

Funkcionális neurobiológia

Készítette: Dávid Dóra

FELHASZNÁLT IRODALOM:

FARNER FANNI JEGYZETE

ECKER ANDRIS JEGYZETE

KLEIN KRISTÓF JEGYZETE

SAJÁT JEGYZET

DIASOROK

TARTALOMJEGYZÉK

Elektrofiziológia	3
Retina	9
Szaglás	15
Neurogenézis	21
Brain Machine Interface	25
Motor Control	28
Idegsebészet	34
Hippocampus	37
Memórianymok az agykéregben	42
Thalamusz	49
Optogenetika	52
Képelkötés az agyról fMRI-vel	55
Látókéreg	58
Agresszió, szorongás, depresszió	61
Cerebellum	65
Bazális ganglionok/ Törzsdúcok	71
Neurális modellezés	74
Neurodegeneratív kórképek	76
Neuroendokrinológia	83

1. Elektrofiziológia

1.1 Membrán tulajdonságok

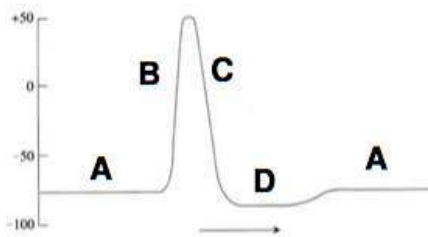
- Nyugalmi membrán potenciál: -40/ -90 mV
- Plazma membrán helyettesítő képe: RC tag
 - kapacitás: lipid kettős réteg szigetelő tulajdonsága
 - ellenállás: ion csatornák (konduktancia: ellenállás reciproka)
- Egyensúlyi potenciál: egyensúly a membrán két oldala közt ható erők közt: koncentráció gradiens vs. elektromos gradiens
- Az egyensúlyi potenciál a Nernst egyenlettel számolható
 - ionszelektív membrán
 - ionkoncentráció különbség
 - csatornán mozgó + ion (K, intracell) csatornán nem mozgó – ion (A, intracell)
 - $V_k = -61 \cdot \log_{10} (C_{intra} / C_{extra})$
- Nem realisztikus sejtmodell
- Membránpotenciál: Hodgkin-Katz-Goldman egyenlet
 - milyen ionra átengedőbb az idegsejt pl. akciós potenciál alatt
- Ingerelhetőség megteremtése:
 - Nyugalmi membránpotenciál
 - Szinaptikus átvitel (bemenet)
 - Akciós potenciál (kimenet)
- Extracelluláris-intracelluláris tér elválasztása
- Intracelluláris miliő fenntartás

Ion	Sejten belüli koncentráció (mM)	Sejten kívüli koncentráció (mM)	Egyensúlyi potenciál
K ⁺	140	5	-100
Na ⁺	5 - 15	145	+55
Cl ⁻	4 - 30	110	-75
Ca ²⁺	1*10 ⁻⁴	1 - 2	+125

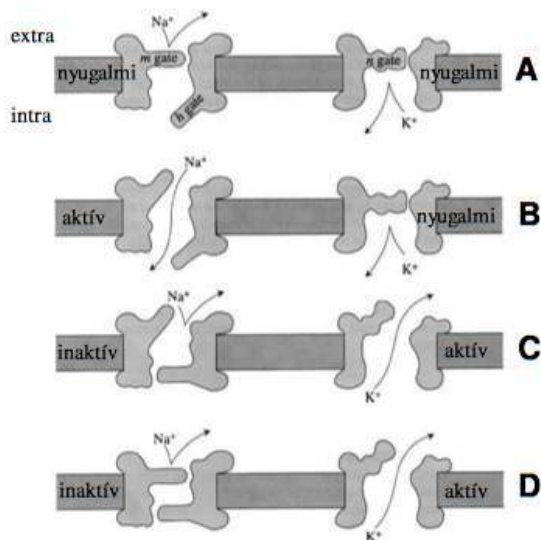
1.2 Akciós potenciál

Küszöb alatti membránpotenciál	Akciós potenciál
fokozatok lehetségesek (analóg)	minden vagy semmi (digitális)
szummálódik	nem szummálódik
nagysága a távolsággal csökken	veszteség nélkül vezetődik
vezetési sebesség sejtben 50.000m/s	vezetési sebesség 0.1-150m/s
elektrotónusos potenciál	Távra vezetődik
Lokális, helyi hatás	
Moduláló tényező	

- Különböző akciós potenciál mintázatok léteznek (pl. talamusz burst-je (alvás alatt), transfer mode)
- up & down state—> up state (tüzel a sejt, akár többször is), down state (teljesen csöndben vannak a sejtek)
- dendriteken is mérhető az AP (visszaterjedhet), AP iniciáció esetén a soma is depolarizálódhat az ott lévő Na ion csatornák miatt (nagyobb 'burst' csomagok esetén sokkal erősebb a visszaterjedés)= back propagation
- AP az axon dombon alakul ki, fesz függő csatornák miatt (irány: axon-soma-dendrit)
- Eccles, Hodgkin, Huxley: 1963 Nobel díj
 - akciós potenciál alatti ionmozgások
 - voltage clamp (adott feszültségen tartjuk a membránt, ehhez szükséges áram mérése= membránon átfolyó membrán
- Akciós potenciál után refrakter periódus
- Abszolút refrakter periódus (ARP): semekkora inger nem hozza a sejtet ingerületbe
 - 1. A depolarizációs fázisban nem tud több Na csatorna aktiválódni.
 - 2. A repolarizációs fázisban a Na csatornák inaktívvá válnak, a feszültség szenzornak idő kell az újbóli nyugalmi állapot elérésére, ez alatt az idő alatt nem nyitja a csatornát.
- Relatív refrakter periódus (RRP): csak erős inger kelt akciós potenciált.
 - 1. Nem egyszerre tér vissza az összes Na csatorna az inaktivációból, nagyobb inger kell, hogy a kevesebb számú nyugalmi állapotban lévő csatornából az inger elegendő számút aktiváljon az akciós potenciál kiváltásához.
 - 2. Mivel a K csatorna még nyitva van, a sejt hiperpolarizált, így nagyobb inger kell a Na csatorna küszöb eléréséhez



AKCIÓS POTENCIÁL IONCSATORNA AKTIVITÁS IONOK MOZGÁSA



Nyugalmi fázis:

- csatornák, membrán nyugalmi állapotban
- $V_m = V_r$

Depolarizációs fázis:

- V_m meghaladja a Na csatorna nyitási küszöbét
- Na csatorna azonnal kinyit, Na áramlik be a sejtbe
- V_m depolarizálódik
- K csatorna még zárva van, K áram nem folyik

Repolarizációs fázis:

- Na csatorna inaktiváció, Na áram megszűnik
- K csatorna kinyit, K áramlik ki a sejtől
- V_m repolarizálódik

Utóhiperpolarizációs fázis (AHP):

- Na csatorna inaktív, nyugalmi állapothoz közelít, Na áram nincs
- K csatorna továbbra is aktív marad, K áramlik ki a sejtől
- V_m hiperpolarizálódik

1.3 Ion csatornák és transzporterek

- Neher, Sakmann: Nobel-díj, 1976: patch clamp technika
 - intracelluláris elvezetés
 - üveg mikropipetta, benne elektrolit (KCl, Ag/AgCl elektróda)
 - rászívják a membránra —> nagy ellenállás, nincs szivárgó áram
 - csatornaáramok is mérhetőek a módszerrel (Mohmos ellenállás)

Mérési módok:

1. cell attached
2. whole cell recording
3. outside-out recording

- csatornáknak esetében beszélhetünk ún. reversal potenciálról, ilyenkor hiába van nyitva a csatorna, azon keresztül nem történik ion áramlás
- voltage gated csatornák—> legegyszerűbb a K ion csatorna, 6 transzmembrán domain (TM) (a 4. TM a voltage sensor) + p loop, ami megadja a csatorna szelektivitását
- Ca, Na ion csat. —> az alapegységek gyakorlatilag ugyanazok, csak más az elrendeződés, vagy nem egyezik meg a domain-ek száma
- Lőrincz&Nusser kísérlet —> fehérjék darabszáma egy adott felszínen, a Na ion csatornák számát vizsgálták, ~40x annyi csatornát találtak, mint amennyi ténylegesen működik (miért?)—> legvalószínűbb, hogy látjuk az összes csatornát, azonban nem mind funkcionális (nem mind működik egyszerre)
- Fleidervish —> az ionáramlás (jelen esetben a Na ion koncentráció) változása az egyes részekben nagyobb —> axon initial segment esetén ~3x annyi Na, mint a többi kompartmentben (ennek egyik következménye, hogy az axon bemenetnél lesz leghatásosabb a gátlás)
- a K ion szállításában nagy szerepe van az astrocitáknak az extracell. térben, felveszik majd szétszórják az ionokat
- Na-K pumpa: 3 Na ki, 2 K be

1.4 Szinaptikus jelátvitel

Mechanizmusa:

- A szinaptikus vezikulák a preszinaptikus terminálban várakoznak
- AP megérkezik a végkészülékhez
- Ca áramlik be a preszinaptikus membránon
- Ez megindítja az exocitózist
- A szinaptikus vezikula kiürül
- A neurotranszmitter bekerül a szinaptikus résbe
- A neurotranszmitter a receptorra diffundál
- Az ioncsatorna kinyit
- Posztzinaptikus potenciál keletkezik a posztzinaptikus membránon
- A neurotranszmitter lebomlik vagy visszakerül a preszinaptikus végkészülékbe (visszavétel)

1.4.1 Preszinaptikus rész

- Vezikula ciklus: exocitózis— membrán— endocitózis(klaritin burok) —endoszóma — reverse pool— docking— priming— exocitózis

- szinaptikus vezikulák —> legalább 20 féle fehérje képes kötődni, nagyon komplex, a tényleges fúziós mechanizmust még nem ismerjük teljesen (lipid rétegek összekapcsolódása)
- legvalószínűbb fúziós modell: SNARE komplexek, viszont itt is vannak lépések, aminek a pontos mechanizmusát még nem ismerjük
- nem ürül ki mindig az össze transzmitter, ilyenkor kisebb a hatékonyság, viszont mindig sokszoros mennyiség ürül ki (nagyságrendekkel nagyobb), mint amit a postszinaptikus receptorok kötni tudnának
- többféle fúzió lehetséges, 1 vesicle ~ 1000-3000 NT
- Co- transzmisszió: NT és neuropeptid egyszerre lehet egy vezikulában
 - alacsony frekvenciás ingerlés: NT
 - magas frekvenciás ingerlés: neuropeptidek, vagy együttes ürülés
 - oka: NT-t tartalmazó vezikulák közelebb a membránhoz— kisebb Ca^{2+} koncentráció is beindítja az exocitózist

