

MTA Doktori Értekezés Tézisei

HANGYA BALÁZS

**A BAZÁLIS ELŐAGY SZEREPE A TANULÁSI- ÉS
MEMÓRIAFOLYAMATOK SZABÁLYOZÁSÁBAN**

HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Budapest, 2024

Tartalomjegyzék

Bevezetés	3
A bazális előagy kolinerg és GABAerg neuronok szerepe a tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában	4
A hippocampális théta-oszcilláció szerepe a tanulási- és memóriefolyamatokban	5
A mediális szeptum szerepe a hippocampális théta-oszcilláció létrehozásában	6
A hippocampális gamma-oszcilláció szerepe az emlékyomok létrehozásában és előhívásában	7
A bazális előagy kolinerg és parvalbuminos neuronok szerepe a figyelmi, tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában	8
A tématerülethez tartozó mellékelt publikációk	8
Bevezetés	8
Eredményeink	9
A bazális előagy kolinerg és parvalbuminos neuronok vizsgálatának jelentősége	11
A tanulási- és memóriefolyamatokban fontos hippocampális oszcillációk létrehozása és szabályozása ...	13
A tématerülethez tartozó mellékelt publikációk	13
Bevezetés	13
Eredményeink	13
A mediális szeptum hippocampális ritmusképzésben betöltött szerepének jelentősége	14
Összefoglalás.....	15
Köszönetnyilvánítás.....	16
Hivatkozások	17

Bevezetés

A tanulás és memória egymással összefüggő folyamatok, melyek tágran értelmezve agyunk változási képességét írják le: ezen változások hatására agyunk azonos körülmények között jelentkező megegyező ingerek hatására különböző módon viselkedhet. Ezek az agyi változások, összefoglaló néven agyi plaszticitás, jellegüket és mechanizmusukat tekintve is rendkívül sokfélék. Ennek megfelelően a memóriafolyamatoknak többféle felosztása is létezik, melyek közül a hosszútávú memória Larry Squire nevével fémjelzett funkcionális felosztásának kontextusába helyezem saját kutatásainkat^{1,2}.

A hosszútávú memóriát deklaratív és non-deklaratív memóriára oszthatjuk. Az előbbi részei az epizodikus és szemantikus memória: azon képességünk, hogy emlékszünk életünk bizonyos korábbi eseményeire, valamint képesek vagyunk a konkrét eseményektől független tények agyi tárolására^{1,3}. A non-deklaratív memória magában foglalja többek között a motoros feladatok és szokások, „beidegződések” elsajátítását (procedurális tanulás), érzékszervi ingerek hatékony feldolgozásának tudattalan tanulását (perceptuális tanulás és „priming”), valamint az asszociatív tanulást (klasszikus [pavlovi] és operáns kondicionálás).

Ezek a memóriafolyamatok sokféle, részben átfedő agyi mechanizmusokat foglalnak magukban. A deklaratív memória folyamataiban a hippokampális formáció (hippokampusz, gyrus dentatus vagy fogas tekervény, entorhinális kéreg, parahippokampális kéreg, subiculum), míg a non-deklaratív memória létrehozásában az amygdala vagy mandulamag, a neocortex és a striatum szerepét hangsúlyozták⁴⁻⁷. Celluláris szinten az agysejtek közötti kapcsolatok, szinapszisok erősségének plasztikus változásai a legtöbb memória típus létrehozásában igazoltan fontos szerepet játszanak⁸⁻¹⁰.

Ezek a gyakran jellemzően agykérgi folyamatok jelentős kéreg alatti szabályozás alatt állnak, mely tekintetben a neuromodulátoros rendszereknek kiemelt szerepük van^{11,12}. Ezek közül kutatásaink elsősorban az acetilkolin neurotranszmittert ürítő kolinerg rendszert magában foglaló bazális előagyra összpontosítottak¹³⁻¹⁷.

Az acetilkolin több időskálán képes a szinapszisok erősségének változásait szabályozni, befolyásolva a változások amplitúdóját, a változásokat létrehozó folyamatokat megengedő időablakok hosszát, de akár magát a változás szabályait, belső logikáját is^{12,18-20}. Ezek alapján a kolinerg rendszert a tanulási- és memóriafolyamatok fontos szabályozójának tekintik^{9,11,21-24}.

Az agyi folyamatok megfelelő időzítése kulcsfontosságú a plaszticitás, ezáltal a tanulás és memória megfelelő működésében: a szinapszis két oldalán (pre- és posztzinaptikus oldal) fellépő elektromos potenciálváltozások megfelelő időbeli szekvenciája és időintervalluma szükséges a szinapszisok erősségének kontrollált változásaihoz^{6,19,25}. Ebben az agy ritmikus aktivitása játszik

fontos szerepet⁶: lassabb és gyorsabb ritmusok bonyolult egymásra hatása hangolja össze a tanulásban és memóriában részt vevő agyi hálózatokat²⁶⁻³⁰. Ez az összehangolódás (szinkronizáció) dinamikusan változik (gyakran szintén ritmikus módon) az adott pillanatban fellépő külső és belső szükségleteknek megfelelően³¹⁻³³. Az agy ritmikus tevékenységét agyi oszcillációk, más szóval agyhullámok formában regisztrálhatjuk. Ezek közül a lassabb théta- és gyorsabb gamma-hullámoknak kiemelt jelentőségük van a tanulás és memória szempontjából^{6,30,34}.

A bazális előagy a kolinerg sejteken kívül egyéb sejttypusokat: GABAerg gátló és glutamáterg serkentő sejteket is tartalmaz^{35,36}. Ezek közül a GABAerg sejtek szerepét felismerték a tanúlással és memóriával kapcsolatos agyhullámok szabályozásában³⁷⁻⁴¹. Emiatt kutatásainkban a bazális előagy kolinerg sejtjei mellett a GABAerg sejtek aktivitását is behatóan vizsgáltuk.

A bazális előagy elülső (rostralis, anterior) részét a mediális szeptum nevű középvonali (medián) struktúra foglalja el, mely elsősorban a hippokampális formációba küldi rostjait, ezáltal a deklaratív memória szabályozásában tulajdonítanak neki fontos szerepet^{15,42,43}. A bazális előagy hátsó (caudalis, posterior) részét a Broca-féle diagonális köteg, a substantia innominata és a nucleus basalis (NB, szerzői nevén Meynert-mag) képezi, mely elsősorban a nagyagykéreg (neocortex) és az amygdala kolinerg beidegzését adja, ezáltal vélhetően fontos szerepet játszik az asszociatív tanulásban^{15,44}.

Kutatásaink két funkcionálisan összefüggő részre oszthatók. A rostralis bazális előagy szerepét a hippokampális memóriefolyamatok szabályozásában vizsgáljuk, különös tekintettel a memóriával kapcsolatos agyhullámokra, melyekről a hippokampusz kontextusában számos ismeret áll rendelkezésünkre⁶. A caudalis bazális előagy szerepét elsősorban az asszociatív tanúlással kapcsolatosan vizsgáljuk, különböző klasszikus és operáns tanulási paradigmákat alkalmazva. Ezen kutatásainkat egereken végezzük.

[A bazális előagyi kolinerg és GABAerg neuronok szerepe a tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában](#)

A bazális előagy memória funkciókban betöltött fontos szerepének ténye régóta ismert^{13,45}. Bazális előagyi szelektív kolinerg léziók kísérleti állatokban tanulási és memória zavarokhoz vezettek^{43,45}. A bazális előagy elektromos stimulációja szenzoros ingerekkel párosítva kérgi plaszticitási folyamatokat indított el, mely folyamatok kolinerg blokkolókra érzékenyek voltak^{9,21}. További farmakológiai kísérletek is megerősítették a kolinerg sejtek tanulásban betöltött szerepét^{46,47}. A humán agy egy vaszkuláris fejlődési rendellenessége az arteria communicans anterioron kialakuló aneurysma, melynek ruptúrája olyan, a féltekék közé hatoló vérzést okozhat, ami viszonylag szelektív bazális előagyi léziót okoz, mely amnéziához vezet⁴⁸. Régóta ismert az is, hogy Alzheimer-kór során kolinerg funkcióvesztés, majd sejtpusztulás alakul ki, melynek mértéke

korrelál a demencia fokával; erre a megfigyelésre épül az Alzheimer-kór kolinészteráz-blokkolókon alapuló farmakoterápiája^{49–51}.

Újabban felismerték, hogy a bazális előagy kolinerg sejtjei mellett a GABAerg sejteknek, azon belül is a parvalbumin kalcium-kötő fehérjét kifejező „parvalbuminos” sejteknek is fontos szerepe lehet a tanulási- és memóriafolyamatokban. Erre utal, hogy a teljes bazális előagy léziók tipikusan súlyosabb memóriazavarokat okoztak, mint a szelektív kolinerg léziók^{52–55}. Nemrégiben lehetővé vált szelektív GABAerg léziók létrehozása, mely szintén tanulási és memória problémákat okozott⁵⁶. Elektrofiziológiai kísérletek során azt figyelték meg, hogy a bazális előagy nem-kolinerg sejtjei is reagáltak a tanulás szempontjából fontos viselkedési eseményekre^{57,58}. Végül a közelmúltban felismerték, hogy az öregedés és Alzheimer-kór patológiájában nem csak a bazális előagy kolinerg, hanem a GABAerg sejtek is részt vesznek^{59–62}. A parvalbuminos sejtek kiemelt szerepére utal, hogy kiterjedt agykérgi vetítésekkel rendelkeznek⁶³, melyek szabályozzák a plaszticitási folyamatok szempontjából fontos gamma-oszcillációkat^{41,64}, és stimulációjuk javítja a memória funkciókat Alzheimer-kór egér modelljében⁵⁹.

