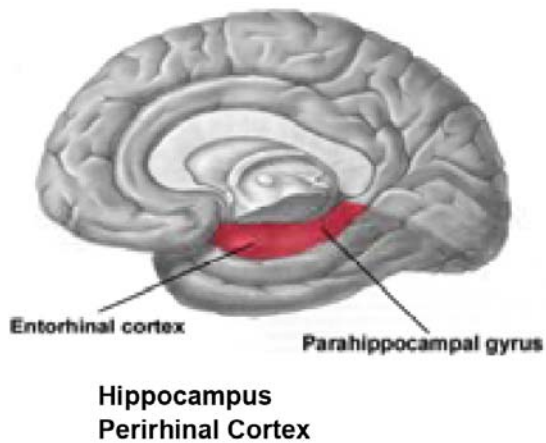


A high-magnification micrograph of a neuron, showing a central cell body (soma) and a dense, branching network of dendrites extending across the field of view. The neuron is stained, with the cell body and dendrites appearing in shades of red and orange against a lighter, yellowish background. The dendrites are thin and highly branched, typical of a pyramidal neuron.

# Mechanismen der synaptischen Plastizität

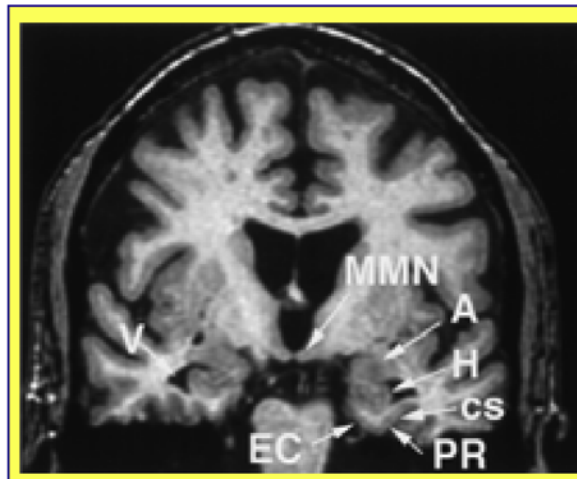
Andreas Frick  
MPI fuer Medizinische  
Forschung  
Heidelberg

# Hippocampus - deklaratives Gedächtnis

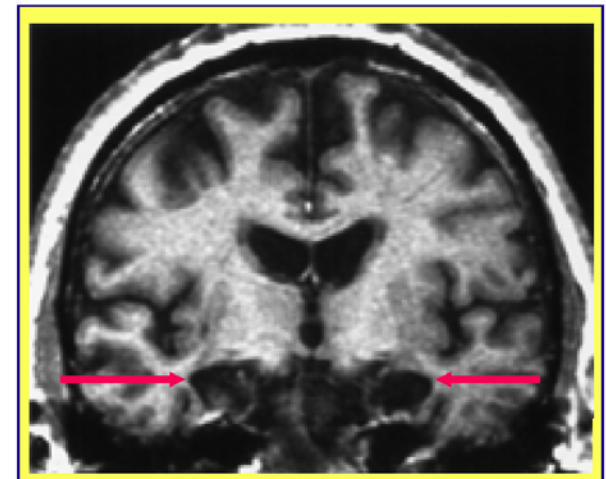


## Areas in Brain Injury in Patient HM

Normal Control



Patient HM



MMN = medial mammillary nucleus    cs = calcarine sulcus  
A = amygdala    PR = perirhinal cortex  
H = hippocampus    EC = entorhinal cortex

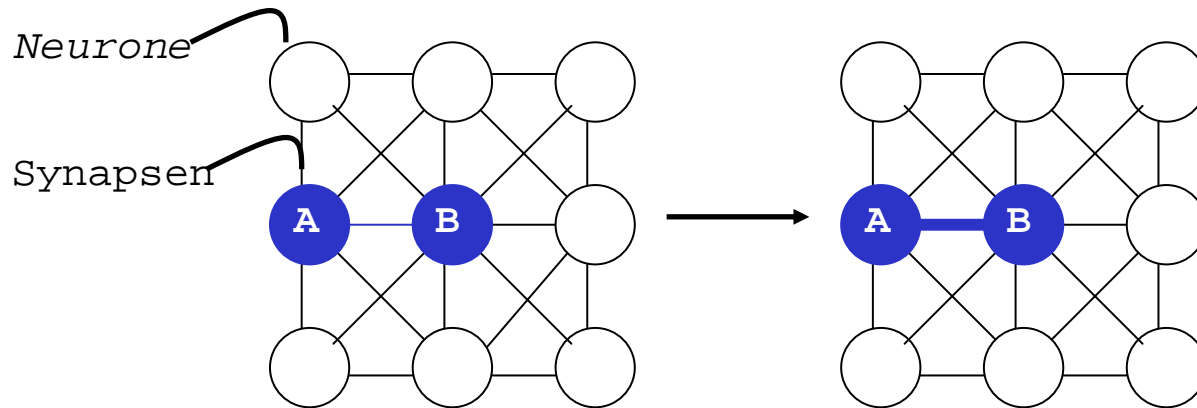
Corkin, Amaral, Gonzalez, Johnson, Hyman, 1997

# Hebbsche Synapse

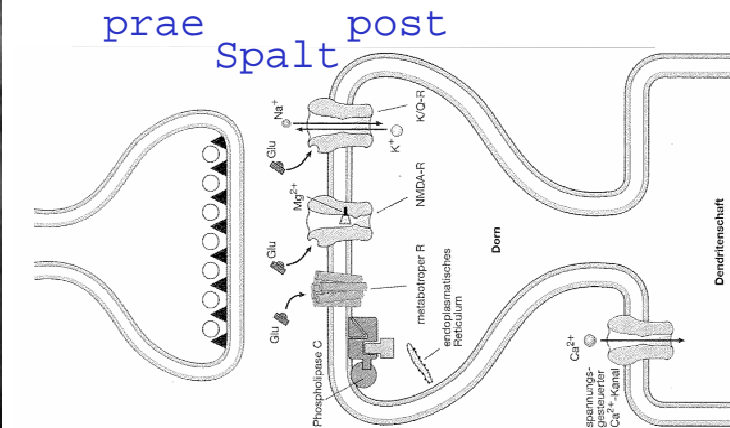
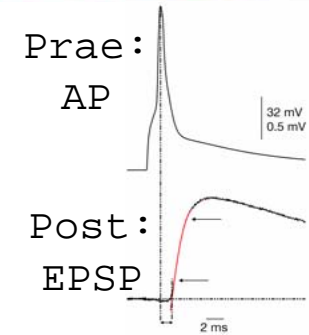
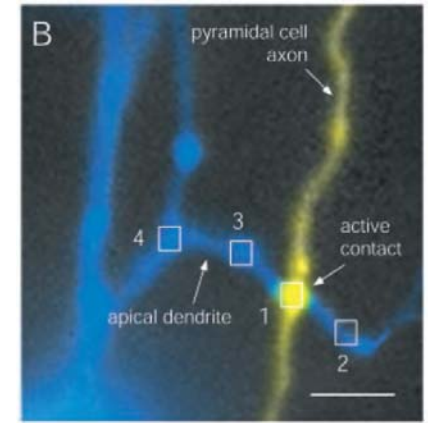
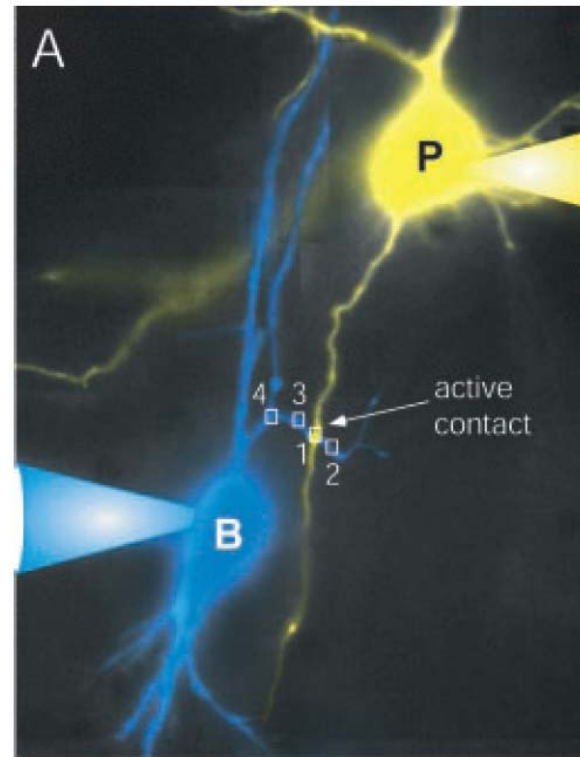
**Donald Hebb (1949):**

*"When an axon of cell A is near enough to excite B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased"*

Eine synaptische Verbindung zweier Neurone wird effizienter, wenn deren Aktivitaet stark korreliert ist.



