

SZENTÁGOTHAI KANDELÁBERSEJTJE RÁVILÁGÍT TUDATUNKRA ÉS AZ AGYKÉ- REGRŐL VALÓ ISMERETEINK KORLÁTAIRA

Somogyi Péter

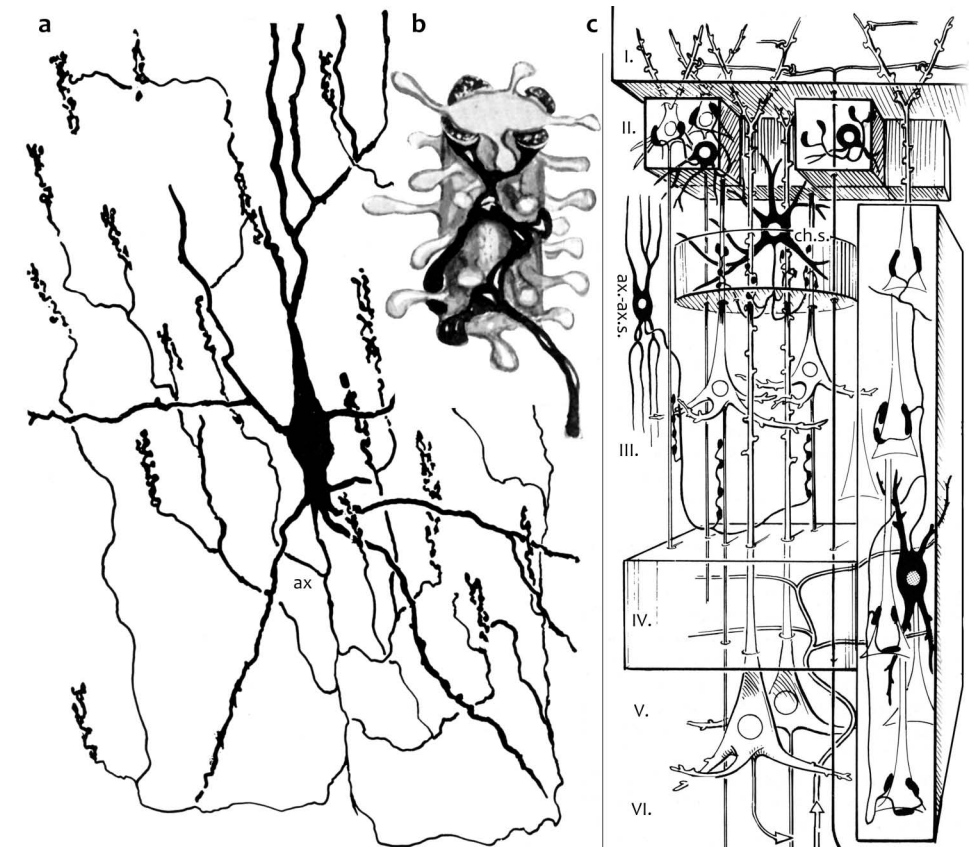
az MTA levelező tagja,

Medical Research Council, Anatomical Neuropharmacology Unit,
Department of Pharmacology, Oxford University, Nagy-Britannia
peter.somogyi@pharm.ox.ac.uk

Az emlősök agykérgé tárolja az életük során összegyűjtött információkat, és mind az állatok, mind az emberek az elraktározott információ segítségével interpretálják a folyamatosan érkező kül- és belvilági szenzoros jeleket, miközben agykérgük döntést hoz a megfelelő motoros programok végrehajtásáról, vagy képzeteket hoz létre. Az emberben olyan tudati folyamatok is az agykéreg részvételével mennek végbe, melyeket állatokban többnyire még nem tudunk mérni: például empátia, szeretet, gyűlölet, szomorúság és hit. Azt sejtjük, hogy valamilyen módon minden kérgi és tudati folyamat magyarázata a kérget felépítő idegsejtek jelforgalmának időbeli összehangolása. A konkrét mechanizmusok meghatározása azonban, vagyis, hogy az agykéreg időgépezete, a kronocirkuit (krono, idő; cirkuit, hálózat) az aktuális feladatokat hogyan teljesíti, még mindig óriási kihívás. Az viszont egyértelmű, hogy a biológiai magyarázathoz szükséges a kérget felépítő hálózat tér- és időbeli meghatározása. Milyen mechanizmusok koordinálják időben a kérgi információtároló idegsejtek aktivitását?

Szentágothai János Michael Arbibbal írt monográfiájában (Szentágothai–Arbib, 1974)

összefoglalta a központi idegrendszer moduláris szerkezetéről alkotott elképzeléseit. Szerzőtársával egyebek között az agykéreg működését is szerkezeti és modellalapon próbálták megjósolni. E mű megelőzi a későbbi és ma is divatos biológiai alapú agymodellezési próbálkozásokat, de megfelelő adatok hiányában csak koncepcióvázlatnak tekinthető. Szentágothai azonban, mint sok más összefoglaló munkájában, ebbe is belefoglalt máshol nem közölt, eredeti megfigyeléseket. Az agykéreg neurontípusainak összefoglalásakor leírt, és sematikus rajzzal illusztrált egy, a macska agykérgében megfigyelt, az irodalomban addig ismeretlen helyi interneurontípust, amelyet 1975-ben fénymikroszkópos fotón és részletes rajzon is illusztrált (1. ábra). A felfedezett sejt axonjának jellegzetes idegvégződése Szentágothait a csilláron lévő gyertyákra emlékeztették, ezért *kandelábersejtnek* nevezte el. Ebben az áttekintésben a kandelábersejtről szerzett tudásunkon vagy inkább annak korlátozottságán keresztül azt mutatom be, hogy miért van még mindig oly kevés ismeretünk agykérgünk, tudatunk és minden abból eredő kulturális és filozófiai folyamat biológiai magyarázatáról. Mi lehet az oka annak, hogy felfe-



1. ábra • a – Szentágothai Golgi-impregnációval jelölt kandelábersejtje macska agykérgének *gyrus cingulatus* területéről. Fénymikroszkópos fotóról másolt rajz, amely mutatja az axon eredetét (ax) és a jellegzetes radiális irányú axonvégződéseket, a „gyertyákat” ahol GABA szabadul fel. • b – Az axonvégzések elképzelt helye egy piramisisejt sűrűn tüskés apikális dendrittorzsán. Festmény, mely illusztrálja a koncentrált, többszörös szinapszisok valószínűségét. • c – Szentágothai agykérgi moduljának sémás rajzrészlete, melyen a piramisisejtek axon kezdeti szakaszát innerváló axo-axonikus sejtet (ax-ax. s.), és az apikális dendritet innerváló kandelábersejtet (ch. s.) külön sejttypusként illusztrálta • I–VI = kérgi rétegek; jobbra lent: piramisisejtek szomáját innerváló kosársejt (fekete). (Reprodukciók, engedéllyel módosítva az eredetiből; a, b, Szentágothai, 1975, 5. ábra; c, Szentágothai, 1978, 13. ábra.)

dezése után harmincnyolc évvel még azt sem tudjuk a kandelábersejtről, hogy miért kizárólag az agykéregben van rá szükség, vagy, hogy mi is a szerepe az időhálózatban?

Mint a tudományban oly sokszor, Szentágothai kandelábersejtjének felfedezése sem elszigetelten történt; tőle függetlenül, riválisa Edward Jones szintén Golgi impregnációs

módszert alkalmazva majom agykéregben megfigyelt egy hasonló sejtet, melyet 4-es típusú sejtnek nevezett el (Jones, 1975). Viszszatekintve nyilvánvaló, hogy ugyanarról a sejtípusról van szó. Jones is, Szentágothai is látni vélte, hogy a sejt hatásának kifejtésére az axonvégződések a piramis sejtek apikális dendritjeit célozzák. Jones a sejt funkcióját illetően nem bocsátkozott feltételezésekbe, Szentágothai viszont igen: a kandelábersejt gyertyái, azaz gamma-amino vajsav (GABA) neurotranszmittert felszabadító axonális idegvégződése többszörös szinapszist létesítenek az agykéreg piramis sejtjeinek apikális dendritjein, és arra gátló hatást fejtenek ki (1. ábra). Ezt az állítást Szentágothai az axon alakja alapján a tőle megszokott képzelőerővel jóslta meg, és mivel a nemzetközi porondon rendkívüli szakmai tekintély volt, állítását senki nem kérdőjelezte meg. A név, valószínűleg romantikus hangzása miatt, fennmaradt, és ma már senki nem emlékszik Jones 4-es típusú sejtjére.

