal single units in freely moving rabbits in 1975 in the Anokhin-lab in Moscow he became enthusiastically interested to study synaptic

plasticity and memory formation. From 1977–1991 he worked as Research Scientist at the Institute of Pharmacology and the Institute of Neurobiology and Brain Research of the Academy of Sciences of GDR in Magdeburg, where he completed his habilitation on the topic of cellular mechanisms of hippocampal long-term potentiation in 1989. After sabbatical research visits in Moscow, Oslo and Bristol he was Head of Neurophysiology in the newly re-organized Institute for Neurobiology in Magdeburg (1989–1995). In 1994 he was appointed as a Full Professor at the Otto von Guericke-University of Magdeburg. After co-founding two biotech companies, Reymann was a director of these companies (1996–2010). From 2010 to 2015 he was the Head of the Laboratory for Pathophysiology at the German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE). From 1996 to 2017 he was in parallel in charge of the Research Group of Neuropharmacology at the Leibniz Institute of Neurobiology, where he focused on brain disorders, such as stroke and dementia.

## Übersichtsartikel

Denise Manahan-Vaughan\*

# Die Regulation der hippokampalen Informationsenkodierung durch metabotrope Glutamatrezeptoren

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0007>

**Zusammenfassung:** Der Hippokampus unterstützt den Erwerb von sowohl räumlichen Repräsentationen als auch von langfristigem räumlichen Gedächtnis. Dies wird ermöglicht durch das Zusammenwirken dreier physiologischer Prozesse, nämlich der Organisation und dem Transfer von Informationen mittels neuronaler Oszillationen, der Erstellung von kontextabhängigen räumlichen Karten mittels Ortszellen und der langfristigen Speicherung räumlicher Lernerfahrung mittels synaptischer Plastizität. Alle drei Prozesse werden durch das glutamaterge System ermöglicht. Die Bindung von Glutamat an ionotrope Glutamatrezeptoren ermöglicht sowohl die schnelle exzitatorische synaptische Transmission (über AMPA-Rezeptoren) als auch die Initiierung einer synaptischen Langzeitspeicherung (über NMDA-Rezeptoren). Aber Glutamat bindet sich auch an metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGlu). Diese Rezeptoren tragen nicht nur zur Stabilität der hippokampalen Enkodierung und der Langlebigkeit der synaptischen Plastizität bei, sie können auch die synaptische Informationsspeicherung unabhängig von der Aktivierung des NMDA-Rezeptors unterstützen und sind für Erwerb und Erhalt des Langzeitgedächtnisses wichtig.

**Schlüsselwörter:** mGlu-Rezeptor; Hippokampus; synaptische Plastizität; Nagetier

## Einführung

Der Hippokampus dient als Drehscheibe für die Erstellung von Gedächtnissen für Ereignisse (in nicht humanen Tieren) (Eichenbaum, 2017) bzw. Episoden (in Menschen)

(Horner und Doeller, 2017), und seine herausragende Rolle bei der Ermöglichung räumlicher Kognition unterstützt sehr wahrscheinlich diese Prozesse. Der Hippokampus integriert Sinneserfahrungen in räumliche Repräsentationen und das räumliche Langzeitgedächtnis (Manahan-Vaughan, 2017). Dies geschieht, indem langfristige Veränderungen der synaptischen Effizienz in Form von synaptischer Plastizität (Bliss und Collingridge, 1993; Martin und Buno 2005; Kemp und Manahan-Vaughan, 2007; Manahan-Vaughan, 2017), Netzwerk-Oszillationsaktivität (Buzsaki und Draguhn 2004; Hasselmo 2005), und Bildung von Ortszellen (O’Keefe und Dostovsky 1971; Knierim et al. 1995) ermöglicht werden. Der Neurotransmitter Glutamat ist für diese Prozesse von höchster Bedeutung. Glutamat bindet sich an zwei Kategorien von Neurotransmitter-Rezeptoren. Diese bestehen aus ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren. Ionotrope Glutamatrezeptoren sind ligandenabhängige Ionenkanäle, bestehend aus  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure – (AMPA), Kainat- und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren. Während AMPA-Rezeptoren eine schnelle exzitatorische synaptische Übertragung ermöglichen, sind NMDA-Rezeptoren Schlüsselemente bei der Induktion synaptischer Plastizitätsprozesse wie der Langzeitpotenzierung (LTP) (Bliss et al., diese Neuroforum-Ausgabe). Metabotrope Glutamatrezeptoren (mGlu) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die über Second-Messenger-Systeme wirken und den intrazellulären Adenyllylcyclase- oder Phospholipase C – Spiegel regulieren (Tabelle 1). Diese Rezeptoren spielen eine sehr wichtige Rolle hinsichtlich der Informationsverarbeitung im Hippokampus, die sich auf den langfristigen Erhalt räumlicher Lernerlebnisse bezieht (Mukherjee und Manahan-Vaughan, 2012).

---

\*Korrespondenzautorin: Denise Manahan-Vaughan, Abteilung für Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, MA 4/150, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44780 Bochum, E-Mail: dmv-ign@rub.de

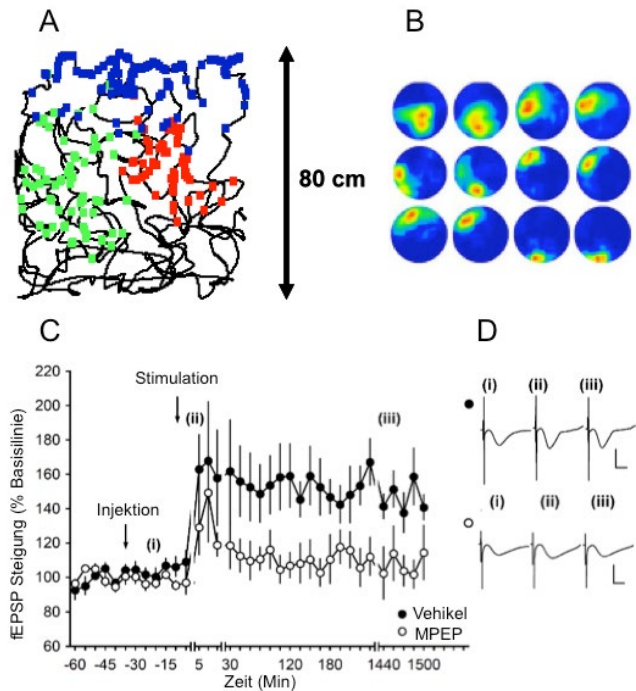
**Tabelle 1:** Klassifizierung von mGlu-Rezeptoren und synaptischer Verteilung

mGlu Rezeptor	Subtypen	Hippokampale Expression	Bindung
<b>Gruppe I</b>	mGlu1, mGlu5	Überwiegend postsynaptisch	Phospholipase C
<b>Gruppe II</b>	mGlu2, mGlu3	Überwiegend präsynaptisch	Adenylyl cyclase
<b>Gruppe III</b>	mGlu4, mGlu6*, mGlu7, mGlu8	Überwiegend präsynaptisch	Adenylyl cyclase

Rezeptoren werden anhand ihrer Signaltransduktionsmechanismen und pharmakologischen Eigenschaften klassifiziert (siehe: Mukherjee und Manahan-Vaughan, 2013 zur Übersicht). Gruppe-I-mGlu-Rezeptoren sind positiv an Phospholipase C gekoppelt und sind hauptsächlich postsynaptisch im Hippokampus lokalisiert. Die Rezeptoren der Gruppen II und III sind negativ an Adenylylcyclase gekoppelt und präsynaptisch lokalisiert (Ohishi et al., 1993; Mukherjee und Manahan-Vaughan, 2012; Goddyn et al., 2015; Tanabe et al., 1993; Okamoto und al., 1994) Corti et al., 1998). \* N. B.: mGlu6 wird *ausschließlich* in der Retina exprimiert (Nomura et al., 1994).

## Ortszellen, synaptische Plastizität, neuronale Oszillationen

Ortszellen sind Pyramidenzellen, die hauptsächlich in den CA1- und CA3-Regionen des Hippokampus von Nagern (Grieves und Jeffery, 2017) und Menschen (Ekstrom et al., 2003) vorkommen und hochfrequente Entladungen aufweisen, wenn Versuchstiere einen spezifischen Ort einer Umgebung durchqueren. Der Ort, an dem die Ortszelle feuert, wird als „Ortsfeld“ bezeichnet (Abb. 1). Das Feuerverhalten von Ortszellen ist spezifisch auf den Kontext bezogen, in dem sich das Tier befindet, wobei sensorische Signale aus unterschiedlichen Modalitäten als Basis zur Erstellung einer „räumlichen Karte“ verwendet werden können (Zhang und Manahan-Vaughan, 2015). Während sich Ortsfelder entwickeln und stabilisieren, solange ein Tier durch eine räumliche Umgebung navigiert und sich damit vertraut macht, wird die langfristige Speicherung von räumlicher Erfahrung in Form von Langzeitgedächtnis durch die synaptische Plastizität des Hippokampus ermöglicht: An Nagetieren wurde bewiesen, dass synaptische Plastizität in Form von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD), die länger als 24 Stunden andauert, stark mit der Bildung und Speicherung von räumlichem Gedächtnis verbunden ist. Tatsächlich wurde an Mäusen gezeigt, dass synaptische Plastizität direkt durch räumliche Erfahrung ausgelöst werden kann (Goh und Manahan-Vaughan, 2013a).

**Abb. 1: Regulation von hippocampalen Ortsfeldern und synaptischer Plastizität durch mGlu5-Rezeptoren**

**A:** Die dünne schwarze Linie zeigt den Weg, den eine Ratte nahm, als sie eine 80 × 80 cm große quadratische Umgebung erforschte, während mittels Tetroden aus der CA1-Region des Hippokampus abgeleitet wurde.

Die grünen, blauen und roten Punkte zeigen die jeweiligen Regionen der Umgebung, in denen drei verschiedene Ortszellen aufleuchteten, wobei die von einer Farbe bedeckte Region dem Ortsfeld dieser Zelle entspricht.

**B:** Tiere, die während der Exploration einer quadratischen Umgebung zuerst stabile Ortsfelder zeigten, wurden mit einem mGlu5-Rezeptorantagonisten behandelt und durften dann eine neue (runde) Umgebung erkunden. Die Exposition in der gleichen Umgebung einen Tag später war mit einer Neuverortung der Felder verbunden, was darauf hinweist, dass die Stabilisierung und Konsolidierung der Ortsfelder durch die mGlu5-Antagonisten beeinträchtigt war. Die Beispiele stellen (von links nach rechts) zwei Expositionen in der neuen Umgebung am ersten Tag dar, gefolgt von zwei Expositionen in derselben Umgebung am zweiten Tag. Von oben nach unten: Ortsfelder von Ortszellen, die von drei verschiedenen Tieren aufgezeichnet wurden. (Von Zhang und Manahan-Vaughan, 2014).

**C:** Antagonismus von mGlu5 verhindert hippocampale LTP, die bei Ratten normalerweise länger als 24 Stunden andauern würde. Die Hochfrequenzstimulation (HFS) (4 Folgen von 100 Impulsen bei 100 Hz) von MF-CA3-Synapsen löst in Vehikel-injizierten, sich frei bewegenden Tieren eine Langzeitpotenzierung LTP (> 24h) aus. Eine intrazerebrale Applikation des mGlu5-Antagonisten MPEP (1,8 µg) vor der HFS blockiert signifikant die LTP.

**D:** fEPSP-Beispiele

Darstellung der fEPSPs, die während eines LTP-Experiments hervorgerufen wurden. Die Ableitungen wurden von den MF-CA3 Synapsen gemacht. Oben: Vehikel-behandelte, unten: MPEP-behandelte Tiere (i) vor HFS, (ii) 5 min nach HFS und (iii) 24 h nach HFS. (Aus: Hagen und Manahan-Vaughan, 2015).

Neuronale Oszillationen sind ein intrinsischer Bestandteil funktionaler neuronaler Netzwerke und unterstützen eine Echtzeit- und Langzeit-Informationenkodierung in Bezug auf räumliche Erfahrung. Eine Veränderung der synaptischen Stärke von hippokampalen Neuronen erfolgt schnell während des Verhaltens der Tiere, wobei neuronale Oszillationen in Theta- und Gamma-Frequenzen eine entscheidende Rolle spielen (siehe: Buzsáki, 2005; Buzsáki und Draguhn, 2004). Daher hängen die hippokampalen Theta- und Gamma-Oszillationen funktionell zusammen und leiten sich von intrinsischen oszillatorischen Eigenschaften der Neuronen und Interneuronen ab, deren rhythmische Aktivierung durch intra- und extrahippokampale Verbindungen gesteuert wird (Bartos et al., 2007). Synaptische Plastizität und neuronale Theta-Gamma-Oszillationen sind voneinander abhängig: Veränderungen der Theta-Gamma-Frequenz-Kopplung während der Induktion von LTP sagen voraus, ob der Induktionsversuch erfolgreich sein wird (Bikbaev und Manahan-Vaughan, 2007, 2008), und die Gabe von Stimuli auf dem Höchst- oder Tiefpunkt von hippokampalen Theta-Wellen führt zur Induktion von LTP bzw. LTD (Hölscher et al., 1997).

## Die Beteiligung von mGlu – Rezeptoren an Ortszellen, synaptischer Plastizität und neuronalen Oszillationen

### Gruppe I-mGlu Rezeptoren

Obwohl die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren an der Entstehung von Ortsfeldern nachgewiesen wurde (Kentros et al., 1998), haben sich nur wenige Studien mit der Frage befasst, inwieweit mGlu-Rezeptoren zur Erzeugung oder Stabilität von Ortsfeldern beitragen. Bei Ratten verhindert der pharmakologische Antagonismus des mGlu5-Rezeptors die Langzeitstabilität von Ortsfeldern und reduziert den Informationsgehalt und die Feuerungsraten von Ortszellen in einer neuartigen Umgebung (Zhang und Manahan-Vaughan 2014, Abb. 1). Dieses Erkenntnis schafft eine faszinierende Verbindung zwischen der Bildung räumlicher Karten mittels Ortszellen und der langfristigen Enkodierung räumlicher Lernerfahrung mittels synaptischer Plastizität: Der mGlu5-Rezeptor ist sowohl für persistierende Formen der synaptischen Plastizität als auch für das Langzeitgedächtnis von zentraler Bedeutung (Hagena und Manahan-Vaughan, 2017). Darüber hinaus

wird der mGlu5-Rezeptor benötigt für die oben erwähnten, durch Tetanisierung induzierten Veränderungen der Theta- und Gamma-Oszillationen, die wiederum die erfolgreiche Expression von LTP vorhersagen (Bikbaev und Manahan-Vaughan, 2017), sowie für die zellspezifische Plastizität durch neuronale Oszillationen (Zarndadze et al., 2016). Von allen mGlu-Rezeptoren könnte der mGlu5-Rezeptor für hippokampale Enkodierungsprozesse am wichtigsten sein: Die Aktivierung dieses Rezeptors ist für das räumliche Langzeitgedächtnis (reference memory) (Naie und Manahan-Vaughan, 2004; Manahan-Vaughan und Braunewell, 2005), das Wiedererkennungsgedächtnis (recognition memory) (Marszalek-Grabska et al., 2018) und das Extinktionslernen (André et al., 2015) erforderlich. Der mGlu5-Rezeptor unterstützt Verstärkungen von LTP, die auf Grund einer Umweltanreicherung (environmental enrichment) auftreten (Buschler und Manahan-Vaughan, 2017). Die Aktivierung des Rezeptors ist essenziell nötig für die Expression von Formen von LTP und LTD, die durch räumliches Lernen unterstützt werden (Popkirov und Manahan-Vaughan, 2011; Goh und Manahan-Vaughan, 2013b; Hagena und Manahan-Vaughan, 2015), und kann Proteinsyntheseformen der synaptischen Plastizität induzieren, ohne dass der NMDA-Rezeptor aktiviert wird (Huber et al., 2001; Naie und Manahan-Vaughan, 2006).

Sein Gegenstück, der mGlu1-Rezeptor, ist ebenso intrinsisch beteiligt an der hippokampalen synaptischen Plastizität und Gedächtnisbildungsprozessen (Naie und Manahan-Vaughan, 2005), einschließlich der vom Hippokampus abhängigen nicht räumlichen assoziativen Lernformen (Gil-Sanz et al., 2008). Während der mGlu5-Rezeptor die (späte) Proteinsynthesephase von LTP und LTD unterstützt (Balschun und Wetzel, 2002; Naie und Manahan-Vaughan, 2004; Popkirov und Manahan-Vaughan, 2011), fördert der mGlu1-Rezeptor die Induktion von LTP (Neymann und Manahan-Vaughan, 2008; Naie und Manahan-Vaughan, 2005). Der Mechanismus umfasst vermutlich die Begünstigung der Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentrationen, die neuronale Depolarisation, die Erhöhung der Häufigkeit spontaner inhibitorischer postsynaptischer Potenziale (Mannaioni et al., 2001) und die Regulierung der NMDA-Rezeptorströme (Skeberdis et al. 2001) sowie deren Zyklisierung (Lan et al., 2001).

### Gruppe II mGlu-Rezeptoren

Während mGlu-Rezeptoren der Gruppe I sowohl die hippokampale LTP als auch die LTD regulieren, können mGlu-Rezeptoren der Gruppe II nur direkt an der LTD beteiligt sein. Der Antagonismus dieser Rezeptoren verhindert die Ent-

stehung anhaltender Formen der LTD (Manahan-Vaughan, 1997; Kulla et al., 1999) und verhindert interessanterweise ebenso das räumliche Langzeitgedächtnis (Altinbilek und Manahan-Vaughan, 2009). Die agonistische Aktivierung dieser Rezeptoren kann jedoch LTP verhindern, selbst wenn Ligandendosen verwendet werden, die keine Wirkung auf die basale synaptische Übertragung haben (Kulla et al., 1999). Dies kann jedoch mit der Regulation der Erregbarkeit des Hippokampus zusammenhängen: Gruppe-II-Rezeptoren sind im Hippokampus größtenteils präsynaptisch gelegen (Shigemoto et al., 1997) und dienen überwiegend einer Autorezeptorfunktion (Mukherjee und Manahan-Vaughan, 2013). Obwohl die postsynaptische Expressierung von Gruppe-II-mGlu-Rezeptoren weniger stark ist (Petralia et al., 1996), können sie jedoch bei der Regulation der CA3-Netzwerkaktivität (Ster et al., 2011) für die Informationsverarbeitung in Zusammenhang mit Theta-Aktivität eine entscheidende Rolle spielen.

Es wird für möglich gehalten, dass der mGlu2-Rezeptor am Wiedererkennungsgedächtnis beteiligt ist (Marszalek-Grabska et al., 2018), und es wurde in transgenen Mäusen gezeigt, dass dieser Rezeptor im räumlichen Arbeitsgedächtnis eine Rolle spielt (de Filippis et al., 2015). Transgene Mäuse, denen sowohl mGlu2- als auch mGlu3-Rezeptoren fehlen, sind ebenfalls bei Aufgaben beeinträchtigt, die das räumliche Arbeitsgedächtnis betreffen (Lyon et al., 2011). Diese Ergebnisse liefern wiederum wertvolle Einsichten in die mögliche Beziehung zwischen LTP, LTD und Komponenten des räumlichen Gedächtnisses: Lernaufgaben bezogen auf die räumliche Lage von Gegenständen in Verbindung mit dem Wiedererkennungsgedächtnis lösen LTD im Hippokampus der Maus aus, wohingegen die Magnitude der LTD als Index für die Fähigkeit des räumlichen Arbeitsgedächtnisses dienen könnte (Nakao et al., 2002).

### Gruppe III-mGlu-Rezeptoren

Ähnlich wie bei den mGlu-Rezeptoren der Gruppe II beeinträchtigt der Antagonismus der mGlu-Rezeptoren der Gruppe III die Expression persistierender (> 24 h) LTD, aber nicht der LTP, sowohl in der CA1-Region als auch im Gyrus dentatus (Klausnitzer et al., 2004; Altinbilek und Manahan-Vaughan, 2007). Transgene Mäuse, denen mGlu7-Rezeptoren fehlen, weisen ebenfalls Defizite in der Kurzzeit-Potenzierung auf (Bushell et al., 2002). Der Rezeptor-Antagonismus beeinträchtigt bei einem Versuch im Radial Arm Maze das räumliche Referenzgedächtnis (Altinbilek und Manahan-Vaughan, 2007), und die mGlu-Rezeptoren der Gruppen II und III sind in Zusammenhang

mit dem Abruf von kontextabhängigem Angstgedächtnis gebracht worden (Szapiro et al., 2001). Transgene Mäuse, denen mGlu7-Rezeptoren fehlen, sind bei Experimenten im Water Maze bei der Bildung des Referenzgedächtnisses beeinträchtigt, wohingegen transgene Mäuse, denen mGlu4- bzw. mGlu8-Rezeptoren fehlen, keine derartigen Defizite aufwiesen (Goddyn et al., 2015). Daraus kann geschlossen werden, dass mGlu7-Rezeptoren von besonderer Bedeutung für die Informationsverarbeitung im Hippokampus sein können. Damit übereinstimmend wurde gezeigt, dass positive allosterische Modulation von mGlu7-Rezeptoren bei einem Maus-Modell mit Rett-Syndrom die LTP wiederherstellt und die kontextuelle Angstkonditionierung und das Erkennen neuartiger Objekte verbessert.

## Fazit

mGlu-Rezeptoren sind nicht nur an sich wichtig für die hippocampale Informationsenkodierung, die unterschiedlichen Untergruppen dieser Rezeptoren übernehmen auch unterschiedliche Funktionen. Dies spiegelt sich wider in der Rolle der Rezeptoren der Gruppe I, die die synaptische Plastizität des Hippokampus bidirektional beeinflussen, die überwiegende Beteiligung der Gruppe II und II-Rezeptoren an der LTD und den Unterschieden im Sinne von Gedächtnisformen, die durch mGlu-Rezeptorgruppen reguliert werden. Es ist klar, dass ein enges Wechselspiel zwischen mGlu-Rezeptoren ein Schlüsselfaktor der hippocampalen Informationsverarbeitung ist: Zum einen wurde gezeigt, dass Gruppe-I-Rezeptoren die Expression von Rezeptoren der Gruppe I und II regulieren (Marszalek-Grabska et al., 2008; Bikbaev et al., 2008). Zum anderen wurde die spezifische Rolle dieser Rezeptoren bei der Ermöglichung der synaptischen Plastizität in synaptischen Unterbereichen gezeigt. Zum Beispiel sind mGlu7-Rezeptoren wichtig für die bidirektionale Plastizität an den Moosfasersynapsen, wobei die Richtungsänderung des Synapsengewichts durch den relativen Aktivierungs- und Expressionszustand des Rezeptors bestimmt wird (Pelkey et al., 2005). Im Gegensatz dazu bestimmen mGlu5-Rezeptoren die Richtungsänderung der synaptischen Stärke bei Moosfasersynapsen verglichen mit Kommissural-/Assoziationsfasern(AC)-CA3-Synapsen, wobei der Antagonismus von mGlu5-Rezeptoren die Moosfaser-LTP (Fig. 1) und die AC-CA3-LTD (Hagena und Manahan-Vaughan, 2015) beeinträchtigt. Zusammengefasst sollte die Bedeutung dieser Rezeptoren für die hippocampale Informationsenkodierung und die langfristige Speicherung räumlicher Lernerlebnisse nicht unterschätzt werden.



**Danksagung:** Wir danken Heide Brusis und Olga Neumann für ihre Unterstützung. Die Forschungsarbeiten der Autorin zu diesem Thema wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, MA 1843, SFB 874/B1, B3, B10) gefördert.

## Literatur

- André, M. E., Güntürkün, O. und Manahan-Vaughan, D. (2015). The metabotropic glutamate receptor, mGlu5 is required for extinction learning that occurs in the absence of a context change. *Hippocampus*. 25, 149–158.
- Altinbilek, B. und Manahan-Vaughan, D. (2007). Antagonism of group III metabotropic glutamate receptors results in impairment of LTD but not LTP in the hippocampal CA1 region, and prevents long-term spatial memory. *Eur. J. Neurosci*. 26, 1166–1172.
- Altinbilek, B. und Manahan-Vaughan, D. (2009). A specific role for group II metabotropic glutamate receptors in hippocampal long-term depression and spatial memory. *Neuroscience* 158, 149–158.
- Balschun, D. und Wetzel, W. (2002). Inhibition of mGluR5 blocks hippocampal LTP in vivo and spatial learning in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73, 375–380.
- Bartos, M., Vida, I. und Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 45–56.
- Bikbaev, A. und Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal network activity is transiently altered by induction of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely behaving rats. 1, 1–7.
- Bikbaev, A. und Manahan-Vaughan, D. (2008). Relationship of hippocampal theta and gamma oscillations to potentiation of synaptic transmission. *Front. Neurosci.* 2, 56–63.
- Bikbaev, A., Neyman, S., Ngomba, R., Nicoletti, F., Conn, P.J und Manahan-Vaughan, D. (2008). The metabotropic glutamate receptor, mGluR5, mediates the functional interaction between late-LTP, hippocampal network activity, and learning by a mechanism involving regulation of mGluR1 expression. *PLoS One*. 13, e2155.
- Bikbaev, A. und Manahan-Vaughan, D. (2017). Metabotropic glutamate receptor, mGlu5, regulates hippocampal synaptic plasticity and is required for tetanisation-triggered changes in theta and gamma oscillations. *Neuropharmacology*. 115, 20–29.
- Bliss, T.V. und Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39.
- Buschler, A. und Manahan-Vaughan, D. (2017). Metabotropic glutamate receptor, mGlu5, mediates enhancements of hippocampal long-term potentiation after environmental enrichment. *Neuropharmacology*. 115, 42–50.
- Bushnell, T.J., Sansig, G., Collett, V.J., van der Putten, H. und Collingridge, G.L. (2002). Altered short-term synaptic plasticity in mice lacking the metabotropic glutamate receptor mGlu7. *Scientific World Journal*. 2, 730–737.
- Buzsáki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 15, 827–840.
- Buzsáki, G. und Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 304, 1926–1929.
- Corti, C., Aldegheri, L., Somogyi, P., Ferraguti, F (2002) Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS. *Neuroscience* 110, 403e420.
- De Filippis B, Lyon L, Taylor A, Lane T, Burnet PW, Harrison PJ, Bannerman DM (2015) The role of group II metabotropic glutamate receptors in cognition and anxiety: comparative studies in GRM2(-/-), GRM3(-/-) and GRM2/3(-/-) knockout mice. *Neuropharmacology*. 89, 19–32.
- Eichenbaum, H. (2017). On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron*. 95, 1007–1018.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M.J., Caplan, J.B., Fields, T.A., Isham, E. A., Newman, E.L. und Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 425, 184–188.
- Gil-Sanz, C., Delgado-García, J.M., Fairén, A. und Gruart, A. (2008). Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. *Cereb. Cortex* 18, 1653–63.
- Gogliotti, R.G., Senter, R.K., Fisher, N.M., Adams, J., Zamorano, R., Walker, A.G., Blobaum, A.L., Engers, D.W., Hopkins, C.R., Daniels, J.S., Jones, C.K., Lindsley, C.W., Xiang, Z., Conn, P.J. und Niswender, C.M. (2017). mGlu<sub>7</sub> potentiation rescues cognitive, social, and respiratory phenotypes in a mouse model of Rett syndrome. *Sci. Transl. Med.* 9, eaai7459.
- Goh, J. und Manahan-Vaughan, D. (2013a). Endogenous hippocampal LTD that is enabled by spatial object recognition requires activation of NMDA receptors and the metabotropic glutamate receptor, mGlu5. *Hippocampus*. 23, 129–138.
- Goh, J. und Manahan-Vaughan, D. (2013b). Endogenous hippocampal LTD that is enabled by spatial object recognition requires activation of NMDA receptors and the metabotropic glutamate receptor, mGlu5. *Hippocampus*. 23, 129–138.
- Grieves, R.M. und Jeffery, K.J. (2017). The representation of space in the brain. *Behav. Processes*. 135, 113–131.
- Hagena, H. und Manahan-Vaughan, D. (2015). mGlu5 acts as a switch for opposing forms of synaptic plasticity at mossy fiber-CA3 and commissural associational-CA3 synapses. *J. Neurosci*. 35, 4999–5006.
- Hagena, H. und Manahan-Vaughan, D. (2017). mGlu5: a metabotropic glutamate receptor at the hub of hippocampal information processing, persistent synaptic plasticity and long-term memory. In: *mGlu Receptors*. Ngomba, R.T., DiGiovanni, G., Battaglia, G., Nicoletti, F., eds. (Humana Press), pp 79–102. doi:10.1007/978-3-319-56170-7\_5.
- Hasselmo, M.E (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm?—linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*. 15, 936–949.
- Hölscher, C., Anwyl, R. und Rowan, M. J. (1997). Block of theta-burst-induced long-term potentiation by (1S,3S)-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid: further evidence against long-term potentiation as a model for learning. *Neuroscience* 81, 17–22.
- Horner, A.J. und Doeller, C.F. (2017). Plasticity of hippocampal memories in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 43, 102–109.

- Huber, K.M., Roder, J.C. und Bear, M.F. (2001). Chemical induction of mGluR5- and protein synthesis--dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J. Neurophysiol.* **86**, 321–325.
- Kemp, A. und Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci.* **30**, 111–118.
- Kemp, A. und Manahan-Vaughan, D. (2008). The hippocampal CA1 region and dentate gyrus differentiate between environmental and spatial feature encoding through long-term depression. *Cereb. Cortex.* **18**, 968–977.
- Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., Shapiro, M. und Muller, R.V. (1998). Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science* **280**, 2121–2126.
- Klausnitzer, J., Kulla, A. und Manahan-Vaughan, D. (2004). Role of the group III metabotropic glutamate receptor in LTP, depotentiation and LTD in dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology.* **46**, 160–170.
- Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S. und McNaughton, B.L. (1995). Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *J. Neurosci.* **15**, 1648–1659.
- Kulla, A., Reymann K.G. und Manahan-Vaughan, D. (1999). Time-dependent induction of depotentiation in the dentate gyrus of freely moving rats: involvement of group 2 metabotropic glutamate receptors. *Eur. J. Neurosci.* **11**, 3864–3872.
- Lan, J.Y., Skeberdis, V.A., Jover, T., Zheng, X., Bennett, M.V. und Zukin, R.S. (2001). Activation of metabotropic glutamate receptor 1 accelerates NMDA receptor trafficking. *J. Neurosci.* **21**, 6058–6068.
- Lyon, L., Burnet, P.W., Kew, J.N., Corti, C., Rawlins, J.N., Lane, T., De Filippis, B., Harrison, P.J. und Bannerman, D.M. (2011). Fractionation of spatial memory in GRM2/3 (mGlu2/mGlu3) double knockout mice reveals a role for group II metabotropic glutamate receptors at the interface between arousal and cognition. *Neuropsychopharmacology.* **36**, 2616–2628.
- 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. (2017). Learning-Related Hippocampal Long-Term Potentiation and Long-Term Depression. In: *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (2<sup>nd</sup> Edition). Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, Elsevier, pp 585–609. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21104-8>.
- Manahan-Vaughan, D. und Braunewell, K.H. (2005). The metabotropic glutamate receptor, mGluR5, is a key determinant of good and bad spatial learning performance and hippocampal synaptic plasticity. *Cereb. Cortex.* **15**, 1703–1713.
- Mannaioni, G., Marino, M.J., Valenti, O., Traynelis, S.F. und Conn, P.J. (2001). Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *J. Neurosci.* **21**, 5925–5934.
- Marszałek-Grabska, M., Gibula-Bruzda, E., Bodzon-Kulakowska, A., Suder, P., Gawel, K., Filarowska, J., Listos, J., Danysz, W. und Kotlinska, J.H. (2018). Effects of the Positive Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 5, VU-29, on Impairment of Novel Object Recognition Induced by Acute Ethanol and Ethanol Withdrawal in Rats. *Neurotox. Res.* doi: 10.1007/s12640-017-9857-z.
- Martin, E.D. und Buno, W. (2005). Stabilizing effects of extracellular ATP on synaptic efficacy and plasticity in hippocampal pyramidal neurons. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 936–944.
- Mukherjee, S. und Manahan-Vaughan, D. (2013). Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology* **66**, 65–81.
- Naie, K. und Manahan-Vaughan, D. (2004). Regulation by metabotropic glutamate receptor 5 of LTP in the dentate gyrus of freely moving rats: relevance for learning and memory formation. *Cereb. Cortex* **14**, 189–198.
- Naie, K. und Manahan-Vaughan, D. (2005). Pharmacological antagonism of metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) regulates LTP and spatial reference memory in the dentate gyrus of freely moving rats via NMDA and mGluR-dependent mechanisms. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 411–421.
- Naie, K. und Manahan-Vaughan, D. (2006). Investigations of the protein synthesis dependency of mGluR-induced long-term depression in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology* **49** (Suppl. 1), 35–44.
- Nakao, K., Ikegaya, Y., Yamada, M.K., Nishiyama, N. und Matsuki, N. (2002). Hippocampal long-term depression as an index of spatial working memory. *Eur. J. Neurosci.* **16**, 970–974.
- Neyman, S. und Manahan-Vaughan, D. (2008). Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampal CA1 region in vitro. *Eur. J. Neurosci.* **27**, 1345–1352.
- Nomura, A., Shigemoto, R., Nakamura, Y., Okamoto, N., Mizuno, N. und Nakanishi, S. (1994). Developmentally regulated postsynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor in rat rod bipolar cells. *Cell* **77**, 361–369.
- Ohishi, H., Shigemoto, R., Nakanishi, S. und Mizuno, N. (1993). Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* **53**, 1009–1018.
- Okamoto, N., Hori, S., Akazawa, C., Hayashi, Y., Shigemoto, R., et al. (1994). Molecular characterization of a new metabotropic glutamate receptor mGluR7 coupled to inhibitory cyclic AMP signal transduction. *J. Biol. Chem.* **269**, 1231–1236.
- O'Keefe, J. und Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* **34**, 171–175.
- Petralia, R.S., Wang, Y.X., Niedzielski, A.S. und Wenthold, R.J. (1996). The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localizations. *Neuroscience.* **71**, 949–976.
- Popkrov, S.G. und Manahan-Vaughan, D. (2011). Involvement of metabotropic glutamate receptor mGluR5 in learning facilitated-plasticity at CA1 synapses. *Cereb. Cortex.* **21**, 501–519.
- Shigemoto, R., Kinoshita, A., Wada, E., Nomura, S., Ohishi, H., Takada, M., Flor, P.J., Neki, A., Abe, T., Nakanishi, S. und Mizuno, N. (1997). Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* **17**, 7503–7522.
- Skeberdis, V.A., Lan, J., Opitz, T., Zheng, X., Bennett, M.V. und Zukin, R.S. (2001). mGluR1-mediated potentiation of NMDA receptors involves a rise in intracellular calcium and activation of protein kinase C. *Neuropharmacology* **40**, 856–865.

- Ster, J., Mateos, J.M., Grewe, B.F., Coiret, G., Corti, C., Corsi, M., Helmchen, F. und Gerber, U. (2011). Enhancement of CA3 hippocampal network activity by activation of group II metabotropic glutamate receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 9993–9997.
- Szapiro, G., Barros, D.M., Ardenghi, P., Vianna, M.R., Choi, H., Silva, T., Medina, J.H. und Izquierdo, I. (2001). Facilitation and inhibition of retrieval in two aversive tasks in rats by intrahippocampal infusion of agonists of specific glutamate metabotropic receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl)*. **156**, 397–401.
- Tanabe, Y., Nomura, A., Masu, M., Shigemoto, R., Mizuno, N. und Nakanishi, S. (1993). Signal transduction, pharmacological properties, and expression patterns of two rat metabotropic glutamate receptors, mGluR3 and mGluR4. *J. Neurosci.* **13**, 1372–1378.
- Zarnadze, S., Bäuerle, P., Santos-Torres, J., Böhm, C., Schmitz, D., Geiger, J.R., Dugladze, T. und Gloveli, T. (2016). Cell-specific synaptic plasticity induced by network oscillations. *eLife*. **24**, 5.
- Zhang, S. und Manahan-Vaughan, D. (2014). Place field stability requires the metabotropic glutamate receptor, mGlu5. *Hippocampus*, **24**, 1330–1340.
- Zhang, S. und Manahan-Vaughan, D. (2015). Spatial olfactory learning facilitates place field formation in the hippocampus. *Cereb. Cortex* **25**, 423–432.
- Zhou, R., Chen, F., Feng, X., Zhou, L., Li, Y. und Chen, L. (2015). Perinatal exposure to low-dose of bisphenol A causes anxiety-like alteration in adrenal axis regulation and behaviors of rat offspring: a potential role for metabotropic glutamate 2/3 receptors. *J. Psychiatr. Res.* **64**, 121–129.

**Anmerkung:** Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A007>

## Autoreninformationen



### Denise Manahan-Vaughan

Abteilung für Neurophysiologie  
Medizinische Fakultät, MA 4/150  
Ruhr-Universität Bochum  
Universitätsstr. 150  
44780 Bochum  
Tel: +49 234 3222042;  
Fax: +49 234 3214490  
E-Mail: [dmv-igns@rub.de](mailto:dmv-igns@rub.de)

Denise Manahan-Vaughan ist Neurophysiologin, Neurowissenschaftlerin und Leiterin der Abteilung für Neurophysiologie an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum ([www.rub.de/neurophys](http://www.rub.de/neurophys)). Gleichzeitig ist sie auch Direktorin und Studiendekanin der International Graduate School of Neuroscience ([www.rub.de/igns](http://www.rub.de/igns)) und Sprecherin des Sonderforschungsbereichs „Integration und Repräsentation Sensorischer Prozesse“ ([www.rub.de/sfb874](http://www.rub.de/sfb874)) an der Ruhr-Universität. Nach ihrem ersten Studienabschluss in Naturwissenschaften am Trinity College Dublin, Irland, wurde sie auch dort in Neuropharmakologie promoviert. Anschließend ging sie nach Deutschland an das Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg. Nachdem sie ihre Habilitation in Physiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erlangte, ging sie an das Johannes-Müller-Zentrum für Physiologie an der Charité, Berlin und im Jahr 2003 nach Bochum. Ihre Forschungsprojekte beschäftigen sich mit der Beziehung zwischen hippocampaler und kortikaler synaptischer Plastizität und Langzeit-assoziativer und räumlicher Gedächtnisbildung.



Denise Manahan-Vaughan\*

# Regulation of hippocampal information encoding by metabotropic glutamate receptors

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-A007>

**Abstract:** The hippocampus supports the acquisition of both spatial representations and long-term spatial memory. This is enabled by a triumvirate of physiological processes comprising information organisation and transfer by means of neuronal oscillations, creation of context-dependent spatial maps by means of place cells, and long-term storage of spatial experience by means of synaptic plasticity. All three processes are enabled by the glutamatergic system. Glutamate binding to ionotropic glutamate receptors enables both fast excitatory synaptic transmission (via AMPA receptors) and the initiation of long-term synaptic storage (via NMDA receptors). But glutamate also binds to metabotropic glutamate (mGlu) receptors. These receptors not only contribute to the stability of hippocampal encoding and the longevity of synaptic plasticity, they can also support synaptic information storage independent of NMDA receptor activation and are important for the acquisition and retention of long-term memory.

**Keywords:** mGlu receptor, hippocampus, synaptic plasticity, rodent

## Introduction

The hippocampus serves as a central hub for the creation of memories for events (in non-human animals (Eichenbaum, 2017), or episodes (in humans)(Horner & Doeller, 2017), and its prominent role in enabling spatial cognition is likely to support these processes. The hippocampus integrates sensory experience into spatial representations and long-term spatial memory (Manahan-Vaughan, 2017). It does so by enabling long-term alterations of synaptic efficacy in the form of synaptic plasticity (Bliss and Collingridge, 1993; Martin and Buno 2005; Kemp and Manahan-Vaughan 2007; Manahan-Vaughan, 2017), network

oscillatory activity (Buzsaki and Draguhn 2004; Hasselmo 2005), and place field formation (O’Keefe and Dostrovsky 1971; Knierim et al. 1995). The neurotransmitter glutamate is of paramount importance for these processes. Glutamate binds to two categories of neurotransmitter receptors, comprising ionotropic and metabotropic glutamate receptors. Ionotropic glutamate receptors are ligand-gated ion channels that include the  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), kainate and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Whereas AMPA receptors enable fast excitatory synaptic transmission, NMDA receptors are key elements in the induction of synaptic plasticity processes, such as long-term potentiation (LTP) (Bliss et al., this Neuroforum issue). Metabotropic glutamate (mGlu) receptors are G-protein coupled receptors that act via second messenger systems and regulate intracellular levels of adenylyl cyclase or phospholipase C (Table 1). These receptors play a very important role in

**Table 1:** Classification of mGlu receptors and synaptic distribution

mGlu Receptor	Subtypes	Hippocampal expression	Coupling
Group I	mGlu1, mGlu5	Mainly postsynaptic	Phospholipase C
Group II	mGlu2 mGlu3	Mainly presynaptic	Adenylyl cyclase
Group III	mGlu4, mGlu6*, mGlu7, mGlu8	Mainly presynaptic	Adenylyl cyclase

Receptors are classified on the basis of their signal transduction mechanisms and pharmacological properties (see: Mukherjee and Manahan-Vaughan, 2013 for overview). Group I mGlu receptors are positively coupled to phospholipase C and are mainly postsynaptically localised in the hippocampus. Groups II and III receptors are negatively coupled to adenylyl cyclase and presynaptically localised (Ohishi et al., 1993; Mukherjee and Manahan-Vaughan, 2012; Goddyn et al., 2015; Tanabe et al., 1993; Okamoto et al., 1994; Corti et al., 1998). \*N. B.: mGlu6 is expressed *exclusively* in the retina (Nomura et al., 1994).

\*Corresponding author: Denise Manahan-Vaughan, Department of Neurophysiology, Medical Faculty, Ruhr University Bochum, MA 4/150, Universitaetsstr. 150, 44780 Bochum. Germany. E-Mail: dmv-igs@rub.de

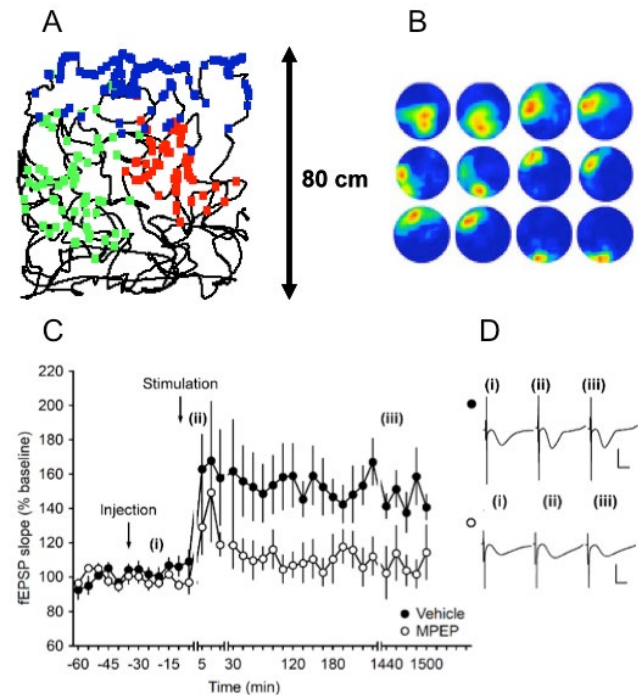
aspects of hippocampal information processing that relate to the long-term retention of spatial experience (Mukherjee and Manahan-Vaughan, 2012).

## Place cells, synaptic plasticity, neuronal oscillations

Place cells are pyramidal neurons that are mainly found in the CA1 and CA3 regions of the hippocampus of rodents (Grieves & Jeffery, 2017) and humans (Ekstrom et al., 2003), that exhibit high-frequency discharges when animals traverse a specific location of an environment. The location where the place cell fires, is called the ‘place field’ (O’Keefe and Dostrovsky in 1971) (Fig. 1). The firing behaviour of place cells is specifically related to the context in which the animal finds itself, whereby it can use sensory cues from different modalities as a substrate to create a place map (Zhang and Manahan-Vaughan, 2015). Whereas place fields develop and stabilise while an animal navigates through and becomes familiar with a spatial environment, the long-term retention of spatial experience in the form of long-term memory is enabled by hippocampal synaptic plasticity: it has been shown in rodents, that synaptic plasticity, in the forms of long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), that persist for more than 24h, is strongly associated with the acquisition and retention of spatial memory (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007, 2008; Manahan-Vaughan, 2017). In fact, in mice, it has been shown that synaptic plasticity can be directly triggered by spatial experience (Goh and Manahan-Vaughan, 2013a).

Neuronal oscillations are an intrinsic component of functional neuronal networks, that in turn support real-time and long-term information encoding related to spatial experience. Modification of hippocampal synaptic strength occurs rapidly during animal behaviour, whereby neuronal oscillations at theta and gamma frequencies play a crucial role in this process (see for review: Buzsáki, 2005; Buzsáki and Draguhn, 2004). Hence, hippocampal theta and gamma oscillations are functionally associated and derive from intrinsic oscillatory properties of principal cells and interneurons, the rhythmic activation of which is driven by intra- and extrahippocampal connections (Bartos et al., 2007). Synaptic plasticity and theta-gamma neuronal oscillations are interdependent: changes in theta-gamma frequency coupling during the induction of LTP predict whether the induction attempt will be successful (Bikbaev and Manahan-Vaughan, 2007, 2008) and applying stimuli on the peak or the trough of hippocampal

theta results in the induction of LTP, or LTD, respectively (Hölscher et al., 1997).



**Figure 1: Regulation of hippocampal place fields and synaptic plasticity by mGlu5 receptors**

**A:** The thin black line shows the path taken by a rat as it explored a 80 × 80cm square environment during tetrode recordings from the hippocampal CA1 region.

The green, blue and red dots show the respective regions of the environment where three different place cells fired, the region covered by one colour corresponds to the place field of that cell.

**B:** Animals that first showed stable place fields during exploration of a square environment were treated with an mGlu5 receptor antagonist and then allowed to explore a novel (round) environment. Exposure to the same environment one day later was associated with place field remapping, indicating that the stabilisation and consolidation of the place fields was compromised by mGlu5 antagonism. The examples represent (left to right: two exposures to the novel environment on day 1 followed by two exposures to the same environment on day 2. Top to bottom: place fields of place cells recorded from three different animals. (From Zhang and Manahan-Vaughan, 2014).

**C: Antagonism of mGlu5 prevents hippocampal LTP that would normally last for longer than 24h in rats.**

High-frequency stimulation (HFS) (4 trains of 100 pulses at 100 Hz) of MF-CA3 synapses, elicits LTP (>24h) in vehicle-injected freely behaving animals. Intracerebral application of the mGlu5 antagonist, MPEP (1.8 μg), prior to HFS significantly blocks LTP.

**D: Analog responses evoked during LTP experiment**

Analogs represent fEPSPs evoked (i) pre-HFS, (ii) 5 min post-HFS and (iii) 24 h post-HFS from) MF-CA3 synapses of vehicle-treated (closed circles i. e. top row) or MPEP-treated animals (open circles i. e. bottom row). (From Hagen and Manahan-Vaughan, 2015).