1.4.2 Posztszinaptikus rész

- receptorok —> jellemzően kicsi affinitás, így sok transzmitter szükséges a kötődéshez
- két nagyságrenddel több NT ürül ki, mint amennyire szükség lenne, de még így sem nyílik ki az összes receptor
- egy NT-hez több különböző receptor is tartozhat, különböző funkciókkal
 - iontróp: lb 10 ms késleltetés
 - metabotróp: kb 100 ms késleltetés, G-fehérje kapcsolt, másodlagos hírvivők, hosszabb távú hatások

1.4.3 Szinaptikus serkentés és gátlás

1. serkentő

- pl. glutamate receptorok -
- AMPA (Na be, K ki), alapvetően ez közvetíti a neurotranszmissziót
- NMDA —> Na, K, Ca permeabilitás, csak akkor nyílik, ha mellette az AMPA már kinyílt, jellemző az ún. csendes szinapszis
 - van benne egy Mg molekula, depolarizáció vagy backprop. hatására nyílik, így jön ki a Mg dugó —> működőképes receptor

2. gátló

- pl. GABA - GABA-A rec. —> Cl iont enged át, lehúzza a membránpotenciált, így gátolja az AP-t
 - abban az esetben, ha alaphól ~ -60mV körül van a potenciál, kinyílnak a csatornák, pórusok keletkeznek (csökken az ellenállás) —> nehezebb a sejtet gerjeszteni
- GPCRs (7TM) - pl. GABA-B, több féle gátlósejt (jelenleg 22 félét ismerünk), a szinaptikus diverzitás mellett ez is jelen van

- beszélhetünk nem szinaptikus transzmisszióról is —> extracell. transzmisszió pl. Serotonin, NA, Dopamine esetében

1.4.4 Retrográd jelátvitel

- a posztszinaptikus sejt jelei a preszinaptikus sejt felé
- általában lokális gátlás
- cél: NT csökkentése
- 4 nagy ilyen rendszert ismerünk:
 - gázmolekulák: NO, CO
 - neuropeptidok: BDNF (idegsejt növekedése), dínorfin—> dopamin gátlás
 - NT: GABA, glutamát
 - lipidek: endicannaboidok, arachidonsav
- a preszinaptikus membránon is vannak receptor fékek
- feedback minden rendszerben megvan, csak más molekulákkal

1.4.5 Plaszticitás

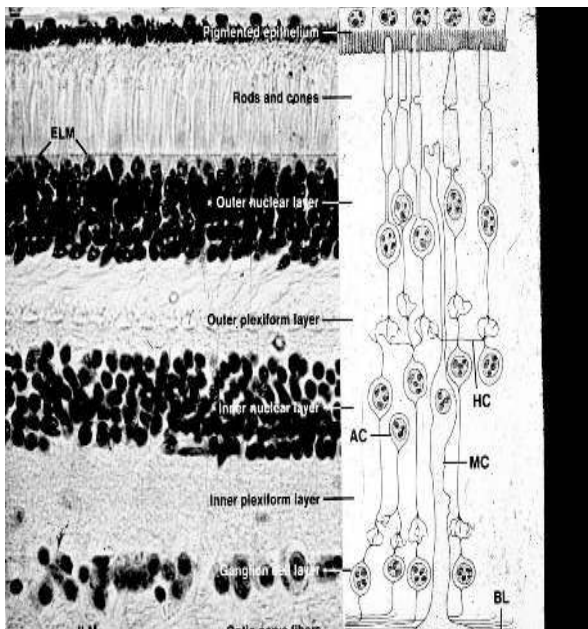
- Szinapszisok folyamatosan erősödnek és gyengülnek az idegrendszerben
- Rövid távú plaszticitás: adott időablakon belül (rövid) lehet a jelet fokozni vagy csökkenteni is
 - Depresszió: szinapszis gyengülése (ua. az inger, de kisebb hatás)
 - okai: posztszinaptikus receptorok elérzékenyülése, intracell faktorok
 - Facilitáció: szinapszis erősödése
 - okai: Ca^{2+} felhalmozódott a preszinaptikus sejtben
- Hosszú távú plaszticitás:
 - LTP: Long Term Potentiation- erősödés
 - nagy frekvenciás stimulálás (NMDA, Mg^{2+} dugó kilöködik)
 - STDP: Spike Time Dependent Plasticity: AP időzítése
 - ha a preszin sejt után kb. 2-3 ms-al a posztszin sejt is kisül, a szinapszis potenciórozódik
 - LTD: Long Term Depression- gyengülés
 - receptorok defoszforizálása
 - előzőhöz hasonlóan, csak 5- 10 ms a különbség

A retina

1. A látószerv anatómiája

- az információ 75-80%-át látással szerezzük meg
- fény—> fénytörő közegen keresztül (szaru-, ín-, szivárvány-, és érhártja)—> lencse—> üvegtest—> ideghártya (160-200 nm)
- fénygeometriai központ: sárgafolt/ fovea
 - bemélyedés—> itt van a legnagyobb leképezés
 - fókuszáláshoz: szemmozgató izmok
 - retina többi része: csak azt “látja”, hogy van valami
- látóidegfő: összegyűlő idegek kilépnek —> vakfolt

2. A retina szövettani szerkezete (kutató szemszög)



- 1. Felső rész: pigmenthám, köbhám
- 2. külső szegmensek: pálcikák/ csapok—> fényabszorpció: elektromos jellé
- 3. Outer nuclear layer: fotoreceptorok sejtmagjai
- 4. Outer plexiform layer (interneuronokkal szinapszis)
- 5. Inner nuclear l: bipoláris sejtek: külső (fotoreceptor sejtek szinapszisai), belső (axonszerű—> kapcsolat dúcsejtekkel)
- 6. Inner plexiform l. belső rostos réteg
- 7. Ganglion cell l: dúcsejtek
- 8. Nerve fiber layer: axonköteg ki—>központi idegrendszer
- + 2 limiting membrane layer

- külső szinaptikus réteg: horizontális sejtek
- belső szinaptikus réteg: amakrin sejtek

- amakrin sejtek: 20-40 féle
- van ami nagyon ritka: 1/1000

2.1 A fotoreceptorok

Csapok

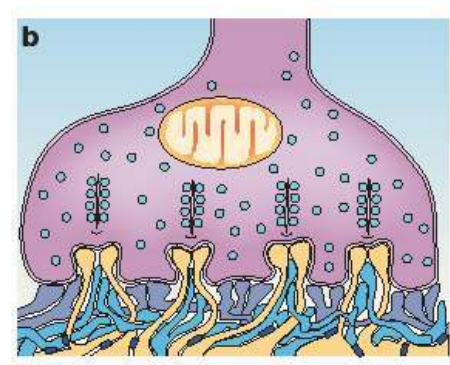
- magas intenzitású fény gyors feldolgozása (5-10 foton) —> tökéletes látás
- szerkezete: külső membrán betűródésein rodopszin
- színlátásért felel (3 szín)

Pálcikák

- alacsony intenzitású fény feldolgozása (már 2db foton képes ingert kiváltani)
- sötétben, rossz fényviszonyok között
- szerkezet: sejten belül endomembrán zsákocskák, rajtuk rodopszin

2.1.1 Fotoreceptor szinapszis

- minden fotoreceptor sejtben jelen van egy, vagy több ún. szinaptikus szallag (synaptic ribbon - gyűjtőhely a szín. vezikulák részére, melyek már készen állnak a release-re), ez három partnerhez küldi a transzmitter anyagot (fotoreceptor szinaptikus triád) —> bipoláris sejtnyúlvány + két interneuron)
- NT: glutaminsav
- csapszinapszisok két horizontális nyúlványból + egy bipoláris nyúlványból (kék) állnak
- Invaginated szinapszis: depolarizáció, posztszin. sejt betűródik a preszinaptikus sejtbe (pálcikáknál csak ez)
- Flat szinapszis: hiperpolarizáció, “normál” szinapszis
- pálcika szinapszisok esetén maximum két ribbon van jelen, a betűródő bipoláris sejtnyúlványok mindenképpen depolarizálnak (‘on’ útvonala)



2.1.2 Fotoreceptorok működése

- Alapvetően a csapok és a pálcikák depolarizáltak
- sötétben a Na ion csatornák (cGMP függő) nyitott állapotban vannak, ez a sejtet relatív depolarizált állapotban tartja (~ -30, -40 mV) + kompenzációs K áram, így a sejt folyamatosan transzmittert bocsát ki (glut.)

- Fény → cisz retinából transz retinal → G-protein aktiváció → alfa alegység leválik (transzducin) → foszfodiészteráz aktivál - 'megeszi a cGMP-t' → lecsökken a cGMP szint → Na csatorna bezáródik → hyperpolarizáció → transzmitter kibocsátás csökken
- Rhodopsin → alapvető építőegysége a retinal (cis-retinal alapesetben, fény hatására cis/trans izomeria, karotinoid származék)
- fény hatására a nyugalmi potenciál (rp) ~ -70mV-ra csökken → nem akciós potenciállal, hanem folyamatos membránpot. változással jár (első tényleges akciós potenciál a dúcsejtekben lesz)

2.2 Fényesség

- adott egy luminancia szint (relatív skála → 0 értéknél már jól látunk, meg tudjuk különböztetni a színeket egymástól)
- mesopic (kezdenek színek látszódní, de nem látjuk biztosan)
- scotopic (csapok már nem működnek ezen a szinten), az abszolút határérték az 1 Candela (cd)
- photopic (harmadik szint) → luminancia 4-5 körül 'bleach' jelenség → 'kifakulás', ilyenkor károsodhat a szem
- a fotoreceptorok károsodás esetén reparálhatók (még csak kísérleti fázis) → optogenetika → bipoláris sejtekben opsin expresszió (jelenleg sokkal nagyobb fényintenzitás szükséges az eredeti hatás eléréséhez és a színek közötti diszkrimináció még nem működik)

2.3 Bipoláris sejtek

- információfeldolgozás kulcselemei
- evolúciósan onzervált: 10 féléit ismerünk emlősökben
- dendritjei a fotoreceptorok felé, axonjai a belső rostos réteg felé orientálódnak

Típusai: ON- OFF szegregáció

1. Flat szinapszis: OFF bipoláris sejtek

- fény hiányában tüzel
- AMPA: glutamát hatására serkentés, glutamát jelenlétében depolarizáció
- "jelmegőrző"

2. Invaginated szinapszis: ON bipoláris sejtek

- fény hatására tüzel
- mGluR6: glutamát hatására gátlás, glutamát hiányában depolarizáció

