

VU Research Portal

Cholinergic modulation of microcircuits in the cortex

Obermayer, J.M.G.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Obermayer, J. M. G. (2019). *Cholinergic modulation of microcircuits in the cortex*. [PhD-Thesis - Research and 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

In ons dagelijks leven worden we continu gebombardeerd met een overvloed aan sensorische input. Bijvoorbeeld wanneer we aan het fietsen zijn krijgen we een constante stroom aan informatie over onze omgeving van onze ogen, oren, neus en vele andere sensorische organen. Zelfs voor onze hersenen, welke gezien wordt als een zeer snelle computer, is het niet mogelijk om al deze informatie tegelijkertijd te verwerken. Om deze stroom aan informatie toch te kunnen verwerken heeft het brein een mechanisme genaamd aandacht. Dit zorgt ervoor dat het zich kan concentreren en alleen relevante informatie kan belichten. Het schrijven van deze tekst terwijl naast mij iemand luidruchtig met zijn vrouw zit te praten over te telefoon, bijvoorbeeld. Ons brein moet op elk tijdstip bepalen waarop te focussen en moet daarvoor externe input met interne doelen combineren. Mensen met een beschadigde mediale prefrontale cortex (mPFC) hebben een verminderd vermogen om geconcentreerd te blijven en zijn dus makkelijk afgeleid door externe signalen. Het wordt algemeen aangenomen dat de mPFC een belangrijke rol speelt bij informatie verwerking en aandacht.

Wanneer informatie onze hersenen bereikt wordt het verwerkt in neuronale netwerken van activerende pyramidale neuronen en inhiberende interneuronen die erg sterk verbonden zijn met elkaar. De activiteit van elk neuron in dit netwerk wordt gemoduleerd door activerende (glutamaterge) en inhiberende (GABAerge) neurotransmissie. Maar ook een neurotransmitter als acetylcholine (ACh) kan de kans op activatie van deze neuronale netwerken vergroten tijdens cognitie en signaalverwerking. Verschillende studies laten zien dat ACh concentraties laten zien dat er een significante verhoging van ACh is in de mPFC terwijl dieren een aandachtstaak doen. Deze bevindingen laten zien dat ACh in de mPFC belangrijk is voor aandacht. ACh in de cortex wordt voornamelijk gemaakt door verbindingen cholinerge projecties vanuit het basale voorbrein. Maar er zijn ook enkele lokale interneuronen in de cortex die ChAT, een enzym dat alleen voorkomt in neuronen die ACh maken, tot expressie brengen. Het is nog onduidelijk of deze cholinerge interneuronen een lokale bron van ACh zijn.

We hebben gevonden dat deze interneuronen in de mPFC zowel de oppervlakkige als diepere lagen beïnvloeden en ACh samen met GABA vrijlaten. Activatie van deze neuronen leidt uiteindelijk tot een verlaagde drempel tot activatie van interneuronen en pyramidale neuronen. Omdat we hebben aangetoond dat er twee verschillende bronnen van ACh in de mPFC zijn was onze volgende vraag of ze een verschillende rol hebben in modulatie van aandacht gedrag. Hiervoor hebben we een specifieke gedragstaak gebruikt die aandacht gedrag kan meten van een rat. Door of het vrijlaten van ACh van projecties vanuit het basale voorbrein of vanuit corticale cholinerge interneuronen te blokkeren terwijl de dieren een aandachtstaak deden konden we laten zien dat deze twee bronnen van ACh op verschillende momenten fases van aandacht gedrag betrokken waren.

Om te begrijpen hoe ACh informatieverwerking in het neuronale netwerk beïnvloed hebben we onderzocht of ACh verschillende soorten microcircuits van neuronen beïnvloed. We zijn begonnen met kijken of synaptische plasticiteit, een mechanisme dat belangrijk is bij informatieverwerking, gemoduleerd wordt door ACh. Het bleek dat ACh zorgt voor verschillende soorten synaptische plasticiteit in verschillende corticale lagen in de mPFC. In de oppervlakkige lagen zorgt ACh voor minder plasticiteit, maar in de diepere lagen zorgt het voor meer plasticiteit. We hebben laten zien dat deze verhoging in plasticiteit komt door een specifieke ACh receptor onderdelen waarvan activatie leidt tot meer dendritische depolarisatie.

In een volgende stap wilden we begrijpen hoe ACh microcircuits van inhiberende interneuronen beïnvloed, welke betrokken zijn bij het vormen van activiteit van exciterende pyramidale neuronen. Verschillende circuit motieven zijn bekend waarbij interneuronen de activiteit van pyramidale neuronen beïnvloedt. Een van deze motieven heet laterale inhibitie en zorgt er voor dat pyramidale neuronen de activiteit van omliggende pyramidale neuronen kan beïnvloeden. Dit kan doordat een pre-synaptisch pyramidaal neuron een interneuron activeert, welke andere post-synaptische pyramidaal neuronen op zijn beurt inhibeert. Deze

circuit motieven kunnen gemoduleerd worden door zogenaamde snel vurende en makkelijk vurende interneuronen. Deze twee typen interneuronen grijpen op verschillende plekken aan op een pyramidaal neuron en zorgen daardoor voor ander soort inhiberende effecten. Activiteit van interneuronen, en vooral makkelijk vurende interneuronen, wordt sterk gemoduleerd door ACh. Dit riep bij ons de vraag op of laterale inhibitie gemoduleerd werd door ACh. We vonden inderdaad dat ACh laterale inhibitie beïnvloedt dat gedaan wordt door makkelijk vurende en niet door snel vurende interneuronen. Deze bevinding geeft aan dat ACh specifieke inhiberende circuit motieven kan beïnvloeden welke de activiteit van activerende pyramidaal neuron kan veranderen. Bovendien vonden we dat ACh effecten op zowel synaptische plasticiteit en laterale inhibitie evolutionair geconserveerd waren van muis tot mens.

In conclusie, de bevindingen in deze thesis laten zien dat cholinerge mechanismen in de mPFC, komende van het basale voorbrein of lokale interneuronen relevant zijn voor aandacht gedrag. Wanneer ACh vanuit de mPFC komt heeft het effect op zowel activerende als inhiberende circuit motieven, waarvan gedacht wordt dat ze betrokken zijn bij cognitieve signaalverwerking, zoals in geheugen of aandacht gedrag.