



**UvA-DARE (Digital Academic Repository)**

**The ventral striatum in goal-directed behavior and sleep: intrinsic network dynamics, motivational information and relation with the hippocampus**

Lansink, C.S.

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

Lansink, C. S. (2008). *The ventral striatum in goal-directed behavior and sleep: intrinsic network dynamics, motivational information and relation with the hippocampus.*

**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.

## Samenvatting in het Nederlands

De communicatie tussen miljoenen zenuwcellen of neuronen staat aan de basis van alle processen die het brein tot stand brengt, van het verwerken van sensorische prikkels, het uitvoeren van complexe cognitieve operaties tot het initiëren van gedrag. Signaaloverdracht tussen neuronen vindt plaats doordat korte elektrische pulsen – actiepotentialen - de cel aanzetten tot de afgifte van een neurotransmitter, een chemische verbinding die door een ontvanger cel wordt uitgelezen. Afhankelijk van de neurotransmitter reageert de ontvangende cel met ofwel het genereren van een actiepotentiaal ofwel het onderdrukken hiervan. Deze actiepotentialen noemen we ook wel 'spikes' en het genereren van actiepotentialen wordt ook wel aangeduid met 'neuronale activiteit' of het 'vuren' van een neuron. Het vuurpatroon van een cel in de tijd kunnen we meten door met elektrodes van geleidend materiaal in het brein de elektrische pulsen af te leiden.

Cognitieve processen worden hoogstwaarschijnlijk mogelijk gemaakt door het samenspel van grote netwerken van verbonden neuronen die verspreid zijn door het hele brein. Om de grondslagen van deze processen te begrijpen, is het van belang om niet alleen inzicht te krijgen in het gedrag van een enkele cel, maar ook om de temporele relatie van vuurpatronen van verschillende neuronen te onderzoeken. Dit dient te gebeuren op lokaal niveau waarin relatief kleine groepen cellen zijn georganiseerd in netwerken (10 tot ~1000 neuronen) en op grotere schaal binnen een hersenstructuur en tussen hersengebieden.

183

In het project beschreven in dit proefschrift is begonnen met het ontwikkelen van een meetapparaat voor ratten, de 'split-hyperdrive', waarmee het mogelijk is om de activiteit van ensembles van neuronen gelijktijdig af te leiden uit hersengebieden die in het brein relatief ver van elkaar verwijderd zijn. De drive bevat 12 tetrodes, kleine bundeltjes van elk 4 elektrodes waarmee neuronale activiteit gemeten wordt, die individueel in hoogte te verstellen zijn zodat het aantal te meten neuronen voor elke sessie geoptimaliseerd kan worden. Na implantatie van de split-hyperdrive op de schedel kan er gedurende enkele weken gemeten worden, terwijl de bewegingsvrijheid van ratten behouden blijft. De ontwikkeling en validatie van de split-hyperdrive is beschreven in Hoofdstuk 2.

We hebben deze techniek aangewend om in een experimentele setting neuronale activiteit te volgen in twee hersengebieden van het rattenbrein, de hippocampus en het ventraal striatum. De hippocampus speelt een belangrijke rol bij het verankeren van informatie in het lange termijn episodisch of autobiografisch geheugen bij mensen en in het ruimtelijke of contextuele geheugen bij knaagdieren. De hippocampus heeft een

sterke verbinding met het ventraal striatum dat zich bezighoudt met de verwerking van beloningsinformatie en de motivatiewaarde van stimuli en context gebruikt om doelgericht gedrag te bewerkstelligen.

In dagelijkse sessies zijn vuurpatronen gemeten, terwijl ratten zowel rondliepen op een driehoekige baan op zoek naar zoete beloningen als tijdens perioden van rust en slaap voorafgaand aan en na afloop van dit actieve gedrag. Met de verkregen data is het mogelijk om vuurpatronen van cellen in verband te brengen met i) die van andere cellen, ii) met de meer algemene hersengolven van het EEG en iii) met gebeurtenissen in het gedrag of de taak, zoals het consumeren van een beloning.

De analyse van de vuurpatronen van individuele hippocampuscellen liet zien dat deze alleen vuren als de rat zich op een specifieke locatie op de driehoek bevond; voorbeelden hiervan zijn te vinden in de figuren 2.6, 5.2 en 5.3. Deze zogenoemde 'place fields' waren gelijkmatig verdeeld over de hele driehoek en waren dus niet geconcentreerd rond de hoeken of locaties waar beloningen werden verkregen. Het meest voorkomende celtype in het ventraal striatum, het 'medium-sized spiny neuron', daarentegen liet verandering van neuronale activiteit zien in relatie tot de beloningslocaties. In het grootste deel van de gevallen bestond deze respons uit een toename van activiteit tijdens het benaderen en het pauzeren bij een beloningslocatie. Een individueel neuron kon bij elke van de drie beloningslocaties een verschillend activiteitspatroon laten zien. Ook was het vuurpatroon vaak afhankelijk van of er wel of geen beloning werd gevonden op een locatie; voorbeelden hiervan zijn te vinden in de figuren 2.6, 4.2 en Supporting Fig. 4.2. We kunnen met redelijkheid aannemen dat de gemeten hippocampuscellen informatie over locatie verwerkten en die in het ventraal striatum informatie gerelateerd aan beloning.