A kandelábersejt csak egyike a nagyagykéreg sejt típusainak, de nem tudjuk, hogy az agyban valójában hányféle sejt típus van. Ezt azért sem tudhatjuk, mert még elfogadott kritériumrendszer sincs arra, hogy az agyban egy sejtet mikor tekintünk önálló sejt típusnak. Ez az oka annak, hogy az agykéregre vonatkozó különböző elképzelések igen széles skálán mozognak, húsz és több ezer közé teszik a különböző sejtfeleségek számát. *Hát nem megdöbbenő, hogy minden tudatos pillanatunk agykérgünk terméke, és mi még azt sem tudjuk, hogy hányféle sejt típus működik benne?*

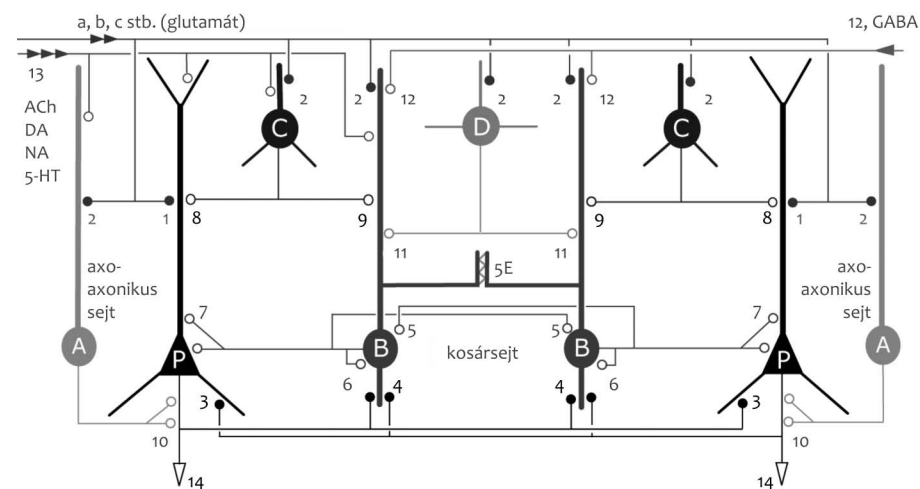
A továbblhaladás érdekében jelenlegi munkahipotézisem, hogy az egy sejt típushoz tartozó egyedi sejtek a biológiai variabilitás és a neuronális plaszticitás határain belül az agy egy adott állapotában hasonló bemeneti jelkombinációkat hasonló kimeneti jelkombinációkká transzformálnak. Itt csak a kandelábersejtnél maradok, de a továbbiak megértéséhez rövid vázlatot adok bizonyos, az agykéreg szerkezetével kapcsolatos elfogadott ismeretekről (2. ábra).

Az agykéregt többnyire serkentő hatású glutaminsav (glutamátion) neurotranszmittert felszabadító piramis sejtek (kb. 80%) és legtöbbször gátló hatású GABA-t felszabadító interneuronok (kb. 20%) alkotják, s ezeket legalább öt típusba sorolható gliasejtek támogatják. A piramis sejtek és változataik, mint például a tüskés csillagsejtek, rétegekbe szerveződnek; az azonos típusú sejtek többnyire egy rétegben helyezkednek el. Az agykéreg legtöbb területén hagyományosan hat réteget különböztünk el, de ez a kérgi terület specializációja szerint három és tizenhárom között változhat. A piramis sejtek dendritjei sűrűn tüskésék. A többi szinapszistól való térbeli elkülönítésre a tüskék egy-egy glutamáttal működő szinapszist alkotnak, melyek hatásfoka és mérete a használat gyakorisága szerint időben változik. Az információkat, mind rövid, mind hosszú távon (akár életre szólóan) ezen dendrittüske szinapszisok hatásfokeloszlása tárolja, de a tüskék meg is szűnhetnek, és újak is képződnek. Azt, hogy a piramis sejtek melyik információtároló vagy -processzáló idegsejt együttes részei, és milyen időbeli aktivitásmintázatokban vesznek részt, az interneuronok szabályozzák. Az agy állapotának (pl. alvás, ébrenlét) és a tevékenységnek (például: tanulás, emlékezés) a függvényében mind a piramis sejtek, mind az interneuronok számos kéreg alatti agyterületekről érkező idegi befolyás alatt állnak. A kéreg területei között és a kéreg alatti központok sejtjei felé, beleértve az agytörzsben és a gerincvelőben az izmokat mozgató motoros neuronokat, az

információkat a piramis sejtek axonján keletkező és lefutó akciós potenciálok intenzitása (frekvencia = akciós potenciál szám/idő) és időbeli mintázata (például: ritmikus működés, csoportos magas frekvenciájú tüzelés) továbbítja.

Ma már tudjuk, hogy az agykéreg egyik GABA-t felszabadító interneuronja a kandelábersejt (Freund et al., 1983; Somogyi et al.,

1985; Buhl et al., 1994). Szentágothai állításának alapja az volt a szerepéről, hogy egy teljesen más agyterületen, a kisagykéregben a gátló funkciójú kosáresejt szinapszisei hasonló szerkezeti vonásokat mutattak, mint a Szentágothai által a piramis sejtek apikális dendritjein leírt szinapszisek, melyeket szimmetrikus szinapsziseknek neveztek (összefoglalva: Eccles et al., 1967). A nagyagykéreg kosáresejtjeinek



2. ábra • Sematikus rajz az agykéreg egy piramis sejt- (P) típusának helyére a hálózatban, tizen-négy alapvetően különböző szinaptikus kapcsolattal. A kis fekete körök glutamátot felszabadító serkentő, az üres körök GABA-t vagy más neurotranszmittert felszabadító idegsejtvégződések. A piramis sejtet (1) és a helyi GABA-t felszabadító interneuronokat (2, sejttek A–D, nagy sötét körök) glutamát transzmitterű pályák aktiválják (a, b, c stb.) más kérgi vagy kéreg alatti agyterületekről. A hasonló tulajdonságú piramis sejtek egymást innerválják (3), és a GABA-neuronokat is aktiválják (4, csak a kosáresejtre jelezve), melyek egymással is kémiai szinaptikus (5) és elektromos (5E) kapcsolatban vannak, sőt saját magukat is innerválják (6). A kosáresejt a piramis sejt szómáján és proximális dendritjein végződik (7), míg a piramis sejt (8) és a GABA-sejt (9) dendritjeit más specializált interneuronok (C) innerválják. Az axon kezdeti szakasza (AKSz) az erre specializálódott axo-axonikus sejtől (A) kap bemenetet (10). Bizonyos interneuronok (D) elsősorban más interneuronokat innerválnak, és kihagyják a piramis sejtet mint azt Freund és munkatársai felfedezték (lásd, Freund – Buzsáki, 1996). Kéreg alatti területek is küldenek GABA-t a kéregbe (12), melyet más kéreg alatti agymagokból acetilkolin (ACh), dopamin (DA), noradrenalin (NA) és szerotonin (5-HT) transzmittert használó pályák modulálnak (13). A rendszer kimenete a piramis sejt akciós potenciáljai (14). (Reprodukálva és engedéllyel módosítva, Somogyi et al. 1998, 10. ábra)

szinapszisai szintén szimmetrikus szinapszist létesítenek a piramisajt testjein, ezért ezeket is gátló interneuronnak tartották. A kandelábersejt leírásakor már ismert volt, hogy mind a kisagyban, mind a nagyagykéregben a leg-hatásosabb gátló neurotransmitter a GABA, ezért a kandelábersejtet Szentágothai GABA-t felszabadító sejtnek gondolta. A GABA-t szintetizáló enzimet csak később, 1978-ban mutatta ki Charles E. Ribak kérgi interneuronokban, de az ismeretlen volt, hogy minden interneuronban van-e, hogy vajon a kandelábersejt is szintetizál-e GABA-t, és ha igen, akkor mi a hatása a posztzinaptikus sejtre. Mivel a piramisajt radiális irányban futó apikális dendritjén sok úgynevezett szimmetrikus szinapszis található, és mivel a kandelábersejt végződése is radiális irányúak, bizonyíték hiányában is logikusnak látszott, hogy e szinapszistokat a kandelábersejtek adják.

