

Zusammenfassung

Prozesse funktioneller Plastizität, wie der hippocampalen Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) gelten als zelluläre Mechanismen, welche dem Lernen und der Gedächtnisbildung zugrunde liegen. Synaptische Plastizität ist gekennzeichnet durch Änderungen in der Effizienz der synaptischen Übertragung an Synapsen, welche zur Speicherung von Informationen innerhalb der neuronalen Verschaltungen beitragen kann.

Anhand dieser *in vivo* Studien an frei beweglichen Ratten wurde der dopaminerge Einfluss des ventralen tegmentalen Areals (VTA) auf das exzitatorisch postsynaptische Feldpotential (fEPSP) und das Summenaktionspotential (PS, engl. population spike) in der hippocampalen CA1 Region untersucht. Die VTA mit einem modulatorischen Zugang zur CA1 besteht aus einer heterogenen Gruppe von dopaminergen Zellen und bildet einen Hauptbestandteil des mesolimbischen dopaminergen Systems. Dieses neuronale Areal war damit gut geeignet, um den Einfluss auf die synaptische Plastizität in der CA1 zu untersuchen.

Für diese Studien wurde die Methode der Doppelableitung in der CA1 etabliert. So war es möglich das fEPSP und den PS simultan am Ort ihrer Generierung in der CA1 Region an frei beweglichen Ratten über einen langen Versuchszeitraum, von zum Beispiel 24 h stabil zu registrieren.

Es zeigte sich, dass eine early-LTP für das fEPSP und den PS in der CA1, durch die Applikation des primed burst (PB) Stimulationsprotokolls in der kontralateralen CA3 (cCA3), induziert werden konnte. Diese transiente Form der LTP wurde durch elektrische hochfrequente Stimulation der VTA (VTAhfs) 15 min nach PB-Stimulation in eine late-LTP verstärkt. Für die pharmakologischen Untersuchungen wurde der D1/D5-Rezeptorantagonist SCH23390 sowie die Proteinsyntheseblocker Anisomycin oder Emetin jeweils 10 min vor VTAhfs intracerebroventrikulär (*i.c.v.*) appliziert. Die Resultate zeigten, dass diese Verstärkung einer early-LTP in eine late-LTP für fEPSP und PS in der CA1 sowohl von der dopaminergen Aktivierung der D1/D5-Rezeptoren als auch von Proteinsynthese abhängig ist.

Weiterhin wurde der Einfluss der VTAhfs auf eine early-LTD für das fEPSP in der CA1 untersucht. Die Induktion einer early-LTD in der CA1 konnte durch Applikation einer niedrigfrequenten Stimulation der cCA3 (LFS; engl. low frequency stimulation) induziert werden. Bei der VTAhfs 15 min nach LFS wurde die early-LTD in eine late-LTD in der CA1 verstärkt. Die *i.c.v.* Applikation des D1/D5-Rezeptorantagonisten SCH23390 10 min vor VTAhfs verhinderte die Verstärkung in eine late-LTD. Dies verdeutlicht, dass diese Verstärkung von der dopaminergen Aktivierung der D1/D5-Rezeptoren abhängig ist. Die VTAhfs 15 min vor Induktion einer early-LTD, führte jedoch nicht zu deren Verstärkung.

Neben der Modifikation bereits induzierter transienter Formen von LTP/LTD, konnte ebenfalls durch VTAhfs in Kombination mit Gabe von Testimpulsen die Induktion einer so genannten „delayed-onset“ Potenzierung für fEPSP und PS in der CA1 gezeigt werden. Die *i.c.v.* Applikation des D1/D5-Rezeptorantagonisten SCH23390 oder des NMDA-Rezeptorantagonisten AP5 erfolgten jeweils 10 min vor VTAhfs und verdeutlichten, dass die Ausbildung einer delayed-onset Potenzierung von der synergistischen Aktivierung glutamaterger und dopaminergere Rezeptoren abhängig ist. Die Notwendigkeit der synergistischen Aktivierung der D1/D5-Rezeptoren und der NMDA-Rezeptoren wurde ebenfalls durch das Ausbleiben der Teststimulationen der cCA3 für 3 h nach VTAhfs überprüft. Dabei konnte ebenfalls keine delayed-onset Potenzierung induziert werden.

Zusammenfassend, scheint das mesolimbische dopaminerge System sowohl bei der Modifikation von LTP/LTD, als auch bei der Induktion einer delayed-onset Potenzierung in der CA1, von besonderer Bedeutung zu sein.