

7

Abbreviations

Legal and ethical aspects

Nederlandse samenvatting

Norsk sammendrag

7 Abbreviations

(e)EPSP	(Evoked) excitatory postsynaptic potential
(e)PSP	(Evoked) postsynaptic potential
(e)IPSP	(Evoked) inhibitory postsynaptic potential
ACSF	Artificial cerebrospinal fluid
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AP	Action potential
AP amp	Action potential amplitude
CA	Cornus ammonis
CB	Calbindin D28K
CCK	Cholecystokinin
CR	Calretinin
CRF	Corticotrophin releasing factor
DAP	Depolarizing afterpotential
DG	Dentate gyrus
DSI	Depolarization-induced suppression of inhibition
e.g.	Exempli gratia
EC	Entorhinal cortex
ENK	Enkephalin
Fig.	Figure
GABA	γ -aminobutyric acid
GAD	Glutamic acid decarboxylase
HF	Hippocampal formation
Hy amp	Hyperpolarization amplitude
<i>i.e.</i>	In example
ISI	Inter-spike-interval
LEC	Lateral entorhinal cortex
LI	Layer I
LII	Layer II
LIII	Layer III
LTP	Long-term potentiation
LV	Layer V
LVI	Layer VI
MEC	Medial entorhinal cortex
MPN	Multipolar
NMDA	N-methyl D-aspartate
ns	Not significant
NYP	Neuropeptide-Y
P(X)	Postnatal day X
PaS	Parasubiculum

PHR	Parahippocampal region
PrS	Presubiculum
PV	Parvalbumin
s.e.m.	Standard error of the mean
SFA	Spike-frequency adaptation
SOM	Somatostatin
SRIF	Somatotropin release-inhibiting factor
Suppl.	Supplementary
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide
VSD	Voltage sensitive dye
ZAP	Impedance (Z) amplitude profile

Legal and ethical aspects

All experiments performed for this thesis involved the use of laboratory rats. All experiments were performed in the accordance with the local regulations and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimentation and Other Scientific Purposes. The research laboratories have been inspected and satisfy the requirements for rodents units as recommended in the European Convention.

All experimenters involved in running the experiments have attended a compulsory course in laboratory animal science and satisfied the requirements of the national regulations and European Convention.

All possible care was taken to restrict the number of animals that was needed to conduct the experiments and increase the animals' well-being. Animals were checked daily on their well-being by the experimenter, a veterinarian or qualified animal caretakers.

Nederlandse samenvatting

Laag-specifieke integratieve eigenschappen van projectie-neuronen in de entorhinale schors

De entorhinale schors of entorhinale cortex (EC) staat algemeen bekend als een belangrijke schakel in de aan- en afvoerende verbindingen van de hippocampale formatie en is, net zoals de hippocampus, betrokken bij geheugen processen. Onderzoek naar deze beide hersengebieden in de temporale kwab van het brein is van maatschappelijk belang omdat op lange termijn dit onderzoek patiënten met geheugenproblemen kan helpen en mogelijk medicijnen voor de bestrijding van degeneratieve aandoeningen in de hersenen, zoals de ziekte van Alzheimer, hiermee ontwikkeld kunnen worden. In dit proefschrift beschrijf ik onderzoek naar de anatomische en fysiologische eigenschappen van hersencellen in de EC, alsook de fysiologische eigenschappen van de connectiviteit van twee van de belangrijkste structuren die informatie aanvoeren naar EC, te weten het presubiculum en het parasubiculum.

Data verkregen in verschillende diersoorten betreffende de cytoarchitectuur, connectiviteit en functie van de EC laten zien dat de EC onderverdeeld kan worden in een lateraal en mediaal gedeelte (LEC en MEC). De functie van de LEC en de MEC is verschillend. De MEC is betrokken bij ruimtelijk geheugen en met name belangrijk voor het beantwoorden van de 'waar' vraag. Neuronen van de MEC coderen voor bepaalde plekken in een omgeving, snelheid, grenzen en combinaties daarvan. De LEC daarentegen is niet betrokken bij ruimtelijk geheugen, maar is belangrijk voor sensorische informatie over de context, en probeert te beantwoorden 'wat' er gebeurt.

In dit proefschrift hebben wij getest of de verschillen in de verbindingen en functie die we zien in de LEC en de MEC zich vertalen in verschillen in het intrinsieke netwerk van deze structuren (Hoofdstuks 2 en 3). Het is bekend dat verschillende inputs en de verwerking daarvan een belangrijke rol kunnen spelen in het bepalen van een functie. Om die reden hebben wij getest of hersencellen in de verschillende lagen van de MEC, die allemaal een andere functie en fysiologie hebben, ook verschillend reageren op twee belangrijke aanvoerende verbindingen van de MEC die afkomstig zijn van het pre- and parasubiculum (PrS en PaS, Hoofdstuk 4). Vervolgens hebben we gekeken naar de ontwikkeling van deze beide aanvoerende verbindingen in de periode kort na de geboorte (Hoofdstuk 5).

