

Aus dem Institut für Neurophysiologie
und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Synaptische Plastizität im Subikulum und ihre Veränderung im
MK-801 Tiermodell der Psychose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Constance Bartsch

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	1
2. Einführung	3
3. Fragestellung	5
4. Methodik	5
4.1 MK-801 Tiermodell der akuten Psychose	5
4.2 Präparation der Hirnschnitte	5
4.3 Elektrophysiologische Untersuchungen	6
4.3.1 Stimulationsprotokolle	7
4.3.2 Datenerfassung und -analyse	7
4.4 Ca ²⁺ -Imaging	7
4.5 Ergänzende Untersuchungen	8
4.6 Statistische Auswertungen	8
5. Ergebnisse	8
Studie 1 (Fidzinski et al. 2012)	8
Studie 2 (Roggenhofer et al. 2010)	9
Studie 3 (Bartsch et al. 2015)	10
6. Diskussion	11
Eingangsspezifische LTP im Subikulum	11
Dopaminerge Modulation der LTP im Kontrolltier	12
D1/D5R-abhängige LTP im Subikulum im MK-801 Tiermodell der Psychose	13
7. Literaturverzeichnis	16
8. Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung	21
Studie 1 (Fidzinski et al. 2012) <i>Brain Research</i>	22
Studie 2 (Roggenhofer et al. 2010) <i>European Journal of Neuroscience</i>	29
Studie 3 (Bartsch et al. 2015) <i>Neuropsychopharmacology</i>	37
<i>Supplementary Information</i> zu Studie 3	46
9. Lebenslauf	64
10. Komplette Publikationsliste	66
10.1 Originalarbeiten	66
10.2 Kongressbeiträge	66
11. Eidesstattliche Versicherung	68
12. Danksagung	69

1. Abstract

Die hippocampale Formation ist im Säugetier am Lernen und an der Gedächtnisbildung beteiligt. Die dopaminerge Neuromodulation scheint hierbei insbesondere bei der Neuheitsdetektion eine Rolle zu spielen. Eine Beteiligung der hippocampalen Formation und eine Dysfunktion des dopaminergen Transmittersystems werden aber auch bei pathophysiologischen Zuständen wie psychotischen Erkrankungen angenommen. Das Subikulum nimmt als wesentliche Ausgangsstruktur der hippocampalen Formation eine Schlüsselfunktion in der Interaktion zwischen Hippokampus und kortikalen und subkortikalen Strukturen ein. Auf zellulärer Ebene gilt die synaptische Langzeitpotenzierung (LTP) als ein an Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligter Mechanismus. Die vorliegende Publikationsdissertation umfasst drei elektrophysiologische *in vitro* Studien an Hirnschnitten der Wistar-Ratte zur LTP im Subikulum. Diese Studien zeigen, dass die Induktionsschwelle zur Auslösung einer postsynaptischen und N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDAR)-abhängigen LTP am monosynaptischen Eingang aus dem entorhinalen Kortex ins Subikulum (EC-Sub Synapse) höher als am hippocampalen Eingang aus der Area 1 des Cornu Ammonis ins Subikulum (CA1-Sub Synapse) ist und somit eine eingangsspezifische Form der LTP vorliegt. Die Aktivierung von D1/D5 Dopaminrezeptoren (D1/D5R) setzt die Schwelle zur Induktion der präsynaptischen, NMDAR-abhängigen LTP an der CA1-Sub Synapse herab. Im MK-801 Tiermodell der Psychose konnten wir im Hippokampus erstmals selektiv an der CA1-Sub Synapse eine gesteigerte, präsynaptische, NMDAR-unabhängige LTP zeigen. Diese Form der LTP benötigt die Aktivierung von D1/D5R und der Adenylatzyklase-zyklisches Adenosinmonophosphat-Proteinkinase A Signalkaskade. Außerdem wird sie über spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ moduliert. Unsere Arbeiten verdeutlichen zum einen, wie mithilfe der unterschiedlichen Formen der LTP Signale im Subikulum eingangsspezifisch verarbeitet werden können. Zum anderen wird mit der erleichterten Induktion von LTP im Subikulum nach kurzzeitiger Dopaminrezeptoraktivierung ein Mechanismus gezeigt, der es ermöglicht, neue Information zu kodieren und so das hippocampale Ausgangssignal entsprechend zu modulieren. Im MK-801 Tiermodell der Psychose wird mit der gesteigerten LTP an der CA1-Sub Synapse ein möglicher zellulärer Mechanismus für die fehlgesteuerte Verarbeitung hippocampaler Information im Rahmen psychotischer Episoden dargestellt. Die Arbeit verdeutlicht, wie eine temporäre NMDAR-Hypofunktion eine Verstärkung des hippocampalen Ausgangssignals bedingt und somit zu einer positiven Rückkopplung innerhalb des Schaltkreises mit dem ventralen Tegmentum führen kann. Diese positive Rückkopplung kann zu einer dopaminergen Hyperfunktion führen, wie sie bei Psychosen beschrieben ist.

[In mammals, the hippocampal formation contributes to learning and memory. Dopaminergic neuromodulation seems to be crucial particularly for novelty detection. The hippocampal formation and dopaminergic dysfunction have also been implicated with pathophysiological conditions like psychotic disorders. The subiculum is the major output of the hippocampal formation and plays a pivotal role in interaction with cortical and subcortical target structures. Long-term potentiation (LTP) is considered a cellular model of learning and memory. The present doctoral thesis comprises three electrophysiological *in vitro* studies on LTP in the subiculum using hippocampal slices of Wistar rats. These studies demonstrate that the induction of an input-specific N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)-dependent LTP at the monosynaptic input from the entorhinal cortex to the subiculum (EC-Sub synapse) shows a high induction-threshold compared to the hippocampal input from area 1 of the Cornu Ammonis to the subiculum (CA1-Sub synapse). Activation of D1/D5 dopamine receptors (D1/D5R) reduces the induction-threshold of a presynaptic, NMDAR-dependent LTP at CA1-Sub synapses. Using the MK-801 rodent model of psychosis, our study reveals an enhanced, presynaptic, NMDAR-independent LTP selectively at CA1-Sub synapses in the hippocampus. This LTP is dependent on the activation of D1/D5R and the adenylate cyclase-cyclic adenosine monophosphate-proteinkinase A signaling cascade. Moreover, it is modulated by L-type voltage-gated calcium channels. Our studies demonstrate how the subiculum may input-specifically process signals by different forms of LTP. The facilitated LTP induction following activation of D1/D5R presents a mechanism for differential processing of novel sensory information leading to modulation of the hippocampal output. The enhanced LTP at CA1-Sub synapses in the MK-801 model of psychosis may provide a cellular mechanism for aberrant hippocampal information processing in psychotic states. This study demonstrates how transient NMDAR hypofunction may lead to an enhanced hippocampal output and a positive feedback in the hippocampus-ventral tegmental area-loop. This positive feedback might result in an overdrive of the dopamine system as reported in psychotic states.]

2. Einführung

Neuronale Plastizität erlaubt die Anpassung an veränderte Umwelt- und Lebensbedingungen und ermöglicht Lernen und Gedächtnisbildung. Ein hieran beteiligter Mechanismus ist die Langzeitpotenzierung (LTP), unter der man die aktivitätsabhängige und langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung versteht. Sie wurde erstmals im Hippokampus beschrieben (1) und gilt als zelluläres Korrelat von Lernen und Gedächtnis (2; 3). Der im Temporallappen gelegene *Hippocampus proper* besteht in Säugetieren aus den Regionen des Ammonshorns (Cornu Ammonis, CA1-CA3/4). Zur hippocampalen Formation zählen daneben noch die angrenzende Area dentata (*dentate gyrus*, DG), das Subikulum (Sub) und je nach Literatur auch das Prä- und Parasubikulum sowie der entorhinale Kortex (EC) (4). Das Subikulum bildet die Hauptausgangsstruktur der hippocampalen Formation und stellt eine anatomisch-funktionelle Schnittstelle zwischen Hippokampus und (sub)kortikalen Zielstrukturen dar (5). Die hippocampale Formation ist entscheidend an der Bildung deklarativer und episodischer Gedächtnisinhalte, der Neuheitsdetektion und der räumlichen Orientierung beteiligt (6–8). Eine spezifische Rolle des Subikulums bei Gedächtnisvorgängen (9) und räumlicher Orientierung (10) konnte gezeigt werden. Studien zur synaptischen Plastizität im Subikulum haben sich bisher hauptsächlich auf die CA1-Sub Synapse konzentriert (Übersicht in (11)), die als Fortsetzung der trisynaptischen Schleife (Informationsfluss über drei hintereinander geschaltete exzitatorische Synapsen EC-DG, DG-CA3, CA3-CA1) den hippocampalen Eingang ins Subikulum bildet. Subikuläre Pyramidenzellen lassen sich anhand ihres Entladungsverhaltens nach Depolarisierung in einen *burst*-feuernden und einen regulär-feuernden Typ einteilen. Der überwiegende Teil der Pyramidenzellen im Subikulum der Ratte gehört zum *burst*-feuernden Typ (12) und antwortet mit einer initialen schnellen Folge von gruppierten Aktionspotentialen (*bursts*). Regulär-feuernde Pyramidenzellen antworten mit einzelnen Aktionspotentialen. Für beide Typen subikulärer Pyramidenzellen konnten spezifische Formen der LTP identifiziert werden (13; 14). Pyramidenzellen vom *burst*-feuernden Typ zeigen eine präsynaptische, N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDAR)-abhängige Form der LTP, die die Aktivierung der Adenylatzyklase (AC)-zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)-Proteinkinase A (PKA) Kaskade benötigt. Die LTP der regulär-feuernden Pyramidenzellen ist von der Aktivierung postsynaptischer NMDAR und postsynaptischem Ca^{2+} abhängig. Daneben erhält das Subikulum über die temporoammonische Projektion noch einen monosynaptischen kortikalen Eingang aus Schicht III des EC (15). LTP wurde an dieser Synapse bislang nicht systematisch untersucht. Im Tier und im Menschen konnte ein Zusammenhang zwischen Detektion und Speicherung neuer sensorischer Information und dopaminerger Neuromodulation im Hippokampus gezeigt

