



Title: Homeostatic structural plasticity of neuronal connectivity in response to external stimulation: A combined study using computer simulations and *in vivo* experiments

Author: Han Lu

Supervisors and affiliations:

Stefan Rotter, Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Germany

Ipek Yalcin, École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Strasbourg, France

Thesis summary [German]

Pyramidenzellen sind hochplastische Einheiten neuronaler Schaltkreise. Unter Normalbedingungen bilden Axonterminale und dendritische Dornen kontinuierlich neue Synapsen aus oder bauen existierende Synapsen ab. Äußere Störeinflüsse beschleunigen solche Veränderungen zusätzlich. Um die beobachtete synaptische Plastizität zu erklären, wurde zunächst die Hebb'sche Lernregel "Cell that fire together, wire together" ("Neuronen, die zusammen feuern, vernetzen sich auch miteinander") vorgeschlagen. Es häufen sich jedoch Hinweise, dass Neuronen ihre Aktivität auch homöostatisch kontrollieren. Die konventionelle Lösung im Bereich der Computersimulationen besteht darin, die Hebb'sche Lernregel mit homöostatischen Mechanismen zu kombinieren, um die Netzwerkdynamik zu stabilisieren. Ein neueres Modell der homöostatischen strukturellen Plastizität (HSP), das strukturelle Veränderungen und negative Rückkopplungskontrolle der neuronalen Aktivität kombiniert, stabilisiert die Aktivität des Netzwerks und hat zudem ähnliche Eigenschaften wie die Hebb'sche Lernregel. In der vorliegenden Doktorarbeit wird dieses Modell zur Erklärung der durch externe Stimulationen induzierten Plastizität herangezogen und insbesondere ihre Zeitskala genauer untersucht. Hierbei bauen wir auf unserem Wissen aus Computersimulationen und Mausexperimenten auf. Wir zeigten zunächst in einer numerischen Studie, dass transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) das Gleichgewicht neuronaler Aktivität stört und synaptische Umverdrahtung auslöst. Dann untersuchten wir im Experiment den zeitlichen Verlauf der homöostatischen Strukturplastizität in Pyramidenzellen der Maus nach chronischer optogenetischer Aktivierung im vorderen cingulären Kortex (ACC). Wir beobachteten, dass sowohl die Morphologie der Dendriten als auch die synaptischen Proteine im Laufe von 48 Stunden nach der letzten Stimulation eine biphasische Modulation zeigten, ähnlich wie vom HSP-Modell vorhergesagt. In einer zweiten numerischen Studie zeigten wir, dass die modulatorischen Effekte von tDCS auf Lernen im wesentlichen von der Wechselbeziehung zwischen den Zellverbänden abhängen, welche durch Lernen und tDCS gemeinsam induziert werden. Diese Arbeit charakterisiert die Reaktionen der homöostatischen Strukturplastizität auf externe Stimulation mit rechnergestützter



Modellierung und dokumentierte ihren zeitlichen Verlauf in Mausexperimenten. Außerdem lieferten unsere numerischen Studien einen Rahmen, um scheinbar widersprüchliche Ergebnisse zu erklären, die in tDCS-Experimenten am Menschen beobachtet wurden. Unsere Mausexperimente deuteten darüber hinaus auf einen Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität des ACC, synaptischer Plastizität und depressivem Verhalten hin.