



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Functional interactions between interneurons and the pyramidal cell population in the hippocampal CA1 area

Wierenga, C.J.

Publication date
2002

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Wierenga, C. J. (2002). *Functional interactions between interneurons and the pyramidal cell population in the hippocampal CA1 area*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse samenvatting

Introductie

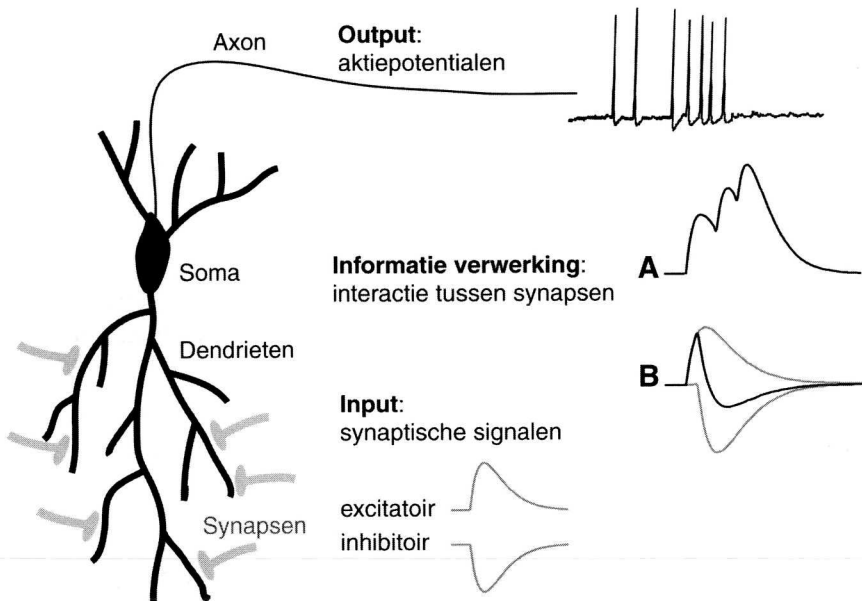
De hersenen bestaan uit vele zenuwcellen (**neuronen**) die onderling communiceren in kleine neuronale netwerken. Hoe communicatie tussen neuronenvindt plaats staat kort beschreven in figuur 1. Een belangrijk deel van de informatieverwerking in het brein vindt plaats in deze netwerken, die op hun beurt onderling verbonden zijn. Om uiteindelijk te begrijpen hoe het brein werkt, zal eerst begrepen moeten worden hoe de informatieverwerking in deze netwerken plaatsvindt.

Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik mij bezig gehouden met de communicatie binnen zo'n neuronaal netwerk en met name met de functies van de verschillende neuronenv. Ik heb daarvoor het neuronale netwerk in het CA1 gebied van de hippocampus van de rat gebruikt. De hippocampus is een hersengebied dat een belangrijke rol speelt in veel geheugenprocessen. Het voordeel van het CA1 netwerk is dat de anatomie grotendeels bekend is, d.w.z. we weten in grote lijnen welke cellen er aanwezig zijn en welke contacten zij onderling maken. Doel van mijn promotieonderzoek was het verduidelijken van de functie van een bepaalde groep cellen in het CA1 netwerk, de interneuronenv.

De pyramidecellenv zijn de belangrijkste cellenv in het CA1 netwerk ('P' in figuur 2). Zij liggen naast elkaar en vormen zo een cellaag. De pyramidecellenv verwerken informatie die zij o.a. via de Schaffer collateralen (aanvoerende zenuwvezels) ontvangen. De verwerkte informatie wordt naar een 'hogerv' hersengebied gestuurd (bijvoorbeeld naar de hersenschors). In het netwerk zijn ook interneuronenv aanwezig ('In' in figuur 2). Dit zijn inhibitoire cellenv, d.w.z. zij kunnen andere cellenv ervan weerhouden een actiepotentiaal te produceren. Zij vormen ongeveer 10% van alle aanwezige cellenv.

