

Freund Tamás

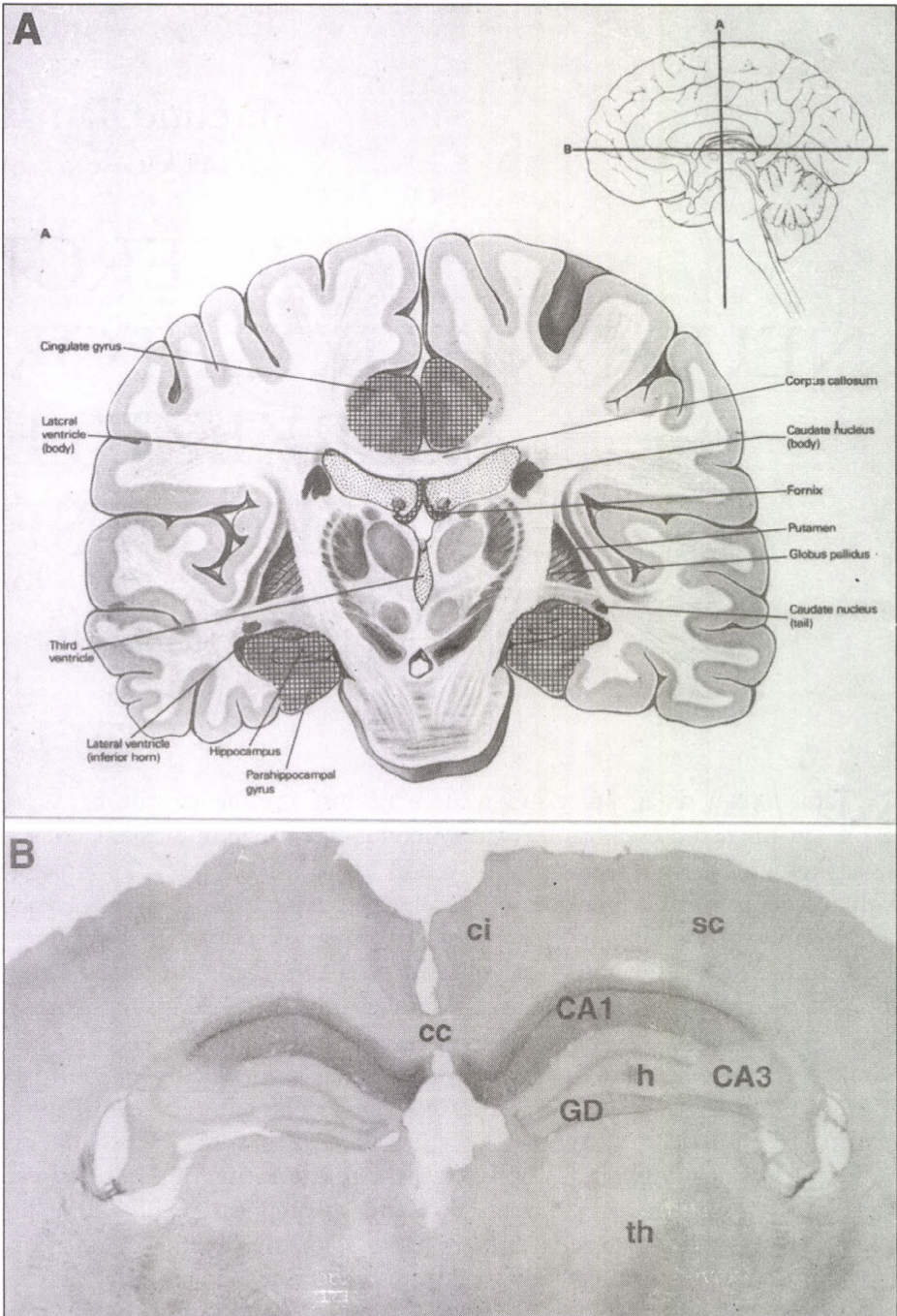
az MTA levelező tagja

AGYKÉRGI NEURONHÁLÓZATOK SZERKEZETE ÉS MŰKÖDÉSE

Elhangzott 1998. szeptember 16-án

Napjainkban, az agykutatás évtizedében szinte szállóigévé vált, hogy „az agy megismerése korunk legnagyobb kihívása”. Ez különösképpen igaz az agykéregre, mely a legmagasabb rendű idegi működések központja. Itt zajlik például a tudatos érzékeléssel, cselekvéssel, tanulással, memóriával kapcsolatos folyamatok többsége. *Vajon megismerhető-e maga a megismerést végző szerkezet, az agykéreg?* Ez egy megválaszolhatatlannak tűnő, örök filozófiai kérdés, melyet én nem a filozófiai, hanem a kísérletes biológiai oldalról fogok megközelíteni. Az alábbiakban szeretném egy-két jelentősen leegyszerűsített példán keresztül érzékeltetni, hogy az agykérgi működések kutatójának feladata közel sem reménytelen, de azért a „korunk legnagyobb kihívása” megállapítás jogosnak mondható.

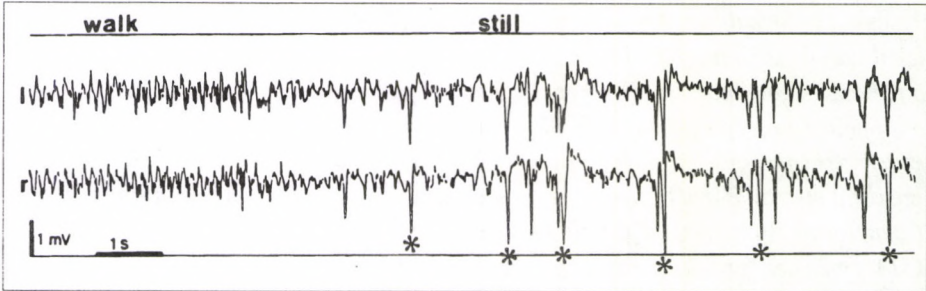
Térjünk rá egy konkrét példára! Munkacsoportom már több mint tíz éve foglalkozik az agykéreg egy specializált régiója, a hippocampus funkcionális felépítésével (1. ábra). A tanulási és memória-folyamatokban kulcsszerepet játszó hippocampus egy ősi agykérgi struktúra, mely az agykéreg minden érző és asszociációs területével közvetett reciprok kapcsolatban áll az entorhinális kér-



- ⇐ 1. ábra. A) Sematikus rajz a humán agykéreg régióiról, amelyen a hippocampus lokalizációja is jól megfigyelhető a ventralis temporalis lebenyben. A jobb felső inzert a metszési síkot ábrázolja. B) Frontális metszet patkány előagyból, amelyen a hippocampus egyes régiói jól elkülöníthetők. A CA1 régió fekete színéért egy ezüstözési eljárás felelős, mely pusztuló sejteket fest. Ebben az esetben a CA1 régió szelektív pusztulását 10 perces ischaemia okozta. Rövidítések: CA1–3, a hippocampus (azaz cornu Ammonis, vagy Ammon-szarv) régiói Lorente de No nyomán; GD, gyrus dentatus; h, hilus; sc, somatosensoros kéreg; ci, cingulate cortex; cc, corpus callosum; th, thalamus

gen keresztül. Valamennyi érzékszervből származó információ eljut ide, majd itt társítódnak egymással, átalakulnak hosszú idejű tárolásra alkalmas formába, és végül visszajutnak a neocortexbe. A memória tárolását tehát hosszú távon nem a hippocampus végzi, hanem az agykéreg egyéb specifikus régiói. A hippocampus feladata a memórianyomok beégetése és az egyes érzékszervi információk társítása. A társítás pedig elsősorban térinformációhoz történik. John O'Keefe és munkatársai (összefoglalóként lásd O'Keefe és Nadel, 1978) már az 1970-es évek végén felfedezték, hogy a hippocampusban ún. „place”-sejtek vannak (ezt az elnevezést jobb híján térsejtként fordítottuk magyarrá). Ez azt jelenti, hogy ezek a sejtek, melyek a hippocampus neuronjainak többségét teszik ki, csak akkor sülnek ki, ha az állat a térnek egy bizonyos, az adott sejtre specifikus pontján tartózkodik. Így minden sejtnek megvan a maga tere az állat rendelkezésére álló mozgástéren belül, ahol aktivitása sokszorososa az ún. háttérkiszüléseknek. Ezekben a „térmező”-szelektív sejteken keresztül a hippocampus egy ún. kognitív térképet épít ki és tárol a külvilágról. Ezekhez a térképpontokhoz (az egyedi térsejtek vagy adott kombinációik aktivitásához) asszociálja aztán az egyéb érzékszervi információkat, például a szag- és látási ingereket táplálékkeresés során.

Régóta ismert, hogy a hippocampus két jellegzetes, viselkedésfüggő aktivitásmintázatot generál, melyeket a legdurvább EEG-elektrodákkal is el lehet vezetni (2. ábra). Az egyik egy 4–8 Hz-es, azaz théta-frekvenciájú, ritmikus aktivitás, oszcilláció, mely kizárólag explorációs viselkedés, a környezet felderítése során figyelhető meg. A másik egy nagy frekvenciájú, irreguláris aktivitás, nagy amplitúdójú „éles hullámokkal” tűzdelve, amely éber nyugalmi állapotban, táplálkozás és lassú hullámú alvás során jelenik meg a hippocampális EEG-n (Buzsáki, 1986; 1989; Buzsáki et al., 1983). Ha théta-aktivitás során egy hippocampális idegsejtből elektromos jeleket vezetünk el intracellulárisan, akkor csupán néhány millivoltos potenciáloszcillációt mérhetünk. Ez azonban kis amplitúdója ellenére megjelenik egy durva agyfelszíni EEG-elektrodán is, ami azzal

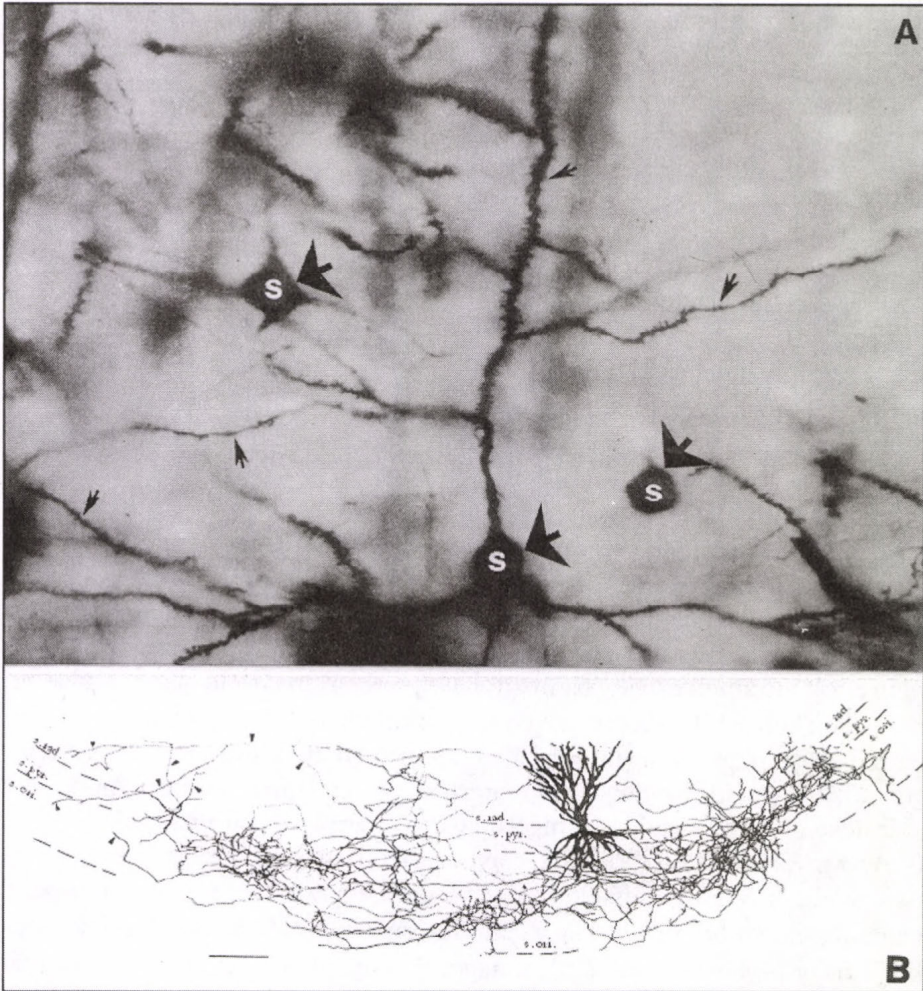


2. ábra. Viselkedésfüggő elektromos aktivitás-mintázatok (EEG-mintázatok) a hippocampusból. Exploráció során (és paradox alvás alatt) 4-8 Hz-es ritmikus oszcilláció, azaz théta-aktivitás jellemzi a hippocampális EEG-t, míg éber nyugalmi állapotban és lassú hullámú alvás során nagy frekvenciájú, kis amplitúdójú irreguláris aktivitás figyelhető meg, melyre jellemző a számos éles (vagy meredek) hullám (Sharp Wave: SPW) megjelenése (néhányik csillaggal jelölve). Ez utóbbiak a CA3 régió piramisestjei szinkron kisüléseinek eredményei. (Buzsáki György ábrája)

magyarázható, hogy ez a potenciál-ingadozás minden sejtben teljesen egyszerre történik, működésük szinkronizált. Buzsáki György ma már széles körben elfogadott elmélete szerint (Buzsáki, 1989) ez a két EEG-mintázat a memóriarögzítés két különböző fázisának feleltethető meg: a théta a memóriakonzolidációnak, míg az éles hullámú fázis a memóriakonszolidációnak. Az éles hullámok nagyszámú piramisest szinkron kisülésének eredményei, melyek során egy-egy rövid explorációs fázis információtartalmának beégetése történik. Ez a szinkron kisüléssorozat lenne a kiváltója annak a tartós szinaptikus megerősödésnek, amit a tanulási és memóriafolyamatok sejt szintű alapmechanizmusának tartanak. Ezen viselkedésfüggést mutató EEG-mintázatoknak a generálódási mechanizmusát és funkcióit csak akkor érthetjük meg, ha feltárjuk az őket létrehozó egyedi sejtek és elemi sejtálózatok anatómiai-fiziológiai tulajdonságait és kapcsolódási törvényszerűségeiket. Induljunk ki az elemi építőkövekből az egyedi idegsejtekből, és az egyes típusaik közötti specifikus interakciókból!