## Involvement of mGlu receptors in place fields, synaptic plasticity and neuronal oscillations

### Group I mGlu receptors

Although the involvement of NMDA receptors in the establishment of place fields has been shown (Kentros et al., 1998), few studies have addressed to what extent mGlu receptors contribute to place field generation or stability. In rats, pharmacological antagonism of the mGlu5 receptor prevents long-term stability of place fields and reduces informational content and place cell firing rates in a novel environment (Zhang and Manahan-Vaughan 2014, **Fig. 1**). This finding creates an intriguing link between spatial mapping by means of place cells and the long-term encoding of spatial experience by means of synaptic plasticity: the mGlu5 receptor is of pivotal importance for both persistent forms of synaptic plasticity and for long-term memory (Hagena and Manahan-Vaughan, 2017). Furthermore, mGlu5 receptors are required for the abovementioned tetanisation-induced changes of theta and gamma oscillations that in turn predict the successful expression of LTP (Bikbaev and Manahan-Vaughan, 2017), and are also required for cell-specific plasticity induced by neuronal oscillations (Zarndadze et al., 2016). Of all of the mGlu receptors, the mGlu5 receptor may be the most important for hippocampal encoding processes: activation of this receptor is required for reference memory (Naie and Manahan-Vaughan, 2004; Manahan-Vaughan and Braunevell, 2005), recognition memory (Marszalek-Grabska et al., 2018) and extinction learning (André et al., 2015). mGlu5 receptors also mediate improvements of LTP that occur following environmental enrichment (Buschler and Manahan-Vaughan, 2017). Activation of the receptor is essential for the expression of forms of LTP and LTD that are facilitated by spatial learning (Popkirov and Manahan-Vaughan, 2011; Goh and Manahan-Vaughan, 2013b; Hagena and Manahan-Vaughan, 2015) and can induce protein-synthesis forms of synaptic plasticity in the absence of NMDA receptor activation (Huber et al., 2001; Naie and Manahan-Vaughan, 2006).

Its counterpart the mGlu1 receptor, is also intrinsically involved in hippocampal synaptic plasticity and memory processes (Naie and Manahan-Vaughan, 2005), including in hippocampus-dependent associative learning forms that are not related to spatial learning (Gil-Sanz et al.,

2008). Whereas mGlu5 supports the (late) protein-synthesis phase of LTP and LTD (Balschun and Wetzel, 2002; Naie and Manahan-Vaughan, 2004; Popkirov and Manahan-Vaughan, 2011), mGlu1 receptors support the induction of LTP (Neymann and Manahan-Vaughan 2008; Naie and Manahan-Vaughan, 2005). The mechanism is likely to involve increases in intracellular  $Ca^{2+}$  concentrations, neuronal depolarization, elevations in the frequency of spontaneous inhibitory post-synaptic potentials (Mannaioni et al., 2001), as well as regulation of NMDA receptor currents (Skeberdis et al. 2001) and cycling (Lan et al., 2001).

### Group II mGlu receptors

Group I mGlu receptors regulate both hippocampal LTP and LTD, but group II mGlu receptors may only be directly involved in LTD. Antagonism of these receptors prevents the expression of persistent forms of LTD (Manahan-Vaughan, 1997; Kulla et al., 1999) and interestingly also prevents long-term reference memory (Altinbilek and Manahan-Vaughan, 2009). Agonist activation of these receptors can prevent LTP, however, even when ligand doses are used that have no effect on basal synaptic transmission (Kulla et al., 1999). This may relate to regulation of hippocampal excitability: group II receptors are mostly located presynaptically in the hippocampus (Shigemoto et al., 1997) and predominantly subserve an autoreceptor function (Mukherjee and Manahan-Vaughan, 2013). Although their postsynaptic expression is weaker (Petralia et al., 1996), a role for postsynaptic group II mGlu receptors in the regulation of CA3 network activity has been described (Ster et al., 2011) that may be crucial for information processing related to theta activity.

mGlu2 receptor involvement in recognition memory has been proposed (Marszalek-Grabska et al., 2018) and a role for this receptor in spatial working memory has been demonstrated in transgenic mice (de Filippis et al., 2015). Transgenic mice that lack both mGlu2 and mGlu3 receptors are also impaired in spatial working memory tasks (Lyon et al., 2011). These findings in turn provide valuable insights as to the possible relationship between LTP, LTD and components of spatial memory: novel object-place learning, related to recognition memory, triggers LTD in the mouse hippocampus, whereas it has been suggested that the magnitude of LTD can serve as an index of spatial working memory ability (Nakao et al., 2002).

## Group III mGlu receptors

Similar to reports with regard to group II mGlu receptors, antagonism of group III mGlu receptors impair the expression of persistent (>24 h) LTD, but not LTP, in both the CA1 region and dentate gyrus (Klausnitzer et al., 2004; Altinbilek and Manahan-Vaughan, 2007). Transgenic mice that lack mGlu7, also exhibit deficits in short-term potentiation (Bushell et al., 2002). Receptor antagonism impairs spatial reference memory in a radial arm maze task (Altinbilek and Manahan-Vaughan, 2007) and both group II and III mGlu receptors have been implicated in the retrieval of context-dependent fear memory (Szapiro et al., 2001). Transgenic mice that lack mGlu7 receptors are impaired in reference memory acquisition in a water maze task, whereas mGlu4 and mGlu8 receptor knockout mice did not exhibit deficits of this kind (Goddyn et al., 2015). This suggests that mGlu7 receptors may be of particular importance for hippocampal information processing. In line with this it was shown that positive allosteric modulation of the mGlu7 receptor restores LTP in a mouse model of Rett syndrome and improves both contextual fear learning and novel object recognition (Gogliotti et al., 2017).

## Conclusions

mGlu receptors not only are intrinsically important for hippocampal information encoding, but the different subtypes of these receptors also assume different functional roles. This is reflected by the role of group I receptors in bidirectional forms for hippocampal synaptic plasticity, the bias towards group II and II receptor involvement in LTD and the distinctions in terms of memory forms that are regulated by mGlu receptor groups. It is clear that a tight interplay between mGlu receptors is a key determinant of hippocampal information processing: on the one hand, it has been shown that group I receptors regulate the expression of group I and II receptors (Marszalek-Grabska et al., 2008; Bikbaev et al., 2008). On the other hand, specific role of these receptors in enabling synaptic plasticity within synaptic subcompartments has been demonstrated. For example, the mGlu7 receptor is important for bidirectional plasticity at the mossy fibre synapses, whereby the direction of change of synaptic weight is determined by the relative activation and expression state of the receptor (Pelkey et al., 2005). By contrast, the mGlu5 receptor determines the direction of change of synaptic strength at mossy fibre versus commissural association (AC)-CA3 synapses: pharmacological antagonism of mGlu5 recep-

tors impairs mossy fibre LTP, but not LTD (Fig. 1), whereas mGlu5 receptor antagonism impairs AC-CA3 LTD, but not LTP (Hagena and Manahan-Vaughan, 2015). Taken together, the importance of these receptors for hippocampal information encoding and the long-term storage of spatial experience should not be underestimated.

**Acknowledgements:** We thank Heide Brusis and Olga Neumann for assistance. Research by the author on this topic was supported by the German Research Foundation (DFG, MA 1843, SFB 874/B1,B3,B10).

## References

- André, M. E., Güntürkün, O., Manahan-Vaughan, D (2015) The metabotropic glutamate receptor, mGlu5 is required for extinction learning that occurs in the absence of a context change. *Hippocampus*, 25, 149–158.
- Altinbilek, B., Manahan-Vaughan, D (2007) Antagonism of group III metabotropic glutamate receptors results in impairment of LTD but not LTP in the hippocampal CA1 region, and prevents long-term spatial memory. *Eur J Neurosci*. 26, 1166–1172.
- Altinbilek, B., Manahan-Vaughan, D (2009) A specific role for group II metabotropic glutamate receptors in hippocampal long-term depression and spatial memory. *Neuroscience* 158,149–158.
- Balschun, D., Wetzell, W (2002) Inhibition of mGluR5 blocks hippocampal LTP in vivo and spatial learning in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav* 73, 375–380.
- Bartos, M., Vida, I., and Jonas, P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci*. 8, 45–56.
- Bikbaev, A., Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal network activity is transiently altered by induction of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely behaving rats. 1, 1–7.
- Bikbaev, A., Manahan-Vaughan, D. (2008). Relationship of hippocampal theta and gamma oscillations to potentiation of synaptic transmission. *Front Neurosci*. 2, 56–63.
- Bikbaev, A., Neyman, S., Ngomba, R., Nicoletti, F., Conn, P.J., Manahan-Vaughan, D (2008) The metabotropic glutamate receptor, mGluR5, mediates the functional interaction between late-LTP, hippocampal network activity, and learning by a mechanism involving regulation of mGluR1 expression. *PLoS One*. 13, e2155.
- Bikbaev, A., Manahan-Vaughan, D (2017) Metabotropic glutamate receptor, mGlu5, regulates hippocampal synaptic plasticity and is required for tetanisation-triggered changes in theta and gamma oscillations. *Neuropharmacology*. 115,20–29.
- Bliss, T.V., Collingridge, G.L (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361,31–39.
- Buschler, A., Manahan-Vaughan, D (2017) Metabotropic glutamate receptor, mGlu5, mediates enhancements of hippocampal long-term potentiation after environmental enrichment. *Neuropharmacology*. 115,42–50.
- Bushell, T.J., Sansig, G., Collett, V.J., van der Putten, H., Collingridge, G.L (2002) Altered short-term synaptic plasticity in mice lacking the metabotropic glutamate receptor mGlu7. *ScientificWorldJournal*. 2,730-7.



- Buzsáki, G (2005) Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 15, 827–840.
- Buzsáki, G., Draguhn, A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 304,1926–1929.
- Corti, C., Aldegheri, L., Somogyi, P., Ferraguti, F (2002) Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS. *Neuroscience* 110, 403e420.
- De Filippis B, Lyon L, Taylor A, Lane T, Burnet PW, Harrison PJ, Bannerman DM (2015) The role of group II metabotropic glutamate receptors in cognition and anxiety: comparative studies in GRM2(-/-), GRM3(-/-) and GRM2/3(-/-) knockout mice. *Neuropharmacology*. 89, 19–32.
- Eichenbaum, H. (2017) On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron*. 95,1007–1018.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M.J., Caplan, J.B., Fields, T.A., Isham, E.A., Newman, E.L., Fried, I. (2003) Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 425,184–8
- Gil-Sanz, C., Delgado-García, J.M., Fairén, A., Gruart, A (2008) Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. *Cereb Cortex* 18, 1653–63.
- Gogliotti RG, Senter RK, Fisher NM, Adams J, Zamorano R, Walker AG, Blobaum AL, Engers DW, Hopkins CR, Daniels JS, Jones CK, Lindsley CW, Xiang Z, Conn PJ, Niswender CM. (2017) mGlu<sub>7</sub> potentiation rescues cognitive, social, and respiratory phenotypes in a mouse model of Rett syndrome. *Sci Transl Med*. 9, eaai7459.
- Goh, J., Manahan-Vaughan, D. (2013a) Endogenous hippocampal LTD that is enabled by spatial object recognition requires activation of NMDA receptors and the metabotropic glutamate receptor, mGlu5. *Hippocampus*. 23,129–138.
- Goh, J., Manahan-Vaughan, D (2013b) Endogenous hippocampal LTD that is enabled by spatial object recognition requires activation of NMDA receptors and the metabotropic glutamate receptor, mGlu5. *Hippocampus*. 23,129–138.
- Grievies, R.M., Jeffery, K.J. (2017) The representation of space in the brain. *Behav Processes*. 135,113–131.
- Hagena, H., Manahan-Vaughan, D (2015) mGlu5 acts as a switch for opposing forms of synaptic plasticity at mossy fiber-CA3 and commissural associational-CA3 synapses *JNeurosci* 35, 4999–5006.
- Hagena, H., Manahan-Vaughan, D (2017) mGlu5: a metabotropic glutamate receptor at the hub of hippocampal information processing, persistent synaptic plasticity and long-term memory. *In: mGlu Receptors*. Eds.: Ngomba, R.T., DiGiovanni, G., Battaglia, G., Nicoletti, F. Humana Press, pp 79–102. doi:10.1007/978-3-319-56170-7\_5.
- Hasselmo, M.E (2005) What is the function of hippocampal theta rhythm?—linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*. 15, 936–949.
- Hölscher, C., Anwyl, R., and Rowan, M. J. (1997). Block of theta-burst-induced long-term potentiation by (1S,3S)-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid: further evidence against long-term potentiation as a model for learning. *Neuroscience* 81, 17–22.
- Horner, A.J., Doeller, C.F. (2017) Plasticity of hippocampal memories in humans. *Curr Opin Neurobiol*. 43,102–109.
- Huber, K.M., Roder, J.C., Bear, M.F (2001) Chemical induction of mGluR5-and protein synthesis--dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* 86, 321–325.
- Kemp, A., Manahan-Vaughan, D (2007) Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci*. 30,111–118.
- Kemp, A., Manahan-Vaughan, D (2008) The hippocampal CA1 region and dentate gyrus differentiate between environmental and spatial feature encoding through long-term depression. *Cerebral Cortex*. 18,968–977.
- Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., Shapiro, M., Muller, R.V (1998) Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science* 280, 2121–2126.
- Klausnitzer, J., Kulla, A., Manahan-Vaughan, D. (2004) Role of the group III metabotropic glutamate receptor in LTP, depotentiation and LTD in dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology*. 46, 160–70.
- Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L (1995) Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *J Neurosci*. 15,1648–1659.
- Kulla, A., Reymann K.G., Manahan-Vaughan, D (1999) Time-dependent induction of depotentiation in the dentate gyrus of freely moving rats: involvement of group 2 metabotropic glutamate receptors. *Eur. J. Neurosci*. 11, 3864–72.
- Lan, J.Y., Skeberdis, V.A., Jover, T., Zheng, X., Bennett, M.V., Zukin, R.S (2001) Activation of metabotropic glutamate receptor 1 accelerates NMDA receptor trafficking. *J Neurosci*. 21, 6058–68.
- Lyon, L., Burnet, P.W., Kew, J.N., Corti, C., Rawlins, J.N., Lane, T., De Filippis, B., Harrison, P.J., Bannerman, D.M (2011) Fractionation of spatial memory in GRM2/3 (mGlu2/mGlu3) double knockout mice reveals a role for group II metabotropic glutamate receptors at the interface between arousal and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 36, 2616–28.
- 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 (2017) Learning-Related Hippocampal Long-Term Potentiation and Long-Term Depression. *In: Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (2nd Edition). Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, Elsevier, pp 585–609. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21104-8>
- Manahan-Vaughan, D., Braunewell, K.H. (2005) The metabotropic glutamate receptor, mGluR5, is a key determinant of good and bad spatial learning performance and hippocampal synaptic plasticity. *Cereb Cortex*. 15,1703-13.
- Mannaioni, G., Marino, M.J., Valenti, O., Traynelis, S.F., Conn, P.J (2001) Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *J. Neurosci*. 21, 5925e5934.
- Marszalek-Grabska M, Gibula-Bruzda E, Bodzon-Kulakowska A, Suder P, Gawel K, Filarowska J, Listos J, Danysz W, Kotlinska JH (2018) Effects of the Positive Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 5, VU-29, on Impairment of Novel Object Recognition Induced by Acute Ethanol and Ethanol Withdrawal in Rats. *Neurotox Res*. doi: 10.1007/s12640-017-9857-z.
- Martin, E.D., Buno, W (2005) Stabilizing effects of extracellular ATP

- on synaptic efficacy and plasticity in hippocampal pyramidal neurons. *Eur J Neurosci.* 21, 936–944.
- Mukherjee, S., Manahan-Vaughan, D (2013) Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology* 66, 65–81.
- Naie, K., Manahan-Vaughan, D (2004) Regulation by metabotropic glutamate receptor 5 of LTP in the dentate gyrus of freely moving rats: relevance for learning and memory formation. *Cereb. Cortex* 14, 189–198.
- Naie, K., Manahan-Vaughan, D (2005) Pharmacological antagonism of metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) regulates LTP and spatial reference memory in the dentate gyrus of freely moving rats via NMDA and mGluR-dependent mechanisms. *Eur. J. Neurosci.* 21, 411–421.
- Naie, K., Manahan-Vaughan, D (2006) Investigations of the protein synthesis dependency of mGluR-induced long-term depression in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology* 49 (Suppl. 1), 35–44.
- Nakao K, Ikegaya Y, Yamada MK, Nishiyama N, Matsuki N (2002) Hippocampal long-term depression as an index of spatial working memory. *Eur J Neurosci.* 16, 970-4.
- Neyman, S., Manahan-Vaughan, D (2008) Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampal CA1 region in vitro *Eur J Neurosci.* 27,1345-52.
- Nomura, A., Shigemoto, R., Nakamura, Y., Okamoto, N., Mizuno, N., Nakanishi, S (1994) Developmentally regulated postsynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor in rat rod bipolar cells. *Cell* 77, 361–369.
- Ohishi, H., Shigemoto, R., Nakanishi, S., Mizuno, N (1993) Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* 53, 1009–1018.
- Okamoto, N., Hori, S., Akazawa, C., Hayashi, Y., Shigemoto, R., et al., (1994) Molecular characterization of a new metabotropic glutamate receptor mGluR7 coupled to inhibitory cyclic AMP signal transduction. *J. Biol. Chem.* 269, 1231–1236
- O’Keefe, J., Dostrovsky, J (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34,171–175.
- Petralia, R.S., Wang, Y.X., Niedzielski, A.S., Wenthold, R.J. (1996) The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localizations. *Neuroscience.* 71, 949–976.
- Popkirov, S.G., Manahan-Vaughan, D (2011) Involvement of metabotropic glutamate receptor mGluR5 in learning facilitated-plasticity at CA1 synapses. *Cerebral Cortex.* 21, 501–519.
- Shigemoto, R., Kinoshita, A., Wada, E., Nomura, S., Ohishi, H., Takada, M., Flor, P.J., Neki, A., Abe, T., Nakanishi, S., Mizuno, N. (1997) Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J Neurosci.* 17, 7503-22.
- Skeberdis, V.A., Lan, J., Opitz, T., Zheng, X., Bennett, M.V., Zukin, R.S (2001) mGluR1-mediated potentiation of NMDA receptors involves a rise in intracellular calcium and activation of protein kinase C. *Neuropharmacology* 40, 856–865.
- Ster, J., Mateos, J.M., Grewe, B.F., Coiret, G., Corti, C., Corsi, M., Helmchen, F., Gerber, U. (2011) Enhancement of CA3 hippocampal network activity by activation of group II metabotropic glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108, 9993-7.
- Szapiro, G., Barros, D.M., Ardenghi, P., Vianna, M.R., Choi, H., Silva, T., Medina, J.H., Izquierdo, I. (2001) Facilitation and inhibition of retrieval in two aversive tasks in rats by intrahippocampal infusion of agonists of specific glutamate metabotropic receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl).* 156:397-401
- Tanabe, Y., Nomura, A., Masu, M., Shigemoto, R., Mizuno, N., Nakanishi, S., 1993. Signal transduction, pharmacological properties, and expression patterns of two rat metabotropic glutamate receptors, mGluR3 and mGluR4. *J. Neurosci.* 13,1372-378.
- Zarnadze, S., Bäuerle, P., Santos-Torres, J., Böhm, C., Schmitz, D., Geiger, J.R., Dugladze, T., Gloveli, T. (2016) Cell-specific synaptic plasticity induced by network oscillations. *Elife.* 24;5.
- Zhang, S., Manahan-Vaughan, D (2014) Place field stability requires the metabotropic glutamate receptor, mGlu5. *Hippocampus,* 24,1330-40.
- Zhang, S., Manahan-Vaughan, D (2015) Spatial olfactory learning facilitates place field formation in the hippocampus. *Cerebral Cortex* 25, 423–432.
- Zhou, R., Chen, F., Feng, X., Zhou, L., Li, Y., Chen, L. (2015) Perinatal exposure to low-dose of bisphenol A causes anxiety-like alteration in adrenal axis regulation and behaviors of rat offspring: a potential role for metabotropic glutamate 2/3 receptors. *J Psychiatr Res.* 64,121-9.

**Article note:** German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2018-0007>

## Bionotes



### Denise Manahan-Vaughan

Department of Neurophysiology, Medical Faculty, Ruhr University Bochum  
MA 4/150, Universitaetsstr. 150, 44780 Bochum, Germany  
Phone: +49 234 322 2042;  
Fax +49 234 32 14490  
E-Mail: [dmv-igsn@rub.de](mailto:dmv-igsn@rub.de)  
Denise Manahan-Vaughan is a

Neurophysiologist, Neuroscientist and Head of the Department of Neurophysiology within the Medical Faculty of the Ruhr University Bochum ([www.rub.de/neurophys](http://www.rub.de/neurophys)). She is also director and Dean of Studies of the International Graduate School of Neuroscience ([www.rub.de/igsn](http://www.rub.de/igsn)) and speaker (primary coordinator) of the DFG-funded Collaborative Research Centre on Integration and Representation of Sensory Information Processes at the same university ([www.rub.de/sfb874](http://www.rub.de/sfb874)). After completion of her primary degree in Natural Sciences at Trinity College Dublin (TCD), Ireland, she obtained a PhD in Neuropharmacology at TCD and then moved to Germany to the Leibniz Institute for Neurobiology in Magdeburg. Having obtained an Habilitation degree in Physiology from the Otto von Guericke University in Magdeburg, she moved to the Johannes Müller Institute for Physiology at the Charité, Berlin, before moving to Bochum in 2003. Her research focusses on understanding the relationship between hippocampal and cortical synaptic plasticity and long-term associative and spatial memory.

## Übersichtsartikel

Marina Mikhaylova\* und Michael R. Kreutz\*

# Geclusterte Plastizität bei Langzeitpotenzierung: Wie starke Synapsen bestehen bleiben, um Langzeitgedächtnis aufrechtzuerhalten

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0006>

**Zusammenfassung:** Die Gedächtnisspeicherung erfordert, zumindest teilweise, die Langzeitpotenzierung (LTP) in den Synapsen der dendritischen Dornfortsätze aufrechtzuerhalten. Benachbarte Synapsen bilden häufig funktionelle Cluster. Gegenwärtig ist noch unklar, wie sich Cluster entwickeln, warum sie für längere Zeitabschnitte stabil sind, und wie Dornfortsätze innerhalb eines Clusters interagieren. In diesem Review werden wir einen Überblick über gegenwärtige Konzepte der geclusterten Plastizität geben, und wir werden die zellulären sowie die molekularen Mechanismen diskutieren, welche für die Stabilität der Dornfortsätze und die damit verbundenen Funktionen im Kontext mit LTP relevant sein können. Wir werden den Vorschlag machen, dass die Dynamik der initial gebildeten Cluster von der Kompartimentierung der Dendriten abhängt und dass die aktivitätsabhängige Genexpression dazu kommt, um die unterschiedlichen synaptischen Gewichtungen aufrechtzuerhalten. Wir werden diskutieren, wie für das Aufrechterhalten der geclusterten Plastizität eine Interaktion erfolgt zwischen den Mechanismen des synaptischen „Tagging“ (Etikettieren), der Anwesenheit sekretorischer Organellen in den Dendriten und dem Einbau der synaptischen Skalierungsfaktoren, welche durch unmittelbar-aktivierte Gene („immediate early genes, IEG) codiert werden.

**Schlüsselwörter:** Dendritische Dornfortsätze; plastizitätsbezogene Produkte; synaptisches „tagging“ (Etikettieren); Genexpression, Kompartimentierung

---

\*Korrespondenzautor: Marina Mikhaylova, Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, DFG Emmy Noether-Gruppe Neuronaler Proteintransport, Falkenried 94, 20251 Hamburg, E-Mail: marina.mikhaylova@zmnh.uni-hamburg.de

Michael R. Kreutz, Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN), RG „NPlast“, Brennekestr. 6, 39118 Magdeburg, Deutschland, E-Mail: kreutz@lin-magdeburg.de

## Einleitung

Spezifität, Kapazität und Dauer der Gedächtnisspeicherung hängen vermutlich sowohl von der Plastizität als auch der Stabilität der synaptischen Kontakte ab (Pozo und Goda, 2010). Insbesondere die dendritischen Dornfortsätze, ein spezialisierter Typ der glutamatergen Synapsen im Großhirn, sind mit höheren kognitiven Funktionen verbunden. Diese enthalten elektronendichte Proteinnetzwerke, welche postsynaptische Verdichtung (PSD) genannt werden, die dazu dienen, die Neurotransmitterrezeptoren, Ionenkanäle und synaptischen Zelladhäsionsmoleküle ebenso wie Signalbestandteile der Dornfortsätze zu verankern. Dendritische Dornfortsätze können in Form, Größe und Stabilität über die Zeit hinweg unterschiedlich sein. Reife Dornfortsätze haben häufig eine pilzartige Form mit einem breiten Fortsatzkopf (bis zu 0,8–1 µm Durchmesser) mit der PSD und einen dünnen Fortsatzhals (0,1–0,2 µm), welcher den Fortsatz an den dendritischen Schaft anbindet und als Diffusionsbarriere dient (Bosch und Hayashi, 2012). Aktin-Filamente (F-Actin) stellen die hauptsächliche Zytoskelettkomponente der Dornfortsätze dar und sind wesentlich beteiligt bei struktureller Plastizität; sie verankern die mRNA – Granula und Organellen und vermitteln den Transport in die Dornfortsätze und aus diesen heraus (Konietzny et al., 2017). Dendritische Dornfortsätze enthalten hochdynamisches verzweigtes F-Actin im Kopf der Dornfortsätze nahe bei der PSD. Dieser stabile Pool an F-Actin, welches wesentlich für das Aufrechterhalten der Struktur des Dornfortsatzes ist, ist an der Basis des Dornfortsatzes lokalisiert. So werden geradlinige Bündel wie auch ein periodisches Actin-Netz im Fortsatzhals gefunden. Eine solche Nano-Domänen-Organisation des F-Actin in den Dornfortsätzen erlaubt auf der einen Seite rasche Antworten auf extrazelluläre Reize und bietet auf der anderen Seite die Möglichkeit, möglichst optimal über lange Zeitperioden die Form zu stabilisieren. Größere Dornfortsätze können zusätzlich verschiedene Organellen enthalten, wie zum Beispiel den Dornfortsatzapparat,

Polyribosomen und andere. Die synaptische Übertragung an erregenden Synapsen beruht auf der Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDARs) und der  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isocazolepropionsäure-Rezeptoren (AMPA-Rs). Aktivitätsabhängige Veränderungen der synaptischen Übertragung korrelieren streng mit Veränderungen in der Rezeptoranzahl sowie der Form und der Größe der dendritischen Dornfortsätze (Carlisle und Kennedy, 2005).

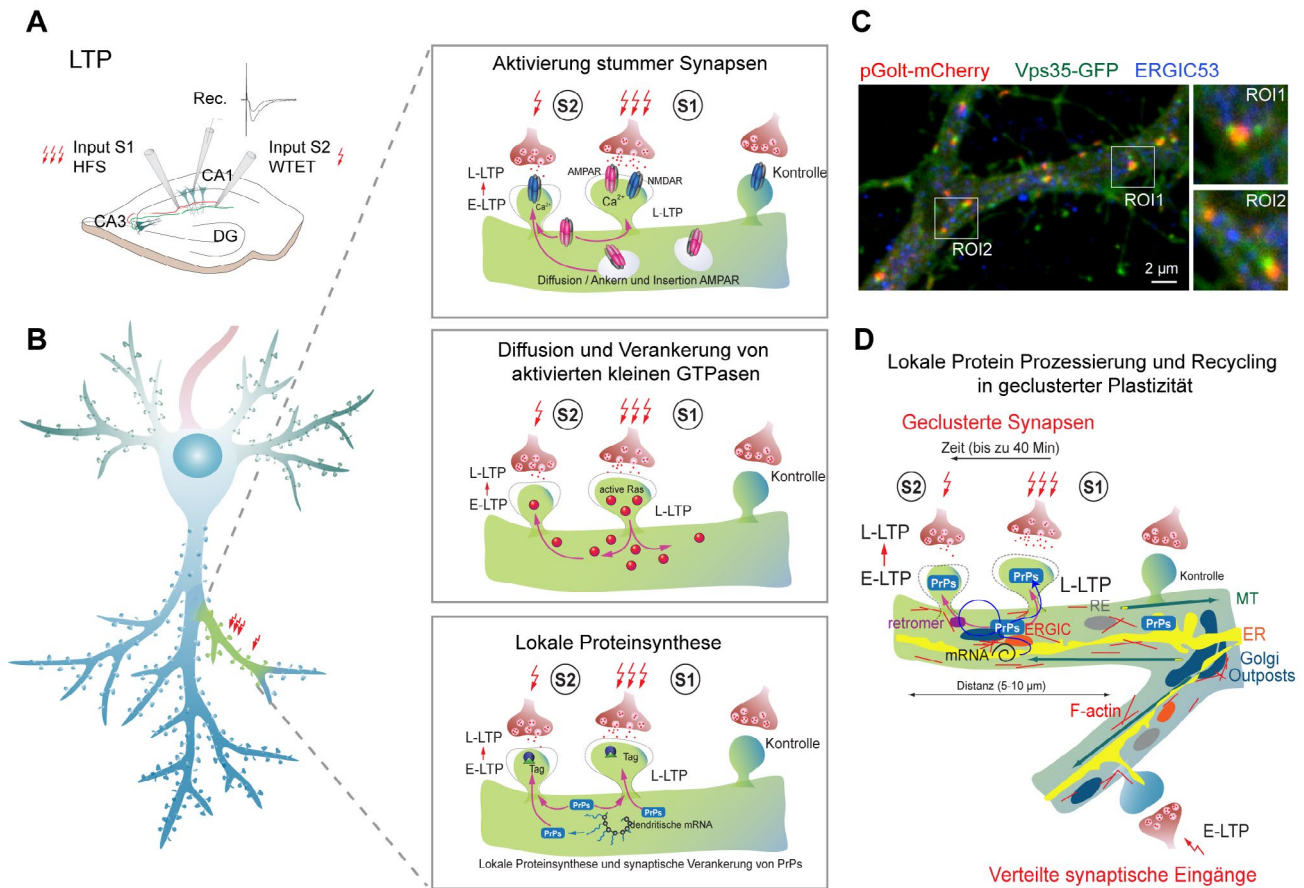
Mit bildgebenden Verfahren in Zeitraffermethode durchgeführte Untersuchungen der Dornfortsätze weisen darauf hin, dass die Lebensdauer synaptischer Verbindungen sich deutlich zwischen apikalen und basalen Dendriten unterscheidet und auch verschieden ist, je nach unterschiedlicher Hirnregion. In der CA1 – Region des Hippokampus zum Beispiel ist die Population der Dornfortsätze an basalen Dendriten hoch dynamisch. Die mittlere Lebenszeit der basalen CA1-Dornfortsätze (diese erhalten vor allem von den CA3-Zellen einen Input) wird auf zehn Tage geschätzt, und dies ermöglicht einen vollständigen Umbau der Verschaltung innerhalb von drei bis sechs Wochen (Attardo et al., 2015). Interessanterweise zeigte Langzeitbildung der apikalen Büscheldendriten der Pyramidenneuronen des CA1 (sie erhalten Input vom entorhinalen Kortex) oder des Neokortex, dass die meisten Dornfortsätze über mehr als drei Monate persistieren können (> 50 %) (Gu et al., 2014; Holtmaat et al., 2005). Diese Dornfortsätze sind gewöhnlich größer, was darauf hinweist, dass sie auch stärker sein könnten, wohingegen kleine Dornfortsätze häufiger auftauchen und verschwinden (Holtmaat et al., 2005). Experimentelle Daten weisen ferner darauf hin, dass die Größe der PSD mit der Stabilität der Dornfortsätze *in vivo* korreliert (Cane et al., 2014). Unterschiede der Stabilität der Dornfortsätze unterstützen die Idee, dass das transiente Vorhandensein des hippokampusabhängigen Gedächtnisses direkt die erhöhte Umsatzrate der hippokampalen Synapsen reflektiert. Die Situation kann jedoch noch viel komplexer sein. Stabilität und Plastizität der Dornfortsätze scheinen kompartimentiert zu sein, und zwar nicht nur in den apikalen und basalen Dendriten, sondern auch innerhalb eines gegebenen dendritischen Segments. Mehrere Argumente unterstützen die „geclusterte Plastizitätshypothese“, welche vorschlägt, dass Cluster, viel mehr als nur die einzelnen synaptischen Kontakte, eine fundamentale Grundeinheit für die Speicherung des Langzeitgedächtnisses bilden können (Abbildung 1A-B). Pyramidenneurone im Kortex und Hippokampus beherbergen bis zu 10.000 Dornfortsätze, und das gleichzeitige Wachstum und Verschwinden von Synapsen muss nicht nur an jedem einzelnen exzitatorischen Input sondern auch auf der Ebene der funktio-

nellen Cluster reguliert sein. Insgesamt gesehen werfen diese Beobachtungen folgende bedeutende Frage auf. In Anbetracht des molekularen Umsatzes ist zu fragen: Wie können geclusterte Synapsen, welche LTP erlebt haben, für so lange Zeitperioden stark bleiben, wie das Gedächtnis aufrechterhalten bleibt?

## Geclusterte Plastizität in dendritischen Segmenten

Man weiß relativ wenig darüber, wie LTP die geclusterte Plastizität an sich beeinflusst und welches die zugrunde liegenden Mechanismen sind. Ausreichend starke synaptische Aktivierung kann in individuellen Dornfortsätzen LTP induzieren (Harvey und Svoboda, 2007; Matsuzaki et al., 2004). Jedoch ist die für die Potenzierung erforderliche Reizstärke vermindert, wenn ein benachbarter Dornfortsatz potenziert wird. Dieses Phänomen tritt während der Aktivierung von synaptischen Clustern auf (Govindarajan et al., 2011; Harvey und Svoboda, 2007). Der dendritische Ast stellt ein ideales Segment dar, durch das Signalmoleküle durchlaufen können. In der Tat ist es so, dass die Induktion der NMDAR-abhängigen LTP an individuellen dendritischen Dornfortsätzen Signalkaskaden aktiviert, welche sich über 5–10  $\mu\text{m}$  bis in die Elterndendriten ausbreiten. Darüber hinaus enthalten die dendritischen Äste die Translationsmaschinerie für die Synthese neuer Proteine und sekretorische Transportorganellen, welche das richtige Falten, die Modifikation und die Zustellung der plastizitätsbezogenen Membranproteine sicherstellen (Hanus und Ehlers, 2016; Mikhaylova et al., 2016). Daher ermöglicht die dendritische Kompartimentierung auf der Ebene individueller Äste möglicherweise einen autonomen Aufbau und Unterhalt von geclusterten Synapsen.

Mehrere Untersuchungen haben in der Tat die Existenz einer dendritischen Kompartimentierung *in vivo* und *in vitro* bewiesen (Govindarajan et al., 2011; Kleindienst et al., 2011; Makino und Malinow, 2011; Takahashi et al., 2012). Interessanterweise scheinen die molekularen Mechanismen des synaptischen Clustering bei jungen und erwachsenen Gehirnen unterschiedlich zu sein. Bei synaptischer Aktivierung in der altersabhängigen Entwicklung breitet sich Kalzium in Dendriten aus und hilft dabei, andere gleichzeitig aktive Dornfortsätze zu stärken, indem die Reizschwelle, welche für die Potenzierung erforderlich ist, erniedrigt wird. Räumlich geclusterte und zeitlich korrelierte synaptische Eingänge zeigen lokal kooperative Plastizität, und Synapsenreifung ist zusammen mit dem Clustern der synaptischen Wichtungen in den sich entwi-



**Abb. 1:** Molekulare Mechanismen der geclusterten Plastizität.

(A) Induktion von LTP und synaptischem Etikettieren in Hippokampus-Schnitten *in vitro*. HFS – Hochfrequenzstimulation, WTET – schwache tetanische Stimulation mithilfe von Stimulationselektroden (Input S1 und S2), Rec. – Ableitelektrode.

(B) Mögliche Mechanismen, welche während des Aufbaus der geclusterten Plastizität mit jeweils verschiedener Zeitskala aktiv sind. Die Schwelle für die Induktion von LTP ist niedriger in Dornfortsätzen, welche in Nachbarschaft zu einem Dornfortsatz gelegen sind, bei dem LTP erfolgreich induziert wurde. Somit werden Reize, welche normalerweise nur eine frühe Form der LTP (E-LTP) auslösen, eine Transformation in eine späte Form verursachen (L-LTP). Mögliche molekulare Mechanismen werden dargestellt (siehe auch den Haupttext).

(C) Konfokales Bild eines Hippokampus-Neurons, welches mit einem Marker für Golgi Satelliten (pGolt-mCherry) und einem Retromer Marker (Vps35-GFP) transfiziert wurde, wobei das endogene ERGIC (ERGIC53) angefärbt wurde. Es zeigt die nahe beieinander liegende räumliche Verteilung der post-ER sekretorischen Organellen. Rechtes Bild: Hochauflösende Vergrößerung der Regionen von Interesse (ROI) 1 und 2. Abgedruckt mit Erlaubnis aus (Mikhaylova et al., 2016).

(D) Dendritische sekretorische Organellen können einen Beitrag liefern zur dendritischen Kompartimentierung von geclusterten Synapsen. ER – Endoplasmatisches Retikulum, MT – Mikrotubuli, RE – recycling endosome, PrPs – plasticity-related proteins, ERGIC – ER to Golgi intermediate compartment.

ckelnden Dendritenbäumen räumlich reguliert (Lee et al., 2016; van Bommel und Mikhaylova, 2016). In erwachsenen Neuronen beobachtet man eine zunehmende Dichte der synaptischen Cluster während der Lernvorgänge. In diesem Fall ist die Kalziumerhöhung hauptsächlich auf den Kopf des Dornfortsatzes begrenzt und die Signalübertragung zwischen benachbarten Dornfortsätzen hängt von lokaler Depolarisation, Aktivierung und Diffusion von Signalmolekülen ebenso wie von Translation der dendritischen mRNA ab. Studien, die das Ziel hatten, zu verstehen, wie synaptisches Clustering sich zu LTP und Synaptic

tagging (Adressieren) verhält, zeigen, dass einige Schlüsselfaktoren auch bei der Induktion der LTP an Einzelsynapsen eine Rolle spielen (van Bommel und Mikhaylova, 2016).

Zurzeit werden drei Mechanismen vorgeschlagen, welche in verschiedenen Zeitskalen wirken, (Figur 1B) (Winnubst und Lohmann, 2012):

- 1) Initial wird ein „aktiver“ dendritischer Cluster erzeugt, indem stille Synapsen aktiviert werden. „Stille Synapsen“ enthalten NMDRs aber keine AMPARs (Hanse et al., 2009). Induktion der LTP löst das Aufheben des

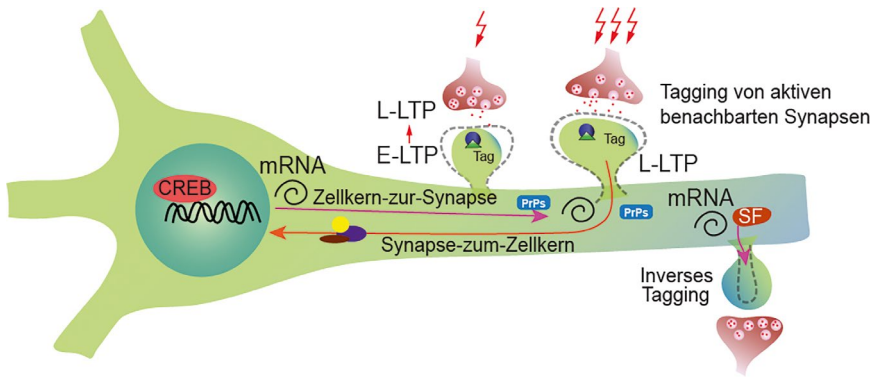
Mg<sup>2+</sup>-Blocks an NMDRs aus und erhöht die Oberflächenexpression der AMPARs. Dieser Vorgang läuft in Sekunden ab.

- 2) Die gleichzeitige Aktivierung der beiden kleinen GTPasen Ras und RhoA während Hochfrequenzstimulation erzeugt eine Wechselwirkung mit benachbarten Dornfortsätzen (Harvey et al., 2008; Murakoshi et al., 2011). Aktivität von Ras breitet sich über circa 10 µm in Dendriten aus und dringt durch Diffusion in benachbarte Dornfortsätze ein (Harvey et al., 2008). Ras ist dann in der Lage, den Signalweg der mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK) zu aktivieren, welcher die für LTP erforderliche Proteinsynthese stimuliert (Kelleher et al., 2004), wohingegen RhoA den Rock-Signalweg aktiviert, welcher für die Reorganisation des Aktin wichtig ist, um die Dornfortsätze zu vergrößern (Murakoshi et al., 2011). Dieser Prozess läuft innerhalb von Minuten ab.
- 3) Die Hypothese des „synaptischen Adressierens und Einfangens“ schlägt vor, dass die Induktion der LTP aktive Synapsen mit Adressen („tags“) versieht, und zwar unabhängig von der Aktivierungsstärke (Frey und Morris, 1997). Hochfrequenzstimulation, welche die Proteinsynthese-abhängige späte Phase der LTP (L-LTP) induziert, verursacht die Herstellung von plastizitätsbezogenen Proteinen (PrP), welche später durch eine jeweils aktive Synapse eingefangen werden, nicht notwendigerweise diejenige Synapse, welche ursprünglich den Hochfrequenzreiz erhalten hatte (Frey und Morris, 1997). Ein plausibles Modell verbindet synaptisches Adressieren mit synaptischer Clusterbildung, weil benachbarte Synapsen, die auf einem Ast lokalisiert sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, das „synaptische Etikett“ zu erwischen (Govindarajan et al., 2006). Infolge der Induktion der LTP ist die Expression von PrPs erhöht, was das synaptische Clustern in benachbarten Synapsen innerhalb von Stunden verstärken wird.

Jedoch gibt es andere Faktoren, wie zum Beispiel die Lokalisation der dendritischen Proteintranslation und der -prozessierungsmaschinerie, Signalwege von Synapse zu Zellkern und zurück, synaptisches Adressieren und invers-Adressieren, die eine wichtige Rolle spielen könnten bei Kompartimentierung der potenzierten Synapsen. Weiter unten werden wir die möglichen Beiträge dieser Faktoren diskutieren.

## Spielen dendritische mikrosekretorische Systeme eine Rolle bei der dendritischen Kompartimentierung?

Neurone sind hoch polarisierte Zellen mit einem komplexen dendritischen Baum. Diese komplexe Zytoarchitektur stellt einzigartige Herausforderungen an die Proteostase (Dieterich und Kreutz, 2016; Rosenberg et al., 2014), wobei der Hauptteil der Maschinerie für Synthese und Abbau von Proteinen im Soma lokalisiert ist. Zu circa 20 % erfolgt *de novo* Proteinsynthese lokal in Dendriten, wo die Maschinen sowohl für Proteinsynthese als auch – abbau vorhanden sind. Von diesen wurde gezeigt, dass sie die Verfügbarkeit an Protein während der synaptischen Übertragung regulieren. In den letzten Jahren wurde klar, dass es Satelliten-Mikrosekretionssysteme in neuronalen Fortsätzen gibt, welche die lokale Synthese und das Prozessieren der synaptischen Transmembranproteine ermöglichen. Das Endoplasmatische Retikulum in Pyramidenneuronen des Hippokampus ist zwischen Dornfortsätzen und der äußeren Kernmembran durchlaufend. Dendriten enthalten ERGIC, Golgi-Satelliten, Retromere, dendritische mRNA, wobei Polyribosomen überall gefunden werden können (Dieterich und Kreutz, 2016; Hanus und Schuman, 2013) (Abbildung 1C-D). Es wurde gezeigt, dass synaptische Plastizität abhängt von differenziellem Sortieren, Zustellen und Festhalten von Neurotransmitterzeptoren, und dass NMDAR und AMPAR durch dendritisches ER, ERGIC, GS und Retromere prozessiert werden (Mikhaylova et al., 2016). Die Räumliche Eingrenzung für die Potenzierung geclusteter Synapsen beruht wahrscheinlich auf der Anwesenheit der lokalen mikrosekretorischen Maschinerie, welche den Bedarf nach Membranproteinen befriedigt und welche den verfügbaren Pool definiert. Das dendritische mikrosekretorische System, welches Satelliten-Golgi-Apparat enthält, existiert überall im dendritischen Baum der Pyramidenneurone, aber es ermöglicht die Verfügbarkeit von Proteinen für die Membranen nur in räumlich begrenzten dendritischen Segmenten. Es wird interessant sein zu überprüfen, ob die Anwesenheit von mikrosekretorischen Systemen in Dendriten einen Beitrag liefert zur geclusterten Plastizität (Abbildung 1D).



**Abb. 2:** Synaptisches Etikettieren („tagging“) und Einfangen und inverses Etikettieren („inverse tagging“) bei geclustelter Plastizität. Das „Sushi Transportband Modell“ ermöglicht PrPs einzufangen, um LTP an potenzierten Synapsen aufrechtzuerhalten, wohingegen Inkorporation der synaptischen Skalierungsfaktoren an inaktiven Synapsen dazu beiträgt, die Unterschiede der synaptischen Wichtungen aufrechtzuerhalten. SF – Skalierungsfaktoren. CREB – cAMP response element-binding protein.

## Integration der lokalen Vorgänge und der aktivitätsabhängigen Genexpression: Ist da eine Balance zwischen verteilter und geclustelter Plastizität?

Faszinierender Weise wird die Tendenz, die potenzierten Dornfortsätze in einem Ast der Dendriten zu akkumulieren, im Gegenzug durch nukleäre ERK-Signale und nachfolgende Genexpression ausgeglichen, welche wiederum durch räumlich verteilte Eingänge induziert werden. Dies mag von Bedeutung sein für die Entwicklung einer ausgewogenen räumlichen Verteilung der synaptischen Wichtungen (Zhai et al., 2013). Was könnte der zugrunde liegende Mechanismus für diese Art verteilter Plastizität sein? Es wurde vorgeschlagen, dass aktivitätsabhängige Genexpression auf die synaptische Funktionalität rückkoppelt, damit Langzeitgedächtnis aufrechterhalten wird (Kaushik et al., 2014; Rosenberg et al., 2014). Indes ist der spezifische Beitrag der Gentranskription zur Bildung des Langzeitgedächtnisses zum großen Teil noch schwer fassbar. Eine zentrale Herausforderung bezüglich der geclusterten Plastizität ist es, die synaptischen Verbindungen aufrechtzuhalten, damit die stromaufwärts und stromabwärts gelegenen Verschaltungen innerhalb des Engramm-Zellensembles bewahrt werden. Computermodellierung legt nahe, dass eine unimodale synaptische Wichtungsverteilung wesentlich für die synaptische Stabilität ist (Smolen, 2015). Die Stabilität dieser Verteilung erfordert, dass es zwischen den Synapsen, welche innerhalb kleiner Cluster organisiert sind, einen Wettbewerb um Ressourcen gibt. Unter diesem Wettbewerb sind die Cluster über Jahre hinaus stabil (Smolen, 2015).

