

Hippocampalis principális sejtek és interneuronok szinaptikus kapcsolatrendszerének kvantitatív elemzése

Doktori tézisek

Tresóné Takács Virág

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Gulyás Attila, PhD, az MTA doktora, tudományos tanácsadó

Hivatalos bírálók:

Dr. Puskár Zita, PhD, tudományos főmunkatárs

Dr. Wittner Lucia, PhD, tudományos főmunkatárs

A szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Csillag András, PhD, az MTA doktora, egyetemi tanár
intézetigazgató

A szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Halasy Katalin, PhD, az MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. Kiss József, PhD, az MTA doktora, tudományos tanácsadó

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
Budapest, 2012

BEVEZETÉS

A hippocampalis formatio archicorticalis eredetű agykérgi terület, amely fontos szerepet tölt be az epizódikus memórianyomok létrehozásában és a térbeli tájékozódásban. Doktori munkám során az itt található serkentő-, és gátlósejtek kapcsolatrendszerét tanulmányoztam kvantitatív neuroanatómiai módszerekkel. Részt vettem annak a kérdésnek a vizsgálatában, hogy a hippocampus CA1 régiójába érkező fő serkentő pályarendszerek mekkora arányban idegeznek be piramissejteket és interneuronokat. Emellett meghatároztam a hippocampusból a medialis septum - diagonális Broca köteg komplexumába (MS-DB) vetítő hippocampo-septalis (HS) sejtek szinaptikus kapcsolatainak főbb kvantitatív jellemzőit.

A CA1 régióba érkező fő glutamáterg pályák

A hippocampus jellegzetes réteges szerkezetet mutat, amelyet a principális sejtek dendritfájának egymással párhuzamos elrendeződése valamint az ide érkező pályák különböző rétegekbe szerveződése eredményez. Idegsejtjeinek többsége glutamáterg principális sejt (~90%), kisebb része pedig GABAerg interneuron (~10%). A CA1 régió glutamáterg bemeneteinek legnagyobb része a CA3 piramissejtektől ered, amelyek az ipsilaterális Schaffer kollaterálisokkal és contralaterális commissuralis rostjaikkal vetítenek a CA1 oriens-, és radiatum rétegeibe. Az entorhinális kéreg III. rétegi piramissejtjeinek rostjai az ún. temporo-ammonicus pályát képezve a CA1 régió str. lacunosum-moleculare rétegét idegezik be. Utóbbi pályának két része van, amely két különböző útvonalon éri el a CA1 területét: A legtöbb rost a subiculumon keresztül érkezik a CA1 lacunosum-moleculare rétegébe, míg kisebb számú axon az alveuson keresztül haladva jut el a CA1 régióig (alvearis pálya), ahol éles

kanyart vesz, majd radiálisan áthalad az oriens, pyramidale és radiatum rétegeken és csatlakozik a többi entorhinalis rosthoz a str. lacunosum-moleculare-ban. A külső glutamáterg bemenetek mellett a CA1 régió rendelkezik kevés-, a CA1 piramissejtektől eredő lokális glutamáterg kollaterálissal, amelyek a str. oriens és alveus határán futnak. Minden említett pálya esetében régóta ismert, hogy a CA1 piramissejtek mellett interneuronokat is beidegez, de kvantitatív adatok a két különböző célelem relatív gyakoriságáról korábban nem álltak rendelkezésre.

Különböző interneuronok eltérő bemeneti tulajdonságai

A hippocampalis neuronhálózatban változatos morfológiájú-, és viselkedésű interneuronok vannak, amelyeknek a CA1 régióban legalább 21 különböző típusa ismert. Csoportunk vizsgálatai szerint a különböző interneuronok dendritjeit típusra jellemző módon-, eltérő sűrűségben borítják a rájuk konvergáló serkentő és gátló szinaptikus bemenetek. Ez jellegzetes különbségeket eredményezhet a sejtek integrációs képességeiben, így a bemenetek anatómiai szerveződésének kvantitatív jellemzése elengedhetetlen a CA1 régió működését szimuláló neuronhálózati modellek létrehozásához.

