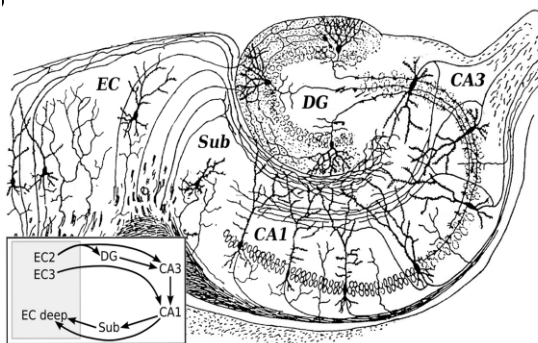


A hippocampális információ feldolgozás vizsgálata szabadon mozgó patkányban

Ph.D. értekezés tézisei



Azahara Oliva

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Élettani Intézet

Szeged

2016

Bevezetés

Az idegtudomány egyik fontos célja annak a megértése, hogy az agy miként vezérli az összetett viselkedésmintákat. A jelen tanulmány, egy a magasabb kognitív funkciókért felelős régióban, a hippocampusban (HP) folyó információ feldolgozást vizsgálja szabadon mozgó patkányban.

A HP anatómiailag négy területre osztható: CA1, CA2, CA3 és a gyrus dentatus (GD). A CA1 régió további proximális, középső és disztális alrégiókra osztható, míg a CA3 régió CA3a (a CA2-höz közeli), b és c (GD-hez közeli) alterületekre osztható. Ezeken az alrégiókon belül a sejtek egyformán kompakt és párhuzamos rétegekbe rendeződnek. A HP legerősebb bemenetét az entorhinális kéreg (EK) adja a „triszinaptikus pályán“ keresztül, mely magában foglalja az EK II. rétegéből (layer II, LII) a GD-ba futó „perforáns pályát“, a CA3-ba futó „moharostokat“ és a CA3-ból a CA1-be futó „Schaffer-kollaterálisokat“. A CA1 az információt visszaküldi a subiculumba és az EK mély rétegeibe (layer V, LV rétegek), majd onnan tovább más területekre. Néhány parallel rost fut a LII-ből (EK) a CA3-ba és CA2-be, illetve a III. rétegből (layer III, LIII) a CA1-be. Hasonló képpen, az EK különböző részei a CA1 régió eltérő alterületeit idegzik be: a mediális entorhinális kéreg (MEK) a proximális alrégiót célozza meg, a laterális entorhinális kéreg (LEK) pedig a disztális alrégiót.

A sejtek in vivo tüzelési mintázatait nagyrészt a szinaptikus bemenetek és a sejtek intrinsic tulajdonságai alakítják ki. A hippocampális piramis sejtek alacsony tüzelési rátával (0,5-2 Hz), sporadikusan, jellemzően rövid idő alatt több akciós potenciált generálnak (ún. burstokban „tüzelnek“). Az interneuronokat nagyobb tüzelési frekvencia jellemzi,

mely széles tartományban változhat (2-3 Hz-től 10-30 Hz-ig). Az extracelluláris jelben regisztrált különböző akciós potenciálok hullámformája és ritmicitása jellemző a különböző neurontípusokra, így lehetővé teszi a különböző idegsejttípusok osztályozását az extracelluláris jel alapján.

A hippocampusz egysejt aktivitására jellemző, hogy a principális sejtek tüzelését befolyásolja az állat pozíciója. Azokat a sejteket, melyek akkor válnak aktívvá (növelik a tüzelési frekvenciájukat, TF), amikor az állat a tér egy adott pontjába ér (és inaktívvá válnak, amikor az állat elhagyja azt), „place sejteknek“ nevezzük. Azt a területet pedig, ahol a sejt aktív, „place fieldnek“ nevezzük. Minden place sejtnak egy vagy akár több place fieldje lehet.

