

# A medialis septum azonosított ritmusgeneráló idegsejtjei vezérlik a hippocampális hálózatot theta aktivitás alatt

Doktori értekezés

**Dr. Hangya Balázs**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Borhegyi Zsolt tudományos főmunkatárs, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Kamondi Anita egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Somogyvári Zoltán tudományos munkatárs, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Csillag András egyetemi tanár, D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Karmos György egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Dobolyi Árpád tud. főmunkatárs, Ph.D.

Budapest  
2009

# Bevezetés

A hippocampus kulcsszerepet játszik a deklaratív emléknymok létrehozásában és fenntartásában, valamint a térbeli navigációban. A hippocampalis memóriefunkciók szabályozásában fontos szerepet töltenek be különböző kéregalatti területek, elsősorban a hippocampus-szal kétirányú anatómiai kapcsolatban álló medialis septum (MS). A MS és a hippocampus közötti információátvitel fontos különbségeket mutat a két legjellemzőbb hippocampalis aktivitásmintázat, a felderítés, tájékozódás és REM alvás alatt megfigyelhető 4-10 Hz-es theta ritmus és a nagy amplitúdójú irreguláris aktivitás alatt. Számos kísérletes és elméleti tanulmány mutat a MS elengedhetetlen szerepére a hippocampalis hálózat szinkronizációjában theta oszcilláció alatt. Ebben a folyamatban a parvalbumint (PV) kifejező septalis idegsejtek döntő szerepét feltételezték. Mindazonáltal nemrégiben kimutatták, hogy a hippocampo-septalis visszavetítés elengedhetetlen a medialis septum és a hippocampus koordinált működéséhez, és mindmáig hiányzik a septalis ritmusgenezist alátámasztó kizárólagos bizonyíték. Ezenfelül a septalis theta kialakítás klasszikus elméletét nemrégiben megkérdőjelezték, és egy *in vitro* tanulmány alapján a hippocampus-on belüli theta genezist valószínűsítették.

# Célkitűzés

Kísérleteink során arra kerestünk választ, hogy az események időzítése a theta kialakulása során, illetve az információáramlás iránya a klasszikus septalis theta genesis elméletét támasztja alá, vagy az azzal ellentétes hippocampalis ritmusgenesis mellett szól. Emellett azt vizsgáltuk, hogy a parvalbumint és/vagy HCN-t (hiperpolarizáció által aktivált, ciklikus nukleotidok által szabályozott nem-szelektív kation csatorna) kifejező medialis septalis idegsejtek részt vesznek-e a septo-hippocampalis rendszer theta-frekvenciás szinkronizációjában. A következő kérdéseket tettük fel:

A PV-t és/vagy HCN-t kifejező sejtek tüzelési jellemzői alátámasztják-e a theta genesisben feltételezett szerepüket?

Utal-e a theta szinkronizáció alatti események időzítése a septum vagy a hippocampus vezető szerepére?

Felfedezhető-e aszimmetria a MS és a hippocampus közötti kétirányú információcserében?

# Anyagok és Módszerek

Vizsgálatainkhoz hím Wistar patkányokat (testtömeg: 200-400 g) használtunk. A kísérleteket az Intézeti Etikai Kódex utasításai és az állatkísérletekre vonatkozó hatályos törvények betartásával végeztük (1998, XXVIII, 243/1998 szakasz), mely összhangban van az Európai Unióban érvényes szabályozással..

## **Hozzájárulás**

A műtétek döntő többségét Dr. Varga Viktor végezte, míg Dr. Hangya Balázs végezte a hippocampalis egysejt-elvezetések egy részét. A sejtek immunhisztokémiai módszerekkel történő azonosítása Dr. Borhegyi Zsolt munkája. Dr. Hangya Balázs végezte az adatok elemzését, kivéve a HCN-immunpozitív sejtek tüzelési mintázat elemzését, mely Dr. Hangya Balázs és Dr. Varga Viktor közös munkája.