A medialis septum-diagonális Broca köteg komplexum (MS-DB)

Az MS-DB a telencephalon elülső medialis részén található agyterület, amely GABAerg-, cholinerg és glutamáterg rostokat küld a hippocampusba. A memóriafolyamatokban nagy jelentőségű hippocampalis mezőpotenciál-oszcilláció, a theta ritmus egy széles körben elfogadott nézet szerint a MS-DB ritmusgeneráló sejtjeinek köszönhető. A hippocampus területén a ritmusgeneráló parvalbumin-pozitív sejtektől eredő GABAerg septalis rostok szelektíven interneuronokat idegeznek be, míg a cholinerg sejtektől származó axonok főleg nem-szinaptikus boutonokat hordoznak.

A hippocampo-septalis (HS) sejtek

A hippocampusban a kizárólag lokális sejteket beidegző szűkebb értelemben vett interneuronok mellett olyan ún. projekciós GABAerg sejtek is találhatóak, amelyek extrahippocampalis területekre is vetítenek. Közéjük tartoznak a HS sejtek, amelyek az MS-DB-be és a subiculumba is projiciálnak. A HS sejtek morfológiailag és neurokémiaileg egyaránt heterogén csoportot képeznek. A heterogenitás megmutatkozhat helyi axonágaik célelem-szelektívitasában is: fiatal patkányokban *in vitro* interneuron-szelektív csoportjukat írták le, míg a felnőtt állatokban *in vivo* juxtacellulárisan feltöltött sejtek főleg piramissejteket idegeztek be. A HS sejtek az MS-DB területén GABAerg és cholinerg sejteket, közöttük hippocampusba vetítő neuronokat is beidegeznek. Ennek a kapcsolatrendszernek köszönhetően a HS sejteknek fontos szerepe lehet a két agyterület aktivitásának összehangolásában valamint a theta ritmus szabályozásában. Így a HS sejtek szinaptikus kapcsolatainak részletes ismerete segítheti a theta oszcilláció kialakulásának, szabályozásának megértését.

CÉLKITŰZÉS

Kísérleteinkben kvantitatív neuroanatómiai módszereket felhasználva a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Ismert, hogy a CA1 régióba érkező fő glutamaterg pályák (az entorhinalis bemenet, a Schaffer kollaterálisok, valamint a CA1 piramissejtek helyi axonjai) piramissejteket és interneuronokat egyaránt beidegeznek. Vajon az egyes pályák ezeket a sejteket egyszerűen az előfordulások arányában innerválják, vagy preferenciát mutatnak valamelyik célcsoport irányába? Mennyi a serkentő-, és gátlósejtek aránya a különböző glutamaterg pályák célelemei között?
2. A különböző hippocampalis interneuron csoportok rájuk jellemző bemeneti tulajdonságokkal rendelkeznek. Az egy sejtre érkező gátló és serkentő bemenetek száma és eloszlása a szómán és dendritfán jól ismert több különböző interneuron-típus esetében, de korábban nem állt a rendelkezésünkre kvantitatív adat az MS-DB-be vetítő HS sejtek heterogén csoportjáról. Mivel ezek a sejtek teremtik meg az MS-DB és a hippocampus közötti reciprok kapcsolat egyik ágát, fontosak lehetnek a két terület szinkronizációjában és a hippocampalis aktivitásmintázatok szabályozásában. Mennyi glutamaterg és GABAerg szinaptikus bemenettel rendelkeznek ezek a sejtek?
3. Az MS-DB-ből cholinerg, glutamaterg és GABAerg rostok érkeznek a hippocampusba, melyek közül az utóbbiak szelektíven beidegzik az eddig vizsgált GABAerg interneuronokat. Vajon a septalis rostok szinaptikus kapcsolatot létesítenek HS sejtekkel is? Ha igen, akkor milyen transzmitterrel rendelkező sejtek vesznek részt ebben?