A HP populációsaktivitás-mintázata egyszerűen azonosítható az igen jellemző mezőpotenciáloknak (Local Field Potential, LFP) köszönhetően. Az egyik legfontosabb ilyen mintázat a théta oszcilláció (mely a lokomóció, a környezet felfedezése és az alvás közbeni gyors szemmozgások (Rapid Eyes Movement, REM fázis) alatt jelentkezik). Ez az 5-10 Hz-es hullám a hippocampusz összes sejtjét modulálja, és minden régió (CA1, CA2, CA3) a ciklus más-más fázisában válik aktívvá. Bár a théta kialakulásának mechanizmusa ezidáig ismeretlen, az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a septum lehet a fő konduktora ennek az oszcillációnak. A théta ritmus egyik érdekessége, hogy a place sejtek tüzelése a place fielden történő áthaladás közben fokozatosan korábbi théta fázisba kerül, melyet fázisprecesszióknak nevezünk. Egy másik jellegzetes mintázat az ún. éleshullám-fodor (sharp wave-ripple, SPW-R) ritmus. Az SPW-R egyrészt, egy a stratum radiatumban zajló lassú, negatív hullámforma (éleshullám, sharp wave, SPW) áll, másrészt

a piramisrétegben lezajló gyors (~140 Hz) oszcillációból (fodor - ripple) áll. A CA3 alrégió ismerten fontos szerepet játszik az SPW generálásában, nevezetesen a CA3a piramis sejtek aktivitása és azok rekurrens kollaterálisai révén, melyek részt vesznek a populációs események kialakulásában. A CA2 régióra ugyanúgy jellemző a CA3a régió számos tulajdonsága, azonban az eddigi SPW-R kialakulását vizsgáló kutatások során figyelmen kívül hagyták. Az SPW-R mintázatoknak nyugalomban és a nem REM alvás alatt szerepe van az emlékek rögzülésében. A HP további mintázatai a gamma oszcillációk, melyek a figyelemhez és a szenzoros érzékeléshez köthető 30-150 Hz-es ritmusok. A HP különböző rétegeiben, különböző frekvenciákkal fordulnak elő. Bár a kezdeti gamma oszcillációkat egy egységes jelenségnek gondolták, mára már ismert, hogy számos mechanizmus játszhat közre ezen mintázatok kialakításában.

A HP funkcionális szerepe intenzíven kutatott amióta felismerték, hogy fontos szerepet játszik a memória kialakulásában és a térbeli navigációban. Egy híres humán vizsgálat rámutatott, hogy az az alany, akinek műtétilag eltávolították a hippocampuszt, képtelen volt új emlékeket megjegyezni. Azóta a neurofiziológiai és anatómiai vizsgálatoknak köszönhetően tudjuk, hogy a HP elengedhetetlen fontosságú az epizódikus memória kialakításában. A HP egy másik fő funkciójára derült fény, amikor kiderült, hogy a patkány CA1 régiójának piramis sejtei (place sejtek) a tér egy bizonyos pontján tüzelnek. Összességében a HP az agyon belüli „térbeli- és kognitív térkép” központjává vált, és számos tanulmány igazolta, hogy a HP különböző régiói miként vesznek részt ezen „térkép” kialakításában és dinamikus frissítésében.

Célkitűzések

Kísérleteink alapvető célja az információ feldolgozás folyamatának vizsgálata volt szabadon mozgó patkányban, egyidőben a HP valamennyi alrégiójában. Elektrofiziológiai eredményekkel támasztjuk alá a HP egyes idegsejt populációi közti különbségeket. A konkrét célok az alábbiak voltak:

- A CA1, CA2 és CA3 régiók közti élettani különbségek vizsgálata a sejtek szintjén, viselkedő állatmodellben.
- A hálózat térbeli-időbeli dinamikájának jellemzése a HP egyes régiói közti információ áramlás során.
- Megvizsgálni a CA1, CA2 és CA3 alrégióinak jellemzőit a térbeli információkódolás során.
- A szinaptikus bemenetek és a lokális hálózati aktivitás vizsgálata a HP egyes alrégióiban.

