

# VU Research Portal

## Information processing and storage by the human pyramidal neuron

Verhoog, M.B.

2016

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Verhoog, M. B. (2016). *Information processing and storage by the human pyramidal neuron*.

### **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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Onze intelligentie wordt doorgaans gezien als hetgeen wat ons mensen onderscheidt van andere dieren en wat ons mens-zijn definieert. Waar onze cognitieve vermogens vandaan komen blijft echter een van de grote vragen in de neurowetenschap. Vaak worden zij toegeschreven aan ons grote brein en de enorme hoeveelheid hersencellen, maar eigenlijk zijn er weinig anatomische aspecten van ons brein te noemen waarin wij werkelijk zo uniek zijn in vergelijking met andere dieren. De vraag is dus of onze intelligentie wellicht niet alleen uit een verschil in kwantiteit komt, maar ook een verschil in kwaliteit. Uiteindelijk worden al onze hersenfuncties ondersteund door hersencellen die met elektrische signaaltjes informatie uitwisselen in complex georganiseerde circuits. Zouden er op dit niveau wellicht eigenschappen aan te wijzen zijn die onze intelligentie kunnen verklaren?

Op dit moment is er maar weinig bekend over de elektrische eigenschappen van de hersencellen in ons brein. De reden hiervoor is dat om deze te onderzoeken men levend hersenmateriaal nodig heeft en dat is niet vaak voor handen. Gevolg is dat bijna al onze kennis over hoe hersencellen informatie verwerken en opslaan komt uit studies naar de hersenen van proefdieren, doorgaans ratten en muizen van een paar weken oud. Willen wij ons brein ooit helemaal begrijpen dan zullen we moeten toetsen in hoeverre de kennis opgedaan over het knaagdierenbrein van toepassing is op het onze. Ons laboratorium is een van de weinigen ter wereld met de kans dit te doen; zo nu en dan wordt er bij de neurochirurgie afdeling van het VU Medisch Centrum een stukje hersenweefsel weggesneden bij patiënten en dit weefsel kan, nadat het in dunne plakjes is gesneden, zo'n 12 uur in leven worden gehouden. Zo kunnen wij metingen doen aan levende menselijke hersencellen en hun elektrische eigenschappen eindelijk in detail bestuderen. Dit proefschrift presenteert het resultaat van 6 jaar onderzoek naar menselijke hersencellen dat met deze methode werd mogelijk gemaakt.

We beginnen met een heel basale vraag; hoe zien menselijke hersencellen er uit? Hersencellen hebben vanuit hun cellichaam grote uitlopers, de z.g. dendrieten, die functioneren als de ontvangstantennes van de cel. Hier komt informatie binnen van andere cellen via gespecialiseerde structuren die synapsen worden genoemd, die optreden waar de ene cel contact maakt met de ander. De dendrieten geven met hun vele vertakkingen de hersencel het karakteristieke uiterlijk van een ontwortelde boom, zoals ook op de voorkant van dit proefschrift is te zien. Verassend genoeg is er na meer dan 100 jaar neurowetenschap nog steeds geen duidelijk beeld van hoe deze er nu volledig uitzien. Het visualiseren van hersencellen in post-mortem materiaal gebeurt doorgaans in microscopisch dunne plakjes, veel dunner dan de spanwijdte van een hersencel, en geeft dus zelden een beeld van de complete dendritische 'boom'. Ons preparaat laat cellen veel meer intact en zo hebben wij bijna honderd digitale 3D reconstructies weten te maken van haast complete menselijke hersencellen. Deze lieten zien dat menselijke hersencellen ongeveer drie keer zo groot zijn als die van een muis en zelfs andere apen soorten. Met hun veel grotere dendritische boom kunnen menselijke hersencellen dus veel meer informatie ontvangen dan de hersencellen van een muis.

Vervolgens hebben we bestudeerd hoe menselijke hersencellen met elkaar communiceren. Door twee cellen tegelijk te meten met een electrode, kon onderzocht worden hoe efficiënt informatie van de ene naar de andere cel via de synaps kon worden overgedragen. In veel aspecten bleken mensen- en muizensynapsen vergelijkbare fysiologische eigenschappen te hebben, maar er was ook een belangrijk verschil. Synapsen raken bij herhaalde activiteit steeds verder uitgeput, maar het bleek dat menselijke synapsen zeer snel bijkomen hiervan. Met dit vergrootte uithoudingsvermogen kan een menselijke synaps in een korte tijd veel meer informatie doorgeven dan die van een muis.

