UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Decoding the control of food intake

Insights from the habenula and hypothalamus

Slomp, M.

Publication date
2024

Link to publication

Citation for published version (APA):
Slomp, M. (2024). *Decoding the control of food intake: Insights from the habenula and hypothalamus*. [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, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (https://dare.uva.nl)

Download date:10 Feb 2026

10

ENGLISH SUMMARY
NEDERLANDSE SAMENVATTING
AUTHOR'S AFFILIATIONS
PHD PORTFOLIO
LIST OF PUBLICATIONS
ACKNOWLEDGEMENTS – DANKWOORD
ABOUT THE AUTHOR

English summary

Decoding the control of food intake: insights from habenula and hypothalamus

Obesity and obesity-related comorbidities, like diabetes mellitus type II, have reached pandemic proportions. The continuous availability of highly palatable, calorically dense, high-processed, convenient and cheap food items is an important factor contributing to the development of obesity and its consequences. A full understanding of the etiology and sequelae of obesity is important in battling this pandemic. The brain is a crucial player in the development of obesity, as it exerts central control over energy intake and output. The brain receives both peripheral and central information regarding energy needs, which it integrates to limit or promote the seeking of food and/or consummatory behavior.

Neurons adjacent to a ventricle, where they can receive information via the cerebrospinal fluid (CSF), are present in areas such as the hypothalamus and are important for this homeostatic regulation of food intake, whereas brain circuitry involved in reward-related behaviors can drive food intake beyond homeostatic need. Reward-related brain regions control consummatory behavior by altering the reinforcing value of a specific food item or by changing motivation to seek or work for a food reward, processes that can be modulated by dopamine originating from the ventral tegmental area (VTA). The VTA is a monoaminergic nucleus that is important for reward-related behavior, to food rewards as well as other rewards, and functions like arousal, movement and motivation. Besides these feeding-specialized ventricular neurons and more general monoaminergic areas, it has been postulated there are intermediate nuclei, which are involved in both reward in general and food intake specifically. Examples of these intermediate nuclei are the lateral hypothalamus (LH), central amygdala (CeA) and lateral habenula (LHb). In this thesis, we investigated how intermediate nuclei can modulate intake of palatable foods, especially in the context of obesity etiology.

To reveal and manipulate brain circuits involved in the development of obesity, animal models are often used to gain mechanistic insights. For example, animals can consume a diet with a high percentage of fat and/or sugar in a single nugget. However, our research group often uses the free-choice high-fat high-sugar diet (fcHFHSD). In **chapter 2,** we described this diet, which includes four diet components: nuggets of standard (chow) diet, a bottle with tap water, a bottle with a 30% sucrose solution, and a dish with beef tallow. All diet components are commonly available *ad libitum* to the animals. This way, animals can choose between diet components themselves, and typically this leads to differential patterns in day or night intake of the various components. This includes an increased number of sucrose-drinking 'meals' during the night, leading to persistent hyperphagia (overeating) and increased body weight and adiposity. Furthermore, the simultaneous consumption of fat and sugar is another important factor in this diet model, as a diet with only one of these two components does not produce the same hyperphagia and metabolic effects, indicating an interaction between fat and sugar consumption

on brain function and behavior. The fcHFHSD leads to alterations in glucose metabolism, leptin dynamics and arcuate nucleus neuropeptide expression compared to diets with only fat or sugar available. These aspects of the fcHFHSD are important to model the development of persistent hyperphagia, central (molecular) changes and changes in consummatory and motivational behavior during the development and maintenance of obesity.

Part I: Effects of fat and sugar intake on lateral hypothalamus (LH)

As described in chapter 2, simultaneous consumption of fat and sugar has interacting effects on body weight gain, consummatory behavior, and on the brain. A potential brain area mediating these effects is the LH, an intermediate nucleus involved in both homeostatic feeding as well as reward-related feeding. Therefore, in part I of this thesis we focused on how consumption of sugar water can differentially affect two populations of LH neurons: glutamatergic and GABAergic neurons, and how the response of these neurons is altered following prolonged consumption of a free-choice high-fat diet (fcHFD). For the glutamatergic LH neurons (**chapter 3**), we showed that neuronal activity upon sugar drinking was lowered in chow-fed mice, whereas activity did not change during water drinking or drinking a low-calorie sweetener (sucralose). However, in fcHFD-fed mice, this response was altered, as LH^{Glut} neurons did no longer respond to sugar drinking but did decrease their activity upon drinking sucralose. These findings suggest that fcHFD consumption disturbs the calorie-sensing abilities of LH^{Glut} neurons. For GABAergic LH neurons (**chapter 4**), neuronal activity increased in response to sugar drinking compared to water drinking, both during consumption of a standard diet or fcHFD. However, consumption of a fcHFD did lower the overall LH GABA response to both solutions, compared to chow-fed animals. Thus, consumption of a fcHFD lowers general LH^{GABA} activity, possibly signaling lower palatability.

Part II: Role of lateral habenula (LHb) in consummatory behavior and obesity

The LHb is another nucleus that plays a role in consummatory behavior and obesity. Recently, the LHb has been implicated in the regulation of feeding in both animal and human studies. In **chapter 5**, we used a pharmacological approach to inhibit glutamatergic afferents to the LHb and investigated the effects on the consumption of palatable diets varying in composition. To do this, we included four different diet groups: standard diet (chow), fcHFD, free-choice high-sugar diet (fcHSD) and fcHFHSD, as well as two different antagonists: an AMPA/kainate receptor antagonist (CNQX), a NMDA receptor antagonist (AP5), or a combination of both. CNQX nor AP5 affected diet intake acutely (1 hour) in any of the diet groups. However, the NMDA receptor antagonist AP5 blunted fat intake measured at 10- and 24-h following infusion in fcHFHSD rats, whereas a trend was observed in fcHFD rats. When combining both antagonists, a decrease in sugar intake was observed 24-h following infusion in the fcHFHSD rats. These results suggest that glutamatergic signalling in the LHb does not have an acute effect on diet component intake, but might have a slow, more modulatory role in consummatory behavior.

The LHb is receiving input from many different structures and therefore blocking overall input might mask the effects of individual afferent connections. Thus, it is likely that specific targeting of one afferent input will have an acute effect on palatable consumption, as inputs from LH and basal forebrain have been shown previously to regulate palatable feeding. Finally, the LHb control of food intake could be highly context-dependent, as the LHb has been shown to have increased activity during depression or following (chronic) stress.

