

# **Oszillationen und Langzeitplastizität im visuellen Cortex der Ratte**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades Dr. rer. nat.

Fachbereich für Biologie, Chemie, Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt

von Valérie Wespata

aus Saint-Denis de la Réunion

2002

1. Gutachter: Prof. Dr. Randolph Menzel, Fachbereich Biologie, FU Berlin

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolf Singer, MPI für Hirnforschung, Frankfurt/M.

Datum der Disputation: 14.11.2002

*pour Karine,  
la plus grande des soeurs*



# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Oszillationen im Cortex**

## **1.2 Hebb'sche Plastizität**

## **1.3 Der visuelle Cortex der Ratte**

## **1.4 Cholinerge und noradrenerge Neuromodulation**

### 1.4.1 Acetylcholin

### 1.4.2 Noradrenalin

## **1.5 Fragestellung der Arbeit**

# **2 MATERIALIEN UND METHODEN**

## **2.1 Präparation der Hirnschnitte**

## **2.2 Ableitung**

### 2.2.1 Ableitkammer

### 2.2.2 Ableitelektroden

### 2.2.3 Patch-clamp Ableitung

### 2.2.4 Verbindung der Ableitelektrode zur Meßapparatur

## **2.3 Reizelektroden**

## **2.4 Meßaufbau, Vibrationsisolierung, Abschirmung, Erdung**

## **2.5 DIC Mikroskopie**

## **2.6 Charakterisierung von Schicht II/III Pyramidenzellen**

### 2.6.1 DAB-Markierung

### 2.6.2 Fluoreszenzmarkierung

## **2.7 Experimentelle Konfiguration**

## **2.8 Test-Stimulation**

## **2.9 Konditionierungsprotokolle**

### 2.9.1 Oszillationskonditionierung (OSZ-Konditionierung)

### 2.9.2 Kontroll-Oszillationen (ohne EPSPs)

### 2.9.3 AP-Konditionierung (ohne Oszillation)

## **2.10 Evaluierung der synaptischen Plastizität**

## **2.11 Pharmakologie**

# **3 ERGEBNISSE**

## **3.1 Oszillatorisch induzierte synaptische Plastizität in Standard-Ringer**

- 3.1.1 OSZ-Konditionierung induziert synaptische Plastizität
- 3.1.2 Phasenabhängigkeit (20 Hz Oszillation)
- 3.1.3 Phasenabhängigkeit (40 Hz Oszillation)

## **3.2 Cholinerge Neuromodulation oszillatorisch induzierter Plastizität**

- 3.2.1 Allgemeine Carbachol Effekte
- 3.2.2 Phasenabhängigkeit

## **3.3 Noradrenerge Neuromodulation oszillatorisch induzierter Plastizität**

- 3.3.1 Allgemeine Isoproterenol Effekte
- 3.3.2 Plastizität

## **3.4 Mechanismen**

- 3.4.1 Rolle von NMDA-Rezeptoren
- 3.4.2 Einfluß von cholinergen Rezeptoren
- 3.4.3 Kontroll-Oszillationen (ohne EPSPs)
- 3.4.4 AP-Konditionierung (ohne Oszillation)
- 3.4.5 Globale synaptische Regulierung

# **4 DISKUSSION**

## **4.1 Einschränkungen**

- 4.1.1 Wahl der Konditionierungsfrequenz
- 4.1.2 Keine synaptische Änderung?
- 4.1.3 Reversibilität synaptischer Modifikationen
- 4.1.4 Spezifität der Ergebnisse
- 4.1.5 Fehlende experimentelle Konfigurationen

## **4.2 NMDA-Rezeptoren und LTP**

## **4.3 Hebb'sche synaptische Modifikationen**

## **4.4 Lokale Spezifität der synaptischen Modifikationen**

## **4.5 Neuromodulation synaptischer Modifikationen**

- 4.5.1 Cholinerge Neuromodulation
- 4.5.2 Noradrenerge Neuromodulation

**4.6 Rolle der oszillatorischen Vm Modulation**

**5 ZUSAMMENFASSUNG**

**6 REFERENZEN**

**7 ABKÜRZUNGEN**

**8 DANKSAGUNG**

## 5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse belegen, daß Schicht II/III Pyramidenzellen während *gamma*-Oszillationen (20 Hz und 40 Hz) unterscheiden können, ob andere im Netzwerk oszillierende Zellen koinzident oder phasenversetzt feuern. Die synaptischen Verbindungen zwischen in Phase oszillierenden Zellen werden tendenziell verstärkt, während die Verbindungen zwischen versetzt oszillierenden Zellen abgeschwächt werden. Die Zeitfenster für die differenzielle Modifikation synaptischer Eingänge sind relativ zur Phase der postsynaptischen oszillatorischen  $V_m$  Modulation definiert.

