

# Cellulaire mechanismen van auditieve verwerking in de colliculus inferior een *in vivo* patch-clampstudie

M.L. Tan



M.L. Tan, AIOS KNO  
Erasmus MC,  
Rotterdam

De colliculus inferior (IC) is een auditieve hersenkern in het mesencephalon en wordt beschouwd als een belangrijk schakelstation tussen lagere gelegen hersenkernen van de hersenstam enerzijds en hogere gelegen thalamus/cortex anderzijds. Over hoe centraal auditieve verwerking op celniveau plaatsvindt in de IC bij verschillende geluidsstimuli was tot op heden weinig bekend. Het doel van dit basaal elektro-fysiologisch onderzoek is om de bijdrage van ceileigenschappen en synaptische integratie van excitatie en inhibitie te bestuderen bij de transmissie van geluid in een intact auditief systeem. Hierbij wordt gebruikgemaakt van de '*in vivo patch-clamp*'-techniek bij jongvolwassen ratten en muizen, waarbij het mogelijk is om zowel membraaneigenschappen van een cel te meten als diens reactie op geluid: frequentiegemoduleerd (*FM-tuning*), amplitudegemoduleerd (*AM-tuning*) en geluid van verschillende duur (*duration-tuning*).

Eerst wordt in dit proefschrift beschreven hoe immunohistochemie, waaronder biocytinecelinjection en vesiculaire glutamaattransporter (vGlut)kleuringen, kan worden gebruikt om de lokalisatie van de gemeten cellen te bevestigen in de centrale kern, aangezien de identificatie van de centrale kern tijdens de fysiologische experimenten niet mogelijk is. Behoud van tonotopie werd met immunohistochemie aangetoond.

Vervolgens worden de vuurpatronen van IC-neuronen uitvoerig beschreven. Nieuwe bevindingen van dit proefschrift zijn dat spontane excitatoire potentialen het onregelmatig vuren van actiepotentialen kunnen beïnvloeden. Tevens bestaan er elektrische synapsen in de IC in de vorm van *spikelets*. Deze relatief kleine potentialen zouden een rol kunnen spelen bij auditieve epileptische insulden.

Basale membraaneigenschappen zoals rustmembraanpotentiaal, vuurdrempel, membraanweerstand, membraantijdsconstante en de aanwezigheid van een spanningsafhankelijk natrium/kaliumkanaal  $I_h$ , geactiveerd door hyperpolarisatie, werden nauw-

keurig in kaart gebracht om te zien welke bijdrage deze membraaneigenschappen hadden tot het verwerken van geluid. Ongeveer de helft van alle cellen hadden  $I_h$ . Deze cellen zijn meer prikkelbaar door een lagere vuurdrempel en doordat de membraanpotentiaal in rust meer gedepolariseerd was dan cellen zonder  $I_h$ . De functionele betekenis van dit kanaal kan zijn om te bepalen wat het einde is van een geluid, omdat cellen met  $I_h$  vaker een nahyperpolarisatie na depolariserende stroominjectie en vaker rebound actiepotentialen na hyperpolariserende stroominjectie vertonen. Daarnaast kunnen cellen met  $I_h$  op langdurige toontjes reageren met een *chopper*- dan wel *pauser*-respons en daarmee het inkomend geluid als het ware vervormen.

Spectrotemporele integratie van synaptische responsen speelt een belangrijke rol in *FM-tuning* en *duration-tuning*. Voor beide soorten geluidsverwerking geldt dat er een kleinere rol is weggelegd voor membraaneigenschappen en ionkanalen. Een ander belangrijk mechanisme van *duration-tuning* is synaptische adaptatie. *AM-tuning* wordt met name beïnvloed door de aanwezigheid van calciumafhankelijke kaliumkanalen en juist de afwezigheid van adaptatie. Concluderend zijn de auditieve responsen en membraaneigenschappen van cellen in de colliculus inferior zeer uiteenlopend. Met dit proefschrift hebben wij enkele cellulaire mechanismen beschreven die bijdragen aan centraal auditieve verwerking in de IC. Hopelijk zal deze eerste inventarisatie in de toekomst kunnen leiden tot een duidelijker inzicht in de fysiologie binnen de colliculus inferior en uiteindelijk het gehele centraal auditieve systeem.

*Samenvatting van het proefschrift: 'Cellular mechanisms of auditory processing in the inferior colliculus – an in vivo patch-clamp study', M.L. Tan.*

*Verdedigd op 16 september 2009 te Rotterdam.*

*Promotoren: Prof. dr. J.G.G. Borst, prof. dr. L. Feenstra*