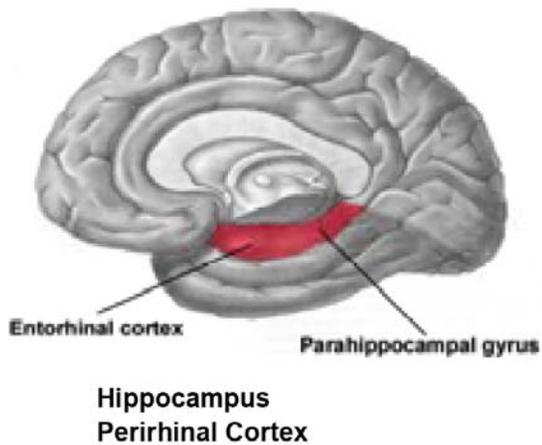
A high-magnification micrograph of a neuron, showing a large, dark, branching dendritic tree extending from a central cell body. The dendrites are filled with numerous small, clear vesicles. The background is a light, granular texture, likely representing the surrounding cytoplasm or extracellular space. The overall color palette is dominated by yellows and oranges, with the neuron's structure appearing in darker tones.

Mechanismen der synaptischen Plastizität

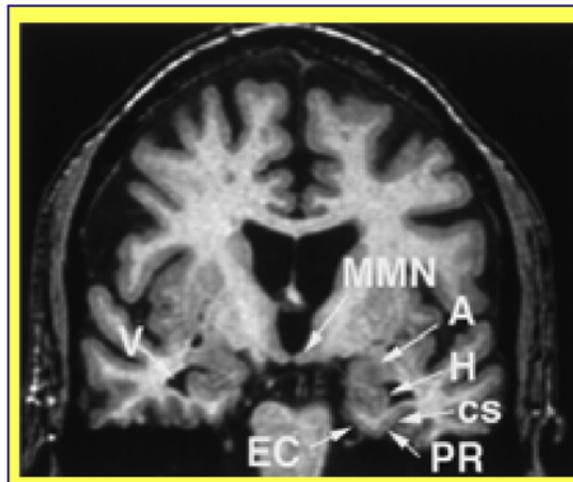
Andreas Frick
MPI fuer Medizinische
Forschung
Heidelberg

Hippocampus - deklaratives Gedächtnis

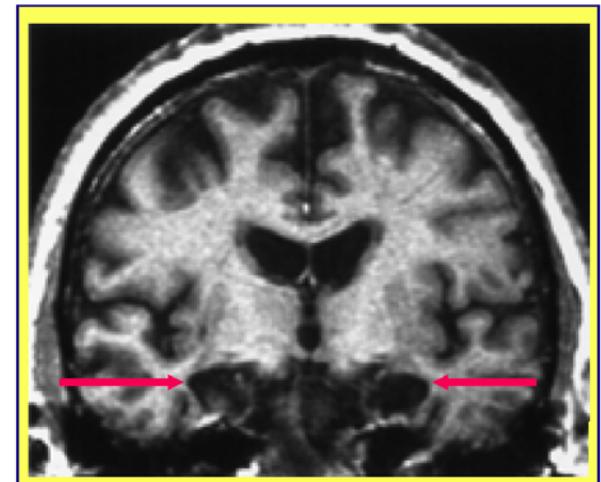


Areas in Brain Injury in Patient HM

Normal Control



Patient HM



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

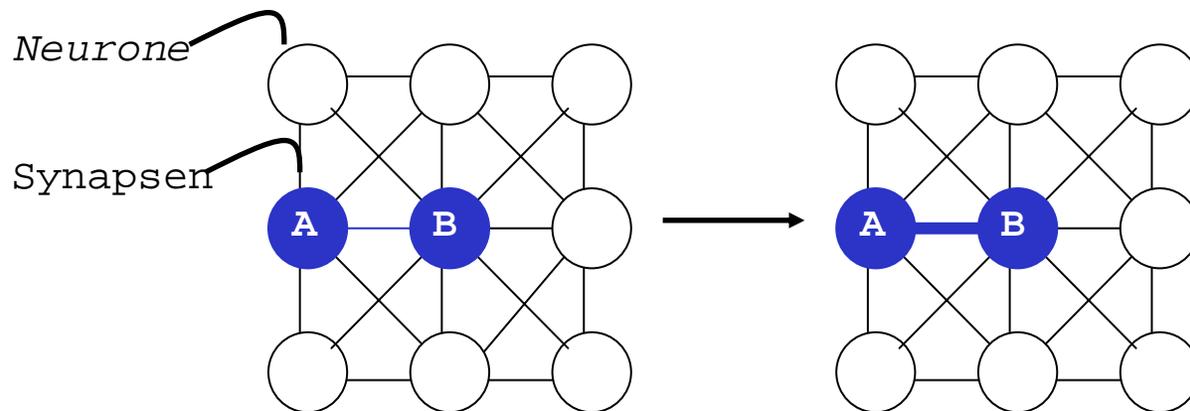
Corkin, Amaral, Gonzalez, Johnson, Hyman, 1997

Hebbsche Synapse

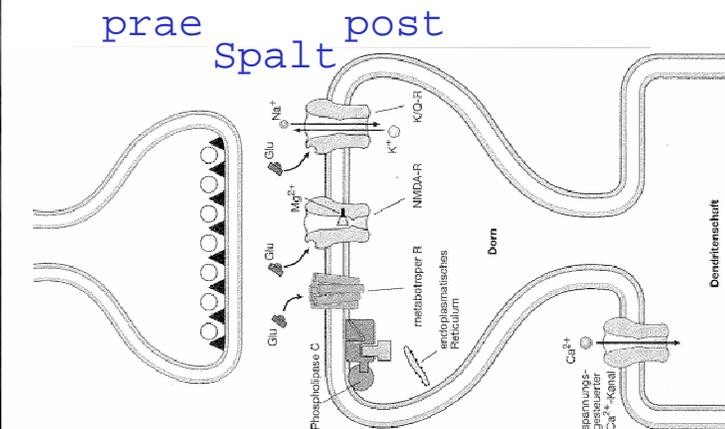
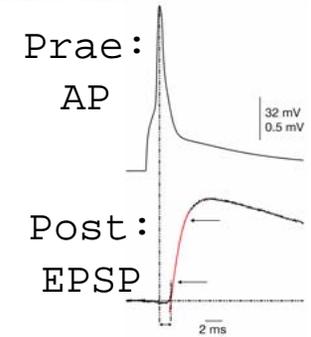
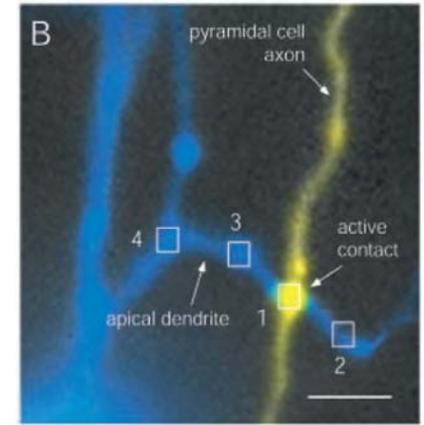
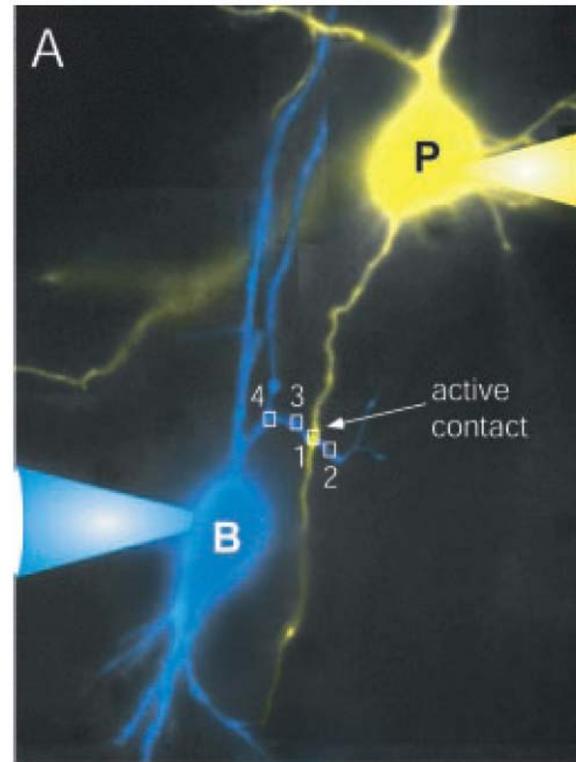
Donald Hebb (1949):

"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.



