

Zusammenfassung der Dissertationsschrift von Dipl.Neurowiss. Marcus Jeschke

Der Beitrag horizontaler, intrakortikaler Verbindungen zu lerninduzierten Gamma Oszillationen

Eine der auffallendsten Eigenschaften normaler Hirntätigkeit sind Oszillationen. Dabei sind Oszillationen der neuronalen Aktivität im Gehirn Ausdruck einer Aktivitätskoordination innerhalb von Neuronennetzwerken. Oszillatorische Aktivitäten können Frequenzen vom "Sub-Hertz-Bereich" bis hin zu mehreren hundert Hertz aufweisen. Oszillationen lassen sich auf der Ebene einzelner Nervenzellen bis hin zu elektroenzephalografischen Ableitungen nachweisen. Seit den späten 1980er Jahren sind kortikale Gammaoszillationen (im Frequenzbereich von etwa 30 -90 Hz) verstärkt in den Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung gerückt, da diese besonders während kognitiver Verarbeitung beobachtet werden. Zum Beispiel werden Gammaoszillationen durch Aufmerksamkeit, Gedächtnisprozesse oder Objektformation moduliert. Während Gedächtnisaufgaben treten Gammaoszillationen auf, wenn ein präsentierter Stimulus bekannt ist. Hingegen führen unbekannte Stimuli zu deutlich geringeren Gammaoszillationen. Eine bedeutende Beobachtung hierbei war, dass Gammaoszillationen über grössere Distanzen im Kortex hinweg synchronisiert auftreten können. Der Mechanismus der Synchronisation ist hierbei jedoch nicht vollkommen verstanden. Bisher wurde in theoretischen Studien gezeigt, dass rein lokale Verbindungen zwischen kortikalen Modulen ausreichen, um Gammaoszillationen über grössere Distanzen zu synchronisieren. Funktional wäre eine Synchronisation vor allem dann hilfreich, wenn unterschiedliche Stimuli verglichen werden müssten, die jedoch an verschiedenen Orten im Kortex Aktivität auslösen. Um solch eine Situation zu erzeugen, verwendete die vorliegende Dissertation frequenz-modulierte Stimuli mit verschiedenen Frequenzanteilen die in unterschiedlichen Bereichen der tonotopen

Karte des auditorischen Kortex zu Aktivitätsfoki führen. Insgesamt wurden in der vorliegenden Dissertation 2 Hypothesen verfolgt. Zum einen wurde die Idee untersucht, ob Stimuli mit einer höheren Ähnlichkeit zu einem im Gedächtnis gespeicherten Objekt zu stärkeren Gammaoszillationen führen als weniger ähnliche. Zum zweiten wurde getestet, in wie weit die Koordination von Gammaoszillationen über intrakortikale, horizontale Verbindungen getragen wird. In Verhaltensexperimenten wurden Tiere darauf trainiert, verschiedene frequenz-modulierte Stimuli voneinander zu unterscheiden. Hierbei wurde ein Stimulus als Zielstimulus ausgewählt. Um verschiedene Grade der Ähnlichkeit mit diesem zu erzeugen wurden frequenz-modulierte Stimuli anhand zweier Stimulusdimensionen, nämlich "spektraler Inhalt" und "Modulationsrichtung", variiert. In der Tat liess sich beobachten, dass die Ähnlichkeit eines Stimulus die Stärke der Gammabandantwort bedingt. In weiteren Experimenten wurde eine Methode entwickelt, die Aktivität horizontaler Verbindungen zu beobachten. Die Methode selbst beruht hierbei auf der sogenannten Strom-Quellen-Dichte Analyse. Im Gegensatz zu bisher etablierten Verfahren hat die neue Methode den Vorteil, dass die horizontalen Verbindungen hierbei selbst nicht manipuliert werden müssen. Auf Grundlage dieser Methode konnte gezeigt werden, dass Stimuli, welche hauptsächlich zu Aktivierungen in einem größeren räumlichen Abstand zum Ableitort führen, dennoch über intrakortikale, horizontale Verbindungen Information an andere Orte im Kortex senden. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Unterbrechung horizontaler Verbindungen zur Reduktion kortikaler Gammaoszillationen führt. Im Gegensatz zu lokal generierten Gammaoszillationen wies die Amplitude auf horizontalen Verbindungen beruhender Gammaoszillationen keine Stimulusabhängigkeit auf. Damit könnten diese ideal geeignet sein, globale rhythmische Inhibition bereit zu stellen, wie in einigen Modellierungsstudien zu Aufmerksamkeit und Stimuluskompetition gefordert wurde. In Verhaltenssituationen könnte die Inhibition dann genutzt werden, um die Aktivität nicht relevanter Stimuli zugunsten relevanter Reize zu unterdrücken.

Die Inhibition wäre damit abhängig vom Ausmaß der Überlappung der durch die verschiedenen Stimuli aktivierten Neuronenpopulationen. Dem Zielstimulus ähnliche Reize würden somit weniger suprimiert und führten damit, wie beobachtet, zu stärkeren Gammaoszillation. Zusammengefasst zeigen die Daten dieser Dissertation, dass intrakortikale, horizontale Verbindungen eine Schlüsselstelle in der Generierung und Koordination kortikaler Gammaoszillationen einnehmen.

Summary of the doctoral thesis of Dipl.Neurowiss. Marcus Jeschke

The contribution of horizontal, intracortical connections to learning-induced gamma oscillations

Since the late 1980s cortical gamma oscillations (from roughly 30 - 90 Hz) have been of particular interest because of their relation to a wide range of cognitive processes. For example, gamma oscillations are modulated by attention, memory or object formation. During memory tasks gamma oscillations occur when a presented stimulus is familiar and are much weaker when a stimulus is novel. Importantly, during these tasks gamma oscillations can be synchronized over large distances. The mechanism of synchronization, however, is not fully understood. This thesis followed the idea that higher similarity of a stimulus with an item stored in memory leads to stronger gamma oscillations and that the coordination of gamma oscillations across space is then carried by intracortical, horizontal connections. In learning experiments, animals were trained to discriminate frequency-modulated tones. To create different grades of similarity, frequency-modulated tones were varied with respect to two stimulus dimensions, viz. "spectral content" and "modulation direction". We found that indeed the similarity of a stimulus with a target leads to a graded gamma band response. Additionally, we developed a new method to observe the activity of horizontal connections based on one dimensional current source density analysis. Based on this method, we were able to show that stimuli which lead to a focus of activation at some distance to the recording site spreads activity across cortical space via long range, horizontal connections. Furthermore, surgical cutting of horizontal connections lead to reduced cortical gamma activity. Taken together, our data suggest that intracortical, horizontal connections are a key component of cortical gamma oscillations.