

AZ AGYKÉRGYI KÉPVISELET PLASZTICITÁSÁRÓL

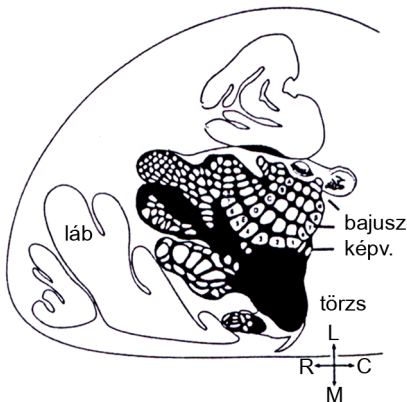
Toldi József

a biológiai tudomány doktora, tanszékvezető egyetemi tanár,
Szegedi Tudományegyetem Összehasonlító Élettani Tanszék
toldi@bio.u-szeged.hu

Emlősökben a perifériás receptorok szigorúan meghatározott módon vetülnek az agykérgen. Ennek megfelelően a látókérgen retinotópiás, a hallókérgen tonotópiás, a szomatoszenzoros kérgen pedig szomatotópiás reprezentációt találunk. A szomatoszenzoros kérgnél maradvá, a kérgi reprezentációs területek egymáshoz viszonyított kiterjedését jól szemlélteti az emberi agy *gyrus postcentralisára* terített ún. szenzoros *homunculus*, ami jól ismert a legkülönbözőbb élettani tárgyú tankönyvekből. Az egyik leggyakrabban használt kísérleti állat a patkány, melynek agyáról szintén igen pontos térké-

pünk van. A patkány agykérgre vetített szomatoszenzoros térképét *rattunculusnak* hívják (1. ábra). Ezek a rajzok a testrészek arányait kérgi képviselőjük kiterjedésének megfelelően torzítják.

A rágszálók szomatoszenzoros kérgének van egy különleges területe, mely az agykérg plaszticitásának tanulmányozása szempontjából kitüntetett jelentőségű. Ez az ún. *barrel* kéreg,¹ mely a bajuszszőrök reprezentációjáért felelős. Ez a terület a nevét a kéreg IV. rétegében található hordó alakú képletekről kapta. A hordók falát néhány ezer idegsejt alkotja. Egy-egy hordó (metszeteken, ábrákon általában gyűrű) megfelel az ellenoldali bajuszpárnára nagy szinuszszőreinek, pontosabban a szőrök *folliculusaiban* lokalizálódó receptorcsoportok kérgi vetületének. Egy-egy gyűrű a pofa bajuszpárnáján található, a tapintó működésben esszenciális szerepet betöltő egy-egy nagy szinuszszőr



1. ábra • Patkány szomatoszenzoros rendszerének kérgi vetülete, az ún. *rattunculus*. A bajuszszőröket reprezentáló gyűrűket a sorokba rendeződött fehér foltok jelzik. L: laterális, R: rostrális, M: mediális, C: caudális irány.

¹ A *barrel*, illetve *barrel field* megnevezés használata a magyar nyelvű szakirodalomban nem szerencsés. Nem tartom szerencsésnek a *hordó* szó használatát sem, ugyanis ezeket az idegsejt-csoportosulásokat konvencionális vizsgáló módszerekkel sohasem látjuk hordónak, csak rekonstruálni tudjuk. A vizsgálatok során általában tangenciális metszeteket készítünk a kéreg IV. rétegéből, így a hordókról keresztmetszetet, melyek ilyenformán gyűrűként látszanak a metszeteken, és így is ábrázolják azokat (lásd 1-3. ábra). Helyesebb lenne tehát, ha a magyar nyelvű szakirodalomban a *gyűrű*, illetve *gyűrűs kéreg* megnevezés honosodna meg! Dolgozatom további részében igyekszem ezeket a megnevezéseket használni.

pontos kérgi vetületét adja. A gyűrűk összessége által alkotott terület, a gyűrűs kéreg (angol nyelvű irodalomban: *posteromedialis barrel subfield* – PMBSF), mely a periférián elhelyezkedő receptorok (szinuszszőrök) elrendeződését hűen tükrözi, és kiválóan alkalmas a kérgi plaszticitás elektrofiziológiai, hisztológiai, biokémiai, molekuláris biológiai tanulmányozására. Elsősorban azért, mert a receptorokat (a szinuszszőrökön keresztül) könnyű jól definiált ingerekkel, szeparáltan aktiválni vagy éppen ingereiktől megfosztani (egy-egy szinuszszőrt vagy akár mindet lenyírní), esetleg a folliculusokhoz futó idegeket szeparáltan roncsolni, átvágni. A perifériás beavatkozás eredménye jól tanulmányozható az agykérgen, hiszen patkányban a legnagyobb gyűrűk átmérője meghaladja a 400 mm-t is.

Mindezen előnyökkel magyarázható, hogy a reprezentációs plaszticitási vizsgálatok nagy részét rágsálók gyűrűs kérgén végezték. Az eredmények jelentős része azonban más szenzoros modalitásokra (látó és halló), sőt, sok tekintetben a mozgató kéregre is általánosítható.

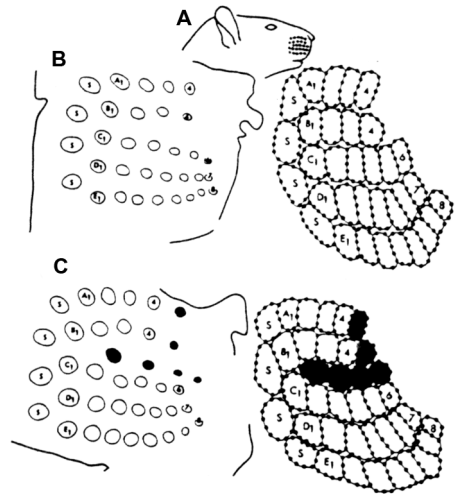
A szenzoros kérgi képviselet genetikailag meghatározott kialakulását környezeti ingerek jelentősen befolyásolják

Fentebb részleteztük, hogy az agykérgen precíz szomatotópia érvényesül. Megjegyzendő, hogy ez a neuraxis alacsonyabb állomásait is jellemzi. A szomatotópia genetikai meghatározottságát mutatja, hogy kitenyésztettek olyan egereket, melyek szokásos számú (33) és elrendeződésű bajuszszőreire túl, hat szál extra szőrrel is rendelkeztek, ennek megfelelően hat extra gyűrűt találtak a szomatosenzoros kérgükben, melyek lokalizációja hűen tükrözi a bajuszpámán elhelyezkedő extra szőrök helyzetét is (2. ábra). Ezekben az egerekben a számfeletti szőrök és a megfelelő agykérgi gyűrűs mintázatok (megváltozott kérgi térképek) öröklődnek.

