

GÁTLÓ IDEGSEJTEK SOKFÉLESÉGÉNEK SZEREPE AZ AGYKÉREG AKTIVITÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN

Gulyás Attila

a biológia tudományok doktora, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Sejt és Hálózat Neurobiológiai Osztály, Agykéreg Kutató Csoport

A törzspejlődés során egyre bonyolultabb idegrendszerrel rendelkező állatok alakultak ki. Az agy növekedésének hajtóereje, hogy lehetővé teszi gazdjára számára környezetének hatékony érzékelését, jósolja annak állapotát és ezáltal az állat a legtöbb helyzetben megfelelően válaszol a „környezet által feltett” kérdésekre. Bizonyos fejlődési ágakon, mint pl. a főemlősök vagy a ragadozók, az idegrendszer komplexitásának alakulása során nemcsak az agyak mérete növekedett, hanem az egyes agyterületek szerkezete is egyre kifinomultabbá vált, illetve egyre több speciális agyterület fejlődött, melyek hierarchikus összeköttetésben állnak egymással.

A neurobiológia egyik alapkérdése annak megértése, hogy az idegrendszert alkotó idegsejtek működése hogyan vezet a magasabb rendű agytevékenységek megjelenéséhez. Egy neuroanatómus számára ez a kérdés arra redukálható, hogy milyen elemekből áll az idegrendszer, és hogy ezek az elemek milyen szabályok szerint kapcsolódnak össze és hatnak kölcsön. Az emlősök törzspejlődése során legkésőbb megjelent és ennek folyamánaként a legösszetettebb agyterület az agykéreg. Alapvetően két sejtípusból áll: a serkentő- és a gátlósejtekből. Csoportunk kutatásai elsősorban arra összpontosulnak, hogy mi a szerepe az igen változatos tulajdonságokat mutató gátlósejteknek az idegrendszer működésének alakítá-

sában. Ennek felvázolásához lássuk azonban először, hogy a megismeréstudomány és a neurobiológia mit tud az agykérgi idegsejthálózatok működéséről.

Az információ az idegsejtek aktivitásának mintázatában tárolódik

Az idegrendszerbe különböző érzékszerveken keresztül érkezik információ: egyrészt a külvilágból, másrészt az állat belső állapotáról. Az érzékszerveket érő egyes ingerek az érzékszervek receptorsejtjeinek az ingertől függő alcsoportjait aktiválják, melyek az inger változásával időben változnak. Azaz egy ingernek megfeleltethető a sejtek egy csoportjának meghatározott mintázatú aktivitása, mely időben is változhat. Például a recehártyára eső fotonok a csapokat és pálcikákat, egy videokamera képpontjaihoz hasonló módon, a képre jellemző elrendezés szerint ingerlik. Az ingerek feldolgozása során az egymást követő agyterületeken át alakult idegsejt-mintázatok alakjában jelenik meg, reprezentálódik az eredeti információ. Hogy az egyik terület aktivitásmintázata a másik területen milyen mintázatban fogja aktivizálni az ott található idegsejteket, függ a két terület idegsejtjei közötti kapcsolatok erősségétől, illetve az adott terület aktuális aktivitásmintázatától. De miért is jó a mintázatoknak ez a látszólag „l'art pour l'art” egymásba alakítása? (McClelland and Rumelhart,

1986; Pléh, 1997)

Ahogy az információ magasabb szinteken feldolgozódik, az adott agyterületek szűrőként működve kivonják a mintázatokból a számukra fontos információt, kiemelve a fontos részleteket és eldobva a lényegteleneket. A látórendszer példájánál maradva, a recehártában még az eredeti fényességeloszlást tükröző mintázat az elsődleges látókéregben már úgy jelenik meg, hogy a képet a rendszer felbontja élekre és sarkokra, illetve mozgásra és színre. Azaz az itt található sejtaktivitásmintázat azt írja le, hol és milyen szögben elrendezett élek és sarkok találhatóak a képen, illetve mi merre mozog és milyen színű. Ezzel kivonja az eredeti képből a fontos információkat, mint például az alak és az elhelyezkedés és eldobja az olyan lényegtelen részleteket, mint hogy egész pontosan milyen szürke a kép adott pontja, vagy meről jött az árnyék.¹ Egy bizonyos feldolgozási szinten már teljesen mindegy, milyen irányú vagy helyzetű a látott tárgy ugyanazt a sejtaktivitás-mintázatot fogja kiváltani azáltal, hogy a feldolgozási lépések során az idegsejthálózatok a fontos, változatlanul jelen lévő információt vonják ki.

Láttuk tehát, hogy az információ feldolgozása során az idegrendszerben a környezetet leíró aktivitásmintázatok alakulnak egymásba a sejtek közötti kapcsolatok erőssége szerint. De hogyan alakulnak ki ezek a kapcsolatok?

A sejtek közötti kapcsolatok erőssége a tanulás során alakul ki és változik meg

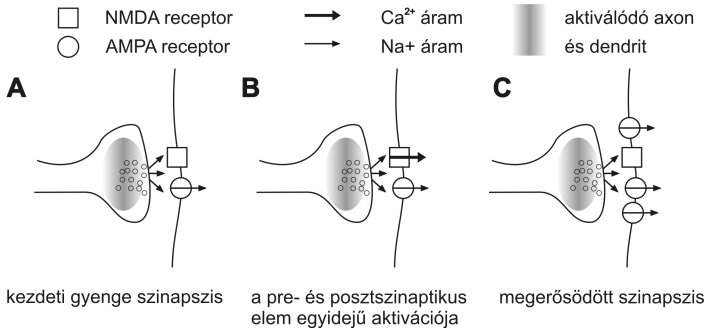
A tanulás folyamatának legelfogadottabb modellje szerint tanuláskor a sejtek közötti kapcsolatok, a szinapszisok erőssége (szinaptikus súly) változik meg. Ezt a folyamatot nevezik tartós potenciációnak (angol elnevezése: long-term potentiation, LTP). A szinaptikus súlyok