A hippocampális théta-oszcilláció szerepe a tanulási- és memóriafolyamatokban

A hippocampális formáció területéről regisztrálható egy 4–12 Hz-es ritmikus populációs aktivitás, az úgynevezett théta-oszcilláció, vagy théta-ritmus^{6,65}. Már az 1960-as években felfedezték, hogy a théta-ritmus megjelenése felfedező (explorációs) magatartásokhoz köthető⁶⁶. Míg szenzoros ingerek fokozott feldolgozása is növeli a hippocampális théta-aktivitást, legstabilabban mozgás, futás során észlelhető⁶. A théta-ritmus az egyedi neuronok szintjén is detektálható: a legtöbb hippocampális idegsejt théta-ritmikus aktivitást és/vagy a théta-ritmus fázisával összefüggő, ún. fáziskapcsolt aktivitást mutat, valamint a hippocampális idegsejtek intracellulárisan mérhető membránpotenciálját is a théta-ritmusnak megfelelő ritmikus ingadozás jellemzi^{67–69}.

A jelenleg elfogadott elmélet szerint a théta-oszcilláció olyan ritmikus időzítési folyamatokat tükröz, melyek az epizodikus emlényomok elraktározását és memóriából való előhívást segítik⁷⁰. A hippocampális piramis sejtek képesek egy-egy théta-ciklus alatt meghatározott időbeli szekvencia szerint aktiválódni⁷¹. Ezek a théta-szekvenciák tükrözhetik korábbi esemény-láncolatok előhívását, mely talán legkönnyebben sorrendben meglátogatott fizikai helyek reprezentációján keresztül vizsgálható^{6,72,73}. Ez alapján feltételezhetően komplexebb esemény sorozatok is hasonló aktivitás szekvenciákat hoznak létre a hippocampusban⁷⁴.

A théta-hullámok különböző fázistartományait összefüggésbe hozták a tanulási- és memóriafolyamatok különböző aspektusaival: feltételezhetően a théta-csúcsok körül jellemzően tanulás, míg a „théta-völgyek” körül memória előhívás történik⁴⁷. Ennek eddig legközvetlenebb bizonyítékát olyan kísérletek szolgáltatták, ahol a hippocampusz aktivitásába a théta-fázis által meghatározott módon (ún. „closed loop”) avatkoztak be, és ezzel specifikusan a tárolás vagy az

előhívás zavarát érték el⁷⁵. Az elméletből következik, hogy a memória elraktározása és előhívása ritmikusan, másodpercenként 4–12-szer alternál, melyet nem érzékelünk tudatosan: a kétféle folyamatot egyidejűnek éljük meg. Kutatásaink egyik kérdése közvetlenül azt célozza, hogy hogyan koordinálja az agy a kétféle memória folyamatot az agyi hálózatok szintjén. Ez azért nem nyilvánvaló, mert mind az epizodikus memóriatárolás, mind az előhívás kiterjedt, részben átfedő, de részben eltérő agyi rendszereket érint, így egymástól távol eső agyterületeknek is „tudniuk kell”, hogy mikor történik tanulás, és mikor előhívás.

A mediális szeptum szerepe a hippocampális théta-oszcilláció létrehozásában

A hippocampális théta-oszcilláció létrehozásában fontos szerepet tölt be a bazális előagy rostralis magja, a mediális szeptum (MS). A MS ritmusgeneráló szerepét alátámasztja, hogy (1) a MS és a hippocampus között rostgazdag kétirányú kapcsolat áll fenn^{37,76}, (2) a MS neuronjai erősen théta-ritmikus, a hippocampusból mért théta-oszcillációhoz fáziskapcsolt aktivitást mutatnak^{39,40}, (3) a MS sértése a théta-oszcilláció megszűnését okozza⁷⁷, (4) a MS ritmikus aktivitásában beálló kis változásokat a hippocampusban mért théta-hullám korrelált változásai követik³⁸, és (5) a mediális szeptális GABAerg neuronok stimulációja théta-oszcillációt hoz létre a hippocampusban^{78,79}.

A MS, a bazális előagy többi magjához hasonlóan, három alapvető sejtípust tartalmaz. A GABAerg sejtek fontos szerepet töltenek be a ritmus genesisben, közülük is a parvalbumint (PV), valamint hiperpolarizáció által aktivált nem-szelektív kation csatornát (HCN) kifejező sejtek szerepét találták döntő jelentőségűnek^{39,80,81}. A PV-t kifejező sejtek a hippocampus GABAerg sejtjeit idegezik be, ezért feltételezték, hogy ritmusgeneráló hatásukat a piramis sejteken közvetve kifejtett gátlásoldás (diszinhibíció) révén hozzák létre³⁷. A GABAerg sejtek fő serkentő bemeneteit a helyi glutamáterg sejtek adják⁸². Emellett a glutamáterg sejtek egy kis része hippocampális vetítéssel is rendelkezik⁸³. Ezen sejtek théta-ritmussal kapcsolatos *in vivo* aktivitása azonban korábban nem volt ismert. A MS fontos, szintén a hippocampusba vetítő sejtcsoportja a kolinerg neuronok^{84,85}. Míg ezen sejtek fontosságát számtalan tanulási és memória folyamatban azonosították^{86–88}, az epizodikus memóriában fontos théta-ritmus genesisében szerepük a GABAerg sejtek mellett másodlagosnak tűnik. Szelektív léziójuk a théta-hullámok amplitúdó csökkenéséhez vezet, de az oszcilláció nem szűnik meg⁷⁷. A kolinerg sejtek aktivitása legfeljebb mérsékelt théta-ritmicitást mutat a GABAerg sejtekkel összehasonlítva^{89,90}.

A MS tanulás és memória folyamatban betöltött jelentőségét az is erősíti, hogy emberekben ritkán létrejövő traumás sérülése teljes Korszakov-triászt (anterográd és retrográd amnézia, confabulatio) okoz. A MS viszonylagosan izolált sérülését leggyakrabban az arteria communicans anterioron előforduló aneurysma ruptúrája okozza, mely anterior irányban a féltekék közé hatoló erős artériás vérzést (ún. „jet bleeding”) hozhat létre^{48,91}.

A hippocampális gamma-oszcilláció szerepe az emlényomok létrehozásában és előhívásában

A hippocampális theta-ritmus mellett a gyorsabb (30-80 Hz-es) gamma-ritmus memóriafolyamatokban betöltött szerepét is felismerték³⁰. A gamma-ritmus gyakran egymástól távol eső agyterületek összehangolásában játszik szerepet, az ún. „binding hipotézis” szerint biztosítva a két régió közti hatékony információ átvadást²⁹. A ciklushossza ideális az akciós potenciál időzítéstől függő szinaptikus plaszticitás optimális szabályozásához²⁶.

A hippocampális tanulási- és memóriafolyamatokkal összefüggésben azt fedezték fel, hogy a hippocampális CA1 (CA: cornu ammonis, az elnevezés a hippocampusra utal) alrégióban többféle, egymástól eltérő gyorsaságú gamma-ritmus regisztrálható, melyek az egyidejűleg jelen levő theta-oszcilláció eltérő fázisaiban jelennek meg, és vélhetően az epizodikus memória különböző folyamataihoz köthetők^{92,93}. A 30-50 Hz-es ún. „lassú gamma-ritmus” a theta-ciklusok völgyeiben jelenik meg, a CA1 és egy másik hippocampális alrégió, a CA3 közti kommunikációt jelzi, és az emlényomok előhívásában van szerepe. Az 50-100 Hz-es ún. „középső gamma-ritmus” ezzel szemben a theta-hullámok csúcsain jelenik meg, a CA1 és az entorhinális kéreg közti kommunikációt tükrözi, és az epizodikus emlényomok elraktározásában fontos. Jelen van még a CA1-ben egy ún. „gyors gamma-ritmus” is (100-140 Hz), mely szintén a theta-ciklusok csúcsához kötődik, és feltételezhetően helyi szabályozási folyamatokkal áll összefüggésben^{30,94}.

A bazális előági kolinerg és parvalbuminos neuronok szerepe a figyelmi, tanulási- és memóriafolyamatok szabályozásában

A tématerülethez tartozó mellékelt publikációk

Hangya B, Ranade SP, Lorenc M, Kepecs A (2015) Central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback. *Cell*, 162:1155–1168.

Laszlovszky T, Schlingloff D, Hegedüs P, Freund TF, Gulyás A, Kepecs A, **Hangya B** (2020) Distinct synchronization, cortical coupling and behavioral function of two basal forebrain cholinergic neuron types. *Nat Neurosci*, 23:992-1003.

Hegedüs P, Velencei A, Belval CH, Heckenast J, **Hangya B** (2021) Training protocol for probabilistic Pavlovian conditioning in mice using an open-source head-fixed setup. *STAR Protoc*, 2:100795.

Hegedüs P, Sviatkó K, Király B, Martínez-Bellver S, **Hangya B** (2022) Cholinergic activity reflects reward expectations and predicts behavioral responses. *iScience*, 26:105814.

Hegedüs P, Király B, Schlingloff D, Lyakhova V, Velencei A, Szabó I, Mayer MI, Zelenak Z, Nyiri G, **Hangya B** (2024) Parvalbumin-expressing basal forebrain neurons mediate learning from negative experience. *Nat Commun*, 15:4768.