- “jelfordító”
- Eml: pálcikák: csak invaginated szinapszis—> csak ON bipoláris sejtek lehetnek
- pálcika bipolárisok —> emlős fajokban, alacsony fényintenzitás melletti fényfelfogás
- csap bipolárisok —> többsége szinkódolt (hullámhossz szerinti érzékenység), depolarizáló és hiperpolarizáló tulajdonságú sejtek is vannak, jelölés mGluR6 (on), recoverin (off)
- belső rostos réteg (inner plexiform layer) —> anatómiailag és fiziológiásan is kettéosztható —> felső (sejttestek felé közelebb lévő) sublaminális részben ‘off’ tulajdonságú sejt nyúlványok, az alsó sublaminában ‘on’ tulajdonság
- transzmitter majdnem mindenhol glutamin (de GABAerg sejtek is lehetnek), ezek a sejtek sem AP-lal működnek
- kétféle tulajdonság:
 - csap—> dendrit —> ON BS —> ON dúcsejtek
—> OFF BS —> OFF dúcsejtek
- pálcika BS nincs közvetlen kapcsolatban a dúcsejtekkel
- segítő: Amakrin II sejtek (csak emlősökben, mert itt válik el az ON/OFF tulajdonság)
 - ingerület—> depolarizálja az AII-t —> gap junction—> csap on BS axonjával kapcsolat —> ON dúcsejtek

2.4 Amakrin sejtek

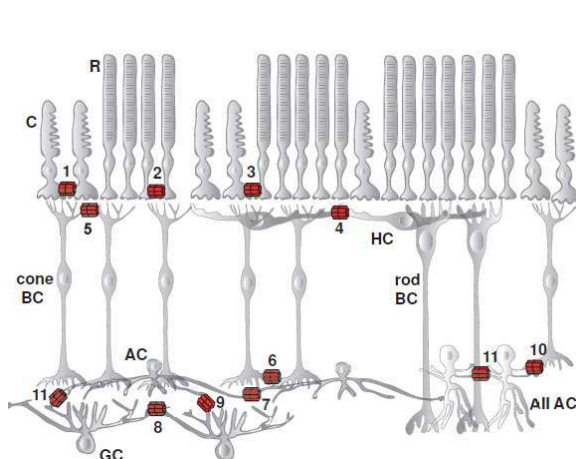
- gátló neuronok, a belső rostos rétegbe projektálnak, ahol retinális ganglion és/vagy bipoláris sejtekkel lépnek kapcsolatba
- Keskeny és széles dendritmezejű sejtek
- Mintegy 20-30 sejtípus
- Retinális mozaikorganizáció
- Axon nélküli és poliaxonális sejtek
- Diffúz nyúlványhálózat
- minden nyúlványponton információ leadás/ felvétel
- Sokféle transzmitter, gyakran kolokalizáció
- Rétegződés a belső rostos rétegben (uni-, bi-, tri-, és multistratified sejtek)
- Funkciójuk: neuromoduláció, pl. fényadaptáció
- 90% gátló
- irányselektivitás(képes megkülönböztetni a térben mozgó test változását különböző síkokban)
- mozgásérzékelés: ”starburst” sejtek

2.5 Horizontális sejtek

- Hiperpolarizáló és depolarizáló sejtek
- Mindkét típuson ionotróp glutamát receptorok
 - glutamát a sötétben lévő FR-től
 - ionotróp, axonos, vagy axon nélküli sejtek
- A sejtek transzmittere GABA, markere PA vagy CaBP
 - FR hiperpolarizációja
- Laterális gátlás, központ-környéki organizáció

2.6 Dúcsejtek

- Sejtmozaikok
- On és Off sejtek dendritikus szegregációja, máshogy reagálnak a fényre
- Itt már beszélhetünk akciós potenciálról!!
- On-Off sejtek gyakoriak, különösen az alacsonyabbrendű gerincesekben
- Center és Surround (BS → horizontális sejt → FR)
- A dúcsejtek dendritjeiken GABA és glutamát receptorokat hordoznak
- A dúcsejtek maguk glutamátot használnak transzmitterként
- A glutamát receptorok mind ionotróp, mind metabotróp receptorok lehetnek



2.7 Retinal gap junction

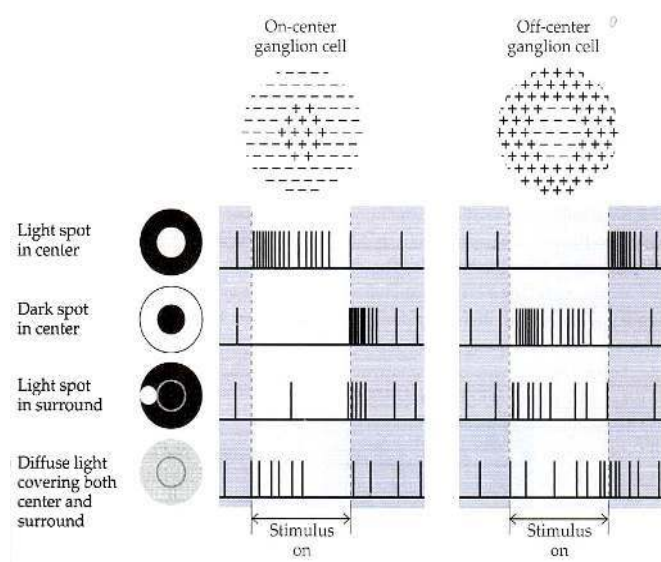
1. 2. 3. azonos ípusú FR-k között
4. horizontális sejtek: átlagolja a környezetből jövő fényt
11. amakrin sejtek között: kevés fény kiemelése
10. amakrin- ON csap BS

Ha kevesebb a fény, gap junction össze—> fény kiemelése, átlagolás

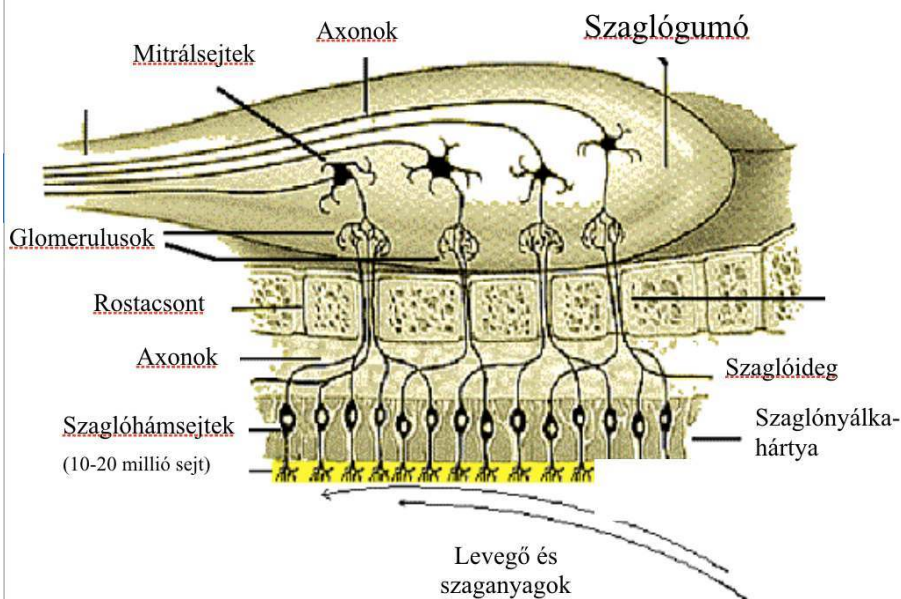
Ha több a fény—> gap junction szét

2.8 Központ környéki organizáció

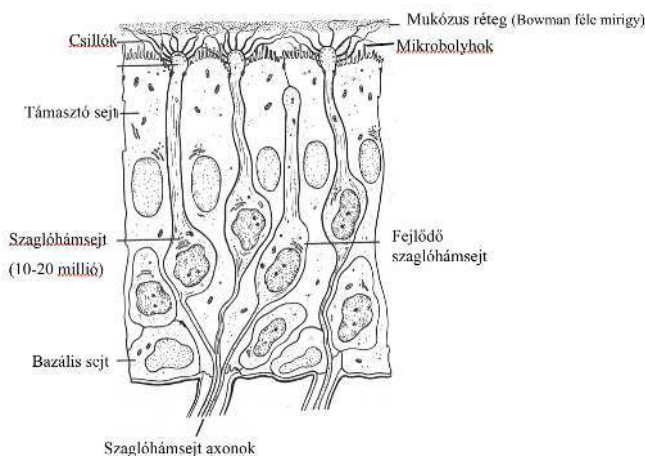
- fénypont ráesik a retinára—> FR hiperpolarizálódik —> NT a bipoláris sejthez —> depolarizációs jelleg —> Horizontális sejt nem kap információt —> nincs befolyás
- fénygyűrű: a csap nem kap közvetlenül információt, de a szomszédos sejtekből továbbítódik a jel—> HS csökken a glutamát—> HS hiperpolarizálódik—> kevesebb GABA (ami gátol) —> hiperpolarizálja az első csapot is (gátlás oldás)
- az eredetileg depolarizáló jellegű sejteken hiperpolarizáció megy végbe



3. Szaglás (Nusser Zoltán)



3.1 Szaglószerv elhelyezkedése, és felépítése



- orr nyálkahártya (orrüreg)
- szaglónyalkahártya: felszínén csillók, a mukózus - vizes közegben megkötött molekulákat képes érzékelni
- szaglóhámsejtek (10-20 millió sejt emberben, 200 millió sejt kutyában, idegsejtek), támasztósejtek és bazális sejtek
- szaglóhámsejt (bipol sejt) egyik nyúlványa a szaglógumóba, másik a periféria felé megy
- bazális sejtek osztódó sejtek → 60 naponként a

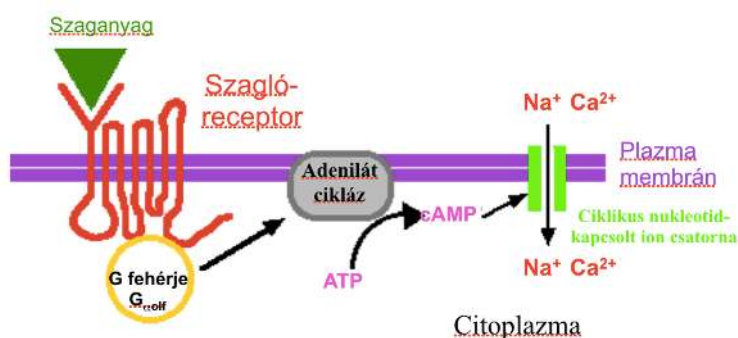
teljes szaglóhártyában lévő sejtek újra termelődnek (a szaglóhámsejtek), ez a bazális sejtek osztódása révén alakul ki

3.2 Jacobson féle szerv

- állatokban, feromon érzékelésért felel
- szájpadlason, nyílása az orrüregben
- emberben nem tudatosul, de befolyásolja kapcsolatainkat
- párválasztás, territórium

3.3 Szaglóreceptor szupergén család, és a szignál transzdukció

- 3%-a az emberi genomnak—> legnagyobb család
- molekuláris diverzitás—> körny meghatározó
- ~1000 szaglóreceptor gén, fehérjék —> 7TM Gprotein kapcsolt receptorok (ORs) és a V1Rs, V2Rs is ilyenek