werden (16). Sowohl im DG (17) als auch in CA1 (18–21) kann durch Aktivierung von D1/D5R die Schwelle zur Induktion einer LTP gesenkt werden. Dopaminerge Fasern aus der ventralen tegmentalen Area (VTA) projizieren in die hippocampale CA1 Region und das Subikulum (22). Das Subikulum sendet exzitatorische, glutamaterge Projektionen zum Nucleus accumbens, der über eine polysynaptische Verschaltung die dopaminergen Neurone der VTA disinhibiert, d. h. aktiviert (23; 24). Hippokampus und VTA bilden somit eine funktionelle Schleife. Ob Aktivierung von D1/D5R auch die Induktion der LTP an der CA1-Sub Synapse moduliert, ist nicht bekannt.

Die hippocampale Formation ist neben diesen physiologischen Prozessen auch an pathophysiologischen Zuständen wie den Schizophrenien und psychotischen Erkrankungen beteiligt (25; 26). Die dopaminerge Dysfunktion ist ein anerkanntes pathophysiologisches Konzept in Pathogenesemodellen der Psychose. Die sogenannte Dopaminhypothese gründet zum einen auf der Beobachtung, dass antipsychotisch wirksame Pharmaka Dopaminrezeptoren blockieren (27). Zum anderen können Substanzen, die die dopaminerge Transmission erhöhen, Psychosen mit Symptomen auslösen, die denen der Positivsymptomatik von Schizophrenien gleicht (28). Dissoziative Anästhetika, die antagonistisch an glutamatergen NMDAR wirken, können neben positiven Symptomen (Ich-Störungen, Halluzinationen, Wahn) auch negative (sozialer Rückzug, Apathie, Anhedonie, Affektverflachung) und kognitive Symptome (inkohärentes Denken, Aufmerksamkeits- und Lerndefizite) einer Psychose in Schizophrenie-Erkrankten aber auch in Gesunden auslösen (29). Diese Befunde bildeten die Grundlage für die Hypothese einer NMDAR-Hypofunktion bei Psychosen und etablierte die systemische Applikation von NMDAR-Antagonisten im Tier oder Mensch als Modellpsychose (30; 31). Aktuelle Modelle betonen die Interaktionen zwischen glutamatergem und dopaminergem Neurotransmittersystem stärker (32). Zudem wird über eine zugrundeliegende Hippokampuspathologie, die sekundär zu Dysbalancen im dopaminergen System führt, spekuliert (26). Pathogene Veränderungen in der Interaktion zwischen Hippokampus und mesolimbischem dopaminergen System werden für kognitive Störungen der Schizophrenie verantwortlich gemacht (16). Interessanterweise können NMDAR-Antagonisten wie MK-801 die Dopaminausschüttung im Hippokampus erhöhen (33). Unklar ist bisher, welchen Einfluss die MK-801-induzierte Freisetzung von Dopamin langfristig auf die synaptische Transmission und Plastizität im Subikulum hat.

3. Fragestellung

Folgende Fragen sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit:

Studie 1: Liegen im Vergleich zur CA1-Sub Synapse an der EC-Sub Synapse eingangsspezifische Induktions- und Expressionsmechanismen vor (prä- oder postsynaptische Lokalisation, beteiligte Rezeptoren und Signalkaskaden)?

Studie 2: Senkt die Aktivierung von D1/D5R die Schwelle zur Induktion einer LTP an CA1-Sub Synapsen?

Studie 3: Im Rahmen dieser Studie wird aufbauend auf den Ergebnissen der zweiten Studie die Interaktion zwischen NMDAR-Funktion und dopaminergem Neuromodulation im MK-801 Tiermodell der akuten Psychose untersucht, um grundlegende Mechanismen hippocampusabhängiger Defizite im Rahmen psychotischer Störungen besser zu verstehen. Wir gehen der Frage nach, ob MK-801 Applikation die Schwelle zur Induktion einer LTP an der CA1-Sub Synapse senkt.

4. Methodik

Die Experimente wurden an Hirnschnitten 3-6 Wochen alter Wistar-Ratten durchgeführt (Studie 1 und 2 Ratten beider Geschlechter, Studie 3 nur männliche Ratten). Sowohl die Haltung und Behandlung als auch die Tötung sind in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Richtlinien durchgeführt worden (Tierschutzgesetz, Richtlinie 2010/63/EU), die Genehmigungsnummern beim zuständigen Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin lauten T0413/94, G0159/05 und G0329/11.

4.1 MK-801 Tiermodell der akuten Psychose

Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten einmalig eine intraperitoneale Injektion physiologischer Kochsalzlösung (10 ml/kg Körpergewicht), während den Tieren der Behandlungsgruppe einmalig intraperitoneal der NMDAR-Antagonist MK-801 (0,5 oder 5 mg/kg Körpergewicht, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) appliziert wurde (34).

4.2 Präparation der Hirnschnitte

Die Präparation von horizontalen, 350-400 µm dicken, entorhinal-hippokampalen Hirnschnitten erfolgte für intrazelluläre Messungen mit scharfen Mikroelektroden in gekühlter (0-4 °C) und

begaster (95 % O₂, 5 % CO₂, pH 7,4) künstlicher Hirnflüssigkeit (ACSF). Anschließend wurden die Hirnschnitte in einer Interface-Kammer aufbewahrt und elektrophysiologisch untersucht. Für Messungen mit der Patch-Clamp Technik wurde in Saccharose-basierter ACSF mit erniedrigtem Natrium- und Kalziumgehalt präpariert und die Hirnschnitte zunächst für 30 Minuten bei 35 °C in dieser Lösung inkubiert, um eine anoxische Depolarisation und den Einstrom von Na⁺, Ca²⁺ und Cl⁻-Ionen mit nachfolgender Zellschwellung während des Schnittvorgangs zu reduzieren und so einen besseren Zellerhalt zu erreichen (35). Die Aufbewahrung und elektrophysiologische Untersuchung der Hirnschnitte in ACSF erfolgte *submerged*, die Hirnschnitte waren also vollständig von Perfusionslösung umgeben. In Studie 1 wurden CA1-Sub-EC Minischnitte benutzt, um eine unspezifische Faseraktivierung über DG und CA3 weitestgehend zu verhindern (siehe Abb. 1A in Studie 1).

4.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

Es wurden intrazelluläre Einzellableitungen zum einen mit scharfen Mikroelektroden durchgeführt, um das intrazelluläre Milieu intakt zu halten und ein Auswaschen postsynaptischer Signalmoleküle zu verhindern. Die Messungen wurden bei Ruhemembranpotential in der Stromklemme/Brückenmodus durchgeführt. Zur Messung von spontanen, Aktionspotential-unabhängigen, exzitatorischen Miniaturströmen (mEPSC) und bei postsynaptischer Applikation des Kalziumchelators BAPTA (30 mM) wurden zudem Ganzzell-Ableitungen mit der Patch-Clamp Technik durchgeführt. Der sehr hohe Abdichtungswiderstand zwischen Zellmembran und Pipettenspitze (im Bereich von GΩ) bedingt ein gegenüber scharfen Mikroelektroden besseres Signal-Rausch-Verhältnis und ermöglicht so die Messung sehr kleiner Ströme oder Potentialänderungen (36). Zusätzlich können durch die Verwendung niederohmiger Pipetten in der Ganzzell-Konfiguration der Pipettenlösung zugesetzte Pharmaka gut in die Zelle diffundieren. Die Patchpipetten waren mit einer dem intrazellulären Milieu angepassten Lösung gefüllt. Die Ableitungen erfolgten in der Spannungsklemme (-60/-70 mV). Der Serienwiderstand wurde kontinuierlich kontrolliert und Messungen mit Änderungen von > 20 % im Verlauf des Experiments wurden verworfen. Eine Kompensation des Serienwiderstands wurde nicht durchgeführt. Messungen von mEPSC erfolgten bei 32-34 °C unter Zusatz von Tetrodotoxin (1 μM) und Bicucullin (10 μM) zur Perfusionslösung (siehe auch *Supplementary Information Materials and Methods* zu Studie 3).