Bevezetés

Az acetilkolint mint perifériás idegrendszeri neurotranszmittert viszonylag korán, az 1910-1920-as években fedezte fel Sir Henry Dale és Otto Loewi, és rögtön feltételezték, hogy a központi idegrendszerben is hasonló szerepet tölthet be. Ennek ellenére az agyi kémiai neurotranszmisszió gondolata csak a hatvanas években vált elfogadottá. A központi kolinerg vetítő rendszer feltérképezése a acetilkolin-észteráz enzim szövettani vizualizációjával kezdődött, azonban a kezdeti cikkek összevonták a kolinerg és dopaminerg vetítő rendszereket, mert a dopamin sejtek is jelentős mennyiségű acetilkolin-észterázt fejeznek ki⁹⁵. Újabb áttörést a kolin-acetiltransferáz ellen termeltetett antitestek hoztak⁹⁶, melyek a nyolcvanas években lehetővé tették a centrális kolinerg rendszer pontos anatómiai feltérképezését^{16,97,98}.

A kolinerg rendszer funkciójáról alkotott képet alapvetően meghatározta a korai felismerés, hogy ezek a sejtek Alzheimer-kóros betegek post mortem mintáiban erős pusztulást mutattak, ráadásul a demencia klinikai súlyossága pozitív korrelációt mutatott a kolinerg sejtpusztulással^{49–51,99}. A kolinerg rendszer kognitív funkciókban betöltött szerepét farmakológiai vizsgálatok is alátámasztották^{100–103}, bár ezek értelmezését nehezítették a potenciális „off target” hatások és a negatív visszacsatolást közvetítő preszinaptikus muszkarinos m2 receptorok széleskörű jelenléte¹⁰⁴. A bazális előági elektromos serkentésével kérgi plaszticitást lehetett kiváltani, mely hatás kolinerg farmakonokra érzékeny volt^{9,21}. Mindazonáltal ezek az eredmények sem zárták ki az aspecifikus farmakológiai hatásokat, és az elektromos serkentés sokszor a teljes capsula

internát érinthette számos felszálló pályát egyidejűleg serkentve. A kolinerg sejtek által kifejezett nerve growth factor receptor ellen termelt antitesthez konjugált riboszóma inaktiváló protein (saporin) segítségével szelektív kolinerg léziót lehetett létrehozni, mely szintén megerősítette a kolinerg sejtek szerepét a tanulási és figyelmi folyamatokban^{53,77,105,106}, de a technikát nehéz volt úgy alkalmazni, hogy a lézió egyszerre teljes, de sejtípus szelektív legyen^{45,107}. Emellett lehetőség volt az extraszinaptikus acetilkolin koncentráció becslésére először kérgi likvor mintavételezéssel¹⁰⁸, később mikrodialízis¹⁰⁹ és voltammetriás¹¹⁰ technikákkal, azonban ezek időfelbontása többnyire a másodperces-perces-órás tartományban maradt. Számos sejtípus esetében a neuronok elektrofiziológiai mérése szolgáltatott kulcsfontosságú információt, például a dopaminerg neuronokat trifázikus akciós potenciál alakjuk alapján azonosítani lehetett majmokban végzett extracelluláris elektrofiziológiai mérések során, mely mérések a nagyhatású „jutalom előrejelzési hiba” hipotézis alapját adták¹¹¹. Ilyen lehetőség azonban a kolinerg rendszer esetében nem adódott, ráadásul a „vak” mintavételezés lehetőségeit korlátozta, hogy a kolinerg sejtek a lokális neuron populációnak régiófüggően mindössze 5-20%-át teszik ki^{35,112}.

Ebben a helyzetben jelentett technológiai áttörést az optogenetika^{113,114}, később a GRIN lencséken keresztül végezhető 2-foton mikroszkópia, a száloptikás fotometria és a fluoreszcens acetilkolin szenzorok¹¹⁵ kifejlesztése. Ezáltal lehetővé vált a kolinerg neuronok in vivo aktivitásának megismerése különböző viselkedéseket végző egerekben, akár szubmilliszekundumos időbeli felbontással és egyedi akciós potenciálok regisztrációjával.

Eredményeink

1. Elsőként végeztük el a kolinerg sejtek optogenetikai azonosítását viselkedési feladatot végző egerekben.
2. Megmutattuk, hogy a kolinerg sejtek büntetés hatására aktiválódnak. Azt a meglepő megállapítást tettük, hogy a kolinerg neuronok rövid latenciával (átlagosan 18 ms), nagy precizitással (szórás: 3.2 ms) válaszoltak a levegőbefújásos büntetésekre.
3. Megállapítottuk, hogy a kolinerg sejtek aktivitása inkább volt köthető a büntetéssel összefüggő szenzoros élményhez, mintsem az egerek motoros válaszához, és hogy ez a büntetésválasz tanulás nélkül is jelen volt, tehát vélhetően a kolinerg sejtek „veleszületett” tulajdonsága.
4. Megállapítottuk, hogy a kolinerg sejtek jutalom hatására is aktiválódnak és a jutalomra adott válaszuk függ az előzetes elvárásoktól. Ha az egér biztosabb volt a jutalom érkezésében, akkor az kisebb acetilkolin felszabadulást váltott ki, mint a kevésbé várt, meglepőbb jutalom.
5. Kidolgoztuk a megerősítés meglepetésének matematikai modelljét. A modell jól magyarázta a kolinerg sejtek aktivitásmintázatát.
6. Megállapítottuk, hogy egy nem kolinerg bazális előagyai neuron populáció mutatott szoros összefüggést a fenntartott figyelemmel, míg a kolinerg sejteknél nem találtunk hasonló korrelációt.

7. In vivo kísérletek során többféle kolinerg tüzelési mintázatot figyeltünk meg: egyes sejtek akciós potenciál csomagokat, ún. burstöket tüzeltek, míg más sejtek ilyen aktivitást sosem mutattak, helyette reguláris ritmikus aktivitás jellemezte őket. Egy harmadik tüzelési típust az akciós potenciálok közötti ún. interspike intervallumok folytonos eloszlása jellemezett, alkalmankénti burst tüzeléssel. Ezt a típust a Poisson pontfolyamatokkal mutatott hasonlósága alapján „Poisson-szerű”-nek neveztük.
8. In vitro kísérletek segítségével igazoltuk, hogy kétféle kolinerg neuron van jelen a bazális előagyban. A burst tüzelés és a Poisson-szerű tüzelés ugyanannak a kolinerg sejttypusnak két különböző állapotát tükrözte: depolarizáltabb membrán potenciál, valamint erősebb aktiváció hatására Poisson-szerű tüzelés, míg hiperpolarizáltabb membránpotenciál és gyengébb aktiváció hatására burst tüzelés alakult ki. Ugyanakkor a reguláris, ritmikus kolinerg sejtek élesen elkülönültek a burstök tüzelésére képes kolinerg sejtektől, és a fiziológias membránpotenciál és aktivációs tartományban sosem mutattak burst tüzelést.
9. Megállapítottuk, hogy mindkét kolinerg sejttypus képes gyors válaszra viselkedési megerősítés (jutalom, büntetés) hatására.
10. Megállapítottuk, hogy a burst tüzelésű kolinerg sejtek szinkron aktivitást mutatnak. A reguláris ritmikus kolinerg sejtek között, valamint vegyes párok esetén jóval kisebb fokú szinkron tüzelést figyeltünk meg, bár még ez is jelentősen magasabb volt, mint két véletlenszerűen választott bazális előagyi sejt közötti szinkron tüzelés.
11. A kolinerg burstök összefüggést mutattak az agykérgi aktivitással, amely megjósolta a viselkedési válasz kimenetelét: a burst tüzelésű kolinerg sejtek a válaszadás tényét, időzítését jelezték előre, míg a reguláris ritmikus sejtek és az agykéreg összefüggéséből előre lehetett jelezni, hogy az egér helyes választ ad-e a go stimulusra, vagyis az egér teljesítménye is becsülhető volt.
12. Megállapítottuk, hogy a Broca-féle diagonális köteg horizontális szára arányaiban kevesebb, míg a nucleus basalis arányaiban több reguláris ritmikus kolinerg sejtet tartalmaz.
13. Kidolgoztunk egy szabad felhasználású sztochasztikus pavlovi kondicionálási protokollt egerek tanítására. A teszt alkalmas meglepő és várt jutalom, valamint meglepő és várt büntetés által kiváltott agyi folyamatok tanulmányozására.
14. Ennek a paradigmának a segítségével megállapítottuk, hogy a kolinerg neuronpopuláció a feltételes és feltétlen ingerekre is válaszol pavlovi kondicionálás során.
15. A kolinerg neuronok elsősorban a jutalmat előrejelző ingerekre, a meglepő jutalomra és a büntetésre aktiválódtak. Ez az aktivitás mintázat az előjel nélküli előrejelzési hiba kódolását valószínűsíti.
16. Ezzel összhangban a kolinerg sejtválaszokat kvantitatívan magyarázta egy stimulus-kiváltott, érték-súlyozott előjel nélküli előrejelzési hiba modell.
17. A kolinerg sejtek tüzelési mintázta alapján lehetséges volt az egerek reakcióidejének előrejelzése a pavlovi kondicionálási feladatban.
18. Ugyanebben a sztochasztikus pavlovi kondicionálási feladatban a bazális előagy HDB magjának parvaluminos GABAerg sejtjei elsősorban a büntetésre válaszoltak. A

parvalbuminos sejtválaszok – a kolinergekkel szemben – nem voltak érzékenyek a kimenetek valószínűségére, azaz nem utaltak előrejelzési hiba kódolásra.