Synapt Uebertragung

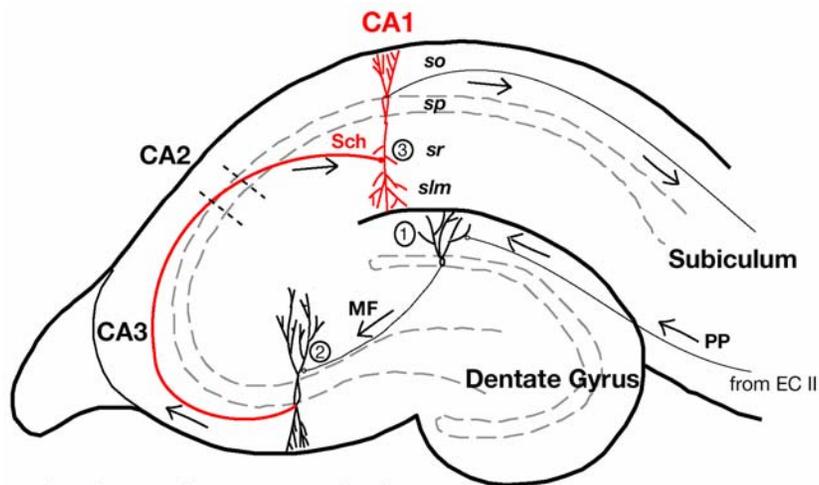
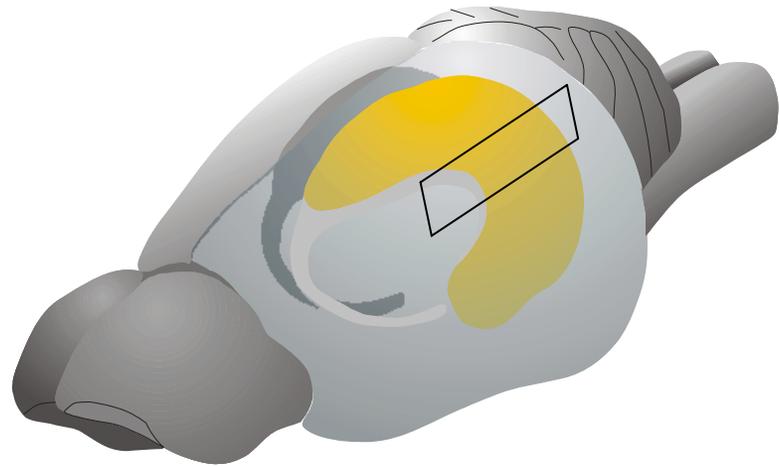


1. Integration im Dend.
2. AP im Axon
3. AP in Endigung
4. Vesikelfusion/Exozy
5. Transmitterdiffusio
6. Rezeptorbindung
7. Kanaloeffnung
8. Vesikelrecycling
9. Retrograder Signalf

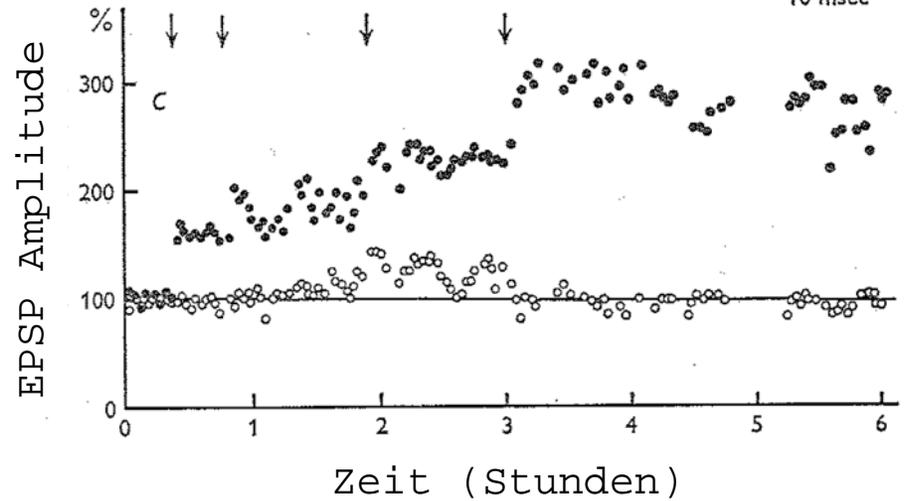
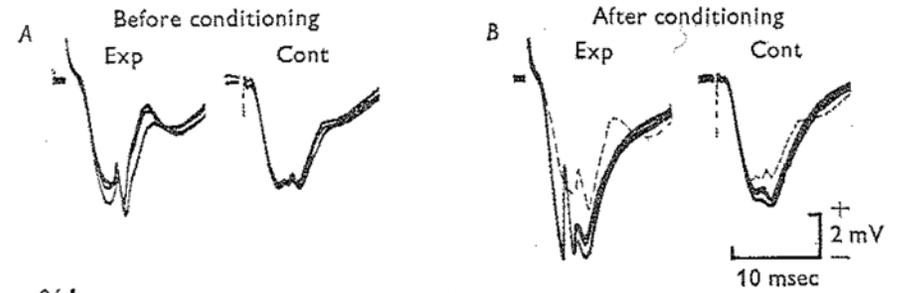
Synaptische Plastizität: LTP und LTD

- Änderung der Effizienz/Stärke einer synaptischen Verbindung: Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD)
- weitverbreitet im Säugerhirn
- 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 zelluläre/synaptische Mechanismen für Gedächtnis
- Andere Mechanismen der Plastizität: Neurogenese, Verschaltung, neuronale Erregbarkeit, neuronale Struktur

Langzeitpotenzierung (LTP)



