

Übersichtsartikel

Detlef Balschun* und Michael J. Rowan*

Hippokampale synaptische Plastizität bei neurodegenerativen Erkrankungen: A β , Tau und darüber hinaus

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0063>

Zusammenfassung: Die Untersuchung von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) in Krankheitsmodellen ermöglicht wichtige Einblicke in synaptische Dysfunktion und Umformung bei vielen neuropsychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Die Hemmung synaptischer Plastizität im Hippokampus durch fehlgefaltete Formen der beiden Schlüsselproteine der Alzheimer-Krankheit, Amyloid (A β) und Tau, liefert einen hochempfindlichen Test auf drohendes synaptisches Versagen und nachfolgende strukturelle Pathologie. Viele transgene und injektionsinduzierte Nagermodelle zeigen eine schnelle und andauernde Hemmung von LTP und manchmal entgegengesetzte Effekte von A β und Tau auf LTD. Interessanterweise sind sowohl intrazelluläre als auch extrazelluläre Wirkungen dieser Proteine beteiligt. Gegenwärtig werden sowohl diese Proteine als auch deren synaptotoxische Wirkungen erforscht, um die Verschiebung von physiologischer zu pathologischer Plastizität bei der frühen Alzheimer-Krankheit zu korrigieren.

Schlüsselwörter: Alzheimer Krankheit; Neurodegeneration; synaptische Toxizität; Langzeitpotenzierung; Langzeitdepression

Einleitung

Störungen in der Funktion von Synapsen sind eine wesentliche Ursache der meisten neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen und werden oft von „Synaptopathie“ oder „Synaptotoxizität“ einschließlich

struktureller Veränderungen begleitet. Bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen geht die Synaptopathie wahrscheinlich lange dem Verlust von Neuronen voraus (Overk und Masliah, 2014). Folgerichtig ist der Verlust von glutamatergen Synapsen das beste strukturelle Korrelat klinischer Demenz bei der Alzheimer-Krankheit (AD) (Terry et al., 1991), eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die zu mehr als der Hälfte aller Demenzfälle beiträgt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, www.deutsche-alzheimer.de).

Obwohl die typische AD spät auftritt (loAD), entwickelt sich eine frühe familiäre Form der AD (fAD) mit einer Häufigkeit von weniger als 0,5 % zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. fAD wird durch Mutationen in drei Genen verursacht: Presenilin 1 (*PSEN1*), Presenilin 2 (*PSEN2*) und dem Gen des Amyloid-Präkursor-Proteins (*APP*). Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass loAD durch eine komplexe Wechselwirkung von Umwelt- und genetischen Risikofaktoren ausgelöst wird. Zu diesen Risikofaktoren gehören zum Beispiel *APOE ϵ 4*, eine Variante des Gens das Apolipoprotein E-Lipid-bindende Proteine kodiert, sowie mehr als 20 andere Gene, die einzeln für sich genommen nur zu einem geringen Teil zu einer Erhöhung des AD-Risikos beitragen.

Was führt zu synaptischen Fehlfunktionen und Schäden bei AD? Eine etablierte Methode zur Untersuchung dieser Frage besteht in der Untersuchung von synaptischer Plastizität, d. h. der aktivitätsabhängigen dauerhaften funktionellen Zu- oder Abnahme der synaptischen Übertragung zwischen Neuronen. Die wichtigsten und am häufigsten untersuchten Formen der synaptischen Plastizität sind Langzeitpotenzierung (LTP), eine langzeitige Erhöhung der synaptischen Übertragung, und Langzeitdepression (LTD), eine langandauernde Erniedrigung derselben. Obgleich LTP und LTD experimentell durch eine Vielzahl von elektrischen und chemischen Protokollen induziert werden können, wird typischerweise eine kurzzeitige hochfrequente Stimulation (HFS, z. B. 100 Hz für 1s) zur Induktion von LTP verwendet, während langzeitige niederfrequente Stimulation (LFS, z. B. 1 Hz für 15 min)

***Korrespondenzautoren:** Detlef Balschun, Brain & Cognition, Faculty of Psychology and Educational Sciences and Leuven Research Institute for Neuroscience & Disease (LIND), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium, E-Mail: detlef.balschun@kuleuven.be
Michael J. Rowan, Department of Pharmacology & Therapeutics and Trinity College Institute of Neuroscience, Trinity College, Dublin 2, Ireland, E-Mail: mrowan@tcd.ie

zur Induktion von LTD führt. Diese häufig verwendeten elektrischen Induktionsprotokolle führen zur Depolarisation der postsynaptischen Membran und zur Entfernung des Magnesiumblocks im Ionenkanal postsynaptischer NMDA-Rezeptoren (NMDAR), was einen starken (bei HFS) bzw. moderaten (bei LFS) Kalziumeinstrom durch diesen ermöglicht. Starker Einstrom von Kalzium in das Neuron verursacht durch die Aktivierung verschiedener Proteinkinase-Signalkaskaden eine Erhöhung der Leitfähigkeit von AMPA-Rezeptoren (AMPA), eines Subtyps postsynaptischer Glutamaterezeptoren, der für die schnellen synaptischen Signale verantwortlich ist. Gleichzeitig kommt es zur Einfügung von zusätzlichen AMPAR in die postsynaptische Membran. Das Ergebnis beider Mechanismen ist eine langanhaltende Erhöhung der synaptischen Transmission, d. h. LTP.

Im Gegensatz dazu aktiviert ein moderater Kalziumeinstrom durch niederfrequente Stimulation Proteinkinase-Signalkaskaden, die eine Verringerung postsynaptischer AMPAR durch Internalisierung in das Zytoplasma auslösen, was in einer anhaltenden Verringerung der synaptischen Transmission und damit LTD resultiert. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass bei einigen Formen von LTP und LTD neben diesen postsynaptischen Mechanismen auch präsynaptische Prozesse, wie z. B. eine Änderung in der Neurotransmitterfreisetzung, beteiligt sind. Da eine genaue Beschreibung all dieser Prozesse den Rahmen dieses Reviews sprengen würde, sei an dieser Stelle auf die Übersichtsartikel von Collingridge et al., 2010, Luscher und Malenka, 2012 und Bliss et al. (in diesem Heft) verwiesen.

LTP und LTD werden in unterschiedlichen Formen an exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen im gesamten Gehirn gefunden. Sie sind von fundamentaler Bedeutung für zahlreiche Schlüsselfunktionen des Gehirns einschließlich bestimmter Formen des Gedächtnisses. Eine Vielzahl von Untersuchungen stützt die Hypothese, dass LTP einen zellulären Mechanismus von Lern- und Gedächtnisvorgängen repräsentiert (Bliss et al. in diesem Heft). In den letzten Jahren gibt es auch verstärkt experimentelle Belege für die Nutzung von LTD als Mechanismus zur Gedächtnisbildung (Kemp und Manahan-Vaughan, 2007; Collingridge et al., 2010; Dong et al., 2013; Scullion et al., 2018). Die Störung von LTP oder LTD kann ein extrem empfindlicher Indikator für ein beginnendes synaptisches Versagen sein, welches sowohl *in vivo* als auch *in vitro* beobachtet werden kann. Während eine pathologische Störung von LTP oder LTD *in vivo* Einblicke in die Modulation der Synapsenaktivität sowie Änderungen der Verschaltung eines weitgehend intakten Systems erlaubt, stellt die Untersuchung *in vitro* eine leistungsfähige Methode zur

detaillierten Bewertung zellulärer / molekularer Mechanismen dar. Da LTP- und LTD-ähnliche Mechanismen offenbar, abhängig vom jeweiligen Hirngebiet, spezifisch in unterschiedliche Formen des Lernens involviert sind, kann die Untersuchung beider Formen synaptischer Plastizität bei pathologischen Veränderungen in diesen Hirngebieten komplementäre Informationen über beeinträchtigte synaptische Funktionen liefern.