# Synapse Übertragung



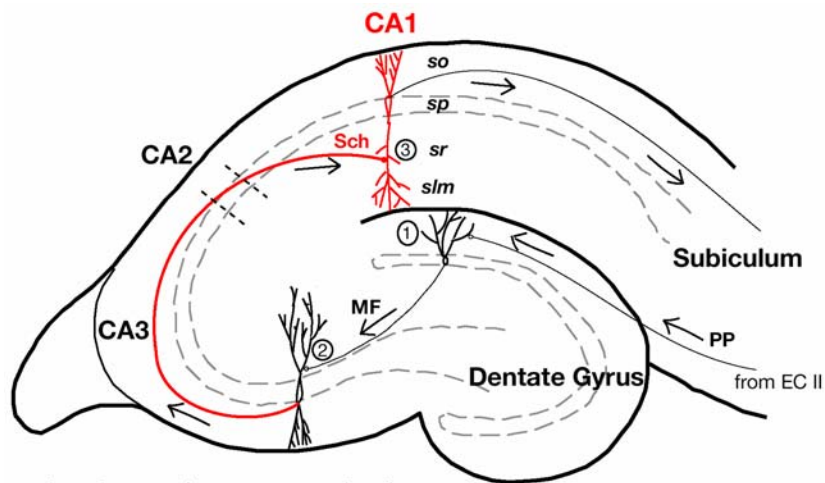
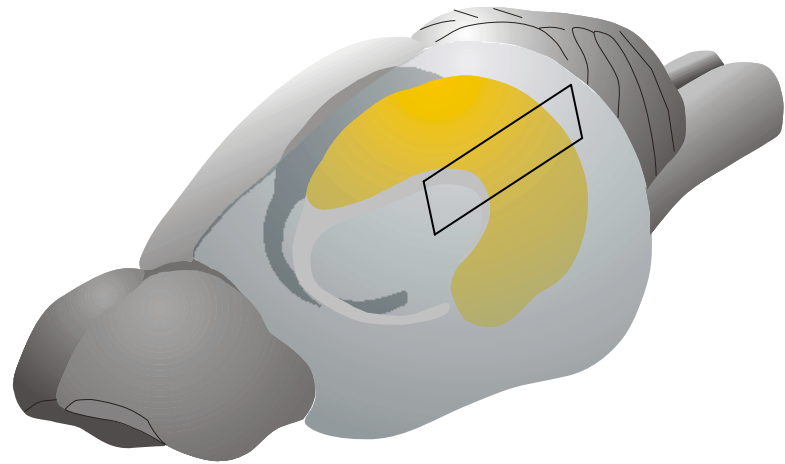
1. Integration im Dend.
2. AP im Axon
3. AP in Endigung
4. Vesikelfusion/Exozytose
5. Transmitterdiffusion
6. Rezeptorbindung
7. Kanaloöffnung
8. Vesikelrecycling
9. Retrograder Signalf

# Synaptische Plastizitaet:

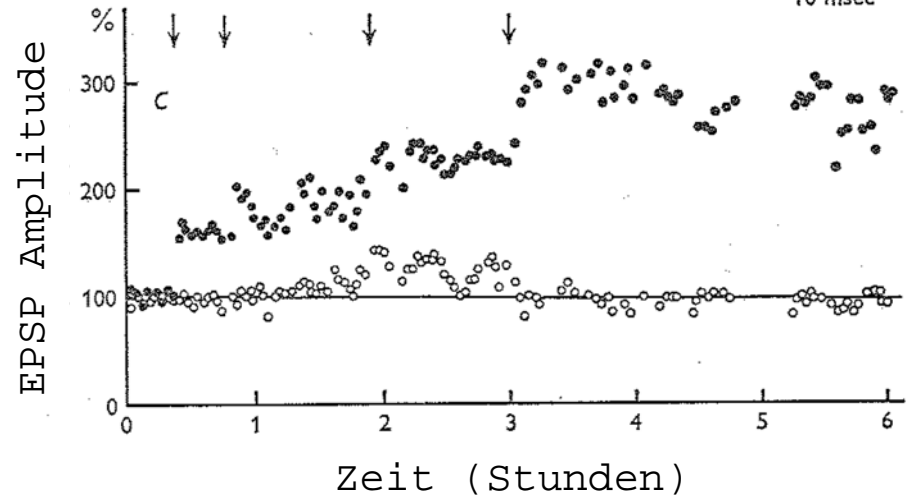
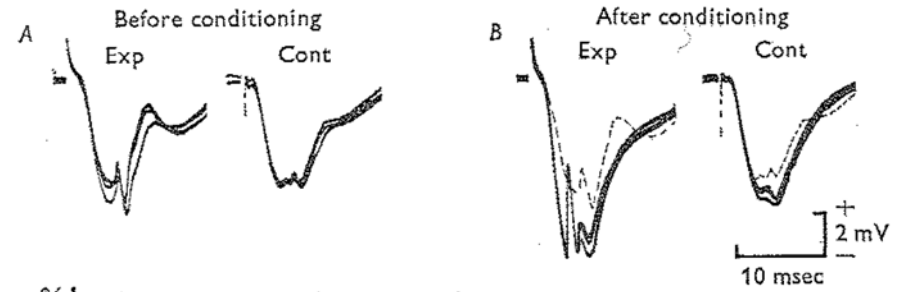
## LTP und LTD

- Aenderung der Effizienz/Staerke einer synaptischen Verbindung: Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD)
- weitverbreitet im Saeugerhirn
- LTP und LTD als Klassen von Mechanismen
- Prototyp: LTP an den Synapsen zwischen der CA3 und CA1 Region des Hippokampus (*Schaffer collaterals*)
- LTP/LTD als zellulaere/synaptische Mechanismen fuer Gedaechnis
- Andere Mechanismen der Plastizitaet: Neurogenese, Verschaltung, neuronale Erregbarkeit, neuronale Struktur

# Langzeitpotenzierung (LTP)



slm: Stratum lacunosum-moleculare  
 sr: Str. radiatum  
 sp: Str. pyramidale  
 so: Str. oriens



Bliss & Lomo, 1973

# Langzeitpotenzierung (LTP): Tim Bliss, Per Andersen und Terje Lomo



Tim Bliss, Per Andersen and Terje Lomo at The Royal Society in London last May during the meeting "Long-term potentiation: enhancing neuroscience for 30 years". Bliss and Lomo discovered LTP while working in Andersen's laboratory in Oslo. Photo courtesy of J. Lisman.