Anyagok és Módszerek

Kísérleteinkhez először izoflurán anesztézia mellett egy implantációs műtetet végeztünk Long-Evans patkányokon. Az állatok fejét sztereotaxiás készülékbe fogtuk, majd a koponyát feltártuk és szilícium elektródákat implantáltuk az agyba, melyek egyidejűleg lefedték a CA1, CA2 és CA3 régiókat is. Az elektródát mozgó microdrive-ot fogászati cementtel rögzítettük a koponyán, mely segítségével az elektródát naponta mélyebbre pozicionáltuk. A felépítményt a koponyához cementeztett, földelt rézhálóval vettük körbe. Az elektródát egy olyan multiplexelő előerősítőhöz csatlakoztattuk, melynek kábele lehetővé tette az állat szabad mozgását. Az állat aktuális helyzetét a rézhálóra cementezett két, eltérő színű fénykibocsátó dióda segítségével detektáltuk. A neuronális aktivitást különböző labirintusokban végzett feladatok végrehajtása közben regisztráltuk. A jel mintavételezése 20 kHz-cel történt. Az LFP különválasztása a jel aluláteresztő szűrésével és 1250 Hz-es újrámintavételezésével, a sejtek tüzelését jelző hullámformák (spike-ok) észlelése sáváteresztő szűrő (0,5-5 kHz) segítségével a spikedetekt2 programban történt. A spike-ok automatikus csoportosítását a Klustakwik2 program végezte, melynek utólagos kézi finomhangolását a KlustaViewa program segítségével végeztük.

A kísérletek végén az állatokat először 0,9%-os sóoldattal, majd 4%-os paraformaldehiddel perfundáltuk transzkardiálisan. Az agyakat eltávolítottuk és vibratómmal (Leica Vibratome) 70 µm vastag metszeteket készítettünk, melyeket anti-PCP4-el (CA2 specifikus ellenanyag) immunjelöltünk. Ehhez a metszeteket háromszor 1%-os PBS-Tx oldatban mostuk, majd 3%-os BSA (1%-os PBX-Tx-ben oldva) oldatban blokkoltuk, és az elsődleges antitesttel (nyúl anti-PCP4, 1:300)

inkubálták egy éjszakát át. Végül a metszeteket háromszor PBS-Tx oldatban mostuk, majd 2 órán át inkubáltuk kecske anti-nyúl Alexa Fluor-488 (1:500) másodlagos antitesttel. A metszeteket tárgylemezre húztuk, majd fluoreszcens lefedőanyaggal lefedtük.

Az összes analízis MATLAB program segítségével készült, beépített funkciók és saját készítésű programok használatával. Az állat pozícióját is regisztráltuk majd a tér 5 cm-es szakaszaihoz tartozó spike számokból és az ott töltött idő arányából TF-térképeket készítettünk. A place fieldeket a tér azon legalább 15 cm-es része(i)ként definiáltuk, ahol a TF a maximális érték 10%-át elérte. A place field-ek számát, a térbeli információt és a szelektivitást az összes sejtre kiszámoltuk. Meghatároztuk az spikeokhoz tartozó pillanatnyi théta fázist, és a fázisprecesszió ábrázolása céljából ezeket a fázis értékeket a pozíció függvényében ábrázoltuk. E két változó függését a cirkuláris-lineáris regressziójuk meredekségének és erősségének kiszámításával, valamint a fázistartomány meghatározásával jellemeztük.