To investigate specific LHb pathways and their role in consummatory behavior, in **chapter 6** we focused on an afferent pathway from CeA to LHb. First, using a viral tracing approach in rats, we demonstrated that dopamine receptor 1 (*Drd1*)-expressing CeA neurons project to the LHb. Subsequently, using optogenetics-assisted circuit-mapping with *ex vivo* electrophysiology, we determined that these neurons predominantly release glutamate but also contain a minor GABAergic component. In cell-attached recordings with a 5 Hz stimulation, we observed increases and decreases in firing rate, depending on previous spontaneous activity of the LHb neurons. Finally, we performed behavioral manipulations utilizing chemogenetics. When consuming a standard diet, activation of the CeA^{Drd1+} -> LHb projection resulted in earlier initiation of chow intake without affecting the total calories consumed. When consuming a fcHFHSD, activation of the CeA^{Drd1+} -> LHb projection specifically increases fat consumption in a sated state, but not when animals are in a hungry state. Total caloric intake or sugar intake were not affected. While a CeA -> LHb projection has been described before in the context of consummatory behavior, this has been in neuropeptide Y 1 receptor (*NPY1R*) or somatostatin-expressing CeA neurons, and in mice instead of rats. We demonstrated that the CeA^{Drd1+} neurons that project to the LHb regulate (palatable) feeding in a satiety state-dependent manner. Furthermore, we also mapped other projection targets from CeA^{Drd1+} neurons, which we described in **chapter 7** and includes the nucleus accumbens, substantia nigra and LH, among others.

Eventually a full mechanistic understanding of obesity etiology is necessary to provide better prevention or treatment options. Therefore, the translational aspect of our research is very important, as in **chapter 8** we investigated if resting-state functional connectivity (rsFC) of the habenula correlated with BMI using a region of interest (ROI)-to-ROI approach. Using data from the Human Connectome project (HCP), we observed that habenula rsFC did not correlate with BMI. However, in a secondary analysis including individuals with prediabetes, as defined as a hemoglobin A1c (HbA1c) above 5.7, habenula-VTA rsFC showed an interaction effect between BMI and HbA1c, although this observation did not remain significant after correction for multiple comparisons. Together with previous studies indicating a role for the habenula in glucose regulation, these results show that the habenula might not only be modulating consummatory behavior but also glucose regulation. The HCP database also includes a gambling task, during which habenula activity was increased upon monetary punishment. This fits with literature reporting the habenula to be activated by negative reward prediction errors. This punishment-related activation did not correlate with BMI or HbA1c.

Nederlandse Samenvatting

De controle over eetgedrag ontrafelen: inzichten van de habenula en de hypothalamus

Obesitas en aan obesitas gerelateerde comorbiditeiten, zoals diabetes mellitus type II, hebben een pandemische omvang bereikt. De constante beschikbaarheid van zeer lekkere, calorierijke, sterk bewerkte, gemakkelijke en goedkope voedingsmiddelen is een belangrijke factor die bijdraagt aan de ontwikkeling van obesitas. Een volledig begrip van het ontstaan en de gevolgen van obesitas is belangrijk in de strijd tegen deze pandemie. De hersenen spelen een cruciale rol in de ontwikkeling van obesitas, omdat ze een belangrijke rol spelen bij de regulatie van energie inname en verbruik. De hersenen ontvangen zowel perifere als centrale informatie over energiebehoeften, die ze integreren om het zoeken naar of consumeren van voedsel te beperken of te bevorderen.

In gebieden zoals de hypothalamus zijn neuronen te vinden die grenzen aan de ventrikels, een locatie die ze toestaat informatie te ontvangen uit de cerebrospinale vloeistof (CSF). Deze ventrikel neuronen zijn belangrijk in de homeostatische regulatie van eetgedrag. Tegelijkertijd kunnen belonings-gerelateerde hersencircuits voedselinname stimuleren bovenop de homeostatische behoefte. De beloningsgebieden controleren de inname door de belonende waarde van een specifiek voedingsmiddel te veranderen of door de motivatie om een beloning te zoeken of ervoor te werken aan te passen. Deze processen worden gemoduleerd door dopamine afkomstig uit het ventrale tegmentale gebied (VTA). De VTA is een monoaminerge kern die niet alleen betrokken is bij processen rondom beloning, zoals voedselbeloningen, maar ook voor functies als arousal (alertheid), beweging en motivatie. Naast deze in voedselregulatie gespecialiseerde ventrikel neuronen en monoaminerge gebieden met algemenere functies, zijn er ook tussenliggende mediërende kernen die betrokken zijn bij zowel beloning in het algemeen als voedselinname in het bijzonder. Voorbeelden van deze tussenliggende kernen zijn de laterale hypothalamus (LH), centrale amygdala (CeA) en laterale habenula (LHb). In dit proefschrift onderzochten we hoe deze hersengebieden de inname van lekker en calorierijk voedsel kunnen moduleren, met name in de context van de ontwikkeling van obesitas.

Om hersencircuits die betrokken zijn bij de ontwikkeling van obesitas te bestuderen en te manipuleren, zijn mechanistische inzichten nodig waar diermodellen voor kunnen worden gebruikt. Dieren kunnen bijvoorbeeld een dieet krijgen met een hoog percentage vet en/of suiker in één pellet. Onze onderzoeksgroep maakt echter vaak gebruik van het vrije keuze hoog-vet hoog-suiker dieet (fcHFHSD). In **hoofdstuk 2** hebben we dit dieet beschreven, dat bestaat uit vier dieetcomponenten: een standaard dieet pellet (chow), een fles met kraanwater, een fles met een 30% sucroseoplossing en een schaal met verzadigd vet. Alle dieetcomponenten zijn, normaliter, *ad libitum* beschikbaar voor de dieren. Op deze manier kunnen de dieren zelf kiezen tussen de dieetcomponenten, wat leidt tot differentiële patronen in de dag- of nachtinname van de verschillende componenten. Dit omvat een verhoogd aantal nachtelijke momenten van

sucrose drinken, wat leidt tot langdurig en aanhoudende hyperfagie (overeten) wat gepaard gaat met verhoogd lichaamsgewicht en vetmassa. Bovendien is de gelijktijdige consumptie van vet en suiker een andere belangrijke factor in dit dieetmodel, aangezien een dieet met slechts één van deze twee componenten niet dezelfde gedrags- en metabole effecten heeft. Dit duidt op een interactie tussen vet- en suikerconsumptie op hersenfunctie en gedrag. Het fcHFHSD leidt tot veranderingen in glucosemetabolisme, leptine signalering en neuropeptide expressie in de arcuate nucleus in vergelijking met diëten met alleen vet of suiker. Deze aspecten van het fcHFHSD zijn belangrijk voor het nabootsen van de ontwikkeling van aanhoudende hyperfagie, de centrale (moleculaire) veranderingen en veranderingen in consumptief en motivationeel gedrag tijdens de ontwikkeling en instandhouding van obesitas.