Obwohl bei Alzheimer-Patienten schon Defizite in LTP-ähnlichen Modellen kortikaler Plastizität gefunden wurden (Koch et al., 2012), stützen sich viele Alzheimer-Forscher auf verfügbare Tiermodelle, um synaptische Plastizität in krankheitsanfälligen Signalwegen, insbesondere im hippocampalen Netzwerk, zu untersuchen. Derartige Untersuchungen der synaptischen Plastizität in verschiedenen Tiermodellen haben zu einigen der grundlegenden Entdeckungen in der Alzheimer-Forschung in den letzten zwei Jahrzehnten geführt.

Amyloid β ($A\beta$) und Plastizität

Die Ablagerung von extrazellulären Amyloid-Plaques, die aus wasserunlöslichen, fehlgefalteten, fibrillären $A\beta$ -Peptiden bestehen, ist eines der wichtigsten histologischen Merkmale von AD. Amyloidogene (amyloidbildende) $A\beta$ -Peptide werden durch sequenzielle enzymatische Spaltung des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP) durch verschiedene Enzyme (Sekretasen) gebildet, wobei $A\beta_{42}$ das dominante neurotoxische $A\beta$ -Peptid darstellt. Wir entdeckten vor etwa 20 Jahren, dass $A\beta$ nach Injektion in das Gehirn von anästhesierten Ratten schnell und wirksam hippocampale LTP an CA3-zu-CA1-Synapsen hemmte (Cullen et al., 1997) (Abbildung 1A) und LTD erleichterte (Kim et al., 2001). Dies war ein starkes Indiz für eine Störung synaptischer Plastizität durch $A\beta$. Zusätzlich zu Untersuchungen an APP- und PSEN-transgenen Tieren ist es sinnvoll, Störungen der synaptischen Plastizität zu analysieren, die durch Gabe von Proben ausgelöst wurden, die aus Alzheimer-Patienten gewonnen wurden. Auch wenn die synaptische Plastizität in transgenen APP-Mäusen (Chapman et al., 1999) und verwandten transgenen Modellen häufig gestört ist, ist es schwierig zu bestimmen, ob $A\beta$ zweifelsfrei die Ursache dafür ist (Sasaguri et al., 2017). Die Entwicklung von neuen APP-Knock-in-Mausmodellen (Sasaguri et al., 2017) und Rattenstämmen, die APPs mit niedriger Gen-Dosis transgen und viral transduziert exprimieren (Qi et al., 2014; Audrain et al., 2017), trägt jedoch dazu bei, zumindest einige dieser komplexen Themen experimentell zu untersuchen.

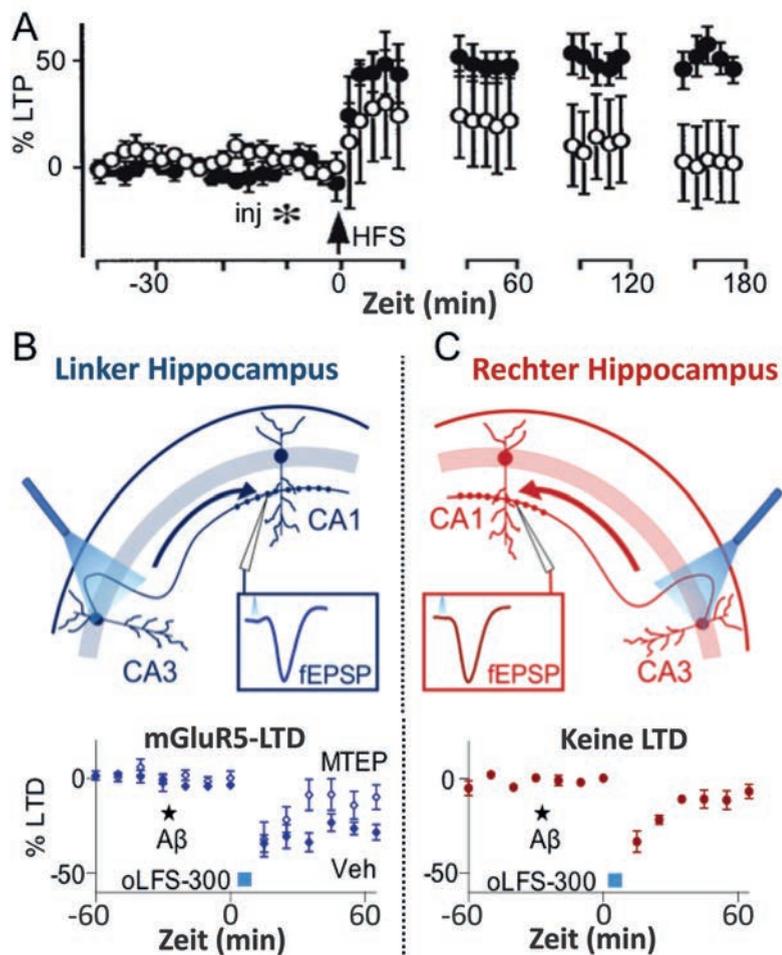


Abb. 1: Schnelle, asymmetrische Unterbrechung synaptischer Plastizität *in vivo* durch Amyloid- β ($A\beta$). **A** Eine hochfrequente elektrische Stimulation (Pfeil, HFS) induzierte stabile Langzeitpotenzierung (LTP) von hippocampalen gemischten CA3- zu CA1-Synapsen in anästhesierten Vehikel-injizierten (geschlossene Kreise; intrazerebral inj) Ratten. Im Gegensatz dazu erzeugte die gleiche HFS-Stimulation bei Tieren, die mit $A\beta$ 1–42 (offene Kreise) injiziert worden waren, nur eine dekrementale LTP. Modifiziert nach Cullen et al., (1997) mit freundlicher Genehmigung. **B, C** $A\beta$ erleichterte bevorzugt die optische Induktion von Langzeitdepression (LTD) an apikalen CA3-CA1-Synapsen im linken Hippocampus. Selektive optische Stimulation (blauer Lichtkegel) von lichtempfindlichen CA3-Neuronen im linken (**B**) oder rechten (**C**) Hippocampus. Der lichtempfindliche Kanal Rhodopsin 2 wurde zuvor einseitig durch Injektion eines viralen AAV-Vektors in die CA3-Region transduziert. Eine relativ schwache, niederfrequente optische Stimulation von 300 Impulsen bei 1 Hz (oLFS-300, blauer Balken) induzierte stabile LTD von optisch evozierten Feld-Synapsenpotenzialen (fEPSP; siehe Beispiele für Analogsignale in eingefügten Boxen) nur im linken Hippocampus von anästhesierten Ratten, welche zuvor eine intrazerebrale Injektion von $A\beta$ erhielten. Diese LTD erforderte die Aktivierung vom metabotropen Glutamat-Rezeptor 5 (mGluR5), da sie durch den mGluR5-Antagonisten MTEP blockierbar war. Geändert nach O’Riordan et al., 2018 mit freundlicher Genehmigung. Die Werte sind Mittelwerte \pm SEM.