Központi idegrendszeri plaszticitás az élet korai szakaszában

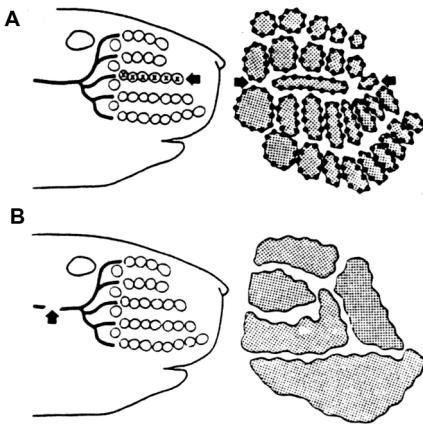
Az agykérgi térképek az élet korai szakaszában perifériás beavatkozásokkal megváltoztathatók.

A genetikai meghatározottság ellenére az egyedfejlődés korai szakaszában végzett beavatkozásokkal az agykérgi reprezentációs térképek drámai módon megváltoztathatók. Ha újszülött patkány bajuszpámáján például a 3. sorban (C sor) levő szinuszszőrök folliculusait elroncsoljuk, akkor az állat szomatosenzoros kérgében nem fognak az elroncsolt folliculusoknak megfelelő gyűrűk



2. ábra • Példa a testfelszín szomatotopiás kérgi térképének genetikai meghatározottságára. (A): rágsálók bajuszpámáján a szinuszszőrök meghatározott elrendeződést mutatnak. (B): (bal oldalon) a szinuszszőrök folliculusainak normális mintázata egérben; (jobb oldalon) a megfelelő gyűrűs mintázat a primer szomatosenzoros kéreg IV. rétegében. (C): (bal oldalon) mutáció eredményeképpen, extra bajuszszőrökkel rendelkező egerek számfeletti folliculusainak lokalizációja a bajuszpámán (feketével jelölve); (jobb oldalon) a megfelelő gyűrűs mintázat a primer szomatosenzoros kérgében. Extra gyűrűk feketével jelölve. (Wall nyomán, 1988)

kialakulni. Helyükön egyetlen összeolvadt, de keskenyebb, elongált képlet fejlődik ki (3. ábra A). Ha pedig a n. trigeminusz infraorbitális ágát (ION) átvágjuk, mely beavatkozással a bajuszpáma egészének szenzoros beidegzését szüntetjük meg, és így megfosztjuk a gyűrűs kérget taktilis ingereitől, egyáltalán nem alakulnak ki a gyűrűk. Helyettük nagy kiterjedésű, gyengén festődő, idegsejt-aggregátumok jönnek létre (3. ábra B). Ilyen nagymértékű változást az agykéregben csak perinatális beavatkozással, patkány esetében legfeljebb a születést követő néhány napig lehet előidézni. Más, itt nem ismertetett vizsgálatok egyértelműen bebizonyították, hogy ezek a beavatkozások hasonló változást eredményeznek a kéreg alatti struktúrákban (thalamus, trigeminusz magvak) is (Wall 1988).



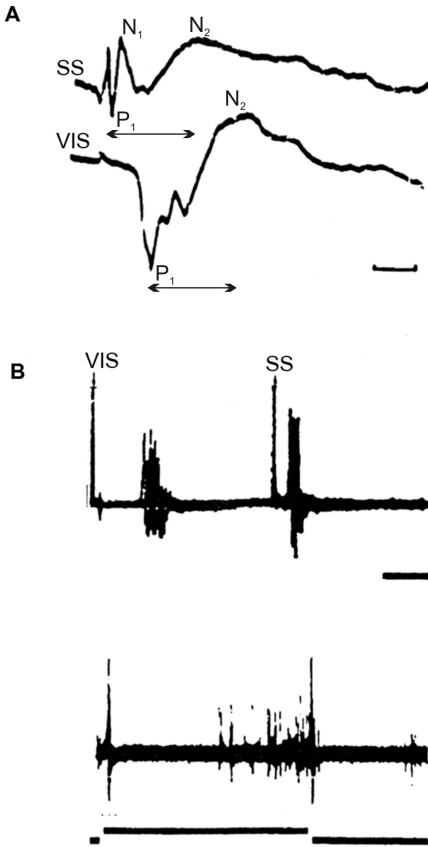
3. ábra • Példa a kérgi térképekben korai perifériás beavatkozások okozta strukturális változásokra. (A): Ha például a bajuszszőrök harmadik (C) sorában, kauterezéssel tönkreteszük a folliculusokat a megszületés napján (vastag nyíl), akkor az agykéregben nem fejlődnek ki a C sornak megfelelő gyűrűk. A harmadik sor helyén a gyűrűk helyett egy elongált keskeny képlet alakul ki. (B): az infraorbitális ideg (ION) átvágása a megszületés napján (vastag nyíl), az összes gyűrű kialakulásának elmaradását eredményezi. (Wall nyomán, 1988).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a perifériás szenzoros bemenetek – az egyedfejlődés korai szakaszában – alapvetően befolyásolják a genetikailag meghatározott idegrendszeri strukturális mintázat kialakulását.

