

# Samenvatting

Het zenuwstelsel is een ingewikkeld netwerk van cellen (neuronen) die onderling verbonden zijn. Het ontstaat gedurende de ontwikkeling doordat neuron uitlopers vormen waarmee verbindingen gemaakt worden met andere neuron. De elektrische signalen die neuron genereren, worden via deze uitlopers (neurieten) opgevangen en doorgegeven. Op die manier communiceren neuron met elkaar. Er bestaan, grofweg, twee typen neuron: exciterende en inhiberende. Exciterende verhogen, en inhiberende verlagen de elektrische activiteit in andere neuron.

Elektrische activiteit is niet alleen van belang voor de werking, maar ook voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Veel processen die bij de ontwikkeling betrokken zijn, worden door elektrische activiteit beïnvloed. In hoofdstuk 1 wordt daarvan een overzicht gegeven. Ook de uitgroei van neurieten is afhankelijk van elektrische activiteit. Een hoog niveau van activiteit in een neuron remt de uitgroei van zijn neurieten (of doet die zelfs terugtrekken), terwijl een laag niveau de uitgroei stimuleert. Deze activiteits-afhankelijke uitgroei wordt in dit proefschrift onderzocht door middel van wiskundige simulatiemodellen.

Alle bestaande modelstudies beschouwen neurietuitgroei in geïsoleerde neuron. Echter, neuron groeien niet in isolatie, maar in de omgeving van andere neuron. Die kunnen, als ze verbonden zijn, de uitgroei beïnvloeden, door middel van hun elektrische activiteit. De volgende wisselwerking bestaat daardoor tussen uitgroei en netwerk activiteit. Elektrische activiteit verandert de uitgroei van neurieten. Veranderingen in uitgroei, op hun beurt, brengen veranderingen teweeg in de elektrische activiteit van het netwerk, doordat verbindingen tussen neuron verbroken worden of nieuwe aangelegd. Daardoor wordt de uitgroei weer beïnvloed, en zo verder.

In dit proefschrift wordt onderzocht wat de gevolgen zijn van deze wisselwerking, voor zowel de morfologie van neuron als de ontwikkeling van netwerken. Hiertoe hebben we een model gemaakt van een zich ontwikkelend netwerk. Eerst met alleen maar exciterende neuron. De uitgroei van de neuron is op de volgende manier afhankelijk van hun activiteit. Als de elektrische activiteit in een neuron hoger is dan een bepaalde waarde, zal het zijn neurieten terug trekken, waardoor verbindingen met andere neuron verbroken worden en de activiteit van het neuron afneemt. Als de activiteit lager

is dan die waarde zal er uitgroei optreden, waardoor nieuwe verbindingen worden aangelegd en de activiteit van het neuron toeneemt. Wanneer de activiteit precies die bepaalde waarde heeft, vindt er noch terugtrekking noch uitgroei plaats. Een proces dat zo reageert, wordt homeostatisch genoemd.

In de meeste gevallen wordt het ontwikkelingsproces gestart met neuronen die onderling nog niet verbonden zijn. Die zullen een lage activiteit hebben, en daardoor uitgroeien. Het aantal verbindingen zal daardoor toenemen. Zodra er voldoende verbindingen zijn, zal vrij plotseling de activiteit in het netwerk hoog worden, waarna neuronen hun neurieten beginnen terug te trekken. Daardoor zal het aantal verbindingen weer afnemen, totdat het niveau van activiteit bereikt wordt waarop er geen terugtrekking meer plaatsvindt.

In hoofdstuk 2 laten we zien dat er gedurende die ontwikkeling een periode is, waarin er meer verbindingen zijn dan in de uiteindelijke, volgroeide toestand ('overproductie van verbindingen'). Dit is het gevolg van het bestaan van een hysterese-relatie tussen de gemiddelde activiteit in een netwerk en het totaal aantal verbindingen. Daardoor zijn er meer verbindingen nodig voor het op gang brengen van hoge activiteit dan voor het in stand houden daarvan. Zo'n overproductie van verbindingen is een algemeen verschijnsel in het zenuwstelsel. Deze modelstudie laat zien dat daar in principe geen ingewikkeld proces aan ten grondslag hoeft te liggen. Overproductie van verbindingen zien we ook in weefselkweek. Hierin worden levende, meestal van jonge ratten afkomstige neuronen gekweekt, die zich binnen een paar weken ontwikkelen tot een netwerk.

In hoofdstuk 3 bestuderen we netwerken waarvan de neuronen onderling verschillend reageren op elektrische activiteit. Sommige neuronen trekken hun neurieten al terug bij lage activiteit, zo is aangetoond, terwijl andere dat pas doen bij hoge activiteit. Ook onder die omstandigheden is er gedurende de ontwikkeling een tijdelijke overproductie van verbindingen. In het volgroeide netwerk kunnen nu kleine, langzame fluctuaties optreden in zowel het aantal verbindingen als het niveau van elektrische activiteit. Onder bepaalde omstandigheden zien we grote, aanhoudende fluctuaties in elektrische activiteit. De tijdschaal waarop activiteit fluctueert, wordt bepaald door de snelheid waarmee neurieten uitgroeien, en die is zeer laag. Fluctuaties in activiteit worden ook gevonden als het aantal verbindingen, of de sterkte daarvan, niet door neurietuitgroei, maar door een ander langzaam activiteits-afhankelijk proces wordt beïnvloed.