Deel I: Effecten van vet- en suikerinname op de laterale hypothalamus (LH)

Zoals beschreven in hoofdstuk 2, heeft gelijktijdige consumptie van vet en suiker interacterende effecten op het consumptiegedrag, op de hersenen en op de toename van het lichaamsgewicht. Een mogelijk hersengebied dat deze effecten medieert is de LH, een hersengebied dat betrokken is bij zowel homeostatische als belonings-gerelateerde voedselregulatie. Daarom hebben we in deel I van dit proefschrift onderzocht hoe de consumptie van een sucrose oplossing twee populaties LH-neuronen verschillend kan beïnvloeden: de glutamaterge en GABA-erge neuronen. Vervolgens hebben we onderzocht hoe de respons van deze neuronen verandert na langdurige consumptie van een vrije keuze hoog vet dieet (fcHFD). Voor de glutamaterge LH neuronen (**hoofdstuk 3**), toonden we aan dat in muizen op een chow dieet de neuronale activiteit in response op het drinken van specifiek suiker verminderd was, terwijl ze niet reageerden op het drinken van water of een caloriearme gezoete oplossing (sucralose). In muizen op een fcHFD veranderde deze respons echter, aangezien LH^{Glut} neuronen niet langer reageerden op het drinken van suiker, maar wel verminderde activiteit lieten zien in respons op het drinken van sucralose. Deze bevindingen suggereren dat consumptie van een fcHFD de capaciteit van LH^{Glut} neuronen om calorieën te detecteren verstoort. Voor GABAerge LH neuronen (**hoofdstuk 4**), nam de neuronale activiteit toe in reactie op het drinken van suiker in vergelijking met het drinken van water, zowel tijdens consumptie van een standaard dieet als van een fcHFD. Echter, consumptie van een fcHFD verlaagde de totale LH GABA-respons op beide oplossingen, vergeleken met muizen op een chow diet. Consumptie van een fcHFD verlaagt dus de algemene LH^{GABA} activiteit, wat mogelijk een teken is dat fcHFD consumptie de perceptie van smakelijkheid verlaagd.

Deel II: Rol van de laterale habenula (LHb) in consumptief gedrag en obesitas

Naast de LH, is de LHb een ander hersengebied dat een rol speelt in eetgedrag en obesitas. Recentelijk is in zowel dierlijke als humane studies aangetoond dat de LHb een rol speelt bij de regulatie van eetgedrag. In **hoofdstuk 5** gebruikten we een farmacologische aanpak om glutamaterge LHb input te blokkeren en onderzochten we de effecten hiervan op de consumptie

van verschillende diëten, variërend in samenstelling. Hiervoor gebruikten we vier dieetgroepen: standaard dieet (chow), fcHFD, vrije keuze hoog suiker dieet (fcHSD) en fcHFHSD. Daarnaast gebruikten we twee verschillende antagonisten: een AMPA/kainaat receptor antagonist (CNQX), een NMDA-receptor antagonist (AP5), of een combinatie van beide. In geen enkele van de dieetgroepen hadden CNQX of AP5 een effect op de acute (1 uur) voedselinname. De NMDA-receptor antagonist AP5 verminderde echter de vet inname gemeten op 10 en 24 uur na infusie bij ratten op een fcHFHSD, terwijl een trend voor verlaging werd waargenomen bij ratten op een fcHFD. Bij een combinatie van beide antagonisten werd een afname van suiker inname waargenomen 24 uur na infusie in de fcHFHSD ratten. Deze resultaten suggereren dat glutamaterge signalering in de LHb geen acuut effect heeft op de inname van de verschillende dieetcomponenten, maar mogelijk een langzame, meer modulerende rol speelt in consumptie gedrag. De LHb ontvangt input van veel verschillende structuren en daarom zou het non-selectief blokkeren van alle input de effecten van individuele afferente verbindingen kunnen maskeren. Dus, waarschijnlijk zal een manipulatie specifiek gericht op een enkele LHb afferente projectie wel een acuut effect hebben op het eten van lekker en calorierijk voedsel. Dit wordt ondersteund door eerdere bevindingen die LHb input vanuit de LH en basale voorhersenen hebben beschreven als regulatoren van dergelijk eetgedrag. Tenslotte zou de controle van de LHb over voedselinname sterk context-afhankelijk kunnen zijn, omdat is aangetoond dat de LHb een verhoogde activiteit heeft in individuen met een depressie of na (chronische) stress.

Om specifieke LHb connecties en hun rol in eetgedrag te onderzoeken, hebben we ons in **hoofdstuk 6** gericht op een afferente projectie van de CeA naar de LHb. Eerst toonden we met een virale labeling techniek in ratten aan dat CeA-neuronen die dopamine receptor 1 (*Drd1*) tot expressie brengen projecteren naar de LHb. Vervolgens hebben we optogenetica-geassisteerde circuit-mapping gebruikt om vast te stellen dat deze neuronen voornamelijk glutamaat vrijgeven. Met behulp van *ex vivo* elektrofysiologische metingen observeerden we dat de neuronen daarnaast ook in mindere mate GABA afgeven. Met membraan voltage metingen zagen we toenames en afnames in de vuur frequentie na een 5 Hz stimulatie, afhankelijk van eerdere spontane activiteit van de LHb neuronen. Tot slot voerden we eet-gedragsexperimenten uit met behulp van chemogenetica. In ratten op een standaard dieet resulteerde activering van de CeA^{Drd1+}->LHb projectie in een vroegere start van de chow inname zonder dat dit invloed had op de uiteindelijke totale calorie-inname. In ratten op een fcHFHSD verhoogde activering van de CeA^{Drd1+}->LHb projectie specifiek de vetconsumptie in een verzadigde toestand, maar niet wanneer de dieren in een hongerige toestand verkeerden. De totale calorie-inname of suikerinname werd niet beïnvloed. Hoewel een CeA->LHb projectie al eerder beschreven is in de context van consumptief gedrag, waren dit CeA neuronen die neuropeptide Y 1 receptor (NPY1R) of somatostatine tot expressie brengen, en in muizen in plaats van ratten. Wij toonden aan dat ook de CeA^{Drd1+} neuronen die projecteren naar de LHb een rol spelen in consumptief gedrag. Daarnaast toonden we aan dat het effect afhankelijk was van de verzadingstoestand. Verder brachten we ook andere projectie gebieden van CeA^{Drd1+}neuronen in kaart, die we

beschrijven in **hoofdstuk 7** en die onder andere de nucleus accumbens, substantia nigra en LH omvatten.