4. A felnőtt patkányban pályajelölő anyaggal megjelölt HS sejtek lokális axonjai milyen neuronokat idegeznek be? A célsejtek mely részén létesítenek szinapszist?

MÓDSZEREK

Kísérleteinket a MTA KOKI Állatkísérleti Etikai Bizottsága által elfogadott módon, az 1998. évi XXVIII. törvénynek (243/1998) 32. § (3) megfelelően végeztük el.

Hozzájárulás

A CA1 régió glutamáterg pályáinak vizsgálatát kollaborációban végeztük Prof. Somogyi Péter csoportjával (MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Dept. of Pharmacology, Univ. of Oxford). A pályák megjelölése Prof. Somogyi Péter csoportjának munkája volt. Dr. Txema Sanz végezte az elektronmikroszkópos munka egy részét (*in vitro* jelölt sejtek és alvearis pálya vizsgálata), amely részét képezte DPhil téziseinek (The Univ. of Oxford, 1997). Az *in vivo* jelölt sejtek és str. lacunosum-moleculare-ban jelölt entorhinalis axonok elektronmikroszkópos analízisét én végeztem el. A HS sejtek szinaptikus kapcsolatait vizsgáló projektben az MS-DB beadások egy része Dr. Gulyás Attila munkája, a többi műtétet, festést, és a fény-, és elektronmikroszkópos vizsgálatokat én végeztem.

Pályajelölő anyag beadása műtéti eljárással

A HS sejtek megjelöléséhez biotinilált dextrán amint (BDA; 3 kDa; Molecular Probes) juttatunk az MS-DB-be (n=8 hím Wistar patkány). A hippocampusból az MS-DB-be axonokat küldő HS sejtek és a hippocampusba vetítő MS-DB sejtek rostjainak egyidejű, különböző markerrel történő megjelenítése céljából egy anterográd [*Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHAL, Vector Labs)]-, és egy retrográd pályajelölő anyagot [fluoreszcens mikrogöngy (FluoSpheresR, 0,04 µm, Invitrogen)] injektáltunk az MS-DB területére különböző beadási koordinátákra (n=1 hím Wistar patkány). A perforáns pálya megjelölése

nőstény Wistar patkányok (n=3) medialis entorhinalis kéregébe juttatott PHAL-al történt.

***In vitro*, intracelluláris-, és *in vivo*, juxtacelluláris sejtjelölés**

A szeletkészítést (n=5 Wistar patkány hippocampusából) és a sejtek jelölését Dr. Txema Santz és a néhai Dr. Eberhard Buhl végezte. Interface-típusú kamrában, éles mikroelektrodák segítségével elektromos aktivitást vezettek el CA1/3 piramissejtekből miközben biocytinnel töltötték fel őket. CA1 piramissejtek *in vivo* aktivitását Dr. Thomas Klausberger és mtsai urethánnal elaltatott Sprague-Dawley patkányokban (n=4), extracellulárisan, neurobiotinnel töltött üveg elektródákkal mérték, majd a sejteket pozitív árampulzusok injektálásával töltötték fel.

A jelölt sejtek megjelenítése

A műtött állatokat mély altatásban paraformaldehid-, és glutáraldehid-tartalmú fixálóval perfundáltuk. A szeletek fixálása ugyanilyen fixálóval immerziós módszerrel történt. A jelölt sejteket az avidin-biotinilált tormaperoxidáz rendszert felhasználva, 3,3'-diaminobenzidin (DAB) - 4HCl-al, vagy nikkelel intenzifikált DAB-bal festettük meg. A PHAL fluoreszcens megjelenítéséhez nyúlban termeltetett ellenanyagot-, míg DAB-al való előhívásához biotinilált, kecskében termeltetett ellenanyagot használtunk (Vector).