A futás alatti théta szakaszokat (5-11 Hz között szűrt CA1 piramistréteg LFP) RUN-nak, az alvás alattikat REM-nek neveztük. Az alacsony théta teljesítményű, futás-mentes szakaszokat (2 cm/s-nál lassabb mozgás) ébrenlét alatt WAKE-nek, míg alvás alatt lassú hullámú alvásnak (non-REM) definiáltuk. A pillanatnyi théta fázisokat Hilbert transzformációval számoltuk ki (0°: théta csúcs, 180°: völgy). A sejtek aktivitásának théta függését a pillanatnyi fázisértékek vektoriális összegének a hosszával jellemeztük, és a kapcsoltág szignifikáns voltát Rayleigh teszttel ellenőriztük. A spikeok théta fázistól való függéshez az összes pillanatnyi fázis eloszlását vetettük össze a szignifikánsan modulált sejtek preferált fázisainak eloszlásával.

A ripple-ök detektálásához kizártuk az analízisből a theta szakaszokat és a piramissejtekből származó LFP-t a kívánt frekvencián (80-250 Hz) szűrtük. A szűrt jel teljesítményének az átlagtól legalább négy szórásnyival történő emelkedését tekintettük ripple eseménynek, melyek időbeli határainak a két szórásnyi határ átlépést tekintettük. A teljesítménycsúcs környékén lévő legközelebbi völgyet használtuk az események időbeli illesztéséhez („0” időpont). Ezt a detektálást minden elektródaszár egy-egy referenciacsatornáján elvégeztük.

A sejtek ripple alatti aktivitásának vizsgálatához a ripple-eket független eseményként kezeltük a különböző régiókban. A ripple-ök időtartamát normalizáltuk, és a ripple körüli 100 ms-os ablakot vettük figyelembe a ripple keresztkorrelogrammok és azok 95%-os konfidencia intervallumának számításánál, amely alapján pozitívan vagy negatívan modulált csoportokba soroltuk a sejteket. A sejtek tüzelési mintázatából peri-ripple (100 ms-os ablak) tüzelési hisztogrammot készítettünk, melyek - normalizálás után - a populációs átlagok alapjául szolgáltak.

A különböző régiók (CA1, CA2 és CA3) ripple körüli aktivitásának vizsgálatához a régiók sejtjeinek kumulált aktivitását használtuk. Minden keresztkorrelogrammhoz a szignifikáns keresztkorrelogram csúcsok meghatározása érdekében randomizált kontrollcsoportokat alkottunk a spike-ok időpontjának ± 50 ms-mal történő véletlenszerű eltolásával. Az egyes sejt párok közötti keresztkorrelogrammokat is vizsgáltuk a monoszinaptikus funkcionális párok észlelése érdekében. A keresztkorrelogrammok 5 ms-on belüli éles csúcsait tekintettük a monoszinaptikus kapcsolatok indirekt jelzőjének.

Eredmények

Egyidejűleg regisztráltunk a HP transzverzális síkjának összes régiójából, alrégiójából és rétegéből sejtaktivitást és LFP-t. A különböző régiók és alrégiók elkülönítése fiziológiai és szövettani paraméterek segítségével történt.

Az egyes régiók közötti állapotfüggő tüzelési mintázatok és funkcionális kapcsolatok

Megvizsgáltuk az idegsejtek tüzelési rátáját, hogy feltárhassuk a különböző viselkedési állapotokhoz kapcsolódó funkcionális különbségeket az egyes alrégiók között. A CA2 sejtek tüzelési rátája volt a legnagyobb mindegyik állapot során, melyet a sorban a CA1 és a CA3 sejtek követtek. A CA1 proximális sejtek nagyobb tüzelési rátát mutattak, mint a disztálisan elhelyezkedők, míg a CA3 régióban a disztális (CA3a) sejtek mutattak nagyobb tüzelési rátát a proximálisan elhelyezkedőkkel szemben (CA3c). A CA1 és CA2 piramistrégének mélyebb (a stratum oriens felé lévő) részén elhelyezkedő sejtek nagyobb tüzelési rátát mutattak, mint a szuperficiálisan (a stratum radiatum irányába) lévők. A CA2 kivételével az összes régióban emelkedettebb tüzelési frekvencia volt megfigyelhető futás alatt, mint ébrenlét alatt. A legalacsonyabb tüzelési rátát a REM szakasz alatt mértünk.

