



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Gating neuronal activity in the brain

*Cellular and network processing of propagating activity in the perirhinal–entorhinal cortex*

Willems, J.G.P.

**Publication date**

2019

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Willems, J. G. P. (2019). *Gating neuronal activity in the brain: Cellular and network processing of propagating activity in the perirhinal–entorhinal cortex*.

**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

8



# Regulatie van neuronale activiteit in het brein

## *Verwerking van verspreidende activiteit in de perirhinale-entorhinale cortex op cellulair - en netwerkniveau*

Het brein is een uniek orgaan dat ons in staat stelt herinneringen van gebeurtenissen op te slaan in ons geheugen. De hersenschors, ook wel de cortex genoemd, is het grote gebied voor opslag van informatie. Hoe sterk informatie opgeslagen wordt, kan beïnvloed worden doordat andere hersengebieden, zoals bijvoorbeeld de amygdala - een gebied betrokken bij emotie - actief zijn. Al deze informatie wordt gecombineerd in integratiegebieden.

De parahippocampale cortex is een integratiegebied dat informatie vanuit verschillende hersengebieden ontvangt. Deze informatie wordt gecombineerd en verstuurd naar de hippocampus, waar verdere verwerking plaatsvindt. Deze verwerkte informatie wordt vervolgens terug naar de cortex verzonden en hier opgeslagen in het geheugen. De parahippocampale cortex bestaat uit verschillende regio's die tezamen het input en output gebied van de hippocampus vormen. Direct aan de hippocampus gelegen zijn de laterale (LEC) en mediale (MEC) entorhinale cortex en aangrenzend liggen de perirhinale (PER) en postrhinale cortex. De PER en LEC vormen een poort tussen de (sub)cortex en de hippocampus en zijn hierdoor betrokken bij geheugenopslag, herinneren, verwerken van objectinformatie, aandacht en motivatie. Deze structuren worden vroeg tijdens de ontwikkeling van aandoeningen als epilepsie of de ziekte van Alzheimer beschadigd, wat zich manifesteert als een verlies van deze functies vroeg in het ziektebeloop.

In de vorige eeuw is veel bekend geworden over de anatomie van het PER-LEC netwerk. Vanuit de cortex projecteren neuronen voornamelijk naar de oppervlakkige lagen van de PER-LEC. Vervolgens projecteren neuronen uit deze lagen naar de hippocampus, waardoor de oppervlakkige lagen worden beschouwd als het gebied dat input levert aan de hippocampus. Projecties vanuit de hippocampus innervieren de diepe lagen van de PER-LEC. Deze diepe lagen projecteren de output terug naar de cortex, wat suggereert dat hippocampale output het PER-LEC netwerk verlaat via de diepe lagen, richting de cortex. Ondanks de grote hoeveelheid anatomische kennis over de PER en LEC is tot op heden nog niet volledig begrepen hoe informatie vanuit verschillende gebieden de PER en LEC

binnenkomt en hoe de informatie wordt verwerkt voordat deze doorgestuurd wordt naar de hippocampus.

Een belangrijke eigenschap van het geheugensysteem is dat verwerking en de opslag van informatie gemoduleerd kan worden door emotie. Door emotionele versterking wordt informatie die betrokken is bij een emotionele gebeurtenis beter opgeslagen, waardoor sneller herkenning optreedt en adequater gehandeld kan worden. De amygdala is de hersenstructuur die betrokken is bij emotieverwerking en projecteert naar het PER-LEC netwerk. Hoe de amygdala-activiteit invloed heeft op informatie die binnenkomt vanuit de cortex, is echter nog niet volledig begrepen.