Egy szenzoros rendszer korai sérülése, részleges vagy teljes kiesése más szenzoros rendszerekre is hatással van – Modalitások közötti hatások

Régi tapasztalat, hogy azok az emberek, akik gyengén látóként vagy teljesen vakon születtek, életük során sokkal érzékenyebb tapintással, hallással rendelkeznek, mint látó társaik. Számos kísérletet végeztek az ilyen jellegű szenzoros kompenzációs folyamatok tanulmányozására. Kiderült, hogy az ontogenezis korai szakaszában egy szenzoros modalitás kiesése más modalitásokban mélyreható változásokat eredményez. Bizonyos esetekben az ilyen korai szenzoros funkció-kieséseknek alapvető afferens pályáatredeződés lehet a következménye. Ebben a vonatkozásban leginkább a látó és a szomatosenzoros rendszer kapcsolatát vizsgálták. Az egyik alapvető kísérletet ezen a téren Chisato Asanuma és Brent B. Stainfield (1990) végezték. Újszülött egereket enukleáltak, majd felnőttkorban megvizsgálták ezen állatok szomatosenzoros rendszerét. A vizsgálatok meglepő eredménnyel jártak: a trigeminus afferensek egy része ahelyett, hogy a thalamus *ventrobasalis* magvába érkezett volna, a látópálya thalamikus átkapcsoló állomásába, a *corpus geniculatum laterale*ba (CGLd) futott. Normálisan a szomatosenzoros rendszer egyáltalán nem ad afferenseket a látórendszer részét képező CGLd-ba. A születés kori beavatkozás (enukleáció) mellett olyan, okulárisan retardált egereket is kitenyésztek, melyek eleve vakon születtek. Ezekben az állatokban a trigeminus afferensek jelentős része a ventrobasalis thalamikus mag helyett a CGLd-ba futott.

Ezen alapvető pályáátrendeződések természetesen komoly funkcionális változásokkal is járnak. Az előzőekben ismertetett eredmények után nem meglepő az a megfigyelésünk, hogy születéskor teljesen vagy



4. ábra • Szomatoszenzoros és vizuális ingerléssel kiváltott válaszok születésüktől fogva fél szeműkre vak felnőtt patkányok látókérgéből. (A): perifériás szomatoszenzoros ingerrel (SS) és fényfelvillanással (VIS) kiváltott potenciálok az elsődleges látókéreg ugyanazon pontjából elvezetve. (B): vizuális kérgi kiváltott unit aktivitások. Felül: a fényfelvillanással (VIS) kiváltott választ egy 200 ms-mal késleltetett, a bajuszpárna elektromos ingerlésére adott válasz követi (SS). Alatta: az ellenkező oldali bajusz mozgásával kiváltott válaszok egy másik, vak állat látókérgéből. Kalibráció mindkét ábrarészen: 50 ms.

félig enukleált (vak) állatokon felnőttkorban, a bajuszpárán elhelyezkedő szinuszszőrök mechanikus mozgásával kiváltott aktivitás nemcsak a gyűrűs kéregről (szomatoszenzoros kéreg) volt elvezethető, hanem a látókéregből is lehetett kiváltott aktivitást detektálni (4. ábra).

Születésüktől fogva teljesen vak állatokat „T”-labirintusban vizsgálva, érdekes módon azt találtuk, hogy ezek sokkal jobb tájékozódási teljesítményt nyújtanak, mint látó társaik. Elektrofiziológiai vizsgálatuk azt mutatta, hogy a gyűrűs kéreg neuronjainak irányérzékenysége megváltozott. Az állatok térbeli tájékozódásában alapvető fontosságú szinusz-szőrök elmozdítása a tér egy kitüntetett irányába, sokkal nagyobb aktivitást (akcióspotenciál-sorozat) eredményezett az adott szinuszszőrnek megfelelő kérgi gyűrűben, mint a szőr ugyanolyan mértékű kitérítése, de a kitüntetettől eltérő irányba. Kontrollállatokban a gyűrűs kérgen ilyen mértékű irányselektivitást nem találtunk (Toldi et al., 1996).

A vizsgálatok időközben feltárták azokat a – korai enukleáció után, a thalamo-kortikális kapcsolatrendszerben lezajló – változásokat is, melyek a fentebb ismertetett magatartási és elektrofiziológiai folyamatok alapjául szolgálnak (Négyessy et al., 2000).

Reprezentációs plaszticitás felnőtt agykérgen

I. Sérülés (idegátvágás) kiváltotta plasztikus folyamatok

A fentiekben tárgyalt pályáátrendeződésekkel, az agykéreg hisztológiai képének megváltozásával járó beavatkozások csak az ontogenezis korai szakaszában, patkányok esetében csak a születést követő első pár nap alatt végezhetőek el a siker reményében. Később, különösen felnőttkorban, ezek a beavatkozások nem eredményeznek ilyen jellegű változásokat a központi idegrendszerben.

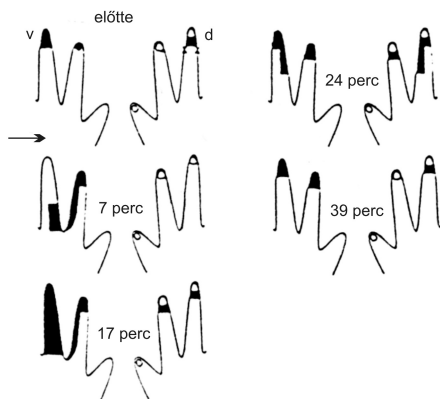
Az utóbbi 10-15 év kutatásai azonban arra mutatnak, hogy a kérgi reprezentációk még felnőttkorban sem olyan állandók, mint ahogy azt a szomatotópiás, retinotópiás vagy tonotópiás képek alapján gondolnánk. Az agykéreg sokkal inkább plasztikus; a szenzoros és motoros kérgi területek szakadatlan változáson mennek át, mégpedig a perifériás események (apróbb- nagyobb sérülések, ingerlések, használatfüggő folyamatok) függvényében. Az alábbiakban ilyen, felnőttkori plaszticitásra hozunk néhány példát.