HS sejtek bemeneti tulajdonságainak vizsgálata

BDA-val jelölt HS sejtek dendritfáját camera lucida segítségével kirajzoltunk (n=4), majd az ARBOR program segítségével 3-dimenzióban rekonstruáltuk a dendritek teljes hosszának megméréséhez. A sejtek teljes szómafelszínét félvékony sorozatmetszetekből határoztuk meg. BDA-jelölt HS sejt dendriteket és szómákat átágyasztunk, ultramikrotómmal lemetszettünk, majd a metszeteken beágyazás utáni GABA-elleni festést végeztünk. A nyúl anti-GABA antitestet Prof. Somogyi Péter bocsátotta

rendelkezésünkre. Ismert hosszúságú jelölt dendritszakaszokat (n=36) és ismert felszínű jelölt szómarészleteket (n=22) elektronmikroszkópos sorozatmetszeteken követtünk és megszámloltuk az őket beidegző GABA-pozitív/negatív és BDA-jelölt terminálisok számát a bemenetek denzitásának megméréséhez. A denzitás értékeket megszorozva a dendritek teljes hosszával ill. a teljes szómafelszínnel megbecsültük a teljes sejtre érkező összes bemenet számát.

Különböző glutamáterg pályák és HS sejtek célelem-szelektivitásának vizsgálata

A HS sejtek és a hippocampalis piramissejtek jelölt rostjait valamint az alvearis pálya jelölt axonágait a fénymikroszkópos felvételükkel korreláltan-, elektronmikroszkópos sorozatmetszeteken keresztül követtük. A str. lacunosum-moleculare-ban jelölt entorhinalis rostokon szisztematikus random mintavételt hajtottunk végre a disector módszer alapján. A jelölt boutonok által létesített szinapszisok posztzinaptikus célelemeit az interneuron-, és piramissejt dendritek korábban leírt jellegzetes ultrastrukturális tulajdonságai alapján azonosítottuk.

EREDMÉNYEK

A CA1 RÉGIÓ GLUTAMÁTERG PÁLYÁINAK SZINAPTIKUS KAPCSOLATAI

A CA1 piramis sejtek helyi axonágainak fő posztszinaptikus célelemei interneuronok

Az *in vitro* jelölt CA1 piramis sejtek (n=41 szinapszis, n=2 állat és sejt) boutonjainak többsége, (a szinapszisok 65,9%-a) interneuronokat idegezett be. Ezen belül a célelemek főleg interneuronok dendritágai (63,4%), ritkábban azok tüskéi (2,4%) voltak. A megvizsgált szinapszisok 29,3%-a esetében a jelölt terminálisok piramis sejtek tüskéivel létesítettek kapcsolatot. A vizsgálatot megismételtük *in vivo* jelölt sejtek axonágain (n=130 szinapszis, n=4 állat, n=1,1,2,4 sejt/állat): a terminálisok nagy része esetükben is interneuronokkal létesített szinapszist (53,8%-a az összes szinapszisnak). A célelemek 46,2%-ban interneuronok dendritágai és 7,7%-ban interneuron tüskéi voltak. A szinapszisok 39,2%-a esetén piramis sejt volt a posztszinaptikus partner.

A Schaffer kollaterálisok túlnyomórészt piramis sejteket idegeznek be

Vizsgálatunk szerint az *in vitro* jelölt Schaffer kollaterálisok posztszinaptikus célelemei (n=70 szinapszis, 46 a str. oriensből és a 24 a str. radiatumból, n=4 állat és sejt) túlnyomó többségben, 92,9%-ban piramis sejt tüskék. A szinapszisok 7,1%-a esetében interneuron dendritág volt a posztszinaptikus partner.