A 70-es évek elejéig szinte minden agyi szinaptikus kapcsolatot ilyen indirekt módon jósoltak, mert a Golgi-impregnált (a kémia-ilag rögzített sejt ezüstkromát kristállyal való kitöltése pontosan a plazma membrán által határolt térben), és fénymikroszkópban azonosított sejtek szinaptikus kapcsolatait ugyanannak a sejtnek az elektronmikroszkóppal való vizsgálatával rendkívül nehéz volt direkt igazolni. Ha valaki azt gondolná, hogy a hetvenes években elmaradott volt a világ, az téved. Ma a genetikailag kódolt fehérjékkel vagy intracelluláris feltöltéssel láthatóvá tett egyes sejtek közötti szinaptikus kapcsolatokat legtöbbször ugyanilyen indirekt módon, a fénymikroszkópban látható nyúlványok közeli elhelyezkedése alapján jósolják meg (lásd kivételek: Biró et al., 2005; Molnár et al., 2008). Tehát az alkalmazott csúcstechnológiák ellenére még mindig csak „jóslásokról”, azaz hipotézisekről van szó.

Pályakezdőként elolvastam Szentágothai és Arbib két évvel korábban megjelent művét, életem céljává az agykéreg kutatását választottam, s hamar felismertem, hogy a fény- és elektronmikroszkópos adatok indirekt összehasonlítása rengeteg bizonytalansághoz vezet. Ezért korábbi próbálkozásokat követve, a SOTE I. számú Anatómiai Intézetében MTA-segédmunkatársként kifejlesztettem a fénymikroszkópban azonosított Golgi-impregnált idegsejtek direkt elektronmikroszkópos szinaptikus vizsgálatát, mely módszer rendkívül keservesnek, de eredményesnek bizonyult. Az első részletesen vizsgált Golgi-impregnált sejtet a patkány látókérgében a kandelábersejtre emlékeztető interneuron volt. Többszöri sikertelen próbálkozás után egyik késő estén láttam meg a sejt axonja által létesített első szinapszist, mely a jóslással ellentétben nem a piramisajt apikális dendritjén, hanem az axonján volt. A váratlan látvány óriási izgalommal töltött el, és még ma is elfog ugyanez az izgalom, ha arra az estére gondolok. Miért az izgalom? Mit számít, hogy a piramisajt axonján vagy dendritjén történik-e a hatás?

Ismert volt, hogy más neuronokhoz hasonlóan, a más idegsejtektől beérkező sok ezer szinaptikus bemenetet a piramisajt is a dendritfájukon integrálják, s azok a sejttest és axon kezdeti szakaszának membránfeszültségét folyamatosan változtatják. Ha a membránon keresztül fennálló feszültség eléri egy kritikus szintet – az akcióspotenciál-küszöböt, akkor szinkronizálva kinyílnak a feszültségfüggő nátriumcsatornák, és tovaterjedő feszültségváltozás-hullám, akciós potenciál keletkezik, mely a neuronok közötti jelátvitel alapja. A feszültségfüggő nátriumcsatornák sűrűsége az axon kezdeti szakaszán (AKSz) a legnagyobb (Lőrincz–Nusser, 2008), tehát ez a piramisajt

kulcsfontosságú jelgeneráló központja. Mivel a kandelábersejt éppen az AKSz-re koncentrálna az összes szinapszist és hatását, nyilvánvaló, hogy a piramisajt közötti kommunikáció minden más sejtől eltérő szabályozója. Ez még ott az első szinapszis azonosítása során átfutott az agyamon. Ez életem azon ritka pillanatainak egyike volt, amikor valami egy csapásra megvilágosodott (insight). Az is azonnal eszembe jutott, hogy mivel egy kandelábersejt több piramisajten ugyanott végződik, azok jelgenerálását egyszerre befolyásolja, s akármi legyen is az a hatás, ezzel összekapcsolja sok piramisajt aktivitását. Az elektronmikroszkópos felvétel negatívjainak előhívása után a fotókat azonnal lemásoltam pozitív papírképekre, és rohantam Szentágothaihoz. Diadalmasan mutattam neki, hogy megcáfoltam állítását. A megfigyelés annyira váratlan volt, hogy eleinte még nem tudhatuk, hogy egy sejt egy-két szinapszisa alapján mennyire általános az eredmény, de másnapra több kolléga is megnézte a képeket, és Szentágothai már új elképzelésekkel érkezett az intézetbe. Meglepetésemre, azt mondta, hogy ugyan igaz lehet, amit találtam, de ez nem a kandelábersejt, hanem egy teljesen új sejt típus. Valóban, az általa macska- és majom-kéregben bemutatott sejtek terminális szakaszai bonyolultabbak voltak, több végződést tartalmaztak, mint az általam patkányban vizsgált sejt. Neki is álltam még egy sejtet megvizsgálni, és az is abszolút specificitást mutatott, csak a piramisajt AKSz-t érintette. Nem volt kétségem, hogy a kandelábersejtről van szó, de nem tudtam kizárni, hogy azon kívül nem létezik-e még más olyan sejt típus is, ami az apikális dendritek beidegzésére, innervációjára specializálódott.

Megírtam a cikket, kézzel kétszer átmásoltam oda Szentágothainak, Somogyi-

Szentágothai-társasággal. Két napon belül teljesen átírva visszahozta a kéziratot, ő is kézzel írt, de én már csak egyedüli szerzőként szerepeltem rajta, mert, mint mondta, ő ehhez az eredményhez nem járult hozzá. A sejtnek az axo-axonikus (axo-axonal) nevet adta, jelezve a hatás helyének szabályát. A cikk nagyon megalázó kritikát kapott, a bírálók nem hitték el a bizonyítékot, de végül 1977-ben megjelent (Somogyi, 1977). Ez máig a legegyszerűbb közleményem.

Szentágothai a Royal Society kültagja volt, s az ottani, a Ferrier-díj alkalmából tartott előadásából született cikk hálózathipotézis rajzában (*l.c. ábra*) a kandelábersejt és az axo-axonikus sejt, mint két külön sejt típus szerepelnek a piramisajt dendrit-, illetve axonmembránját innerválva (Szentágothai, 1978), de nincs bizonyíték az apikális dendritet szelektíven innerváló interneuronra.

Mit tudunk meg 1977 óta az axo-axonikus sejtről?

Bármely sejt típus szerepének megértéséhez elengedhetetlen feltétel meghatározni, hogy a rendszerben honnan kap jeleket, ezek a jelek mikor érkeznek, hogyan integrálja őket a sejt, az agy állapota szerint a szinaptikusan befolyásolt sejthez mikor küld ki jelet maga a sejt, s a jelet milyen molekuláris gépezet viszi át. Az axo-axonikus sejt jelátadás-helyének felismerése tehát csak az első szerény lépés volt a megértése felé vezető úton.

