

Hámori József

# Az idegrendszer funkcionális szerveződése és plaszticitása



*Studia Physiologica*  
Fasciculus 17

**Az idegrendszer funkcionális szerveződése  
és plaszticitása**

*Hámori József*



*Studia Physiologica*  
Fasciculus 17

# **Az idegrendszer funkcionális szerveződése és plaszticitása**

*Hámori József*



A kötet megjelenését a Semmelweis Egyetem Piramis Projekt (TÁMOP-4.2.3/08/1/KMR-2008-0003) és a Studia Physiologica Alapítvány támogatása tette lehetővé

Sorozatszerkesztő: *Nagy Zoltán*

Nyelvi lektor: *Nagy Zoltán*

Címlapkép: Kisagykérgi Purkinje-sejtek ábrája

© *Hámori József, 2012*

© *Semmelweis Kiadó, 2012*

**ISSN 1219-2791**

**ISBN 978-963-331-218-6**

A könyv szerzői jogi oltalom és kizárólagos kiadói felhasználási jog alatt áll. Bármely részének vagy egészének mindennemű többszörözése kizárólag a sorozatszerkesztő, a szerző és a kiadó előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű.

	Semmelweis Kiadó
	1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
	<a href="http://www.semmelweiskiado.hu">www.semmelweiskiado.hu</a>

Felelős kiadó: dr. Tánkos László igazgató

Tördelőszerkesztő: Békésy János

Borítóterv: Tánkos László

SKD: 363

Nyomda: Akaprint Kft.

# Köszöntő

Hámori József akadémikus a hazai és a nemzetközi neurobiológia meghatározó személyisége, a Szentágothai-iskola legjobb hagyományainak folytatója. Elektronmikroszkópos vizsgálatainak eredményei ma már általánosan elfogadott ismereteket jelentenek az idegtudomány területén. Eredményeinek olyan összefoglalását veheti kézbe az olvasó, ami különös ajándék nemcsak az idegrendszeri alapkutatással vagy annak határterületeivel foglalkozó kutató, de az agyműködés iránt érdeklődő minden szakember számára is, valamennyien élvezettel forgathatják a monográfiát.

A klasszikus agyi szerkezetkutatás logikáján és módszertanán túl Hámori professzor könyvéből megismerhetjük a nyitott szellemű kreatív gondolkodót, az idegrendszer magas szervezettségén keresztül a teremtésre rácsodálkozó tudóst is.

Ezzel a kötettel köszöntjük Hámori József professzort 80. születésnapja alkalmából, kívánva további sok kreatív évet, sikert, örömet és jó egészséget!

a Studia Physiologica  
sorozatszerkesztője

## Bevezetés

A tudományos kutatás Szegeden, majd Budapesten töltött egyetemi éveimtől kezdve vonzott. Ezt a kíváncsiságot – minden kutatómunka kiindulópontját, egyetemi éveim alatt olyan kiváló tanárok „serkentették”, mint Koch Sándor, az ásványtan briliáns előadója, Ábrahám Ambrus idegrendszer kutató professzor, vagy Kovách Arisztid az élettan tanára a budapesti orvosegyetemen. Koch professzor az egyébként sokak számára érdektelen kristálytan-előadásai során a szerkezetben rejlő szépségekre hívta fel a figyelmet, míg Ábrahám Ambrus az idegrendszer szerkezetében és működésében együttesen megjelenő, vagy éppenséggel csak kismértékben ismert – vonásaira irányította lelkes hallgatói figyelmét. Kovách Arisztid élettani laboratóriumában az (állati) agy és vérrellátásának experimentális vizsgálatai folytak – az akkori (50-es évek) bevetett szokásának megfelelően reggel 8-tól este 8-9-ig, ami a kísérleti munka mellett sok beszélgetésre, „agytágításra” is lehetőséget adott. (Első két tudományos publikációm, társszerzőként, a Kovách laborban töltött másfél esztendő munkásságának köszönhető (1, 2). S ebben a laborban adódott az a szerencse – amely számomra a következő évtizedeket meghatározta – hogy megismerhettem az éppen ott baráti látogatáson lévő Szentágothai Jánost, aki egy hosszabb beszélgetést követően, mint éppen végzett kutató biológust meghívott pécsi intézetébe, az Anatómiai Intézetbe. Szerzett egy akadémiai állást (azóta is akadémiai státusban dolgozom), s így 1955-től 1963-ig a pécsi Intézetben, majd 1963-tól (Szentágothai Budapestre való kinevezésekor) a Budapesti Anatómián folytattam a kutató (és természetesen oktató) munkát.

Szentágothai vezérlő elve neuroanatómusként az volt, hogy az idegi szerkezet szépségei mellett arra kell törekednünk, hogy a szerkezetből a működést, működéseket is levezethessük; mint mondta: „a struktúra szépsége a működésben fejeződik ki”. Az Intézetben, a Szentágothai iskolában számos kutatási téma vizsgálata folyt ebben a szellemben: kialakult egy nemzetközileg is elismert neuroendokrinológiai, valamint neurogenetikai csoport. Bár Szentágothai közvetlenül is részt vett ezek munkájában, már korán elkötelezte magát az idegrendszer szerkezet-kutatásához, s így a kisagy szerkezeti-működési vizsgálatához, amelyhez én is csatlakozhattam. A monográfiában ezért elsőként a kisagykutatással kapcsolatos munkákról számolok be. Ezt követi a másik kutatási terület, a látás kéregalatti átkapcsoló állomásának funkciós – strukturális vizsgálatával kapcsolatos eredmények ismertetése. Ezt követően az utóbbi két évtizedben az emberi agy törzsfjlődésével kapcsolatos eredmények, illetve az emberi agy szerkezetének különlegességéből adódó vonásokat, mint a fejlődés egy speciális „antropogenetikus” vonatkozását ismertetem.

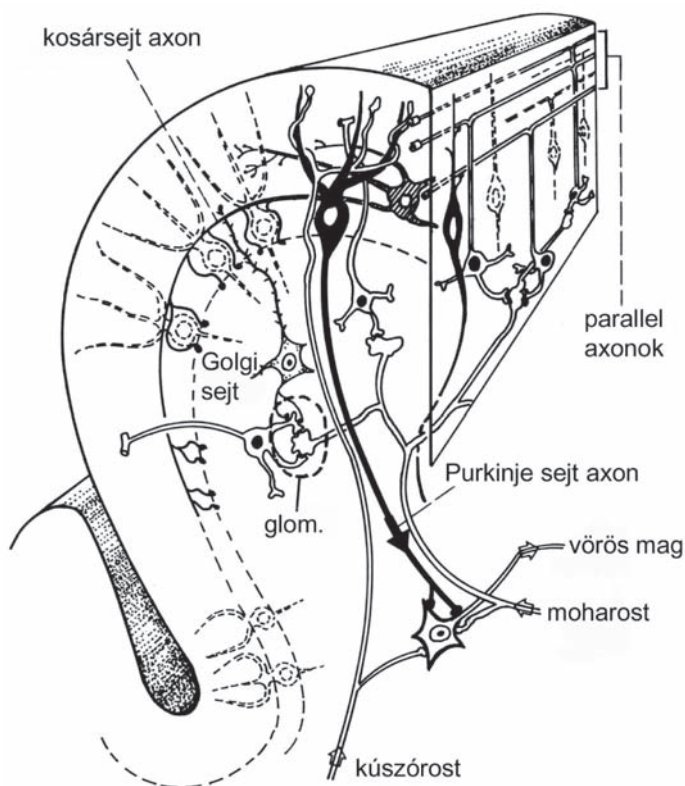
A harmadik kutatási vonal, részben kapcsolódva az első kettőhöz (kisagy, látórendszer), a fejlődő és érett idegrendszer plaszticitásának vizsgálata volt. Az utóbbi két évtizedben az emberi agy törzsfjlődésével kapcsolatos eredmények, illetve az emberi agy szerkezetének különlegességéből adódó vonások kerültek – mint a fejlődés egy speciális vonatkozása, melyet „antropogenetikus” fejlődési irányként tárgyalok a monográfiában.

# Kisagy

A cerebellum az agy legősbibb része. Erről, a nagyagyhoz hasonlóan szintén két féltekéből (és a féltekék között elhelyezkedő „vermis”-ből) álló agyrészről hosszú időn át úgy vélték, hogy csupán a mozgások pontos idegi programjainak a kidolgozása és azoknak a motoros rendszer rendelkezésére bocsátása a feladata. Vagyis nélkülözhetetlen minden bonyolultabb és főleg célvezérelt mozgáshoz, elsősorban az olyan gyors – úgynevezett ballisztikus – mozgásokhoz, amelyeken menet közben már nem tudunk módosítani. Ám az újabb kutatások kiderítették, hogy – különösen az ember esetében – ennél sokkal több feladata van, hiszen a kisagy számos más agyrésszel kapcsolatban áll efferens és afferens pályákon keresztül. Embernél a beszéddel kapcsolatos motorika s a beszéddel kapcsolatos intellektuális, kognitív folyamatok ugyancsak nem függetlenek a kisagy működésétől. A kisagy „multifunkcionális” működését mennyiségi adatok is alátámasztják: az emberi agy 200 milliárd idegsejtjének a fele, mintegy 100 milliárd idegsejt a kisagyban, s itt is elsősorban a kisagykéregben található (48).

Nem véletlen, hogy halaktól az emberig a kisagy morfológiailag legjellemzőbb tulajdonsága a kéreg szerkezete, amely az elmúlt 450 millió év során nagyon keveset változott (104, 105). Kérdés, hogy a viszonylag egyszerűnek, geometrikusnak látszó kisagyi kérgi szerkezet miképpen függ össze az agyterület szerteágazó működésével? A kisagykéreg 7 idegsejt típusa miképpen teremti meg a működések szerkezeti feltételeit? A következőkben az ezzel kapcsolatos kutatásainkat, kutatásaimat, s azok eredményeit foglalom össze.

A kisagykéreg (1. ábra) 3 rétege a következő: A.) „szemcsés” réteg, amelyben a 2 fő idegsejt típus található, a szemcsejtek és a Golgi-neuronok (48, 81). Jóval ritkábban for-



**1. ábra: Kisagykéreg sémás ábrája**

Két fő afferens: kúszórost és moharost. Purkinje sejt axonja (fekete) a kéreg efferense, mely a kisagyi magokhoz vetít. Glom: glomerulus.



dulnak elő az ún. ecsetsejtek (111, 140, 156) és még ritkábban a második réteget alkotó Purkinje-sejtek alatt elhelyezkedő Lugaro-sejtek (106, 155).

(B) Purkinje-sejtek rétege, (C) molekuláris réteg, melynek nagy részét a Purkinje-sejtek dendritjei és a szemcsejtek (34, 35) axonjai, valamint 2 interneuron típus, a kórsásejtek és csillagsejtek (101, 127) alkotják. A kisagykérget 2 fő afferens, a moharost rendszer és az olivocerebellaris kúszórost látják el excitatorikus, serkentő rostokkal. A főként pontocerebellaris, spinocerebellaris és vestibulocerebellaris eredetű moharostok a kisagyi glomerulosokon (19, 20, 31, 37, 63, 81, 92) keresztül látják el a kérget serkentő impulzussal míg az ugyancsak excitatorikus kúszórost a Purkinje-sejt dendritfáján alkot sokszoros szinaptikus kontaktust (18, 40, 83, 93, 98, 139, 159).

### *Cerebellaris glomerulusok*

A szemcsesejtek között található szinaptikus egység elektronmikroszkópos vizsgálata során kiderült, hogy a központi fekvésű moharostot a szemcsesejtek dendritnyúlványai veszik körül (20, 92). A moharost a dendritek tüskeszerű nyúlványaival, az ún. protrúziókkal szinaptizál. Egy glomerulusban – kvantitatív vizsgálataink (92) szerint – átlagban 53 szemcsesejtből származó posztzinaptikus dendrit, s az azokból kitüremkedő 208 protrúzió található. Ezek többségével alkot serkentő (glutamáterg), (84, 85, 133) glomerulusként mintegy 145 szinaptikus kontaktust a központi fekvésű moharost. A glomerulus másik axonalis eleme a Golgi idegsejtek axon-nyúlványai, melyek a glomerulus periferiáján találhatók, ahol a szemcsesejt dendritekkel létesítenek szinaptikus kontaktust (81, 87, 147). A Golgi-sejt és axonja GABA immunfestéssel igazolhatóan gátló-jellegű (31, 133). E gátló szinapszisok száma glomerulusként átlag 87, ami jelentős gátlási mechanizmusra utal – glomerulus szinten is, amint ezt Eccles és munkatársai elektrofiziológiai vizsgálatából ismert (20). A szemcsesejt dendritek mellett, minden 10-ik glomerulusban a Golgi-sejt dendritje is fogad a moharosttól excitatorikus szinapszist (19, 81). A glomerulust rendszerint glia-borítás választja el a környező idegsejttől, ami alapján a cerebellaris glomerulust *funkcionális* egységként jellemezhetjük (77, valamint a 9. ábra), amelyben jelentős divergencia valósulhat meg (1 moharost → 53 szemcsesejt)!

Experimentális vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a glomerulusok kisebb hányada nem extrinsic afferensektől kapja a moharost végződést, hanem a kisagyi magoktól! (148). A nucleo-corticalis moharostokat elektronmikroszkóppal 1981-ben írtuk le (65). Szemcsarnokba explantált fejlődő kisagyban (147) 2 hónappal a kiültetés után, külső kapcsolatok híján is viszonylag normális kisagykéreg és kisagyi mag alakult ki. A kifejlődött glomerulusokat ellátó moharostok így nucleo-corticalis rostok végződése! Későbbi, immunhisztokémiával kombinált vizsgálatainkban (85) kimutattuk, hogy a nucleo-corticalis „moha” rostok általában GABA-ergek, azaz gátlók (negatív, feedback), bár ezek kis hányada a normális moharostokhoz hasonlóan (133) glutamáterg, azaz pozitív feedback-ként is működhet a magok és a kéreg között.

A szemcsés réteg másik, a szemcsesejthez hasonlóan ugyancsak excitatorikus idegsejt típusa az ún. „kefe”-sejt, amelynek – ellentétben az általában 4 vékonyabb dend-

rittel rendelkező szemcsesejtekkel – egy vastag dendritje van, s a sejtek elsősorban az oculomotoros és vestibularis rendszerhez kapcsolódó kisagyi vermis-ben található (111, 145).

A kefesejt dendritjét, néha a perikaryont is moharost innerválja. A „kefe”-sejt axonja nem száll fel – a szemcsesejt parallel axonjához hasonlóan – a molekuláris rétegbe, hanem más glomerulust lát el moharostként, sokszor egészen távoli kéreg részeken, vagy éppen a vestibularis magban. A kefesejtek glutamátergek, s a glutamát mellett a metabotrop glutamát 1a receptor (mGluR1a) antitesttel különösen erősen jelölődnek (145). A szemcsesejtekkel ellentétben a kefesejtek festődnek calretininnel, ami azonosításukat is megkönnyíti (156). Eltérően a szemcsesejtektől, amelyek az ún. külső szemcsés rétegből vándorolnak végleges helyükre, a „belső” szemcsés rétegbe, a kefesejtek kisagyon kívülről, a kamrai epitheliumból vándorolnak a kéreg szemcsés rétegébe (valamint a nucleus cochlearis dorsalisba). Ez a vándorlás macskánál a születés után cca. 4 hónap alatt fejeződik be (156), míg embernél még az első posztnatalis év után is található vándorló, calretinin-pozitív kefesejtek. (Ez egyébként arra utal, hogy embernél a kisagy citoarchitektonikai fejlődése még 1 évesen sem fejeződik be).

A Lugaro-ról (106) elnevezett, viszonylag ritkább, a Purkinje-sejtek alatt elhelyezkedő, általában 2 hosszanti dendrittel rendelkező sejt a szemcsesejt-réteg negyedik sejtje (155). A Lugaro-sejt, a Golgi-sejthez hasonlóan, GABA-erg, azaz gátlósejt, ugyanakkor erős mGluR1a aktivitást is mutat (84). Axonja a molekuláris rétegben elsősorban a gátló kosársejteken végződik. A Lugaro-sejt gátló végződéseket fogad főként a Purkinje-sejt axoncollateralisaitól – ami a sejt intracorticalis disinhibitoros feedback-ben játszott szerepét erősíti.

A Lugaro-sejt, a kefesejthez hasonlóan extracorticalisan, valószínűleg a ventriculáris epitheliumban képződik, s onnan vándorol a fehérállományon keresztül a kéregbe. A sejt migrációja és posztnatalis inkorporációja a kéregbe elnyújtott folyamat, hasonlóan a kefesejtekhez (155).