Az eltérő elhelyezkedésű neuronok tüzelése a théta alatt is eltérő volt. A CA1 piramistrég sejtjei a théta felszálló szakaszában tüzeltek, míg a CA3 piramistrég sejtjei a leszálló szakaszban. Bár a CA1 sejtek jellemző tüzelési fázisa a proximális-disztális irányban konstans maradt,

a mélyebben fekvő sejtek preferenciája 180° -kal elcsúszott REM alatt. A legtöbb idegsejt nagymértékű θ moduláltságot mutatott, különösen a REM alatt összehasonlítva a RUN állapottal, illetve a CA3 régió összehasonlítva a CA2 és CA1 régiókkal.

A különböző régiókban lévő sejtek közötti kapcsoltság valószínűsége eltérő volt. Míg a CA3a piramissejtjei főleg a proximális CA1 interneuronjaival alakítanak ki kapcsolatot, addig a CA3c sejtek inkább a CA1 disztális részébe küldenek axonokat. A CA2 régióban a sejtek főleg a CA1 proximális részében lévő sejtekkel alakítottak ki szinaptikus kapcsolatot, a CA2 mély rétegében lévő sejtek pedig különösen preferálták a CA1 mély rétegének proximálisan elhelyezkedő interneuronjait. Nagyszámú kapcsolat volt megfigyelhető továbbá a CA2-ből a CA3a irányába, összehasonlítva a CA3b és a CA3c-vel. A CA3-ból a CA1-be futó szinaptikus kapcsolatok erőssége nagyobb volt, mint a CA2 és a CA1 között.

A térbeli kódolás jellemzői a hippocampusz transzverzális tengelye mentén

A CA3 régióval összehasonlítva, jóval több place sejtet találtunk a CA2 és CA1 régiókban. A több place fielddel rendelkező place sejtek főleg a CA2, CA3a és a CA1 disztális részére voltak jellemzőek, míg az egyetlen place field-el rendelkező sejtek a CA1 proximális részén és a CA3c régióban voltak megfigyelhetők. A place field mérete nagyobb volt a CA1 disztális részén a proximális részhez képest, illetve nagyobb volt a CA3a-ban mint a CA3c-ben. A CA1 és CA2 régiók mélyebben fekvő sejtjeinek place fieldjén belül a tüzelési frekvencia magasabb volt, mint a szuperficiális rétegbeli sejteknél. Azonban a CA3 szuperficiálisan elhelyezkedő sejtjeinek tüzelési rátája magasabb volt,

mint a mélyebben fekvő sejteké. A place sejtek szelektívbbek voltak a CA3 régióban, és ez emelkedést mutatott a CA3a-CA3c irányban. A CA1 régió proximális sejtjei sokkal szelektívbbnek bizonyultak a disztálisan elhelyezkedőkhöz képest, illetve a szuperficiális sejtek nagyobb szelektivitást mutattak a mélyebben fekvőkhöz képest. A CA3 sejtek több térbeli információt hordoztak mint a CA1 sejtjei, melyek még így is informatívabbnak bizonyultak a CA2 sejtekhez képest. A CA1 proximális sejtjeinek nagyobb volt a térbeli információs indexe mint a CA1 disztális sejtjeié, és az értékek a CA2-től a CA3c irányába növekedtek.

A fázisprecesszáls eltérő jellemzőket mutatott az egyes régiók között. Azt találtuk, hogy a fázistartomány, mely a sejtek théta ciklusbeli precesszálsát jellemzi, kisebb volt a CA2-ben és a CA3-ban, mint a CA1-ben. A fázis-pozíció korrelációjának meredeksége és erőssége nagyon nagy volt a CA1-ben, míg a CA2-ben és CA3-ban kisebb. A CA1 régió belül a proximálisan elhelyezkedő sejtek nagyobb erősséget mutattak, mint a disztális sejtek.

