

# Nederlandse Samenvatting

Zenuwcellen (neuronen) spelen een belangrijke rol in de informatie verwerking in de hersenen. Daar waar hun uitlopers (axonen en dendrieten) dicht bij elkaar komen, kunnen verbindingen ontstaan (synapsen). Via deze synapsen zijn zenuwcellen verbonden tot grote neuronale netwerken. Zenuwcellen in netwerken communiceren met elkaar door middel van elektrische signalen (actiepotentialen), en deze uitwisseling van elektrische signalen via synapsen vormt de basis van cognitie. Met name de patronen van elektrische activiteit (in tijd en ruimte) karakteriseren datgene wat we met onze hersenen doen, zoals denken, leren, herinneren, praten. Gedurende zulke activiteitspatronen zijn meerdere zenuwcellen gelijktijdig actief. Deze synchroniciteit is een kenmerkend aspect van hersenactiviteit. Doordat groepen neuronen niet continue actief zijn, zal de gemiddelde elektrische activiteit variëren in sterkte, hetgeen zich uit in oscillaties.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift, heeft zich gericht op het ontstaan van synchrone activiteit in neuronale netwerken, en de vraag hoe oscillaties voortkomen uit de elementaire eigenschappen van neuronen en hun onderlinge verbindingen.

Het elektrische gedrag van zenuwcellen wordt bepaald door de eigenschappen van hun celmembraan. Door de uitwisseling van ionen ontstaat een potentiaal verschil over het celmembraan. Een kortstondige opening van ionkanalen in het membraan heeft een uitwisseling van ionen tot gevolg, resulterend in een kortstondig elektrisch signaal. Afhankelijk van het type ionkanaal kan de membraanpotential verhoogd of verlaagd worden. Welk type ionkanaal wordt geopend hangt af van het presynaptische neuron (de zenuwcel die een elektrisch signaal aanbiedt aan de synaps). Een exciterende zenuwcel zal een andere cel tot activiteit stimuleren, terwijl een inhiberende zenuwcel een andere cel in haar activiteit zal afremmen.

Een belangrijke motivatie voor het onderzoek waren vragen voortkomend uit experimenten aan hersenplakjes. In deze experimenten werd elektrische activiteit gemeten in hersenplakjes van de prefrontale cortex (PFC) en de hippocampus van de rat.

Het onderzoek heeft zich gericht op drie onderdelen. Ten eerste de vraag hoe oscillaties in elektrische activiteit in neuronale netwerken ontstaan als gevolg van de wisselwerking tussen populaties van exciterende en inhiberende neuronen, en met name door welke mechanismen de amplitude van deze oscillaties kan fluctueren in de tijd. Ten tweede de vraag wat de invloed is van een specifiek ionkanaal op oscillaties in netwerk activiteit. Ten derde de vraag wat voor gedrag ontstaat als twee oscillerende netwerken, beide samengesteld uit een populatie van exciterende en inhiberende neuronen en oscillerend met verschillende frequenties, met elkaar verbonden worden. Het onderzoek is uitgevoerd via een computationele aanpak. Dat wil zeggen dat de zenuwcellen en de netwerken werden bestudeerd door middel van computer simulatie modellen. Het voordeel hiervan is dat het elektrische gedrag van de neuronen en hun netwerken tot in detail bestudeerd kan worden.

In hoofdstuk 2 wordt getoond hoe oscillaties kunnen ontstaan in een netwerk van exciterende en inhiberende neuronen welke gestimuleerd worden door externe actiepotentialen en/of extra elektrische stromen. Oscillaties ontstaan doordat gestimuleerde exciterende neuronen de inhiberende neuronen activeren die op hun beurt de exciterende neuronen inhiberen en stilleggen. Na het herstel van de membraanpotentialen worden de exciterende neuronen weer actief en herhaalt dit proces zich. De amplitude van de oscillatie wordt bepaald door de mate van synchroon vuren van de cellen. Aangetoond is hoe variaties hierin leiden tot fluctuaties in de oscillatie amplitude, en hoe de afwisseling tussen

perioden van hoge en lage synchroniciteit (amplitude) afhankelijk is van de externe stimulatie door actiepotentialen en extra elektrische stromen. Deze afhankelijkheid bleek goed overeen te komen met de experimenteel gevonden afhankelijkheid in hersenplakjes die in-vitro gestimuleerd werden door de neuromodulator carbachol (CCh).

In hoofdstuk 3 is aandacht besteed aan resonantie verschijnselen in de fluctuaties van de membraanpotentialen als gevolg van het h-ionkanaal. Dit kanaal wordt na hyperpolarisatie geactiveerd en levert met een eigen stroom een bijdrage aan de ion stromen door het membraan. De aanwezigheid van het h-ionkanaal in het membraan heeft tot gevolg dat fluctuaties in de membraanpotentialen afhankelijk worden van de stimulatie frequentie. Wanneer deze fluctuaties uitstijgen boven de drempelwaarde van de cel zal deze actiepotentialen gaan genereren (vuren). Aangevoerd werd dat de activatie van het h-ion kanaal in excitatoire cellen een verkorting van de gehyperpolariseerde toestand tot gevolg heeft, alsmede een meer gedepolariseerde evenwichtstoestand van het membraan. Hierdoor wordt de kans op vuren na een stille periode verhoogd. Tevens wordt de synchroniciteit tussen neuronen verstoord, met als gevolg verlies van ritme in de activiteit van het netwerk. Dit betekent dat het h-ionkanaal niet alleen de dynamiek van de membraanpotentialen beïnvloedt, maar tevens de synchrone activiteit in neuronale netwerken verstoort.

In hoofdstuk 4 is het onderzoek beschreven naar de koppeling van twee netwerken, die ieder op zich oscilleren met een verschillende eigen frequentie. We hebben ons beperkt tot een één-richting koppeling, waarbij één van de twee netwerken (bron netwerk) haar actiepotentialen stuurt naar het andere netwerk (target netwerk). De vraag was hoe het elektrische gedrag van het target netwerk beïnvloed werd. Hiertoe zijn op een systematische wijze de aard en de sterkte van de verbindingen tussen beide netwerken gevarieerd en het elektrische gedrag in het target netwerk gekwantificeerd. Bij sterke verbindingen bleek het bron netwerk in staat haar ritme op te leggen aan het target netwerk. Dit bleek vooral effectief wanneer het bron netwerk oscilleerde met een lage frequentie en het target netwerk met een hoge frequentie. Bij zwakkere netwerk verbindingen bleken in het target netwerk meerdere frequenties naast elkaar te kunnen voorkomen. Deze bevinding was belangrijk vanwege gelijksoortige experimentele waarnemingen. De prefrontale cortex van ratten kan twee verschillende oscillatie frequenties alternerend tot uitdrukking brengen, of oscilleren met één enkele frequentie maar met afwisselende perioden van hoge en lage amplitude.

Samenvattend laat ons onderzoek zien hoe een rijk repertoire van oscillatie patronen kan ontstaan uit de elementaire eigenschappen van zenuwcellen die synaptisch met elkaar verbonden zijn in neuronale netwerken. Onze resultaten geven inzicht in en bieden mogelijke verklaringen voor experimentele waarnemingen van de oscillatoire elektrische activiteit in de hersenen.

We hopen dat onze resultaten bij zullen dragen aan het onderzoek naar onze hersenen als informatie verwerkend orgaan.