Sejttípusok és interakcióik jellegzetességei a hippocampusban

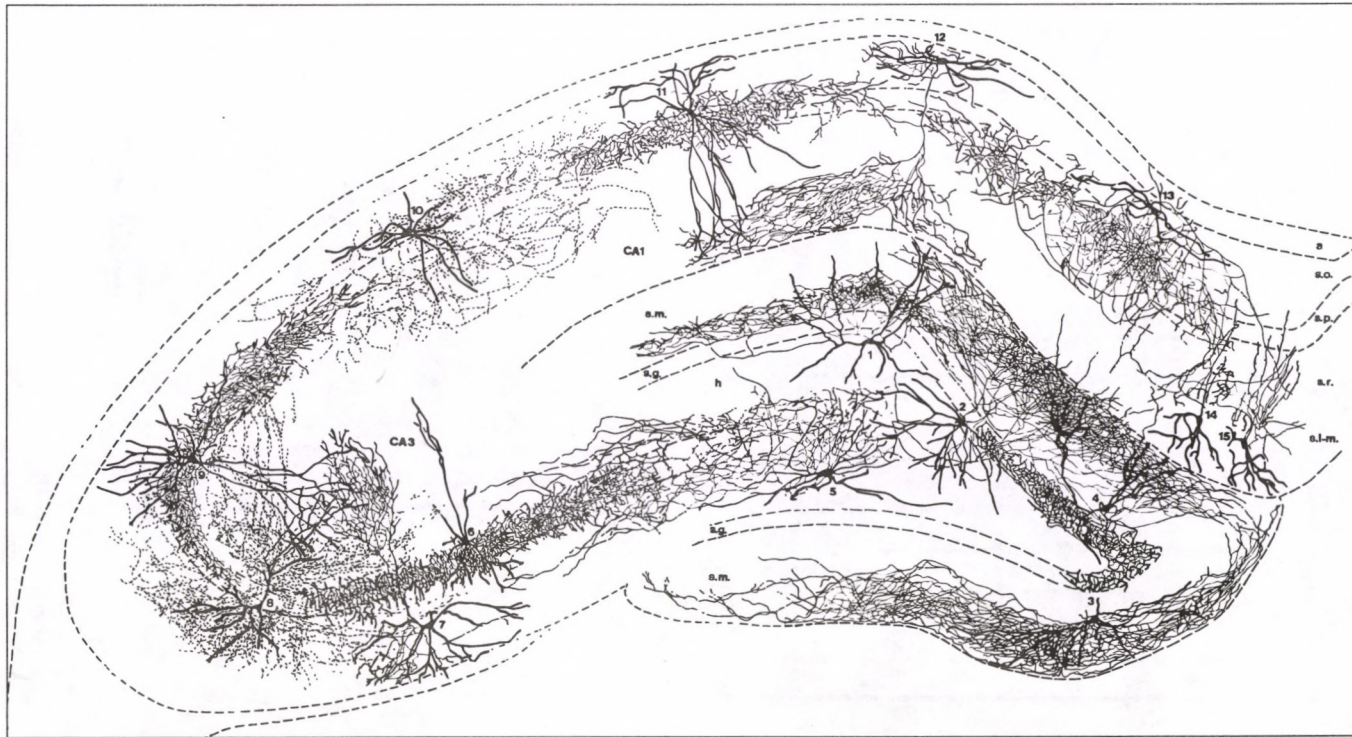
Az idegrendszeri jelfeldolgozás egységei az idegsejtek, melyek morfológiája rendkívül változatos. Abban azonban megegyeznek, hogy szinte valamennyi idegsejt rendelkezik egy sejttesttel, egy dendritfával és egy axonfával (3. ábra). A dendritfa tulajdonképpen a sejt jelfelfogó berendezése, melyre a jelek szin-



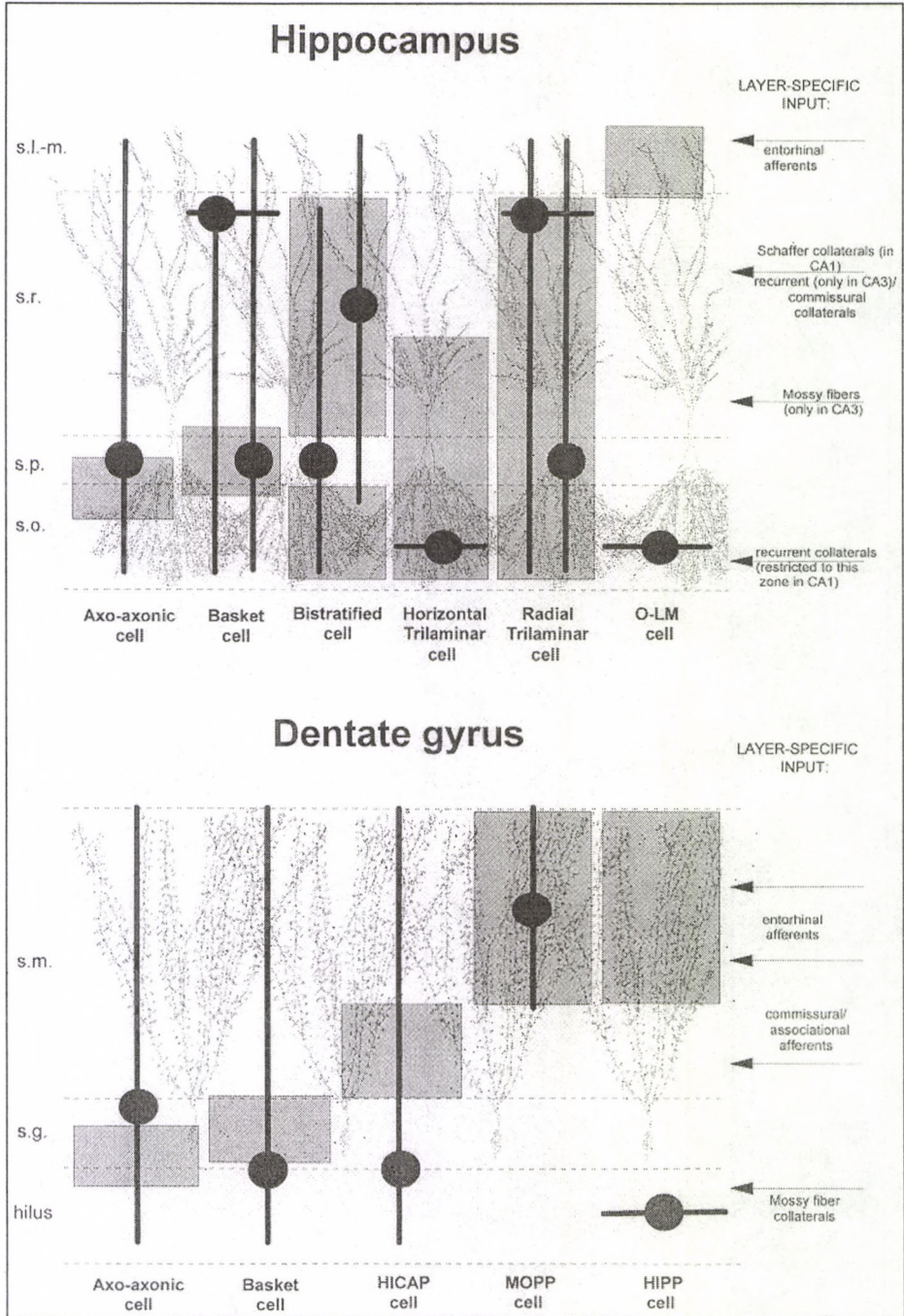
3. ábra. A) Fénymikroszkópos kép az agykéreg valamennyi régióját felépítő fősejtekről, azaz piramis sejtekről (nagy nyilak). A felvétel egy Golgi-impregnált 80 μ m vastag metszetről készült, melyen a festett sejtek szómája (s) és dendritjei (kis nyilak) feketén tűnnek fel. B) Egy intracellulárisan töltött hippocampális piramis sejt rekonstrukciója teljes axon- és dendritfájával. A szómából eredő számos vastagabb nyúlvány jelzi a dendriteket, míg a teljes hippocampust behálózó vékonyabb nyúlványrendszer az axonarborizáció. Ez az egyetlen piramis sejt több mint 15 000 axonterminálissal rendelkezik, ami azt jelenti, hogy legalább ennyi szinaptikus kapcsolatot létesít további idegsejteken. (Sík et al., 1993). Rövidítések (a hippocampus rétegei): s. rad, stratum radiatum; s. pyr, stratum pyramidale; s. ori, stratum oriens

napszisok közvetítette impulzusok formájában érkeznek. Ezek a szinapszisok lehetnek serkentők vagy gátlók, az ingerület-átvivő anyag és receptorának típusától függően. Az axon jeltovábbításra specializálódott struktúra, melyen az akciós potenciál végigszalad, és a végződésekből felszabadított ingerület-átvivő anyag (transzmitter) révén továbbítja a jelet a neuronlánc következő neuronjaira. A sejttest (szoma) a sejt anyagcsereközpontja, de emellett van egy másik rendkívül jelentős funkciója is. Az axon kezdeti szakaszával (iniciális szegmentum) együtt felelős a nátriumfüggő akciós potenciálok, azaz a jel generálásáért. Tulajdonképpen itt dől el, a serkentő és a gátló impulzusok összegzése után, hogy egy adott beérkező jelkombinációra miként válaszol a sejt, azaz milyen jeleket küld tovább. Ez a régió, amit periszomatikus (sejttest körüli) régióknak nevezünk, tehát egyfajta integrációs központja is a sejtnek. A szoma kis felszíne miatt csak minimálisan vesz részt az impulzusok fogadásában, ezek is elsősorban gátló hatásúak.

Helyezzük be idealizált idegsejteinket a hippocampus idegsejthálózatába. Már Ramón y Cajalnak a századfordulón készült munkáiból ismert (Ramón y Cajal, 1911), hogy az agykérgi neuronok többségét piramis sejtek alkotják (3. ábra). Ezek a sejtek serkentők, ingerület-átvivő anyaguk a glutaminsav, és a jeleket az adott kéregterületen kívülre továbbítják, tehát vetítő, azaz projekciós neuronok. Rendelkeznek azonban helyi, visszakanyarodó axonágakkal is, melyeken keresztül elsősorban egymást serkentik. Nyúlványrendszerükre jellemző egy vastag csúcsi (ún. apikális) dendrit, amely szinte valamennyi rétegen áthalad. Az idegsejtek egy kéregterületenként változó gyakoriságú kisebb százaléka (10–35%) gátlósejt, ingerület-átvivő anyaguk gamma-amino-vajsav (GABA). Axon- és dendritfájuk helyi elágazódású, ezek a sejtek tehát interneuronok. Míg a piramis sejtek morfológiája egy adott kéregterületen belül nagymértékben hasonló, addig a gátló interneuronok formagazdagsága rendkívül nagy (4. ábra), mint azt Szentágothai János korai agykéregkérdésében már érzékeltette (Szentágothai, 1962; Szentágothai és Arbib, 1974). A különböző formák működésbeli heterogenitásra utalnak, de vajon milyen feladatokra specializálódtak ezek az interneuronok? Egy kivételtől eltekintve, melyre az alábbiakban még kitérek, valamennyi interneuron-típus elsősorban piramis sejteket idegez be, azok nagy populációinak együttes gátlására képes. A legszembetűnőbb különbség köztük abban van, hogy axonjaik a piramis sejtek más-más részein végződnek (szinaptizálnak), tehát ezen sejtrészek működésének specifikus szabályozására lehetnek képesek. Egy nagy csoportjuk a piramis sejtek periszomatikus régiójának beidegzésére specializálódott, ahol a nátriumfüggő akciós potenciáloknak, azaz a sejt kimeneti jelének a generálása történik. Egy hasonló nagy interneuron-populáció a piramis sejtek dendritfáján