A hippocampusz alrégiók aktivációjának dinamikája az SPW-R alatt

A különböző régiók SPW-R kialakulásában játszott szerepének vizsgálatához először megvizsgáltuk a különböző neuron populációk tüzelését és LFP mintázatát az SPW-R alatt. Azt találtuk, hogy a ripple-ök a CA2 régióban kétféle mintázatot generálnak: az egyik egy klasszikus válasz a CA1-ben (negatív sharp-wave a stratum radiatumban és pozitív a piramisrétegben), a másik pedig egy negatív hullám a stratum oriensben és egy pozitív hullám a radiatumban. A CA1-ben az SPW-R alatt detektált spektrumok teljesítménycúcsa időben korábbinak bizonyult a CA2 régióban mind az alvás, mind az ébrenlét

alatt. A CA1 és CA3 régiókban ez az erő nagyobb volt alvás alatt, a CA2-ben pedig ébrenlét alatt.

Eredményeink alapján az SPW-R alatt a CA1-ben és a CA3 összes alrégiójában a sejtek többségének tüzelési dinamikája pozitívan modulált (nő a tüzelési frekvencia) mind a CA1-ben detektált ripple-ök alatt, mind a CA2-ben detektált ripple-ök alatt. Ezzel szemben a CA2 régióban a sejtpopulációnak mindössze a fele volt pozitívan modulált a CA1-ben detektált ripple-ök alatt, míg a másik fele egy lassú rámpa-szerű, pár száz ezredmásodperccel korábbi növekedést produkált a CA1 ripple-ök előtt, majd a ripple bekövetkeztekor elcsendesült. Továbbá mindkét populáció egységesen növelte a tüzelési rátáját a CA2 ripple-ök alatt. Ezen két neuron csoportot „ripple-ramping” sejteknek (a CA2 ripple-ök alatt növelik a tüzelési frekvenciájukat, majd a CA1 ripple alatt elcsendesednek) és fázikus sejteknek (növelik a tüzelési frekvenciájukat a CA2 és a CA1 ripple-ök alatt is) neveztük el. A két alpopulációk ripple alatti tüzelési frekvencia csúcsa térbeli korrelációt mutatott az anatómiával (a CA2 „ramping” csoport aktív először, majd a CA2 fázikus, CA3a, CA3b, CA3c és végül a CA1). A CA2 két alpopulációja anatómiai szegregációt mutatott. Amíg a ripple-ramping sejtek főként a mély rétegekben voltak jellemzőek, addig a fázikus sejtek inkább a szuperficiális rétegben fordultak elő.

Megbeszélés

Az egyes HP régiók kapcsolatrendszere, tüzelési mintázata és élettani tulajdonságai

A HP neuronjainak TF-ja eltérőnek bizonyult a különböző viselkedési formák során. Az összes régióban (kivéve CA2) a futás alatti magasabb TF és a REM alatti alacsonyabb TF összhangban van azzal az elképzeléssel, miszerint az idegsejtek TF-ja homeosztatikusan szabályozott, a szenzoros igényeknek köszönhetően nő ébrenlét alatt, alvás során viszont csökken. Az ébrenlét alatti emelkedett TF-ra a CA2 régióban magyarázatot ad a CA2-ben található funkcionális hálózat, mely az állat pozícióját kódolja nyugvó állapotban.

Az általunk végzett funkcionális monoszinaptikus analízis megerősíti a korábbi anatómiai vizsgálatok eredményét, miszerint a CA3a alrégió jellemzően a CA1 proximális részébe, a CA3c a CA1 disztális részébe küld projekciókat, illetve alátámasztja a direkt funkcionális kapcsolatot a CA2 és a CA1 régió között. A CA3 és CA1 régió kapcsolatának szorossága vélhetően az információ áramlás fő útvonalához (a triszinaptikus pályán keresztül, melynek utolsó állomása a CA3-ból a CA1-be halad) köthető.