Mivel a sejt végződése nagyon jellegzetes és könnyen felismerhető, az agykéregkutatásban népszerűsége egyre nő, hetente jelenik meg róla cikk, és már létezik olyan genetikailag módosított egértörzs, melyben egy medúzából származó zölden fluoreszkáló fehérjének köszönhetően az axo-axonikus sejtek – és csak ezek – zölden fluoreszkálnak. A nagy

nyüzsgés és érdeklődés ellenére azonban a tényleges megértés csigalassúsággal halad, s ennek oka valószínűleg a tükröt tart elénk azzal kapcsolatban, hogy mennyire *nem ismerjük a tudatunkat hordozó agykérgünk működését.*

Az axo-axonikus sejt eloszlása az agykéregben

A sejteket leggyakrabban a kéreg II–III. rétegeiben figyelték meg, de a thalamusból direkt szenzoros bemenetet kapó IV. rétegben és az V–VI. rétegekben is leírták. Több száz cikk alapján kiderült, hogy ahol piramis sejthez hasonló származású sejtek vannak, például az amygdalában és a hippokampusban (például szemcse sejtek), azok minden emlős fajban, így emberben is kapnak axo-axonikus innervációt is (Kisvárdy et al., 1986). Még nem tudjuk, hogy minden piramis sejt típusát innerválnak-e axo-axonikus sejtek; több jel utal arra, hogy bizonyos típusú piramis sejtek működéséhez nem szükséges axo-axonikus beidégzés. Egy axo-axonikus sejtről egy piramis sejtire adott szinapszisok száma kettő-harminc is lehet (Somogyi et al., 1983a). A macska látókéregben egy piramis sejtire konvergáló axo-axonikus sejtek száma kb. öt (Freund et al., 1983). Egy AKSz axo-axonikus sejtektől akár százötven szinapszist is kaphat, ami az agyban a legnagyobb szinapszissűrűségek közé tartozik, jelezve, hogy nagy határfokú kölcsönhatás része. Egy axo-axonikus sejt 200–1200 piramis sejtet is innerválhat, mind-egyiket az AKSz-n (Li et al., 1992).

Az axo-axonikus sejt neurotranszmittere és a posztzinaptikus receptorok

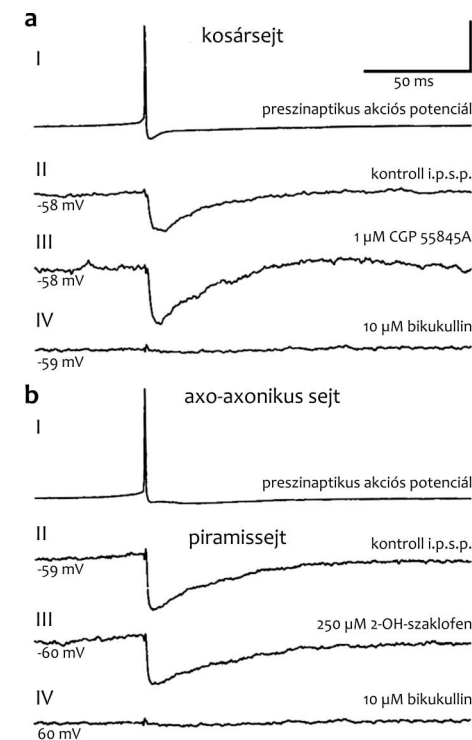
Az axo-axonikus sejt jelátvivő transzmitterére az első direkt bizonyítékot Freund Tamás szolgáltatta (Freund et al., 1983), amikor Golgi-impregnációval azonosított axo-axonikus sejt végződéseiben elektronmikroszkópos

immuncitokémiai módszerrel kimutatta a GABA-t szintetizáló enzimet, a GAD-ot. További indirekt bizonyítékok után végül magát a GABA-t Freund Tamással együtt mutattuk ki Golgi-impregnált axo-axonikus sejtben a macska-hippokampusban, 1985-ben (Somogyi et al., 1985). Az axo-axonikus sejt termináisaiból felszabaduló GABA piramis sejtire gyakorolt hatását Eberhard Buhl mérte először (Buhl et al., 1994), felnőtt patkány-hippokampusz túlélő szeletben intracelluláris elektródával elvezetve mind a preszinaptikus axo-axonikus sejtet, mind a posztzinaptikus piramis sejtet (3. ábra). Mivel mai tudásunk szerint a hippokampusban GABA legalább huszonegyféle interneuronból szabadulhat fel (Somogyi, 2010), fontos volt, hogy Buhl az üveg kapilláris elektródán keresztül az elvezetett sejteket megjelölte, és így a sejt formájáról és termináisaik szinaptikus helyéről igazolni tudta, hogy axo-axonikus sejt hatását mérte. Az axo-axonikus sejtben lévő üvegelektrodán keresztül a véletlenül talált egyedi preszinaptikus sejtet tetszés szerint tudta ingerelni. A kiváltott akciós potenciálok a piramis sejt testében (szómájában) gyors hiperpolarizációt figyeltek meg, amit az A típusú GABA receptor antagonistá növényi alkaloida, a bikukullin, teljesen megszüntetett (3. ábra). Ezzel bizonyítottá vált, hogy az axo-axonikus sejt hatását GABA-A-receptoron keresztül fejt ki, mely egy több alegységből álló anioncsatorna. Egyébként ez a benzodiazepin nyugtató és altató gyógyszer család (pl. Valium, Librium) hatásának helye. A sok GABA-A-receptor altípus közül az alfa-2-es alegységet tartalmazó receptor, melyen a szorongást csökkentő benzodiazepinek is részben hatnak, különösen nagy mennyiségben fordul elő az axo-axonikus sejt szinapszisokban (Nusser et al., 1996). Mivel azonban ezek

a szerek még sok helyen fejtik ki hatásukat, nem tudni, hogy az axo-axonikus sejtnek van-e köze a szorongáscsökkentő effektushoz.

További, a sejt működési mechanizmusára utaló jellemzők, hogy az axo-axonikus sejt

rövid időtartamú akciós potenciálokat generál, és egyike azoknak a kérgi sejteknek, amelyek magas akcióspotenciál-frekvenciára képesek; az axo-axonikus sejt ún. *gyorstüzelő* sejt; ezt a membránjában lévő feszültségfüggő



3. ábra • Az axo-axonikus (b) és kosár- (a) sejtekből felszabaduló GABA hatásának első összehasonlítása. Intracelluláris egyidejű páros elvezetések felnőtt patkány túlélő hippokampusz-szeletből *in vitro*, az elvezetett sejtek anatómiai azonosításával (itt nem ábrázolva). A membránpotenciál-mérések legalább száz egyedi mérés átlagát mutatják. • I. Preszinaptikus GABA-t felszabadító sejt átlagolt akciós potenciálja, melynek mértük a posztzinaptikus piramis sejtire gyakorolt hatását. • II. Kontroll sóoldatban a bal oldalon számszerűleg megadott membránpotenciálon mind a kosársejt, mind az axo-axonikus sejt hiperpolarizációs posztzinaptikus gátló membrán potenciál választ (i.p.s.p.) vált ki. • III. A GABA-B receptort befolyásoló drogok csak kis hatást mutatnak. • IV. A bikukullin metil-klorid nevű (10 microM), szelektív GABA-A receptor antagonistá teljesen megszünteti a választ. Bár mindkét sejt ugyanazt a posztzinaptikus receptormechanizmust használja, szinapszisaik a sejt felszínén teljesen elkülönülnek. Ez arra utal, hogy a működő rendszerben egymástól függetlenül különböző időpontokban hathatnak. (Reprodukálva engedéllyel, Buhl et al., 1994, 5. ábra. Függőleges skála: i, 25 mV; ii-iv, 0,5 mV.)

csatornák teszik lehetővé. A legtöbb axo-axonikus sejt a teljes sejtben, így az axonvégződésben is parvalbumin nevű kalciumkötő fehérjét tartalmaz, s ez kalciumpufferként hatva lehetővé teszi, hogy az egymás után érkező akciós potenciálok rövid idő alatt szabadítsák fel a GABA-t, azaz a transzmitter-felszabadulás pontosan tükrözze a sejt tüzelését. Ez precízen időzített jelátvitelre utal.