• A szaglóreceptorok G fehérjéhez (G_{olf}) kapcsolt 7 transzmembrán régióval rendelkező receptorok, melyek az adenilát ciklázt aktiválják, és így citoplazmatikus cAMP szint növekedést okoznak. A cAMP aktiválja a ciklikus nukleotid-kapuzott ioncsatornákat, ami a szaglóhámsejtek depolarizációjához és kalcium ion

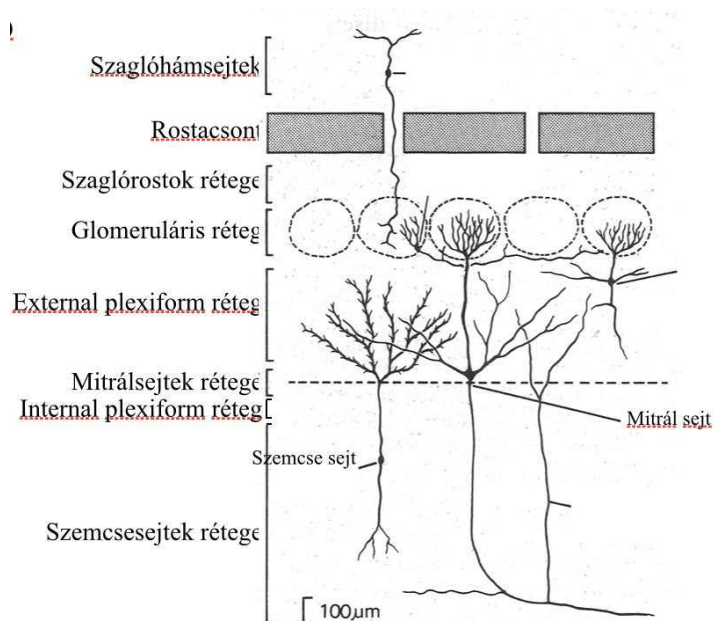
beáramláshoz vezet. A kalcium ionok kalcium-érzékeny klorid csatornákat aktiválnak, melyeken keresztül Cl^- ionok áramlanak ki a sejtekből tovább fokozva a depolarizációt.

- receptor aktiválódás: feromon, vagy klasszikus szaglás
- megfordulási pot:
 - Na: 0 mV
 - K: -90 mV
 - Cl: -65 mV
 - Ca: +160 mV
 -
- Azonos gént kifejező szaglóhámsejtek a szaglónyalákhártyában szétszórva míg az axonjaik a szaglógyűrűben egy-egy glomerulusba csoportosulva találhatók meg—> topografikus térkép

- Egy szaglókórhámsejt egyféle szaglóreceptor gént fejez ki, mely magas specificitásra enged következtetni.
- Egyes kémiai anyagok rájuk jellemző aktivitásmintázatot (térbeli, időbeli) hoznak létre a glomerulusban
- Egy receptor képes több kémiai anyagot kötni, nem abszolút specifikus, populációs kód
- Egy molekula több receptorhoz is kötődhet
- Szaglókórhámsejtek specificitásának vizsgálata:
 - Ca koncentráció mérés HEK sejtekben
- Szaganyag koncentrációját az akciós potenciál latenciája, és frekvenciája kódolja
- Adaptáció az ingerhez (receptor szinten)
 - minél nagyobb az inger koncentrációja, annál erősebb az adaptáció
 - dózis-hatás görbe jobbratolódásával értelmezhetjük

3.4 A szaglógumó elemei és kapcsolatai

3.4.1 Szaglógumó rétegei



3.4.2. Szaglógumó sejtjei

	Mitrálsejtek	Ecsetsejtek	Szencsesejtek	Peroglomeruláris sejtek	“Short axon” sejtek
	szaglógumó principális sejtjei	szaglógumó principális sejtjei	axon nélküli sejtek		szinte minden rétegben vannak
Kimenet	serkentő glutamáterg kimenet	serkentő glutamáterg kimenet	GABAerg gátló interneuronok	- GABAerg gátló interneuronok. Egyesek dopaminergek - GABAerg kimenet a mitrál/ecsetsejtek dendritjeire és más periglomeruláris sejtekre.	GABAerg gátló interneuronok
Sejttest	15-30 µm		6-8 µm	kicsi	
Dendrit	- primer dendrit egy glomerulusban ágazik el - szekunder vagy laterális, több mm kiterjedésű, reciprok/kölcsönös dendro-dendritikus szinapszis	sokkal extenzívebbek/ kiterjedtebbek a helyi kollaterálisai az internál plexiform rétegben	200-400 µm - kimenet itt, gátló, amitrál sejtek laterális dendritjére	egy darab, rövid, egy glomerulusban elágazódó primer dendrit	
Bemenet	fő serkentő bemenetet kapja szaglóróst axonoktól.		dendritjeiken (főleg serkentő, a mitrálsejtektől)	Serkentő bemenet a szaglóhámsejt axonoktól és a mitrál/ecsetsejt dendritektől	
Feladat		vetítés a másik oldali glomerulusba			gátló sejtek modulálása

3.4.3 Szinaptikus kapcsolatok

Szenzoros bemenet: Serkentő, glutamáterg bemenet a szaglóhámsejtektől a glomerulusokban

Centrális (centrifugális) bemenetek: A szaglókéreg piramissejtjeiből (glutamáterg), anterior olfactory nucleus-ból (glutamáterg), diagonális kötegből (kolinerg), locus coeruleus-ból (noradrenerg) és a raphe nucleus-ból (szerotoninerg). A centrifugális rostok zömmel a szemcsesejtrétegben végződnek.

A szaglógumó kimenetei: Mitrál- és ecsetsejtek vetítenek a primer szaglókéregbe, anterior olfactory nucleus-ba, taenia tecta-ba, dorsal peduncular nucleus-ba, anterior cortical amygdaloid nucleus-ba és a lateral olfactory tract nucleus-ba. A szaglókéregből az agy számos területe kap bemenetet, pl. a thalamus, limbikus rendszer, prefrontális kéreg...

Intrabulbáris szinaptikus kapcsolatok:

Glomerulusokban: Primer szaglórostok axon végződéseik serkentő (glutamáterg) bemenetet adnak a mitrál/ecsetsejtek primer dendritjeire és egyes periglomeruláris sejtek dendritjeire. A periglomeruláris sejtek gátló dendro-dendritikus szinapszist létesítenek a mitrál/ecsetsejtek primer dendritjeivel, és serkentő dendro-dendritikus bemenetet kapnak tőlük. A periglomeruláris sejtek gátló dendro-dendritikus szinapszist valamint axo-dendritikus szinapszist is adnak egymás dendritjeire. Az azonos glomerulusba vetítő mitrális sejtek szinkronizált aktivitásáért dendritikus elektromos szinapszisok felelősek.

External plexiform réteg: A mitrál/ecsetsejtek laterális (másodlagos, szekunder) dendritjei dendro-dendritikus reciprokális szinapszist létesítenek a szemcsesejtek dendritjeivel. A mitrál/ecsetsejtek serkentő, glutamáterg szinapszist adnak a szemcsesejtek dendritjeire, és gátló, GABAérg szinapszist kapnak tőlük.

Internal plexiform réteg: A mitrál/ecsetsejtek lokális kollaterálisai serkentő axo-dendritikus szinapszist adnak a szemcsesejtek és mély rövid-axonú sejtek dendritjeire.

3.4.4. A szaglópálya további állomásai

- szaglógumó → frontális lebemy (tudatos érzékelés)
- szaglógumó → hipotalamusz, amygdala (érzelmek a szaggal kapcsolatban)
- szaglógumó → hippocampusz (szag memória)

3.5 Hálózati jelenségek (ritmikus jelenségek, oszcillációk) és információ kódolás

3.5.1 LFP mérése:

- EEG, ECoG
- Szinaptikus és feszültség-függő áramok tér és időbeni változásának összessége → egy sejt vagy afferens populáció aktivitására utal
- Oszcilláció: mezőpotenciál ritmikus változása
 - kialakulásának feltétele, hogy egy bizonyos sejtcsoport aktivitása periodikus és egymással szinkron/összehangolt legyen.
- A mezőpotenciál oszcilláció önmagában semmiféle információt nem hordoz, csak azt jelzi, hogy egy bizonyos agyterületen a sejtek egy populációja szinkron és periodikus aktivitást mutat.
- mint egy órát (időbeni referencia váz) használhatjuk ahhoz, hogy egy sejt aktivitásának időbeniséget a többi sejt (populáció) aktivitásához viszonyítsuk

3.5.2 Agy térkép illetve agyi információ kódolás

- *Agytérkép*: az idegrendszer egy része, ahol az idegsejtek elrendeződése valamilyen arányban van a környezet valamilyen (fiziko-kémiai) paraméterével (pl. szaglógumó).
- *Topográfikus agytérkép*: olyan agytérkép, ahol az idegsejtek fizikai elhelyezkedése reprezentálja (jellemzi) a környezet egy bizonyos paraméterének szomszédsági viszonyait (pl. retina).
- *Kód*: jelek, szimbólumok, szabályok rendszere, melyek segítségével valamilyen információ továbbítható és eredeti alakjába visszanyerhető.
- Ha az agytérkép része a neuronális kódnak, az azt jelenti, hogy az információ kódolása és dekódolása szükségszerűen figyelembe veszi az idegsejtek térbeli pozícióját. Abban az esetben, ha az idegsejtek azonossága számít, és nem szükségszerűen a pozíciójuk, akkor „identity” vagy azonosság kódolásról beszélünk. (Amikor a fizikai elrendeződés része a kódnak: genetikai kód, DNS. Amikor a fizikai elrendeződés biztosan nem része a kódnak: állatok helyének kódolása hippokampális tér-sejtekkal.)

3.5.3 Összefoglalás

- Egy szaginger egy sejtben időben változó, komplex, stimulus-specifikus választ vált ki. Ez a mintázat próbáról próbára hasonló. Más stimulus más mintázatot vált ki ugyanazon sejtben, és azonos stimulusok más és más mintázatokat váltanak ki más és más sejtben. Azaz a szaginger által kiváltott aktivitás mintázat stimulus- és sejt-specifikus.
- A szaglórendszerben az információkódoláshoz ismerni kell az idegsejtek azonosságát, aktivitásuk időbeni mintázatát és egymáshoz viszonyított szinkronitását. Egyes vélemények szerint a szaglórendszerben az információkódolás egy sejtpopulációban (neuronal ensemble) dinamikus kifejlődő aktivitás mintázattal történik ('temporal' és 'identity' kód).