Uiteindelijk is een volledig mechanistisch begrip van het ontstaan van obesitas noodzakelijk om betere preventie- of behandelingsopties te kunnen bieden. Daarom is het translationele aspect van ons onderzoek erg belangrijk, zoals we in **hoofdstuk 8** een studie in mensen beschrijven. Hierin bestudeerden we of de functionele connectiviteit in rust (rsFC) van de habenula gecorreleerd is met BMI door middel van een region of interest (ROI)-naar-ROI analyse. Met data uit de database van het Human Connectome project (HCP) zagen we dat de connectiviteit van de habenula niet correleerde met BMI. Echter, in een secundaire analyse met individuen met prediabetes (met een hemoglobine A1c (HbA1c) hoger dan 5.7), zagen we een interactie-effect tussen BMI en HbA1c voor de habenula-VTA rsFC, hoewel deze observatie niet significant bleef na correctie voor meervoudige vergelijkingen. Samen met eerdere studies die wezen op een rol voor de habenula in de regulatie van glucose, suggereren deze resultaten dat de habenula mogelijk niet alleen consumptief gedrag moduleert, maar ook de glucoseregulatie. De HCP-database bevat ook een goktaak met geld, waarbij de activiteit van de habenula toenam bij een boete. Dit komt overeen met literatuur die beschrijft dat de habenula geactiveerd wordt door een negatieve of aversieve voorspellingsfout. Deze boete-gerelateerde activatie correleerde niet met BMI of met HbA1c.

Authors' affiliations

Evita Belegri

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Jolinde L. van Bergen

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Aurea S. Blancas-Velazquez

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Samira Boogaard

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Julien Castel

Université de Paris, BFA, UMR 8251, CNRS, F-75014 Paris, France

Anouk Corstens

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Charlene Diepenbroek

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Leslie Eggels

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Susanne E. la Fleur

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Myrtille C.R. Gumbs

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Astrid A.S. van Irsen

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Anil Joshi

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Laura L. Koekkoek

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Tess Kool

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Khalid Lamuadni

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Ilke G.S. de Lange

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Ian Linville

Biomedical Engineering/Thornton Hall, P.O. Box 400259, Charlottesville, VA 22904-4259.

Serge H. Luquet

Université de Paris, BFA, UMR 8251, CNRS, F-75014 Paris, France

Anayanci Masís-Vargas

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Clarissa M. Maya-Monteiro

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Laboratory of Immunopharmacology, Oswaldo Cruz Institute (IOC), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil

Joram D. Mul

Brain Plasticity Group, Center for Neuroscience, Swammerdam Institute for Life Sciences, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Amsterdam Neuroscience, Mood, Anxiety, Psychosis, Stress and Sleep (MAPSS), Amsterdam, The Netherlands

Michael Mutersbaugh

Biomedical Engineering/Thornton Hall, P.O. Box 400259, Charlottesville, VA 22904-4259

Lotte J.A.M. Razenberg

Department of Integrative Neurophysiology, Center for Neurogenomics and Cognitive Research, Vrije Universiteit Amsterdam, 1081 HV Amsterdam, the Netherlands.

Anouk Schrantee

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, Netherlands.

Mireille J. Serlie

Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, Amsterdam, Netherlands.
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands

Margo Slomp

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Milou Spitters

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Muzeyyen Ugur

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

Unga A. Unmehopa

Endocrine Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, Amsterdam, The Netherlands
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology & Metabolism, Amsterdam, The Netherlands
Metabolism and Reward Group, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Netherlands Institute of Neuroscience, Amsterdam, Netherlands.

PhD Portfolio

	Year	Workload
PhD training		
General and specific courses		
Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism (AGEM) Course	2020	2.2 ECTS
Scientific Writing in English for Publication	2021	1.5 ECTS
MRI Basic Understanding	2019	1.5 ECTS
Laboratory Animal Science (article 9 course)	2019	2.9 ECTS
Practical Biostatistics	2019	1.4 ECTS
The Amsterdam UMC World of Science	2019	0.7 ECTS
Seminars, workshops and master classes		
Weekly research meeting department Endocrinology and Metabolism	2018 - 2023	4 ECTS
Weekly seminars at Netherlands Institute for Neuroscience (NIN)	2018 - 2023	4 ECTS
Journal club MRI (monthly)	2019 – 2021	1.7 ECTS
Summer School Machine Learning at Maastricht University	2020	2 ECTS
Conferences		
Presentation at the Dutch Neuroscience meeting, Tiel, the Netherlands	2023	0.5 ECTS
Presentation of the Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism (AGEM) Retreat, Garderen, the Netherlands	2023	0.5 ECTS
Poster presentation at the Society for Neuroscience (SfN) meeting, San Diego, USA	2022	1.25 ECTS
Poster presentation at the Society for the Study of Ingestive Behavior (SSIB) Meeting, Porto, Portugal	2022	1.25 ECTS
Presentation at the Dutch Neuroscience meeting, Tiel, the Netherlands	2022	0.5 ECTS
Presentation of the Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism (AGEM) Retreat, Garderen, the Netherlands	2022	0.5 ECTS
Poster presentation at the Society for the Study of Ingestive Behavior (SSIB) Meeting, online	2021	1.25 ECTS
Poster presentation at the Dutch Neuroscience meeting, online	2021	0.5 ECTS
Poster presentation at International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) Benelux, Arnhem, the Netherlands	2020	1 ECTS
Presentation at the International Obesity Genetics Meeting, Amsterdam, the Netherlands	2020	0.5 ECTS
Poster presentation at Annual Amsterdam Neuroscience Meeting, Amsterdam, the Netherlands	2019	0.5 ECTS
Attendance at Society of Study of Ingestive Behavior (SSIB) Meeting, Utrecht, the Netherlands	2019	1.25 ECTS
Elevator pitch at Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism (AGEM) Retreat, Garderen, the Netherlands	2019	0.5 ECTS
Organizational participation and other		
Session organiser and chair at Dutch Neuroscience meeting, Tiel, the Netherlands	2023	0.1 ECTS
Organizer of research group Symposium and social group trips	2020 - 2023	1.5 ECTS