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

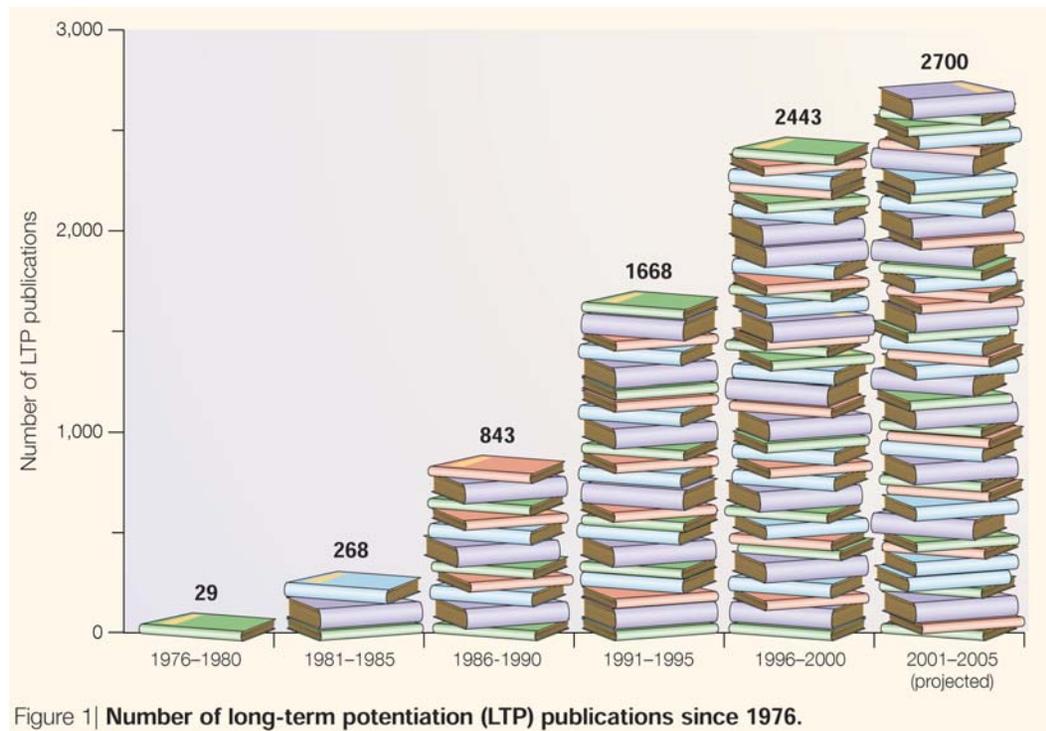


Bliss & Lomo, 1973

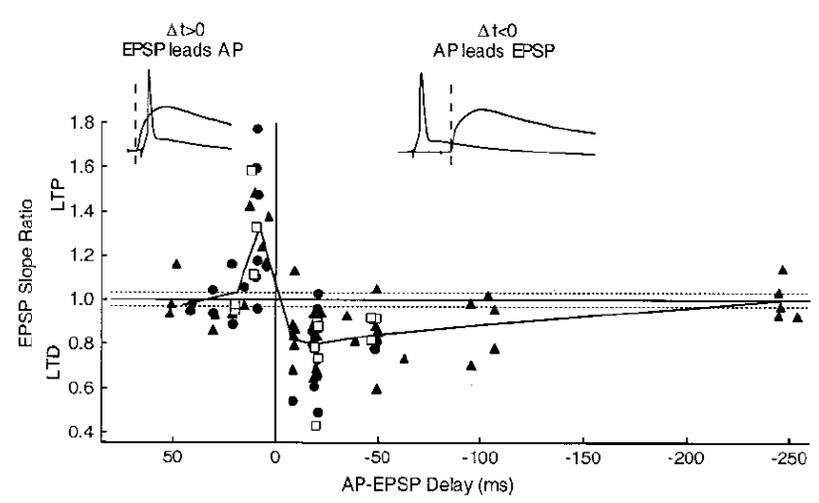
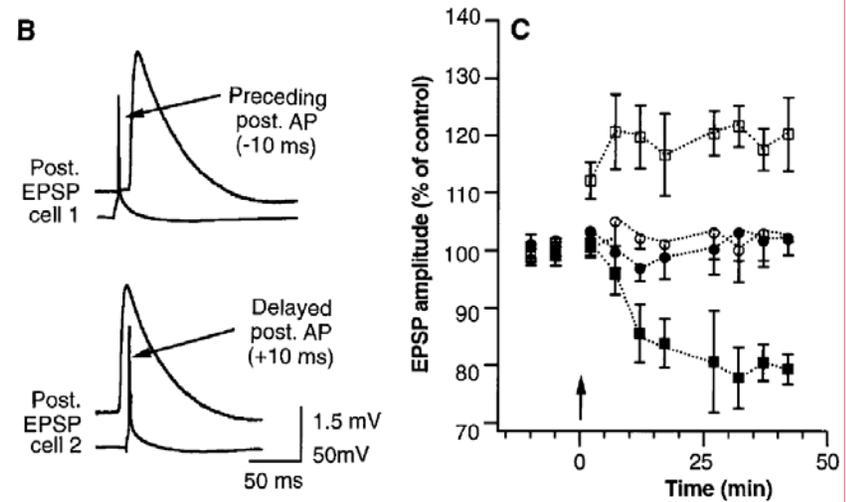
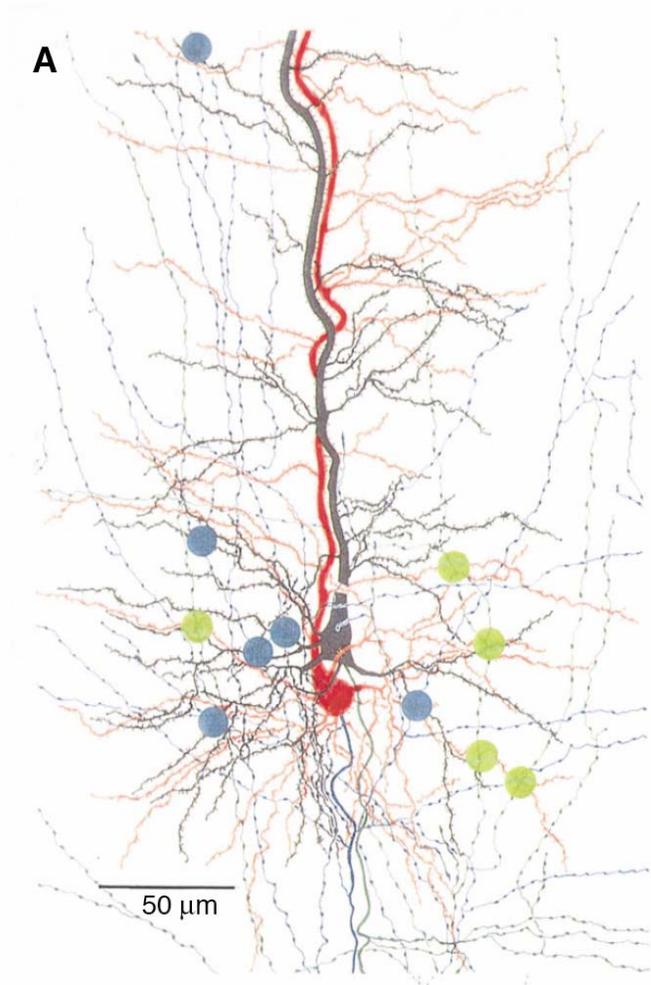
Langzeitpotenzierung (LTP): Tim Bliss, Per Andersen und Terje Lomo



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.

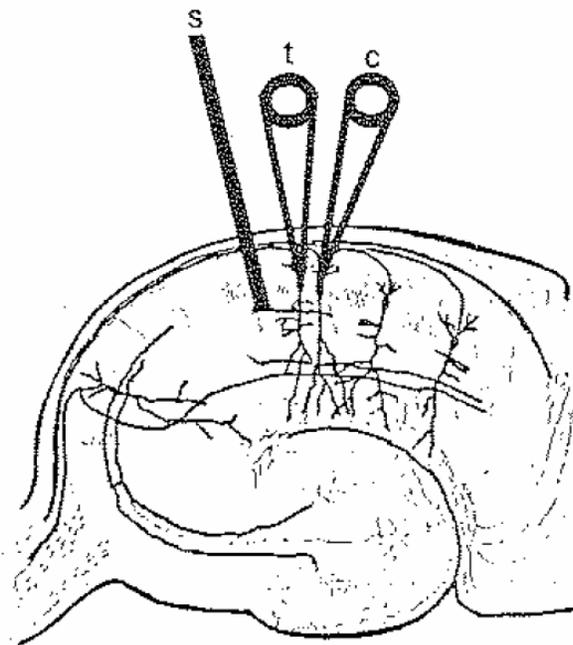


LTP und LTD haengen von der zeitlichen Korrelation der APs ab (STDP)