¹ Ilyen jellegű információkra a látókéreg egy másik része érzékeny, mert feldolgozásuk fontos a tárgyak térbeli elhelyezkedésének meghatározásában.

megváltozása a Hebb szabály szerint történik. Donald O. Hebb pszichológus azt állította, hogy ha két agyi „terület” gyakran aktiválódik egyszerre, akkor a két „terület” között közvetlen kapcsolat alakul ki, és a későbbiekben az egyik agyterület aktiválódása a másik aktiválódásához vezet (Hebb, 1975). Ez látható tulajdonképpen Pavlov kutyáinál is. A kísérlet elején egy csengő megszólalása közömbös a kutya számára. Ha azonban a feltétlen ingert (kolbász), mely mindig (feltétlenül) kiváltja a feltétlen választ (nyáleválasztás), gyakran egyidejűleg adják a feltételes ingerrel (csengő), akkor egy idő után a feltételes inger (csengő) is kiváltja a választ (nyáleválasztás). Azaz mivel a feltétlen inger-feltétlen válasz pár gyakran egyidejűleg fordult elő, a feltétlen válasz összekapcsolódik (asszociálódik) a feltételes ingerrel.

A tanulás alapvető sejt szintű folyamatait a 70-es években vizsgálták tengeri csigákban (Kupfermann et al., 1970), s az agykéreg egy sokat vizsgált területén, a hippocampusban (Bliss and Lomo, 1973). Mint kiderült, a mechanizmus az agykéregben (de nem így a csigában) szépen egybevág a Hebb-szabály-llyal; működik „gondolatok”, agykérgi aktivitásmintázatok, idegsejtek, szinapszisok és ingerületátvivő anyag receptorok szintjén is.

A hierarchia alján az idegsejtek közötti kapcsolatok, a serkentő szinapszisok állnak. Ezekben a szinapszisokban történik meg a jel átadása az egyik sejtről (preszinaptikus = szinapszis előtti) a másikra (posztzinaptikus = szinapszis utáni sejt). A preszinaptikus sejt axonján érkező jel hatására a szinapszisba serkentő ingerületátvivő anyag- glutaminsav – ömlik (*I. ábra, A*). A posztzinaptikus sejtben alkotott szinapszisban többféle receptor található, de ezek közül számunkra most csak kettő fontos: az AMPA és az NMDA receptorok, melyek egyben ioncsatornák is (ionotróp receptorok). NMDA receptor minden serkentő szinapszisban található. Az AMPA receptorok száma viszont jelentősen



1. ábra • A szinaptikus súly módosulásának (long-term potentiation, LTP) mechanizmusa. A) Kezdeti állapotban ha csak az axon aktiválódik a felszabaduló glutamátmolekulák csak a kis számban jelenlévő AMPA receptorokhoz kötődnek, kis amplitúdójú szinaptikus áramot kiváltva. B) Ha az axonvégződés aktiválódásával egyidőben a posztzinaptikus sejt is aktív (membránpotenciálja megváltozik) a szinapszisban található NMDA receptorok aktiválódnak, kalciumot engednek be. Ennek hatására a szinapszisba több AMPA receptor épül be, és a továbbiakban az axonvégződés aktiválódásának hatására felszabaduló glutamát már több AMPA receptort nyit, és ezáltal nagyobb jel alakul ki a dendritben, a szinapszis erőssége nagyobb lesz (C).

eltér az egyes szinapszisok között, és a legelfogadottabb modell szerint mennyiségük szabja meg a szinapszis erősségét (Artola and Singer, 1993). Az NMDA receptorok különleges tulajdonságaik alapján tulajdonképpen a Hebb-szabályt valósítják meg a szinapszisok szintjén. Mivel csak akkor aktiválódnak, ha a preszinaptikus sejt működésének hatására felszabaduló glutaminsavat megkötik, és ha ezzel egyidőben a posztzinaptikus sejt aktiválódásának hatására a sejt hátyájának potenciálja megváltozik (depolarizálódik), egyfajta logikai ÉS kapuként működnek (1. ábra, B). Ha mindkét feltétel teljesül (a Hebb-feltétel igaz) az NMDA receptor a rajta beáramló Ca²⁺ útján másodlagos hírvivő rendszereket aktivál, melyek egy még nem teljesen felderített reakciósorozat eredményeképpen további AMPA receptorokat építenek be a szinapszisba, és ezáltal megnövelik a szinapszis erősségét (1. ábra, C).

A sejtek közötti kapcsolatok erőssége alapvetően befolyásolja a hálózat aktivitásának alakulását. Azonban, mint az a továbbiakban részletezésre kerül, nem ez az egyetlen paraméter, ami az aktivitást meghatározza.

Az agy(kéreg) viselkedési állapotokra jellemző működési EEG aktivitást, működési módokat mutat

Az agy sejtjeinek együttes aktivitása során keletkező áramok eredője a koponya felszínéről, vagy az agy egyes területeiről elvezetett EEG (electro-encephalogram) aktivitás. Számos eltérő típusú EEG-mintázatot (alfa, béta, theta) lehet elkülöníteni frekvenciája, amplitúdója és szinkronitásának foka alapján. A mintázatok egy részét magas fokú szinkronitás és ritmusosság jellemezi, melynek során sejtek nagy csoportjai aktiválódnak egyszerre. Az a tény, hogy az állapot viselkedése és a különböző agyterületekről elvezethető EEG-mintázatok között összefüggés figyelhető meg, illetve hogy a különböző mintázatok alatt a sejtek ingerelhetősége és információfeldolgozása eltér, arra utal, hogy a viselkedés és így az EEG egyes fázisaiban az agy különböző feldolgozási módokat mutat.