4. Neurogenesis (Madarász Emília)

4.1 Neurális őssejtek

- nincs olyan marker, ami egyedül megmondaná egy sejtről, hogy őssejt
- szimmetrikus mitózis: az összes utódsejt ugyanolyan
- asszimmetrikus mitózis: (őssejtek esetében)
 - egyik utódsejt ugyanolyan
 - másik utódsejt fenotípusában más lesz= progenitor sejt, azaz “bármilyen sejt lehet belőlük”
- Megkülönböztethetünk kétféle őssejtet:
 - 1. embrionális őssejt (haploid és diploid is lehet az utódsejt)
 - 2. szöveti őssejt (csak diploid utódsejt lehet)- a neurális őssejt ilyen
- Neurális őssejtekből különböző gliasejtek, és neuronok lesznek
- Felnőtt agyban is találhatóak neurális őssejtek
 - neurogén zónák:
 - Sub Ventricular Zone (SVZ), szaglógumó, hippocampusz (szemcsesek sejtek)

4.2 Neuruláció

Petesejt

- Belső sejtsomóból (ICM) az embrionális őssejtek kinyerhetőek
- 5. nap: korai hólyagsíra a sejt belseje elfolyósodik, ellaposodhat, pólus alakul ki
- 1 hétig a petevezetékben vándorol
- Beágyazódás: belső sejtsor a méhfal felé fordul
- 13. nap:
 - kialakul a feji és a farki vég, az anterior-posterior tengely
 - Homeotikus gének (HOX-gének) szabályozzák
 - végtagok, csápok kialakulása
- Testtengelyek kialakulása: AVE (anterior-visceral endoderma): fibroblaszt növekedési faktort fejez ki—> kialakul a mezoderma
- kialakul a neurális cső (mediolateral polarizáció dorsal-ventral polarizációvá válik)
- dorso-ventral tagozódás

- szegmentumok anatómiailag is elkülönülnek
 - pl. CNS szegmentált szerv
 - szegmentum határok sejtszegények: axon növekedést segítik

4.2.1 A Notch- Delta rendszer

- Össejt neurulációhoz vezető jeleket a szomszédos sejtektől kapják
 - osztódás, vagy differenciálódás—> N-D rendszer
- Notch receptor a Delta receptor ligandja
- különböző neurális össejt felszínén helyezkednek el
- két neurális össejt egymás mellett—> csak ekkor találkoznak
- ligand köt a receptorhoz—> kaszkád elindítása
- NICD (Notch Intracellular Domain) leválik a receptorról, és a sejtmagba vándorol, ahol gének átíródását indukálja (pl. Hes gén)—> differenciálódáshoz szükséges transzkripciós faktorok
- Neuronok vándorlása: CNS-nél radiális gliasejtek segítségével
- PNS-ben: velősánc (neural crest) sejtjei vándorolnak
- Növekedési kúp: amerre az aktin “kúp” letapad, arra folyamatosan membrán bővülés (axon, ill. dendritek)
 - legjobb letapadási felület: szomszéd nyúlvány felszíne—> kötegeket képeznek
- Nagy depolarizáló hullámok (GDP)
 - a fejlődő agy különböző helyein keletkeznek
 - meghatározott rost-kötegek mentén terjednek
 - a szinkron-aktív axonok szinapszis-képzését biztosítják
 - az alapvető vetítő pályarendszerek kialakításában nélkülözhetetlenek
- Programozott sejthalál

4.3 Idegsejt sajátosságok

Tagolt, nyúlványos szerkezet → igen nagy sejtfelület a térfogathoz képest

- speciális, nagy távolságokat áthidaló transzportfolyamatok
- lokális anyagtermelés és sejtmagtól távoli fehérjeszintézis
- igen sok adhéziós kapcsoló pont

(pre- és posztzinapszisok, asztroglia-neuron kapcsolatok, oligodendroglia tight junction)

Távoli sejtrészek közötti gyors információ-továbbításra specializált sejt

- axon – dendrit polaritás
- feszültségfüggő ioncsatornák és ion-pumpák: jellegzetes típusok, és elrendezés

Információ átadásra specializált szekretoros sejt

- többféle szekrétum
- többféle exocitotikus apparátus

Információ felvételre szakosodott (kémiai) receptor sejt

- specializált membrán-receptor áréak (posztzinapszis)

Az idegsejt-felszín specializált membrán-foltok mozaikja

Az idegsejt osztódásra képtelen, „vég-differenciált” fenotípus

A neuron elmozdulásra, (migrációra) képtelen sejt

- a nyúlvány-végek nőnek,
- kollaterális nyúlvány-ágak képződnek

4.4 Alkalmazásuk a gyógyításban

- IPSC (Induced Pluripotent Stem Cell): fibroblaszt in vitro módon visszaalakítható össejtté, majd elődifferenciálás, hogy ne legyen túl gyors az osztódás (mivel nincs G1 az össejtben)
- cél: betegségek (Alzheimer, Parkinson, Huntington) gyógyítása

A működő idegszövet kialakulása, fennmaradása sokszoros szelekciós folyamatok eredménye:

- Sejtkeletkezés: sokszoros feleslegből válogatódnak ki a túlélők
- Sejtvándorlás: megengedő, vonzó és taszító jelzések tovább „válogatják” a sejteket
- A működő szövet jelzései – kibocsátott jelmolekulák és közvetlen sejt-sejt kapcsolatok – tartják életben és működtetik a sejteket

A környezet szelektál !

A kifejlett, érett központi idegszövet csak meghatározott régiókban (pl. Hyppocampus g. dentatus granulasejt-rétegében, bulbus olfactorius-ban) biztosít túlélési, fejlődési lehetőségeket a saját, vagy kívülről bevitt össejtek és fejlődő neuron-hálózatok számára.

Még nem ismerjük kellően azokat a környezeti feltételeket, amelyek az agyszövetben a megfelelő idegsejt-fenotípusok és azok élettanilag jól működő hálózatainak kialakulásához kellenek.

Idegi vagy egyéb össejtek idegi sejtpótlásra (ma még) nem alkalmasak

Használhatók azonban:

In vitro

- gyógyszer-tesztelésre;
- iPSC eredetű idegsejtek egyéni gyógyszer-reakciók vizsgálatára is
- neuron-hálózatok kialakulásának, neuron-maturáció folyamatainak kutatására
- nyúlvány-regeneráció feltételeinek vizsgálatára
- intracerebrális implantátumok felszínének optimalizálására

In vivo

- lokális gyulladásos folyamatok csendesítésére, a belső regenerációs folyamatok serkentésére.

5. Brain Machine Interface (Káli Szabolcs)

- Direkt kommunikáció agy és gép között
- neurális kód real time kinyerés, vagy bejuttatása céljából
- cél: lebénult embereknél: szokásos pályák megkerülése—> robot kar
érzékszervek nem megfelelő működése—> az agy direkt stimulálása
- neurális kód összetett és variábilis, fontos a ráta és a fáziskódolás (APk száma, egymáshoz, külső jelhez viszonyított tüzelése)
- Agyi plaszticitás

5.1 Eszközök

1. Nem Invazív

- EEG, MEG
- felszíni elektródák segítségével agyi aktivitás mérése, 3 cm
- idegsejtektől nagyon messze, rossz térbeli felbontás
- sok idegsejt átlagát méri

2. Invazív

- ECoG: koponyán belül, agyfelszínen
 - jobb térbeli felbontás, de így is milliós nagyságrendű neuron aktivitás, 0,5 cm
- LFP= mezőpotenciál
 - neuronok extracelluláris térben mért potenciálja
 - bemenetet mér (membrán áramok)
 - 1 mm
- MUA
 - transzmembrán áramok lokális összege
 - kimenet- tüzelés mérése
- Single Unit Action Potential
 - 0.2 mm

Implantált elektródák: acél, wolfram szálak (legegyszerűbbek), szilícium alapú, polyamid elektróda

5.2 Stimuláció- Információ bevitele az agyba

1. Nem invazív mód

- nemspecifikus, az agy nagy részét érinti
- pl. mágneses stimuláció koponyán keresztül
 - elektromos áram gerjesztésére, neurológiai és pszichológiai betegségek kezelésére
 - információ bevitelre nem alkalmas

2. Invazív mód

- szelktívebb: reaktíve kevés számú neuronra hat
- krónikusan implantált elektródák

5.3 Results to date

5.3.1 Információ feldolgozás

- melyik mozgásra leginkább aktív a neuron —> tüzelési ráta mérése mozgáskor
 - ráta- irány arányossága
- vektor hossza: mennyire aktív
- eredő vektor: mozgás iránya
- ha minden neuron aktív —> populációs vektor
- embereknél: EEG használata, változások felhasználása mozgásra (kurzor...)

5.3.2 Eszközök

1. Robotkar irányítása

- motoros cortexből elvezetés, itt populációs kód- populációs vektor

2. Hallócsiga implant

- cochleához vezető út sérült, de az agyab vezetők épek—> mikrofonnal felvétel—> különböző frekvenciatartományokra bontás—> különböző idegrostokat ingerlik a különböző frekvenciák
- emberi beszéd: redundáns salgoritmus az agyban, könnyen érthető

3. Retinális implantok

- szubretinális (fotoreceptorok sérülnek —> helyükre fotodiódák)
- epi-retinális (kamera—> konvertálás —> ganglion sejtek ingerlése elektródával)

4. Parkinson kór (kül. agyterületek háttéraktivitását befolyásoljuk)

5. Epilepsziás rohamok enyhítése, megszüntetése

6. EEG komponensek iránya tanulható —> igen/ nem jel kiadása

5.4 Problémák

Control of devices based on neural recordings is closer to the solution, but there are problems with

- Long-lasting stability (tissue changes, e.g., scars change conductivity, dislocation, equipment failure)
- Direct muscle stimulation
- Brain plasticity, and its limits

Problems with direct brain stimulation:

- There is no selective technique, especially at population level
- But, sometimes even one neuron counts (whisker movement in rats can be evoked by stimulating a single motor neuron)

6. Motoros kontroll (Kalló Imre)

- A mozgás a túlélést biztosítja, már a növények szintjén is megjelenik
- passzív mozgás: magok szóródása
- aktív mozgás:
 - egyén védelme (fight or flight), táplálékkeresés
 - faj: reprodukció —> partnerkeresés, közösség védelme
 - biodiverzitás: fajgazdagság megőrzése
- minél komplexebb egy mozgásforma, annál komplexebb a hozzátartozó idegrendszer is, ez fordítva is igaz —> ennek egyik legfontosabb feltétele a tanulás folyamata, ezt a mozgás megtervezése követi végül a gondolatokig juthatunk
- Mozgás lehet:
 - akaratunktól független: reflex, programozott mozgásminta pl. tüsszentés
 - ritmikus mozgás: evés
 - akaratlagos

6.1 A mozgás sebessége és ereje

Meghatározó szerep:

- mennyire fejlett az idegrendszer (filogenetikai, ontogenetikai)
- a váz-, és izomrendszer biomechanikus tulajdonságaitól

