



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Investigating the human locus coeruleus-norepinephrine system in vivo : discussions on the anatomy, involvement in cognition and clinical applications

Tona, K.

Citation

Tona, K. (2020, September 10). *Investigating the human locus coeruleus-norepinephrine system in vivo : discussions on the anatomy, involvement in cognition and clinical applications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136524>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136524>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136524> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Tona, K.

Title: Investigating the human locus coeruleus-norepinephrine system in vivo : discussions on the anatomy, involvement in cognition and clinical applications

Issue Date: 2020-09-10

KORTE SAMENVATTING IN HET ENGELS - DEZE WETENSCHAPPELIJKE REIS IN EENVOUDIGE WOORDEN

Dit proefschrift: een ontdekkingsreis

In de 21e eeuw heeft de mensheid gedetailleerde kaarten van de planeet Aarde gemaakt, heeft ze andere planeten in kaart gebracht, en is ze op zoek gegaan naar buitenaards leven. Verrassend genoeg zijn ze er nog niet in geslaagd de structuren in hun eigen hersenen in kaart te brengen of hun gedrag en cognitie te begrijpen. Eigenaardig dat we niet weten wat er in onze hersenen zit, toch? Dit proefschrift is een reis om de delen van onze hersenen, cognitie, fysiologische functies en gedrag te begrijpen en doet dit door het locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE) systeem in mensen in vivo te onderzoeken (bij levende mensen, niet bij hersenen van dode donoren zoals tot nu toe gebruikelijk was).

Om de inhoud van dit proefschrift duidelijker te maken voor de leek, is het onderzoek voor dit proefschrift vergeleken met de reis van de 13e en 15e eeuwse ontdekkingsreizigers. Waar ontdekkingsreizigers zoals Marco Polo en Christopher Columbus probeerden de planeet "Aarde" in kaart te brengen en te begrijpen, probeerden wij de planeet "Hersenen en cognitie" in kaart te brengen en te begrijpen door ons te concentreren op het LC-NE-systeem.

Wat is het locus coeruleus-noradrenergisch systeem?

De locus coeruleus, een kleine hersenstamkern, is de belangrijkste bron van de chemische boodschapperstof norepinephrine in de hersenen, en is betrokken bij een aantal cognitieve functies en bij verschillende neurologische en psychiatrische stoornissen (ADHD, de ziekte van Alzheimer, stressstoornissen, depressie et cetera). In dit proefschrift bestuderen we het menselijke LC-NE-systeem, de anatomie van deze kleine hersenstamkern en de betrokkenheid van het LC-NE-systeem bij stress, opwindings, cognitieve flexibiliteit en fysiologie (hormonen en pupilreacties).

Het LC-NE-systeem in de hersenen en de periferie: functies

Het LC-NE-systeem oefent zijn werking uit in de hersenen en het lichaam via neuronale (elektrische) maar ook neurochemische en hormonale routes. Het beïnvloedt de hersenen via de verbindingen die het heeft met meerdere hersengebieden, en het beïnvloedt de periferie via de verbindingen die het heeft met andere hersenstamkernen, het ruggenmerg en de nervus vagus; maar ook door de betrokkenheid van het LC-NE systeem in twee systemen die goed bestudeerd zijn in de stressliteratuur: het snelle en snel geactiveerde perifere autonome zenuwstelsel en de langzaam geactiveerde hypothalamus-hypofyse-adrenerge as (HPA-as).

In situaties waar hoge alertheid vereist is, zoals in situaties van gevaar of stress, wordt het LC-NE-systeem ingezet om deze situaties aan te gaan, parallel met de activering van het autonome zenuwstelsel. Zo mobiliseert het LC-NE-systeem - in samenwerking met het (sympathische) autonome zenuwstelsel - de hersenen en de periferie voor actie.

Een groot aantal onderzoeken heeft zich gericht op de functies van het LC-NE-systeem, maar vanwege technische en anatomische uitdagingen heeft een groot deel van deze onderzoeken zich beperkt tot diermodellen of computermodellen. Onderzoek uitgevoerd in het kader van dit proefschrift was gericht op het overbruggen van de kloof tussen dierstudies en theoretisch werk door gegevens te verzamelen bij levende menselijke proefpersonen met een holistische aanpak.