Um die synaptische Plastizität an glutamatergen Synapsen zu untersuchen, erfolgten die meisten Experimente unter Blockade von GABA_A-Rezeptoren. Dabei wurde die Konzentration von MgSO₄ und CaCl₂ in der ACSF auf 4 mM erhöht, um polysynaptische Antworten, die unter

Blockade von GABA_A-Rezeptoren bei repetitiver Stimulation aufgrund der rekurrenten Verbindungen im subikulären Netzwerk häufig auftreten, zu vermeiden (37; 38). Wir konzentrierten unsere Untersuchungen im Subikulum auf Pyramidenzellen vom *burst*-feuernden Typ, zu denen der überwiegende Teil der subikulären Pyramidenzellen gehört (12).

4.3.1 Stimulationsprotokolle

Es wurde mit pseudounipolaren Glas- oder bipolaren Platindraht-Elektroden mit Doppelpulsen (50-60 ms Interstimulusintervall) elektrisch stimuliert und die Intensität so reguliert, dass die Amplitude der evozierten EPSPs/EPSCs etwa 30-50 % der Maximalamplitude betrug. Nach Aufzeichnung von stabilen Kontrollwerten (sogenannte Baseline) wurden abhängig vom Experiment vier verschiedene hochfrequente Stimulationsprotokolle (*high frequency stimulation*, HFS) eingesetzt: 250 ms mit 40 Hz, 500 ms mit 50 Hz, 4 s mit 50 Hz, viermal 1 s mit 100 Hz im Abstand von 10 s. Anschließend wurde für weitere 30 min eine Postinduktionsphase aufgezeichnet.

4.3.2 Datenerfassung und -analyse

Nach adäquater Verstärkung und Filterung (2-3 kHz Tiefpass) wurden die Signale mithilfe eines AD/DA-Wandlers und eines PC, der mit entsprechender Software zur Datenaufnahme und -analyse ausgestattet war, mit einer Abtastfrequenz von 10 kHz erfasst und gespeichert. EPSPs/EPSCs wurden relativ zur Baseline normalisiert. Um das Ausmaß der LTP zu berechnen, wurden die letzten 5 min der Baseline mit den letzten 5 min der Postinduktionsphase ins Verhältnis gesetzt. Um auf den Expressionsort (prä- oder postsynaptisch) der LTP schließen zu können, wurden verschiedene Parameter herangezogen. Der Doppelpulsindex (50-60 ms Interstimulusintervall) wurde als Amplitude des zweiten EPSP dividiert durch die Amplitude des ersten EPSP berechnet (39). Der Variationskoeffizient (CV) (40) wurde vor und nach LTP-Induktion als $CV^{-2} = (\text{Mittelwert EPSP}/\text{Standardabweichung EPSP})$ berechnet. In Studie 3 wurde zusätzlich an der CA1-Sub Synapse die Fehlerrate bei Stimulation mit minimal nötiger Intensität (41) vor und nach LTP-Induktion analysiert.

4.4 Ca²⁺-Imaging

In Studie 3 wurden akute Hirnschnitte mit der zellpermeablen AM-Esterform des Kalziumindikators Oregon Green 488 BAPTA-1 (OGB-1) gefärbt und mit einem konfokalen Spinning Disk Mikroskop Stimulus-induzierte (bipolare Stimulationselektrode, 1 s mit 20 Hz) OGB-1-Fluoreszenzänderungen im Subikulum detektiert (siehe auch *Supplementary Information*

Materials and Methods zu Studie 3). Um präsynaptische Ca^{2+} -Transienten zu differenzieren (Abb. S7 in Studie 3), wurde die postsynaptische glutamaterge und GABAerge Transmission pharmakologisch geblockt (42) und Regionen zur *post-hoc* Auswertung gewählt, die keine neuronalen oder glialen Zellkörper enthielten. Stimulus-induzierte Veränderungen der präsynaptischen Ca^{2+} -Fluoreszenz wurden als Maximalwert $\Delta F/F_0$ bestimmt, wobei F_0 als Durchschnittswert der Fluoreszenz vor elektrischer Stimulation berechnet wurde.

4.5 Ergänzende Untersuchungen

In Studie 3 wurde der endogene Dopamingehalt in Subikulumproben mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion wie bereits beschrieben bestimmt (43). Ebenfalls wurden an einzelnen Biocytin-markierten subikulären Pyramidenzellen D1R und D5R an CA1-Sub Synapsen immunohistochemisch dargestellt und die Kolokalisation der D1R und D5R mit prä- und postsynaptischen Markern analysiert (siehe auch *Supplementary Information Materials and Methods* zu Studie 3).

4.6 Statistische Auswertungen

Je nach Art und Umfang der vorliegenden Stichproben (Verteilungsform, Abhängigkeit, Anzahl der Gruppen) wurden zur statistischen Auswertung t-Test, Wilcoxon-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test, einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) oder Kruskal-Wallis H-Test mit entsprechenden *post-hoc*-Tests durchgeführt. Das Signifikanz-Niveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

Studie 1 (Fidzinski et al. 2012)

Wir konnten zeigen, dass sich Expressions- und Induktionsmechanismen der LTP in subikulären Pyramidenzellen an der CA1-Sub Synapse und der EC-Sub Synapse unterscheiden und eingangsspezifische Formen der LTP vorliegen. Wie bereits beschrieben (13), induzierte HFS an der CA1-Sub Synapse eine LTP (Abb. 1E in Studie 1). Das Ausmaß der LTP ließ sich durch Badapplikation von GABA_A -Rezeptorantagonisten (Abb. 1I in Studie 1) verstärken. Die LTP ging mit einer Erniedrigung des Doppelpulsindex einher (Abb. 3A in Studie 1), was für einen präsynaptischen Expressionsmechanismus spricht. An der EC-Sub Synapse konnte unter Kontrollbedingungen keine LTP induziert werden (Abb. 1C in Studie 1). Erst unter pharmakologischer Blockade inhibitorischer GABA_A -Ströme, eine Maßnahme die im Hippokampus bekanntermaßen die LTP-Induktion erleichtert (44), konnte mit HFS-Protokollen eine im

Vergleich zur CA1-Sub Synapse schwächere LTP ausgelöst werden (Abb. 1G in Studie 1). In vielen Hirnregionen benötigt die LTP-Induktion eine ausreichende EPSP-Summation und postsynaptische Depolarisation während der repetitiven Stimulation. Deshalb wurde die EPSP-Summation während HFS an beiden synaptischen Eingängen ausgewertet. Sie war an der EC-Sub Synapse schwächer als an der CA1-Sub Synapse (Abb. 2A-D in Studie 1). Diese Befunde sprechen für eine erhöhte Induktionsschwelle der LTP an der EC-Sub Synapse verglichen mit der CA1-Sub Synapse. Mehrere Experimente weisen auf einen postsynaptischen Expressionsort der LTP an der EC-Sub Synapse hin: 1. Der Doppelpulsindex änderte sich nach LTP-Induktion an der EC-Sub Synapse nicht (Abb. 3A in Studie 1). 2. Hyperpolarisation des Membranpotentials der Pyramidenzellen auf -80 mV während der HFS verhinderte die LTP-Induktion an der EC-Sub Synapse (Abb. 3B in Studie 1). 3. Pufferung des postsynaptischen Ca^{2+} -Spiegels mit dem Chelator BAPTA verhinderte ebenfalls die Expression der LTP an der EC-Sub Synapse (Abb. 3D in Studie 1). Auch an der EC-Sub Synapse war die LTP wie an der CA1-Sub Synapse NMDAR-abhängig (13), da sie durch Badapplikation des NMDAR-Antagonisten D-AP5 blockierbar war (Abb. 3C in Studie 1). Somit ist hier von einer NMDAR-abhängigen, postsynaptisch exprimierten LTP auszugehen.

