

Sofia Lavinia Kappos

Dr. med.

## **Reelin and the Development of the Medial Entorhinal Cortex**

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Hannah Monyer

Elektrophysiologische Ableitungen am somatosensorischen Kortex offenbarten die Existenz von „Säulen“, die sich von der weissen Substanz bis zur Oberfläche des Kortex erstrecken. Diese Säulen bestehen aus Neuronen mit zusammenhängenden Konnektivitätsprofilen. Es wird angenommen, dass Netzwerke innerhalb solcher funktioneller Module Informationen in stereotyper Weise verarbeiten. Derartige der Informationsverarbeitung dienende Netzwerke wurden in verschiedenen kortikalen Arealen nachgewiesen, so zum Beispiel im visuellen Kortex (Orientierungssäulen, Dominanzsäulen). Entsprechend dem Konzept der „kanonischen Schaltung“ wird angenommen, dass alle Areale des Neokortex nach gemeinsamen Prinzipien strukturiert sind. Versteht man also die in einem Areal des Neokortex der Konnektivität zugrundeliegenden funktionellen Prinzipien, lässt sich auf Funktionen in anderen Arealen schliessen.

Diese Arbeit fokussiert auf den medialen entorhinalen Kortex, der wichtigsten Quelle von Afferenzen zum Hippocampus, der entscheidend an der Entstehung neuer Erinnerungen beteiligt ist. In Lamina II des medialen entorhinalen Kortex befinden sich mehrere Zelltypen, die für räumlich selektive Eigenschaften kodieren. Sie fällt durch einen besonderen anatomischen Aufbau auf, denn sie beherbergt Inseln aus Calbindin-positiven und benachbarten Reelin-positiven Neuronen. Diese einzigartige Struktur erscheint gut geeignet um exemplarisch die Entwicklung und Funktion kortikaler Module zu untersuchen.

Es wurde wiederholt gezeigt, dass der Reelin-Signalweg besondere Bedeutung hat für die Migration kortikaler Zellen. Die exzitatorischen Reelin-positiven Zellen tragen wesentlich zur Reifung von Modulen im sensorischen Kortex bei. Die genaue Rolle von Reelin und den Reelin-Signalmolekülen „Apolipoprotein E2 Rezeptor“ und „Disabled homolog 1“ bei der Entwicklung der modularen Struktur im medialen entorhinalen Kortex ist bislang noch nicht bekannt. In dieser Arbeit habe ich die zeitliche Abfolge in der Entwicklung der Calbindin-Inseln in Lamina II des medialen entorhinalen Kortex bestimmt, um den zugrundeliegenden Entwicklungsmechanismus zu identifizieren, und fokussierte insbesondere auf die Rolle von Reelin und Reelin-Signalmolekülen.

So konnte ich zeigen, dass Inseln aus Zellen, die noch nicht mit Calbindin oder Reelin angefärbt werden können, bereits am Tag der Geburt der Maus nachweisbar sind. Calbindin-positiv-positive Inseln können erstmals am 3. postnatalen Tag nachgewiesen werden. Vom ersten

Erscheinen Calbindin-positiver Inseln an sind diese begleitet von einem Band Reelin-positiver Zellen in Lamina II. Meine Zell-Entstehungszeitpunkt-Analysen bestätigen erste Hinweise aus einer früheren Studie, dass die Mehrheit der Reelin-positiven Zellen vor dem Grossteil der Calbindin-positiven Zellen im medialen entorhinalen Kortex entsteht. Das heisst, dass später entstandene Calbindin-positiv Zellen an früher entstandenen Reelin-positiven Zellen vorbei wandern und zur Bildung von Inseln in Lamina II des medialen entorhinalen Kortex führen. Die morphologischen Methoden, die hier angewendet wurden, ermöglichten es mir zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Zellpopulation zu differenzieren und meine Arbeit speziell auf die exzitatorischen Calbindin- und Reelin-positiven Zellen in Lamina II des medialen entorhinalen Kortex zu fokussieren.

Des Weiteren konnte ich durch Calbindin-Färbung eine „Säulen“-Organisation im medialen entorhinalen Kortex zeigen. Diese Säulen enthalten Module in Lamina II und kleinere Module in Lamina IV (Lamina dissecans) mit radiär verlaufenden verbindenden Fasern dazwischen. Die meisten Calbindin-positiven Zellen innerhalb einer Säule entstehen am embryonalen Tag 14.5, das heisst am Tag, an dem die Mehrheit der Calbindin-positiven Zellen der Inseln in Lamina II des medialen entorhinalen Kortex erscheinen. Dies weist darauf hin, dass Calbindin-positiv Zellen innerhalb einer Säule zeitgleich entstehen, unabhängig von ihrer radiären Position im Kortex.

Durch Rückgriff auf Knockout-Mauslinien mit fehlendem Reelin, „Apolipoprotein E2 Rezeptor“ oder „Disabled homolog 1“ konnte ich die besondere funktionelle Bedeutung des Reelin-Signalweges bei der Modulbildung im medialen entorhinalen Kortex weiter unterstreichen. Fehlt eines dieser Kandidatenmoleküle, ist die laminare Organisation des medialen entorhinalen Kortex zerstört: Calbindin-positiv Zellen sind ohne erkennbares Ordnungsprinzip über die verschiedenen Laminae verteilt, nur wenige erreichen Lamina II, die meisten verbleiben in tieferen Laminae des Kortex. Darüberhinaus finden sich in Lamina II Inseln, die überwiegend aus Reelin-positiven und nur aus wenigen Calbindin-positiven Zellen bestehen. Ich vermute, dass Reelin-positiv Zellen zunächst Inseln in Lamina II bilden, und zwar unabhängig vom Reelin-Signalweg. Calbindin-positiv Zellen migrieren daraufhin entlang des Reelin-Signalweges radiär und führen zur Bildung von Inseln. Zum Schluss verteilen sich Reelin-positiv Zellen tangential in Lamina II, möglicherweise indem sie Ephrin B2 Signale nutzen.

Zusammenfassend bietet diese Untersuchung neue und detaillierte Einsichten in die Reelin-abhängige Entwicklung von Calbindin-Inseln in Lamina II des medialen entorhinalen Kortex. Somit erweitert sie unser Wissen und schafft eine Grundlage für weitere Forschung zur Entwicklung modularer Strukturen, auch in anderen kortikalen Arealen.