In de studie beschreven in Hoofdstuk 3 is ook de activiteit van een andere klasse van neuronen in het ventraal striatum onderzocht, de 'fast-spiking interneurons'. Er wordt aangenomen dat deze groep interneuronen de activiteit van de medium-sized spiny neurons reguleert door ze te remmen in het genereren van actiepotentialen. Pas als het interneuron deze inhibitie een beetje vermindert krijgt het medium-sized spiny neuron de kans actiepotentialen te genereren. Het interneuron werkt op deze manier als een soort poort. Er is vastgesteld dat ook deze interneuronen te maken hebben met het verwerken van beloningsinformatie. Deze cellen, die een heel hoge basale activiteit hebben, lieten vaak een afname van activiteit zien wanneer ratten een beloning consumeerden. Vervolgens is onderzocht hoe de activiteitspatronen van medium-sized spiny neuronen en interneuronen in tijd gerelateerd zijn aan de activiteit van neuronen van hetzelfde of het andere type door de vuurpatronen van twee cellen aan elkaar te correleren. Paren van verschillende

herkomst lieten vaak een afname van medium-sized spiny neuron activiteit zien rond een spike van het interneuron, wat consistent is met de 'poort' hypothese. Anders dan verwacht had de activiteit van het medium-sized spiny neuron vaak een minimum bereikt vlak voordat het interneuron vuurde. Twee interneuronen bleken in de meeste gevallen ongeveer gelijktijdig actief te zijn. Deze resultaten samen wijzen op een organisatie waarin een globaal gesynchroniseerd netwerk van gekoppelde interneuronen selectief de activiteit van medium-sized spiny neurons onderdrukt. In vitro studies, waarin hersencellen buiten het lichaam in leven worden gehouden, hebben laten zien dat ook medium-sized spiny neurons de activiteit van elkaar kunnen remmen. In vivo werden inderdaad paren van cellen gevonden waarbij de activiteit van de een afnam rond de spike van de ander. Andere paren lieten gelijktijdige activiteit zien, wat wijst op een gedeelde bron van input.

De eigenschap van ons brein om informatie te verwerken en op te slaan om het later in de tijd weer beschikbaar te maken, het leren en geheugen, is van onschatbare waarde. Niet alleen kan de informatie over voorgaande gebeurtenissen dienen als kompas om beslissingen te nemen voor de toekomst, het zorgt ook voor een database aan inzichten en vaardigheden en het kleurt ons persoonlijk leven. Het verankeren van informatie in het lange termijn geheugen is een complexe cascade van processen die veel tijd in beslag neemt, zich grotendeels afspeelt buiten het bewustzijn en waarbij herhaaldelijke blootstelling aan de originele stimuli niet nodig is. Strikt gezien betekent de consolidatie van geheugen het proces dat volgt op de initiële registratie van informatie, waarin het geheugenspoor wordt gestabiliseerd en daarbij steeds bestendiger wordt tegen interferentie van nieuwe informatie of andere verstoringen. Op cellulair niveau wordt aangenomen dat deze consolidatie berust op een versterking van de connectiviteit tussen die neuronen wier activiteitspatronen een representatie van de geleerde informatie vormen. Het is aannemelijk dat consolidatie ook plaatsvindt tijdens perioden van rust en slaap; wanneer het brein 'offline' gaat is het immers niet voortdurend druk met het verwerken van sensorische stimuli uit de buitenwereld. Tijdens rust en slaap worden neuronale patronen die tijdens het gedrag zijn opgewekt weer opnieuw afgespeeld. Het terugkeren van neuronale patronen zou kunnen zorgen voor versterking van synaptische verbindingen die in het voorgaande gedrag zijn geactiveerd ofwel om verbindingen te vormen tussen componenten van een geheugenspoor die in het brein verspreid zijn opgeslagen. Op deze manier zou reactivatie kunnen bijdragen aan de consolidatie van geheugensporen.