Studie 2 (Roggenhofer et al. 2010)

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine D1/D5R-Aktivierung präsynaptisch die Schwelle zur Induktion einer NMDAR-abhängigen LTP an der CA1-Sub-Synapse nicht aber an der CA3-CA1 Synapse herabsetzt. Unterschwellige HFS induzierte nach vorangehender kurzzeitiger Aktivierung des D1/D5R mit dem spezifischen Agonisten SKF38393 LTP an der CA1-Sub Synapse nicht aber an der CA3-CA1 Synapse (Abb. 1f, g in Studie 2). Die synapsenspezifische, durch den D1/D5R-Agonisten SKF38393 induzierte Bahnung der LTP beruht auf der Koaktivierung von D1/D5R und NMDAR, da sie durch Badapplikation der entsprechenden Antagonisten (SCH23390, D-AP5) blockiert werden konnte (Abb. 4a, b in Studie 2). Die D1/D5R-vermittelte, faszilitierte LTP in subikulären Pyramidenzellen konnte durch Inkubation mit dem PKA-Antagonisten H89 verhindert werden (Abb. 4c in Studie 2), was auf eine Beteiligung der AC-cAMP-PKA-Kaskade an der LTP hinweist. Zur Bestimmung eines prä- oder postsynaptischen Expressionsortes der LTP wurden mehrere Methoden eingesetzt. 1. Der Doppelpulsindex und der Variationskoeffizient änderten sich nach der LTP-Expression (Abb. 5d-f in Studie 2). 2. Postsynaptische Applikation des Ca^{2+} -Puffers BAPTA konnte eine LTP nicht verhindern (Abb. 5b in Studie 2). 3. Nach Badapplikation des zellpermeablen BAPTA-AM (somit sowohl prä- als auch postsynaptische Aufnahme) war keine LTP mehr

induzierbar (Abb. 5c in Studie 2). Diese Befunde lassen auf einen präsynaptischen Expressionsort und auf eine Beteiligung präsynaptischer Ca^{2+} -Signalkaskaden an der LTP-Induktion in subikulären Pyramidenzellen vom *burst*-feuernden Typ schließen.

Studie 3 (Bartsch et al. 2015)

Wir konnten im MK-801 Tiermodell der Psychose zeigen, dass nach transienter Blockade der NMDAR die synaptische Plastizität im Hippokampus selektiv an der CA1-Sub Synapse über einen Dopaminrezeptor-abhängigen Mechanismus verstärkt ist. Ein HFS-Protokoll (250 ms, 40 Hz), das in Kontrolltieren keine LTP induziert, löste in MK-801-behandelten Ratten eine ausgeprägte LTP selektiv an der CA1-Sub Synapse aus (Abb. 1e, f in Studie 3). Die Faszilitierung der LTP trat bereits eine Stunde nach MK-801-Behandlung auf und wurde bis eine Woche nach MK-801-Behandlung beobachtet (Abb. S1c in *Supplementary Information* zu Studie 3). Alle weiteren Experimente wurden 24 h nach MK-801 Applikation durchgeführt. Diese Form der LTP unterschied sich in ihrem zeitlichen Verlauf und den Induktions- und Expressionsmechanismen von der im Kontrolltier beschriebenen LTP (13; 14). Die Potenzierung der EPSP-Amplituden nahm über den zeitlichen Verlauf nach HFS stetig zu und war auch nach Badapplikation des NMDAR-Antagonisten D-AP5 auslösbar und somit NMDAR-unabhängig (Abb. 2a in Studie 3). Mehrere Experimente sprachen für eine spezifische Rolle der Aktivierung von D1/D5R während der LTP-Induktion: 1. der spezifische D1/D5R-Antagonist SCH23390 (Abb. 2c in Studie 3) nicht aber der D2 Dopaminrezeptor (D2R)-Antagonist Sulpirid (Abb. 2b in Studie 3) konnte die LTP-Induktion verhindern. 2. Unter pharmakologischer Blockade der D1/D5R in Hirnschnitten MK-801-behandelter Ratten war die synaptische Kurzzeitdepression während der 40 Hz Stimulation verstärkt (Abb. 2f, g in Studie 3). 3. Chemische Aktivierung des D1/D5R durch den spezifischen Agonisten SKF38393 löste in MK-801-behandelten Ratten ebenfalls eine Zunahme der EPSP-Amplituden in subikulären Pyramidenzellen aus (Abb. 2h, i in Studie 3).

Um den Expressionsort (prä- oder postsynaptisch) der LTP zu bestimmen, wurden mehrere Methoden eingesetzt. Sowohl der Doppelpulsindex als auch der Variationskoeffizient änderten sich nach LTP-Induktion (Abb. 3a und Abb. S4 in Studie 3). Zudem sank die Fehlerrate bei minimaler afferenter Stimulation (Abb. 3b in Studie 3). Postsynaptische Pufferung mit dem Kalziumchelator BAPTA konnte die LTP nicht blockieren (Abb. 3c in Studie 3). Diese Befunde weisen auf einen präsynaptischen Expressionsort hin. Immunfluoreszenz-Aufnahmen von Hirnschnitten, die eine mit Biocytin markierte subikuläre Pyramidenzelle enthielten und zusätzlich gegen vGluT1 (vesikulärer Glutamattransporter 1, präsynaptischer Marker) und den

D1R oder D5R markiert waren, gaben Hinweis auf eine prä- und postsynaptische Expression der D1/D5R an der CA1-Sub Synapse (Abb. 4a, b in Studie 3). Um zu prüfen, ob die präsynaptisch lokalisierten D1/D5R funktional sind, wurden mEPSC-Messungen durchgeführt. Studien zeigen, dass Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren die spontane, Aktionspotential-unabhängige Transmitterfreisetzung modulieren kann (45). Der D1/D5R ist ebenfalls ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (46). Blockade der D1/D5R durch Badapplikation des Antagonisten SCH23390 führte nur in MK-801-behandelten Ratten zu einer Reduktion der mEPSC Frequenz ohne Änderung der mEPSC Amplituden (Abb. 4c-f in Studie 3). Dies lässt darauf schließen, dass die präsynaptisch lokalisierten D1/D5R funktional und in MK-801-behandelten Ratten bereits basal tonisch aktiviert sind.

D1/D5R sind positiv an die AC-cAMP-PKA Kaskade gekoppelt (46). Wurde dieser Signalweg durch Inkubation der Schnitte mit dem PKA-Inhibitor Rp-8-CPT-cAMPS unterbrochen, war die Induktion einer LTP nicht möglich (Abb. 5a in Studie 3). Eine Aktivierung der PKA ist daher notwendig, um die faszilitierte Plastizität an der CA1-Sub Synapse zu ermöglichen.

Die Aktivierung des D1/D5R kann die Funktion von spannungsabhängigen Kalziumkanälen (VGCC) vom L-Typ modulieren (46; 47). Die Badapplikation von zwei verschiedenen Blockern der L-Typ VGCC (Nifedipin und Diltiazem) führte zu einer deutlichen Abschwächung der LTP in MK-801-behandelten Ratten (Abb. 5c, d und Abb. S5b in Studie 3). Dieser Befund spricht für eine Beteiligung von L-Typ VGCC an der LTP-Expression. Wir gingen daher der Frage nach, ob Aktivierung von D1/D5R in MK-801-behandelten Ratten zu einem veränderten präsynaptischen Ca^{2+} -Einstrom führt und ob L-Typ VGCC dabei eine Rolle spielen. Hierzu wurden Stimulus-induzierte Veränderungen des präsynaptischen Ca^{2+} -Fluoreszenzsignals in der subikulären Region vor und nach Aktivierung des D1/D5R durch den Agonisten SKF38393 verglichen. Ausschließlich in MK-801-behandelten Ratten kam es nach Aktivierung von D1/D5R zu einem deutlichen Anstieg des präsynaptischen Ca^{2+} -Fluoreszenzsignals. Wurde parallel zum SKF38393 auch der L-Typ VGCC-Blocker Nifedipin appliziert, vergrößerte die Aktivierung von D1/D5R das präsynaptische Ca^{2+} -Fluoreszenzsignal nicht (Abb. 5e in Studie 3). Hiermit konnten wir zeigen, dass in MK-801-behandelten Ratten die Aktivierung von D1/D5R zu einer erhöhten Ca^{2+} -Aufnahme unter Beteiligung von L-Typ VGCC führt.