PhD Portfolio (continued)

	Year	Workload
Organizer of the Weekly research meeting of the department Endocrinology and Metabolism	2019 - 2023	0.1 ECTS
Member of the FeestCommissie: organising socializing and teambuilding events for the department	2019 - 2023	1 ECTS
Member of the Borrelsquad at the NIN: organising a yearly summer and Christmas party, and weekly socializing events.	2018 - 2023	2 ECTS
Teaching		
Lecturing		
Workgroup "Sturing van Eetgedrag", Bachelor Medicine, University of Amsterdam	2021, 2022	0.5 ECTS
Volunteer IMC Weekendschool for primary and secondary education	2021	0.8 ECTS
Volunteer Sexual education primary schools via Tienerwijs	2021	0.8 ECTS
Supervision		
Supervisor research internship Master: Neurobiology, student: Jolinde van Bergen (7 months)	2022	2.3 ECTS
Supervisor research internship Master: Neurobiology, student: Samira Boogaard (8 months)	2021 - 2022	2.7 ECTS
Supervisor literature thesis Bachelor: Medicine, student: Luna Lindeboom	2021	1 ECTS
Supervisor research internship Master: Neurobiology, student: Milou Spitters (4 months)	2021	1.3 ECTS
Supervisor research internship Bachelor: Pyschobiology, student: Ilke de Lange (5 months)	2021	1.7 ECTS
Parameters of Esteem		
Grants and Prizes		
AMC PhD Scholarship (AMC, the Netherlands)	2018	

List of publications

Slomp, M., de Lange, I. G. S., Mul, J. D., Schrantee*, A., la Fleur*, S. E. (2023). Investigating Habenula Functional Connectivity and Reward-Related Activity in Obesity using Human Connectome Project Data. *Brain Connectivity,* 13(9), 541-552, doi: 10.1089/brain.2023.0034

Slomp*, M., Koekkoek*, L. L., Mutersbaugh, M., Linville, I., Luquet, S. H., la Fleur, S. E. (2023). Free-choice high-fat diet consumption reduces lateral hypothalamic GABAergic activity, without disturbing neural response to sucrose drinking in mice. *Frontiers in Neuroscience,* vol 17, doi: 10.3389/fnins.2023.1219569

Koekkoek, L. L., Masís-Vargas, A., Kool, T., Eggels, L., van der Gun, L. L., Lamuadni, K., **Slomp, M.**, Diepenbroek, C., Kalsbeek, A., la Fleur, S. E. (2021). Sucrose drinking mimics effects of nucleus accumbens μ-opioid receptor stimulation on fat intake and brain c-Fos expression. *Nutritional Neuroscience,* 1-13, doi: 10.1080/1028415X.2021.1975365

Koekkoek, L. L., Kool, T., Eggels, L., van der Gun, L. L., Lamuadni, K., **Slomp, M.,** Diepenbroek, C., Serlie, M.J., Kalsbeek, A., la Fleur, S. E. (2021). Activation of nucleus accumbens μ-opioid receptors enhances the response to a glycemic challenge. *Journal of Neuroendocrinology, e13036,* doi: 10.1111/jne.13036

Koekkoek*, L. L., **Slomp*, M.,** Castel, J., Mutersbaugh, M., Linville, I., Serlie, M. J., ... & la Fleur, S. E. (2021). Disruption of lateral hypothalamic calorie detection by a free choice high fat diet. *The FASEB Journal, 35(9),* e21804, doi: 10.1096/fj.202100762R

Slomp, M., Belegri, E., Blancas-Velazquez, A. S., Diepenbroek, C., Eggels, L., Gumbs, M. C. R., Koekkoek, L. L., Lamuadni, K., Ugur, M., Unmehopa, U. A., la Fleur, S. E., Mul, J. D. (2019). Stressing the importance of choice – validity of a preclinical free-choice high-caloric diet paradigm to model behavioral, physiological, and molecular adaptations during human diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Journal of Neuroendocrinology, e12718, doi: 10.1111/jne.12718*

*these authors contributed equally.

Acknowledgements – Dankwoord

Natuurlijk heb ik dit proefschrift niet alleen geschreven en ik ben onwijs dankbaar voor een ieder die een bijdrage heeft geleverd. Ook allen die ik niet bij naam noem, mijn dank is groot.

Beste **Susanne,** ik herinner me nog goed dat jij en Ingo duidelijk over mij aan het praten waren op de Dutch Neuroscience meeting in 2017. Daar begon het hele avontuur, eerst naar Baltimore voor een stage en toen ben ik via het AMC PhD scholarship in jouw lab terecht gekomen. Het begin was een flinke sprong in het diepe, het lab was onwijs groot en er liepen veel projecten. Uiteindelijk heb ik mijn plekje gevonden en genoten van mijn tijd in jouw lab. Bedankt voor alles wat je me geleerd hebt. Ik heb enorm respect voor hoe je oog houdt voor de persoon achter de wetenschapper en me ondersteund hebt in elke stap.

Beste **Anouk,** dank voor je immer kritische blik. Ik heb dit soms als lastig ervaren, maar uiteindelijk heeft het zijn vruchten afgeworpen, in de acceptatie van het fMRI stuk zonder revisies! Ik heb veel geleerd en vond het leuk om betrokken te worden bij Z0, de journal club en ISMRM. Het heeft mijn kennis verbreed en ik weet nu nog beter wat er bij komt kijken om translationeel onderzoek te doen. Daarbuiten vond ik het altijd gezellig, ben ik blij dat we reisinspiratie en tips konden delen, en vond ik het fijn dat je mijn progressie in de gaten hield.

Beste **Joram,** bedankt voor alles. We begonnen samen in het NIN kantoor, wat echt onwijs gezellig was. Ik herinner me nog een zeker moment met de audit en iets wat nog in de koude kamer lag en we maar meteen opgedronken hebben 'omdat het nu nog koud is'. Helaas voor mij kreeg je eindelijk een mooie kans op je pad. Ik gunde je het zo, maar je zien vertrekken was wel een gemis! Gelukkig bleef je mijn copromotor en kon ik altijd met je sparren over mijn onderzoek, de struggles, planning en mijn (professionele) toekomst. Bedankt voor de lunches op het Science Park, je bent een onwijs fijne mentor.