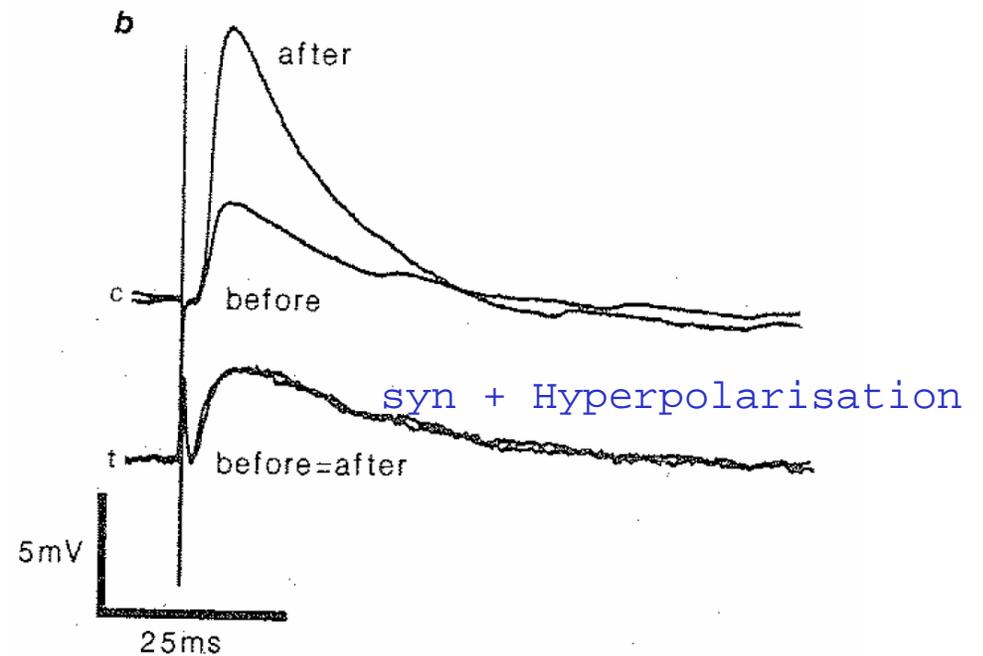


Synaptische Stimulation gepaart mit Depolarisation triggert LTP

a



b

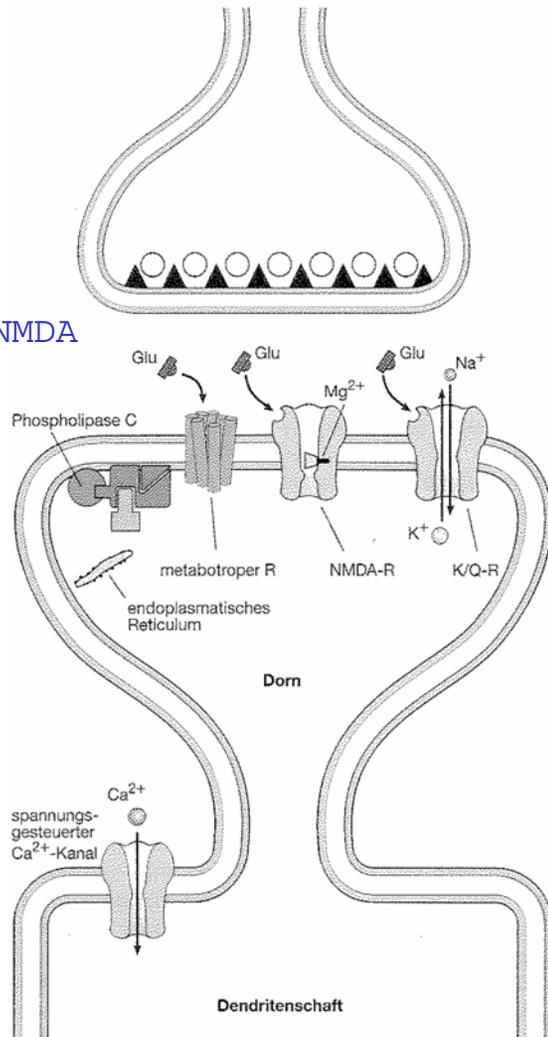


NMDA Rezeptor als Koinzidenzdetektor

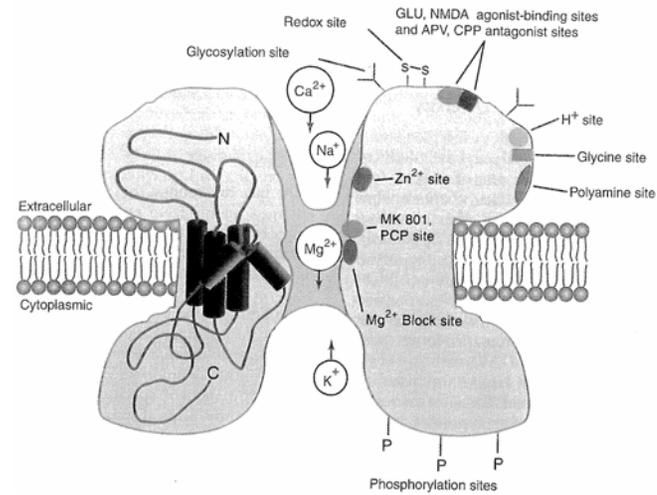
Glu-Rezeptoren

Ionotrop:
AMPA, Kainat, NMDA

Metabotrop:
mGluR

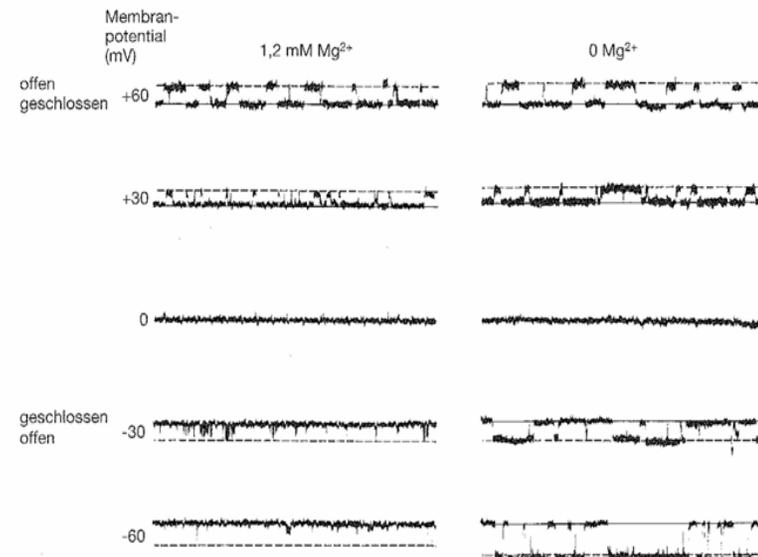


NMDA-Rezeptor



Koinzidenz:

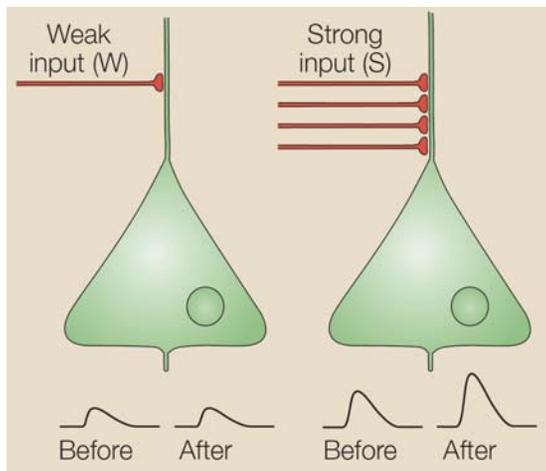
1. Glutamat (prae)
2. Depolarisati (post)