### *Purkinje-sejt és a molekuláris réteg*

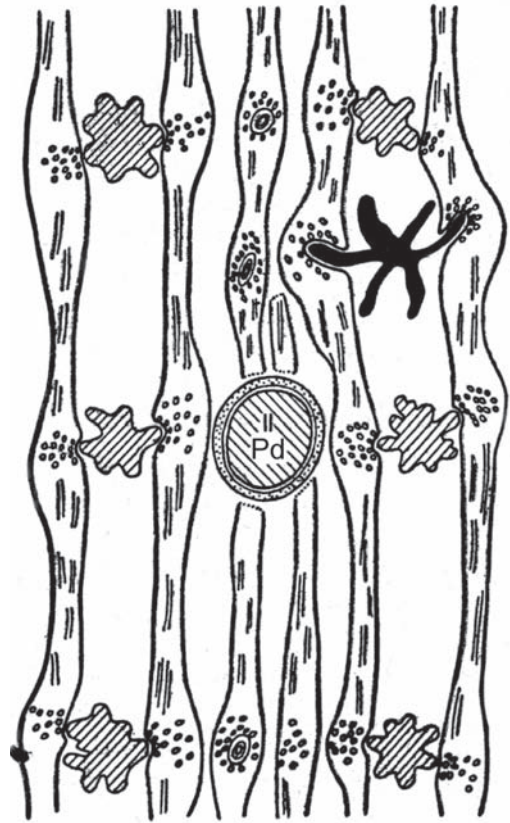
Az ovoid Purkinje-sejtestek ( $20\ \mu\text{m} \times 35\ \mu\text{m}$ ) monolayeret alkotva (20) választják el a szemcsesejt réteget a molekuláris rétegtől. A fő dendrit – számos másodlagos, ill. harmadlagos dendritággal a szagittális síkban elhelyezkedő dendritfát alkotja, amely felszáll egészen a kéreg felszínéig. A Purkinje-sejt axonja  $15\text{--}20\ \mu\text{m}$  hosszú, nem myelinizált „initialis segmenttel”- indul a sejttestből (80). A myelinizált vastagabb rost a cerebellaris, ill. a vestibularis magokba szállítja a kisagykéreg fő efferens információit (20, 48). Kérgen belül az axon rekurrens collateralisokat ad a Golgi és kosársejtekhez (82). Minthogy a Purkinje-sejtekről (91) kimutatták, hogy gátlók, amelyek GABA-val működnek, a kisagyi magok fő afferense, vagyis a Purkinje-sejt axonja, inhibitoros! Ez vonatkozik a rekurrens collateralisra is, amelyek így a kérgen belüli Purkinje-sejt collateralisok által kiváltott gátlással – más Purkinje-sejtek disinhibícióját válthatják ki.

A molekuláris réteg elegáns, szabályszerű geometrikus felépítését a réteg két, fő alkotóeleme teszi lehetővé: a Purkinje-sejt szigorúan szagittális elrendeződésű dendritikus

arborizációja, s az erre merőlegesen futó, több százezer parallel axon. A fő- és másodlagos dendriten a molekuláris réteg két GABA-erg (31) gátló interneuronjának, a kosár- és csillagsejtnak axonjai végződnek. A Purkinje-sejt egyik fő serkentő inputja, a kúszórost végződés is ugyancsak a fő- és másodlagos dendriteken szinaptizálnak. A kétdimenziós dendritfa vastagsága kb. 9-18  $\mu\text{m}$ . Az olivocerebellaris kúszórostok, a kisagykérgi moharost-rendszer mellett a Purkinje-sejt másik excitatorikus afferense; a teljes dendritfán „végigkúszva” követik a másodlagos dendriteket és számos szinaptikus kontaktust létesítenek a másodlagos dendritek kisebb kiemelkedéseivel (kb. 400 szinaptikus kontaktus/Purkinje-sejt) (48). A működés szempontjából különösen lényeges, hogy az arány: 1 kúszórost/1 Purkinje-sejt, ami az utóbbi sejt különösen erőteljes excitációjának morfológiai hátterét adja (18). A kúszórost excitatorikus transzmittere – indirekt bizonnyíték alapján (2, 48) az aszparaginsav.

A harmadlagos, ún. tuskés dendritek az egész dendritfa volumenének több mint felét teszik ki (20). A tuskék nagyon sűrűn helyezkednek el a vékony dendriten, egy 10  $\mu\text{m}$  hosszú harmadlagos dendriten 15-42 túske található. Ennek eredményeként 1 Purkinje-sejten (fajtól is függően) minimum 50 000, parallel axont fogadó túske található!

A Purkinje dendritfára merőlegesen futó kb. 6 milliméter hosszú parallel axonok minden 5-6-ik Purkinje-sejt dendrit tuskéjével szinaptizálnak („en passant” szinapszisok), az ún. „crossing over”, átkereszteződéses szinaptikus rendszert alakítva ki (7, 79) (2. ábra). Ez annyit jelent, hogy a 400 000 parallel axon közül, amelyek 1 Purkinje dendritfát keresztenek, csak kb. maximum 80 000 létesít az adott Purkinje-sejt dendrittuskéin szinapszist. Minthogy a parallel axonok (a szemcsesejtek axonjai) glutamátergek, azaz excitatorikusak, a minimum 50 000 szinapszis erőteljes serkentő impulzust jelent a Purkinje-sejt számára. (Amelyhez a kúszórost excitatorikus hatása is alapvetően hozzájárul). A parallel axonok ugyanakkor a két molekuláris réteg interneuronjának dendritikus tuskéival is szinaptizálnak: az összes parallel axon által képezett szinapszis 6%-a interneuron található! (38).



**2. ábra: Az átkereszteződéses (crossing over) szinaptikus rendszer a kisagykéreg molekuláris rétegében**

Parallel axonok a Purkinje sejtek: harmadlagos dendritikus tuskéival, valamint a (fekete) kosár- és csillagsejtek dendrittuskéival szinaptizálnak.

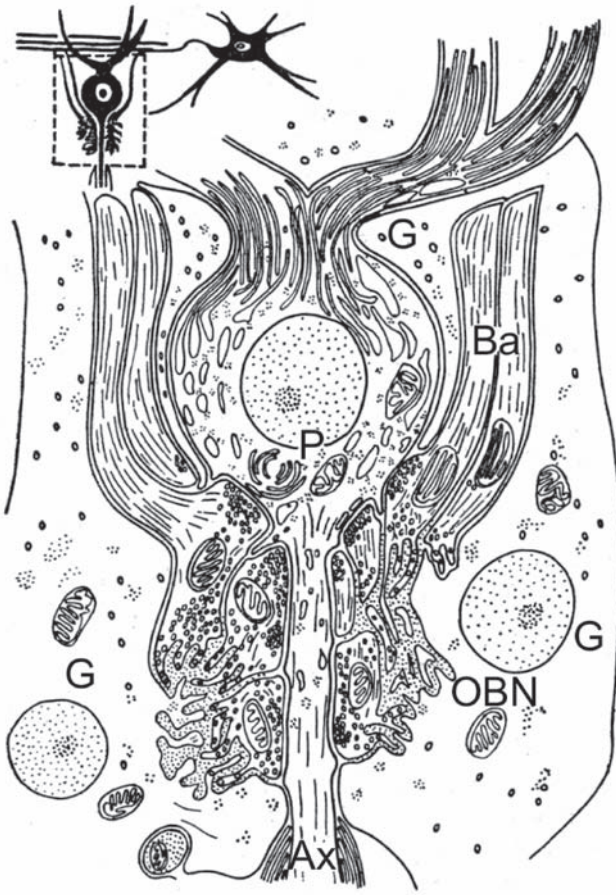
Pd II = másodlagos (nem tuskés) Purkinje sejt dendrit.

A „crossing over“-t alkotó parallel axon szinapszisok transzmittere glutamát. Ito (91) ebből arra következtetett, hogy a cerebellumban a megfigyelt „Long Term Depression“ (LTD) a molekuláris réteg szinaptikus organizációjához kapcsolható. Ugyancsak kimutatták, hogy ebben a mechanizmusban (LTD), amely a tanulási jelenségek egyik alapvető formája, metabotrop glutamát receptorok (mGluR) játszanak szerepet. Ebből kiindulva, immunhisztokémiai megközelítéssel határoztuk meg a mGluR által is létrehozott LTD morfológiailag is lokalizálható helyét. Két különböző mGlu receptort vizualizálhatunk a kisagykéregben: a laborunkban preparált mGluR1a-t, illetve az mGluR5-öt. Az mGluR1a antitest a dendritikus tüskék posztzinaptikus régióját festette szelektíven (33), míg az mGluR5a a tüskék periszinaptikus membránjában volt kimutatható (113). A glutamát receptorok szelektív lokalizációja Purkinje (és kosársejt) dendritikus tüskéken, arra utal, hogy a glutamát receptorokhoz köthető LTD kialakulása a molekuláris rétegben a dendritikus tüskékhez kapcsolódik. Az a megfigyelés (84), hogy mGluR1a receptorok valamennyi kisgyi corticalis gátló interneuronban (Purkinje-, kosár-, csillag-, Lugaro- és Golgi-sejtek) megtalálhatók arra utal, hogy a részben parallel axonok szinapszisaihoz köthető LTD a parallel axon-gátló interneuron szinapszisain keresztül ugyancsak hozzájárulhat a kisagykérgi LTD kialakulásához. Külön érdekesség, hogy mGlu1a a gátlósejtek közötti szinapszisokban is kimutatható.

A molekuláris réteg két interneuronja a csillagsejt és a kosársejt GABAerg, tehát gátló (31). A Purkinje-sejt/csillagsejt arány 1:17,5; míg a kosársejt/Purkinje-sejt arány 6:1 (48). Dendritjeik a molekuláris rétegben ágazódnak el, s főképpen az átmenő parallel axontól fogadnak excitatorikus szinapszist (1 kosársejt dendritfája 2400 parallel axon szinapszist) (101). A csillagsejtek gátló végződéseket kapnak főleg más csillagsejtektől, míg a kosársejtek perikaryonján számos gátló axonvégződés található, amelyek más kosársejtektől, vagy a Purkinje-sejtek axoncollateralisaitól származnak. A csillagsejt axonarborizációja Purkinje dendriteken létesít gátló szinapszist, míg a kosársejt axonja részben a fő és másodlagos Purkinje dendriteken szinaptizál, másrészt körülveszi a Purkinje-sejt axonjának initialis szegmentjét, ahol – együtt más kosársejt axonnal – az ún. Purkinje-kosarat hozzák létre (3. ábra). Ennek organizációjával – minthogy egyike az idegrendszerben található leghatásosabb gátló szinapszis rendszernek (5, 6) – külön is foglalkozunk.

Quantitatív elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint (80, 136) kb. 50 kosársejt axoncollateralis veszi körül a Purkinje-sejtet, amelyek, minthogy GABA-ergek, erőteljesen gátlást fejtenek ki a Purkinje-sejtek axonalis kimenetére. Ezt a gátló hatást erősítik az axon eredés körül kialakult axonok végelágazódásai; ezek közül számosan érintkeznek az eredő initialis szegmenttel, amelynek 15-25%-át fedik kosár axonok, s fajtól függően 3-4 közvetlenül is szinaptizál az axon initialis szegmentjén. Sajátságos módon, az initialis szegment kb. 80%-át vékony glia nyúlvány borítja. Ennek szerepe lehet az ionfelvételben vagy kibocsátásban, így az idegsejt elektromos aktivitásában.

A kisgyi LTD kialakításában a parallel axonok és a kúszórostok együttes hatása játszhat szerepet. A Purkinje-sejt ingerlése a kúszórostok által a parallel axon-dendritikus tüske szinapszis „depresszióját”, s így a Purkinje-sejt kisgyi magokra irányuló gátlását csökkenti. A kúszórostok a molekuláris rétegben főként a Purkinje-sejtek elsődleges



**3. ábra: Purkinje-sejt kosár**

Ba = kosársejt axonok, Ax = Purkinje sejt axon, OBN = kosársejt axonjainak külső (nem szinaptikus) neuropilje, G= glianyúlvány. A kosáraxonok a Purkinje axon kezdeti szakaszán és a Purkinje sejttesten szinaptizálnak.

és másodlagos dendritjein szinaptizálnak, ugyanakkor nem kizárt, hogy molekuláris interneuronok dendritjein is lehetnek kúszórost-szinapszisok. Ugyanezen gátló sejtek perikaryonján azonban nem található kúszórost szinapszisok (83), bár, mint kimutattuk, a gátló interneuronok sejttestén, illetve axonalis initialis szegmentumán számos – ugyancsak serkentő parallel axon található (45). A kúszórost jelenléte s kifejlődése ugyanakkor lényegesnek látszik más szerkezeti és funkcionális szempontból is; az olivocerebellaris kúszórostok kísérletes deprivációja ugyanis a Purkinje-sejtek elsődleges és másodlagos dendritjének, valamint a molekuláris interneuronok és a Golgi-sejtek perikaryonjának myelinizációját idézi elő, jelezvén a kúszórostok fontosságát a kisagykérgi normális myelinizációs folyamatokban (64).

### *Kisagyi magvak*

Quantitatív sztereológiai, hisztológiai vizsgálatokkal a következő sejtszámok és szinapszis számok állapíthatók meg macska kisagyi magvaiban (114). A kisagyi magvakban a neuronok száma  $4,6 \times 10^4$ , azaz a Purkinje-sejtek aránya a magokban található sejtekhez 26:1. Karyometriás mérések arra utalnak, hogy a mediális és interpositus magokban 2 neuron típus, a laterális magban 3 idegsejt típus található.

Öt, egymástól citológiailag jól megkülönböztethető szinaptikus végződést különítettünk el az elektronmikroszkópos vizsgálatok során. A szinaptikus végzések összszáma magonként  $9,2 \times 10^8$  volt, amelynek 62% volt Purkinje axon végződés. A magokban azonosított Purkinje axon végzések száma 474/Purkinje-sejt; egy Purkinje-sejt

35 nuclearis idegsejttel léphet szinaptikus kapcsolatba (divergencia), míg 1 nuclearis neuron több száz (de nem több mint 860) Purkinje-sejttől kaphat szinapszist (konvergencia).

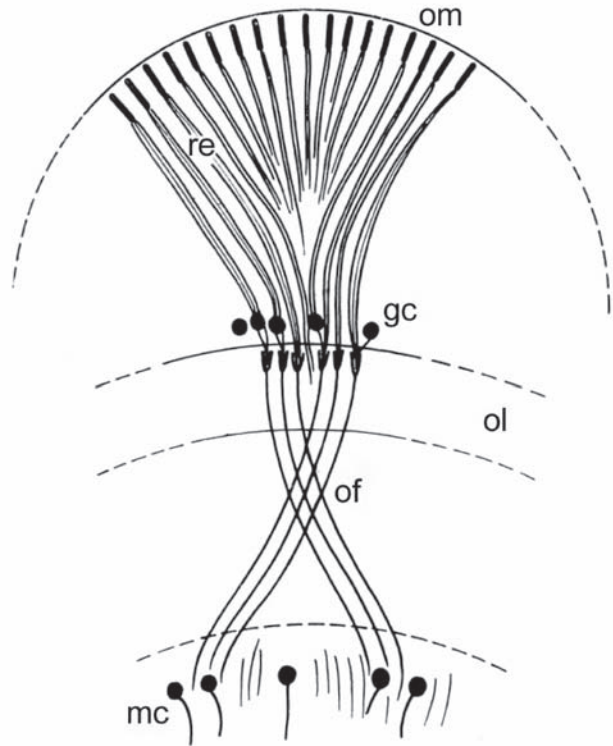
A magokban talált végződések 38%-ban moharostok, kúszórostok collateralisa, vagy helyi idegsejtek collateralisai, illetve kisebb számban corticonucleáris (kefesejtek!) axonok lehetnek. Ezek quantitativ morfológiai vizsgálata azonban – egyelőre – nem volt lehetséges. A szinaptikus organizáció elektronmikroszkópos vizsgálata (66) ugyanakkor a macska interpositus magjában kiderítette, hogy eleddig csak szenzoros subcorticalis magokban található (7. ábra) szeriális és triadikus szinapszisok figyelhetők meg: az összes szinapszisok 1,5%-a tartozik ebbe a kategóriába, ahol szinaptikus vesicula tartalmú profilok szinaptizálnak egymással. Bár a megfigyelések funkcionális jelentősége még további vizsgálatokat igényel, a szeriális-triadikus szinapszisok jelenléte a magokban arra utal, hogy az ingerátvitel a kisagyi magokban nem egyszerűen lineáris, hanem ennél jóval komplikáltabb.

# Látórendszer

A kutatások korai szakaszában a Decapoda rákok összetett szemének fény- és elektromikroszkópos vizsgálatára volt lehetőségem, a St. Andrews Egyetem „Gatty Marine” laboratóriumában. A skót egyetem egyike a legrégebb brit egyetemeknek, ahol modern elektrofiziológiai és hisztológiai módszerekkel dolgozhattam. Maga a város, a hely, két szempontból is híres: a legszebb lobster-eket (homár) itt lehet begyűjteni (ez vizsgálataink számára különösen lényeges volt), valamint a világbajnokságokra is alkalmas golfpályája van, melyre méltán büszkék a helyiek. (Ezt kevésbé használtam ki.)

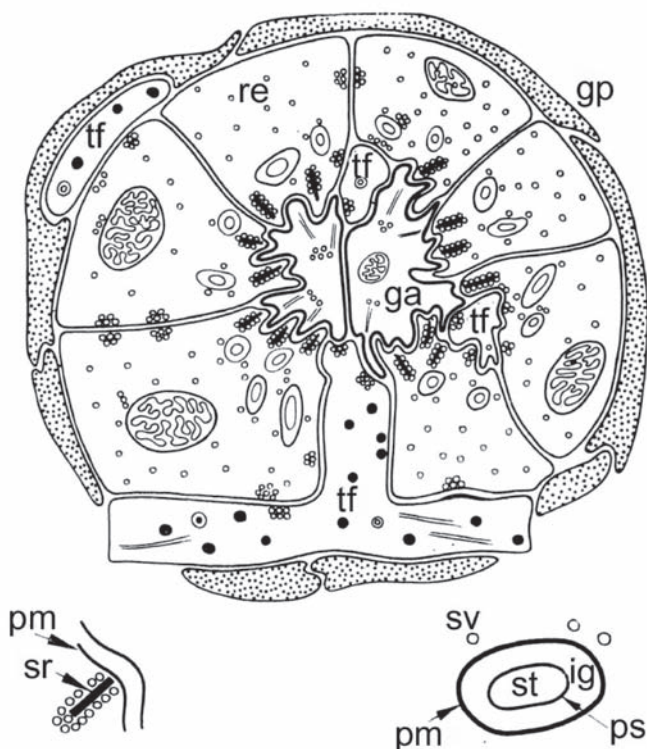
A rák összetett szeme az ommatidiumban elhelyezkedő retinula sejtekből, és azok axonjából (58-61), illetve a ganglion sejtekből áll (4. ábra). Utóbbiak axonja – kereszteződés után! – jut el a medulla idegsejtjeihez. A retinula axonok az ún. cartridge-ban (kartács-ként fordítható) létesítenek szinapszist a ganglion sejt axonjával (5. ábra). Egy cartridge-ben 7 retinula-axon szinaptizál 2 ganglion sejt axonnal, amelyek kisebb tüskékkel nyomulnak a retinula axonba, amelyben a betüremkedéseknél jellegzetes – a gerinceseknél is előforduló – szinaptikus ribbonok láthatók. Csak a szinaptikus ribbonok mentén találtunk szinaptikus vezikulát, valódi, nem „ribbonos” szinaptikus kontaktusnál nem. Az eredeti közleményben (59) ezért a kontaktus elektronikus jellegét valószínűsítettük, amire a rendkívül szűk (7-10  $\mu\text{m}$ ) intercelluláris rés és a komplex glia lemezek által a környezettől izolált cartridge-rendszer is utal.

