Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/170169

File ID	170169
Filename	Summary in Dutch (Samenvatting in het Nederlands)

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Neural coding of attention and attentional set shifting in the rat medial prefrontal cortex
Author	E. Lee
Faculty	Faculty of Science
Year	2010
Pages	iii, 138
ISBN	978-90-8570-510-9

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/335049

Copyright

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.

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

SAMENVATTING IN HET NEDERLANDS

Stel dat u voor een nieuwe baan vanuit Amsterdam verhuist naar Zuid-Korea. Uw nieuwe baas nodigt u en uw nieuwe collega´s ter verwelkoming uit voor een etentje in een Koreaans restaurant. Zodra u het restaurant binnenkomt, doen uw Koreaanse collega´s hun schoenen uit en gaan zij op de vloer rond de tafels zitten. Ze eten met stokjes in plaats van met mes en vork. Na afloop van het diner wilt u afscheid nemen door sommigen op de wang te zoenen, maar dit doet hen vol afschuw terugdeinzen. Het is duidelijk tijd om uw gedrag aan te passen aan uw nieuwe omgeving, om zo beter sociaal te kunnen functioneren. De nieuwe sociale en culturele omgeving brengt nieuwe spelregels met zich mee. Dit maakt het niet alleen noodzakelijk om deze regels te leren, maar ook om uw oude regels en gewoontes opzij te zetten. Dit voorbeeld illustreert het vermogen van de hersenen tot *cognitieve flexibiliteit*. Dit vermogen stelt u in staat om uw kennis over de buitenwereld bij te schaven en uw gedrag op veranderde eisen vanuit uw omgeving aan te passen. In het algemeen ressorteert *cognitieve flexibiliteit* onder de meer algemene psychologische noemer van ´executieve functies´ en ´top-down cognitieve controle´ over gedrag. Met deze laatste term bedoelen we de gedragscontrole die de hersenen uitoefenen dankzij hun kennis over voorafgaande gebeurtenissen en over het uiteindelijke doel van het gedrag, zoals het verkrijgen van beloning of het vermijden van pijn.

De prefrontale cortex omvat een groep van hersengebieden die sterk te maken hebben met top-down cognitieve controle en flexibiliteit. Deze gebieden zijn gelocaliseerd achter het voorhoofd en boven de oogkassen. Prefrontale functies zijn onder meer verstoord bij schizofrene patiënten, maar ook ADHD en de ziekte van Parkinson gaan gepaard met cognitieve stoornissen die te maken hebben met prefrontale dysfunctie. Deze uitval gaat vaak gepaard met moeilijkheden in het vasthouden van aandacht, en met het verschuiven van aandacht van de ene zintuiglijke prikkel naar de andere. Dit laatste proces staat centraal in dit proefschrift en kan worden geïllustreerd aan de hand van de Wisconsin Card Sorting Test. Hierin krijgen proefpersonen een stapel kaarten voorgeschoteld die zij door uitproberen (trial and error) moeten proberen te sorteren volgens bepaalde regels. Deze regels bepalen dat de persoon haar aandacht moet richten op één van de eigenschappen van de objecten die op de kaarten staan afgebeeld, zoals de vorm, kleur en het aantal objecten. In deze context worden deze eigenschappen de ´dimensies´ van de prikkel (stimulus) genoemd. Na een eerste poging om de kaarten op stapeltjes te ordenen, geeft de experimentator

feedback door te zeggen of de ordening correct was of niet. Na verloop van een aantal correcte beslissingen verandert de experimentator de regel, waardoor de proefpersoon nu op een andere dimensie moet gaan letten (bijvoorbeeld: orden de kaarten niet op grond van kleur, maar op grond van aantal). Hier is een verschuiving van aandacht voor nodig. Vaak wordt in dit verband ook gesproken van een verschuiving van *attentionele set*, waarmee wordt bedoeld dat het brein van de persoon aanvankelijk ´gereed´ en gefaciliteerd was om op een bepaalde dimensie te letten en hierop snel te reageren – en dat deze gereedheid nu moet worden afgebroken en omgebogen naar een andere stimulus dimensie.