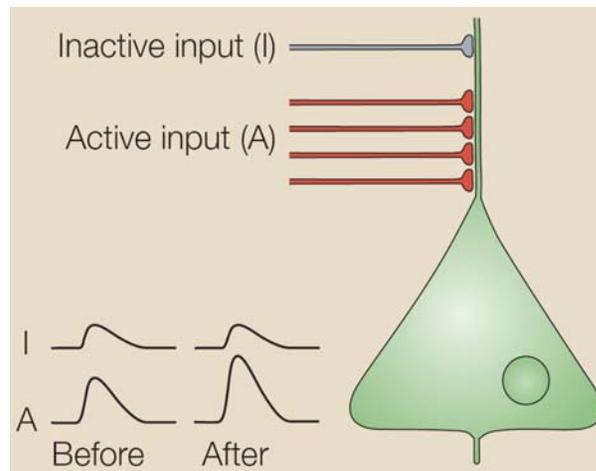
2 pA
25 ms

3 "klassische" Eigenschaften der LTP

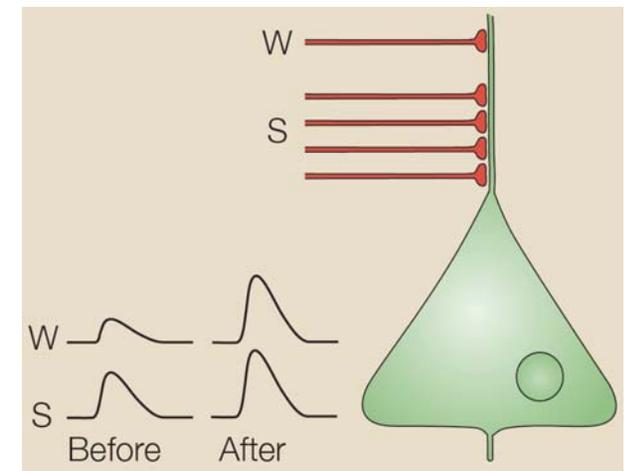
Kooperativitaet



Eingangsspezifitaet



Assoziativitaet

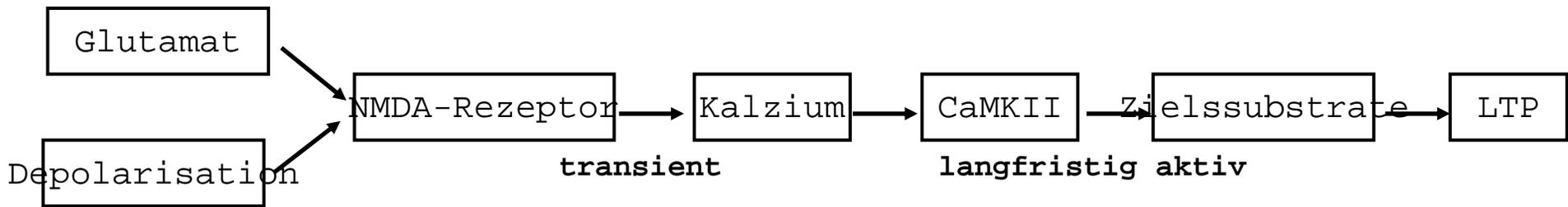


Gleichzeitige Aktivierung mehrerer Eingänge notwendig
 >Depolarisation/NMDAR

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

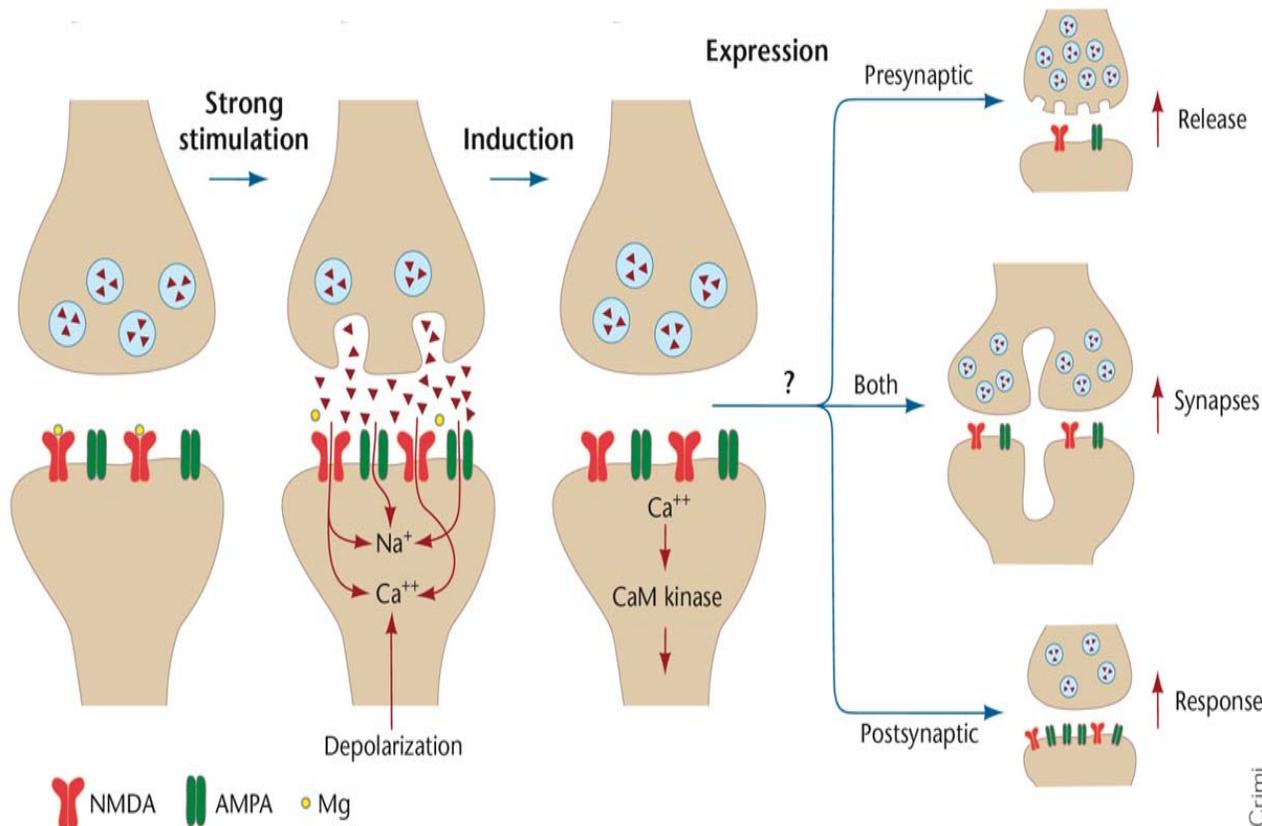
Inhibition blockiert LTP

Artifizielle Aktivierung loest LTP aus

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

Zahlreiche 'Modulatoren'

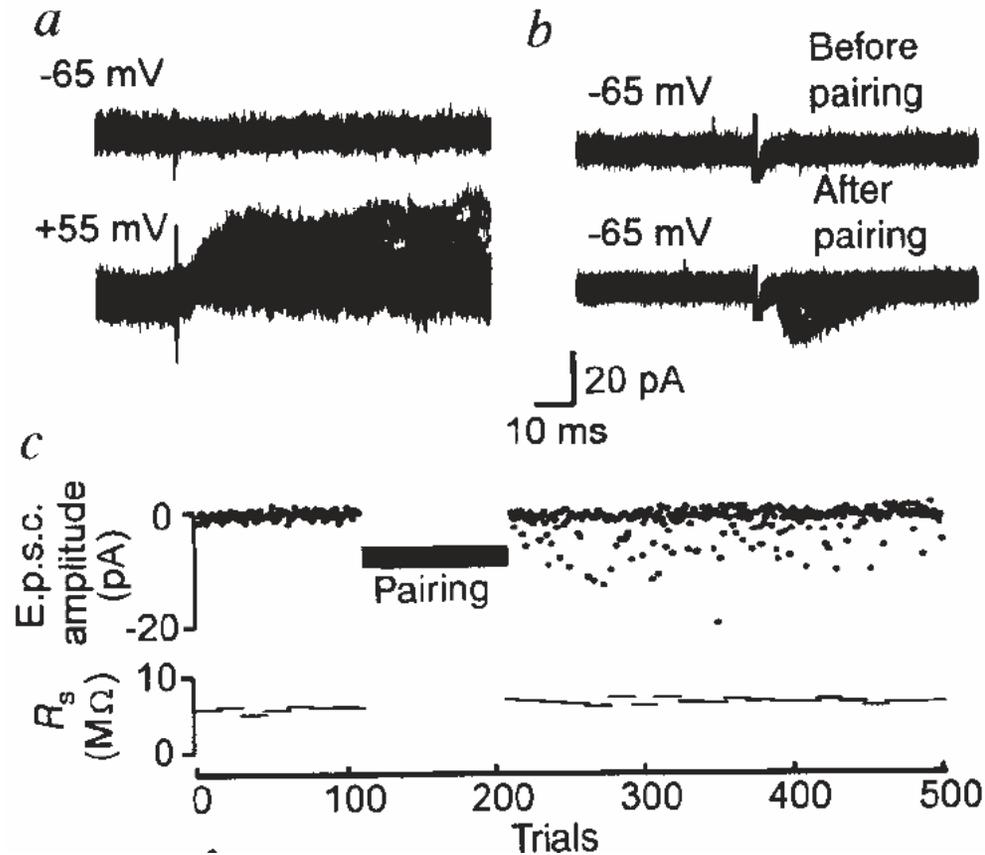
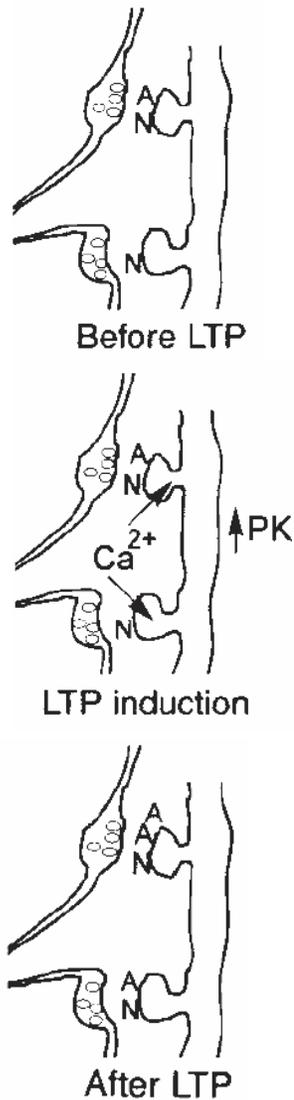
Debatte: Expression pre- oder postsynaptisch?



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

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

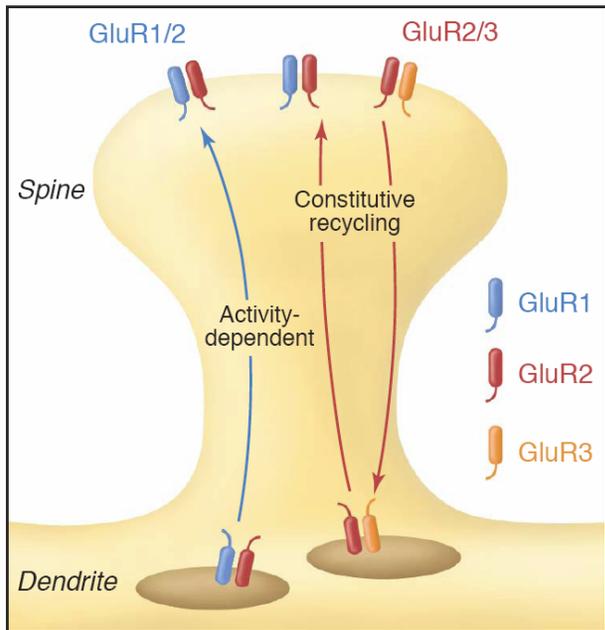
Debatte: 'Stille' Synapsen



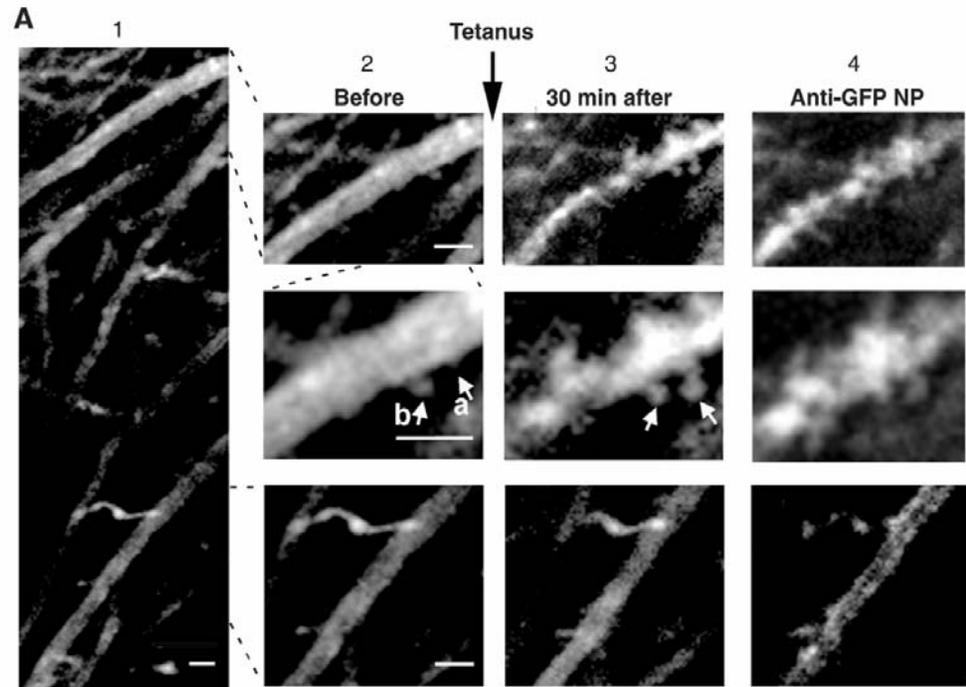
LTP:
Einbau neuer AMPA-Rezeptoren
oder Modifikation