A cartridge-eket egymással neuroszekretoros, ún. horizontális axonok kapcsolják össze (5. ábra). A horizontális axonok preszinaptikusak a ganglion-sejtkehez és ugyanakkor posztzinaptikusak a retinula axonokhoz képest. A szinapszisok – morfológiájuk



**4. ábra: Homár retina és az optikus leány perifériájának sémás ábrája**

Re= retinula rostok; om = ommatidium, gc = ganglion sejtek, ol = optikus lemez, of = ganglion sejt axonja.



**5. ábra: Szinaptikus „cartridge” keresztmetszet**

Két ganglion sejt axon (ga) szinapszisa a 7 retinális axonnal (re). Szinaptikus „ribbon” (sr) kinagyítva. tf = „transverse” rostok, neuroszekretummal. Ezek a rostok több „cartridge”-ot kötnek össze szinaptikusan.

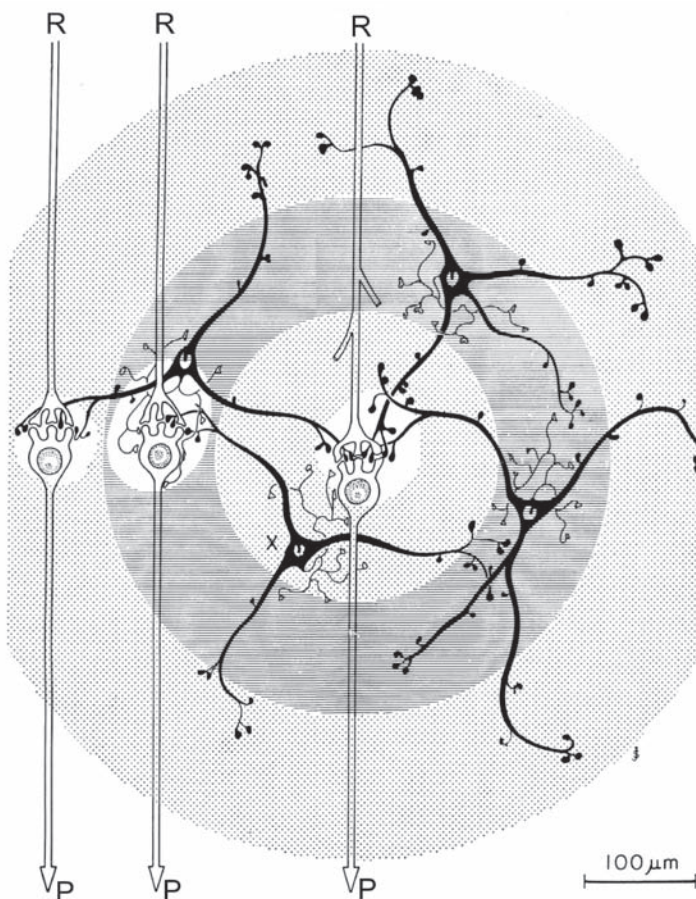
alapján – kémiai szinapszisok, éppúgy, mint a gyakran előforduló szinapszisok a retinula axonok között (5. ábra). Fénymikroszkópos megfigyeléseink (59) szerint a horizontális rostok jelentős távolságot hidalnak át, amelynek során mintegy 40 szomszédos cartridge-t kötnek össze. {Hasonló szinaptikus rendszer figyelhető meg a kisagykéregben [„átkereszteződés” szinapszisok (79)], ahol a 3-6 mm hosszú parallel axon több száz Purkinje-sejt dendritjével létesít szinaptikus kapcsolatot.}

A pre- és posztszinaptikus horizontális rostok – a kisgyi „crossing over” rendszerhez hasonlóan – a cartridge-rendszeren keresztül létrejövő konvergenciát és divergenciát alakítják ki (62). A horizontális rostok ugyanakkor a polarizációs fényre való érzékenység kialakulásában is szerepelnek (90).

#### *Emlős látórendszer: Corpus geniculatum laterale*

A retinalis (ganglionaris) axonok átkapcsoló állomása a thalamus egyik magrendszere, Corpus Geniculatum Laterale (CGL) (100, 106), azaz, magyar nevén „Külső Térdes Test” lenne. Vizsgálataink során elsőként a retinalis végződés, és a CGL-ből a kéregbe vetítő geniculocorticalis idegsejtek közötti kapcsolat-rendszert elemeztük.





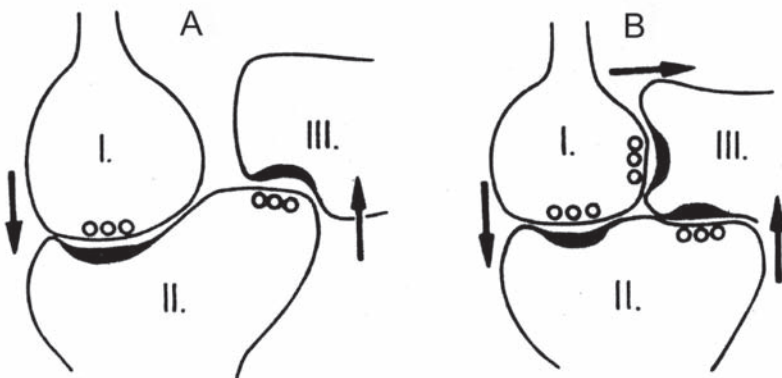
**6. ábra: A Corpus Geniculatum Laterale neuronális kapcsolatrendszere.**

R = retinális afferensek, P = kéregbe prociáló sejtek axonjai. A gátló (Golgi II) sejtek (feketével jelölve) dendritje érintkezik a retinális axon és P sejt dendritjével, míg axonja a P sejtek szomáján vagy vastagabb dendritjén végződik (116).

A szinaptikus glomerulus alkotásában a központi fekvésű retinalis végződés, a geniculo-corticalis sejtek dendritjei és a Golgi-sejtek nyúlványai, valamint a cortico-genicularis axonok végződése vesznek részt (6. ábra). Degenerációs vizsgálatainkban (138) a központi fekvésű nagy és szferikus vesiculákat tartalmazó végződést, mint az optikus (retinalis) axon végződését azonosítottuk. Az ugyancsak szferikus vesiculákat tartalmazó szinaptikus végzódések (melyek vagy a glomerulus perifériáján, vagy a relay-sejtek (geniculo-corticalis sejtek) dendritjein és szomáján voltak találhatóak) kéregirtás után degenerálódtak, tehát azonosak a cortico-genicularis afferensekkel. A harmadik, ovoid szinaptikus vesiculumot tartalmazó, a glomerulusban gyakran a relay-sejt dendritje és a retinalis axonvégződés között elhelyezkedő proflokat a Golgi-sejtek axonalis nyúlványainak véltük (138).

Ezt alátámasztani látszott az az általános felfogás, hogy a szinaptikus kontaktusok „klasszikus” idegsejtek között ingerfelvevő dendritek, vagy a perikaryon és ingeráta-

dó axonok között jönnek létre, mint axodendritikus, vagy axoszomatikus szinapszisosok (42). Ezt a „klasszikus” értelmezést változtatta meg Eccles és munkatársainak (5) a preszinaptikus gátlással kapcsolatos felfedezése, amely eleve feltételezte axo-axonikus szinapszisosok működését. Ezt látszott igazolni Gray 1962-ben, aki a gerincvelőben talált axo-axonikus szinapszisosokat (35). Később, más, ugyancsak nem szokványos kapcsolódásokat írtak le a szaglóbelyben (124), ahol dendro-dendritikus szinapszisosokat találtak. Lényeges, hogy ezek esetében is (mint a máshol leírtaknál, pl. a retinában) amacrin sejtek, azaz axonnal nem rendelkező sejtek közötti szinapszisosokat írtak le. Későbbi vizsgálataink, az előzőektől eltérően, axonnal rendelkező Golgi típusú sejtek (72, 103, 116) dendritjeiként, azaz preszinaptikus dendritnyúlványként azonosították a glomerulusban található ovoid vesiculákat tartalmazó elemeket, melyek pre- és posztzinaptikus kontaktusokat egyaránt létrehozhatnak. Preszinaptikus dendriteket más, specifikus érző subcorticalis relay magokban is leírtak (125). Ezeknek jelentőségére (26) azonban az elsősorban a szinaptikus glomerulusokban felfedezett „triadikus” elrendezés hívta fel a figyelmet (70, 71). A „triádokban” (7. ábra) a retinalis végződés preszinaptikus, úgy a relay-sejtek dendritjeihez, mint a „preszinaptikus Golgi dendritekhez viszonyítva. Utóbbiak ugyanakkor preszinaptikus kontaktust létesítenek a relay-sejt dendritjével! További vizsgálatok során (29, 30, 110) kiderült, hogy a Golgi-sejtek, s így dendritjeik, valamint axonjaik is GABA-ergek, azaz gátlók. A triádokban tehát 2 serkentő (retinalis axon → relay-sejt dendrit és retinalis axon → preszinaptikus dendrit), illetve egy gátló (preszinaptikus dendrit → relay-sejt szinapszis) működésével kell számolnunk. Ugyancsak kiderült az is hogy a triádok általában komplex elrendezésűek, és több triádonos preszinaptikus dendrit közvetítésével ún. kapcsolt triadikus rendszert (69) hozhatnak létre. Matematikai modellezéssel kimutattuk, hogy az ily módon kapcsolt triadikus rendszer hozzájárulhat a mozgó és álló stimulus közötti differenciáláshoz már CGL szinten is. Még lényegesebb az a megállapítás (99), hogy a távolabbi triádokat összekapcsoló rendszer – a késleltetett gátló hatás miatt – alkalmas a relay-sejtek tonikus-fázikus transzformációjára, kialakítására, vagyis az információ kéregbe történő továbbításában fontos ún. „ON-kapu” biztosítására. A gátlás és a késleltetett gátlás jelentőségét a



**7. ábra: A szeriális szinapszis (A) és szinaptikus triád (B) sémás ábrája**  
A nyilak a három elem (I, II, III) közötti impulzus transzmisszió irányát jelzik.

tonikus-fázikus ingerállapot transzformációjában az is aláhúzza, hogy a gátló sejtek gátlása (117) Golgi-sejtek közötti axo-axonikus gátlás, vagy a perigenicularis gátló axonok (4) révén visszaállítja a relay-sejtek eredeti, tonikus ingerállapotát (3). Ez a diszinhibíció az alternáló ON-kapu és direkt relay-sejt (tonikus ingerület) funkció révén jelenthet információ gazdagodást már a látórendszer subcorticalis állomásán is (4).

A preszinaptikus dendritek fejlődését vizsgáltuk majomban (67, 89). Kiderült, hogy újszülöttben már jelen van a Golgi-sejtek dendritikus arborizációja, és a szinaptikus vesiculák is kifejlődtek a glomerulusokban található dendritikus varicositásokban, mégis ezek az elemek, a későbbi „preszinaptikus” dendritek az első két hétben kizárólag posztszinaptikusak, s csak ezt követően válnak pre- és posztszinaptikussá, kialakítván a tipikus triadikus organizációt. A Golgi-dendritek preszinaptikussá válásával egy időben a Golgi-sejtek eredetileg gazdag axonalis arborizációja is redukálódik a későbbi „felnőtt” szintre, amikor a megmaradt Golgi-axonok a sejt közelében létesítenek elsősorban axodendritikus és axoszomatikus szinapszisokat a közeli relay-sejten (6. ábra). A modell ennek megfelelően kétféle gátlás-típust feltételez: axon általi gátlást, közvetlenül a relay-sejten, illetve a triadikus szerveződést is megvalósító, hosszabb lefutású preszinaptikus dendritek által kiváltott gátlást, mely utóbbi elsősorban felelős a relay-sejt tonikus-fázikus inger transzformációjáért (5, 96). Vizsgálataink arra utalnak, hogy ez a „fázisos” transzformáció csak a második hét után alakulhat ki a fejlődő majom CGL-ben. Magatartásvizsgálatok (161) valóban arra utalnak, hogy bizonyos forma discriminációs képesség (horizontális-vertikális vonalak, háromszög-kör) csak a 21. nap után alakul ki az újszülött majmoknál.

Figyelemre méltó, hogy a majom parvocelluláris laminában jóval kevesebb gátló Golgi-sejt van (68), (kb. 4,4%-a az összes neuronoknak), mint a magnocelluláris rétegben (15,6%). Az utóbbiakban a távolabbról összekapcsolt triadikus rendszer tömegesebben fordul elő, mint a tónikus-fázikus (relay sejt) transzformáció morfológiai megfelelője, míg a parvocelluláris laminában csak az egyszerűbb triádok találhatók, ami az „eredeti” transzformáció mentes relay-funkciónak (97) jobban megfelel. Az információ tehát a két rendszerben (parvocelluláris, magnocelluláris) másként dolgozódik fel, s továbbítódik a látókéregbe.

A GABA-erg sejtek (157) számaránya humán (prenatális) CGL-ben a 26. héten, a magnocelluláris rétegben háromszorosa a parvocelluláris rétegben találtakénak (158), ami hasonló a majom (68) és a macska CGL-ben leírt arányokhoz (107, 108).

A Corpus geniculatum laterale-ba a két serkentő jellegű afferensen kívül (retinalis és kortikális végződések) egy, a működés szempontjából különösen fontos gátló afferens is érkezik a „perigeniculatum”-ból, vagy az általánosabban használt thalamikus retikuláris magból (36). Ez a nucleus gyakorlatilag valamennyi thalamikus magot ellátja „külső” gátló axonokkal. Tekintettel arra, hogy a retikuláris eredetű axonvégződések, ugyanúgy GABA-ergnek (4) mint a lokális Golgi-sejtek axonjai, kétféle gátló struktúra szétválasztása, s így azok pontosabb részvétele a CGL szinaptikus organizációjában nem volt lehetséges (116). GABA immunfestést alkalmazó kvantitatív elektronmikroszkópos elemzésünkben (142) a kétféle gátló axon, és preszinaptikus dendrit szinaptikus vezikula nagyságát határoztuk meg. E módszer segítségével sikerült elkülöníteni a két, extrinsic és intrinsic

(lokális) axon végződést és az ugyancsak szinaptikus vezikula tatalmú preszinaptikus dendritet.

A mérések eredménye: a CGL-ban található gátló axonvégzódések mintegy 60%-a a külső, retikuláris magból ered, és ezek nagy többsége (86%) relay-sejtek perikaryonján, ill. dendritjein végződik, s nem vesz részt axo-axonikus szinapszisban. A helyi Golgi-sejtek axonjai ezzel szemben mintegy 50%-ban Golgi preszinaptikus dendriteken szinaptizálnak. A Golgi-sejtek axonvégzódéseinek másik 50%-a relay-sejtek szomáján, vagy dendriteken végződik.

Elektrofiziológiai vizsgálatok szerint (109, 131) a CGL nem csak továbbítja a retinából érkező inputot a látókéregbe, de jelentősen módosíthatja a bejövő információt, elsősorban a nem retinalis afferentáció révén. A nem retinalis, serkentő afferensek a cortico-genicularis rostok, amelyek a CGL-ben azonosított szinapszisok 45%-át teszik ki! Ez az adat tette különösen fontossá a corticalis afferensek CGL-en belüli eloszlásának vizsgálatát.

Phaseolus vulgaris leucoagglutininnel jelöltük ( macskában) a corticalis 17- és 18-as areából a CGL-be érkező rostokat, amelyeknek posztszinaptikus fogadó membránja minden esetben mGluR1 aktivitást mutatott (153), jelezvén, hogy a cortico-thalamikus rostok – mint az várható – glutamátergek, azaz serkentőek.

Az CGL-ben GABA immunhisztológiai módszerrel különítettük el a GABA+ interneuronokat a geniculo-corticalis relay-sejtektől (154). A 18-as areából érkező axonoknak 7%-a végződött gátló interneuronokon (93% relay-sejteken), míg a 17-es areából érkező axonok 17%-a szinaptizált Golgi neuronokon s csak 83%-a X és Y típusú relay sejteken. Ez a különbség arra utal, hogy a 17- és 18-as kérgi areából érkező afferentáció különböző szinaptikus szerveződésben vesz részt a CGL-ben, ami azt valószínűsíti, hogy a kétféle projekció különböző funkciót láthat el a vizuális információ feldolgozásában.

## A fejlődő idegrendszer plaszticitása

A fajra jellemző idegrendszeri működések alapvető jellegzetességei két fő elv, az idegrendszeri specificitás és a plaszticitás folytonos kölcsönhatásából alakulnak ki. A specificitás a fajra általában jellemző agyi tulajdonságokat határozza meg, míg a plaszticitás az agy egyes jellegzetességeit, embernél a társadalmi fejlődésre való képességét teszi lehetővé (51).