Epilepsie

In de pyramidecellenv vindt een voortdurend samenspel plaats tussen de excitatoire input van de Schaffer collateralen en de inhibitoire input van de interneuronenv. Om te zorgen dat de pyramidecellenv genoeg (maar niet te veel) actiepotentialenv produceren, moet er een goed evenwicht zijn tussen de twee soorten input. Als de inhibitoire synapsen te zwak zijn, kunnen de pyramidecellenv te veel actiepotentialenv gaan produceren. Dit gebeurt tijdens een epileptische aanval, wanneer de pyramidecellenv heel snel en ongecontroleerd vuren. Ik heb onderzocht of er een verschil is tussen de inhibitoire synapsen van epileptische en gezonde ratten. Daarvoor heb ik zogenaamde voltage-clamp metingen gedaan aan pyramidecellenv. Dat is een techniek waarbij een elektrische verbinding gemaakt wordt met een enkel neuron, zodat de kleine stroompjes die door de synapsen lopen gemeten



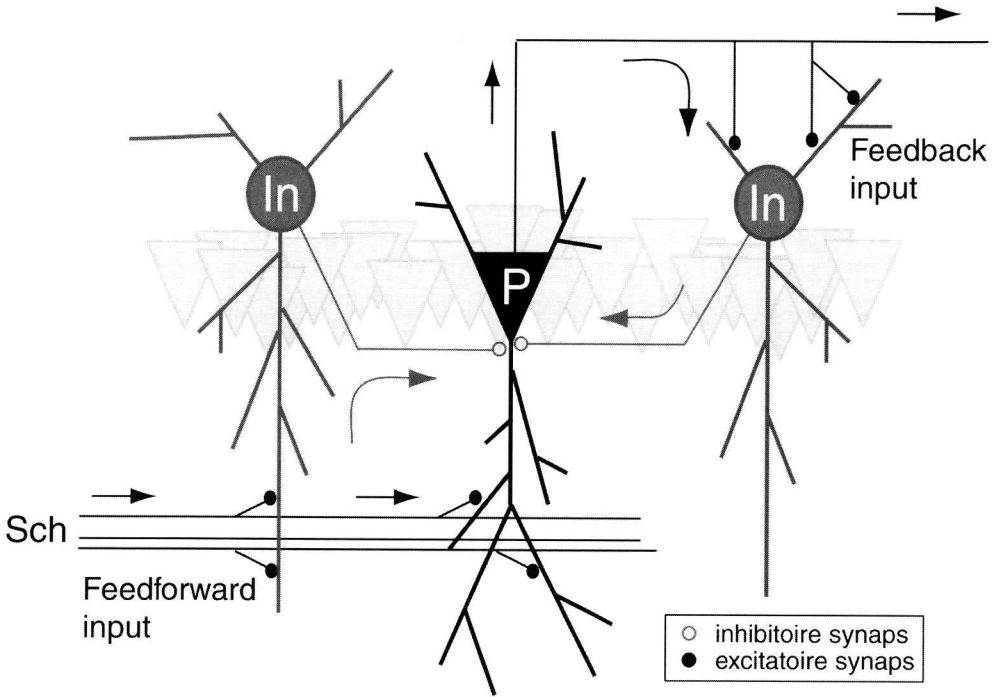
Figuur 1. Informatieverwerking in een enkel neuron

Een typisch neuron bestaat uit een cellichaam (soma) met enkele uitlopers die zich vertakken in een boomstructuur. Deze uitlopers heten dendrieten en vormen het deel van het neuron dat signalen van andere neuronen ontvangt. Uit het soma vertrekt ook een lange, vaak dunnere uitloper, het axon. Dit geleidt het uitgaande elektrische signaal. Axonen eindigen in synapsen (verbindingen), die het signaal naar een volgend neuron overdraagt.