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

Einfuegung neuer AMPA-Rezeptoren

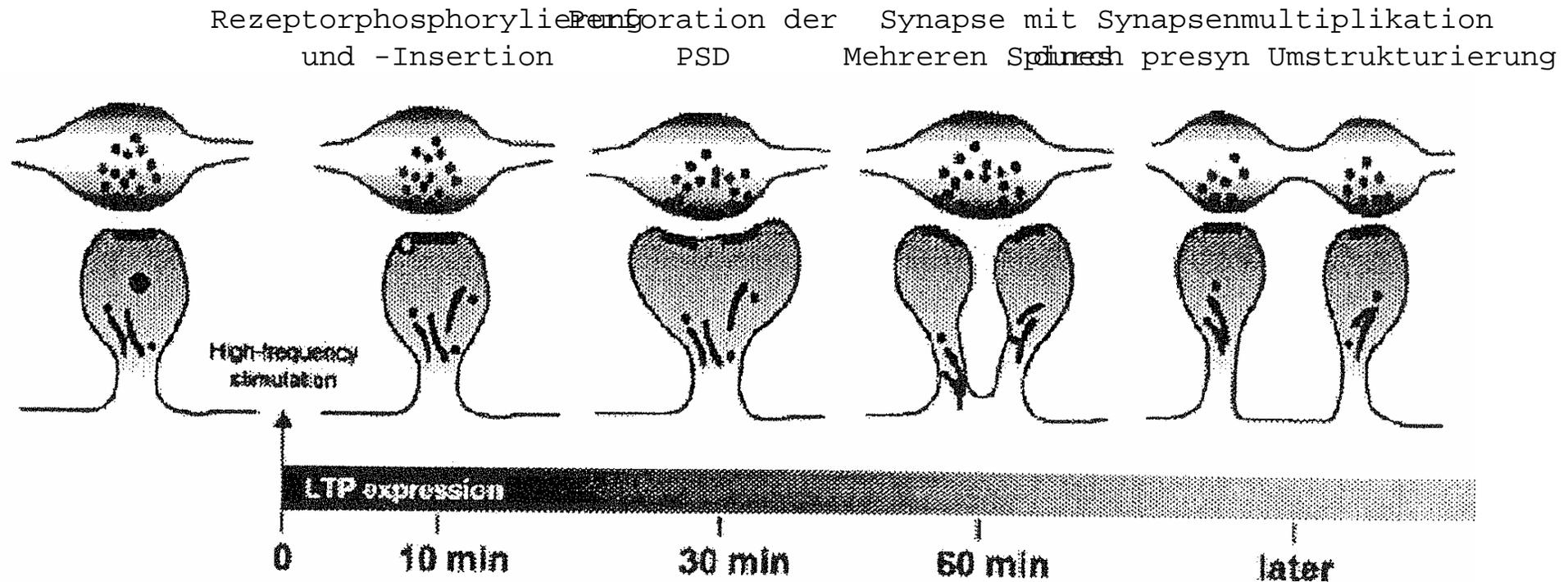


Two synaptic delivery pathways for AMPA-Rs. Both pathways depend on the subunit composition of AMPA-Rs. To establish plasticity, GluR1/GluR2 heteromers are delivered to synapses to potentiate synaptic transmission. To maintain synaptic transmission, GluR2/GluR3 heteromers replace existing synaptic AMPA-Rs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



*Shi et al., 1999,
Hayashi et al., 2001*

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

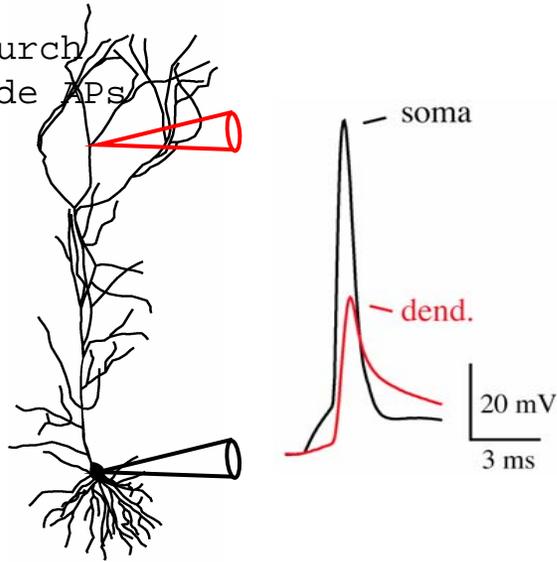
Wie koennen realistische
Aktivitaetsmuster das benoetigte
Kalziumsignal erzeugen?

Zwei Grundprobleme:

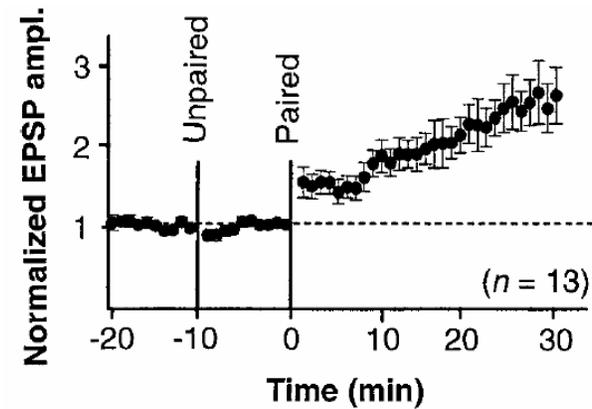
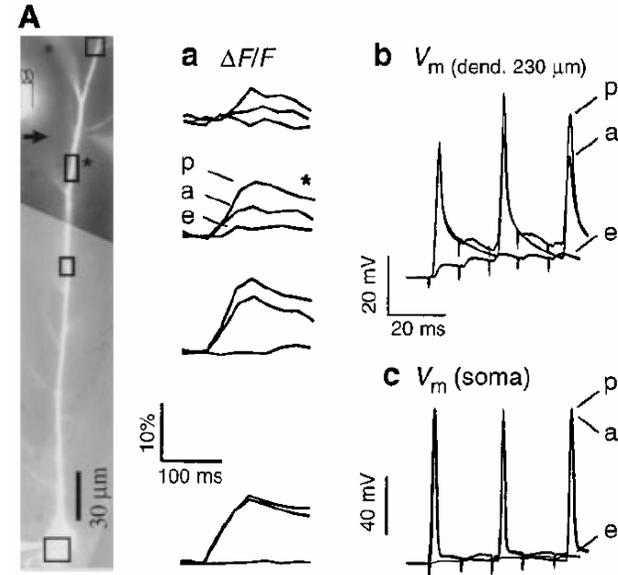
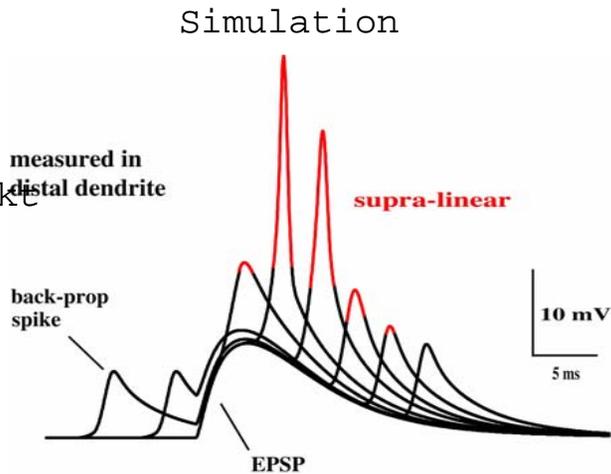
1. Klassische Induktionsprotokolle sind physiologisch unrealistisch
2. Wie kann an weit entfernt gelegenen Synapsen Assoziativitaet erreicht werden?