Dit proefschrift: holistische benadering

De ontdekkingsreizigers uit de 15e eeuw waren bij het bestuderen van planeet Aarde geïnteresseerd in geografie en het in kaart brengen van methoden om nieuwe gebieden te bereiken (bijvoorbeeld nieuwe routes naar Indië), de schatten die ze dachten daar te vinden en de flora en bevolkingen. Afhankelijk van hun kennis concentreerden verschillende leden van de bemanning zich op verschillende taken om de exploratie te realiseren (het creëren van een kaart, het bestuderen van het weer, zorgen voor veiligheid et cetera). Na deze opsplitsing in taken moesten ze echter samenkomen en hun kennis samenvoegen om de reis mogelijk te maken en te overleven in het nieuwe land.

Op een vergelijkbare manier hebben onderzoekers bij het bestuderen van de planeet "Hersenen en Cognitie" de neiging om de verschillende delen te scheiden om hun eigen onderwerp diepgaand te kunnen bestuderen, maar het is belangrijk om uiteindelijk altijd terug te keren naar het holistische niveau. Het mooie van menselijke cognitie is dat het gebaseerd is op verschillende niveaus van hersen- en lichaamsfuncties die in harmonie samenwerken: van cel tot synaps, van neuron tot neuromodulerende netwerken, van centrale neuromodulators in de hersenen tot hormonen die worden uitgescheiden in de lichaam, van anatomie tot fysiologie en cognitie. Daarom benadert dit proefschrift de menselijke cognitie en de studie van het LC-NE-systeem op een holistische manier.

Daartoe werd tijdens het schrijven van alle hoofdstukken rekening gehouden met theoretische kennis over het LC-NE-systeem met betrekking tot de anatomie van de hersenen, cognitieve functies, neuromodulatie (voornamelijk NE), fysiologische reacties en klinische toepassingen. **Hoofdstukken 2 en 3** behandelen voornamelijk de anatomie van de LC, terwijl de **hoofdstukken 4, 5 en 6** zich richten op cognitie en menselijke fysiologie. Daarnaast hebben **hoofdstukken 5 en 6** een klinische benadering en gaan ze gezamenlijk in op klinische toepassingen van tVNS (medisch hulpmiddel), de hormonen alpha-amylase en cortisol, lichamelijke fysiologische reacties, stress en farmacologie.

Hieronder volgt een korte beschrijving van de hoofdstukken en onderzoeken die zijn uitgevoerd voor dit proefschrift, waarbij een holistische benadering in de cognitieve en klinische neurowetenschappen wordt toegepast.

Anatomische hoofdstukken (hoofdstukken 2 en 3) - Het creëren en beoordelen van de robuustheid van een hersenatlas

Hoofdstuk 2 en 3 van dit proefschrift beschrijven anatomische studies die methodologische ontwikkelingen leverden in de visualisatie van de LC bij levende mensen.

Wat weerhoudt ons ervan om in onze hersenen te kijken ?

Er zijn twee soorten uitdagingen: technische en anatomische. Wat de technische uitdagingen betreft is er behoefte aan specifieke technologische vooruitgang en deze heeft pas recentelijk plaatsgevonden. Wat betreft de anatomische uitdagingen: sommige structuren zijn moeilijk in kaart te brengen omdat ze klein zijn, en hun locatie en grootte sterk varieert tussen verschillende individuen. In sommige gevallen bevinden ze zich ook in delen van de hersenen die met een MRI-scanner niet gemakkelijk kunnen worden gevisualiseerd bij levende mensen als gevolg van beweging (ze zijn in delen van de hersenen die pulseren als gevolg van cerebrospinale vloeistofdoorstroom). De individuele verschillen in de locatie en grootte van deze structuren hebben als gevolg dat bij verschillende mensen deze hersenstructuren iets hoger of lager kunnen liggen, en ook de grootte en vorm kunnen verschillen. Onder deze omstandigheden start de ontdekkingsreiziger-onderzoeker, net als een moderne Christopher Columbus, een reis om Indië te verkennen (dwz de LC in haar geval), maar loopt het risico per ongeluk in Amerika terecht te komen (dwz een andere nabijgelegen hersenkern).