Azt, hogy az agy egyes területei milyen EEG aktivitást mutatnak (milyen feldolgozási módban vannak) az agy ősi – az agytörzsben, középagyban és az előagy egyszerűbb

szerkezetű területein található – központjai befolyásolják. Ezen központok aktivitása korrelál az állat viselkedésével, belső állapotával, és szerepet játszanak az alvás-ébredési ciklus, figyelem, motiváció és homeosztatisz folyamatok biztosításában. Azt lehet mondani, hogy az alacsonyabb agyterületek a túlélés érdekében a magasabb agyterületeket (talamusz, agykéreg) a megfelelő feldolgozási módokba „kapcsolják”.

Az elmúlt 10 év során számos vizsgálatban tanulmányozták, hogy az egyes sejtek működése hogyan alakítja ki az EEG-aktivitást, illetve vizsgálták nagyszámú sejt aktivitásának összefüggését. Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy egyrészt a sejtek szinkronizált működése az egyik feltétele a tanuláshoz elengedhetetlen szinaptikus súlyváltozásokhoz szükséges egyidejű sejtaktiválódásnak. Másrészt fontos lehet a külvilágból érkező összetartozó információk egymáshoz kötésében (temporal binding Engel et al., 1992). Ugyanazon dolog reprezentációjáért felelős sejtek egymással összehangoltan (fázisban) tüzelnek, míg egy másik reprezentációban részt vevő sejtek más frekvenciával és eltérő időpillanatban (fázisban) kapcsolódnak egymással.

Az agykéreg-aktivitás optimális szintjét homeosztatisz folyamatok állítják be

A hatékony és egészséges agyműködéshez az idegsejtek aktivitásának meghatározott szintek között kell mozognia, hiszen alacsony aktivási szint az agyműködés megszűnéséhez, túl magas aktivitás pedig kóros szinkronitáshoz, epilepsziához vezethet. Hasonlóan szigorú feltételeket találtak azok az elméleti kutatók is, akik a neuronhálózatok információtároló, feldolgozó és előhívó kapacitását vizsgálták. Információelméleti megfontolások alapján a legtöbb aktivitásmintázat abban az esetben valósulna meg, ha egyszerre a sejtek fele van aktív állapotban. Neuronhálózatok információtároló képességét tanulmányozó elméleti munkák alapján azonban kiderült,

hogyha egyidejűleg túl sok idegsejt aktív, az információtárolás kapacitása és még nagyobb mértékben a felidézés pontossága, jelentősen romlik (McClelland and Rumelhart, 1986; Rolls and Treves, 1998). Az optimális aktivitási szint ennek megfelelően az, ha egyidőben a sejteknek 1-10 %-a aktív. Az agykéregből és hippocampuszról elvezetve valóban azt lehet tapasztalni, hogy egy adott időablakon belül a sejteknek csak egy kicsi, de nem elhanyagolható hányada aktív.

Az aktivitásnak van tehát egy optimális szintje, amikor a rendszer a legjobban működik, azaz leghatékonyabban tárolja, dolgozza fel és hívja elő az információt. Ráadásul az agykéreg esetében az egyes működési állapotokban máshol van az optimális aktivitási szint és mintázat. Ezeket az optimális szinteket másképpen tudja biztosítani egy modellező vagy matematikus egy mesterséges rendszerben, mint az idegrendszer, mely az evolúció során alakult ki és abból építkezett, ami rendelkezésére állt.

Az agykéreg „megoldása” a problémára az, hogy kétféle sejtípusból épül fel a serkentő- és a gátlósejtekből. A sejtek és ezáltal a kapcsolatok jelentős részét a serkentősejtek teszik ki. Ezek a sejtek más sejtek aktivitását növelik, és kapcsolataikban, a serkentő szinapsziszokban figyelhető meg a hebbi asszociatív tanulási mechanizmus. Egy kizárólag serkentő elemekből álló visszacsatolt hálózat² aktivitása azonban nem lehet stabil, különösen ha a rendszert érő ingerület erőssége és mintázata időben változó (illetve

² Visszacsatolt hálózat alatt azt értjük, amikor a hálózat elemei önmagukkal vagy a hálózat más elemeivel kölcsönös összeköttetést alakítanak ki. Egy ilyen kapcsolattalrendszer azért kritikus, mert az elemek képesek egymás aktivitásának korlátok nélküli fokozására. Az agykéregben a serkentősejtek az egyes agyterületeken belül erőteljesen össze vannak kötve egymással (ez szükséges bizonyos tanulási folyamatok megvalósításához). A hippocampuszban ez az összeköttetés igen erős, melynek eredményeképp a hippocampusz (ill. a temporális lebeny) a leggyakoribb epileptikus fókus.

a fent említett feldolgozási módok között változik). Mivel igen bonyolult és erősen összekötött rendszerről van szó, felettebb kifinomult mechanizmusok szükségesek aktivitásának biztosításához.

Jelenleg három, alapvetően eltérő szabályozó folyamatot ismerünk. Az egyik, melyet csak nemrég tártak fel, a serkentősejtek közötti kapcsolatok erősségének összegét állítja be oly módon, hogy a sejtekre érkező serkentő szinapszisok súlya a hálózat átlagaktivitási szintjének függvénye (Turigiano, 1999). Ha a hálózatban az aktivitási szint tartósan magas, azaz a serkentés hosszú távon erős, akkor a szinapszisok nehezebben erősödnek, viszont könnyebben gyengülnek. Ha az aktivitási szint tartósan alacsony, a szinaptikus súlyok megerősödésének folyamata kerül előtérbe, visszaállítva ezzel a szükséges aktivitási szintet. Egy másik folyamat, mely szintén a serkentősejteknel figyelhető meg, a hálózat közelmúltbeli aktivitásának függvényében változtatja a sejtek ingerelhetőségét, ezzel normálja a serkentősejtek aktivitását.