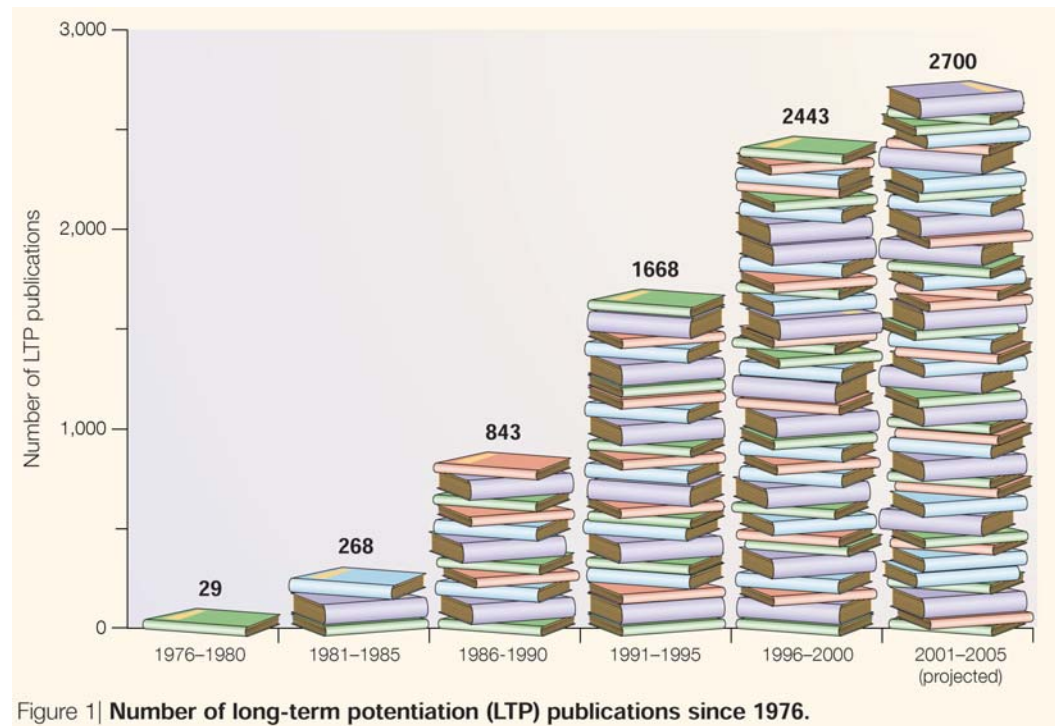
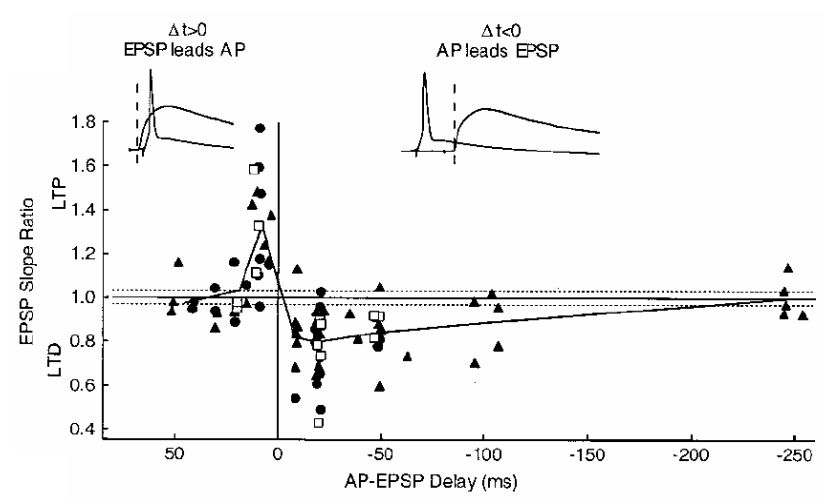
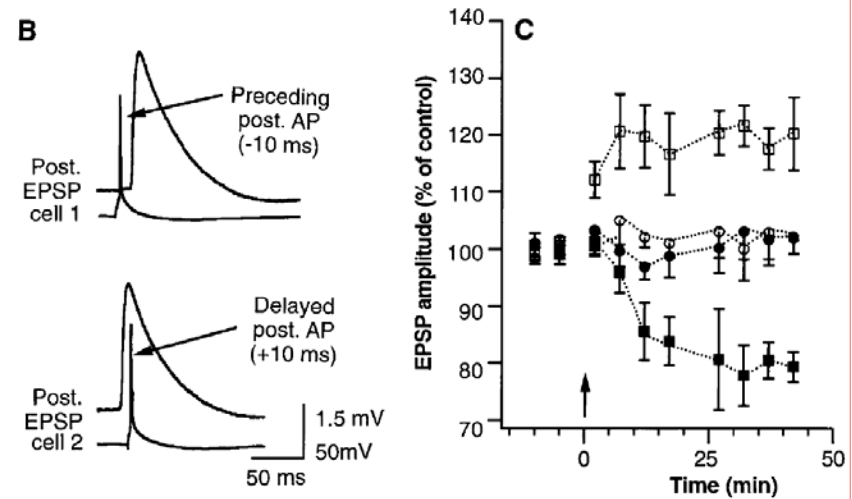
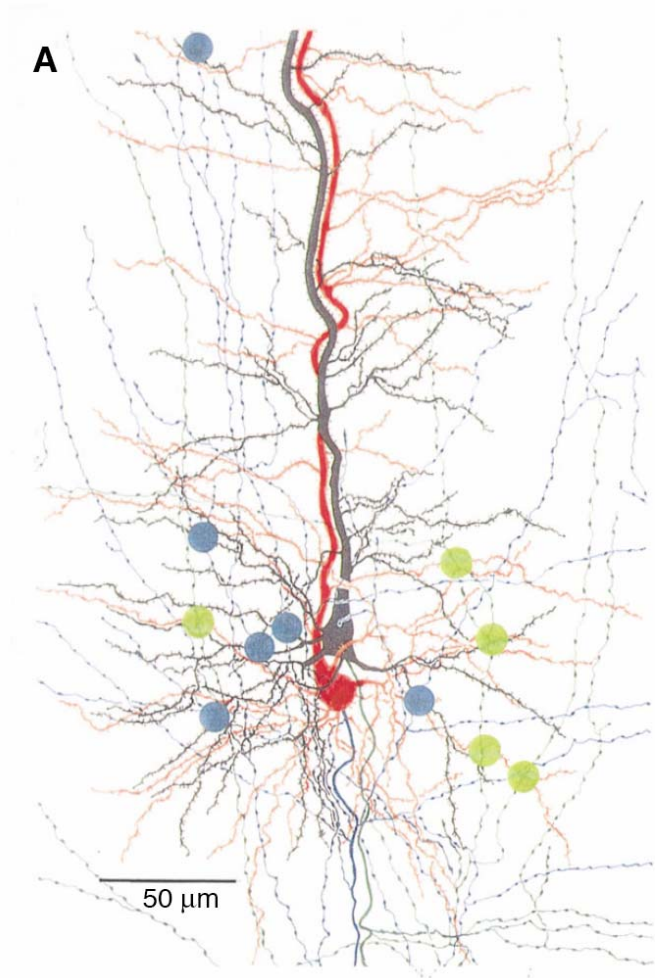


Figure 1| Number of long-term potentiation (LTP) publications since 1976.

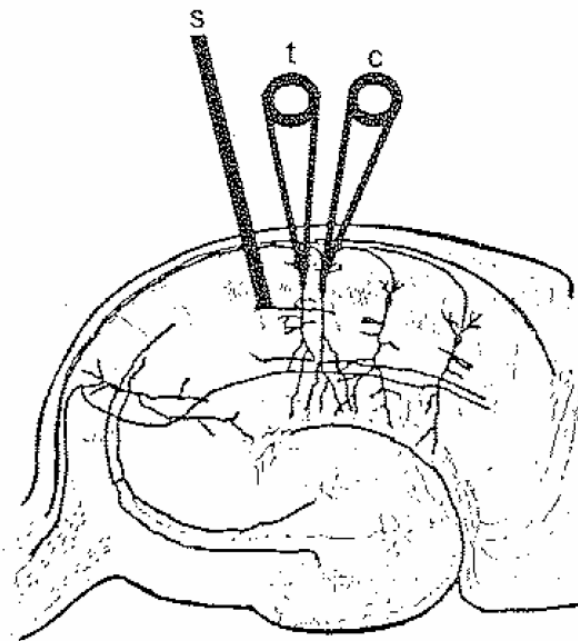
# LTP und LTD haengen von der zeitlichen Korrelation der APs ab (STDP)



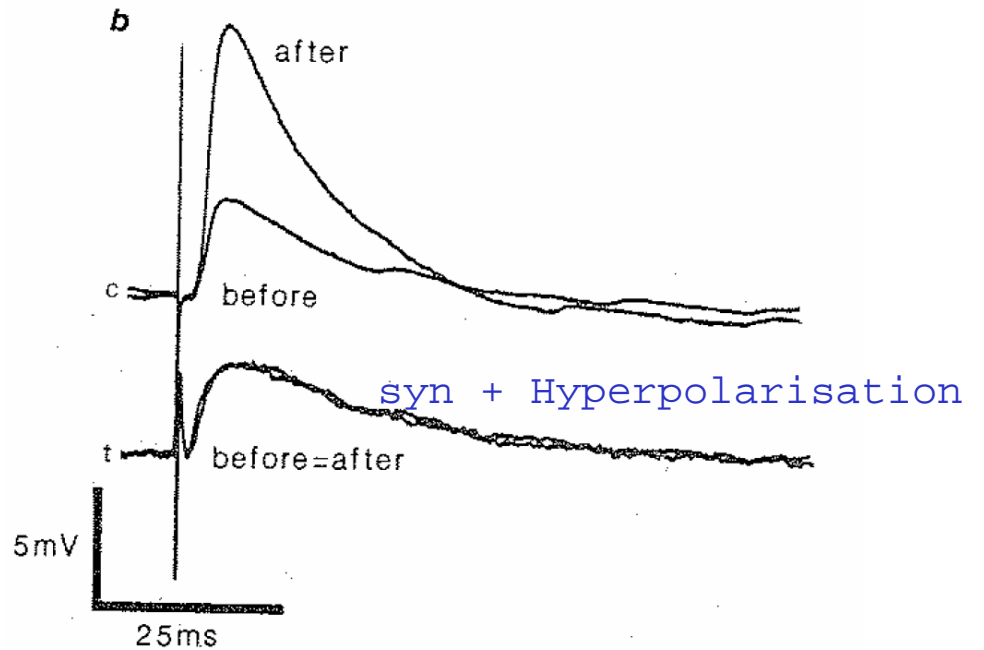


# Synaptische Stimulation gepaart mit Depolarisation triggert LTP

a



b



# NMDA Rezeptor als Koinzidenzdetektor

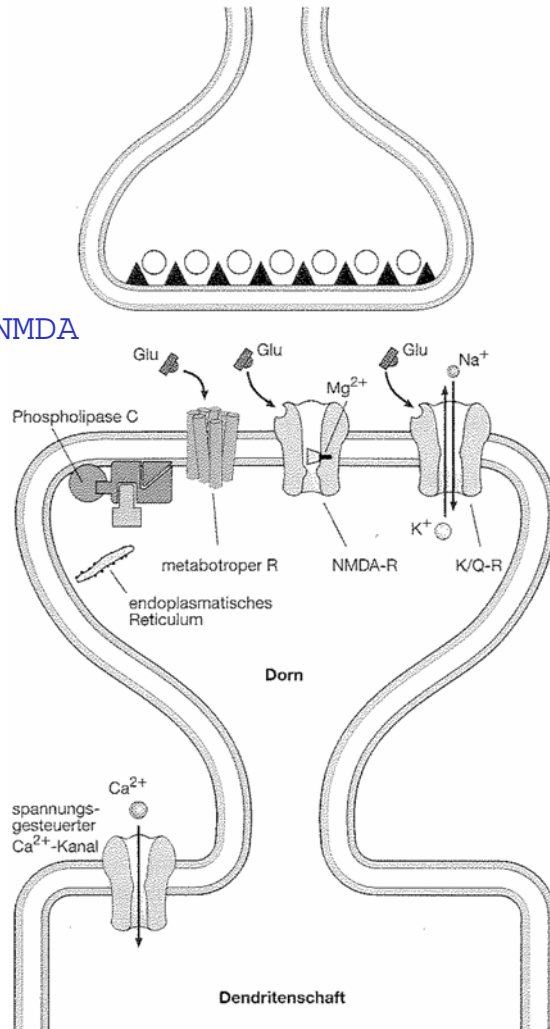
## Glu-Rezeptoren

Ionotrop:

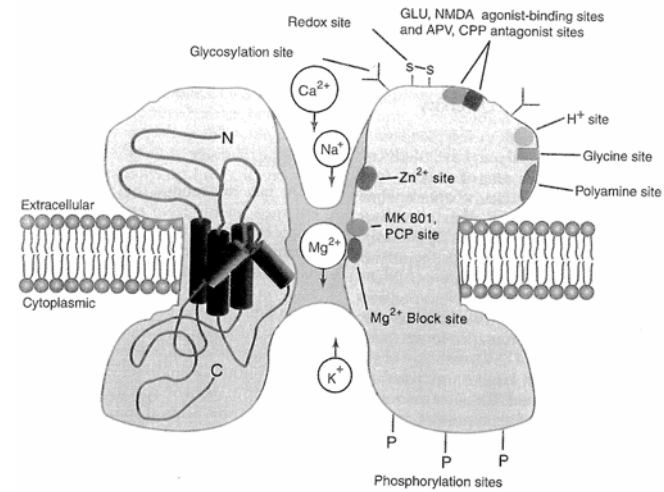
AMPA, Kainat, NMDA

Metabotrop:

mGluR



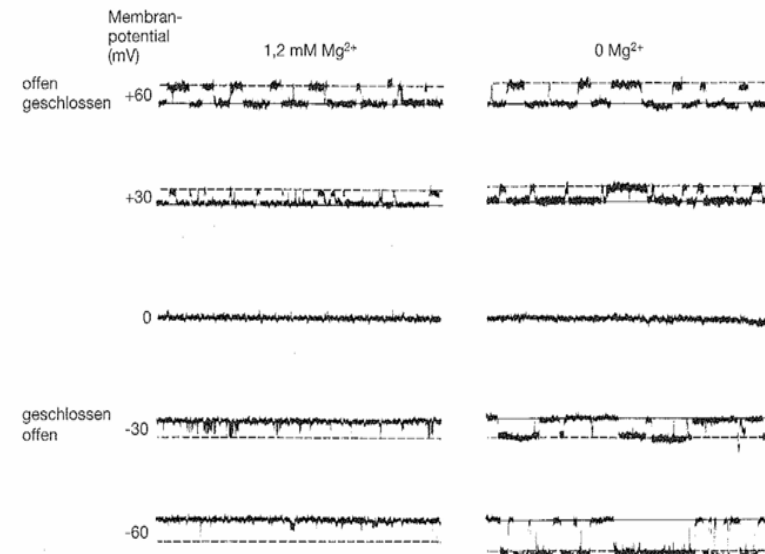
## NMDA-Rezeptor



Koinzidenz:

1. Glutamat  
(prae)

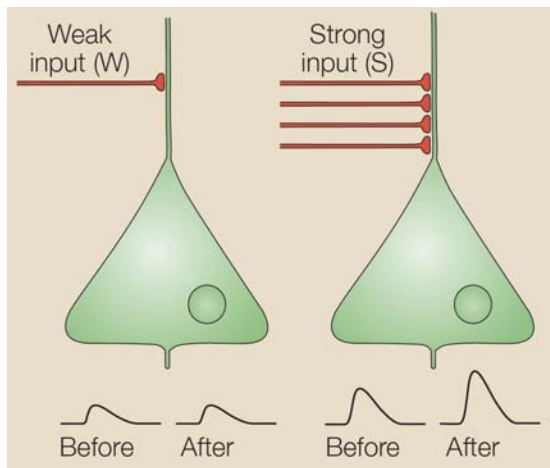
2. Depolarisati  
(post)



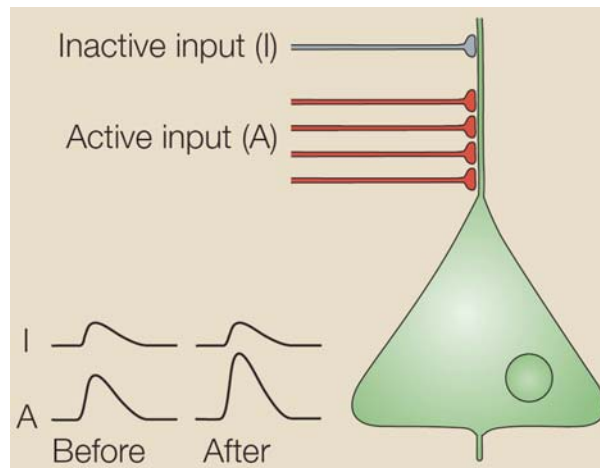
2 pA  
25 ms

# 3 "klassische" Eigenschaften der LTP

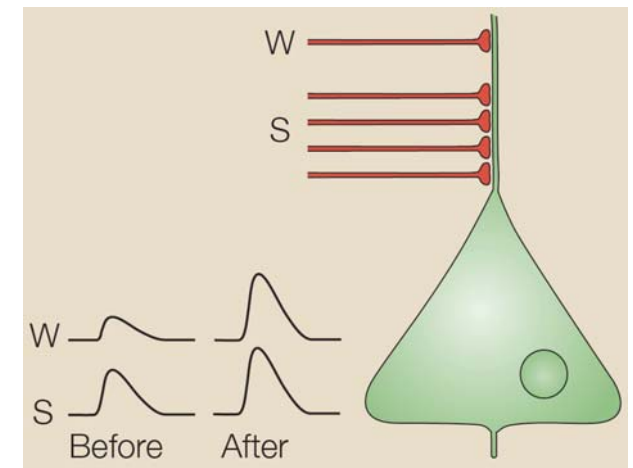
## Kooperativitaet



## Eingangsspezifitaet



## Assoziativitaet

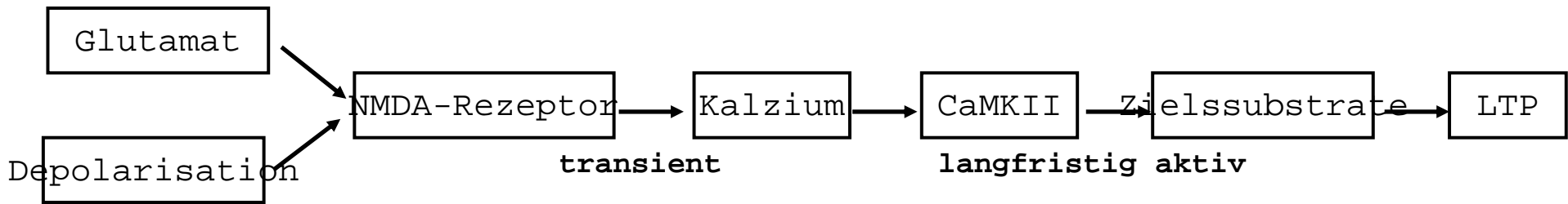


Gleichzeitige Aktivierung mehrerer Eingänge notwendig  
 >Depolarisation/NMDAR

LTP wird nur an den aktiven Synapsen induziert  
 >lokaler Ca-Einstrom/NMDAR

Paarung eines schwachen mit einem starken Eingang löst LTP am schwachen Eingang aus  
 >Depolarisation/NMDAR