Het hoofddoel van dit proefschrift richt zich op de algemene vraag, welke hersenprocessen ten grondslag liggen aan het verschuiven van aandacht, en de aanverwante cognitieve processen die hiermee gepaard gaan. Cognitieve flexibiliteit kan niet alleen bij mensen worden bestudeerd, maar ook bij apen en knaagdieren. Het meeste onderzoek bij dieren beperkt zich echter tot lesie-studies (i.e., studies waarin een hersengebied gecontroleerd wordt beschadigd om de gedragsfunctie van dit gebied te duiden) en tot farmacologische studies (waarin de balans van neurochemisch aktieve stoffen in hersengebieden wordt verstoord om verandering van functie te karakteriseren). Er is nog maar heel weinig bekend over de vraag, hoe verschuivingen in aandacht afhangen van de precieze electrische aktiviteit van hersencellen. Cognitieve processen worden namelijk op een tijdschaal van milliseconden tot minuten geregeld door de electrische aktiviteit van (vermoedelijk) grote groepen neuronen. In dit proefschrift hebben wij ons in het bijzonder geconcentreerd op electrische activiteit van groepen onderscheiden cellen in de *mediale prefrontale cortex* van de rat, een prefrontaal gebied dat dicht aan ligt tegen de middellijn die de linker- en rechter hersenhelft van elkaar scheidt. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat dit gebied sterk betrokken is bij aandachtsverschuivingen bij de rat. In dit promotieonderzoek hebben wij een geavanceerde techniek gebruikt waarmee neuronale ´ensembles´ worden afgeleid. Dit zijn groepen van hersencellen (neuronen) waarvan de electrische aktiviteit afzonderlijk kan worden bepaald. Een ensemble kan vergeleken worden met een orkest. Klassieke electrofysiologische technieken meten signalen die vergelijkbaar zijn met de totale geluidsintensiteit van het orkest, of met het gezamenlijke volume van een groep instrumenten (de blazers), of met de tonen van slechts één instrument. Met de nieuwe techniek kan, volgens deze vergelijking, geluisterd worden naar de melodie die elk instrument voortbrengt in samenhang met alle andere instrumenten. In de praktijk vinden ensemble metingen plaats door de electrische pulsen (´spikes´ of actiepotentialen) van neuronen te meten via een groot aantal hele dunne metaalelektrodes, die in zeer fijne bundeltjes in de mediale prefrontale cortex worden geplaatst.

In *hoofdstuk 2* presenteren wij een nieuw ontwikkeld systeem om ratten te trainen op aandachtstaken, waarin zintuiglijke prikkels uit meerdere modaliteiten worden

aangeboden. We richten ons hier met name op het leren onderscheiden van geuren en visuele prikkels. Dit multimodale gedragssysteem is zo ontworpen dat het compatibel is met het verrichten van ensemble metingen. Bovendien is het in deze gedragstaken een vereiste dat de lichaams- en koppositie van de rat stationair blijft terwijl de rat de prikkels krijgt aangeboden. Als we namelijk willen meten hoe veranderingen in electrische prefrontale aktiviteit zijn gekoppeld aan veranderingen in aandacht, is het van belang om uit te sluiten dat het motorische gedrag van de rat niet tegelijkertijd mee verandert. In hoofdstuk 2 wordt beschreven hoe het multimodale gedragssysteem is geconstrueerd, hoe ratten in dit systeem worden getraind en hoe electrofysiologische afleidingen worden gemaakt.

In *hoofdstuk 3* wordt een eerste belangrijke stap gezet in het ontrafelen van ensemble-mechanismen voor aandacht. Ratten werden eerst getraind om twee geuren van elkaar te onderscheiden: een ´rozemarijn´ prikkel moest bijvoorbeeld worden gevolgd door een beweging naar een vloeistofbakje, waar deze respons werd beloond met een paar druppels suikerwater. Eenzelfde respons op een ´balsam´ geur werd echter afgestraft met een bitter smakende oplossing (kinine-water). Deze leerfase wordt ´eenvoudige sensorische discriminatie´ genoemd. In de hieropvolgende leerfase werd een afleidende zintuiglijke prikkel uit een andere modaliteit (visueel) aangeboden, tegelijk met een van de geurprikkels uit de eerdere fase. De taak voor de rat was nu om deze afleidende visuele prikkels te negeren en om het onderscheidend gedrag tussen de geurprikkels vol te houden. Deze leerfase wordt ´samengestelde discriminatie´ genoemd. Het meest markante resultaat van deze studie was ten eerste dat de prefrontale neuronen een dynamisch patroon van aktiviteit laten zien tijdens het aanbieden van de zintuiglijke prikkels: het was niet zo dat alle neuronen tegelijk ´aan´ of ´uit´ gaan met de stimuli, maar er was een opeenvolging van aktiviteit te zien. Tijdens de ´samengestelde discriminatie´ bleek, ten tweede, dat deze temporeel specifieke patronen relatief resistent waren tegen het aanbieden van de afleidende prikkels (distractoren), maar dit was vooral zo wanneer het dier de taak correct bleef uitvoeren. Bij fouten in het gedrag trad aanmerkelijk meer vervorming op in de neurale weergave. Dit is een nieuw resultaat omdat eerdere studies naar neurale mechanismen van aandacht geen gebruik hebben gemaakt van ensemble-meettechnieken.