A régebb óta ismert aktivitásszint-beállító folyamathoz az agykéreg egy másik sejtípust „használ”, a gátlósejteket, melyek a többi idegsejt aktivitását csökkentik. Ha a serkentősejtek aktivitása nő, aktiválják a gátlósejteket, melyek különböző típusú gátlások útján csökkentik a serkentősejtek aktivitását. A gátlósejtek szerepe, mint az hamarosan bemutatásra kerül, azonban nem csak ezen egyszerű visszacsatolt gátlás megvalósítása. Szerepet játszanak még az egyes EEG-aktivitásmintázatokat mutató agyi feldolgozási állapotok kialakításában és a szinkron, ritmikus aktivitásmintázatok generálásában.

A serkentő és gátló idegsejtek eltérő szerepet töltenek be az agykéreg információfeldolgozásában

Az elméleti háttér vázolása után térjünk vissza a szigorúbb értelemben vett neuroanatómia és ideglettan területére, amivel csoportunk

foglalkozik. Tekintsük át, hogy milyen feladatokat valósítanak meg a serkentő- és gátlósejtek az információfeldolgozásban, tanulásban és a megfelelő aktivitási szint biztosításában.

Az agykéreg alkotó idegsejtek zömét (75-90%, területenként változó) kitevő serkentő idegsejtek tipikus képviselői a neocortex II-III. és V-VI. rétegeiben található piramisok. Ezeket a sejteket, mivel az agykéreg fő sejtípusát alkotják, principális sejteknek is nevezik. Ingerületátvivő anyagként axonvégződéseikből glutaminsavat szabadítanak fel, melyek más sejtek aktivitását fokozzák, őket akciós potenciálok generálására készítetik. Ezen sejtek axonjai alkotják az egyes agykérgi területeket összekötő pályákat, és az agyterületeken belül is sűrű helyi összeköttetés-rendszerrel (visszatérő oldalágakkal – rekurrens kollaterálisokkal) rendelkeznek. A sejtek dendritfáját tüskeszerű nyúlványok borítják. A tüskefejekeken végződnek a többi serkentősejt axonvégződése által alkotott szinapszisok. Egy átlagos serkentősejt 20-30 000 bemenetet kap, és axonjaival nagyjából hasonló mennyiségű idegsejtet idegez be. Ezek, az agykéregben leggyakoribb serkentősejt-serkentősejt szinapszisok mutatják a szinaptikus súly módosulásának jelenségét. A serkentősejtek aktivitásmintázata összefüggést mutat az érzékszervekből érkező információval és a motoros rendszer aktivitásával.

Az agyi információ feldolgozása, tárolása és előhívása a serkentősejtek feladata, mivel aktivitásmintázatok, illetve ennek változása hordozza az agyban megjelenő információt, a tanulás során megváltozó erősségű kapcsolatokkal rendelkeznek, és ők alkotják az agykérgi területeket összekötő pályákat.

A gátlósejtek a serkentősejteknel jóval kisebb számban (10-25%), de jelentősen nagyobb változatosságban fordulnak elő (Freund and Buzsáki, 1996). Ingerületátvivő anyagként gamma-amino-vajsavat (GABA-t) használnak, melynek felszabadításával a többi idegsejt aktivitását

csökkentik. Nevezik őket interneuronoknak is, mivel (ritka kivételtől eltekintve) axonjaik csak az adott agyterületen, viszonylag közeli sejteken alkotnak szinaptikus kapcsolatot, azaz nem vesznek részt agyterületeket összekötő pályák kialakításában. A gátlósejtekre érkező serkentő bemenetek esetében a szinaptikus súly ugyan módosulhat, de ez nem a Hebb-szabály szerint történik, azaz a sejtek nem vesznek részt a szigorú értelemben vett asszociatív tanulási folyamatokban. Aktivitási szintjük jelentősen magasabb, mint a serkentősejteké, és kevésbé mutat korrelációt az érzékszervekből érkező információval, azaz nem rendelkeznek jól definiálható receptív mezővel. Tüzelésüket sokkal hatékonyabban befolyásolja, hogy milyen EEG-aktivitás mintázat figyelhető meg. Fenti tulajdonságaik arra utalnak, hogy szerepük a serkentősejtek által alkotott információfeldolgozó hálózat aktivitásának szabályozása. Működésüket – és mivel ők alakítják a serkentősejtek működését, ezért az egész agykéreg működését – a kéreg alatti területekről érkező pályák igen hatékonyan képesek alakítani.

A legkézenfekvőbb feladat, amit a gátlósejteknek tulajdonítanak, a visszacsatolt és előreccsatolt gátlás megvalósítása. A visszacsatolt gátlás igen hatékonyan képes a sejtek aktivitását stabilizálni azáltal, hogy a serkentősejtek aktivitási szintjével arányos mértékben aktiválódó gátlósejtek gátolják az őket aktiváló sejtek működését. Az előreccsatolt gátlás esetében az adott agyterületre érkező pálya a serkentősejtek mellett egyben gátlósejteken is végződik, és így a serkentősejtekre a bemenet aktivitásával arányos gátlás is érkezik. A gátlósejtek élettani és anatómiai vonásainak összetettsége azt sugallja, hogy a klasszikusan nekik tulajdonított előre- és visszacsatolt gátlás jóval bonyolultabb feladatokat is ellát, mint az aktivitási szint szabályozása. Egy bonyolultabb rendszerben, márpedig az agy joggal tekinthető ilyennek,

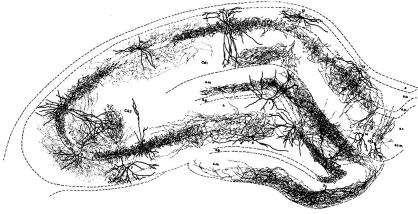
ennél kifinomultabb szabályozó hálózatokra van szükség.

A gátlósejtek típusai és sokféleségük, miért kell ennyiféle?