# Induktion von LTP an den Schaffer-Kollateralen: postsynaptisch



## Zentrale 'Spieler':

1. NMDA-Rezeptoren
2. Kalzium
3. CaMKII

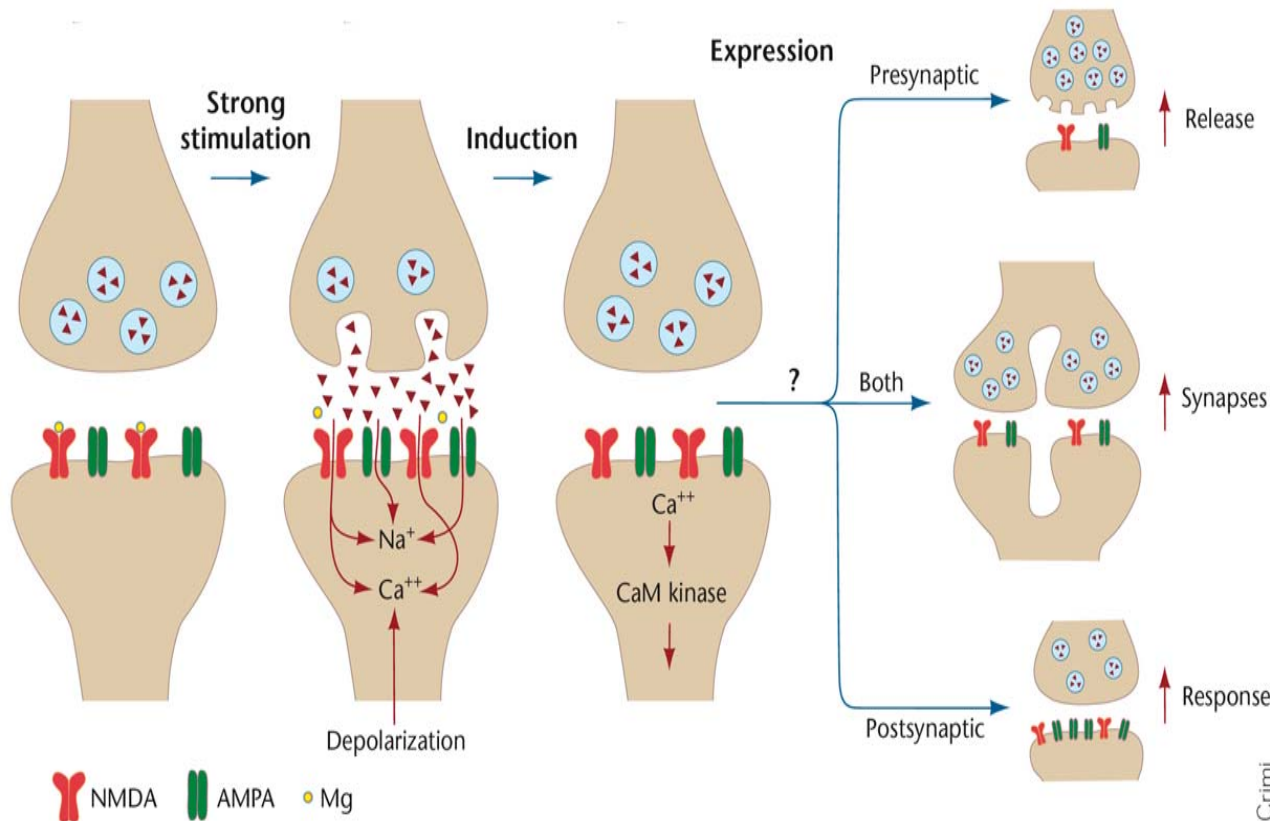
Inhibition blockiert LTP

Artifizielle Aktivierung loest LTP aus

kann durch Autophosphorylation Ca-unabhaengig werden  
ist CaMKII der molekulare Schalter fuer LTP?

## Zahlreiche 'Modulatoren'

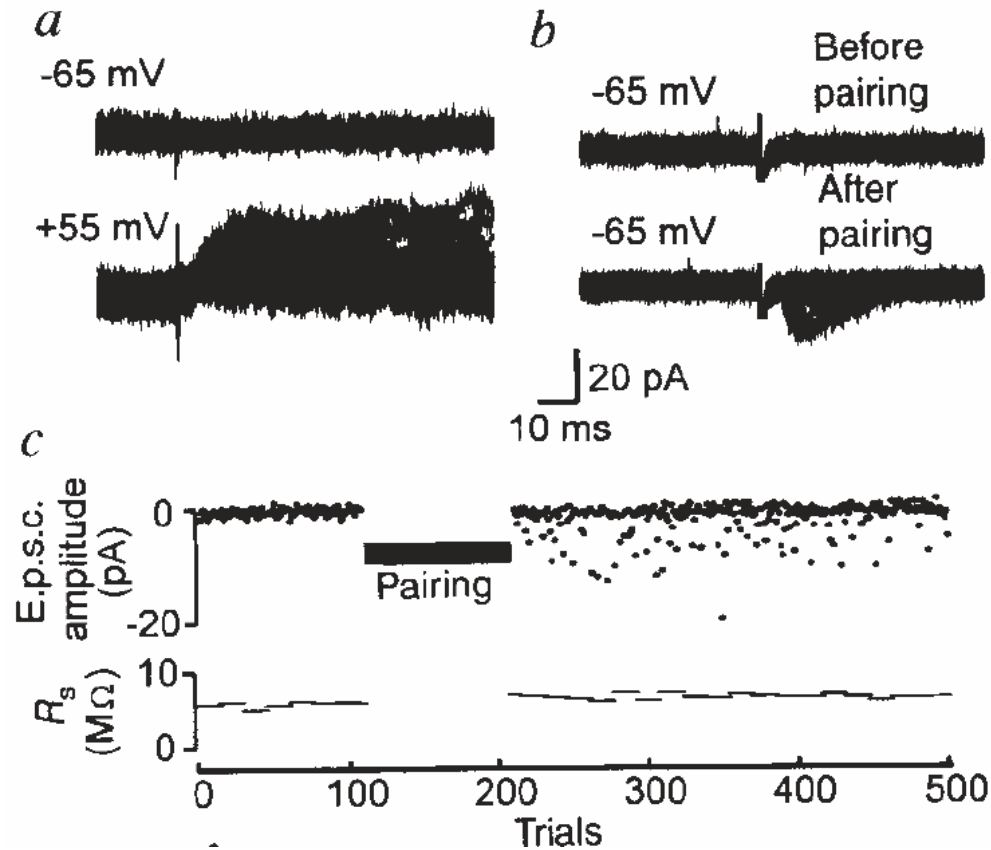
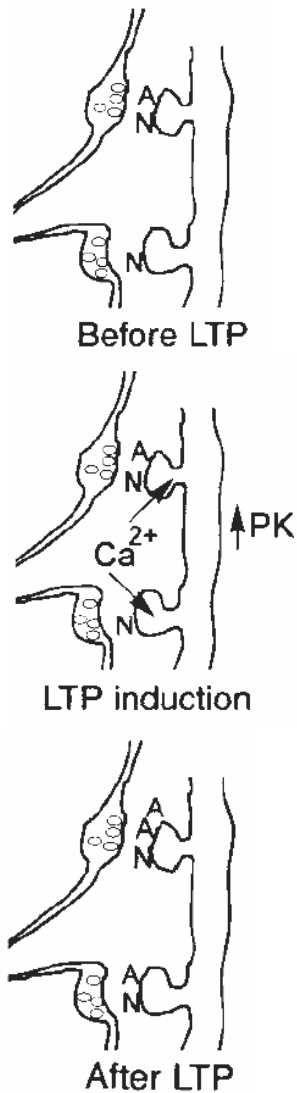
# Debatte: Expression pre- oder postsynaptisch?



Praesynaptisch:  
 Vesikelanzahl pro AP  
 Transmittermenge pro Vesikel  
 Modus der Vesikelfreisetzung  
 erhöhte Erregbarkeit retrograder Botenstoff?

Postsynaptisch:  
 Anzahl der Rezeptoren  
 Einzelkanal-Leitfähigkeit  
 Form der Dornenfortsätze  
 dendritische

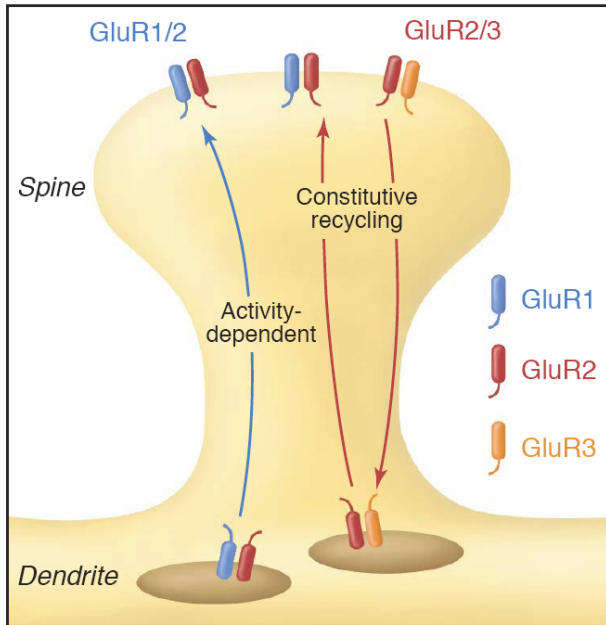
# Debatte: 'Stille' Synapsen



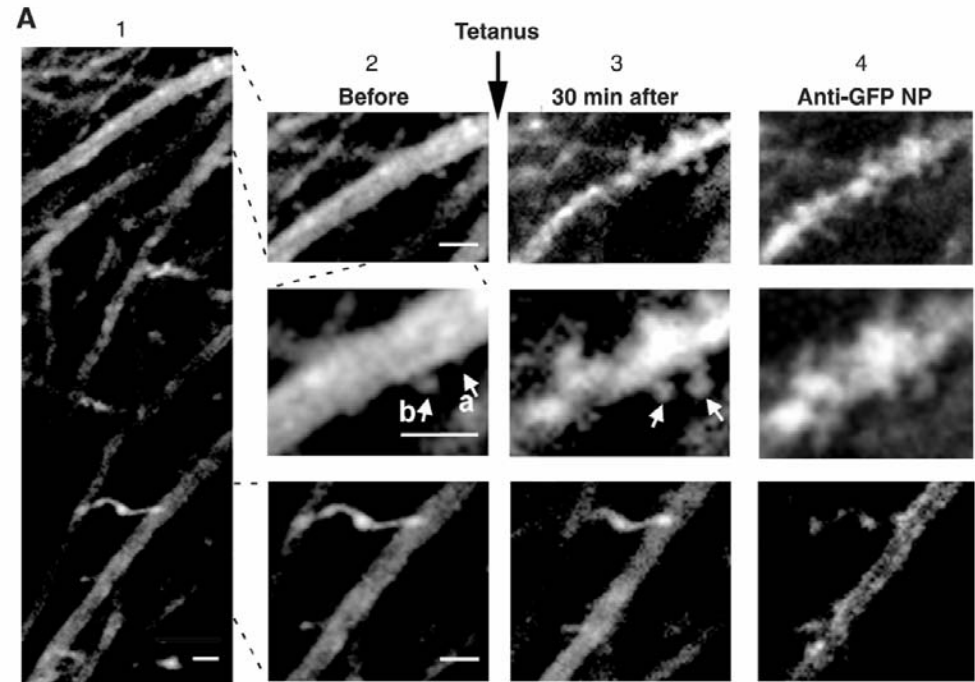
LTP:  
Einbau neuer AMPA-Rezeptoren  
oder Modifikation