Rolle der APs bei der synaptischen Plastizitaet (STDP)

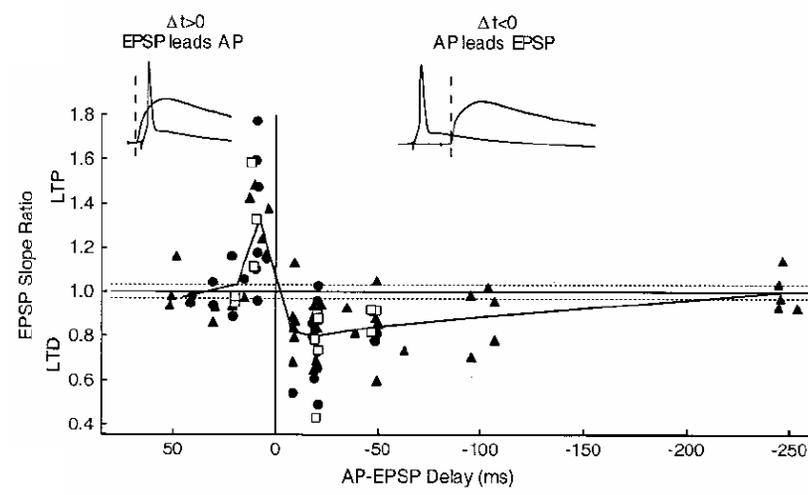
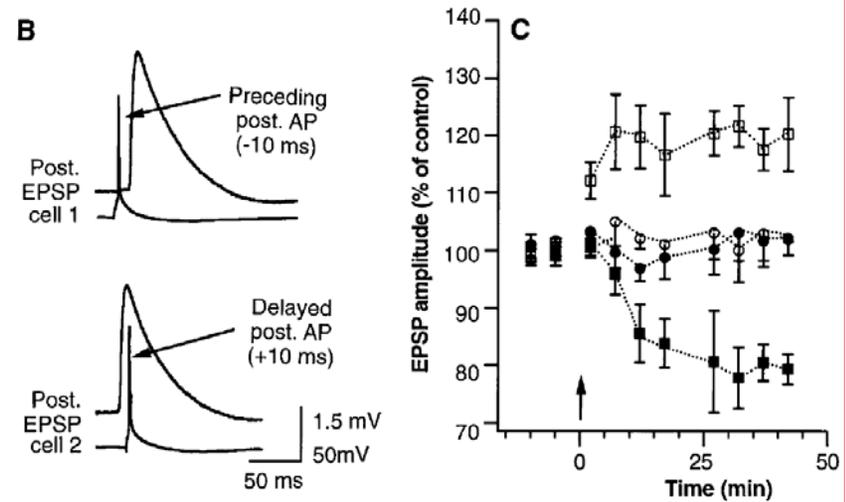
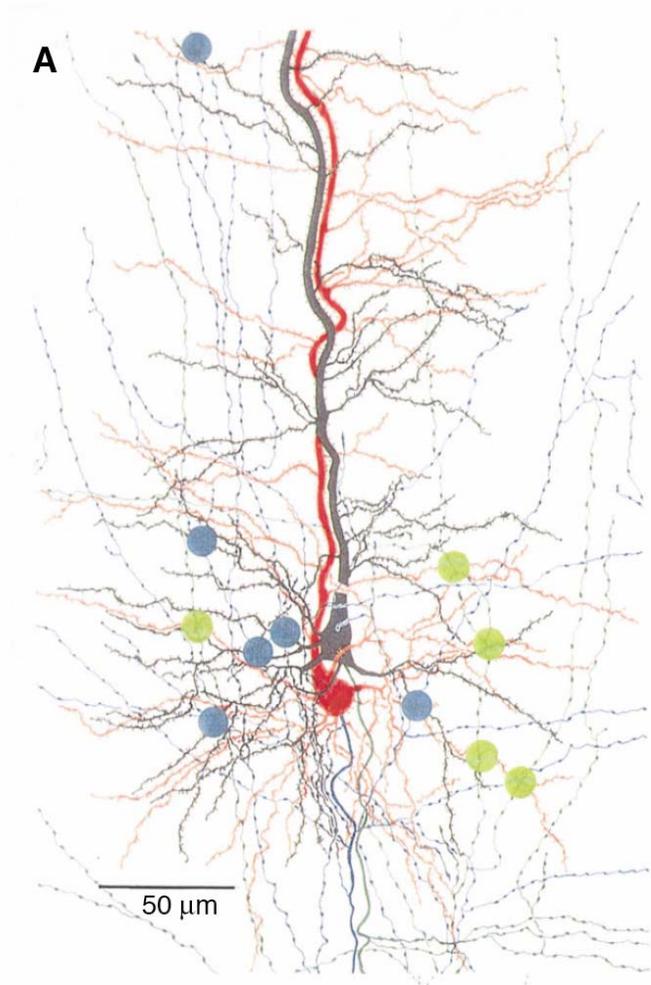
Ca-Einstrom durch zuruecklaufende APs



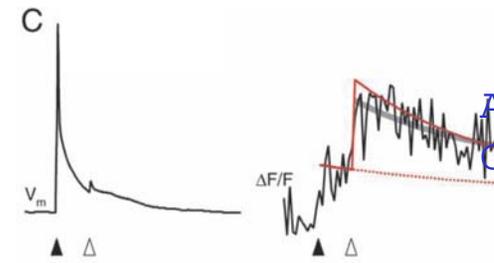
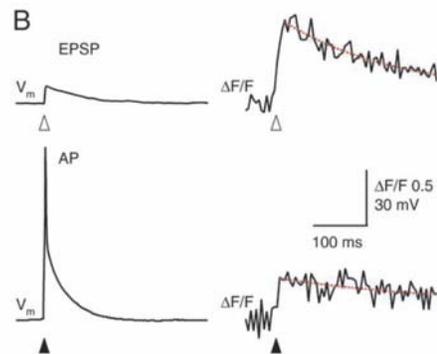
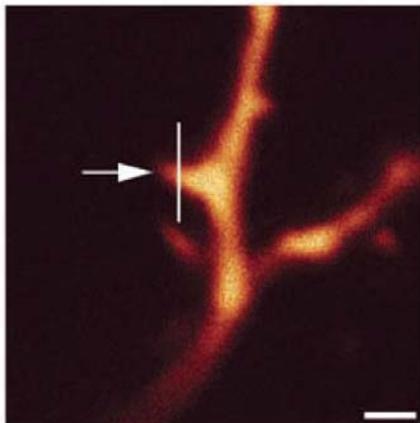
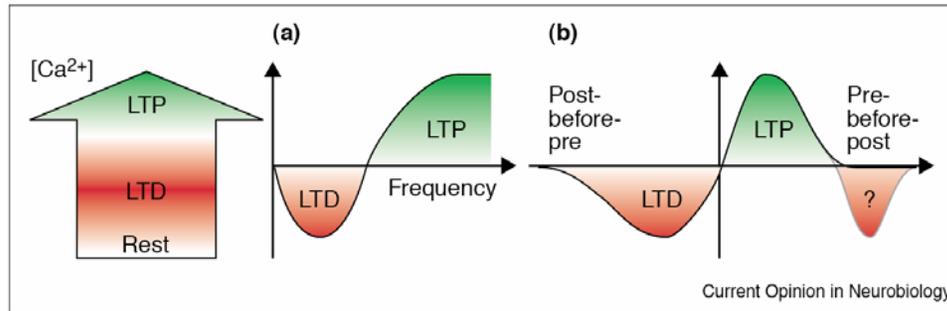
Dieser Ca-Einstrom wird durch koinzidente EPSPs verstaerkt



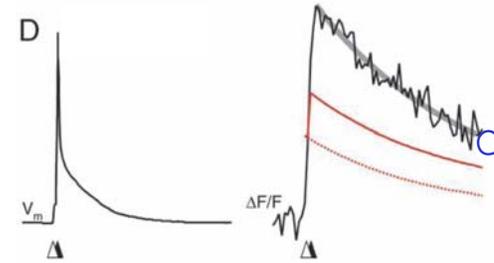
LTP und LTD haengen von der zeitlichen Korrelation der APs ab (STDP)