Ezen a téren mérföldkönek számítanak Michael M. Merzenich és munkatársainak (1988) felnőtt majom szomatoszenzoros kérgén tett megfigyelései. Majom szomatoszenzoros kérgén a testfelszínnek két vetülete található. Ha az egyik kézen egy ideg (n. medianus) átvágásával, az ellenoldali félteke mindkét képviselőjében kiiktatták az 1-3-as ujjak tenyéri oldaláról jövő afferenciáját, azt tapasztalták, hogy ez nem vezet az érintett kérgi területek teljes „elnémulásához”; ellenkezőleg, a szomatotópiás térkép drámai módon átrendeződött. Közvetlenül az átmetszést követően bár maradtak „néma”, ingerlésre nem válaszoló területek, azonban az ujjak dorzális részét, a tenyeret és a 4. ujjat ingerelve kiváltott aktivitás volt elvezethető a deafferentált kérgi terület jelentős részéből. Három hét múlva, újra elvégezve a térképezést, azt találták, hogy a „néma” kérgi terület minimálisra csökkent. Az 1-3-as ujjak dorzális részét ingerelve, szinte a teljes deafferentált kérgi területből válaszok voltak elvezethetők. A jelenséget úgy értelmezték, hogy az agykéregben korábban már létező, de a beavatkozásig gátlás alatt lévő horizontális kapcsolatok az ideg átvágását követően a gátlás alól felszabadulnak (ún. „kitakarási”, „felfedési”, angol megnevezés szerint *unmasking* folyamat játszódik le).

Saját kísérleteinkben hasonló jelenséget találtunk patkány szomatoszenzoros kérgében is: a bajuszpárnához futó trigeminusz

infraorbitalis ágának (ION) átvágása a vele szomszédos mellső láb kérgi vetületének határait kitolta, és három nap után azt találtuk, hogy a deafferentált gyűrűs kéregbe a mellső láb reprezentációja benyomult. A mellső láb ingerlése a bajusz reprezentációs területén is kiváltott aktivitást eredményezett, ami az infraorbitalis ideg átvágása előtt nem fordult elő (Kóródi – Toldi, 1996).

Ennél sokkal rövidebb idő alatt is történhet tranziens átrendeződés a kérgi reprezentációkban. Michael B. Calford egyik kísérletében az ideget nem is vágta át, elég volt csupán ún. funkcionális denervációt létrehozni. *Subcutan* lidokaininjekcióval átmenetileg kiiktatott egy kis idegágat illetve receptoros mezőt a vizsgált majom jobb kezén (5. ábra). A lidokain beadása után hét-tíz perccel már az érzéstelenítéssel szomszédos, kiterjedt bőrfelület képezte a regisztrált szomatoszenzoros kérgi neuron receptoros mezőjét. Az injekció hatásának elmúltával (39 perccel) a neuron eredeti receptoros mezője állt vissza. Számos hasonló idegátvágással vagy csak tranziens.

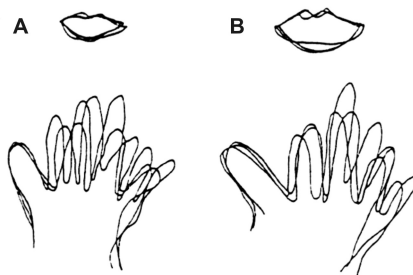


5. ábra • Egy makákó szomatoszenzoros 3b areájában regisztrált multiunit receptoros mezője, mely a jobb kéz 2. és 3. ujján található (feketével jelölve, v: ventrális és d: dorsalis oldalról nézve; előtte: kontrollállapot). Nyíl: az „x”-szel jelzett helyekre subcutan lidokaininjekciót adtak, majd meghatározták a receptoros mezőket (feketével jelölve) az injekció után 7, 17, 24 és 39 perccel. (Calford után 2002).

funkcionális denervációval kiváltott kérgi plasztikus változás leírását ismerjük Calford munkásságából (Calford, 2002).

A neuronális plaszticitás itt bemutatott jelenségeihez hasonló folyamatok valószínűleg emberben is lejátszódnak, csak jórészt az észlelés küszöbe alatt maradnak. Feltételezhető, hogy az imént ismertetett Calford-féle kísérlethez hasonló jelenség játszódik le központi idegrendszerünkben, amikor fogorvosi beavatkozás előtt lidokaininjekciót kapunk, mely után úgy érezzük, hogy az érzéstelenítettel szomszédos területek (ajkak, nyelv) abnormálisan nagyok. Hasonló jelenségre utal az a kísérlet is, melyben a kísérleti alany feladata az volt, hogy a nem preferált kezével készítsen egy kontúrrajzot a saját, másik (preferált) kezéről és az ajkáról. Ezt követően a preferált kezén lokális lidokaininjekcióval átmenetileg funkcionálisan denerválták a hüvelykujját, majd megint az előző rajzok elkészítésére szólították fel. A kísérlet eredménye meglepő volt; hüvelykujjának érzéstelenítése után a kísérleti alany azt nagyobbabbnak rajzolta, és nemcsak azt, hanem az ajkát is (6. ábra). A fordított irányú hatást szintén kimutatták (Gandevia – Phegan, 1999). A pszichofiziológiai megfigyeléseknek megfelelően egy testrész méretének érzete tükröződik a róla készült saját rajzok arányaiban. A fenti kísérlet azt is jelzi, hogy egy testrész perifériás denervációja befolyásolhatja más testrészek érzetét is. Meg kell jegyezni, mert a jelenség értelmezése szempontjából fontos, hogy a hüvelykujj és az ajkak reprezentációi a primer szomatoszenzoros kéregben egymás szomszédságában vannak.