## **Adatfelvétel**

A patkányokat urethan segítségével érzéstelenítettük. Széles sávú (0.3 Hz-2 vagy 5kHz), monopoláris hippocampalis helyi mezőpotenciált (LFP) rögzítettünk a hippocampus CA1 régiójának piramisajt rétegéből, és a jelet 10 kHz frekvencián digitalizáltuk. Ezzel egyidőben egysejt-aktivitást (ún. unit) regisztráltunk a medialis septumból ill. a hippocampusból juxtacelluláris technika segítségével. Az utóbbi jelet erősítés és szűrés (0.1-5 kHz) után 10 kHz frekvencián digitalizáltuk. A hippocampalis theta aktivitás spontán jelent meg, vagy szenzoros ingerléssel (farokcsípés) váltottuk ki. Az adatfelvételt a regisztrált sejt biocytin vagy Neurobiotin segítségével történő megjelölése követte.

## **A juxtacelluláris technikával megjelölt sejtek azonosítása**

Az adatok felvétele, a sejtjelölés és 10-től 120 percig terjedő túlélési idő után az állatokat feláldoztuk és perfundáltuk a szíven keresztül. A patkányok agyát eltávolítottuk, és a septumot tartalmazó tömböt másnap reggelig utó-fixáltuk. A szövettömbökből vibratom segítségével 60 µm vastag metszeteket készítettünk. A metszeteket foszfát pufferben mostuk, majd a biocytinnel vagy Neurobiotinnal jelölt sejt

fluoreszcens mikroszkópos azonosítása érdekében 2 órán keresztül streptavidinnel konjugált Alexa 488 jelenlétében inkubáltuk. A jelölt sejtet tartalmazó metszetet PV vagy HCN1 (prof. Ryuichi Shigemoto ajándéka) elleni elsődleges antitestek jelenlétében szobahőmérsékleten tartottuk másnap reggelig, majd 2 órán keresztül másodlagos antitestekkel inkubáltuk. A metszeteket tárgylemezre tettük, lefedtük és fluoreszcens mikroszkóp segítségével vizsgáltuk. Az eredményeket digitális fényképezőgéppel dokumentáltuk.

### **Adatelemzés**

*Wavelet felbontás.* Előállítottuk a rögzített idősorok idő-frekvencia felbontását folytonos wavelet transzformáció (CWT) segítségével.

*Az elemzett szakaszok kiválasztása.* A HCN-t kifejező sejtek tüzelési mintázatának elemzéséhez a theta szakaszokat a theta (2.5-6 Hz) és a delta (0.5-2.5 Hz) sávba eső wavelet amplitúdó értékek aránya alapján különítettük el (küszöb: átlag + 0.5 SD). Az időkülönbségek és az információelméleti mennyiségek elemzése esetében a következő, szigorúbb definíciót alkalmaztuk. Minden időponthoz kiszámítottuk a maximális wavelet amplitúdó értéket. Theta szakasznak tekintettük azokat az epizódokat, melyekben a fenti módon definiált maximum értékek a theta sávba estek. Az éles hullámokat egy elfogadott küszöb-eljárással azonosítottuk, és a nagy amplitúdójú szabálytalan aktivitást a theta és éles hullámú szakaszok komplementereként értelmeztük.

*A theta-burstökben tüzelő medialis septalis sejtek azonosítása.* A tüskék közötti intervallumok Ward-féle klaszterezésével különítettük el azokat a medialis septalis idegsejteket, amelyek a theta-sávba eső frekvenciával akciós potenciál csomagokban tüzeltek („theta-burstös” sejtek). A hippocampalis interneuronokat és principális sejteket a következő megállapítások alapján különböztettük meg: az interneuronok magasabb frekvenciával, szélesebb akciós potenciálokat tüzelnek, valamint nem mutatnak komplex tüskéket.

*Fázis számítások.* Az egysejt-aktivitás és az LFP crosswavelet spektrumának fázisértékeit használtuk a medialis septalis HCN-immunoreaktív (HCN-IR) sejtek fáziselemzéséhez. Meghatároztuk minden egyes idegsejt fáziseloszlását, majd teszteltük a cirkuláris egyenletesség nullhipotézisét Rao- és Watson-próba segítségével. Ezután

meghatároztuk az átlagos fázist és az átlagos vektorhosszt. Az anatómiai csoportok esetében a fázispreferenciát az egyedi sejtek elemzésénél is használt próbákkal teszteltük. Az anatómiai csoportokhoz tartozó fáziseloszlásokat Watson-féle homogenitás-vizsgálattal hasonlítottuk össze.