6. Diskussion

Eingangsspezifische LTP im Subikulum

In unserer ersten Studie konnten wir zeigen, dass die LTP an der EC-Sub Synapse NMDAR-abhängig und postsynaptisch exprimiert ist. Damit unterscheidet sie sich von der

präsynaptischen LTP an der CA1-Sub Synapse (13; 14) und entspricht im Expressionsmechanismus der LTP an vielen Synapsen des ZNS einschließlich der an der EC-DG und der CA3-CA1 Synapse des Hippokampus (2). Die Schwelle zur LTP-Induktion nach hochfrequenter Stimulation lag im Vergleich zu der CA1-Sub Synapse, der CA3-CA1 und der EC-DG Synapse des Hippokampus wesentlich höher. Frühere Arbeiten zeigen, dass ins Subikulum projizierende Neuronen aus Schicht III des EC (4) präferentiell nach niedrigfrequenter (< 10 Hz) Stimulation Aktionspotentiale feuern (48). Zudem konnte gezeigt werden, dass niedrigfrequente Stimulation robuste Langzeitdepression an der EC-Sub Synapse induzieren kann (49). Änderungen der synaptischen Übertragungsstärke nach repetitiver Stimulation hängen von mehreren prä- und postsynaptischen Faktoren ab. Dazu zählen der präsynaptische Ca^{2+} -Einstrom, die Gesamtzahl synaptischer Kontakte, die Anzahl freisetzungskompetenter Vesikel und der postsynaptische Rezeptorbesatz und ihr Aktivierungszustand (50). Der Doppelpulsindex weist auf eine initial bereits hohe Freisetzungswahrscheinlichkeit an der EC-Sub Synapse hin, was das Ausmaß einer LTP einschränkt, wenn postsynaptische Rezeptoren bereits durch einen Einzelreiz maximal aktiviert worden sind. Ein weiterer Unterschied zwischen CA1-Sub und EC-Sub Synapsen besteht in ihrer Verteilung am Dendritenbaum. EC-Terminalen projizieren auf distale Abschnitte apikaler Dendriten von subikulären Pyramidenzellen, während CA1-Terminalen am gesamten apikalen Dendritenbaum gefunden werden (12). Die weiter vom Soma entfernt eingehenden EPSPs der EC-Terminalen können somit einer stärkeren dendritischen Filterung unterliegen und die gegenüber dem CA1-Eingang schwächere EPSP-Summation erklären (51). Ebenso können Unterschiede in der Verteilung und Dichte von Ionenkanälen entlang des Dendritenbaums eingangsspezifische Unterschiede in der LTP-Induktion erklären.

Tierstudien zufolge wird durch die Interaktion von Hippokampus und EC eine Art kognitive Landkarte entwickelt, die die räumliche Orientierung ermöglicht (6). Im Subikulum werden die Informationen über die räumliche Umgebung aus dem EC und denen, die über die hippocampale trisynaptische Schleife via CA1 eingehen, integriert (5). Die unterschiedlichen Formen der LTP stellen eine Möglichkeit einer eingangsspezifischen Signalverarbeitung und einer Modulation des hippocampalen Ausgangssignals dar.

Dopaminerge Modulation der LTP im Kontrolltier

Wir konnten zeigen, dass eine transiente D1/D5R-Aktivierung die Schwelle zur Induktion einer aktivitätsabhängigen LTP an der CA1-Sub Synapse herabsetzt. Diese D1/D5R-vermittelte LTP ist präsynaptisch exprimiert, von NMDAR und der Aktivierung der PKA abhängig, aber unabhängig von einer postsynaptischen, Ca^{2+} -abhängigen Signalkaskade. Somit entspricht sie

mechanistisch der an der CA1-Sub Synapse vorbeschriebenen LTP (13; 14). Es ist anzunehmen, dass der G_s-Protein-gekoppelte D1/D5R die AC-cAMP-PKA-Kaskade aktiviert und so zu erhöhten intrazellulären Ca²⁺-Spiegeln in CA1-Terminalen führt (46; 47; 52; 53). Studien zeigen, dass nach einer D1/D5R-Aktivierung durch die PKA-abhängige Phosphorylierung von NR1-Untereinheiten des NMDAR und die Aktivierung von VGCC die NMDAR-Antwort verstärkt werden kann (54). Diese verstärkte NMDAR-Antwort kann zur D1/D5R-vermittelten Bahnung der LTP an der CA1-Sub Synapse führen.

Die dopaminerge Faszilitierung einer LTP ist ein bekanntes Phänomen. *In vivo* konnte bereits gezeigt werden, dass das Erkunden einer neuen Umgebung D1/D5R-abhängig zur Faszilitierung der LTP in CA1 führt (21). Auch *in vitro* konnte eine D1/D5R-Aktivierung die HFS-induzierte LTP in CA1 verstärken (18). Die vorliegende Arbeit zeigt allerdings, dass die Faszilitierung der frühen Phase der LTP (innerhalb der ersten 30 min nach HFS) selektiv an der CA1-Sub Synapse verstärkt ist und somit die Induktionsschwelle hier regionsspezifisch niedriger liegt. Hierfür sprechen auch *in vitro* Befunde, die zeigen, dass an der CA3-CA1 Synapse die Aktivierung von D1/D5R die späte Phase der LTP (über mehr als 3 h nach HFS hinaus) überhaupt ermöglicht und im Ausmaß steigert (19; 55–57).

Legault und Wise berichten, dass in Ratten, die einen neuen Käfigbereich erkunden, das Subikulum die VTA aktiviert (58). Wie Studien in Ratten zeigen, führt die Aktivierung des Subikulums durch tetanische Stimulation oder Applikation von NMDA zu einer Dopamin-freisetzung in der VTA (24; 59). Die VTA sendet wiederum dopaminerge Efferenzen in die hippocampale CA1 Region und das Subikulum (60). Der hier beschriebene und für die CA1-Sub Synapse spezifische Mechanismus stellt somit eine Möglichkeit dar, durch die der Hippokampus neue und bekannte sensorische Information differentiell verarbeiten kann.

D1/D5R-abhängige LTP im Subikulum im MK-801 Tiermodell der Psychose

In dieser Studie untersuchten wir die Interaktion zwischen glutamatergem und dopaminergem System im MK-801 Tiermodell der akuten Psychose, um grundlegende Mechanismen hippocampusabhängiger Defizite im Rahmen psychotischer Störungen besser zu verstehen. Wir konnten zeigen, dass nach einmaliger Injektion des NMDAR-Antagonisten MK-801 in Ratten die Schwelle zur Induktion einer LTP an der CA1-Sub Synapse bis zu einer Woche lang herabgesetzt ist. Die Experimente belegen, dass diese Form der LTP D1/D5R-abhängig ist und eine PKA-Aktivierung und einen erhöhten Ca²⁺-Einstrom über L-Typ VGCCs in CA1-Terminalen zur Folge hat. Dieser Mechanismus verdeutlicht, wie nach Blockade von

NMDAR die Transmitterfreisetzung an der CA1-Sub Synapse über die Aktivierung von D1/D5R durch endogenes Dopamin erhöht werden kann.

G-Proteine modulieren die Transmitterfreisetzung. Es wurde gezeigt, dass cAMP und Ca^{2+} gemeinsam die Rekrutierung synaptischer Vesikel während repetitiver neuronaler Aktivität begünstigen (61). Auch das cAMP-regulierte Protein Epac (*exchange protein directly activated by cAMP*) ist hierbei involviert (62). Studien von Sakaba und Yao verdeutlichen, dass durch cAMP-Epac-vermittelte Mechanismen hauptsächlich die Transmitterfreisetzung aus einer Subpopulation von synaptischen Vesikeln begünstigt wird, die bereits auf molekularer Ebene auf die Transmitterfreisetzung vorbereitet sind und in räumlicher Nähe zu präsynaptischen Kalziumkanälen positioniert sind (61). Auch wenn in dieser Arbeit der molekulare Mechanismus nicht genauer untersucht wurde, lassen sich die vorliegenden Ergebnisse mit dem postulierten Mechanismus in Übereinstimmung bringen. Eine Blockade der D1/D5R während HFS verstärkte in MK-801-behandelten Tieren die Kurzzeitdepression evozierter EPSPs. Die D1/D5R-Aktivierung durch endogenes Dopamin scheint demnach in MK-801-behandelten Ratten einer raschen Entleerung der vesikulären Glutamat-speicher unter anhaltender, repetitiver Stimulation (wie z. B. während der LTP-Induktion durch HFS) entgegenzuwirken. Interessanterweise konnten Ferrero et al. auch in zerebralkortikalen Synaptosomenpräparationen zeigen, dass nach Stimulation des G-Protein-gekoppelten β -Adrenorezeptors Epac aktiviert und nachfolgend die Glutamatfreisetzung gesteigert wird (63). In einer weiteren Studie an Hirnschnitten von Mäusen konnte in der hippocampalen Region CA1 eine verstärkte LTP nach Applikation von Epac-Aktivatoren gezeigt werden, wobei die basale synaptische Transmission nicht verändert war (64).