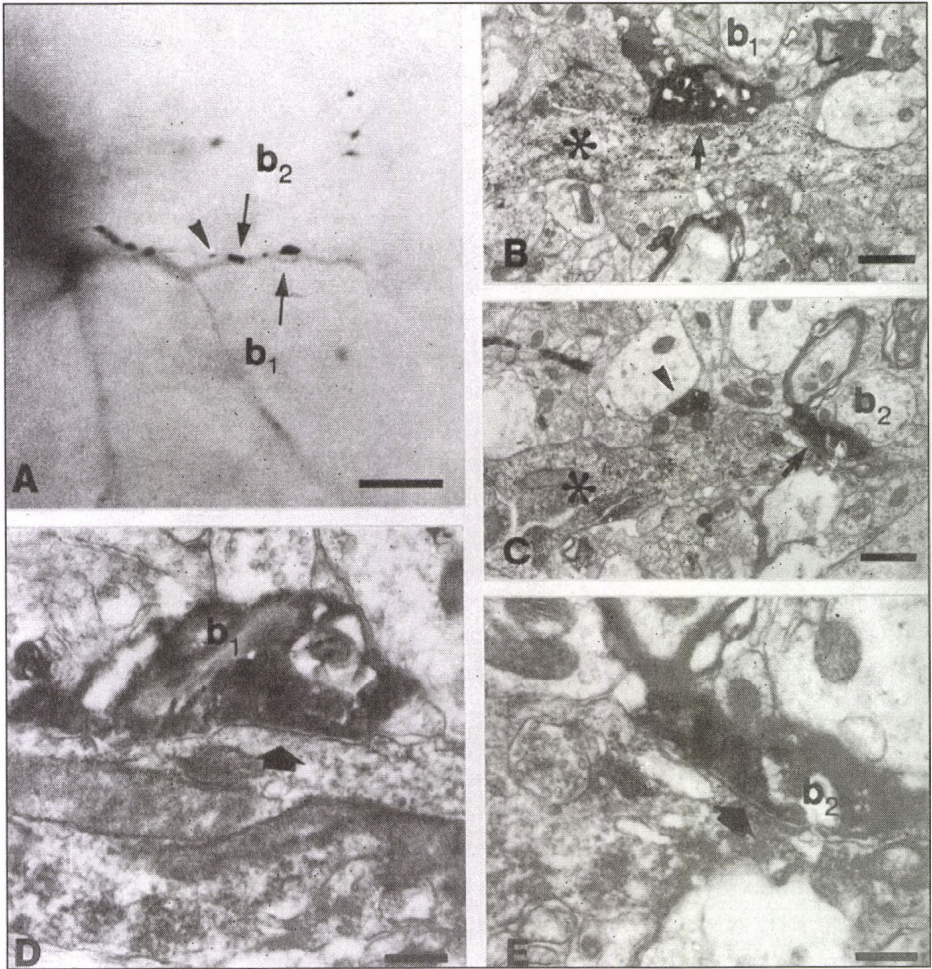
4. ábra. A hippocampus különböző gátló interneuron-típusainak rekonstrukciói axon- és dendritfával. Az axonok réteg szerinti végződési mintázata alapján megállapítható, hogy az adott típus a piramisisejtek dendritfáját, vagy szoma körüli (periszomatikus) régióját idegzi be. Ennek alapján például a 4, 6, 9, 11-es sejtek periszomatikus gátlósejtek (kosár- és axo-axonikus interneuronok), míg az 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 13-as sejtek a dendritikus gátlósejtek egy-egy típusát képviselik. A 14. és 15-ös sejtek más interneuronok beidegzésére specializált típusok (Freund és Buzsáki, 1996)



⇐ 5. ábra. A hippocampus gátlósejtjeinek funkcionális klasszifikációja axonjuk végződési stratégiája alapján. A 4. ábra sejtípusainak sematizált illusztrációja, a háttérben pontozottan a piramis-sejteket, illetve a gyrus dentatus fősejtjeit, a szemcsesejteket ábrázoltuk, jelezve a sejttestjeik és dendritfáik rétegszerinti eloszlását. Az ábra jobb szélén az egyes rétegekben specifikusan végződő afferenseket, bal szélén a rétegek neveit tüntettük fel. A periszomatikus gátlósejtek két csoportot alkotnak, az axo-axonikus és kosáresejteket. Az előbbi a piramis-sejtek axon kezdeti szakaszát, az utóbbi a sejttestét és proximális dendritjeit idegzi be szelektíven. A dendritikus gátlósejtek csoportjai aszerint különíthetők el, hogy a piramis- vagy szemcsesejtek melyik fő bemenetével végződnek azonos rétegben a dendritfán, azaz mely afferens hatékonyságát, plaszticitását szabályozzák

végződik, melyről megállapítottuk, hogy a jelfelfogásban van szerepe. Ezeket a markáns különbségeket a hippocampális kéregben lehet legjobban nyomon követni, hiszen itt a piramis-sejtek szomái és dendritfái külön réteget alkotnak, így az adott interneuron axonjának réteg szerinti eloszlása már megadja, hogy a piramis-sejt mely doménjét idegzi be (5. ábra).

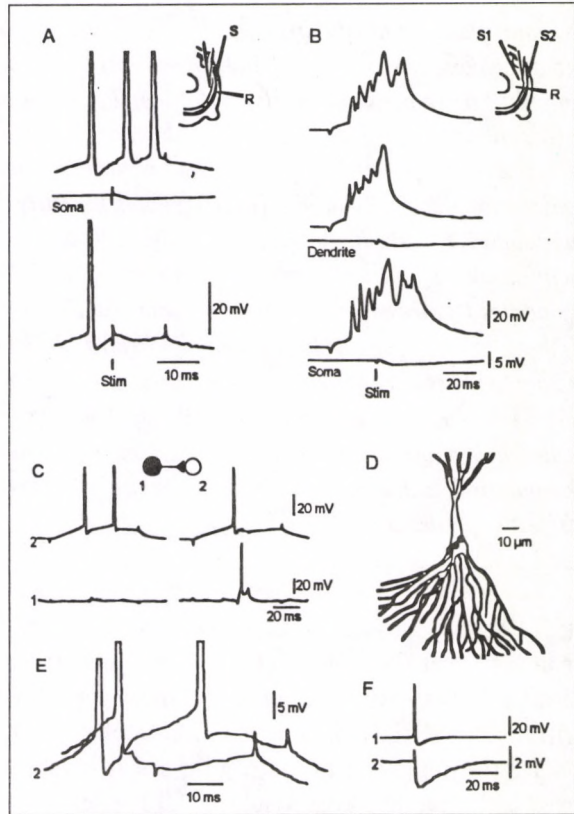
A két fő gátlóinterneuron-csoport közötti funkcionális különbség ezek szerint a dendritfa és a sejttest közötti funkcionális különbségből közvetlenül adódik, aminek leglényegesebb elemei a következők: a dendritfában lokalizált az idegrendszer egyik alapvető sajátosságával, a tanulással, memóriával kapcsolatos folyamatok többsége. A memória sejt szintű modelljeiben a kulcsfolyamat a serkentő szinapszisok szelektív megerősödése (Long Term Potentiation vagy LTP, lásd Bliss és Lomo, 1973), illetve gyengülése (Long Term Depression vagy LTD), amelyeket együttesen szinaptikus plaszticitásnak nevezünk. Bármilyen szinaptikus plaszticitási folyamatnak előfeltétele a sejten belüli szabad kalciumszint átmeneti megemelkedése, melynek két fő útja ismert: a serkentő aminosav transzmitter, a glutamát feszültségfüggő (NMDA típusú) receptorának aktiválása vagy feszültségfüggő kalciumcsatornák nyitása. Mindkét folyamat elsősorban a dendritfára jellemző, mely egyben a serkentő, glutamáterg szinapszisok végződési területe is. Ezzel ellentétben a periszomatikus régió glutamáterg szinapszisokat nem kap, a szinaptikus plaszticitási folyamatokban ilyen módon nem vesz részt, viszont a nátriumfüggő akciós potenciálok, melyek a sejt kimeneti jeleit adják, itt generálódnak. Adódik tehát a hipotézis, hogy a dendritikus gátlást végző interneuronok a piramis-sejtek bemenetét, annak plaszticitását regulálják, míg a periszomatikus gátlásért felelős interneuronok a piramis-sejtek (és egyben az adott agykéreg régió) kimeneti jeleit szabályozzák (6–8. ábrák). Piramis-sejtek szomájából, illetve dendritjéből történő intracelluláris elvezetéssel és az ide futó gátlórostok vagy az itt végződő gátló interneuronok szelektív ingerlésével sikerült hipotézisünket igazolni (Miles et al., 1996). Hasonló páros intracelluláris



6. ábra. Fénymikroszkópos felvétel egy a 8. ábrán látható páros elvezetés és töltés sejtjeiről. A preszinaptikus gátlósejt kosáresejt volt, melynek axonja végigkúszik a posztzinaptikus piramissejt egyik basalis dendritjének proximalis szakaszán, számos varikozitást adva. Ezek közül a b_1 -es és b_2 -es végződés korrelált elektronmikroszkópos képét láthatjuk a B, D, illetve C, E ábrákon, melyek jól mutatják, hogy a terminálisok a gátlósejtekre jellemző szimmetrikus szinapszist adnak a jelzett piramissejt dendritjére. (Miles et al, 1996)

elvezetéssel és ezt követő fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy a gátlósejteket a piramissejtek képesek akár egyetlen szinapszison keresztül is aktiválni, és egyetlen gátlósejtre több ezer piramissejt ad beideg-zést, zömmel egyszeres szinapszisok közvetítésével (Gulyás et al., 1993).

7. ábra. A periszomatikus és dendritikus gátlósejtek közötti funkcionális különbségek demonstrációja páros intracelluláris elvezetéssel. A) Piramisest szomájából történő elvezetéssel és a periszomatikus régióba futó gátlórostok szelektív ingerlésével bizonyítható, hogy ez utóbbi gátlástípus a piramisestekben kiváltott repetitív tüzelést gátolja (felső elvezetés gátlás nélkül: 3 akciós potenciál; alsó elvezetés gátlással: 1 akciós potenciál) B) Piramisest dendritjéből történő elvezetéssel és a dendritikus régióba futó gátlórostok szelektív ingerlésével bizonyítható, hogy ez a gátlástípus a piramisestek dendritjében generált Ca^{2+} -függő elektrogenézist, a Ca -mediált akciós potenciálok keletkezését gátolja, ezen keresztül szabályozza a szinaptikus bemenetek plaszticitását és hatékonyságát. C) Egyetlen gátlósejt (1-es elvezetés) egyetlen akciós potenciálja is képes a piramisest (2-es elvezetés) repetitív tüzelését gátolni, a két kisüléssel a másodikat abortálni (részleteiben lásd az E ábrán). Feltöltés után a gátlósejt kosársejtné bizonyult, mely 3 szomatikus szinapszist létesített a piramisestben (D). F) A kosársejt (1) kisülése hiperpolarizálja a piramisest (2) membránpotenciálját 2 mV-tal. (Miles et al., 1996)



Eredményeinkből következik, hogy a gátlás rendkívül hatékony, egyetlen kosársejt egyetlen kisülése is leállíthatja nagy piramisest-populációk tüzelését. Ugyanakkor a gátlósejtek aktiválása a piramisestek által ugyancsak rendkívül effektív, néhány piramisest szinkron kisülése már elégséges ahhoz, hogy poszt-szinaptikus interneuronjaik többsége aktiválódjék a hippocampus csaknem teljes területén.