Orvosi szempontból is komoly, kellemtelen és tartós következményekkel járnak azok a plasztikus folyamatok, melynek eredményeképpen az ún. fantomfájdalom kialakul. Ha például egy ujj vagy végtag amputációjával a megfelelő szomatoszenzoros agyi területet megfosztják bemenetétől



6. ábra • Egy páciens saját rajza, amit a nem preferált kezével készített a preferált kezéről és a szájáról, a preferált kéz hüvelykujjának lokális érzéstelenítése előtt (A) és alatt (B).

– a fent ismertetett plasztikus folyamathoz hasonlóan –, az illető agyi struktúra más testrész felől kap afferens aktivációt. A bemenetétől megfosztott agyi struktúra más testrész felől indukálódó, fokozott aktivitását a páciens úgy éli meg (úgy érzi), mintha az eredeti (már nem létező) végtagja fájna. Fantomfájdalom esetében ezek a plasztikus folyamatok gyakran nem (vagy nemcsak) az agykéregre, hanem a thalamus ventrobazális részére lokalizálódnak.

Fenti példák mindegyike a szomatoszenzoros rendszer plaszticitását bizonyította. Ezekhez hasonló depriváció, denerváció okozta plasztikus kérgi változások jól ismertek a látó- és a hallórendszerben, sőt a mozgató kéregben is (Sanes – Donoghue, 2000; Calford, 2002).

II. Használat- és tapasztalatfüggő plaszticitás

Az agykérgi reprezetációs térkép akkor is változik, ha a periférián nem sérülés történik, hanem ellenkezőleg, a receptorok fokozott aktivációja megy végbe. Ilyenkor a fokozottan használt (ingerelt) testrész kérgi képvisellete kiterjed. Egyik ilyen klasszikusnak számító kísérletben majmokat olyan feladat végrehajtására tanítottak be, melyben két ujjukkal kellett kezelniük egy durván rovátkolt korongot. A kísérlet egy hosszan tartó, erőteljes, és specifikusan az ujjbegyekre lokalizálódó

igénybevételt jelentett. A majmok szomatoszenzoros kérgének (3. ábra B) térképezése a kísérlet előtt és a több hónapig tartó kísérlet után azt mutatta, hogy az ujjbegyek kérgi reprezentációja a többszörösére nőtt.

Humán példaként azt a Braille-írást olvasókon végzett vizsgálatot említhetjük, melyben *non invazív* képalkotó módszerekkel megállapították, hogy a Braille-olvasók mutatóujjának (az „olvasó” ujjnak) kérgi reprezentációja sokkal nagyobb, mint a másik mutatóujjé.

A kísérletek sokasága, melyből csak néhány példát ragadtunk ki, azt mutatja, hogy az agykérgi reprezentációs térképek nem állandóak, az egyén egész élete során dinamikusan változnak a receptorok fokozott vagy csökkent aktiválása, esetleg részleges vagy teljes kiesése következtében.

A reprezentációs plaszticitás mechanizmusáról

A reprezentációs plaszticitás mechanizmusára vonatkozó elképzelések szerint az agykéregben lejátszódó folyamatok három csoportba oszthatók: 1.) létező, de normál körülmények között nem aktív kérgi kapcsolatok működésbe lépnek (ún. unmasking folyamatok), 2.) szinaptikus plaszticitás² (szinaptikus átvédés hatékonyságának fokozódása vagy csökkenése) játszódik le, illetve 3.) axon-proliferáció történik. Egyes elképzelések szerint ezek önállóan is lejátszódnak, de egymást követően is alapjául szolgálhatnak egy hosszú időn át tartó kérgi reorganizációs folyamatnak.

A *szinaptikus plaszticitást* – mint a kérgi reorganizációs folyamatok egyik lehetséges módját – nagyon sokan vizsgálták kísérletesen is, számítógépes modellezésben is. John C. Pearson (1987) feltételezése szerint két mechanizmus alapvetően szükséges

ahhoz, hogy perifériás deafferenciációra új receptív mező jöjjön létre: (a) a Hebb-féle tanulás mechanizmusa, melynek során a koaktív neuronok közötti szinapszisok megerősödnek, amihez kapcsolódna egy passzív szinaptikus gyengülés is, továbbá (b) egy kompetitív mechanizmus, mely az ún. posztszinaptikus normalizációért lenne felelős. Feltételezése szerint egy neuronhoz futó összes szinaptikus *input* eredőjének konstansnak kell lennie. Ha bizonyos szinaptikus bemenetek gyengülnek, akkor másoknak erősödniük kell, és fordítva. Tegyük fel, hogy egy ideg átvágása a kérget megfosztja az egyik kéz 1–3-as ujjából jövő ingerületektől. A kiesés következtében az 1–3-as ujjakból jövő afferenseknek megfelelő kérgi szinapszisok gyengülnek. Ezzel párhuzamosan, a 4-es ujjból jövő afferensek – illetve megfelelő szinapszisaik – a posztszinaptikus normalizáció következtében erősödni fognak.

A fenti egy olyan példa vázlatos ismertetése volt, melyben számítógépes modellezés alapján kerestek magyarázatot perifériás szenzoros idegi sérülések után az agykéregben lejátszódó folyamatokra. Sajnos, mindezek kísérletes bizonyítékai meglehetősen hiányosak. A hosszú időtartamú potencirozódással (angol nevének rövidítéséből LTP-vel) szemben az alacsony frekvenciával kiváltható LTD (long-term depression) funkcionális jelentőségéről még mindig keveset tudunk (melynek pedig a modellben fontos szerepet szánnak). A posztszinaptikus normalizációra pedig, mely a modell kritikus eleme, egyáltalán nincs kísérletes bizonyíték.