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



AP vor EPSP:
Ca sublinear

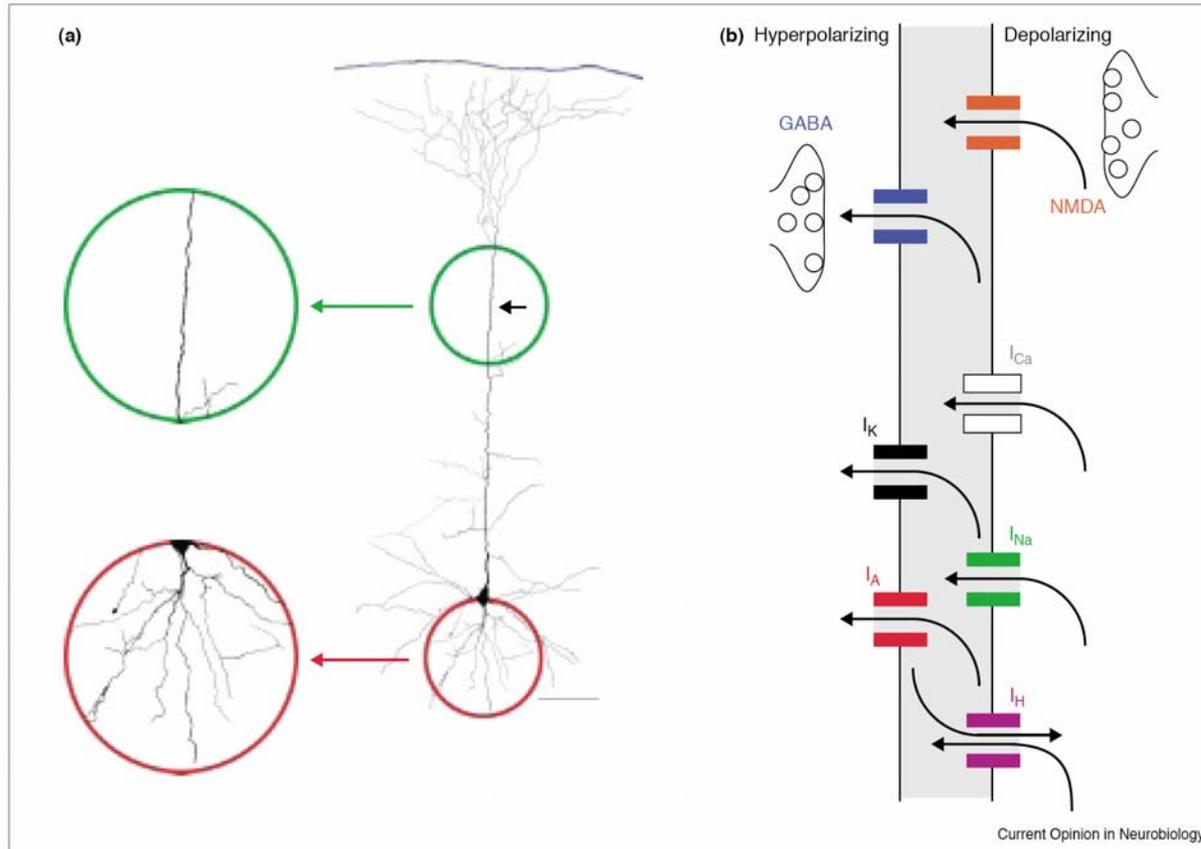


EPSP vor AP:
Ca supralinear

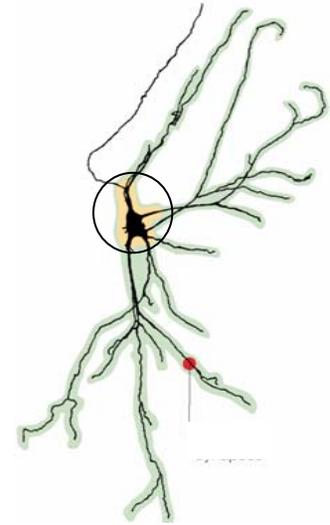
Implikationen der Spike-Timing-Dependent Plasticity (STDP)

- Hebbische Plastizitaet: Synapsen werden gestaerkt, wenn die presynaptische Aktivitaet der postsynaptischen vorangeht; bei umgekehrtem Verhaeltnis werden sie abgeschwaecht
- Diese Bidirektionalitaet ermoeglicht Konkurrenz zwischen konvergierenden Eingangen
- Erlernen von zeitlichen Sequenzen und der kausalen Beziehung zwischen Ereignissen moeglich
- Enges Zeitfenster der Induktion

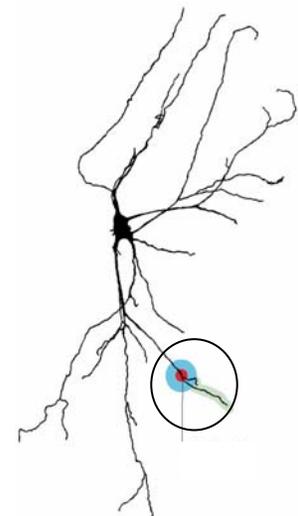
Plastizitaet der neuronalen Erregbarkeit



Global



Local

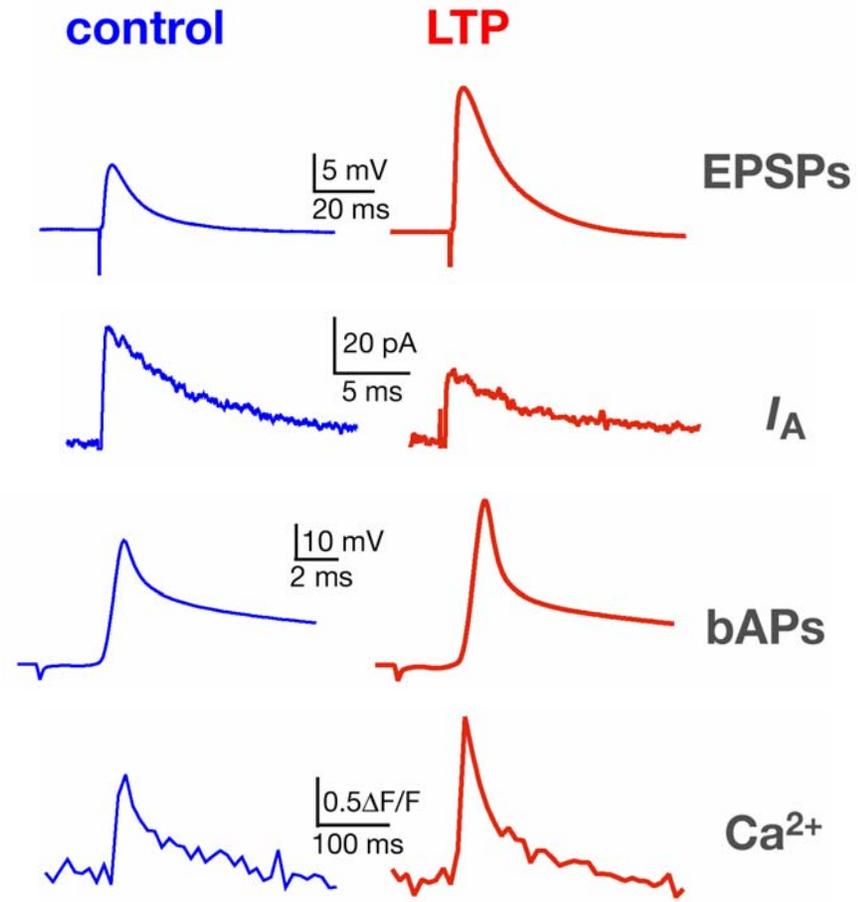
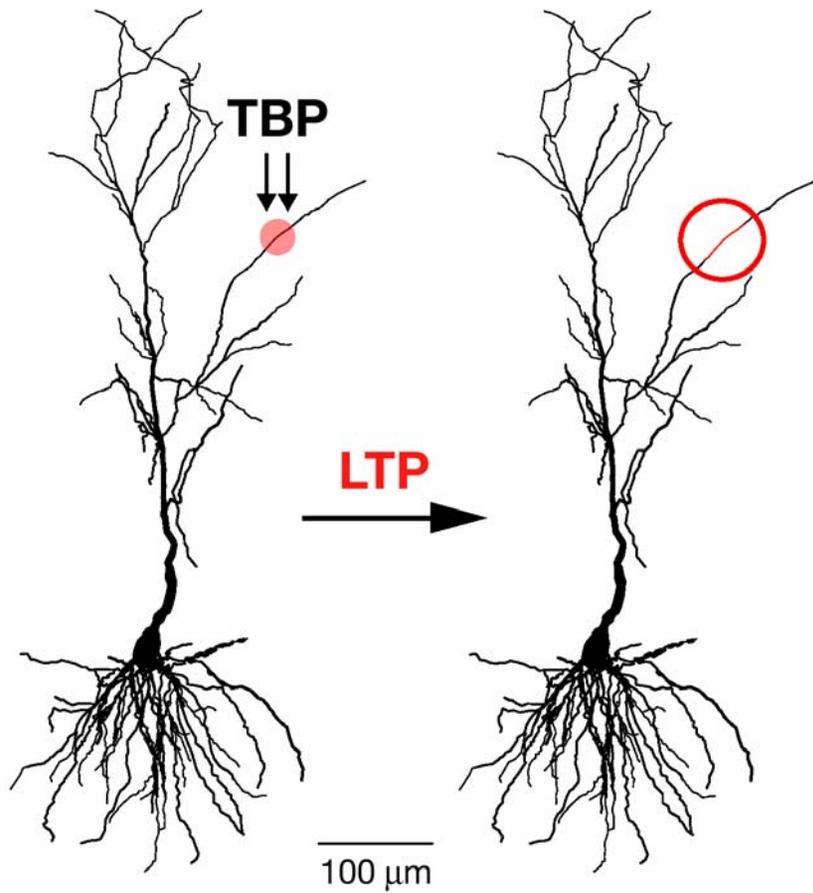


Sjoestroem & Nelson, 2002

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?**