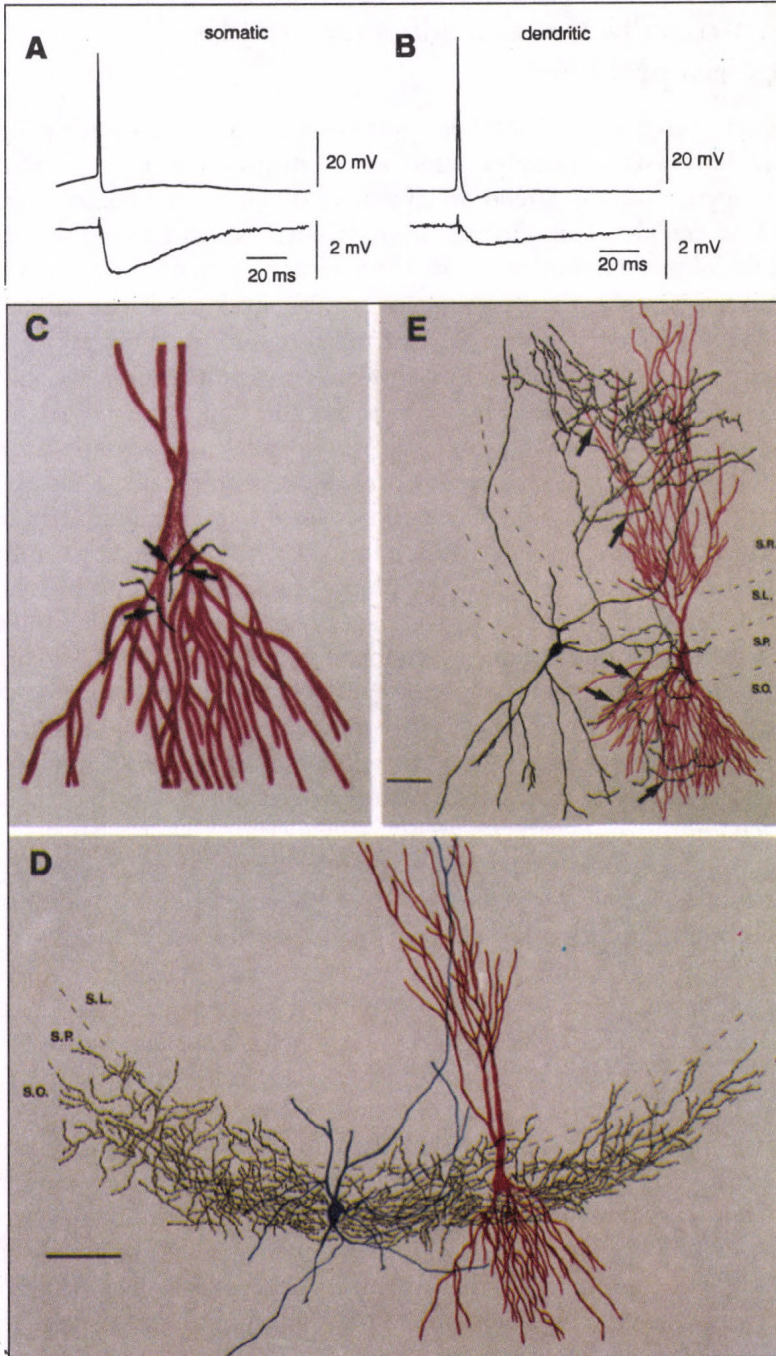
Ilyen körülmények között nehéz elképzelni, hogy a neuronhálózatban tanulási folyamatok játszódjanak le. A szinaptikus erősség tartós fokozódásához

8. ábra. Páros intracelluláris elvezetések és sejtrekonstrukciók monoszínaptikusan össze- \Rightarrow kötött gátlósejt-piramissejt párokból in vitro hippocampus-szeletekben. A preszínaptikus sejtek periszomatikus (A, C, D), illetve dendritikus (B, E) gátlósejtek, a posztszínaptikus sejtek piramisettek. A gátlósejtekben kiváltott akciós potenciál (A és B felső elvezetés) a posztszínaptikus piramisettekben membrán-hiperpolarizációt (gátló posztszínaptikus potenciált, IPSP) váltott ki, melynek amplitúdója, időbeli lefutása, variabilitása mérhető. A sejt párok feltöltésével azonosíthatók az interakcióban részt vett sejt típusok, valamint a posztszínaptikus potenciál kiváltásáért felelős szinapszisok száma és pontos lokalizációja is meghatározható. Az A ábrán látható interakcióért a D ábrán látható kosáresejt (dendritfa kék, axonja fekete) a felelős, amely három kontaktust (nyilak a C ábrán) létesített a posztszínaptikus piramisettet (piros) sejttestjén és proximális dendritjén. A B ábrán látható gátló potenciált egy dendritikus gátlósejt hozta létre (E ábra, kék sejt, fekete axonnal), mely 5 kontaktust létesített a piramisett dendritfáján (nyilak). A kontaktusok szinapszis voltának igazolása elektronmikroszkópos úton történik, lásd 6. ábra. (Miles et al., 1996)

(LTP) szükséges két körülmény is gátolt lenne: 1) a nagy sejtpopulációk szinkron kisülését (beégetés) lehetővé tevő rekurrens kollaterálisok általi serkentés, amit a visszacsatolásos periszomatikus gátlás hatástalanít, valamint 2) a dendritikus depolarizáció, amit az előrecsatolásos dendritikus gátlás vétőzna meg.

Jól tudjuk azonban, hogy a hippocampusban tartós szinaptikus erősségváltozás könnyedén kiváltható, az LTP jelenségét itt fedezte fel Bliss és Lomo (1973), és azóta is a hippocampus az LTP-mechanizmusok kutatóinak legkedveltebb agyterülete. A paradoxon megoldásának kulcsa a gátlás szinkronizáltóságában és pontos időzítésében rejlik. Ennek megvalósítására jelenleg két mechanizmust ismerünk, melyek más-más frekvencián szinkronizálják a gátlást, és különböző funkcióval rendelkeznek.

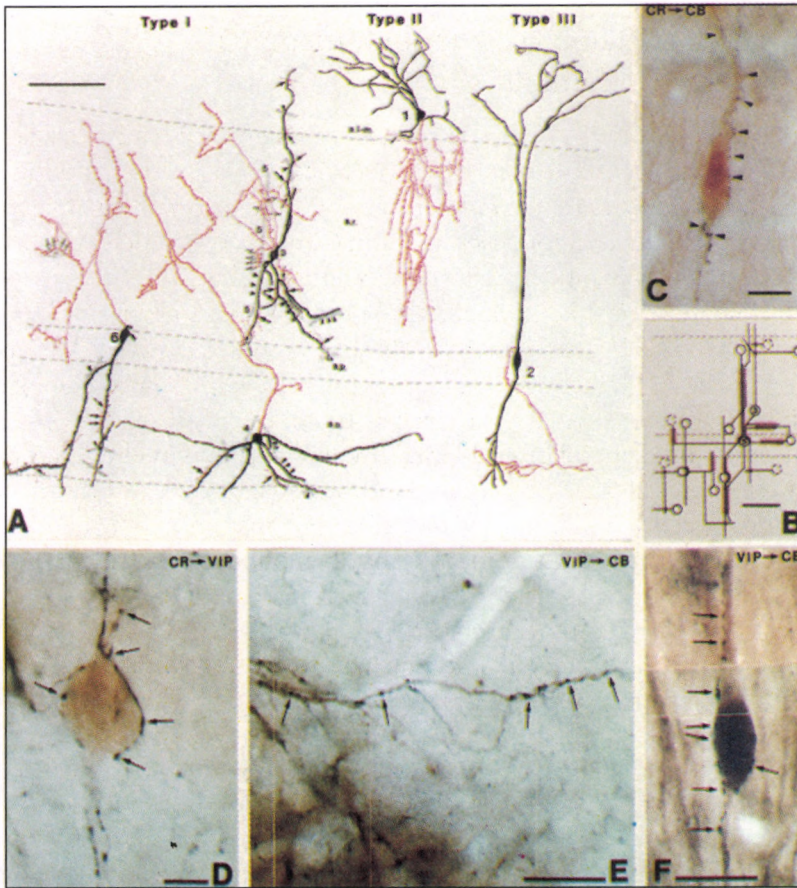
Az egyik mechanizmus olyan gátlósejtek működésén alapszik, melyek nem piramisetteket, hanem kizárólag más gátlósejteket idegeznek be. Így azok kisüléseit akár 40–100 Hz-es frekvenciával is képesek lehetnek szinkronizálni, ami magyarázná, hogy az egymástól térben távol elhelyezkedő piramisettek működése is 40–100 Hz-en szinkronizálódik (gamma-oszcilláció). A legújabb elképzelések szerint ez a teljes agykéregfelszínen szinkronitást mutató gamma-oszcilláció lenne a tudatos érzékelés neuronhálózati alapja (Gray et al., 1989). A szinkronizáció másik mechanizmusa hippocampuson kívüli, kéreg alatti eredetű, és a théta-frekvenciájú szinkronizációért felelős. A következő két fejezetben a gamma- és a théta-oszcillációk keletkezési mechanizmusairól és feltételezett funkcióiról lesz szó.



Gamma-oszcillációk, azaz időbeli megoldás a kapcsolási problémára

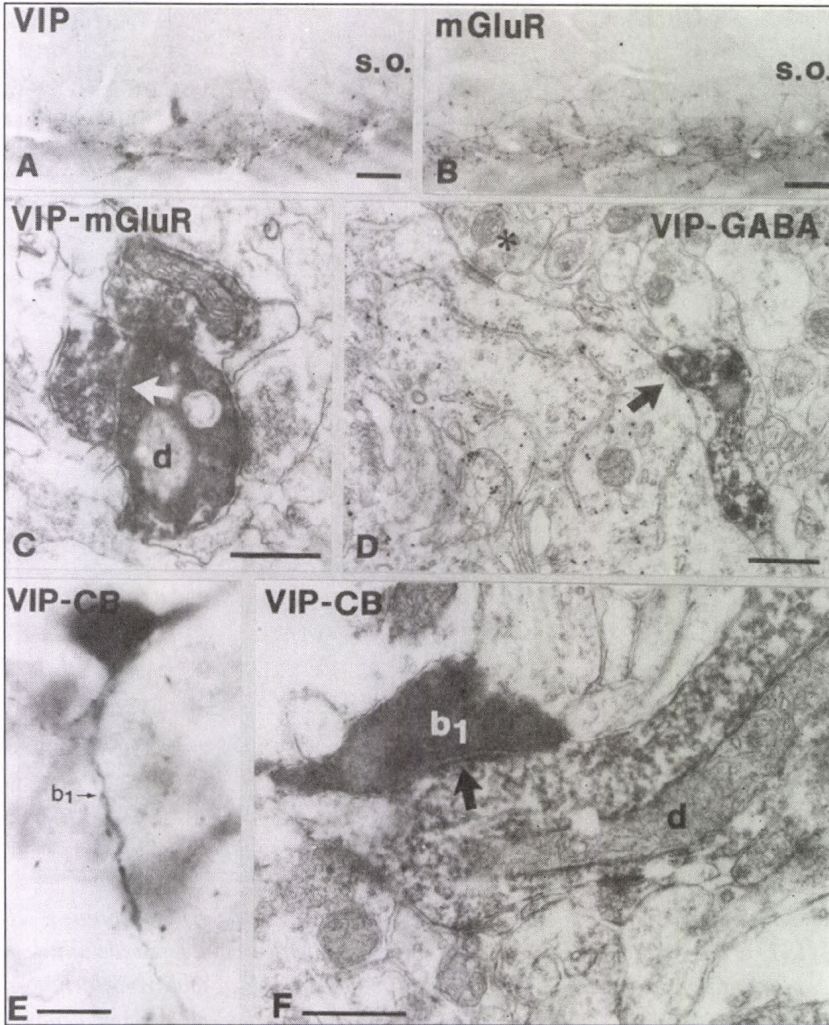
Már régóta ismert, hogy a látott kép egyes komponensei, úgymint a szélek orientációja, kontrasztja, mozgása, színe, az elsődleges látókéreg különböző al régióiba, egymással nem átfedő oszlopaiba vetülnek, és ott okoznak ingerületet. Ezek az érzékletkomponensek aztán más-más kéregterületekre kerülnek további feldolgozásra, mintegy eltávolodva térben egymástól. Az egyes objektumokról nyert kép így komponenseire bomlik. Ezek az elemi érzékletkomponensek nyilvánvalóan számos objektumban hasonlóak, a tárgyak egyediségét éppen az egyes általános komponensek adott egyedi kombinációi biztosítják. Hogyan áll végül össze ez a részeire bontott kép egy egységes perceptummá, ez az ún. kapcsolási probléma. A korai, általánosan elterjedt nézetek szerint léteznének magasabb rendű asszociációs kérgi mezők, ahová például valamennyi specifikus látómező vetítene, és még magasabb rendűnek tekinthető multimodális asszociációs mezők, ahol a különböző érzékszervi információk lennének összekapcsolhatóak. Ez a hipotézis a kapcsolási problémára térbeli megoldást kínál, amit úgy lehetne legegyszerűbben elképzelni, mintha az agyban egy ernyőre vetítenénk a különböző érzékszervi információtartalmú képeket, több vetítógéppel egyszerre. Az agyban jelen ismereteink szerint azonban nincs ilyen ernyő. Hogyan lehetne másként összehozni az érzékletkomponenseket? Ha térben nem, akkor időben. A ma legelfogadottabb hipotézis (Gray et al., 1989) azon alapszik, hogy az egy adott pillanatban specifikus információt hordozó agykérgi idegsejtek, legyenek azok a kéreg bármely pontján, szinkron sülnek ki. Valamennyi kéregterületen megfigyelhető egy 40 Hz-es oszcilláció, amely a sejtek kisülését milliszekundumos pontossággal képes szinkronizálni. Ennek a teljes agykérgi felszínen megvalósuló, hihetetlen precizitású szinkronizációnak, összerendezésnek a keletkezési mechanizmusa azonban még vitatott kérdés. Egyelőre csak hipotézisekkel rendelkezünk, amelyek közül az egyik saját eredményeinken alapszik.

