

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift onderzoekt de structuur en functie van de dopaminerge middenhersenen van de mens, met een specifieke nadruk op het ventrale tegmentale gebied (VTA). De VTA wordt in onderzoek historisch overschaduwd door de substantia nigra (SN), maar blijkt een centrale rol te spelen in gedrag gerelateerd aan cognitieve functies zoals beloningsgericht leren, motivatie, en cognitieve controle. Echter, de cellulaire complexiteit van de VTA, het gebrek aan duidelijke anatomische grenzen, en de locatie diep in de hersenen vormen uitdagingen voor nauwkeurige studie met standaard MRI-technieken. Recente ontwikkelingen in neurofysiologische methoden hebben het mogelijk gemaakt om hersengebieden diep in de hersenen, ver weg van het corticale oppervlak, nauwkeuriger te onderzoeken. Hoge magnetische veldsterkten van MRI-scanners, zoals 7 Tesla (T), maken het mogelijk om subcorticale kernen te onderzoeken. Dit proefschrift beschrijft een combinatie van verschillende methodologische benaderingen om deze uitdagingen aan te gaan: Een kritische evaluatie van historische en recente publicaties over VTA-anatomie, identificatie en afbakening van de VTA op hoge-resolutie MRI-data, evenals studies naar de structurele connectiviteit en functionele kenmerken van de VTA in mensen.

In hoofdstuk 2 wordt de literatuur besproken met als doel de VTA te definiëren als een apart hersengebied, en de neuronale diversiteit en complexe structuur ervan te benadrukken. In tegenstelling tot zijn aangrenzend gebied, de SN, vertoont de VTA geleidelijke overgangen tussen zijn heterogene cel populaties en wordt het geassocieerd met een meer divers connectiviteitsprofiel. Het hoofdstuk benadrukt ook de uitdagingen in VTA-onderzoek, waaronder inconsistente nomenclatuur en moeilijkheden bij MRI-identificatie vanwege lage signaal- en contrast-ruisverhoudingen. Als antwoord op deze problemen wordt in hoofdstuk 3 een nieuwe probabilistische atlas van de menselijke VTA gepresenteerd, gebaseerd op 7 T MRI-data met hoge resolutie. Deze atlas, die kan dienen als hulpmiddel bij het navigeren door de hersenen en als interessegebied in structurele en functionele neuroimaging analyses, is ontwikkeld door middel van handmatige segmentatie van MRI-scans van 27 deelnemers. Het biedt verbeterde anatomische precisie in vergelijking met eerdere atlassen en houdt rekening met de inconsistente nomenclatuur door een gebied af te bakenen dat de neurale VTA-populaties omvat waarover de meeste overeenstemming bestaat in de literatuur. Hierbij wordt rekening gehouden met het ontbreken van duidelijke anatomische grenzen door gebruik te maken van een ‘op maat gemaakt’ MRI-contrast voor de afbakening.

Deze methode combineert meerdere scans om het contrast ten opzichte van het omliggende weefsel te verbeteren.

Aangezien de VTA en SN, de belangrijkste bronnen van dopamine in de hersenen vertegenwoordigen, worden in hoofdstukken 4-7 de structurele en functionele kenmerken van beide gebieden met behulp van hoge resolutie-MRI-methoden onderzocht. In hoofdstuk 4 wordt de vezelverbindingen tussen respectievelijk de VTA en SN en een groot aantal andere hersengebieden onderzocht, door de witte stof-banen te reconstrueren met behulp van probabilistische tractografie op diffusie-MRI-data. Deze structurele connectiviteitsanalyse toonde vergelijkbare connectiviteitsprofielen, echter verschillen in witte stof tractiedichtheid.

Aangezien dopamine een centrale rol speelt in executieve functies zoals het werkgeheugen en leren, zijn deze cognitieve functies veelbelovend om de functionele topografie van de dopaminerge middenhersenen op te helderen. Meer specifiek is het bijwerken van het werkgeheugen gekoppeld aan hersengebieden die nauw verwant zijn aan de VTA en SN, zoals de prefrontale cortex en het striatum. Als eerste stap naar het functioneel onderzoeken van de VTA en SN, geeft hoofdstuk 5 een overzicht van de mechanismen van het bijwerken van het werkgeheugen. Hier wordt het voordeel van modelgebaseerde cognitieve neurowetenschappelijke methoden benadrukt om de neurale mechanismen te begrijpen die betrokken zijn bij het bijwerken van het werkgeheugen. Als volgende stap gebruikt hoofdstuk 6 modelgebaseerde 7 T functionele MRI om subcorticale neurale samenhang te onderzoeken tijdens het bijwerken van het werkgeheugen, waarbij de rol van de VTA en SN in dopamine-gerelateerde processen wordt benadrukt. Het daagt bestaande modellen uit, zoals het beroemde prefrontale cortex-basale ganglia-werkgeheugen model (PBWM) door te suggereren dat subcorticale betrokkenheid (alleen) van toepassing is bij werkgeheugensubstitutie in plaats van de gating mechanismen.

Hoofdstuk 7 tenslotte richt zich op de 'reward prediction error' (RPE), een prominent leersignaal dat gecodeerd wordt door middenhersenen dopaminerge neuronen. Het hoofdstuk beschrijft een onderzoek naar de neurale correlaten van de RPE met een speciale focus op subcorticale gebieden, waaronder het striatum, de VTA en de SN, met behulp van een omgekeerd-leren taak en modelgebaseerde fMRI. Ondanks de robuuste associatie tussen de dopaminerge neuronen van de middenhersenen en de RPE, leverde het onderzoek geen bewijs voor RPE-gerelateerde neurale activiteit in de VTA of SN. Een mogelijke verklaring is dat RPE-coderende neurale populaties niet nauwkeurig in kaart worden gebracht door

de VTA- en SN-maskers. Zowel de VTA als de SN maskers die in dit proefschrift werden gebruikt, omvatten verschillende neurale populaties die zich binnen dat specifieke gebied bevinden, maar er wordt geen rekening gehouden met functionele en structurele onderverdelingen. Als gevolg hiervan zou RPE-gerelateerde activatie geannuleerd kunnen worden.

Over het geheel genomen bevordert dit proefschrift ons begrip van de dopaminerge middenhersenen, in het bijzonder de anatomische complexiteit en functionele betekenis van de VTA, met behulp van state-of-the-art neuroimagingtechnieken. Het biedt essentiële hulpmiddelen zoals de probabilistische atlas om de precisie in hersenonderzoek te verbeteren en heeft dit hulpmiddel toegepast in zowel structurele als functionele MRI. Kritisch gezien verruimt dit proefschrift onze kijk op neurale mechanismen achter het bijwerken van het werkgeheugen en de nauwkeurigheid van huidige werkgeheugenmodellen.