*Z - shift módszerek.* Hilbert-transzformáció segítségével meghatároztuk a medialis septalis akciós potenciálok hippocampalis LFP-hez viszonyított fázisát. A medialis septalis unit és a hippocampalis LFP közötti időkülönbséget az időben eltolj jelek fáziskapcsolatának vizsgálatával határoztuk meg. Röviden: az LFP-t rögzítettük és az egysejt-aktivitást az LFP-hez képest különböző  $\tau$  időeltolásokkal ( $-1 \text{ s} < \tau < 1 \text{ s}$ ) eltoltuk. Ezután minden egyes eltoláshoz kiszámítottuk a fáziskapcsoltság mértékével arányos Rayleigh-féle Z-értéket. Azt az eltolásértéket, mellyel az egysejt-aktivitást az LFP-hez képest eltolva maximális fáziskapcsoltságot (legnagyobb Z-értéket) kaptunk, Z-shift-nek neveztük.

*Információelméleti megközelítés.* Miután mindkét jel wavelet spektrumát kiszámítottuk, a wavelet amplitúdó mátrixokat egy másodperces szakaszokra bontottuk a 2.5 és 6 Hz közötti frekvenciákon, így idő-frekvencia ablakokat kaptunk. Az adott ablakba eső wavelet amplitúdó értékek eloszlását hisztogram segítségével becsültük. Az egymásnak megfelelő egysejt-aktivitás és LFP wavelet hisztogramok kölcsönös információját (MI) Shannon klasszikus képletének segítségével határoztuk meg, majd a Panzeri-Treves módszerrel korrigáltuk. Minden egyes felvételhez egy Poisson folyamat segítségével mesterségesen létrehozott akciós potenciál sorozatot használtunk kontrollnak. Gourevitch és Eggermont módszerével kiszámítottuk az információátvitelt (TE) és a kitüntetett információáramlási irányt (DF). A TE és származékainak kiszámításához felhasznált MI és entrópia értékeket a Panzeri-Treves módszerrel korrigáltuk. Ezekhez a számításokhoz a tüskék közötti intervallumok random permutációjával hoztunk létre kontrollokat.

*Statisztikai próbák.* A cirkuláris statisztikai problémák kivételével minden összehasonlítást Mann-Whitney U-próba vagy Wilcoxon-féle páros teszt segítségével végeztük, a statisztikai problémának megfelelően. A nullhipotéziseket 0.05 vagy 0.01 szinten (a valós-kontroll összehasonlítások esetében) utasítottuk el. Az adatelemzést Matlab fejlesztői környezet segítségével, saját fejlesztésű és beépített függvényekkel

végeztük. Christopher Torrence és Gilbert P. Compo (University of Colorado) ingyenesen elérhető programját használtuk a wavelet számításokhoz.

# Eredmények

## **A HCN-IR sejtek szabályos theta-burstös tüzelést mutatnak**

Majdnem minden általunk vizsgált HCN-immunoreaktív (HCN-IR) idegsejt (24/25, 96%) theta-burstös tüzelési mintázatot mutatott hippocampalis theta oszcilláció alatt; egy sejt theta-modulált módon tüzelt, jól elkülöníthető burstök nélkül. A fenti 24 sejtből 11 nem-theta szakaszok alatt is theta-frekvenciás burstöket mutatott; mindazonáltal a burstös tüzelés általában szabályosabb volt a hippocampalis theta állapotban. A többi 13 sejt szabálytalan tüzelést mutatott olyan esetekben, amikor nem volt theta oszcilláció a hippocampusban. Az előbbiekkal ellentétben a HCN-t nem tartalmazó idegsejtek közül mindössze 4/12 (25%) tüzelt theta-burst módban hippocampalis theta szakaszok alatt, egy sejt alacsony frekvenciás burst tevékenységet, a többi sejt szabálytalan tüzelést mutatott. Hippocampalis nem-theta szakaszok során egyetlen HCN-t nem kifejező sejt sem tüzelt theta-burst módban. Következésképpen a HCN csatorna jelenléte és a theta-burstös tüzelési aktivitás szignifikánsan összefüggött egymással ( $p < 0.0001$   $\chi^2$ -próba,  $n = 37$ ).