Die Schlüsselfrage, welche Formen von $A\beta$ die größte Toxizität gegenüber Synapsen aufweisen, ist Gegenstand intensiver Forschung (Benilova *et al.* 2012). Vorfibrilläre lösliche $A\beta$ -Oligomere ($A\beta_o$ s) variieren in ihrer Größe von Dimeren bis hin zu Protofibrillen, die aus Tausenden von $A\beta$ -Molekülen bestehen (Lee *et al.*, 2017). Während nativ ungefaltete Monomere von $A\beta$ inaktiv zu sein scheinen, sind aus löslichen AD-Gehirnextrakten gewonnene Low-n- $A\beta_o$ s ($A\beta$ -Oligomere, die durch Aggregation von zwei oder mehreren $A\beta$ -Molekülen entstehen) potente Unterbrecher der synaptischen Plastizität (Yang *et al.*, 2017). Rein synthetische $A\beta$ -Dimere zeigen im Gegensatz dazu nur nach Aggregation eine potente synaptotoxische Wirkung. Unabhängig von der Größe scheint die $A\beta$ -Konformation für die Auslösung einer synaptischen Fehlfunktion entscheidend zu sein.

Bisher bestand der Konsens, dass lösliche Aggregate von $A\beta$ diejenigen Produkte des APP-Metabolismus mit der höchsten synaptotoxischen Wirkung darstellen. Überraschenderweise wurde jedoch kürzlich festgestellt, dass auch andere APP-Spaltprodukte LTP *in vitro* wirksam inhibieren. Zu diesen Spaltprodukten gehören ein N-terminal

verlängertes $A\beta$ (Welzel *et al.*, 2014) und ein ähnliches Peptid mit einem verkürzten C-Terminus (Willem *et al.*, 2015). Derzeit ist unklar, in welchem Umfang diese neuartigen synaptotoxischen APP-Metabolite und nicht $A\beta$ zur synaptischen Störung bei AD beitragen.

Die Charakterisierung von synaptotoxischen $A\beta$ -Komplexen wurde von Studien begleitet, die zum Ziel haben, synaptotoxisches $A\beta$ pharmakologisch zu vermindern oder zu eliminieren (Lee *et al.*, 2017). Ein Ergebnis dieser Studien war, dass menschliche Antikörper, die vorzugsweise $A\beta$ -Aggregate statt Monomere erkennen, eine Hemmung der LTP durch $A\beta$ -enthaltende lösliche AD-Gehirnextrakte verhindern und damit von therapeutischem Wert sein können (Levites *et al.*, 2015). Dies lässt hoffen, dass antikörperbasierte Therapien entwickelt werden können, die „physiologische“ Monomere oder andere LTP-fördernde APP-Metaboliten (Ludwig und Korte, 2017) bei AD-Patienten nicht beeinflussen. Im Gegensatz dazu erscheint ein therapeutischer Einsatz von Sekretase-Inhibitoren oder Pan- $A\beta$ -Antikörpern weniger erfolgversprechend. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass niedrige $A\beta$ -Konzentrationen eine wichtige Rolle bei

der Aufrechterhaltung bestimmter Formen normaler Plastizität spielen (Palmeri et al., 2017). Die geringe Fähigkeit von Antikörpern, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, kann ihre klinische Nutzung einschränken. Kleine Moleküle hingegen können die Blut-Hirn-Schranke leichter passieren. Solche Moleküle können direkt gegen synaptotoxische Aggregatkonformationen gerichtet sein, die bei A β und anderen amyloidogenen Proteinen einschließlich Tau und α -Synuclein auftreten. Sie konnten in einem APP / PS1-Mausmodell Hippokampus-LTP sogar während eines fortgeschrittenen Stadiums der Plaquebildung wiederherstellen (Martinez et al., 2018).

Angesichts der inhärenten „Klebrigkeit“ fehlgefalteter Aggregate von Proteinen, wie A β _os, ist es nicht überraschend, dass sie an vielen physiologisch wichtigen Stellen innerhalb der Nervenzellen binden können. Es wurde gezeigt, dass A β _os in Abhängigkeit vom jeweiligen Aktivierungszustand der Nervenzellen und NMDAR an Synapsen binden (Deshpande et al., 2009). Es ist aber bisher ungeklärt, ob intrazelluläre Bindungsstellen oder Orte in der Plasmamembran die Primärziele von synaptotoxischem A β sind. A β wird gekoppelt an eine Vielzahl von Trägern durch Membranen transportiert. Zusätzlich kann es sowohl selbst an Ionenkanäle andocken als auch Ionenkanäle formen. Das zelluläre Prionprotein PrP ist wahrscheinlich das bekannteste extrazelluläre Protein mit hoher Bindungsaffinität für LTP-inhibierende A β -oligomere Komplexe. In Gegenwart von A β _os wirkt PrP offenbar als Co-Rezeptor mit dem metabotropen Glutamat-Rezeptor 5 (mGluR5) und löst eine Kaskade von intrazellulären Ereignissen aus. Diese führen zu Veränderungen von Signalwegen und von Mechanismen, welche vom GluN2B-NMDAR-Subtyp vermittelt werden und die synaptische Plastizität regulieren (Purro et al., 2018).

Die Aktivierung von GluN2B-NMDARs in Gegenwart von A β aktiviert auch eine andere synaptotoxische Signalkaskade, welche den Downstream-Effektor JACOB und nukleäres CREB einschließt und zu einer Verringerung von LTP und der Anzahl von Synapsen führt (Ronicke et al., 2011). Auf der Ebene neuronaler Schaltkreise verstärkt A β vorzugsweise LTD an linken apikalen CA3-CA1-Synapsen, vermutlich weil die Expression von mGluR5 und GluN2B in bestimmten Hippokampus-Signalwegen lateralisiert ist (O’Riordan et al., 2018) (Abbildung 1B, C). Diese Lateralisierung der synaptotoxischen Wirkungen von A β könnte zu bestimmten Mustern des Versagens von Gehirnschaltkreisen beitragen, die bei fortschreitender AD zu beobachten sind (Minkova et al., 2017).

Interessanterweise berichteten Wang et al. 2017, dass LTP-Defizite, die durch die synaptische Toxizität löslicher

A β _os und ihre Bindung an Synapsen verursacht werden, die Anwesenheit von APP erfordern. Das weist darauf hin, dass APP, über die Bildung von A β hinaus, eine Rolle in der AD-Pathogenese spielt.

Protein Tau

Intrazelluläre neurofibrilläre Tangles (NFTs) sind das andere Hauptmerkmal von AD. Sie bestehen aus aggregiertem, hyperphosphoryliertem Tau-Protein, einem wichtigen Mikrotubuli (MT)-assoziierten Protein in Neuronen, das den Zusammenhalt axonaler MT fördert und die MT-Struktur und den axonalen Transport reguliert. Humanes Tau kommt in sechs Isoformen vor, die drei oder vier MT-bindende, sich wiederholende Sequenzdomänen (3R oder 4R) und verschiedene N-terminale Inserts (ON-, 1N- oder 2N-Tau) aufweisen. Unter physiologischen Bedingungen sind 3R- und 4R-Isoformen in einem äquimolaren Verhältnis, Tau ist ungefaltet, hoch löslich und hauptsächlich in neuronalen Axonen zu finden. Interessanterweise sind funktionelle Defizite, die durch Aggregation von Tau und die Bildung von NFTs verursacht werden, in gewissem Maße reversibel. Dies wurde in AD-Tau-Mausmodellen gezeigt, in denen die Expression eines humanen Tau-Transgens für verschiedene Zeiträume ausgeschaltet war (Sydow et al., 2011; Polydoro et al., 2013). Wir untersuchten eine solche Wiederherstellung der synaptischen Funktion durch Messung von LTP in doppeltransgenen Mäusen mit regulierbarer Expression eines humanen Transgens (Tau_{RD}/DK280), das die Neigung zum Übergang in die β -Struktur erhöht und damit die Tau-Aggregation fördert (pro-aggregante Mäuse; Abbildung 2A, B) (Sydow et al., 2011). Eine Begünstigung der β -Struktur für zehn Monate führte zu einer fortschreitenden Pathologie, die mit einer Blockade von LTP einherging. Die Unterdrückung von β -Struktur und Aggregation (anti-aggregante Mäuse) führte dagegen zu einer erhöhten LTP im Vergleich zu Wildtypmäusen. Das Ausschalten der Transgen-Expression für vier Monate stellte in allen transgenen Gruppen das normale Niveau der Potenzierung wieder her. Die Rückkehr der LTP-Induzierbarkeit in pro-aggreganten Mäusen erfolgte parallel zum Verschwinden von menschlichem Tau aus Tau-Aggregaten, dessen Ersatz durch Maus-Tau und einer 50%igen Wiederherstellung der während der Transgenexpression reduzierten Anzahl von dendritischen Dornfortsätzen [(Sydow et al., 2011) und unveröffentlichte Daten].