### *Fejlődési plaszticitás*

A specificitást elsősorban a gének által kialakított, többnyire szigorúan szervezett programok, illetve az ezek alapjául szolgáló idegi szerkezetek és működéseik teszik lehetővé. Ilyen genetikailag zárt program, tehát domináló „specificitás” alakul ki a törzsejlődés során egyes gerinctelen állatcsoportoknál és az alacsonyabb rendű gerinceseknél, ahol a viszonylag kevés idegsejtéből álló idegrendszert néhány erre specializálódott gén – még az állat „születése” előtt – kapcsolataiban is pontosan határozza meg. Ezeknél persze kevés a variációs lehetőség, s az ilyen idegrendszernek, illetve a fajnak viszonylag kicsi a képlékenysége, alkalmazkodóképessége, tanulóképessége. A „nyitott” program génei ezzel szemben általánosabb formában szabályozzák az agy fejlődését. Ilyen nyitott programok a gerincesek magasabb osztályaiban, ott is főként az emlősökben működnek, ahol már viszonylag kevés gén áll a tömegében, sejtszámában és organizációs bonyolultságában egyaránt hatalmasra fejlődött agy és idegrendszer rendelkezésére.

Ez utóbbi miatt a természet több olyan eljárást „talált ki”, amellyel megtakaríthatja a közvetlenül irányító géneket. Ilyen „génszóroló” technika az ismétlődő, hasonló szerkezetek kialakulása: egymáshoz hasonló, egyenként 5000-15 000 idegsejtéből álló modulok építik fel lényegében az agykérget, de ugyancsak moduláris sok kéregalatti központi felépítése is. Könnyű belátni, hogy az ismétlődő szerkezetek jelentősen csökkenthetik a szükséges genetikai információ mennyiségét, ugyanakkor precíz genetikai szabályozás híján az idegsejtek, modulok közötti kapcsolatrendszer szükségszerűen tartalmazhat számos pontatlanságot is. Úgy tűnik, hogy az emlős, s főként az emberi agy a rendelkezésére álló genetikai információt éppen ezért olyan mechanizmusokkal fordítja a saját nyelvére, amelyben engedelményekre kényszerül (a pontosság terén). Ennek a „pontatlan” mechanizmusnak vannak azonban más, rendkívül pozitív következményei is: elsősorban az, hogy lehetővé teszi az agy környezeti hatásokra is reagáló optimális differenciálódását. Ennek során a „próba – szerencse” elv erőteljesen érvényesül: sok fejlődési folyamat ugyan téves, azaz vakvágányra futhat, de a funkcionálisan legjobban reagáló, a komplex fejlődési menetbe leginkább illeszkedő folyamatok (sejtek és kapcsolataik) stabilizálódnak, s tovább növelhetik az egész rendszer működési értékét. Ehhez azonban az kell, hogy a szelekcióhoz legyen elegendő mennyiségű (1) idegsejt, (2) idegsejtnyúlvány, (3) idegsejtek közötti speciális kapcsolat (szinapszis), valamint meg-

felelő hosszúságú periódus az optimalizációhoz vezető szelektív differenciálódáshoz. A fejlődő idegrendszer plaszticitásának ezek a fő tényezői (51, 53).

Az agy fejlődésének (52) viszonylag korai szakaszában (embernél kb. két éves korig) sokkal több idegsejtet találunk, mint amennyi a nagy differenciálódási periódus után megmaradt, egyes agyi régiókban a születés utáni intenzív agyfejlődés időszakában az idegsejteknek akár a fele is elpusztul. A sejtelhalás, mai nézetek szerint, részben „előre-programozott”, azaz a differenciálódás befejezte után az egyes régiókra jellemző számú idegsejt fog csak megmaradni (53).

Ezt igazolják kvantitatív hisztológiai vizsgálataink is (144, 152): újszülött macska kisagyában összességében kb. 1 millió Purkinje-sejt található. Ez a szám a születés után: 42. illetve 72. hétre 1,8; illetve 1,9 millió Purkinje-sejtre emelkedik, amely „felnőtt” korra (3 hónapos macskában) 1,4 millióra csökken, s ezen a számon stabilizálódik. Külön érdekessége a megfigyeléseknek, hogy a klasszikus Purkinje-sejt monolayerben újszülött és 42 napos kor között hézagok találhatók a Purkinje-sejtek között, s csak az azt követő időszakban alakul ki (a Purkinje-sejtek bevándorlásának köszönhetően) a folytonos Purkinje-sejt monolayer. (A Purkinje-sejtek a IV. kamra falában lévő blasztokból keletkeznek, s vándorolnak le a kisagyba, ill. a kisagykéregbe).

A kisagyi kefésejtek ugyancsak születés után kezdenek bevándorolni a kéregbe (156), s csak 4 hónapos korra érik el a felnőttre jellemző számot. Emberben még 1 éves korra sem fejeződik be a bevándorlás (156). A kisagyi Lugaro-sejtek postnatalis bevándorlása is időben elhúzódó folyamat, macskában 3-4 hónapos korig tart (155).

Patkány szomatoszenzoros kéregbe ültetett neokortikális transzplantátumban – amely csak részben volt „konfluens” a befogadó kéreggel, 90 nappal az átültetést követően viszonylag normális kéregstruktúra alakult ki. Míg a GABA-negatív sejtek száma valamivel magasabb volt, mint a befogadó kéregben, a GABA-pozitív sejtek száma a kontrollhoz képest egyötödére csökkent (8, 9), vagyis jóval érzékenyebbek a partialis deafferentációra, mint a GABA-negatív neuronok.

Kimutatták, hogy elsősorban azok a sejtek pusztulnak el, amelyek nem megfelelő, hibás kapcsolatokat építettek ki (vagy még azt sem), s ezért nem jutottak hozzá a megfelelő, életfontosságú növekedési faktor(ok)hoz. Ugyanakkor azok a sejtek, amelyek funkcionálisan értékes kapcsolatot teremtettek más idegsejtekkel, megmaradtak. Valóban, saját vizsgálatainkból tudjuk (42, 49, 53), hogy az előre-programozott sejtszám redukció nem szigorúan rögzített program és az idegsejtek túlélése (konzerválódása) vagy kiszелеktálódása, azaz a sejtszám redukció időbeli lefutása nemcsak az idegsejtek nyúlványai által más sejtekkel teremtett kapcsolatoktól függ, hanem az idegsejtekhez befutó, azokat ingerülettel ellátó axonok számától, azok működési sajátosságaitól is.

Rágcsálónál kiemelt fontosságú érzékszerv – a „bajusz szőrök”, amelyekről a befutó ingerület a kéregalatti testérző relé-központba jut, majd onnan kerül fel az agykéreg testérző régiójának speciális, „bajuszérző” területére. A bajusz szőrök kísérletes eltávolítása után (újszülött állatban), specifikus beidegzés híján, a kéregbe vetítő relésejtek differenciálódása „késik”, lelassul, a sejtszám magasabb marad, mint normálisan, sőt az

egész kéregalatti mag organizációja is fejletlenebb, mint az ép kontroll-központé (73, 108, 130).

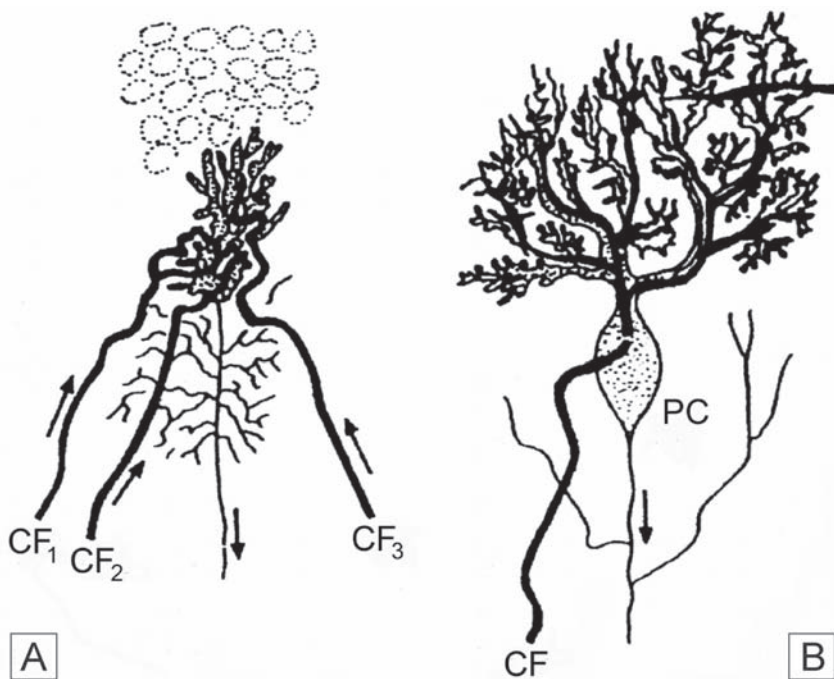
A sejtek születését követő sejtváándorlás folyamata jól követhető a kisagykérgi szemcsesejteken (123). Féloldalas neocortex irtás (újszülött macskánál) a kisagyban a cortico-ponto-cerebellaris pályát és annak végződését, a moharostokat, illetve a glomerulusokat érinti. Ehhez kapcsolódva azt találtuk, hogy a transzneuronalis atrofia a szemcsesejtek postnatális vándorlását a külső (embrionális) szemcsés rétegből jelentősen retardálja (40). Ez arra utal, hogy az idegsejt (szemcsesejt) vándorlásának a moharost-afferenciáció normális működése a feltétele. Míg az előző példánknál (vibrissza rendszer kiiktatása) az afferenciáció direkt hatásának tulajdonítható a „retardált” sejtszámcsökkenés a thalamusban, addig a kisgyi szemcsesejtek vándorlása a végleges helyre az afferenciációban bekövetkezett változás indirekt hatásaira jött létre. Hipotézisünk szerint (40, 44) a szemcsesejtek vándorlás-lassulása a funkcionálisan deprivált moharostok miatt szinaptikusan „denaturált” glomeruláris szemcsesejtek következtében alakulhat ki, mint másodlagos hatás.

Az idegsejtek nyúlványainak, amelyek a „létfenntartó” kapcsolatokat formálják kiemelt fontossága van az éresi plaszticitásban (51). Már Ramón y Cajal (126) óta ismert, hogy a fogadónyúlványok, a dendritek kezdeti fejlődésére a „túlbujánzás”, a túlkínálat jellemző; s ugyanaz vonatkozik az ingerátadó nyúlványokra, az axonokra is (122).

Két példa. A kisgyi kúszórost a Purkinje-sejtet ellátó idegnyúlványok közül az egyik legsajátosabb ingerátvivő szerkezet az egész agyban. A lényeg: egy Purkinje-sejtet egy kúszórost lát el, sokszoros szinaptikus érintkezés útján, igen erőteljes serkentő ingerülettel.

A fejlődés korai szakaszában azonban 4-5 szomszédos kúszórost is szinaptizál egy Purkinje-sejttel, ezekből a funkcionális szelekció során azonban csak egy marad meg véglegesen, a többi felszívódik (14, 15, 16) (8. ábra).

A következő példa: a kéregalatti átkapcsoló állomásban, a thalamusban felnőtt korban jól elkülönülnek a látó, halló, testérző relé-központok. A fejlődés korai szakaszában azonban a szemből érkező axonok nemcsak a látóközpontban, hanem az egész thalamusban szétágaznak és létesítenek az ott lévő „posztszinaptikus” neuronokkal tranzienst, ideiglenes szinapszisokat. A különböző érzőfunkciók tényleges beindulása után azonban a szemből érkező axonok minden magból visszahúzódnak, s csak a kéregalatti látóközpontban található meg. Ennek magyarázata a jelenlegi felfogás szerint az, hogy a fejlődés szinapszisképző fázisában kompetíció alakul ki a különböző érzékszervekből érkező axonális nyúlványok között, amelyek így túlkínálatot teremtenek az axonokat fogadó posztszinaptikus sejtek számára. A működési verifikáció eredménye az, hogy az adott érzékelési rendszer számára felesleges, ill. értéktelen axonális nyúlványok eltűnnek (visszahúzódnak? elpusztulnak?), s kialakul a különböző érző pályákkal érkező idegrostok ismert, thalamikus szegregációja. Ezt erősítik azok a vizsgálatok is, amelyek szerint a testérző, thalamikus központban a fejlődés korai fázisában ideiglenesen megjelenő retinalis, szemből származó axonok véglegesen megmaradnak, végleges szinapszisokat alakítanak ki a „testérző” relésejtekkel – feltéve, ha (műtéti úton)



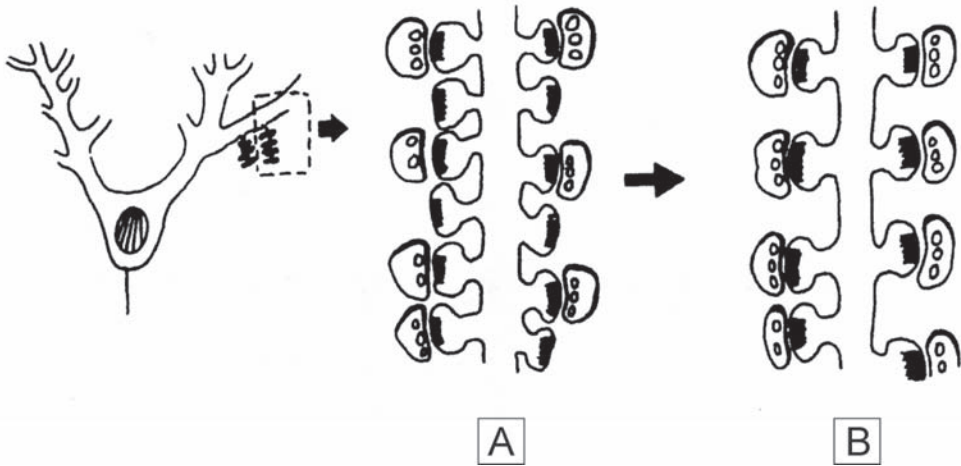
**8. ábra: Kúszórostok fejlődése újszülött (A) és felnőtt, normális (B) kisagykéregben**  
 Újszülöttben több (itt CF 1-2-3) kúszórost innervál 1 Purkinje sejtet (PC), míg normálisan, felnőttben csak egy.

megakadályozzák a testérző idegpálya axonjainak benövését a thalamusba. Hasonló eredményt kaptak a kéregalatti látóközpont esetében is: ha a fejlődés korai szakaszában kiiktatták a specifikus retinalis axonokat, más, részben „testérző” axonok vették át – maradandóan – a helyüket.

Az éresi plaszticitásnak ugyancsak fontos tényezője, hogy nemcsak nyúlványokból, hanem – ami logikusnak tűnik – a speciális kapcsoló-szerkezetekből, a szinapszisokból is alapos „túlkínálat” van az agyfejlődés legérzékenyebb, szinapszisképző periódusában. Changeux francia biológusnak – eredetileg ideg-izom kapcsolatok fejlődését vizsgáló – kísérletekkel is alátámasztott véleménye szerint (11) az agyi szerkezet és tulajdonságok fejlődésének ez a legfontosabb, meghatározó periódusa, azaz az ő szóhasználatában a „szinapszisok stabilizációja”. Elmélete szerint a túlkínálatban lévő szinaptikus szerkezetekből csak a funkcionáisan „igazolt” szinapszisok maradnak meg, míg a „téves” szinaptikus kapcsolatok többsége (sokszor az idegsejtekkel együtt) eltűnik.

Valóban, a kéregalatti szinapszisok fejlődésének kvantitatív elektron-mikroszkópos vizsgálata során megfigyelhető volt, hogy nemcsak a fogadó „posztzinaptikus” nyúlványok, hanem a sejthez érkező, preszinaptikus axonok is jelentős feleslegben termelnek e periódusban speciális „kapcsoló” szerkezeteket; ezek mennyisége háromszorosa is lehet a megmaradó, „felnőtt” értéknek (42, 51).





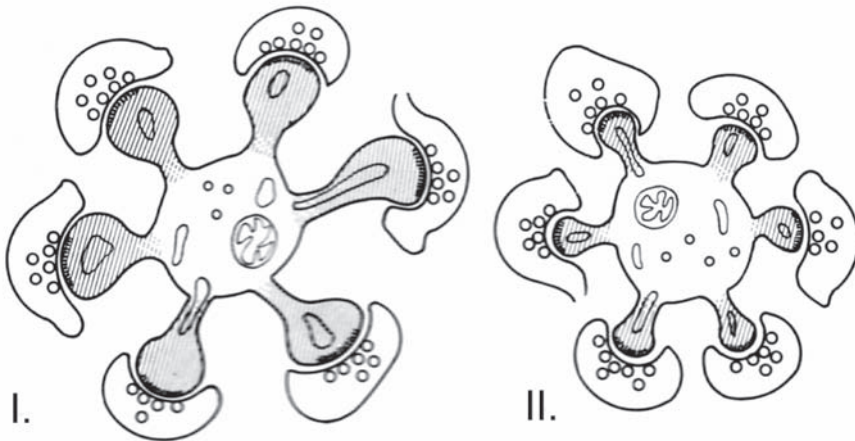
**9. ábra: Purkinje dendritikus tüskék a fejlődés kezdetén (A) és kifejlett állapotban (B)**

A dendritikus tüskék a fejlődés kezdetén „feleslegesen” nagy számban találhatók, ezek közül a fejlődés során csak a valóban szinaptikus tüskék maradnak meg.

A kisgyei Purkinje-sejtek dendritikus arborizációjának fejlődését vizsgálva patkányban (144) kimutattuk, hogy a posztzinaptikus dendritikus tüskék száma a születés utáni néhány száz lassú emelkedéssel a harmadik héten már eléri 55 000 Purkinje-sejtenkénti tüske-számot, ami 60 napos korra 90 000-re nő. Ezt követően, 3 hónapos korra esik vissza a 60 000-es számra, és ez a továbbiakban már nem változik. Vagyis van egy jól érzékelhető dendritikus tüske szám növekmény a 3. hetes és a 2 hónapos kor között; ez a „túlprodukció” a további fejlődés során csökken a normális, fogadó-tüske számra (9. ábra).

Továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a dendritikus tüskék kifejlődése a sejtben előre programozott folyamat-e, illetve az afferentációnak – ha van – milyen szerepe van a tüskék kialakulásában és fennmaradásában. Korábbi, részben saját kísérletes vizsgálatok azt igazolták, hogy a Purkinje fogadó tüskék teljes számban kialakulnak a preszinaptikus paralell axonok hiányában (U.7.-ből). Ugyanakkor a moharost paralell axon-rendszer funkcionális deprivációja, jóllehet a dendrittüskék számát nem befolyásolja, a tüskék méretét jelentősen csökkenti (151), ami arra utal, hogy a posztzinaptikus tüske-rendszer normális morfológiája a paralell axonok működésének a függvénye (10. ábra).

A dendrittüskék egyik posztzinaptikus receptora, a metabotrop glutamát 1a receptor, ugyanakkor a paralell axonok hiányában is kialakul (141). Feltételezzük, hogy van egy „vetélkedés” azon tüskék között, amelyek már rendelkeznek receptorokkal, s így „sikerrel” fogadnak axont, és amelyek csak próbálnak fogadni, de az még nem járt sikerrel. Utóbbiak nagy része eltűnik, és kialakul a végleges állapot, amely aztán az egész felnőtt Purkinje-sejtet is jellemzi. „Létért való küzdelem” folyik a tüskék között. Az a szinapszis, amelyik tudja létét működésileg igazolni, ahol van funkcionálisan értékelhető ingerületátvitel, és valamilyen értelmes módon az ingerület tovább is megy a



**10. ábra: Harmadlagos Purkinje dendritek keresztmetszete kontroll (I) és atrófiás (II) kisagykéregben**

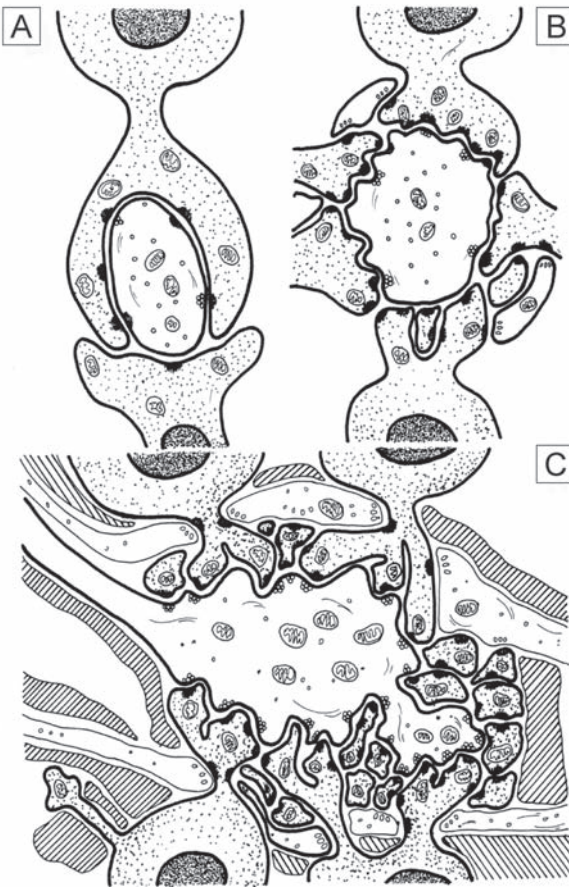
Jól látható, hogy az átvágott oldalon a dendrittűskék kisebbek.

sejten az ilyen szinapszisok megmaradnak, míg amelyek erre nem képesek, el fognak pusztulni.

A jelentős pre- és posztzinaptikus túlkínálat során a „use-disuse” dönti el, hogy a szinapszisok közül, melyek lesznek működőképesek. Nagyon fontos, hogy ez a stabilizációs folyamat befolyásolható környezeti ingerekkel. Sőt, megfelelő ingerek nélkül a funkcionális (szinaptikus, hálózati) stabilizáció nem, vagy csak részben történik meg, azaz az érés, beleértve az egyes agyi tulajdonságok kialakulását is, nem lesz optimális. Feltételezhető egyébként a másik, Purkinje dendritfán végződő kúszórost esetleges szerepe (41) is a tűskék fennmaradásában, működésében. Valóban, bár a kúszórostok kísérletes eltávolítása (43) után a tűskék száma nem csökkent szignifikánsan, számos tűske – bár a posztzinaptikus „receptor” megvastagodás (42) jelen volt – nem szinaptizált parallel axonnal. Ez arra utal, hogy a kúszórostok lényeges szerepet játszhattak a tűske-szinapszisok fenntartásában.

Szinapszisok fejlődését és eliminációját (120) patkány kisagyi glomerulosok differenciálódása során is tanulmányoztuk (77) (11. ábra). A fejlődés első szakaszában a moharost-szinapszisok a teljes axon perimeter 14,4%-át tették ki, ami a következő szakasz során, a masszív szinapszis elimináció következtében a 30. napra a kontrollra jellemző 5, 7%-ra redukálódott.

A szinaptogenetikus folyamatok (28, 47) plaszticitására jó példát találtunk a bajusz-szőrök (vibrissza) ventrobazális thalamikus magjában kialakított centrális projekciójának experimentális vizsgálata során (73, 130). A glutamáterg specifikus afferensek a thalamo-corticalis relay-sejtek dendritjén végződnek (86); a dendritek számos tűske-szerű protrúziója növeli a szinapsztikus felszínt. Vibrissza-irtást követően (újszülött egérben) a ventrobazális mag szinaptikus szerveződése látszólag nem változott: acut kortex-irtás után azonban kiderült, hogy az ún. specifikus afferensek kb. fele módosult kérgi axon, míg, kb. 40%-a gátló, GABA-pozitív végződésnek felel meg. Ez egyértel-



**11. ábra: A fejlődő (A és B), valamint a kifejlett kisagy glomerulus sémás ábrája (C)**

A = protoglomerulus 6-12 napos patkány kisagykéregben.  
 B = a szemcsejt dendritje (21-28 posztnatális kisagyban) ollószerűen veszi körül a központi fekvésű moharost végződést. (A dendriteket a moharost mellett a glomerulus perifériáján található, gátló axonok veszik körül (ovoid vezikulák). C = a glomerulust glia nyúlványok (satírozott képletek) izolálják a környezettől.

gyermeket –, akkor sokkal nagyobb területet vesz majd igénybe az abszolút hallásnak megfelelően az egyik féltekében, mint az ellenoldali, egyébként morfológiailag többé-kevésbé szimmetrikus féltekében. Tehát van egy olyan agyi, fejlődési plaszticitás, amely sokkal nagyobb területet vesz igénybe az abszolút halláshoz. Ez a folyamat nyolc- kilenc éves korban befejeződik, ettől kezdve az abszolút hallást igazából nagyon nehéz vagy éppen lehetetlen elsajátítani. Gyermekkori féloldali halláskiesést, halláskárosodást az „ép” oldali fokozottabb hallás-percepció képes kompenzálni – ismét az intramodális plaszticitás szép példájaként. Nagyon érdekes az is, hogy a második nyelv, harmadik

műen a posztszinaptikus sejtnak a szinapszis morfogenezisében játszott domináns szerepét igazolja, és a szinaptikus rendszer jelentős reorganizációs plaszticitására nyújt bizonyítékot.

Néhány példával szeretném bemutatni, hogy az, ami elemi szinten, a szinapszisok szintjén történik, hogyan jelentkezik rendszer szinten. Az agykéreg különböző régiói (például halántéki, fali, nyakszirti régió) különböző érző működésekért felelősek: látás, hallás, testézés stb. Ezt azért is érdemes itt felidézni, mert a fejlődő, de az érett idegrendszer plaszticitási jelenségeit is két nagyobb csoportban érdemes tárgyalni. Az egyik az ún. „intramodális” plaszticitás, amely egy-egy adott érzékelési régió belül játszódik le, míg a másik az ún. cross-modális plaszticitás, melynek esetében adott speciális feladatra kialakult agykérgi régió másik régió funkcióit is átveheti. Embernél a látókéreg, de a hallókéreg is igen nagy kiterjedésű. A hallókéreg kiterjedésével kapcsolatban például azt figyelték meg (115), hogy olyan szituációban, amikor abszolút hallás alakul ki – abszolút hallás egyébként kialakulhat, ha erre tanítják a

nyelv, negyedik nyelv tanulása is sokkal jobban megy nyolc-kilenc éves korig, addig ugyanis ezeket meg lehet tanulni gyakorlatilag akcentus nélkül. Mindez összefügg egy olyan fejlődési időszakkal – a „kritikus periódussal” –, ami nem független az előzőekben említett jelenségtől, a szinapszisok szelektív stabilizációjától – éppen ebben az időszakban.

A kritikus periódus mibenlétét legjobban a látórendszer fejlődésén lehet illusztrálni. A Nobel-díjas David Hubel és Tortsen Wiesel kutatópáros mikroelektródákkal feltérképezte a macska látókérgét. Megállapították, hogy a látókéreg a felületre merőleges oszlopok mozaikjából áll. (Egy oszlopban, illetve modulban kb. 5000-15000 neuron van.) Az oszlopok különböző látási mintákra érzékenyek. Vannak olyan látókérgi oszlopok, amelyek csak vízszintes vonalra, mások csak függőleges vonalra reagálnak. Mások szögletekre vagy lassabban mozgó pontokra, kontrasztokra jönnek ingerületbe. További vizsgálatokkal azt is tisztázták, hogy a kérgi oszlopok, modulok specifikus minta és fénykontraszt érzékenysége nem „veleszületett” tulajdonság; csak akkor fejlődik ki, ha a születés után 3-8. hét között a kismacskákat megfelelő látóinger éri, s az eljut az agykéregig. Ha ezt az ingert ebben az időben, tehát a látókéreg fejlődésének kritikus periódusában a kismacska nem kapja meg (például úgy, hogy ebben az időszakban sötétben tartják), a későbbiekben a modulok mintaérzékenysége nem, vagy csak tökéletlenül alakítható ki. Úgy tűnik, hogy a látókéreg neuronhálózat-oszlopai a kritikus periódus során „tanulják” meg felismerni a rájuk jellemző látási mintát. Ha egyszer – a kritikus periódusban – ez megtörtént, a későbbiekben a minta „felismerése” már automatikusan megy, ha nem, az oszlop érzéketlen marad a specifikus ingerre. Következésképpen a kritikus periódusban sötétben tartott állat látása egész élete során csökkent értékű lesz.

Arra, hogy mi történik a neuronhálózatban a látás kritikus periódusa alatt, saját vizsgálatainkkal részleges választ sikerült adni: a kísérleti adatok egyértelműen arra utalnak, hogy ez a hatás elsődlegesen a kapcsolatok, tehát a szinapszisok szintjén érvényesül. Az újszülött macskákat 3 csoportba osztottuk. (a) sötétben tartott 6 hetes kontroll (DR), (b) 6 hétig sötétben tartott, majd 6 óra megvilágítást (látási „gyakorlat”) követően 12 óráig sötétben tartott (DRL) (a szükséges konzolidáció miatt) és (c) kontroll csoport (NR). Ezt követően a 17- és 18-as vizuális kérgi areákat vizsgáltuk, hisztológiai módszerekkel. A 17- és 18-as areák kéreg vastagsága 13-16%- volt, kisebb a DR és DRG csoportnál a kontrollhoz viszonyítva. A kérgi areák térfogata 39-44%-al volt kisebb a DR és DRL csoportban a kontrollnál. A neuronszám a 17-es areában a DR és NR csoportban egyaránt 26 millió volt, míg a 18-as areában, mindkét csoportnál 8,5-9,0 millió. A 6 óráig látási ingerek kitett állat vizuális areájában – a sejtszám szignifikánsan csökkent: a 17-es régióban 21 millió neuronra, a 18-as régióban pedig 6,8 millióra. Az adatok szerint tehát, bár a sejtszám a 6 hetes sötétben tartás után ugyan lényegileg azonos volt a kontrolléval, a kéreg térfogatának jelentős csökkenése (39-44%!) egyértelműen a nyúlványokat és szinapszisokat tartalmazó neuropil retardációjával magyarázható. A látási ingerek nélkül fejlődő vizuális kéregben elsősorban a szinaptikus rendszer nem fejlődik ki normálisan. A rövid (6 órás) megvilágítás után tapasztalt rapid sejtszám csökkenés

ugyanakkor kompenzatórikus neuropil-szaporulattal járt együtt – ami a rendszer plaszticitását igazolta.

Majmokban, hasonlóképpen, a sokat gyakorlatoztatott ujjhegyek reprezentációs kérgi mezője megnagyobbodott – ha a gyakorlatozásnak volt „értelme” (például az állat azt követően banánt kapott). Ha ilyen értelmes megerősítés nem volt, a reprezentációs mező (az adott ujjhegy receptív mezője) sem változtatta nagyságát. Kiderült (94), hogy ennek a par excellence tanulásnak jól körbehatárolható agyi központja az agyalon található nucleus basalis!

A Braille-írás (27) vakok általi érzékelése, olvasása ugyancsak jelzi a tapintással foglalkozó szomatoszenzoros kéreg kiemelkedő plasztikus képességét. Az ujjhegyekkel történő letapogatással gyakorlott Braille-olvasók akár percenkénti kétszáz szó „olvasását” képesek elérni. A használt leolvasó ujjak (akár csak egy-egy vagy három-három ujjal történik a leolvasás) kérgi reprezentációja, leképezési technikákkal történő illusztráció szerint, jelentősen megnagyobbodik – újabb bizonyítékként a folyamatot lehetővé tévő kérgi tanulásnak.

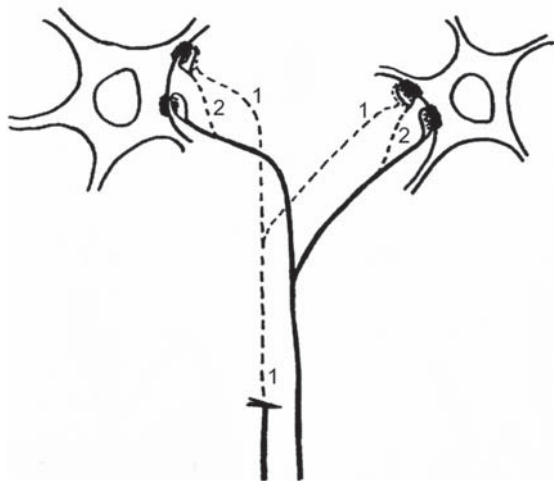
A „cross-modális” tanuláshoz vezető kérgi plaszticitás jelenségét érdekes módon Francis Galton már 1883-ban megsejtette (32). Kompenzációs hipotéziséhez az a megfigyelés vezette, hogy a vakok hallása kifinomultabb, mint a látóké. Valóban, modern leképezési módszerekkel sikerült kimutatni, hogy vakokban az eredetileg látással foglalkozó nyakszirti kéreg tapintási és hallási (129) ingerekre lesz érzékeny – sőt, a vakírás olvasásánál is – ez az eredetileg látással foglalkozó kéregrészt – aktiválódik (más agyi régiók mellett). Süketséget eredményező hallássérülés után a hallókéreg fokozatosan lesz érzékeny a tapintási ingerekre felnőtteknél is (102). A tinitusról (fülzúgás), ami érettebbeknél gyakrabban fordul elő, ugyancsak kiderült (leképezési módszerek segítségével), hogy elsősorban a hallókéreg bizonyos területeinek ún. „maladaptív” reorganizációjával van kapcsolatban (112). Az utóbbi példák egyúttal a felnőttkori plaszticitás kiváló példái.

Sok példa hozható fel a szomatoszenzoros, testérző kéreg (fejlődési) plaszticitására emberben is. A kéz ujjainak kérgi reprezentációja precízen meghatározott (12). Az egyes ujjak reprezentációs areája – ezt zongoristáknál, hegedűsökönél figyelték meg – ugyanakkor jelentősen megnagyobbodhat a fiatalkori gyakorlás hatására. Ez a használatfüggő kérgi plaszticitás felnőttben is – bár kisebb mértékben – kialakulhat. Sajnos, a szomatoszenzoros plaszticitás nem mindig „jótékony” hatású: a zongoristák egy-két százalékánál a „túlzásba vitt” gyakorlás hatására a szomszédos ujjak reprezentációs mezői (elsősorban a három középső ujjé) részben összeolvadhatnak (21). A kialakuló, ún. fokális dystonia következménye a három érintett ujj összecsomósodása (játék közben), ami már jó néhány tehetség karrierjét vágta ketté. Ma már ismernek olyan terápiát (ez az érintett ujjak egymástól elkülönített gyakoroltatása, napi két-három órában, egy éven keresztül) (10), ami az érintett zongoristáknál megszüntette a „maladaptatio” során kialakult ujj összecsomósodást. Funkcionális MRI vizsgálatok e terápia sikerét, azaz a kérgi reprezentációk ismét a normális, egymástól elkülönített ujjtérképét meggyőzően igazolták. A fejlődő emberi agy plaszticitását – a hosszú kritikus periódusokkal összefüggésben –, mint a személyiséget kialakító fontos tényezőt a családi, szociális

körülmények mellett kiemelten az iskolai tapasztalatok, a nevelésre irányuló pedagógia és pedagógus tevékenysége hasznosíthatja elsősorban. Ezzel kapcsolatban szeretnék végezetül utalni Dobzhanskyra, a populációgenetika atyjára, aki számára a fantasztikum éppen az emberi agy genetikai nyitottságú programjában, s az ezzel kapcsolatos nagymértékű plaszticitásban, a részletek előre ki-nem-dolgozottságában, az állandó, egész életre szó aktivitásában, tanulókészségében található meg.

## A felnőtt idegrendszer plaszticitása

A Homo sapiens életen át megtartott tanulóképessége a legszebb bizonyíték arra, hogy valóban van agyi plaszticitás (53).