Csoportunk vizsgálatai kimutatták, hogy a hippokampuszban található gátlósejtek morfológiailag (2,4 ábra), neurokémiaileg, élettanilag (3. ábra, A-C) és gyógyszertanilag (3. ábra, D) igen változatos csoportokat alkotnak. A morfológiai tulajdonságok, azaz a sejtek dendrit és axonfájának alakja megszabja azt, hogy a sejt melyik agyterületről érkező axonokkal állhat kapcsolatban és ezáltal milyen információkat gyűjthet be, illetve, hogy mely sejteken, vagy sejtcsoportok felszínének mely részein fejtheti ki hatását (4. ábra). Élettani tulajdonságaik (tüzelési mintázat, aktivációs küszöb, posztzinaptikus potenciálok tér- és időbeli összegzése) megszabják, hogy egy sejtet a rá érkező bemenetek hogyan aktiválnak, illetve a farmakológiai tulajdonságokban megfigyelhető eltérések pedig a sejtek működésének modulálhatóságát (3. ábra, D), azaz azt befolyásolják, hogy az adott sejtet milyen kéreg alatti agyterület működése befolyásolhatja, és ezáltal a különböző agyi aktivitásmintázatok (feldolgozási módok) alatt a sejtek milyen jelintegrációs tulajdonságokat mutatnak.

*Morfológiai sokféleség:
bemenetszelektivitás és különböző típusú
gátlások megvalósítása*

Elsőként vegyük számba, hogy a neurobiológia klasszikus ága a neuroanatómia alapján milyen sejt típusokat különböztethetünk meg. A gátlósejteket leggyakrabban annak alapján különítik el, hogy axonfájuk a serkentősejtek felszínének mely részén végződik. Ez azért releváns, mert az idegsejtek a dendritjeikre érkező szinaptikus bemenetek által kiváltott jeleket sejttestükön összegzik, majd a kimenő jel a sejttestről eredő axon iniciális szegmen-

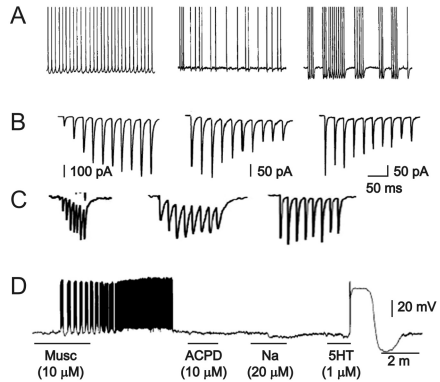


2. *ábra* • A hippocampális gátlósejtek anatómiai sokfélesége. Az *ábra* a hippocampus különböző területein található gátlósejt-típusok közül mutatja be a jellegzetesebbeket. (A sejtek dendritfája vastag, axonfája vékony

tumokban keletkezik, és innen terjed végig az axonágakon. Minél közelebb helyezkedik el egy gátló szinapszis az akciós potenciál keletkezéséhez, az axon iniciális szegmentumhoz (AIS), annál hatékonyabban képes befolyásolni a sejt aktivitását. A 4. *ábra* A és B részén egy axo-axonikus és egy kosáresejt látató, melyek axonvégződéseik elhelyezkedése miatt a leghatékonyabb gátlást képesek kifejezni a piramis sejtek AIS-én és sejttestén.

A sejttesttől távolabb, vékonyabb dendritágakon végződnek a különböző típusú dendritikus gátlósejtek. Annak alapján különböztetik el őket, hogy axonfájuk mely hippocampális réteg(ek)ben ágazik el, azaz a hippocampusba érkező mely bemenő pálya (pályák) aktivitását képes befolyásolni.

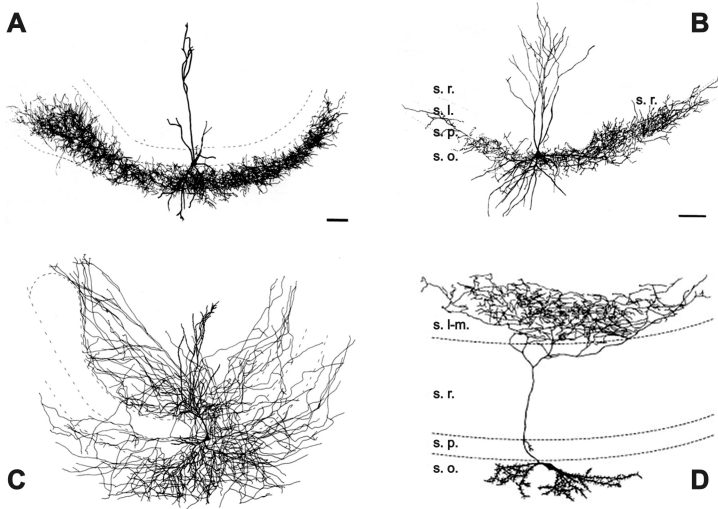
Például a „bistratified” (kétrétegű) sejtek (4. *ábra*, C) axonja a piramis sejtek alapi és csúcsi dendritfájának sejttesthez közelebbi részén fejt ki gátlást, és ezzel a Schaffer kollaterálisokon keresztül a hippocampusz más területeiről érkező serkentő bemenetek hatását szabályozza. Az *ábra* D részén egy „OLM” sejtet mutatjuk be. Az OLM sejt neve annak a rövidítése, hogy míg a sejt dendritfája a hippocampusz oriens rétegében helyezkedik el (és így elsősorban a helyi piramis sejtek axonágaitól kap bemenetet), axonfája a lacunosum-moleculare rétegben található, a piramis sejtek csúcsi dendritjeinek távoli szakaszait idegzi be. Elhelyezkedésének



3. *ábra* • A hippocampális gátlósejtek élet- és farmakológiai sokfélesége. A) A sejtek aktiváció hatására különböző tüzelési mintázatokat mutatnak. B, C) Mind a serkentő, mind a gátló potenciálok mutathatják a facilitációt vagy depresszió jelenségét (illetve ezek kombinációját). D) Egy hippocampális gátlósejt moduláló hatású átvivóanyagok hatására serkentés vagy gátlás alá kerülhet. Hasonló változások történnek egyes magatar-

megfelelően a hippocampuszba beérkező fő serkentő pálya az entorhinális kéregből érkező perforáns pálya hatását szabályozza.