Obwohl einige posttranslationale Tau-Modifikationen, wie beispielsweise Acetylierung und Methylierung,

pathologische Bedeutung haben, bleibt die Tau-Hyperphosphorylierung eine zentrale pathophysiologische Determinante. Hyperphosphorylierung führt zu einer Ablösung von Tau von MTs und zu seinem Fehlsortieren in das somatodendritische Kompartiment und weiter in dendritische Dornfortsätze. Letzteres geht einem Synapsenverlust voraus und ist ausreichend, um LTP-Defizite über eine Beeinträchtigung des Glutamat-Rezeptor-Traffickings oder der synaptischen Verankerung zu verursachen (Polanco et al., 2018). Die Hyperphosphorylierung von Tau wird durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Aktivität von Tau-Kinasen und Tau-Phosphatasen verursacht.

Wir untersuchten die Bedeutung dieses Gleichgewichts in 10 bis 12 Monate alten THY-Tau22-Mäusen, einem transgenen Tau-Stamm, der die Frontotemporale Demenz (FTD)-auslösenden Punktmutationen G272V- und P301S im menschlichen 4-R-Tau unter der Kontrolle des Thy1.2-Promotors trägt (Ahmed et al., 2015) (Abbildung 2C, D).

In diesen Studien fanden wir, dass LTD, nicht LTP, ein empfindlicher Indikator für Defizite in der synaptischen Funktion war. Wenn die Hippokampus-CA1-Region von Thy-Tau22-Mäusen mit langen Folgen einer elektrischen 2 Hz-Stimulation gereizt wurde, wurde keine LTD induziert, obwohl dieses Protokoll eine robuste LTD in jungen bis sehr alten Wildtyp-Mäusen erzeugt (Ahmed et al., 2011). Diese Blockade der LTD-Induktion konnte entweder durch Anwendung eines Inhibitors des bedeutenden Tau-phosphorylierenden Enzyms Glykogensynthasekinase 3 β (GSK3 β) oder durch Förderung der Aktivierung des wichtigen Tau-dephosphorylierenden Enzyms Proteinphosphatase 2A (PP2A) unter Verwendung von Natriumselenat behoben werden (Abbildung 2C, D). Der erstgenannte Effekt ist ein offensichtliches Paradoxon, da die gleiche Konzentration des GSK3 β -Inhibitors in Übereinstimmung mit früheren Berichten (Peineau et al. 2007) zu einem ernsten LTD-Defizit in nicht-transgenen Kontrollmäusen führte. Die Wiederherstellung von LTD in THY-Tau22-Mäusen wurde in einem Alter erreicht, in dem offensichtliche Anzeichen von schwerer Tauopathie und kognitiver Verlangsamung einschließlich prominenter hyper- und abnormaler Phosphorylierung von Tau, starker somatodendritischer Pathologie und Gedächtnisstörungen vorliegen (Schindowski et al., 2006; Van der Jeugd et al., 2011). Diese Ergebnisse stützen die Schlussfolgerung, dass funktionelle Defizite, die das Ergebnis von Veränderungen in der Phosphorylierungshomöostase sind, *in vitro* in kurzer Zeit normalisiert werden können.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Prozessen kann hyperphosphoryliertes und aggregiertes Tau durch eine Anzahl anderer Mechanismen Defizite in der synaptischen

Funktion verursachen. Zum Beispiel bewirkt die Hyperphosphorylierung bestimmter Aminosäuren von Tau eine Verlagerung des Axoninitialsegmentes, was zu einem stärker depolarisierten Schwellenwert für die Initiierung des Aktionspotenzials führt und dadurch die Feuerrate von hippokampalen CA1-Neuronen reduziert. Dies kann wiederum zu Defiziten bei der LTP-Induktion beitragen (Hatch et al., 2017).

Interaktionen von A β und Tau

Die charakteristische ausgebreitete Tau-Pathologie von AD, die durch Tau-Hyperphosphorylierung, Fehllokalisation und Aggregation definiert ist, tritt erst einige Jahre nach dem Auftreten von Amyloid-Plaques in Erscheinung. Letzteres stimmt mit der erweiterten „Amyloid-Kaskadentheorie“ überein, nach der die Anhäufung von pathologischen Formen von A β nicht nur der Entwicklung einer weitverbreiteten Tau-Pathologie vorangeht, sondern diese auch über mehrere verschiedene Signalwege vorantreibt. Dies führt zu neuronaler Dysfunktion und Neurodegeneration (Bloom 2014; Lane et al., 2018).

Ein starker Beleg für solche funktionellen Verbindungen ist, dass A β -vermittelte Toxizität und synaptische Plastizitätsunterbrechung die Anwesenheit von Tau erfordern (Roberson et al., 2007; Ittner et al., 2010; Shipton et al., 2011). Während hippokampale LTP in Kontrollmäusen durch A β stark beeinträchtigt ist, hat die gleiche Behandlung keine Auswirkungen auf die LTP in Tau-Knockout-Mäusen. Darüber hinaus verhindert die Blockierung der A β -induzierten Phosphorylierung von Tau mittels eines Inhibitors von GSK3 die schädliche Wirkung von A β auf LTP (Shipton et al., 2011). Somit erfordert die A β -induzierte Beeinträchtigung von LTP die Phosphorylierung von Tau.

Ein anderes Beispiel stammt aus der Erforschung der Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase Fyn, einem Bestandteil der postsynaptischen Dichte (PSD) exzitatorischer Synapsen. Tau, insbesondere hyperphosphoryliertes Tau, bindet Fyn und transloziert es zur PSD, genauer an die GluN2B-Untereinheit des NMDAR. Hier reguliert Fyn die GluN2B-vermittelte NMDAR-Oberflächenexpression und NMDAR-abhängige synaptische Ströme, beides Prozesse, die für die synaptische Plastizität von zentraler Bedeutung sind. Diesen Aktionen von Fyn wirkt die Tyrosinphosphatase STEP (Boehm 2013) entgegen. In Anwesenheit von A β scheint Fyn die Toxizität von A β zu verstärken, indem es NMDAR-abhängige Prozesse moduliert (Boehm, 2013).