6.2 Biomechanikai rendszer

- 206 csont, 6-8000 izom
- izom: két csont között hidal át, inakkal tapad a forgópontokhoz közel
- izomrostokból épül fel, benne az izomrostocskák kötegekbe rendeződnek (mikrofilamentumok)
- kontrakció lehet izometriás (nem változik az izomhossz, helyben tartás), vagy izotóniás (izom hossza változik)
- szarkoplazmatikus retikulum sok Ca^{2+} -t tartalmaz, ez kell az izomrost depolarizációjához=kontrakció
- nyugalmi potenciál: -90 mV
- kontrakció: -50 mV
- max: -10 mV
- 1 motoneuron több izomrostot is beidegez
 - minél finomabb a mozgás, annál kevesebbez
 - két fajtája van:

	Alpha/ alsó motoros neuron	Felső motoros neuron
Bemenet	interneuronok	
Kimenet	izomrost (izomrost+alpha= motoros egység)	alphakat befolyásolja a mikrohálózaton keresztül
Magjai	gerincvelő ventrális szarvában	agytörzs, agykéreg

6.2.1 Izomrostok

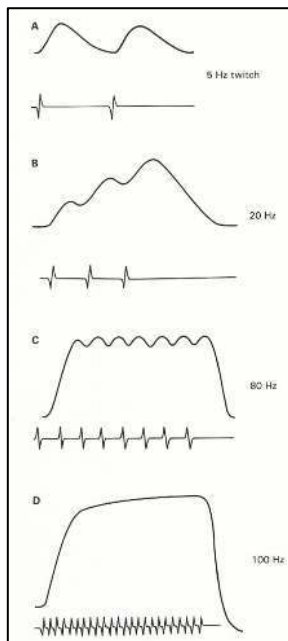
- egy motoneuronhoz mindig azonos típusú izomrost kapcsolódik, egy idegköteget több féle rost épít fel
- ATP termelés aerob és anerob módon történhet
- Izomrost típusok:
 - Lassan összehúzódó, nem fárad el
 - Gyorsan összehúzódó, fáradékony (anaerob)
 - Gyorsan összehúzódó, kevésbé fárad el (aerob, nagyobb mennyiségű ATP előállításra képes)

6.3 Összehúzódás

Kontrakció: impulzus motoneuronon át $\rightarrow$ Ca^{2+} $\rightarrow$ izomrángás

Kétféle módon történhet:

- egyszeri impulzus $\rightarrow$ rángásszerű
- Nő a stimuláció $\rightarrow$ egyes izomrángások elkülöníthetők (20Hz)
- Nő a serkentés $\rightarrow$ elkülöníthető rángás, de nem lesz erősebb (80 Hz)
- 100 Hz: Tetániás rángás, ekkor már nem képes rángással reagálni
- ok: minél nagyobb Hz, annál több Ca^{2+} $\rightarrow$ nem tud visszajönni a szarkoplazmatikus retikulumba, és nem képes rángásra
- kisebb erő kifejtésre alkalmas rostok aszinkron módon kapcsolódnak be, ezért nem látunk rángatózást
- Frekvencia növelése $\rightarrow$ gyorsabb összehúzdás
- AP sűrűsödés/kimaradás $\rightarrow$ erősödés/gyengülés



Single MU- Twitch

Contractile force is maintained by Summation

Incomplete tetanus

Tetanus

6.4 Gerincvelő (és agytörzs) mikrohálózatai

- alpha-motoros neuronok és interneuronok (local circuit neuron)
- Szenzorok:
 - Golgi ínszerv: túl nagy kontrakció esetén legátolja a motoneuronokat gerincvelői szinten, és így nem szakad el az izom
 - gamma-motoros neuron + izomorsó: összehúzottság mértéke

6.5 Emberi testtartás

Két komponens:

1. Fázikus
 - törzsi izmok és végtagok alternáló kapcsolatai
 - Központi minta generátor (CPG) állítja elő
 - periódikus output, periodikus input nélkül
 - ritmus: endogén oszcilláló neuron
 - nem oszcilláló neuronhálózat aktivitása
2. Tónusos
 - testtartást kapcsolja össze a segítő izmokkal
 - születésor fejletlen
 - az izom-csontrendszer, érző motoros hálózat, magas agyi kzp, le/felszálló érző pályák fejlődése kell hozzá

Testtartás és egyensúly szabályozása

1. Szenzoros- proprioceptív bemenet
2. Veszitbuláris bemenet
3. Vizuális bemenet

Medial postural system dolgozza fel őket, a motoros választ a gerincvelőnek továbbítja.

6.5.1 Agytörzsi magvak

- α -motoros neuronok közvetett kérgi szabályozása

1. Veszitbuláris komplex:

- bemenet: félkörívjáratok a fülben, kisagy
- kimenet: tr. vestibulospinalis (fej pozíciója), vestibulo-ocular reflex – szem mozgása gyors feedback módon működő egyensúlyozás

2. Retikuláris információ:

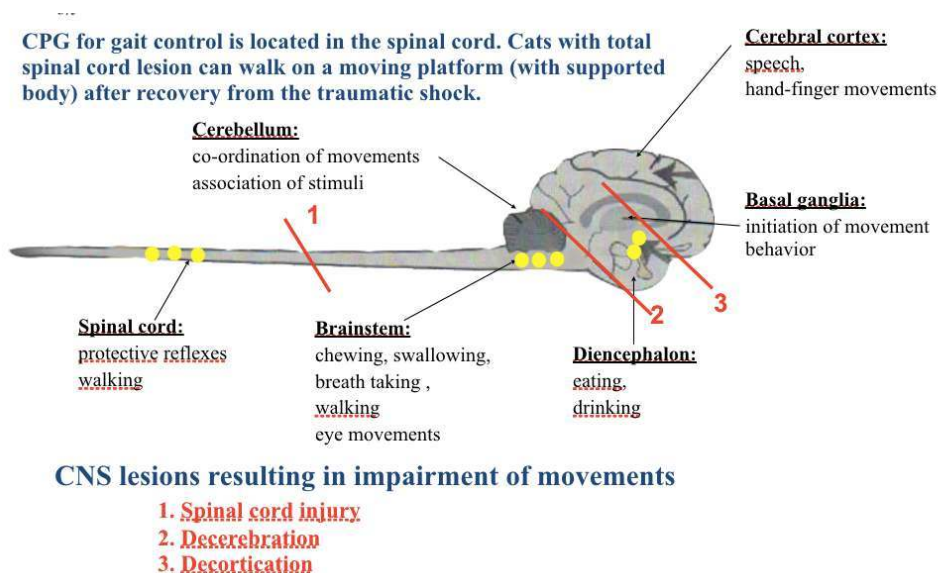
- sok mindenért felel
- lábak és a törzs helyzete (tr. reticulospinalis) feed-forward módon működő előretervezett stabilizáló mechanizmus

3. Superior colliculus:

- nyak izmai, szakkádikus szemmozgás (tr. tectospinalis)
- az eddig említett pályák az interneuronokon végződnek, majd azok kapcsolódnak az α - motoros neuronokhoz
- Az egyensúly megtartásához szükséges a folyamatos szenzoros bemenet (vesztibuláris rendszer, poszturális rendszer (kisagy), vizuális rendszer)

Korrekciók típusai:

- Feed- back korrekció: ha nem számítunk testtartásbeli zavarásra
- Feed forward korrekció: ha számítunk rá



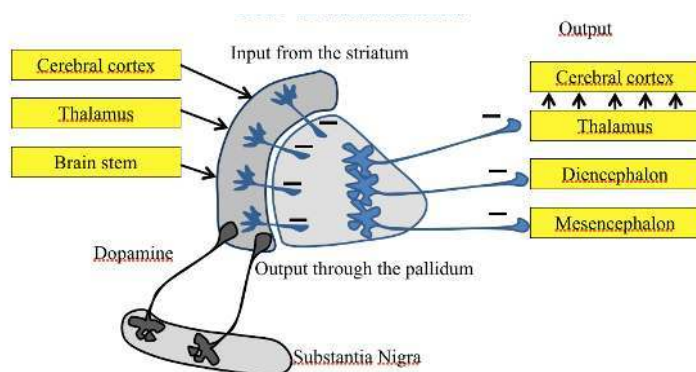
6.6 CNS léziók

6.5 Alacsonyabb rendű élőlények

- Angyalhal: 2 db neuron reciprok összekötése (fél-központ oszcillátor)
- Homár: CPG neuromodulálható (bemenettől függően emésztés vagy hányás)
- Pióca: trigger neuron (szenzoros input—> PG), gating neuron
- Orsóhal: E-I (excitatory inhibitory network)
 - jobb és bal oldala között gátló reciprok összeköttetés—> két oldal szinkronizációja

6.6 Mozgás indítása

- Emlősök CPG-jét az interneuronok modulálják
 - magasabb irányító rendszer, perifériás jelek hatása (pl bőrről)
- Mozgás elindítása: basal ganglia hátolja az összes mozgató központot, putamen- beli interneuron serkenti (diszinhibíció)- dopaminerg sejtek meghatározóak az érzékenységekben
- nagy leszálló pályákon interneuronok végződnek



6.7 Elsődleges motoros és premotoros kéreg

	Elsődleges motoros kéreg	Premotoros kéreg
Bemenet	szenzorok, törzsdúcok, kisagy	
Kimenet	agytörzs	agytörzs
Kapcsolatai	alsóbb motoros neuronokat közvetlenül, és közvetve is, agytörzsen keresztül befolyásolja	gyengébb kapcsolat az alpha-motoros neuronokkal
		mozgás szándékát kódolják, neuronok előbb sülnek ki

- Mirror motor neuronok: Premotoros kéregben
 - akkor is tüzelnek, ha más csinálja ugyanazt a mozgást, amit mi akarunk

7. Idegsebészet (Dr. Erőss Lóránd)

- Konzervatív módon nem, vagy sebészinél rosszabb eredménnyel kezelhető betegek minimálisan invazív kezelése
- Cél: életminőség javítás, állapotromlás megelőzése, hasznos túlélés, fájdalomcsillapítás
- Az idegsebész terápiás döntéseit befolyásoló tényezők:
 - A beteg preoperatív klinikai státusa
 - A modern képalkotás adta morfológiai adatok (preoperatív, intraoperatív)
 - Funkcionális képalkotó eljárások adatai (preoperatív)
 - Elektrofiziológiai adatok (preoperatív, intraoperatív)

7. 1 Idegsebészet fajtái

- Neurotraumatológia (CNS sérüléseinek kezelése)
- Gyermekidegsebészet
- Vascularis idegsebészet (agyi erek sebészete)
- Gerincsebészet(gerinc biomechanikájának helyreállítása)
- Funkcionális idegsebészet (epilepszia, mozgászavarok műtéti kezelése, neuromoduláció)
- Neuro-onkológia (daganatok kezelése)