Sikerült az agykéregben egy eddig ismeretlen gátló-sejttypust megfigyelni, melynek posztszinaptikus célelemei – ellentétben a többi gátló interneuronnal – nem piramis sejtek voltak, hanem kizárólag más interneuronok (9., 10. ábrák; Acsády et al., 1996 a, b; Gulyás et al., 1996). Ezek a calretinin-(CR), illetve vasoactiv intestinal polypeptid- (VIP) tartalmú GABAerg sejtek egy további különleges tulajdonsága, hogy egymással többszörös dendrodendritikus és axo-dendritikus kapcsolatokat is képeznek. Ezen kapcsolatok révén egymáshoz viszonyított aktivitásuk szinkronizálódik, és így posztszinaptikus sejtjeiket – melyek piramis sejteteket gátló nagy interneuron-populá-



9. ábra. Más interneuronok beidegzésére specializálódott gátlósejtek. A) Calretinin- (CR) tartalmú (IS1) és VIP-tartalmú (IS2 és IS3) GABAerg interneuronok rajza (dendritiek feketével, axonok pirossal rajzolva). A CR-tartalmú sejtek egymással többszörös dendro-dendritikus (nyílhegyek jelzik a kapcsolatokat a szaggatott vonalakkal ábrázolt dendritekkel, melyek más CR-pozitív sejtekhez tartoznak) és axo-dendritikus (nyílak) kapcsolatokat létesítenek. B) az így kapcsolt CR-tartalmú sejtek által alkotott clusterok nagy kiterjedésűek lehetnek, az ábrán a kapcsolt sejtek réteg szerinti eloszlása látható, az összefekvő dendritszakaszok hosszát piros vonalkázás jelzi. C, D) Kettős immunfestéssel igazoltuk, hogy a CR-tartalmú sejtek axonja (fekete) szelektíven idegzi be a calbindin (barna, C ábra), illetve a VIP- (barna, D ábra) immunreaktív gátló interneuronokat, többszörös kontaktust létesítve rajtuk. Hasonló célsejt-szelektivitással rendelkeznek az IS2 és IS3 típusú VIP-pozitív sejtek, amint az az E és F ábrákon látható. A kontaktusok elektronmikroszkópos képe a 10. E, F ábrákon látható.

Skálák: A, B, 100 μm ; C–F, 10 μm . (Acsády et al., 1996a, b; Gulyás et al., 1996)

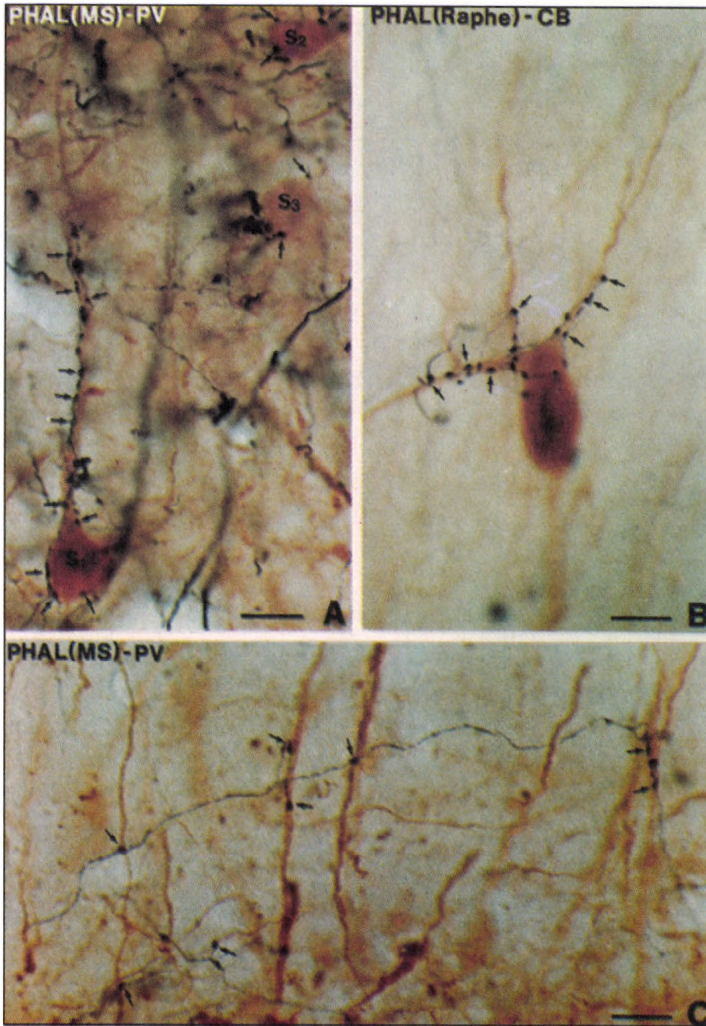


10. ábra. Az IS3 típusú VIP-tartalmú sejtek axonja a str. oriens/alveus határon ágazik el (A), ahol eloszlása pontosan átfed az O-LM típusú dendritikus gátlósejtek dendritfa-eloszlásával (B), mGluR1 elleni immunfestéssel láthatóvá téve. C) VIP-re és mGluR1-re kettősfestett metszetekben számos többszörös szinaptikus kontaktus (fehér nyíl) figyelhető meg VIP-axonok és O-LM sejt dendritek között (d). D) Immunogold-eljárással igazoltuk, hogy a VIP terminálisok GABAerg sejteken (lásd kolloid arany szemcsék akkumulációja a sejttestben) szinaptizálnak (nyíl). E, F) A 9. E ábrán látott kontaktusok korrelált fény- és elektronmikroszkópos képei. Skálák; A, B, 30 μ m; C, D, F, 0,5 μ m; E, 10 μ m. (Acsády et. al, 1996a, b)

ciók – szintén képesek szinkronizálni. Ez a neuronhálózati szerveződés magyarázhatja a 40–100 Hz-es szinkronitást nagy kéregterületeken keresztül. Anatómiai eredményeinktől függetlenül Whittington és munkatársai (1995) elektrofiziológiai kísérleteikben igazolták, hogy egymástól több mint 1 mm-re lévő piramissejteken szinkron 40 Hz-es membrán-oszcilláció indukálható, ami GABA által közvetített ritmikus gátlás eredménye. A gátlósejtek szinkronizációja nem egy közös serkentő bemenet eredménye, mivel a serkentő ingerületvitelt a kísérletben blokkolták. Számítógépes neuronhálózat-modellezéssel jutottak arra a következtetésre, hogy ez a fokú szinkronitás valószínűleg úgy jöhet létre, ha van egy gátló sejtpopuláció, mely más gátlósejteket idegez be. Buzsáki és munkatársai (1992) hasonló következtetésre jutottak a gátló sejt-aktivitás és a nagyfrekvenciás agykérgi oszcilláció kapcsolatának *in vivo* vizsgálata során. Az elektrofiziológiai kísérletek, a számítógépes modellezés és saját anatómiai eredményeink tehát ugyanahhoz a konklúzióhoz vezettek. Nevezetesen, a piramissejt-aktivitás 40–100 Hz-es szinkronizációja az agykéregben gátló interneuronok hasonló frekvenciájú kisüléseinek eredménye. Ezen gátlósejtek szinkronizálását egy erre specializálódott, ugyancsak GABA-val működő gátlósejt-populáció végzi, melynek tagjai egymással kiterjedt dendro-dendritikus és axo-dendritikus kapcsolatban állnak (9., 10., 12. ábrák). Ezek az eredmények az agykérgi gátlás funkcióiról alkotott elképzelések gyökeres megváltozásához vezettek, hiszen a gátlósejtek aktivitásának végső következménye nem gátlás, hanem a piramissejteken aktivitásának szinkronizációja, időzítése. Az adott pillanatban releváns információt hordozó idegsejtek kisülésének szinkronizációja pedig a percepciós idegrendszeri folyamatok kapcsolási problémájának megoldását jelentheti.

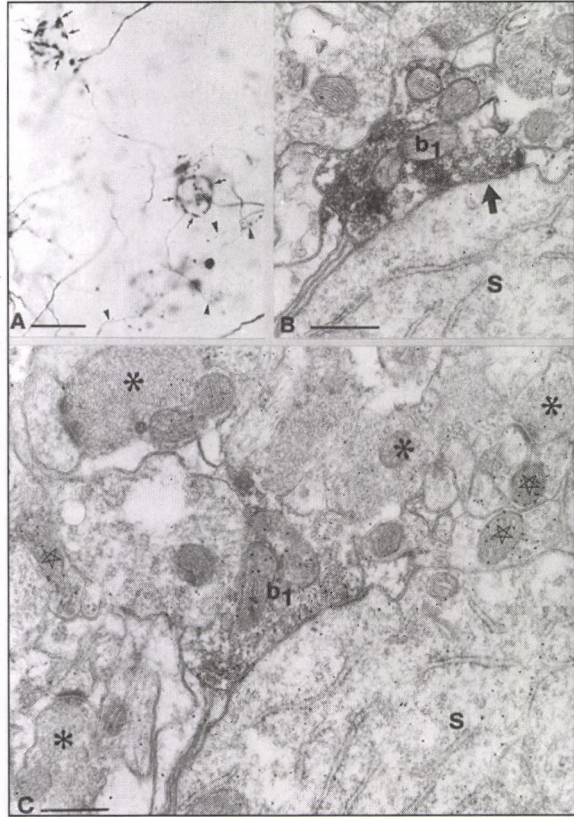
Belső világunk gátlósejteken keresztül szabályozza az agykéreg funkcionális állapotát

Belső világról, az érzelmi, motivációs és általános fiziológiai állapotunkról specifikus kéreg alatti központok szállítanak információt az agykéreg szinte valamennyi területére. Ilyen központok például a raphe magvak, a basalis előagy, a locus coeruleus és a ventrális tegmentum, melyek szerotonin-, GABA-, acetilkolin-, noradrenalin- és dopamin-tartalmú pályákat küldenek az agykéregbe. Ezek a kéreg alatti magok csupán néhány ezer neuronból állnak, mégis képesek a több milliárd idegsejtet tartalmazó teljes agykéreg működésének rendkívül hatékony szabályozására. Az agykéreg elektromos aktivitás-mintázatát, EEG-frekvenciáját, szinkronizált vagy éppen deszinkronizált működését képesek befolyásolni ezek a kis magvak, melyek funkciója az alvás-ébrenlét

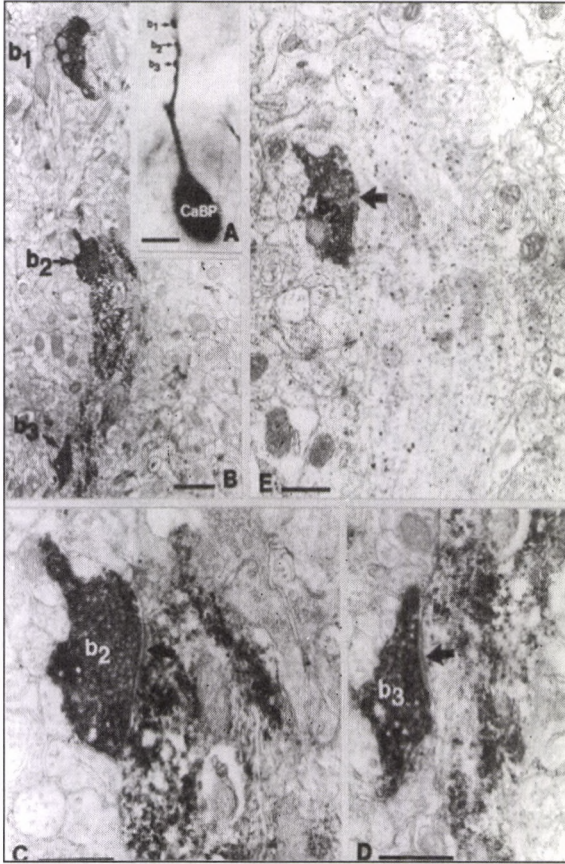


11. ábra. A mediális septumból (MS) érkező GABAerg (A, C) és a median raphe-magból érkező szerotonerg rostok (B) szelektíven idegzik be a hippocampus GABAerg gátló interneuronjait. A pályákat *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHAL) anterográd transzportjával jelöltük meg (fekete színű axonok), míg az interneuronok különböző csoportjait parvalbumin (PV) és calbindin (CB) elleni antiszerummal (barna színű sejtek és dendritek) immunhisztokémiai úton. Az afferens axonok többszörös, kúszórost-szerű kontaktust (nyilak) létesítenek a beidegzett interneuronokkal. Elektronmikroszkópos felvételek a 12. és 13. ábrákon láthatók. Skálák: A–C, 10 μ m. (Freund és Antal, 1988; Freund et al., 1990)

12. ábra. PHAL-jelölt septohippocampalis axonok és poszt-szinaptikus elemeik GABAerg voltának igazolása immunogold festéssel. A) A fénymikroszkópos képen a nyilak a pálya egyik komponensét (vastag rostok nagy terminálisokkal) jelölik. B, C) Szomszédos ultravékony metszetekről készült elektronmikroszkópos képek, melyeken jól látható egy szeptális eredetű axon terminális (b_1 , elektrondenz, mert PHAL-jelölt), amint szinapszist képez egy sejttesttel (S). A C ábrán bemutatott metszeten GABA immunogold festés végeztünk. A kolloid arany szemcsék akkumulációja jelzi, hogy nemcsak a szeptális terminális, hanem poszt-szinaptikus eleme is GABA-tartalmú. A rekáció specificitását jelzi, hogy az aszimmetrikus szinapsziszokat adó serkentő (glutamáterg) terminálisok negatívak GABA-ra, azaz nincs bennük arany szemcse (asteriskek), míg két ismeretlen eredetű GABA-pozitív végződés is megfigyelhető a képen (csillagok). Skálák: A, 20 μm ; B, C, 0,2 μm . (Freund és Antal, 1988)