Van viszont bizonyíték olyan *axon-proliferációra*, mely perifériás receptor roncsolása után indult meg felnőtt állat agykéregében. Példaként azt a kísérletet említhetjük, melyben felnőtt macskákon lézerrel kétoldali részleges retinaléziót hoztak létre. Ezt követően az állatok látókérgéből egy meglehetősen nagy terület (mintegy 7,5 mm hosszú szakaszon) semmilyen választ nem adott, bárhol

² A szinaptikus plaszticitás az alapja a tanulásnak, memória-folyamatoknak is, azonban ezzel a kérdéskörrel jelen dolgozatban nem foglalkozom.

ingerelték is az épen maradt retinát. Kilenc hónappal a retinalézió után ebből a korábban kiterjedt néma kérgi területből (*scotomából*) mintegy 5 mm-es szakaszon a működés helyreállt, azaz az elroncsolt retinaterületen kívüli, de annak közelébe eső retinaterületek ingerlésére kiváltott aktivitás volt elvezethető. *Biocytines* jelöléssel bizonyították, hogy a kéreg III. rétegében valódi axonsarjadzason alapuló működésbeli helyreállásról van szó (Darian-Smith – Gilbert, 1994).

A reprezentációs plaszticitás és különösen a gyorsan kialakuló (percek alatti) változások magyarázatának más megközelítését adja Calford (2002). Denerváció kiváltotta kérgi plaszticitás esetén elsődlegesnek tartja az ún. *unmasking* folyamatokat. Ebben az esetben is alapvető kérdés, hogy egy szenzoros perifériás ideg elroncsolása vagy átvágása hogyan vezet a szomszédos testfelület kérgi reprezentációjának kiterjedéséhez. Calford erre két magyarázatot tart lehetségesnek: 1.) maga az ideg elroncsolása (átvágása) az érintett axon kistüléséhez vezet, ami kiváltja a diszinhibíciót az érintett kéreg alatti struktúrákban, esetleg a kéregben is; 2.) vannak olyan afferensek, melyek tónusos aktivitásuk révén részt vesznek a központi gátlás meghatározott szintjének fenntartásában. Az első feltevést, mely denervációkor bizonyos gátlást befolyásoló faktorok felszabadulását feltételezi, hamar elvetették. A második feltevés azonban, ha közvetetten is, kísérletes bizonyítást nyert. Egy trópusi denévér szomatoszenzoros kérgében a mellső végtag reprezentációs területén, idegsejtek elektromos aktivitását (akciós potenciálokat) regisztrálva, követték egy neuron receptív mezőjét, miközben az érintett szenzoros idegben kapszaicinnel blokkolták a C-rostok aktivitását. A C-rostok vezetőképeségének megszűnt (a megfelelő rostkomponens eltűnését perifériás elvezetéssel ellenőrizték) a kérgi neuron receptív mezőjének kiterjedését eredményezte (7. ábra). Mindezek alapján

Calford úgy gondolja, hogy a perifériás C-rostok egy csoportjának lenne tulajdonítható az a tónusos aktivitás, mely a folyamatos kérgi gátlás fenntartásáért, és így a centrális afferensek receptív mezőinek alakulásáért felelős.

Calford nem veti el a fentebb ismertetett, szinaptikus plaszticitáson alapuló kérgi reprezentációs plaszticitást sem. Úgy gondolja, hogy perifériás idegi sérülés után közvetlenül egy unmasking folyamat játszódik le, melynek alapja a kérgi gátlási szint csökkenése (diszinhibíció). Ez mint egy kapu megnyitja a lehetőségét a szinaptikus hatások erősödésének, a hosszabb időtartamú plasztikus folyamatoknak. A denerváció kiváltotta diszinhibíció kedvező feltételeket teremt az LTP kialakulásához, mert könnyebbé teszi a sejt glutamáterg receptorokon keresztül megvalósuló depolarizációját. Kísérleti bizonyítéka: GABA_A-receptor antagonistá bicucullin, mely diszinhibíciót idéz elő az NMDA receptorok magnéziumblokkjának megszüntetésével, könnyebbé teszi az LTP kialakulását.

Mindez tehát azt jelentené, hogy *a felnőttkori kérgi reprezentációs plaszticitás többfázisú: először lejátszódna egy unmasking folyamat*, melynek során addig is létező, de korábban gátlás alatt lévő idegi kapcsolatok aktiválódnának. Ezt pedig követné egy *szinaptikus plaszticitás*, melynek során, a megváltozott afferens aktivitási mintázatnak megfelelően, a kéregben új szinaptikus kapcsolatrendszer erősödne meg. Mindez összhangban van azzal a régi megfigyeléssel, hogy kisebb perifériás idegi sérülés után, a kezdeti (unmasking következtében előálló) nagy receptív mező valamelyest zsugorodik, és egy új, precíz topografikus térkép alakul ki pár nap vagy egy hét leforgása alatt.

Axonsarjadzason (sprouting) alapuló kérgi reprezentációs változások természetesen nem zárhatók ki (fentiekben láttunk is példát rá). Ezzel azonban a kérgi plaszticitás

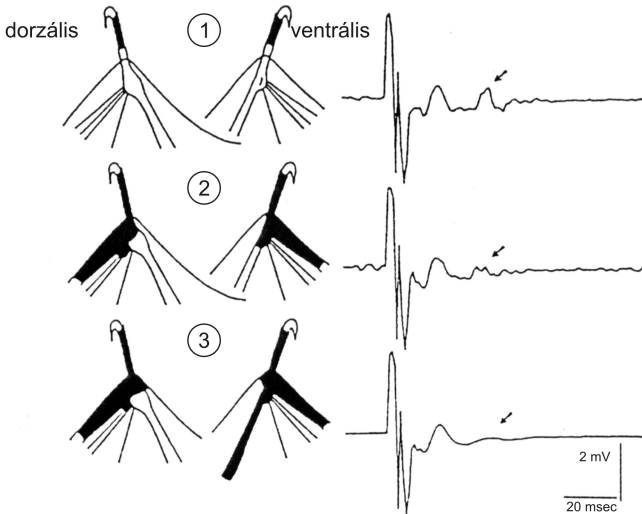
gyors folyamatainak lejátszóclása után, csak jóval később számolhatunk.