19. A HDB parvalbuminos neuronjai több érzékszervi modalitásban is válaszoltak az averzív ingerekre (predátor szag, elektromos áram, levegőbefújás).
20. Míg a HDB parvalbuminos sejtjeinek optogenetikai serkentése nem okozott aktív elkerülő magatartást, ugyanezen sejtek optogenetikai gátlása az asszociatív tanulás zavarához vezetett. Ez alapján a HDB parvalbuminos sejtjeinek büntetés által kiváltott aktivációja szükséges az averzív asszociatív tanuláshoz, vagyis ahhoz, hogy az állatok képesek legyenek tanulni negatív élményeikből.
21. Megállapítottuk, hogy a HDB parvalbuminos sejtek több területről kaphatnak averzív információt továbbító jeleket.
22. Megállapítottuk, hogy a HDB parvalbuminos sejtek az információt elsősorban limbikus területeknek továbbítják.
23. Kísérleteink alapján a HDB parvalbuminos sejtjei homogén averzív információt „sugároznak” célterületeik felé, de az információ feldolgozása célterületenként jelentősen eltérhet.

A bazális előagy kolinerg és parvalbuminos neuronok vizsgálatának jelentősége

A bazális előagy fontos szerepet tölt be a kognitív folyamatok szabályozásában^{42,116,117}, emiatt a kognitív folyamatok patológiájában (elsősorban a demenciák kialakulásában) is jelentősen érintett^{51,59,118}. Ezzel kapcsolatban jelentős mennyiségű, értékes információ gyűlt össze léziós, farmakológiai, elektromos stimulációs, elektrofiziológiai és acetilkolin koncentráció becslésre irányuló mikrodialízis és voltammetria kísérletek révén^{13,21,45,119}. Mindeközben azonban a bazális előagy kolinerg és GABAerg sejtek kognitív viselkedéssel összefüggő aktivitás mintázata ismeretlen maradt, elsősorban technikai korlátok következtében. Az ilyen ismeretek más sejttypusoknál jelentősen hozzájárultak a neuronális hálózatok működésének megértéséhez^{111,120–124}, ezért feltételeztük, hogy hasonló információ a bazális előagy működésének jobb megértéséhez is hozzájárulhat¹²⁵.

Ezért elsőként végeztük el a bazális előagy kolinerg és parvalbuminos GABAerg sejtek optogenetikai azonosítását tanulási feladatokat végző egerekben. Ezek a kísérletek meglepő eredményekhez vezettek. A kolinerg sejtek aktivitása nem mutatott változásokat közepes időskálán a fenntartott figyelemmel összefüggésben, ahogy mások és mi is feltételeztük^{110,126}, viszont nagyon gyors és precíz aktivációt mutatott viselkedési megerősítés, azaz jutalom és büntetés után^{127–129}. Ilyen gyors és pontos válaszok leginkább egyes szenzoros rendszerekre jellemzőek, és nem feltételezték jelenlétüket^{119,130} a lassabbnak tartott neuromodulátoros rendszerek esetében. A gyors válaszok mindazonáltal értelmet adtak azoknak az in vitro megfigyeléseknek, melyek szerint a kolinerg rostok aktivitásának időzítése akár milliszekundumos

skálán is nagy jelentőséggel bírhat a hippokampális és nagyagykérgi plaszticitási folyamatok szabályozásában^{12,19,20,131}.

A másik meglepetést az jelentette, hogy a kolinerg aktivitás sokban hasonlított a dopamin sejtek által már felfedezett^{111,132} jutalom előrejelzési hiba kódoláshoz^{127,129}. Ezt a fajta aktivitást többnyire a dopaminerg rendszer sajátjának tekintették, és a kolinerg rendszer kódolási tulajdonságait általában ehhez képest ortogonálisan határozták meg (pl. tanulási ráta, fenntartott figyelem)^{11,133,134}. Ha ehhez hozzávesszük a neuromodulátoros rendszerek egyéb funkcionális hasonlóságait, pl. a szenzoros feldolgozás erősítése a kérgi befolyás rovására^{133,135}, újra felmerül a régi kérdés, hogy miért van ennyi neuromodulátoros rendszerünk, azaz mi a funkcionális munkamegosztás közöttük a kognitív folyamatok szabályozása terén? Laborunk jelenleg aktívan vizsgálja ezt a kérdést a fő neuromodulátoros rendszerek (kolinerg, dopaminerg, szerotonerg és noradrenerg) közvetlen összehasonlítása útján. Cikkeink új kutatási irányt jelöltek ki: első cikkünk óta számos munkacsoport és tanulmány megerősítette és kibővítette eredményeinket^{136–139}.

A kolinerg neuronokkal szemben a parvalbuminos sejtek nem mutattak előrejelzési hiba típusú aktivitást, azaz nem befolyásolta tüzelésüket a pozitív vagy negatív kimenetellel kapcsolatos várakozás, annak ellenére, hogy lokális beneti sejtjeik között kolinerg sejtek is szerepelhetnek^{35,140}. Ezzel szemben elsősorban büntetés hatására aktiválódtak, ami tudomásunk szerint feltételezés szintjén sem jelent meg eddig az irodalomban. Optogenetikai gátló kísérletek segítségével igazoltuk, hogy ez a fajta aktivációjuk a negatív élmények hatására fellépő asszociatív tanuláshoz szükséges¹⁴¹. Mivel ismert, hogy a bazális előagyi parvalbuminos sejtek akár gyors időskálán is képesek szabályozni az éberséget és a figyelmet^{35,41}, valószínűleg az agykéreg gátlásoldás révén megvalósuló helyi aktivációján keresztül a tanuláshoz szükséges figyelem („attention for learning”^{142,143}) létrehozásában is fontosak.

A kolinerg és parvalbuminos sejtek esetében megfigyelt, viselkedési visszajelzést követő neuronális események egyfajta „tanító szignál”-okat jelenthetnek^{144,145}, melyek a visszajelzést követő kérgi plaszticitási, tanulási folyamatokat irányítják. Ezáltal a bazális előagyi vetítő rendszerei fontos szerepet tölthetnek be az asszociatív tanulásban. Ezek a folyamatok szükségesek ahhoz, hogy neutrális ingerekhez értéket tudjunk rendelni, például megtanuljuk, hogy miért érdemes dolgozni, tanulni, vagy milyen értékekért érdemes kiállni, és hogyan fektessünk saját és mások hosszútávú jövőjébe.

A bazális előagyi vetítő rendszerek mélyebb ismerete szintén hozzájárulhat az ezeket a sejteket érintő betegségek, főleg az Alzheimer-kór hatékonyabb terápiájához. Elképzelhető például, hogy az általunk feltárt kétféle kolinerg sejt eltérően vesz részt a betegség kialakulásában, mely szelektív farmakoterápiás vagy gén terápiás lehetőségek alapja lehet. Ez az irány is aktív kutatási téma laborunkban.

A tanulási- és memóriefolyamatokban fontos hippokampális oszcillációk létrehozása és szabályozása

A tématerülethez tartozó mellékelt publikációk

Kocsis B, Martínez-Bellver S, Fiáth R, Domonkos A, Sviatkó K, Schlingloff D, Barthó P, Freund TF, Ulbert I, Káli S, Varga V, **Hangya B** (2022) Huygens synchronization of medial septal pacemaker neurons generates hippocampal theta oscillation. *Cell Rep*, 40:111149.

Király B, Domonkos A, Jelitai M, Lopes-dos-Santos V, Martínez-Bellver S, Kocsis B, Schlingloff D, Joshi A, Salib M, Faith R, Barthó P, Ulbert I, Freund TF, Viney TJ, Dupret D, Varga V, **Hangya B** (2023) The medial septum controls supra-theta oscillations. *Nat Commun*, 14:6159.

Bevezetés

Nagyobb felületű (és ezáltal jellemzően kisebb impedanciájú) elektródák segítségével az agyból olyan feszültségválaszok mérhetők, melyek nem egy-egy idegsejt, hanem az elektróda környezetében található nagyobb sejtpopuláció elektromos aktivitását jellemzik. Az ilyen módon mért agyi populációs aktivitás jellemzően kvázi-ritmusos: nem szabályosan szinusz hullám-szerű, de frekvencia spektrumában sokszor jól elkülönülő csúcsok figyelhetők meg, melyek a nyers adatot megfigyelve is ritmikus tevékenységnek imponálnak⁶.

Ezek a ritmikus agyi tevékenységek a 20. század első fele óta folyamatosan foglalkoztatják az agykutatókat, mióta Hans Berger az elektroencefalográf 1924-es megalkotása után felfedezte az agykérgi alfa hullámokat¹⁴⁶. A jelenleg uralkodó elmélet szerint a távoli agyterületek ritmikus szinkronizációja segíti az információ átadást azáltal, hogy a fogadó sejtek időzített módon megfelelő serkenthető fázisba kerülnek^{92,147}. Az agyi oszcillációk egy területen belül segíthetik a többféle folyamat ritmikus alternáló ütemezését, például emléknymok eltárolását és előhívását⁷⁰. A legtöbb agyi funkció területén tetten érhető a ritmikuság, beleértve látszólag folytonosnak megélt szenzorimotoros és kognitív funkciókat is, mint például a figyelem^{29,148}, vagy az érzékelés^{149,150}.

A tanulási- és memóriefolyamatok terén kiemelten fontos két hippokampuszban mérhető agyi ritmus, a 4–12 Hz-es théta-oszcilláció^{38,40} és a 30–140 Hz-es gamma-oszcilláció³⁰. Azt vizsgáltunk, hogy hogyan, milyen hálózati szintű mechanizmusokkal hozza létre az agy ezeket a ritmikus aktivitásokat, annak érdekében, hogy jobban megértsük a tanulás és memória agyi folyamatait.