*Liao et al., 1999*  
*Isaac et al., 1999*

# Einfuegung neuer AMPA-Rezeptoren

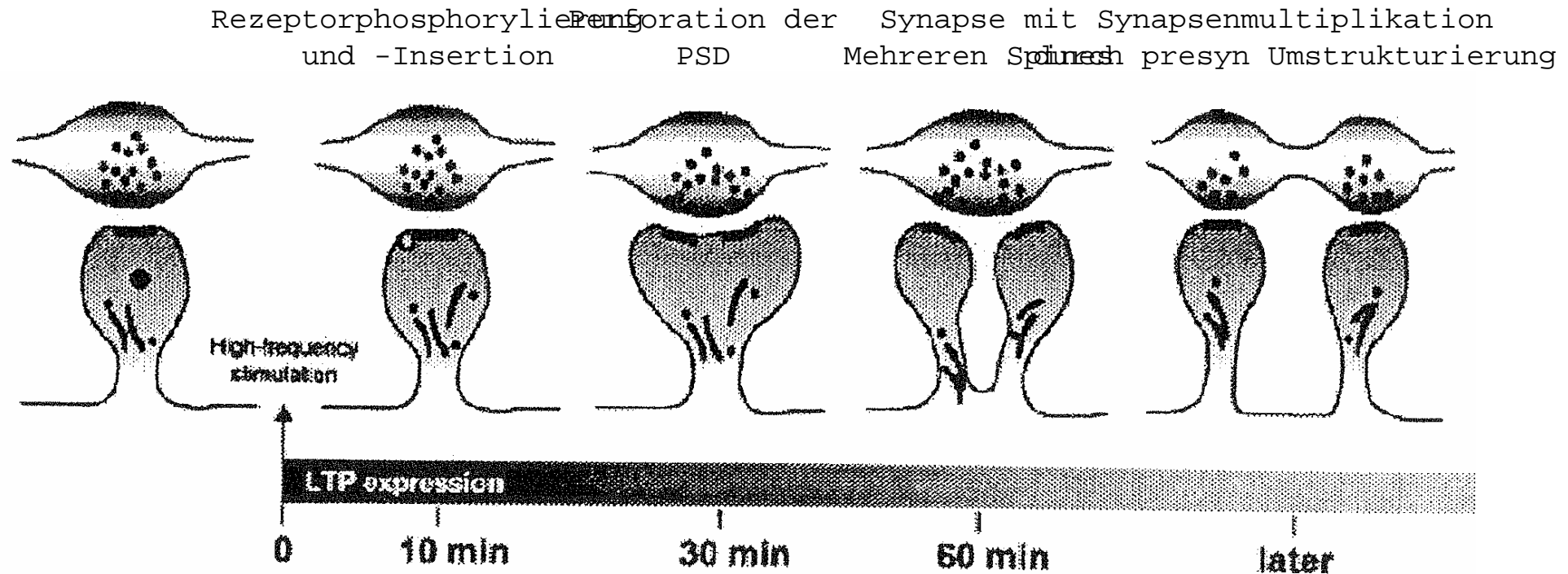


**Two synaptic delivery pathways for AMPA-Rs.** Both pathways depend on the subunit composition of AMPA-Rs. To establish plasticity, GluR1/GluR2 heteromers are delivered to synapses to potentiate synaptic transmission. To maintain synaptic transmission, GluR2/GluR3 heteromers replace existing synaptic AMPA-Rs independent of neuronal activity.



*Shi et al., 1999,  
Hayashi et al., 2*

# Modell fuer strukturelle Aenderungen



## Spaete Phase der LTP:

Aenderungen der AMPA-Rezeptoren in Minuten bis Stunden

LTP kann *in vivo* Wochen andauern

Langzeitexpression (>3 Stunden) benoetigt cAMP/PKA und Proteinsynt

Welche Proteine? Wie gelangen sie zur Synapse?

Geht Langzeitexpression mit strukturellen Veraendeungen einher?



Wie werden LTP und LTD *in vivo*  
induziert?

oder

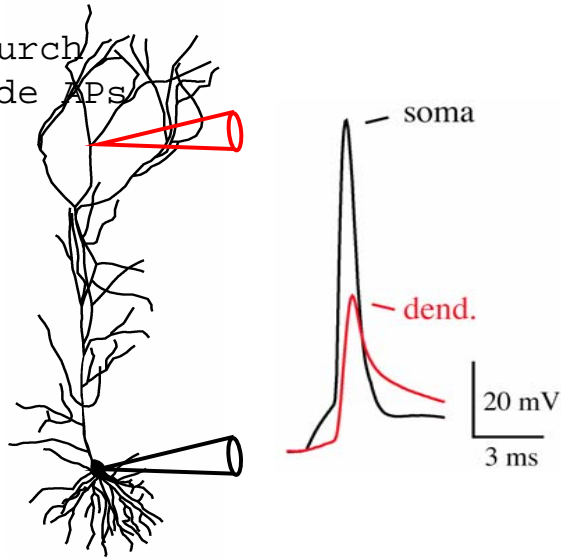
Wie koennen realistische  
Aktivitaetsmuster das benoetigte  
Kalziumsignal erzeugen?

Zwei Grundprobleme:

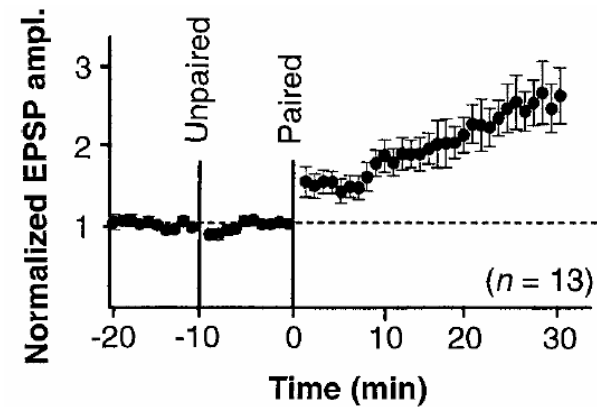
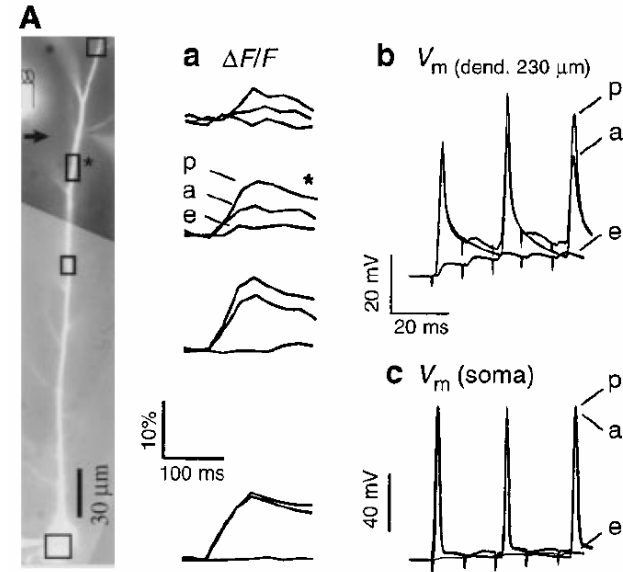
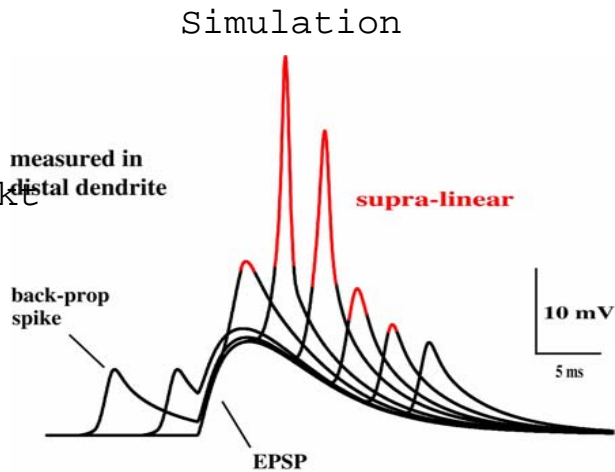
1. Klassische Induktionsprotokolle sind physiologisch unrealistisch
2. Wie kann an weit entfernt gelegenen Synapsen Assoziativitaet erreicht werden?