Beste **leden van mijn promotie commissie**, hartelijk bedankt voor de tijd die jullie vrij hebben gemaakt om deel uit te maken van mijn commissie.

Lieve **Karlijn**, wie had dat gedacht, van samen in een Intreeweek groepje naar allebei promoveren in een vergelijkbaar onderwerp. We hadden al een heerlijke studententijd gehad en nu ook nog eens samen naar congressen zoals afgelopen Dutch Neuroscience (met je vader zelfs!). Het was echt een tijdperk waarin we dichtbij elkaar woonden en heerlijk konden sparren over alles. Stiekem vond ik de laatste fase ook best leuk, samen op workation om stoom af te blazen en elkaar te stimuleren, motiveren en helpen. Ik ben trots op je, en vind het echt geweldig dat we elkaars paranimf kunnen zijn. Bedankt voor alles! Hopelijk kunnen we als postdocs nog een leuke samenwerking doen en natuurlijk nog naar een aantal congressen samen.

Lieve **Tess,** bedankt voor je hulp tijdens alle experimenten en alles wat je me geleerd hebt. Je was van onschatbare waarde toen Leslie met verlof ging en nu ben je onze vaste versterking. Je hebt superveel energie en werkt mega georganiseerd, echt een verademing voor het lab. We mogen in onze handen knijpen met je. Verder is het een feestje om met je te werken en geef je me zoveel reis inspiratie dat ik precies naar bestemmingen ga waar jij net geweest bent.. Ik ben benieuwd waar het leven je gaat brengen, nu een stacaravan in Hillegom, wie weet ooit wel een full-time digital nomad? Bedankt dat je mijn paranimf wilt zijn.

Lieve **Astrid,** wat ben ik blij dat jij je bij de la Fleur groep voegde! Je bracht onwijs veel kennis en goede energie mee, en sowieso was het fijn om niet meer de enige PhD student te zijn… Bedankt voor alle discussies, ik vond het een erg leuke 2de helft van mijn PhD met jou! Ik heb heel erg genoten van de congressen samen, SSIB in Porto natuurlijk, maar ook Dutch Neuroscience en de AGEM Retreat. Je was het perfect kamergenootje en het was altijd leuk op feestjes, zelfs in Porto toen je eigenlijk in bed had moeten liggen.. Bedankt dat je mijn paranimf wilt zijn en heel veel succes met je eigen PhD, dat gaat natuurlijk helemaal goedkomen.

Lieve **collega's van de La Fleur groep**, heel erg bedankt voor jullie steun al die jaren, zonder jullie was het nooit gelukt. De 'oude garde' van de La Fleur groep: **Unga, Khalid, Charlene, Myrtille**, dank voor alles, ik heb veel geleerd qua experimenten opzetten, studenten begeleiden en natuurlijk de kruiswoordpuzzels tijdens de lunch. **Clarissa,** thank you for all that you've taught me. I really appreciate your efforts to veganize some baked good recipes! Dear **Ana,** although we did not really get to work together I enjoyed having you as part of the La Fleur group. Wishing you all the best!

Lieve **Leslie**, wat vond ik het lastig dat je weg ging toen ik je voor mijn gevoel juist heel erg nodig had qua fase in mijn PhD. Gelukkig gaf je me vertrouwen dat het goed zou komen, en dat is zeker gebeurd. Bedankt voor alles wat je me geleerd hebt, alle gezellige momenten tijdens de experimenten en al je adviezen!

Lieve **Laura,** bedankt voor alles, je wijze woorden, je relatie/date adviezen, je kritische vragen. Soms vond ik het wel lastig, omdat jij zo ongelofelijk slim bent (en daarom soms een tikkeltje intimiderend), maar ik heb onwijs veel van je geleerd. Ik heb genoten van onze tijd in Baltimore, al waren de eindeloze 'we moeten het opnieuw analyseren' momenten iets minder leuk. Thanks voor being my partner in crime en ik ben trots op onze mooie publicaties samen!

Lieve **Stan,** sinds onze Proefdierkunde cursus waren we onafscheidelijk, in 'ons' kamertje op G. Wat waren de dagen met jou op kantoor een feest. Ik ben blij dat ik je nog iets heb kunnen bijbrengen op het gebied van duurzaamheid en ik wil natuurlijk altijd oppassen op de allerliefste Otis. Ik ben blij dat we zo'n goede vriendschap hebben kunnen opbouwen en ik altijd bij je terecht kan voor advies/mijn hart luchten/samen meezingen met Gay Anthems op vrijdag om 16u of stiekem eerder.

Tijdens mijn promotie heb ik met veel geweldige studenten mogen samenwerken, die elk op hun eigen manier een flinke bijdrage hebben gedaan aan het onderzoek dan wel de sfeer. Ik ben me ervan bewust dat ik soms veel van jullie hebt gevraagd. **Ian** and **Mike**, thank you for your help with writing the most amazing scripts for Laura and me during our Baltimore project, and for the great time in that crazy city! I wish we could have enjoyed the results of our hard work together. **Ilke**, mijn allereerste student, en nog tijdens de Covid crisis ook, waardoor je je stage volledig vanuit huis hebt gedaan. Soms was het interessant om alles te horen aan de keukentafel bij je ouders, maar je hebt me onwijs geholpen met mijn fMRI project! Ik heb er alle vertrouwen in dat je goed terecht gaat komen. **Milou**, bedankt voor al je hulp, inclusief de infusies in de avonden. Heel erg fijn dat je in de buurt was die ene avond dat mijn pas ineens niet werkte. **Samira**, bedankt voor je keiharde werk om alle connecties te tracen vanuit de CeA en BLA: ook al was je af en toe heerlijk chaotisch, er ligt een super gaaf eind resultaat waar je zeker trots op mag zijn. **Jolinde**, dank voor je bijdrage, helaas heeft het voltametry project het niet tot mijn thesis geschopt, maar aan jouw inzet heeft dat niet gelegen. **Luna, Rick**, jullie waren een onwijze hulp in het lab werk, bedankt voor jullie inzet! **Anouk,** jij hebt me geholpen bij de laatste loodjes, super bedankt. Heel fijn dat er eindelijk iemand mijn Classpass kortingscode wilde gebruiken. Succes in Amerika topper! **Vasko**, eindelijk eens weer een man in de La Fleur groep. Thanks voor de gezelligheid en ontspanning tijdens de lunch!