**12. ábra: Axonális szinaptogenezis**

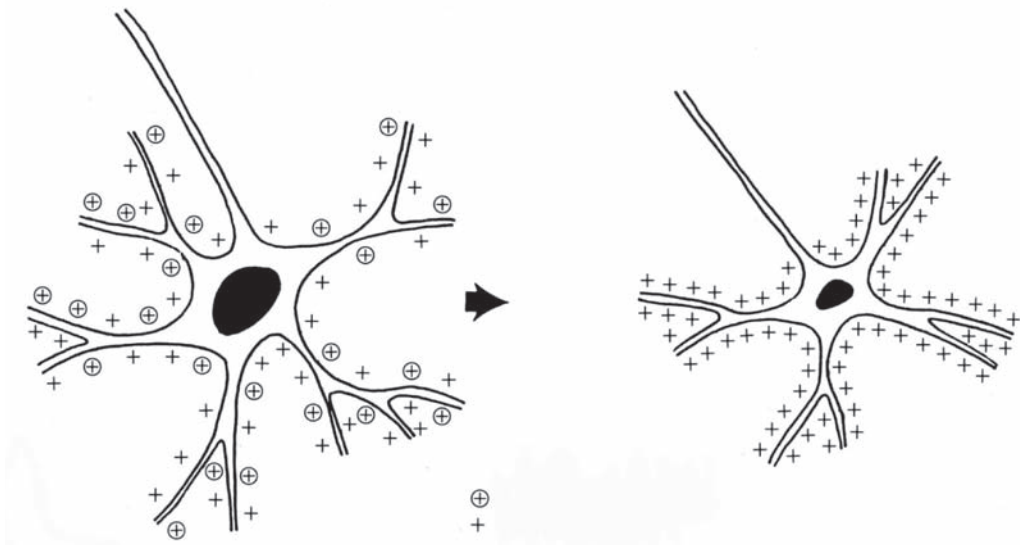
A denervált (1) posztzinaptikus felszín ép axon kollaterálisa (2) idegzi be

Mi lehet ennek a szerkezetben, működésben megnyilvánuló neuronális háttere? Erre néhány saját kísérleti adatot szeretnék ismertetni. Az elmúlt két évtized munkáiból ismertté vált, hogy az idegsejtek nyúlványai érett idegrendszerben is képesek alakváltozásra, új szinaptikus kapcsolatok kialakítására. Az axonok, az ingerátadó nyúlványok is képesek erre, nevezetesen arra, hogy ha például egy axonvégződés elpusztul egy idegsejten, akkor a szomszédos ép axon képes arra, hogy oldalnyúlványt növegessen, és elfoglalja azt a helyet, amit szabadon hagyott az elpusztult végződés, tehát ún. axon kollateralizációval lehet kompenzálni

ni az ilyen veszteséget (12. ábra), ami azután az eredeti funkció visszaállítását eredményezi (121).

Azonban nemcsak az axonok, hanem a dendritek (az ingerfelvevő nyúlványok) is képesek erre. Kísérleti modellünkben azt vizsgáltuk (134, 135), hogy a sejtek és a sejtek dendritjei felnőttben, érett idegrendszerben hogyan képesek reagálni az idegsejthez jövő ingerület részleges kikapcsolására. Erre a vizsgálatra a macska látórendszerét választottuk. A szembe jutó kép ideg ingerületté átalakulva kerül a látókéregbe, de előtte az ún. thalamuszban, annak is az ún. külső térdes testében (Corpus Geniculatum Laterale – CGL) átkapcsolódik. A CGL-nek két jelentős bemenete, afferenciája van. Az egyik a kéregből jön, a másik pedig a szem látóhártyájából (retina). Mi történik a CGL-ben, ha a retinában valami lézió történik, a retina kisebb része sérül (ilyen sajnos néha az életben is előfordul). Ilyenkor a CGL-nek az a része, azok a sejtek, amelyeken a sérült retinadúcsejtek axonjai eredetileg végződtek, ingerelhetetlenné, inaktívvá válnak. Ez természetes, hiszen itt a retinalis végzódések nincsenek már meg. Mégis, kb. tizenkét nappal a retina lézió után a geniculo-corticalis idegsejtek újra aktiválhatókká válnak. Eysel és Wolfhard (25) elektrofiziológiai mérésekkel igazolták, hogy a retinalis deafferenciációt követően az érintett CGL-relay sejtek visszanyerik működésüket.

Hogy történik ez a funkcionális regeneráció, mi lehet ennek a szerkezeti háttere? Úgy találtuk, hogy ilyenkor a retinalis végzódéseit elvesztett idegsejt, illetve dendrit-



**13. ábra: Corpus geniculatum laterale idegsejtek retinális deafferentációt követően**

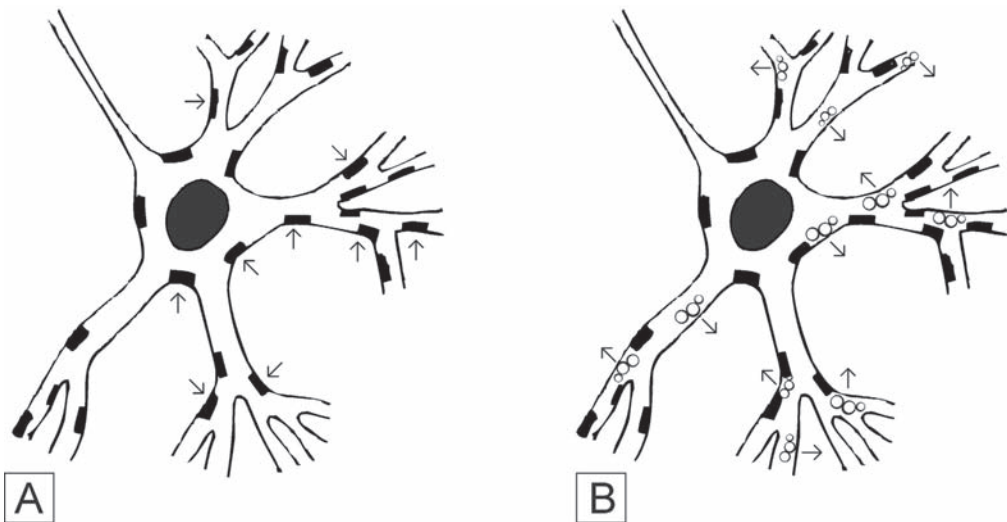
A CGL idegsejtek „összehúzódnak”, aminek eredményeképpen az ép kérgi axon végződésének sűrűsége megnő. ⊕ denervált szinapszis, + aktív szinapszis

nyúlványai összehúzzák magukat, s így az épen maradt kérgi eredetű axonok végződésai az eredeti sűrűség felett ingerlik az idegsejtet, aminek következtében az ismét ingerelhetővé válik. Vagyis az érett idegsejt képes arra, hogy normális működését biztosítandó összehúzódjék (25, 119) (13. ábra).

A CGL-relay sejtek szinaptogenetikus plaszticitását igazolják a dekortikációt követő megfigyeléseink is (74, 75). Teljes dekortikáció után a CGL-sejtek 15%-a túlélte a műtétet, s ugyanakkor a kortikális axonok hiányában az axon-átvágott, de működőképes relay-sejtek egyébként klasszikus dendritnyúlványai „axonizálódtak”. Ez annyit jelent, hogy a relay-sejt dendriteken az eredeti posztinaptikus lókusok mellett számos preszinaptikus formáció jelenik meg, s az így preszinaptikus dendritként működő, egyébként glutamáterg, tehát serkentő szinapszisokat létrehozó relay-sejt dendritek számos dendro-dendritikus, ill. szomato-dendritikus szinapszist hoznak létre (a kortikális axonok helyett) (14. ábra). Tumosa és munkatársai (150) a szerkezeti, szinaptikus átalakulást elektrofiziológiai vizsgálatokkal támasztották alá: megjelentek a receptív mezőkre jellemző aktivitások, bár jóval diffúzabban, és a kontrollhoz viszonyítva sokkal szélesebb receptív mezők formájában. Ez azt igazolja, hogy a relay-sejtek közötti dendritikus kapcsolatok működőképesek.

Hasonló szinaptikus átrendeződést figyelhetünk meg felnőtt kisgyi glomerulusokban. Ismert, hogy normális, intakt kisgykéregben minden idegsejt fajta klasszikus neuron, azaz a sejttestek és a dendritek posztinaptikusak, az axonok preszinaptikusak. Kisgyi tenyészetekben (95), vagy mutáns egerekben (137) azt figyelték meg, hogy a szemcsesejtek szomájában és dendritjeiben is előfordulnak szinaptikus vezikulák. Saját kísérleteinkben azt igazoltuk (76), hogy moharost deafferentáció is a kisgyi





**14. ábra: Új, preszinaptikus felszín genezise CGL sejtek dendritjein és sejttestjein kortikális denervációt követően**

A kontroll sejten (A) kizárólag posztzinaptikus felszínek találhatók, míg a kortikális axonok hiányában a CGL sejteken szinaptikus vesiculák által jelölt preszinaptikus specializációk fejlődnek (B). A nyilak az impulzus irányát jelzik.

glomerulus reorganizációjával jár, vagyis a szemcsesejteken és dendritjeiken számos preszinaptikus lókuszt találhatók. A kontroll kisagykéregben a szemcsésréteg fő serkentő szinaptikus afferense a moharost, amely mintegy 210 szemcsesejt dendritikus protrúzióval szinaptizál. A glomerulusok periferiáján egy másik, gátló axon is szinaptizál a szemcsesejt dendritekkel.

A moharostok mintegy 145 serkentő szinapszist képeznek szemcsesejt dendritekkel, a gátló axonok kb. 87 axodendritikus szinapszist létesítenek az intakt glomerulusban. A moharost-deafferentált glomerulusban ezek a számok radikálisan megváltoznak: moharost-szinapszis nincs (természetesen), ugyanakkor kb. 50 (excitatorikus) dendrodendritikus szinapszis és mintegy 200 axodendritikus gátló szinapszis alakul ki. A szinaptikus kontaktusok száma így deafferentációra sem változott meg (230-250) s a dendritek száma (kb. 50-52) sem változott!! Ez arra utal, hogy a teljes szinaptikus felszín állandóságát a fogadó neuron (ez esetben a szemcsesejt) határozza meg. Ehhez hasonló eredményekre jutottak Field és Raisman (1985), akik kimutatták, hogy a posztzinaptikus ganglion sejtek szinaptikus felszíne nem változik akkor sem, ha a preszinaptikus axonok „feleslegben” vannak jelen.

Vizsgálataink alapján a klasszikus, reaktív axonalis szinaptogenezis (39) mellett egy új, dendritikus szinaptogenezist írtunk le (46, 76, 143, 149), mint az érett idegrendszer regeneratív plaszticitásának egyik lehetséges szerkezeti formáját.

A *Homo sapiens* legjellegzetesebb, megkülönböztető jellege a más emlősökhöz képest jóval nagyobb agya, ami testsúlyhoz viszonyítva is háromszor nagyobb, mint legközelebbi élő rokonunké, a csimpánzé.

Mi különbözteti meg az emberi idegrendszert más, nem emberi agyaktól? Mi az a különlegesség, ami az emberi idegrendszerben található és amelyet meg kell fejtenünk ahhoz, hogy az ember – állatvilág közötti különbséget ténylegesen értelmezni tudjuk? Kérdés, hogy az emberi agyfejlődés, ez az egyrészt nagyságában, másrészt fantasztikus komplexitásában két-három millió év alatt végbement agyfejlődés hogyan is történt? Az emberi agy fejlődésére vonatkozó ismereteink közül a következőkben ezt a fejlődést szabályozó genetikai háttérrel foglalkozunk néhány példa felvetésével.

Az elmúlt évtized felgyorsuló vizsgálatai (17) arra utalnak, hogy azok a gének (ASPM és *Microcephalin*) (23, 24), amelyek kontrollálják az agy fejlődését, komplexitását és nagyságát, sokkal gyorsabb evolúción mentek keresztül az emberelődökben és az emberben, mint a többi főemlősben. A molekuláris genetikai vizsgálatok szerint az említett 2 gén mellett még 15 másik génről is kimutatták, hogy rendkívül gyors evolúciós sebességgel rendelkeznek (az emberi vonalban), vagyis a 17 gén valamilyen formában részt vett/vesz az agy nagyságának és magatartásának a szabályozásában. Ide tartoznak más olyan speciális gének is (például *HAR1F*), amelyek az agykéreg és a prefrontális kéreg hatalmas fejlődését indukálták, vagy a *FOXP2* gén (22), amely a „beszéd génje”, s amelynek mutációja nélkül nem tudnánk beszélni. Végül említésre méltó az *LMI4* gén, amely ugyancsak „fejleszti” az agykérget – de nem egyformán! A bal félteke beszéd régióiban más az aktivitása, mint a jobb félteke „tükör”-régiójában (55). Ez utóbbi volt az első (molekuláris genetikai) adat, ami az emberi agyra különösképpen jellemző agyfélteke aszimmetriára utal! Arra az aszimmetriára, amely igen fontos az emberi agy plaszticitása szempontjából.

A *Homo sapiens* 80 ezer évvel ezelőtt a beszéd képességét biztosan elnyerte már, de ezt megelőzően is – talán már 100 ezer éve – volt beszédkérgi régiója. Tehát a beszéd már ez időben kialakulhatott. Erre vonatkozóan több szellemes hipotézis is található az irodalomban, de valamennyi összefüggésbe hozza a beszéd kialakulását az óriásira fejlődött két félteke megjelenésével, s ebből következően azzal az új plaszticitással, ami lehetővé tette, hogy a két agyfélteke gazdaságosabban működjék, megossza a különböző funkciókat (54). Az egyik a „beszédes” agyfélteke, ami az esetek 96 százalékban a bal félteke. A jobb félteke pedig egészen másra alkalmas, példának okáért arra, hogy másként, jobban lássa a dolgokat, formákat, mint a beszédes (ezért „domináns”) félteke. Valóban, vizsgálatok igazolják, hogy a jobb félteke sokkal „harmonikusabb” látásmódú, mint a bal félteke. Az emberi tulajdonságok jelentős része pontosan azért alakulhatott ki, mert ez az antropogenetikus plaszticitás megjelent, hiszen ez tette lehetővé, hogy a bal félteke azon túlmenően, hogy beszélni tud, számolni tud, algebrahoz ért stb. egy nagyon fontos tulajdonsággal is rendelkezik, az időérzékeléssel, s úgymond logikusan gondolkodik. Az időérzékeléssel nem rendelkező jobb félteke ugyanakkor nem tudja magát szavakkal kifejezni, hiszen néma, ugyanakkor jobban, harmonikusabban lát, térérzékelé-

se sokkal fejlettebb, mint a bal féltekéé, de ennél sokkal fontosabb az, hogy amikor a hangulatainkat akarjuk kifejezni, akkor elsősorban a jobb félteke az, ami dominál. Azaz az emóciók szempontjából a jobb félteke a „domináns”. A bal arcfelünk ennek következtében mindig sokkal hűségesebben mutatja, hogy mit gondolunk (például egy beszélő partnerről), mint a jobb arcfél, mert a bal arcfelet nem tudjuk kontrollálni, hiszen az idegpályák egyenesen jönnek (a kereszteződés miatt) a jobb féltekéből, a másik, a jobboldali viszont már a bal félteke által kontrollált arckifejezés. A jobb féltekének van még két különösen fontos tulajdonsága: a muzikalitás és a kreativitás. Az új dolgok felfedezése mindig jobb féltekés és ide tartozik még – nem véletlenül – a humorérzék is, ami a bal féltekéből hiányzik. A jobb félteke olykor irracionálisan gondolkodik (a bal soha), de hát tudjuk jól, hogy sok új felfedezés (54) – legalábbis részben – éppen ennek az ún. irracionális gondolkodásnak az eredménye.

Az antropogenetikus plaszticitásról még annyit el kell, hogy mondjunk, hogy ezek a kizárólagos emberi képességek, a beszéden kívül csak viszonylagosan lokalizálódnak, inkább a jobb, vagy bal féltekéhez. Különösen érvényes ez arra, ahogyan gondolkodunk, ahogyan látjuk a világot: ez függ ugyanis a kulturális háttértől is. Valamikor 3-4 ezer évvel a Homérosz előtti időszakban, még a mainál erőteljesebb volt a jobb agyfélteke használata az embernél, az írásbeliség akkor még nem volt kifejlődve, mint később, amikor ez mindinkább átkerült a bal féltekébe, a verbális féltekébe, abba a féltekébe, ami az európai kultúrának a domináns féltekéje. Más kultúráknál (az ázsiai kultúrákat szokták elsősorban ide sorolni, és joggal), a jobb félteke még ma is sokkal jobban használatos, mint nálunk. Ez egyébként egy külön pedagógiai probléma, amelyet úgy gondolom, az oktatásnak kell elemezni, nevezetesen, hogy miként lehetne valamilyen formában némileg szimmetrizálni a két félteke közötti működését (56, 57).

Végül szeretném jelezni, hogy egészséges életmód mellett az idegrendszeri plaszticitás az emberben „életfogytiglani”, ennek aztán az lehet a következménye, hogy 50. életév után valaki áttér egy másik pályára. Ilyen volt például Roger Sperry, aki ugyan mindvégig idegrendszer kutató maradt, de a góték és békák vizsgálatától (50 évesen) fölment az emberig és aztán később e vizsgálatok (két félteke) alapján Nobel-díjas is lett. Számos 60 év fölötti természettudós is sokszor késztetést érez arra, hogy filozófiával foglalkozzék; sokan ezt jól teszik, mások kevésbé, de itt is tetten érhető a „plasztikus” változás. Fölmerül az a kérdés is, hogy mit képzelünk el az emberi agy fejlődéséről, hogyan fog tovább fejlődni, talán tovább fog burjánzani, még nagyobb lesz? Én azt hiszem, hogy egyelőre ilyen „veszély” nem fenyeget bennünket – a fejlődés lehetőségei inkább abban találhatók meg, hogy ezt az óriási potenciált, amit ez a plasztikus idegrendszer hordoz magában, sokkal jobban használjuk ki, mint ahogy ezt általában megteesszük.

