

Pia Maier
Dr. med.

Effekte von Oxytocin auf hippocampale Netzwerkoszillationen

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Die Ausbildung des deklarativen Gedächtnisses erfolgt im hippocampalen Neuronenverband als Prozess in zwei Stufen: Während ein Tier oder Mensch seine Umgebung erkundet, werden Neuroneneinheiten und Phasensequenzen ausgebildet (Enkodierung). Im Tiefschlaf und bei Immobilität werden diese Abfolgen neuronaler Aktivität wiederholt in beschleunigter Form durchlaufen (Gedächtniskonsolidierung). Als Korrelat auf elektrophysiologischer Ebene lassen sich in der ersten Stufe Theta-Gamma-Oszillationen und in der zweiten Stufe Sharp Wave-Ripple-Oszillationen in der Hippocampus-Formation ableiten.

Das Nonapeptid Oxytocin, im Hypothalamus gebildet, ist ein wichtiger Botenstoff im zentralen Nervensystem sowie in peripheren Organen. Sein Einfluss auf zahlreiche sozio-kognitive Prozesse konnte in beiden Geschlechtern gezeigt werden. Unter anderem wird davon ausgegangen, dass Oxytocin den Lernprozess und die Gedächtnisbildung moduliert.

Trotz dieser Annahmen wurde die Wirkung von Oxytocin auf die hippocampalen Netzwerk-muster, das elektrophysiologische Korrelat des Gedächtnisbildungsprozesses, bisher nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es daher, mithilfe des etablierten In-vitro-Modells der hippocampalen Netzwerkoszillationen spontane Sharp Wave-Ripple- und pharmakologisch induzierte Gamma-Oszillationen in den Regionen 1 und 3 des Cornu ammonis auf einen Effekt des Oxytocin-Rezeptor-Agonisten TGOT zu testen. Dies erfolgte mithilfe von Feldpotentialmessungen, intrazellulären Ableitungen mit sogenannten „scharfen Elektroden“ und elektrischen Stimulationen der Schaffer-Kollaterale.

Die Befunde zeigten für die Sharp Wave-Ripple-Oszillationen in allen Konzentrationen ab 1 nM eine potente Reduktion der Sharp Wave-Amplitude und der Ripple-Energie.

In der TGOT-Konzentration von 10 nM verminderten sich neben der Sharp Wave-Amplitude und der Ripple-Energie auch die Sharp Wave-Frequenz und die Anzahl der Ripple-Zyklen signifikant – sowohl in der Region 1 als auch der Region 3 des Cornu ammonis. Die Ripple-Frequenz zeigte in beiden Regionen keine relevante Veränderung.

Dabei veränderte TGOT auch die Signaltransmission von der Region 3 zur Region 1 des Cornu ammonis, sodass die korrespondierenden Sharp Wave-Ripple-Komplexe mit einer geringeren zeitlichen und räumlichen Kohärenz in den Regionen 1 und 3 des Cornu ammonis auftraten.

Im Gegensatz dazu reduzierte TGOT weder die Parameter der Carbachol- und Kainat-induzierten Gamma-Oszillationen (Amplitude, Frequenz, spektrale Leistungsdichte und Halbwertsbreite der Frequenzverteilung) noch die Signaltransmission zwischen den Regionen 1 und 3 des Cornu ammonis, die während Carbachol-induzierten Oszillationen untersucht wurde.

In weiterführenden Experimenten wurde der Effekt der Oxytocin-Rezeptor-Aktivierung auf die Sharp Wave-Ripple-Oszillationen näher betrachtet. Dabei zeigte sich, dass der Oxytocin-Rezeptor-Agonist die Präzision des Entladungsverhaltens erhöht, d. h. es wäre eine präzisere Kopplung der Einzelzellaktivitäten zu einer Phase des Ripple-Zyklus nachzuweisen. Zudem ließ sich in intrazellulären Ableitungen ein Anstieg des Eingangswiderstands und der Membran-

zeitkonstante für die Pyramidenzellen in der Region 1 des Cornu ammonis nachweisen, während diese Parameter in den Pyramidenzellen der Region 3 keine signifikante Veränderung aufwiesen. Die Membrankapazität, das Membranruhepotential und das Membranumkehrpotential blieben für die Pyramidenzellen in beiden Regionen unverändert.