Unter dem Blickwinkel des Wettbewerbs um Ressourcen ist das inverse synaptische Etikettieren („inverse tagging“) (Okuno et al., 2012) eine faszinierende Möglich-

keit, welche die aktivitätsabhängige Genexpression mit der Stabilität der Verteilung der synaptischen Wichtungen verbindet. In einer bahnbrechenden Studie konnten Okuno und Kollegen zeigen, dass die kurz vorher inaktiven Dornfortsätze das IEG-Produkt Arc infolge der Anhäufung von inaktiver CaMKII- $\beta$  einfangen. Dies resultiert daraufhin in AMPAR-Endocytose und einem weiteren Abschwächen der synaptischen Antworten im Vergleich zu den benachbarten kürzlich vorher aktiven Dornfortsätzen (Okuno et al., 2012). Wir finden die Vorstellung sehr ansprechend, dass Proteinprodukte der IEG, welche beim Herunterskalieren der synaptischen Wichtungen beteiligt sind, mittels Endocytose der AMPAR selektiv auf eine Untergruppe der inaktiven Synapsen wirken (Abbildung 2). In der Tat wurde für IEG, wie zum Beispiel Arc, PLK2 oder Homer 1A, welche alle an Synapsen lokalisiert sind, eine Mitwirkung beim Herunterskalieren der synaptischen Antworten beschrieben (Hayashi et al., 2012). Eine Vorbedingung ist die Anwesenheit eines „tag“, welches IEG-Proteine an inaktiven Dornfortsätzen einfängt, wie es zum Beispiel für CaMKII- $\beta$  gezeigt wurde. Nachdem das Aufrechterhalten der Unterschiede der synaptischen Wichtungen wesentlich für die geclusterte Plastizität und dem entsprechend für die Stabilität der LTP ist, liegt es nahe zu spekulieren, dass das inverse „tagging“ von IEG eine Verbindung herstellt zwischen aktivitätsabhängiger Genexpression und dem Aufrechterhalten von Langzeitgedächtnis. Parallel dazu kann die lokale Häufigkeit verschiedener PrPs räumlich und zeitlich kontrolliert werden, indem spezifische dendritische mRNAs innerhalb der Ribonucleinsäure-Protein Partikel (RNPs) gezielt in die dendritischen Kompartimente mit hoher oder niedriger synaptischer Aktivität gebracht werden. Dafür hat man den Namen „Sushi Transportband Modell“ geprägt, wo RNPs von multiplen Synapsen gefasst oder freigesetzt werden, wodurch ein weiteres molekulares Hilfsmittel für synaptisches Etikettieren geschaffen wird (Doyle and Kiebler, 2011).

**Danksagung:** M.M. wird unterstützt durch Beihilfen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Emmy Noether – Programm (MI 1923/1-1), FOR2419 (MI 1923/2-1), DFG MI1923/3-1). M.R.K wird unterstützt durch Beihilfen der DFG (Kr1879 3-1, 5-1, 6-1, SFB 779 TPB8), Bundesministerium für Bildung und Forschung ‚Energi‘ FKZ: 01GQ1421B, The EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) project STAD, People Programme (Marie Curie Actions) der European Union’s Seventh Framework Programme FP7/2007-2013/ unter REA grant agreement n° [289581] und Leibniz Foundation (Pakt für Forschung 2014, 2015, 2017).

## Literatur

- Attardo, A., Fitzgerald, J.E. und Schnitzer, M.J. (2015). Impermanence of dendritic spines in live adult CA1 hippocampus. *Nature* 523, 592–596.
- Bosch, M. und Hayashi, Y. (2012). Structural plasticity of dendritic spines. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 383–388.
- Cane, M., Maco, B., Knott, G. und Holtmaat, A. (2014). The relationship between PSD-95 clustering and spine stability in vivo. *J. Neurosci.* 34, 2075–2086.
- Carlisle, H.J. und Kennedy, M.B. (2005). Spine architecture and synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 28, 182–187.
- Dieterich, D.C. und Kreutz, M.R. (2016). Proteomics of the Synapse—A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity. *Mol. Cell. Proteomics* 15, 368–381.
- Doyle, M. und Kiebler, M.A. (2011). Mechanisms of dendritic mRNA transport and its role in synaptic tagging. *EMBO J.* 30, 3540–3552.
- Frey, U. und Morris, R.G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385, 533–536.
- Govindarajan, A., Israely, I., Huang, S.Y. und Tonegawa, S. (2011). The dendritic branch is the preferred integrative unit for protein synthesis-dependent LTP. *Neuron* 69, 132–146.
- Govindarajan, A., Kelleher, R.J. und Tonegawa, S. (2006). A clustered plasticity model of long-term memory engrams. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 575–583.
- Gu, L., Kleiber, S., Schmid, L., Nebeling, F., Chamoun, M., Steffen, J., Wagner, J. und Fuhrmann, M. (2014). Long-term in vivo imaging of dendritic spines in the hippocampus reveals structural plasticity. *J. Neurosci.* 34, 13948–13953.
- Hanse, E., Taira, T., Lauri, S. und Groc, L. (2009). Glutamate synapse in developing brain: an integrative perspective beyond the silent state. *Trends Neurosci.* 32, 532–537.
- Hanus, C. und Ehlers, M.D. (2016). Specialization of biosynthetic membrane trafficking for neuronal form and function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 39, 8–16.
- Hanus, C. und Schuman, E.M. (2013). Proteostasis in complex dendrites. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 638–648.
- Harvey, C.D. und Svoboda, K. (2007). Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* 450, 1195–1200.
- Harvey, C.D., Yasuda, R., Zhong, H. und Svoboda, K. (2008). The spread of Ras activity triggered by activation of a single dendritic spine. *Science* 321, 136–140.
- Hayashi, Y., Okamoto, K., Bosch, M. und Futai, K. (2012). Roles of neuronal activity-induced gene products in Hebbian and homeostatic synaptic plasticity, tagging, and capture. *Adv. Exp. Med. Biol.* 970, 335–354.
- Holtmaat, A.J., Trachtenberg, J.T., Wilbrecht, L., Shepherd, G.M., Zhang, X., Knott, G.W. und Svoboda, K. (2005). Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* 45, 279–291.
- Kaushik, R., Grochowska, K.M., Butnaru, I. und Kreutz, M.R. (2014). Protein trafficking from synapse to nucleus in control of activity-dependent gene expression. *Neuroscience* 280, 340–350.
- Kelleher, R.J., 3rd, Govindarajan, A., Jung, H.Y., Kang, H. und Tonegawa, S. (2004). Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell* 116, 467–479.
- Kleindienst, T., Winnubst, J., Roth-Alpermann, C., Bonhoeffer, T. und Lohmann, C. (2011). Activity-dependent clustering of functional synaptic inputs on developing hippocampal dendrites. *Neuron* 72, 1012–1024.
- Konietzny, A., Bär, J. und Mikhaylova, M. (2017). Dendritic Actin Cytoskeleton: Structure, Functions, and Regulations. *Front. Cell. Neurosci.* 11, 147.
- Lee, K.F., Soares, C., Thivierge, J.P. und Beique, J.C. (2016). Correlated Synaptic Inputs Drive Dendritic Calcium Amplification and Cooperative Plasticity during Clustered Synapse Development. *Neuron* 89, 784–799.
- Makino, H. und Malinow, R. (2011). Compartmentalized versus global synaptic plasticity on dendrites controlled by experience. *Neuron* 72, 1001–1011.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C. und Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429, 761–766.
- Mikhaylova, M., Bera, S., Kobler, O., Frischknecht, R. und Kreutz, M.R. (2016). A Dendritic Golgi Satellite between ERGIC and Retromer. *Cell Rep* 14, 189–199.
- Murakoshi, H., Wang, H. und Yasuda, R. (2011). Local, persistent activation of Rho GTPases during plasticity of single dendritic spines. *Nature* 472, 100–104.
- Okuno, H., Akashi, K., Ishii, Y., Yagishita-Kyo, N., Suzuki, K., Nonaka, M., Kawashima, T., Fujii, H., Takemoto-Kimura, S., Abe, M. et al. (2012). Inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKIIbeta. *Cell* 149, 886–898.
- Pozo, K. und Goda, Y. (2010). Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron* 66, 337–351.
- Rosenberg, T., Gal-Ben-Ari, S., Dieterich, D.C., Kreutz, M.R., Ziv, N.E., Gundelfinger, E.D. und Rosenblum, K. (2014). The roles of protein expression in synaptic plasticity and memory consolidation. *Front. Mol. Neurosci.* 7, 86.
- Smolen, P. (2015). Modeling maintenance of long-term potentiation in clustered synapses: long-term memory without bistability. *Neural Plast.* 2015, 185410.
- Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N. und Ikegaya, Y. (2012). Locally synchronized synaptic inputs. *Science* 335, 353–356.



- van Bommel, B. und Mikhaylova, M. (2016). Talking to the neighbours: The molecular and physiological mechanisms of clustered synaptic plasticity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 71, 352–361.
- Winnubst, J. und Lohmann, C. (2012). Synaptic clustering during development and learning: the why, when, and how. *Front. Mol. Neurosci.* 5, 70.

- Zhai, S., Ark, E.D., Parra-Bueno, P. und Yasuda, R. (2013). Long-distance integration of nuclear ERK signaling triggered by activation of a few dendritic spines. *Science* 342, 1107–1111.

**Anmerkung:** Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A006>

## Autoreninformationen



**Dr. rer. nat. Marina Mikhaylova**  
Zentrum für Molekulare Neurobiologie  
Hamburg (ZMNH)  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
DFG Emmy-Noether Groupe Neuronaler  
Proteintransport  
Falkenried 94, 20251 Hamburg, Germany

Dr. Marina Mikhaylova (geb. 1981) hat Biologie an der Bashkir State Universität in Ufa, Russische Föderation, studiert. Sie hat ihre Promotion in der Forschungsgruppe ‚Neuroplastizität‘ am Leibniz – Institut für Neurobiologie in Magdeburg 2010 verteidigt. Nach einer zweijährigen PostDoc – Zeit in der gleichen Arbeitsgruppe war sie dann von 2012–2015 als Wissenschaftlerin in der ‚Division of Cell Biology‘ an der Universität Utrecht in den Niederlanden tätig. Seit 2015 leitet sie eine durch das Emmy Noether – Programm finanzierte Arbeitsgruppe in Hamburg.



**Dr. rer. Nat. Michael R. Kreutz**  
FG Neuroplastizität  
Leibniz – Institut für Neurobiologie  
Brenneckestr. 6  
39118 Magdeburg;  
Zentrum für Molekulare Neurobiologie  
Hamburg (ZMNH)  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Leibniz-Gruppe Dendritische Organellen  
und Synapsenfunktion  
Falkenried 94  
20251 Hamburg

Michael R. Kreutz hat Psychologie, Philosophie und Linguistik an der Universität Münster studiert. Die Doktorarbeit fertigte er an der Ruhr-Universität Bochum an und nach Aufhalten am MIT in Cambridge, USA, und am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen ist er seit 1993 in Magdeburg tätig, wo er seit 1998 eine Forschungsgruppe am Leibniz-Institut für Neurobiologie leitet. Seit 2015 ist auch Leiter einer Leibniz – Gastgruppe Zentrum für Molekulare Neurobiologie in Hamburg.



Marina Mikhaylova\* and Michael R. Kreutz\*

# Clustered plasticity in Long-Term Potentiation: How strong synapses persist to maintain long-term memory

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-A006>

**Abstract:** The storage of memory requires at least in part maintenance of long-term potentiation (LTP) in dendritic spine synapses. Neighboring synapses are frequently arranged into functional clusters. At present, it is still unclear how these clusters evolve, why they are stable for longer time periods and how spines interact within a cluster. In this review, we will provide an overview of current concepts of clustered plasticity and we will discuss cellular as well as molecular mechanisms that might be relevant for spine stability and associated functions in the context of LTP. We will propose that dynamics of initially formed clusters depend on compartmentalization of dendrites and that activity-dependent gene expression kicks in to preserve differences in synaptic weight. We will discuss how mechanisms of synaptic tagging, the presence of secretory organelles in dendrites and the incorporation of synaptic scaling factors that are encoded by immediate early genes interact to preserve clustered plasticity.

**Keywords:** Dendritic spines, plasticity-related products, synaptic tagging, gene expression, compartmentalization

## Introduction

Specificity, capacity and duration of memory storage are believed to depend on both plasticity and stability of synaptic contacts (Pozo and Goda, 2010). In particular, dendritic spines, a specialized type of glutamatergic synapse in the forebrain, are associated with higher cog-

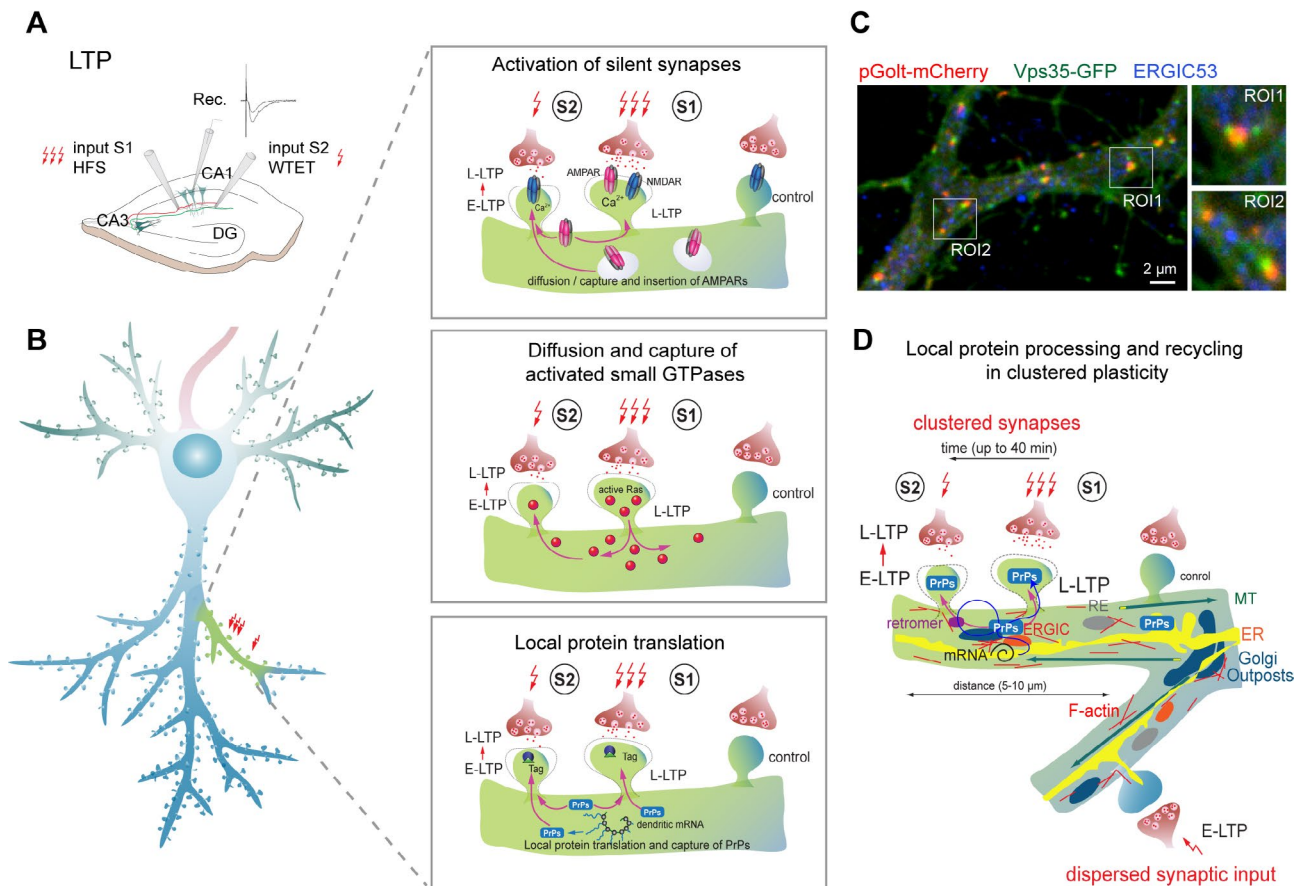
nitive function. They contain an electron-dense protein meshwork called the postsynaptic density (PSD), which serves to anchor neurotransmitter receptors, ion channels and synaptic cell adhesion molecules as well as signaling components of the spine. Dendritic spines can differ in size, shape and stability over time. Mature spines frequently have a mushroom-like shape with a broad spine head (up to 0.8-1  $\mu\text{m}$  in diameter) containing the PSD and a thin spine neck (0.1-0.2  $\mu\text{m}$ ) that connects the spine to the dendritic shaft and that serves as a diffusion barrier (Bosch and Hayashi, 2012). Actin filaments (F-actin) represent the major cytoskeletal components of spines and are involved in structural plasticity, in anchoring of mRNA granules and organelles as well as transport in and out of the spine (Konietzny et al., 2017). Dendritic spines contain highly dynamic branched F-actin in the spine head near the PSD, a stable pool of F-actin that is essential for the maintenance of spine structure is located at the spine base and straight bundles as well as a periodic actin lattice are found in the neck. Such nano-domain organization of F-actin in spines allows for rapid responses to extracellular stimuli on one side and ability to stabilise most optimal shape over extended periods of time on the other. Larger spines might in addition contain various organelles like the spine apparatus, polyribosomes and others. Synaptic transmission at excitatory synapses involves activation of N-Methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) and  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isocazolepropionic acid receptors (AMPA). Activity-dependent changes in synaptic transmission strongly correlate with changes in receptor number, as well as shape and size of dendritic spines (Carlisle and Kennedy, 2005).

Studies utilizing time-lapse imaging of spines indicate that the lifetime of synaptic connections is strikingly different between apical and basal dendrites and also varies between brain regions. In the CA1 region of the hippocampus for instance, the population of spines at basal dendrites is highly dynamic. The average lifetime of basal CA1 spines (receiving input from primarily from CA3 cells) is estimated to be 10 days, and this makes in principal a complete remodeling of the circuitry possible within 3 to 6 weeks (Attardo et al., 2015). Interestingly, long-term imaging of apical tuft dendrites of pyramidal neurons

---

\*Corresponding author: Dr. rer. nat. Marina Mikhaylova, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, UKE, Center for Molecular Neurobiology, ZMNH, DFG Emmy-Noether Group: Neuronal Protein Transport, Falkenried 94, 20251 Hamburg, Germany, E-Mail: marina.mikhaylova@zmnh.uni-hamburg.de

Dr. rer. nat. Michael R. Kreutz, Leibniz Institute for Neurobiology, (LIN), RG „NPlast“, Brenneckestr. 6, 39118 Magdeburg, Germany, E-Mail: kreutz@lin-magdeburg.de



**Figure 1:** Molecular mechanisms of clustered plasticity.

(A) Induction of LTP and synaptic tagging in hippocampal slices *in vitro*. HFS – high frequency stimulation, WTET – *weak* tetanic stimulation with stimulation electrodes (Input S1 and S2), Rec. – recording electrode.

(B) Possible mechanisms acting during establishment of clustered plasticity at different time scale. The threshold for LTP induction is lower in spines located in proximity to the spine where LTP was successfully induced. Thus, stimuli that normally would produce only an early form of LTP (E-LTP) will cause transformation into a late form (L-LTP). Possible molecular mechanisms are depicted (see also the main text)

(C) Confocal image of a hippocampal neuron transfected with Golgi satellite marker (pGolt-mCherry), retromer marker (Vps35-GFP) and stained for endogenous ERGIC (ERGIC53) indicate close spatial distribution of post-ER secretory organelles. Right panel: high magnification regions of interest (ROI). Reprinted with permission from (Mikhaylova et al., 2016).

(D) Dendritic secretory organelles may contribute to dendritic compartmentalization of clustered synapses. ER – endoplasmic reticulum, MT – microtubule, RE – recycling endosome, PrPs – plasticity-related proteins, ERGIC – ER to Golgi intermediate compartment.

from CA1 (receiving input from the entorhinal cortex) or the neocortex, showed that most spines can persist over 3 months (>50%) (Gu et al., 2014; Holtmaat et al., 2005). These spines are usually larger, which indicates that they might also be stronger, whereas small spines appear and disappear more frequently (Holtmaat et al., 2005). Experimental data also indicate that the PSD size correlates with spine stability *in vivo* (Cane et al., 2014). Differences in spine stability on one hand support the idea that the transience of hippocampal-dependent memory directly reflects the higher turnover of hippocampal synapses. However, the situation might be more complex. Stability and plasticity of spines seems to be compartmentalized not only

in apical and basal dendrites but also within a given dendritic segment. Several lines of evidence support the ‘clustered plasticity hypothesis’ which suggests clusters, rather than single synaptic contacts, may be a fundamental unit for storage of long-term memory (Figure 1A-B). Pyramidal neurons of the cortex and hippocampus harbour up to 10,000 spines and the concurrent growth and removal of synapses must be regulated not only at each excitatory input but also at the level of functional clusters. Collectively these observations raise an important question: Given molecular turnover, how can clustered synapses that underwent LTP maintain strong for the long time periods that memories can persist?

## Clustered plasticity in dendritic segments

Relatively little is known how LTP impact clustered plasticity as such and about its underlying principles. Synaptic activation of sufficient strength can induce LTP at individual spines (Harvey and Svoboda, 2007; Matsuzaki et al., 2004). However, the required strength for potentiation can be reduced when a nearby spine becomes potentiated. This phenomenon occurs during the activation of synaptic clusters (Govindarajan et al., 2011; Harvey and Svoboda, 2007). The dendritic branch forms an ideal segment for signaling molecules to pass through. Indeed, the induction of NMDAR-dependent LTP at individual dendritic spines activates signaling cascades that can spread into the parent dendrite over 5 to 10  $\mu\text{m}$ . Moreover, dendritic branches contain translation machinery for the synthesis of new proteins and secretory trafficking organelles that ensure proper folding, modification and delivery of plasticity-related membrane proteins (Hanus and Ehlers, 2016; Mikhaylova et al., 2016). Therefore, dendritic compartmentalization at the level of individual branches could provide an autonomous means for the building and maintenance of clustered synapses.

Several studies have indeed demonstrated the existence of dendritic compartmentalization *in vivo* and *in vitro* (Govindarajan et al., 2011; Kleindienst et al., 2011; Makino and Malinow, 2011; Takahashi et al., 2012). Interestingly, molecular mechanisms of synaptic clustering appear to differ in young and adult brain. Upon synaptic activation in development, calcium spreads over the dendrite and helps to strengthen other co-active spines by lowering the stimulation threshold required for potentiation. Spatially clustered and temporally correlated synaptic inputs show local cooperative plasticity and synapse maturation is spatially regulated with clustering of synaptic weights in developing dendritic arbors (Lee et al., 2016; van Bommel and Mikhaylova, 2016). In adult neurons, an increased density of synaptic clusters is observed during learning. In this case calcium elevation is mainly confined to the spine head and signaling between neighboring spines depends on local depolarization, activation and diffusion of signaling molecules as well as dendritic mRNA translation. Studies aimed to learn how synaptic clustering relates to LTP and synaptic tagging show that several key players also have a role in the induction of LTP at single synapses (van Bommel and Mikhaylova, 2016).

Currently three mechanisms acting at different time scales have been proposed (Figure 1B) (Winnubst and Lohmann, 2012):

- 1) Initially, an ‘active’ dendritic cluster is generated by activation of silent synapses. ‘Silent synapses’ are synapses that contain NMDARs but no AMPARs (Hanse et al., 2009). Induction of LTP induces the release of the  $\text{Mg}^{2+}$  block from NMDARs and increases exocytosis of AMPARs, a process which occurs within seconds.
- 2) The concurrent activation of the small GTPases Ras and RhoA during high frequency stimulation causes crosstalk with neighboring spines (Harvey et al., 2008; Murakoshi et al., 2011). Ras activity spreads over approximately 10  $\mu\text{m}$  in dendrites and invades neighboring spines by diffusion (Harvey et al., 2008). Ras is then able to activate mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling which stimulate protein synthesis required for LTP (Kelleher et al., 2004) whereas RhoA activates the Rock pathway which is important for actin reorganization to enlarge spines (Murakoshi et al., 2011). This process occurs within minutes.
- 3) The ‘synaptic tagging and capture’ hypothesis suggests that induction of LTP ‘tags’ active synapses independently from activation strength (Frey and Morris, 1997). High frequency stimulation, which induces the protein synthesis-dependent late phase of LTP (L-LTP), will cause the production of plasticity-related proteins (PrPs) that will then later on be captured by any active synapse, not necessarily the one that originally received high-frequency stimulation (Frey and Morris, 1997). A plausible model combines synaptic tagging with synaptic clustering since neighboring synapses located on one branch are more likely to capture the ‘tag’ (Govindarajan et al., 2006). Following the induction of LTP increased expression of PrPs will promote synaptic clustering in neighboring synapses within hours.

However, other factors like localization of dendritic protein translation and processing machineries, synapse-to-nucleus-and-back signalling, synaptic tagging and reverse tagging may play important role in compartmentalization of potentiated synapses. Below we will discuss potential contribution of these factors.

## A role of dendritic micro-secretory systems in dendritic compartmentalization?

Neurons are highly polarized cells with a complex dendritic tree. This complex cytoarchitecture pose unique

challenges for proteostasis (Dieterich and Kreutz, 2016; Rosenberg et al., 2014). While the majority of protein synthesis and degradation machinery is localized in the soma, roughly 20% of *de novo* protein synthesis occurs locally in dendrites, where the machineries for both protein synthesis and degradation are present and have been shown to regulate protein availability during synaptic transmission. In recent years it has become apparent that satellite microsecretory systems exist in neuronal processes that even allow for local synthesis and processing of synaptic transmembrane proteins. The endoplasmic reticulum in pyramidal neurons of the hippocampus is continuous between spines and the outer nuclear membrane, and dendrites contain ERGIC, Golgi satellites, retromer, dendritic mRNA and polyribosomes can be found throughout (Dieterich and Kreutz, 2016; Hanus and Schuman, 2013) (Figure 1C-D). It has been shown that synaptic plasticity depends on differential sorting, delivery and retention of neurotransmitter receptors and that NMDAR and AMPAR are processed through dendritic ER, ERGIC, GS and retromer (Mikhaylova et al., 2016). A spatial confinement for the potentiation of clustered synapses is likely based on the presence of local microsecretory machinery that serves the demand for membrane proteins and that defines the available pool. The dendritic satellite Golgi-containing microsecretory system exists throughout the dendritic tree of pyramidal neurons but it will only enable recruitment of proteins to membranes in spatially confined dendritic segments. It will be interesting to test whether the presence of microsecretory systems in dendrites contribute to clustered plasticity (Figure 1D).

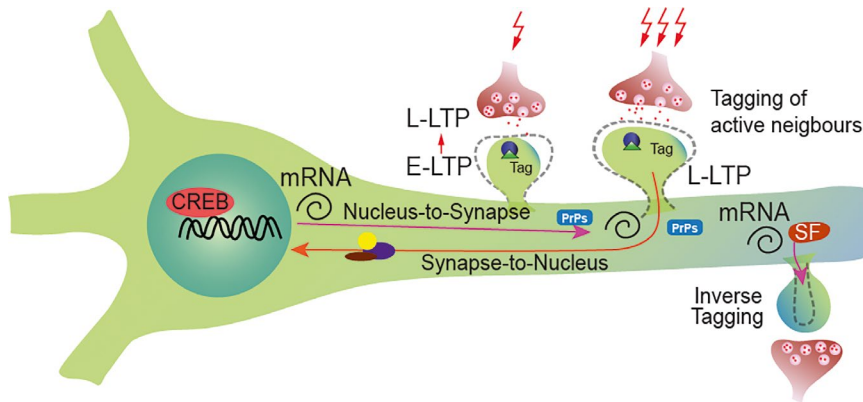
## Integration of local processes and activity-dependent gene expression: a balance between dispersed and clustered plasticity?

Intriguingly, the tendency to accumulate potentiated spines in one branch is counterbalanced by nuclear ERK signaling induced by spatially dispersed inputs that might be important for developing balanced spatial distribution of synaptic weights (Zhai et al., 2013). What could be an underlying mechanism for this type of dispersed plasticity? Activity-dependent gene expression has been proposed to feed back to synaptic function to maintain long-term memory (Kaushik et al., 2014; Rosenberg et al., 2014). However, the specific contribution of gene transcription to the formation of long-term memory is still to

a large extent elusive. A key challenge in terms of clustered plasticity is to preserve synaptic connections that maintain upstream and downstream connectivity within the engram cell ensembles. Computational modeling suggests that a unimodal synaptic weight distribution is essential for synaptic stability (Smolen, 2015). The stability of this distribution needs resource competition between synapses organized into small clusters. With competition, these clusters are stable for years (Smolen, 2015).

An intriguing possibility that links activity-dependent gene expression to the stability of synaptic weight distribution in light of the competition for resources concerns inverse synaptic tagging (Okuno et al., 2012). In a seminal study Okuno and colleagues could show that recently inactive spines capture the immediate early gene Arc due to accumulation of inactive CaMKII- $\beta$ . This then results in AMPAR-endocytosis and further weakening of synaptic responses as compared to neighboring recently active spines (Okuno et al., 2012). The idea that immediate early gene protein products, that are involved in down-scaling of synaptic weights via endocytosis of AMPAR, selectively act on a subset of inactive synapses is appealing (Figure 2). In fact, for IEGs like Arc, PLK2 or Homer 1A that are all localized at synapses, a role in down-scaling of synaptic responses has been described (Hayashi et al., 2012). A prerequisite is the presence of a tag that captures IEG proteins at inactive spines like it was shown for CaMKII- $\beta$ . Since the preservation of differences in synaptic weight is crucial for clustered plasticity and accordingly stability of LTP it is tempting to speculate that inverse tagging of IEG proteins links activity-dependent gene expression to the maintenance of long-term memory. In parallel, spatio-temporal control of the local abundance of various PrPs can be achieved by targeting specific dendritic mRNAs within ribonucleoprotein particles (RNPs) to the dendritic compartments with high or low synaptic activity. This has been proposed as the ‘sushi belt model’ where RNPs would be captured and released by multiple synapses, thus providing further molecular means for synaptic tagging (Doyle and Kiebler, 2011).

**Acknowledgement:** M.M. is supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Emmy-Noether Programm (MI 1923/1-1), FOR2419 (MI 1923/2-1), DFG MI1923/3-1). M.R.K is supported by grants from the DFG (Kr1879 3-1, 5-1, 6-1, SFB 779 TPB8), the Bundesministerium für Bildung und Forschung ‘Energi’ FKZ: 01GQ1421B, The EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) project STAD, People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union’s Seventh



**Figure 2:** Synaptic tagging and capture and inverse tagging in clustered plasticity. The 'sushi belt model' allows capturing of PrPs to maintain LTP at potentiated synapses where incorporation of synaptic scaling factors at inactive synapses will contribute to preserve differences in synaptic weight. SF – scaling factors. CREB – cAMP response element-binding protein.

Framework Programme FP7/2007-2013/ under REA grant agreement n° [289581] and Leibniz Foundation (Pakt für Forschung 2014, 2015, 2017).

## References

- Attardo, A., Fitzgerald, J.E., and Schnitzer, M.J. (2015). Impermanence of dendritic spines in live adult CA1 hippocampus. *Nature* 523, 592–596.
- Bosch, M., and Hayashi, Y. (2012). Structural plasticity of dendritic spines. *Current opinion in neurobiology* 22, 383–388.
- Cane, M., Maco, B., Knott, G., and Holtmaat, A. (2014). The relationship between PSD-95 clustering and spine stability in vivo. *J Neurosci* 34, 2075–2086.
- Carlisle, H.J., and Kennedy, M.B. (2005). Spine architecture and synaptic plasticity. *Trends in neurosciences* 28, 182–187.
- Dieterich, D.C., and Kreutz, M.R. (2016). Proteomics of the Synapse--A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP* 15, 368–381.
- Doyle, M., and Kiebler, M.A. (2011). Mechanisms of dendritic mRNA transport and its role in synaptic tagging. *The EMBO journal* 30, 3540–3552.
- Frey, U., and Morris, R.G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385, 533–536.
- 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.
- Govindarajan, A., Kelleher, R.J., and Tonegawa, S. (2006). A clustered plasticity model of long-term memory engrams. *Nature reviews Neuroscience* 7, 575–583.
- Gu, L., Kleiber, S., Schmid, L., Nebeling, F., Chamoun, M., Steffen, J., Wagner, J., and Fuhrmann, M. (2014). Long-term in vivo imaging of dendritic spines in the hippocampus reveals structural plasticity. *J Neurosci* 34, 13948–13953.
- Hanse, E., Taira, T., Lauri, S., and Groc, L. (2009). Glutamate synapse in developing brain: an integrative perspective beyond the silent state. *Trends in neurosciences* 32, 532–537.
- Hanus, C., and Ehlers, M.D. (2016). Specialization of biosynthetic membrane trafficking for neuronal form and function. *Current opinion in neurobiology* 39, 8–16.
- Hanus, C., and Schuman, E.M. (2013). Proteostasis in complex dendrites. *Nature reviews Neuroscience* 14, 638–648.
- Harvey, C.D., and Svoboda, K. (2007). Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* 450, 1195–1200.
- Harvey, C.D., Yasuda, R., Zhong, H., and Svoboda, K. (2008). The spread of Ras activity triggered by activation of a single dendritic spine. *Science* 321, 136–140.
- Hayashi, Y., Okamoto, K., Bosch, M., and Futai, K. (2012). Roles of neuronal activity-induced gene products in Hebbian and homeostatic synaptic plasticity, tagging, and capture. *Advances in experimental medicine and biology* 970, 335–354.
- Holtmaat, A.J., Trachtenberg, J.T., Wilbrecht, L., Shepherd, G.M., Zhang, X., Knott, G.W., and Svoboda, K. (2005). Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* 45, 279–291.
- Kaushik, R., Grochowska, K.M., Butnaru, I., and Kreutz, M.R. (2014). Protein trafficking from synapse to nucleus in control of activity-dependent gene expression. *Neuroscience* 280, 340–350.
- Kelleher, R.J., 3rd, Govindarajan, A., Jung, H.Y., Kang, H., and Tonegawa, S. (2004). Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell* 116, 467–479.
- Kleindienst, T., Winnubst, J., Roth-Alpermann, C., Bonhoeffer, T., and Lohmann, C. (2011). Activity-dependent clustering of functional synaptic inputs on developing hippocampal dendrites. *Neuron* 72, 1012–1024.
- Konietzny, A., Bär, J., and Mikhaylova, M. (2017). Dendritic Actin Cytoskeleton: Structure, Functions, and Regulations. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11, 147.
- Lee, K.F., Soares, C., Thivierge, J.P., and Beique, J.C. (2016). Correlated Synaptic Inputs Drive Dendritic Calcium Amplification and Cooperative Plasticity during Clustered Synapse Development. *Neuron* 89, 784–799.
- Makino, H., and Malinow, R. (2011). Compartmentalized versus global synaptic plasticity on dendrites controlled by experience. *Neuron* 72, 1001–1011.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C., and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429, 761–766.
- Mikhaylova, M., Bera, S., Kobler, O., Frischknecht, R., and Kreutz, M.R. (2016). A Dendritic Golgi Satellite between ERGIC and Retromer. *Cell Rep* 14, 189–199.

- Murakoshi, H., Wang, H., and Yasuda, R. (2011). Local, persistent activation of Rho GTPases during plasticity of single dendritic spines. *Nature* 472, 100–104.
- Okuno, H., Akashi, K., Ishii, Y., Yagishita-Kyo, N., Suzuki, K., Nonaka, M., Kawashima, T., Fujii, H., Takemoto-Kimura, S., Abe, M., *et al.* (2012). Inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKIIbeta. *Cell* 149, 886–898.
- Pozo, K., and Goda, Y. (2010). Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron* 66, 337–351.
- Rosenberg, T., Gal-Ben-Ari, S., Dieterich, D.C., Kreutz, M.R., Ziv, N.E., Gundelfinger, E.D., and Rosenblum, K. (2014). The roles of protein expression in synaptic plasticity and memory consolidation. *Frontiers in molecular neuroscience* 7, 86.
- Smolen, P. (2015). Modeling maintenance of long-term potentiation in clustered synapses: long-term memory without bistability. *Neural plasticity* 2015, 185410.
- Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N., and Ikegaya, Y. (2012). Locally synchronized synaptic inputs. *Science* 335, 353–356.
- van Bommel, B., and Mikhaylova, M. (2016). Talking to the neighbours: The molecular and physiological mechanisms of clustered synaptic plasticity. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 71, 352–361.
- Winnubst, J., and Lohmann, C. (2012). Synaptic clustering during development and learning: the why, when, and how. *Frontiers in molecular neuroscience* 5, 70.
- Zhai, S., Ark, E.D., Parra-Bueno, P., and Yasuda, R. (2013). Long-distance integration of nuclear ERK signaling triggered by activation of a few dendritic spines. *Science* 342, 1107–1111.

**Article note:** German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2018-0006>

## Bionotes



**Dr. rer. nat. Marina Mikhaylova**  
University Medical Center Hamburg-  
Eppendorf, UKE  
Center for Molecular Neurobiology, ZMNH  
DFG Emmy-Noether Group: Neuronal  
Protein Transport  
Falkenried 94, 20251 Hamburg, Germany

Dr. Marina Mikhaylova (born in 1981) studied biology at the Bashkir State University in Ufa, Russia. She received her PhD in 2010 from Leibniz Institute for Neurobiology in Magdeburg, Germany where she stayed for another two years as a postdoc. From 2012 till 2015 she worked as postdoctoral fellow in the Division of Cell Biology at Utrecht University, The Netherlands. In 2015 she returned back to Germany to start her own group at the ZMNH in Hamburg supported by the DFG Emmy Noether Programm.



**Dr. rer. nat. Michael R. Kreutz**  
Leibniz Institute for Neurobiology  
RG Neuroplasticity  
Brenneckestr. 6  
39118 Magdeburg, Germany;  
Center for Molecular Neurobiology, ZMNH,  
University Medical Center Hamburg-  
Eppendorf  
Leibniz Group ‘Dendritic Organelles and  
Synaptic Function’  
Falkenried 94  
20251 Hamburg, Germany

Michael R. Kreutz studied psychology, philosophy and linguistics at the University of Münster, Germany and then performed his PhD studies in Behavioral Neurosciences at the Ruhr University in Bochum, Germany. Subsequently he became a research fellow at the Department of Brain and Cognitive Sciences at MIT, USA. Subsequently he was staff scientist in the Department of Molecular Neuroendocrinology at the Max Planck Institute for Experimental Medicine in Göttingen, Germany. In 1993 he moved to Magdeburg and he is currently head of the Neuroplasticity research group (NPlast) at the Leibniz Institute for Neurobiology. Since 2015 he has a second affiliation at the Center for Molecular Neurobiology (ZMNH) in Hamburg where he is heading the Leibniz Group ‘Dendritic Organelles and Synaptic Function’.



## Übersichtsartikel

Detlef Balschun\* und Michael J. Rowan\*

# Hippokampale synaptische Plastizität bei neurodegenerativen Erkrankungen: A $\beta$ , Tau und darüber hinaus

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0063>

**Zusammenfassung:** Die Untersuchung von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) in Krankheitsmodellen ermöglicht wichtige Einblicke in synaptische Dysfunktion und Umformung bei vielen neuropsychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Die Hemmung synaptischer Plastizität im Hippokampus durch fehlgefaltete Formen der beiden Schlüsselproteine der Alzheimer-Krankheit, Amyloid (A $\beta$ ) und Tau, liefert einen hochempfindlichen Test auf drohendes synaptisches Versagen und nachfolgende strukturelle Pathologie. Viele transgene und injektionsinduzierte Nagermodelle zeigen eine schnelle und andauernde Hemmung von LTP und manchmal entgegengesetzte Effekte von A $\beta$  und Tau auf LTD. Interessanterweise sind sowohl intrazelluläre als auch extrazelluläre Wirkungen dieser Proteine beteiligt. Gegenwärtig werden sowohl diese Proteine als auch deren synaptotoxische Wirkungen erforscht, um die Verschiebung von physiologischer zu pathologischer Plastizität bei der frühen Alzheimer-Krankheit zu korrigieren.

**Schlüsselwörter:** Alzheimer Krankheit; Neurodegeneration; synaptische Toxizität; Langzeitpotenzierung; Langzeitdepression

## Einleitung

Störungen in der Funktion von Synapsen sind eine wesentliche Ursache der meisten neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen und werden oft von „Synaptopathie“ oder „Synaptotoxizität“ einschließlich

struktureller Veränderungen begleitet. Bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen geht die Synaptopathie wahrscheinlich lange dem Verlust von Neuronen voraus (Overk und Masliah, 2014). Folgerichtig ist der Verlust von glutamatergen Synapsen das beste strukturelle Korrelat klinischer Demenz bei der Alzheimer-Krankheit (AD) (Terry et al., 1991), eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die zu mehr als der Hälfte aller Demenzfälle beiträgt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, [www.deutsche-alzheimer.de](http://www.deutsche-alzheimer.de)).

Obwohl die typische AD spät auftritt (loAD), entwickelt sich eine frühe familiäre Form der AD (fAD) mit einer Häufigkeit von weniger als 0,5% zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. fAD wird durch Mutationen in drei Genen verursacht: Presenilin 1 (*PSEN1*), Presenilin 2 (*PSEN2*) und dem Gen des Amyloid-Präkursor-Proteins (*APP*). Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass loAD durch eine komplexe Wechselwirkung von Umwelt- und genetischen Risikofaktoren ausgelöst wird. Zu diesen Risikofaktoren gehören zum Beispiel *APOE $\epsilon$ 4*, eine Variante des Gens des Apolipoprotein E-Lipid-bindende Proteine kodiert, sowie mehr als 20 andere Gene, die einzeln für sich genommen nur zu einem geringen Teil zu einer Erhöhung des AD-Risikos beitragen.

Was führt zu synaptischen Fehlfunktionen und Schäden bei AD? Eine etablierte Methode zur Untersuchung dieser Frage besteht in der Untersuchung von synaptischer Plastizität, d. h. der aktivitätsabhängigen dauerhaften funktionellen Zu- oder Abnahme der synaptischen Übertragung zwischen Neuronen. Die wichtigsten und am häufigsten untersuchten Formen der synaptischen Plastizität sind Langzeitpotenzierung (LTP), eine langzeitige Erhöhung der synaptischen Übertragung, und Langzeitdepression (LTD), eine langandauernde Erniedrigung derselben. Obgleich LTP und LTD experimentell durch eine Vielzahl von elektrischen und chemischen Protokollen induziert werden können, wird typischerweise eine kurzzeitige hochfrequente Stimulation (HFS, z. B. 100 Hz für 1s) zur Induktion von LTP verwendet, während langzeitige niederfrequente Stimulation (LFS, z. B. 1 Hz für 15 min)

\*Korrespondenzautoren: Detlef Balschun, Brain & Cognition, Faculty of Psychology and Educational Sciences and Leuven Research Institute for Neuroscience & Disease (LIND), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium, E-Mail: [detlef.balschun@kuleuven.be](mailto:detlef.balschun@kuleuven.be)  
Michael J. Rowan, Department of Pharmacology & Therapeutics and Trinity College Institute of Neuroscience, Trinity College, Dublin 2, Ireland, E-Mail: [mrowan@tcd.ie](mailto:mrowan@tcd.ie)

zur Induktion von LTD führt. Diese häufig verwendeten elektrischen Induktionsprotokolle führen zur Depolarisation der postsynaptischen Membran und zur Entfernung des Magnesiumblocks im Ionenkanal postsynaptischer NMDA-Rezeptoren (NMDAR), was einen starken (bei HFS) bzw. moderaten (bei LFS) Kalziumeinstrom durch diesen ermöglicht. Starker Einstrom von Kalzium in das Neuron verursacht durch die Aktivierung verschiedener Proteinkinase-Signalkaskaden eine Erhöhung der Leitfähigkeit von AMPA-Rezeptoren (AMPA), eines Subtyps postsynaptischer Glutamaterezeptoren, der für die schnellen synaptischen Signale verantwortlich ist. Gleichzeitig kommt es zur Einfügung von zusätzlichen AMPAR in die postsynaptische Membran. Das Ergebnis beider Mechanismen ist eine langanhaltende Erhöhung der synaptischen Transmission, d. h. LTP.

Im Gegensatz dazu aktiviert ein moderater Kalziumeinstrom durch niederfrequente Stimulation Proteinphosphatase-Signalkaskaden, die eine Verringerung postsynaptischer AMPAR durch Internalisierung in das Zytoplasma auslösen, was in einer anhaltenden Verringerung der synaptischen Transmission und damit LTD resultiert. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass bei einigen Formen von LTP und LTD neben diesen postsynaptischen Mechanismen auch präsynaptische Prozesse, wie z. B. eine Änderung in der Neurotransmitterfreisetzung, beteiligt sind. Da eine genaue Beschreibung all dieser Prozesse den Rahmen dieses Reviews sprengen würde, sei an dieser Stelle auf die Übersichtsartikel von Collingridge et al., 2010, Luscher und Malenka, 2012 und Bliss et al. (in diesem Heft) verwiesen.

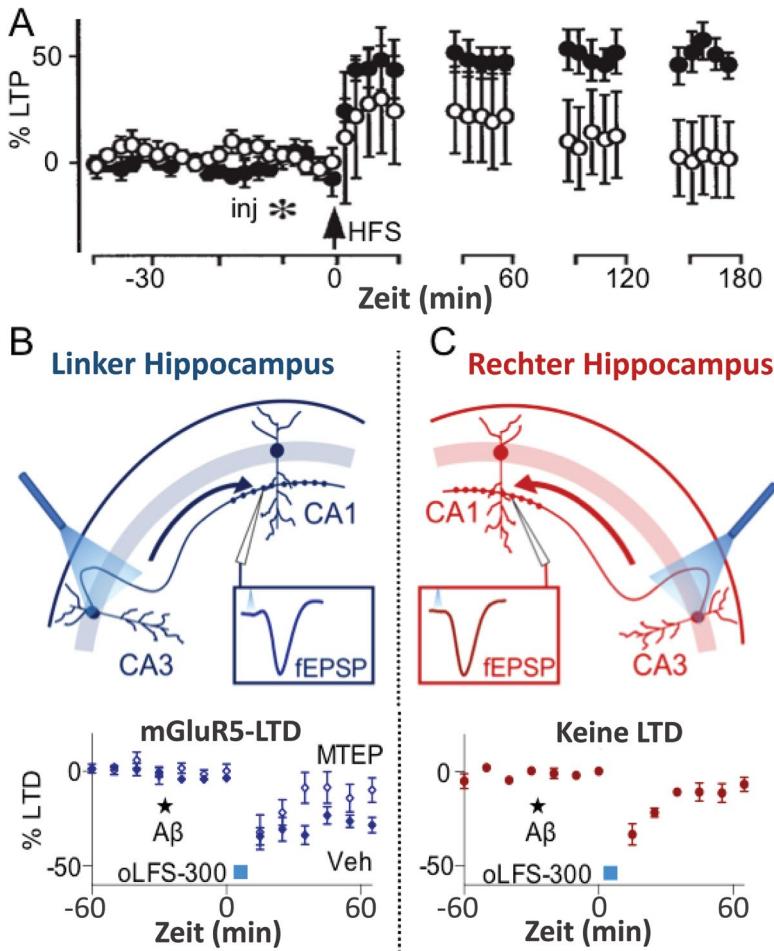
LTP und LTD werden in unterschiedlichen Formen an exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen im gesamten Gehirn gefunden. Sie sind von fundamentaler Bedeutung für zahlreiche Schlüsselfunktionen des Gehirns einschließlich bestimmter Formen des Gedächtnisses. Eine Vielzahl von Untersuchungen stützt die Hypothese, dass LTP einen zellulären Mechanismus von Lern- und Gedächtnisvorgängen repräsentiert (Bliss et al. in diesem Heft). In den letzten Jahren gibt es auch verstärkt experimentelle Belege für die Nutzung von LTD als Mechanismus zur Gedächtnisbildung (Kemp und Manahan-Vaughan, 2007; Collingridge et al., 2010; Dong et al., 2013; Scullion et al., 2018). Die Störung von LTP oder LTD kann ein extrem empfindlicher Indikator für ein beginnendes synaptisches Versagen sein, welches sowohl *in vivo* als auch *in vitro* beobachtet werden kann. Während eine pathologische Störung von LTP oder LTD *in vivo* Einblicke in die Modulation der Synapsenaktivität sowie Änderungen der Verschaltung eines weitgehend intakten Systems erlaubt, stellt die Untersuchung *in vitro* eine leistungsfähige Methode zur

detaillierten Bewertung zellulärer / molekularer Mechanismen dar. Da LTP- und LTD-ähnliche Mechanismen offenbar, abhängig vom jeweiligen Hirngebiet, spezifisch in unterschiedliche Formen des Lernens involviert sind, kann die Untersuchung beider Formen synaptischer Plastizität bei pathologischen Veränderungen in diesen Hirngebieten komplementäre Informationen über beeinträchtigte synaptische Funktionen liefern.