## **A HCN-IR idegsejtek erősen fáziskapcsoltak a hippocampalis theta oszcillációhoz**

A medialis septalis theta-burstös sejtek általában a hippocampalis theta oszcillációval összefüggésben tüzelnek, amennyiben az oszcilláció jelen van a hippocampusban. Ezt az összefüggést vizsgáltuk az akciós potenciálok hippocampalis theta-hoz viszonyított fázisának kiszámításával. Anatómiai jellemzőktől függetlenül minden theta-burstös sejt unimodális (egycsúcsú) fáziseloszlást mutatott és erősen fáziskapcsolt volt a hippocampalis theta ritmushoz.

A HCN+/PV+ és a HCN+/PV- idegsejtek populációs szinten eltérő viselkedést mutattak. A PV-immunoreaktív (PV-IR) csoportot bimodális fáziseloszlás jellemezte két jól elkülöníthető csúccsal a hippocampalis theta hullám negatív csúcsának és felszálló szakaszának megfelelően. Ezzel éles ellentétben a PV-t nem tartalmazó HCN-IR sejtek multimodális populációs fáziseloszlást mutattak, mely az egész kört lefedte, azaz nem rendelkeztek populációs szinten kitüntetett fázissal.



## **A medialis septalis PV/HCN-IR idegsejtek és a hippocampalis LFP közti időkülönbség septális vezetésre utal**

Egymással összekötött, szinkron aktivitást mutató neuronhálózatokban az egyik hálózat aktivitásváltozása a másik hálózat időben késleltetett perturbációját okozhatja. A korrelált változások időbeli eltéréseinek vizsgálata új betekintést nyújthat a septo-hippocampalis kapcsolat funkcionális felépítésébe és hierarchiájába. Ezért a nemrégiben kifejlesztett Z-shift módszer segítségével megvizsgáltuk az időbeli sorrendet a septo-hippocampalis rendszerben theta aktivitás alatt. A Z-shift értékek azt az időkülönbséget fejezik ki, mellyel a hippocampalis LFP enyhe perturbációi követik ( $Z\text{-shift} > 0$ ) vagy megelőzik ( $Z\text{-shift} < 0$ ) a septalis egység-aktivitás megfelelő változásait.

A legtöbb MS sejt esetében az időbeli különbség 0 és 200 ms közé esett (117/189, 61.9%; 189 sejt mediánja: 58 ms; interkvartilis tartomány: -1.75-től 129.75 ms). Ez azt mutatja, hogy a septalis idegsejtek aktivitásában theta ritmus alatt bekövetkező események átlagosan 58 millisecundummal megelőzik a hippocampalis LFP hasonló eseményeit.

A PV-IR sejtek (25/189; 12/25 HCN-IR) 79 ms medián időeltérést mutattak, mely szignifikánsan különbözött mind nullától, mind a PV-immunonegatív idegsejteket jellemző időkülönbségtől. A PV-immunonegatív sejtek (16/189) medián időeltérése 11.5 ms volt, mely nem különbözött szignifikánsan nullától. Ezek alapján csak a PV-t tartalmazó MS sejtek előzték meg a hippocampalis LFP-t. A PV-IR sejtekhez hasonlóan a HCN-IR idegsejteket (20/189; 12/20 PV-IR) jellemző időkülönbség is szignifikánsan eltért a HCN-immunonegatív sejtektől (7/189) (HCN-IR medián: 79 ms, HCN-immunonegatív medián: -78 ms). Mindkét medián szignifikánsan különbözött nullától. Következésképpen a HCN-IR idegsejtek megelőzték, míg a HCN-immunonegatív sejtek követték a hippocampalis LFP-t.

