



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

**Modifikation der Repräsentation olfaktorischer Reize im ventralen Striatum durch Aktivierung cholinergischer und dopaminergischer Neurone**

Autorin: Franziska Elisabeth Haag  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. W. Kelsch

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Dopamin allein ausreicht, Plastizität in den Synapsen der striatalen Projektionsneurone (SPN) im olfaktorischen Tuberkel (OTu) auf ein Geruchssignal *in vivo* zu erzeugen. Es wurde hierzu ein Modell geschaffen, das in Abwesenheit äußerer Einflüsse, wie beispielsweise Belohnung, zeigen konnte, dass durch optogenetische Stimulation dopaminergischer Neurone in DAT<sup>Chr2</sup>-Mäusen Plastizität in den SPN, welche die Gerüche auf neuronaler Ebene kodieren, induziert werden kann. Das Modell bestand aus 3 Phasen: In der ersten Phase erfolgte die reine Geruchsrepräsentation zweier Gerüche, die zweite Phase bestand aus der Paarung einer der zwei Gerüche mit durch Laserstimulation ausgeschüttetem phasischem Dopamin und in der dritten Phase wurde wie in der ersten Phase wieder eine reine Geruchsrepräsentation ohne Laserstimulation durchgeführt. Die Plastizitätsinduktion konnte zum einen auf Ebene der einzelnen Nervenzelle für exzitatorische Antworten auf einen Geruch, als auch auf Populationsebene für die Gesamtheit der aufgenommenen SPN gezeigt werden. Um auch die Wahrnehmungsebene abzubilden, wurde mittels eines Atemzugssensors die Atmungsaktivität der Versuchstiere analysiert, welche sich selektiv auf den gepaarten Geruch erhöhte. Phasische Ausschüttung von Dopamin führte somit zu einer erhöhten Unterscheidbarkeit des Geruchs im neuronalen Netzwerk und auf Ebene der Wahrnehmung. Solch eine Plastizitätsentstehung kann durch Verstärkungsprozesse Wahrnehmungen und Verhalten beeinflussen und somit an der Entstehung psychischer Krankheiten wie Psychosen mitwirken.

Die zweite Studie untersuchte einen weiteren Effekt der Wirkung von Dopaminneuronen auf das ventrale Striatum, und zwar auf einer wesentlich schnelleren Zeitachse als die oben beschriebene Plastizität. Sie legte zum einen eine wahrscheinlich glutamaterge Interaktion dopaminergischer Neurone (DAN) mit cholinergen Interneuronen (CIN) *in vivo* im olfaktorischen Tuberkel dar. Dazu wurden zunächst Kennzeichnungsexperimente mit ChAT<sup>Chr2</sup>-Mäusen und Laserstimulationen durchgeführt, um CIN zu identifizieren. Die Versuche wurden ebenso mit DAT<sup>Chr2</sup>-Mäusen durchgeführt. Die Latenzen zwischen der optogenetischen Erregung dopaminergischer Neurone und der darauffolgenden Feuerantwort in CIN sind kompatibel mit der *in vitro* beschriebenen glutamatergen synaptischen Co-Transmission in DAN und unterstützen damit als Befund eine glutamaterge Verbindung der DAN auf CIN auch *in vivo*. Die Studie zeigte weiterhin, dass CIN die Geruchsverarbeitung modulieren. Durch Aktivierung der CIN entweder durch den Laser direkt oder indirekt über die Stimulation von DAN wurden in den Versuchen die stärksten Geruchsantworten abgeschwächt und die schwächsten verstärkt, was zum Angleichen der Geruchsantworten führte. Diese *In-vivo*-Effekte sind wahrscheinlich das Ergebnis der Interaktion cholinergischer Interneuronen mit dopaminergischen Neuronen.