Obwohl bei Alzheimer-Patienten schon Defizite in LTP-ähnlichen Modellen kortikaler Plastizität gefunden wurden (Koch et al., 2012), stützen sich viele Alzheimer-Forscher auf verfügbare Tiermodelle, um synaptische Plastizität in krankheitsanfälligen Signalwegen, insbesondere im hippokampalen Netzwerk, zu untersuchen. Derartige Untersuchungen der synaptischen Plastizität in verschiedenen Tiermodellen haben zu einigen der grundlegenden Entdeckungen in der Alzheimer-Forschung in den letzten zwei Jahrzehnten geführt.

## Amyloid $\beta$ (A $\beta$ ) und Plastizität

Die Ablagerung von extrazellulären Amyloid-Plaques, die aus wasserunlöslichen, fehlgefalteten, fibrillären A $\beta$ -Peptiden bestehen, ist eines der wichtigsten histologischen Merkmale von AD. Amyloidogene (amyloidbildende) A $\beta$ -Peptide werden durch sequenzielle enzymatische Spaltung des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP) durch verschiedene Enzyme (Sekretasen) gebildet, wobei A $\beta$ 42 das dominante neurotoxische A $\beta$ -Peptid darstellt. Wir entdeckten vor etwa 20 Jahren, dass A $\beta$  nach Injektion in das Gehirn von anästhesierten Ratten schnell und wirksam hippokampale LTP an CA3-zu-CA1-Synapsen hemmte (Cullen et al., 1997) (Abbildung 1A) und LTD erleichterte (Kim et al., 2001). Dies war ein starkes Indiz für eine Störung synaptischer Plastizität durch A $\beta$ . Zusätzlich zu Untersuchungen an APP- und PSEN-transgenen Tieren ist es sinnvoll, Störungen der synaptischen Plastizität zu analysieren, die durch Gabe von Proben ausgelöst wurden, die aus Alzheimer-Patienten gewonnen wurden. Auch wenn die synaptische Plastizität in transgenen APP-Mäusen (Chapman et al., 1999) und verwandten transgenen Modellen häufig gestört ist, ist es schwierig zu bestimmen, ob A $\beta$  zweifelsfrei die Ursache dafür ist (Sasaguri et al., 2017). Die Entwicklung von neuen APP-Knock-in-Mausmodellen (Sasaguri et al., 2017) und Rattenstämmen, die APPs mit niedriger Gen-Dosis transgen und viral transduziert exprimieren (Qi et al., 2014; Audrain et al., 2017), trägt jedoch dazu bei, zumindest einige dieser komplexen Themen experimentell zu untersuchen.



**Abb. 1:** Schnelle, asymmetrische Unterbrechung synaptischer Plastizität *in vivo* durch Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ). **A** Eine hochfrequente elektrische Stimulation (Pfeil, HFS) induzierte stabile Langzeitpotenzierung (LTP) von hippocampalen gemischten CA3- zu CA1-Synapsen in anästhesierten Vehikel-injizierten (geschlossene Kreise; intrazerebral inj) Ratten. Im Gegensatz dazu erzeugte die gleiche HFS-Stimulation bei Tieren, die mit  $A\beta_{1-42}$  (offene Kreise) injiziert worden waren, nur eine dekrementale LTP. Modifiziert nach Cullen et al., (1997) mit freundlicher Genehmigung. **B, C**  $A\beta$  erleichterte bevorzugt die optische Induktion von Langzeitdepression (LTD) an apikalen CA3-CA1-Synapsen im linken Hippocampus. Selektive optische Stimulation (blauer Lichtkegel) von lichtempfindlichen CA3-Neuronen im linken (**B**) oder rechten (**C**) Hippocampus. Der lichtempfindliche Kanal Rhodopsin 2 wurde zuvor einseitig durch Injektion eines viralen AAV-Vektors in die CA3-Region transduziert. Eine relativ schwache, niederfrequente optische Stimulation von 300 Impulsen bei 1 Hz (oLFS-300, blauer Balken) induzierte stabile LTD von optisch evozierten Feld-Synapsenpotenzialen (fEPSP; siehe Beispiele für Analogsignale in eingefügten Boxen) nur im linken Hippocampus von anästhesierten Ratten, welche zuvor eine intrazerebrale Injektion von  $A\beta$  erhielten. Diese LTD erforderte die Aktivierung vom metabotropen Glutamat-Rezeptor 5 (mGluR5), da sie durch den mGluR5-Antagonisten MTEP blockierbar war. Geändert nach O’Riordan et al., 2018 mit freundlicher Genehmigung. Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  SEM.

Die Schlüsselfrage, welche Formen von  $A\beta$  die größte Toxizität gegenüber Synapsen aufweisen, ist Gegenstand intensiver Forschung (Benilova *et al.* 2012). Vorfibrilläre lösliche  $A\beta$ -Oligomere ( $A\beta_o$ s) variieren in ihrer Größe von Dimeren bis hin zu Protofibrillen, die aus Tausenden von  $A\beta$ -Molekülen bestehen (Lee *et al.*, 2017). Während nativ ungefaltete Monomere von  $A\beta$  inaktiv zu sein scheinen, sind aus löslichen AD-Gehirnextrakten gewonnene Low- $n$ - $A\beta_o$ s ( $A\beta$ -Oligomere, die durch Aggregation von zwei oder mehreren  $A\beta$ -Molekülen entstehen) potente Unterbrecher der synaptischen Plastizität (Yang *et al.*, 2017). Rein synthetische  $A\beta$ -Dimere zeigen im Gegensatz dazu nur nach Aggregation eine potente synaptotoxische Wirkung. Unabhängig von der Größe scheint die  $A\beta$ -Konformation für die Auslösung einer synaptischen Fehlfunktion entscheidend zu sein.

Bisher bestand der Konsens, dass lösliche Aggregate von  $A\beta$  diejenigen Produkte des APP-Metabolismus mit der höchsten synaptotoxischen Wirkung darstellen. Überraschenderweise wurde jedoch kürzlich festgestellt, dass auch andere APP-Spaltprodukte LTP *in vitro* wirksam inhibieren. Zu diesen Spaltprodukten gehören ein N-terminal

verlängertes  $A\beta$  (Welzel *et al.*, 2014) und ein ähnliches Peptid mit einem verkürzten C-Terminus (Willem *et al.*, 2015). Derzeit ist unklar, in welchem Umfang diese neuartigen synaptotoxischen APP-Metabolite und nicht  $A\beta$  zur synaptischen Störung bei AD beitragen.

Die Charakterisierung von synaptotoxischen  $A\beta$ -Komplexen wurde von Studien begleitet, die zum Ziel haben, synaptotoxisches  $A\beta$  pharmakologisch zu vermindern oder zu eliminieren (Lee *et al.*, 2017). Ein Ergebnis dieser Studien war, dass menschliche Antikörper, die vorzugsweise  $A\beta$ -Aggregate statt Monomere erkennen, eine Hemmung der LTP durch  $A\beta$ -enthaltende lösliche AD-Gehirnextrakte verhindern und damit von therapeutischem Wert sein können (Levites *et al.*, 2015). Dies lässt hoffen, dass antikörperbasierte Therapien entwickelt werden können, die „physiologische“ Monomere oder andere LTP-fördernde APP-Metaboliten (Ludewig und Korte, 2017) bei AD-Patienten nicht beeinflussen. Im Gegensatz dazu erscheint ein therapeutischer Einsatz von Sekretase-Inhibitoren oder Pan- $A\beta$ -Antikörpern weniger erfolgversprechend. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass niedrige  $A\beta$ -Konzentrationen eine wichtige Rolle bei

der Aufrechterhaltung bestimmter Formen normaler Plastizität spielen (Palmeri et al., 2017). Die geringe Fähigkeit von Antikörpern, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, kann ihre klinische Nutzung einschränken. Kleine Moleküle hingegen können die Blut-Hirn-Schranke leichter passieren. Solche Moleküle können direkt gegen synaptotoxische Aggregatkonformationen gerichtet sein, die bei A $\beta$  und anderen amyloidogenen Proteinen einschließlich Tau und  $\alpha$ -Synuclein auftreten. Sie konnten in einem APP / PS1-Mausmodell Hippokampus-LTP sogar während eines fortgeschrittenen Stadiums der Plauebildung wiederherstellen (Martinez et al., 2018).

Angesichts der inhärenten „Klebrigkeit“ fehlgefalteter Aggregate von Proteinen, wie A $\beta$ <sub>o</sub>s, ist es nicht überraschend, dass sie an vielen physiologisch wichtigen Stellen innerhalb der Nervenzellen binden können. Es wurde gezeigt, dass A $\beta$ <sub>o</sub>s in Abhängigkeit vom jeweiligen Aktivierungszustand der Nervenzellen und NMDAR an Synapsen binden (Deshpande et al., 2009). Es ist aber bisher ungeklärt, ob intrazelluläre Bindungsstellen oder Orte in der Plasmamembran die Primärziele von synaptotoxischem A $\beta$  sind. A $\beta$  wird gekoppelt an eine Vielzahl von Trägern durch Membranen transportiert. Zusätzlich kann es sowohl selbst an Ionenkanäle andocken als auch Ionenkanäle formen. Das zelluläre Prionprotein PrP ist wahrscheinlich das bekannteste extrazelluläre Protein mit hoher Bindungsaffinität für LTP-inhibierende A $\beta$ -oligomere Komplexe. In Gegenwart von A $\beta$ <sub>o</sub>s wirkt PrP offenbar als Co-Rezeptor mit dem metabotropen Glutamat-Rezeptor 5 (mGluR5) und löst eine Kaskade von intrazellulären Ereignissen aus. Diese führen zu Veränderungen von Signalwegen und von Mechanismen, welche vom GluN2B-NMDAR-Subtyp vermittelt werden und die synaptische Plastizität regulieren (Purro et al., 2018).

Die Aktivierung von GluN2B-NMDARs in Gegenwart von A $\beta$  aktiviert auch eine andere synaptotoxische Signalkaskade, welche den Downstream-Effektor JACOB und nukleäres CREB einschließt und zu einer Verringerung von LTP und der Anzahl von Synapsen führt (Ronicke et al., 2011). Auf der Ebene neuronaler Schaltkreise verstärkt A $\beta$  vorzugsweise LTD an linken apikalen CA3-CA1-Synapsen, vermutlich weil die Expression von mGluR5 und GluN2B in bestimmten Hippokampus-Signalwegen lateralisiert ist (O’Riordan et al., 2018) (Abbildung 1B, C). Diese Lateralisierung der synaptotoxischen Wirkungen von A $\beta$  könnte zu bestimmten Mustern des Versagens von Gehirnschaltkreisen beitragen, die bei fortschreitender AD zu beobachtet sind (Minkova et al., 2017).

Interessanterweise berichteten Wang et al. 2017, dass LTP-Defizite, die durch die synaptische Toxizität löslicher

A $\beta$ <sub>o</sub>s und ihre Bindung an Synapsen verursacht werden, die Anwesenheit von APP erfordern. Das weist darauf hin, dass APP, über die Bildung von A $\beta$  hinaus, eine Rolle in der AD-Pathogenese spielt.

## Protein Tau

Intrazelluläre neurofibrilläre Tangles (NFTs) sind das andere Hauptmerkmal von AD. Sie bestehen aus aggregiertem, hyperphosphoryliertem Tau-Protein, einem wichtigen Mikrotubuli (MT)-assoziierten Protein in Neuronen, das den Zusammenhalt axonaler MT fördert und die MT-Struktur und den axonalen Transport reguliert. Humanes Tau kommt in sechs Isoformen vor, die drei oder vier MT-bindende, sich wiederholende Sequenzdomänen (3R oder 4R) und verschiedene N-terminale Inserts (0N-, 1N- oder 2N-Tau) aufweisen. Unter physiologischen Bedingungen sind 3R- und 4R-Isoformen in einem äquimolaren Verhältnis, Tau ist ungefaltet, hoch löslich und hauptsächlich in neuronalen Axonen zu finden. Interessanterweise sind funktionelle Defizite, die durch Aggregation von Tau und die Bildung von NFTs verursacht werden, in gewissem Maße reversibel. Dies wurde in AD-Tau-Mausmodellen gezeigt, in denen die Expression eines humanen Tau-Transgens für verschiedene Zeiträume ausgeschaltet war (Sydow et al., 2011; Polydoro et al., 2013). Wir untersuchten eine solche Wiederherstellung der synaptischen Funktion durch Messung von LTP in doppeltransgenen Mäusen mit regulierbarer Expression eines humanen Transgens (Tau<sub>RD</sub>/DK280), das die Neigung zum Übergang in die  $\beta$ -Struktur erhöht und damit die Tau-Aggregation fördert (pro-aggregante Mäuse; Abbildung 2A, B) (Sydow et al., 2011). Eine Begünstigung der  $\beta$ -Struktur für zehn Monate führte zu einer fortschreitenden Pathologie, die mit einer Blockade von LTP einherging. Die Unterdrückung von  $\beta$ -Struktur und Aggregation (anti-aggregante Mäuse) führte dagegen zu einer erhöhten LTP im Vergleich zu Wildtypmäusen. Das Ausschalten der Transgen-Expression für vier Monate stellte in allen transgenen Gruppen das normale Niveau der Potenzierung wieder her. Die Rückkehr der LTP-Induzierbarkeit in pro-aggreganten Mäusen erfolgte parallel zum Verschwinden von menschlichem Tau aus Tau-Aggregaten, dessen Ersatz durch Maus-Tau und einer 50%igen Wiederherstellung der während der Transgenexpression reduzierten Anzahl von dendritischen Dornfortsätzen [(Sydow et al., 2011) und unveröffentlichte Daten].

Obwohl einige posttranslationale Tau-Modifikationen, wie beispielsweise Acetylierung und Methylierung,

pathologische Bedeutung haben, bleibt die Tau-Hyperphosphorylierung eine zentrale pathophysiologische Determinante. Hyperphosphorylierung führt zu einer Ablösung von Tau von MTs und zu seinem Fehlsortieren in das somatodendritische Kompartiment und weiter in dendritische Dornfortsätze. Letzteres geht einem Synapsenverlust voraus und ist ausreichend, um LTP-Defizite über eine Beeinträchtigung des Glutamat-Rezeptor-Traffickings oder der synaptischen Verankerung zu verursachen (Polanco et al., 2018). Die Hyperphosphorylierung von Tau wird durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Aktivität von Tau-Kinasen und Tau-Phosphatasen verursacht.

Wir untersuchten die Bedeutung dieses Gleichgewichts in 10 bis 12 Monate alten THY-Tau22-Mäusen, einem transgenen Tau-Stamm, der die Frontotemporale Demenz (FTD)-auslösenden Punktmutationen G272V- und P301S im menschlichen 4-R-Tau unter der Kontrolle des Thy1.2-Promotors trägt (Ahmed et al., 2015) (Abbildung 2C, D).

In diesen Studien fanden wir, dass LTD, nicht LTP, ein empfindlicher Indikator für Defizite in der synaptischen Funktion war. Wenn die Hippokampus-CA1-Region von Thy-Tau22-Mäusen mit langen Folgen einer elektrischen 2 Hz-Stimulation gereizt wurde, wurde keine LTD induziert, obwohl dieses Protokoll eine robuste LTD in jungen bis sehr alten Wildtyp-Mäusen erzeugt (Ahmed et al., 2011). Diese Blockade der LTD-Induktion konnte entweder durch Anwendung eines Inhibitors des bedeutenden Tau-phosphorylierenden Enzyms Glykogensynthasekinase  $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) oder durch Förderung der Aktivierung des wichtigen Tau-dephosphorylierenden Enzyms Proteinphosphatase 2A (PP2A) unter Verwendung von Natriumselenat behoben werden (Abbildung 2C, D). Der erstgenannte Effekt ist ein offensichtliches Paradoxon, da die gleiche Konzentration des GSK3 $\beta$ -Inhibitors in Übereinstimmung mit früheren Berichten (Peineau et al. 2007) zu einem ernsten LTD-Defizit in nicht-transgenen Kontrollmäusen führte. Die Wiederherstellung von LTD in THY-Tau22-Mäusen wurde in einem Alter erreicht, in dem offensichtliche Anzeichen von schwerer Tauopathie und kognitiver Verlangsamung einschließlich prominenter hyper- und abnormaler Phosphorylierung von Tau, starker somatodendritischer Pathologie und Gedächtnisstörungen vorliegen (Schindowski et al., 2006; Van der Jeugd et al., 2011). Diese Ergebnisse stützen die Schlussfolgerung, dass funktionelle Defizite, die das Ergebnis von Veränderungen in der Phosphorylierungshomöostase sind, *in vitro* in kurzer Zeit normalisiert werden können.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Prozessen kann hyperphosphoryliertes und aggregiertes Tau durch eine Anzahl anderer Mechanismen Defizite in der synaptischen

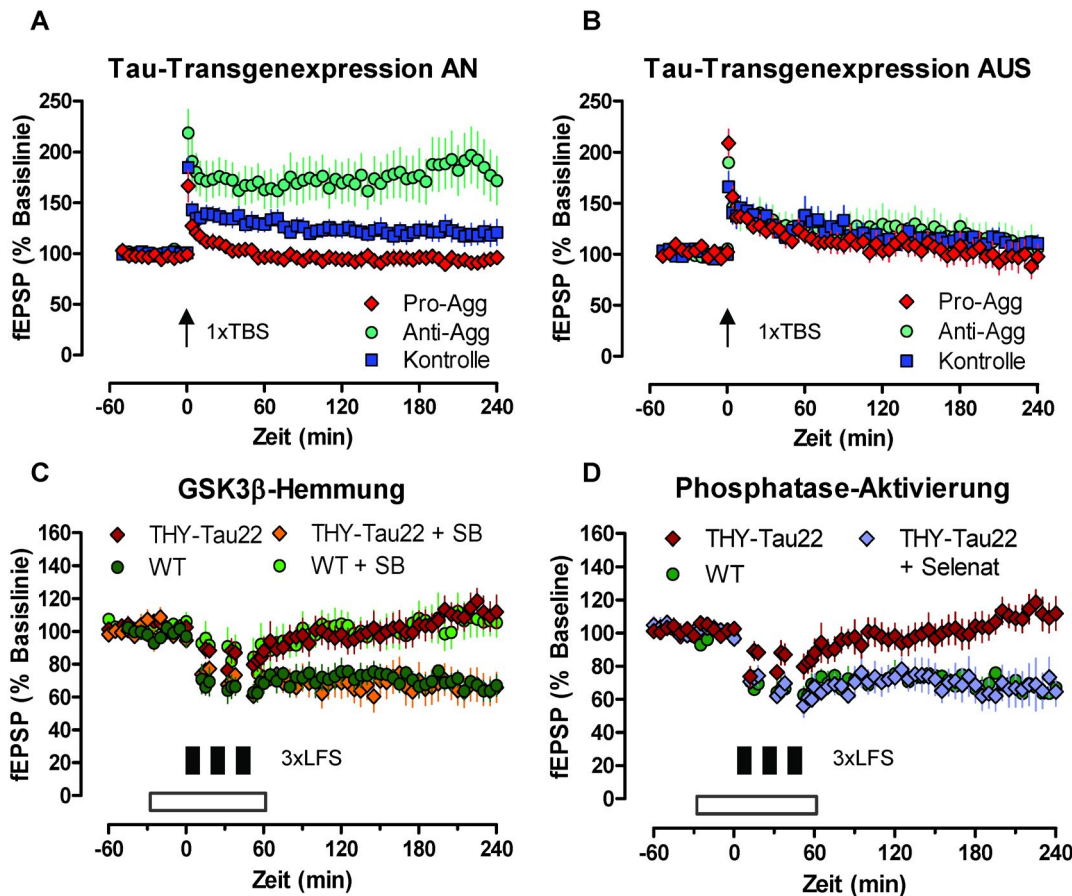
Funktion verursachen. Zum Beispiel bewirkt die Hyperphosphorylierung bestimmter Aminosäuren von Tau eine Verlagerung des Axoninitialsegmentes, was zu einem stärker depolarisierten Schwellenwert für die Initiierung des Aktionspotenzials führt und dadurch die Feuerrate von hippokampalen CA1-Neuronen reduziert. Dies kann wiederum zu Defiziten bei der LTP-Induktion beitragen (Hatch et al., 2017).

## Interaktionen von $A\beta$ und Tau

Die charakteristische ausgebreitete Tau-Pathologie von AD, die durch Tau-Hyperphosphorylierung, Fehllokalisation und Aggregation definiert ist, tritt erst einige Jahre nach dem Auftreten von Amyloid-Plaques in Erscheinung. Letzteres stimmt mit der erweiterten „Amyloid-Kaskadenhypothese“ überein, nach der die Anhäufung von pathologischen Formen von  $A\beta$  nicht nur der Entwicklung einer weitverbreiteten Tau-Pathologie vorangeht, sondern diese auch über mehrere verschiedene Signalwege vorantreibt. Dies führt zu neuronaler Dysfunktion und Neurodegeneration (Bloom 2014; Lane et al., 2018).

Ein starker Beleg für solche funktionellen Verbindungen ist, dass  $A\beta$ -vermittelte Toxizität und synaptische Plastizitätsunterbrechung die Anwesenheit von Tau erfordern (Roberson et al., 2007; Ittner et al., 2010; Shipton et al., 2011). Während hippokampale LTP in Kontrollmäusen durch  $A\beta$  stark beeinträchtigt ist, hat die gleiche Behandlung keine Auswirkungen auf die LTP in Tau-Knockout-Mäusen. Darüber hinaus verhindert die Blockierung der  $A\beta$ -induzierten Phosphorylierung von Tau mittels eines Inhibitors von GSK3 die schädliche Wirkung von  $A\beta$  auf LTP (Shipton et al., 2011). Somit erfordert die  $A\beta$ -induzierte Beeinträchtigung von LTP die Phosphorylierung von Tau.

Ein anderes Beispiel stammt aus der Erforschung der Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase Fyn, einem Bestandteil der postsynaptischen Dichte (PSD) exzitatorischer Synapsen. Tau, insbesondere hyperphosphoryliertes Tau, bindet Fyn und transloziert es zur PSD, genauer an die GluN2B-Untereinheit des NMDAR. Hier reguliert Fyn die GluN2B-vermittelte NMDAR-Oberflächenexpression und NMDAR-abhängige synaptische Ströme, beides Prozesse, die für die synaptische Plastizität von zentraler Bedeutung sind. Diesen Aktionen von Fyn wirkt die Tyrosinphosphatase STEP (Boehm 2013) entgegen. In Anwesenheit von  $A\beta$  scheint Fyn die Toxizität von  $A\beta$  zu verstärken, indem es NMDAR-abhängige Prozesse moduliert (Boehm, 2013).



**Abb. 2:** Veränderungen der Tau-Konformation (A, B) und Tau-Phosphorylierung (C, D) führen zu einer beschleunigten Pathologie und Funktionsverschlechterung, die sich in gestörter LTP bzw. LTD äußert.

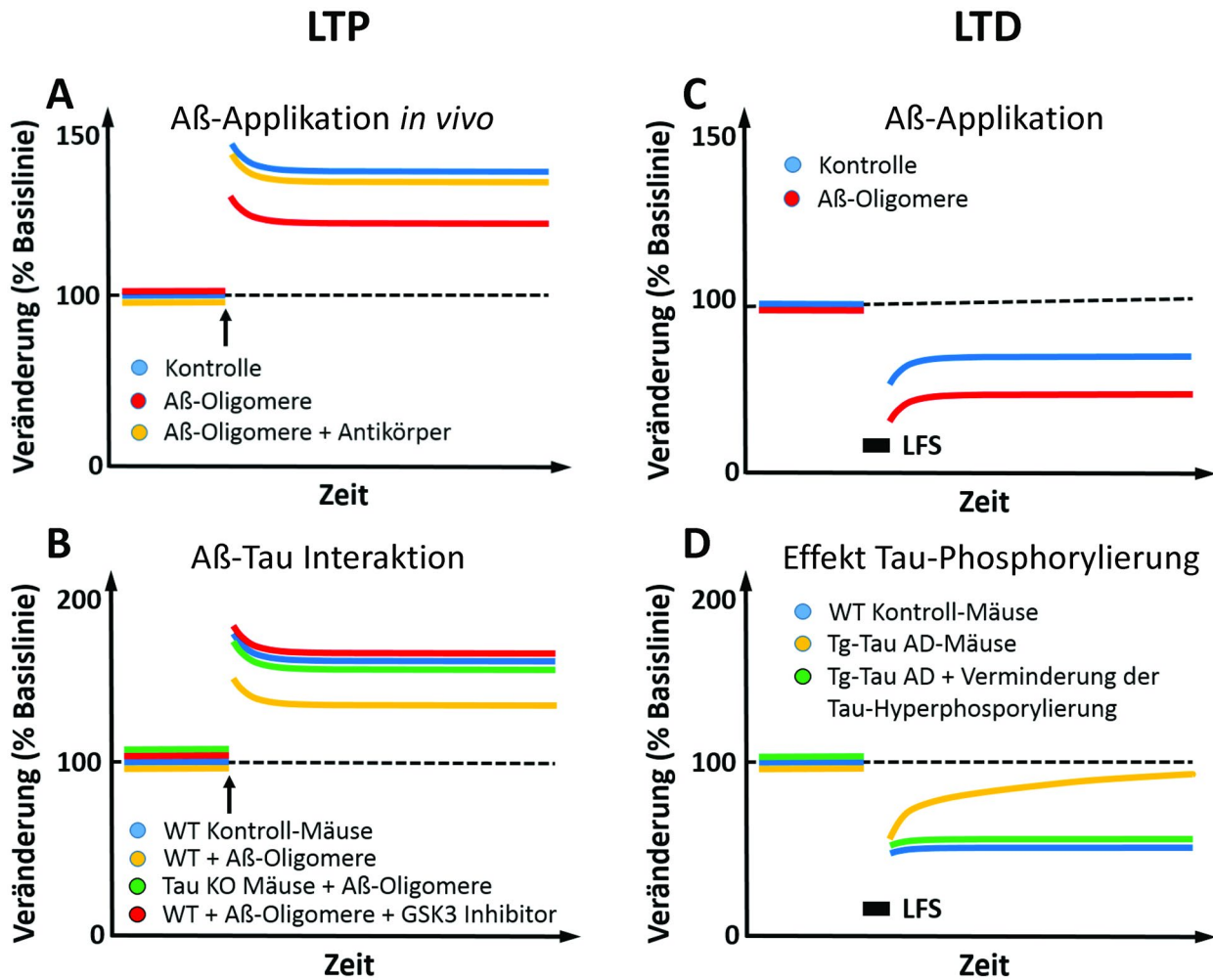
**A** In doppelt-transgenen Mäusen mit regulierbarer Expression eines humanen Transgens (TauRD/DK280), das Tau-Aggregation fördert, ließ sich keine LTP induzieren, wenn das Transgen für zehn Monate eingeschaltet wurde. Doppelt-transgene Mäuse, die ein Transgen exprimierten, das die Aggregation verhinderte (anti-aggregante Mäuse), zeigten sogar eine stärkere LTP. Modifiziert nach Sydow et al., (2011) mit freundlicher Genehmigung. **B** Das Ausschalten der Transgen-Expression während der folgenden vier Monate brachte die Potenzierung in allen transgenen Gruppen auf ein normales Niveau zurück. In den gezeigten Experimenten wurde eine schwache, dekrementale Form von LTP verwendet, die durch 1xTBS induziert wird und sehr empfindlich auf funktionelle Störungen reagiert. **C** Die Hemmung des Enzyms GSK3 $\beta$  durch den selektiven Inhibitor SB216763 reduzierte die Hyperphosphorylierung von Tau und normalisierte eine beeinträchtigte LTD in THY-Tau22-Mäusen. Dagegen wurde in WT-Mäusen LTD durch GSK3 $\beta$ -Inhibition beeinträchtigt. **D** Die Aktivierung von Tau-Dephosphorylierungsenzymen (hier PP2A durch Natriumselenat) ist ein alternativer Weg, um die Tau-Hyperphosphorylierung zu reduzieren und LTD in THY-Tau22-Mäusen wiederherzustellen. Diese Behandlung hatte keine Wirkung auf LTD in WT-Mäusen (Daten nicht gezeigt). **C, D** modifiziert nach Ahmed et al. (2015) mit freundlicher Genehmigung.

## Das Fortschreiten der AD-Pathologie durch transzelluläre Ausbreitung von A $\beta$ und Tau

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Aggregate von A $\beta$  und Tau über synaptische und nicht-synaptische Wege transzellulär „fortpflanzen“ können, wobei die A $\beta$ - bzw. Tau-Pathologie in Empfängerneuronen priorienähnlich „angesät“ wird (Eisele und Duyckaerts 2016;

Mudher et al., 2017). Zum Beispiel wurde berichtet, dass die Ausbreitung von Tau entlang neuronaler Schaltkreise pathologische Tau-Transformationen in der Empfängerregion verursacht, die zu LTP-Defiziten führen (Stancu et al., 2015).

Interessanterweise gibt es Hinweise, dass aminoterminal verkürzte, pyroglutamylierte (pE) Formen von A $\beta$ , einschließlich A $\beta$ 3 (pE)-42, einen Tau-abhängigen Untergang von Nervenzellen verursachen und zu einer Fehlfaltung von A $\beta$ 42 in strukturell unterschiedliche Low-n-Oligomere



**Abb. 3:** Schematische Beispiele für Schädigungen von LTP bzw. LTD durch Alzheimer-Pathomechanismen. (A,B) Beispiele von LTP-Experimenten *in vivo* (A) und *in vitro* (B). (C,D) Beispiele von LTD-Studien *in vivo* (C) und *in vitro* (C,D). Für Details siehe zitierte Publikationen. **A** Die intraventrikuläre Infusion von  $A\beta$ -Fragmenten beeinträchtigt LTP in der CA1-Region *in vivo* (Cullen et al., 1997) (Hu et al., 2018). **B** Die Schädigung von LTP durch toxische  $A\beta$ -Fragmente erfordert die Anwesenheit von Protein Tau und dessen Hyperphosphorylierung. Die Applikation von  $A\beta$  führt bei WT-Mäusen zu einem LTP-Defizit. Dieses fehlt vollständig bei Tau-knock-out-Mäusen und bei WT-Mäusen, bei denen die Hyperphosphorylierung von Tau durch  $A\beta$  durch einen Inhibitor des Tau-phosphorylierenden Enzyms GSK3 $\beta$  verhindert wird (Shipton et al., 2011). **C** Die Applikation von  $A\beta$ -Oligomeren verstärkt LTD *in vivo* (Kim et al., 2001) und *in vitro* (Li et al., 2009). **D** Die Verringerung der Tau-Hyperphosphorylierung durch Hemmung des Tau-phosphorylierenden Enzyms GSK3 $\beta$  oder durch Aktivierung von Tau-dephosphorylierenden Enzymen (z. B. PP2A durch Natriumselenat) rettet beeinträchtigte LTD in einem transgenen Tau-AD-Mausmodell (Ahmed et al., 2015).

führen, welche sich über prionenähnliche Mechanismen ausbreiten (Nussbaum et al., 2012). Pyroglutamyliertes  $A\beta_{3(pE)42}$  induziert synaptische Dysfunktion in ähnlichem Ausmaß wie  $A\beta_{42}$ , jedoch über deutlich unterschiedliche Mechanismen, die NMDAR-unabhängig sind, aber durch die gliale Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen vermittelt werden (Grochowska et al., 2017).

## Fazit

Fehlgefaltete, aggregationsanfällige  $A\beta$ - und Tau-Komplexe aktivieren zelluläre Stresskaskaden. Letztere werden teilweise auch von Verhaltens- und Entzündungsinitiatoren der synaptischen Plastizitätsunterbrechung verwendet, die an der Pathogenese anderer komorbider Gehirnerkrankungen beteiligt sind. Bei der Erforschung der AD zeigten LTP und LTD ihre Potenz, (i) frühe präsymptomatische Defizite in der synaptischen Funktion zu erkennen, (ii) die zugrunde liegenden Mechanismen abzugrenzen

und (iii) Behandlungsstrategien für synaptische Proteine und Schaltkreise als Hauptloci der AD-Pathophysiologie zu validieren.

**Danksagung:** Die Autoren danken David Blum (Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, France), Klaus Reymann (LIN Magdeburg), An Schreurs (KU Leuven), und Tobias Balschun für kritische Anmerkungen und hilfreiche Kommentare. D.B. wird durch FWO-Vlaanderen unterstützt (grants G.0327.08 and G.0D76.14), MJR durch Science Foundation Ireland (14/IA/2571) und Irish Health Research Board (HRA-POR-2015-1102).

## Glossar

<b>AD</b>	Morbus Alzheimer, Alzheimersche Krankheit
<b>A<math>\beta</math></b>	Amyloid $\beta$
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat (AMPA)-Rezeptoren
<b>APOE4</b>	Apolipoprotein E4
<b>APP</b>	Amyloid-Präkursor-Protein
<b>CA1</b>	Cornu ammonis, Teilregion des Hippokampus
<b>CREB</b>	„cAMP response element-binding protein“, zellulärer Transkriptionsfaktor
<b>fAD</b>	frühe familiäre (genetisch bedingte) Form von AD
<b>KO</b>	Knock-out
<b>loAD</b>	„late onset AD“ – spontane Form von AD, die im späten Lebensalter auftritt
<b>low-n A<math>\beta</math>Os</b>	A $\beta$ -Oligomere, die durch Aggregation von zwei oder mehreren A $\beta$ -Molekülen entstehen
<b>LTP</b>	Langzeitpotenzierung
<b>LTD</b>	Langzeitdepression
<b>NMDAR</b>	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor, ein Subtyp des Glutamatrezeptors
<b>fEPSP</b>	Exzitatorisches postsynaptisches Feld-Potenzial
<b>FYN</b>	Eine Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase
<b>JACOB</b>	Ein neuronales Protein
<b>FTD</b>	Frontotemporale Demenz
<b>GSK3<math>\beta</math></b>	Glykogensynthasekinase 3 $\beta$
<b>HFS</b>	kurze hochfrequente Stimulation zur Induktion von LTP (meist 50–200Hz für 1s)
<b>i.c.v.</b>	intraventrikulär; z. B. Applikation von Substanzen direkt in die Ventrikel
<b>LFS</b>	niederfrequente Stimulation zur Induktion von LTD (meist 1–3 Hz für 5–15 min)
<b>mGluRs</b>	Metabotrope Glutamatrezeptoren
<b>MT</b>	Mikrotubuli
<b>NFT</b>	Neurofibrilläre Tangles
<b>PP2A</b>	Proteinphosphatase 2A
<b>PSD</b>	Postsynaptische Dichte
<b>PSEN1</b>	Presenilin 1
<b>PSEN3</b>	Presenilin 2
<b>PrP</b>	Prion-Protein
<b>STEP</b>	Eine Tyrosinphosphatase
<b>Tau</b>	Protein Tau
<b>WT</b>	Wildtyp

## Literatur

- Ahmed, T., Blum, D., Burnouf, S., Demeyer, D., Buee-Scherrer, V., D’Hooge, R., Buee, L. und Balschun, D. (2015). Rescue of impaired late-phase long-term depression in a tau transgenic mouse model. *Neurobiol. Aging* *36*, 730–739.
- Ahmed, T., Sabanov, V., D’Hooge, R. und Balschun, D. (2011). An N-methyl-D-aspartate-receptor dependent, late-phase long-term depression in middle-aged mice identifies no GluN2-subunit bias. *Neuroscience* *185*, 27–38.
- Audrain, M., Souchet, B., Alves, S., Fol, R., Viode, A., Haddjeri, A., Tada, S., Orefice, N.S., Josephine, C., Bemelmans, A.P., Delzescaux, T., Deglon, N., Hantraye, P., Akwa, Y., Becher, F., Billard, J.M., Potier, B., Dutar, P., Cartier, N. und Braudeau, J. (2017). betaAPP processing drives gradual tau pathology in an age-dependent amyloid rat model of Alzheimer’s disease. *Cereb. Cortex* *18*, 1–18. doi: 10.1093/cercor/bhx260.
- Benilova, I., Karran, E. und De Strooper, B. (2012). The toxic Abeta oligomer and Alzheimer’s disease: an emperor in need of clothes. *Nat. Neurosci.* *15*, 349–357.
- Bloom, G.S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* *71*, 505–508.
- Boehm, J. (2013). A ‘danse macabre’: tau and Fyn in STEP with amyloid beta to facilitate induction of synaptic depression and excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci.* *37*, 1925–1930.
- Chapman, P.F., White, G.L., Jones, M.W., Cooper-Blacketer, D., Marshall, V.J., Irizarry, M., Younkin, L., Good, M.A., Bliss, T.V., Hyman, B.T., Younkin, S.G. und Hsiao, K.K. (1999). Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat. Neurosci.* *2*, 271–276.
- Collingridge, G.L., Peineau, S., Howland, J.G. und Wang, Y.T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 459–473.
- Cullen, W.K., Suh, Y.H., Anwyl, R. und Rowan, M.J. (1997). Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments. *NeuroReport* *8*, 3213–3217.
- Deshpande, A., Kawai, H., Metherate, R., Glabe, C.G. und Busciglio, J. (2009). A role for synaptic zinc in activity-dependent Abeta oligomer formation and accumulation at excitatory synapses. *J. Neurosci.* *29*, 4004–4015.
- Dong, Z., Bai, Y., Wu, X., Li, H., Gong, B., Howland, J.G., Huang, Y., He, W., Li, T. und Wang, Y.T. (2013). Hippocampal long-term depression mediates spatial reversal learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology* *64*, 65–73.
- Eisele, Y.S. und Duyckaerts, C. (2016). Propagation of A $\beta$  pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol.* *131*, 5–25.
- Grochowska, K.M., Yuanxiang, P., Bar, J., Raman, R., Brugal, G., Sahu, G., Schweizer, M., Bikbaev, A., Schilling, S., Demuth, H.U. und Kreutz, M.R. (2017). Posttranslational modification impact on the mechanism by which amyloid-beta induces synaptic dysfunction. *EMBO Rep.* *18*, 962–981.
- Hatch, R.J., Wei, Y., Xia, D. und Gotz, J. (2017). Hyperphosphorylated tau causes reduced hippocampal CA1 excitability by relocating the axon initial segment. *Acta Neuropathol.* *133*, 717–730.
- Hu, N.W., Corbett, G.T., Moore, S., Klyubin, S., O’Malley, T.T., Walsh, D.M., Livesey, F.J. und Rowan, M.J. (2018). Extracellular forms of A $\beta$  and tau from iPSC models of Alzheimer’s disease disrupt synaptic plasticity. *Cell Rep.* *23*, 1932–1938.



- Ittner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van E.J., Wolfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E. und Gotz, J. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 142, 387–397.
- Kemp, A. und Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci.* 30, 111–118.
- Kim, J.H., Anwyl, R., Suh, Y.H., Djamgoz, M.B. und Rowan, M.J. (2001). Use-dependent effects of amyloidogenic fragments of (beta)-amyloid precursor protein on synaptic plasticity in rat hippocampus in vivo. *J. Neurosci.* 21, 1327–1333.
- Koch, G., Di, L.F., Bonni, S., Ponzo, V., Caltagirone, C. und Martorana, A. (2012). Impaired LTP-but not LTD-Like Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients. *J. Alzheimers. Dis.* 31, 593–599.
- Lane, C.A., Hardy, J. und Schott, J.M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 25, 59–70.
- Lee, S.J., Nam, E., Lee, H.J., Savelieff, M.G. und Lim, M.H. (2017). Towards an understanding of amyloid-beta oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem. Soc. Rev.* 46, 310–323.
- Levites, Y., O'Nuallain, B., Puligedda, R.D., Ondrejcek, T., Adekar, S.P., Chen, C., Cruz, P.E., Rosario, A.M., Macy, S., Mably, A.J., Walsh, D.M., Vidal, R., Solomon, A., Brown, D., Rowan, M.J., Golde, T.E. und Dessain, S.K. (2015). A human monoclonal IgG that binds abeta assemblies and diverse amyloids exhibits anti-amyloid activities in vitro and in vivo. *J. Neurosci.* 35, 6265–6276.
- Li, S., Hong, S., Shepardson, N.E., Walsh, D.M., Shankar, G.M. und Selkoe, D. (2009). Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 62, 788–801.
- Ludewig, S. und Korte, M. (2017). Novel Insights into the Physiological Function of the APP (Gene) Family and Its Proteolytic Fragments in Synaptic Plasticity. *Front Mol. Neurosci.* 9: 161. doi: 10.3389/fnmol.2016.00161.
- Luscher, C. und Malenka, R.C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a005710
- Martinez, H.A., Urbanke, H., Gillman, A.L., Lee, J., Ryazanov, S., Agbemenyah, H.Y., Benito, E., Jain, G., Kaurani, L., Grigorian, G., Leonov, A., Rezaei-Ghaleh, N., Wilken, P., Arce, F.T., Wagner, J., Fuhrman, M., Caruana, M., Camilleri, A., Vassallo, N., Zweckstetter, M., Benz, R., Giese, A., Schneider, A., Korte, M., Lal, R., Griesinger, C., Eichele, G. und Fischer, A. (2018). The diphenylpyrazole compound anle138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol. Med.* 10, 32–47.
- Minkova, L., Habich, A., Peter, J., Kaller, C.P., Eickhoff, S.B. und Kloppel, S. (2017). Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5890–5904.
- Mudher, A., Colin, M., Dujardin, S., Medina, M., Dewachter, I., Naini, S.M.A., Mandelkow, E.M., Mandelkow, E., Buee, L., Goedert, M., und Brion, J.P. (2017). What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropathol. Commun.* 5:99 doi: 10.1186/s40478-017-0488-7
- Nussbaum, J.M., Schilling, S., Cynis, H., Silva, A., Swanson, E., Wangsanut, T., Tayler, K., Wiltgen, B., Hatami, A., Ronicke, R., Reymann, K., Hutter-Paier, B., Alexandru, A., Jagla, W., Graubner, S., Glabe, C.G., Demuth, H.U. und Bloom, G.S. (2012). Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid-beta. *Nature.* 485, 651–655.
- O'Riordan, K., Hu, N.W. und Rowan, M.J. (2018). Aβ facilitates LTD at Schaffer collateral synapses preferentially in the left hippocampus. *Cell Rep.* 22, 2053–2065.
- Overk, C.R. und Masliah, E. (2014). Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem. Pharmacol.* 88, 508–516.
- Palmeri, A., Ricciarelli, R., Gulisano, W., Rivera, D., Rebosio, C., Calcagno, E., Tropea, M.R., Conti, S., Das, U., Roy, S., Pronzato, M.A., Arancio, O., Fedele, E. und Puzzo, D. (2017). Amyloid-beta peptide is needed for cGMP-induced long-term potentiation and memory. *J. Neurosci.* 37, 6926–6937.
- Peineau, S., Taghibiglou, C., Bradley, C., Wong, T.P., Liu, L., Lu, J., Lo, E., Wu, D., Saule, E., Bouschet, T., Matthews, P., Isaac, J.T., Bortolotto, Z.A., Wang, Y.T. und Collingridge, G.L. (2007). LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron* 53, 703–717.
- Polanco, J.C., Li, C., Bodea, L.G., Martinez-Marmol, R., Meunier, F.A. und Gotz, J. (2018). Amyloid-beta and tau complexity – towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 22–39.
- Polydoro, M., de, C.A., Suarez-Calvet, M., Sanchez, L., Kay, K.R., Nicholls, S.B., Roe, A.D., Pitstick, R., Carlson, G.A., Gomez-Isla, T., Spires-Jones, T.L. und Hyman, B.T. (2013). Reversal of neurofibrillary tangles and tau-associated phenotype in the rTgTauEC model of early Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 33, 13300–13311.
- Purro, S.A., Nicoll, A.J. und Collinge, J. (2018). Prion protein as a toxic acceptor of Amyloid-beta oligomers. *Biol. Psychiatry.* 83, 358–368.
- Qi, Y., Klyubin, I., Harney, S.C., Hu, N., Cullen, W.K., Grant, M.K., Steffen, J., Wilson, E.N., Do, C.S., Remy, S., Fuhrmann, M., Ashe, K.H., Cuellar, A.C. und Rowan, M.J. (2014). Longitudinal testing of hippocampal plasticity reveals the onset and maintenance of endogenous human Aβ-induced synaptic dysfunction in individual freely behaving pre-plaque transgenic rats: rapid reversal by anti-Aβ agents. *Acta Neuropathol. Commun.* 2:175. doi: 10.1186/s40478-014-0175-x.
- Roberson, E.D., Scarce-Levie, K., Palop, J.J., Yan, F., Cheng, I.H., Wu, T., Gerstein, H., Yu, G.Q. und Mucke, L. (2007). Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 316, 750–754.
- Ronicke, R., Mikhaylova, M., Ronicke, S., Meinhardt, J., Schroder, U.H., Fandrich, M., Reiser, G., Kreutz, M.R. und Reymann, K.G. (2011). Early neuronal dysfunction by amyloid beta oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Neurobiol. Aging* 32, 2219–2228.
- Sasaguri, H., Nilsson, P., Hashimoto, S., Nagata, K., Saito, T., De, S.B., Hardy, J., Vassar, R., Winblad, B. und Saido, T.C. (2017). APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J.* 36, 2473–2487.
- Schindowski, K., Bretteville, A., Leroy, K., Begard, S., Brion, J.P., Hamdane, M. und Buee, L. (2006). Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *Am. J. Pathol.* 169, 599–616.

