



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Über die schnelle Modulation cholinergischer Interneurone durch
phasische dopaminerge Aktivität**

Autor: Sebastian Wieland
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Dr. W. Kelsch

Die phasische Aktivität dopaminergischer Neurone spielt eine Rolle bei der Selektion und Evaluation relevanter Sinnesreize im Striatum. Das dopaminerge und das cholinerge System interagieren dynamisch bei der Bahnung und Potenzierung sensorischer Informationen im Striatum. Tritt etwa ein signifikanter Sinnesreiz auf, so zeigen striatale cholinerge Interneurone in *In-vivo*-Messungen triphasische Feuerantworten. Diese triphasischen Antworten cholinergischer Interneurone treten koinzident zu phasischem Feuern dopaminergischer Neurone auf und bestehen aus einer frühen Barrage, einer Pause und/oder einer späten Barrage. Insbesondere die späte Barrage verschlüsselt Informationen über die Belohnungschance.

Ich führte Patch-Clamp-Messungen in akuten Hirnschnitten des Tuberculum olfactorium adulter Mäuse durch, um herauszufinden, ob dopaminerge Mittelhirnneurone die unterschiedlichen Feuerantworten cholinergischer Interneurone direkt evozieren können. In einer primären Zelltypcharakterisierung konnte ich starke Homologien in der Zellkomposition mit anderen striatalen Arealen feststellen. Striatale Projektionsneurone erhielten eine direkte olfaktorische Innervation aus dem lateralen olfaktorischen Trakt. Die olfaktorische Faserbahn, die Geruchsinformationen auf striatale Projektionsneurone im Tuberculum olfactorium überträgt, wurde durch den cholinergen Tonus gebahnt. Eine phasische optogenetische Stimulation dopaminergischer Axone löste in cholinergen Interneuronen Kombinationen aus frühen beziehungsweise späten Barragen sowie Pausen durch Aktivierung distinkter Rezeptorkaskaden aus. Die Kotransmission von Glutamat aus dopaminergen Terminalien rief eine NMDA-Rezeptor-abhängige frühe Barrage hervor, die in eine langsame Nachhyperpolarisation überleitete, welche ich als elektrophysiologisches Korrelat der Pause identifizierte. Die phasische Freisetzung des Neurotransmitters Dopamin modulierte ebenso das Feuerverhalten der cholinergischen Interneurone. In cholinergischen Interneuronen, die keine frühe Barrage feuerten, konnte die phasische Dopaminausschüttung eine D2-Typ-DAR- abhängige Pause induzieren. Phasisches Dopamin löste unabhängig davon eine langsam depolarisierende Kationenleitfähigkeit und eine späte Barrage über die Aktivierung einer D1-Typ-DAR-Kaskade aus. Dopaminerge Neurone lösen in CIN direkte Feuerantworten innerhalb weniger hundert Millisekunden aus, die auf einer sequenziellen Aktivierung von NMDA, D2-Typ- und D1-Typ-Rezeptoren beruhen. Die schnelle Kontrolle des striatalen Azetylcholin-Tonus über phasische dopaminerge Aktivität trägt dazu bei, eine hinläufige Annahme zu revidieren, die Dopamin nur als einen langsamen Neuromodulator betrachtet. Der Befund stellt eine neuartige und dynamische Verbindung zweier Transmittersysteme dar, die zentral in die Detektion und Selektion relevanter Sinnesreize involviert sind. Diese Erkenntnisse könnten zu einem besseren Verständnis pathologischer Reizevaluationsprozesse beitragen wie zum Beispiel aberranter Salienz im Rahmen der Schizophrenie.