De activiteit van een presynaptisch neuron (het 'versturende' neuron) wordt via een synaps op de dendriet van het postsynaptische neuron (het 'ontvangende' neuron) omgezet tot een klein signaal. De sterkte van het synaptische signaal is een belangrijke eigenschap van een synaps. Informatieverwerking vindt plaats in het ontvangende neuron doordat de binnenkomende signalen van alle synapsen worden opgeteld. Als het totaal van synaptische signalen een bepaalde drempelwaarde (de vuurdrempel) overschrijdt, produceert het neuron een zogenaamde actiepotential. Dit is een heel snel signaal (~1 milliseconde). De actiepotentialen worden vervolgens over het axon geleid om synapsen op een volgend neuron te activeren. Sterke synapsen hebben dus veel invloed op de output van de pyramidecellen.

In de hersenen bestaan excitatoire en inhibitorische neuronen. Deze neuronen maken verschillende synapsen met een specifiek effect op een postsynaptisch neuron. Het synaptische signaal ten gevolge van een excitatoir neuron brengt het postsynaptische neuron dicht bij de vuurdrempel, terwijl een inhibitorische synaps het juist verder van de vuurdrempel verwijderd. De combinatie van de verschillende synapsen kan tot complexe interacties leiden. Twee voorbeelden van zulke interacties zijn weergegeven in de figuur. A: Sommatie van 3 excitatoire synapsen. B: De interactie tussen een excitatoire en inhibitorische synaps leidt tot een heel kort excitatoir signaal.

worden. In vergelijking met gezonde ratten hebben epileptische ratten een kleiner aantal sterke inhibitorische synapsen. Deze verzwakking van de inhibitorische synapsen in een epileptisch brein is in overeenstemming met het feit dat een epileptische aanval makkelijk kan worden opgewekt. Het is echter niet de enige verandering in een epileptisch brein en er is nog veel onderzoek nodig om epilepsie te begrijpen en hopelijk in de toekomst te genezen.



Figuur 2. CA1 netwerk in de hippocampus

De pyramidecellen (P) liggen naast elkaar in een cellaag. Hun dendrieten ontvangen informatie van de Schaffer collateralen (Sch) via synaptische contacten. In het netwerk aanwezige interneuronen (In) kunnen op twee manieren in het netwerk geschakeld zijn. Zij kunnen hun input direkt van de Schaffer collateralen krijgen (Feedforward input). De andere mogelijkheid is dat pyramidecellen eerst door de Schaffer collateralen geactiveerd worden. Het interneuron krijgt dan input via synapsen van de pyramidecellen (Feedback input). Interneuronen maken in beide gevallen inhibitorische synapsen op de pyramidecellen. De belangrijkste informatiestroom loopt van de Schaffer collateralen naar de pyramidecellen. Een alternatief pad loopt via feedforward input naar de interneuronen en vervolgens naar de pyramidecellen. Ook is er een terugkoppeling van de output van de pyramidecellen via feedback input naar interneuronen en weer terug naar de pyramidecellen. Deze informatiestromen zijn aangegeven met pijlen in de figuur.

Feedforward en feedback input naar interneuronen

Uitgaande van aktivatie van het CA1 netwerk door de Schaffer collateralen, kunnen interneuronen op twee manieren in het netwerk geschakeld zijn. Een mogelijkheid is dat de Schaffer collateralen direkt synapsen maken op de interneuronen. Dit wordt feedforward input genoemd. De andere mogelijkheid is dat de Schaffer collateralen eerst pyramidecellen aktiveren, die vervolgens synapsen op interneuronen maken. Deze indirecte input heet feedback input. Een schematische weergave van deze twee schakelingen van interneuronen in het CA1 netwerk is weergegeven in figuur 2.