Kombinált elektrofiziológiai és anatómiai vizsgálataink során a sejttesten és a dendritikus régióban végződő gátlósejtek által kifejtett gátlás között alapvető különbségeket sikerült kimutatnunk (1. táblázat, Miles et al., 1994). A sejttest közelében végződő gátlás, a Na⁺ közvetítette akciós potenciálok befolyásolása útján képes megakadályozni, késleltetni vagy akár szinkronizálni a serkentősejtek aktiválódását. A dendriteken végződő gátlások ezzel szemben a különböző agyterületekről érkező bemenetek viszonylagos hatékonyságát, illetve a sejtek jelintegrációs képességeit képesek befolyásolni. Ez utóbbit az teszi lehetővé, hogy a korábban leírt szinapszis-súly változásokhoz a dendritekben a kalcium koncentrációjának a nyugalmi szintnél magasabbnak kell lennie. A



4. ábra • A hippocampális gátlósejtek főbb anatómiai csoportjai. Az axo-axonikus (A) és kosáresejtek (B) axonjai a piramis sejtek felszínén egymáshoz közel elhelyezett terminálisok útján fejtenek ki hatékony gátlást a sejtek axon iniciális szegmentumán, illetve sejtestén. A specializált elhelyezkedés miatt az axonok egyetlen rétegben a piramis sejtek rétegében helyezkednek el. A sejtek dendritfája (vastagabb vonalak) a hippocampusz minden rétegén keresztülfut és ezáltal az összes ide érkező bemenetből mintát vesz. A dendritikus gátlósejtek két altípusa egy „bistratified” (C) és egy „OLM” sejt (D) látható az ábra alsó részén. A dendritikus gátlósejtek a piramis sejtek dendritáinak sejtesthez közeli (C), illetve távoli (D) részén végződő többszörös kapcsolataik útján befolyásolják a különböző dendritrészekre érkező, eltérő eredetű pályák hatékonyságát. Míg a „bistratified” sejt dendritfája a CA1 terület összes rétegéből kap bemenetet az „OLM” sejt dendritjei vízszintesen futva csak egyetlen rétegből, a helyi serkentősejtektől kapnak bemenetet.

sejtek aktiválódásakor egyrészt a serkentő szinapszisokon, másrészt a depolarizáció hatására kinyíló, kalciumot átengedő csatornákon keresztül lépnek be az ionok a sejtekbe. A gátló kapcsolatok aktiválódása megakadályozza, hogy a csatornák kinyíljanak, és így a plaszticitás kiváltásához szükséges kalciumszint nem alakul ki. A dendritikus gátlással tehát szabályozni lehet, hogy a sejtek bemenetén a szinaptikus súlyváltozások megtörténhetnek-e.

Fontos megemlíteni még a gátlósejtek azon speciális csoportját, melyek szelektíven más gátlósejteket idegeznek be. Csoportunk több ilyen gátlósejtípust írt le. Az egyik sejtípust a benne található kalciumkötő fehérje a calretinin (CR) alapján immuncitokémiával lehet azono-

sítani. Ezek a sejtek a hippocampusz minden rétegében megtalálhatók, és további CR-tartalmú sejteken, illetve dendritikus gátlósejtek és bizonyos kosáresejtek alcsoportjain alkotnak többszörös és ezért igen hatékony, gátló szinaptikus kapcsolatokat. A CR sejtek amellet, hogy axonjaik útján masz-szívan beidegzik egymást, dendritjeik útján is kapcsolatban állnak egymással. Neuronhálózat-modellek tanulmányozása azt jósolja, hogy hasonló elrendezésű gátló hálózatok alkalmasak ritmikus, szinkron aktivitásmintázatok generálására. A sejtek által létrehozott aktivitásmintázat a serkentősejtekben is ritmikus aktivitást eredményez, és így fontos szerepet tölthetnek be a korábbiakban említett EEG-mintázatok generálásában.

A kizárólag gátlósejteket beidegző inter-neuronok egy másik típusát is leírtuk. Ezek a sejtek szintén megtalálhatók a hippocampus minden területén, azonban dendritjeik az adott területeknek csak azon rétegeiben helyezkednek el, ahol a helyi serkentősejtek rekurrens (helyben elágazó és ezáltal szomszédos sejteket beidegző) oldalágai találhatók. Másik jellegzetességük, hogy gátlósejtre nem jellemző módon a hippocampusz más területeire, illetve a hippocampuszon kívülre is vetítenek. Mindkét helyen az ott található gátlósejteket idegzik be. Kapcsolatrendszerük alapján feltételezhető, hogy ezek a sejtek részt vesznek a hippocampusz és a vele kapcsolatban álló agyterületek szinkron aktivitásának kialakításában.