# Rolle der APs bei der synaptischen Plastizitaet (STDP)

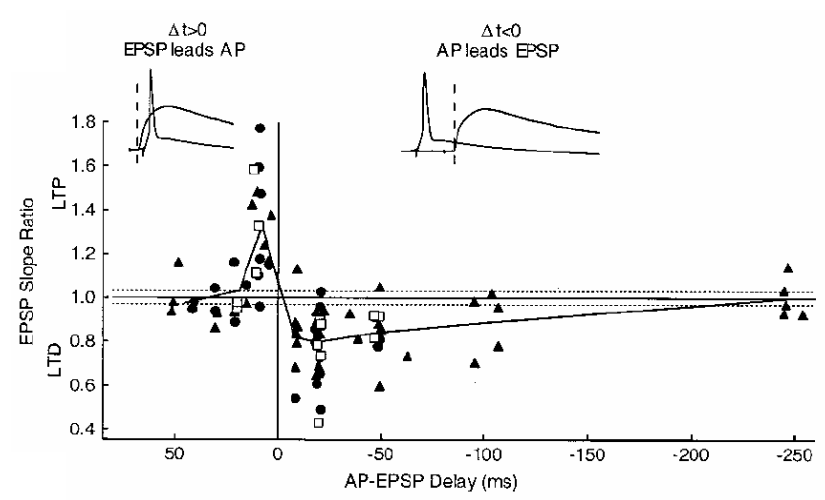
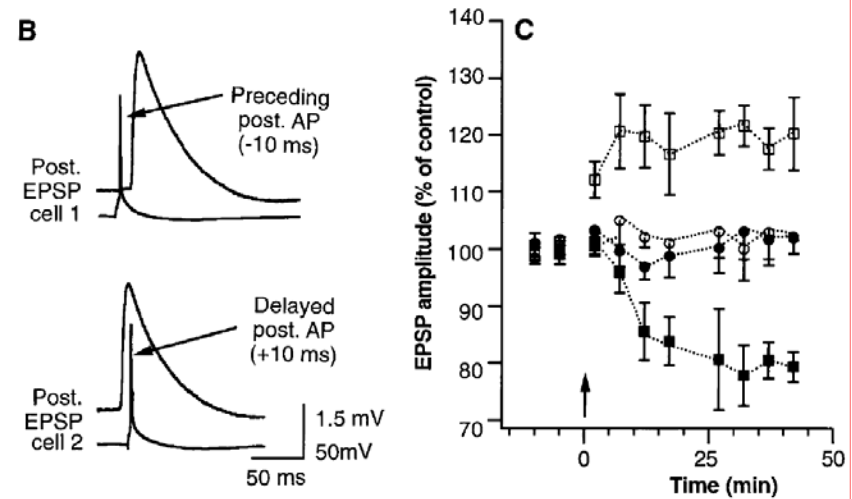
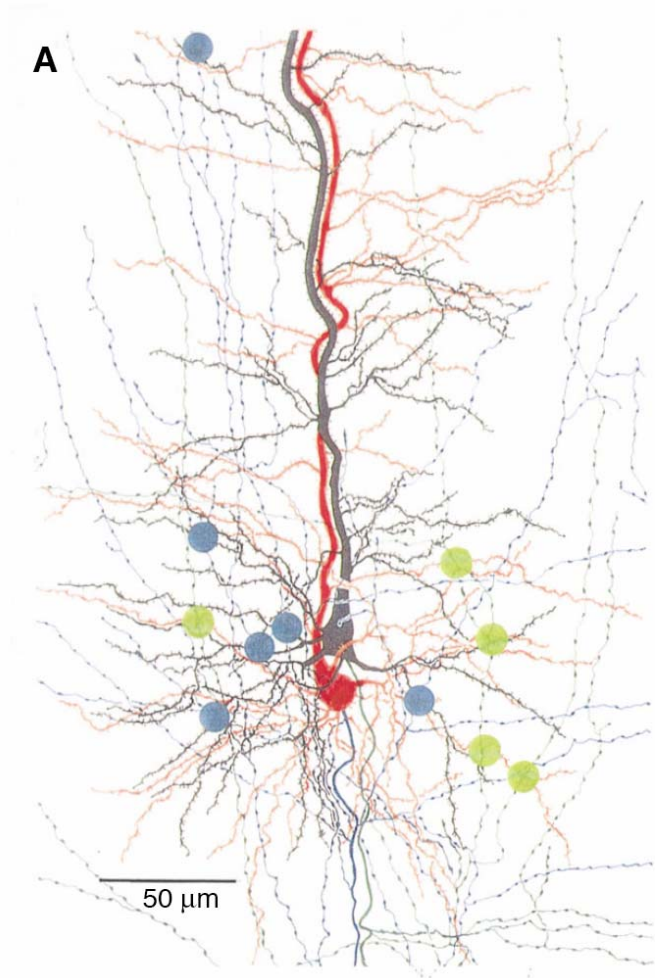
Ca-Einstrom durch zuruecklaufende APs



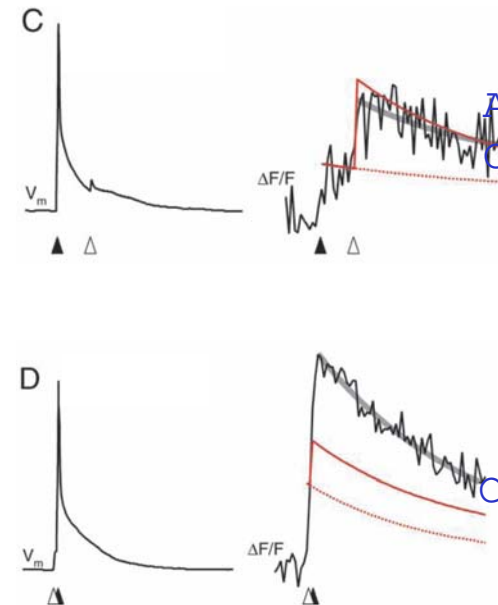
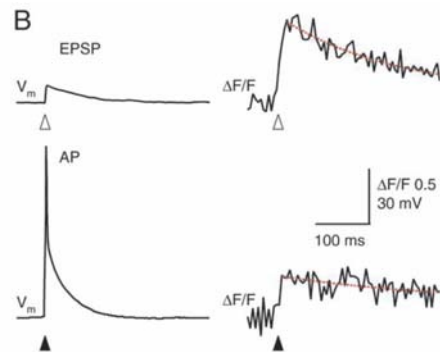
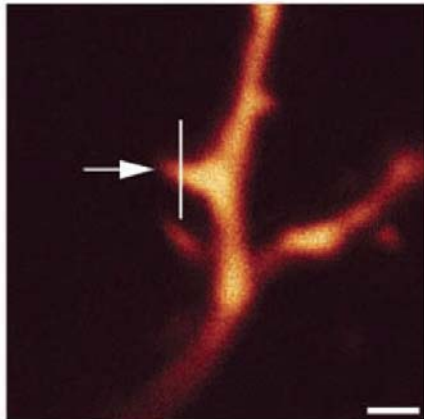
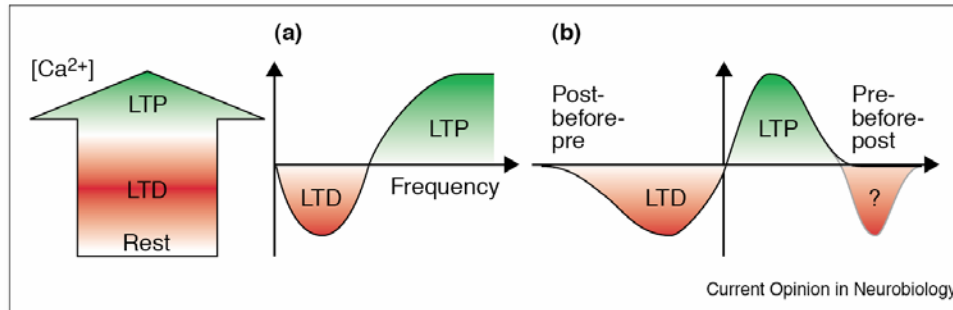
Dieser Ca-Einstrom wird durch koinzidente EPSPs verstaerkt