- Scullion, S.E., Barker, G.R.I., Warburton, E.C., Randall, A.D. und Brown, J.T. (2018). Muscarinic Receptor-Dependent Long Term Depression in the Perirhinal Cortex and Recognition Memory are Impaired in the rTg4510 Mouse Model of Tauopathy. *Neurochem. Res.* doi: 10.1007/s11064-018-2487-x. [Epub ahead of print]
- Shipton, O.A., Leitz, J.R., Dworzak, J., Acton, C.E., Tunbridge, E.M., Denk, F., Dawson, H.N., Vitek, M.P., Wade-Martins, R., Paulsen, O. und Vargas-Caballero, M. (2011). Tau protein is required for amyloid {beta}-induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.* *31*, 1688–1692.
- Stancu, I.C., Vasconcelos, B., Ris, L., Wang, P., Villers, A., Peeraer, E., Buist, A., Terwel, D., Baatsen, P., Oyelami, T., Pierrot, N., Casteels, C., Bormans, G., Kienlen-Campard, P., Octave, J.N., Moechars, D. und Dewachter, I. (2015). Templated misfolding of Tau by prion-like seeding along neuronal connections impairs neuronal network function and associated behavioral outcomes in Tau transgenic mice. *Acta Neuropathol.* *129*, 875–894.
- Sydow, A., Van der Jeugd, A., Zheng, F., Ahmed, T., Balschun, D., Petrova, O., Drexler, D., Zhou, L., Rune, G., Mandelkow, E., D’Hooge, R., Alzheimer, C. und Mandelkow, E.M. (2011). Tau-induced defects in synaptic plasticity, learning, and memory are reversible in transgenic mice after switching off the toxic tau mutant. *J. Neurosci.* *31*, 2511–2525.
- Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., Hansen, L.A. und Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer’s disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* *30*, 572–580.
- Van der Jeugd, A., Ahmed, T., Burnouf, S., Belarbi, K., Hamdame, M., Grosjean, M.E., Humez, S., Balschun, D., Blum, D., Buee, L. und D’Hooge, R. (2011). Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission. *Neurobiol. Learn. Mem.* *95*, 296–304.
- Wang, Z., Jackson, R.J., Hong, W., Taylor, W.M., Corbett, G.T., Moreno, A., Liu, W., Li, S., Frosch, M.P., Slutsky, I., Young-Pearse, T., Spiros-Jones, T.L. und Walsh, D.M. (2017). Human brain-derived Abeta oligomers bind to synapses and disrupt synaptic activity in a manner that requires APP. *J. Neurosci.* *37*, 11947–11966
- Welzel, A.T., Maggio, J.E., Shankar, G.M., Walker, D.E., Ostaszewski, B.L., Li, S., Klyubin, I., Rowan, M.J., Seubert, P., Walsh, D.M. und Selkoe, D.J. (2014). Secreted amyloid beta-proteins in a cell culture model include N-terminally extended peptides that impair synaptic plasticity. *Biochemistry* *53*, 3908–3921.
- Willem, M., Tahirovic, S., Busche, M.A., Ovsepian, S.V., Chafai, M., Kootar, S., Hornburg, D., Evans, L.D., Moore, S., Daria, A., Hampel, H., Muller, V., Giudici, C., Nuscher, B., Wenninger-Weinzierl, A., Kremmer, E., Heneka, M.T., Thal, D.R., Giedraitis, V., Lannfelt, L., Muller, U., Livesey, F.J., Meissner, F., Herms, J., Konnerth, A., Marie, H. und Haass, C. (2015).  $\eta$ -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature* *526*, 443–447.
- Yang, T., Li, S., Xu, H., Walsh, D.M. und Selkoe, D.J. (2017). Large soluble oligomers of Amyloid beta-protein from alzheimer brain are far less neuroactive than the smaller oligomers to which they dissociate. *J. Neurosci.* *37*, 152–163.

**Anmerkung:** Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A063>

## Autoreninformationen



### Detlef Balschun

Brain & Cognition, Faculty of Psychology and Educational Sciences and Leuven Research Institute for Neuroscience & Disease (LIND), Katholieke Universiteit Leuven Leuven Belgium  
E-Mail: [detlef.balschun@kuleuven.be](mailto:detlef.balschun@kuleuven.be)

Detlef Balschun studierte Biologie und Physiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU) und promovierte 1984. Nach der Promotion war er bis 1991 Arbeitsgruppenleiter am Institut für Zoologie der MLU. 1992 wechselte er zum Leibniz – Institut für Neurobiologie nach Magdeburg, wo er sich mit Mechanismen synaptischer Plastizität (Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression) beschäftigte und sich 2002 zu diesem Thema an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Fach Neurophysiologie habilitierte. 2005 erhielt er den Ruf auf eine Professur an der Universität Leuven in Belgien. Zentrales Thema seiner Arbeitsgruppe dort ist die Erforschung verschiedener Formen synaptischer Plastizität im Hippokampus und präfrontalen Kortex und deren Nutzung für die Untersuchung präklinischer Stadien von psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen.



### Michael J. Rowan

Department of Pharmacology & Therapeutics and Trinity College Institute of Neuroscience Trinity College Dublin 2 Ireland

Michael J. Rowan studierte für seinen B.Sc. am University College Dublin und seinen Ph.D. am Trinity College Dublin, wo er 1989 Dozent wurde. Er ist Professor für Neuropharmakologie (2007) und Principal Investigator am Trinity College Institute of Neuroscience. Seine Forschung konzentriert sich auf synaptische Plastizität bei Gesundheit und Krankheit, insbesondere auf Modelle der Alzheimer-Krankheit.

Detlef Balschun\* and Michael J. Rowan\*

# Hippocampal synaptic plasticity in neurodegenerative diseases: A $\beta$ , tau and beyond

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A063>

**Abstract:** The study of long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) in disease models provides essential mechanistic insight into synaptic dysfunction and remodelling in many neuropsychiatric and neurological illnesses. The ability of misfolded forms of the two key proteins of Alzheimer's disease, amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) and the microtubule binding tau to disrupt hippocampal synaptic plasticity, engender highly sensitive litmus tests of impending synaptic failure and subsequent structural pathology. Many transgenic and injection-induced rodent models show rapid and persistent inhibition of LTP, and sometimes opposing effects of A $\beta$  and tau on LTD. Intriguingly, both intracellular and extracellular actions of these proteins are implicated. Both directly targeting these proteins and abrogating their synaptotoxic actions are being explored to redress the insidious shift from physiological to pathological plasticity in early Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Neurodegeneration, Synaptic toxicity, Long-term potentiation; Long-term depression

## Introduction

The disruption of the function of synapses is a major contributor to most neuropsychiatric and neurodegenerative illnesses, classifying them as 'synaptopathies' often including structural changes at the synapse. In the case of most neurodegenerative diseases synaptopathy likely long presages the death of neurons (Overk and Masliah, 2014). Indeed glutamatergic synaptic loss is the most proximate structural correlate of clinical dementia in Alzheimer's disease (AD) (Terry et al., 1991), one of the most common neurodegenerative disorders accounting for more than

half of dementia cases (German Alzheimer Society, <https://www.deutsche-alzheimer.de>).

Although typical AD is late-onset (loAD), an earlier familial form of AD (fAD) with an incidence of less than 0.5% develops between 30 and 50 years of age. fAD is caused by mutations in three genes, amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) and presenilin 2 (PSEN2). Research of the last decade has revealed that loAD is triggered by a complex interaction of environmental and genetic risk factors, including APOE $\epsilon$ 4, a variant of the gene encoding apolipoprotein E lipid binding proteins, and more than 20 other genes that each confer a small AD risk.

What drives this synaptic dysfunction and damage in AD? One well-recognized means of investigating this question is to evaluate synaptic plasticity: the activity-dependent persistent functional up- or down- regulation of transmission between neurons. The two important and most frequently investigated forms of synaptic plasticity are long-term potentiation, a long-lasting increase in synaptic transmission, and long-term depression, a long-lasting decrease of the latter. Although LTP and LTD can be induced by a variety of electrical and chemical protocols, a short high-frequency stimulation (HFS, e.g. 100 Hz for 1sec) is typically used to induce LTP, while long trains of low-frequency stimulation (LFS, e.g. 1 Hz for 15 min) are employed to generate LTD. These typical electrical induction protocols result in depolarization of the post-synaptic membrane and in the displacement of the Mg<sup>2+</sup>-block of the ion channel of postsynaptic NMDA-receptors (NMDARs), allowing for strong (by HFS) or moderate (by LFS) calcium influx into the neuron. Strong calcium influx activates multiple protein kinase signalling cascades which, in turn, operate an increase in channel conductance of AMPA-receptors (AMPA-Rs), a subtype of glutamate receptors responsible for fast synaptic responses. Parallel to this, the insertion of additional AMPARs into the post-synaptic membrane is triggered. Both mechanisms cause synergistically a long-lasting increase in synaptic transmission, i. e. LTP.

A moderate long-lasting influx of calcium evoked by LFS, in contrast, activates protein phosphatase signalling cascades, resulting in a decrease in the number of post-synaptic AMPARs by internalization into the cytoplasm, and hence, in reduced synaptic transmission and LTD.

\*Corresponding author: Detlef Balschun, Brain & Cognition, Faculty of Psychology and Educational Sciences and Leuven Research Institute for Neuroscience & Disease (LIND), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium, E-Mail: [detlef.balschun@kuleuven.be](mailto:detlef.balschun@kuleuven.be)  
Michael J. Rowan, Department of Pharmacology & Therapeutics and Trinity College Institute of Neuroscience, Trinity College, Dublin 2, Ireland, E-Mail: [mrowan@tcd.ie](mailto:mrowan@tcd.ie)

Some studies point to an involvement of presynaptic processes in some forms of LTP and LTD. However, a detailed description of all these processes is beyond the scope of this review and we refer to the reviews by Collingridge *et al.* 2010, Luscher and Malenka, 2012 and Bliss *et al.* (in this issue) for further reading.

Different forms of LTP and LTD are found at excitatory and inhibitory synapses throughout the brain and mediate key brain functions including certain forms of memory. A preponderance of studies supports the hypothesis of LTP representing a model mechanism for learning and memory formation at the cellular level (see Bliss *et al.* in this issue). However, there is increasing evidence in recent years that also LTD serves as a mechanism for memory formation (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007; Collingridge *et al.*, 2010; Dong *et al.*, 2013; Scullion *et al.*, 2018). Disruption of LTP or LTD can be extremely sensitive indicators of incipient synaptic failure that can be investigated both *in vivo* and *in vitro*. While a pathological impairment of LTP or LTD *in vivo* provides information about systems modulation and circuit-level changes in the relatively intact system, the investigation of both forms of synaptic plasticity *in vitro* is a powerful means to assess detailed cellular/molecular mechanisms. Since LTP- and LTD-like mechanisms seem to be involved in different forms of learning, which also depend on the brain region, the study of both forms of synaptic plasticity could provide valuable complementary insights into impaired synaptic functions.

Although deficits in LTP-like cortical plasticity have been found in patients with AD (Koch *et al.*, 2012), researchers rely on available animal models to probe synaptic plasticity in susceptible pathways, especially the hippocampal network. Investigations of synaptic plasticity in different models have provided some of the seminal discoveries in AD research over the last two decades.

## Amyloid $\beta$ (A $\beta$ ) and plasticity

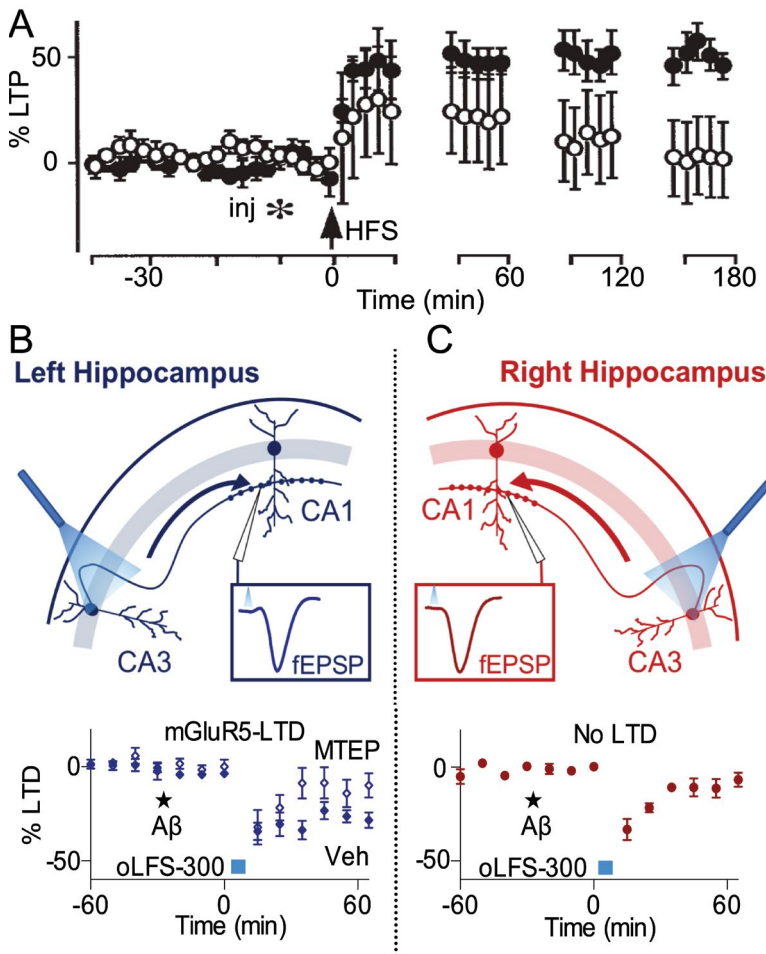
The deposition of extracellular amyloid plaques, consisting of water-insoluble misfolded fibrillary A $\beta$ , is one major histological hallmark of AD. Amyloidogenic A $\beta$  peptides are derived by sequential enzymatic cleavage of APP by different secretases, with A $\beta$ 42 being the dominant neurotoxic agent. We discovered about 20 years ago that A $\beta$  rapidly and potently inhibited hippocampal LTP (Cullen *et al.*, 1997) (Figure 1A) and facilitated LTD (Kim *et al.*, 2001) at CA3-to-CA1 synapses after intracerebral injection in anaesthetized rats *in vivo*, implicating plasticity disruption by A $\beta$  in the synaptopathy of AD. It is particularly valuable

to determine the synaptic plasticity disruptive effects of exogenously applied patient-derived samples in addition to APP and PSEN transgenic animals. Even though synaptic plasticity also is often disrupted in transgenic APP mice (Chapman *et al.*, 1999) and related models, it is difficult to determine if A $\beta$  is the culprit (Sasaguri *et al.*, 2017). The development of new knock-in APP mouse models (Sasaguri *et al.*, 2017) and low gene dose APP transgenic and virally transduced rats (Audrain *et al.*, 2017; Qi *et al.*, 2014) are helping to address at least some of these complex issues.

The key question of which forms of A $\beta$  are the most synaptotoxic is a matter of intense investigation (Benilova *et al.*, 2012). Pre-fibrillar soluble A $\beta$  oligomers (A $\beta$ <sub>o</sub>s) vary in size from dimers to much larger assemblies, including protofibrils of thousands of A $\beta$  molecules (Lee *et al.*, 2017). Whereas natively unfolded monomers of A $\beta$  appear inactive, low-n A $\beta$ <sub>o</sub>s, (A $\beta$  oligomers resulting from the aggregation of two or several A $\beta$  molecules), that are derived from soluble AD brain extracts are potent disruptors of synaptic plasticity (Yang *et al.*, 2017). In apparent contrast, pure synthetic A $\beta$  dimers need to aggregate to become potent synaptotoxins. Regardless of size, A $\beta$  conformation appears to be critical in triggering dysfunction.

Until recently, most researchers assumed that soluble aggregates of A $\beta$  are the most synaptotoxic products of APP metabolism. To many people's surprise, other cleavage products, including N-terminally extended A $\beta$  (Welzel *et al.*, 2014) and a similar peptide but with a truncated A $\beta$  C-terminus (Willem *et al.*, 2015), were found to potently inhibit LTP *in vitro*. Currently it is uncertain how much these novel synaptotoxic APP metabolites, rather than A $\beta$ , contribute to synaptic disruption in AD.

The characterization of synaptotoxic A $\beta$  assemblies has been accompanied by complementary studies targeting A $\beta$  pharmacologically (Lee *et al.*, 2017). One interesting recent advance is the finding that human antibodies that preferentially recognize A $\beta$  aggregates rather than monomers are effective against the inhibition of LTP by A $\beta$ -containing soluble AD brain extracts and may have therapeutic potential (Levites *et al.*, 2015). This leads to the hope that presumably "physiological" monomers or other LTP-promoting APP metabolites (Ludewig and Korte, 2017) can be spared from being targeted in AD patients, which is likely to occur with secretase inhibitors or pan-A $\beta$  antibodies. Indeed, there is evidence that low concentrations of A $\beta$  perform a physiological role in maintaining certain forms of normal plasticity (Palmeri *et al.*, 2017). While the poor ability of antibodies to cross the blood brain barrier may limit their clinical utility, certain brain penetrant small molecules can directly target synaptotoxic aggregate conformations shared between A $\beta$  and other amy-



**Fig. 1:** Rapid, asymmetric synaptic plasticity disruption by amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) *in vivo*.

**A** High frequency conditioning electrical stimulation (arrow, HFS) induced stable long-term potentiation (LTP) of hippocampal mixed pathway CA3-to CA1 synapses in vehicle-injected (closed circles; intracerebral, inj), anaesthetized rats. In contrast, the same HFS only induced a decaying LTP in animals injected with A $\beta$ 1–42 (open circles). Modified from Cullen *et al.*, 1997 with permission. **B, C** A $\beta$  preferentially facilitated the induction of long-term depression (LTD) at the CA3 input to CA1 pyramidal neurons of the left hippocampus. Selective optical stimulation (blue torch) of light-sensitive CA3 neurons in the left (**B**) or right (**C**) hippocampus. The light-sensitive Channel Rhodopsin 2 had been unilaterally transduced previously using an AAV viral vector injection into the CA3 area. Relatively weak, peri-threshold, low frequency conditioning optical pathway stimulation (oLFS-300, three hundred pulses at 1 Hz, blue bar), induced stable LTD of optically evoked field synaptic field potentials (fEPSP, insets) only in the left hippocampus of anaesthetized rats pre-injected with A $\beta$ . This LTD required metabotropic glutamate 5 receptor (mGluR5) activation, being blocked by the antagonist MTEP. Modified from O’Riordan *et al.*, 2018 with permission. Values are mean $\pm$ SEM.

loidogenic proteins including tau and  $\alpha$ -synuclein. They can restore hippocampal LTP in an APP/PS1 mouse model even during an advanced stage of plaque formation (Martinez *et al.*, 2018).

Given the inherent stickiness of misfolded aggregates of proteins such as A $\beta$ <sub>o</sub>s, it is not surprising that they can bind to many physiologically important cellular sites. A $\beta$ <sub>o</sub>s have been shown to bind to synapses in an activity- and NMDAR-dependent manner (Deshpande *et al.*, 2009), but it is uncertain if intracellular or plasma membrane sites are the primary targets of synaptotoxic A $\beta$ , which is transported across membranes via a variety of carriers and also can form or link with ion channels within the membrane. Cellular prion protein, PrP, is perhaps the most established high affinity extracellular interacting protein for A $\beta$  oligomeric assemblies that inhibit LTP. In the presence of A $\beta$ <sub>o</sub>s PrP apparently acts as a co-receptor with type 5 metabotropic glutamate receptor (mGluR5), triggering a cascade of intracellular events that alter signalling and NMDAR

mechanisms that are mediated by the GluN2B-NMDAR subtype and regulate synaptic plasticity (Purro *et al.*, 2018). Activation of GluN2B NMDARs in the presence of A $\beta$  also promotes another synaptotoxic pathway that includes the downstream effector JACOB and nuclear CREB and results in reduction of LTP and synapses (Ronnicke *et al.*, 2011). At a circuit level, A $\beta$  preferentially enhances LTD of transmission at left CA3-CA1 apical synapses, presumably because the expression of mGluR5 and GluN2B in certain hippocampal pathways is lateralized (O’Riordan *et al.*, 2018) (Figure 1B, C). This lateralization of the synaptotoxic actions of A $\beta$  potentially may contribute to the pattern of brain circuit failure as AD progresses insidiously (Minkova *et al.*, 2017).

Interestingly, Wang *et al.* (2017) report that LTP deficits caused by the synaptic toxicity of soluble A $\beta$ <sub>o</sub>s and their binding to synapses require the presence of APP, thus indicating that APP has a role in AD pathogenesis beyond the generation of A $\beta$ .

## Protein Tau

Intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) are the other cardinal feature of AD. They are composed of aggregated hyperphosphorylated tau protein, a major microtubule (MT) associated protein in neurons, promoting axonal MT assembly and regulating MT structure and axonal transport. Human tau occurs in six isoforms, which include three or four MT-binding repeat domains (3R or 4R), and different N-terminal inserts (ON-, 1N-, or 2N-Tau). Under physiological conditions, 3R and 4R isoforms are in an equimolar ratio, tau is unfolded, highly soluble and primarily found in neuronal axons. Interestingly, functional deficits that are caused by aggregation of tau and the formation of NFTs are reversible to a certain extent, as shown in AD tau mouse models in which the expression of a human tau transgene was switched off for different periods of time (Polydoro et al., 2013; Sydow et al., 2011). We examined such a recovery of synaptic function by measuring LTP in double-transgenic mice with regulatable expression of a human transgene (Tau<sub>RD</sub>/ΔK280) that promotes tau aggregation by enhancing the propensity for β-structure (pro-aggregant mice) (Figure 2A, B) (Sydow et al., 2011). Promotion of the β-structure for 10 months resulted in a progressive pathology that led to the absence of LTP. Suppressing β-structure and aggregation (anti-aggregant mice), in contrast, even increased LTP relative to wild-type mice. Switching off the transgene expression for 4 months brought the potentiation in all transgene groups back to normal levels. The recovery of LTP in pro-aggregant mice was paralleled by clearance of human tau from aggregates and its replacement by mouse tau as well as a 50% recovery of the reduction in spine number caused by transgene expression [(Sydow et al., 2011); and unpublished data].

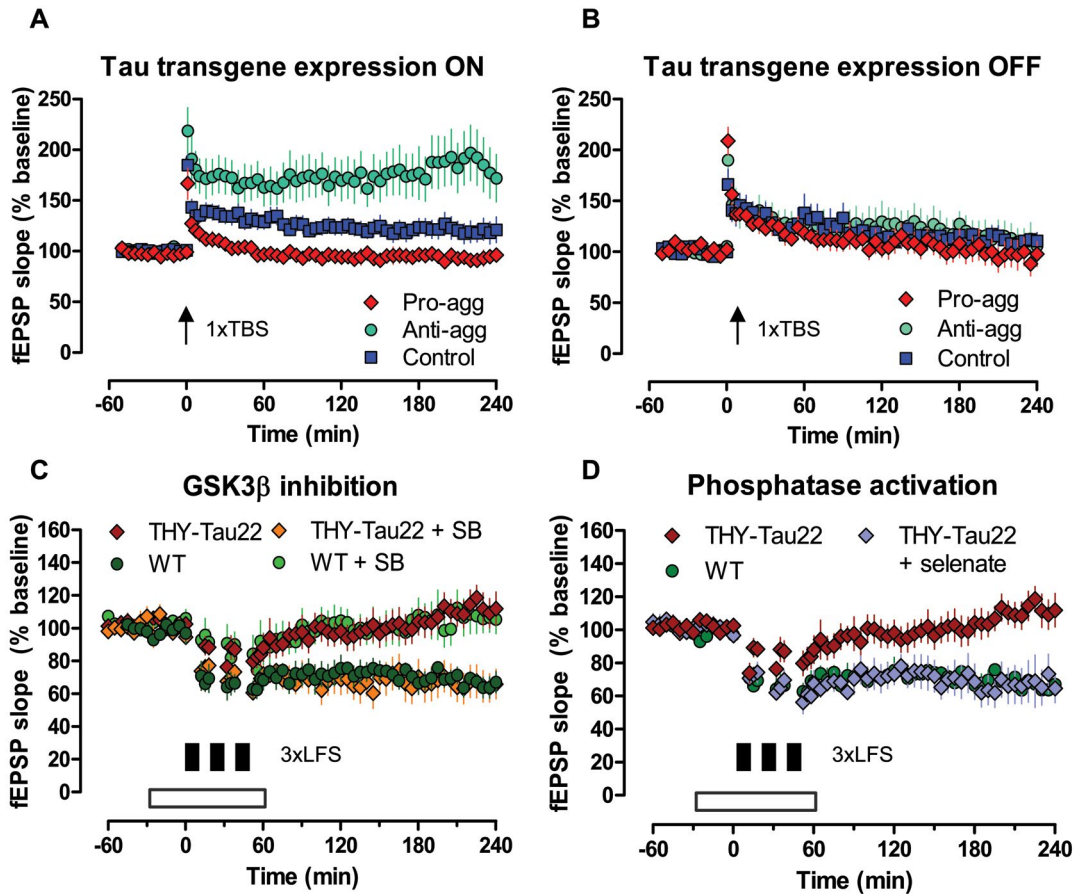
Although several post-translational tau modifications were found to be of pathological importance including acetylation and methylation, tau hyperphosphorylation remains a central pathophysiological trigger. Hyperphosphorylation leads to tau detachment from MTs and mis-sorting into the somatodendritic compartment and further into synaptic spines. The latter precedes synapse loss and is sufficient to cause deficits in LTP by impairing glutamate receptor trafficking or synaptic anchoring (Polanco et al., 2018). Hyperphosphorylation of tau is caused by a disturbed balance between tau-kinases and tau-phosphatases. We studied the importance of this balance in 10–12-month-old THY-Tau22 mice, a transgenic tau strain carrying the FTD-causing tau point mutations G272V and P301S in the human 4-R tau under the control of the Thy1.2 promoter (Ahmed et al., 2015) (Figure 2C, D). In these

studies, we found that LTD, not LTP, provided a sensitive indicator of deficits in synaptic function. Application of long trains of 2 Hz-stimulation, a protocol that generates equally robust LTD from young to very old non-transgenic mice (Ahmed et al., 2011), failed to induce LTD in the hippocampal CA1-region of Thy-Tau22 mice. This deficit was rescued by either applying an inhibitor of the major tau phosphorylating enzyme glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) or by promoting the activation of the main tau dephosphorylating enzyme protein phosphatase 2A (PP2A) using sodium selenate (Figure 2C, D). The former effect is an apparent paradox because the same concentration of the GSK3β inhibitor led, in agreement with earlier reports (Peineau et al., 2007), to a severe LTD deficit in non-transgenic control mice. The rescue of LTD in THY-Tau22 mice was achieved at an age where obvious signs of severe tauopathy and cognitive decline are present including prominent hyper- and abnormal phosphorylation of tau, strong somato-dendritic pathology and impaired memory (Schindowski et al., 2006; Van der Jeugd et al., 2011). These results support the conclusion that functional deficits, which are the result of alterations in phosphorylation homeostasis, can be normalized *in vitro* on a short time scale.

In addition to the processes mentioned above, hyperphosphorylated and aggregated tau can cause deficits in synaptic function by a number of other mechanisms. For instance, hyperphosphorylation of tau at certain residues causes a relocation of the axon initial segment which induces a more depolarized threshold for action potential initiation and reduces firing in hippocampal CA1 neurons. This, in turn can contribute to deficits in LTP induction (Hatch et al., 2017).

## Tau – minion or partner of Aβ?

The characteristic widespread tau pathology of AD defined by tau hyperphosphorylation, mislocalization and aggregation occurs several years after the appearance of amyloid plaques. This is concordant with the extended “amyloid cascade hypothesis” in which the accumulation of pathological forms of Aβ not only precedes the development of widespread tau pathology, but also drives it via multiple pathways, leading to neuronal dysfunction and neurodegeneration (Bloom, 2014; Lane et al., 2018). Strong evidence for such functional links came from studies which showed that tau is required for Aβ-mediated toxicity and synaptic plasticity disruption (Ittner et al., 2010; Roberson et al., 2007; Shipton et al., 2011). Whereas hippocampal



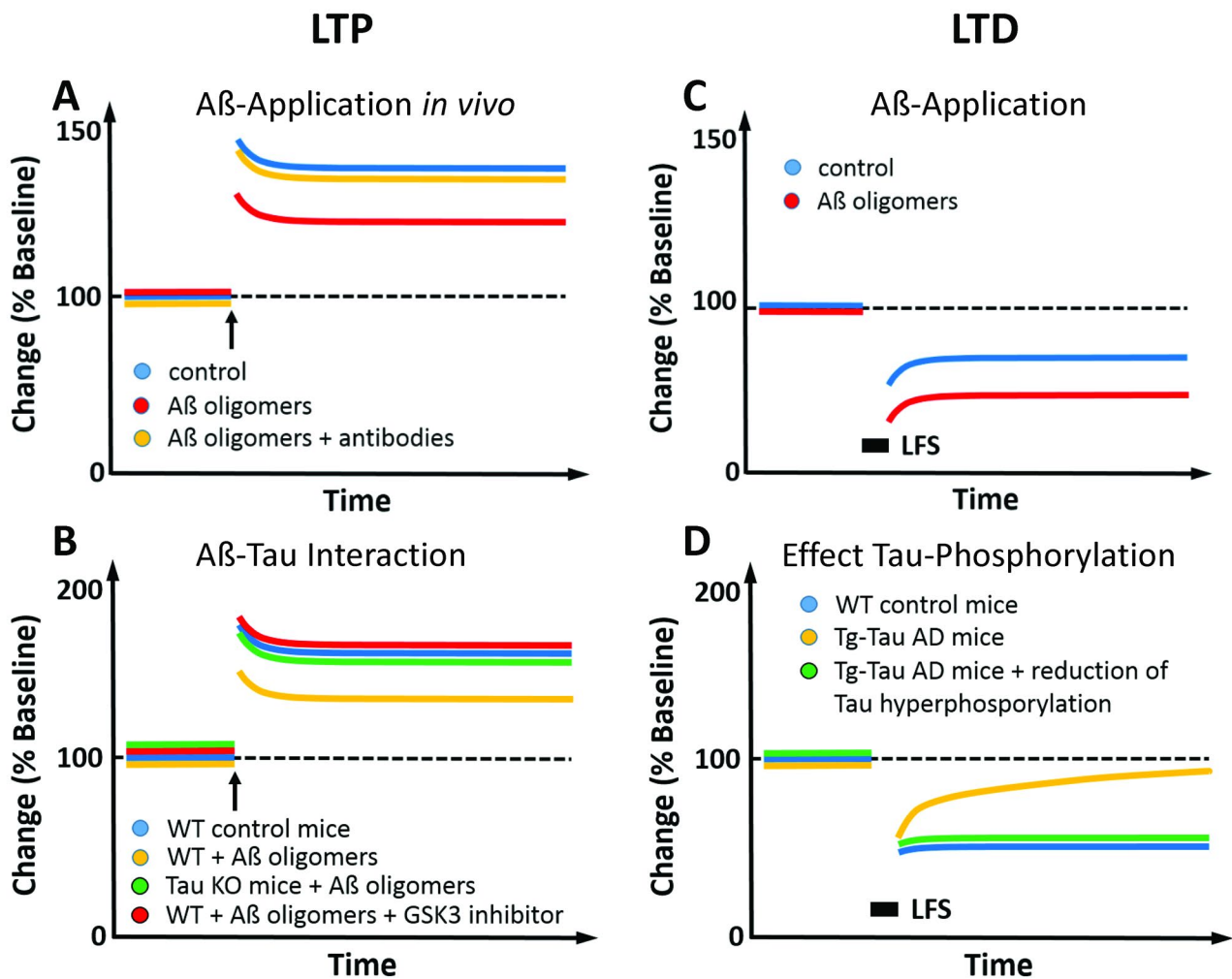
**Fig. 2:** Changes in tau conformation (A,B) and phosphorylation (C,D) result in accelerated pathology and functional decline that becomes overt as impaired LTP and LTD, respectively.

**A** Double-transgenic mice with regulatable expression of a human transgene (TauRD/ $\Delta$ K280) that promotes tau aggregation failed to express LTP when the transgene was switched on for 10 months. Double transgenic mice that expressed a transgene that prevents aggregation (anti-aggregant mice) showed even a stronger LTP. *Modified from Sydow et al., 2011 with permission.* **B** Switching off the transgene expression for 4 months thereafter brought the potentiation in all transgene groups back to normal levels. Note that a weak form of LTP was induced by 1xTBS that is very sensitive to functional disturbances. **C** Inhibition of the tau phosphorylating enzyme GSK3 $\beta$  by the selective inhibitor SB216763 reduces hyperphosphorylation and rescues impaired LTD in THY-Tau22 mice. Strikingly, LTD in WT mice was impaired by GSK3 inhibition. **D** Activation of tau dephosphorylating enzymes (here PP2A by sodium selenate) is an alternative way to reduce tau hyperphosphorylation and to rescue LTD in THY-Tau22 mice. This treatment had no effect on LTD in WT mice (data not shown). **C,D** *modified from Ahmed et al., 2015 with permission.*

LTP was severely impaired by A $\beta$  in control mice, the same treatment did not affect LTP in tau knockout mice. Moreover, blocking the A $\beta$ -induced increased phosphorylation of tau, using an inhibitor of GSK3, prevented the deleterious effect of A $\beta$  on LTP (Shipton et al., 2011). Thus, A $\beta$ -induced impairment of LTP requires the phosphorylation of tau.

Another example comes from research on the non-receptor tyrosine kinase Fyn, a component of the postsynaptic density (PSD) of excitatory synapses. Tau, in particular

hyperphosphorylated tau, binds Fyn and delivers it to the PSD and more specifically to the GluN2B subunit of the NMDAR. Here Fyn regulates GluN2B-mediated NMDAR surface expression and NMDAR-dependent synaptic currents, both processes that are central to synaptic plasticity. These actions of Fyn are antagonized by the tyrosine phosphatase STEP (Boehm, 2013). In the presence of A $\beta$ , Fyn appears to exacerbate A $\beta$ 's toxicity, by modulating NMDAR-dependent processes (Boehm, 2013).



**Fig. 3:** Schematic diagrams exemplifying how specific pathological features of AD affect LTP and LTD, respectively. **(A, B)** Examples from LTP studies *in vivo* **(A)** and *in vitro* **(B)**. **(C, D)** Examples from LTD studies *in vivo* **(C)** and *in vitro* **(C, D)**. For details, see the papers cited. **A** Intraventricular infusion of  $A\beta$ -fragments impairs LTP in the CA1-region *in vivo* (Cullen et al., 1997; Hu et al., 2018). **B** Protein Tau and hyperphosphorylation of Tau are required for the impairment of LTP by toxic  $A\beta$ -fragments.  $A\beta$  does not cause an LTP-deficit in Tau knock-out mice and in WT mice in which the hyperphosphorylation of Tau by  $A\beta$  is prevented by an inhibitor of the major Tau-phosphorylating enzyme GSK3 $\beta$  (Shipton et al., 2011). **C** Application of  $A\beta$ -oligomers enhances LTD *in vivo* (Kim et al., 2001) and *in vitro* (Li et al., 2009). **D** Reducing Tau hyperphosphorylation by either inhibition of the tau phosphorylating enzyme GSK3 $\beta$  or by promoting the activation of tau dephosphorylating enzymes (e. g. PP2A by sodium selenate) rescues impaired LTD in a Tg-Tau AD mouse model (Ahmed et al., 2015).

## Progression of AD pathology by transcellular spreading of $A\beta$ and tau

Recent research has established that aggregates of  $A\beta$  and tau are capable of transcellular propagation via synaptic and non-synaptic pathways thereby seeding  $A\beta$  and tau pathology, respectively, in recipient neurons in a prion-like fashion (Eisele and Duyckaerts, 2016; Mudher et al., 2017). For example, the propagation of tau along neuronal circuits was reported to cause pathological tau trans-

formations in the recipient region that lead to LTP deficits (Stancu et al., 2015)

Interestingly, there is evidence that amino-terminally truncated, pyroglutamylated (pE) forms of  $A\beta$  including  $A\beta$ 3(pE)-42 cause tau-dependent neuronal death and template-induced misfolding of  $A\beta$ 42 into structurally distinct low-n oligomers that propagate by a prion-like mechanism (Nussbaum et al., 2012). Pyroglutamylated  $A\beta$  3(pE)-42 induces synaptic dysfunction to a similar extent as  $A\beta$ 42 but by clearly different mechanisms which are NMDAR independent, but mediated by the glial release of the proinflammatory cytokines (Grochowska et al., 2017).



## Conclusion

Misfolded aggregation-prone A $\beta$  and tau drive cellular stress pathways that are also engaged by behavioural and inflammatory instigators of synaptic plasticity disruption shared with other brain diseases that may be comorbid with or precede AD. In AD, LTP and LTD have proven their sensitivity (i) to detect early presymptomatic deficits in synaptic function, (ii) to delineate the underlying mechanisms and (iii) to validate treatment strategies targeting synaptic proteins and circuits as the major locus of AD pathophysiology.

**Acknowledgement:** The authors thank David Blum (Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, France), Klaus Reymann (LIN Magdeburg, Germany) and An Schreurs (KU Leuven) for critical suggestions. D.B. has been supported by FWO-Vlaanderen (grants G.0327.08 and G.0D76.14), MJR by Science Foundation Ireland (14/IA/2571) and the Irish Health Research Board (HRA-POR-2015-1102).

## Glossary

<b>AD</b>	Alzheimer's disease
<b>A<math>\beta</math></b>	Amyloid $\beta$
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors
<b>APOE4</b>	Apolipoprotein E4
<b>CA1</b>	Cornu ammonis, subregion of the hippocampal formation
<b>CREB</b>	"cAMP response element-binding protein", cellular transcription factor
<b>fAD</b>	early familial (inherited) form of AD
<b>KO</b>	Knock-out
<b>loAD</b>	"late onset AD" – spontaneous form of AD with clinical symptoms becoming overt at higher age
<b>low-n A<math>\beta</math>Os</b>	A $\beta$ oligomers resulting from the aggregation of two or several A $\beta$ molecules
<b>LTP</b>	Long-term potentiation
<b>LTD</b>	Long-term depression
<b>NMDAR</b>	N-methyl-D-aspartate receptor
<b>fEPSP</b>	Excitatory postsynaptic field-potential
<b>FYN</b>	A Non-receptor tyrosine-protein kinase
<b>JACOB</b>	A neuronal protein
<b>FTD</b>	Frontotemporal Dementia
<b>GSK3<math>\beta</math></b>	Glycogen synthase kinase 3 $\beta$
<b>HFS</b>	brief high-frequency stimulation to induce LTP (typically 50–200Hz for 1s)
<b>i.c.v.</b>	intracerebroventricular; e. g. application of compounds directly into the ventricle
<b>LFS</b>	low-frequency stimulation to induce LTD (commonly 1–3 Hz for 5–15 min)
<b>mGluRs</b>	Metabotropic glutamate receptors
<b>MT</b>	Microtubule

<b>NFT</b>	Neurofibrillary tangles
<b>PP2A</b>	Protein phosphatase 2A
<b>PSD</b>	Postsynaptic density
<b>PSEN1</b>	Presenilin 1
<b>PSEN3</b>	Presenilin 2
<b>PrP</b>	Prion-Protein
<b>STEP</b>	A Tyrosine phosphatase
<b>Tau</b>	Protein Tau
<b>WT</b>	Wild type

## References

- Ahmed, T., Blum, D., Burnouf, S., Demeyer, D., Buee-Scherrer, V., D'Hooge, R., Buee, L., and Balschun, D. (2015). Rescue of impaired late-phase long-term depression in a tau transgenic mouse model. *Neurobiol Aging*. *36*, 730–739.
- Ahmed, T., Sabanov, V., D'Hooge, R., and Balschun, D. (2011). An N-methyl-D-aspartate-receptor dependent, late-phase long-term depression in middle-aged mice identifies no GluN2-subunit bias. *Neuroscience* *185*, 27–38.
- Audrain, M., Souchet, B., Alves, S., Fol, R., Viode, A., Haddjeri, A., Tada, S., Orefice, N. S., Josephine, C., Bemelmans, A.P., Delzescaux, T., Deglon, N., Hantraye, P., Akwa, Y., Becher, F., Billard, J.M., Potier, B., Dutar, P., Cartier, N., and Braudeau, J. (2017). betaAPP processing drives gradual tau pathology in an age-dependent amyloid rat model of Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex*. *18*, 1–18. doi: 10.1093/cercor/bhx260.
- Benilova, I., Karran, E., and De Strooper, B. (2012). The toxic Abeta oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes. *Nat. Neurosci.* *15*, 349–357.
- Bloom, G.S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* *71*, 505–508.
- Boehm, J. (2013). A 'danse macabre': tau and Fyn in STEP with amyloid beta to facilitate induction of synaptic depression and excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci.* *37*, 1925–1930.
- Chapman, P.F., White, G.L., Jones, M.W., Cooper-Blacketer, D., Marshall, V.J., Irizarry, M., Younkin, L., Good, M.A., Bliss, T.V., Hyman, B.T., Younkin, S.G., and Hsiao, K.K. (1999). Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat. Neurosci.* *2*, 271–276.
- 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.
- Cullen, W.K., Suh, Y.H., Anwyl, R., and Rowan, M.J. (1997). Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments. *Neuroreport*. *8*, 3213–3217.
- Deshpande, A., Kawai, H., Metherate, R., Glabe, C.G., and Busciglio, J. (2009). A role for synaptic zinc in activity-dependent Abeta oligomer formation and accumulation at excitatory synapses. *J. Neurosci.* *29*, 4004–4015.
- Dong, Z., Bai, Y., Wu, X., Li, H., Gong, B., Howland, J.G., Huang, Y., He, W., Li, T., and Wang, Y.T. (2013). Hippocampal long-term depression mediates spatial reversal learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology*. *64*, 65–73.
- Eisele, Y.S., and Duyckaerts, C. (2016). Propagation of A $\beta$  pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from

- experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol.* *131*, 5–25.
- Grochowska, K.M., Yuanxiang, P., Bar, J., Raman, R., Brugal, G., Sahu, G., Schweizer, M., Bikbaev, A., Schilling, S., Demuth, H.U., and Kreutz, M.R. (2017). Posttranslational modification impact on the mechanism by which amyloid-beta induces synaptic dysfunction. *EMBO Rep.* *18*, 962–981.
- Hatch, R.J., Wei, Y., Xia, D., and Gotz, J. (2017). Hyperphosphorylated tau causes reduced hippocampal CA1 excitability by relocating the axon initial segment. *Acta Neuropathol.* *133*, 717–730.
- Hu, N.W., Corbett G.T., Moore, S., Klyubin, S., O'Malley, T.T., Walsh, D.M., Livesey, F.J., and Rowan, M.J. (2018). Extracellular forms of A $\beta$  and tau from iPSC models of Alzheimer's disease disrupt synaptic plasticity. *Cell Rep.* *23*, 1932–1938.
- Iltner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van, E.J., Wolfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E., and Gotz, J. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* *142*, 387–397.
- Kemp, A., and Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci.* *30*, 111–118.
- Kim, J.H., Anwyl, R., Suh, Y.H., Djamgoz, M.B., and Rowan, M.J. (2001). Use-dependent effects of amyloidogenic fragments of (beta)-amyloid precursor protein on synaptic plasticity in rat hippocampus in vivo. *J. Neurosci.* *21*, 1327–1333.
- Koch, G., Di, L.F., Bonni, S., Ponzio, V., Caltagirone, C., and Martorana, A. (2012). Impaired LTP- but not LTD-Like Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients. *J. Alzheimers. Dis.* *31*, 593–599.
- Lane, C.A., Hardy, J., and Schott, J.M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* *25*, 59–70.
- Lee, S.J., Nam, E., Lee, H.J., Savelieff, M.G., and Lim, M.H. (2017). Towards an understanding of amyloid-beta oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem. Soc. Rev.* *46*, 310–323.
- Levites, Y., O'Nuallain, B., Puligedda, R.D., Ondrejcek, T., Adekar, S.P., Chen, C., Cruz, P.E., Rosario, A.M., Macy, S., Mably, A.J., Walsh, D.M., Vidal, R., Solomon, A., Brown, D., Rowan, M.J., Golde, T.E., and Dessain, S.K. (2015). A human monoclonal IgG that binds abeta assemblies and diverse amyloids exhibits anti-amyloid activities in vitro and in vivo. *J. Neurosci.* *35*, 6265–6276.
- Li, S., Hong, S., Shepardson, N.E., Walsh, D.M., Shankar, G.M., and Selkoe, D. (2009) Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron.* *62*, 788–801.
- Ludewig, S., and Korte, M. (2017). Novel Insights into the Physiological Function of the APP (Gene) Family and Its Proteolytic Fragments in Synaptic Plasticity. *Front Mol. Neurosci.* *9*:161. doi: 10.3389/fnmol.2016.00161.
- Luscher, C., and Malenka, R.C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* *4*, a005710
- Martinez, H.A., Urbanke, H., Gillman, A.L., Lee, J., Ryazanov, S., Agbemenyah, H.Y., Benito, E., Jain, G., Kaurani, L., Grigorian, G., Leonov, A., Rezaei-Ghaleh, N., Wilken, P., Arce, F.T., Wagner, J., Fuhrman, M., Caruana, M., Camilleri, A., Vassallo, N., Zweckstetter, M., Benz, R., Giese, A., Schneider, A., Korte, M., Lal, R., Griesinger, C., Eichele, G., and Fischer, A. (2018). The diphenylpyrazole compound anle138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol. Med.* *10*, 32–47.
- Minkova, L., Habich, A., Peter, J., Kaller, C.P., Eickhoff, S.B., and Kloppel, S. (2017). Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* *38*, 5890–5904.
- Mudher, A., Colin, M., Dujardin, S., Medina, M., Dewachter, I., Naini, S.M.A., Mandelkow, E.M., Mandelkow, E., Buee, L., Goedert, M., and Brion, J.P. (2017). What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropathol. Commun.* *5*:99 doi: 10.1186/s40478-017-0488-7
- Nussbaum, J.M., Schilling, S., Cynis, H., Silva, A., Swanson, E., Wangsanut, T., Tayler, K., Wiltgen, B., Hatami, A., Ronicke, R., Reymann, K., Hutter-Paier, B., Alexandru, A., Jagla, W., Graubner, S., Glabe, C.G., Demuth, H.U., and Bloom, G.S. (2012). Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid-beta. *Nature.* *485*, 651–655.
- O'Riordan K, Hu NW, and Rowan MJ (2018). A $\beta$  facilitates LTD at Schaffer collateral synapses preferentially in the left hippocampus. *Cell Rep.* *22*, 2053–2065.
- Overk, C.R., and Masliah, E. (2014). Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem. Pharmacol.* *88*, 508–516.
- Palmeri, A., Ricciarelli, R., Gulisano, W., Rivera, D., Rebosio, C., Calcagno, E., Tropea, M.R., Conti, S., Das, U., Roy, S., Pronzato, M.A., Arancio, O., Fedele, E., and Puzzo, D. (2017). Amyloid-beta peptide is needed for cGMP-induced long-term potentiation and memory. *J. Neurosci.* *37*, 6926–6937.
- Peineau, S., Taghibiglou, C., Bradley, C., Wong, T.P., Liu, L., Lu, J., Lo, E., Wu, D., Saule, E., Bouschet, T., Matthews, P., Isaac, J.T., Bortolotto, Z.A., Wang, Y.T., and Collingridge, G.L. (2007). LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron* *53*, 703–717.
- Polanco, J.C., Li, C., Bodea, L.G., Martinez-Marmol, R., Meunier, F.A., and Gotz, J. (2018). Amyloid-beta and tau complexity – towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat. Rev. Neurol.* *14*, 22–39.
- Polydoro, M., de, C.A., Suarez-Calvet, M., Sanchez, L., Kay, K.R., Nicholls, S.B., Roe, A. D., Pitstick, R., Carlson, G.A., Gomez-Isla, T., Spire-Jones, T.L., and Hyman, B.T. (2013). Reversal of neurofibrillary tangles and tau-associated phenotype in the rTgTauEC model of early Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* *33*, 13300–13311.
- Purro, S.A., Nicoll, A.J., and Collinge, J. (2018). Prion protein as a toxic acceptor of Amyloid-beta oligomers. *Biol. Psychiatry.* *83*, 358–368.
- Qi, Y., Klyubin, I., Harney, S.C., Hu, N., Cullen, W.K., Grant, M.K., Steffen, J., Wilson, E.N., Do, C.S., Remy, S., Fuhrmann, M., Ashe, K.H., Cuellar, A.C., and Rowan, M.J. (2014). Longitudinal testing of hippocampal plasticity reveals the onset and maintenance of endogenous human A $\beta$ -induced synaptic dysfunction in individual freely behaving pre-plaque transgenic rats: rapid reversal by anti-A $\beta$  agents. *Acta Neuropathol. Commun.* *2*:175. doi: 10.1186/s40478-014-0175-x.
- Roberson, E.D., Scarce-Levie, K., Palop, J.J., Yan, F., Cheng, I.H., Wu, T., Gerstein, H., Yu, G.Q., and Mucke, L. (2007). Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science.* *316*, 750–754.

