

Nederlandse samenvatting:

Cholinerge modulatie van de mediale prefrontale cortex

Onze hersenen worden voortdurend door allerlei prikkels gestimuleerd. Om er voor te zorgen dat we de informatie verwerken die voor ons belangrijk is en andere prikkels negeren, is een goede aandacht belangrijk. Een voorbeeld hiervan is te vinden bij het besturen van een auto. Op het moment dat we achter het stuur zitten, kunnen we gelukkig onze aandacht bij de weg houden en attent reageren op mogelijk bedreigende situaties. Aan de andere kant zorgt dit er wel voor dat het lastig kan zijn om een gesprek te volgen. Voor de andere personen in de auto is de situatie echter andersom: ze hebben de volle aandacht voor het gesprek en andere zaken, maar missen wat er op de weg gebeurt. Dit lijkt misschien triviaal maar voor de hersenen is dit allerm minst het geval. De prikkels die binnen komen zijn in beide gevallen hetzelfde. Toch zorgt het brein ervoor dat in het ene geval de situatie op de weg en in het andere geval het gesprek verwerkt wordt.

Naast deze rol van aandacht in het selecteren van prikkels is het ook van groot belang dat we onze aandacht ergens op vast kunnen houden. Dit aspect van aandacht is belangrijk bij het besturen van een voertuig maar ook bijvoorbeeld bij het volgen van een college. We missen voortdurend dingen die om ons heen gebeuren en helaas kan dit ook het geval zijn voor dingen die van belang zijn en waar we onze aandacht op willen richten. Het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift is bedoeld om er achter te komen hoe onze hersenen er voor zorgen dat wij onze aandacht ergens bij kunnen houden.

Een hersengebied dat van groot belang is voor het vasthouden van aandacht is de mediale prefrontale cortex (mPFC). Schade aan dit gebied kan resulteren in een afname van het vermogen om onze aandacht ergens bij te houden. Tijdens taken die veel aandacht vergen wordt er een signaalstof, namelijk acetylcholine, afgegeven in dit hersengebied. Deze signaalstof wordt door een kleine hoeveelheid cellen aangemaakt en door de hele hersenen vrijgelaten. Er is echter vrij weinig bekend over wat deze stof precies doet. Deze stof kan binden aan twee groepen receptoren, namelijk nicotine en muscarine receptoren, en hiermee informatie overdragen. In een groot gedeelte van het onderzoek hebben we ons gericht op de effecten van het binden van acetylcholine aan één van deze twee receptoren, namelijk de nicotine receptoren. Wij hebben ons gericht op nicotine receptoren omdat er aanwijzingen zijn dat dit type receptor van groot belang is voor aandacht.

De mPFC is, net als het grootste gedeelte van de hersenen, opgebouwd uit twee soorten hersencellen (neuronen). Neuronen kunnen gezien worden als microchips in een computer. Ze voeren berekeningen uit en communiceren met elkaar door middel van elektrische en chemische signalen. Netwerken van hersencellen zorgen er voor dat wij waar kunnen nemen, praten, nadenken, onthouden, en handelen. Deze twee soorten hersencellen in de mPFC hebben een tegenover gesteld effect. Pyramidaal neuron activeren andere neuron door middel van de signaalstof glutamaat. Interneuronen daarentegen remmen elkaar via de stof GABA. De balans tussen deze twee processen (activatie en inhibitie) is de basis van de informatie verwerking in ons brein. Naast glutamaat en GABA wordt de mPFC door andere stoffen, zoals acetylcholine, beïnvloedt. Deze stoffen worden neuromodulators genoemd omdat ze de informatieverwerking in de lokale circuits moduleren. Met ons onderzoek hebben we geprobeerd om inzicht te krijgen in de manier waarop acetylcholine de informatie verwerking beïnvloedt. We hebben dit gedaan door de receptoren voor acetylcholine te beïnvloeden en het effect op gedrag en hersenactiviteit te meten. Verder hebben we gekeken naar de bron van de acetylcholine. In de rest van deze samenvatting ga ik in op de resultaten van

deze studies.