185

Gezien de belangrijke rol die de hippocampus en ook de neocortex, de schors van de grote hersenkwabben, spelen bij het opslaan van geheugen, heeft het reactivatie onderzoek zich voornamelijk toegespitst op deze twee gebieden. Theorieën over reactivatie stellen dat het terugkeren van geheugensporen wordt opgewekt in de hippocampus wat vervolgens

reactivatie in gerelateerde neocorticale gebieden zou initiëren. Dit zou uiteindelijk leiden tot een versterking van het geheugenspoor in de neocortex. Een eerdere studie uit ons lab heeft aangetoond dat reactivatie ook buiten de hippocampale-neocorticale verbinding voorkomt, namelijk in het ventraal striatum. Het onderzoek beschreven in Hoofdstuk 4 is uitgevoerd om het reactivatie proces in het ventraal striatum beter te begrijpen. In de wetenschap dat neuronen in het ventraal striatum informatie over beloningen verwerken in onderzocht af of specifiek deze informatie sterk terugkomt tijdens slaap. Het bleek inderdaad dat de neuronen die tijdens het rennen een respons lieten zien in relatie tot beloningen veel sterker reactiveerden dan de overige. Het effect bleek afhankelijk van een klein aantal cellen met zeer overeenkomstige vuurpatronen. Aan de hand van deze resultaten stellen wij dat het ventraal striatum een motivationele component toevoegt aan het geheugenspoor waarin de hippocampus en de neocortex belangrijke bijdragen leveren met contextuele informatie en informatie over sensorische kenmerken van objecten. Verder werd gevonden dat reactivatie in het ventraal striatum beperkt was tot de diepe 'slow wave' slaaperioden en vooral sterk was tijdens momenten waarop er hoog frequente oscillaties plaatsvonden in het EEG van de hippocampus. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat reactivatie ook in de droom of REM-slaap voorkomt.

186

Als het inderdaad zo is dat elk hersengebied een andere component van het geheugenspoor reactiveert, zou er een mechanisme moeten bestaan dat de verschillende onderdelen verbindt zodat het geheugenspoor alle informatie over een gebeurtenis of ervaring bevat en er bovendien geen verwarring kan plaatsvinden met andere geheugensporen. Het zou kunnen zijn dat een synchronisatie van de reactivatieprocessen in de afzonderlijke gebieden een dergelijke rol vervult. In Hoofdstuk 5 zijn neuronale activiteitspatronen van hippocampus cellen paarsgewijs gerelateerd aan die van ventraal striatale cellen en vastgesteld dat deze twee gebieden coherent reacteren. De de celparen die een co-expressie vertoonden van een hippocampaal 'place field' en een beloningsgerelateerde respons uit het ventraal striatum reactiveerden veel sterker dan anderen. De reactivatie van deze gecombineerde informatie zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het leren van associaties tussen plaats en beloning. Het bleek dat een specifieke volgorde van vuren tijdens het rennen op de driehoek, namelijk de hippocampus cel voorafgaand aan de cel uit het ventraal striatum, ook geassocieerd was met sterke reactivatie. Verder is aangetoond laten zien dat het grootste deel van celparen de volgorde van vuren tijdens het gedrag aanhield tijdens slaap. De volgorde van de informatie verwerking tijdens de terugkeer in slaap is dus gelijk aan die tijdens gedrag. De data lieten zien dat er van de paren die de volgorde hippocampus voor ventraal striatum aanhouden tijdens gedrag veel meer reacteren dan van de paren die vuren in omgekeerde volgorde, wat consistent is

met het idee dat de hippocampus een leidende rol heeft in reactivatie. De tijdsintervallen tussen het vuren van de hippocampale cel en de striatale cel tijdens gedrag en de daaropvolgende slaapfase waren significant gecorreleerd. Echter, de tijdsschaal van co-activatie tijdens de slaap na het gedrag was een factor 10 kleiner dan gedurende het gedrag, wat suggereert dat er een gecomprimeerde versie van het neuronale activiteitspatroon wordt gereactiveerd.

Met de ontwikkeling van de 'split-hyperdrive' werden activiteitspatronen van ensembles van neuronen gelijktijdig gemeten in de hippocampus en het ventraal striatum terwijl ratten een gedragstaak uitvoerden en tijdens perioden van slaap. Deze in vivo data verschaffen nieuwe inzichten in de dynamiek van het neuronale netwerk van het ventraal striatum, daar waar het bestaande bewijs voornamelijk uit in vitro experimenten afkomstig was. De studies uit ons lab over de betrokkenheid van het ventraal striatum bij reactivatie laten zien dit een hersenwijd fenomeen is en illustreert de potentieel belangrijke bijdrage van sub-corticale hersengebieden aan de consolidatie van geheugensporen. We hebben voor het eerst laten zien dat coherente reactivatie plaatsvindt tussen ensembles van de hippocampus en het ventraal striatum. Tevens is er steun gevonden voor een belangrijke hypothese in de consolidatie theorie, namelijk dat de hippocampus een leidende rol speelt in reactivatie en dit proces orchestreert in zijn projectiegebieden zoals het ventraal striatum. We hebben ook de aandacht gevestigd op de inhoud van de gereactiveerde informatie. Het ventraal striatum reactiveert motivationele informatie; in samenspel met de spatiele informatie uit de hippocampus zou dit kunnen bijdragen aan het leren van associaties tussen plaats en beloning.