7.2 Technikák

1. mikroidegsebészet
 - agyvízterekből leengedik az agyvizet, helyet engedve a műszereknek, így hozzáférnek a sérülésekhez
2. endoszkópos idegsebészet
 - elsősorban az agykamrákban, egy nagyon kicsi lyukon keresztül mélyre juthatunk jó megvilágítás mellett, de időigényesebb
3. stereotaxiás idegsebészet
 - Az intracraniális térben, a tér három koordinátája mentén pontosan meghatározott lokalizációjú normális vagy kóros agyi struktúra elérése
 - Alkalmazási területei:
 - Parkinson kór és egyéb mozgászavarok

- 1 Epilepszia sebészi kezelése
- 1 Fájdalom sebészi kezelése
- 1 Tályogok, intracerebrális haematomák, cysták, tumorok kezelése
- 1 Izotop (Yttrium 90) beültetés tumorba

4. neuronavigáció, robotasszisztált mikrosebészet

- virtuális térben tudunk mozogni, nagyon pontosan, kamerák segítségével a beteg rögzített fejét és az MR/CT képeket lehet fúzionálni, különböző markerek segítségével

5. sugárszebészet

- sok apró forrásból sugározzuk célzottan a daganatos területet
- kollimátorokon keresztül fókuszáltan jutnak be a sugarak (gamma kés) —> fájdalomcsillapítás, tumornövekedés megállítása, vértörzsképződmény kezelése, lineáris accelerator (béta sugár)

6. robot assisted surgery

- elsősorban a funk. idegsebészetben használják
- adott koordinátákra ráállva a robot segítségével bejuttathatók pl elektródák az agyba
- pl epilepszia sebészetben nagyban lerövidíti a műtét időt (~20 óra helyett ~2óra)

7. endovaszkuláris idegsebészet

- éren belül, ereken keresztül dolgozunk, katéterek segítségével (pl aneurizma - érfalgyengesség)

7.3 Műtét alatti képalkotás

- MR kompatibilis műtők (eszközök nem mágnesezhetők) de ez drága volt, közös MR az ambuláns oldallal, ha kell a műtőből steril zsákban sínek mentén áttolható a beteg
- MR tractográfia —> pályák vizsgálata (milyen pályákat merre tol a daganat —> így kikerülhetők az épp pályák műtétek során)

7.4 Parkinson kór műtéti kezelése

- Ablatív sebészi technikák
- Stimulációs technikák
- Transplantációs technikák
- elektróda bejuttatása, ingerlés

7.5 Az epilepszia műtéti kezelése

- Cél: a beteg psychosociális státusának javítása, a rohamok megszüntetésével, a rohamok számának csökkentésével vagy a roham semiologia megváltoztatásával.
1. preoperatív fázis: a rohameredet hipotézis felállítása. Ha bizonytalan, elektródával feltérképezik. EEG, MRI, SPECT, PET

2. invazív preoperatív vizsgálatok: semi-invazív és invazív(elektrodák), amygdala teszt (domináns féltek, beszéd, memória). Műtét? Milyen műtét?
3. Műtéti terv: a primer epileptogén zóna és/vagy korai rohamterjedésben részt vevő területek, a szekunder relé állomások eltávolítása.
4. Intraoperatív elektrofiziológia: ECoG, SSEP, elektromos kortikális stimuláció (epileptogén zóna, beszéd, memória, motor cortex mapping)
5. Standard resectio: féloldali halántéklebeny epilepszia esetén az első pár cm-t kiveszik
6. Morell-féle subpialis transektio: ha az epilepsziás régiót nem lehet eltávolítani, bemetszik az agykérget
7. Alternatív technika: se műtét, se gyógyszer, hanem vagus stimulációja (50 Hz vagy 1-2 Hz), a thalamus CM magjának stimulációja, kisagyi stimuláció (76% javulás, 27% rohammentes), open/closed loop technikák (rohamdetektáló program a stimulátorban, pl. kortikális stimuláció >100 Hz)

7.6 Neuromoduláció

- valamilyen stimulus hatására megváltozik bizonyos régiók működése, ilyenkor nem lehet megállapítani a betegség konkrét centrumát
- reverzibilis funkcionális változás
- fájdalom és tünetek kezelésére
- Két fajtája:
 - elektróda → stimuláció
 - gyógyszeres a CSF-ba
 1. Motor cortex stimuláció (MCS): sérülés utáni állandó égő neuropátiás fájdalom esetén
 2. Mélyagyi stimuláció (DBS): kiváltó célpontok a thalamus, a lemniscus medialis, a capsula interna, kevésbé jó eredmények
 3. Gerincvelő stimuláció (SCS): failed back surgery syndrome, stb esetén (kórok igazolt, minden más eredménytelen volt, nincs pszichiátriai kórkép)
 4. Perifériás ideg stimuláció: pl. perifériális idegsérülés esetén
 5. spaszticitás → gerincvelő, vagy az agy sérülésekor alakul ki, egy fajta tónus fokozódás jöhet létre → kezelése gyógyszeresen szájon át, vagy speciális pumpákkal az agyvíz téren keresztül (telemetrikusan programozható pumpák)

7.8 Aneurizma

- gyenge érfal
- sebészet: 10%-ban azonnali halál
- Klippel lefogják az aneurizma nyakát vagy bypasst varrnak, az eret elzárják vagy spirál.
- Rizikó faktorok: dohányzás, fogamzásgátlók tartós szedése, alkohol stb.
- Tünetek: warning headache, hirtelen ütésszerű tarkótáji fejfájás, nyaki fájdalom, fény- és zajkerülés

Placebo: saját ópiátok szabadulnak fel

8. Hippocampus (Dr. Freund Tamás)

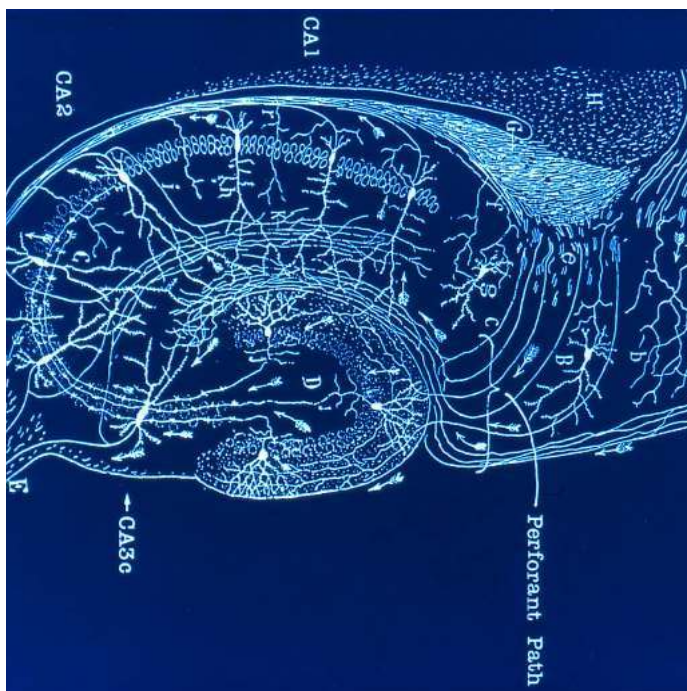
- egy ősi archicorticalis terület, amely reciprok kapcsolatban áll szinte valamennyi érző és asszociációs kéregterülettel az entorhinális és perirhinális kérgen keresztül
- A hippocampus egy memória struktúra (H.M. esete), főleg az epizódikus memóriában van szerepe

8.1 Cognitive map

- térbeli tájékozódás
- A hippocampus idegsejtjeinek többsége térmező-szelektivitással rendelkezik (placefield), az egyes idegsejtek tüzelési frekvenciájukat sokszorosára növelik, amint az állat belép az általuk „kódolt” területre.
- A térérzékeny sejtek (place cells) segítségével a hippocampus felépít egy belső kognitív térképet az állatot körülvevő térről, környezetről.

8.2 A hippocampus anatómiája

8.2.1 A hippocampus fő régiói és pályái



Fő serkentő bemenet: az entorhinális kéreg 2-3 rétege:
perforáns pálya

Kimenet: enthorinális kéreg mély rétegei

Triszinaptikus hurok:

enthorinális kéreg → gyrus dentatus (GD)

GD szemcsesejt → CA3 piramissejt

CA3 piramissejt → CA1 piramissejt

(Schaffer kollaterális)

CA1 piramissejt → enthorinális kéreg

8.2.2 Helyi rekurrens kapcsolatok

- A GD szemcsesejtjeinek axonja (=moharostok)
 - helyi kollaterálisokkal rendelkeznek
 - interneuronokat és mohasejteket innerválnak
 - szemcsesejtek egymást nem idegzik be!!!
- A mohasejtek a GD asszociációs sejtjei,
 - szemcsesejtek dendritjeit idegzi be
- A CA3 piramissejtek egymással kiterjedten kapcsolódnak gazdag rekurrens kollaterális-hálózatukon keresztül.
- A CA1 piramissejtek egymást nem innerválják, helyi axonjuk a str. oriens-ben maradva feed-back interneuronokon végződnek.

8.2.3 A hippocampus fő sejtípusai

1. Principális sejtek (serkentők):

- az idegsejtek 90%-a
- az Ammon szarv piramissejtjei
- a gyrus dentatus szemcsesejtjei
- mohasejtek (a gyrus dentatus asszociációs idegsejtjei)

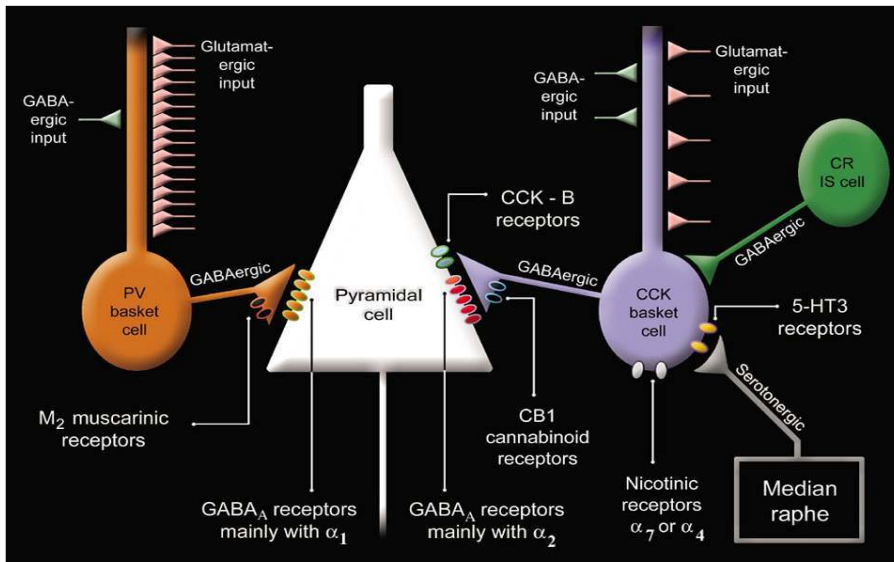
	Piramis és szemcsesejtek
Típus	serkentő
Transzmitter	glutamát
Bemenet	dendritfájuk 15-20 ezer serkentő szinapszist kap, többségben más piramissejtektől
Kimenet	CA3 PS 40- 60 ezer másik PS-t ingerel CA1-ben, és CA3-ban
Végződés	random módon huzalozott hálózat CA1 PS: gyenge kollaterálisok, gátló sejteken végződnek