*Plaszticitási vizsgálatok
pseudorabies vírusokkal*

Bármilyen mechanizmussal indul és történik is a kérgi vetület módosulása, vitathatatlan, hogy ezek a neuronokban és glia sejtekben, valamint kapcsolataikban bekövetkező biokémiai, molekuláris biológiai változások következményei. A neuronális plaszticitás szempontjából elsősorban a sejtek felszínén található ún. sejtadhéziós molekulák és a sejtek közötti térben lokalizálódó ún. extracelluláris mátrix szerepe jön szóba.

A sejtadhéziós molekulák szerepének figyelembe vételével a közelmúlt eredményei egy újszerű lehetőséget kínálnak az idegi plaszticitás tanulmányozására. Nevezetesen, *pseudorabies* vírusok (PRV) egy legyengített törzsét használva transzszinaptikus jelölés

útján lehetőség nyílik a központi idegrendszerben idegi kapcsolatok funkcionális elemzésére. A PRV vírusok neuronról neuronra, a szinapszisokon keresztül terjednek. Ha tehát megfertőzünk a központi idegrendszerben egy neuronpopulációt (nevezzük *A*-nak), akkor a velük szinaptikus kapcsolatban álló neuronok (nevezzük ezeket a neuronokat *B*-nek) másodlagosan megfertőződnek, ugyanis az általunk használt törzs retrográd irányban terjed. Ezek szerint az elsődlegesen fertőzött idegsejtekből (*A*) a vírusok a hozzájuk axonokat küldő, velük szinaptikus kapcsolatban álló sejtekbe (*B* neuronokba) jutnak, mégpedig a szinapszisokon keresztül. Vírusellenes specifikus antitest segítségével kimutatható, hogy az elsődlegesen fertőzött *A* sejteken kívül (tehát ahová a vírust bejuttattuk), egy általunk vizsgált másik struktúra neuronjaiban (*B* sejtek) vannak-e vírusok? Ha vannak, akkor ez azt jelenti, hogy *B* ne-



1 – a kérgi sejt eredeti receptív területe
2 – a receptív terület azután, hogy 5 %-os kapszaicinoldattal kezelték a n. radialist
3 – a receptív terület 10 %-os kapszaicinkezelés után

7. ábra • Egy trópusi denevér szomatoszenzoros kérgi neuronja receptív mezőjének lokalizációja a kontralaterális mellső végtagon (1: feketével jelölve), majd annak kiterjedése (2, 3) a perifériás ideg C-rostkomponensének blokkolása után (Calford után, 2002).

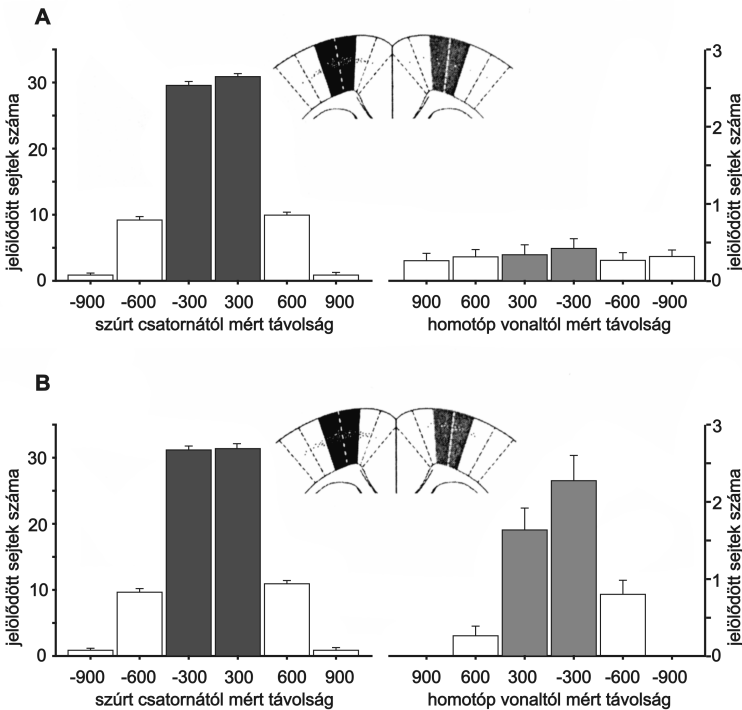
uronok szinaptikus kapcsolatban vannak A neuronokkal.

A neuronok közötti szinaptikus kapcsolatok létrejötte, stabilitása vagy éppen megszűnése összefügg a felszínükön megjelenő, felszaporodó vagy éppen megfogytakozó bizonyos sejtheadziós molekulákkal. Ezen molekulák közül néhány elengedhetetlenül fontos ahhoz, hogy a vírusok (a felszínüket borító proteinek) kapcsolódni tudjanak – segítségükkel – a neuronokhoz, s internalizálódjanak, azaz behatoljanak az idegsejtekbe. A sejt felszíni molekulák legalább két csoportja játszik szerepet ezekben a folyamatokban; a *heparán-szulfát-proteoglikánok* és a *nectinek*. A központi idegrendszerben a szinaptikus kapcsolatok létrejötte vagy megszűnése ilyen

alapon vizsgálható PRV törzsekkel történő ún. vírusjelöléses technika segítségével.

A módszer rendkívül érzékeny. Ismert például, hogy a hipotalamusz *nucleus arcuatus*-ában bizonyos típusú szinaptikus kapcsolatok létrejötte vagy megszűnése a vér ösztrogénszintjével mutat összefüggést. A működő szinaptikus kapcsolatok ösztrogénszinttől való függését jól lehet tanulmányozni az ismertetett vírusjelöléses technika segítségével (Horváth et al., 2002).

