

Summary

Neurons in the brain respond to input by generating action potentials: fast fluctuations of the electrical potential over the membrane of the cell. The focus of this thesis is on ‘spikes’, single action potentials, and ‘bursts’, groups of action potentials with short inter-spike intervals, followed by periods of relative quiescence. The main question in this thesis is about the meaning of these bursts: what can they tell us about the input? What do they code for and how is this code influenced by the background activity of the network the neurons are in? These questions were investigated in two areas of the brain: the CA3 of the hippocampus and the thalamus. We used different techniques to answer these questions: analytical tools from information theory, as well as the more mechanistic approach of biophysics. Moreover, we compared the theoretical models with experimental results.

The first half of this thesis focuses on the CA3 of the hippocampus. In chapter 2, we use a model pyramidal cell that responds to input with either a spike or a burst. This pyramidal cell sends its output to a model interneuron, that in its turn inhibits the pyramidal cell. In addition to this inhibition, the pyramidal cell receives noisy input. This enables us to describe which features in the input this small network is sensitive to, by using the techniques described in appendix B. By changing the characteristics of the inhibitory connection, for example, the strength, type (slow dendritic or fast somatic), short-term plasticity and size of the delay, we could investigate how these characteristics influence the coding of this network. In chapter 3, we perform a similar analysis, but this time on a network in which the interneuron and pyramidal cell are connected in a feed-forward loop instead of a feedback loop. We conclude from these two chapters that inhibition can change the behaviour of the pyramidal cell from a slow bursting to a fast spiking regime. This regime change is accompanied by changes in several other coding properties of the network, such as which features in the input the pyramidal cell responds to and the reliability of the output. The timing of inhibition is crucial: slow dendritic feedback inhibition is the most effective in inducing the regime change. Synaptic delay, short-term plasticity, and a fast somatic - rather than a slow dendritic - synapse all result in making the synapse less effective in causing the regime change. Feed-forward inhibition is less effective than feedback inhibition in making the transition between bursting and spiking regimes. On the other hand, the output of a pyramidal cell is more versatile when it receives feed-forward inhibition than if it receives feedback inhibition, so feed-forward inhibition enriches the output repertoire of the pyramidal cell.

The second half of this thesis is about thalamocortical relay (TCR) cells. In chapter 4, we use both experiments and simulations to investigate bursting in these cells. Even though CA3 pyramidal cells and TCR cells both show bursting behaviour, the mechanism behind TCR bursts is very different from the mechanism behind pyramidal bursts. In TCR cells bursts are generated by a special calcium current with a low activation threshold, the T-type calcium current, whereas in pyramidal cells they are generated by a ‘ping-pong effect’ between the soma and the dendrite. This difference in mechanism means that bursts in TCR cells respond to different input features than bursts in pyramidal cells. It was long thought that the burst mode of firing in TCR cells was only an indicator of slow-wave sleep and pathological conditions, latterly a variety of theories about the function of bursts in these cells have been put forward. We found that bursts are rare, but highly informative. They phase-lock to, and transfer information at, low frequencies and they respond to integration rather than fluctuations, whereas single spikes transfer information in higher frequency bands and are more selective for fluctuations. TCR cells shift from a bursting to a spiking regime when the mean input current increases from hyperpolarizing to depolarizing, which causes the cell to respond faster and be more selective for fluctuations.

In chapter 5, we focus on the change in reliability of the output that accompanies the regime change in TCR cells. We use different methods to quantify the reliability of the output and show that the reliability as measured by these methods depends on the input-output relation of the neuron. This means that in assessing changes in reliability, one has to correct for this input-output relation. We show that in TCR cells the reliability of single spikes increases with the shift from a bursting to a spiking regime, as expected from the input-output relation. However, the reliability of bursts also increases, even though one would expect it to decrease on the basis of the input-output relation. This is probably caused by a slow adaptation mechanism that is active in the bursting regime, which influences the output frequency.

We conclude that the biophysical properties of neurons and networks influence the neural code: the input-features a cell responds to, depend on the biophysics of the cell. Pyramidal cells code for other features than TCR cells. However, coding limitations could also be a reason for a cell to adapt its biophysical properties, as shown in chapter 5.

The research presented in this thesis was mainly conducted on the single cell and small network level. It is important to test the results in larger and more realistic networks. However, to construct a more realistic model network, it would be important to know the properties of such a network, especially since we found timing to be so crucial. Often we lack the data to be able to do this.

Nederlandse samenvatting

Neuronen, hersencellen, reageren op input door het genereren van snelle fluctuaties van de elektrische membraanpotentialiaal; deze fluctuaties noemen we actiepotentialen. Dit proefschrift draait om zogenaamde ‘bursts’, groepjes van bij elkaar horende actiepotentialen, die elkaar snel opvolgen en om zogenaamde ‘single spikes’, enkele actiepotentialen. De vraag die wij ons stellen is wat de betekenis van deze bursts is, wat zij ons kunnen vertellen over de input, oftewel waar ze voor coderen, en hoe deze code wordt beïnvloed door de achtergrondactiviteit van het netwerk waar het neuron zich in bevindt. Deze vraag wordt onderzocht in twee verschillende hersengebieden: de CA3 van de hippocampus en de thalamus. We proberen deze vraag te beantwoorden door verschillende technieken te combineren. We gebruiken analytische technieken uit zowel de informatietheorie als uit de meer mechanistische methode van de biofysica. Bovendien vergelijken we de theoretische modellen met experimentele resultaten.