Az antropocentrikus fejlődéssel kapcsolatos eddigi információk révén elmondható, hogy, ez a „speciális jelenség”, az emberi agynak ez a nagyon gyors, rendkívüli fejlődése, amely a Nobel-díjas Eccles-szel szólva létrehozta az Univerzum legkomplexebb és legszebb szerkezetét, a jelenlegi hétmilliárd Homo sapiens agyát, egy olyan bonyolult folyamat révén jöhetett létre, amelyben szerepelnek a szociális háttér, a kulturális magatartásformák és – kiemelten! – a felgyorsult agyspecifikus génmutációk.

A végső kérdésre, azonban, tudniillik, hogy mi hozta létre az emberi agy, s így az ember speciális, felgyorsult evolúcióját, valamint ennek következtében az állatökonainktól történt markáns elkülönülést, egyelőre csak hipotézisekkel lehet válaszolni.

## *Köszönetnyilvánítás*

Nagy segítségemre voltak a monográfia összeállításában és szerkesztésében Szabó Zsuzsanna, és Dr. Takács József, akiknek aktív segítő hozzájárulását ezúttal is köszönöm.

# Irodalom

- [1] Kovách AGB, Takács L, Szabó MT, Takács-Nagy L, Zachariev G, Hámori J: Degeneration in the biochemical, functional and histological changes found in the muscles of rats after ischaemic shock. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 10: 313-325, 1956
- [2] Kovách AGB, Takács L, Takács-Nagy L, Zachariev G, Hámori J.: Ischaemiás shockos szervezet munkavégzésének és a sértett izomzat szövettani képének regenerációja patkányban. *Kísérl. Orvostud.* 3: 283-288, 1956
- [3] Ahlsén G, Grant K, Lindström S.: Monosynaptic excitation of principal cells in the lateral geniculate nucleus by corticofugal fibers. *Brain Res.* 234: 454-458, 1982
- [4] Ahlsén G, Lindström S, Lo FS.: Interaction between inhibitory pathways to principal cells in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Exp. Brain Res.* 58: 134-143, 1985
- [5] Andersen P, Eccles JC.: Inhibitory phasing of neuronal discharge. *Nature* 196: 645-647, 1962
- [6] Andersen, P, Eccles, JC, Voorhoeve, PE.: Inhibitory synapses on somas of Purkinje cells in the cerebellum. *Nature* 199: 655-656, 1963
- [7] Benke B, Hámori J.: Elektronenmikroskopische untersuchung der cerebellaren rindenatrophie. *Acta Neuropathol.* 5: 275-287, 1965
- [8] Bragin A, Takács J, Vinogradova O, Gogelia K, Hámori J.: Age-related loss of GABA-positive and GABA-negative neurons in neocortical transplants. *J. Neural Transplant. Plastic.* 4: 53-59, 1993
- [9] Bragin A, Takács J, Vinogradova O, Hámori J: Quantitative estimation of the ratio of GABA-immunoreactive cells in neocortical grafts. *J. Neural Transplant. Plastic.* 2: 235-242, 1991
- [10] Candia V, Elbert T, Altenmüller E, Raus H, Schäfer T, Taub E.: A Constraint-Induced Movement Therapy for Focal Hand Dystonia in Musicians. *The Lancet* 353: 52, 1998
- [11] Changeux JP, Danchin A.: Selective Stabilisation of Developing Synapses as a Mechanism for the Specification of Neuronal Networks. *Nature* 264, 705-712 1976
- [12] Clark SA, Allard T, Jenkins WM, Merzenich MM.: Receptive Fields in the Body-Surface Map in Adult Cortex Defined by Temporally Correlated Inputs. *Nature* 332: 444-445, 1988
- [13] Cotman CW, Lynch GS.: Reactive synaptogenesis in the adult nervous system: the effect of partial deafferentation on new synapse formation. In: Berondes S. (ed.). *Neuronal Recognition.* Plenum Press, New York, 69-108, 1976
- [14] Crepel F.: Regression of functional synapses in the immature mammalian cerebellum. *Trends Neurosci.* 5: 266-269, 1982
- [15] Crepel F, Mariani J.: Multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibres in the cerebellum of the weaver mutant mouse. *J. Neurobiol.* 7: 579-582, 1976
- [16] Crepel F, Mariani J, Delhay-Boushaid N: Evidence for a multiple innervation of Purkinje cells by climbing fibers in the immature rat cerebellum. *J. Neurobiol.* 6: 567-578, 1976
- [17] Dorus S, Vallender EJ, Evans PD, Anderson JR, Gilbert SL, Mahowald M, Wyckoff GJ, Malcom CM, Lahn BT: Accelerated Evolution of Nervous System Genes in the Origin of Homo Sapiens. *Cell* 119: 1027-1040, 2004
- [18] Eccles JC, Llinas R, Sasaki K.: Excitation of cerebellar Purkinje cells by the climbing fibers. *Nature* 203: 245-246, 1964a
- [19] Eccles J, Llinas R, Sasaki K.: The mossy fiber-granule cell relay in the cerebellum and its inhibition by Golgi cell. *Exp. Brain Res.* 1: 82-101, 1966
- [20] Eccles JC, Ito M, Szentágothai J. *The Cerebellum as a Neuronal Machine.* Springer, Berlin, 1967
- [21] Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A., Rockstroh B, Pantev C, Taub E: Alteration of Digital Representations in Somatosensory Cortex in Focal Hand Dystonia. *Neuroreport.* 9: 3571-3575, 1988
- [22] Enard W, Przeworski N, Fisher SE, Lai CS, Wiebe V, Kitano T, Monaco AP, Pääbo S.: Molecular Evolution of FOXP2, a Gene Involved in Speech and Language. *Nature* 418: 869-872, 2002

- [23] Evans PD, Gilbert SJ, Mekel-Bobrov N, Vallender EJ, Anderson SL, Vaez-Azizi LM, Tishkoff SA, Hudson RR, Lahn ET.: Microcephalin, a Gene Regulating Brain Size, Continues to Evolve Adaptively in Humans. *Science* 309: 1717–1720, 2005
- [24] Evans PD, Anderson JR, Vallender EJ, Gilbert SL, Malcolm CM, Dorus S, Lahn BT.: Adaptive Evolution of ASPM, a Major Determinant of Cerebral Cortical Size in Humans. *Human Mol. Genet.* 13: 489–494, 2004
- [25] Eysel UT, Wolfhard U.: The effects of partial retinal lesions on activity and size of cells in the dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 299: 301–309, 1984
- [26] Famigletti EV.: Dendro-dendritic synapses in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Brain Res.* 20: 181–191, 1970
- [27] Foulke E.: Braille. In: Heller, Morton A. - Schiff, William (eds.) *The Psychology of Touch*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, 219–233, 1991
- [28] Frotscher M, Hámori J, Wenzel J.: Transneuronal effects of entorhinal lesions in the early postnatal period on synaptogenesis in the hippocampus of the rat. *Exp. Brain Res.* 30: 549–560, 1977
- [29] Gabott PLA, Somogyi J, Stewart MG, Hámori J: A quantitative investigation of the neuronal composition of the rat dorsal lateral geniculate nucleus using GABA-immunocytochemistry. *Neurosci.* 19: 101–111, 1986
- [30] Gabbott PLA, Somogyi J, Stewart MG, Hámori J: GABA-immunoreactive neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat: characterisation by combined Golgi-impregnation and immunocytochemistry. *Exp. Brain Res.* 61: 311–322, 1986
- [31] Gabbott PLA, Somogyi J, Stewart MG, Hámori J.: GABA-immunoreactive neurons in the rat cerebellum: A light and electron microscope study. *J. Comp. Neurol.* 251: 474–490, 1986
- [32] Galton F: *Inquiries into Human Faculty and Its Development*. Macmillan, London, 1983
- [33] Görcs TJ, Penke B, Bóti ZS, Katarova Z, Hámori J.: Immunohistochemical visualization of a metabotropic glutamate receptor. *NeuroReport* 4: 283–286, 1993
- [34] Gray EG.: The granule cells, mossy synapses and Purkinje spine synapses of the cerebellum: light and electron microscope observations. *J. Anat.* 95: 345–356, 1961
- [35] Gray EG.: A morphological basis for pre-synaptic inhibition? *Nature* 193: 82–83, 1962
- [36] Gucchiario JB, Uhlrich DJ, Sherman SM.: An electron microscopic analysis of synaptic input from the perigeniculate nucleus to the A-laminae of the lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 310: 316–336, 1991
- [37] Hámori J.: Identification in the cerebellar isles of Golgi II axon endings by aid of experimental degeneration. *Proc. of the Third Eur. Reg. Conf. in Prague, M. Titlbach (ed.), Vol. B, Publ. House of the Czechoslovak Acad. Sci., Prague, 291–292, 1964*
- [38] Hámori J.: Electron microscopy of synapses in the cerebellar cortex. In *Transaction of the Second Symposium on the General Physiology*. PG. Kostyuk (ed.), Kiev 138–148, 1968
- [39] Hámori J.: Presynaptic-to-presynaptic axon contacts under experimental conditions giving rise to rearrangement of synaptic structures. *Structure and Functions of Inhibitory Neuronal Mechanisms. Proceedings of the Fourth International Meeting of Neurobiologist, Stockholm, 1966*. Pergamon Press. Oxford, New York, 1968.
- [40] Hámori J.: Development of synaptic organization in the partially agranular and in the transneuronally atrophied cerebellar cortex. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*, Llinás R. (ed.), pp. 845–858, AMA Education and Res. Found, Chicago, 1969
- [41] Hámori J.: The inductive role of presynaptic axons in the development of postsynaptic spines. *Brain Res.* 62: 337–344, 1973
- [42] Hámori J.: Az idegsejtek közötti kapcsolat kialakulásának kísérletes morfológiai vizsgálata. *MTA Biol. Oszt. Közl.* 17: 59–102, 1974
- [43] Hámori J.: Development of synaptic circuitry in the cerebellar cortex: role of mossy and climbing afferents. *Adv. Phys. Sci.* 2: 117–131, 1980

- [44] Hámori J.: Plasticity during neuronal differentiation: an experimental morphological study of developing synapses and of neuronal networks. In *Neurological Basis of Learning and Memory*, Tsukada Y. (ed.), BW Agranoff, Wiley Inc, 1-18, 1980
- [45] Hámori J.: Synaptic input to the axon hillock and initial segment of inhibitory interneurons in the cerebellar cortex of the rat. An electron microscopic study. *Cell Tiss. Res.* 217: 553-562, 1981
- [46] Hámori J.: „De novo” formation of synapses by experimentally induced presynaptic dendrites in adult mammalian brain. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 33: 173-187, 1982
- [47] Hámori J.: Morphological plasticity of postsynaptic neurones in reactive synaptogenesis. *J. Exp. Biol.* 153: 251-260, 1990
- [48] Hámori J.: Anatomy and neurochemical anatomy of the cerebellum. *Cerebellar Degenerations: Clinical Neurobiology*. Plaitakis A. (ed.), 11-57, 1992
- [49] Hámori J.: Neuronal plasticity as the neurobiological basis of conductive education. *Conductive Education* 1: 21-37, 1997
- [50] Hámori J.: Aszimmetriák a biológiában: az ember. *Magyar Tudomány* 44, 3: 302-310, 1999
- [51] Hámori J.: Az idegrendszer plaszticitása. In: *Gyógypedagógiai Alapismertetek*, Illyés S. (ed.), 140-149, 2000
- [52] Hámori J.: Plasticity and gender differences of the developing brain. *Humbiol.* 27: 13-16, 2002
- [53] Hámori J.: Az emberi agy plaszticitása. *Magyar Tudomány* 1: 43-50, 2005
- [54] Hámori J.: Az emberi agy: a racionalizált bonyolultság. *Magyar Tudomány* 3: 313-317, 2003
- [55] Hámori J.: Az emberi agy fejlődésének története. *Magyar Tudomány*, 1453-1463, 2006
- [56] Hámori J.: Az agykutatási eredmények szerepe az oktatásban-nevelésben. *Mester és Tanítványa*, 2: 44-51, 2006
- [57] Hámori J.: Az anyanyelv szerepe a magyarság jövőjében – az agykutató szemével. *Magyar Orvosi Nyelv* 1: 18-19, 2010
- [58] Hámori J, Horridge GA.: The lobster optic lamina. I. General organization. *J. Cell. Sci.* 1: 249-256, 1966
- [59] Hámori J, Horridge GA.: The lobster optic lamina. II. Types of synapse. *J. Cell. Sci.* 1: 257-270, 1966
- [60] Hámori J, Horridge GA.: The lobster optic lamina. III. Degeneration of reticula cell endings. *J. Cell. Sci.* 1: 271-274, 1966
- [61] Hámori J, Horridge GA.: The lobster optic lamina. IV. Glial cells. *J. Cell. Sci.* 1: 275-280, 1966
- [62] Hámori J, Horridge GA.: Synaptic organization of the lobster lamina. In *Symposium on Neurobiology of Invertebrates*, Salánki J. (ed.), Akadémiai Kiadó, Budapest, 111-122, 1967
- [63] Hámori J, Jakab RL, Takács J.: Morphogenetic plasticity of neuronal elements in cerebellar glomeruli during deafferentation-induced synaptic reorganization. *J. Neural Transplant. Plastic.* 6: 11-20, 1997
- [64] Hámori J, Lakos I, Mezey É.: Myelinated dendrites of Purkinje cells in deafferented cerebellar cortex. *J. Hirnforsch.* 21: 391-407, 1980
- [65] Hámori J, Mezey É, Szentághotai J.: Electron microscopic identification of cerebellar nucleocortical mossy terminals in the rat. *Exp. Brain Res.* 44: 97-100, 1981
- [66] Hámori J, Mezey É.: Serial and triadic synapses in the cerebellar nuclei of the cat. *Exp. Brain Res.* 30: 259-273, 1977
- [67] Hámori J, Pasik P, Pasik T.: Postnatal differentiation of „presynaptic dendrites” in the lateral geniculate nucleus of the Rhesus monkey. *Adv. Neurol.* 12: 149-161, 1975
- [68] Hámori J, Pasik P, Pasik T.: Differential frequency of P-cells and I-cells in magnocellular and parvocellular laminae of monkey lateral geniculate nucleus. An ultrastructural study. *Exp. Brain Res.* 52: 57-66, 1983
- [69] Hámori J, Pasik P, Pasik T.: Different types of synaptic triads in the monkey dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Hirnforsch.* 32: 369-379, 1991



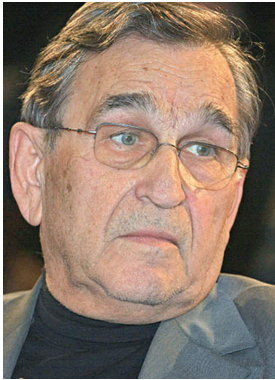
- [70] Hámori J, Pasik T, Pasik P.: Triadic synapses: a structural feature of Golgi type II. Local interneurons in some subcortical nuclei. In: *Neuron Concept Today*, Szentágothai J, Hámori J. Vizi ES. (eds.) Akadémiai Kiadó, Budapest, 143-153, 1976
- [71] Hámori J, Pasik T, Pasik P, Szentágothai J.: Triadic synaptic arrangements and their possible significance in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Brain Res.* 80: 379-393, 1974
- [72] Hámori J, Pasik T, Pasik P.: Electron-microscopic identification of axonal initial segments belonging to interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the monkey. *Neurosci.* 3: 403-412, 1978
- [73] Hámori J, Savy C, Madarász M, Somogyi J, Takács J, Verley R, Farkas-Bargeton E.: Morphological alterations in subcortical vibrissal relays following vibrissal follicle destruction at birth in the mouse. *J. Comp. Neurol.* 254: 166-183, 1986
- [74] Hámori J, Silakov VL.: Plasticity of relay neurons in dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat: morphological evidence. *Neurosci.* 5: 2073-2077, 1980
- [75] Hámori J, Silakov VL.: Myelinated perikarya and dendrites in lateral geniculate nucleus of adult cat following chronic cortical deafferentation. *J. Neurocytol.* 10: 879-888, 1981
- [76] Hámori J, Somogyi J.: Presynaptic dendrites and perikarya in deafferented cerebellar cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 5093-5096, 1982
- [77] Hámori J, Somogyi J.: Differentiation of cerebellar mossy fiber synapses in the rat: A quantitative electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 220: 365-377, 1983
- [78] Hámori J, Somogyi J.: Formation of new synaptic contacts by Purkinje axon collaterals in the granular layer of deafferented cerebellar cortex of adult rat. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 34: 163-176, 1983
- [79] Hámori J, Szentágothai J.: The „crossing over” synapse: an electron microscopic study of the molecular layer in the cerebellar cortex. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 15: 95-117, 1964
- [80] Hámori J, Szentágothai J.: The Purkinje cell baskets: ultrastructure of an inhibitory synapse. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 15: 465-479, 1965
- [81] Hámori J, Szentágothai J.: Participation of Golgi neuron processes in the cerebellar glomeruli: An electron microscope study. *Exp. Brain Res.* 2: 35-48, 1966
- [82] Hámori J, Szentágothai J.: Identification of synapses formed in the cerebellar cortex by Purkinje axon collaterals: An electron microscope study. *Exp. Brain Res.* 5: 118-128, 1968
- [83] Hámori J, Szentágothai J.: Lack of evidence of synaptic contacts by climbing fibre collaterals to basket and stellate cells in developing rat cerebellar cortex. *Brain Res.* 186: 454-457, 1980
- [84] Hámori J, Takács J, Görcs TJ.: Immunocytochemical localization of mGluR1a metabotropic glutamate receptor in inhibitory interneurons of the cerebellar cortex. *Acta Biol. Hung.* 47: 181-194, 1996
- [85] Hámori J, Takács J, Petrusz P.: Immunogold electron microscopic demonstration of glutamate and GABA in normal and deafferented cerebellar cortex: correlation between transmitter content and synaptic vesicle size. *J. Histochem. Cytochem.* 38: 1767-1777, 1990
- [86] Hámori J, Takács J, Verley R, Petrusz P, Farkas-Bargeton E.: Plasticity of GABA- and glutamate-containing terminals in the mouse thalamic ventrobasal complex deprived of vibrissal afferents: an immunogold-electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 302: 739-748, 1990
- [87] Hámori J, Takács J.: Two types of GABA-containing axon terminals in cerebellar glomeruli of cat: an immunogold-EM study. *Exp. Brain Res.* 74: 471-479, 1989
- [88] Herndon RM, Margolis G, Kilham L.: The synaptic organization of the malformed cerebellum induced by perinatal infection with feline panleukopenia virus (PLV). II. The Purkinje cell and its afferents. *J. Neuropath. Expl. Neurol.* 39: 557-570, 1971
- [89] Holstein RG, Pasik T, Pasik P, Hámori J.: Early postnatal development of the monkey visual system. II. Elimination of retinogeniculate synapses. *Dev. Brain Res.* 20: 15-31, 1985
- [90] Horridge GA.: Perception of polarization plane, colour and movement in two dimensions by the crab. *Carcinus. Z. Vergl. Physiol.* 55: 207-224, 1967
- [91] Ito M, Yoshida M, Obata K.: Monosynaptic inhibition of the intracerebellar nuclei induced from the cerebellar cortex. *Experientia* 20: 575-576, 1964