Eredményeink

1. A mediális szeptum és a hippokampusz egerekben és patkányokban végzett együttes vizsgálata alapján elkülönítettünk feltételezett ritmusképző, „követő”, théta-kihagyó és tónusosan aktív mediális szeptális neuronpopulációkat.

2. Megállapítottuk, hogy a mediális szeptális ritmusképző sejtjei szinkronizálják ritmikus burst tüzelésüket hippocampális théta-oszcilláció ideje alatt.
3. Létrehoztuk a mediális szeptum ritmusképző hálózatának egyszerű hálózati modelljét, mely modell alapján megállapítottuk, hogy a MS feltételezett pacemaker sejtjei Huygens-szinkronizáció útján hozzák létre a hippocampális théta-ritmust.
4. Megállapítottuk, hogy a parvalbuminos mediális szeptális sejtek nagy része théta-ritmikus, míg a glutamáterg sejtek "tónusos théta ON" sejtek.
5. Megerősítettük a thétánál gyorsabb („supra-théta”) komponensek jelenlétét a mediális szeptumban.
6. A mediális szeptum neuronjainak tüzelése összefüggött a hippocampális supra-théta komponensek (tSC-k) jelenlétével.
7. A legtöbb mediális szeptális neuron fáziskapcsoltságot mutatott a hippocampális beta/gamma tSC-kkel.
8. Megállapítottuk, hogy a mediális szeptális sejtek aktivitásváltozásai megelőzik a hippocampális tSC-k korrelált változásait.
9. Anatómiailag azonosított mediális szeptális sejtek vizsgálatával megállapítottuk, hogy a mediális szeptális neuronok valószínűleg részben közvetve fejtik ki hatásukat a CA1-ben mérhető tSC-kre: a lassú gamma-hullámokat részben a Teevra sejtek szabályozzák a CA3 területen keresztül, míg a közepes gamma-hullámok kialakításában fontos szerepe lehet az „Orchidea” sejteknek az entorhinális kérgen keresztül.
10. Megállapítottuk, hogy a mediális szeptum parvalbuminos sejtjeinek optogenetikai serkentése tSC-szerű aktivitásmintákat hoz létre a hippocampális CA1-ben.

A mediális szeptum hippocampális ritmusképzésben betöltött szerepének jelentősége

A hippocampusz théta- és gamma-ritmusai az epizodikus memória hálózati szintű folyamatait, azon belül a memória eltárolásának és előhívásának feltételezett gyors váltakozását tükrözik^{70,75}. Az eltárolás alatt közepes gamma-oszcillációk jelennek meg a hippocampális théta-csúcsain, melyek az entorhinális kéreg – CA1 információ átadást tükrözik. Előhívás során lassú gamma-oszcillációk jelennek meg a théta-völgyekben, melyek CA3 – CA1 információ átadásra utalnak^{30,92,94}.

Ezeket a ritmusokat feltételezhetően koordinálni kell: „honnan tudja” a CA3 és entorhinális kéreg, „mikor jött el az ő idejük”? A mediális szeptum ideális pozícióban van egy ilyen feladathoz, hiszen rostokat küld az összes érintett területre. Bár a théta létrehozásában betöltött szerepe régóta ismert, a gyorsabb oszcillációk koordinálásban eddig mégsem feltételezték a szerepét^{30,151}. Számos kísérlet és összetett elemzés segítségével megmutattuk⁶⁴, hogy a mediális szeptum valószínűleg fontos szerepet tölt be ebben a koordinációs folyamatban.

A mediális szeptum théta-genezisben betöltött szerepe ugyan régóta ismert^{37,40}, azonban az, hogy a szeptumon belül milyen mechanizmus vezet théta-szinkronizációhoz, sokáig nyitott kérdés maradt. Szeptális neuronok egyidejű vizsgálatán keresztül azt a felfedezést tettük¹⁵², hogy a

mechanizmus nagyon hasonló a fizikában ismert Huygens-szinkronizációhoz^{153–156}. Az utóbbi általános matematikai-fizikai törvényszerűségeken gyökerezik, ezért korábban is felvetődött, hogy az agyi hálózatok szinkronizációjában is lehet szerepe, ez azonban korábban az aggyal kapcsolatban nem nyert bizonyítást.

Összefoglalás

A bazális előagy középső és caudalis részét (Broca-féle diagonális köteg, substantia innominata, nucleus basalis) figyelmi és tanulási folyamatokkal hozták összefüggésbe^{9,13,157,158}. Megvizsgáltuk, hogy ennek a területnek a két jelentős vetítő sejt populációja, a kolinerg és parvalbuminos GABAerg neuronok¹⁵ hogyan vesznek részt a fenti kognitív folyamatokban.

A kolinerg neuronok egy tanító szignált közvetítettek: az előjel nélküli jutalom előrejelzési hiba (stimulus fontosság, salience) reprezentációján keresztül olyan információt továbbítottak a célterületeik felé, mely mind a figyelem, mind az asszociatív tanulás fokozására alkalmas lehet^{12,19,21,159}. További kutatásaink arra utaltak, hogy a kolinerg sejtek a fenntartott figyelemben kevésbé, míg az asszociatív tanulás szabályozásában kifejezetten fontosak lehetnek^{127,129}. Ez nem zárja ki, hogy egyéb figyelmi folyamatokban, például az ingerek által kiváltott szelektív figyelemben lényegesek a kolinerg sejtek.

A parvalbuminos GABAerg sejtek nem mutattak összefüggést a kimenetel előrejelzésével, hanem elsősorban az averzív, negatív visszajelzések aktiválták őket. Megmutattuk, hogy ez az aktivitásuk szükséges a negatív élmények alapján történő asszociatív tanuláshoz¹⁴¹.

A bazális előagy elülső, rostrális részét (mediális szeptum) elsősorban a hippokampális ritmusképzés kontextusában vizsgálták¹⁶⁰. Ezzel kapcsolatban megállapítottuk¹⁵², hogy a terület parvalbuminos ritmusképző sejtjei az ingaórák esetében Huygens által a 17. században leírt¹⁵³ szinkronizációs folyamathoz hasonló módon¹⁵⁵ hangolódnak össze, így létrehozva a tanulási- és memóriefolyamatokban fontos⁷⁰ hippokampális théta-ritmust.

A mediális szeptum parvalbuminos sejtjei nem csak a théta, de a thétánál gyorsabb, théta-ciklusokba ágyazott béta/gamma-ritmusok¹⁶¹ generálásában is szerepet játszik tanulmányunk szerint⁶⁴. Azaz a mediális szeptum komplex módon koordinálja a hippokampális oszcillációkat, melyet egy karmester munkájához hasonlíthatunk.

Mivel a bazális előagy elülső és középső-hátsó része valójában egy folytonos anatómiai struktúrát képez meghatározott topografikus projekciós logikával^{15,162,163}, felmerül annak a lehetősége, hogy valójában a bazális előagy minden része részt vesz mind ritmusgenerálásban^{35,41}, mind a plaszticitási folyamatok közvetlen szabályozásában^{19,20}. Jelenlegi kutatásainkban ezért azt vizsgáljuk, vajon hogyan tudja a bazális előagy kolinerg és parvalbuminos GABAerg populációja integrálni ezt a két látszólag eltérő aktivitás mintázatot igénylő funkciót.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti korábbi tanárait és mentoraimat, akik elindítottak és egyengették utamat ezen a pályán: dr. Müllner Erzsébet biológia tanárnő; prof. Falus András, dr. László Valéria és prof. Csermely Péter (Semmelweis Egyetem); dr. Borhegyi Zsolt, dr. Varga Viktor és prof. Freund Tamás (KOKI); prof. Adam Kepecs (Cold Spring Harbor Laboratory); korábbi kollaborátoraimat: dr. Czurkó András (Richter Gedeon Nyrt.), prof. Robert Muller (SUNY Downstate University), dr. Stefanics Gábor és prof. Ulbert István (Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet), dr. Slézia Andrea és prof. Acsády László (KOKI); munkatársaimat posztoktor periódusomból: dr. Hyun-Jae Pi, dr. Duda Kvitsiani, dr. Sachin Ranade, dr. Joshua Sanders, dr. Junya Hirokawa és Maja Lorenc.

Köszönöm azon munkatársak odaadó kitartását, akik a doktori mű alapjául szolgáló publikációkban részt vettek, a laboromból: dr. Laszlovszky Tamás, dr. Király Bálint, dr. Hegedüs-Jámbor Panna, Kocsis Barnabás, dr. Schlingloff Dániel, Lengyel Katalin, Victoria Lyakhova, Velencei Anna, dr. Sergio Martínez-Bellver, Sviatko Katalin, Claire-Helene de Belval, Julia Heckenast és Zsófia Zelenak; kollaborátorként: dr. Domonkos Andor, dr. Jelítai Márta, dr. Varga Viktor, Mayer Márton, dr. Nyiri Gábor, dr. Káli Szabolcs, dr. Barthó Péter, prof. Gulyás Attila, prof. Freund Tamás (KOKI); dr. Fiáth Richárd és prof. Ulbert István (Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet); prof. David Dupret, dr. Tim Viney, dr. Minas Salib, dr. Abhilasha Johsi (University of Oxford). Köszönöm a HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Intézet összes kutatást segítő munkatársának, hogy lehetővé teszik az intézetben a színvonalas kutatómunka folytatását.

