

Franziska Greiner

Dr. med.

Neuronal Connectivity in Layer V of the Medial Entorhinal Cortex and Integration of Layer V Neurons into the Hippocampal-Entorhinal Network

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Der entorhinale Kortex gilt als wichtige Schnittstelle zwischen Hippocampus und Neokortex. Das hippocampal-entorhinale Netzwerk spielt eine entscheidende Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und der Orientierung im Raum. Informationen über Sinneswahrnehmungen erreichen den entorhinalen Kortex über die oberflächlichen Schichten und im Gegenzug werden im Hippocampus verarbeitete Signale über die tiefen Schichten, vor allem jedoch Schicht V, aus dem entorhinalen Kortex an Ziele im Neocortex weitergeleitet. Anhand molekularer Eigenschaften, weitreichender neuronaler Projektionen, lokaler Neuronenverbindungen und morphologischer Kriterien kann Schicht V des medialen entorhinalen Kortex in die Unterschichten Va und Vb geteilt werden. Etv1-positive Horizontalzellen in Schicht Va bilden eine Reihe von Projektionen an das Telencephalon. Ctip2-positive Pyramidenzellen der Schicht Vb werden wiederum von neuronalen Projektionen aus Cornu ammonis 1, dem Subiculum und Sternzellen der Schicht II angesteuert. Sharp wave-ripple Oszillationen aus dem Hippocampus, die eine Form von Netzwerkaktivität darstellen, werden bis in Schicht V des medialen entorhinalen Kortex fortgeleitet. Dieser hippocampale Output erreicht vermutlich zunächst die Neurone der Schicht Vb und wird dann über Schicht Va an die Strukturen des Telencephalons übermittelt. Die hier beschriebene Trennung von Input und Output legt nahe, dass innerhalb der entorhinalen Schicht V eine weitergehende Informationsverarbeitung stattfindet.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun versucht werden darzustellen, wie Neurone der Schicht Va in das hippocampal-entorhinale Netzwerk eingebunden sind. Hierfür wurden die Verbindungen zu Cornu ammonis 1, die Fortleitung hippocampaler Netzwerkoszillationen, sowie die Morphologie der Dendriten und Verteilung der Axone genauer untersucht. Methodisch wurde auf Feldpotential- und Intrazellulärmessungen *in vitro* zurückgegriffen. Es wurden akute Hippocampusschnitte verwendet, die spontane Netzwerkaktivität in Form von sharp wave-ripple Komplexen aufwies und bei denen die axonalen Verbindungen zwischen Cornu ammonis 1 und Schicht V des entorhinalen Kortex erhalten blieben. Die gemessenen Zellen wurden mithilfe einer Biocytin-Füllung während der Messung gefärbt, um eine Rekonstruktion und detaillierte Untersuchung von Axonen und Dendriten zu ermöglichen.

Hippocampale Sharp-wave ripple Komplexe und elektrische Stimulation afferenter Fasern von Cornu ammonis 1 waren regelhaft mit vorwiegend exzitatorischen postsynaptischen Potentialen in Va Neuronen assoziiert. Die Latenzen zwischen Stimulation bzw. Sharp wave-ripple Komplex und dem postsynaptischen Potential in Schicht V, sowie deren Weiterbestehen in einer Elektrolytlösung, die bevorzugt monosynaptische Verbindungen zulässt, lassen vermuten, dass die beobachteten synaptischen Potentiale von einer direkten Projektion von Cornu ammonis 1 auf Schicht Va stammen. Außerdem erhalten Va Neurone inhibitorische Signale von Interneuronen, die durch Stimulation afferenter hippocampaler Fasern aus Cornu ammonis 1 aktiviert werden und einer polysynaptischen Verschaltung einer Feed-forward Inhibition entsprechend folgen. Eine genauere Betrachtung der Dendritenmorphologie von Va Neuronen lässt darauf schließen, dass die Horizontalzellen in Schicht Va keine homogene Gruppe sind, sondern vielmehr in 2 Arten von Zelltypen unterteilt werden können: Pyramidalzellen und Nicht-Pyramidalzellen. Während beide Zelltypen die charakteristische horizontale Verteilung ihrer basalen Dendriten aufweisen, sind nur Pyramidalzellen mit einem Apikaldendriten

ausgestattet und bei Nicht-Pyramidazellen fehlt dieser. Sowohl Pyramidal- als auch Nicht-Pyramidalneurone bilden einen dichten und großflächigen axonalen Plexus innerhalb der tiefen Schichten des medialen entorhinalen Kortex und entsenden zusätzliche Axonfasern in die oberflächlichen Schichten.

Die in dieser Arbeit aufgezeigten Anhaltspunkte für eine direkte Projektion von Cornu ammonis 1 des Hippocampus auf Schicht Va des entorhinalen Kortex stehen im Konflikt zu bisherigen Daten. Die Beobachtung, dass sich anatomische und funktionale Eigenschaften der Hippocampusformation entlang der dorsoventralen Achse unterscheiden, liefert dafür eine mögliche Erklärung. Während in dieser Arbeit Hippocampusschnitte aus dem ventralen und intermediären Teil verwendet wurden, stammen bisherige Daten meist aus dem dorsalen Bereich. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Verbindungen zwischen ventralem Hippocampus und ventralen medialen entorhinalen Kortex von denen im dorsalen Bereich abweichen. Auch die morphologischen Daten dieser Arbeit liefern neue Aspekte zur Einbindung von Schicht Va Zellen in den medialen entorhinalen Kortex. Die Abwesenheit eines apikalen Dendriten bei Nicht-Pyramidalzellen lässt unterschiedlichen afferenten Input auf Pyramidal- und Nicht-Pyramidalzellen vermuten. Besonders interessant sind hier jene Afferenzen, die im Bereich der oberflächlichen Schichten des entorhinalen Cortex enden und dort gelegene apikale Dendriten ansteuern. Die axonalen Aufzweigungen von Va Neuronen weisen auf starke intrinsische Verbindungen innerhalb des medialen entorhinalen Kortex hin. Zum einen ist hier an reziproke Verschaltung von Va Zellen zu denken, zum anderen jedoch auch an Synapsen mit exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen, sowie Haupt- oder Projektionsneurone anderer entorhinaler Schichten. Dies könnte eine zusätzliche Verarbeitung von bereits im Hippocampus prozessierter Information ermöglichen, bevor diese an nachgeschaltete Ziele im Neokortex weitergeleitet wird. Außerdem besitzen Va Neurone möglicherweise die Fähigkeit sharp wave-ripple assoziierte neuronale Aktivität direkt an den Neokortex zu überführen, und dies, anders als bisher gedacht, unabhängig von Vb Neuronen. Insgesamt sprechen die hier präsentierten Daten, sowie die zuvor beschriebenen Projektionen zu Strukturen wie dem medialen präfrontalen Kortex und der Amygdala für eine Beteiligung von Va Neuronen des medialen entorhinalen Kortex an Bildung und Abruf von Langzeitgedächtnishinhalten.