De 'informatie' die cellen uitwisselen neemt de vorm aan van een klein stroom signaaltje. Het cellichaam is de plek waar al deze inkomende signaaltjes bij elkaar worden opgeteld en waar een beslissing gemaakt wordt of er iets moet worden doorgegeven aan andere cellen. Dit gebeurt wanneer de stroompjes bij elkaar optellen tot een bepaalde drempelwaarde, waarna een actiepotentiaal optreedt. Dit is een soort kettingreactie waarbij er een grote stroomstoot wordt gegenereerd die langs het axon naar andere cellen stroomafwaarts schiet. Het hebben van zo veel synapsen, die allen veel informatie over kunnen dragen, stelt het cellichaam behoorlijk op de proef. We hebben daarom gekeken naar hoe snel een menselijke hersencel kan reageren op zo'n snelle stroom van informatie. De actiepotentialen van menselijke hersencellen bleken veel sneller uit de startblokken schieten, waardoor zij op veel fijnere fluctuaties in elektrische signalen kunnen reageren. Menselijke hersencellen zijn dus uitgerust met actiepotentialen die snel genoeg zijn om met de grote hoeveelheid informatie die zij binnen krijgen om te gaan.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift zijn wij ingegaan op de cellulaire mechanismen die ten grondslag liggen aan ons geheugenvermogen. Herinneringen kunnen in ons brein worden opgeslagen door relatief kleine groepjes hersencellen. Een karakteristieke eigenschap van zo'n cel populatie die voor een herinnering zorgt is dat hun onderlinge verbindingen sterker zijn. Het vormen van een versterkte onderlinge verbinding vindt plaats door de synapsen tussen deze cellen sterker te maken. Dit fenomeen heet synaptische plasticiteit en treedt op wanneer twee verbonden cellen herhaaldelijk samen actief zijn; de synaps tussen de twee cellen merkt dit en ondergaat dan een verandering in sterkte.

Synaptische plasticiteit speelt waarschijnlijk een cruciale rol in ons leer- en geheugenvermogen, maar desondanks is dit proces tot op heden nog nauwelijks direct op celniveau in het menselijk brein onderzocht. Wij hebben daarom de activiteitspatronen die synaptische plasticiteit opwekken nagebootst in menselijke hersenplakjes, om zo de precieze voorwaarden voor synaptische plasticiteit en de onderliggende moleculaire mechanismen in detail uit te zoeken. Wij vonden dat synaptische plasticiteit in het menselijk brein in een aantal opzichten vergelijkbaar is met dat in knaagdieren. Met name de onderliggende mechanismen, zoals de betrokkenheid van bepaalde receptoren en ion kanalen (de NMDA receptoren en L-type calcium kanalen) waren identiek. Toch was de relatie tussen welke verandering in synaptische sterkte optrad bij welk activiteitspatroon erg verschillend en in sommige opzichten zelfs compleet tegenovergesteld. Wat dit precies betekent is vooralsnog onduidelijk en zal in de toekomst met computer modellen moeten worden uitgezocht. Interessant is wel dat daar waar synaptische plasticiteit in veel dieren lijkt af te nemen bij volwassenwording, de synapsen in ons brein ons hele volwassen leven door sterker en zwakker gemaakt kunnen worden. Dit suggereert, wellicht geruststellend, dat je nooit te oud bent om iets te leren.

Hoe het wordt bepaald *waar* herinneringen worden opgeslagen, dus *welke* cellen sterker of zwakker met elkaar worden verbonden, is onderwerp van veel neurowetenschappelijk onderzoek. Neuromodulators zoals bijvoorbeeld dopamine, serotonine en acetylcholine kunnen hier wellicht een rol in spelen. Wanneer deze stoffen in ons brein worden afgegeven kunnen zij het gedrag van hersencellen heel specifiek beïnvloeden en bepalen of synapsen worden versterkt of niet. Wij waren geïnteresseerd in hoe specifiek acetylcholine synaptische plasticiteit in de menselijke hersenschors kan beïnvloeden. Acetylcholine activeert de nicotinerge acetylcholine receptor; deze heet zo omdat de nicotine in tabaksrook toevallig ook deze receptor activeert. Uit muizen onderzoek is bekend dat de nicotine receptor een heel specifiek verspreidingspatroon heeft over de verschillende cellagen van de hersenschors. In het laatste onderdeel van dit proefschrift laten wij zien dat dit verspreidingspatroon tot op zekere hoogte ook in mensen aanwezig is. Activatie van deze nicotine receptoren blijkt een cellaag-specifiek effect te hebben op synaptische plasticiteit; in de bovenste cellagen remmen zij de versterking van synapsen, terwijl zij het in de diepste cellagen juist bevorderen. Acetylcholine heeft dus een cellaag-specifieke controle over welke synapsen wanneer versterken en kan zo het proces van geheugenopslag en het aanpassen van circuits in verschillende cel populaties van ons brein dirigeren.

Dit proefschrift laat zien dat er tussen mens en muis veel overeenkomsten, maar ook belangrijke verschillen bestaan in de elektrische eigenschappen van hun hersencellen. Deze verschillen hebben een directe invloed op hoe informatie door de hersencellen van ons brein wordt verwerkt en opgeslagen. Om deze verschillen werkelijk op waarde te kunnen schatten is meer onderzoek nodig, met name naar de hersencellen van dieren die evolutionair, qua hersengrootte of qua intelligentie dicht bij de mens staan. Toch kunnen we nu al stellen dat er in de zoektocht naar de oorsprong van menselijke intelligentie niet alleen naar groot-schalige anatomische aspecten van ons brein gekeken moet worden; er bestaat namelijk een heel palet aan kleine adaptaties op celniveau die grote consequenties kunnen hebben voor de reken capaciteit van ons brein in zijn geheel.