Köszönöm szüleimnek: Hangya Lászlónak és Hangyáné Szalkai Mártának, testvéreimnek: Hangya Dánielnek és Miklósnak, nagybátyámnak: Szalkai Istvánnak, páromnak: dr. Szilágyi Emőke Ritának és kislányomnak: Hangya Johannának kitartó támogatásukat és szeretetüket.

Hivatkozások

1. Squire, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* **82**, 171–177 (2004).
2. Kihlstrom, J. F., Dorfman, J. & Park, L. Conscious and Unconscious Memory. in *The Blackwell Companion to Consciousness* 562–575 (Wiley, 2017). doi:10.1002/9781119132363.ch40.
3. Squire, L. R. & Wixted, J. T. Remembering. *Daedalus* **144**, 53–66 (2015).
4. Fanselow, M. S. & Poulos, A. M. The Neuroscience of Mammalian Associative Learning. *Annu. Rev. Psychol.* **56**, 207–234 (2005).
5. Buzsáki, G. & Moser, E. I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* **16**, 130–8 (2013).
6. Buzsáki, G. *Rhythms of the Brain*. (Oxford University Press, 2006). doi:10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001.
7. LeDoux, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* **23**, 155–84 (2000).
8. Hayashi-Takagi, A. *et al.* Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* **525**, 333–338 (2015).
9. Froemke, R. C., Merzenich, M. M. & Schreiner, C. E. A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity. *Nature* **450**, 425–429 (2007).
10. Harvey, C. D. & Svoboda, K. Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* **450**, 1195–1200 (2007).
11. Dayan, P. Twenty-five lessons from computational neuromodulation. *Neuron* **76**, 240–56 (2012).
12. Seol, G. H. *et al.* Neuromodulators control the polarity of spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Neuron* **55**, 919–929 (2007).
13. Hasselmo, M. E. & Sarter, M. Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology* **36**, 52–73 (2011).
14. Zaborszky, L., Pang, K., Somogyi, J., Nadasdy, Z. & Kallo, I. The basal forebrain corticopetal system revisited. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **877**, 339–367 (1999).
15. Zaborszky, L., van den Pol, A. & Gyengesi, E. The Basal Forebrain Cholinergic Projection System in Mice. in *The Mouse Nervous System* (eds. Watson, C., Paxinos, G. & Puelles, L.) 684–718 (Elsevier, 2012). doi:10.1016/B978-0-12-369497-3.10028-7.
16. Saper, C. B. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. *J. Comp. Neurol.* **222**, 313–42 (1984).
17. Aguilar, D. D. & McNally, J. M. Subcortical control of the default mode network: Role of the basal forebrain and implications for neuropsychiatric disorders. *Brain Res. Bull.* **185**, 129–139 (2022).
18. Kirkwood, a, Rozas, C., Kirkwood, J., Perez, F. & Bear, M. F. Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J. Neurosci.* **19**, 1599–609 (1999).

19. Gu, Z. & Yakel, J. L. Timing-dependent septal cholinergic induction of dynamic hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* **71**, 155–65 (2011).
20. Berg, D. K. Timing is everything, even for cholinergic control. *Neuron* **71**, 6–8 (2011).
21. Kilgard, M. P. & Merzenich, M. M. Cortical Map Reorganization Enabled by Nucleus Basalis Activity. *Science (80-.)*. **279**, 1714–1718 (1998).
22. Chubykin, A. A., Roach, E. B., Bear, M. F. & Shuler, M. G. H. A cholinergic mechanism for reward timing within primary visual cortex. *Neuron* **77**, 723–35 (2013).
23. Shuler, M. G. & Bear, M. F. Reward timing in the primary visual cortex. *Science* **311**, 1606–1609 (2006).
24. Lin, S. S.-C., Brown, R. E., Hussain Shuler, M. G., Petersen, C. C. H. & Kepecs, A. Optogenetic Dissection of the Basal Forebrain Neuromodulatory Control of Cortical Activation, Plasticity, and Cognition. *J. Neurosci.* **35**, 13896–903 (2015).
25. Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M. & Sakmann, B. Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science (80-.)*. **275**, 213–215 (1997).
26. Harris, K. D., Csicsvari, J., Hirase, H., Dragoi, G. & Buzsáki, G. Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature* **424**, 552–556 (2003).
27. Shirvalkar, P. R., Rapp, P. R. & Shapiro, M. L. Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 7054–7059 (2010).
28. Wulff, P. *et al.* Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 3561–3566 (2009).
29. Fries, P. *et al.* Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron* **88**, 220–35 (2015).
30. Colgin, L. L. & Moser, E. I. Gamma Oscillations in the Hippocampus. *Physiology* **25**, 319–329 (2010).
31. Ranade, S., Hangya, B. & Kepecs, A. Multiple modes of phase locking between sniffing and whisking during active exploration. *J. Neurosci.* **33**, 8250–6 (2013).
32. Moore, J. D. *et al.* Hierarchy of orofacial rhythms revealed through whisking and breathing. *Nature* **497**, 205–210 (2013).
33. Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A. D., Ulbert, I. & Schroeder, C. E. Entrainment of Neuronal Oscillations as a Mechanism of Attentional Selection. *Science (80-.)*. **320**, 110–113 (2008).
34. Colgin, L. L. Rhythms of the hippocampal network. *Nat. Rev. Neurosci.* **17**, 239–249 (2016).
35. Yang, C., Thankachan, S., McCarley, R. W. & Brown, R. E. The menagerie of the basal forebrain: how many (neural) species are there, what do they look like, how do they behave and who talks to whom? *Curr. Opin. Neurobiol.* **44**, 159–166 (2017).
36. Manseau, F., Danik, M. & Williams, S. A functional glutamatergic neurone network in the medial septum and diagonal band area. *J. Physiol.* **566**, 865–884 (2005).

37. Freund, T. F. & Antal, M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature* **336**, 403–405 (1988).
38. Hangya, B., Borhegyi, Z., Szilagy, N., Freund, T. F. & Varga, V. GABAergic Neurons of the Medial Septum Lead the Hippocampal Network during Theta Activity. *J. Neurosci.* **29**, 8094–8102 (2009).
39. Borhegyi, Z. *et al.* Phase segregation of medial septal GABAergic neurons during hippocampal theta activity. *J. Neurosci.* **24**, 8470–8479 (2004).
40. Petsche, H., Stumpf, C. & Gogolak, G. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **14**, 202–211 (1962).
41. Kim, T. *et al.* Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112**, 3535–3540 (2015).
42. Solari, N. & Hangya, B. Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur. J. Neurosci.* **48**, 2199–2230 (2018).
43. Everitt, B. J. & Robbins, T. W. Central cholinergic systems and cognition. *Annu. Rev. Psychol.* **48**, 649–84 (1997).
44. Lin, S.-C., Brown, R. E., Hussain Shuler, M. G., Petersen, C. C. H. & Kepecs, A. Optogenetic Dissection of the Basal Forebrain Neuromodulatory Control of Cortical Activation, Plasticity, and Cognition. *J. Neurosci.* **35**, 13896–13903 (2015).
45. Wrenn, C. C. & Wiley, R. G. The behavioral functions of the cholinergic basal forebrain : lessons from 192 IgG-SAPORIN. *Int. J. Dev. Neurosci.* **16**, 595–602 (1998).
46. Ragozzino, M. E. & Kesner, R. P. The effects of muscarinic cholinergic receptor blockade in the rat anterior cingulate and Prelimbic/Infralimbic cortices on spatial working memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **69**, 241–257 (1998).
47. Hasselmo, M. E., Wyble, B. P. & Wallenstein, G. V. Encoding and retrieval of episodic memories: role of cholinergic and GABAergic modulation in the hippocampus. *Hippocampus* **6**, 693–708 (1996).
48. Damasio, A. R., Graff-Radford, N. R., Eslinger, P. J., Damasio, H. & Kassel, N. Amnesia Following Basal Forebrain Lesions. *Arch. Neurol.* **42**, 263–271 (1985).
49. Whitehouse, P. J. *et al.* Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* **215**, 1237–9 (1982).
50. Arendt, T. & Bigl, V. Alzheimer plaques and cortical cholinergic innervation. *Neuroscience* **17**, 277–9 (1986).
51. Schliebs, R. & Arendt, T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav. Brain Res.* **221**, 555–563 (2011).
52. Burk, J. . & Sarter, M. Dissociation between the attentional functions mediated via basal forebrain cholinergic and GABAergic neurons. *Neuroscience* **105**, 899–909 (2001).
53. McGaughy, J., Dalley, J. W., Morrison, C. H., Everitt, B. J. & Robbins, T. W. Selective Behavioral and Neurochemical Effects of Cholinergic Lesions Produced by Intrabasis Infusions of 192 IgG-