Élettani sokféleség: érzékenység az aktivitás időbeli mintázatára

Míg a sejtek alakja a be- és kimenetek térbeli szerveződését szabja meg, addig a sejtek által mutatott változatos élettani tulajdonságok a beérkező információt időbeli struktúrájának észlelésére teszik alkalmassá a sejteket. Amint azt a 3. ábra A-C bemutatja, a gátlósejtek aktivitásuk mintázata, illetve a rájuk érkező szinaptikus potenciálok időbeli összegződésének sajátosságai alapján is csoportosíthatók. Az aktiválódó gátlósejtek mutathatnak szabályos gyorstűzelő (igen aktív), szabálytalan és „burst firing” tüzelési mintázatot (A). Serkentő potenciálsorozatok által kiváltott válasza alapján egy bemenet, egy adott szinapszis, lehet facilitáló, facilitáló-depresszálo vagy depresszálo (B). Facilitáció esetén a gyors egymásutánban érkező akciók potenciálok egyre nagyobb választ váltanak ki a célsejtben, a depresszálo bemenetek esetében egymás utáni bemenetek hatása egyre kisebb. Hasonló különbségek figyelhetők meg a gátló potenciálok esetében is (C). A tüzelési mintázatban és a bemenetek összegzésében tapasztalható eltérések oda vezetnek, hogy a sejtek érzékenyek a rájuk

érkező serkentés időbeli szerkezetére. Egyes sejtek már alacsony serkentési szint mellett bekapcsolódnak, más sejtek magasabb aktivitási szintet igényelnek ahhoz, hogy gátló hatásukat kifejtsék. A sejtek abban is eltérhetnek egymástól, hogy aktiválódásuk után milyen erősséggel, illetve mennyire tartósan képesek működni. Modell neuronhálózatok vizsgálata során kimutatták, hogy egy olyan hálózatban, ahol vegyes tulajdonságú gátlósejtek találhatók, az idegsejtek aktivitása hatékonyabban szabályozható, mint homogén hálózatokban (Aradi and Soltesz, 2000). Ennek oka az lehet, hogy változó sejtaktiválódás esetén, vagy hirtelen változó aktivitási szintek nem egyszerre, küszöbszerűen kapcsolják be a gátlást, a hálózat teljes elnémulását okozva, hanem fokozatosan, csillapítva. Találhatók olyan sejtek, amelyek csak tartós aktivitásszint-növekedés esetében kapcsolódnak be, rövidebb vagy hosszabb időre, vannak olyanok amelyek csak tranzienst aktivitásnövekedésre kapcsolnak be eltérő időre és olyanok is elképzelhetők amelyek fokozatos aktivitásnövekedésre vagy csökkenésre reagálnak. A klasszikus, azonnal ható viszsza-csatolt, ill. előrecsatolt gátlás mellett tehát egy érzékenyebb, a hálózat aktivitását számos időskálán stabilizáló feladatra is képesek a gátlósejtek. Ezek a mechanizmusok fontosak abban, hogy a különböző agyi állapotokban egy adott területre érkező, megváltozott mintázatú bemeneteket is hatékonyan dolgozza fel egy adott kérgi terület, illetve szerepet játszhat kóros aktivitásmintázatok, mint pl. epileptikus aktivitás (mely kóros szintű szinkron, ritmikus aktiválódás) kialakulásának vagy tovaterjedésének megakadályozásában.

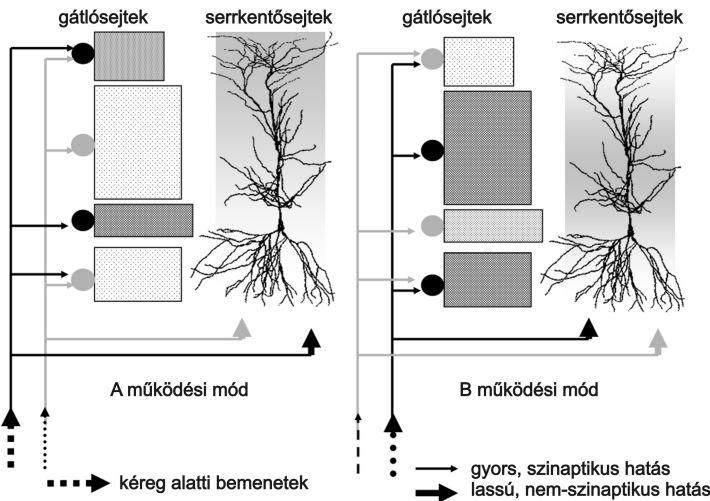
A gátlósejteknek bizonyos alcsoportjai erős, kölcsönös összeköttetés-rendszerrel rendelkeznek, mely, mint azt a fentiekben említettük, alkalmassá teszi őket szinkronizált oszcillációk generálására. Neuronhálózatmodellekben és kísérletekben sikerült kimutatni, hogy az oszcilláció frekvenciája attól

függ, hogy a gátlósejtek közötti szinapsziszokban található átvivőanyag-receptorok milyen időállandóval zárulnak aktiválódás után. Mivel az egyes sejtcsoportok által alkotott szinapsziszokban más tulajdonságú receptorok találhatók, ezért az eltérő sejtcsoportok különböző frekvenciájú oszcillációk generálásában játszhatnak szerepet (gamma, 200 Hz). Az egyes EEG-aktivitásmintázatok alatt megfigyelhető oszcillációk tehát egy-egy gátlósejtcsoport aktiválódásának eredményeként állhatnak elő.

Farmakológiai sokféleség: kéreg alatti bemenetek moduláló hatásának megvalósítása, átkapcsolás a feldolgozási módok között

Míg a sejtek anatómiai tulajdonságai rövid időléptékben állandónak tekinthetők számos élettani paraméter (tüzelési mintázat, nyugalmi potenciál, szinaptikus integráció tér és időbeli állandója) plasztikus és moduláló-

dik, azaz egyrészt a korábbi aktivitási szint függvényében változik, másrészt a kéreg alatti területekről érkező bemenetek hatására az állat viselkedési állapotának megfelelően különböző értékeket vesz fel (3. ábra, D). A magatartásfüggő állapotok kialakításában a gátlósejteknek és változatosságuknak nagy szerepe van. A kéreg alatti területek hatásukat az egyes agyterületeken kétféle módon fejtik ki. Egyrészt axonjaikkal szinapsziszokat alkotnak az adott kérgi terület sejteinek dendritjeivel, másrészt szinapsziszok jelenléte nélkül a sejtek közötti térbe juttatják ingerületátvivő anyagaikat (5. ábra). Az előbbi módon egy gyorsabb, pontosabb hatást érhetnek el a megcélzott sejt típusokon, míg az utóbbi hatás hosszabb idő alatt sejtek nagyobb csoportjain érvényesül, és az egyes sejt típusok különböző tulajdonságait (membránellenállás, membránpotenciál, tüzelési mintázat) finomhangolja. Kimutattuk, hogy a gátlósejteknek fontos szerepe van