Théta fáziskapcsoltság és fázisprecesszió a hippocampusban

Munkánkban egy átfogó keretrendszert mutatunk be, amely magába foglalja a CA1 és CA3 alrégióinak theta fázispreferenciáját, beleértve a különböző piramis rétegen belüli mélységek különbségeit. A fokozatos fáziseltolódás, kezdve a CA3c sejtektől (leszálló szakasz) a CA3a és CA2 sejtek (felszálló szakasz, hasonló a CA1-hez) felé, a moharostok CA3 tengely menti topológiájának eredménye (a rostok nagy része a

CA3c régiót idegzi be, míg a kisebb hányaduk a CA3a-ba és a CA2-be fut). A REM alatt a CA1 piramissejtek eltolódása az EK-ből jövő, a szuperficiális rétegbe érkező bemenetekhez képest a nagyobb hatás következménye. Ismert, hogy az interneuronok esetében a preferált fázis bimodális eloszlása a különböző interneuron típusoknak köszönhető. Mivel ezek az altípusok különböző hálózati mechanizmusokat generálnak, ezért a théta ciklus eltérő részén válnak aktívvá.

A fázisprecesszió karakterisztikája nagyon eltérőnek bizonyult az egyes régiók esetén. Úgy véljük, hogy ez a CA1, CA2 és CA3 területek precesszáló sejtjeit érő, az EK-ből jövő, anatómiailag eltérő bemeneteknek tudható be. A fázis-pozíció korrelációjának erőssége a CA1 régió proximális részén, valószínűleg ezen különbségeknek köszönhető. A CA1 régió eltérő precessziós tartományát, összehasonlítva a CA2 és CA3 sejtekkel, az eltérő EK rétegekből jövő bemenetek befolyásolhatják.

A különböző hippocampális alrégiók térbeli kódolási tulajdonságai

A CA3 sejtek nagyobb térbeli szelektivitása igazolja a régió mintázat kiegészítő szerepét, amely egy autoasszociációs hálózatként működik, lehetővé téve a tér egy adott pontjára, mint „juttatásra” való asszociálást, illetve szükség esetén a „kiegészítést”. A disztális CA1 területére jellemző sejtenkénti több place fieldet korábban a mediális EK proximális CA1-, míg a laterális EK disztális CA1 területére vetítésével magyarázták. A CA3 tengelyhez kapcsolódó eredményeink (a CA3a-ban több place field található, mint a CA3c-ben) azonban arra utalnak, hogy a CA3a eleve multifieldes információt küld a CA1 proximális részébe, ezzel hozzájárulva ezen régió specifikálásához, összehasonlítva a CA1 disztális részének kisebb mértékű specifikálásával.