A medialis septalis idegsejtek és a hippocampalis interneuronok hippocampalis LFP-hez való viszonyának összehasonlítása érdekében kiszámítottuk a Z-shift értékeket 27 feltételezett hippocampalis interneuron esetében is (5/27 theta-burstös). Ezek a sejtek 47 millisecundumos medián értékkel előzték meg a hippocampalis LFP-t. Így a hippocampalis interneuronokat jellemző időeltérés 32 millisecundummal kisebb volt a PV- ill. HCN-IR sejtek és a hippocampalis LFP közti időkülönbségnél. Ez az eredmény theta szakaszok alatt MS - hippocampus irányultságra mutat.

## **A medialis septalis PV- és HCN-IR idegsejtek szinkronizációja a hippocampalis theta oszcillációhoz**

A medialis septalis egysejt-aktivitás és a hippocampalis LFP theta-sávbeli közös információ tartalma (kölsönös információ, MI) a két jel közötti theta frekvenciasávbeli szinkronizációt jellemzi. Kiszámítottuk a PV/HCN-IR és -immunonegatív csoportokba tartozó sejtek leghosszabb theta szakaszaihoz tartozó MI értékeket, hogy megtudjuk, a hippocampalis LFP-t megelőző feltételezett pacemaker sejtek és az immunonegatív sejtek különböznek-e egymástól a hippocampalis LFP-vel megosztott információ mennyiségében.

Megmutattuk, hogy theta szakaszok alatt a PV-IR sejtek szignifikánsan nagyobb mennyiségű, a hippocampalis LFP-vel közös információval rendelkeztek a PV-t nem tartalmazó sejtekhez képest ( $n = 15$  PV-IR vs.  $9$  non-PV). Ehhez hasonlóan az azonosított HCN-IR idegsejtek is szignifikánsan nagyobb szinkronitást mutattak a hippocampalis LFP-hez, mint a HCN-immunonegatív sejtek ( $n = 13$  HCN-IR vs.  $3$  non-HCN). Az azonosítatlan sejtek anatómiaiailag heterogén csoportja széles tartományban eloszló MI értékeket mutatott, melyek mediánja a PV (HCN)-IR sejteket és a PV (HCN)-immunonegatív idegsejteket jellemző medián közé esett.

## **Az információáramlás irányának vizsgálata theta alatti septalis dominanciára utal**

Normalizált információátvitel (NTE) és kitüntetett információáramlási irány (DF) értékeket számítottunk a medialis septalis sejtek és a hippocampalis LFP között, annak érdekében, hogy (1) közvetlenül teszteljük a theta alatti septo-hippocampalis irányú információáramlás dominanciájának feltevését, és hogy (2) felbontsuk a MS és a hippocampus között megosztott információt egy septo-hippocampalis és egy hippocampo-septalis komponensre. A medialis septalis egysejt-aktivitás és a hippocampalis LFP közötti normalizált információátvitel megadja azt a normalizált információ mennyiséget, amelyet az egysejt-aktivitás múltbeli értékei az LFP múltján felül tartalmaznak az LFP jövőbeli értékeire nézve; hasonló módon értelmezhetjük a fordított irányra vonatkozó NTE értékeket. Az NTE értékek felhasználásával kiszámíthatunk egy kitüntetett információáramlási iránynak (DF) nevezett normalizált

indexet, mely -1 és 1 közötti értékeket vehet fel. Negatív DF értékek septális vezetésnek felelnek meg, míg a pozitív értékek hippocampalis dominanciára utalnak.

A DF értékek vizsgálata theta szakaszok alatti medialis septalis dominanciára utalt (medián DF: -0.108;  $DF < 0$  27/36 sejt esetében), mely ellentétes irányúra változott nem-theta epizódok alatt (medián DF: 0.178;  $DF > 0$  10/12 sejt esetében). Ezután megvizsgáltuk az NTE értékeket, hogy megtudjuk, a fenti dominanciák egyirányú információátvitelből származnak, vagy esetleg egy vezető és egy visszacsatoló befolyás eredői. Hippocampalis theta szakaszok alatt a septo-hippocampalis irányt egy annál szignifikánsan kisebb, de mégis jelentős mértékű hippocampo-septalis komponens kísérte (septo-hippocampalis medián NTE: 0.379 hippocampo-septalis medián NTE: 0.292). A nem-theta szakaszok vizsgálata is kétkomponensű folyamatot tárt fel, melynek során a domináns hippocampo-septalis irány mellett egy kevésbé kifejezett septo-hippocampalis befolyás is jelen volt (septo-hippocampalis medián NTE: 0.119 hippocampo-septalis medián NTE: 0.145).