Az entorhinalis rostok eltérő célelem-szelektivitást mutatnak a str.

lacunosum-moleculare területén és a rétegen kívül

A str. lacunosum-moleculare-ban mintavételezett szinapszisok (n=130, n=3 állat) túlnyomó többsége, 90,8%-a piramis sejtekkel létesített kapcsolatot, míg 8,5%-a interneuron dendritekre érkezett. A beidegezett

piramissejtek 88,5%-a esetében tüske volt a célelem, míg 2,3%-a a szinapszisoknak piramissejt dendritágakon volt megfigyelhető. Az alvearis axonok jelölt terminálisait (n=127 szinapszis, n=3 állat) az alveusban, a str. oriensben (n=52), str. pyramidale-ban (n=30) és str. radiatumban (n=41) vizsgáltuk. A beidegzett profilok nagy része esetükben is piramissejtek tüskéjének bizonyult (78,7%), de szignifikánsan magasabb százalékban innerváltak interneuronokat (21,3%) mint a str. lacunosum-moleculare-ban jelölt rostok (8,5%).

A CA1 régió glutamáterg bemeneteinek statisztikai összehasonlítása

A CA1 piramissejtek lokális célelemei között szignifikánsan nagyobb arányban találtunk interneuronokat (az összes célelem 56,7%-a), mint a három másik vizsgált pálya esetében, amelyek főleg piramissejteket idegeztek be (a szinapszisok 78,7%-92,9%-a).

A HS SEJTEK SZINAPTIKUS KAPCSOLATRENDSZERE

A HS sejtek típusai

A BDA-vel erősen jelölt HS sejtek alapján két morfológiai típust határoztunk meg: a ritkán-tüskés-, és a sűrűn-tüskés HS sejtek csoportját, amelyek elhelyezkedésük alapján is elkülönültek; előbbiek a CA1-3 str. oriensben és a CA3 str. radiatumban találhatóak, míg utóbbiak kizárólag a str. lucidumban és a hilusban figyelhetőek meg. A hilusban mindkét típus megtalálható, köztes bélyegekkal rendelkező sejtekkel együtt. A ritkán-tüskés sejtek csak a distalis dendritágaikon hordoznak elszórtan rövid tüskéket, míg a sűrűn-tüskés sejteknek az összes dendritjét és a szómáját is dúsán borítják a rengeteg szinaptikus bemenetet fogadó hosszú tüskék. A CA1-3 str. oriens illetve a CA3 str. lucidum HS sejtjei horizontális típusúak: minden dendritjük az adott rétegben fut, míg a CA3 str.

radiatumban multipoláris-, több rétegbe szétterülő dendritfával rendelkező HS sejtek találhatóak.

A HS sejtek reciprok kapcsolatban állnak GABAerg septo-hippocampalis sejtekkel

A retrográd-, és anterográd módon is haladó, MS-DB-be injektált BDA megjelölte az MS-DB sejtek hippocampusba vetítő axonágait is, amelyek sűrűn körbevették a BDA-jelölt HS sejteket. n=74 fénymikroszkóposan megfigyelt, HS sejttel kapcsolatban álló feltehetően septalis eredetű bouton GABA-elleni beágyazás utáni festéssel kombinált korrelált elektronmikroszkópos vizsgálatnak vetettünk alá. Az összes vizsgált bouton szinapszist létesített a HS sejtekkel (n=36 dendriten, n=32 szómán és n=6 axon iniciális szegmentumon) és öt kivétellel mind GABA-pozitívnak bizonyult. Kettős beadást követően szintén olyan retrográd jelölőanyagot (mikrogyöngy) tartalmazó HS sejt szómákat találtunk az ammonszarv és a hilus területén is, amelyek körbe voltak véve az anterográd PHAL-lal jelölt septo-hippocampalis boutonokkal. Ezekkel a kísérletekkel bizonyítottuk, hogy a hippocampus HS-, és a MS-DB hippocampusba vetítő GABAerg neuronjai sejtpopuláció-szintű reciprok kapcsolatban állnak egymással.