De eerste helft van dit proefschrift gaat over het CA3 gebied van de hippocampus. In hoofdstuk 2 gebruiken we een model van een pyramidecel in dit hersengebied dat kan ‘bursts’ kan vuren. Dit model stuurt haar output naar een model-interneuron, dat op zijn beurt weer negatieve input terugstuurt naar de pyramidecel. De pyramidecel ontvangt naast deze inhibitie ook input in de vorm van een ruisachtige stroom. Zo kunnen we door middel van de analyse beschreven in appendix B ontcijferen voor welke eigenschappen van de input het neuron codeert. Door de eigenschappen van de inhibitie te veranderen, bijvoorbeeld de sterkte of het soort projectie (langzaam en naar de dendriet, of snel en naar het soma), of door het toevoegen van snelle plasticiteit of synaptische vertragingen, kunnen we onderzoeken hoe deze eigenschappen de codering van de pyramidecel beïnvloeden. In hoofdstuk 3 doen we iets soortgelijks als in hoofdstuk 2, maar dan voor feed-forwardinhibitie in plaats van feedbackinhibitie. De conclusie die uit deze twee hoofdstukken kan worden getrokken, is dat inhibitie de pyramidecel van een langzaam burstregime naar een snel spikeregime kan brengen. Deze regimeverandering brengt een verandering in vele eigenschappen met zich mee, zoals de betrouwbaarheid van de output en de eigenschappen van de input waar de pyramidecel gevoelig voor is. De timing van de inhibitie blijkt cruciaal te zijn: langzame feedbackinhibitie naar de dendriet is het meest effectief met het totstandbrengen van deze regimeverandering. Synaptische vertragingen, snelle plasticiteit en verandering van de langzame dendritische synaps naar een snelle somatische synaps maken de inhibitie minder effectief in het totstandbrengen van de regimeverandering. Echter, feed-forwardinhibitie is misschien minder effectief, het

zorgt voor een veel rijker repertoire aan mogelijke output dan feedback inhibitie.

De tweede helft van dit proefschrift gaat over thalamocorticale relay (TCR) neuronen in de thalamus. In hoofdstuk 4 gebruiken we zowel experimenten als theoretische modellen om de burstactiviteit in deze TCR neuronen te onderzoeken. Ook deze cellen kunnen in ‘bursts’ vuren, maar het mechanisme dat ze genereert is anders in TCR cellen dan in de pyramidecellen in de CA3 van de hippocampus: in TCR cellen worden bursts geïnitieerd door een speciale calciumstroom met een lage drempelwaarde voor activatie, de T-type calciumstroom, terwijl in pyramidecellen bursts worden gegenereerd door een ‘ping-pongeffect’ tussen het soma en de dendriet. Dit andere mechanisme zorgt ervoor dat bursts in TCR cellen ook gevoelig zijn voor andere eigenschappen van de input dan bursts in pyramidecellen. Lang werd gedacht dat bursts in TCR cellen enkel een teken waren voor slaap en/of pathologische condities. Inmiddels zijn er veel verschillende theorieën over de functie van bursts in deze cellen. Wij vonden dat bursts zeldzaam, maar zeer informatief zijn. Ze coderen voor laag-frequente, integrerende informatie in de input, terwijl spikes een reactie zijn op bredere frequentiebanden en fluctuaties in de input. TCR cellen gaan van een burst- naar een spikeregime als de input van hyperpolariserend depolariserend wordt. De output van de cel komt dan eerder in de tijd en is gevoeliger voor fluctuaties en minder gevoelig voor integratie.

In hoofdstuk 5 wordt de regimeverandering van de TCR cellen ook onderzocht, maar de focus ligt hier op de betrouwbaarheid van de output, oftewel de vraag of als een neuron twee keer dezelfde input krijgt, het dan ook twee keer dezelfde output geeft. We gebruiken verschillende methoden om de betrouwbaarheid van de neuronen te meten, en laten zien dat deze afhangen van de input-outputrelatie van het neuron. Als je wilt weten of de betrouwbaarheid van de output van een neuron verandert, zul je dus voor deze relatie moeten corrigeren. We laten zien dat in de TCR cellen de betrouwbaarheid van enkele spikes toeneemt als het van een burst- naar een spikeregime gaat, hetgeen je ook zou verwachten als je naar de input-outputrelatie kijkt. Echter, de betrouwbaarheid van bursts neemt ook toe, terwijl je dit op basis van de input-outputrelatie niet zou verwachten. Dit komt waarschijnlijk door een langzaam adaptatiemechanisme dat in het burstingregime de outputfrequentie beïnvloedt.

Samenvattend kunnen we stellen dat de biofysica de neurale code beïnvloedt. De kenmerken van de input waar spikes en bursts gevoelig voor zijn hangen af van de biofysica van de cel: een burst in een pyramidecel codeert voor andere input dan een burst in een TCR cel. Maar de manier waarop informatie wel of niet gecodeerd kan worden kan ook een reden zijn voor een cel om haar biofysische eigenschappen aan te passen, zoals we in hoofdstuk 5 laten zien.

Het onderzoek in dit proefschrift was op het niveau van enkele cellen en kleine netwerken. Het is belangrijk dit ook in grotere, realistischere netwerken te testen. Echter, aangezien we vonden dat timing heel belangrijk is, is het belangrijk alle eigenschappen van een dergelijk netwerk goed te kennen, voordat er een betrouwbaar model van gebouwd kan worden. Hier ontbreekt tot nog toe de kennis over.