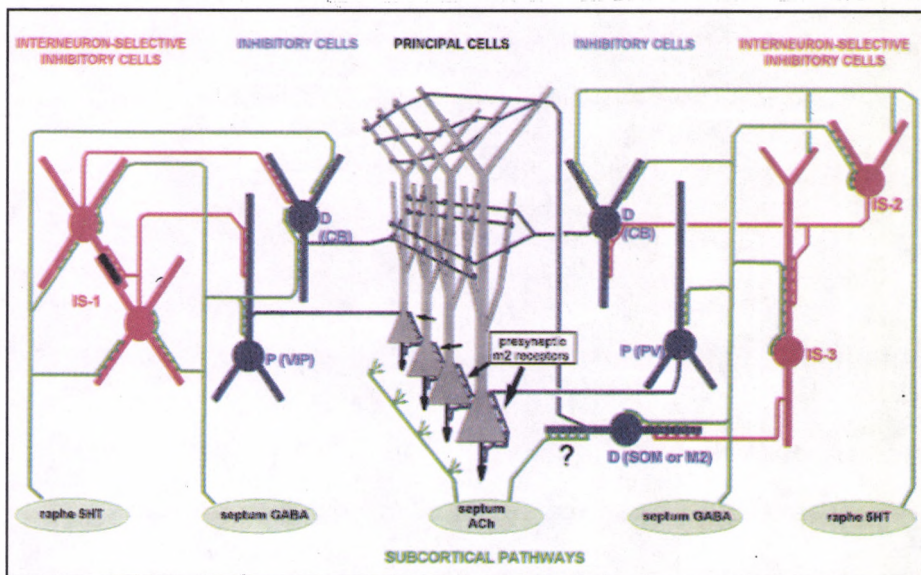


szabályozásától a motivációs és érzelmi kontrollon keresztül a szelektív figyelemig terjed. Eredményeink nyomán ismertté vált, hogy ezen kéreg alatti központok egyik fő hatásmechanizmusa a helyi kérgi gátló interneuronok szelektív serkentése vagy gátlása (Freund és Antal, 1988; Freund et al., 1990; Freund és Meskenaite, 1992). Igazoltuk, hogy a medialis septum theta-frekvenciával tüzelő GABA-tartalmú pacemaker neuronjai a hippocampusban kizárólag gátló interneuronokat idegeznek be (11., 12. ábrák), és így diszinhibíció (azaz a gátlás gátlása) útján képesek a piramis sejtek nagy populációinak szinkronizálására. A poszt-szinaptikus interneuronok között egyaránt szerepeltek periszomatikus és dendritikus gátlást végző interneuronok is, a hatás tehát diszinhibíció a piramis sejtek mindkét régiójában.



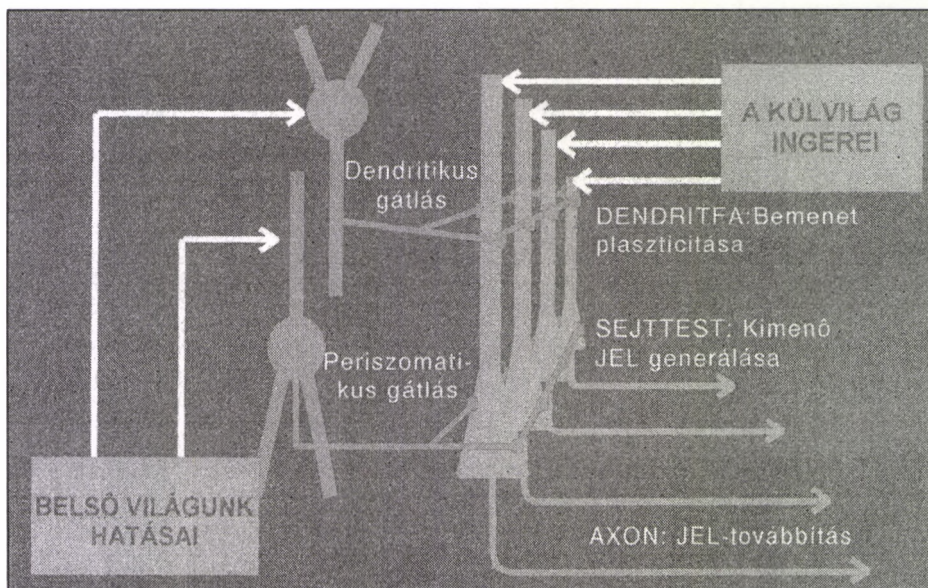
13. ábra. A 11. B ábra anyagából készült korrelált fény (A) és elektronmikroszkópos (B-E) képek. A) PHAL-jelölt raphehippocampalis axon 3 terminálása (b_{1-3}) alkot kontaktust egy calbindin-pozitív GABAergic interneuron (CaBP) dendritjével. A három kontaktus kis nagyítású korrelált elektronmikroszkópos képe látható a B ábrán és két végződés (b_2 és b_3) által alkotott szinapszis (nyilak) nagy nagyítással a C és D ábrákon. Immunogold festéssel igazoltuk, hogy a calbindin-pozitív sejt, amely a raphe-eredetű szinapszisekat kapta, GABAergic interneuron (lásd arany szemcse-akkumuláció az E ábrán, amely a C-n látott metszet szomszédjáról készült felvétel). Skálák: A, 10 μm ; B, 1 μm ; C-E, 0,5 μm

A raphe-magokból eredő szerotonin-tartalmú afferentáció gátolja a dendritikus gátlásért felelős interneuronokat szerotonin-1a típusú receptorokon keresztül, viszont serkenti a periszomatikus gátlósejtek egy csoportját (11., 13. ábrák) szerotonin-3 típusú receptoron hatva. Ennek ellenkezőjét produkálja az acetilkolin m2-es (muszkarin típusú) receptorán keresztül, melyről igazoltuk, hogy csökkenti a periszomatikus gátlást, és növeli a dendritikus gátlást (Hájos et al., 1997). A különböző kéreg alatti központok tehát képesek a sejt kimenetileg generálását (a periszomatikus régióban gátló interneuronokon keresztül), és a bemenő jelek plaszticitását (a dendritikus gátló interneuronokon keresztül), differenciáltan, egymástól függetlenül szabályozni (14. ábra). A kérgi piramissejt-hálózatok így két alapvetően különböző funkcionális állapotban létezhetnek: 1) Ha kicsi a periszomatikus és nagy a dendritikus gátlás (ami egy acetilkolin-hatásnak felelne meg), akkor a sejtek nem emlékeznek, nincs



14. ábra. A hippocampus főbb gátlósejt-típusainak és subcorticalis kontrollmechanizmusainak sematikus ábrája. A dendritikus [D (CB); D (SOM or M2)] és periszomatikus {P (PV); P (VIP)} gátlást végző interneuronok (kék) mellett a gátlósejteket szelektíven beidegző interneuronok (piros, IS-1, IS-2, IS-3) is láthatók, melyek egymással is gazdag kapcsolatban vannak. A septohippocampalis GABAerg projekció valamennyi interneuron-típust szelektíven beidegzi, míg a raphe-eredetű szerotonerg pálya (raphe 5HT) a calbindin-tartalmú dendritikus {D (CB)} és VIP-tartalmú periszomatikus {P (VIP)} gátlósejtekre specializálódott. A kolinerg szeptális eredetű rostok m2-es receptorai-
kon keresztül gátolják a GABA-ürülést a periszomatikus gátlósejt termináisaiból, ugyanakkor serkentenek egy dendritikus gátlósejt típust {D (SOM or M2)}

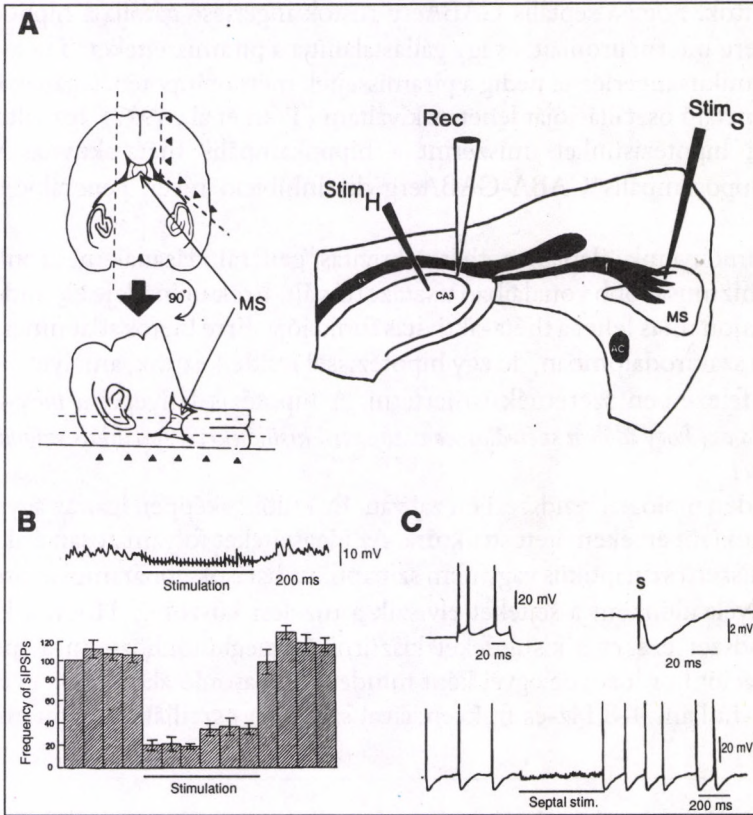
szinaptikus plaszticitás, viszont hűséges átkapcsolódó, információ-továbbító funkciót képesek ellátni. Ha fordul a kocka, és a periszomatikus gátlás lesz erős, a dendritikus pedig kisebb (ezt az állapotot a szerotonin-tartalmú pálya aktivitása idézheti elő), akkor alig fognak a piramis sejtek tüzelni, minimális lesz a kimenő jel, viszont az afferens bemenet specifikusan, aktivitásfüggő módon megerősödhet, a sejt tanulni fog. A két funkcionális állapot közötti kapcsoló szerepét a gátló interneuronok töltik be, melyek segítségével belső világunk – motivációs, érzelmi és általános fiziológiai állapotunk – képes megengedő módon szabályozni az egyes tanulási és memóriefolyamatokat, illetve a külvilág ingereire adott válaszokat (15. ábra).



15. ábra. A külvilág ingerei többszörös átkapcsolás után ingerület formájában az agykéreg piramisneuronjait ingerlik, míg a belső világunkból származó információk, úgymint motiváció, érzelmek, általános fiziológiai állapot, az ősi subcorticalis pályákon keresztül érik el az agykéreget, és ott elsősorban a különböző gátlósejt típusok modulációján keresztül fejtik ki hatásukat. A periszomatikus és dendritikus gátlás relatív erősségének változtatásával képesek az agykéreg funkcionális állapotát alapvetően befolyásolni, átalakítani egyszerű átkapcsoló-állomásból emlékezőstruktúrává (szerotonerg hatás), vagy éppen fordítva (kolinerg hatás)

Zajsűrés théta-oszcilláció és visszacsatolósos dendritikus gátlás útján

Anatómiai, neurokémiai vizsgálataink igazolták, hogy a medialis septum GABAerg neuronjai szelektíven idegzik be a hippocampus ugyancsak GABAerg gátló interneuronjait (Freund és Antal, 1988). Ezen eredményeink alapján feltételeztük, hogy a hippocampus théta-aktivitást szelektíven GABAerg neuronok indukálják ritmikus diszinhibíció útján (lásd előző fejezet). Hipotézisünk bizonyításához fiziológiailag kellett megvizsgálnunk, hogy a septohippocampalis GABAerg rostok ingerlése valóban gátolja-e a hippocampus interneuronjait. Sikertült egy septohippocampalis *in vitro* szelettechnikát kidolgoznunk, melyben lehetővé vált a pálya szelektív stimulációja, miközben a hippocampus serkentő és gátlósejtjeiből intracellulárisan vezethettünk el (16. ábra). Ezzel a módszerrel



16. ábra. Elektrofiziológiai bizonyíték a septohippocampalis GABA-GABAerg gátlástalanításra (diszinhibícióra). A) Az in vitro septohippocampalis szelet készítésének módja. A patkány agyából a szaggatott vonallal jelzett bemetszések után a kieső darabot eltávolítjuk, majd a vonal mentén a törést kiegyenesítjük. Az agyat így felragasztva, a septum, a hippocampus és az őket összekötő pálya egy síkba kerülnek, így a septohippocampalis szelet elkészíthető. B) Jól láthatók a hippocampalis piramis sejtekből elvezetett spontán GABAerg potenciálok, melyek a septum stimulációja alatt eltűnnek, azaz a gátló sejtek spontán aktivitását a szeptális GABAerg afferensek stimulációja megszüntette. Az alsó hisztogrammon több sejtől történt regisztrációt összegeztünk. A szeletekben a kolinerg és glutamaterg transzmissziót farmakológiai úton kikapcsoltuk. C) Intracelluláris elvezetés gátlósejtől (azonosítás tüzelés alapján, lásd bal felső ábra). Szeptális ingerlésre a gátlósejtől gátló posztzsinaptikus potenciált vezethetünk el (jobb felső ábra). Amikor gátlósejtünket áraminjekcióval folyamatos tüzelésre bírtuk, szeptális ingerléssel ez a tüzelés felfüggeszthető volt. A septohippocampalis gátlás tehát szelektív az interneuronokra, azok gátlásán keresztül gátlástalanítja a piramis sejteket (Tóth et al., 1997)