Om het onderscheid tussen feedforward en feedback geschakelde interneuronen te maken, heb ik het CA1 netwerk geaktiveerd door een aktiepotentiaal in de Schaffer collateralen op te wekken. Tegelijkertijd heb ik de gezamenlijke aktiviteit van de pyramidecellen en de synaptische stromen in één interneuron gemeten. De aktiviteit van pyramidecellen werd gemeten met behulp van een veldpotentiaalmeting. Met deze methode worden de kleine potentiaalverschillen gemeten die ontstaan door de aktiviteit van de synapsen naar de pyramidecellen. Als alle pyramidecellen tegelijk vuren (nadat de Schaffer collateralen zijn gestimuleerd), wordt een zogenaamde 'population spike' gemeten. De synaptische input van het interneuron is met de voltage-clamp techniek geregistreerd. Door de combinatie van deze metingen tijdens aktivatie van het CA1 netwerk, kan het tijdstip van synaptische input in een interneuron gerelateerd worden aan de populatie aktiviteit. Feedback input in een interneuron verschijnt pas nadat de pyramidecellen gevuurd hebben (dus na de population spike). Feedforward input verschijnt al voor of tijdens de population spike. Feedback input kan alleen ontstaan als er een population spike is. Feedforward input werd ook gemeten als de Schaffer aktivatie te zwak was om een population spike op te wekken en er dus geen pyramidecellen vuurden. Dit is te zien in figuur 3.3 en 4.2 van dit proefschrift)

Functionele consequenties

Vervolgens heb ik onderzocht hoe de input naar het interneuron zich verhoudt tot de aktiviteit van de pyramidecellen. Feedback input naar een interneuron blijkt een goede afspiegeling te zijn van de populatie aktiviteit. Hoe meer pyramidecellen vuren, hoe sterker de feedback input. Een feedback geschakeld interneuron maakt inhibitoire synapsen op dezelfde pyramidecellen waarvan het zijn input krijgt. Er is dus sprake van een negatieve (remmende) terugkoppeling. Als er veel pyramidecellen aktief zijn, krijgt het interneuron meer input en worden de pyramidecellen sterker geïnhibeerd. Als gevolg daarvan neemt de aktiviteit van de

pyramidecellen weer af. Als er weinig pyramidecellen actief zijn, krijgen de feedback interneuronen weinig input en zal er weinig inhibitie zijn. Met andere woorden: feedback geschakelde interneuronen zorgen ervoor dat de activiteit van de pyramidecellen binnen bepaalde grenzen blijft.

Feedforward input verschijnt ook in interneuronen wanneer de synaptische stroom in de pyramidecellen te zwak is om een actiepotentiaal op te wekken. In de dendrieten van de pyramidecellen ontstaan interacties tussen signalen van de excitatoire synapsen van de Schaffer collateralen en de inhibitoire synapsen van de feedforward geschakelde interneuronen. Alle inkomende synaptische signalen worden opgeteld (zoals in figuur 1, voorbeeld A). Alleen in het geval dat het totale signaal een bepaalde grenswaarde (de vuurdrempel) overschrijdt, produceert de cel een actiepotentiaal. De pyramidecel fungeert dus als coïncidentiedetector. De duur van een synaptisch signaal bepaalt de lengte van de periode waarin de synaptische activiteit moet samenvallen om een actiepotentiaal te produceren. Door de aanwezigheid van een inhibitoire synaptische component duurt het excitatoire deel van het synaptische signaal veel korter (figuur 1, voorbeeld B) en is de periode waarin synaptische signalen kunnen overlappen veel korter. De activiteit van een inhibitoire synaps vergroot dus de precisie van de coïncidentiedetector. Met andere woorden: feedforward geschakelde interneuronen hebben een directe invloed op de informatieverwerking in de pyramidecellen.