Die Phasensensitivität Hebb'scher synaptischer Modifikationen hängt von der Aktivierbarkeit der NMDA-Rezeptoren ab, da diese die Voraussetzung für die LTP Induktion war. Zusätzlich wird die Phasensensitivität von neuromodulatorischen Faktoren beeinflusst. Während der Aktivierung cholinergischer Rezeptoren führt koinzidente Aktivität zur Verstärkung synaptischer Verbindungen und phasenversetzte Aktivität zu deren Abschwächung. Nach Blockade cholinergischer Rezeptoren oder während Aktivierung *beta*-adrenerger Rezeptoren läßt sich ausschließlich eine phasenunabhängige synaptische Depression induzieren.

Schließlich wurde die unterschwellige sinuswellenförmige  $V_m$ -Modulation der postsynaptischen Zelle als entscheidender Faktor für die Phasensensitivität synaptischer Modifikationen identifiziert.



*The present study reveals that layer II/III pyramidal cells, firing in a high oscillatory regime in the gamma-frequency range (20 Hz and 40 Hz) are able to discriminate between presynaptic cells oscillating in phase and presynaptic cells oscillating out of phase. Synaptic connections between cells oscillating in phase tend to be strengthened, whereas connections between out of phase oscillating cells get depressed. The time windows for this differential synaptic regulation are defined by the precise phase relation of incoming inputs to the oscillatory  $V_m$  modulation.*

*The phase angle sensitivity of Hebbian modifications depends on the activation of NMDA-receptors and is dramatically affected by neuromodulation. The activation of cholinergic receptors is a prerequisite for the bidirectional regulation of synaptic inputs, coincident activity leading to synaptic potentiation and phase-lagged activity to synaptic depression. Cholinergic receptor blockade and activation of beta-adrenergic receptors result in phase-insensitive synaptic depression.*

*Finally, the sinusoidal  $V_m$  modulation seems to play a crucial role for the phase angle sensitivity of Hebbian modifications.*

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Wolf Singer für die hervorragende Anleitung, die sehr angenehmen Arbeitsbedingungen und das große Maß an Vertrauen und Begeisterung, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Randolph Menzel für sein motivierendes Interesse an der Thematik und die Bereitschaft, die Arbeit zu begutachten.

Dr. Frank Tennigkeit danke ich für wegweisende Unterstützung und anregende Diskussionen.

Bei Dr. Klaus Stiefel bedanke ich mich für die exzellente Programmierung von Analyse-Routinen, für die freundschaftliche Hilfsbereitschaft und seine ansteckende gute Laune.

Renate Ruhl, Petra Janson, Miriam Duesmann und Selina Völsing danke ich für die ausgezeichnete technische Unterstützung und für herzliche Gespräche.

Den Mitarbeitern der elektronischen Werkstatt, der mechanischen Werkstatt und des Tierhauses danke ich für ihren kompetenten Beitrag.

Während der Verfassung der Arbeit haben mir viele Kollegen mit ihrer verständnisvollen und vertrauensvollen Art zur Seite gestanden, mir Mut zugesprochen und Begeisterung geschenkt. Denen gilt mein uneingeschränkter Dank. Insbesondere möchte ich Dr. Julia Biederlack, Dr. Johann Schelchshorn, Dr. Nicolas Flores-Herr, Dr. Matthias Stanke, Dr. Ellen Staedtler, Dr. Roberto Fiore und Dr. Manuela Wagner danken.

Meiner Freundin Ines Streu danke ich für die strenge Durchsicht der Arbeit und ihre große Liebe.

Meinen Eltern Marie-Claude und Hugues Pothin sowie meinem Ehemann Thomas Wespatat, die mich mit endloser Geduld unterstützt haben, bin ich tief dankbar.

## LEBENS LAUF

- 18.06.1972 Geboren in Sainte Clotilde, Ile de la Réunion als Kind von Hugues Pothin und Marie-Claude Pothin, geborene Boyer.
- 1978-1983 Grundschule, Ecole d'Application in Saint-Denis de la Réunion.
- 1983-1987 Gymnasium, Collège Juliette Dodu in Saint-Denis de la Réunion.
- 1987-1990 Gymnasium, Lycée Leconte de Lisle in Saint-Denis de la Réunion, Abschluß mit Abitur.
- 1991 privates Studium der deutschen Sprache an der Kasseler Sprachenschule.
- 1991-1997 Studium der Biologie an der Gesamthochschule-Universität Kassel.
- 1995 Diplom-Prüfung in Tierphysiologie (Hauptfach), Zoologie, Ökologie und Bodenkunde.
- 1996-1997 Diplomarbeit zum Thema: *Methode zur Untersuchung des Einflusses von ACE-Inhibitoren auf Summenpotentiale in Hippocampus-Slices der Ratte*. Die Arbeit wurde im Labor von Dr. Hock in der Abteilung Zentrale Pharma Forschung der Hoechst AG in Frankfurt am Main erstellt.
- 1997-2002 Doktorarbeit zum Thema: *Oszillationen und Langzeitplastizität im visuellen Cortex der Ratte*. Die Arbeit wurde im Labor von Prof. Dr. Singer am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main erstellt.