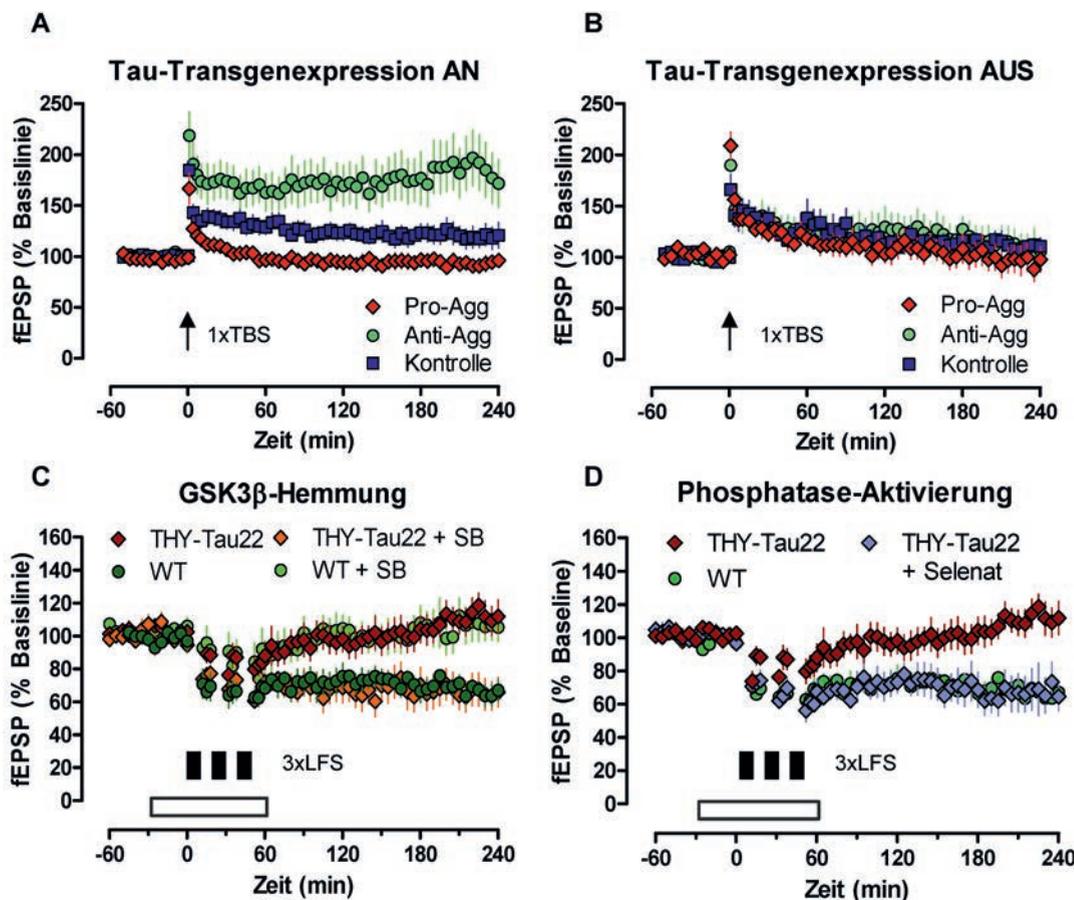


Abb. 2: Veränderungen der Tau-Konformation (A, B) und Tau-Phosphorylierung (C, D) führen zu einer beschleunigten Pathologie und Funktionsverschlechterung, die sich in gestörter LTP bzw. LTD äußert.

A In doppelt-transgenen Mäusen mit regulierbarer Expression eines humanen Transgens (TauRD/DK280), das Tau-Aggregation fördert, ließ sich keine LTP induzieren, wenn das Transgen für zehn Monate eingeschaltet wurde. Doppelt-transgene Mäuse, die ein Transgen exprimierten, das die Aggregation verhinderte (anti-aggregante Mäuse), zeigten sogar eine stärkere LTP. Modifiziert nach Sydow et al., (2011) mit freundlicher Genehmigung. **B** Das Ausschalten der Transgen-Expression während der folgenden vier Monate brachte die Potenzierung in allen transgenen Gruppen auf ein normales Niveau zurück. In den gezeigten Experimenten wurde eine schwache, dekrementale Form von LTP verwendet, die durch 1xTBS induziert wird und sehr empfindlich auf funktionelle Störungen reagiert. **C** Die Hemmung des Enzyms GSK3 β durch den selektiven Inhibitor SB216763 reduzierte die Hyperphosphorylierung von Tau und normalisierte eine beeinträchtigte LTD in THY-Tau22-Mäusen. Dagegen wurde in WT-Mäusen LTD durch GSK3 β -Inhibition beeinträchtigt. **D** Die Aktivierung von Tau-Dephosphorylierungsenzymen (hier PP2A durch Natriumselenat) ist ein alternativer Weg, um die Tau-Hyperphosphorylierung zu reduzieren und LTD in THY-Tau22-Mäusen wiederherzustellen. Diese Behandlung hatte keine Wirkung auf LTD in WT-Mäusen (Daten nicht gezeigt). **C, D** modifiziert nach Ahmed et al. (2015) mit freundlicher Genehmigung.

Das Fortschreiten der AD-Pathologie durch transzelluläre Ausbreitung von A β und Tau

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Aggregate von A β und Tau über synaptische und nicht-synaptische Wege transzellulär „fortpflanzen“ können, wobei die A β - bzw. Tau-Pathologie in Empfängerneuronen prionenähnlich „angesät“ wird (Eisele und Duyckaerts 2016;

Mudher et al., 2017). Zum Beispiel wurde berichtet, dass die Ausbreitung von Tau entlang neuronaler Schaltkreise pathologische Tau-Transformationen in der Empfängerregion verursacht, die zu LTP-Defiziten führen (Stancu et al., 2015).

Interessanterweise gibt es Hinweise, dass aminoterminal verkürzte, pyroglutamylierte (pE) Formen von A β , einschließlich A β 3 (pE)-42, einen Tau-abhängigen Untergang von Nervenzellen verursachen und zu einer Fehlfaltung von A β 42 in strukturell unterschiedliche Low-n-Oligomere