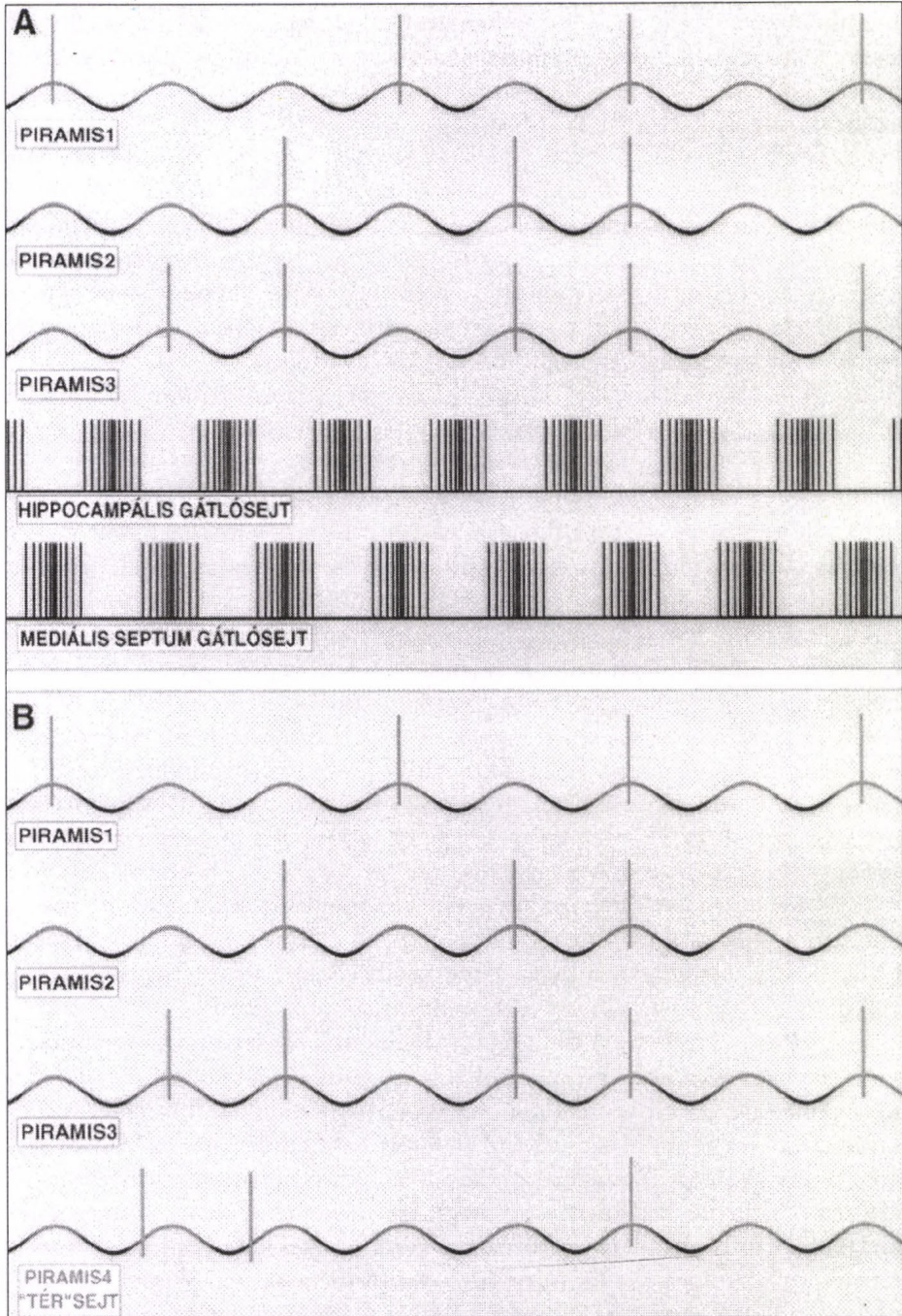
kimutattuk, hogy a septalis GABAerg rostok ingerlése gátolja a hippocampus GABAerg interneuronjait, és így gátlástalanítja a piramis sejteket. Théta-mintázatú ritmikus ingerléssel pedig a piramis sejtek membránpotenciáljának hasonló frekvenciájú oszcillációját lehetett kiváltani (Tóth et al., 1997). Igazoltuk tehát korábbi hipotézisünket, miszerint a hippocampális théta-aktivitás valóban septohippocampalis GABA-GABAerg diszinhibíció révén generálódik (17/A ábra).

Eredményeink alapján a théta-aktivitás generálódásának neuronhálózati mechanizmusa főbb vonalaiban tisztázottá vált. Ezek után ideje elgondolkozni azon, vajon mi is lehet a théta-aktivitás funkciója. Erre biztos adat nincs a nemzetközi szakirodalomban, de egy hipotézissel rendelkezünk, amelyet az alábbi, utolsó fejezetben szeretnék ismertetni. A hipotézis lényege: *a théta-aktivitás funkciója az, hogy időben szétválassza a zajszerű kisüléseket a specifikus szignáltranszmissziótól.*

Minden biológiai rendszerben zaj van. Ez különösképpen igaz az agyra, mely egy rendkívül érzékenyített struktúra. Az idegsejteket folyamatosan érik különböző zajszerű szinaptikus vagy nem szinaptikus hatások, ionáramokat produkálva, melyek időnként a sejteket elviszik a tüzelési küszöbüg. Hogyan képes az idegrendszer ezeket a kisüléseket kiszűrni és megkülönböztetni a specifikus információt hordozó, de egyébként mindenben hasonló akciós potenciáloktól? A théta-hullám 4–8 Hz-es frekvenciával szinkron oszcillátja a piramis sejtek

17. ábra. A) *A théta-aktivitás generációjának mechanizmusa. A piramis sejtek többségének \Rightarrow membránpotenciálja szinkron oszcillál (4–8 Hz-es frekvenciával), ami a helyi GABAerg gátlósejtek általi periodikus hiperpolarizációjuk eredménye. A helyi gátlósejtek tüzelését pedig az őket szelektíven gátló septális GABAerg pacemaker sejtek teszik ritmikussá. A piramis sejtek kisülése a théta pozitív csúcsa körüli periódusokban a legvalószínűbb, hiszen ekkor vannak legközelebb a tüzelési küszöbüg. A zajhatásra depolarizált sejteket, melyek már közel járnak a tüzelési küszöbüg, az érkező théta-hullámok egyszerre lökik át a küszöbüg, így szinkronizálva a zajt a théta-oszcilláció pozitív csúcsi fázisára.*

B) *Az a piramis sejt, amelyik specifikus információt hordoz, az többletserkentést kap, így képes előbb is kisülni, a théta-oszcilláció kevésbé depolarizált (azaz erősebb periszomatikus gátlás alatt álló) fázisában. Erre kísérletes bizonyítékot az ún. térsejtek esetén O'Keefe és munkatársai (1993) szolgáltatnak, a jelenség „phase-precession” (fázis-előretolódás) néven vált ismertté. A zajszerű kisülések tehát időben elválnak a szignáltól, így lehetővé válik a szinaptikus plaszticitás (tanulás) gátlása a zajfázisban és megengedése a szignáltranszmissziós fázisban egy specifikus gátlómechanizmus (visszacsatolós dendritikus gátlás) által (lásd 18. és 19. ábrák)*

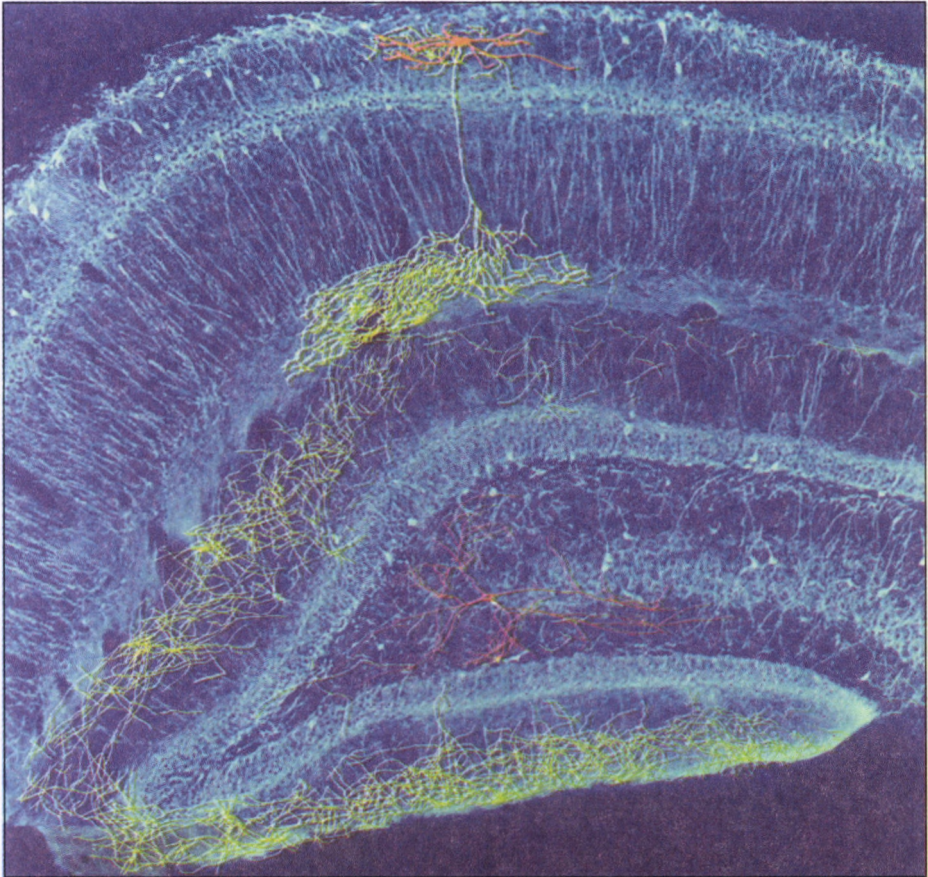


membránpotenciálját, így a periodikusan érkező depolarizáló hullámok egyszerre lökik át a tüzelési küszöbön a már egyébként is akörül tartózkodó sejteket, így szinkronizálódik a zaj a théta pozitív csúcsa körüli időperiódusra. Az a sejt azonban, amelyik specifikus információt hordoz, többletserkentést kap, így képes előbb is kisülni, a théta-oszcilláció kevésbé depolarizált fázisában. Erre kísérletes bizonyítékot az ún. térsejtek (*place cells*) esetén O'Keefe és Recce (1993) szolgáltatottak, a jelenség *phase-precession* (fázis-előretolódás) néven vonult be az irodalomba. Ha az állat a térnek egy bizonyos pontján, az éppen regisztrált sejt térmezejében tartózkodik, megfigyelhető, hogy az adott térsejt intenzíven elkezd tüzelni, de nem a théta pozitív csúcsán, hanem korábban. Megelőzi tehát a háttér- vagy zajkisüléseket produkáló sejteket (17/B ábra).

Miért jó, hogy időben elválasztottuk a szignált a zajtól? Ismert, hogy ha egy idegsejt kisülése egybeesik egy ráérkező serkentő bemenet kisülésével, akkor ez a bemenet tartósan meg fog erősödni (Hebbi-asszociáció). Ez a jelenség jelentős egyszerűsítésekkel a tanulás sejtszintű alapmechanizmusának tekinthető. Nem akarjuk viszont, hogy a zaj mint információ rögzüljön. Ennek megakadályozására fejlődött ki egy gátlósejttípus, a visszacsatolásos dendritikus gátlást végző sejtek csoportja (18. ábra). Ezek képesek megakadályozni a tanulást specifikusan a zajfázisban. Igazoltuk, hogy ezek a sejtek serkentő bemenetüket helyi piramis-, illetve szemcsesejtektől kapják, így aktivitásukat a helyi principálisajt-aktivitás határozza meg. Ebből következik, hogy első sorban a théta pozitív csúcsa körül fognak tüzelni, hiszen itt a legnagyobb a piramis sejtek kisülési valószínűsége. Aktivitásuk révén pedig gátlódik az entorhinális eredetű szinapszisok hatékonysága és plaszticitása a disztális dendritfán, még akkor is, ha ezen szinapszisok aktivitása egybeesik a piramis sejtek kisülésével.