A fordulat – piramis sejtek precíz tüzelése axo-axonikus sejtrel in vitro

Bár senki nem kételkedett az axo-axonikus sejtek gátló hatásában, arra mégsem volt magyarázat, hogy miért éppen a piramis sejteknek kell olyan gátló partner, amely csak az axonon tovaterjedő akciós potenciál kiváltó helyen, az AKSz-n hat. A piramis sejtest kosáresejt-től rengeteg GABA-t felszabadító szinapszist kap, és a dendriteket legalább egy tucat különböző típusú és GABA-t felszabadító interneuron innerválja (2. ábra). Az, hogy az AKSz külön forrásból kap GABA-t, arra utal, hogy a felszabadulás időbeli dinamikája eltér a többi preszinaptikus sejtétől, s ezért a GABA külön sejtől kell származzon, és a sejt egyes részein eltérő módon fejtheti ki hatását. Szegeden, Tamás Gábor laboratóriumában túlélő kéregszövetben Szabadics János egyszerre több kérgi neuron membránpotenciálját figyelte, és meglepő módon néha azt találta, hogy amikor egy GABA-t felszabadító sejtben akciós potenciált vált ki, a várt hiperpolarizációs gátló hatás helyett egyik-másik kérgi sejtben depolarizáló szinaptikus választ, glutamatreceptor aktiválásból származó serkentő poszt-szinaptikus potenciált (EPSP) kapott, mely csak piramis sejttől származhatott. Az évek alatt összegyűlt hasonló, ritka minták fénymikroszkópos vizsgálata során Tamás Gábor észrevette, hogy a preszinaptikus sejt minden

ilyen különös esetben axo-axonikus sejt volt. Azaz, az axo-axonikus sejtől felszabaduló GABA valahol a sejtben piramis sejtet *aktivált*. Tamás Gábor vezetésével Szabadics János és Molnár Gábor, a preszinaptikus interneuronokat és a poszt-szinaptikus piramis sejteket anatómiaiailag is azonosítva több sejt szimultán elvezetésével részletesen összehasonlították az axo-axonikus és a szómán végződő kosáresejt hatását (Szabadics et al., 2006). Meglepő módon azt találták, hogy a GABA-A-receptorcsatornán át töltést hordozó kloridionok egyensúlyi potenciálja az AKSz-ben jóval pozitívabb, mint a szómában, s ennek következtében néha az axo-axonikus sejtben kiváltott akciós potenciállal, ami az AKSz szinapszisában GABA-t szabadít fel, bizonyos piramis sejteket minden addiginál precízebben lehet tüzelteni. Ezt azonban csak úgy lehetett elérni, ha a sejt belső citoplazmatikus oldatát az elvezető üvegelektrodában lévő mesterséges sóoldatra cserélték le.

A piramis sejtek tüzelését azzal magyarázták, hogy a megnyíló GABA-A-csatornákon a piramis sejtől kifolyó klorid depolarizálja az AKSz-t, és akciós potenciált generál. Ezzel összhangban, szemben a sejttest plazmamembránjával, az AKSz-n Varga Csaba elektronmikroszkópos immunohisztokémiai módszerrel alig talált olyan fehérjét, mely kloridionokat pumpál a sejtől ki, azaz az AKSz-ben magasabb lehet a kloridion-koncentráció, mint a szómában. A szómán végződő kosáresejt szinapszisaiból felszabaduló GABA-val nem tudtak a piramis sejtől akciós potenciált kiváltani, mert a klorid egyensúlyi potenciálja a tüzelési küszöbhez képest negatívabb volt, és az alacsonyabb nátriumcsatorna-sűrűség miatt a tüzelési küszöb értéke is pozitívabb sejttesten. Részletes kísérletekből arra a következtetésre jutottak, hogy

az axo-axonikus sejtek bizonyos körülmények között serkenthetik a piramis sejteket, és egy axo-axonikus sejt által innervált piramis sejt-populációban szinkronizált tüzelést válthatnak ki. Kísérleteiket agyműtét során eltávolított túlélő emberi agykéregszövetben is sikerrel megismételték (Szabadics et al., 2006). Ez az első olyan eset, amikor emberi axo-axonikus sejt fiziológiai hatását sikerült azonosítani. További kísérleteik során Tamás és munkatársai kimutatták, hogy az emberi agykéregben egyedülálló módon egyetlen idegsejt ingerlésével szinaptikus események hosszú láncolata váltható ki, amelyek közvetítésében szintén axo-axonikus sejtek részvételét valószínűsítették (Molnár et al., 2008). Tehát, az AKSz-t innerváló axo-axonikus sejt egyetlen akciós potenciállal időhálózati mintát generált, nem pedig csak gátolt, mint korábban állítottuk. Az AKSz-n történő GABA által kiváltott depolarizációs hatást és piramis sejt-tüzelést *in vitro* több csoport is megerősítette, és hiperpolarizációról is jelentek meg munkák. Szabadics és Tamás szerint a piramis sejt az axo-axonikus sejt által kifejtett hatás a sejtet érő egyéb hatásoktól függően dinamikusan változhat, mivel a GABA által kiváltott membránválasz egyensúlyi potenciálja közel van a tüzelési küszöbhez. Elképzelésük szerint az axo-axonikus sejtek a célsejtek döntő többségén gátló hatásúak, és csak serkentő funkcióban, a célsejtek egy kis csoportján (néhány százalékán) működhetnek. Így a hálózatban megmaradhat a serkentés-gátlás egyensúlya, és emelt jel-zaj viszonyú jelsorozatok képződhetnek. Itt jegyzem meg, hogy a GABA által kiváltott depolarizációs hatás az AKSz-n nem szükségszerűen serkentő, lehet gátló, sőt erősen gátló is, mivel a receptorcsatornák nyitottsága alatt söntölő (vagy „csendes”) gátlást képezve csökkenti az

AKSz bemenő ellenállását, és ez csökkenti a sejttest felől érkező depolarizáció akciós potenciál-generáló hatékonyságát. Még fontosabb lehet, hogy az axo-axonikus sejt által kiváltott viszonylag lassú depolarizáció az akciós potenciálok kialakulásáért felelős nátriumcsatornák egy részét inaktíválhatja, csökkentve ezáltal ezen csatornák nyithatóságát, ami végső soron ahhoz vezet, hogy a piramis sejt nehezebben képes akciós potenciált generálni, tehát gátolt. Hasonló mechanizmus működik a gerincvelő hátsó szarvában lévő primer szenzoros afferensek terminálisain lévő GABA-t felszabadító, GABA-A-receptort használó axo-axonikus szinapszisekben is. Az axo-axonikus sejt tehát hiperpolarizációval, depolarizációs sönttel és nátriumcsatorna-inaktíválással többszörös mechanizmuson keresztül is gátolhatja a piramis sejt működését.

A piramis sejtől depolarizációval kiváltott akciós potenciál-generálás, mely az axo-axonikus sejt *in vitro* mért serkentő hatására utal, vajon összeegyeztethető-e az axo-axonikus sejt általi gátló hatásra mutató adatokkal? Elképzelhető-e, hogy a sejt állapotától függően mindkét hatás lehetséges? Egyelőre egyik effektus sem zárható ki, de nyilvánvaló, hogy a működő agyban a hatás attól függ, hogy amikor GABA az AKSz-n lévő receptorokra érkezik, mennyi a piramis sejt membránpotenciálja és bemenő ellenállása. Ez *in vitro* jól mérhető, de nem tudni, hogy ezek a körülmények mennyire tükrözik az élettani állapotot, mert a sejtben kevés szinapszis működik; a mesterséges sóoldatban mások az extracelluláris transzmitter-koncentrációk és a sejtek az *in vivo* működő rendszerhez képest keveset tüzelnek spontán. Viszont, abban a pillanatban, amikor az AKSz GABA-t kap, *in vivo* szinte lehetetlen a membránpotenci-

ált és a bemenő ellenállást mérni. Ha az AKSz GABA-A receptorainak szinaptikus aktiválása az adott pillanatban piramisajtban valóban kiváltana akciós potenciált, akkor a túlélő szeletben az akciós potenciál hatására belépő kalciumionok optikai módszerrel történő kimutatásával ezeket a tüzelő piramisajtkeket detektálni lehetne. Az eddigi próbálkozások nem vezettek eredményre, de ezzel a módszerrel egy rövid időablakban lehetetlen minden piramisajtet követni. Összefoglalva: arra nincs bizonyíték, hogy az axo-axonikus sejtek *in vivo* körülmények között képesek lennének a piramisajt akciós potenciál-generálásának valószínűségét növelni (serkentés), de ez nem is zárható ki.