- Ronicke, R., Mikhaylova, M., Ronicke, S., Meinhardt, J., Schroder, U.H., Fandrich, M., Reiser, G., Kreutz, M.R., and Reymann, K.G. (2011). Early neuronal dysfunction by amyloid beta oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Neurobiol. Aging* 32, 2219–2228.
- Sasaguri, H., Nilsson, P., Hashimoto, S., Nagata, K., Saito, T., De, S.B., Hardy, J., Vassar, R., Winblad, B., and Saido, T.C. (2017). APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J.* 36, 2473–2487.
- Schindowski, K., Bretteville, A., Leroy, K., Begard, S., Brion, J.P., Hamdane, M., and Buee, L. (2006). Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *Am. J. Pathol.* 169, 599–616.
- Scullion, S.E., Barker, G.R.I., Warburton, E.C., Randall, A.D., and Brown, J.T. (2018). Muscarinic Receptor-Dependent Long Term Depression in the Perirhinal Cortex and Recognition Memory are Impaired in the rTg4510 Mouse Model of Tauopathy. *Neurochem.Res.* doi: 10.1007/s11064-018-2487-x. [Epub ahead of print]
- Shipton, O.A., Leitz, J.R., Dworzak, J., Acton, C.E., Tunbridge, E.M., Denk, F., Dawson, H.N., Vitek, M.P., Wade-Martins, R., Paulsen, O., and Vargas-Caballero, M. (2011). Tau protein is required for amyloid {beta}-induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.* 31, 1688–1692.
- Stancu, I.C., Vasconcelos, B., Ris, L., Wang, P., Villers, A., Peeraer, E., Buist, A., Terwel, D., Baatsen, P., Oyelami, T., Pierrot, N., Casteels, C., Bormans, G., Kienlen-Campard, P., Octave, J.N., Moechars, D., and Dewachter, I. (2015). Templated misfolding of Tau by prion-like seeding along neuronal connections impairs neuronal network function and associated behavioral outcomes in Tau transgenic mice. *Acta Neuropathol.* 129, 875–894.
- Sydow, A., Van der Jeugd, A., Zheng, F., Ahmed, T., Balschun, D., Petrova, O., Drexler, D., Zhou, L., Rune, G., Mandelkow, E., D'Hooge, R., Alzheimer, C., and Mandelkow, E.M. (2011). Tau-induced defects in synaptic plasticity, learning, and memory are reversible in transgenic mice after switching off the toxic tau mutant. *J. Neurosci.* 31, 2511–2525.
- Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., Hansen, L.A., and Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 30, 572–580.
- Van der Jeugd, A., Ahmed, T., Burnouf, S., Belarbi, K., Hamdane, M., Grosjean, M.E., Humez, S., Balschun, D., Blum, D., Buee, L., and D'Hooge, R. (2011). Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission. *Neurobiol. Learn. Mem.* 95, 296–304.
- Wang, Z., Jackson, R.J., Hong, W., Taylor, W.M., Corbett, G.T., Moreno, A., Liu, W., Li, S., Frosch, M.P., Slutsky, I., Young-Pearse, T., Spires-Jones, T.L., and Walsh, D.M. (2017). Human brain-derived Aβ oligomers bind to synapses and disrupt synaptic activity in a manner that requires APP. *J. Neurosci.* 37, 11947–11966.
- Welzel, A.T., Maggio, J.E., Shankar, G.M., Walker, D.E., Ostaszewski, B.L., Li, S., Klyubin, I., Rowan, M.J., Seubert, P., Walsh, D.M., and Selkoe, D.J. (2014). Secreted amyloid beta-proteins in a cell culture model include N-terminally extended peptides that impair synaptic plasticity. *Biochemistry.* 53, 3908–3921.
- Willem, M., Tahirovic, S., Busche, M.A., Ovsepien, S.V., Chafai, M., Kootar, S., Hornburg, D., Evans, L.D., Moore, S., Daria, A., Hampel, H., Muller, V., Giudici, C., Nuscher, B., Wenninger-Weinzierl, A., Kremmer, E., Heneka, M.T., Thal, D.R., Giedraitis, V., Lannfelt, L., Muller, U., Livesey, F.J., Meissner, F., Herms, J., Konnerth, A., Marie, H., and Haass, C. (2015).  $\eta$ -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature.* 526, 443–447.
- Yang, T., Li, S., Xu, H., Walsh, D.M., and Selkoe, D.J. (2017). Large soluble oligomers of Amyloid beta-protein from Alzheimer brain are far less neuroactive than the smaller oligomers to which they dissociate. *J. Neurosci.* 37, 152–163.

**Article note:** German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0063>

## Bionotes



### Detlef Balschun

Brain & Cognition, Faculty of Psychology and Educational Sciences and Leuven Research Institute for Neuroscience & Disease (LIND), Katholieke Universiteit Leuven Leuven Belgium  
E-Mail: [detlef.balschun@kuleuven.be](mailto:detlef.balschun@kuleuven.be)

Detlef Balschun studied Biology und Physiology at the Martin-Luther-University Halle-Wittenberg (MLU) and obtained his PhD in 1984. Thereafter he worked as Principal investigator at the Institute for Zoology of the MLU until 1991. In 1992 he moved to the Institute for Neurobiology Magdeburg, where he examined mechanisms of synaptic plasticity (long-term potentiation and long-term depression). In 2002 he habilitated at the Otto-von-Guericke-University in this field and in 2005 he was appointed to a professorship at the University of Leuven in Belgium. Central topic of his group there is the investigation of different forms of synaptic plasticity in the hippocampus and prefrontal cortex and their application to early stages of psychiatric and neurodegenerative diseases.



### Michael J. Rowan

Department of Pharmacology & Therapeutics and Trinity College Institute of Neuroscience Trinity College Dublin 2 Ireland  
E-Mail: [mrowan@tcd.ie](mailto:mrowan@tcd.ie)

Michael J. Rowan studied for his B.Sc. at University College Dublin and his Ph.D. at Trinity College Dublin, where he became a lecturer in 1989. He is Professor of Neuropharmacology (2007) and a principal investigator in Trinity College Institute of Neuroscience. His research focuses on synaptic plasticity in health and disease, especially models of Alzheimer's disease.



## Übersichtsartikel

Elke Edelmann\* und Volkmar Leßmann\*

# Die Analyse synaptischer Plastizität auf Einzelzellebene mit Hilfe der STDP

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0064>

**Zusammenfassung:** Mithilfe des **Patch clamp-Verfahrens** können die molekularen Prozesse, die der Langzeitpotentierung (LTP) und der Langzeitdepression (LTD) zugrunde liegen, auf der Ebene eines einzelnen postsynaptischen Neurons (Nervenzelle) in akut isolierten Gehirnschnitten untersucht werden. Über die in der Ableitelektrode enthaltene Pipettenlösung können dabei Inhibitoren intrazellulärer Prozesse in das postsynaptische Neuron eingebracht werden, um so die an der synaptischen Plastizität beteiligten Signalwege zu identifizieren. Zur Untersuchung der synaptischen Plastizität wurden in den letzten Jahren zunehmend Protokolle herangezogen, die durch eine minimale Anzahl von synaptischen Stimulationen mit niedriger Frequenz robuste LTP oder LTD auslösen. Zu diesen Stimulationsmustern gehört die sogenannte **Spike timing-dependent plasticity** (STDP). Sie kann durch wiederholtes nahezu gleichzeitiges Feuern von Aktionspotenzialen (APs) im präsynaptischen und im nachgeschalteten postsynaptischen Neuron induziert werden, wenn diese APs mit einer kurzen zeitlichen Verzögerung von ca. 5–20 ms ausgelöst werden. Während „Vorwärtsparungen“ mit kurzem positiven Zeitversatz (erst prä- dann postsynaptisches AP) LTP auslösen, führt „Rückwärtsparung“ (erst post- dann präsynaptisches AP) zu LTD. Zusätzlich zur Abfolge (vorwärts oder rückwärts) und der zeitlichen Verzögerung der APs, ist die Wirkung von neuromodulatorischen Transmittern (z. B. Dopamin, Acetylcholin, Noradrenalin) und die synaptische Freisetzung von intrazellulären Mediatoren der synaptischen Plastizität (z. B. BDNF, Endocannabinoide) kritisch an der Regulation von

STDP-Protokollen beteiligt. In diesem Übersichtsartikel fokussieren wir uns auf die Rolle dieser Mediatoren und Modulatoren bei durch STDP ausgelösten synaptischen Plastizitätsphänomenen.

**Schlüsselwörter:** Hippokampus, Spike timing-dependent plasticity, Dopamin, BDNF, Endocannabinoide

## Einleitung

Es wird angenommen, dass Gedächtnisspuren durch zeitlich korreliertes Feuern von APs in einer Gruppe wechselseitig miteinander verbundener Neurone eines synaptischen Netzwerkes gebildet werden. Durch LTP oder LTD können bestimmte synaptische Verbindungen des Netzwerkes entweder verstärkt oder abgeschwächt werden und legen so die Anzahl und die Reihenfolge des Feuerns von APs in den synaptisch verknüpften Neuronen fest. Verschiedene Neuronentypen (erregende und hemmende) sind an diesem aktivitätsabhängigen Netzwerkprozess beteiligt und tragen mit ihren spezifischen Funktionen zum finalen „Erinnerungsbild“ (**Engramm**) bei (zu Grundlagen der LTP siehe Eingangskapitel). Um die genaue Funktion der unterschiedlichen Zelltypen bei der Gedächtnisbildung zu verstehen, ist es notwendig, synaptische Plastizitätsmechanismen auf der Ebene einzelner Zellen zu untersuchen. LTP kann dabei mit verschiedenen Protokollen ausgelöst werden, die auf hochfrequenter synaptischer Aktivierung (z. B. 100 Hz für mehrere Sekunden) oder auf künstlich herbeigeführter langanhaltender postsynaptischer Depolarisation beruhen (vgl. Meis et al., 2012; Schildt et al., 2013, Edelmann et al., 2014). LTD dagegen wird experimentell typischerweise durch eine langanhaltende niederfrequente (1 Hz) synaptische Stimulation (>500 Wiederholungen über 15 min) induziert. Obwohl die so ausgelösten Prozesse exzellente Modelle zur Untersuchung synaptischer Plastizität darstellen, treten solch langanhaltende und sehr robuste Aktivitätsmuster nur sehr selten unter physiologischen Bedingungen *in vivo* auf. Im Gegensatz dazu kann die STDP sowohl LTP als auch LTD durch niederfrequente Paarung einer relativ

\***Korrespondenzautoren:** Volkmar Leßmann, Otto-von-Guericke-Universität, Medical Faculty, Institute of Physiology, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg; Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, E-Mail: lessmann@med.ovgu.de, URL: [www.iphy.ovgu.de/](http://www.iphy.ovgu.de/)  
Elke Edelmann, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Institut für Physiologie, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg; Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, E-Mail: [elke.edelmann@med.ovgu.de](mailto:elke.edelmann@med.ovgu.de), URL: [www.iphy.ovgu.de/](http://www.iphy.ovgu.de/)

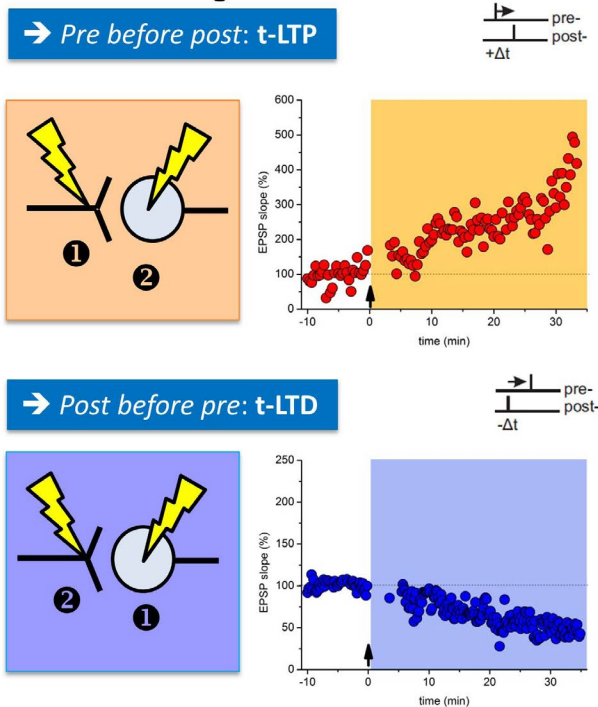
geringen Anzahl von APs in prä- und postsynaptischen Neuronen auslösen (Markram et al., 1997; Bi und Poo, 1998; Campanac und Debanne, 2008). Diese elektrischen Aktivitätsmuster ähneln Rhythmen, die unter anderem im Hippokampus während Lernprozessen *in vivo* zu beobachten sind (vgl. z. B. Otto et al., 1991). Es erscheint deshalb sinnvoll, die zellulären Mechanismen der eingangs beschriebenen Standard-LTP- und LTD-Modelle mit den entsprechenden Resultaten von STDP-Experimenten zu vergleichen, um Gemeinsamkeiten zu identifizieren.

STDP wurde nicht nur im Hippokampus, sondern auch in vielen anderen Gehirnregionen beobachtet. STDP kann die synaptische Transmissionsstärke von erregenden und hemmenden Synapsen beeinflussen, und sie ist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu beobachten (vgl. Übersichtsartikel

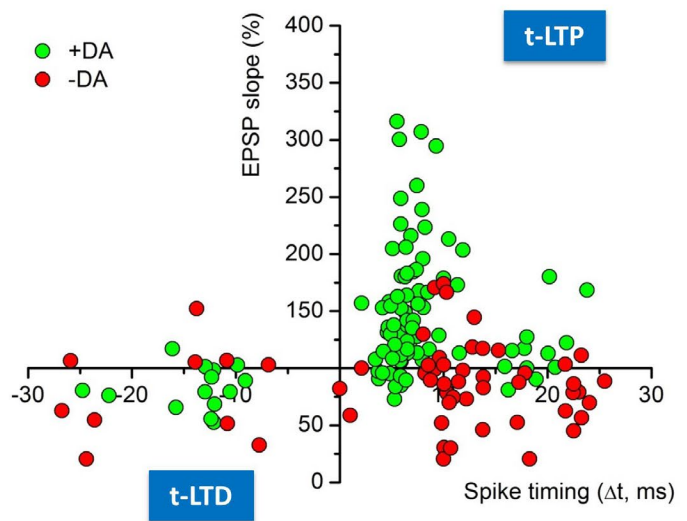
Bi und Poo, 2001; Caporale und Dan, 2008; Markram et al., 2011; Feldman, 2012).

An erregenden, glutamatergen Synapsen kann STDP durch fast simultane Aktivierung des prä- und des postsynaptischen Neurons induziert werden. „Vorwärtspaarung“ mit kurzem positiven zeitlichen Versatz (d. h. das präsynaptische Neuron feuert vor dem postsynaptischen Neuron,  $\Delta t = +5$  bis  $+20$  ms) führt zur zeitabhängigen LTP (engl. t-LTP), während „Rückwärtspaarungen“ mit kurzem zeitlichen negativen Versatz (postsynaptisches Neuron feuert vor dem präsynaptischen Neuron,  $\Delta t = -5$  bis  $-20$  ms; vgl. **Abb. 1**) zu t-LTD führt. T-LTP und t-LTD können entweder durch Veränderung der postsynaptischen Empfindlichkeit (z. B. bei t-LTP: Einbau zusätzlicher, bei t-LTD:

**A: STDP-Paradigma**



**B: STDP in An- bzw. Abwesenheit von Dopamin**



**Abb. 1:** Messung von Spike timing-dependent plasticity (STDP) in akut isolierten Schnitten des Hippokampus in An- bzw. Abwesenheit von endogenem Dopamin

A: STDP kann in akuten Hippokampuschnitten an Schaffer-Kollaterale-CA1 Synapsen mit der *Patch clamp*-Technik untersucht werden. Um t-LTP zu induzieren (orange), werden *pre before post*-Paarungen mit kurzem Zeitintervall ausgelöst. Das Axon des präsynaptischen Neurons wird dabei durch eine extrazelluläre Stimulation der Schaffer-Kollateralen (①) zum Feuern eines AP gebracht, im postsynaptischen Neuron werden Aktionspotenziale über die *Patch pipette* am Soma ausgelöst (②). T-LTD kann durch *post before pre*-Paarungen ausgelöst werden (②→①, blaue Box). B: Grafische Darstellung der Ergebnisse verschiedener t-LTP- und t-LTD-Versuche einzelner Zellen in Abhängigkeit des zeitlichen Versatzes ( $\Delta t$ , ms; *spike timing*: Zeit zwischen prä- und postsynaptischer Aktivierung). Geschlossene Symbole zeigen t-LTP und t-LTD Ergebnisse von einzelnen Patch Clamp-Experimenten bei Vorhandensein von Dopamin (grüne Symbole) oder in Abwesenheit von Dopamin (rote Symbole). Die typische asymmetrische und bidirektionale STDP-Kurve mit t-LTP und t-LTD kann nur in Gegenwart von Dopamin beobachtet werden. Längere Zeitintervalle ( $>20$ ms) führen zu einer Abschwächung der t-LTP (für Vorwärtspaarungen) und der t-LTD (für Rückwärtspaarungen) auch in der Anwesenheit von Dopamin.

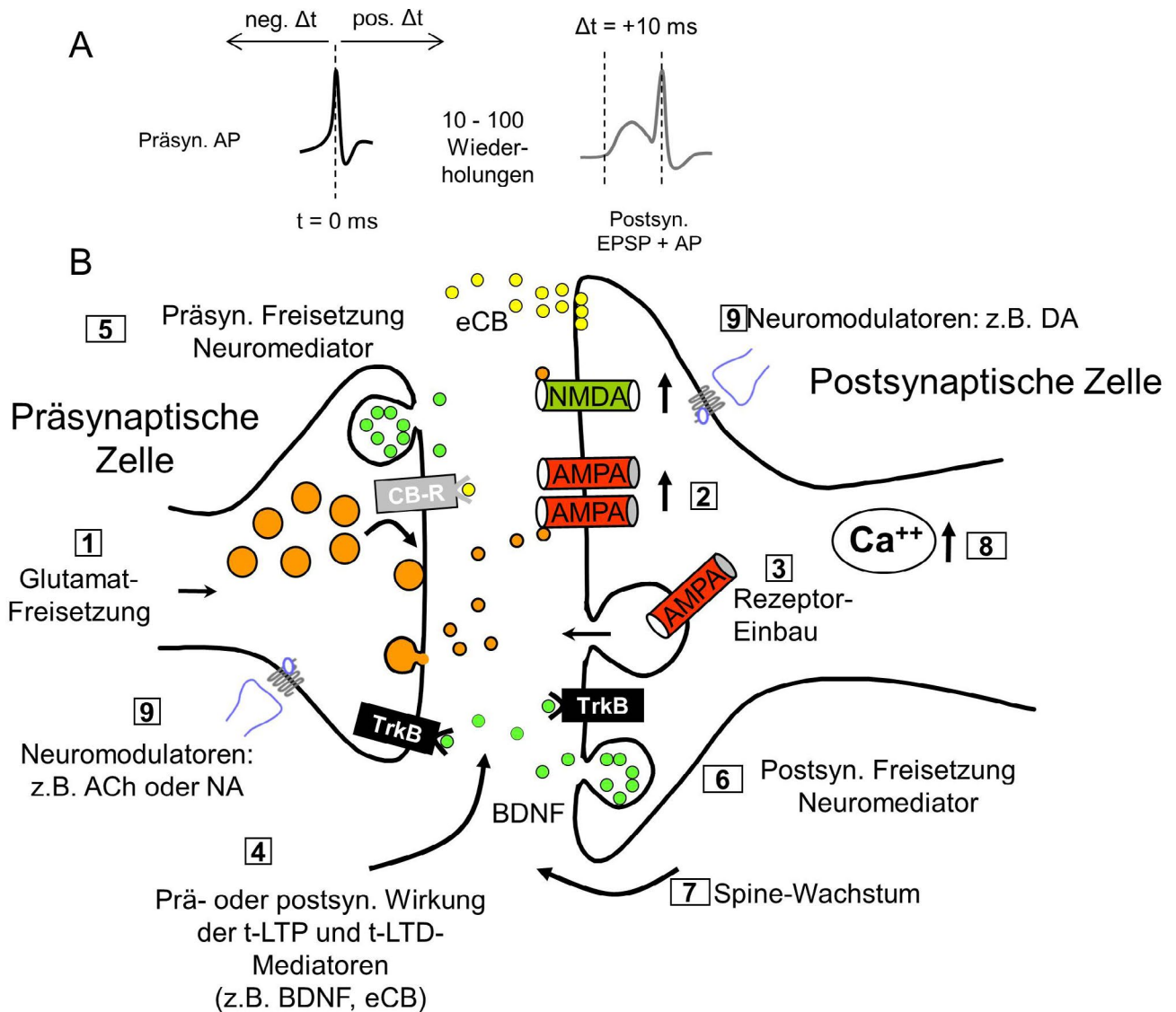
Wegnahme vorhandener Glutamat-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran) oder durch erleichterte (bei t-LTP) bzw. verminderte Transmitterfreisetzung (bei t-LTD) aus der Präsynapse verwirklicht werden. Eine Verlängerung der zeitlichen Verzögerung zwischen prä- und postsynaptischer Aktivierung führt zu einer raschen Abnahme der t-LTP oder t-LTD Amplitude (vgl. **Abb. 1**). Schon eine geringfügige Abwandlung des STDP-Protokolls (z. B. hinsichtlich der Anzahl der prä- und postsynaptischen Aktivierungen oder dem Wert für  $\Delta t$ ) kann die Effizienz und den Mechanismus der Expression der t-LTP oder t-LTD gravierend verändern (siehe **Abb. 2**). Hieraus resultiert eine Fülle an Möglichkeiten zur Erzeugung synaptischer Verstärkungen oder Abschwächungen mittels STDP (vgl. Edelman et al., 2015; Costa et al., 2017). Auf der Ebene eines einzelnen Neurons bedeutet dies, dass unterschiedliche präsynaptische Eingänge (bestehend aus jeweils 5–10 ultrastrukturellen Synapsen) eines Neurons (mit insgesamt bis zu 10.000 Synapsen) zu mehreren Gedächtnisspuren beitragen können, die durch jeweils andere Gruppen synchron aktivierter Neurone eines Netzwerkes repräsentiert werden. Ein einzelnes Neuron kann zur Integration in verschiedene solcher synchronisiert feuernder Sub-Netzwerke durch LTP- oder LTD-Prozesse an bestimmten synaptischen Eingängen herangezogen werden (**Abb. 3**). In dieser Hinsicht sind also individuelle Neurone integraler Bestandteil mehrerer Gedächtnisspuren, die innerhalb eines neuronalen Netzwerks durch synchrones Feuern verschiedener Subgruppen von Neuronen abgelegt werden können. Dieser Mechanismus erklärt die enorme Speicherkapazität des Hippokampus und anderen Hirnareale (vgl. Edelman et al., 2017).

Sowohl Acetylcholin (ACh) sekretierende Neurone aus dem Nucleus basalis Meynert (NBM), als auch Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) sekretierende Neurone aus verschiedenen Mittelhirnkernen, wie dem Locus coeruleus (LC) oder dem ventralen tegmentalen Areal (VTA) projizieren mit ihren Axonen in den Hippokampus und regulieren dort die Effizienz von t-LTP und t-LTD. Diese neuromodulatorischen Transmitter (**Neuromodulatoren**) sind extrazelluläre Botenstoffe, die u. a. auch in der Nähe von glutamatergen Neuronen freigesetzt werden und die Effizienz der t-LTP- oder t-LTD über prä- oder postsynaptische Mechanismen beeinflussen. Im Gegensatz dazu können **Neuromediatoren** wie Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Stickstoffmonoxid (NO) oder Endocannabinoide (eCBs) in prä- oder postsynaptischen glutamatergen Synapsen selber produziert und als Antwort auf den LTP- oder LTD-Stimulus sezerniert werden. Solche Neuromediatoren initiieren dann prä- und/oder postsynaptische Prozesse,

die die Generierung von LTP oder LTD ermöglichen. Gemeinsam regulieren Neuromodulatoren und Neuromediatoren somit die Ausbildung synaptischer Plastizität sowohl auf Netzwerkniveau, als auch auf der Ebene einzelner Synapsen einer Zelle. Für STDP wurde gezeigt, dass entweder ein konstanter Tonus oder eine phasische Erhöhung der Konzentration von Neuromodulatoren im extrazellulären Raum t-LTP und t-LTD regulieren (z. B. Zhang et al., 2009; Lisman et al., 2010; Edelman und Lessmann, 2011). Während einige Neuromodulatoren das Auftreten von t-LTP begünstigen, unterstützen andere Neuromodulatoren die t-LTD (vgl. Huang et al., 2012). Interessanterweise können diese Neuromodulatoren t-LTP oder t-LTD auch pro- oder retroaktiv beeinflussen. Wird das entsprechende neuromodulatorische System z. B. kurzfristig und transient vor der eigentlichen STDP-Induktion aktiviert (proaktive Wirkung; Huang und MacNamara, 2012), wird die Entstehung und der Erhalt der t-LTP erleichtert. In ähnlicher Weise führt die Freisetzung eines Neuromodulators mehrere Minuten nach dem STDP-Stimulus an einer Synapse (retroaktive Wirkung) ebenfalls zu einer verbesserten t-LTP (Brzosko et al., 2015). Diese neuromodulatorischen Prozesse werden häufig als eine „Plastizität höherer Ordnung“ oder „Metaplastizität“ bezeichnet (Abraham 2008). Vergleichbare pro- und retroaktive Wirkungen von Neuromodulatoren konnten auch in Lernversuchen *in vivo* beobachtet werden (z. B. Kempadoo et al., 2016; Takeuchi et al., 2016; Moncada, 2017). Es erscheint daher plausibel anzunehmen, dass die oben beschriebenen zellulären Mechanismen der Metaplastizität ein verändertes Lernvermögen bedingen.

## Der Einfluss von Dopamin auf STDP

Es ist seit Langem bekannt, dass Dopamin (DA) synaptische Plastizität im Hippokampus moduliert (Frey et al., 1991; Huang und Kandel, 1995; zusammengefasst in Edelman und Lessmann, 2018). Die DA-Wirkung wird dabei durch verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (D1- bzw. D2-Rezeptoren) des prä- oder postsynaptischen Neurons vermittelt (z. B. Yao et al., 2008, Tritsch und Sabatini, 2012). Die Aktivierung von D1-Rezeptoren führt u. a. zu einer Stimulation des cAMP/PKA-Signalwegs, wohingegen D2-Rezeptoren den cAMP/PKA – Signalweg hemmen (Beaulieu und Gainetdinov, 2012). Durch die Aktivierung unterschiedlicher DA-Rezeptor-gekoppelter Signalwege kann DA verschiedene t-LTP-Formen, die durch unterschiedliche Protokolle induziert werden, unterstützen (Zhang et al., 2009; Edelman und Lessmann, 2011, 2013;



**Abb. 2:** Prä- und Postsynaptische Effekte in t-LTP und t-LTD

A: Typisches STDP-Paradigma für die Induktion von t-LTP. B: Die Zahlen beziehen sich auf die molekularen Mechanismen der prä- oder postsynaptischen Veränderungen während t-LTP oder t-LTD. Präsynaptische Effekte: Erhöhte oder verminderte Freisetzung von Glutamat (1). Postsynaptische Effekte: vermehrte/verminderte AMPA-Rezeptorfunktion (2) oder veränderter AMPA-Rezeptor-Einbau (3). LTP/LTD-Induktion durch aktivitätsabhängige Sekretion von Neurotransmittern (4)(5)(6). Spine-Wachstum (7). Zentrale Rolle des postsynaptischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstiegs für die Induktion von t-LTP oder t-LTD (8). Die Sekretion von Neurotransmittern, die relativ weit entfernt von der untersuchten Synapse stattfindet (*Volume transmission*), kann das Auslösen von t-LTP oder t-LTD begünstigen (9). Minimale Änderungen der Wiederholungen synaptischer Stimulationen oder im zeitlichen Versatz zwischen prä- und postsynaptischen APs haben starken Einfluss auf die Lokalisation (prä- oder postsynaptisch) der Expression von t-LTP oder t-LTD, und auf die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen.

vgl. **Abb. 1**). Ob dabei bestimmte t-LTP-Formen nur durch D1- oder D2-Rezeptoren oder aber durch gleichzeitige Aktivierung beider Rezeptorsysteme zusammen unterstützt werden, ist derzeit noch unklar. Im Gegensatz zum gut dokumentierten Effekt der DA-Sekretion auf synaptische Plastizität, wird sowohl das Ursprungsgebiet der dopa-

minergen Axone (z. B. VTA, LC) als auch die Verteilung dieser DA-Fasern auf die verschiedenen Subregionen (z. B. CA1, Stratum radiatum, Stratum oriens, CA3) entlang der longitudinalen Achse des Hippokampus noch sehr kontrovers diskutiert (vgl. Übersichtsartikel Edelmann und Lessmann, 2018).



## STDP und Endocannabinoide

Endocannabinoide (eCBs; körpereigene Lipidmediatoren) sind bedeutsame Regulatoren für die Netzwerkaktivität im Hippokampus. Ursprünglich wurden eCBs als Neuromediatoren identifiziert, die nach langanhaltender Depolarisation  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängig von postsynaptischen Strukturen glutamaterger Neurone freigesetzt werden. Folgerichtig können eCBs auch als sogenannte retrograde Botenstoffe auf das präsynaptische Neuron wirken und dort – je nach Typ der Synapse – entweder die Transmittersekretion GABAerger Interneurone oder glutamaterger Neurone reduzieren (Ohno-Shosaku et al., 2002; siehe Übersichtsartikel Xu und Cheng, 2015; Lupica et al., 2017). Der erstgenannte Mechanismus wird als DSI (depolarisationsinduzierte Verminderung der Hemmung, engl. *depolarisation induced suppression of inhibition*), der zweite Effekt als DSE (depolarisationsinduzierte Verminderung der Erregung, engl. *depolarisation induced suppression of excitation*) bezeichnet. Dieser präsynaptische Effekt der eCBs wird über G-protein gekoppelte Cannabinoid-Rezeptoren (CB1 und CB2) vermittelt. Aktuell ist nur wenig über den Einfluss von eCB-Signalkaskaden auf die STDP im Hippokampus bekannt. Bisher wurde lediglich eine CB-Rezeptor-abhängige Expression der t-LTD an CA3-CA1 – Synapsen juveniler Mäuse gezeigt (Andrade-Talavera et al., 2016). Die Resultate dieser Studie legen nahe, dass eCBs postsynaptisch auch durch niederfrequente Salven von APs freigesetzt werden können. Durch die retrograde Botenstofffunktion werden dann präsynaptische CB1-Rezeptoren aktiviert, die – durch eine Verringerung der Glutamatfreisetzung – zur Expression der t-LTD führen. Cui und Kollegen konnten auch eine Beteiligung von freigesetztem eCB an der Expression von t-LTP infolge nur weniger Wiederholungen eines STDP-Protokolls an cortico-striatalen Synapsen nachweisen (Cui et al., 2015). Dies zeigt, dass CB-Rezeptoren-Signalwege – je nach verwendetem STDP-Protokoll – tatsächlich auch zur synaptischen Verstärkung (t-LTP) oder zur Abschwächung (t-LTD) der glutamatergen synaptischen Transmission führen können. Während die eCB-abhängige t-LTD durch eine verringerte Glutamatsekretion gesteuert wird, wird die eCB-abhängige t-LTP vermutlich durch andere präsynaptische oder sogar postsynaptische Mechanismen vermittelt. So zeigten Dubruc und Kollegen z. B. eine positive Modulation des CA1-Feuerverhaltens durch EPSPs (Dubruc et al., 2013). Derzeit ist allerdings noch ungeklärt, ob diese Effekte indirekt durch eine reduzierte GABAerge Hemmung der synaptischen Netzwerke zustande kommt, oder ob eCBs als direkte Mediatoren an glutamatergen Synapsen t-LTP auslösen können.

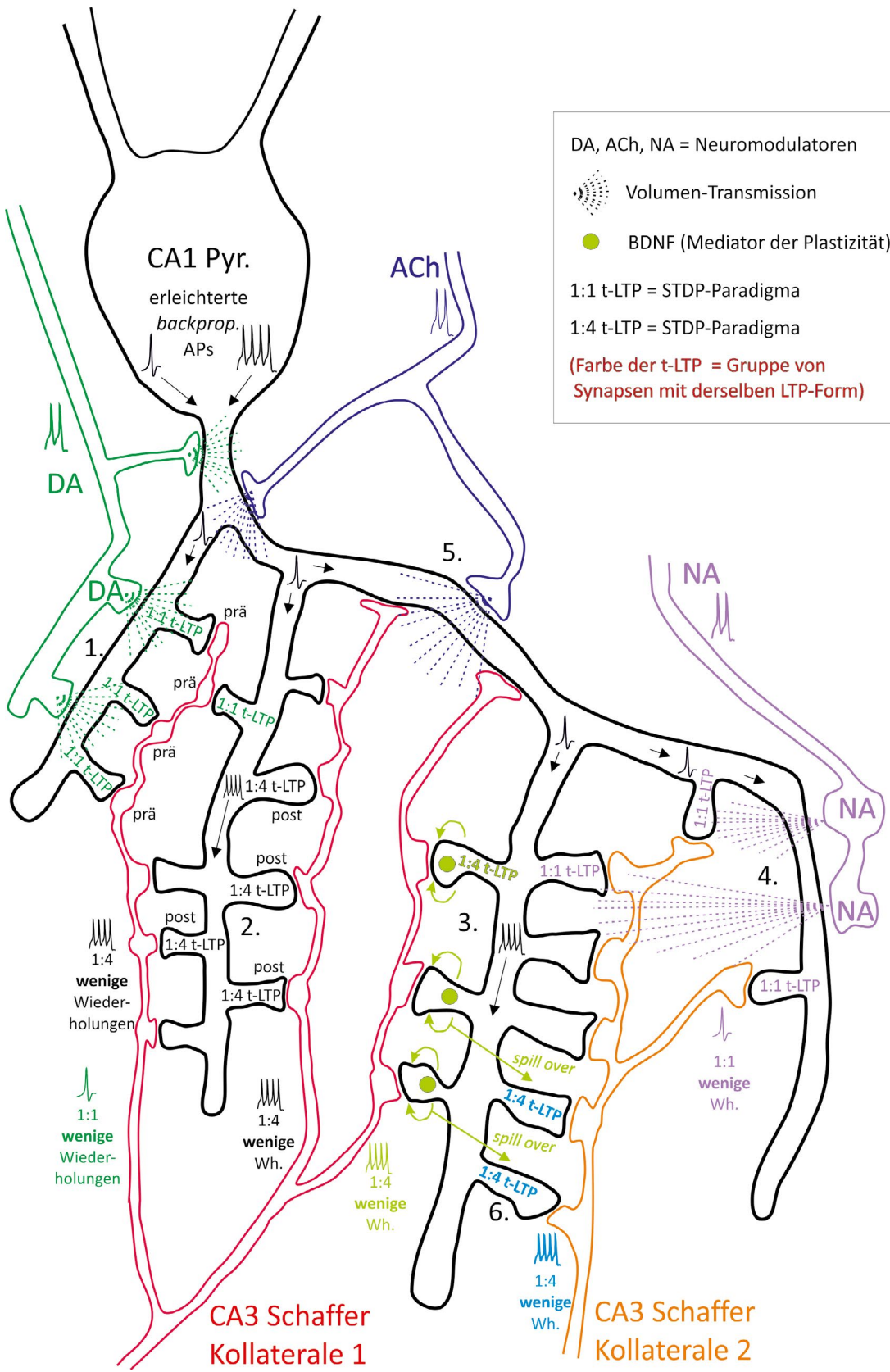
## Modulation von STDP durch Brain-derived neurotrophic factor über TrkB-Rezeptoren

Im Gegensatz zu den eCBs, wurde für den *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)-Signalweg über den TrkB-Tyrosinkinase-Rezeptor eine Beteiligung an klassischer LTP im Hippokampus eindeutig nachgewiesen (vgl. erste Kapitel; für BDNF-vermittelte Plastizität siehe z. B. Gottmann et al., 2009, Park und Poo, 2013; Edelmann et al., 2017). Über die Rolle von BDNF für STDP ist aber nur wenig bekannt. Eine BDNF-abhängige t-LTP wurde allerdings bereits für glutamaterge Synapsen im präfrontalen Kortex, Neokortex und Hippokampus juveniler Mäuse und Ratten gezeigt. Diese Ergebnisse wurden entweder durch chronische Reduktion von BDNF in ko-Mäusen, exogene Applikation von BDNF, Hemmung der BDNF-abhängigen TrkB-Rezeptor-Aktivierung oder durch extrazelluläres Abfangen von sekretiertem körpereigenen BDNF erhalten (siehe z. B. Gordon et al., 2006; Lu et al., 2014; Edelmann et al., 2015). Dabei ist zu beachten, dass die zugrunde liegenden elektrophysiologisch messbaren synaptischen Veränderungen in der t-LTP zu einer BDNF-abhängigen strukturellen Modifikation von Synapsen wie z. B. dem Wachstum von postsynaptischen *Spines* führen (Tanaka et al., 2008; Harward et al., 2016). Diese Befunde unterstreichen, dass synaptisch sekretiertes BDNF die Funktion eines Mediators der t-LTP erfüllt, der auch nachfolgende proteinsyntheseabhängige strukturelle Umbauprozesse an Synapsen vermittelt, die zur Ausbildung langanhaltender Erinnerungen *in vivo* notwendig sind.

Bemerkenswerterweise werden nicht alle Typen von t-LTP durch DA, eCBs oder BDNF moduliert bzw. mediiert. Vielmehr hängt die Einflussnahme dieser Modulatoren und Mediatoren der t-LTP stark von dem für die STDP-Induktion benutzten Aktivitätsmuster und der genauen dendritischen Lokalisation der jeweils betrachteten Synapse ab (für eine Übersicht siehe Edelmann et al., 2017).

## Zusammenfassung und Schlussfolgerung

*Spike timing-dependent Plasticity* (STDP) dient zur Untersuchung Gedächtnis-relevanter Mechanismen der synaptischen Plastizität auf Einzelzellebene. Je nach gewähltem Stimulationsmuster kann entweder t-LTP oder t-LTD untersucht werden. Durch die Wahl eines spezifischen Pro-



**Abb. 3:** Ausprägung von unterschiedlichen t-LTP-Typen an individuelle Synapsen entlang des Dendritenbaums eines postsynaptischen CA1-Neurons.

CA1-Pyramidenzelle mit (verzweigten) Axonausläufern (Schaffer-Kollateralen, SC) von zwei verschiedenen präsynaptischen, glutamatergen CA3-Neuronen. Hypothese: Die genaue dendritische Lokalisation der Synapse, Aktivität von Neuromodulatoren und das verwendete Stimulationsparadigma bestimmen die Effizienz der t-LTP an dieser synaptischen Kontaktstelle. Synaptische Transmission zwischen jedem präsynaptischen CA3-Neuron und dem CA1-Neuron findet in unserem Beispiel an 7 (SC2) und 16 (SC1) ultrastrukturellen Synapsen statt, die jeweils aus einer präsynaptischen Terminale und einem postsynaptischen *Spine* bestehen. **STDP Paradigmen:** 1:1 (1 präsynaptisches: 1 postsynaptisches Aktionspotenzial, AP) oder 1:4 (1 präsynaptisches: 4 postsynaptische APs) gepaart mit entweder hoher (>35) oder niedriger (<15) Anzahl von Wiederholungen. Abhängig vom gewählten STDP-Paradigma wird an diskreten ultrastrukturellen Synapsen entweder prä- oder postsynaptisch exprimierte t-LTP induziert (zur Zuordnung siehe Farbe des Textes in den *Spines*; leere *Spines* repräsentieren nicht-potenzierte Synapsen). Unterschiedliche Typen von t-LTP können, durch *Volume transmission*-vermittelte Wirkung der Neuromodulatoren Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Acetylcholin (ACh) entweder erleichtert, verstärkt oder gehemmt werden. Durch synaptische BDNF-Freisetzung wird ein spezifischer Typ von t-LTP vermittelt, der durch eine kurze Salve von postsynaptischen Aktionspotenzialen entsteht. Gezeigte Beispiele: (①) Erleichterte 1:1 t-LTP durch DA (präsynaptische Expression). (②) Nicht-modulierte 1:4 t-LTP mit geringer Anzahl von Wiederholungen (postsynaptische Expression). (③) BDNF-vermittelte 1:4 t-LTP mit hoher Wiederholungszahl (postsynaptische Expression). (④) Erleichterte 1:1 t-LTP durch NA. (⑤) Inhibition der 1:1 t-LTP durch ACh. (⑥) Assoziative t-LTP nach Stimulation mit einem 1:4 Paradigma mit wenigen Wiederholungen am synaptischen Eingang SC 2 bei zeitgleichem „Überschwappen“ (*Spillover*) von ausgeschüttetem BDNF an einer benachbarten Synapse (ausgelöst durch 1:4 Ko-Stimulation des synaptischen Eingangs SC 1 mit hoher Wiederholungszahl). Proximales Dendrit eines CA1 Neurons: Das Zurückwandern von APs wird durch DA und ACh reguliert. Insgesamt folgt, dass in Abhängigkeit von a) der Wiederholungsrate der synaptischen Stimulation (repräsentiert hohe und niedrige Aktivitätszustände des Gehirns), b) den Eigenschaften des aktivierten glutamatergen Eingangs und c) dem verwendeten STDP-Paradigma, spezifische ultrastrukturelle Synapsen in ihrer Plastizität feinjustiert werden (abgewandelt nach Edelmann et al., *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 2017).

tokolls (z. B. mit einer bestimmten Anzahl gepaarter prä- und postsynaptischer Aktivierungen, der Einbeziehung hochfrequenter Aktionspotenzialsalven oder der Wiederholungsrate) können t-LTP und t-LTD mit unterschiedlicher Effizienz und unter Beteiligung verschiedener Signalkaskaden induziert werden. In einem gegebenen postsynaptischen Neuron können verschiedene Gedächtnispuren entweder unter Beteiligung unterschiedlicher synaptischer Eingänge koexistieren, oder sich gegenseitig beim Einbau hinzukommender neuer Information unterstützend verstärken.

Die durch STDP induzierte synaptische Plastizität ist deshalb ein vielfältig einsetzbares Instrument zur Untersuchung grundlegender zellulärer Mechanismen von Lern- und Gedächtnisvorgängen auf Einzelzellebene. Dabei gewährt die STDP-Methodik nicht nur einen Einblick in die physiologischen Grundlagen dieser Prozesse im gesunden Zustand, sondern ermöglicht auch die Untersuchung und Entwicklung von Therapieansätzen gegen pathophysiologische synaptische Veränderungen, die z. B. Demenz-Erkrankungen zugrunde liegen.

## Glossar

<b>Demenz</b>	Verschlechterung des mentalen Status mit organischem oder funktionalem Ursprung
<b>In vitro</b>	in einer physiologischen Umgebung, außerhalb des lebenden Körpers
<b>In vivo</b>	im lebenden Körper eines Tieres oder eines Menschen

<b>Gedächtnisengramm</b>	Mittel zur Speicherung eines Gedächtnisinhalts im Gehirn (theoretisches Konzept)
<b>Synaptische Plastizität</b>	Verstärkung oder Abschwächung der synaptischen Übertragung zwischen verbundenen Nervenzellen (Neuronen)
<b>Neuro-mediator</b>	intrazellulär synthetisierter biochemischer Botenstoff, der aus prä- oder postsynaptischen Strukturen bei Auslösen von LTP oder LTD freigesetzt wird und je nach Botenstoff entweder LTP oder LTD auslöst
<b>Neuro-modulator</b>	zellulär synthetisierter Botenstoff (Transmitter, Protein oder Lipid), der von Zellen freigesetzt wird und elektrische oder biochemische Signale von Zellen moduliert, die an der Ausprägung von LTP oder LTD beteiligt sind.
<b>Patch Clamp-Technik</b>	Elektrophysiologische Methode, um Ionenströme einer Einzelzelle (z. B. eines Neurons) zu messen
<b>Retrograder Botenstoff</b>	Eine Substanz, die vom postsynaptischen (2.) Neuron sekretiert wird und auf das präsynaptische (1.) Neuron wirkt um synaptische Plastizität auszulösen
<b>Spike timing-dependent plasticity (STDP)</b>	Ein physiologisch relevanter Prozess, der zur Verstärkung oder Abschwächung der Kommunikation an einer Synapse führt. Die Stärke der Veränderung ist von der relativen Zeit der elektrischen Erregung im prä- und postsynaptischen Neuron abhängig.
<b>Synaptische Transmission</b>	Signalweitergabe zwischen synaptisch verbundenen Neuronen. Die Signalübertragung erfolgt chemisch durch Transmittersubstanzen, die an spezifische Rezeptoren der postsynaptischen Membran binden und dort eine elektrische Antwort auslösen.