Wat is de oplossing?

Oplossing nr. 1: beoordeel of uw kaart betrouwbaar is en maak een betere kaart

Om te voorkomen dat Indië met Amerika in de hersenen wordt verwisseld, moet je weten of je kaart betrouwbaar is. Dit is precies wat we deden in **hoofdstuk 2**, maar we deden het voor de hersenen. Daarnaast zou men een betere kaart kunnen ontwikkelen, bijvoorbeeld een probabilistische kaart. Dit is precies wat we deden in **hoofdstuk 2**. In tegenstelling tot de gangbare praktijk waarbij menselijke hersenkaarten alleen worden gemaakt van donoren na hun dood, is onze probabilistische kaart gebaseerd op MRI-afbeeldingen van levende mensen (in wetenschappelijk jargon "in vivo" genoemd) .

Om de probabilistische kaart van de LC met een ontdekkingsreis te vergelijken: onze probabilistische kaart is nauwkeuriger in vergelijking met eenvoudige kaarten omdat deze uitgelijnd is en met meerdere kaarten van Indië is vergeleken (bijvoorbeeld een kaart cartograaf Toscanelli en een van Henricus Martellus, et cetera). Op deze wijze is het uiteindelijke resultaat een kaart met een representatiever, accurater beeld van Indië: het toont de kern van het land, maar ook enkele omringende extra grenzen om de betrouwbaarheid van de juiste locatie te bepalen - dat wil zeggen, hoe zeker ben je dat je inderdaad in Indië bent?

We hebben de probabilistische atlas van de LC voor iedereen gratis beschikbaar gemaakt (http://www.nitrc.org/projects/prob_lc_3t). Probeer het eens.

Oplossing Nr 2: vergelijk de beschikbare kaarten en gebruik een camera met een hogere resolutie

Een tweede oplossing zou zijn om de beschikbare kaarten te vergelijken en technologische verbeteringen te gebruiken, zoals een camera met een hogere resolutie (7 Tesla MRI-scanner). Dit is wat we in **hoofdstuk 3** hebben gedaan. We gebruikten speciale MRI-sequenties die volgens eerdere literatuur veelbelovend waren om structuren zoals de LC in kaart te brengen. We beoordeelden de effectiviteit van deze MRI-sequenties bij het visualiseren van de LC door ze met elkaar te vergelijken en door ze te vergelijken met scans gemaakt met een "camera met lage resolutie" (3 Tesla MRI-scanner).

Samenvattend hebben we in **hoofdstuk 2** beoordeeld of de kaart betrouwbaar is en hebben we een betere kaart gemaakt om de kans te vergroten dat reizigers in Indië (LC) terechtkomen en niet in Amerika (een andere hersenstamkern). In **hoofdstuk 3** vergeleken we de beschikbare kaarten (speciale scans voor LC-visualisatie) en gebruikten we een camera met een hogere resolutie (7T MRI-scanner), die in theorie de visualisatie van de gewenste structuur zou moeten verbeteren.

Verken een alternatieve route om Indië te bereiken

Psychofysiologisch hoofdstuk (hoofdstuk 5) - Verkenning van een alternatieve, minder invasieve, goedkope route om de gewenste bestemming te bereiken (LC-NE-systeem)