Het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven staat, biedt inzicht in hoe de transmissie van activiteit gereguleerd wordt in het PER-LEC netwerk. Er is onderzocht hoe corticale stimulatie van de insulaire agranulaire cortex (AiP) de PER en LEC activeert en welke rol de inhibitie en excitatie spelen in de verwerking van deze activiteit in neuronen in de oppervlakkige en diepe lagen van de cortex. Daarnaast wordt beschreven hoe de amygdala-input interacteert met activiteit, opgewekt vanuit de AiP. Om deze vragen te beantwoorden hebben we gebruik gemaakt van horizontale hersenplakken van de muis, waarin een belangrijk deel van de connectiviteit tussen de AiP, laterale amygdala (LA), PER, LEC, MEC en hippocampus behouden is gebleven. We hebben de AiP en/of de LA elektrisch gestimuleerd en de neuronale netwerkactiviteit gemeten met een voltage-gevoelige stof. Daarnaast hebben we de activiteit gemeten die binnenkomt op neuronen in het PER-LEC netwerk met behulp van elektrofysiologische patch-clamp metingen. Deze *in vitro* aanpak maakte het mogelijk de interactie van de input vanuit de AiP en LA te bestuderen in een gecontroleerde omgeving, om zo een uitspraak te kunnen doen over hoe de interactie van twee enkele synaptische inputs van twee hersengebieden verwerkt wordt in het PER-LEC netwerk. Bovendien konden we door het uitvoeren van gepaarde metingen van excitatoire principale cellen en inhibitorische parvalbumine (PV) positieve interneuronen, uitspraken doen over hoe excitatie en inhibitie de activiteit in het PER-LEC netwerk reguleren en hoe de interactie tussen deze celtypen van belang is voor deze regulatie. Hierdoor konden we op zowel cellulair als netwerk niveau de verwerking van activiteit in het PER-LEC netwerk exploreren.

In **hoofdstuk 2** laten we zien dat zowel stimulatie van de AiP als van de LA het PER-LEC netwerk kan activeren. Echter is het spatiële patroon van de activatie verschillend: de AiP

activeert eerst de PER-LEC oppervlakkige lagen waarna de diepe lagen geactiveerd worden, terwijl de LA voornamelijk de diepe lagen activeert. Wanneer de inhibitie verlaagd wordt door middel van een lage concentratie van de competitieve GABA<sub>A</sub> antagonist bicuculline, zien we dat de opgewekte activiteit na AiP stimulatie zich tot verder in het netwerk kan verspreiden en dat LA stimulatie nu ook leidt tot verspreiding van activiteit in de oppervlakkige lagen. Hieruit concluderen we dat zowel de AiP als de LA functioneel het PER-LEC netwerk kunnen activeren, maar dat de initiële plek van activatie in dit netwerk verschillend is. Daarnaast tonen we aan dat inhibitie een belangrijke rol speelt bij de transmissie van AiP- en LA-activiteit door het PER-LEC netwerk.

In **hoofdstuk 3** wordt dieper ingegaan op de verwerking van synaptische input vanuit de AiP in de diepe lagen van het PER-LEC netwerk. We hebben gemeten hoe excitatoire principale cellen en inhibitoire PV interneuronen geactiveerd worden na stimulatie van de oppervlakkige AiP. We laten zien dat de synaptische input op principale cellen bestaat uit een klein excitatoir en groot inhibitoir component. Deze sterke inhibitie is afkomstig van PV interneuronen, die geactiveerd worden en actiepotentialen vuren na stimulatie van de AiP. Deze activatie van PV interneuronen gebeurt direct en waarschijnlijk monosynaptisch na stimulatie, waardoor het snelle vuren van deze neuronen een snelle inhibitie van de postsynaptische principale cellen teweegbrengt. Hieruit concluderen we dat de excitatoire neuronen in de diepe lagen van het PER-LEC netwerk actief onderdrukt worden door inhibitie, wanneer een neocorticale input zijn weg baant door het PER-LEC netwerk, richting de hippocampus.

In **hoofdstuk 4** wordt beschouwd hoe corticale activiteit vanuit de oppervlakkige AiP kan reizen door het PER-LEC netwerk. Om een vergelijking te maken tussen de verwerking van corticale input in de verschillende delen van het netwerk zijn gepaarde metingen van oppervlakkig en diep gelegen principale neuronen uitgevoerd. Stimulatie van de AiP activeert een grotere populatie principale neuronen in de oppervlakkige lagen tot actiepotentiaalvuren dan in de diepe lagen. Dit ondersteunt opnieuw de hypothese dat activiteit vanuit de cortex voornamelijk via de oppervlakkige lagen wordt doorgegeven richting de hippocampus. Dit verschil in activiteit van de oppervlakkige en diepe lagen wordt verklaard door een verschil in de sterkte en timing van excitatie en inhibitie: de netto excitatie die overblijft in principale cellen in de oppervlakkige lagen is groter. Gepaarde

metingen van oppervlakkige principale neuronen en PV interneuronen laten zien dat de timing van de inhibitie zeer consistent is en afkomstig is uit PV interneuronen. Deze solide inhibitoire input wordt overruled als de excitatie sterk genoeg is en vroeg genoeg komt, wat het geval is in de oppervlakkige, maar niet in de diepe principale neuronen.