Dynamische eigenschappen

Tot nu toe heb ik het CA1 netwerk beschreven als een tamelijk statisch geheel. Niets is minder waar. Neuronen in onze hersenen worden onophoudend bestookt met synaptische signalen en produceren reeksen van actiepotentialen. De sterkte van een synaps wordt beïnvloed door de voorafgaande activiteit van die synaps. Ik heb de dynamische eigenschappen van feedforward en feedback synapsen naar CA1 interneuronen gemeten door deze 10 keer achter elkaar te activeren met verschillende frequenties. Het tweede of derde synaptische signaal is sterker dan het eerste en daarna neemt de sterkte weer af. Aan het einde van de reeks is een plateau bereikt (zie bijvoorbeeld fig. 4.3 van dit proefschrift). Kwalitatief vertonen feedforward en feedback synapsen hetzelfde gedrag, maar er is een groot kwantitatief verschil. Feedforward synaptische signalen kunnen 1.5 keer sterker worden dan het eerste synaptische signaal in de reeks en er is een duidelijke frequentieafhankelijkheid. Plateauwaarden van feedback synapsen zijn onafhankelijk van de frequentie over een groot frequentiegebied en de synaptische signalen aan het einde van een reeks zijn ongeveer gelijk aan het eerste signaal. De

gebruikte frequenties (0–80 Hz) zijn frequenties die ook in de hersenen voorkomen.

Wat hebben deze dynamische eigenschappen van de synapsen voor gevolgen voor de functie van de feedforward en feedback geschakelde interneuronen? Zoals boven is beargumenteerd zorgen feedback geschakelde interneuronen ervoor dat de netwerk output binnen bepaalde grenzen blijft. Feedback input die relatief onafhankelijk is van de frequentie waarmee CA1 pyramidecellen vuren (zoals is waargenomen) is ideaal om deze taak uit te voeren. Een verzwakkende feedback input naar interneuronen zou leiden tot instabiliteit tijdens herhaaldelijke netwerk activatie, terwijl een versterkende feedback input oscillaties in netwerk activiteit zou veroorzaken.

Feedforward geschakelde interneuronen beïnvloeden de informatieverwerking in de pyramidecellen. De dynamische eigenschappen van de synapsen die Schaffer collateralen op interneuronen maken verschillen niet van die van de synapsen op de pyramidecellen. Hierdoor houdt de feedforward input naar de interneuronen gelijke tred met de excitatoire input van de pyramidecellen, ondanks dat de synaptische signalen variëren met de activatie frequentie. Dit betekent dat de mate waarin de interneuronen de informatieverwerking in de pyramidecellen beïnvloeden relatief onafhankelijk is van de frequentie.

Er bestaat dus een belangrijk verschil in dynamische eigenschappen van feedforward en feedback input naar interneuronen. Hierdoor is de relatieve bijdrage van de informatiestroom via de feedforward gekoppelde interneuronen en via de feedback terugkoppeling in het CA1 netwerk afhankelijk van de frequentie waarmee het netwerk geactiveerd wordt. Dit heeft gevolgen voor de informatieoverdracht. Afhankelijk van deze frequentie ligt de nadruk meer op de feedback of op de feedforward geschakelde interneuronen.

Tot slot

Ik heb hier geprobeerd de belangrijkste bevindingen van mijn promotieonderzoek samen te vatten. Er blijven echter nog vele vragen onbeantwoord. CA1 interneuronen vertonen onderling grote verscheidenheid in hun vuurgedrag, in de vorm van hun dendrietbomen, in de eiwitten die ze bevatten en in de neuronen waarmee zij synaptische contacten maken. De functionele gevolgen of oorzaken van deze verschillen zijn voor het grootste deel nog een raadsel. Er bestaan bovendien interneuronen die gespecialiseerd zijn in het inhiberen van andere interneuronen. Hun bijdrage compliceert het hierboven geschetste beeld van de informatie overdracht door het CA1 netwerk. Ook zijn er aanwijzingen dat interneuronen en pyramidecellen verschillen in de manier waarop ze synaptische

signalen omzetten in een reeks van actiepotentialen. De precieze gevolgen hiervan voor de informatie overdracht in het CA1 netwerk zijn nog niet duidelijk. En dan te bedenken dat het CA1 netwerk maar een van de vele netwerken in het brein is. We zijn er nog lang niet. In de toekomst zullen de vereende krachten van vele fysici, biologen, chemici en wiskundigen nodig zijn om de raadselen van het brein op te lossen.