A ritkán-tüskés és sűrűn-tüskés HS sejtek különböző mennyiségű és arányú serkentő és gátló bemenetet kapnak

Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint mindkét sejtípust sűrűn beborították a szinaptikus terminálisok, így a 100 μm dendritre érkező bemenetek száma rendkívül magas volt (n=248-437 a ritkán-tüskés sejteken; n=523-1688: a sűrűn-tüskés HS sejteken). A HS sejtek szómáira szintén igen nagy sűrűségben érkeztek a bemenetek (n=34-90 és n=80-162 bemenet 100 μm^2 -re a ritkán-tüskés ill. sűrűn-tüskés HS sejtek esetében). A ritkán-tüskés sejtek esetében a GABA-pozitív bemenetek az összes

bemenet ~13,7%-t tették ki a dendriteken és ~21,5%-t a szómákon. Ezzel szemben a sűrűn-tüskés sejtek bemeneteinek mindössze ~2,3%-a eredt gátlósejtől a dendriteken és csak ~1,2%-a a szómán. A HS sejtekre érkező bemenetek jelentős része valószínűleg septalis eredetű volt: a BDA-jelölt végződések maximális aránya a GABAerg boutonok között 54,5% volt a szómákon ill. 27,6% a dendriteken egy-egy ritkán-tüskés HS sejt esetében. A sűrűn tüskés HS sejteket ritkábban idegezték be septalis axonok. A ritkán-tüskés HS sejtek axon iniciális szegmentumait beidegezték GABA-pozitív-, és negatív boutonok, valamint GABAerg septalis terminálisok is, a szómán mért értékekhez hasonló arányban.

Számításaink szerint egy tipikus CA1 str. oriensben található ritkán-tüskés HS sejtre érkező összes bemenet száma ~22 000, amiből 14% GABAerg. Becslésünk szerint egy CA3 str. lucidumban található sűrűn-tüskés HS sejtre a sok bemenetet fogadó hosszú tüskéknek köszönhetően ennél is nagyobb számú, ~37 700 bemenet érkezik, amelyekből csak 2,3% gátló. Elektronmikroszkópos morfológiája szerint a sűrűn tüskés HS sejtek szinte összes serkentő bemenete szemcsesejtek moharostjainak kisméretű *en passant* ill. filopodiális axonterminálisaitól származik.

A HS sejtek lokális posztszinaptikus célelemei

Három BDA-jelölt CA1 HS sejt lokális axonfáját camera lucida segítségével részlegesen rekonstruáltuk, és célelemeit elektronmikroszkópban azonosítottuk. A lokális axonfa főleg a str. oriens és radiatum rétegekben arborizált, az ammonszarv nagy rostro-caudalis részét behálózva (a CA1 régióban a szómától ~900 μm távolságban is találtunk boutonokat hordozó kollaterálisokat). A posztszinaptikus célelemek (n=180) főleg piramissejtek dendritágai (80,6%)-, ill. kisebb százalékban tüskéi (11,7%) voltak. Interneuronok dendritjeit idegezte be a vizsgált szinapszisok 3,3%-a. Az egyik HS sejtnek két olyan egymás

mellett futó axonágát is megfigyeltük, amely kúszórostszerűen ráfonódott egy másik jelölt HS sejt két elágazó dendritjére, és több szinapszist (n=9) formált azokkal.