Ezután megvizsgáltuk, hogy a theta szakaszok alatti irányítottság erőssége különbözik-e az anatómiai csoportok között. A PV-t tartalmazó MS idegsejtek ( $n = 12$ ) domináns septo-hippocampalis komponenssel jellemezett, erősen aszimmetrikus kommunikációt mutattak (medián DF: -0.186). A PV-t ki nem fejező idegsejtek ( $n = 10$ ) esetében szintén medialis septalis domináns irányt találtunk alacsonyabb abszolút medián DF értékkel (-0.076). Mindazonáltal a PV-t kifejező és a PV-immunonegatív sejtek közötti különbség nem volt szignifikáns (marginális p értéket mutatva:  $p = 0.067$ ). A medialis septalis HCN-immunopozitív idegsejtek ( $n = 12$ ) szintén a septalis vezető csoporthoz tartoztak (medián DF: -0.140). Meglepő módon nem ez volt a helyzet a HCN-immunonegatív sejtek esetében ( $n = 3$ ), melyeknél a pozitív medián DF érték (0.046), hippocampo-septalis dominanciára utalt.

### **Az átadott információ mennyisége korrelál az időbeli eltéréssel**

Utolsó lépésként megvizsgáltuk, hogy a Z-shift elemzés eredménye összefügg-e az információelméleti megközelítésével, azaz ugyanazok a sejtek előzik-e meg a hippocampalis theta szakaszokat, amelyek septo-hippocampalis domináns információáramlási irányt mutatnak?

Az összes idegsejtet egyszerre, anatómiai hovatartozásra való tekintet nélkül vizsgálva ( $n = 56$ ) a Z-shift és a DF értékek között mérsékelt, de szignifikáns korrelációt találtunk ( $R = -0.35$ ,  $p = 0.038$ , F-próba). Ugyanakkor erős Z-shift-DF korrelációt tapasztaltunk a HCN-IR csoportban ( $n = 12$ ;  $R = -0.78$ ,  $p = 0.038$ , F-próba). A PV-IR sejtek esetében a Z-shift és a DF értékek korrelációja nem volt szignifikáns  $p = 0.05$  szinten (marginális  $p$  értéket mutatva:  $p = 0.052$ , F-próba;  $R = -0.88$ ). A negatív  $R$  értékek azt mutatják, hogy a pozitív Z-shift (septalis elsőbbség) negatív DF értékekkel (septo-hippocampalis domináns irány) járt együtt.

# Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy a HCN-immunoreaktivitás a medialis septumban erősen korrelál a theta-ritmikus tüzelési mintázattal. Minden, a HCN ritmusgeneráló csatornát kifejező medialis septalis idegsejt tüzelési mintázata jelentős theta-komponenst tartalmaz, ezzel szemben a HCN-t ki nem fejező sejteknek csak kis része mutat theta-ritmicitást. Mindemellett a HCN-IR sejtek erősen fáziskapcsoltak a theta oszcillációhoz az egyedi sejtek szintjén, míg a HCN-tartalmú sejtek átlagos fázisértékei lefedik a teljes theta ciklust. Egy cirkuláris statisztikai módszer segítségével megmutattuk, hogy a PV-t és/vagy HCN-t kifejező medialis septalis idegsejtek aktivitásváltozásai megelőzik a hippocampalis LFP megfelelő eseményeit. Ez az időbeli elsőbbség fennáll a fenti feltételezett ritmusgeneráló sejtek és a hippocampalis interneuronok között is: az utóbbi sejtcsoport aktivitásváltozásai szintén megelőzik az LFP perturbációit, de 32 milliseccummal rövidebb időtartammal, mint a PV/HCN-IR sejtek, ezáltal a PV/HCN-IR MS idegsejt - hippocampalis interneuron - piramisosejt sorrendet valószínűsítve a theta genesis során. Ezen felül a fenti septalis sejtek nagy mennyiségű információt osztanak meg a hippocampalis LFP oszcillációval theta ritmus alatt, ami szintén a theta alatti septo-hippocampalis szinkronizációban betöltött központi szerepüket tükrözi. Egy nemrégiben kifejlesztett információelméleti megközelítés segítségével vizsgáltuk a medialis septum és a hippocampus közötti kétirányú interakció lehetséges aszimmetriáit. Sikerült bizonyítanunk a medialis septum domináns szerepét theta aktivitás alatt, és ezzel egyidejűleg jelentős hippocampo-septalis visszacsatolást kimutatnunk.