Egyik hipotézisem, hogy a piramisajtkeket AKSz-én GABA-szinapszison keresztül *in vitro* kiváltott akciós potenciálok (Szabadics et al., 2006; Molnár et al., 2008), melyeket kétség kívül többen is demonstráltak, olyan AKSz-ből származnak, melyekhez tartozó piramisajt az agyszelet készítése során megsérült, vagy talán az axonhoz már nem is tartozik sejttest, mivel az elvágott axonok lezáródnak, de még órákig működnek. A sejttest és a dendritfa kapacitásterhelésétől megszabadult túlélő axont az axo-axonikus sejt szinapszisei a szómán lévő kloridpumpa intracelluláris kloridkoncentrációt csökkentő hatásának hiányában nagy hatásfokkal depolarizálhatják. Így amíg a piramisajt axonja él, a szeletben hatékony serkentő kapcsolatot tarthat fenn.

Az axo-axonikus sejt működése in vivo – ritmikus kérgi időminták

Az összeköttetésbeli, biofizikai és farmakológiai eredmények fontosak a sejt szintű mechanizmusok tisztázására, de nem elegendők annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy

az agykéregben az axo-axonikus sejt mire is való. Mindenki sejti, hogy valamilyen sok piramisajtet koordináló hatása lehet, és erről rengeteg spekuláció született, amelyek némelyike talán igaz is. Viszont a valós szerep megközelítésére a teljes működő rendszerben kellene megfigyelni az axo-axonikus sejteket. Sokáig a kérgi neuronok között csak véletlenül lehetett axo-axonikus sejtet találni, s mivel az összes neuron kevesebb mint egy százalékát alkotják, és ráadásul a kisebb méretű sejtek közé tartoznak, valóságos csoda, hogy az azonosításhoz szükséges mikroszkopos felismerésre történt sikeres elektrofiziológiai elvezetés és ezt követő sejtjelölés történt. Teljes állatban axo-axonikus sejtet először Kevan Martin jelölt Oxfordban intracelluláris hegyes üvegelektrodával macska-látókéregben, és a sejtet torna-peroxidáz enzim beadásával láthatóvá (Freund et al., 1983). Sajnos a sejt vizuális ingerre adott választ nem tudta meghatározni, mert az axo-axonikus sejt mellett egy piramisajt is jelölődött, így nem lehetett megállapítani, hogy az elvezetett akciós potenciálok melyik sejtől származnak. Az első hippokampális *in vivo* azonosított axo-axonikus sejtet hasonló balszerencse érte (Li et al., 1992).

A patkány szomato-szenzoros kéregben végzett intracelluláris axo-axonikus sejt elvezetések ugyan több paraméterben más választ mutattak, mint a többi, GABA-t felszabadító interneuron, de az alkalmazott barbiturát altatás miatt a sejt szerepéről kevés derült ki (Zhu et al., 2004).

Végül 2003-ban jelent meg az első beszámoló uretánnal altatott állatban azonosított axo-axonikus sejtek tüzelési mintázatáról a hippokampuszban (Klausberger et al., 2003). Viselkedéssel járó agyi aktivitást ugyan az alkalmazott altatás miatt nem lehetett tesz-

teni, de mivel a hippokampuszra jellemző agyi ritmikus aktivitást, mint például a théta frekvenciájú (4–8 Hz) vagy az éles hullámhoz kapcsolt nagyfrekvenciás mezőpotenciál-oscillációt (130–200 Hz) ez az altató nem szünteti meg, ezen oszcillációk időbeli referenciát adnak az axo-axonikus sejt hálózati működési időpontjairól a többi sejthez képest. Az éles hullám egy nagy amplitúdójú extracellulárisan detektált mezőpotenciál, melyet Buzsáki György fedezett fel a hippokampuszban, és kiderítette, hogy azt a CA3-régió piramisajtjeinek szinkronizált tüzelése hozza létre mintegy 50–150 ms időtartam alatt (Buzsáki, 2006). Ezek a ritmikus kérgi aktivitásminták szinkronizált piramisajt-működést jeleznek, és viselkedésfüggőek. Így a hippokampuszban a théta-oscilláció a mozgással járó információkódolás és memória nyomok előhívását jelzi, míg a főleg alvás alatti éles hullám az emléknymok hippokampuszból az agykéregbe történő beolvasását teszi lehetővé (Buzsáki, 2006). Az eltérő frekvencia- és időskála ellenére, mindkettő lényege, hogy a piramisajtkeket vagy 100–200 milliszekundumonként (théta) vagy 5–7 milliszekundumonként (éles hullám) ritmikusan gátoltak, ami azzal jár, hogy a gátlás közötti időablakokban nagyobb valószínűséggel működnek együtt. A ritmikus gátlás tehát az információkódolás, -rögzítés és -előhívás kulcsa, mert időben összehangolja az egymással kapcsolatban lévő sejteket, melyek részt vesznek az emléknymok agyi reprezentálásában.

Vajon a piramisajt mely részén történik ritmikus gátlás? Thomas Klausberger és munkatársai mintegy tizenöt, GABA-t felszabadító interneuronfajta tüzelésének *in vivo* elvezetésével felfedezték, hogy az időhálózatban mindegyiknek saját időbeli specificitása van (4. ábra, példák). Bár a legtöbb GABA-t

felszabadító sejt fajta ritmikusan működik, itt csak az axo-axonikus sejt ritmusára hívom fel a figyelmet, mely a piramisajt-rétegben detektált extracelluláris mezőpotenciál théta hullám pozitív csúcsán tüzel (Klausberger et al., 2003). Mind az altatott, mind a szabadon mozgó állatban ez a ritmus azon fázisa, amikor a piramisajtkeket legkevesebbet tüzelnek, és a legkevésbé ingerelhetők, mert gátoltak. Az axo-axonikus sejt maximális tüzelése tehát egybeesik a piramisajt tüzelésének maximális gátlásával. Ez talán nem hangzik meglepőnek, de mint a 4. ábrán látszik, más GABA-t felszabadító sejtek, mint például a bisztrifikált sejt és az O-LM-sejt, éppen a piramisajtkeket: a théta hullám legnegatívabb periódusa körül tüzelnek maximálisan. Ebben a cikkben most nincs helyem ennek a látszólagos paradoxonnak a magyarázatára.

A másik ritmus, a nagyfrekvenciájú oszcilláció alatt az axo-axonikus sejtek gátoltak (4. ábra, Klausberger et al., 2003). Ez a nagyfrekvenciájú oszcilláció az agykéreg egyik legpontosabb és legnagyobb méretű, időben összehangolt piramisajt-kisülése, mely alvás alatt 50–100 ms időtartamban visszajátssza azt a piramisajt-aktivitássorrendet, amit az állat több másodperc alatt éberben átél (Buzsáki, 2006). Ezt úgy is lehet értelmezni, hogy a piramisajt-együttesek visszajátsszanak egy emléknymot, de csak a piramisajtkeket azon kis része vesz részt egy ilyen kisülési hullámokban, amely az adott emléknymot kódolta (Buzsáki, 1989). Buzsáki György állította fel azt a hipotézist, hogy ez azért következhet be, mert a piramisajtkeket gátlása ebben az 50–100 ms-os periódusban csökken, azaz a piramisajtkeket ingerelhetőbbé válnak, és Csicsvári Józseffel talált is olyan nem azonosított interneuronokat, melyek az éles hullám alatt elhallgattak (Buzsáki, 2006).