# LTP und LTD haengen von der zeitlichen Korrelation der APs ab (STDP)



# Wie koennen Unterschiede in der zeitlichen Korrelation zu LTP bzw. LTD fuehren?



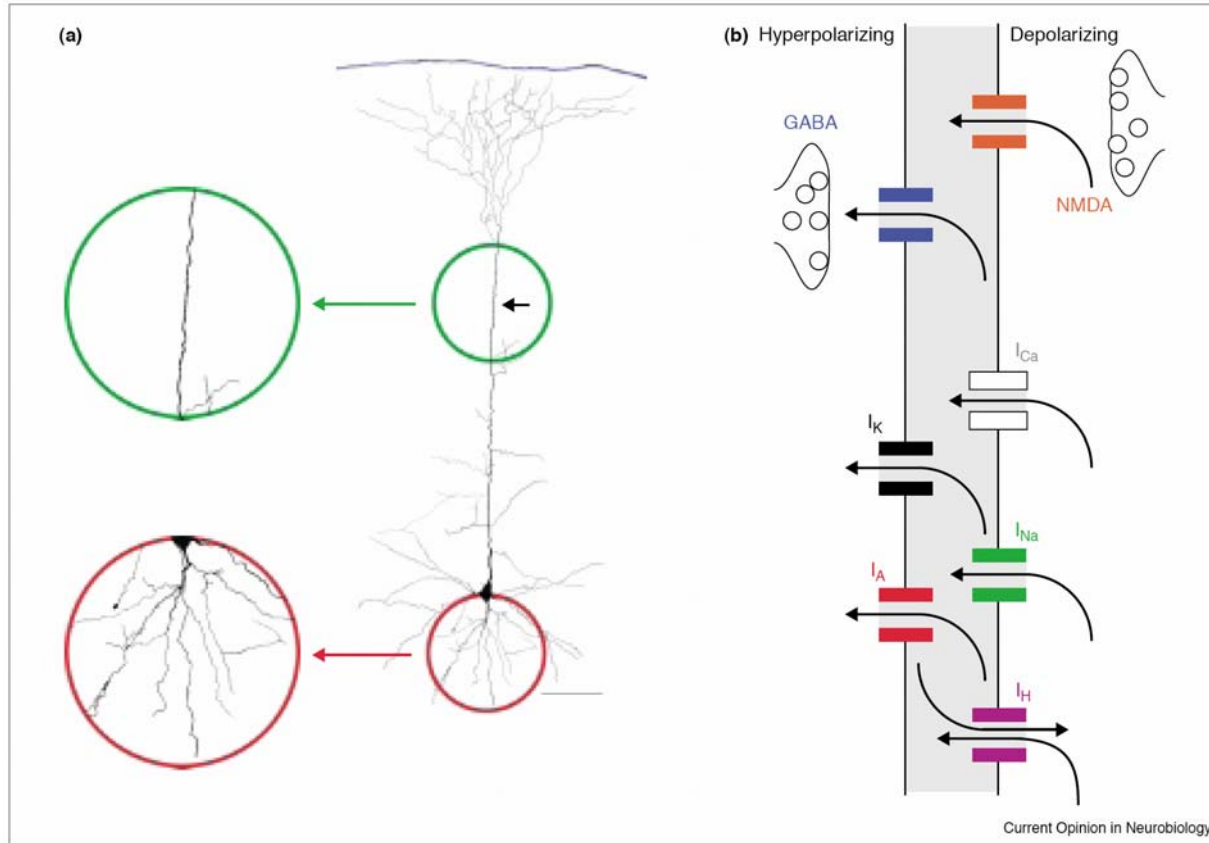
AP vor EPSP:  
Ca sublinear

EPSP vor AP:  
Ca supralinear

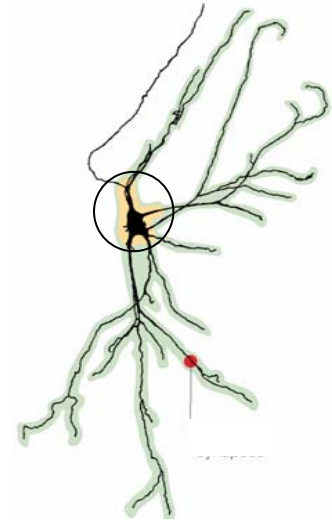
# *Implikationen der Spike-Timing-Dependent Plasticity (STDP)*

- Hebb'sche Plastizität: Synapsen werden gestärkt, wenn die presynaptische Aktivität der postsynaptischen vorangeht; bei umgekehrtem Verhältnis werden sie abgeschwächt
- Diese Bidirektionalität ermöglicht Konkurrenz zwischen konvergierenden Eingängen
- Erlernen von zeitlichen Sequenzen und der kausalen Beziehung zwischen Ereignissen möglich
- Enges Zeitfenster der Induktion

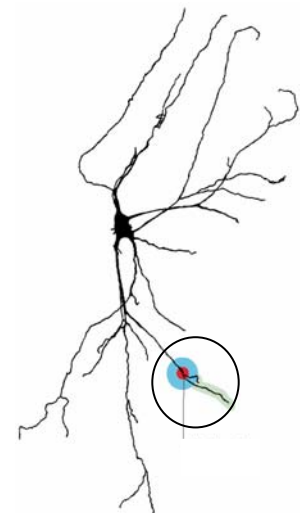
# Plastizitaet der neuronalen Erregbarkeit



Global

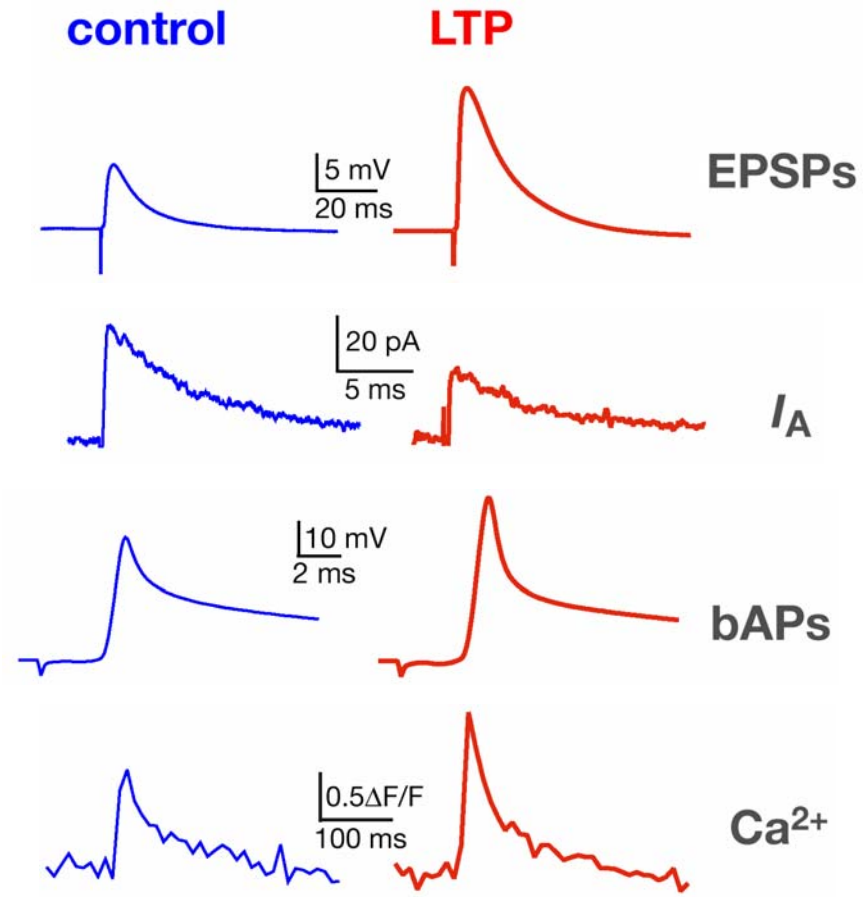
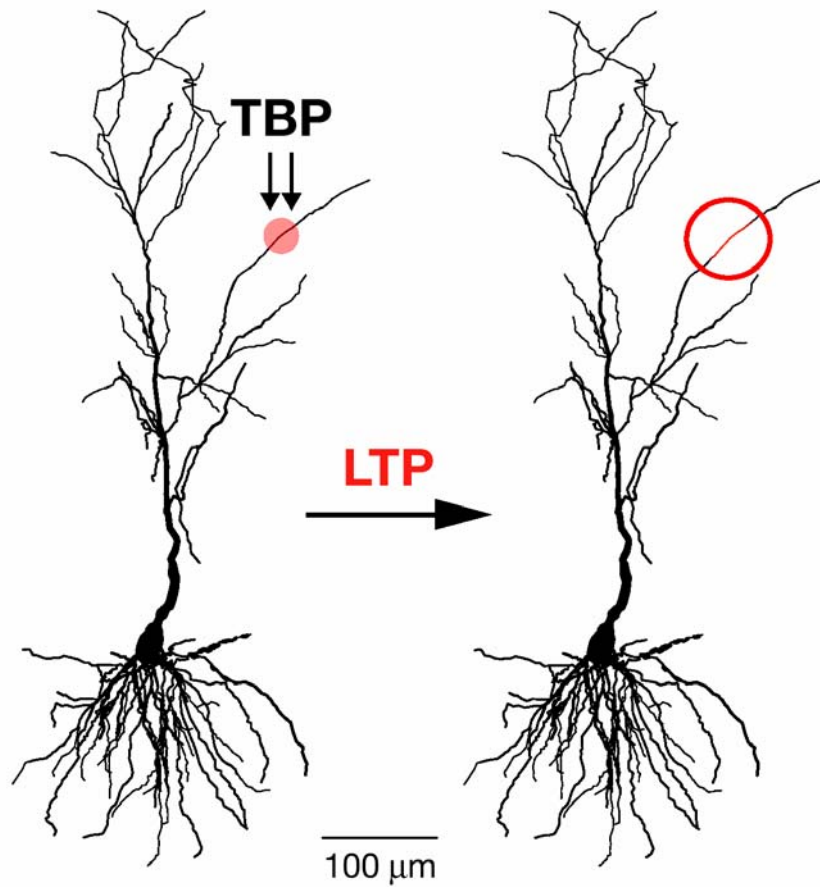


Local



*Sjoestroem & Nelson, 2002*  
*Johnston et al., 2003*  
*Zhang & Linden, 2003*

# Plastizitaet dendritischer "Kompartimente"



# Zusammenfassung/ offene Fragen

- Dem Gehirn steht ein Arsenal an zellulären Modulationsmechanismen zur Verfügung
- Synaptische Plastizität ermöglicht der Zelle theoretisch eine große Lernkapazität

## Einige (der vielen) offenen Fragen:

- Wie wird die erhöhte Expression von AMPA-Rezeptoren aufrecht erhalten?
- Wie kann man Eingangsspezifität bei der synaptischen Plastizität erreichen, wenn Proteinsynthese im Zellkörper nötig ist? (*synaptic tagging hypothesis*)
- **Welche Rolle spielen LTP und LTD beim Lernen und Gedächtnis?**