Az SPW-R keletkezésének és terjedésének mechanizmusa

Az eredeti elképzelés szerint az SPW-R a CA3a régióban generálódik, ahol nagy mennyiségű rekurrens kollaterális található, de a CA2 régió szerepét ezidáig még nem vizsgálták. Az SPW-R alatti viselkedésük alapján két, fiziológiailag eltérő alpopulációt írtunk le (fázikus és ramping sejtek), és azt találtuk, hogy az időbeli terjedés korrelál az anatómiával, hiszen a CA2 régió aktiválódik elsőként, mialatt az SPW-R esemény épp hogy detektálható. A populációs aktivitás terjedése volt megfigyelhető a CA2 ramping sejtektől a CA2 fázikus sejtek, a CA3a, CA3b, CA3c és végül a CA1 régió irányába. A CA2 sejtek a CA3a sejtek számos tulajdonságát utánozták, többek között a nagy mennyiségű rekurrens kollaterálisok és a magas excitabilitási tulajdonságok voltak jellemzőek, melyek mind a régió SPW-R kialakítási képességéhez járultak hozzá. A kétféle CA2 által generált LFP mintázat megfelel az alvás alatti CA2-CA3-CA1 irányba történő terjedéssel, és egy direkt CA2-CA1 átvittel ébrenlét alatt. Ez nem meglepő, hiszen a különböző viselkedési állapotok különböző hálózatokat aktiválnak, azonban még fontosabb, hogy bizonyítják a CA2 kiemelt szerepét az immobilizált állapot alatt. Ugyan a mechanizmus nem tisztázott, azonban mégis úgy tűnik, hogy az SPW-R mechanizmusa egy bizonyos szintű excitáció eléréséhez kötött, mely aztán egy populációs kisülést eredményez. Ezt a CA2-CA3a rekurrens rendszeréből számos mechanizmus indíthatja (pl. mesterséges külső ingerlés, EK bemenetek vagy akár egy elegendő rekurrens kapcsolattal rendelkező egyetlen sejt is).

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr Berényi Antalnak, amiért lehetővé tette, hogy PhD hallgatóként részt vehettem az MTA-SZTE Oszcillatórikus Neuronhálózatok Kutatócsoport munkájában. Külön köszönettel tartozom munkám szakmai irányításáért. Hálás köszönettel tartozom Dr Jancsó Gábor és Dr Sály Gyula Professzor Uraknak, amiért lehetővé tették számomra a PhD programban való részvételt és az Élettani Intézet munkájába való bekapcsolódást. Ezen kívül szeretném megköszönni Antonionak, Misinek, Gábornak, Ancsának, Berenikének, Árpinak, Yuichinak és Marinak a munkám során nyújtott segítséget. Külön köszönettel tartozom Nagy Gergőnek a kísérletek során nyújtott segítségével, Dr Hegyi Péternek és Dr Maléth Józsefnek, amiért hozzáférést biztosítottak a konfokális mikroszkóphoz, illetve szeretném megköszönni Nagy Anettnek (és Annának) a tézisfüzet fordításában nyújtott segítségét. Továbbá szeretnék köszönetet mondani Dr Buzsáki György Professzor Úrnak a tudományos segítségért és támogatásért. Végül szeretnék köszönetet mondani a spanyolországi Complutense Egyetem Biofizika Tanszék, valamint a Cajal Intézet valamennyi dolgozójának. Hálával tartozom a családomnak és Antonionak a folyamatos támogatásért és segítségért.

*A nyitólap ábrája Santiago Ramón y Cajal eredeti rajza alapján készült (Santiago Ramón y Cajal (1911) *Histologie du Système nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris: A. Maloine)

A t  zis alapj  t k  pez   k  zlem  nyek jegyz  ke

- I. Oliva A, Fernandez-Ruiz A, Buzsaki G, Berenyi A (2016) Role of hippocampal region in triggering sharp-wave ripples. Neuron, in press. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.08.008
- II. Oliva A, Fernandez-Ruiz A, Buzsaki G, Berenyi A (2016) Spatial coding and physiological properties of hippocampal neurons in the Cornu Ammonis subregions. Hippocampus, in press. DOI: 10.1002/hipo.22659
- III. Oliva A, Fernandez-Ruiz A (2016) Incorporating single cell contribution into network models of ripple generation. Journal of Physiology, in press. DOI: 10.1113/JP273062

Egy  b k  zlem  nyek

- IV. Fernandez-Ruiz A, Oliva A (2016) Distributed representation of “what” and “where” information in the parahippocampal region. Journal of Neuroscience. 36(32):8286-8288.

A t  zis alapj  t k  pez   k  zlem  nyek kumulat  v impakt faktora:

22,779 (ISI2015)

Az   sszes k  zlem  ny kumulat  v impakt faktor:

28,703 (ISI2015)