kérgi neuron membránponteciáljának akciós-potenciál-küszöb elérésére. De még a listáink is nagyon hézagosaak a fizikailag azonosított bemenetekről, nem is beszélve azok fiziológiai dinamikájáról. Az axo-axonikus sejt esetén helyi piramis sejtekkel történő páros elvezetéssel és sejtjelöléssel bizonyították, hogy utóbbiaktól serkentő szinaptikus, sőt reciprok kapcsolatban állnak (Ganter et al., 2004; Molnár et al., 2008). Hogy ez mekkora részét képezi a serkentő bemenetüknek, nem ismert. A hippocampusz glutamáttal működő innervációjának réteges eloszlásából és az axo-axonikus sejtek dendritjeinek ezekkel való átfedéséből közvetve ugyan, de biztosra vehető, hogy ott mind távoli neokortikális, mind intrahippokampális piramis sejtekből jövő serkentő bemenet nagyobb súllyal szerepel, mint az adott axo-axonikus sejt által innervált piramis sejtektől jövő reciprok bemenet (Somogyi et al., 1985; Klausberger et al., 2003). Valószínű, de még tesztelésre vár, hogy az axo-axonikus sejt dendritfaját a terében végződő összes glutamát pályák szinaptikusan innerválják-e. Ebből viszont sem azok relatív súlyát, sem időbeli hozzájárulását a sejt aktiválásához nem tudjuk. Még siralmasabb a kép az axo-axonikus sejteken végződő gátló, vagy GABA-t használó szinaptikus innervációról. Tudomásom szerint erre csak Tamás Gábor munkacsoportjának vannak eddig még nem közölt mérései, közleményt pedig nem ismerek. Az agykérget innerváló többi kéreg alatti agyterületnek, mint például a thalamusnak vagy a monoamin pályáknak az axo-axonikus sejthez való viszonya szintén ismeretlen.

Tehát az axo-axonikus sejt agykéregben játszott valós szerepét nem tudjuk megállapítani, amíg a működését szabályozó szinaptikus bemenetek ismertté nem válnak. A többi

agykérgi sejt típus sem áll sokkal jobban. Pedig a szinaptikus bemenetek megállapítására vannak módszerek. Hogyan lehetséges, hogy bár az axo-axonikus sejt fontos lehet a tudatunk alapját képező piramis sejt tüzelési időmintái felállításában, felfedezése után harmincnyolc évvel még mindig ilyen kevés az ismeret? Az ismeretek hiánya jól tükrözi az emberi pszichikumot, ami szintén az agykéreg terméke. Össztársadalmi szinten fontosabbnak tartjuk pusztító fegyvereinket még pusztítóbbakra lecsereálni, óriási összegekkel állami támogatni környezetkárosító, ám politikailag látványos és egyeseknek előnyös gazdasági tevékenységeket, mint megtudni, hogyan is működik az a kérgi hálózat, amely ezeket a tevékenységeket lehetővé teszi. Kérgünk, tudatunk egyszerűen van, s társadalmunk csak akkor szán rá figyelmet, illetve némi aprópénzt, amikor valamiért nem jól működik.

Lehetőségek és remények azonosított típusú idegsejtek szerepének magyarázatára és fennmaradásunkra

Az elmúlt két évben az agykéreg és a teljes agy időhálózatának meghatározására minden korábbi elképzelést felülmúló lehetőségek nyíltak.

1. A genetikailag módosított, fluoreszkáló vesztettségvírus transz-szinaptikus transzportjának zseniális kihasználásával egy intracellulárisan *in vivo* élettanilag jellemzett és elektrofiziológiailag elvezetett poszt-szinaptikus sejtől, a sejtet innerváló preszinaptikus neuron megjelölésével (Rancz et al., 2011) elvileg lehetővé vált a teljes agyban az egy axo-axonikus sejtet innerváló összes sejt anatómiai feltérképezése.

2. Az axo-axonikus vagy más kiválasztott sejt típus zöld fluoreszkáló fehérjével genetikailag szelektíven való megjelölése lehetővé

teszi, hogy mikroszkóp alatt fejrögített, nem altatott és viselkedési tesztet végző egér agykéregében a kiválasztott sejt működését kövessék a kutatók, miközben mikroszkóp alatt optikai módon kalcium leképezéssel több száz vagy ezer egyedi kérgi sejt tüzelését is detektálhatják. A viselkedés alatt a kiválasztott, például axo-axonikus sejt aktivitását akár intracellulárisan is el lehet vezetni (Gentet et al., 2012; Z. Joshua Huang, személyes közlés axo-axonikus sejtre).

3. Megvalósult szabadon mozgó patkányok egyes hippocampális interneuronjainak viselkedés- és hálózatállapot-függő tüzelésének követése, majd a neuron megjelölése az állat fején hordozott miniatűr üvegelektrodát hajtó motor segítségével (Lapray et al., 2012). Tudomásom szerint axo-axonikus sejtet még senki nem jelölt így, de ez csak idő kérdése.

E technikák persze csak további, de most már az egész rendszerre jellemző adathalmazt produkálhatnak. A tényleges megértésbeli áttöréshez szükség van az adatkezelő elveket és a biológiai adatokat pontosan használó új matematikai modellek fejlesztésére, mely, ha meglehetősen sok zsákutcával és valóságtól elszakadt hírveréssel is, de szintén gyorsan halad előre. Jelenleg a legfontosabb feladat a valós hálózatok által végzett információfeldolgozó lépések (computation) formalizálása.

És miben reménykedem? Remélem, még megélem, hogy felfedezésének 50. születésnapján, ami Szentágothai János születésének 112. évfordulója lesz, az axo-axonikus sejtről összeáll egy kép, és kiderül, miért nem működik nélküle az agykéreg. Ehhez fenn kellene maradnia a természet ismeretén, a tudományos világszemléleten alapuló racionális és technológiai társadalomnak, melynek fennmaradásában Szentágothai nem volt biztos. Ő elsősorban az atomkatasztrófától tartott.

Eltávozása óta a helyzet nem javult ezen a téren, mert bár atomháborútól manapság nem kell félnünk, több oldalról is megtudtuk, hogy agykérgünk rendkívüli képességeinek felhasználásával ez a társadalom mely más utakon pusztíthatja el magát. A tudományos bizonyítékon alapuló felismerések kapcsán, ilyen például az ember által okozott klímaváltozás, megindultak a társadalmi viták is, de elsősorban kérgi tudati mechanizmusaink korláta miatt, a konkrét lépések ugyanolyan csigalassúsággal születnek, mint amilyen lassan az agykéreg kutatása halad.

Szentágothai formafelismerő zsenialitása felkapcsolta a kendelábert az agykéregben. Ő felállított egy munkahipotézist, mely azóta módosult, és ma már több százan dolgozunk tovább rajta. Közülünk többen nem is ismerik az ő hozzájárulását. Ez a tudományos haladás törvényszerűsége, de mint mondtam egy Szentágothairól adott nyilatkozatomban „... szellemi csillagpora itt él tovább kultúránkban, tudásunkban, az egyetemes emberi tudományos haladás halhatatlan hagyatékaként.” (Kittel, 2012)

A kendeláber fénye egyre erősödik, mert, ahogy az embert az állatok viselkedésének tanulmányozásán keresztül megérteni akaró Nobel-díjas Konrad Lorenz írja: „A tudományos igazság a legjobb munkahipotézis, mely megnyitja az utat a következő még jobb felé.”

Köszönöm Dr. Szabadics Jánosnak, Dr. Tamás Gábornak és Dr. Somogyi Józsefnek a cikkel kapcsolatos javaslatait a kézirat egy korábbi változatához, és Gimes Júlia szerkesztői segítségét és nyelvi javításait a kéziratban.