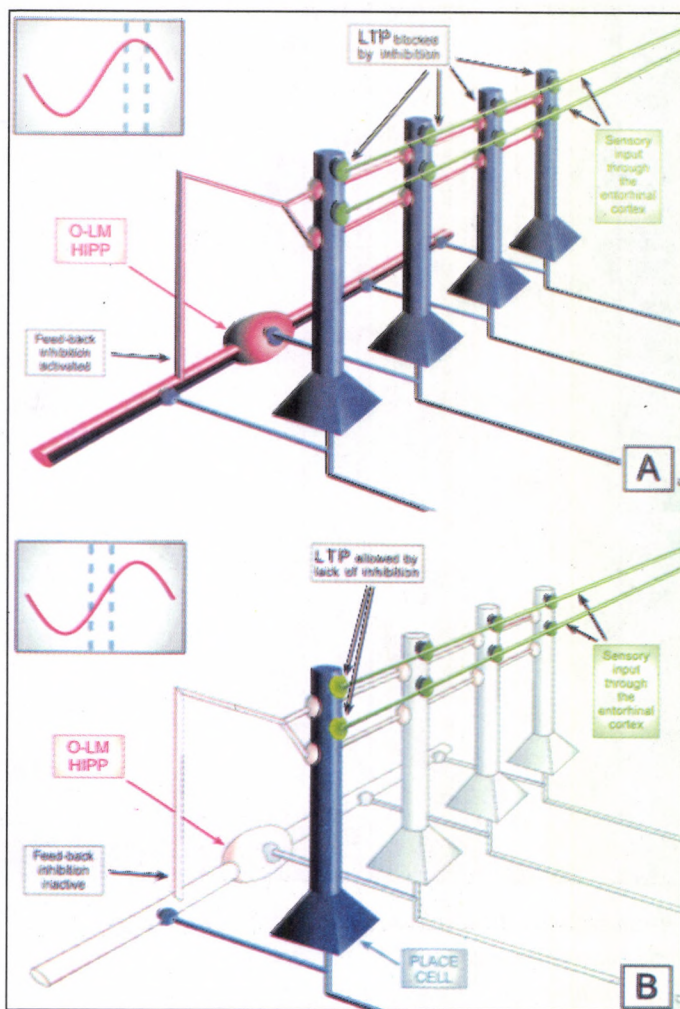
A 19. ábra mindkét rajzán az üres szimbólumok az inaktív sejteket jelzik, a teli szimbólumok aktív sejteket jeleznek. Az A és B ábrák bal felső sarkában lévő inzertek jelzik, hogy a théta-oszcilláció mely fázisában (szaggatott vonalak) történő neuronális aktivitást ábrázolja az adott diagram.

Ha a théta-aktivitás valóban képes időben szétválasztani a szignáltranszmissziót a zajtól, akkor a visszacsatolásos dendritikus gátláson keresztül lehetővé válik a tanulási folyamatok limitálása térben és időben. Limitált lesz egy kiválasztott sejt populációra, például az adott hely térsejtjeire, és limitált lesz azokra az idő-intervallumokra, amikor specifikus szignáltranszmisszió zajlik (19. ábra). Ez a mechanizmus magyarázhatja a térsejtek receptív térmezejének kialakulását is. Ha az állat új környezetbe kerül, a sejteknek eleinte nincs precíz térmezejük. Exploráció során (amit folyamatos théta-aktivitás kísér) a tér valamely pontjában egyes piramis sejtek véletlenül előbb sülnek ki, mint a többi.



18. ábra. A visszacsatolós dendritikus gátlásért felelős sejtípus egy-egy példánya látható sorozatmetszetekből rekonstruálva a CA1 régióból (O-LM sejt) és a gyrus dentatusból (HIPP sejt). A dendritek lokalizációjából egyértelmű, hogy e sejtípusok fő serkentő bemenete helyi piramis-, illetve szemcsesejtekből ered, míg axonja ugyanezen serkentő principális sejtek disztális dendritjeit idegzi be, még hozzá pontos réteg szerinti átfedésben az entorhinális kéregből érkező (szenzoros információt szállító) serkentő afferensekkel (a rajz dr. Sík Attila munkája)

Így megmenekülnek a visszacsatolós gátlástól, és az abban a pillanatban kisülő (a térnek azt a pontját kódoló) rajtuk végződő entorhinális afferensek szinapszisai meg fognak erősödni. Amint az állat újra abba a térrontba megy, megint ugyanazok a piramis sejtek fognak előbb kisülni (phase-precession-módban), de ez már nem véletlen, hanem a rajtuk megerősödött szinapszisok révén



képesek erre. Így a visszacsatolós gátlás még kevésbé éri őket, és a rajtuk szinaptizáló entorhinális rostoknak az a csoportja, amely ezt az adott térmezőt kódolja, egyre jobban megerősödhet, a sejt tüzelése egyre előrébb tolódhat a többi sejthez képest (Katona et al., 1999).

Összegzésképpen ma már elmondható, hogy értjük a tanulási és memória-folyamatokhoz kapcsolt elektromos aktivitás-mintázatok generálódásának neuronhálózati mechanizmusait, ismerjük a részt vevő sejtek kapcsolódási törvényszerűségeit, interakcióik fiziológiai és neurokémiai tulajdonságait. Hasonló módszerekkel jutottunk közel a tudatos érzékelésben kulcsszerepet ját-

- ⇐ 19. ábra. A) A visszacsatolós dendritikus gátlásért felelős sejtípusok akkor sülnek ki legnagyobb valószínűséggel, amikor a legnagyobb számú, rájuk konvergáló helyi piramis-, illetve szemcsesejt tüzel egyszerre. Ez nyilvánvalóan a theta pozitív csúcsa körüli fázisban, azaz a zajfázisban történik. Az aktivált gátlósejtek pedig megakadályozzák az asszociatív tanulást, azaz hogy a serkentő afferensek kisülésének és az általuk beidegzett piramis sejtek zajszerű kisülésének véletlenszerű egybeesése tartós szinaptikus megerősödéshez, tanuláshoz vezessen. B) A specifikus szignáltranszmissziós fázisban csak a phase-precession-módban lévő sejtek sülnek ki (lásd 18. ábra), ekkor csak néhány sejt képes tüzelni, ez pedig kevés a visszacsatolós gátlósejtek kisütéséhez. Ha tehát ilyen körülmények között esik egybe egy piramis sejt és egy rajta szinaptizáló entorhinális axon kisülése, akkor ez a szinapszis tartósan meg fog erősödni, ebben a fázisban lehetővé válik a tanulás. (Katona et al., 1999)

szó 40 Hz-es oszcilláció magyarázatához is. Szentágothai János fél évszázaddal ezelőtt írta le a központi idegrendszeri reflexívek működését. Talán sikerült meggyőzőnöm Önöket arról, hogy mára eljutottunk a magasabb rendű idegi folyamatok sejt- és molekuláris szintű mechanizmusainak értelmezéséhez, sőt talán még a tudati jelenségek strukturális hátterébe is bepillantunk.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom elsősorban atyai mestereimnek, Somogyi Péter és Szentágothai János professzoroknak, akiktől nemcsak technikai tudást kaptam, hanem átragadt rám a kutatás mindennapos izgalma, a felfedezés határtalan öröme, az eredmények megbecsülése, és nekik köszönhetem funkcionális látásmódom kialakulását is.

Pályafutásom első tíz évét az Anatómiai Intézetben töltöttem, a Magyar Tudományos Akadémia Neurobiológiai Laboratóriumában, ahol témavezetőimén kívül számos munkatársamnak tartozom köszönettel, a laboratórium akkori megbízott vezetőjének, Hámori József professzornak, kollégáimnak, tanítványaimnak és azoknak az asszisztenseknek, akik még hallgató koromban tanítottak az anatómiai technikák különböző fortélyaira. Pályafutásom második évtizedét a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetben töltöttem és töltöm ma is. Hálás köszönettel tartozom Vizi Szilveszter professzornak, igazgatóknak, akitől minden támogatást megkaptam ahhoz, hogy csoportomat létszámban és felszereltségben is gyorsan fejleszthessem, és a vele való közös kísérletekből, beszélgetéseinkből tudományosan is sokat épültem.

Az eredmények elérésében legközvetlenebb szerepe mai munkatársaimnak, csoportom tagjainak volt, akik szinte kivétel nélkül tanítványaim, egyetemi hallgató koruk óta dolgozunk együtt. Közülük dr. Gulyás Attilát emelném ki,

az asszisztensek közül pedig Borók Erzsébetet, akik legrégebben dolgoznak velem, és a legnagyobb mértékben járultak hozzá a csoport produkciójához. Többi munkatársamnak is rengeteget köszönhetek, dr. Maglóczky Zsófia vezeti az epilepszia-témákat, dr. Acsády László a subcorticalis regulációval, dr. Sík Attila az egyedfejlődéssel, neurokémiával, dr. Hájos Norbert a patch clamp elektrofiziológiával kapcsolatos irányvonalakat felügyelik. Többi munkatársam, dr. Tóth Katalin, Katona István, Borhegyi Zsolt, Cs. Papp Edit, dr. Emri Zsuzsa, Arabadzisz Dimitrula, Gulácsi Alexandra és Wittner Luca is jelentős részt vállaltak számos izgalmas közös kísérletből. Köszönöm Goda Győzőnek és Terstyánszky Gábornak az elektronmikroszkópiában és Csapó Istvánnak a fotózásban nyújtott értékes technikai segítségét. Köszönöm a KOKI teljes tudományos, technikai és adminisztratív kollektívájának a támogatást és a kiváló munkahelyi légkört.

Együttműködő partnereim közül Buzsáki György (Rutgers Egyetem, Newark, USA), Mody István (Kaliforniai Egyetem, Los Angeles, USA) és Richard Miles (Pasteur Intézet, Párizs) professzorokat szeretném kiemelni, akikkel nem csupán közös kutatási témáink vannak, hanem több közös pályázatunk is, ami a hazai nehéz anyagi helyzetben meghatározó jelentőségű. Számos munkatársamnak, hallgatónak biztosítottak tanulási, kutatási lehetőséget laboratóriumukban. Valamennyi hazai és külföldi együttműködő partneremnek köszönöm rendkívül értékes hozzájárulásukat, a sok közös eredményt és a tanácsokat.

Végül köszönöm családomnak – feleségemnek, Varga Edinának, szüleimnek és gyermekeimnek – a sok segítséget, megértő támogatást és türelmet, ami lehetővé tette, hogy ezen a pályán elinduljak és meg is maradhassak.

Irodalom

- Acsády, L., Arabadzisz, D., Freund, T. F. (1996a): Correlated morphological and neurochemical features indentify different subsets of VIP-immunoreactive interneurons in rat hippocampus. *Neuroscience*, 73:299–315.
- Acsády, L., Görcs, T. J., Freund, T. F. (1996b): Different populations of VIP-immunoreactive interneurons are specialized to control pyramidal cells or interneurons in the hippocampus. *Neuroscience*, 73:317–334.
- Bliss, T. V. P, Lomo, T. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant part. *J. Physiol. (London)*, 232:331–356.
- Buzsáki, G. (1986): Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res.*, 398:242–252.
- Buzsáki, G. (1989): A two-stage model of memory trace formation: a role for „noisy” brain states. *Neuroscience*, 31:551–570.

- Buzsáki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., Wise, K. (1992): High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256:1025–1027.
- Buzsáki, G., Leung, L., Vanderwolf, C. H. (1983): Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res. Rev.*, 6:139–171.
- Freund, T. F., Antal, M. (1988): GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336:170–173.
- Freund, T. F., Buzsáki, G. (1996): Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6:345–470.
- Freund, T. F., Gulyás, A. I., Acsády, L., Göröcs, T., Tóth, K. (1990c): Serotonergic control of the hippocampus via local inhibitory interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:8501–8505.
- Freund, T. F., Meskenaite, V. (1992): Gamma-aminobutyric acid-containing basal forebrain neurons innervate inhibitory interneurons in the neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:738–742.
- Gray, C., König, P., Engel, A. K., Singer, W. (1989): Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit intercolumnar synchronization which reflect global stimulus properties. *Nature*, 338:334–337.
- Gulyás, A. I., Hájos, N., Freund, T. F. (1996): Interneurons containing calretinin are specialized to control other interneurons in the rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 16:3397–3411.
- Gulyás, A. I., Miles, R., Sik, A., Tóth, K., Tamamaki, N., Freund, T. F. (1993): Hippocampal pyramidal cells excite inhibitory neurons through a single release site. *Nature*, 366:683–687.
- Hájos, N., Cs. Papp, E., Acsády, L., Levey, A. I., Freund, T. F. (1998): Distinct interneuron types express m₂ muscarinic receptor immunoreactivity on their dendrites or axon terminals in the hippocampus. *Neuroscience*, 82:355–376.
- Katona, I., Acsády, L., Freund, T. F. (1999): Postsynaptic targets of somatostatin-immunoreactive interneurons in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 88:37–55.
- Miles, R., Tóth, K., Gulyás, A. I., Hájos, N., Freund, T. F. (1996): Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus. *Neuron*, 16:815–823.
- O'Keefe, J., Nadel, L. (1978): *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon, Oxford.
- O'Keefe, J., Recce, M. L. (1993): Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3:317–330.
- Ramón y Cajal, S. (1911): *Histologie de système nerveux de l'Homme et des vertebres, tome II*. Paris, Maloine.
- Sik, A., Tamamaki, N., Freund, T. F. (1993): Complete axon arborization of a single CA3 pyramidal cell in the rat hippocampus, and its relationship with postsynaptic parvalbumin-containing interneurons. *Eur. J. Neurosci.*, 5:1719–1728.
- Szentágothai, J. (1962): On the synaptology of the cerebral cortex. In: *Structure and function of the nervous system*. (Sarkissov, S. A. ed), Moscow, Medgiz, 6–14.
- Szentágothai, J., Arbib, M. A. (1974): Conceptual models of neural organization. *Neurosci. Res. Prog. Bull.*, 12:307–510.
- Tóth, K., Freund, T. F., Miles, R. (1997): Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J. Physiol. (London)*, 500:463–474.
- Vizi, E. S., Kiss, J. (1998): Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: Synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus*, 8:566–607.
- Whittington, M. A., Traub, R. D., Jefferys, J. G. (1995): Synchronized oscillation in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373:612–615.