L-Typ VGCC waren in MK-801-behandelten Ratten an der LTP-Expression und an der gesteigerten präsynaptischen Ca^{2+} -Aufnahme nach der D1/D5R-Aktivierung beteiligt. Hierfür können eine erhöhte Expression der L-Typ VGCC, eine veränderte subzelluläre Lokalisation der L-Typ VGCC oder eine hochregulierte Funktion der L-Typ VGCC verantwortlich sein. D1/D5R sind positiv an die AC-cAMP-PKA-Kaskade gekoppelt und durch PKA-abhängige Phosphorylierung der porenbildenden α_{1C} -Untereinheit der L-Typ VGCC kann deren Funktion erhöht werden (46; 47; 65). Alternativ kann eine Modifikation der Funktion der L-Typ VGCC durch Proteine der präsynaptischen aktiven Zone in Betracht gezogen werden (65). Hinweise auf eine Beteiligung der L-Typ VGCC an der LTP-Expression gibt es auch für andere Synapsen. Die präsynaptische LTP am kortikalen Eingang in die laterale Amygdala beruht auf einer L-Typ VGCC-abhängig erhöhten Glutamatfreisetzung (66). Eine weitere Arbeit in Mäusen zeigt, dass der Knockout des für die hirnspezifische, porenbildende α_{1C} -Untereinheit, $Cav1.2$, kodierenden

Gens *Cacna1c* zum Verlust der späten, Proteinsynthese-abhängigen Phase einer NMDAR-unabhängigen LTP an der CA3-CA1 Synapse führt (67). Auch in humanen genetischen Assoziationsstudien zeigt sich ein Zusammenhang zwischen bestimmten Polymorphismen des Gens *CACNA1C* und der Schizophrenie (68). Die klinische Studienlage zur antipsychotischen Wirkung von Antagonisten an L-Typ VGCC ist allerdings nicht konsistent, auch wenn im Rahmen Ketamin-induzierter Modellpsychosen und in einigen Therapiestudien zur Schizophrenie prokognitive Effekte einer Behandlung mit L-Typ VGCC-Antagonisten berichtet wurden (69; 70). Dies kann daran liegen, dass die eingesetzten Pharmaka nicht organspezifisch wirken und vermutlich nur das lipophile Nimodipin die Blut-Hirn-Schranke in einem relevanten Maß überwindet.

In Pathogenesemodellen zur hippocampalen Dysfunktion bei Psychosen werden auch regionspezifische Veränderungen der synaptischen Plastizität diskutiert (71). Im MK-801 Tiermodell der Psychose wurde in Körnerzellen des DG und an der CA3-CA1 Synapse der Verlust der LTP beschrieben (72; 73). Die faszilierte LTP an der CA1-Sub Synapse könnte zu einer Verstärkung des hippocampalen Ausgangssignals und nachfolgend zu einer positiven Rückkopplung innerhalb des Hippokampus-VTA-Schaltkreises und somit zu einer dopaminergen Hyperfunktion führen. Dieser Mechanismus wäre mit dem von Lodge und Grace beschriebenen Modell vereinbar, demzufolge ein hyperaktiver ventraler Hippokampus reaktiv eine Hyperfunktion des dopaminergen Systems bewirkt und so zu einer Fehlsteuerung dopaminergener Neurone führen könnte (74).

Gängige Antipsychotika wirken vorrangig am D2R (27) und bessern hauptsächlich die Positivsymptomatik. Sie zeigen jedoch nur eine begrenzte Wirkung auf negative und kognitive Symptome psychotischer Erkrankungen (75). Die Detektion und Kodierung neuer Informationen scheint von der zeitlich koordinierten Ausschüttung von Dopamin und der D1/D5R-Aktivierung im Hippokampus abzuhängen (21). Dabei besteht ein U-förmiger Zusammenhang: sowohl unzureichende als auch exzessive D1/D5R Stimulation beeinträchtigen den Lernvorgang (76). Mehrere tierexperimentelle Arbeiten beschreiben teilweise bis zu Monate anhaltende Defizite in Verhaltenstests zu hippocampusabhängigen Lern- und Gedächtnisprozessen nach einmaliger Applikation von NMDAR-Antagonisten (72; 77; 78). Die hier beschriebene D1/D5R-abhängige LTP an der CA1-Sub Synapse in MK-801-behandelten Ratten könnte ein an diesen hippocampusabhängigen Defiziten beteiligter Mechanismus sein und somit auch für kognitive Symptome bei psychotischen Erkrankungen relevant sein. Natürlich bleibt die Korrelation des im Tiermodell *in vitro* beobachteten zellulären Phänomens mit der Verhaltensebene spekulativ. Es ist zudem denkbar, dass die veränderte LTP in Zusammenhang mit der beschriebenen

antidepressiven Wirkung von NMDAR-Antagonisten steht (79). Um diese Frage zu klären, könnten in weiteren Tierstudien selektive Antagonisten für die GluN2B-Untereinheit des NMDAR eingesetzt werden. Sie wirken antidepressiv aber nicht psychotomimetisch.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit ein zellulärer Mechanismus entschlüsselt werden, der Theorien zur glutamatergen NMDAR-Hypofunktion und dopaminergen Hyperfunktion im Rahmen von Psychosen integriert und L-Typ VGCC als möglichen Angriffspunkt für neue Therapieansätze bei Psychosen in den Blick rückt.

Unsere Arbeiten zeigen, dass im Subikulum unterschiedliche Formen der LTP existieren. Sie ermöglichen es, Signale sowohl eingangsspezifisch zu verarbeiten, als auch durch ihre dopaminerge Modulation neue und bekannte sensorische Informationen differentiell zu kodieren. Die gesteigerte LTP an der CA1-Sub Synapse im MK-801 Tiermodell der Psychose verdeutlicht, wie eine NMDAR-Blockade zu einer potentiell pathogenen dopaminergen Modulation synaptischer Plastizität führen kann. Ein verstärktes hippocampales Ausgangssignal kann eine positive Rückkopplung innerhalb des Schaltkreises mit dem ventralen Tegmentum bewirken und eine dopaminerge Hyperfunktion auslösen, wie sie bei Psychosen beschrieben ist. Somit wird hier ein möglicher zellulärer Mechanismus für die fehlgesteuerte Verarbeitung hippocampaler Information im Rahmen psychotischer Episoden dargestellt.

7. Literaturverzeichnis

1. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331–56.
2. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31–9.
3. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006; 313: 1093–7.
4. Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1989; 31: 571–91.
5. Naber PA, Witter MP, Lopes Silva FH. Networks of the hippocampal memory system of the rat. The pivotal role of the subiculum. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 911: 392–403.
6. Moser EI, Kropff E, Moser M-B. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 69–89.
7. Lisman JE, Otmakhova NA. Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus* 2001; 11: 551–68.
8. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279–306.

9. Deadwyler SA, Hampson RE. Differential but complementary mnemonic functions of the hippocampus and subiculum. *Neuron* 2004; 42: 465–76.
10. Lever C, Burton S, Jeewajee A, O'Keefe J, Burgess N. Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *J Neurosci* 2009; 29: 9771–7.
11. Behr J, Wozny C, Fidzinski P, Schmitz D. Synaptic plasticity in the subiculum. *Prog Neurobiol* 2009; 89: 334–42.
12. O'Mara SM, Commins S, Anderson M, Gigg J. The subiculum: a review of form, physiology and function. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 129–55.
13. Wozny C, Maier N, Schmitz D, Behr J. Two different forms of long-term potentiation at CA1-subiculum synapses. *J Physiol* 2008; 586: 2725–34.
14. Wozny C, Maier N, Fidzinski P, Breustedt J, Behr J, Schmitz D. Differential cAMP signaling at hippocampal output synapses. *J Neurosci* 2008; 28: 14358–62.
15. Witter MP, Groenewegen HJ, Lopes da Silva FH, Lohman AH. Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Prog Neurobiol* 1989; 33: 161–253.
16. Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 2005; 46: 703–13.
17. Kusuki T, Imahori Y, Ueda S, Inokuchi K. Dopaminergic modulation of LTP induction in the dentate gyrus of intact brain. *Neuroreport* 1997; 8: 2037–40.
18. Otmakhova NA, Lisman JE. D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci* 1996; 16: 7478–86.
19. Swanson-Park JL, Coussens CM, Mason-Parker SE, Raymond CR, Hargreaves EL, Dragunow M, Cohen AS, Abraham WC. A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and beta-adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience* 1999; 92: 485–97.
20. Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26: 7723–9.
21. Li S, Cullen WK, Anwyl R, Rowan MJ. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat Neurosci* 2003; 6: 526–31.
22. Verney C, Baulac M, Berger B, Alvarez C, Vigny A, Helle KB. Morphological evidence for a dopaminergic terminal field in the hippocampal formation of young and adult rat. *Neuroscience* 1985; 14: 1039–52.
23. Brudzynski SM, Gibson CJ. Release of dopamine in the nucleus accumbens caused by stimulation of the subiculum in freely moving rats. *Brain Res Bull* 1997; 42: 303–8.
24. Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 4915–22.
25. Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 151–62.
26. Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 395–402.

27. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481–3.
28. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91: 415–33.
29. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug: Sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 363–9.
30. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 523–33.
31. Javitt C, Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301–8.
32. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2008; 31: 234–42.
33. Whitton PS, Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ. Regional effects of MK-801 on dopamine and its metabolites studied by in vivo microdialysis. *Neurosci Lett* 1992; 142: 5–8.
34. Wiescholleck V, Manahan-Vaughan D. Long-lasting changes in hippocampal synaptic plasticity and cognition in an animal model of NMDA receptor dysfunction in psychosis. *Neuropharmacology* 2013; 74: 48–58.
35. Bischofberger J, Engel D, Li L, Geiger JRP, Jonas P. Patch-clamp recording from mossy fiber terminals in hippocampal slices. *Nat Protoc* 2006; 1: 2075–81.
36. Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 1976; 260: 799–802.
37. Harris E, Stewart M. Intrinsic connectivity of the rat subiculum: II. Properties of synchronous spontaneous activity and a demonstration of multiple generator regions. *J Comp Neurol* 2001; 435: 506–18.
38. Nicholls JG, Purves D. Monosynaptic chemical and electrical connexions between sensory and motor cells in the central nervous system of the leech. *J Physiol* 1970; 209: 647–67.
39. Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 355–405.
40. Faber DS, Korn H. Applicability of the coefficient of variation method for analyzing synaptic plasticity. *Biophys J* 1991; 60: 1288–94.
41. Bekkers JM, Stevens CF. Presynaptic mechanism for long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1990; 346: 724–9.
42. Liotta A, Rösner J, Huchzermeyer C, Wojtowicz A, Kann O, Schmitz D, Heinemann U, Kovács R. Energy demand of synaptic transmission at the hippocampal Schaffer-collateral synapse. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2076–83.
43. Felice LJ, Felice JD, Kissinger PT. Determination of catecholamines in rat brain parts by reverse-phase ion-pair liquid chromatography. *J Neurochem* 1978; 31: 1461–1465.
44. Wigström H, Gustafsson B. Facilitated induction of hippocampal long-lasting potentiation during blockade of inhibition. *Nature* 1983; 301: 603–4.
45. Scanziani M, Capogna M, Gähwiler BH, Thompson SM. Presynaptic inhibition of miniature excitatory synaptic currents by baclofen and adenosine in the hippocampus. *Neuron* 1992; 9: 919–27.

46. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189–225.
47. Surmeier DJ, Bargas J, Hemmings HC, Nairn AC, Greengard P. Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron* 1995; 14: 385–97.
48. Gloveli T, Schmitz D, Empson RM, Dugladze T, Heinemann U. Morphological and electrophysiological characterization of layer III cells of the medial entorhinal cortex of the rat. *Neuroscience* 1997; 77: 629–48.
49. Fidzinski P, Wawra M, Dugladze T, Gloveli T, Heinemann U, Behr J. Low-frequency stimulation of the temporoammonic pathway induces heterosynaptic disinhibition in the subiculum. *Hippocampus* 2011; 21: 733–43.
50. Schneggenburger R, Sakaba T, Neher E. Vesicle pools and short-term synaptic depression: lessons from a large synapse. *Trends Neurosci* 2002; 25: 206–12.
51. Magee JC. Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 181–90.
52. Yang SN. Sustained enhancement of AMPA receptor- and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D1/D5 receptor activation in the hippocampus: an essential role of postsynaptic Ca²⁺. *Hippocampus* 2000; 10: 57–63.
53. Lezcano N, Bergson C. D1/D5 dopamine receptors stimulate intracellular calcium release in primary cultures of neocortical and hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 2002; 87: 2167–75.
54. Cepeda C, Levine MS. Where do you think you are going? The NMDA-D1 receptor trap. *Sci STKE* 2006; 2006: pe20.
55. Frey U, Matthies H, Reymann KG. The effect of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. *Neurosci Lett* 1991; 129: 111–4.
56. O'Carroll CM, Morris RGM. Heterosynaptic co-activation of glutamatergic and dopaminergic afferents is required to induce persistent long-term potentiation. *Neuropharmacology* 2004; 47: 324–32.
57. Huang YY, Kandel ER. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 2446–50.
58. Legault M, Wise RA. Novelty-evoked elevations of nucleus accumbens dopamine: dependence on impulse flow from the ventral subiculum and glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 819–28.
59. Blaha CD, Yang CR, Floresco SB, Barr AM, Phillips a G. Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 902–11.
60. Scatton B, Simon H, Le Moal M, Bischoff S. Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci Lett* 1980; 18: 125–31.
61. Yao L, Sakaba T. cAMP modulates intracellular Ca²⁺ sensitivity of fast-releasing synaptic vesicles at the calyx of Held synapse. *J Neurophysiol* 2010; 104: 3250–60.
62. Kaneko M, Takahashi T. Presynaptic mechanism underlying cAMP-dependent synaptic potentiation. *J Neurosci* 2004; 24: 5202–8.
63. Ferrero JJ, Alvarez AM, Ramírez-Franco J, Godino MC, Bartolomé-Martín D, Aguado C, Torres M, Luján R, Ciruela F, Sánchez-Prieto J. β -Adrenergic receptors activate exchange protein directly activated by cAMP (Epac), translocate Munc13-1, and enhance the Rab3A-RIM1 α interaction to potentiate glutamate release at cerebrocortical nerve terminals. *J Biol Chem* 2013; 288: 31370–85.

64. Gelinás JN, Banko JL, Peters MM, Klann E, Weeber EJ, Nguyen P V. Activation of exchange protein activated by cyclic-AMP enhances long-lasting synaptic potentiation in the hippocampus. *Learn Mem* 2008; 15: 403–11.
65. Fourcaudot E, Gambino F, Humeau Y, Casassus G, Shaban H, Poulain B, Lüthi A. cAMP/PKA signaling and RIM1 α mediate presynaptic LTP in the lateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15130–5.
66. Fourcaudot E, Gambino F, Casassus G, Poulain B, Humeau Y, Lüthi A. L-type voltage-dependent Ca(2+) channels mediate expression of presynaptic LTP in amygdala. *Nat Neurosci* 2009; 12: 1093–5.
67. Moosmang S, Haider N, Klugbauer N, Adelsberger H, Langwieser N, Müller J, Stuess M, Marais E, Schulla V, Lacinova L, Goebbels S, Nave K-A, Storm DR, Hofmann F, Kleppisch T. Role of hippocampal Cav1.2 Ca²⁺ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory. *J Neurosci* 2005; 25: 9883–92.
68. Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, Arad M, Smith RJ, Soldatov NM, Gould TD. CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 2012; 99: 1–14.
69. Hollister LE, Trevino ES. Calcium channel blockers in psychiatric disorders: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 658–64.
70. Krupitsky EM, Burakov AM, Romanova TN, Grinenko NI, Grinenko AY, Fletcher J, Petrakis IL, Krystal JH. Attenuation of ketamine effects by nimodipine pretreatment in recovering ethanol dependent men: psychopharmacologic implications of the interaction of NMDA and L-type calcium channel antagonists. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 936–47.
71. Tamminga CA, Southcott S, Sacco C, Wagner AD, Ghose S. Glutamate dysfunction in hippocampus: relevance of dentate gyrus and CA3 signaling. *Schizophr Bull* 2012; 38: 927–35.
72. Wiescholleck V, Manahan-Vaughan D. Persistent deficits in hippocampal synaptic plasticity accompany losses of hippocampus-dependent memory in a rodent model of psychosis. *Front Integr Neurosci* 2013; 7: 12.
73. Wöhrl R, Eisenach S, Manahan-Vaughan D, Heinemann U, von Haebler D. Acute and long-term effects of MK-801 on direct cortical input evoked homosynaptic and heterosynaptic plasticity in the CA1 region of the female rat. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 2873–83.
74. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 2007; 27: 11424–30.
75. Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2061–79.
76. Williams G V, Castner SA. Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience* 2006; 139: 263–76.
77. Manahan-Vaughan D, von Haebler D, Winter C, Juckel G, Heinemann U. A single application of MK801 causes symptoms of acute psychosis, deficits in spatial memory, and impairment of synaptic plasticity in rats. *Hippocampus* 2008; 18: 125–34.
78. Wozniak DF, Brosnan-Watters G, Nardi A, McEwen M, Corso TD, Olney JW, Fix AS. MK-801 neurotoxicity in male mice: histologic effects and chronic impairment in spatial learning. *Brain Res* 1996; 707: 165–79.
79. Browne CA, Lucki I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front Pharmacol* 2013; 4: 161.

8. Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung

Julia Constance Bartsch hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Fidzinski P, Wawra M, **Bartsch J**, Heinemann U, Behr J. High-frequency stimulation of the temporoammonic pathway induces input-specific long-term potentiation in subicular bursting cells. *Brain Res* 2012; 1430: 1–7.