In hoofdstuk 4 laten we zien (in netwerken zonder neurietuitgroei) dat zulke fluctuaties zelfs kunnen voorkomen als dergelijke langzame processen niet aanwezig zijn. Spontaan actieve neuronen kunnen grote fluctuaties in activiteit veroorzaken in netwerken die net op de grens balanceren tussen hoge en lage activiteit.

In hoofdstuk 2 en 3 hebben we gekeken naar netwerken met alleen maar exciterende neuronen. In hoofdstuk 5 en 6 bestuderen we netwerken met naast exciterende, ook inhiberende neuronen. Ook hier zien we gedurende

de ontwikkeling een overproductie van verbindingen. Door inhibitie kan dit zelfs versterkt worden. Door inhibitie kan ook het moment waarop het aantal verbindingen weer begint af te nemen, vertraagd worden ten opzichte van het tijdstip waarop hoge activiteit in het netwerk verschijnt.

De ontwikkeling in netwerken met alleen maar exciterende neuronen verloopt altijd naar dezelfde eindtoestand. Onafhankelijk van hoe we het ontwikkelingsproces starten. Dat is niet het geval in netwerken waarin ook inhiberende neuronen voorkomen. Als we de ontwikkeling van zo'n netwerk starten met een groot aantal verbindingen (een situatie die we kunnen krijgen door aanvankelijk de activiteit kunstmatig te blokkeren - neuronen groeien dan ongeremd uit), zal het aantal verbindingen niet meer afnemen naar het normale niveau. In plaats daarvan groeit het netwerk naar een toestand gekenmerkt door blijvend veel verbindingen en vaak grote, zeer snelle fluctuaties in activiteit (epilepsie-achtig). Eenzelfde verschijnsel treffen we aan in weefselkweek: het aantal verbindingen neemt niet meer af wanneer de elektrische activiteit langdurig geblokkeerd is geweest. Dit verschijnsel werd verklaard door aan te nemen dat de eigenschappen van neuronen in de loop van de tijd zo veranderen, dat ze hun verbindingen niet meer kunnen verbreken. Het model laat zien dat die eigenschappen niet hoeven te veranderen. De wisselwerking tussen activiteit en uitgroei is in principe voldoende om dit verschijnsel te kunnen krijgen. Een interessant modelresultaat is ook, dat netwerken met veel inhiberende cellen zich onder alle beginomstandigheden naar eerdergenoemde toestand met veel verbindingen en sterk fluctuerende activiteit ontwikkelen.

Ondanks dat er geen intrinsieke verschillen zijn tussen exciterende en inhiberende neuronen in de manier waarop ze uitgroeien, worden ze toch verschillend. Inhiberende neuronen worden vanzelf kleiner dan exciterende, met betrekking tot de lengte en uitbreidbaarheid van hun neurieten. In het zenuwstelsel zijn inhiberende neuronen inderdaad vaak kleiner dan exciterende. Dus ook hier laat het model zien dat een eenvoudige groeiregel voldoende is, en zijn we niet meteen gedwongen te veronderstellen dat de eigenschappen van neuronen verschillen, of veranderen in de loop van de ontwikkeling.

In hoofdstuk 7 tenslotte bestuderen we neuronen die hun neurieten terugtrekken ook wanneer de activiteit erg laag is, overeenkomstig met wat men gevonden heeft in experimenten. Ook met deze groeiregel zien we gedurende de ontwikkeling een tijdelijke overproductie van verbindingen, vooropgesteld dat de activiteit aanvankelijk hoog genoeg is om de neuronen te laten uitgroeien. Neuronen met te lage activiteit zullen hun neurieten volledig terugtrekken en niet meer participeren in het netwerk.

De hysteresis-relatie tussen de gemiddelde activiteit in een netwerk en het totaal aantal verbindingen speelt een belangrijke rol in veel van bovengenoemde verschijnselen. Dat neurietuitgroei het proces is dat de verbindingen (of de sterkte daarvan) verandert, is niet essentieel. Veel van onze modelresultaten worden ook gevonden als de effectieve sterkte van de verbindingen door een ander (langzaam) proces beïnvloed wordt. Dat proces moet dan

wel zoals neurietuitgroeï reageren op elektrische activiteit. Een voorbeeld van een dergelijk proces is de verandering in de gevoeligheid van receptoren.

Samenvattend, deze modelstudies hebben laten zien dat bovengenoemde verschijnselen als overproductie van verbindingen, ontwikkeling naar verschillende eindtoestanden en differentiatie in de grootte van cellen, die ogenschijnlijk niets met elkaar te maken hebben, alle het gevolg kunnen zijn van activiteits-afhankelijke neurietuitgroeï. Het biedt voor deze verschijnselen relatief simpele verklaringen.

Deze uitkomsten zullen, hoop ik, een stimulans zijn voor verder empirisch en theoretisch onderzoek. Empirisch onderzoek om na te gaan in welke mate neurietuitgroeï inderdaad aan deze verschijnselen ten grondslag ligt; en theoretisch onderzoek om de consequenties van (homeostatische) activiteits-afhankelijke processen in het algemeen te ontrafelen, voor zowel de ontwikkeling als de werking van het zenuwstelsel.