Übereinstimmend mit den reduzierten Sharp Wave-Ripple-Parametern zeigten die Pyramidenzellen in beiden Regionen verminderte inhibitorische, exzitatorische und Gesamtleitwerte.

In einem abschließenden Experiment wurde die Wirkung des Oxytocin-Rezeptor-Agonisten TGOT auf die Erregbarkeit und synaptische Transmission im Neuronenverband untersucht.

Während der Sharp Wave-Ripple-Oszillationen verminderte sich die Amplitude des Summenaktionspotentials in der Region 1 des Cornu ammonis signifikant. Gleichzeitig blieben die Steigung des exzitatorischen postsynaptischen Feldpotentials in Region 1 sowie die Amplitude des ortho- und antidromen Summenaktionspotentials in Region 3 des Cornu ammonis stabil.

Die Befunde decken auf, dass Oxytocin einen grundlegend unterschiedlichen Effekt auf das hippocampale Netzwerk ausübt, indem es die Generierung und Propagation der Sharp Wave-Ripple-Oszillationen beeinflusst, aber Gamma-Oszillationen nicht einschränkt.

Die mehrheitlich passive Beeinflussung der intrinsischen Pyramidenzell-Eigenschaften deutet auf die Interneurone als Mediatoren des Netzwerkeffektes hin – übereinstimmend mit zellulären Messungen in der Hippocampus-Formation, die eine Zunahme der Entladungsrate von Parvalbumin-positiven Fast Spiking-Interneuronen aufzeigten. Die Aktivitätszunahme dieser Fast Spiking-Interneurone könnte über unterschiedliche Netzwerk-Mechanismen den beobachteten Effekt auf die Sharp Wave-Ripple-Oszillationen vermitteln – beispielsweise, indem die Erhöhung der tonischen Inhibition die Verminderung der phasischen Inhibition bedingt, die eine wichtige Voraussetzung für die Sharp Wave-Ripple-Entstehung darstellt.

Parvalbumin-positiven Fast Spiking-Interneuronen spricht man eine wichtige Rolle sowohl in der Generierung der Sharp Wave-Ripple- als auch der Gamma-Oszillationen zu. Die unterschiedliche Integration dieser Interneurone in die beiden Netzwerkmodelle kann den differenziellen Effekt von Oxytocin erklären. Während den Gamma-Oszillationen besitzen die der Fast Spiking-Interneurone eine höhere Aktionspotentialrate als während Sharp Wave-Ripple-Oszillationen. Das kann bedingen, dass die Aktivität dieser Interneurone durch Oxytocin nicht weiter gesteigert werden kann. Weiterhin können die zusätzlich aktiven Interneuronenklassen einen Oxytocin-induzierten Effekt auf die Parvalbumin-positiven Fast Spiking-Interneurone kompensieren.

Die Befunde zeigen auf, dass Oxytocin eine hochselektive Wirkung im hippocampalen Netzwerk besitzt. Die potente Reduktion der Sharp Wave-Ripple-Parameter und die Beeinflussung der Signaltransmission zwischen den Regionen 3 und 1 des Cornu ammonis machen einen hemmenden Einfluss auf den Prozess der Gedächtniskonsolidierung wahrscheinlich. In Analogie zu dieser Annahme suggeriert der ausbleibende Effekt auf die Gamma-Oszillationen, dass das Arbeitsgedächtnis durch Oxytocin nicht beeinflusst wird. Diese neuen Erkenntnisse der Oxytocin-Wirkung im Hippocampus werden mit hoher Wahrscheinlichkeit dazu beitragen, den Einfluss von Oxytocin im zentralen Nervensystem verständlicher zu machen.