Impact Factor (2012): 2,879

Anteil: 20 %

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit am Studiendesign, Durchführung und Auswertung von intrazellulären Ableitungen mit scharfen Mikroelektroden und Patch-Clamp Messungen, Erstellung von Abbildungen

Publikation 2: Roggenhofer E, Fidzinski P, **Bartsch J**, Kurz F, Shor O, Behr J. Activation of dopamine D1/D5 receptors facilitates the induction of presynaptic long-term potentiation at hippocampal output synapses. *Eur J Neurosci* 2010; 32: 598–605.

Impact Factor (2010): 3,658

Anteil: 15 %

Beitrag im Einzelnen: Durchführung und Auswertung von intrazellulären Ableitungen mit scharfen Mikroelektroden

Publikation 3: **Bartsch JC**, Fidzinski P, Huck JHJ, Hörtnagl H, Kovács R, Liotta A, Priller J, Wozny C, Behr J. Enhanced Dopamine-Dependent Hippocampal Plasticity after Single MK-801 Application. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 987-995.

Impact Factor (2013): 7,833

Anteil: 70 %

Beitrag im Einzelnen: Durchführung des Tierversuchs und Mitarbeit am Tierversuchsantrag, Mitarbeit am Studiendesign, Durchführung und Auswertung aller elektrophysiologischen Messungen, Durchführung und Auswertung des Ca²⁺-Imaging, Biocytin-Füllung und Fixierung der Hirnschnitte, Erstellung der Abbildungen und des Manuskripts, Koordination des Review-Prozesses

Berlin, 11.03.2015

Julia Constance Bartsch

Die Seiten 22-63 umfassen folgende Originalarbeiten:

Studie 1 (Fidzinski et al. 2012) *Brain Research*

Fidzinski P, Wawra M, **Bartsch J**, Heinemann U, Behr J. High-frequency stimulation of the temporoammonic pathway induces input-specific long-term potentiation in subicular bursting cells. *Brain Res* 2012; 1430: 1–7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2011.10.040>

Studie 2 (Roggenhofer et al. 2010) *European Journal of Neuroscience*

Roggenhofer E, Fidzinski P, **Bartsch J**, Kurz F, Shor O, Behr J. Activation of dopamine D1/D5 receptors facilitates the induction of presynaptic long-term potentiation at hippocampal output synapses. *Eur J Neurosci* 2010; 32: 598–605.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07312.x>

Studie 3 und *Supplementary Information* (Bartsch et al. 2015) *Neuropsychopharmacology*

Bartsch JC, Fidzinski P, Huck JHJ, Hörtnagl H, Kovács R, Liotta A, Priller J, Wozny C, Behr J. Enhanced Dopamine-Dependent Hippocampal Plasticity after Single MK-801 Application. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 987-995.

<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.276>

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Komplette Publikationsliste

10.1 Originalarbeiten

Decker JM, Wójtowicz AM, **Bartsch JC**, Liotta A, Braunewell KH, Heinemann U, Behrens CJ. C-type natriuretic peptide modulates bidirectional plasticity in hippocampal area CA1 in vitro. *Neuroscience* 2010; 169: 8–22. (Impact Factor 2010: 3,215)

Roggenhofer E, Fidzinski P, **Bartsch J**, Kurz F, Shor O, Behr J. Activation of dopamine D1/D5 receptors facilitates the induction of presynaptic long-term potentiation at hippocampal output synapses. *Eur J Neurosci* 2010; 32: 598–605. (Impact Factor 2010: 3,658)

Fidzinski P, Wawra M, **Bartsch J**, Heinemann U, Behr J. High-frequency stimulation of the temporoammonic pathway induces input-specific long-term potentiation in subicular bursting cells. *Brain Res* 2012; 1430: 1–7. (Impact Factor 2012: 2,879)

Bartsch JC, Fidzinski P, Huck JHJ, Hörtnagl H, Kovács R, Liotta A, Priller J, Wozny C, Behr J. Enhanced Dopamine-Dependent Hippocampal Plasticity after Single MK-801 Application. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 987-995. (Impact Factor 2013: 7,833)

Grosser S, Hollnagel J-O, Gilling KE, **Bartsch JC**, Heinemann U, Behr J. Gating of hippocampal output by β -adrenergic receptor activation in the pilocarpine model of epilepsy. *Neuroscience* 2015; 286: 325–337. (Impact Factor 2013: 3,327)

Gruber D, Albrecht A, Gilling KE, **Bartsch JC**, Caliskan G, Richter-Levin G, Stork O, Heinemann U, Behr J. 5-HT receptor-mediated modulation of granule cell inhibition after juvenile stress recovers after a second exposure to adult stress. *Neuroscience* 2015; 293: 67-79. (Impact Factor 2013: 3,327)

10.2 Kongressbeiträge

Vorträge

Bartsch J, Behr J (2009, July). Enhanced synaptic plasticity at hippocampal output synapses in the MK-801 model of psychosis. In C. Altamura (Chair), *Free Communications-33 Psychotic Disorders VIII*. Talk presented at the 9th World Congress of the World Federation of Biological Psychiatry, Paris, France.

Bartsch J, Behr J (2009, November). Faszilitierte synaptische Plastizität an subikulären Synapsen im MK-801 Modell der Psychose. In I.-G. Angheliescu, C. Mulert (Vorsitz), *Freie Vorträge-008 Psychotische Erkrankungen I*. Vortrag gehalten auf dem DGPPN Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e. V., Berlin, Deutschland.

Bartsch J, Fidzinski P, Kovács R, Behr J (2013, November). Interplay of D1/D5 dopamine receptors and L-type voltage gated Ca^{2+} channels leads to enhanced LTP at glutamatergic CA1-subiculum synapses in the NMDA receptor hypofunction model of psychosis. In A. Grace (Chair), *Nanosymposium 405. Animal Models of Schizophrenia Revisited: New Mechanisms and Therapeutic Targets*. Talk presented at the 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, CA, USA.

Abstracts/Poster

Behr J, **Bartsch J** (2010, April). Enhanced synaptic plasticity at hippocampal output synapses in the MK-801 model of psychosis. Abstract doi:10.1016/j.schres.2010.02.438. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy.

Behr J, **Bartsch J**, Fidzinski P (2011, November). Long-term potentiation at hippocampal output synapses in the MK-801 model of acute psychosis. Abstract Program No. 368.10. 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington, DC, USA.

Bartsch J, Fidzinski P, Behr J (2012, July). Facilitated LTP at CA1-Subiculum synapses in the MK-801 model of acute psychosis. Poster presented at the 8th FENS Forum of Neuroscience of the Federation of European Neuroscience Societies, Barcelona, Spain.

Bartsch JC, Fidzinski P, Huck JHJ, Kovács R, Behr J (2013, November). Noncanonical LTP links glutamatergic hypofunction and dopaminergic hyperfunction in a rodent model of acute psychosis. Poster presented at the Berlin Brain Days, Berlin, Germany.

Bartsch JC, Fidzinski P, Huck JHJ, Hörtnagl H, Kovács R, Priller J, Wozny C, Behr J (2014, June). Noncanonical dopamine-dependent synaptic plasticity links glutamatergic hypofunction and dopaminergic hyperfunction in a rodent model of acute psychosis. Poster presented at the Berlin Neuroscience Forum, Liebenwalde, Germany.

Bartsch JC, Fidzinski P, Huck JHJ, Kovács R, Wozny C, Behr J (2014, July). Noncanonical dopamine-dependent synaptic plasticity links glutamatergic hypofunction and dopaminergic hyperfunction in a rodent model of acute psychosis. Poster presented at the 9th FENS Forum of Neuroscience of the Federation of European Neuroscience Societies, Milan, Italy.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Constance Bartsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Synaptische Plastizität im Subikulum und ihre Veränderung im MK-801 Tiermodell der Psychose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

11.03.2015

Julia Constance Bartsch

12. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Joachim Behr, für die Überlassung des Themas, die inhaltliche Einarbeitung, sowie die motivierende und exzellente Betreuung während der gesamten Zeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich weiterhin bei den (ehemaligen) Arbeitsgruppenmitgliedern Dr. Pawel Fidzinski, Dr. Kate Gilling, Matthias Wawra und Sabine Grosser für die kompetente Unterstützung, fortwährende Gesprächsbereitschaft, gemeinsamen Laborstunden und vielen hilfreichen Impulse, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Dr. Oded Shor, Carl Witt, David Gruber, Sascha Moldavski und Monique Bloebaum danke ich ebenfalls sehr herzlich für die gute Laborgemeinschaft.

Meinen Mitautoren gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit bei der Erstellung der Publikationen.

Der gesamten AG Heinemann möchte ich für die kreative und kollegiale Arbeitsatmosphäre danken, ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann für das andauernde Interesse am Gelingen dieser Arbeit. Für die Unterstützung in der alltäglichen und insbesondere organisatorischen Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Olaf Maaßen, Dr. Katrin Schulze, Tanja Specowius und Barbara Neuhoff.

Schließlich möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester für den Rückhalt danken.