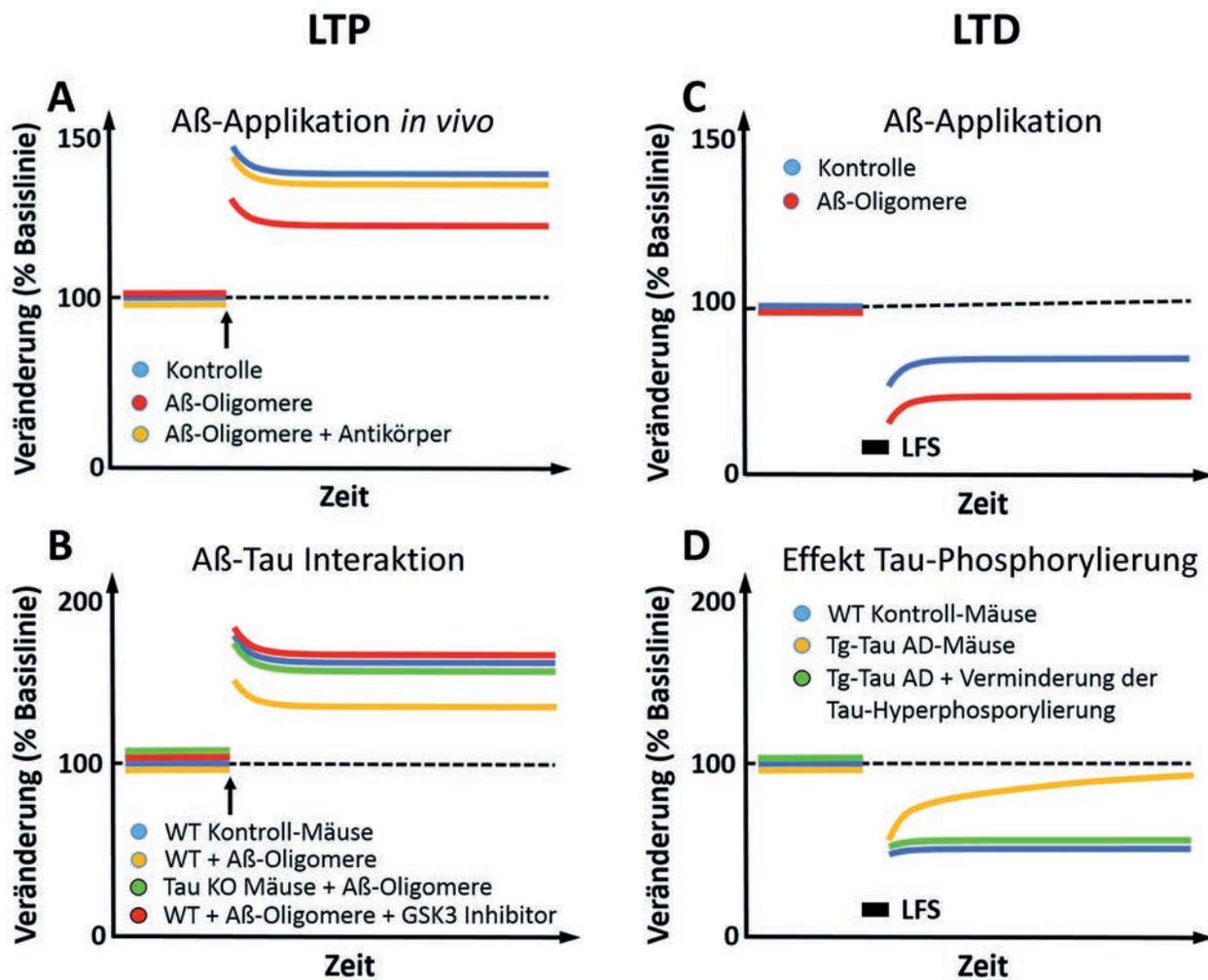


Abb. 3: Schematische Beispiele für Schädigungen von LTP bzw. LTD durch Alzheimer-Pathomechanismen. (A,B) Beispiele von LTP-Experimenten *in vivo* (A) und *in vitro* (B). (C,D) Beispiele von LTD-Studien *in vivo* (C) und *in vitro* (C,D). Für Details siehe zitierte Publikationen. **A** Die intraventrikuläre Infusion von $\text{A}\beta$ -Fragmenten beeinträchtigt LTP in der CA1-Region *in vivo* (Cullen et al., 1997) (Hu et al., 2018). **B** Die Schädigung von LTP durch toxische $\text{A}\beta$ -Fragmente erfordert die Anwesenheit von Protein Tau und dessen Hyperphosphorylierung. Die Applikation von $\text{A}\beta$ führt bei WT-Mäusen zu einem LTP-Defizit. Dieses fehlt vollständig bei Tau-knock-out-Mäusen und bei WT-Mäusen, bei denen die Hyperphosphorylierung von Tau durch $\text{A}\beta$ durch einen Inhibitor des Tau-phosphorylierenden Enzyms GSK3 β verhindert wird (Shipton et al., 2011). **C** Die Applikation von $\text{A}\beta$ -Oligomeren verstärkt LTD *in vivo* (Kim et al., 2001) und *in vitro* (Li et al., 2009). **D** Die Verringerung der Tau-Hyperphosphorylierung durch Hemmung des Tau-phosphorylierenden Enzyms GSK3 β oder durch Aktivierung von Tau-dephosphorylierenden Enzymen (z. B. PP2A durch Natriumselenat) rettet beeinträchtigte LTD in einem transgenen Tau-AD-Mausmodell (Ahmed et al., 2015).

führen, welche sich über prionenähnliche Mechanismen ausbreiten (Nussbaum et al., 2012). Pyroglutamyliertes $\text{A}\beta$ 3(pE)42 induziert synaptische Dysfunktion in ähnlichem Ausmaß wie $\text{A}\beta$ 42, jedoch über deutlich unterschiedliche Mechanismen, die NMDAR-unabhängig sind, aber durch die gliale Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen vermittelt werden (Grochowska et al., 2017).

Fazit

Fehlgefaltete, aggregationsanfällige $\text{A}\beta$ - und Tau-Komplexe aktivieren zelluläre Stresskaskaden. Letztere werden teilweise auch von Verhaltens- und Entzündungsinitiatoren der synaptischen Plastizitätsunterbrechung verwendet, die an der Pathogenese anderer komorbider Gehirnerkrankungen beteiligt sind. Bei der Erforschung der AD zeigten LTP und LTD ihre Potenz, (i) frühe präsymptomatische Defizite in der synaptischen Funktion zu erkennen, (ii) die zugrunde liegenden Mechanismen abzugrenzen

und (iii) Behandlungsstrategien für synaptische Proteine und Schaltkreise als Hauptloci der AD-Pathophysiologie zu validieren.

Danksagung: Die Autoren danken David Blum (Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, France), Klaus Reymann (LIN Magdeburg), An Schreurs (KU Leuven), und Tobias Balschun für kritische Anmerkungen und hilfreiche Kommentare. D.B. wird durch FWO-Vlaanderen unterstützt (grants G.0327.08 and G.0D76.14), MJR durch Science Foundation Ireland (14/IA/2571) und Irish Health Research Board (HRA-POR-2015-1102).

Glossar

AD	Morbus Alzheimer, Alzheimersche Krankheit
Aβ	Amyloid β
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat (AMPA)-Rezeptoren
APOE4	Apolipoprotein E4
APP	Amyloid-Präkursor-Protein
CA1	Cornu ammonis, Teilregion des Hippokampus
CREB	„cAMP response element-binding protein“, zellulärer Transkriptionsfaktor
fAD	frühe familiäre (genetisch bedingte) Form von AD
KO	Knock-out
loAD	„late onset AD“ – spontane Form von AD, die im späten Lebensalter auftritt
low-n AβOs	A β -Oligomere, die durch Aggregation von zwei oder mehreren A β -Molekülen entstehen
LTP	Langzeitpotenzierung
LTD	Langzeitdepression
NMDAR	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor, ein Subtyp des Glutamatrezeptors
fEPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Feld-Potenzial
FYN	Eine Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase
JACOB	Ein neuronales Protein
FTD	Frontotemporale Demenz
GSK3β	Glykogensynthasekinase 3 β
HFS	kurze hochfrequente Stimulation zur Induktion von LTP (meist 50–200Hz für 1s)
i.c.v.	intraventrikulär; z. B. Applikation von Substanzen direkt in die Ventrikel
LFS	niederfrequente Stimulation zur Induktion von LTD (meist 1–3 Hz für 5–15 min)
mGluRs	Metabotrope Glutamatrezeptoren
MT	Mikrotubuli
NFT	Neurofibrilläre Tangles
PP2A	Proteinphosphatase 2A
PSD	Postsynaptische Dichte
PSEN1	Presenilin 1
PSEN3	Presenilin 2
PrP	Prion-Protein
STEP	Eine Tyrosinphosphatase
Tau	Protein Tau
WT	Wildtyp