Vírusjelöléses technikával jelenleg is folyó kutatásainkban azt a korábban tett megfigyelésünket elemezzük, miszerint az egyik oldali arcideg (n. facialis) átvágása mindkét oldali mozgatókérgen a szomatoszenzorosan kiváltott válaszok facilitálódásához és



8. ábra • Pseudorabies vírussal (PRV) fertőzött sejtek eloszlása patkány elsődleges mozgatókérgében, 72 órával a PRV bal oldali kéregbe történő beadása után. (A): kontrollállat, (B): a jobb oldali n. facialis átvágása után 1 órával történt a vírus kéregbe injektálása. Az arcideg átvágása után megnőtt a jobb oldali motoros kéregben transzkallózális úton másodlagosan fertőződött

nagyobb kérgi területen való megjelenéséhez vezet. Mindezt úgy magyaráztuk, hogy a kétoldali mozgatókérget összekötő kommisszurális kapcsolatrendszerben történt változás (Farkas et al., 2000). Vírusjelöléses kísérleteink eredményei összhangban állnak korábbi elektrofiziológiai észleleteinkkel: az arcideg egyik oldali átvágása nagymértékben megnöveli a kommisszurális kapcsolatrendszeren keresztül másodlagosan fertőződő sejtek számát a másik féltekében (8. ábra, részletesen lásd Horváth et al., 2004).

Mindez arra utal, hogy egy perifériás idegi sérülés (legyen az szenzoros vagy motoros ideg) olyan változást eredményez az agykérgi sejtek felszínén funkcionáló molekulákban, ami lehetővé teszi az idegsejtek kapcsolatrendszerének újrászerveződését még felnőttkorban is. Az utóbbi évek vizsgálatai alapján a sejtadhéziós molekulák jelentősége az idegi plasztikus folyamatokban előtérbe került.

A fentiekben csak érzékeltetni volt módom azokat a kísérleti megközelítéseket, melyekkel a központi idegrendszeri plaszticitás problémakörét vizsgálják. A tetszetős, kísérletesen is alátámasztott magyarázatok ellenére sok a nyitott kérdés. A felnőttkori idegrendszeri plaszticitás kutatásának jelentőségét azonban nehéz lenne túlbecsülni, hiszen elméleti szempontból is egy rendkívül izgalmas probléma tanulmányozását jelenti, gondoljunk csak az itt nem tárgyalt tanulás, memória problémakörére! Ugyanakkor orvosi, klinikai jelentősége szintén kézenfekvő azoknak a reorganizációs, kompenzációs folyamatoknak a megértésében, melyek a központi idegrendszerválasztást jelentik a különböző perifériás vagy központi sérülésekre, idegsejtpusztulással járó kórfolyamatokra.

Kulcsszavak: *idegi plaszticitás, szomatoszenzoros kéreg, hallókéreg, látókéreg, motoros kéreg, idegi sérülés, diszinhibíció*

IRODALOM

- Asanuma, Chisato – Stanfield, Brent B. (1990). Induction as Somatic Sensory Inputs to the Lateral Geniculate Nucleus in Congenitally Blind Mice and Phenotypically Normal Mice. *Neuroscience*. **39**, 533-45
- Calford, Michael B. (2002). Dynamic Representational Plasticity in Sensory Cortex. *Neuroscience*. **111**, 709-738
- Darian-Smith, Corinna – Gilbert, Charles D. (1994). Axonal Sprouting Accompanies Functional Reorganization in Adult Cat Striate Cortex. *Nature*. **368**, 737-739
- Farkas Tamás – Perge J. – Kis Zs. – Wolff, J. R. – Toldi J. (2000). Facial Nerve Injury-Induced Disinhibition in the Primary Motor Cortex of Both Hemispheres. *The European Journal of Neuroscience*. **12**, 2190-2194
- Gandevia, Simon C. – Phegan, C. M. L. (1999) Perceptual Distortions of the Human Image Produced by Local Anaesthesia, Pain and Cutaneous Stimulation. *The Journal of Physiology*. **514**, 609-614
- Horváth Szatmár – Kis Zs. – Boldogkői Zs. – Nógrádi A. – Toldi, J. (2002). Estrogen-Dependent Neuronal Plasticity Demonstrated by Pseudorabies Virus Tracing. *European Journal of Neuroscience*. **15**, 937-943
- Horváth Szatmár – Prandovszky E. – Pankotai E. – Kis Z. – Farkas T. – Boldogkői Z. – Boda K. – Toldi J. (2004): Use of a Recombinant Pseudorabies Virus to Analyze Motor Cortical Reorganization after Unilateral Facial Denervation. *Cerebral Cortex*. 5 Aug. 2004. (Epub ahead of print).
- Kóródi Katalin – Toldi József (1998). Does the Cortical Representation of Body Parts Follow Both Injury to the Related Sensory Peripheral Nerve and Its Regeneration? *Neuroreport*. **9**, 771-774
- Merzenich, Michael M. – Recanzone, G. – Jenkins, W. M. – Allard, T. T. – Nudo, R. J. (1988). Cortical Representational Plasticity. In: Rákcik, Pasko – Singer, Wolf (eds.): *Neurobiology of Neocortex*. Wiley, Berlin
- Négyessy László – Gál V. – Farkas T. – Toldi, J. (2000). Cross-Modal Plasticity of the Corticothalamic Circuits in Rats Enucleated on the First Postnatal Day. *The European Journal of Neuroscience*. **12**, 1654-1668
- Pearson, John C. – Finkel, Leif H. – Edelman, Gerald M. (1987). Plasticity in the Organization of Adult Cerebral Cortical Maps: A Computer Simulation Based on Neuronal Group Selection. *The Journal of Neuroscience*. **7**, 4209-4223
- Sanes, Jerome N. – Donoghue, John P. (2000). Plasticity and Primary Motor Cortex. *Annual Review of Neuroscience*. **23**, 393-415
- Toldi József – Fehér Ottó – Wolff, Joachim R. (1996). Neuronal Plasticity Induced by Neonatal Monocular (and Binocular) Enucleation. *Progress in Neurobiol.* **48**, 191-219
- Wall, J. T. (1988). Variable Organization in Cortical Maps of the Skin as an Indication of the Lifelong Adaptive Capacities of Circuits in the Mammalian Brain. *Trends in Neurosciences*. **11**, 549-557