- Saporin on Attentional Performance in a Five-Choice Serial Reaction Time Task. *J. Neurosci.* **22**, 1905–1913 (2002).
54. Roßner, S. Cholinergic immunolesions by 192IgG-saporin—a useful tool to simulate pathogenic aspects of alzheimer’s disease. *Int. J. Dev. Neurosci.* **15**, 835–850 (1997).
 55. Muir, J. L., Page, K. J., Sirinathsinghji, D. J. S., Robbins, T. W. & Everitt, B. J. Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: Effects on learning, memory and attention. *Behav. Brain Res.* **57**, 123–131 (1993).
 56. Roland, J. J., Janke, K. L., Servatius, R. J. & Pang, K. C. H. GABAergic neurons in the medial septum-diagonal band of Broca (MSDB) are important for acquisition of the classically conditioned eyeblink response. *Brain Struct. Funct.* **219**, 1231–7 (2014).
 57. Lin, S.-C. & Nicolelis, M. a L. Neuronal ensemble bursting in the basal forebrain encodes salience irrespective of valence. *Neuron* **59**, 138–49 (2008).
 58. Avila, I. & Lin, S.-C. Motivational Salience Signal in the Basal Forebrain Is Coupled with Faster and More Precise Decision Speed. *PLoS Biol.* **12**, e1001811 (2014).
 59. Etter, G. *et al.* Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an Alzheimer’s disease mouse model. *Nat. Commun.* **10**, 1–11 (2019).
 60. Stanley, E. M., Fadel, J. R. & Mott, D. D. Interneuron loss reduces dendritic inhibition and GABA release in hippocampus of aged rats. *Neurobiol. Aging* **33**, 431.e1-431.e13 (2012).
 61. Bañuelos, C. *et al.* Cognitive Aging and the Primate Basal Forebrain Revisited: Disproportionate GABAergic Vulnerability Revealed. *J. Neurosci.* **43**, 8425–8441 (2023).
 62. Chaves-Coira, I., García-Magro, N., Zegarra-Valdivia, J., Torres-Alemán, I. & Núñez, Á. Cognitive Deficits in Aging Related to Changes in Basal Forebrain Neuronal Activity. *Cells* **12**, 1477 (2023).
 63. McKenna, J. T. *et al.* Basal Forebrain Parvalbumin Neurons Mediate Arousals from Sleep Induced by Hypercarbia or Auditory Stimuli. *Curr. Biol.* **30**, 2379-2385.e4 (2020).
 64. Király, B. *et al.* The medial septum controls hippocampal supra-theta oscillations. *Nat. Commun.* **14**, 6159 (2023).
 65. Buzsáki, G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* **33**, 325–40 (2002).
 66. Grastyán, E., Karmos, G., Vereczkey, L. & Kellényi, L. The hippocampal electrical correlates of the homeostatic regulation of motivation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **21**, 34–53 (1966).
 67. Harvey, C. D., Collman, F., Dombeck, D. A. & Tank, D. W. Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature* **461**, 941–946 (2009).
 68. Csicsvari, J., Hirase, H., Czurkó, A., Mamiya, A. & Buzsáki, G. Oscillatory Coupling of Hippocampal Pyramidal Cells and Interneurons in the Behaving Rat. *J. Neurosci.* **19**, 274–287 (1999).
 69. Klausberger, T. & Somogyi, P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science* **321**, 53–7 (2008).
 70. Hasselmo, M. E. & Stern, C. E. Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. *Neuroimage* **85**, 656–666 (2014).

71. Wikenheiser, A. M. & Redish, D. A. The balance of forward and backward hippocampal sequences shifts across behavioral states. *Hippocampus* **23**, 22–29 (2013).
72. Geisler, C., Robbe, D., Zugaro, M., Sirota, A. & Buzsáki, G. Hippocampal place cell assemblies are speed-controlled oscillators. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 8149–8154 (2007).
73. Geisler, C. *et al.* Temporal delays among place cells determine the frequency of population theta oscillations in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 7957–7962 (2010).
74. Pastalkova, E., Itskov, V., Amarasingham, A. & Buzsáki, G. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science* **321**, 1322–7 (2008).
75. Siegle, J. H. & Wilson, M. A. Enhancement of encoding and retrieval functions through theta phase-specific manipulation of hippocampus. *Elife* **3**, e03061 (2014).
76. Toth, K., Borhegyi, Z. & Freund, T. F. Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J. Neurosci.* **13**, 3712–3724 (1993).
77. Yoder, R. M. & Pang, K. C. H. Involvement of GABAergic and cholinergic medial septal neurons in hippocampal theta rhythm. *Hippocampus* **15**, 381–392 (2005).
78. Zutshi, I. *et al.* Hippocampal Neural Circuits Respond to Optogenetic Pacing of Theta Frequencies by Generating Accelerated Oscillation Frequencies. *Curr. Biol.* **28**, 1179–1188.e3 (2018).
79. Dannenberg, H. *et al.* Synergy of direct and indirect cholinergic septo-hippocampal pathways coordinates firing in hippocampal networks. *J. Neurosci.* **35**, 8394–8410 (2015).
80. Freund, T. F. GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res.* **478**, 375–381 (1989).
81. Varga, V. *et al.* The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J. Physiol.* **586**, 3893–915 (2008).
82. Hajszan, T., Alreja, M. & Leranth, C. Intrinsic vesicular glutamate transporter 2-immunoreactive input to septohippocampal parvalbumin-containing neurons: Novel glutamatergic local circuit cells. *Hippocampus* **14**, 499–509 (2004).
83. Huh, C. Y. L., Goutagny, R. & Williams, S. Glutamatergic neurons of the mouse medial septum and diagonal band of Broca synaptically drive hippocampal pyramidal cells: Relevance for hippocampal theta rhythm. *J. Neurosci.* **30**, 15951–15961 (2010).
84. Vandecasteele, M. *et al.* Optogenetic activation of septal cholinergic neurons suppresses sharp wave ripples and enhances theta oscillations in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 13535–13540 (2014).
85. Kimura, H., McGeer, P. L., Peng, F. & McGeer, E. G. Choline acetyltransferase-containing neurons in rodent brain demonstrated by immunohistochemistry. *Science* **208**, 1057–9 (1980).
86. Khakpai, F., Nasehi, M., Haeri-Rohani, A., Eidi, A. & Zarrindast, M. R. Septo-hippocampo-septal loop and memory formation. *Basic Clin. Neurosci.* **4**, 5–23 (2013).
87. Damborsky, J. C. & Yakel, J. L. Regulation of hippocamposeptal input within the medial septum/diagonal band of Broca. *Neuropharmacology* **191**, 108589 (2021).
88. Hasselmo, M. E. & Giocomo, L. M. Cholinergic modulation of cortical function. *J. Mol. Neurosci.*

- 30**, 133–5 (2006).
89. Hassani, O. K., Lee, M. G., Henny, P. & Jones, B. E. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *J. Neurosci.* **29**, 11828–40 (2009).
 90. Simon, A. P., Poindessous-Jazat, F., Dutar, P., Epelbaum, J. & Bassant, M. H. Firing properties of anatomically identified neurons in the medial septum of anesthetized and unanesthetized restrained rats. *J. Neurosci.* **26**, 9038–9046 (2006).
 91. Irle, E., Wowra, B., Kunert, H. J., Hampl, J. & Kunze, S. Memory disturbances following anterior communicating artery rupture. *Ann. Neurol.* **31**, 473–80 (1992).
 92. Colgin, L. L. *et al.* Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* **462**, 353–357 (2009).
 93. Lasztóczy, B. & Klausberger, T. Distinct gamma oscillations in the distal dendritic fields of the dentate gyrus and the CA1 area of mouse hippocampus. *Brain Struct. Funct.* **222**, 3355–3365 (2017).
 94. Schomburg, E. W. *et al.* Theta Phase Segregation of Input-Specific Gamma Patterns in Entorhinal-Hippocampal Networks. *Neuron* **84**, 470–485 (2014).
 95. Shute, C. C. D. & Lewis, P. R. Cholinesterase-Containing Systems of the Brain of the Rat. *Nature* **199**, 1160–1164 (1963).
 96. McGeer, P. L., McGeer, E. G., Singh, V. K. & Chase, W. H. Choline acetyltransferase localization in the central nervous system by immunohistochemistry. *Brain Res.* **81**, 373–9 (1974).
 97. Lehmann, J., Nagy, J. I., Atmadia, S. & Fibiger, H. C. The nucleus basalis magnocellularis: the origin of a cholinergic projection to the neocortex of the rat. *Neuroscience* **5**, 1161–74 (1980).
 98. Mesulam, M.-M., Mufson, E. J., Levey, A. I. & Wainer, B. H. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **214**, 170–197 (1983).
 99. Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B. & Lippa, A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* **217**, 408–14 (1982).
 100. Herrero, J. L. *et al.* Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. *Nature* **454**, 1110–4 (2008).
 101. Rokem, A. & Silver, M. a. Cholinergic enhancement augments magnitude and specificity of visual perceptual learning in healthy humans. *Curr. Biol.* **20**, 1723–8 (2010).
 102. Mirza, N. R. & Stolerman, I. P. The role of nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors in attention. *Psychopharmacology (Berl)*. **148**, 243–250 (2000).
 103. Levin, E. D. & Simon, B. B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)*. **138**, 217–230 (1998).
 104. Phillis, J. W. Acetylcholine Release from the Central Nervous System: A 50-Year Retrospective. *Crit. Rev. Neurobiol.* **17**, 161–217 (2005).