Toen ik binnenkwam op het AMC was de afdeling net gerenoveerd en hadden wij nog elke week een gezamenlijke labmeeting met de groep van **Mireille**, met **Jamie, Sabrina,** en **Katy.** Na een onderbreking door Covid zijn we hiermee doorgegaan, hetzij in een andere samenstelling met **Natasha, Miriam, Rieneke** en **Jur**. Dank voor alle fijne discussies, het was heel verhelderend om ook over klinische aspecten na te denken in ons toch wel fundamentele onderzoek. En niet te vergeten bedankt onze geweldige jaarlijkse kerstdiners.

All other **PhD students, technicians, and PIs of the Endo department**: thank you! I really appreciate all the fruitful discussions, the support and the great times together. It was always nice to have lunch together and I really enjoyed the atmosphere we had. **Fernando**, you crazy Mexican. Thank you for everything. **Wayne,** bedankt voor alles, zelfs toen je weg was bleef je toch dichtbij en ben je begonnen met kiten, wat ik natuurlijk alleen maar aan kan moedigen. A special thanks to **Jarne, Ayano, Esmee, Esther, Delaram, Kim, Nikita, Felipe and Ewout**, you are really the people who got me through the final phase of my PhD. Thank you for all the support and also the fun activities we started doing again after the pandemic.

Mijn experimenten zijn grotendeels uitgevoerd op het NIN, met de assistentie van geweldige mensen. **Rainier, Jacques, Gert-Jan en andere dierverzorgers**, dank voor de goede zorgen en steun tijdens mijn experimenten. **Mohit**, thank you for your support and inspiration. It was always a pleasure to talk with you about career options, or just enjoy our beer at the weekly symposium.

My dear **Borrelsquad**'ers, I can still remember I was only 1 week into my PhD when Rudi stepped into our office to tell me to join the squad. Of course I did. It was a pleasure organizing all these events and especially the Summer party of 2019 was amazing, at park Frankendael (before Covid hit…). Thank you **Rudi, Geoffrey, Doris, Marcus, Leonie, Nora, Enny, Georgia, Cas** and all others for the fun times.

The **Willuhn group** at NIN: thank you all! My scientific journey really started during my internship with you under guidance of **Ingo** and **Nicole. Bastijn, Tara, Lizz, Wouter, Isabel, Jessica, Rudi, Ralph, Arthur** thanks for the fruitful discussions during my internship and also the nice chats during my PhD. **Rhiannon**, I am so glad we both got the AMC Scholarship, it is good to be in this together. I have fond memories of our spontaneous holiday to Marrakesh, specifically a certain moment with mannequins on a rooftop and paint, lol. We even tried a collaboration together, which unfortunately did not work out. Thank you for everything and I really wish you the best.

Lieve **Lotte**, wat ben ik blij dat Astrid me in die veel te luide feestzaal meetrok naar jou want "zij doet elektrofysiologie". Het gaf me energie dat iemand enthousiast werd van mijn onderzoek en snel tot actie over ging. We hebben het maar mooi samen opgezet en wat gaaf dat het gewoon werkte, zo vanaf het NIN snel met mijn auto naar de VU… Het gaat een prachtig paper worden waar we allebei hard aan hebben gewerkt, heel erg bedankt! Alle succes gewenst, ik weet zeker dat jouw PhD ook helemaal goed gaat komen.

Dear **people of Z0: Marieke, Toni, Koen, Niels, Lisa, Daphne, Zarah, Sofieke;** having a MRI journal club was really an insightful experience for me. I liked to hear how things were getting along for everyone and how things rolled at a different department. Thank you for including me and helping me to improve my knowledge on MRI. Attending the ISMRM in Arnhem was a fun trip outside my comfort zone, but I had a great time, thank you for letting me join your group.

Lieve **Psychobiologie chickies**, wat heb ik een geluk met jullie! Ik geniet elk jaar van ons weekendje weg, dat is een traditie die we er zeker in moeten houden. **Annelieke**, bedankt voor de koffie drink dates op het AMC, super fijn om te kunnen sparren over alles waar een PhD student tegenaan loopt. En nu gewoon een week na mij je verdediging, heel veel succes. **Jeske,** ik heb genoten van onze stap avondjes, Lowlands samen en afgelopen jaar zelfs samen een tattoo laten zetten. Dank voor alles, op nog vele leuke jaren samen. **Lydia,** dank voor je heerlijke aanwezigheid en steun al die jaren. **Djamila** dank voor alle jaren vriendschap, waarin jij vooral vaak 'echt?!' uitroept in reactie op mijn verhalen. **Floor**, ook al ben jij echt heel NL door verhuisd, onze vriendschap bleef. Dank voor alles, spelletjes avonden met Pandemic hebben mij zeker geholpen.

Dear **BAN-ANAS, Mitali, Pablo, Alex, Casper, and Hannah**, thanks for starting the master adventure together. I am really proud of all of you and I thank all of you for your support.

Lieve **Shanty**, bedankt voor een fijne vriendschap, ooit begonnen nog op de middelbare school... Lowlands 2022 was toch wel ons hoogtepunt, ik ben blij dat ik je het festival leven heb kunnen laten zien! Thanks voor je support en alle leuke avonden met strawberry daiquiris.

Lieve **Joost & Maik**, bedankt voor onze mooie vriendschap. We hebben goed gebond toen we samen reisden op onze motoren door Vietnam en ik vind het heel tof dat we contact hebben gehouden! Ik waardeer jullie steun en de uitlaatklep en wens jullie beiden het beste toe.

Lieve **Olga,** jeetje wat een toeval dat we elkaar tegen kwam bij Schellie toen we beiden (als enige in NL schijnbaar) in te koud en nét te weinig wind het water op wilden gaan Ik ben blij met onze vriendschap en hoop op leuke kitetrips samen. Heel veel succes met jullie volgende levensstap.

Lieve **Esther**, bedankt mijn reislustige vriendin. Brainstorm avondjes over onze volgende bestemming waren top, om daarna toch te denken "ja maar dít is ook leuk!". Ik heb genoten van de tijd in de USA, onze wintersport, en een geplande reis met de Transmongolie express in 2020 Wat gebeurde toen ook alweer..? Ik verwacht natuurlijk wel dat je langskomt in SF.

