

Nederlandse Samenvatting

“De interactie tussen emotie en cognitie in muizen”

Het doel van dit proefschrift is om verschillende aspecten van de interactie tussen emotie en cognitie te bestuderen. In hoofdstuk 1 wordt kort de achtergrond en de belangrijkste doelstellingen van de individuele studies besproken. Een aantal verschillende recente studies worden gedetailleerd besproken om te onderstrepen dat emotie en cognitie vaak een zeer dynamische wisselwerking hebben. Dit in tegenstelling tot de strikt modulaire samenwerking die tot nog toe veelal werd verondersteld. Zo kan bijvoorbeeld een bepaalde component van emotie (zoals motivatie) belangrijke aspecten van cognitie (zoals aandacht) op een top-down manier veranderen en uiteindelijk gedrag beïnvloeden.

In hoofdstuk 2 is de invloed van een veranderingen in motivatie op het spatiale geheugen van twee muizenstammen onderzocht: de 6J en DBA muizenstammen. Deze twee muizenstammen werden bestudeerd in een zelf-ontwikkelde variant van de zogenaamde Barnes Maze, die het mogelijk maakt om verschillen in motivatie aan te brengen zonder de spatiale configuratie of de uit te voeren bewegingen te veranderen. Deze studie toonde aan dat de DBA muizen bij een negatieve beloning een sterk verminderde prestatie hadden, in overeenstemming met de bestaande literatuur. Echter, bij een positieve beloning verbeterde de prestatie van de DBA muizen zo sterk dat er geen verschil meer was tussen de twee stammen. Een gedetailleerde analyse toonde aan dat de verbetering van de DBA muizen met name het gevolg was van een toename de zogenaamde spatiale strategie. Deze resultaten geven aan dat factoren zoals motivatie of motorische capaciteit een belangrijke rol kunnen spelen bij de uiteindelijke prestatie van dieren in een (spatiale) geheugen taak, en dat derhalve voorzichtigheid geboden is bij het trekken van conclusies omtrent de cognitie vermogens van (knaag)dieren wanneer slechts 1 enkele spatiale geheugentaak wordt gebruikt.

In hoofdstuk 3 wordt de aangepaste Barnes Maze (mBM) taak uit hoofdstuk 2 verder gevalideerd. Daartoe werd de prestatie van muizen in deze taak vergeleken met de prestatie in de standaard Barnes Maze (BM), waarbij alle andere omstandigheden constant gehouden werden. Uit de resultaten blijkt dat muizen slechter presteerden en significant meer fouten maakten in de mBM, hetgeen onderstreept dat de mBM een veel moeilijker taak is. In de mBM zijn de gaten niet in een cirkelvormig patroon maar in een quasi random patroon aangebracht. Als gevolg hiervan kunnen muizen veel minder gebruik maken van een seriële strategie; een van de belangrijkste tekortkomingen van de standaard BM. De seriële strategie komt veel voor bij zeer angstige dieren. De verhoogde complexiteit van de mBM en de daaruit voortvloeiende afname van de seriële en toename van de spatiale strategie maakt deze taak uitermate geschikt om spatiale leren te bestuderen.

In hoofdstuk 4 zijn twee substammen van muizen vergeleken in een diermodel voor posttraumatische stress syndroom (PTSD). Ondanks de sterke genetische overeenkomsten, hebben we enkele belangrijke verschillen gevonden tussen de C57BL/6J de C57BL/6N die met name het gevolg lijken te zijn van de verhoogde stressgevoeligheid van de 6N stam. Allereerst vertoonden 6N muizen een duidelijke stoornis in het uitdoven van de angstrespons in de passieve vermijdingstaak. Daarnaast hadden deze muizen een grotere angstrespons na een aversieve taak (de geforceerde zwemtaak). Bovendien vertoonden deze muizen, in analogie met PTSD patiënten, een subtiel cognitief defect dat toenam bij toenemende cognitieve last. Tenslotte verhardden 6N muizen in een niet-effectieve strategie tijdens de trainingen, die sterk deed denken aan het perseveratieve gedrag van patiënten met PTSD. Met behulp van RT-qPCR hebben we 5 kandidaat genen in de hippocampus geïdentificeerd die mogelijk de basis vormen voor de verhoogde stress gevoeligheid van de 6N muizen. De algehele conclusie van dit hoofdstuk is dat 6N muizen gelet op de vele overeenkomsten, een waardevol diermodel voor patiënten met PTSD vormt.

In hoofdstuk 5 is de rol van 5-HT_{1A} receptor bij het angstgeheugen onderzocht, en is met name gekeken naar het geheugen-verbeterende effect van de partiele 5-HT_{1A} agonist S15535. In diverse studies was reeds aangetoond dat S15535 een pro-cognitief effect heeft. Onze resultaten laten zien dat S15535 een effect vertoonde dat vergelijkbaar was met het effect van de volledige agonist 8-OHDPAT: Beide stoffen verminderden de prestatie in een angst-conditioneringsexperiment op een dosisafhankelijke manier, alhoewel het effect van S15535 kleiner was. NAD-199, een 5-HT_{1A} antagonist verbeterde de prestatie. Met andere woorden daar waar een stimulatie van post-synaptische 5-HT_{1A} receptoren de angst/conditionering remt, leidt blokkade van deze receptoren tot een (lichte) verbetering. Daarmee lijken onze resultaten in tegenspraak met de beschreven pro-cognitieve werking van S-15535. Echte verschillen in de gebruikte testen kunnen mogelijk een verklaring zijn, aangezien de effecten van een partiële agonist sterk afhankelijk zijn van de concentratie van het endogene ligand, in dit geval 5-HT.

Ondanks dat er tegenstrijdige resultaten zijn met betrekking tot de rol van 5-HT_{1A} receptoren bij cognitie, is het duidelijk dat deze receptoren een belangrijke rol spelen bij de regulatie van angst. Een groot aantal studies heeft aangetoond dat 5-HT_{1A} agonisten de stress geïnduceerde verhoging van de hartslag remmen, hetgeen algemeen als een gunstig effect wordt beschouwd. Onze resultaten tonen echter aan dat 8-OHDPAT tot een sterke verlaging van de (basale) hartslag leidde, terwijl de stress geïnduceerde verhoging niet werd beïnvloed. Bovendien bleek dat deze verandering in de hartslag opgeroepen door 8-OHDPAT gepaard ging met een aantal pathologische verandering, zoals een verlenging van het QT interval en hartritme stoornissen. Het feit dat in verschillende studies met selectieve serotonine heropname remmers ook veranderingen in hartslag variabiliteit zijn gerapporteerd geeft aan dat onze resultaten belangrijke klinische implicaties kunnen hebben, met

name omdat de angst remmende werking van deze middelen vermoedelijk via de 5-HT_{1A} receptoren tot stand gebracht worden.