Naast het ontwerpen van een kaart, het beoordelen van de robuustheid van de kaart en het gebruik van de modernste technologie om een kaart verder te verbeteren (**hoofdstuk 2 en 3**), is een goede ontdekkingsreiziger ook geïnteresseerd in het vinden van alternatief, goedkoper, gemakkelijker, minder gevaarlijk, en meer toegankelijke routes om zijn bestemming te bereiken. Columbus veronderstelde inderdaad dat hij door naar het westen te reizen nieuwe handelsroutes zou openen en dat hij Indië via een alternatieve route zou kunnen bereiken. Hij begon zijn reis om deze hypothese te testen. We hebben hetzelfde gedaan in **hoofdstuk 5**. Gezien de anatomische verbindingen tussen het LC-NE-systeem en de nervus vagus (de langste zenuw van het menselijk lichaam, die de hersenen met de darmen verbindt), en de mogelijkheid van transcutane stimulatie van de nervus vagus (een nieuwe, niet-invasieve, goedkope en gemakkelijke methode om de nervus vagus te stimuleren), veronderstelden we dat we deze methode zouden kunnen gebruiken om het LC-NE-systeem te moduleren. Dus begonnen we aan een reis om deze hypothese te toetsen.

Je hebt je bestemming bereikt. Welke schatten kan dit land bieden?

LC-NE-systeem, cognitie, fysiologie en hormonen (hoofdstuk 4 en 6) - Bij welke cognitieve functies is het LC-NE-systeem betrokken?

Stel, je hebt de risico's en betrouwbaarheid van de reis beoordeeld, je hebt de kaart gemaakt en je hebt geprobeerd deze te verbeteren (**hoofdstuk 2 en 3**), je hebt een aantal borden gevonden die een alternatieve, minder gevaarlijke route naar je bestemming ondersteunen (**hoofdstuk 5**) en nu ben je klaar om deze bestemming te bereiken. Wat verwacht je daar te vinden? Op basis van eerdere kennis verwachtte Columbus dat zijn

bestemming (Indië) een land van specerijen zou zijn. Op dezelfde manier hadden we verwacht dat het LC-NE-systeem betrokken zou zijn bij specifieke cognitieve verschijnselen: a) het accessory stimulus effect: het verschijnsel dat een hard achtergrondgeluid de prestaties tijdens een taak verbetert, ondanks dat het achtergrondgeluid geen informatie voor de taak bevat; en b) cognitieve flexibiliteit: het cognitief vermogen om mentaal te schakelen tussen twee verschillende concepten of taken. In het geval van Columbus bevestigden degenen die Indië bereikten dat Indië kruiden heeft. Columbus bereikte echter Amerika, een land vol goud en katoen in plaats van kruiden. Zo vonden wij het bewijs dat de LC-NE is betrokken bij het accessory stimulus effect (specerijen, bingo!), maar niet betrokken bij de cognitieve flexibiliteit om te schakelen tussen twee taken (katoen, oops!).

Leefden ze nog lang en gelukkig en wat komt daarna?

Ik weet niet of ze nog lang en gelukkig leefden, maar ik weet wel wat er daarna zou moeten komen: de verkenning van de hersenen moet doorgaan. En natuurlijk zal deze reis een grotere impact hebben en veel leuker zijn als cognitieve neurowetenschappers (ontdekkingsreizigers) de krachten bundelen. Uiteindelijk zal een 'moderne Christopher Columbus' onderzoeker altijd baat hebben bij een collega die - net als een 'moderne Amerigo Vespucci' - zou aantonen dat ze ongelijk had om te geloven dat ze Indië had bereikt; ze had zelfs een onontgonnen, geheel nieuw continent bereikt dat voorheen onbekend was bij Euraziaten, een 'Nieuwe Wereld' die 'Amerika' zou worden genoemd. Belangrijk is dat moderne ontdekkingsreizigers weten dat degenen die de geschiedenis niet lezen gedoemd zijn om het te herhalen, en kunnen leren van de ontdekkingsreizigers uit de 15e eeuw om fouten uit het verleden te voorkomen. Daarom moeten ze hun ontdekkingen op een ethische en respectvolle manier behandelen, "eerlijke handel" en open wetenschap bevorderen, een sfeer van samenwerking omarmen in plaats van een concurrerende "de rijken-worden-rijker" benadering. Daarnaast moeten ze de bijdragen van anderen erkennen, open blijven staan voor kritiek en alternatieve perspectieven, en vooral het doel hebben om bij te dragen aan kennis en aan een betere samenleving in plaats van eigenbelang en een opeenstapeling van publicaties. Amen!