In **hoofdstuk 5** wordt bekeken hoe de input vanuit de neocorticale AiP interacteert met input vanuit de LA. De principale neuronen en PV interneuronen in de diepe lagen ontvangen synaptische input van zowel de AiP en LA, wat wijst op een gedeeld netwerk voor de verwerking van AiP- en LA-activiteit. Door simultane stimulatie van de AiP en de LA is vervolgens bekeken hoe deze twee inputs interacteren op de principale neuronen en PV interneuronen. In principale neuronen beïnvloedt de AiP- en LA-activiteit voornamelijk de inhibitoire component van de input. Een versterkte excitatoire input in de PV interneuronen zorgt ervoor dat actie potentialen eerder gegenereerd worden wanneer AiP en LA input tegelijk actief zijn, met als resultaat dat de inhibitoire input in principale neuronen eerder arriveert. Deze vervroeging in het arriveren van inhibitie versmalt het tijdsvenster voor actiepotentiaalvuren in principale cellen. Gedacht wordt dat deze versmalling de precisie voor actiepotentiaalvuren vergroot, wat meer synchronie van activiteit in het neuronale netwerk tot gevolg heeft.

178 |

We hebben met dit proefschrift getracht meer te weten te komen over de poortfunctie van het PER-LEC netwerk. Het blijkt dat de eerder gerapporteerde anatomische connectiviteit er ook functioneel voor zorgt dat corticale activiteit voornamelijk via de oppervlakkige lagen van het PER-LEC netwerk wordt doorgegeven richting de hippocampus voor verdere verwerking. Naast de AiP, projecteren vele andere corticale gebieden naar de PER-LEC. Deze projecties maken voornamelijk contact met de oppervlakkige lagen, daarom wordt verwacht dat ook de synaptische input vanuit andere gebieden voornamelijk via oppervlakkige lagen doorgegeven wordt, terwijl de diepe lagen onderdrukt worden door sterke inhibitie. Deze projecties maken connecties met neuronen in de oppervlakkige lagen op hun proximale dendrieten, terwijl de connecties met neuronen in de diepe lagen worden gemaakt op de distale apicale dendrieten in de oppervlakkige zone. Gedacht wordt dat deze corticale input in diepe-laag-neuronen informatie verschaft, over de activiteit die reist naar de hippocampus, aan de diepe lagen. Tegelijkertijd worden in de diepe lagen PV interneuronen geactiveerd om het outputgebied van de hippocampus te onderdrukken. Hoe

---

echter de output vanuit de hippocampus zijn weg terugvindt naar de cortex, via de diepe lagen, moet nog verder bestudeerd worden. Enkele studies, in gerelateerde hersengebieden, hebben laten zien dat bij terugkerende activiteit het omgekeerde fenomeen wordt waargenomen: de oppervlakkige lagen worden onderdrukt terwijl de diepe lagen actief zijn.

Bekend is dat emotie geheugen kan moduleren met als functie de kans op overleving te vergroten. Daarbij is gevonden dat de amygdala, de hersenstructuur betrokken bij emotie, de transmissie van activiteit door het PER-LEC netwerk kan versterken en daarmee geheugenopslag kan vergemakkelijken. Als toevoeging stellen wij in dit proefschrift een mechanisme voor dat beschrijft op welke manier de amygdala deze transmissie kan beïnvloeden. Ondanks dat lang gedacht werd dat input vanuit de LA en de cortex vooral interacteerde op de excitatoire synaptische input, laten we hier zien dat het moduleren van de inhibitie waarschijnlijk een grote rol speelt in het reguleren van activiteit door de LA. Door de inhibitoire neuronen sneller te laten vuren, en daarmee de inhibitie eerder te activeren in principale neuronen, wordt gesuggereerd dat de activiteit van principale neuronen synchroniseert. Deze synchronisatie, veroorzaakt door emotionele modulatie, kan zorgen voor informatieoverdracht naar het volgende hersengebied, waardoor deze informatie waarschijnlijk snel en sterk opgeslagen kan worden in de cortex.