# Saját publikációk jegyzéke

## A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

### *Cikkek*

1. Varga V, **Hangya B**, Kránitz K, Ludányi A, Zemankovics R, Katona I, Shigemoto R, Freund TF, Borhegyi Z (2008) The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J Physiol* 586:3893-3915. (impact factor: 4.605)
2. **Hangya B**, Borhegyi Z, Szilágyi N, Freund TF, Varga V (2009) GABAergic neurons of the medial septum lead the hippocampal network during theta activity. *J Neurosci* 29:8094-8102 (legutóbbi impact factor: 7.452)

### *Absztraktok*

1. Varga V, **Hangya B**, Szilágyi N, Borhegyi Z, Freund TF (2004) Firing pattern analysis of medial septal neurons. IBRO International workshop on neuronal circuits: from elementary to complex functions, Budapest, Magyarország
2. Varga V, **Hangya B**, Szilágyi N, Borhegyi Z, Freund TF (2004) Analysis of septo-hippocampal information flow. 33th annual meeting of Society for Neuroscience in San Diego, USA
3. Varga V, Borhegyi Z, **Hangya B**, Szilágyi N, Freund TF (2005) Firing pattern analysis of the HCN1 pacemaker ion channel expressing neurons in the medial septum in vivo. 11th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Pécs, Magyarország
4. Varga V, Borhegyi Z, **Hangya B**, Szilágyi N, Freund TF, (2005) Anatomical and electrophysiological characterization of HCN1-expressing neurons of the medial septum. Gordon Research Conferences, Inhibition in the CNS, New London, USA
5. Borhegyi Z, Varga V, **Hangya B**, Szilágyi N, Freund TF (2005) The role of medial septal HCN1 immunoreactive neurons in the regulation of hippocampal theta rhythm. 35th annual meeting of Society for Neuroscience in Washington DC, USA

6. Varga V, **Hangya B**, Kránitz K, Borhegyi Z (2005) HCN-immunoreactive neurons in the medial septum: possible pacemakers of hippocampal theta rhythm. Pharmacology Seminar at School of Pharmacy, University of London, UK
7. Borhegyi Z, Varga V, **Hangya B**, Szilágyi N, Freund TF (2006) The role of medial septal HCN1 immunoreactive neurons in the regulation of hippocampal theta rhythm. IBRO International Workshop on Regulatory mechanisms of synaptic transmission in the central nervous system, Budapest, Magyarország
8. **Hangya B**, Borhegyi Z, Freund TF, Varga V (2006) Directionality of communication in the septo-hippocampal system. IBRO International Workshop on Regulatory mechanisms of synaptic transmission in the central nervous system, Budapest, Magyarország
9. Varga V, **Hangya B**, Kránitz K, Shigemoto R, Freund TF, Borhegyi Z (2006) Physiological parameters distinguishes HCN1-immunoreactive neurons in the medial septum. FENS 5th Forum of European Neuroscience, Bécs, Ausztria
10. **Hangya B**, Borhegyi Z, Freund TF, Varga V (2006) Directionality of interaction in the septo-hippocampal system. FENS 5th Forum of European Neuroscience, Bécs, Ausztria
11. **Hangya B**, Varga V, Freund TF, Borhegyi Z (2007) Analysis of interaction between medial septum and hippocampus. 11th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Szeged, Magyarország
12. **Hangya B**, Varga V, Borhegyi Z, Freund TF (2007) Information flow in the septo-hippocampal system. PhD Conference of the Semmelweis University, Budapest, Magyarország
13. **Hangya B**, Varga V, Freund TF, Borhegyi Z (2007) Analysis of interaction between medial septum and hippocampus. 37th annual meeting of Society for Neuroscience in San Diego, USA
14. **Hangya B**, Borhegyi Z, Freund TF, Varga V (2008) An information theoretical approach to analyze interaction between two neuronal networks. PENS Hertie Winter School, Obergurgl, Ausztria