Wanneer acetylcholine vrijgelaten wordt in de mPFC kan het binden aan verschillende receptoren. Hierdoor kunnen lokale processen beïnvloed worden. De signaaloverdracht is dus afhankelijk van receptoren waaraan acetylcholine kan binden. Als eerste hebben we onderzocht welke nicotine receptoren precies belangrijk zijn voor aandacht. Om de rol van de verschillende nicotine receptoren te onderzoeken, hebben we gewone muizen en muizen die bepaalde receptoren missen vergeleken in een aandachtstaak. Hiermee hebben we bepaald dat één specifieke receptor cruciaal is. Zonder deze receptor misten de muizen veel meer stimuli. Als we vervolgens de receptor weer terug plaatsten in de mPFC was het gedrag weer normaal. Hiermee konden we aantonen dat deze receptor, specifiek in de mPFC, nodig is voor aandacht. Dit onderzoek wordt beschreven in hoofdstuk 2.

De volgende stap in ons onderzoek was om te bepalen wat het gevolg is van het binden van acetylcholine aan deze receptoren. Dit hebben we gedaan in hersenplakjes die in leven worden gehouden en waar we de activiteit van kunnen bepalen als we acetylcholine toedienen. We hebben de effecten bepaald op verschillende celtypen en lagen in het netwerk van de mPFC en we hebben onderzocht wat het netto effect van het stimuleren van al deze celtypen is. Het resultaat van dit onderzoek staat beschreven in hoofdstuk 3.

Daarna hebben we het effect van toediening van nicotine op deze hersenprocessen bestudeerd. Ons lichaam maakt zelf geen nicotine aan en stimuleert nicotine receptoren alleen via acetylcholine. Veel mensen dienen zichzelf echter nicotine toe door te roken. Hierdoor worden de nicotine receptoren dus niet meer alleen gestimuleerd door acetylcholine, maar ook door nicotine. Nicotine heeft echter niet alleen het vermogen om de receptoren te stimuleren maar ook om ze te blokkeren en het effect van acetylcholine te verminderen. Dit onderzoek richtte zich daarom op de vragen: wat doet nicotine met het netwerk? En, verandert nicotine het effect van acetylcholine? Deze studie heeft een complex beeld naar voren gebracht waarin nicotine het netwerk enigszins stimuleert maar het effect van acetylcholine voornamelijk blokkeert. Deze effecten hangen echter sterk af van het type neuron waarnaar gekeken wordt, de lokatie van de neuronen en het type nicotine receptor.

Ten slotte hebben we gekeken naar de bron van acetylcholine. Het gehele brein wordt van acetylcholine voorzien door cellen in het basale voorbrein maar het was onbekend welke cellen in het basale voorbrein de mPFC van acetylcholine voorzien. In het onderzoek dat beschreven wordt in het laatste hoofdstuk hebben wij dit onderzocht. Verder hebben we bepaald hoe specifiek de acetylcholine voorziening is. Anders gezegd wilden we weten of de cellen naar het gehele brein projecteren of dat deze projecties specifiek zijn. Wij hebben dit gedaan door kleine groepjes met cellen in het basale voorbrein te dwingen om fluorescente eiwitten aan te maken. Vervolgens hebben we gekeken waar de fluorescente uitlopers van deze cellen te vinden zijn. Met dit onderzoek hebben we aangetoond dat cellen in het hele basale voorbrein acetylcholine naar de mPFC sturen maar dat verschillende gebieden in het basale voorbrein hun uitlopers naar verschillende gebieden in de mPFC sturen. Verder hebben we gevonden dat er twee soorten projecties van acetylcholine naar de prefrontale cortex zijn.

Met het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben we geprobeerd een bijdrage te leveren aan het begrijpen van de hersenprocessen die ervoor zorgen dat we onze aandacht ergens op vast kunnen houden. Onze hoop is dat als we begrijpen wat de rol van acetylcholine en de receptoren voor deze signaalstof precies is, we ziektes waarbij aandacht ernstig is aangedaan uiteindelijk kunnen behandelen. Aandachtsproblemen zijn niet alleen een

symptoom van ADHD maar ook bijvoorbeeld van schizofrenie en verschillende vormen van dementie. Bij deze ziektes zijn er ook problemen in het acetylcholine systeem gevonden en recente studies tonen aan dat stoffen die aan nicotine receptoren kunnen binden de cognitieve vermogens van mensen met deze aandoeningen kunnen vergroten. Een probleem is echter dat nicotine zeer verslavend is en dat nicotine receptoren bij ontzettend veel processen betrokken zijn. Om deze redenen is het dus van groot belang om de rol van de verschillende type receptoren en de hersenprocessen waarbij deze een rol spelen te begrijpen. Met dit onderzoek hebben we geprobeerd bij te dragen aan het vergroten van onze kennis over de manier waarop acetylcholine de mPFC moduleert.