Kulcsszavak: *agykéreg, neuronális aktivitás, gátlás, szinapszis, akciós potenciál, elektrofiziológia*

IRODALOM

- Biró Ágota A. – Holderith N. B. – Nusser Z. (2005): Quantal Size Is Independent of the Release Probability at Hippocampal Excitatory Synapses. *The Journal of Neuroscience*. 25, 223–232. • doi:10.1523/JNEUROSCI.3688-04.2005 • http://www.jneurosci.org/content/25/1/223.full
- Buhl, Eberhard H. – Halasy K. – Somogyi P. (1994): Diverse Sources of Hippocampal Unitary Inhibitory Postsynaptic Potentials and the Number of Synaptic Release Sites. *Nature*. 368, 823–828. doi:10.1038/368823a0
- Buzsáki György (1989): Two-Stage Model of Memory Trace Formation: A Role for „Noisy” Brain States. *Neuroscience*. 31, 551–570. • http://itb.biologie.hu-berlin.de/~kempter/HippoJC/Articles/buzsaki89.pdf
- Buzsáki György (2006): *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York • http://books.google.ca/books?id=ldz58irprjYC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false
- Eccles, John C. – Ito, M. – Szentágothai J. (1967). *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. Springer, Berlin
- Freund Tamás F. – Buzsáki György (1996): Interneurons of the Hippocampus. *Hippocampus*. 6, 347–470. • DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I
- Freund Tamás F. – Martin, K. A. C. – Smith, A. D. – Somogyi P. (1983): Glutamate Decarboxylase-Immunoreactive Terminals of Golgi-impregnated Axo-axonic Cells and of Presumed Basket Cells in Synaptic Contact with Pyramidal Neurons of the Cat's Visual Cortex. *The Journal of Comparative Neurology*. 221, 263–278. • DOI: 10.1002/cne.902210303
- Ganter, Paul – Szücs P. – Paulsen, O. – Somogyi P. (2004): Properties of Horizontal Axo-axonic Cells in Stratum Oriens of the Hippocampal Cat Area of Rats in Vitro. *Hippocampus*. 14, 232–243. • DOI: 10.1002/hipo.10170
- Gentet, Luc J. – Kremer, Y. – Taniguchi, H. – Huang, Z. J. – Staiger, J. F. – Petersen, C. C. (2012): Unique Functional Properties of Somatostatin-Expressing GABAergic Neurons in Mouse Barrel Cortex. *Nature Neuroscience*. 15, 607–612. • doi:10.1038/nn.3051
- Jones, Edward G. (1975): Varieties and Distribution of Non-pyramidal Cells in the Somatic Sensory Cortex of the Squirrel Monkey. *The Journal of Comparative Neurology*. 160, 205–268. • DOI: 10.1002/cne.901600204
- Kisvárdy Zoltán F. – Adams, C. B. T. – Smith, A. D. (1986): Synaptic Connections of Axo-axonic (Chandelier) Cells in Human Epileptic Temporal Cortex. *Neuroscience*. 19, 1179–1186.
- Klausberger, Thomas – Magill, P. J. – Marton L. – Roberts, J. D. B. – Cobden, P. M. – Buzsáki G. – Somogyi P. (2003): Brain State- and Cell Type-Specific Firing of Hippocampal Interneurons in Vivo. *Nature*. 421, 844–848. • doi:10.1038/nature01374
- Kittel Ágnes (2012): Örökség a jövőnek: A Szentágothai-év nyitóeseménye Szegeden. *Természet Világa*. 143, 98–100. • http://www.termeszettvilaga.hu/szamok/tv2012/tv1203/kittel.html
- Lapray, Damien – Lasztóczy B. – Lagler M. – Viney, T. J. – Katona L. – Valenti O. – Hartwich, K. – Borhegyi Z. – Somogyi P. – Klausberger, T. (2012): Behavior-dependent Specialization of Identified Hippocampal Interneurons. *Nature Neuroscience*. 15, 1265–1271. • doi:10.1038/nn.3176
- Li, X-G. – Somogyi P. – Tepper, J. M. – Buzsáki Gy. (1992): Axonal and Dendritic Arborization of an Intracellularly Labeled Chandelier Cell in the Car Region of Rat Hippocampus. *Experimental Brain Research*. 90, 519–525. • DOI: 10.1007/BF00230934
- Lörincz Andrea – Nusser Zoltán (2008): Cell-Type-Dependent Molecular Composition of the Axon Initial Segment. *The Journal of Neuroscience*. 28, 14329–14340. • doi: 10.1523/JNEUROSCI.4833-08.2008 http://www.jneurosci.org/content/28/53/14329.full.pdf+html
- Molnár Gábor – Oláh S. – Komlósi G. – Füle M. – Szabadics J. – Varga C. – Barzó P. – Tamás G. (2008): Complex Events Initiated by Individual Spikes in the Human Cerebral Cortex. *Plos Biology*. 6, 1842–1849. • doi:10.1371/journal.pbio.0060222 • http://www.plosbiology.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pbio.0060222
- Nusser Zoltán – Sieghart, W. – Benke, D. – Fritschy, J-M. – Somogyi P. (1996): Differential Synaptic Localization of Two Major G-Aminobutyric Acid Type A Receptor subunits on Hippocampal Pyramidal Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 3, 11939–11944. • http://www.pnas.org/content/93/21/11939.full.pdf
- Rancz Ede A. – Franks, K. M. – Schwarz, M. K. – Pichler, B. – Schaefer, A. T. – Margrie, T. W. (2011): Transfection via Whole-Cell Recording in Vivo: Bridging Single-Cell Physiology, Genetics and Connectomics. *Nature Neuroscience*. 14, 527–532. • doi:10.1038/nn.2765
- Ribak, Charles E. (1978): Aspinous and Sparsely-Spinous Stellate Neurons in the Visual Cortex of Rats

- Contain Glutamic Acid Decarboxylase. *Journal of Neurocytology*. 7, 461–478. • DOI:10.1007/BF01173991
- Somogyi Péter (1977): A Specific „Axo-axonal” Interneuron in the Visual Cortex of the Rat. *Brain Research*. 136, 345–350. • http://www.mrc.ox.ac.uk/sites/default/files/pdfs/somogyi1977brainresearch.pdf
- Somogyi Péter (2010): Hippocampus—Intrinsic Organisation. In: Shepherd, Gordon M. – Grillner, Sten (eds.): *Handbook of Brain Microcircuit*. Oxford University Press, Oxford, 148–164. • http://www.scribd.com/doc/65641746/Handbook-of-Brain-Microcircuits
- Somogyi Péter – Freund Tamás F. – Cowey, A. (1982): The Axo-axonic Interneuron in the Cerebral Cortex of the Rat, Cat and Monkey. *Neuroscience*. 7, 2577–2607. • http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(82)90086-0
- Somogyi Péter – Nunzi, M. G. – Gorio, A. – Smith, A. D. (1983a): A New Type of Specific Interneuron in the Monkey Hippocampus Forming Synapses Exclusively with the Axon Initial Segments of Pyramidal Cells. *Brain Research*. 259, 137–142. • http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(83)91076-4
- Somogyi Péter – Smith, A. D. – Nunzi, M. G. – Gorio, A. – Takagi, H. – Wu, J. Y. (1983b): Glutamate Decarboxylase Immunoreactivity in the Hippocampus of the Cat. Distribution of Immunoreactive Synaptic Terminals with Special Reference to the Axon Initial Segment of Pyramidal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 3, 1450–1468. • http://www.jneurosci.org/content/3/7/1450.full.pdf
- Somogyi Péter – Freund T. F. – Hodgson, A. J. – Somogyi J. – Beroukas, D. – Chubb, I. W. (1985): Identified Axo-axonic Cells Are Immunoreactive for GABA in the Hippocampus and Visual Cortex of the Cat. *Brain Research*. 332, 143–149. • http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(85)90397-X,
- Szabadics János – Varga C. – Molnár G. – Oláh S. – Barzó P. – Tamás G. (2006): Excitatory Effect of GABAergic Axo-axonic Cells in Cortical Microcircuits. *Science*. 311, 233–235. • DOI: 10.1126/science.1121325
- Szentágothai János (1975): The „Module-Concept” in Cerebral Cortex Architecture. *Brain Research*. 95, 475–496. • http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(75)90122-5
- Szentágothai János (1978): The Neuron Network of the Cerebral Cortex: A Functional Interpretation. The Ferrier Lecture, 1977. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 201, 219–248.
- Szentágothai János – Arbib, Michael A. (1974): Conceptual Models of Neural Organization. *Neurosciences Research Program Bulletin*. 12, 305–510.
- Zhu, Yinghua – Stornetta, R. I. – Zhu, J. J. (2004): Chandelier Cells Control Excessive Cortical Excitation: Characteristics of Whisker-Evoked Synaptic Responses of Layer 2/3 Nonpyramidal and Pyramidal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 24, 5101–5108. • doi: 10.1523/JNEUROSCI.0544-04.2004 • http://www.jneurosci.org/content/24/22/5101.full

