

VU Research Portal

Modulation and Plasticity of Rhythm-Generating Networks

Koch, H.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Koch, H. (2015). *Modulation and Plasticity of Rhythm-Generating Networks*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op het begrijpen van plasticiteit en flexibiliteit van hersencellen die georganiseerd zijn in ritme genererende netwerken. Ritmische hersenactiviteit is een kenmerk van veel functies van het centraal zenuwstelsel, zowel in gezondheid als in ziekte. De normale activiteit loopt uiteen van nogal complexe oscillaties in de neocortex, die betrokken zijn bij geheugen opslag en informatieverwerking, tot ritmisch ontladende netwerken in de hersenstam en ruggemerg, die betrokken zijn bij het reguleren van beweging. Veel ritmische netwerken betreffen centrale patroon generatoren (CPG) om ritmische activiteit te produceren die de basis vormen voor motorische output. Een voorbeeld daarvan is het neuronale netwerk in insecten dat de alternerende bewegingen van de ledematen verzorgt. In zoogdieren spelen CPGs een rol bij de ritmische motor output, zoals bijvoorbeeld bij de centrale regulatie van ademhaling. Een belangrijk deel van het respiratoir netwerk is het PreBötzinger Complex (PreBötC). Ademhalen is essentieel voor het overleven en is daarom evolutionair geconserveerd en sterk gereguleerd. Tegelijkertijd is ademhaling zeer flexibel en kan het zich snel aanpassen aan veranderingen in metabolische vraag (O_2 , CO_2 en pH) en gedrag (bijvoorbeeld tijdens spreken of zingen). De PreBötC is belangrijk voor het genereren van ademhalingsactiviteiten in zoogdieren, en is ook geïdentificeerd in de menselijke hersenstam. Gelegen in de ventrolaterale medulla, vormt een kern van enkele honderden neuronen de PreBötC. Het bestaat uit excitatoire glutamaterge neuronen die de neurokine type1 receptor en somatostatine tot expressie brengen en verschillende inhibitorische neuronen.

In hoofdstuk 1 van dit proefschrift leg ik de uitgebreide kennis die we hebben over de componenten van het respiratoir netwerk uit (hier bouwstenen genoemd). Het hoofdstuk vat een breed spectrum van informatie samen, voortkomend uit onderzoek van de afgelopen decennia, om de lezer van een achtergrond te voorzien voor hoofdstuk 2 en 3. Hoofdstuk 1 benadrukt het concept dat combinaties van synaptische connectiviteit en intrinsieke eigenschappen van cellen in ogenschouw genomen moeten worden als essentiële bouwstenen van deze neuronale netwerken om de benodigde stabiliteit en flexibiliteit mogelijk te maken. Het laat ook zien dat een geïsoleerd PreBötC netwerk drie verschillende patronen kan genereren, die 'fictive eupnea' (gerelateerd aan normale ademhalingsactiviteit), 'fictive sighs' (vergrootte ademhalingen) en 'fictive gasping' (naar lucht happen) worden genoemd.

In hoofdstuk 2 onderzoek ik de vraag of verschillende voltage-geactiveerde calcium kanalen nodig zijn om eupnea, sighs, en gasping te genereren door gebruik te maken van in vivo en in vitro experimenten in muizen die de $\alpha 1$ subunit van het P/Q-type calcium kanaal (Cacn1A) missen. Wij vonden dat de muizen grote ademhalingsproblemen hadden, met verminderd aantal sighs en een lagere respiratoire frequentie. De effecten werden uitgesproken gedurende postnatale ontwikkeling, uiteindelijk uitmondend in vroege mortaliteit. In gedetailleerde in vitro experimenten in hersenstampkjes, bestudeerden we de mechanismen die ten grondslag liggen aan de ademhalingsproblemen en vonden een afname in excitatoire synaptische transmissie tussen PreBötC neuronen. We laten zien dat voor een deel andere calcium kanalen de taak overnemen om de netwerk activiteit gaande te houden. De synaptische transmissie defecten in de PreBötC kunnen verklaren waarom de muizen ademhalingsproblemen hebben.

In hoofdstuk 3 en 4 heb ik onderzocht welke de effecten van het inflammatoire molecuul prostaglanine E2 (PGE2) op respiratoire en corticale activiteit heeft. PGE2 is een van de belangrijkste metabole producten van het enzym cyclooxygenase-2 (COX-2), een induceerbaar enzym dat wordt gereguleerd door neuronale activiteit en toeneemt na inflammatie of hypoxia.

In de experimenten beschreven in hoofdstuk 3 laten we zien dat PGE2 injecties in de PreBötC de ademhalingsactiviteit van dieren veranderde. Lage concentraties van PGE2 leiden tot meer sighs, terwijl eupnea niet veranderde. Alleen injecties van hoge concentraties PGE2 veranderde de frequentie van eupnea. Farmacologische experimenten in de hersenstampkjes met de PreBötC lieten zien dat dit effect gemiddeld kon worden door stromen in PreBötC neuronen die intrinsieke 'bursting' eigenschappen hadden.

In hoofdstuk 4 onderzocht ik de korte en lange termijn consequenties van blootstelling aan PGE2 in organotypische kweken van hersenplakjes van de neocortex. Een korte blootstelling aan PGE2 veroorzaakte een remming van netwerk activiteit door vermindering van postsynaptische excitatoire synaptische transmissie. Lange termijn blootstelling (48 uur) leidde, in tegenstelling, tot een overmatig exciteerbaar netwerk door een toename van presynaptische excitatoire transmissie. Bovendien vonden we dat dit homeostatisch mechanisme anders is dan homeostatische plasticiteit die eerder beschreven is voor corticale neuronen (het opschalen van postsynaptische glutamaat receptoren). Chronische of herhaalde activatie van homeostatische plasticiteit in corticale netwerken zou een belangrijke rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van post-traumatische epilepsie.

Samenvattend: ik heb in dit proefschrift de plasticiteit, de herconfiguratie en modulatie van ritme-genererende netwerken onderzocht. De gegevens in de experimentele hoofdstukken laten een diversiteit aan mechanismen zien die voor de stabiliteit van de functie kunnen zorgen, maar die zich nog steeds kunnen aanpassen aan uitdagende omstandigheden. In hoofdstuk 5 laat ik verdere voorbeelden zien van neuronale netwerken in vertebrate en invertebrate diersoorten die verschillende concepten en regels illustreren die universeel zouden kunnen zijn voor dergelijke netwerken.