Terwijl hoofdstuk 3 zich richtte op het afleidende effect van extra prikkels, gaan *hoofdstuk 4 en 5* vooral over twee andere processen: *intradimensionele* en *extradimensionele verschuiving van aandacht.* Hierbij concentreert hoofdstuk 4 zich op veranderingen in de puls-patronen van individuele neuronen en hoofdstuk 5 zich op veranderingen in ensemble gedrag. Uitgaande van de situatie waarin de rat in elke episode van de taak twee bekende prikkels tegelijk krijgt aangeboden (een geur en een visueel beeld), houdt een *intradimensionele verschuiving* in dat het dier vervolgens wordt geconfronteerd met twee nieuwe prikkels. Het belang (relevantie) van de dimensies blijft in deze fase echter hetzelfde (d.w.z. zoals voorheen voorspelt de geur de uitkomst van de episode, dus of er

beloning of straf volgt; de visuele prikkel is onbelangrijk). Ook bij een *extradimensionele verschuiving* wordt de rat geconfronteerd met twee nieuwe prikkels, maar ditmaal moet het dier leren zijn aandacht te richten op de voorheen onbelangrijke dimensie (visueel), terwijl de voorheen relevante modaliteit (geur) nu onbelangrijk wordt. In deze fase bestaat dus een specifieke samenhang tussen een eerste visuele prikkel en de beloning, en tussen een tweede visuele prikkel en de afstraffing – terwijl de geurprikkels irrelevant zijn. Het is met name deze extradimensionele verschuiving waar dieren of mensen met schizofrenie of andere prefrontale stoornissen moeite mee hebben: zij kunnen de ´switch´ van ´geur´ naar ´visueel´ of omgekeerd moeilijk maken.

In *hoofdstuk 4* wordt beschreven dat *extradimensionele verschuivingen* in het algemeen met sterkere veranderingen in het electrische puls-gedrag van prefrontale neuronen samengaan dan *intradimensionele verschuivingen*. Deze veranderingen zijn gevarieerd: sommige cellen doen hun puls-intensiteit toe- of afnemen, en soms verschijnen er nieuwe electrische respons-patronen. Een bijzonder, nieuw beschreven type verandering is dat een neurale respons ook kan verschuiven in tijd. Als een neuron relatief laat, tijdens zintuiglijke prikkeling, reageerde op een aanvankelijk onbelangrijke visuele stimulus, dan verschoof deze respons naar een eerder tijdstip wanneer de visuele stimulus belangrijk werd, dus een voorspellende waarde kreeg met het oog op beloning. Terwijl voorgaande studies de nadruk legden op veranderingen in puls-intensiteit (spike frequentie) als mechanisme voor verschuiving van aandacht, suggereren deze neurale tijdseffecten dat de prefrontale cortex een *temporele reorganisatie* ondergaat als de aandacht moet worden verlegd.

Hoofdstuk 5 trekt deze bevindingen op cel-niveau door naar het ensemble-niveau. Ook wanneer we de veranderingen in puls-gedrag kwantificeren voor een groep van simultaan afgeleide cellen, blijkt dat extradimensionele verschuivingen gepaard gaan met een sterke hergroepering van electrische aktiviteit. Deze hergroepering was het meest significant in de korte tijdsperiode wanneer de rat zijn kop terugtrekt uit de plek waar hij zintuiglijke prikkels krijgt aangeboden; in deze periode vertaalt hij deze prikkels naar een beslissing en naar motorisch gedrag.

In *hoofdstuk 6* worden de bevindingen uit de voorafgaande hoofdstukken bezien in het licht van eerdere theorieën en resultaten. Het functioneren van de mediale prefrontale cortex wordt geplaatst in het perspectief van een netwerk van hersengebieden, waar onder meer ook het striatum, de thalamus, de dopaminerge cellen van het ventrale tegmentum en de noradrenerge cellen van de locus coeruleus deel van uit maken. De mediale prefrontale cortex bekleedt een strategische positie in de hersenen van waaruit het kan opereren als een ´dirigent´ om de electrische aktiviteit in een veelheid aan doelgebieden aan te sturen. Zo kan de prefrontale cortex bijvoorbeeld aktiviteit beïnvloeden in sensorische gebieden, met als hypothese dat hier de representatie van relevante stimuli versterkt wordt ten opzichte van onbelangrijke

stimuli. Op een soortgelijke manier kan relevante informatie sterker worden doorgesluisd naar motorische gebieden die de gedragsrespons bepalen. Veel vooruitgang in het begrijpen van de prefrontale cortex als "cognitieve manager" kan bereikt worden indien de huidige ensemble metingen worden geïntegreerd met andere technieken, zoals neurofarmacologie, electrische interventies, optogenetische manipulatie en computer simulaties van prefrontale interacties met andere hersengebieden.