Het eerste gedeelte van het proefschrift houdt zich bezig met het vergelijken van fysiologie en morfologie van projectie-neuronen in LEC (Hoofdstuk 2) en MEC (Hoofdstuk 3) van plakjes die genomen zijn uit de hersenen van jonge ratten. Deze hersencellen die aanwezig zijn in alle lagen

van de LEC en de MEC, vertonen laag-specifieke morfologische en fysiologische eigenschappen. Deze laag-specifieke eigenschappen kunnen tot de laag-specifieke functie leiden die we in levende dieren zien. Daarnaast correleren de fysiologische en morfologische eigenschappen over het algemeen niet, wat laat zien dat andere factoren zoals aanvoerende verbindingen ook een belangrijke rol kunnen spelen in het definiëren van functies van hersencellen. De hier geteste eigenschappen van de LEC- en MEC-hersencellen verschillen over het algemeen niet, behalve voor laag II. Deze bevinding suggereert dat de verschillen in functie van de MEC en de LEC gedeeltelijk veroorzaakt kunnen worden door verschillen in het intrinsieke netwerk van laag II, en gedeeltelijk door de verschillen in de verbindingen met andere hersengebieden in combinatie met laag-specifieke informatie verwerking.

Om deze redenen hebben wij in het tweede gedeelte van het proefschrift getest hoe MEC-hersencellen met laag-specifieke karakteristieke signalen vanuit het PrS en het PaS integreren. Beide hersendelen geven niet alleen een anatomisch sterke aanvoer naar de MEC maar zouden ook belangrijk kunnen zijn voor de ontwikkeling en de functie van de MEC. PrS en PaS zorgen waarschijnlijk voor informatie over richting in de MEC, en die informatie kan vergeleken worden met wat een kompas ons kan verschaffen.

In hoofdstuk 4 laten we zien dat hersencellen in de verschillende lagen van de MEC allemaal signalen van PrS, PaS of allebei ontvangen. Daarnaast hebben we aangetoond dat de integratie van deze informatie per laag en per signaalfrequentie verschillend is.

In hoofdstuk 5 hebben we aangetoond dat de aanvoerende verbindingen vanuit PrS en het PaS vroeg in de ontwikkeling al functioneren, voordat de hersencellen in MEC volledig functioneel zijn. Dit betekent dat zowel PrS als PaS een belangrijke rol kunnen spelen in de ontwikkeling van de MEC functie. Concluderend, veronderstel ik dat functionele verschillen tussen de LEC en de MEC deels het gevolg zijn van verschillen in de morfologie en fysiologie van hersencellen, met name van laag II cellen en dat de verschillen in functionaliteit tussen lagen en delen van de LEC en de MEC mogelijk verband houden met hoe inputs integreren. Tenslotte is de vondst dat alle cellen in de MEC inputs krijgen vanuit het PrS en het PaS, en dus dat de activiteit van hersencellen in alle lagen onderling gecoördineerd kan worden middels een gemeenschappelijke input mogelijk ook relevant voor de manier waarop informatieverwerking plaatsvindt in de LEC.

Norsk sammendrag

Entorhinal cortex (EC) blir vanligvis betraktet som den viktigste mellomstasjonen for kortikal input til og output fra den hippocampale formasjonen (HF) og er involvert i hukommelsesprosesser, sannsynligvis som et komplement til de hippocampale bidragene. Forskning på EC og HF er i samfunnets interesse, ettersom denne forskningen på sikt kan være til hjelp i forsøket på å finne medisiner til pasienter som lider av degenerative hjernesykdommer som Alzheimers sykdom.

Sammenfallende cytoarkitektoniske, forbindelses- og funksjonskriterier i flere arter tilsier at man innad i EC kan skille mellom minst to underområder som generelt blir referert til som den laterale og mediale EC (henholdsvis LEC og MEC). Registrering av aktivitet i nevroner i rottens EC mens dyret er i aktivitet har vist at nevroner i MEC er spatielt modulert, mens slik modulering i stor grad er fraværende i LEC. Den sentrale hypotesen i denne avhandlingen er at forskjellene i nevrone og lokale nettverksegenskaper er nøkkelementer som kan forklare disse rapporterte funksjonelle forskjellene mellom de to entorhinale underområdene. Derfor beskriver jeg i den første delen de fysiologiske og morfologiske karakteristikkene ved nevroner i LEC og MEC. Funksjonelle forskjeller kan også avhenge av at differensielle input blir integrert på en nettverks- eller lagspesifikk måte. I den andre delen har jeg derfor studert egenskapene ved projeksjoner til MEC fra to viktige inputstrukturer, pre- og parasubiculum. Sannsynligvis sender pre- og parasubiculum retningsinformasjon til MEC. Retningsinformasjon til EC er den informasjonen et kompass kan gi oss.

Jeg konkluderer med at funksjonelle forskjeller i MEC og LEC delvis kan forklares ved morfologiske og fysiologiske forskjeller mellom spesielt nevroner i lag II, og at forskjellene i funksjoner mellom lag og områder av MEC og LEC kan påvirkes av hvordan ulike input integreres. Til slutt; resultatet som tilsier at alle nevroner i MEC mottar konvergerende input fra pre- og parasubiculum, noe som betyr at aktiviteten i MEC nevroner kan koordineres av en eller to felles input, kan også være tilfelle i LEC.

