

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 verschiedenen 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 hippocampalen 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 hippocampalen 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 Glutamatrezeptor (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 β 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 solcher 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