- [92] Jakab RL, Hámori J.: Quantitative morphology and synaptology of cerebellar glomeruli in the rat. *Anat. Embryol.* 179: 81-88, 1988
- [93] Kawaguchi S, Yamamoto T, Mizuno N, Iwahori N.: The role of climbing fibers in the development of Purkinje cell dendrites. *Neurosci. Lett.* 1: 301-304, 1975
- [94] Kilgard MM, Michael M.: Cortical Map Reorganization Enabled by Nucleus Basalis Activity. *Science* 279, 1715-1718, 1998
- [95] Kim SU.: Granule cell with somatodendritic synapse in organotypic cultures of mouse cerebellum. *Expl. Neurol.* 45: 659-662, 1974
- [96] Koch C.: Understanding the intrinsic circuitry of the cat's lateral geniculate nucleus: electrical properties of the spine-triad arrangement. *Proc. R. Soc. Lond. B* 225: 365-390, 1985
- [97] Koch C.: The action of the corticofugal pathway on sensory thalamic nuclei. *A hypotheses Neuroscience* 23: 399-406, 1987
- [98] Kornguth SE, Scott, G.: The role of climbing fibers in the formation of Purkinje cell dendrites. *J. Comp. Neurol.* 146: 61-82, 1972
- [99] Lábos E, Pasik P, Hámori J, Nográdi E.: On the dynamics of triadic synaptic arrangements: computer experiments with formal neural nets of chaotic units. *J. Hirnforsch.* 31: 715-722, 1990
- [100] Le Vay S.: On the neurons and synapses of the lateral geniculate nucleus of the monkey and the effects of eye enucleation. *Z. Zellforsch.* 113: 396-419, 1971
- [101] Léránth CS, Hámori J.: Quantitative electron microscope study of synaptic terminals to basket neurons in cerebellar cortex of the rat. *Z. mikr-anat. Forsch. (Leipzig)* 95: 1-14, 1981
- [102] Levänen S, Joui V, Hari R.: Vibration-induced Auditory Cortex Activation in a Congenitally Deaf Adult. *Curr. Biol.* 8, 869-72, 1998
- [103] Lieberman AR.: Neurons with presynaptic perikarya and presynaptic dendrites in the rat lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 59: 35-59, 1973
- [104] Llinas R, Bloedel JR, Hillman DE.: Functional characterization of neuronal circuitry of frog cerebellar cortex. *J. Neurophysiol.* 32: 847-870, 1969
- [105] Llinas R, Hillman DE, Precht W.: Neuronal circuit reorganization in mammalian agranular cerebellar cortex. *J. Neurobiol.* 4: 69-94, 1973
- [106] Lugago E.: Sulle connessioni tra gli elementi nervosi della corteccia cerebellare con considerazioni generali sul significato fisiologico dei rapporti tra gli elementi nervosi. *Rivista Sperimentale di Freniatria* 20: 297-331, 1984
- [107] Madarász M, Somogyi J, Silakov VL, Hámori J.: Residual neurons in the lateral geniculate nucleus of adult cats following chronic disconnection from the cortex. *Exp. Brain Res.* 52: 363-374, 1983
- [108] Madarász M, Somogyi J, Somogyi G, Hámori J.: Numerical estimation of  $\gamma$ -aminobutyric acid GABA-containing neurons in three thalamic nuclei of the cat: direct GABA immunocytochemistry. *Neurosci. Lett.* 61: 73-78, 1985
- [109] McCorick DA.: Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Progr. Neurobiol.* 39: 337-388, 1992
- [110] Mogyi J, Stewart MG, Hámori J.: GABA-immunoreactive neurons in the rat dorsal lateral geniculate nucleus: light microscopical observations. *Brain Res.* 346: 171-175, 1985
- [111] Mugnaini E, Floris A.: The unipolar rush cell: a neglected neuron of the mammalian cerebellar cortex. *J. Comp. Neurol* 339: 174-180, 1994
- [112] Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H.: Reorganization of Auditory Cortex in Tinnitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 95, 10340-10343, 1998
- [113] Négyessy L, Vidnyánszky Z, Kuhn R, Knöpfel T, Görcs TJ, Hámori J.: Light and electron microscopic demonstration of mGluR51 metabotropic glutamate receptor immunoreactive neuronal elements in the rat cerebellar cortex. *J. Comp. Neurol.* 385: 641-650, 1997
- [114] Palkovits M, Mezey É, Hámori J, Szentágothai J.: Quantitative histological analysis of the cerebellar nuclei in the cat. I. Numerical data on cells and on synapses. *Exp. Brain Res.* 28: 189-209, 1977

- [115] Pantev C, Oostenveld R, Engelien A, Ross B, Roberts LE, Hoke M.: Increased Auditory Cortical Representation in Musicians. *Nature* 392, 811-814, 1998
- [116] Pasik P, Pasik T, Hámori J, Szentágothai J.: Golgi type II interneurons in the neuronal circuit of the monkey lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 17: 18-34, 1973
- [117] Pasik P, Pasik T, Hámori J.: Synapses between interneurons in the lateral geniculate nucleus of monkeys. *Exp. Brain Res.* 25: 1-13, 1976
- [118] Pasik P, Pasik T, Hámori J.: A newly recognized element in the monkey dorsal lateral geniculate nucleus exhibiting both presynaptic and postsynaptic sites. *J. Neurocytol.* 15: 177-186, 1986
- [119] Pasik T, Pasik P, Hámori J.: Nucleus of the accessory optic tract. Light and electron microscopic study in normal monkeys and after eye enucleation. *Exp. Neurol.* 41: 612-627, 1973
- [120] Purves D, Lichtman JW.: Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210: 153-157, 1980
- [121] Raisman G, Field P.: A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res.* 50: 341-364, 1973
- [122] Rakic P, Riley K.: Overproduction and elimination of retinal axons in the fetal rhesus monkey. *Science* 219: 1441-1444, 1983
- [123] Rakic P, Sidman RL: Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans. *J. Comp. Neurol.* 139: 473-500, 1970
- [124] Rall W, Shepherd GM, Reese TS, Brightman MW.: Dendro-dendritic synaptic pathway for inhibition in the olfactory bulb. *Exp. Neurol.* 14: 44-56, 1966
- [125] Ralston HJ, Herman MM.: The fine structure and synapses in the ventrobasal thalamus of the cat. *Brain Res.* 14: 77-97, 1969
- [126] Ramón y Cajal S.: Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la modelle embryonnaire. *Anat. Anzeiger* 5: 111-119, 1890
- [127] Ramón y Cajal S.: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome II. Paris: Maloine, 1911
- [128] Rea MA, McBride WJ, Rohde RH.: Regional and synaptosomal levels of amino acid neurotransmitters in the 3-acetylpyridine deafferented rat cerebellum. *J. Neurochem.* 34: 1106-1108, 1980
- [129] Röder B, Teder-Sälejärvi W, Sterr A, Rösler F, Hillyard SA, Neville H.: Improved Auditory Spatial Tuning in Blind Humans. *Nature* 400, 162-166, 1999
- [130] Savy C, Madarász M, Verley R, Somogyi J, Hámori J, Farkas-Bargeton E.: Modifications histologiques dans le thalamus somatosensoriel après coagulation unilatérale des follicules des vibrisses du museau chez la Souris nouveaunée. *C. R. Acad. Sc. Paris.* 300: 535-540, 1985
- [131] Singer W.: Control of thalamic transmission by corticofugal and ascending reticular pathways in the visual system. *Physiol. Rev.* 57: 386-420, 1977
- [132] Somogyi P, Halasy K, Somogyi J.M, Strom-Mathisen J, Ottersen OP.: Quantification of immunogold labelling reveals enrichment of glutamate in mossy and parallel fibre terminals in cat cerebellum. *Neuroscience* 19: 1045, 1986
- [133] Somogyi P, Halasy K, Somogyi J, Storm-Mathisen J, Ottersen OP.: Quantification of immunogold labeling reveals enrichment of glutamate in mossy and parallel fibre terminals in cat cerebellum. *Neuroscience* 19: 1045-1050, 1986
- [134] Somogyi J, Eysel U, Hámori J.: A quantitative study of morphological reorganization following chronic optic deafferentation in the adult cat dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 255: 341-350, 1987
- [135] Somogyi J, Hámori J, Silakov VL.: Synaptic reorganization in the lateral geniculate nucleus of the adult cat following chronic decortication. *Exp. Brain Res.* 54: 485-498, 1984
- [136] Somogyi P, Hámori J.: A quantitative electron microscopic study of the Purkinje cell axon initial segment. *Neuroscience* 1: 361-365, 1976
- [137] Sotelo C: Formation of presynaptic dendrites in the rat cerebellum following neonatal X-irradiation. *Neuroscience* 2: 275-283, 1977

- [138] Szentágothai J, Hámori J, Tömböl T.: Degeneration and electron microscope analysis of the synaptic glomeruli in the lateral geniculate body. *Exp. Brain Res.* 2: 283-301, 1966
- [139] Szentágothai J, Rajkovits K.: Über den Ursprung der Kletterfasern des Kleinhirns. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* 121: 130-141, 1959
- [140] Takács J, Borostyánkői ZS, Veisenberger E, Vastagh CS, Víg J, Görcs TJ, Hámori J.: Postnatal development of unipolar brush cells in the cerebellar cortex of cat. *J. Neurosci. Res.* 61: 107-115, 2000
- [141] Takács J, Gombos G, Görcs T, Becker T, De Barry J, Hámori J.: The distribution of mGluR1a receptor in the Purkinje dendritic spines is independent of the presence of the presynaptic parallel fibers. *J. Neurosci. Res.* 50: 433-442, 1997
- [142] Takács J, Hámori J, Silakov V.: GABA-containing neuronal processes in normal and cortically deafferented dorsal lateral geniculate nucleus of the cat: an immunogold and quantitative EM study. *Exp. Brain Res.* 83: 562-574, 1991
- [143] Takács J, Hámori J.: Morphological plasticity of dendrites in adult brain. *Acta Neurobiol. Exp.* 50: 109-114, 1990
- [144] Takács J, Hámori J.: Developmental dynamics of Purkinje cells and dendritic spines in rat cerebellar cortex. *J. Neurosci. Res.* 38: 515-530, 1994
- [145] Takács J, Markova L, Borostyánkői ZS, Görcs TJ, Hámori J.: Metabotropic glutamate receptor type 1a expressing unipolar brush cells in the cerebellar cortex of different species: a comparative quantitative study. *J. Neurosci. Res.* 55: 733-748, 1999
- [146] Takács J, Saillour P, Imber M, Bogner M, Hámori J.: Effect of dark rearing on the volume of visual cortex (areas 17 and 18) and number of visual cortical cells in young kittens. *J. Neurosci. Res.* 32: 449-459, 1992
- [147] Takács J, Tran Minh Nhon, Hámori J.: Electron microscopical study of synaptic glomeruli in cerebellum transplanted to the anterior eye chamber. *Acta Biol. Hung.* 37: 259-276, 1986
- [148] Tolbert DL, Bantli H, Bloedel JR.: Anatomical and physiological evidence for a cerebellar nucleo-cortical projection in the cat. *Neuroscience* 1: 205-217, 1976
- [149] Tran Minh Nhon, Hámori J.: Persistence of deafferentation-induced presynaptic dendrites in the cerebellar cortex of adult rats. *J. Hirnforsch.* 3: 269-278, 1986
- [150] Tumosa N, McCall MA, Guido W, Spear PD.: Responses of lateral geniculate neurons that survive long-term visual cortex damage in kittens and adult cats. *J. Neurosci.* 9: 280-298, 1989
- [151] Uzunova R, Hámori J.: Quantitative electron microscopy of the cerebellar molecular layer in cortico-pontocerebellar atrophy. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 25: 117-122, 1974
- [152] Vastagh CS, Víg J, Takács J, Hámori J.: Quantitative analysis of the postnatal development of Purkinje neurons in the cerebellum of the cat. *J. Dev. Neurosci.* 23: 27-35, 2005
- [153] Vidnyánszky Z, Görcs TJ, Négyessy L, Borostyánkői ZS, Kuhn R, Knöpfel T, Hámori J.: Immunocytochemical visualization of the mGluR1a metabotropic glutamate receptor at synapses of corticothalamic terminals originating from area 17 of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 8: 1061-1071, 1996
- [154] Vidnyánszky Z, Hámori J.: Quantitative electron microscopic analysis of synaptic input from cortical areas 17 and 18 to the dorsal lateral geniculate nucleus in cat. *J. Comp. Neurol.* 349: 259-268, 1994
- [155] Víg J, Takács J, Vastagh CS, Baldauf ZS, Veisenberger E, Hámori J.: Distribution of mGluR1a and SMI 311 immunoreactive Lugaro cells in the kitten cerebellum. *J. Neurocytol.* 32: 217-227, 2003
- [156] Víg J, Takács J, Ábrahám H, Kovács GG, Hámori J.: Calretinin-immunoreactive unipolar brush cells in the developing human cerebellum. *Devl. Neuroscience* 23: 723-729, 2005
- [157] Wadhwa S, Hámori J, Bijlani V.: Immunohistochemical localization of GABA-ergic cells in the developing human dorsal lateral geniculate nucleus. *Neurosci. Lett.* 61: 97-101, 1985
- [158] Wadhwa S, Takács J, Bijlani V, Hámori J.: Numerical density and growth of gamma-aminobutyric acid immunoreactive neurons in the prenatal human dorsal lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 22, p. 206, 1987

- [159] Wiklund L, Toggenburger G, Cuenod M.: Selective retrograde labeling of the rat olivocerebellar climbing fiber system with (<sup>3</sup>H)-D-aspartate. *Neuroscience* 13: 441-468, 1984
- [160] Wong-Riley MTT.: Neuronal and synaptic organization of the normal dorsal lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J. Comp. Neurol.* 144: 25-60, 1972
- [161] Zimmermann RR.: Analysis of discrimination learning capacities in the infant rhesus monkey. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 54: 1-10, 1961



Hámori József, Széchenyi-díjas neurobiológus, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja, 2002 és 2008 között alelnöke. Az idegrendszer szerkezetének vizsgálatát a Szentágotthai János vezette pécsi Anatómiai Intézetben kezdte, majd folytatta a Budapesti Orvostudományi egyetemen 1963-tól, az egyetem (ma Semmelweis Egyetem) I. Sz. Anatómiai Intézetben, mint kutató professzor.

A gerincesek központi idegrendszere, elsősorban a kisagy és a látórendszer szinaptikus szerveződésének felderítését célzó kutatásokat folytatott. Eddigi pályája során több mint 250 tudományos közleményt, több könyvet és könyvfejezetet írt. Eredményei jelentősek a fejlődő és érett látóközpontok, valamint a kisagy szinaptológiája és plaszticitása terén. Elsőként sikerült leírnia a felnőtt állatok agykéreg alatti központjában és a kisagykéregben az indukálható plaszticitás jelenségét, valamint az információ feldolgozásában kiemelt szerepet játszó komplex szinapszisok szerkezetét.

1998. július és 2000. január 1-je között a Nemzeti Kulturális Örökség minisztere volt. 2000. február 16-án a miniszterelnök a Tudomány- és Technológiapolitikai Kollégium elnökévé nevezte ki. 1999-ben az UNESCO által szervezett Tudományos Világkongresszus elnökévé választották. 2002. májusában az UNESCO Magyar Bizottság elnökévé választották. Számos nemzetközi pl. ENA, FENS, IBRO, Academia Europaea (London), Academia Scientiarum et Artium Europaea (Salzburg), és hazai tudomány- és oktatáspolitikai bizottságban (pl. OTKA, FEFA, FTT, MÖB, MTA Neurobiológiai Bizottság) testületben dolgozott és dolgozik.

Felesége Dr. Tompa Anna, a Semmelweis Egyetem Közegészségtani Intézetének professzora. Négy gyermeke és hat unokája van.

A monográfia célja annak bemutatása, hogy az idegrendszeri szerkezetek valódi szépsége a szerkezet működésében található. Külön fejezet foglalkozik a szerző munkásságához közvetlenül kapcsolható kisagyi struktúrák jellemzésével, a látókéreg alatti thalamikus központ szerepével a látás kialakulásában, az idegrendszer plaszticitását igazoló kísérletek leírásával, s végül az emberi agy phylogenetikus kialakulásával.



A kiadvány megjelenését  
a TÁMOP-4.2.3/08/1/KMR-2008-0003

Semmelweis Egyetem Piramis Projekt  
támogatta



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség  
[www.ujszechenyiterv.gov.hu](http://www.ujszechenyiterv.gov.hu)  
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.