## **Egyéb publikációk**

### *Cikkek*

1. Jelinek I, László V, Buzás E, Pállinger É, **Hangya B**, Horváth Z, Falus A (2007) Increased antigen presentation and Th1-polarization in genetically histamine-free mice. *Int Immunol* 19:51-58. (impact factor: 3.290)

### *Absztraktok*

1. László V, Jelinek I, **Hangya B** (2002) Increased in vitro antigen presentation in genetically histamine-free mice. 32nd Meeting of the Hungarian Immunology Society, Kaposvár, Magyarország
2. László V, **Hangya B**, Jelinek I, Buzás E, Falus A (2002) Increased antigen presentation in genetically histamine free mice. 31st Meeting of the European Histamine Research Society, Eger, Magyarország
3. Varga V, Kránitz K, **Hangya B**, Domonkos A, Freund TF, Borhegyi Z (2007) Very short latency, temporally focused responses of hippocampal interneurons to the stimulation of the median raphe nucleus. 37th annual meeting of Society for Neuroscience in San Diego, USA
4. **Hangya B**, Slézia A, Bokor H, Ulbert I, Varga V, Acsády L, Freund TF (2008) Semi-automatic burst detection in thalamic relay cells. IBRO International Workshop on Complex Neural Networks „From synaptic transmission to seeing the brain in action”, Debrecen, Magyarország
5. Slézia A, **Hangya B**, Ulbert I, Bokor H, Acsády L (2008) Influence of extrareticular GABAergic inhibition on higher order thalamic relays. IBRO International Workshop on Complex Neural Networks „From synaptic transmission to seeing the brain in action”, Debrecen, Magyarország
6. Plattner VM, Bokor H, Slézia A, Bodor ÁL, **Hangya B**, Deschenes M, Acsády L (2008) Convergence of ascending and descending driver afferents on the same thalamic relay cells in the rat. IBRO International Workshop on Complex Neural Networks „From synaptic transmission to seeing the brain in action”, Debrecen, Magyarország



7. **Hangya B**, Czurkó A, Freund TF, Varga V (2008) Complementary Spatial Firing Pattern between Hippocampal Interneurons and Place Cells. PhD Conference of the Semmelweis University, Budapest, Magyarország
8. **Hangya B**, Slézia A, Bokor H, Ulbert I, Varga V, Acsády L (2008) Burst identification in thalamocortical neurons by the means of hierarchical cluster analysis. FENS 6th Forum of European Neuroscience, Genf, Svájc
9. Slézia A, **Hangya B**, Bokor H, Ulbert I, Barthó P, Acsády L (2009) Differences in firing pattern of first order and higher order thalamocortical relays in anesthetized rats - burst properties and phase relationship to cortical EEG. 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, Magyarország
10. Stefanics G, **Hangya B**, Ulbert I, Lakatos P, Winkler I, Hernádi I (2009) Attentive anticipation modulates phase-entrainment of human delta EEG oscillations – a single trial analysis. 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, Magyarország
11. **Hangya B**, Varga V, Eröss L, Entz L, Fabó D, Ulbert I (2009) Exploring the propagation of human cortical slow waves: an information theory method. 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, Magyarország
12. Varga V, Domonkos A, Borhegyi Z, **Hangya B**, Freund TF (2009) Glutamate is involved in mediating the fast activation of hippocampal interneurons in response to median raphe stimulation. 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, Magyarország
13. **Hangya B**, Varga V, Eröss L, Entz L, Fabó D, Tihanyi B, Freund TF, Ulbert I (2009) Exploring the propagation of human cortical slow waves: an information theory method. PhD Conference of the Semmelweis University, Budapest, Magyarország