Literatur

- Ahmed, T., Blum, D., Burnouf, S., Demeyer, D., Buee-Scherrer, V., D’Hooge, R., Buee, L. und Balschun, D. (2015). Rescue of impaired late-phase long-term depression in a tau transgenic mouse model. *Neurobiol. Aging* 36, 730–739.
- Ahmed, T., Sabanov, V., D’Hooge, R. und Balschun, D. (2011). An N-methyl-D-aspartate-receptor dependent, late-phase long-term depression in middle-aged mice identifies no GluN2-subunit bias. *Neuroscience* 185, 27–38.
- Audrain, M., Souchet, B., Alves, S., Fol, R., Viode, A., Haddjeri, A., Tada, S., Orefice, N.S., Josephine, C., Bemelmans, A.P., Delzescaux, T., Deglon, N., Hantraye, P., Akwa, Y., Becher, F., Billard, J.M., Potier, B., Dutar, P., Cartier, N. und Braudeau, J. (2017). betaAPP processing drives gradual tau pathology in an age-dependent amyloid rat model of Alzheimer’s disease. *Cereb. Cortex* 18, 1–18. doi: 10.1093/cercor/bhx260.
- Benilova, I., Karran, E. und De Strooper, B. (2012). The toxic A β oligomer and Alzheimer’s disease: an emperor in need of clothes. *Nat. Neurosci.* 15, 349–357.
- Bloom, G.S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 71, 505–508.
- Boehm, J. (2013). A ‘danse macabre’: tau and Fyn in STEP with amyloid beta to facilitate induction of synaptic depression and excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1925–1930.
- Chapman, P.F., White, G.L., Jones, M.W., Cooper-Blacketer, D., Marshall, V.J., Irizarry, M., Younkin, L., Good, M.A., Bliss, T.V., Hyman, B.T., Younkin, S.G. und Hsiao, K.K. (1999). Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat. Neurosci.* 2, 271–276.
- Collingridge, G.L., Peineau, S., Howland, J.G. und Wang, Y.T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 459–473.
- Cullen, W.K., Suh, Y.H., Anwyl, R. und Rowan, M.J. (1997). Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments. *NeuroReport* 8, 3213–3217.
- Deshpande, A., Kawai, H., Metherate, R., Glabe, C.G. und Busciglio, J. (2009). A role for synaptic zinc in activity-dependent A β oligomer formation and accumulation at excitatory synapses. *J. Neurosci.* 29, 4004–4015.
- Dong, Z., Bai, Y., Wu, X., Li, H., Gong, B., Howland, J.G., Huang, Y., He, W., Li, T. und Wang, Y.T. (2013). Hippocampal long-term depression mediates spatial reversal learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology* 64, 65–73.
- Eisele, Y.S. und Duyckaerts, C. (2016). Propagation of A β pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol.* 131, 5–25.
- Grochowska, K.M., Yuanxiang, P., Bar, J., Raman, R., Brugal, G., Sahu, G., Schweizer, M., Bikbaev, A., Schilling, S., Demuth, H.U. und Kreutz, M.R. (2017). Posttranslational modification impact on the mechanism by which amyloid-beta induces synaptic dysfunction. *EMBO Rep.* 18, 962–981.
- Hatch, R.J., Wei, Y., Xia, D. und Gotz, J. (2017). Hyperphosphorylated tau causes reduced hippocampal CA1 excitability by relocating the axon initial segment. *Acta Neuropathol.* 133, 717–730.
- Hu, N.W., Corbett, G.T., Moore, S., Klyubin, S., O’Malley, T.T., Walsh, D.M., Livesey, F.J. und Rowan, M.J. (2018). Extracellular forms of A β and tau from iPSC models of Alzheimer’s disease disrupt synaptic plasticity. *Cell Rep.* 23, 1932–1938.

- Ittner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van E.J., Wolfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E. und Gotz, J. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 142, 387–397.
- Kemp, A. und Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci.* 30, 111–118.
- Kim, J.H., Anwyl, R., Suh, Y.H., Djamgoz, M.B. und Rowan, M.J. (2001). Use-dependent effects of amyloidogenic fragments of (beta)-amyloid precursor protein on synaptic plasticity in rat hippocampus in vivo. *J. Neurosci.* 21, 1327–1333.
- Koch, G., Di, L.F., Bonni, S., Ponzio, V., Caltagirone, C. und Martorana, A. (2012). Impaired LTP-but not LTD-Like Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients. *J. Alzheimers. Dis.* 31, 593–599.
- Lane, C.A., Hardy, J. und Schott, J.M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 25, 59–70.
- Lee, S.J., Nam, E., Lee, H.J., Savelieff, M.G. und Lim, M.H. (2017). Towards an understanding of amyloid-beta oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem. Soc. Rev.* 46, 310–323.
- Levites, Y., O'Nuallain, B., Puligedda, R.D., Ondrejcek, T., Adekar, S.P., Chen, C., Cruz, P.E., Rosario, A.M., Macy, S., Mably, A.J., Walsh, D.M., Vidal, R., Solomon, A., Brown, D., Rowan, M.J., Golde, T.E. und Dessain, S.K. (2015). A human monoclonal IgG that binds abeta assemblies and diverse amyloids exhibits anti-amyloid activities in vitro and in vivo. *J. Neurosci.* 35, 6265–6276.
- Li, S., Hong, S., Shepardson, N.E., Walsh, D.M., Shankar, G.M. und Selkoe, D. (2009). Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 62, 788–801.
- Ludewig, S. und Korte, M. (2017). Novel Insights into the Physiological Function of the APP (Gene) Family and Its Proteolytic Fragments in Synaptic Plasticity. *Front Mol. Neurosci.* 9: 161. doi: 10.3389/fnmol.2016.00161.
- Luscher, C. und Malenka, R.C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a005710
- Martinez, H.A., Urbanek, H., Gillman, A.L., Lee, J., Ryazanov, S., Agbemenyah, H.Y., Benito, E., Jain, G., Kaurani, L., Grigorian, G., Leonov, A., Rezaei-Ghaleh, N., Wilken, P., Arce, F.T., Wagner, J., Fuhrman, M., Caruana, M., Camilleri, A., Vassallo, N., Zweckstetter, M., Benz, R., Giese, A., Schneider, A., Korte, M., Lal, R., Griesinger, C., Eichele, G. und Fischer, A. (2018). The diphenylpyrazole compound anle138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol. Med.* 10, 32–47.
- Minkova, L., Habich, A., Peter, J., Kaller, C.P., Eickhoff, S.B. und Kloppel, S. (2017). Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5890–5904.
- Mudher, A., Colin, M., Dujardin, S., Medina, M., Dewachter, I., Naini, S.M.A., Mandelkow, E.M., Mandelkow, E., Buee, L., Goedert, M., and Brion, J.P. (2017). What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropathol. Commun.* 5:99 doi: 10.1186/s40478-017-0488-7
- Nussbaum, J.M., Schilling, S., Cynis, H., Silva, A., Swanson, E., Wangsanut, T., Tayler, K., Wiltgen, B., Hatami, A., Ronicke, R., Reymann, K., Hutter-Paier, B., Alexandru, A., Jagla, W., Graubner, S., Glabe, C.G., Demuth, H.U. und Bloom, G.S. (2012). Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid-beta. *Nature.* 485, 651–655.
- O'Riordan, K., Hu, N.W. und Rowan, M.J. (2018). Aβ facilitates LTD at Schaffer collateral synapses preferentially in the left hippocampus. *Cell Rep.* 22, 2053–2065.
- Overk, C.R. und Masliah, E. (2014). Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem. Pharmacol.* 88, 508–516.
- Palmeri, A., Ricciarelli, R., Gulisano, W., Rivera, D., Rebosio, C., Calcagno, E., Tropea, M.R., Conti, S., Das, U., Roy, S., Pronzato, M.A., Arancio, O., Fedele, E. und Puzzo, D. (2017). Amyloid-beta peptide is needed for cGMP-induced long-term potentiation and memory. *J. Neurosci.* 37, 6926–6937.
- Peineau, S., Taghibiglou, C., Bradley, C., Wong, T.P., Liu, L., Lu, J., Lo, E., Wu, D., Saule, E., Bouschet, T., Matthews, P., Isaac, J.T., Bortolotto, Z.A., Wang, Y.T. und Collingridge, G.L. (2007). LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron* 53, 703–717.
- Polanco, J.C., Li, C., Bodea, L.G., Martinez-Marmol, R., Meunier, F.A. und Gotz, J. (2018). Amyloid-beta and tau complexity – towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 22–39.
- Polydoro, M., de, C.A., Suarez-Calvet, M., Sanchez, L., Kay, K.R., Nicholls, S.B., Roe, A.D., Pitstick, R., Carlson, G.A., Gomez-Isla, T., Spire-Jones, T.L. und Hyman, B.T. (2013). Reversal of neurofibrillary tangles and tau-associated phenotype in the rTgTauEC model of early Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 33, 13300–13311.
- Purro, S.A., Nicoll, A.J. und Collinge, J. (2018). Prion protein as a toxic acceptor of Amyloid-beta oligomers. *Biol. Psychiatry.* 83, 358–368.
- Qi, Y., Klyubin, I., Harney, S.C., Hu, N., Cullen, W.K., Grant, M.K., Steffen, J., Wilson, E.N., Do, C.S., Remy, S., Fuhrmann, M., Ashe, K.H., Cuellar, A.C. und Rowan, M.J. (2014). Longitudinal testing of hippocampal plasticity reveals the onset and maintenance of endogenous human Aβ-induced synaptic dysfunction in individual freely behaving pre-plaque transgenic rats: rapid reversal by anti-Aβ agents. *Acta Neuropathol. Commun.* 2:175. doi: 10.1186/s40478-014-0175-x.
- Roberson, E.D., Searce-Levie, K., Palop, J.J., Yan, F., Cheng, I.H., Wu, T., Gerstein, H., Yu, G.Q. und Mucke, L. (2007). Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 316, 750–754.
- Ronicke, R., Mikhaylova, M., Ronicke, S., Meinhardt, J., Schroder, U.H., Fandrich, M., Reiser, G., Kreutz, M.R. und Reymann, K.G. (2011). Early neuronal dysfunction by amyloid beta oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Neurobiol. Aging* 32, 2219–2228.
- Sasaguri, H., Nilsson, P., Hashimoto, S., Nagata, K., Saito, T., De, S.B., Hardy, J., Vassar, R., Winblad, B. und Saido, T.C. (2017). APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J.* 36, 2473–2487.
- Schindowski, K., Bretteville, A., Leroy, K., Begard, S., Brion, J.P., Hamdane, M. und Buee, L. (2006). Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *Am. J. Pathol.* 169, 599–616.