KÖVETKEZTETÉSEK

Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint a CA1 régiót beidegző külső és lokális glutamáterg bemenetek különböző célelem-szelektivitást mutatnak; az általuk beidegzett piramis sejtek és interneuronok relatív aránya pályára jellemző. A Schaffer kollaterálisok az oriens és radiatum rétegekben túlnyomórészt piramis sejtek tüskéit idegezik be hasonlóan a str. lacunosum-moleculare területét innerváló entorhinalis axonokhoz. Mindkét bemenet szinapszisainak több mint 90%-a esetében piramis sejt-, és kevesebb mint 10%-a esetében interneuron a posztzinpatikus célelem, ami megfelel a két sejtcsoport előfordulási valószínűségének a CA1 területén. Ezzel szemben a CA1 piramis sejtek str. oriens és alveus határán futó lokális axonjai preferenciálisan interneuronokkal létesítenek szinaptikus kapcsolatot (>50%), és csak kisebb mértékben idegeznek be piramis sejteket. Ez azt jelenti, hogy a CA1 területén a CA3 régióval ellentétben a piramis sejtek között nem jellemzőek rekurrens asszociációs kapcsolatok. Eredményeink szerint a CA1 régióba érkező entorhinalis bemenet rétegre jellemző célelem-szelektivitást mutat; az oriens, pyramidale és radiatum rétegeken áthaladó alvearis rostok a str. lacunosum-moleculare-ban mért értékeknél jóval nagyobb arányban (>20%) idegeznek be interneuronokat. Ez azt eredményezheti, hogy a lacunosum-moleculare rétegen kívül található interneuronok az eddig feltételezettnél nagyobb mértékben vehetnek részt az entorhinalis bemenet által kiváltott erős feed-forward gátlás kialakításában.

A HS sejtek egyik csoportját képező ritkán-tüskés HS sejtek azokban a hippocampalis rétegekben fordulnak elő, ahol az adott régió principális sejtjeinek rekurrens axonágai végződnek (CA1 str. oriens/alveus, CA3 str. radiatum és oriens), így nagy számú glutamáterg bemeneteik (~19 000)

többségét ezektől kaphatják. A másik csoportot alkotó sűrűn-tüskés HS sejtek specifikusan a str. lucidumban és a hilusban fordulnak elő, ahol rengeteg glutamáterg bemenetet (~37 000) fogadnak a szemcsesejtek kis terminálisaitól. Ennek következtében a két különböző HS sejt csoport a lokális piramissejtek- (ritkán-tüskés HS sejtek) illetve a szemcsesejtek (sűrűn-tüskés HS sejtek) nagy populációjának aktivitásváltozásairól tájékoztathatja az MS-DB neuronjait. Mindkét típust beidegzik az MS-DB-ből eredő GABAerg axonok, sejtpopuláció-szintű reciprok kapcsolatot kialakítva a hippocampus és az MS-DB között, ami fontos lehet a két agyterület oszcillációinak összehangolásában. A sűrűn-tüskés sejteket arányaiban jóval kevesebb GABAerg terminális idegezi be (2,3%), mint a ritkán-tüskés HS sejteket (14%), amely megmagyarázhatja a két típus eltérő érzékenységét pathologicus folyamatokban (ischemia, epilepszia). Az általunk megvizsgált ritkán-tüskés CA1 HS sejtek lokális axonjai túlnyomórészt piramissejteket idegeztek be, amiből a fiatal állatokban leírt interneuron-szelektivitásuk fényében arra következtethetünk, hogy ezek a sejtek vagy a célelem-szelektivitásuk szerint heterogén csoportot képeznek vagy az egyedfejlődés során megváltoztatják célelem preferenciájukat.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk:

Takács VT, Freund TF, Gulyás AI. 2008. Types and synaptic connections of hippocampal inhibitory neurons reciprocally connected with the medial septum. *European Journal of Neuroscience* 28(1):148-64.

Takács VT, Klausberger T, Somogyi P, Freund TF, Gulyás AI. 2012. Extrinsic and local glutamatergic inputs of the rat hippocampal CA1 area differentially innervate pyramidal cells and interneurons. *Hippocampus*, in press. DOI 10.1002/hipo.20974.

Az értekezés témájától független publikációk:

Marchionni I, Takács VT, Nunzi MG, Mugnaini E, Miller RJ, Maccaferri G. 2010. Distinctive properties of CXC chemokine receptor 4-expressing Cajal-Retzius cells versus GABAergic interneurons of the postnatal hippocampus. *Journal of Physiology* 588(Pt 15):2859-78.

Dobó E, Takács VT, Gulyás AI, Nyiri G, Mihály A, Freund TF. 2011. New silver-gold intensification method of diaminobenzidine for double-labeling immunoelectron microscopy. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 59(3):258-69.