5. ábra • Kéreg alatti területek megfelelő mintázatú aktiválódása áthangolja a gátlósejtek működését és a serkentősejtek jelintegrációs tulajdonságait. Az ábra bal és jobb oldalán a két kéreg alatti terület más aktivitásmintázatot mutat, melynek eredményeképpen a funkcionálisan eltérő szerepeket betöltő gátlósejtek más csoportjai aktiválódnak. Ugyanekkor nem-szinaptikus úton a serkentősejtek membrántulajdonságai is megváltoznak. A két hatás összességüként a hálózat információfeldolgozási módja megváltozik.

gátlás helye	anatómiai típus	élettani hatás
sejttest közelében végződő gátlósejtek	kosár- és axonikus sejtek	akciós potenciál generálás megakadályozása, késleltetése, szinkronizálás
dendriteken végződő gátlósejtek	proximális dendritikus sejtek: bistratified disztális dendritikus sejtek: OLM	dendritikus áramok szabályozása, Ca ²⁺ szint szabályozása: dendritikus integráció és szinaptikus plaszticitás modulálása
gátlósejt specifikus gátlósejtek	lokális: CR tartalmú vetítő: hippokampuszeptális sejtek	szinkron oszcillációk generálása agyterületek aktivitásának összehangolása

1. táblázat

ezeknek a hatásoknak a közvetítésében, mivel több moduláló hatású agyterület elsősorban gátlósejtek jól meghatározott csoportjain végződik. Ráadásul az egyes gátlósejt-típusok ugyanannak az átvivőanyagoknak különböző receptorait fejezik ki, melyek eltérő módon befolyásolják aktivitásukat. Ennek eredményeként az egyes viselkedési állapotokban eltérően aktiválódó kéregalatti agyterületekről származó bemenetek más kombinációban aktiválják, illetve gátolják a serkentősejteken funkcionálisan eltérő típusú gátlásokat kiváltó gátlósejteket, illetve modulálják a serkentősejtek jelintegráló tulajdonságait (5. ábra bal és jobb oldala).

Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a mediális szeptum területéről érkező GABA-tartalmú (gátló) rostok a hippokampuszban található összes gátlósejt-típust beidegzik, ezáltal a serkentés és gátlás egyensúlyának eltolásával a hippokampusz aktivitási szintjét képesek hatékonyan befolyásolni. Egy másik kéregalatti területről, a raphe magvakból eredő szerotonin tartalmú pálya jóval nagyobb szelektivitást mutatott, ugyanis csak a dendritikus gátlósejtek egy részén és a kosársejtek egyik altípusán végződött (Gulyás et al., 1999). Azáltal, hogy ezeket a gátlósejteket modulálja, feltételezhető, hogy hatása a szinaptikus plaszticitás folyamatának ki- és bekapcsolása, azaz annak szabályozása, hogy

az egyes agykérgi EEG-aktivitásmintázatok alatt a tanulási folyamatok milyen mértékben működhetnek.

Ez a szerveződés magyarázza, hogy a viszonylag kevés rostból álló felszálló pályák hogyan képesek nagyon hatékonyan befolyásolni az agykéreg aktivitását, és a hálózatok hogyan képesek állapotfüggő módon eltérő típusú információfeldolgozást végezni.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a gátlósejtek változatosságának vizsgálata feltárt számos olyan mechanizmust, amely hozzásegít annak megértéséhez, hogy az agykéreg aktivitási mintázatai és az agykéreg felépítő elemek működése hogyan függnek össze. Mivel a gátlósejtek funkcionálisan eltérő alcsoportjain, illetve az általuk a serkentősejteken létesített szinapszisokban eltérő típusú ingerületátvivő-anyag receptorok, illetve a sejtekre jellemző ioncsatornák találhatóak, az egyre specifikusabb hatású hatóanyagokkal célzottan bizonyos sejtcsoportok működése befolyásolható. Ez reményt ad az idegrendszer működésének finomhangolására, kóros agyi folyamatok leküzdésére.

Kulcsszavak: *agykéreg, neuroanatómia, elektrofiziológia, gátlás, szabályozás, hálózatok, piramissejt*

IRODALOM

- Aradi I, Soltesz I (2000) Diversity of interneurons and network stability. (submitted).
- Artola A, Singer W (1993) Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends Neurosci* 16:480-487.
- Bliss TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232:331-356.
- Engel AK, Konig P, Kreiter AK, Schillen TB, Singer W (1992) Temporal coding in the visual cortex – new vistas on integration in the nervous system. *Trends-Neurosci* 15:218-226.
- Freund TF, Buzsaki G (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6:345-470.
- Gulyas AI, Acsady L, Freund TF (1999) Structural basis of the cholinergic and serotonergic modulation of GABAergic neurons in the hippocampus. *Neurochem Int* 34:359-372.
- Hebb DO (1975) *A pszichológia alapkérdései*. Budapest: Gondolat Kiadó.
- Kupfermann I, Castellucci V, Pinsker H, Kandel E (1970) Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 167:1743-1745.
- McClelland JL, Rumelhart DE (1986) *Parallel Distributed Processing 1-2*. Cambridge: MIT Press.
- Miles R, Toth K, Gulyas AI, Hájos N, Freund TF (1994) Functional differences between dendritic and perisomatic hippocampal inhibition. *SocNeurosciAbs* 20:301.304.
- Pléh Cs (1997) *A megismeréskutatás egy új útja: A párhuzamos feldolgozás*. Budapest: TYPOTEX Kft.
- Rolls ET, Treves A (1998) *Neural networks and brain function*. Oxford: Oxford University Press.
- Turigiano GG (1999) Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 22:221-227.