- Scullion, S.E., Barker, G.R.I., Warburton, E.C., Randall, A.D. und Brown, J.T. (2018). Muscarinic Receptor-Dependent Long Term Depression in the Perirhinal Cortex and Recognition Memory are Impaired in the rTg4510 Mouse Model of Tauopathy. *Neurochem. Res.* doi: 10.1007/s11064-018-2487-x. [Epub ahead of print]
- Shipton, O.A., Leitz, J.R., Dworzak, J., Acton, C.E., Tunbridge, E.M., Denk, F., Dawson, H.N., Vitek, M.P., Wade-Martins, R., Paulsen, O. und Vargas-Caballero, M. (2011). Tau protein is required for amyloid {beta}-induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.* 31, 1688–1692.
- Stancu, I.C., Vasconcelos, B., Ris, L., Wang, P., Villers, A., Peeraer, E., Buist, A., Terwel, D., Baatsen, P., Oyelami, T., Pierrot, N., Casteels, C., Bormans, G., Kienlen-Campard, P., Octave, J.N., Moechars, D. und Dewachter, I. (2015). Templated misfolding of Tau by prion-like seeding along neuronal connections impairs neuronal network function and associated behavioral outcomes in Tau transgenic mice. *Acta Neuropathol.* 129, 875–894.
- Sydow, A., Van der Jeugd, A., Zheng, F., Ahmed, T., Balschun, D., Petrova, O., Drexler, D., Zhou, L., Rune, G., Mandelkow, E., D’Hooge, R., Alzheimer, C. und Mandelkow, E.M. (2011). Tau-induced defects in synaptic plasticity, learning, and memory are reversible in transgenic mice after switching off the toxic tau mutant. *J. Neurosci.* 31, 2511–2525.
- Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., Hansen, L.A. und Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer’s disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 30, 572–580.
- Van der Jeugd, A., Ahmed, T., Burnouf, S., Belarbi, K., Hamdame, M., Grosjean, M.E., Humez, S., Balschun, D., Blum, D., Buee, L. und D’Hooge, R. (2011). Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission. *Neurobiol. Learn. Mem.* 95, 296–304.
- Wang, Z., Jackson, R.J., Hong, W., Taylor, W.M., Corbett, G.T., Moreno, A., Liu, W., Li, S., Frosch, M.P., Slutsky, I., Young-Pearse, T., Spires-Jones, T.L. und Walsh, D.M. (2017). Human brain-derived Abeta oligomers bind to synapses and disrupt synaptic activity in a manner that requires APP. *J. Neurosci.* 37, 11947–11966
- Welzel, A.T., Maggio, J.E., Shankar, G.M., Walker, D.E., Ostaszewski, B.L., Li, S., Klyubin, I., Rowan, M.J., Seubert, P., Walsh, D.M. und Selkoe, D.J. (2014). Secreted amyloid beta-proteins in a cell culture model include N-terminally extended peptides that impair synaptic plasticity. *Biochemistry* 53, 3908–3921.
- Willem, M., Tahirovic, S., Busche, M.A., Ovsepian, S.V., Chafai, M., Kootar, S., Hornburg, D., Evans, L.D., Moore, S., Daria, A., Hampel, H., Muller, V., Giudici, C., Nuscher, B., Wenninger-Weinzierl, A., Kremmer, E., Heneka, M.T., Thal, D.R., Giedraitis, V., Lannfelt, L., Muller, U., Livesey, F.J., Meissner, F., Herms, J., Konnerth, A., Marie, H. und Haass, C. (2015). η -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature* 526, 443–447.
- Yang, T., Li, S., Xu, H., Walsh, D.M. und Selkoe, D.J. (2017). Large soluble oligomers of Amyloid beta-protein from Alzheimer brain are far less neuroactive than the smaller oligomers to which they dissociate. *J. Neurosci.* 37, 152–163.

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A063>

Autoreninformationen



Detlef Balschun

Brain & Cognition, Faculty of Psychology and Educational Sciences and Leuven Research Institute for Neuroscience & Disease (LIND), Katholieke Universiteit Leuven Leuven Belgium
E-Mail: detlef.balschun@kuleuven.be

Detlef Balschun studierte Biologie und Physiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU) und promovierte 1984. Nach der Promotion war er bis 1991 Arbeitsgruppenleiter am Institut für Zoologie der MLU. 1992 wechselte er zum Leibniz – Institut für Neurobiologie nach Magdeburg, wo er sich mit Mechanismen synaptischer Plastizität (Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression) beschäftigte und sich 2002 zu diesem Thema an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Fach Neurophysiologie habilitierte. 2005 erhielt er den Ruf auf eine Professur an der Universität Leuven in Belgien. Zentrales Thema seiner Arbeitsgruppe dort ist die Erforschung verschiedener Formen synaptischer Plastizität im Hippokampus und präfrontalen Kortex und deren Nutzung für die Untersuchung präklinischer Stadien von psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen.



Michael J. Rowan

Department of Pharmacology & Therapeutics and Trinity College Institute of Neuroscience Trinity College Dublin 2 Ireland

Michael J. Rowan studierte für seinen B.Sc. am University College Dublin und seinen Ph.D. am Trinity College Dublin, wo er 1989 Dozent wurde. Er ist Professor für Neuropharmakologie (2007) und Principal Investigator am Trinity College Institute of Neuroscience. Seine Forschung konzentriert sich auf synaptische Plastizität bei Gesundheit und Krankheit, insbesondere auf Modelle der Alzheimer-Krankheit.