## Literatur

- Abraham, W. C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 9(5), 387.
- Andrade-Talavera, Y., Duque-Feria, P., Paulsen, O. und A. Rodriguez-Moreno, A. (2016). Presynaptic Spike Timing-Dependent Long-Term Depression in the Mouse Hippocampus. *Cereb. Cortex* 26(8), 3637–3654.
- Bi, G.Q. und Poo, M.M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.* 18(24), 10464–10472.
- Bi, G.Q. und Poo, M.M. (2001). Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 139–166.
- Brzosko, Z., Schultz, W. und Paulsen, O. (2015). Retroactive modulation of spike timing-dependent plasticity by dopamine. *eLife* 4.
- Campanac, E. und Debanne, D. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a learning rule for dendritic integration in rat CA1 pyramidal neurons. *J. Physiol.* 586(3), 779–793.
- Caporale, N. und Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 25–46.
- Costa, R. P., Mizusaki, B.E., Sjostrom, P.J. und van Rossum, M.C. (2017). Functional consequences of pre- and postsynaptic expression of synaptic plasticity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 372(1715).
- Cui, Y., Paille, V., Xu, H., Genet, S., Delord, B., Fino, E.; Berry, H. und Venance, L. (2015). Endocannabinoids mediate bidirectional striatal spike-timing dependent plasticity. *J. Physiol.*
- Dubruc, F., Dupret, D. und Caillard, O. (2013): Self-tuning of inhibition by endocannabinoids shapes spike-time precision in CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 110(8), 1930–1944.
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E., Franck, M., Lichtenecker, P., Brigadski, T. und Lessmann, V. (2015). Theta Burst Firing Recruits BDNF Release and Signaling in Postsynaptic CA1 Neurons in Spike-Timing-Dependent LTP. *Neuron* 86(4), 1041–1054.
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E. und Lessmann, V. (2017). Coexistence of Multiple Types of Synaptic Plasticity in Individual Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Front. Synaptic Neurosci.* 9, 7.
- Edelmann, E. und Lessmann, V. (2011). Dopamine Modulates Spike Timing-Dependent Plasticity and Action Potential Properties in CA1 Pyramidal Neurons of Acute Rat Hippocampal Slices. *Front. Synaptic Neurosci.* 3, 6.
- Edelmann, E. und Lessmann, V. (2013). Dopamine regulates intrinsic excitability thereby gating successful induction of spike timing-dependent plasticity in CA1 of the hippocampus. *Front. Neurosci.* 7, 25.
- Edelmann, E. und Lessmann, V. (2018). Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks. *Cell Tissue Res.* doi: 10.1007/s00441-018-2800-7
- Edelmann, E., Lessmann, V. und Brigadski, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 76 Pt C, 610–627.
- Feldman, D.E. (2012). The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron* 75(4), 556–571.
- Frey, U., Matthies, H., Reymann, K.G. und Matthies, H. (1991). The effect of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. *Neurosci. Lett.* 129(1), 111–114.
- Gordon, U., Polsky, A. und Schiller, J. (2006). Plasticity compartments in basal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 26(49), 12717–12726.
- Gottmann, K., Mittmann, T. und Lessmann, V. (2009). BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Exp. Brain Res.* 199(3–4), 203–234.
- Hansen, N. (2017). The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System. *Neural Plast.* 2017, 2727602.
- Hansen, N. und Manahan-Vaughan, D. (2014). Dopamine D1/D5 receptors mediate informational saliency that promotes persistent hippocampal long-term plasticity. *Cereb. Cortex* 24(4), 845–858.
- Huang, S., Trevino, M., He, K., Ardiles, A., Pasquale, R., Guo, Y., Palacios, A., Huganir, R. und Kirkwood, A. (2012). Pull-push neuromodulation of LTP and LTD enables bidirectional experience-induced synaptic scaling in visual cortex. *Neuron* 73(3), 497–510.
- Huang, Y.Y. und Kandel, E.R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92(7): 2446–2450.
- Huang, Y.Z. und McNamara, J.O. (2012). Neuroprotective effects of reactive oxygen species mediated by BDNF-independent activation of TrkB. *J. Neurosci.* 32(44), 15521–15532.
- Kempadoo, K.A., Mosharov, E.V., Choi, S.J., Sulzer, D. und 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(51): 14835–14840.
- Lisman, J., Grace, A.A. und Duzel, E. (2011). A neoHebbian framework for episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci.* 34(10), 536–547.
- Lu, H., Park, H. und Poo, M.M. (2014). Spike-timing-dependent BDNF secretion and synaptic plasticity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369(1633), 20130132.
- Lupica, C.R., Hu, Y., Devinsky, O. und Hoffman, A.F. (2017). Cannabinoids as hippocampal network administrators. *Neuropharmacology* 124, 25–37.
- Markram, H., Gerstner, W. und Sjostrom, P.J. (2011). A history of spike-timing-dependent plasticity. *Front. Synaptic Neurosci.* 3, 4.
- Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M. und Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275(5297), 213–215.
- Meis, S., Endres, T. und V. Lessmann, V. (2012). Postsynaptic BDNF signalling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. *J. Physiol.* 590(Pt 1), 193–208.
- Moncada, D. (2017). Evidence of VTA and LC control of protein synthesis required for the behavioral tagging process. *Neurobiol. Learn. Mem.* 138, 226–237.
- Ohno-Shosaku T, Tsubokawa, H., Mizushima, I., Yoneda, N., Zimmer, A. und Kano, M. (2002). Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarization-induced retrograde suppression at hippocampal synapses. *J. Neurosci.* 15;22(10), 3864–3872.

- Otto, T., Eichenbaum, H., Wiener, S.I. und Wible, C.G. (1991). Learning-related patterns of CA1 spike trains parallel stimulation parameters optimal for inducing hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 1(2), 181–192.
- Park, H. und Poo, M.M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 14(1), 7–23.
- Schildt, S., Endres, T., Lessmann, V. und Edelmann, E. (2013). Acute and chronic interference with BDNF/TrkB-signaling impair LTP selectively at mossy fiber synapses in the CA3 region of mouse hippocampus. *Neuropharmacology* 71, 247–254.
- Takeuchi, T., Duszkiwicz, A.J., Sonneborn, A., Spooner, P.A., Yamasaki, M., Watanabe, M., Smith, C.C., Fernandez, G., Deisseroth, K., Greene, R.W. und Morris, R.G. (2016). Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537(7620), 357–362.
- Tanaka, J., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, G.C. und Kasai, H. (2008). Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science* 319(5870), 1683–1687.
- Tritsch, N.X. und Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76(1), 33–50.
- Xu, J.Y. und Chen, C. (2015). Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection. *Neuroscientist* 21(2), 152–168.
- Yao, W.D., Spealman, R.D. und Zhang, J. (2008). Dopaminergic signaling in dendritic spines. *Biochem. Pharmacol.* 75(11), 2055–2069.
- Zhang, J.C., Lau, P.M. und Bi, G.Q. (2009). Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(31): 13028–13033.

**Anmerkung:** Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A064>

## Autoreninformationen



**Elke Edelmann**  
 Institut für Physiologie,  
 Otto-von-Guericke-Universität,  
 Medizinische Fakultät,  
 Leipziger Str. 44,  
 39120 Magdeburg;  
 Center for Behavioral Brain Sciences  
 (CBBS),  
 Otto-von-Guericke Universität  
 Universitätsplatz 2  
 39106 Magdeburg  
 E-Mail: [elke.edelmann@med.ovgu.de](mailto:elke.edelmann@med.ovgu.de)  
 URL: [www.iphy.ovgu.de/](http://www.iphy.ovgu.de/)

Elke Edelmann studierte Biologie an den Universitäten Hohenheim und Tübingen. Nach dem Abschluss ihrer Doktorarbeit in Gravitationsbiologie an der Universität Hohenheim, fokussierte sie sich auf lern- und gedächtnisrelevante Funktionen des Hippokampus. Im Institut für Physiologie der Universität in Kiel wurde sie zur Elektrophysiologin ausgebildet. Nach einem Wechsel an das Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg, etablierte sie dort die Spike timing-dependent plasticity-Methode im Hippokampus. 2016 übernahm sie die Arbeitsgruppe „Hippocampale Synaptische Plastizität“ am Institut für Physiologie, wo ihr Team und sie auf dem Gebiet „Synaptische Plastizität und deren Regulation durch Neuromodulatoren und Mediatoren“ forschen. Ihre derzeitige Arbeit wird durch Drittmittel der DFG, dem Land Sachsen-Anhalt und dem Europäischen Regionalen Entwicklungsfond unterstützt.



**Volkmar Leßmann**  
 Institut für Physiologie  
 Otto-von-Guericke-Universität  
 Medizinische Fakultät  
 Leipziger Str. 44,  
 39120 Magdeburg;  
 Center for Behavioral Brain Sciences  
 (CBBS),  
 Otto-von-Guericke Universität  
 Universitätsplatz 2,  
 39106 Magdeburg  
 E-Mail: [lessmann@med.ovgu.de](mailto:lessmann@med.ovgu.de)  
 URL: [www.iphy.ovgu.de/](http://www.iphy.ovgu.de/)

Volkmar Leßmann studierte Biochemie an der Leibniz – Universität Hannover (bis 1990). Er führte seine Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in Martinsried und an der Ruhr-Universität Bochum (RUB, 1993) durch. 2002 habilitierte er in Neurobiochemie an der RUB und war bis 2007 Hochschuldozent an der Johannes-Gutenberg-Universität (JoGU) Mainz. In 2003 erfolgte die Habilitation für Physiologie an der JoGU in Mainz. 2007: Ruf-Aannahme auf die W3-Professur für Physiologie an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, wo er die Leitung des Instituts für Physiologie übernahm (seit 2007). Seine Forschung konzentriert sich auf lern- und gedächtnisrelevante Mechanismen der synaptischen Plastizität, die im Institut auf zellulärer Ebene, auf neuronaler Netzwerkebene und auf Verhaltensebene untersucht werden. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf Mechanismen der BDNF-Sekretion und Neuromodulation der synaptischen Plastizität, sowie auf zellulären Ursachen der Alzheimer-Demenz. Seine Arbeiten werden derzeit durch Drittmittel der DFG, des BMBF und des EU Horizon2020-Programms unterstützt.



Elke Edelman and Volkmar Leßmann\*

# Analyzing synaptic plasticity at the single cell level with STDP

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-A064>

**Abstract:** Using **patch clamp recordings** in acutely isolated brain slices allows to investigate molecular processes that are involved in long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) at the level of a single postsynaptic neuron. Via the pipette solution in the recording pipette, it is possible to apply inhibitors of signaling cascades selectively into the postsynaptic neuron to unravel the molecular mechanisms of synaptic plasticity. In recent years, LTP research has been increasingly focused on induction protocols for LTP and LTD that rely on a minimal number of repeated synaptic stimulations at low frequency to induce synaptic plasticity. This is where **spike timing-dependent plasticity** (STDP) comes into play. STDP can be induced by repetitive pairings of action potential firing in presynaptic (first neuron) – and postsynaptic (second synaptically connected) neurons, that occurs with a delay of roughly 5–20 ms in forward or backward manner. While forward pairing with short positive time delays (“pre before post”) leads to LTP, backward pairing (“post before pre”) leads to LTD. In addition to the exact sequence and timing of pre- and postsynaptic spiking, the presence of neuromodulatory transmitters in the extracellular space (e. g., dopamine, acetylcholine, noradrenaline) and the synaptic release of intercellular mediators of synaptic plasticity (e. g., BDNF, endocannabinoids) critically regulate the outcome of STDP protocols. In this review we focus on the role of these mediators and modulators of synaptic plasticity in STDP.

**Keywords:** hippocampus, spike timing-dependent plasticity, dopamine, BDNF, endocannabinoids

---

\***Corresponding Authors: Volkmar Leßmann**, Institut für Physiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany; Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Otto-von-Guericke University, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany, E-Mail: lessmann@med.ovgu.de, URL: <http://www.iphy.ovgu.de/>

**Elke Edelman**, Institut für Physiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany; Center for Behavioral Brain Sciences, Otto-von-Guericke University, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany, E-Mail: [elke.edelman@med.ovgu.de](mailto:elke.edelman@med.ovgu.de), URL: <http://www.iphy.ovgu.de/>

## Introduction

Storage of memory traces is thought to rely on correlated firing of a specific set of simultaneously activated cells in networks of interconnected groups of neurons. The connecting synapses are either strengthened or weakened by LTP or LTD mechanisms. Different types of neurons (excitatory and inhibitory neurons) are involved in these network processes and contribute distinct aspects to the final **memory engram** formed by activity dependent changes of synaptic transmission (for LTP, see first chapters). To distinguish and examine the different contributions of the diverse neuron types to these learning processes, we need to take a deeper look and analyze synaptic plasticity mechanisms at the level of single neurons. LTP is commonly induced with various induction protocols that rely on high frequency synaptic activation or rather artificial long-lasting postsynaptic depolarization (see e. g., Meis et al. 2012, Schildt et al. 2013, Edelman et al. 2014), while LTD is typically induced with a very high repeat number of (>500 over 15 min) synaptic activation at low frequency (1 Hz). Although these protocols are excellent models to test molecular mechanisms of synaptic plasticity, such patterns and rhythms of activity are seldom observed under physiological conditions *in vivo*. In contrast, spike timing-dependent plasticity (STDP) protocols lead to synaptic plasticity after eliciting modest numbers of action potentials in pre- and postsynaptic neurons delivered at low frequency (Markram et al., 1997; Bi and Poo, 1998; Campanac and Debanne, 2008), thereby more closely resembling the rhythms or patterns of electrical activity observed e. g. in hippocampal neurons during learning *in vivo* (e. g. Otto et al., 1991). It seems therefore adequate to correlate cellular mechanisms of standard LTP and LTD protocols with the respective results of STDP experiments to test whether they recruit common pathways. Besides the hippocampus, STDP was observed in many other brain regions. It can affect synaptic strength of excitatory and inhibitory synapses, and has been described to exist *in vitro* as well as *in vivo* (reviewed in e. g., Bi and Poo 2001, Caporale and Dan 2008, Markram et al., 2011; Feldman 2012).

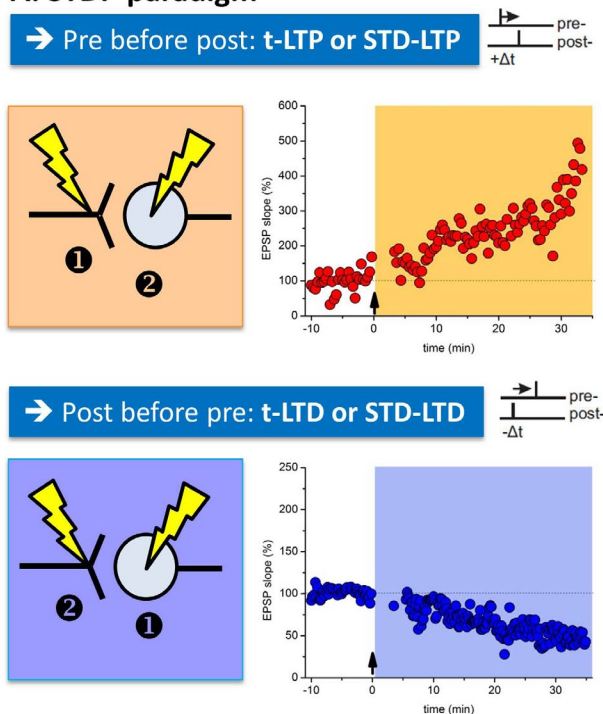
STDP at glutamatergic synapses (compare **Fig. 1**) can be evoked by nearly coincident activation of the pre- and the postsynaptic partner neuron, with either short positive

intervals (i. e. presynaptic before postsynaptic firing;  $\Delta t = +5$  to  $+20$  ms) leading to timing-dependent LTP (t-LTP), or negative delays (i. e. post- before presynaptic firing;  $\Delta t = -5$  to  $-20$  ms) yielding timing-dependent long-term depression (t-LTD). t-LTP and t-LTD can be either expressed by changed postsynaptic responsiveness (through incorporation of additional (for t-LTP) or removal of present (for t-LTD) glutamate receptors) or enhanced/reduced transmitter release. If only slightly longer time delays between firing in pre- and postsynaptic neurons are reached LTP and LTD rapidly decline in magnitude (compare **Fig. 1**). Even subtle changes in the pattern and number of repetitions of coincident synaptic stimulation have been described to change the magnitude and to switch expression mechanisms of t-LTP and t-LTD (**Fig. 2**) thereby representing a plethora of possible mechanisms how strengthening or weakening of synaptic transmission can be accomplished (compare e. g., Edelmann et al. 2015, Costa et al. 2017). At the single cell level this means that different

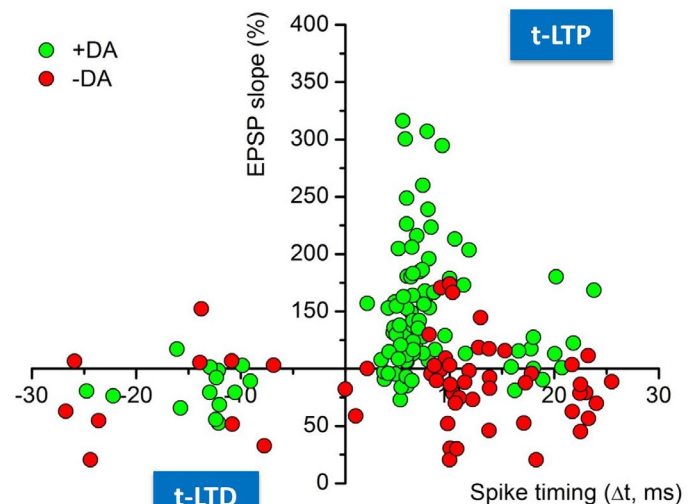
groups (5–10 synapses) of an individual neuron's synapses (overall up to 10000) can contribute to several memory engrams stored in distinct networks of synchronously activated neurons, via induction of t-LTP at these sets of synapses of this neuron (**Fig. 3**). In this way, individual neurons are an integral part of multiple “memory traces” in a network thereby significantly increasing the storage capacity of the hippocampus and other brain areas (discussed in Edelmann et al. 2017).

Acetylcholine (ACh) releasing neurons originating from the Nucleus basalis Meynert (NBM), as well as dopamine (DA) and noradrenaline (NA) releasing neurons projecting from midbrain structures like the locus coeruleus (LC) and the ventral tegmental area (VTA) to the hippocampus regulate the efficacy of t-LTP and t-LTD in the hippocampus. These neuromodulatory transmitters (**neuromodulators**) are extracellular messengers that are released in the neighborhood of glutamatergic synapses and render pre- and postsynaptic elements of these excit-

### A: STDP paradigm



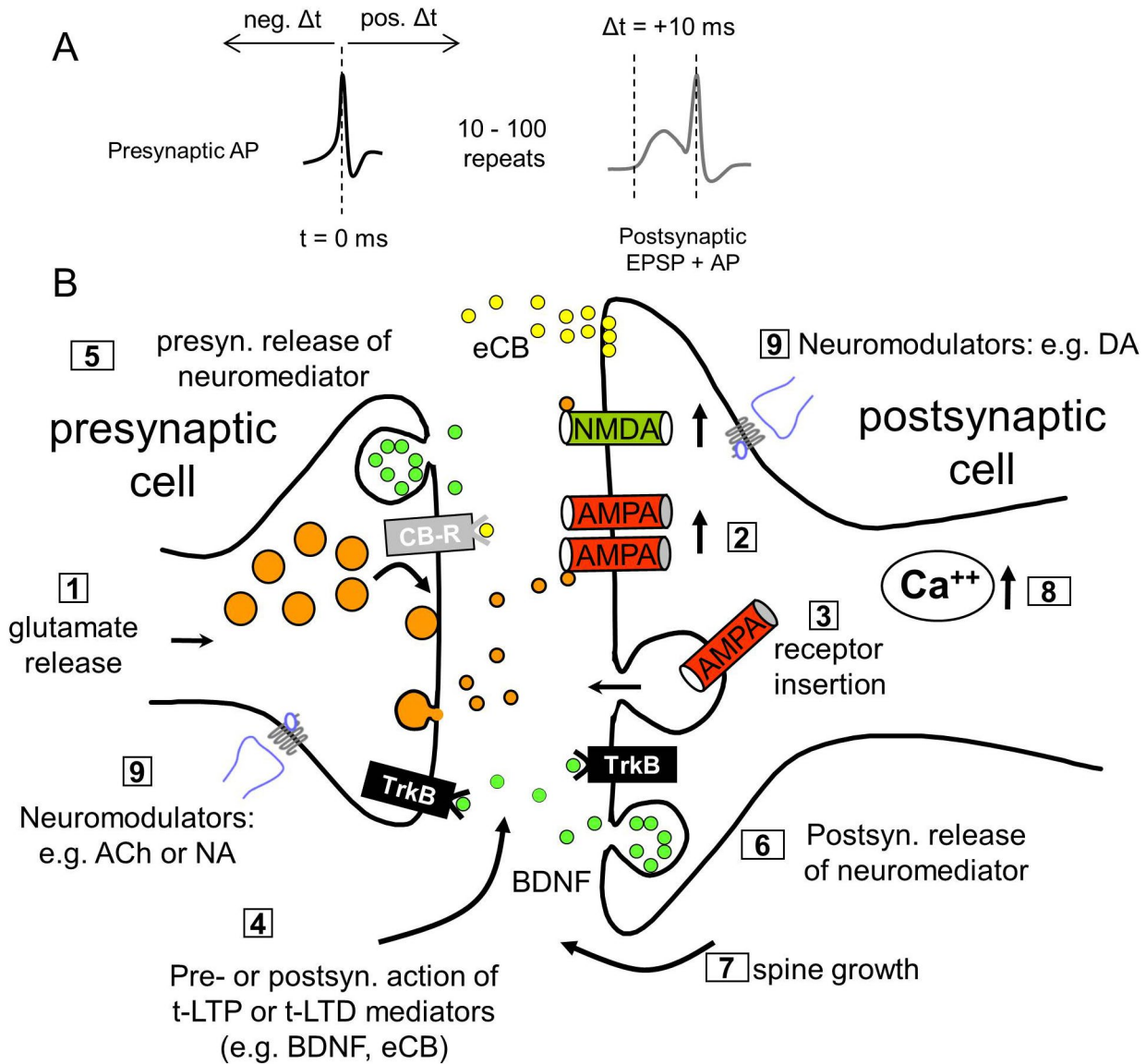
### B: STDP in presence or absence of dopamine



**Fig. 1:** Assessing spike timing-dependent plasticity (STDP) in acute hippocampal slices in the presence or absence of dopamine.

A: STDP can be induced in acute hippocampal slices at Schaffer collateral CA1 synapses with patch clamp techniques. In order to evoke t-LTP (orange) pre-before post pairings are performed by nearly coincident activation of the presynaptic axon through extracellular stimulation of Schaffer collaterals (①) and action potential induction at the soma of the postsynaptic CA1 neuron (②). T-LTD can be elicited by post-pre pairings (②→①), blue boxes). B: The graph shows the outcome of STDP induced by pre-post and post-pre pairings with different spike timing intervals ( $\Delta t$ , ms; spike timing: time delay between pre- and postsynaptic activation). Closed Symbols show t-LTP or t-LTD results for single patch clamp experiments either in the presence (green symbols) or absence of dopamine (red symbols). Note that the typical asymmetric and bidirectional STDP rule can only be observed in the presence of dopamine, where negative spike timings yield t-LTD and positive spike timings induce t-LTP at short time delays. Prolonged time intervals ( $>20$ ms) lead to a decline in t-LTP (for positive spike timings) or t-LTD (for negative spike timings) in the presence of dopamine.



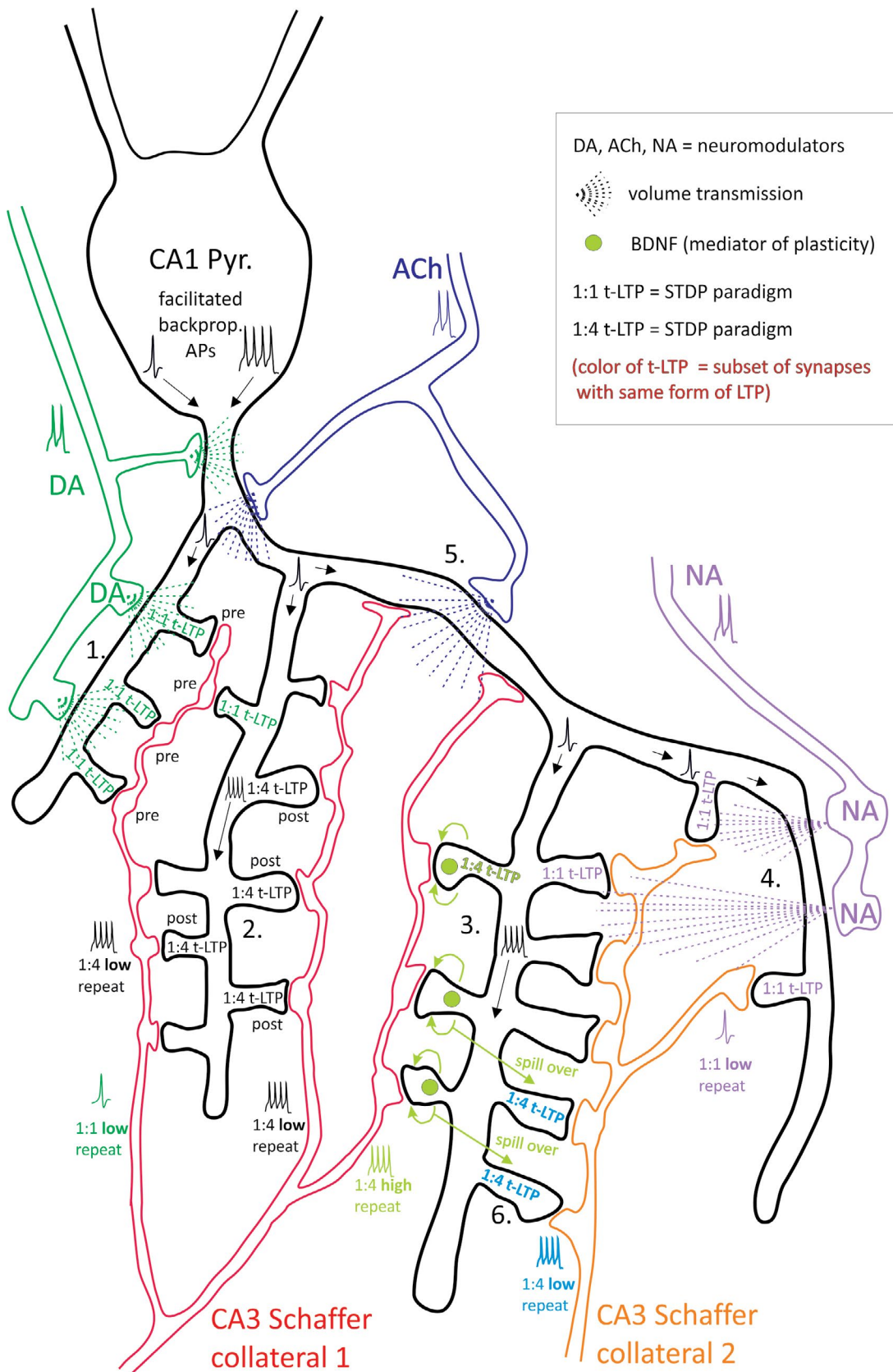


**Fig. 2:** Pre- and postsynaptic effects in t-LTP and t-LTD.

**A:** Example of a typical STDP paradigm yielding timing-dependent LTP (t-LTP). **B:** The different numbers refer to molecular mechanisms underlying either pre- or postsynaptic changes mediating t-LTP or t-LTD. Presynaptic effects: increased or decreased glutamate release (1). Postsynaptic effects: increased/decreased AMPA receptor function (2) or AMPA receptor insertion (3). LTP/LTD induced by activity-dependent release of neuromediators (4)(5)(6). Spine growth (7). Central role of postsynaptic Ca<sup>2+</sup> increase to induce t-LTP or t-LTD (8). Neuromodulators released at rather distant sites ("volume transmission") can gate t-LTP or t-LTD (9). Even subtle changes in repeat number or timing of pre- and postsynaptic APs can dramatically change the locus of t-LTP or t-LTD expression, and the underlying molecular mechanisms.

atory synapses more susceptible to undergo t-LTP or t-LTD. In contrast, **neuromediators** like brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nitric oxide (NO) or endocannabinoids (eCBs) can be synthesized in either pre- or postsynaptic neurons of a glutamatergic synapse where they are released in response to LTP induction paradigms. These neuromediators initiate the pre- and/or postsynaptic processes underlying the long-lasting changes in synaptic efficacy leading to t-LTP and t-LTD. **Neuromodulators** and

**neuromediators** crucially shape synaptic plasticity at the network level and also at the level of single cells. For STDP it was shown that either a constant tone or a phasic rise of neuromodulatory transmitters in the extracellular space regulate timing-dependent (t-)LTP and t-LTD (e.g., Zhang et al. 2009, Lisman et al., 2010, Edelmann and Lessmann 2011). While some neuromodulators push the system towards LTP, others pull it towards LTD (e.g., Huang et al. 2012). Interestingly, neuromodulators can proactively



**Fig. 3:** Individual synapses along the dendritic tree of a single postsynaptic CA1 pyramidal neuron can establish distinct forms of t-LTP. CA1 pyramidal neuron with (branched) axonal projections (Schaffer collaterals, SC) from 2 distinct presynaptic glutamatergic CA3 neurons. Hypothesis: dendritic location of synapses, activity of neuromodulators and stimulation paradigm determine efficacy of t-LTP at this synaptic site. Synaptic transmission between each presynaptic CA3 neuron and the CA1 neuron takes place potentially at 7 (SC2) and 16 (SC1) ultrastructural synapses, each comprising one presynaptic bouton and one postsynaptic spine. **STDP paradigms:** 1:1 (1 presynaptic: 1 postsynaptic action potential) or 1:4 (1 presynaptic: 4 postsynaptic APs) pairing with either high (>35) or low (<15) number of repeats. Depending on STDP paradigm distinct subsets of ultrastructural synapses undergo pre- or postsynaptically expressed t-LTP (indicated by distinct text colors in the spines; empty spines represent non-potentiated synapses). The different t-LTP types can either be facilitated, enhanced, or inhibited, respectively, by volume transmission of the neuromodulators dopamine (DA), noradrenaline (NA) and acetylcholine (ACh). In addition, local BDNF release mediates t-LTP specifically in response to short bursts of postsynaptic APs. Specific examples shown: ① DA facilitated 1:1 t-LTP (presynaptic expression). ② Non-modulated 1:4 low repeat t-LTP (postsynaptic expression). ③ BDNF-mediated 1:4 high repeat t-LTP (postsynaptic expression). ④ NA-gated 1:1 t-LTP. ⑤ 1:1 t-LTP inhibited by ACh. ⑥ Associative t-LTP in response to 1:4 low repeat paradigm at SC 2 input by locally restricted BDNF spillover from 1:4 high repeat co-stimulated at SC 1 input. Proximal CA1 neuron dendrite: backpropagation of APs is regulated by DA and ACh. Thus, depending on repeat numbers of STDP paradigms (representing high and low activity states of the brain), activated glutamatergic input, and STDP paradigm distinct ultrastructural synapses are fine-tuned in plasticity (Modified from Edelmann et al., *Frontiers in synaptic Neuroscience*, 2017).

or retroactively shape LTP or LTD induced by a specific pattern of pre- and postsynaptic activation. If a neuromodulatory transmitter is transiently elevated in the vicinity of a glutamatergic synapse well before STDP induction (i. e. proactive action) t-LTP was facilitated (compare Huang and McNamara, 2012). Likewise, transient activation of a neuromodulatory transmitter system several minutes after STDP induction (i. e., retroactive action) also favors t-LTP (Brzosko et al. 2015). This process is often described as a “higher order of plasticity” or “metaplasticity” (Abraham 2008). Similar proactive or retroactive actions of neuromodulators have also been observed in behavioral experiments testing learning and memory (e. g., Kempadoo et al. 2016, Takeuchi et al. 2016, Moncada 2017) suggesting that synaptic metaplasticity impacts learning capabilities.

## The influence of dopamine on STDP

Dopamine (DA) is known since long to modulate synaptic plasticity in the hippocampus (Frey et al. 1991, Huang and Kandel 1995, reviewed in Edelmann and Lessmann, 2018). Dopamine exerts its actions through activation of different G protein coupled receptors expressed in presynaptic and postsynaptic neurons (e. g., Yao et al. 2008, Tritsch and Sabatini 2012). Among other effects, activation of D1-like receptors induces elevation of cAMP/PKA pathways, whereas D2-like receptors decrease cAMP/PKA signaling (Beaulieu and Gainetdinov, 2012). By activation of different DA receptor signaling cascades, dopamine can facilitate t-LTP induced by different STDP paradigms (e. g., Zhang et al. 2009, Edelmann and Lessmann 2011, 2013, compare **Fig. 1**). Whether these actions are mediated by exclusive activation of D1-like or D2-like receptors or whether both

receptor systems together are involved to successfully gate t-LTP remains to be elucidated. In contrast to this rather well documented effect of DA on synaptic plasticity, the source of DA (e. g. VTA, LC) that is released in the hippocampus and the meandering innervation pattern of dopaminergic fibers in hippocampal subfields (e. g. CA1, Stratum radiatum, Stratum oriens, CA3) along the longitudinal axis of the hippocampus is still controversially discussed (reviewed in e. g., Edelmann and Lessmann, 2018).

## STDP and endocannabinoids

Endocannabinoids (eCBs, endogenous lipid mediators) are essential regulators of hippocampal network activity. eCBs were initially discovered to be released from postsynaptic structures of glutamatergic neurons upon  $\text{Ca}^{2+}$  elevation initiated by longer lasting postsynaptic depolarization. Thus, eCBs act as retrograde synaptic messengers that – depending on the transmitter phenotype of the opposed presynaptic terminal – inhibit either GABA release from specific sets of GABAergic interneurons or glutamate release at excitatory synapses (Ohno-Shosaku et al., 2002; for recent reviews see e. g., Xu and Cheng, 2015; Lupica et al. 2017). The former mechanism is called DSI (depolarization induced suppression of inhibition), the latter was named DSE (depolarization induced suppression of excitation). These presynaptic effects of eCB are mediated by G-protein coupled cannabinoid receptors (CB1 and CB2). Up to date, little is known about eCB signaling in STDP in the hippocampus. ECB signaling was described to be involved in expression of t-LTD at hippocampal CA3-CA1 synapses in juvenile mice (Andrade-Talavera et al. 2016). This result is consistent with eCBs being released from postsynaptic neurons even in response to modest numbers

of action potentials fired at low frequency, followed by a retrograde action via presynaptic CB1 receptors to reduce glutamate release, overall leading to expression of t-LTD. Interestingly, Cui and colleagues provided evidence for the involvement of eCB release also in low repeat timing-dependent LTP at cortico-striatal synapses (Cui et al. 2015). Surprisingly, this indicates that eCBs can, depending on the protocol used to induce STDP, contribute either to strengthening (t-LTP) or weakening (t-LTD) of synaptic efficacy at glutamatergic synapses. While eCB-dependent t-LTD seems to be mediated by decreased glutamate release, it is likely that eCB mediated t-LTP might rely on different or even postsynaptic mechanisms. In this respect, Dubruc and colleagues (2013) suggest that eCBs can tune CA1 neurons to more reliably fire action potentials during EPSPs. Overall, it remains to be determined, whether these effects rely on the reduced tone of GABAergic inhibition in the investigated networks or rather on eCBs acting as direct mediators of t-LTP.

## Modulation of STDP by brain-derived neurotrophic factor and its cognate TrkB receptor

In contrast to endocannabinoids (eCBs), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling via its cognate tyrosine kinase receptor TrkB was clearly demonstrated to mediate classical LTP in the hippocampus (see first chapters; for BDNF actions see e.g., Gottmann et al. 2009, Park and Poo 2013, Edelmann et al. 2017). However, only a very limited number of studies addressed BDNF actions in STDP. BDNF-dependent t-LTP was shown at glutamatergic synapses in prefrontal cortex, neocortex and hippocampus at synapses in juvenile rats and mice. Using either chronic depletion of BDNF in ko mice, application of exogenous BDNF, inhibition of BDNF-dependent activation of TrkB receptor signaling, or scavenging of secreted BDNF, all these studies strongly suggested BDNF-dependent expression of t-LTP (Gordon et al. 2006, Lu et al. 2014, Edelmann et al. 2015). Importantly, electrophysiologically recorded synaptic changes leading to t-LTP are converted also into BDNF-dependent structural remodeling of synapses such as growth of postsynaptic spines (Tanaka et al. 2008; Harward et al., 2016). These results clearly suggest that synaptically secreted BDNF is able to serve the function of a mediator of t-LTP and subsequent protein synthesis-dependent structural remodeling of synapses that underlie long-lasting storage of memories *in vivo*.

However, it is noteworthy that not all types of t-LTP are gated or mediated by DA, eCBs or BDNF and that the recruitment of specific neuromodulators and mediators in t-LTP critically depends on the activity patterns during STDP induction and the location of synapses along the dendritic tree of postsynaptic neurons (reviewed e.g. in, Edelmann et al. 2017).

## Summary and conclusion

Spike timing-dependent plasticity (STDP) is a method to investigate memory relevant mechanisms of synaptic plasticity at single cell level. Depending on the employed paradigm, either t-LTP or t-LTD can be studied. By the choice of a specific paradigm (i.e. the number of repeats of coincident synaptic activation, the inclusion of bursts, or the repeat frequency) t-LTP or t-LTD with different signaling and expression mechanisms will be induced. In a given postsynaptic neuron different types of memory traces can either coexist or support each other to strengthen newly incorporated information.

STDP induced plasticity is therefore a versatile instrument to test and challenge synapses for neuronal mechanisms of learning and memory at the level of a single postsynaptic neuron. Moreover, STDP methods will likely provide insights into physiological mechanisms involved in learning and memory processes in health, and might assist the search for strategies aiming to restore memory deficits resulting from pathophysiological conditions such as **dementia**.

## Glossary

<b>Dementia</b>	deterioration of mental and emotional state with organic or functional origin
<b>In vitro</b>	in a physiological environment, outside the living body
<b>In vivo</b>	in the living body of a human or an animal
<b>Memory engram</b>	means to store memory in the brain (theoretical concept)
<b>Synaptic plasticity</b>	Strengthening or weakening of synaptic communication between connected neurons
<b>Neuromediator</b>	intracellular biochemical messenger that is secreted at synaptic junctions during induction of LTP or LTD, that mediates the synaptic changes leading to LTP or LTD.
<b>Neuromodulator</b>	chemical substance in the extracellular space that modulates electrical responses or biochemical signaling at a potentiated synapse to change the likelihood of inducing LTP or LTD.

<b>Patch clamp techniques</b>	electrophysiological method to study ionic currents of a single cell (e. g. a neuron)
<b>Retrograde messenger</b>	a substance which is released from the postsynaptic (2nd) neuron and travels backwards to induce synaptic plasticity in the presynaptic (1st) neuron
<b>Spike timing-dependent plasticity (STDP)</b>	A physiologically relevant process to induce strengthening or weakening of a synapse. The direction and the magnitude of change rely on the relative timing of electrical activity in pre- and postsynaptic neurons.
<b>Synaptic transmission</b>	Signal exchange between synaptically connected neurons via a secreted neurotransmitter substance that elicits an electrical response in the postsynaptic neuron upon binding to a neurotransmitter receptor.

## Reference List

- Abraham, W. C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 9(5), 387.
- Andrade-Talavera, Y., Duque-Feria, P., Paulsen, O. and Rodriguez-Moreno, A. (2016). Presynaptic Spike Timing-Dependent Long-Term Depression in the Mouse Hippocampus. *Cereb Cortex* 26(8), 3637–3654.
- Bi, G. Q. and Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci* 18(24), 10464–10472.
- Bi, G. Q. and Poo, M. M. (2001). Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited. *Annu. Rev. Neurosci* 24, 139–166.
- Brzosko, Z., W. Schultz and Paulsen, O. (2015). Retroactive modulation of spike timing-dependent plasticity by dopamine. *Elife* 4.
- Campanac, E. and Debanne, D. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a learning rule for dendritic integration in rat CA1 pyramidal neurons. *J. Physiol* 586(3), 779–793.
- Caporale, N. and Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu. Rev. Neurosci* 31, 25–46.
- Costa, R. P., Mizusaki, B. E., Sjöström, P. J. and van Rossum, M. C. (2017). Functional consequences of pre- and postsynaptic expression of synaptic plasticity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372(1715).
- Cui, Y., Paille, V., Xu, H., Genet, S., Delord, B., Fino, E., Berry, H. and Venance, L. (2015). Endocannabinoids mediate bidirectional striatal spike-timing dependent plasticity. *J. Physiol.*
- Dubruc, F., Dupret, D., Caillard, O. (2013): Self-tuning of inhibition by endocannabinoids shapes spike-time precision in CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol.* 110(8), 1930–44.
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E., Franck, M., Lichtenecker, P., Brigadski, T. and Lessmann, V. (2015). Theta Burst Firing Recruits BDNF Release and Signaling in Postsynaptic CA1 Neurons in Spike-Timing-Dependent LTP. *Neuron* 86(4), 1041–1054.
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E. and Lessmann, V. (2017). Coexistence of Multiple Types of Synaptic Plasticity in Individual Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Front Synaptic Neurosci* 9: 7.
- Edelmann, E. and Lessmann, V. (2011). Dopamine Modulates Spike Timing-Dependent Plasticity and Action Potential Properties in CA1 Pyramidal Neurons of Acute Rat Hippocampal Slices. *Front Synaptic. Neurosci* 3, 6.
- Edelmann, E. and Lessmann, V. (2013). Dopamine regulates intrinsic excitability thereby gating successful induction of spike timing-dependent plasticity in CA1 of the hippocampus. *Front Neurosci* 7, 25.
- Edelmann, E. and Lessmann, V. (2018). Dopaminergic innervation and modulation of hippocampal networks. *Cell Tissue Res.* doi: 10.1007/s00441-018-2800-7
- Edelmann, E., Lessmann, V. and Brigadski, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 76 Pt C, 610–627.
- Feldman, D. E. (2012). The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron* 75(4), 556–571.
- Frey, U., Matthies, H., Reymann, K. G. and Matthies, H. (1991). The effect of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. *Neurosci Lett* 129(1), 111–114.
- Gordon, U., Polsky, A. and Schiller, J. (2006). Plasticity compartments in basal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *J. Neurosci* 26(49), 12717–12726.
- Gottmann, K., Mittmann, T. and Lessmann, V. (2009). BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Exp. Brain Res* 199(3–4): 203–234.
- Hansen, N. (2017). The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System. *Neural Plast* 2017: 2727602.
- Hansen, N. and Manahan-Vaughan, D. (2014). Dopamine D1/D5 receptors mediate informational saliency that promotes persistent hippocampal long-term plasticity. *Cereb. Cortex* 24(4), 845–858.
- Huang, S., Trevino, M., He, K., Ardiles, A., Pasquale, R., Guo, Y., Palacios, A., Huganir, R. and Kirkwood, A. (2012). Pull-push neuromodulation of LTP and LTD enables bidirectional experience-induced synaptic scaling in visual cortex. *Neuron* 73(3), 497–510.
- Huang, Y. Y. and Kandel, E. R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(7), 2446–2450.
- Huang, Y. Z. and McNamara, J. O. (2012). Neuroprotective effects of reactive oxygen species mediated by BDNF-independent activation of TrkB. *J. Neurosci* 32(44), 15521–15532.
- 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(51), 14835–14840.
- Lisman, J., Grace, A. A. and Duzel, E., (2011). A neoHebbian framework for episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci* 34(10), 536–547.
- Lu, H., Park, H. and Poo, M. M. (2014). Spike-timing-dependent BDNF secretion and synaptic plasticity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci* 369(1633), 20130132.
- Lupica, C. R., Hu, Y., Devinsky, O. and Hoffman, A. F. (2017). Cannabinoids as hippocampal network administrators. *Neuropharmacology* 124, 25–37.
- Markram, H., Gerstner, W. and Sjöström, P. J. (2011). A history of spike-timing-dependent plasticity. *Front Synaptic. Neurosci* 3, 4.

- Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M. and Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275(5297), 213–215.
- Meis, S., Endres, T. and Lessmann, V. (2012). Postsynaptic BDNF signalling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. *J. Physiol* 590(Pt 1), 193–208.
- Moncada, D. (2017). Evidence of VTA and LC control of protein synthesis required for the behavioral tagging process. *Neurobiol Learn Mem* 138, 226–237.
- Ohno-Shosaku T., Tsubokawa, H., Mizushima, I., Yoneda, N., Zimmer, A. and Kano, M., (2002). Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarization-induced retrograde suppression at hippocampal synapses. *J Neurosci* 15;22(10), 3864–72.
- Otto, T., Eichenbaum, H., Wiener, S. I. and Wible, C. G. (1991). Learning-related patterns of CA1 spike trains parallel stimulation parameters optimal for inducing hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 1(2), 181–192.
- Park, H. and Poo, M. M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci* 14(1), 7–23.
- Schildt, S., Endres, T., Lessmann, V. and Edelmann, E. (2013). Acute and chronic interference with BDNF/TrkB-signaling impair LTP selectively at mossy fiber synapses in the CA3 region of mouse hippocampus. *Neuropharmacology* 71, 247–254.
- Takeuchi, T., Duzskiewicz, A. J., Sonneborn, A., Spooner, P. A., Yamasaki, M., Watanabe, M., Smith, C. C., Fernandez, G., Deisseroth, K., Greene, R. W. and Morris, R. G. (2016). Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537(7620), 357–362.
- Tanaka, J., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, G. C. and Kasai, H. (2008). Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science* 319(5870), 1683–1687.
- Tritsch, N. X. and Sabatini, B. L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76(1): 33–50.
- Xu, J. Y. and Chen, C. (2015). Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection. *Neuroscientist* 21(2), 152–168.
- Yao, W. D., Spealman, R. D. and Zhang, J. (2008). Dopaminergic signaling in dendritic spines. *Biochem Pharmacol* 75(11), 2055–2069.
- Zhang, J. C., Lau, P. M. and Bi, G. Q. (2009). Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 106(31), 13028–13033.

**Article note:** German version available at <https://doi.org/10.1515/nf-2017-0064>

## Bionotes



### Elke Edelmann

Institut für Physiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany;  
Center for Behavioral Brain Sciences, Otto-von-Guericke University, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany  
E-Mail: [elke.edelmann@med.ovgu.de](mailto:elke.edelmann@med.ovgu.de)  
URL: <http://www.iphy.ovgu.de/>

Elke Edelmann studied biology at the Universities of Hohenheim and Tübingen. After receiving her PhD in Gravitational biology at the University of Hohenheim, she changed her focus from vestibular function in motion sickness to learning and memory related functions of the hippocampus. She was trained as an electrophysiologist at the Institute of Physiology of the University Kiel. Later on, she moved from Kiel to the Otto-von-Guericke University in Magdeburg starting to establish spike timing-dependent plasticity (STDP) to elicit hippocampal synaptic plasticity. In 2016, she became head of the research group “Hippocampal synaptic plasticity” at the Institute of Physiology, where she and her team focus on regulation of synaptic plasticity (e. g. STDP) by dopamine and BDNF. Her work is currently supported by grants from the DFG, the State Saxony-Anhalt and the European Regional Developmental Fund.



### Volkmar Leßmann

Institut für Physiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Germany;  
Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Otto-von-Guericke University, Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany  
E-Mail: [lessmann@med.ovgu.de](mailto:lessmann@med.ovgu.de)  
URL: <http://www.iphy.ovgu.de/>

Volkmar Leßmann studied biochemistry at the Leibniz University Hannover (until 1990). He completed his PhD thesis at the Max Planck Institute for Psychiatry in Martinsried and at the Ruhr University in Bochum (RUB, 1993). In 2002, he habilitated in Neurobiochemistry at RUB, before becoming an associate professor at the Johannes Gutenberg-University in Mainz, where he further qualified as professor for Physiology. In 2007, he accepted a W3 professorship position at the Otto-von-Guericke-University Magdeburg where he is appointed as head of the Institute of Physiology. His research is focused on learning and memory relevant mechanisms of synaptic plasticity which are investigated at the cellular, network and behavioral level, with a special focus on processes depending on BDNF secretion. His work is currently funded by grants from the DFG, BMBF, and EU Horizon2020.

## Institutsvorstellung

# Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft ist Gründungsmitglied des German Brain Council

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0015>

Am 7. Februar 2018 trafen sich die Vertreter von 14 Fachgesellschaften der Neurowissenschaften aus Deutschland in Berlin, um das German Brain Council als eine nationale Unterorganisation des European Brain Councils (EBC, [www.braincouncil.eu/](http://www.braincouncil.eu/)) zu gründen. Das German Brain Council ist ein gemeinnütziger Verein, dessen Mitglieder wissenschaftliche Fachgesellschaften, Patientennorganisationen und Unternehmungen sein können, die laut Satzung *„auf dem Gebiet der Erforschung, Prävention, Diagnostik und Behandlung einschließlich Rehabilitation und Nachsorge von Erkrankungen des menschlichen Nervensystems tätig sind. Zweck des Vereins ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung im Zusammenhang mit Erkrankungen des menschlichen Nervensystems. Der Verein hat die Aufgabe, Erkenntnisse, Entwicklungen und Aktivitäten auf diesem Gebiet zu bündeln und in gesellschaftliche, politische und Entscheidungsprozesse auf nationaler und europäischer Ebene einzubringen“*. Das German Brain Council soll insbesondere die deutschen Interessen im European Brain Council vertreten und durch geeignete Öffentlichkeitsarbeit über Funktionen und Erkrankungen des menschlichen Nervensystems aufklären. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, bei politischen Verantwortungs- und Entscheidungsträgern für die Sache der Neurowissenschaften zu werben und sie von der Wichtigkeit der Forschung auf diesem Gebiet zu überzeugen. Innerhalb des German Brain Council wird die Neurowissenschaftliche Gesellschaft die „Stimme der Grundlagenforschung“ sein. Was es in der deutschen Neurowissenschaft zu erhalten gilt, ist ein enges Verhältnis der biologischen zu den medizinischen Wissenschaften und damit ein Verständnis für evolutive Zusammenhänge, die sich bis zur Erforschung grundlegender Mechanismen von Pathologien des menschlichen Gehirns in tierischen Nervensystemen erstrecken. Das German Brain Council versteht sich als ein übergeordnetes Bündnis der verschiedensten Mitgliedsgesellschaften, das gegenüber der Politik mit einer Stimme spricht und für die Erforschung der Erkrankungen des Nervensystems eintritt. In Zukunft sollen neben den 14 Gründungs-Fachgesellschaften noch weitere Mitglieder dazu kommen. Bis auf

Weiteres ist die Geschäftsstelle des German Brain Council bei der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Reinhardtstraße 27c, 10117 Berlin, untergekommen.

Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Gründungsmitglieder des German Brain Council sind:

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGCN)
- Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)
- Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP)
- Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation (DGNM)
- Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)
- Deutsche Gesellschaft für Parkinson- und Bewegungsstörungen (DPG)
- Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen (DGBS)

Der Vorstand des German Brain Council besteht aus folgenden Personen:

- Präsident: Prof. Dr. Alfons Schnitzler, Düsseldorf
- Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. Peter Falkai, München
- Schriftführer: Prof. Dr. Thomas Mokrusch, Lingen
- Schatzmeister: Priv.-Doz. Dr. Gerhard J. Jungehülsing, Berlin
- Beisitzer: Prof. Dr. Ulrike Schara, Essen
- Beisitzer: Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Marburg
- Beisitzer: Prof. Dr. rer. nat. Hans-Joachim Pflüger, Berlin





## Institutsvorstellung

Hendrik Lehnert und Henrik Oster\*

# DFG-Graduiertenkolleg 1957 „Adipocyte-Brain Crosstalk“

Medizinische Klinik I & Institut für Neurobiologie, Universität zu Lübeck

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0016>

Anfang Oktober diesen Jahres startet das 2014 gegründete Graduiertenkolleg GRK 1957 „Adipocyte-Brain Crosstalk“ an der Universität zu Lübeck in seine zweite Förderperiode. Im Rahmen dieses für insgesamt neun Jahre geförderten Forschungs- und Qualifizierungsprogramms erhalten naturwissenschaftliche und medizinische Doktoranden eine fundierte interdisziplinäre und translatorisch orientierte Ausbildung im Bereich Appetit- und Energiestoffwechsel-Regulation mit Fokus auf der Interaktion zwischen dem Energiespeicher Fettgewebe und stoffwechselregulativen Schaltkreisen des zentralen Nervensystems (ZNS). Für dieses kombinierte Ausbildungs- und Forschungsprogramm, welches von 18 Projektleitern aus der medizinischen und naturwissenschaftlichen Sektion getragen wird, stellt die DFG insgesamt knapp 9 Mio. € bereit.

Vom Fettgewebe sezernierte Hormone, sog. Adipokine, regulieren u. a. über das ZNS Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch. Gleichzeitig werden Fettgewebemorphologie und -funktion zentral über neuroendokrine und autonome Signalwege beeinflusst. Störungen dieser Adipozyten-Gehirn-Interaktion sind essentiell an den pathophysiologischen Prozessen der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen wie Diabetes und Herz-Kreislauferkrankungen beteiligt. Innerhalb des Graduiertenkollegs 1957 untersuchen wir deshalb (i) den Transport von Adipokinen in das und die assoziierten Signalwege im Gehirn, (ii) die Regulation der Adipokinsynthese/-sekretion durch das ZNS und durch ZNS-sezernierte Neuropeptide sowie (iii) die translationelle und klinische Relevanz von Adipokinen. Im Rahmen eines sehr interdisziplinären Ansatzes werden zelluläre wie molekulare, aber auch tier- und humanexperimentelle Ansätze miteinander kombiniert, um systematisch relevante Fragen in diesem Kontext zu bearbeiten.

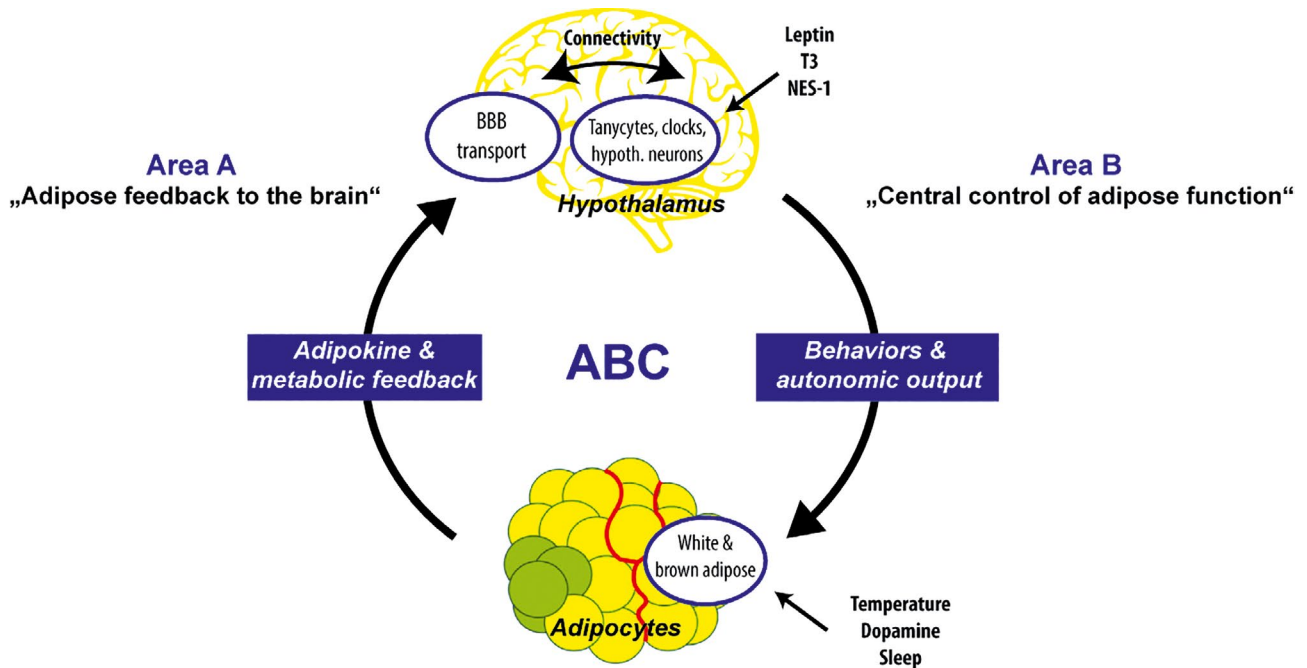
---

\*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Henrik Oster, Institut für Neurobiologie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 35, 23562 Lübeck, Deutschland, E-Mail; [henrik.oster@uni-luebeck.de](mailto:henrik.oster@uni-luebeck.de), Tel. 0451-3101 4300

Das GRK bietet zudem ein strukturiertes Trainingsprogramm in molekularer Endokrinologie und translationaler Medizin des Fettgewebes für eine international rekrutierte Gruppe motivierter Doktoranden. Die erste Generation Doktoranden hat ihre Ausbildung dabei im Laufe des letzten Jahres bereits erfolgreich abgeschlossen. Ihre Forschungsarbeiten erbrachten wichtige Erkenntnisse zur Regulation der Fettgewebsphysiologie durch Neuropeptide (Kohlie *et al.* *J Mol Endocrinol* 58, 57–66), Kälte (Iwen, Backaus *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 102(11):4226–4234) und Schlaf (Husse, Kiehn *et al.* *Sleep* 40(6). doi: 10.1093/sleep/zsx068). Umgekehrt konnten Arbeiten aus dem GRK 1957 zeigen, auf welche Weise periphere Hormone wie Leptin (Di Sepzio *et al.* *Mol Metab* 8:13–22), Nesfatin-1 (Dore *et al.* *J Endocrinol* 235(2):111–122) und Schilddrüsenhormon (Müller-Fielitz *et al.* *Nat Commun* 8(1):484. doi: 10.1038/s41467-017-00604-6) metabolische Sensoren und Regelkreise im Gehirn beeinflussen (**Abb. 1**). Die zweite Doktorandengeneration des GRKs wurde im Frühjahr 2017 rekrutiert. Auch von ihnen sind bereits erste wissenschaftliche Arbeiten zum Thema publiziert worden.

Parallel zu ihren Forschungsprojekten erhalten die Doktoranden komplementäre Qualifikationen durch GRK-spezifische Kurse, Seminare und Sommerschulen sowie generelle Kurse für berufsrelevante Fertigkeiten in den biomedizinischen Lebenswissenschaften, die über das Center for Doctoral Studies der Universität zu Lübeck (CDSL) koordiniert werden. Das Qualifikationsprogramm wird zudem eng mit zwei weiteren bereits vor Ort existierenden GRKs abgestimmt, um so weitere Synergien und Anknüpfungspunkte zu schaffen.

Neben der engen Integration des GRKs in die bestehende Forschungsinfrastruktur in Lübeck ist es ein besonderes Ziel dieses Programms, internationale Kooperationspartner unmittelbar einzubeziehen. Diese stehen deshalb auch als Gastgeber für mehrwöchige Forschungsaufenthalte der Doktoranden im Rahmen ihres Projekts



**Abb. 1:** Übersicht über die Forschung im GRK 1957 „Adipocyte-Brain Crosstalk“. Fokus der Forschung sind Arbeiten zur Adipokinwirkung auf ZNS-Regelkreise (Area A) sowie die zentrale Regulation der Fettgewebefunktion (Area B). Einige Highlights zu Forschungsergebnissen der ersten Doktorandengeneration sind dargestellt. Näheres siehe Text (ABC – adipocyte-brain crosstalk; BBB – blood-brain barrier; T3 – tri-iodo thyronine; NES-1 – nesfatin-1).

zur Verfügung. Im Frühjahr 2019 organisieren die GRK 1957-Doktoranden zudem schon zum zweiten Mal das „Lübecker ABC-Symposium“ ([www.grk1957.uni-luebeck.de/training/symposium-2019.html](http://www.grk1957.uni-luebeck.de/training/symposium-2019.html)) mit internationalen Dozenten und Teilnehmern.

Ein weiteres Ziel des Graduiertenkollegs 1957 besteht darin, neben dem naturwissenschaftlichen Nachwuchs auch junge Mediziner für wissenschaftliches Arbeiten zu qualifizieren. Wissenschaftlich tätige Mediziner bilden eine wichtige Schnittstelle zwischen

Grundlagenwissenschaft und klinischer Anwendung und sind für eine innovative, translational-medizinische Forschung essentiell. Um bereits zu einem frühen Zeitpunkt Mediziner für einen wissenschaftsnahen Karriereweg zu motivieren, verleiht das Graduiertenkolleg auch in der zweiten Förderperiode an bis zu 22 medizinische Doktoranden

Stipendien – und damit verbunden die Möglichkeit, ein intensives wissenschaftliches Ausbildungsprogramm parallel zu einer experimentellen Promotionsarbeit zu durchlaufen.

Die erfolgreichsten Doktoranden jeder Generation werden zudem durch eine sog. Startup-Förderung in die Lage versetzt, ihre während der Promotion begonnenen Forschungsaktivitäten selbständig weiterzuentwickeln und sich so z. B. für drittmittelgeförderte Forschungsaufenthalte im Ausland zu qualifizieren.

Das Graduiertenkolleg vermittelt eine intensive Ausbildung auf einem innovativen Gebiet an der Schnittstelle zwischen Endokrinologie und Neurowissenschaft und stärkt die translationale Forschung im Lübecker Schwerpunkt „Gehirn, Hormone & Verhalten“. In wissenschaftlicher Hinsicht hat und wird das Graduiertenkolleg neue Erkenntnisse liefern zur zentralen Regulation der Adipozytenphysiologie sowie umgekehrt zur Wirkung von peripheren Stoffwechselfsignalen auf ZNS-Regelkreise. Dieser „Crosstalk“ ist ein zentraler Aspekt der Energie-Homöostase und damit wichtiger Ansatzpunkt für Prophylaxe und Therapie metabolischer Erkrankungen.

Homepage: [www.grk1957.uni-luebeck.de](http://www.grk1957.uni-luebeck.de)

## Nachrichten



<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0009>

## Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2018

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“. Der Preis ist mit 1.000 € dotiert, zudem werden die Preisträger zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Dieses Jahr konnten drei 19-jährige Schülerinnen der Jacob-Grimm-Schule in Kassel die Jury am meisten überzeugen: Jessica Grabowski, Annalena Bödiker und Felicia Walter. Neben dem Sonderpreis der NWG für eine Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften erhielten sie den ersten Preis Biologie – gestiftet von der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren mit Unterstützung des Helmholtz-Zentrums für Umweltforschung – UFZ – Bundessieg.

Sie entdeckten die bisher unbekannte Variante des „Halb-Schmeckers“: Rosenkohl schmeckt einem – oder eben nicht. Dazwischen gibt es in der Regel nichts. Grund

für diese sehr gegensätzliche geschmackliche Wahrnehmung des Gemüses und anderer Kohlsorten durch viele Menschen ist ein bestimmter Geschmacksrezeptor. Kleine Unterschiede in dessen DNA-kodierter Proteinsequenz entscheiden, ob wir den Bitterstoff Phenylthiocarbamid (PTC) schmecken oder nicht. Bislang waren nur „Schmecker“ und „Nicht-Schmecker“ bekannt. Die drei Jungforscherinnen beobachteten jedoch bei einem Selbsttest, dass eine von ihnen PTC intensiv bitter, eine nur leicht bitter und eine gar nicht schmeckte. Sie erforschten das Phänomen und entdeckten dabei die weitere, bislang unbekannte genetische Variante des „Halb-Schmeckers“. Ihre Ergebnisse könnten bei Unverträglichkeiten zu einer Verbesserung der individuellen Ernährungsempfehlungen beitragen.

Der Preis wurde von NWG-Mitglied Professor Carsten Duch, der auch Mitglied der Fachgebietsjury Biologie bei Jugend forscht ist, beim 53. Bundeswettbewerb, der vom 24. – 27. Mai 2018 in Darmstadt stattfand, überreicht.



Preisträgerinnen 2018 mit NWG-Mitglied Carsten Duch: Jessica Grabowski, Carsten Duch, Annalena Bödiker, Felicia Walter, Jacob-Grimm-Schule, Kassel (von links) (Bildnachweis: Stiftung Jugend forscht e. V. / Merck)

## Verleihung der Otto-Loewi-Medaille an Prof. Dr. rer.nat. Helmut Kettenmann

Laudatio von Frank Kirchhoff, Homburg

**Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft wird 25 Jahre alt. Was lag näher, als zu diesem Jubiläum sich selbst ein kleines, aber nachhaltiges Geschenk zu machen: Eine Medaille, die ähnlich, und in diesem Kontext sei mir der besondere Vergleich gestattet, wie der NMDA-Rezeptor ein Koinzidenzdetektor für die zu honorierende Person sein soll. Für eine Wissenschaftsgesellschaft ist ein Kriterium natürlicherweise die über lange Zeit ausgewiesene Forschungsexzellenz und -vielfalt. Das zweite Kriterium greift den Schenkaspekt wieder auf. Die Verdienste um die NWG müssen ohne jeden Zweifel herausragend sein.**

**Es wird aber kein Preis, sondern eine Medaille überreicht. Auch die Medaille selbst ist ein Koinzidenzdetektor. So wie sie die Würdigung einer Person der Gegenwart darstellt, so ist sie im Allgemeinen auch immer ein Anlass zum Erinnern, zur Reflexion der Vergangenheit.**

Wie kann es da besser sein, als auf der Vorderseite der Medaille ein Porträt von Otto Loewi als Namensgeber abzubilden. Privat war Otto Loewi zunächst ein in Frankfurt geborener Hesse, nahm später beruflich bedingt gern die österreichische Staatsbürgerschaft an, bevor er dann selbst als Nobelpreisträger von den Nazis des Landes verwiesen worden ist. Im Alter von 87 Jahren verstarb er in New York als US-Amerikaner. Allein aufgrund dieses Lebenslaufes ist Otto Loewi idealer Namensgeber. Mit dieser Medaille zeigt sich der Spirit der NWG, keine nationale, sondern eine Gesellschaft des deutschen Sprachraumes mit internationaler Bedeutung zu sein. Und das wissenschaftliche Leben des Otto Loewi zeigt den Beginn der modernen Neurowissenschaft, der die Moleküle mit der Physiologie und dem Verhalten eines Systems, eines Organismus verbindet. Seine Entdeckung des Vagusstoffes, den wir als Azetylcholin kennen, lieferte zum ersten Mal ein molekular-mechanistisches Verständnis der nervösen Kontrolle von Organen. Diesem ersten Neurotransmitter sollten etliche andere folgen.

Jetzt aber zu unserem Preisträger: Helmut Kettenmann.

Keiner in diesem Raum dürfte Zweifel gehabt haben, dass Helmut Kettenmann nicht der erste Träger der Otto-Loewi-Medaille sein wird. Seine wissenschaftlichen Pionierleistungen UND sein außerordentliches Engagement für die Neurowissenschaftliche Gesellschaft im Spezi-

len, wie für die Neurowissenschaften international, lassen ihn herausragen.

1955 in Heidelberg geboren, studierte er Biologie in Heidelberg und in Miami. Seine Doktorarbeit führte er bei Professor Melitta Schachner am Institut für Neurobiologie der Universität Heidelberg durch.

Noch vor seinem 30. Lebensjahr gründete er die Elektrophysiologie-Gruppe im Schachner-Labor. Seinen ersten Postdoktoranden rekrutierte er bereits 1990 mit eigenen Forschungsgeldern des BMBF, als er 35 war. Bereits drei Jahre später wurde er Forschungsgruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin, wo er immer noch tätig ist. Seit 1996 ist er Professor an der Humboldt Universität.

Die wissenschaftlichen Leistungen möchte ich nur kurz zusammenfassen. Helmut hat wie kaum ein anderer Wissenschaftler unserer Zeit das Feld der Gliabiologie geprägt. Von der ersten Beschreibung funktioneller, nicht-spannungsaktivierbarer Kaliumkanäle, über die Beschreibung von Transmitterrezeptoren in akut isolierten Hirnschnittpräparaten auf Oligodendrozyten, Vorläuferzellen, Astrozyten und Bergmannglia im Kortex, Corpus Callosum, Cerebellum und Rückenmark bis hin zur klinisch relevanten Interaktion zwischen Mikroglia und Hirntumorzellen hat er nahezu das komplette Gebiet der Gliakunde bearbeitet. So ist es dann auch kein Wunder, dass er unter den Autoren der ca. 150.000 Publikationen, die seit 1945 weltweit erschienen sind und mit Gliabiologie in Verbindung gebracht werden können, bei den Top 3 zu finden ist. Er hat mehr als 300 Publikationen, fast 25.000 Zitationen, ein H-Index über 80.

Daneben stehen seine Dienste für die Community: Im Jahre 1992 hat er nicht nur gleichzeitig über Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia und Tumorzellen publiziert, sondern auch entscheidend an der Gründung der NWG mitgewirkt. Meterweise wurden diverse Variationen von NWG-Satzungsentwürfen zwischen Heidelberg, Berlin, München, Frankfurt und Heidelberg auf Thermopapier gedruckt und per Fax ausgetauscht.

Auf der Mitgliederversammlung 1993 in Göttingen wurde Helmut dann Generalsekretär und damit Hauptmanager der Gesellschaft. Diese Aufgabe füllte er für unglaubliche 13 Jahre aus. Er blieb im Vorstand und wurde Präsident von 2013 bis 2015. Die Lücke zwischen 2006 und 2013 entstand durch seine Funktion als Präsident der FENS von 2008 bis 2010 und als Sprecher des GRK

1258 zu Entzündungen des Nervensystems von 2006 bis 2010. Selbstverständlich war Helmut auch 1998 an der Umwandlung der ENA in die FENS wieder entscheidend beteiligt. Parallel dazu war er von 1997 bis 2003 Initiator und Koordinator des Schwerpunktes SPP 1029 zur Mikroglia.

Aber welches Motiv, welcher Antrieb steckt in Helmut Kettenmann?

Der Wissenschaftler Helmut hat einmal gesagt, dass für ihn wahre Kunst in der Ingenieursarbeit liege.

In unserem Grundgesetz werden in Artikel 5 Satz 3 Kunst und Wissenschaft gleiche Freiheitsrechte eingeräumt. Freiheit, Freiheit zum freien Handeln ist eine ungeheure Triebkraft. In der nur kurzen Zeit gesellschaftlicher Freiheit nach dem ersten Weltkrieg hat der Architekt Walter Gropius schon 1919 in seiner Bauhaus-Schule Kunst und Handwerk zusammengeführt. In kongenialer Zusammenarbeit mit Wassily Kandinsky und Oskar Schlemmer wurde die öffentliche und private Architektur auf eine neue Qualitätsstufe gehoben, die heute noch wirkt. In den gesellschaftlichen Umbrüchen der späten 1960er Jahre hat der Düsseldorfer Künstler Joseph Beuys den Begriff der sozialen Plastik geprägt. Er hat damit unser Verständnis von Kunst erweitert und demokratisiert. Er verknüpfte Kunst und Gesellschaft.

Was haben Walter Gropius und Joseph Beuys mit Helmut Kettenmann zu tun?

Auch Helmut ist jemand, der über seine eigenen Projekte hinausdenkt. Er schafft neue Strukturen, die mit ihren Eigenschaften neue Möglichkeiten über den Rand der bisherigen Projekte hinaus generieren. Helmut schafft neue Strukturen in mehreren Ebenen, ohne dabei Visionär im Helmut Schmidtschen Sinne zu werden. In seiner Arbeit mit Dick Orkand über Kaliumkanäle in Oligodendrozyten schlussfolgert er: *This study shows that oligodendrocytes possess potassium channels that open and close.* Vorsichtiger kann man eine Single-channel recording-Arbeit nicht diskutieren.

Aber welche Strukturen hat Helmut geschaffen: Als junger Gruppenleiter rekrutierte er nicht einen techni-



Helmut Kettenmann, Foto: David Ausserhofer / MDC.



Laudator Frank Kirchhoff, Homburg, Foto: NWG

schen Assistenten, sondern einen Feinmechaniker und Elektroniker, womit er seine eigene Werkstatt hatte, und damit unabhängig von der universitätseigenen wurde. Gleichzeitig sah er einen Mangel an Publikationsmöglichkeiten für Forschungsarbeiten zur Gliobiologie. Die Folge, er schafft eine neue Struktur und gründet mit 32 Jahre 1987 ein neues Journal: GLIA. Helmut liebt es nicht nur, neue Strukturen zu schaffen. Sie müssen auch langlebig sein. Er ist immer noch Editor-in-chief von GLIA. Die zunehmende Büroarbeit erforderte eine neue Struktur, ein eigenes Sekretariat. Meino Gibson ist von damals bis heute immer noch dabei.

Die Göttinger Neurobiologentagung erscheint dem zellulär orientierten Gliobiologen des Mausgehirns zu Neuro-, Invertebraten- und systemlastig. Eine modernere Struktur erschien erforderlich. Von 1992 bis 1994 mit Mittelwert 1993 wird die Gründung der NWG organisiert, deren zweijährliche Wissenschaftskonferenz ein modernes Format erhielt. Wenige Jahre später benötigt auch das europäische Pendant, die ENA, ein Update ihrer Struktur. Sie wurde in die FENS überführt, deren modernes Design wir hier in Berlin gerade erlebt haben. Helmut war wieder die Driving Force. Parallel dazu überzeugte er die DFG, mit dem Schwerpunkt 1029 zur Mikroglia eine neue Finanzierungsstruktur für Gliologen zu schaffen.

Weitere Strukturen sind Neuroforum, das Magazin der NWG, die Webseite [www.networkglia.eu](http://www.networkglia.eu), auf der viele In-

formationen besonders zur Geschichte der Glia zu finden sind, sowie die Website [dasgehirn.info](http://dasgehirn.info), die die Neurobiologie einer Laienöffentlichkeit zugänglich machen soll. Und, last but not least, ist Helmut ein Meister in der Schaffung neuer Konferenzstrukturen. Ich kenne keinen Neurowissenschaftler, der nicht mindestens einmal an einer Konferenz teilgenommen hat, bei der Helmut nicht in führender Position in dem Programm-Komitee mitwirkte.

Seine Lieblingsstruktur dürfte aber sein Sekretariat sein. Dieses scheint bei der Menge ihrer Aufgaben über ein inhärentes Vermögen zur Selbstorganisation zu verfügen.

Helmut Kettenmann ist ein herausragender Neurobiologe, der durch seine Taten vorbildgebend gezeigt hat, dass ein erweitertes Verständnis des Wissenschaftlers nötig, aber auch möglich ist. Der heutige Wissenschaftler arbeitet nicht nur erfolgreich an der eigenen Laborbank oder am Imaging-Setup, sondern wirkt auch innerhalb der verschiedenen gesellschaftlichen Gruppen.

Helmut Kettenmann ist ein würdiger erster Empfänger der Otto-Loewi-Medaille. Herzlichen Glückwunsch!

Frank Kirchhoff  
University of Saarland  
Molecular Physiology  
CIPMM, Building 48  
66421 Homburg

## Kurznotiz zum FENS Forum 2018

### *Berlin übertrifft alle Erwartungen*

Das FENS Forum 2018 (7. – 11. Juli 2018) kann einen Teilnehmerrekord verzeichnen: Mit 7.353 Registrierungen aus 75 Ländern ist es das bisher größte Forum. Dazu hat die

deutsche Neuroscience Community mit 1934 Teilnehmern einen erheblichen Beitrag geleistet.

Ein detaillierter Bericht wird in der nächsten Ausgabe folgen.



Dieser Preis  
wird verliehen durch  
die Neurowissenschaftliche  
Gesellschaft e.V. für herausragende  
Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung.

Der Förderpreis von EUR 20.000,- soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen aus allen Gebieten der Neurowissenschaften sind willkommen. Mitgliedschaft in der NWG ist keine Voraussetzung. Die NWG strebt eine Erhöhung des Frauenanteils bei den Preisträgern an, Bewerbungen von Frauen sind deshalb besonders erwünscht.

Abb.: Güzem Inak, MDC Berlin

# Schilling-Forschungspreis

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

# 2019

Die Preisverleihung erfolgt  
auf der Göttinger Tagung der  
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft  
vom 20.–23. März 2019.

Die Bewerbung muss bis spätestens  
**15. September 2018**

per E-Mail (als Anhang, kombiniert zu einem PDF) bei der  
Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch  
Robert-Rössle-Str. 10  
13125 Berlin  
E-Mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)  
eingegangen sein.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (max. 2 Seiten)
4. Adressliste von renommierten Wissenschaftler/innen, bei denen eine Stellungnahme bei Bedarf angefordert werden kann.



# Protokoll der Mitgliederversammlung

**Sonntag, 8. Juli 2018**

City Cube Messe Berlin, Messedamm  
auf dem FENS Forum 2018 in Berlin

**Versammlungsleiter** ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Eckhard Friauf

**Protokollführer** ist Christian Steinhäuser, Generalsekretär.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 40.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

**Beginn:** 18:45 Uhr

**Ende:** 20:00 Uhr

## Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters/Bericht der Kassenprüfer
  - Jahresabrechnung 2017
  - Entlastung des Schatzmeisters
  - Wahl der neuen Kassenprüfer
4. Mitteilungen
  - Mitgliederzahlen
  - Bericht Partnerorganisationen (FENS, GBC)
5. Bericht zur Göttinger Tagung 2017 und 2019
  - Hauptredner
  - Symposien
  - Bericht Göttinger Tagung 2017
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
  - FENS Form 2018
  - e-Neuroforum
  - dasGehirn.info
  - Lehrerfortbildung / Methodenkurse
  - German Brain Bee
  - Tierversuche
  - Preise der NWG (Schilling, ThermoFischer, Jugend forscht)
8. Verschiedenes

## Begrüßung durch den Präsidenten

E. Friauf begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung. Er stellt Dr. Görlich von der DFG kurz vor, der Gast bei der Mitgliederversammlung ist.

Er berichtet, dass das FENS Forum 2018 zum momentanen Zeitpunkt 7.292 Registrierungen aufweisen kann.

## Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 23. März 2017 ist in der Ausgabe 3/2017 von Neuroforum erschienen. Es wird mit 40 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen.

## 3. Bericht des Schatzmeisters / Bericht der Kassenprüfer

A. Büschges erläutert die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2017 und kommentiert einige Posten. Wie in den Vorjahren fällt bei der Rücklagenbildung die Oszillation zwischen den geraden und ungeraden Jahren auf, die daraus resultiert, dass in den geraden Jahren die Einnahmen für die Göttinger Tagung eingehen, diese im darauf folgenden ungeraden Jahr aber für die Tagung wieder ausgegeben werden. Die Finanzlage der NWG ist unverändert stabil, die Rücklagen der NWG steigen weiterhin langsam aber kontinuierlich an.

Es wird angeregt, dass sich der Vorstand Gedanken über die Verwendung der Rücklagen macht. Allerdings muss ein gewisser Grundstock erhalten bleiben, z. B. als Ausfallgarantie für die Göttinger Tagung. A. Büschges wird bei der nächsten Versammlung eine Kalkulation vorlegen, wieviel Geld die NWG als Rücklage braucht. Darüber hinaus gehendes Kapital kann für neue Projekte verwendet werden und es können dann Ideen für die satzungsgemäße Verwendung dieses Vermögens eingebracht werden.

Die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2017 wurden am 20. Februar 2018 von den Kassenprüfern Jens Dreier und Constance Scharff geprüft. Die Kassenprüfer bestätigen eine korrekte Kontenführung und empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 39 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

E. Friauf schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2018 nochmals Jens Dreier und Constance Scharff, beide Berlin, vor. Beide sind bereit, das Amt für die Kassenprüfung 2018



zu übernehmen. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 39 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

#### **4. Mitteilungen**

##### **Mitgliederzahlen**

Die Mitgliederzahlen sind im letzten halben Jahr zum ersten Mal seit 2011 wieder merklich gestiegen. Das ist vor allem auf das FENS Forum 2018 zurückzuführen, da im Zusammenhang mit der Registrierung sehr viele Personen eingetreten sind. Die Verteilung auf die Sektionen ist fast unverändert. Sie spiegelt sehr gut wieder, wie die Neurowissenschaften in Deutschland aufgestellt sind.

##### **Bericht Partnerorganisationen / FENS**

E. Friauf berichtet, dass beim FENS Governing Council Meeting am Samstag Wahlen, u. a. zum President-elect und zu neuen Mitgliedern des Committee on Higher Education and Training (CHET), stattfanden. Die NWG hatte drei Kandidaten ins Rennen geschickt. Von diesen wurde H. Flor (Mannheim) als Mitglied in das CHET gewählt.

##### **Bericht Partnerorganisationen / German Brain Council (GBC)**

Im Februar 2018 wurde das German Brain Council gegründet. Das GBC will nach dem Vorbild des Europäischen Brain Council (EBC) Lobbyarbeit für die Neurowissenschaften betreiben, neurowissenschaftliche Forschungsfelder stützen und Kontakt mit Parlamentariern und Politikern aufnehmen. Die NWG ist die einzige grundlagenwissenschaftlich orientierte Mitgliedsgesellschaft des GBC.

Das GBC plant für Oktober 2018 ein Symposium im Rahmen der Jahrestagung der DGN. Stefan Sigrist wird die NWG dort vertreten, da Hans-Joachim Pflüger, der bisher die Kontaktperson zum GBC war, verhindert ist.

##### **5. Bericht zur Göttinger Tagung 2019 und 2019**

E. Friauf berichtet, dass der NWG-Vorstand sich in seiner Funktion als Programmkomitee für die Göttinger Tagung 2019 Anfang März 2018 in Berlin getroffen hat, um das Programm zu erstellen. Die ausgewählten Hauptredner haben inzwischen zugesagt. Eine neue Lecture Series wurde eingerichtet, und zwar die nach dem ersten Ehrenmitglied der NWG benannte „Schram-Lecture“. Sie ersetzt die Roger Eckert Lecture, die nicht mehr finanziert wird.

Für die Symposien waren 46 Vorschläge eingegangen. Es wird neben den nun feststehenden 35 Symposien auch wieder die Breaking News geben, die innovative, frische

Themen präsentieren, welche zum Teil Randgebiete betreffen und/oder von noch sehr jungen Wissenschaftlern bestritten werden.

Der Gewinn aus der Tagung 2017 ist im Vergleich zu dem aus der Tagung 2015 geringer ausgefallen. Dies liegt vor allem daran, dass die Preise für Dienstleistungen gestiegen sind. Deshalb hat der Vorstand beschlossen, die Registrierungsgebühren 2019 moderat zu erhöhen (5 Euro für Studierende und 10 Euro für Seniors).

Die Teilnehmerstatistik zeigt, dass die Göttinger Tagung eine sehr junge Tagung ist. Die Auswertung der Umfrage zur Tagung zeigt, sowohl was das wissenschaftliche Programm angeht wie auch in Bezug auf die Organisation, eine grundsätzliche Zufriedenheit. Allerdings ist zu hinterfragen, ob diese Auswertung repräsentativ ist, da die Beteiligung sehr gering war. Es bleibt zu hoffen, dass die Beteiligung besser wird, wenn die geplante App für die Tagung verfügbar ist, über die die Befragung dann zeitnah und online erfolgen kann.

##### **6. Wahl des neuen Vorstandes**

Im Januar 2019 stehen die Wahlen für den neuen Vorstand der NWG an. E. Friauf berichtet, dass Michael Synowitz (Kiel) zugestimmt hat, die Wahlleitung zu übernehmen, und das Wahlkomitee aus Eckart Gundelfinger, Herta Flor, Sigrun Korsching und Herbert Zimmermann besteht. E. Friauf bittet die Anwesenden Kandidatenvorschläge zu machen.

##### **7. Aktivitäten der Gesellschaft**

###### **FENS Forum 2018**

Das FENS Forum 2018 findet 20 Jahre nach dem ersten FENS Forum im Jahr 1998 wieder in Berlin statt. H. Kettenmann ist der lokale Organisator. Ihm gelang es, Mittel von insgesamt 175.500 Euro dafür einzuwerben. Ein neues Angebot für die Teilnehmer waren die sog. „Introductory Courses“. Von diesen wurden am Freitag vor Beginn der Tagung insgesamt 8 angeboten. Weitere, von der Host Society organisierte Elemente des FENS Forums waren:

- Die Studentenparty Jump the FENS im Soda Club in der Kulturbrauerei
- Führungen durch die Sammlungen des Naturkundemuseums
- Eine Hand-on Ausstellung im OttoBock Science Center am Potsdamer Platz
- Die Organisation der Eröffnungsveranstaltung
- Vermittlung der Teilnehmer am Young Investigator Training Program YITP (41 Teilnehmer in 27 Laboratorien in 14 deutschen Städten)

### **dasGehirn.info**

E. Friauf berichtet, dass das Internetportal dasGehirn.info für seinen Fortbestand dringend eine Finanzierung benötigt. Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung gibt Anschubfinanzierungen, erwartet dann aber, dass das Projekt sich selbst finanziert oder andere Sponsoren findet. Hertie wird daher zum Herbst 2019 als Hauptsponsor ausscheiden. Somit wird es höchste Zeit, andere Unterstützer zu finden. Dafür wurde ein Förderverein gegründet, der auch kleinere Spenden annehmen kann. DasGehirn.info wird von Schülern gern genutzt, aber auch von Lehrern und Studierenden.

### **Neuroforum/e-Neuroforum**

E. Friauf verabschiedet H. Luhmann, der als Editor-in-Chief seit 2013 die Geschicke von Neuroforum geleitet hat. Seinen Platz wird Petra Wahle, die seit 2017 mit H. Luhmann zusammen Neuroforum gestaltet, einnehmen. Neuroforum hat nach wie vor Bedarf an guten Übersichtsartikeln. E. Friauf ruft die Anwesenden auf, in Neuroforum zu publizieren und sich zu Nutzen zu machen, dass die Hauptartikel in e-Neuroforum auch in Englisch erscheinen.

### **Lehrerfortbildung / Methodenkurse**

Die Lehrerfortbildungen sind ein etabliertes Programm mit interessanten Angeboten, das gut angenommen wird und das der NWG keine hohen Kosten verursacht. E. Friauf wirbt bei den Anwesenden, dass jeder für Lehrer UND Schüler Vorträge gestalten kann, um die Aktivitäten der NWG weiter zu stärken.

Die Methodenkurse sind ebenfalls eine feste Größe und werden von Hans-Werner Müller koordiniert und weiter fortgesetzt.

### **International Brain Bee**

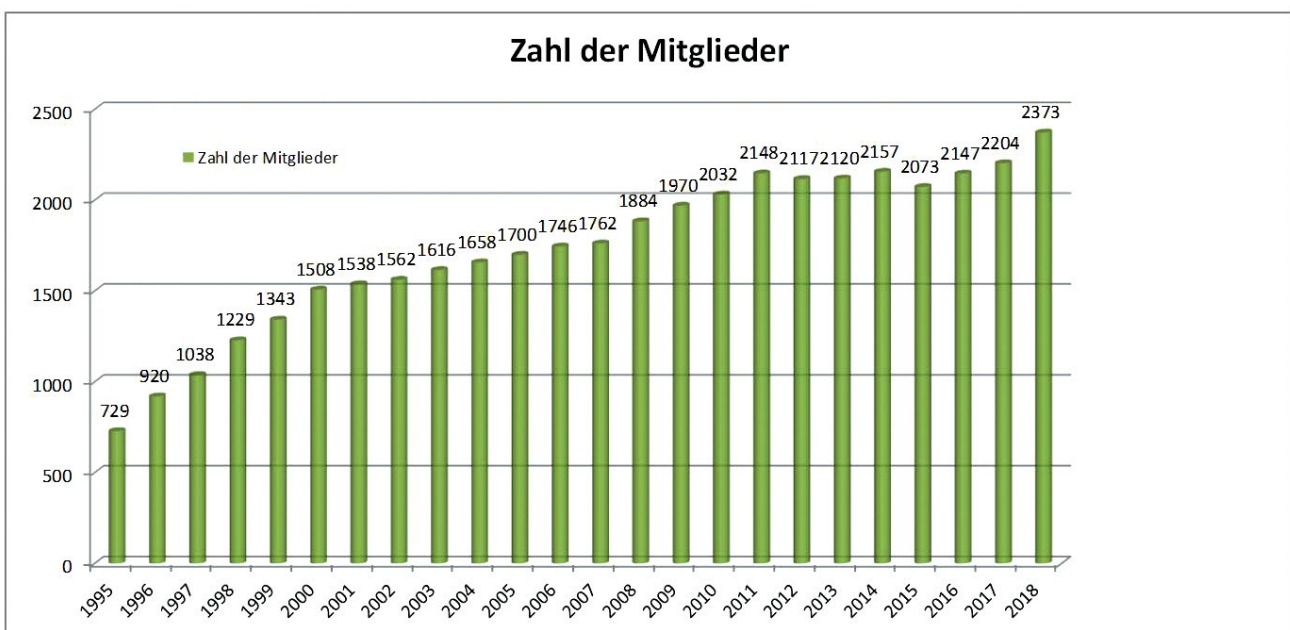
Der Endausscheid dieses internationalen Schülerwettbewerbs fand am Samstag, 7. Juli 2017 im City Cube Berlin statt und wurde von der German Brain Bee, der Deutschen Neuroolympiade (DNO), organisiert. Diesem voraus gingen Qualifikationen in Frankfurt, Heidelberg, Berlin und Bonn. Die NWG unterstützt die DNO logistisch.

### **Tierversuche**

E. Friauf hat Jugend forscht im Frühjahr 2018 aufgefordert, einen Passus in den Teilnahmebedingungen, der Tierversuche aller Art, auch an Wirbellosen, generell untersagt, zu revidieren, da dieser eine grundsätzlich negative Haltung gegenüber Tierversuchen inspiriert. Sollte Jugend forscht hier nicht einlenken, wird der NWG-Sonderpreis für Neurowissenschaften in Zukunft nicht mehr verliehen werden. Bisher steht eine Stellungnahme von Jugend forscht noch aus.

### **Preise der NWG**

Die NWG vergibt weiterhin in zweijährigem Rhythmus auf der Göttinger Tagung zwei Wissenschaftspreise, den Schilling Forschungspreis und den Thermo Fisher Preis (ehemals FEI oder Agilent Preis). Beide Preise wurden durch die Geldgeber verlängert und werden auch 2019 wieder auf der Tagung vergeben werden.



Der Jugend forscht Sonderpreis wird jährlich vergeben. Die Preisträgerinnen für 2018 wurden ermittelt.

Eine neue Auszeichnung, die Otto Loewi Medaille, wurde 2018 erstmals im Rahmen der 25-Jahrfeier der NWG am 11. Juli 2018 vergeben. Die Nominierung erfolgt über den Vorstand der NWG. Die Medaille soll Personen würdigen, die sich einerseits besonders für die NWG eingesetzt und die andererseits einen wesentlichen wissenschaftlichen Input in ihrem Feld gegeben haben. Der Preis besteht aus einer Medaille und einem Preisgeld von 10.000 Euro. Es ist ein persönlicher Preis, der in Zukunft ca. vierjährlich verliehen werden wird.

## Ausblick auf die Ausgabe 4/18:

Reiner, Andreas

**Neurotransmitter-gesteuerte Rezeptoren in neuem Licht: Optische Methoden zur Kontrolle physiologischer Funktion**

Hanke, Frederike / Dehnhardt, Guido

**Unterwegs mit Seehunden – wie deren Sinnessysteme zu Orientierung, Navigation und Futtersuche beitragen**

Meyer, Gundela

**Vom lateralen Rand ins Zentrum des Cortex: Die Entwicklung der menschlichen Inselrinde**

Storck, Steffen / Pietrzik, Claus

**Die Blut Hirn-Schranke und ihre Rolle in der Alzheimer Krankheit**

Noppeney, Uta et. al.

**Sehen was man hört – Wie Repräsentationen im Gehirn über Sinnesschranken hinweg entstehen**

## 8. Verschiedenes

Keine Anfragen oder Anmerkungen aus dem Plenum.

**Ende der Sitzung:** 20:00 Uhr

Prof. Dr. Eckhard Friauf

(Präsident)

Protokollführer

Prof. Dr. Christian Steinhäuser

(Generalsekretär)

Reiner, Andreas

**New light on neurotransmitter-gated receptors: Optical approaches for controlling physiological function**

Hanke, Frederike / Dehnhardt, Guido

**On route with harbor seals – how their senses contribute to orientation, navigation and foraging**

Meyer, Gundela

**From the lateral edge to the center of the cortex: The development of the human insula**

Storck, Steffen / Pietrzik, Claus

**The Blood-brain barrier and its role in Alzheimer's disease**

Noppeney, Uta et. al.

**See what you hear – How the brain forms representations across the senses**



# Call for Abstracts

## Plenary Lectures

- ▶ **Opening Lecture**  
*Ann McKee (Boston, USA)*
- ▶ **Zülch Lecture**  
*Giulio Tononi (Madison, USA)*
- ▶ **Hertie Foundation Lecture**  
*Onur Güntürkün (Bochum, Germany)*
- ▶ **Norbert Elsner Lecture**  
*Nachum Ulanovsky (Rehovot, Israel)*
- ▶ **Schram Lecture**  
*Volker Haucke (Berlin, Germany)*
- ▶ **Ernst Florey Lecture**  
*Antoine Triller (Paris, France)*
- ▶ **Otto Creutzfeldt Lecture**  
*Kristin Tessmar-Raible (Vienna, Austria)*

**Deadline October 1, 2018**

## Thirteenth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

[www.nwg-goettingen.de/2019](http://www.nwg-goettingen.de/2019)

**March 20–23, 2019**

**Stipends:**  
The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at [www.nwg-goettingen.de/2019/](http://www.nwg-goettingen.de/2019/)

The programmes of the last meetings are available at [www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive](http://www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive)

### Program Committee:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Chair)  
Prof. Dr. Ansgar Büschges  
Prof. Dr. Ricarda Diem  
Prof. Dr. Martin Göpfert  
Prof. Dr. Benedikt Grothe  
Prof. Dr. Matthias Kneussel  
Prof. Dr. Hanspeter Mallot  
Prof. Dr. Albert Christian Ludolph  
Prof. Dr. Angelika Richter  
Prof. Dr. Christine Rose  
Prof. Dr. Stefan Rotter  
Prof. Dr. Christian Steinhäuser  
Prof. Dr. Petra Wahle  
Prof. Dr. Christian Wegener

### Local Organizer:

Prof. Dr. Martin Göpfert  
Zelluläre Neurobiologie  
Schwann-Schleiden-Forschungszentrum  
Julia-Lermontowa-Weg 3  
37077 Göttingen  
[mgoepfe@gwdg.de](mailto:mgoepfe@gwdg.de)

### Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)  
Berlin-Buch  
Robert Roessle Str.10  
13092 Berlin  
Germany  
Phone: +49 30 9406 3127  
Fax: +49 30 9406 2813  
E-Mail: [korthals@mdc-berlin.de](mailto:korthals@mdc-berlin.de)  
Homepage: [www.nwg-info.de](http://www.nwg-info.de)



# Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

**Beitrittserklärung:**

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

**Eintrag in das Mitgliederverzeichnis**

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Vorname

\_\_\_\_\_  
Titel

**Dienstadresse**

\_\_\_\_\_  
Universität/Institut/Firma

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ, Ort

\_\_\_\_\_  
Tel./E-Mail

**Privatadresse**

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ, Ort

\_\_\_\_\_  
Tel.

\_\_\_\_\_  
Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

**Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:**

\_\_\_\_\_  
Datum/Unterschrift

**Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:**

\_\_\_\_\_  
Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Stefanie Korthals  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin  
Zelluläre Neurowissenschaften  
Robert-Rössle-Straße 10

13092 Berlin

**Ich optiere für folgende 2 Sektionen:**  
(bitte ankreuzen)

- Verhaltensneurowissenschaften
- Zelluläre Neurobiologie
- Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Molekulare Neurobiologie
- Klinische Neurowissenschaften
- Computational Neuroscience
- Kognitive Neurowissenschaften

**Ich bin Student**    ja    nein  
(Bescheinigung anbei)

**Ich bin**    weiblich    männlich

**Jahresbeitrag:**  
(bitte ankreuzen)

- 70,- €/Jahr   ordentliches Mitglied
- 30,- €/Jahr   Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

**Überweisung:**

Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05  
BIC: DEUTDEBD110

**Einzug über VISA-Kreditkarte:**

**Einzug über EUROcard:**

Kartenummer \_\_\_\_\_

Exp. Date \_\_\_\_\_

Betrag \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

**Bankeinzugsermächtigung:**

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank \_\_\_\_\_

IBAN \_\_\_\_\_

BIC \_\_\_\_\_

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € \_\_\_\_\_ einzuziehen

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Kontoinhaber \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_







Dieser von Thermo Fisher Scientific finanzierte Preis wird verliehen durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. für herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Technologien in der Hirnforschung.

Der Förderpreis von EUR 2.500,- soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen aus allen Gebieten der Neurowissenschaften sind willkommen. Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung.

Die Preisverleihung erfolgt auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft vom 20.-23. März 2019.

# Thermo Fisher Scientific Technologiepreis 2019

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Die Bewerbung muss bis spätestens

**15. September 2018**

bei der Geschäftsstelle der

Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.  
(gibson@mdc-berlin.de)

per E-Mail  
(als Anhang, kombiniert zu einem PDF)  
eingegangen sein.

Die Bewerbung muss folgende  
Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (1 Seite)
4. Optional können Stellungnahme(n) renommierter Wissenschaftler beigefügt werden.