

MSc. John J.K. Kudolo

Zusammenfassung der Dissertation

Thema der Dissertation: “Influence of nucleus accumbens core or shell stimulation on early long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats“

Abstract

The nucleus accumbens (NAcc) is an integral part of the basal ganglia located within the ventral striatum. It is composed of two regions: core and shell which has been related to reward motivated behavior. It is positioned as an interface between the limbic and motor systems integrating signals arising from these structures, and to modulate limbic drive and motor planning. The NAcc is innervated by limbic structures and receives convergent excitatory afferents from the ventral hippocampus, basolateral amygdala (BLA) and medial prefrontal cortex. In addition, it receives dopaminergic input from the ventral tegmental area (VTA) which has been implicated in a number of functions related to neural reward processing. In the last years our laboratory has characterized the influences of several brain structures modulating synaptic plasticity in the dentate gyrus (DG) of the hippocampal formation. Synaptic plasticity characterized by changes in the efficacy of synaptic transmission at synapses, can contribute to storage of information within neural circuits. Two major forms of long-term changes in synaptic efficacy have been characterized: long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD). These changes in synaptic strength can occur both on short-term and long-term basis depending on synaptic activity and the modulatory type of synapse. Characterizing the brain structure in question, it was electrically stimulated within a distinct time window prior to or after short-term plasticity induction in the DG. Under distinct circumstances, activation of modulatory brain structures can transform a protein synthesis-independent early long-term potentiation (early-LTP) to a late long-term potentiation (late-LTP) in the DG. Here, we stimulated the NAcc core or shell 15 minutes after induction of early-LTP in the DG via the perforant pathway (PP) stimulation. Summarizing, the stimulation of NAcc core or shell did not significantly modify the amplitude or the duration of DG early-LTP. Stimulation of the NAcc core 15 minutes prior to the induction of DG early-LTP via the PP completely prevented the induction of early-LTP of the field excitatory postsynaptic potential (f-EPSP) while the population spike amplitude (PSA) potentiated less than control and decayed very fast to baseline value. The stimulation of the NAcc shell before induction DG early-LTP did neither modify significantly the amplitude nor the duration of DG early-LTP. In a set of control experiments, we investigated if stimulation of

the NAcc core or shell alone, without tetanus to the PP, would have an effect on baseline values after stimulating the DG. The results for these control experiments indicated that NAcc core stimulation slightly but significantly depressed the PSA up to 8 h but not f-EPSP. In summary, NAcc stimulation after the induction of early-LTP seems to have no effect on the time course and late phases of the potentiation in the DG. However, NAcc stimulation before the induction of LTP had influences on the time course and the late phases of the potentiation.

Zusammenfassung

Der Nucleus Accumbens ist ein im ventralen Striatum lokalisiertes Areal und zählt zu den Basalganglien. Er besteht aus zwei Teilen, dem Kern und der Hülle. Funktionell werden beide Kerne mit motiviertem Verhalten assoziiert. Der Nucleus Accumbens liegt zwischen dem limbischen System und dem Motorsystem. Er kombiniert und moduliert Eingänge aus diesen Strukturen, wie limbische Affekt-motivierte Handlungen und die motorische Planung. Innerviert wird der Nucleus Accumbens von limbischen Strukturen. Seine exzitatorischen Afferenzen kommen aus dem ventralen Hippocampus, der basolateralen Amygdala und dem medialen präfrontalen Kortex. Zusätzlich erhält er dopaminerge Inputs aus dem ventralen Tegmentum, welches mit Belohnungsprozessen assoziiert wird. Unser Labor hat in den letzten Jahren den Einfluss unterschiedlicher Gehirnstrukturen auf die synaptische Plastizität im Gyrus Dentatus charakterisiert, der/ein Teil der hippocampalen Formation ist. Unter synaptischer Plastizität versteht man eine Änderung der Effektivität in der Impulsübertragung an Synapsen, welche zum Speichern von Informationen in neuronalen Netzwerken beitragen kann. Synaptische Plastizität kann sowohl von kurzfristiger als auch langanhaltender Dauer sein. Dies hängt sowohl von der synaptischen Aktivierung als auch von dem modulierenden heterosynaptischen Input ab. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde das entsprechende Gehirnareal (Kern und Hülle des Nucleus Accumbens) in einer definierten Zeit vor oder nach der Induktion einer Langzeitpotenzierung im Gyrus dentatus elektrisch stimuliert. Bei der Aktivierung von heterosynaptisch modulierenden

Gehirnstrukturen ist es möglich eine frühe Proteinbiosynthese-unabhängige Langzeitpotenzierung (early-LTP), in eine späte Proteinbiosynthese-abhängige Langzeitpotenzierung (late-LTP) im Gyrus dentatus umzuwandeln. Wir stimulierten den Nucleus Accumbens Kern oder die Nucleus Accumbens Hülle durch den Tractus Perforans 15 Minuten vor oder nach der Induktion von early-LTP. Durch die Stimulation des Kerns oder der Hülle des Nucleus Accumbens nach early-LTP wurden weder Amplitude noch Dauer der early-LTP im Gyrus Dentatus signifikant verändert. Bei einem weiteren Experiment wurden Kern oder Hülle des Nucleus Accumbens 15 Minuten vor der Induktion von early-LTP im Gyrus Dentatus durch den Tractus Perforans stimuliert. Dies verhinderte die Induktion von early-LTP, bezogen auf das exzitatorische postsynaptische Feldpotential (f-EPSP). Dahingegen wurde die Populations-Spike-Amplitude (PSA) weniger als bei Kontrollen potenziert und fiel schnell auf Basalniveau ab. Die Stimulierung der Hülle modifizierte weder Amplitude noch Dauer der early-LTP mit statistischer Signifikanz. In Kontrollexperimenten wurde die Auswirkung der Stimulierung von entweder nur dem Kern oder der Hülle des Nucleus accumbens auf die Basalwerte im Gyrus Dentatus untersucht (ohne Aktivierung durch den Tractus Perforans). Die Ergebnisse dieser Kontrolluntersuchungen zeigten, dass die Stimulation einen geringfügigen, aber statistisch signifikanten, hemmenden Effekt auf die PSA bis zu 8 Stunden nach der Stimulation hatte. Keinen Effekt hatte die Stimulation im Rahmen dieser Kontrollexperimente jedoch auf das f-EPSP. Histologische Analysen wurden nach den Experimenten durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Elektroden bei den Versuchstieren

korrekt platziert wurden. Versuchstiere, bei denen dies nicht der Fall war, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Stimulation des Nucleus Accumbens nach der Induktion von early-LTP im Gyrus Dentatus keinen Effekt auf den Zeitverlauf oder die späte Phase der Potenzierung hatte. Allerdings gab es einen Effekt auf den Zeitverlauf und die späte Phase der Potenzierung, wenn man den Nucleus Accumbens *vor* der Induktion von early-LTP im Gyrus Dentatus stimulierte.