105. Baxter, M. G., Bucci, D. J., Gorman, L. K., Wiley, R. G. & Gallagher, M. Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats. *Behav. Neurosci.* **109**, 714–22 (1995).
106. McGaughy, J. & Sarter, M. Sustained attention performance in rats with intracortical infusions of 192 IgG-saporin-induced cortical cholinergic deafferentation: effects of physostigmine and FG 7142. *Behav. Neurosci.* **112**, 1519–25 (1998).
107. Berger-Sweeney, J. *et al.* Differential effects on spatial navigation of immunotoxin-induced cholinergic lesions of the medial septal area and nucleus basalis magnocellularis. *J. Neurosci.* **14**, 4507–4519 (1994).
108. Erickson, C. K., Graham, D. T. & U’Prichard, T. Cortical cups for collecting free acetylcholine in awake rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1**, 743–746 (1973).
109. Fournier, G. ., Semba, K. & Rasmusson, D. . Modality- and region-specific acetylcholine release in the rat neocortex. *Neuroscience* **126**, 257–262 (2004).
110. Parikh, V., Kozak, R., Martinez, V. & Sarter, M. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron* **56**, 141–54 (2007).
111. Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* **275**, 1593–1599 (1997).
112. Gritti, I. *et al.* Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. *Neuroscience* **143**, 1051–64 (2006).
113. Fenno, L., Yizhar, O. & Deisseroth, K. The development and application of optogenetics. *Annu. Rev. Neurosci.* **34**, 389–412 (2011).
114. Pinto, L. *et al.* Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. *Nat. Neurosci.* **16**, 1857–63 (2013).
115. Jing, M. *et al.* An optimized acetylcholine sensor for monitoring in vivo cholinergic activity. *Nat. Methods* **17**, 1139–1146 (2020).
116. Woolf, N. J. & Butcher, L. L. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behav. Brain Res.* **221**, 488–98 (2011).
117. Baxter, M. G. & Chiba, a a. Cognitive functions of the basal forebrain. *Curr. Opin. Neurobiol.* **9**, 178–83 (1999).
118. Gallagher, M. & Colombo, P. J. Ageing: the cholinergic hypothesis of cognitive decline. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 161–8 (1995).
119. Sarter, M. *et al.* What do phasic cholinergic signals do? *Neurobiol. Learn. Mem.* **130**, 135–141 (2016).
120. Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K. & de Lecea, L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* **450**, 420–424 (2007).
121. DeLong, M. R. *et al.* Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell

- recording studies. *Ciba Found. Symp.* **107**, 64–82 (1984).
122. Kvitsiani, D. *et al.* Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex. *Nature* **498**, 363–6 (2013).
 123. Pi, H.-J. *et al.* Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature* **503**, 521–524 (2013).
 124. Hangya, B., Pi, H.-J., Kvitsiani, D., Ranade, S. P. & Kepecs, A. From circuit motifs to computations: Mapping the behavioral repertoire of cortical interneurons. *Curr. Opin. Neurobiol.* **26**, (2014).
 125. Sviatkó, K. & Hangya, B. Monitoring the Right Collection: The Central Cholinergic Neurons as an Instructive Example. *Front. Neural Circuits* **11**, 31 (2017).
 126. Paolone, G., Angelakos, C. C., Meyer, P. J., Robinson, T. E. & Sarter, M. Cholinergic control over attention in rats prone to attribute incentive salience to reward cues. *J. Neurosci.* **33**, 8321–35 (2013).
 127. Hangya, B., Ranade, S. P., Lorenc, M. & Kepecs, A. Central Cholinergic Neurons Are Rapidly Recruited by Reinforcement Feedback. *Cell* **162**, 1155–1168 (2015).
 128. Laszlovszky, T. *et al.* Distinct synchronization, cortical coupling and behavioral function of two basal forebrain cholinergic neuron types. *Nat. Neurosci.* **23**, 992–1003 (2020).
 129. Hegedüs, P., Sviatkó, K., Király, B., Martínez-Bellver, S. & Hangya, B. Cholinergic activity reflects reward expectations and predicts behavioral responses. *iScience* **26**, 105814 (2023).
 130. Sarter, M., Parikh, V. & Howe, W. M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 383–90 (2009).
 131. Gu, Z., Lamb, P. W. & Yakel, J. L. Cholinergic Coordination of Presynaptic and Postsynaptic Activity Induces Timing-Dependent Hippocampal Synaptic Plasticity. *J. Neurosci.* **32**, 12337–12348 (2012).
 132. Cohen, J. Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B. B. & Uchida, N. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* **482**, 85–8 (2012).
 133. Yu, A. J. & Dayan, P. Acetylcholine in cortical inference. *Neural Networks* **15**, 719–730 (2002).
 134. Yu, A. J. & Dayan, P. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron* **46**, 681–92 (2005).
 135. Lottem, E., Lorincz, M. L. & Mainen, Z. F. Optogenetic Activation of Dorsal Raphe Serotonin Neurons Rapidly Inhibits Spontaneous But Not Odor-Evoked Activity in Olfactory Cortex. **36**, 7–18 (2016).
 136. Crouse, R. B. *et al.* Acetylcholine is released in the basolateral amygdala in response to predictors of reward and enhances the learning of cue-reward contingency. *Elife* **9**, 1–31 (2020).
 137. Guo, W., Robert, B. & Polley, D. B. The Cholinergic Basal Forebrain Links Auditory Stimuli with Delayed Reinforcement to Support Learning. *Neuron* **103**, 1164-1177.e6 (2019).
 138. Robert, B. *et al.* A functional topography within the cholinergic basal forebrain for encoding sensory cues and behavioral reinforcement outcomes. *Elife* **10**, 1–28 (2021).
 139. Harrison, T. C., Pinto, L., Brock, J. R. & Dan, Y. Calcium Imaging of Basal Forebrain Activity during Innate and Learned Behaviors. *Front. Neural Circuits* **10**, 1–12 (2016).

140. Xu, M. *et al.* Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat. Neurosci.* **18**, 1641–1647 (2015).
141. Hegedüs, P. *et al.* Parvalbumin-expressing basal forebrain neurons mediate learning from negative experience. *Nat. Commun.* **15**, 4768 (2024).
142. Maness, E. B. *et al.* Role of the locus coeruleus and basal forebrain in arousal and attention. *Brain Res. Bull.* **188**, 47–58 (2022).
143. Lewthwaite, R. & Wulf, G. Optimizing motivation and attention for motor performance and learning. *Curr. Opin. Psychol.* **16**, 38–42 (2017).
144. Hollerman, J. R. & Schultz, W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat. Neurosci.* **1**, 304–9 (1998).
145. Coddington, L. T. & Dudman, J. T. The timing of action determines reward prediction signals in identified midbrain dopamine neurons. *Nat. Neurosci.* **21**, 1563–1573 (2018).
146. Millett, D. Hans Berger: From Psychic Energy to the EEG. *Perspect. Biol. Med.* **44**, 522–542 (2001).
147. Engel, A. K., Fries, P. & Singer, W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**, 704–16 (2001).
148. Landau, A. N. & Fries, P. Attention Samples Stimuli Rhythmically. *Curr. Biol.* **22**, 1000–1004 (2012).
149. Mathewson, K. E., Gratton, G., Fabiani, M., Beck, D. M. & Ro, T. To See or Not to See: Prestimulus Phase Predicts Visual Awareness. *J. Neurosci.* **29**, 2725–2732 (2009).
150. Stefanics, G. *et al.* Phase Entrainment of Human Delta Oscillations Can Mediate the Effects of Expectation on Reaction Speed. *J. Neurosci.* **30**, 13578–13585 (2010).
151. Lasztóczy, B. & Klausberger, T. Layer-Specific GABAergic Control of Distinct Gamma Oscillations in the CA1 Hippocampus. *Neuron* **81**, 1126–1139 (2014).
152. Kocsis, B. *et al.* Huygens synchronization of medial septal pacemaker neurons generates hippocampal theta oscillation. *Cell Rep.* **40**, 111149 (2022).
153. Huygens, C. *Horologium Oscillatorium: sive de motu pendulorum ad horologia aptato demonstrationes geometricae.* (F. Muguet, 1673).
154. Ramirez, J. P., Fey, R. H. B., Aihara, K. & Nijmeijer, H. An improved model for the classical Huygens' experiment on synchronization of pendulum clocks. *J. Sound Vib.* **333**, 7248–7266 (2014).
155. Ramirez, J. P., Olvera, L. A., Nijmeijer, H. & Alvarez, J. The sympathy of two pendulum clocks: Beyond Huygens' observations. *Sci. Rep.* **6**, 1–16 (2016).
156. Willms, A. R., Kitanov, P. M. & Langford, W. F. Huygens' clocks revisited. *R. Soc. open Sci.* **4**, 170777 (2017).
157. Thiele, A., Herrero, J. L., Distler, C. & Hoffmann, K.-P. Contribution of cholinergic and GABAergic mechanisms to direction tuning, discriminability, response reliability, and neuronal rate correlations in macaque middle temporal area. *J. Neurosci.* **32**, 16602–15 (2012).
158. Disney, A. A., Aoki, C. & Hawken, M. J. Gain modulation by nicotine in macaque v1. *Neuron* **56**,

- 701–13 (2007).
159. Buzsáki, G., Gage, F. H., Czopf, J. & Björklund, A. Restoration of rhythmic slow activity (θ) in the subcortically denervated hippocampus by fetal CNS transplants. *Brain Res.* **400**, 334–347 (1987).
 160. Hangya, B. & Varga, V. Editorial: The medial septum as a smart clock: New aspects of its function beyond pacemaking. *Front. Neural Circuits* **16**, (2023).
 161. Lopes-dos-Santos, V. *et al.* Parsing Hippocampal Theta Oscillations by Nested Spectral Components during Spatial Exploration and Memory-Guided Behavior. *Neuron* **100**, 940-952.e7 (2018).
 162. Zaborszky, L. *et al.* Neurons in the Basal Forebrain Project to the Cortex in a Complex Topographic Organization that Reflects Corticocortical Connectivity Patterns: An Experimental Study Based on Retrograde Tracing and 3D Reconstruction. *Cereb. Cortex* **25**, 118–137 (2015).
 163. Gielow, M. R. & Zaborszky, L. The Input-Output Relationship of the Cholinergic Basal Forebrain. *Cell Rep.* **18**, 1817–1830 (2017).