

Claudia Scheffzük

Dr. med.

Crosstalk in the Brain

Theta-coupled High Frequency Oscillations in the Neocortex of Mice

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Neuronale Oszillationen spielen eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung zellulärer Mechanismen sowie der Koordination strukturübergreifender Netzwerkaktivität im zentralen Nervensystem. Frühere Forschungsarbeiten beschäftigten sich dabei vorrangig mit der Phasenkopplung einzelner Neurone durch eine unterliegende Schwingung, während jüngst auch Interaktionsphänomene zwischen den Oszillationen selbst in den Fokus der Neurowissenschaften rückten. Besonders hervorzuheben ist dabei das sogenannte „Cross-frequency coupling“, welches eine Analyse des Zusammenspiels zwischen der Phase einer weitreichenden, langsamen Schwingung und der Amplitude einer lokal begrenzten, schnellen Oszillation beschreibt. Anhand der Ergebnisse aus kürzlich erschienenen Tierstudien lässt sich schließen, dass dieses „Phase-amplitude coupling“ eine Rolle im Arbeitsgedächtnis und Entscheidungsverhalten spielt. Während sich bisherige Untersuchungen vorrangig mit dem Verhältnis zwischen Theta- (4 – 12 Hz) und Gamma-Oszillationen (30 – 100 Hz) beschäftigen, wurde dem „Phase-amplitude coupling“ mit Frequenzen über 100 Hz kaum Beachtung geschenkt. Eines der bestevaluierten Beispiele für die Interaktion zwischen langsamen und schnellen Oszillationen sind die hippokampalen „Sharp wave-ripple“ Komplexe, welche hauptsächlich in Delta-dominierten Tiefschlafphasen oder dem inaktiven Wachzustand vorkommen. Für Theta-geprägte Vigilanzstadien, wie zum Beispiel dem aktiven Wachzustand oder REM-Schlaf, wurde ein solches Phänomen bisher jedoch nicht nachgewiesen. Entsprechend wurde das Hauptziel dieser Arbeit auf die detaillierte Analyse der Interaktion von Theta und Hochfrequenzoszillationen (120 – 160 Hz) gelegt. Die Aufmerksamkeit galt dabei dem Einfluss von verschiedenen Vigilanzstadien, insbesondere den Thetastadien. Da die bisher publizierten Studien außerdem deutliche Inkonsistenzen bezüglich der Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Gamma und Hochfrequenzoszillationen aufweisen, wurde ein weiteres Augenmerk auf die Differenzierung zwischen der Kopplung von Theta-Gamma einerseits, sowie Theta-Hochfrequenzoszillationen andererseits gelegt. Für die Experimente wurde mittels einer Aufnahmevorrichtung, dem Neurologger 2A, ein Elektrokortikogramm des Parietalkortex von C57BL/6-Mäusen aufgezeichnet. Separate Versuche konnten hierbei validieren, dass der Neurologger stabile Langzeitaufnahmen ermöglicht ohne dabei das Verhalten des Versuchstieres zu verändern. Die anschließende

Datenanalyse wurde jeweils für die drei Frequenzbänder Theta (4 – 12 Hz), Gamma (30 – 100 Hz) und Hochfrequenzoszillationen (120 – 160Hz) durchgeführt und ermöglichte die Beurteilung von Leistungsspektraldichte sowie dem Maß an „Cross-frequency coupling“. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass Theta gekoppelte Hochfrequenzoszillationen besonders prominent während des REM-Schlafs auftraten, obwohl die Leistungsdichte dieser Oszillationen deutlich höhere Werte während des aktiven Wachzustandes erbrachte. Eine Kopplung im aktiven Wachzustand und REM-Schlaf wurde ebenfalls für Theta und Gamma nachgewiesen, fiel jedoch wesentlich weniger intensiv aus. Darüber hinaus ergab die Analyse der Phasenpräferenz eine Kopplung der Hochfrequenzoszillationen zur absteigenden Flanke der Thetaschwingung, während Gamma bevorzugt auf den Thetapeak koppelte. Abschließend bestätigte die Differenzierung zwischen tonischem und phasischem REM-Schlaf die einzigartigen Charakteristika des „Cross-frequency coupling“ zwischen Theta und Hochfrequenzoszillationen.

Der zweite Teil dieser Dissertation zielte darauf ab, die unterliegenden Mechanismen der Theta-gekoppelten Hochfrequenzoszillationen im Detail zu untersuchen sowie Hinweise auf ihre funktionelle Bedeutung für Schlaf-assoziierte Gedächtnisvorgänge herauszuarbeiten. Da Theta-Oszillationen bekanntermaßen im Hippokampus generiert werden, wurde zunächst die funktionelle Beziehung zwischen dem hippokampalen Thetesignal und den kortikalen Hochfrequenzoszillationen untersucht. Dazu wurden sowohl deren Struktur-übergreifende Kopplung als auch die Kohärenz zwischen beiden Arealen analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten darauf hin, dass Theta-Oszillationen von der hippokampalen Formation direkt zum Kortex weitergeleitet werden (sog. „volume conductance“) während Hochfrequenzoszillationen lokal im Kortex generiert werden. Der nächste Schritt zur Untersuchung der unterliegenden Mechanismen von Theta-gekoppelten Hochfrequenzoszillationen umfasste die Exposition der Versuchstiere mit spezifischen Verhaltenstests. Da REM-Schlaf insbesondere mit der Prozessierung von Inhalten des Emotionsgedächtnisses assoziiert worden ist, wurden zwei Tests aus der Angstforschung herangezogen: der „Elevated Plus Maze“ und der „Novel Open Field“ Test. Zudem wurden sowohl der vorangehende als auch der nachfolgende REM-Schlaf analysiert. Überraschenderweise erbrachten diese Versuche keine Unterschiede hinsichtlich der Kopplungscharakteristika. Entsprechend dieser Beobachtung muss in Betracht gezogen werden, dass Theta-gekoppelte Hochfrequenzoszillationen eine andere, bisher noch unbekannt Rolle innerhalb kognitiver Prozesse spielen. Der letzte Teil der vorliegenden Arbeit greift diese Hypothese auf und bedient sich des GABA-Rezeptormodulators Diazepam, um die Wirkung von hemmenden Einflüssen auf die Kopplung zwischen Theta und Hochfrequenzoszillationen während unterschiedlicher Vigilanzstadien zu untersuchen. Auch in diesem Experiment blieb die Kopplungsstärke unbeeinträchtigt; die dabei beobachtete Verlangsamung der Kopplungsfrequenzen ist wahrscheinlich der globalen Frequenzerniedrigung zuzuschreiben.

Zusammenfassend konnte diese Dissertation zeigen, dass Theta-gekoppelte Hochfrequenzoszillationen eine eigenständige Entität darstellen und eine klare Abhängigkeit zu Vigilanzstadien aufweisen. Die unbeeinträchtigten Kopplungsmerkmale nach Exposition zu Verhaltenstests und pharmakologischen Substanzen werfen jedoch die Frage auf, ob dieser Rhythmus höhere kognitive Funktionen erfüllt oder eher für die zeitliche Koordination von komplexen Informationsinhalten zuständig sein könnte.