Lieve **Hannah**, ook al zit je redelijk ver weg en in een compleet ander veld qua onderzoek, we hebben toch veel PhD struggles gedeeld samen. Dank voor alle voice notes, ik genoot van onze podcast uitwisselingen. Ik waardeer het enorm dat we zo eerlijk en open naar elkaar zijn. Ik ben heel blij met jou als vriendin en heb onwijs zin om na onze vakanties in Madrid en Frankrijk nu samen naar Sumatra te gaan. Bedankt voor alles en op nog vele jaren vriendschap.

Lieve **Monique**, dank voor alle diner dates, sport dates, boulder dates en al het andere. Zelfs toen je in Groningen woonde kwam je al vaak deze kant op, maar tijdens het grootste deel van mij PhD woonde je om de hoek. Ik heb genoten van al onze ervaringen samen, inclusief meerdere vakanties en een roadtrip! Volgende roadtrip rijd jij ;).

Lieve **Hoogeveense chickies,** bedankt voor alle gezelligheid om me mentaal te ondersteunen tijdens deze uitdagende tijd! **Tu**, bedankt voor je boss bitch vibe, je stimuleerde en motiveerde mij om er voor te gaan. Je bent een inspiratie en ik ben trots op je! **Rianne, Valerie**, bedankt voor de leuke momenten samen en jullie steun en interesse. **Melanie**, bedankt voor alles, van de geweldige stap avondjes naar gewoon bijkletsen met een kopje thee. **Nienke**, hoewel we samen naar de grote stad verhuisden, heb ik het ook heel erg gewaardeerd dat we elkaar wat los hebben gelaten om onszelf te ontdekken en ontplooien. Na onze studies zijn we ook nog eens allebei een PhD gaan doen, waarbij we ook aardig wat ervaringen gedeeld en elkaar tips gegeven. Bedankt, jij succes met de laatste loodjes, dat komt helemaal goed. **Cheyenne**, dank voor alle fijne momenten tijdens mijn PhD. Eerst vooral feestjes, daarna steeds vaker sportieve evenementen. Dat je ooit met Tim naar Amsterdam kwam om me wegwijs te maken in de sportschool herinner ik me nog goed, en vind ik zo tof dat jullie dat deden. Onze vakantie vorig jaar in IJsland was ook zeker een hoogtepunt, wat was dat GEWELDIG.

Lieve schoonfamilie, **Marja, Siem, Daniël, Sander** en **Suzanne**, bedankt voor jullie interesse in mijn werk en de de steun gedurende soms stressvolle en frustrerende tijden.

Lieve **Greet,** toen ik begon met studeren en je me onderdak aanbood kenden we elkaar niet eens. En nu zijn we jaren verder, hebben een tijdje samengewoond en vervolgens hebben we altijd contact gehouden. Ik heb genoten van onze etentjes en ik ben je gaan zien als een soort 'bonus oma', bedankt voor alles!

Lieve familie, bedankt voor de steun, ook al kreeg ik ontelbaar vragen gesteld als "wat onderzoek je nou eigenlijk", "wat ga je hierna doen?" en "wanneer ga je nou eens een normale baan zoeken?". **Jeroen & Melissa**, bedankt voor jullie steun en alle fijne momenten samen. De workation in jullie huis kwam op precies het goede moment. Ik wens jullie al het geluk samen toe en hopelijk tot in SF. Lieve **Arnout & Rianne,** bedankt voor alles. Vooral ADE was een geweldige jaarlijkse traditie. Dat soort dingen hebben me door mijn PhD heen geholpen. Lieve **papa** en **mama**, bedankt voor jullie steun en luisterende oren. Het was fijn om soms even stoom af te blazen of mijn hart te luchten. Bedankt voor jullie geduld om het te proberen te begrijpen. Ik vond het super fijn dat jullie me in Baltimore kwamen opzoeken en ook het lab kunnen zien zodat het hopelijk iets tastbaarder is geworden. Hopelijk kunnen we dit herhalen in San Francisco.

Allerliefste **Roland,** ik weet niet zo goed waar ik moet beginnen met je bedanken. Dank voor je zorgzaamheid, je geduld, je luisterende oor. Je denkt altijd aan me, bent er voor me en ondersteund me in wat voor gekke plannen ik dan weer verzonnen heb. Ik ben dankbaar dat je me vrij laat en me avonturen in mijn eentje laat beleven. Jij stabiliseert me, geeft me rust en probeert me te laten genieten van het moment in plaats van dat ik altijd met mijn hoofd in de toekomst leef. Ik weet dat ik soms veel van je vraag, bedankt dat je het allemaal over je heen laat komen. Ik kijk onwijs uit naar onze toekomst samen, op nog vele jaren samen!

About the author

On January 22nd 1994, Margo Slomp was born in Hoogezand-Sappemeer, the Netherlands. Already at a young age she was asking plenty of 'why' and 'how' questions. Fascinated by the brain she started her bachelor Psychobiology in 2012, moving away from Drenthe to Amsterdam, 'the big city'. During her graduation internship in the ALS lab in Utrecht, she discovered an interest in programming and data analysis. After this she continued with a Master in Neuroscience, to dive even deeper into the subject. Her first internship during this Master was in the lab of dr. Ingo Willuhn, focusing on orexin neurons and their role in goal-directed behavior, at the Netherlands Institute of Neuroscience (NIN). Next, in 2018 she moved to Baltimore (USA), to perform a collaborative internship in the lab of dr. Yeka Aponte at the National Institute on Drug Abuse, together with Laura Koekkoek, a PhD student at the lab of prof. dr. Susanne la Fleur. At this time, together with prof. dr. Susanne la Fleur, dr. Anouk Schrantee and dr. Joram Mul, she wrote and applied for the AMC PhD Scholarship, which they received. This highly competitive scholarship allowed her to pursue a PhD focused on the (lateral) habenula. However, two chapters of this thesis are about the lateral hypothalamus, originating from her time in Baltimore together with Laura. She initiated more collaborations, including a short project (although not with the results they hoped) with Rhiannon Robke from dr. Ingo Willuhn's group using fast-scan cyclic voltammetry. Finally, at one of the Dutch Neuroscience meetings she attended, she met Lotte Razenberg from dr. Mahesh Karnani's group (VU), with whom she decided to perform electrophysiology on habenula neurons to answer some questions about the novel projection she found. Outside work, Margo is an active person, with a broad interest in a great variety of sports; including bouldering, yoga, CrossFit, and most importantly kiteboarding. She loves tasty (vegan) food and enjoys baking, cooking and eating out. In the spring of 2024 she plans to move to San Francisco to work in the lab of prof. dr. Joshua Berke at University of California San Francisco (UCSF) as a postdoctoral fellow.