- Gátló interneuronok (10%): ingerületátvivő anyaguk a gamma-aminovajsav (GABA)

Két típusa van:

2. A perisomatic gátló sejtek

- Sejttestet idegzik be—> kisülést befolyásolják, szinkronizációért felelnek
- Típusai:
 - kosársejtek
 - axo-axonikus (v. kandelláber) sejtek
 - szelektíven idegzik be a piramis sejtek axon iniciális szegmentumát, ahol az akciós potenciálok keletkeznek
 - Több mint 1000 sejtet tartanak gátlás alatt. Mikor abbamarad a gátlás, egyszerre sülnek ki az eddig legátolt sejtek (polip hasonlat)



- A perisomatic gátlás fő funkciója piramis sejtek nagy populációinak szinkronizációja
- A preszinaptikus axon és a posztzinaptikus idegsejt együttes kisülése a kiváltott serkentő szinaptikus potenciál nagyságának tartós növekedését eredményezi:
- Hosszú idejű potenciáció, azaz Long Term Potentiation (LTP), a memória sejt szintű mechanizmusa.

3. Dendritikus gátló sejtek

- entorhinális bemenet kontrolljára specializálódott
- bemenet plaszticitását szabályozzák, Ca-spike-ot szedik le
- Megakadályozza a feszültségfüggő kalcium csatornák nyílását és az NMDA receptorok aktivációját
- A dendritikus gátlósejtek 0,5-2 mV-os IPSP-eket indukál a piramis sejtekben, 3-18 szinapszison át, melyek a distalis dendritfán helyezkednek el.

8.3 Gátlás vezérlése

- Feed forward gátlás (dendritikus gátló sejtek) —> két fő gátlás egyike —> bemenet az enth kéregből —> ha a serkentés nagyon erős akkor aktiválja a gátlósejtet is és így azon keresztül gátolja az erős impulzust
- Feed back —> az általa kisütött idegsejtek aktivitásának függvényében fogja a gátló sejtet befolyásolni a serkentést

A dendritikus gátlás szabályozza a serkentő bemenetek hatékonyságát és plaszticitását.

Megakadályozza a feszültségfüggő Ca-csatornák nyílását és az NMDA receptorok aktivációját.

A kosársejt nagy amplitúdójú (2-3 mV) IPSP-t indukálnak a target piramissejtekben, átlagosan 2-8 axonterminálison keresztül, melyek a sejttesten és proximális dendriteken végződnek.

Az NMDA típusú glutamát receptorok ligand ÉS feszültség-függők. Nyitott állapotban a kalcium ionokat IS átengedik. A piramissejtek kisüléseinek precíz szinkronizációja az NMDA receptor-közvetítette szinaptikus potenciáció (LTP) kiváltásához elengedhetetlen, mivel a Mg^{2+} blokk kilökődése a csatornából a visszaterjedő akciós potenciál révén így hangolódik össze a preszinaptikus transzmitter ürüléssel.

- Miért kell két kosársejt típus (PV illetve CCK tartalmú) az oszcillációkhoz? (gamma hullám)
- Rigid, nem-plasztikus óramű (PV).
- Finom hangolás (CCK), az érzelmi és motivációs információ-tartalmú kéregalatti pályák hatásának közvetítése.

Theta aktivitás alatt 4-5 AP-jű sorozatokat tüzelnek.

- Szerotonerg pálya: fokozza a periszomatikus gátlást, gyengíti a dendritikus gátlást, elősegíti a potencírozódást.
- Kolinerg pálya: ellentétes hatású.
-

Az agykéreg legalább kétféle funkcionális állapotban létezhet: kolinerg aktivált (egyszerű relé mag) és szerotonin aktivált (emlékező struktúra) állapotban. A két állapot közötti átkapcsolásért a belső világunk információt szállító kéreg alatti pályák felelősek, a dendritikus és perisomaticus gátlás differenciált modulációján keresztül.

8.3.1 Septális pacemaker sejtek

A kosársejteket is szinkronizálni kell: septális pacemaker sejtek (GABAerg, szelektív indegzik be az interneuronokat) —> GABA-GABA kapcsolat: diszinhibíció. A septális pacemaker sejteknek van egy folyamatosan nyitva lévő csatornájuk. Endogén áram: önmagát hozza ingerületbe, a HC visszavetít a septumba is.

8.3.2 GABA-GABAerg diszinhibíció

- A HC teljes szinkronizációja: a gátlást szinkronizálni és időzíteni kell. Az eredmény az agyhullámok keletkezése. A septum stimulációja növeli a HC sejtjeinek serkenthetőségét. A hatás nem kolinerg, a gátlás csökkentésére vezethető vissza.
- Fázis elöretolódás: Minél jobban potencírozódott a szinapszis, annál inkább elöretolódik a kisülése a theta fázishoz képest. (place sejteknél minél közelebb van az állat a helymező közepéhez, annál előrébb tolódik a place sejt kisülése a thetához képest)
- Septum és HC:
 - Septohippocampalis axon típusok:
 - GABAerg: vastag, szelektíven idegzi be a GABAerg interneuronokat.
 - kolinerg
 - Septális ingerlés a HC interneuronjaiban monoszinaptikus IPSP-t vált ki, míg a piramissejteken csak enyhe depolarizációt. A tüzelésre készített interneuron septális ingerlés alatt elhallgat.
- Feed back dendritikus gátló sejt: Megakadályozzák a szinaptikus potenciációt a zaj fázisban, és megengedik a szignál-transzmissziós fázisban. A CA1-3 régiókban is megtalálhatóak, az entorhinális pályával átfedésben végződnek. Markerük: somatostatin.

Feed back gátlás aktiválódásának a theta csúcsi fázisaiban a legnagyobb a valószínűsége. A gátlás egyszerre érkezik a distalis dendritfára a visszaterjedő AP-vel, és képes megvétózni az éppen érkező serkentő bemenet potenciációját.

A theta völgyi fázisában az éppen specifikus szignált továbbító place sejtek képesek kisülni. Ezek kevesen vannak ahhoz, hogy aktiválják a feed back gátlást. Így ha AP-jük egybe esik egy rajtuk végződő serkentő afferens kisülésével, akkor az potencírozódni fog. Nincs dendritikus gátlás, ami megakadályozza.

- Az agykérgi gátló sejteket szelektíven beidegző agyi központok közös tulajdonságai:
 - néhány 10 000 sejtből állnak, mégis rendkívül hatékonyan befolyásolják a több milliárd idegsejtet tartalmazó teljes agykéreg működését

- érzelmekről, motivációkról, általános élettani állapotunkról szállítanak impulzusokat
- érzelmeink, motivációink, kulturális örökségünk együttesen belső világunkat jelentik

8. 4 Belső világ:

- általános aktiváló rendszer, alvás-ébrenlét fázisait szabályozza
- szelektív figyelmet biztosítja, az agyi hullámtevékenységet az adott agykéreg területre fókuszálja
- elősegíti a többféle érzékszervi modalitás közötti asszociációt a tudatos érzékelés és előhívás során (koherens oszcilláció)
- impulzusait társítja a külső környezeti információ csomagokkal az elraktározás során [?]
emléknyomok tartósabbak, könnyebben előhívhatók
- kreativitás kulcsa: egyedi, különleges belső világ
- belső világ idegpályáinak kóros működése: hangulatbetegségek

8.5 EEG elvezetés a Hippocampusról

1. γ -hullám: (40-60 Hz) ó rajel (magasabb rendű kognitív funkciók, szelektív figyelem)
2. θ -hullám: (8-12 Hz) zajszűrés
3. Éles-hullámok: θ -hiányában, memória konszolidáció

Buzsáki féle kétfázisú memória modell:

- θ -alatt exploráció (ébrenlét alatt adatgyűjtés)
- Éleshullámok alatt konszolidáció (alvás alatti bevésoédés)

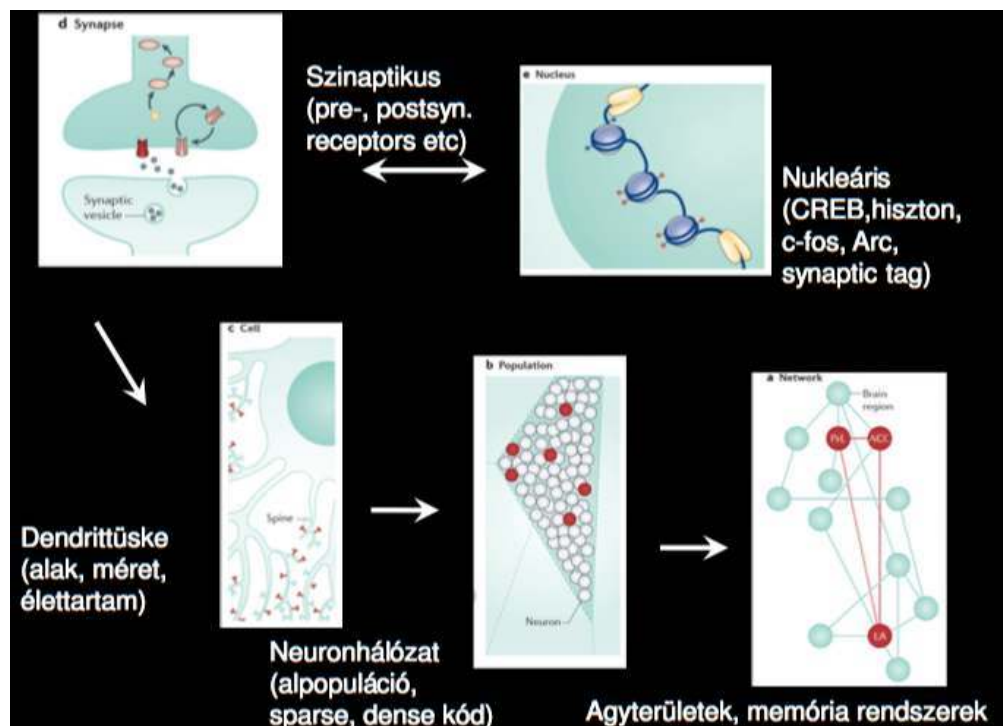
9. Memórianyomok az agykéregben (Acsádi László)

9.1 A memórianyom (engram), tulajdonságai és tanulmányozásának lehetőségei

9.1.1. Engram:

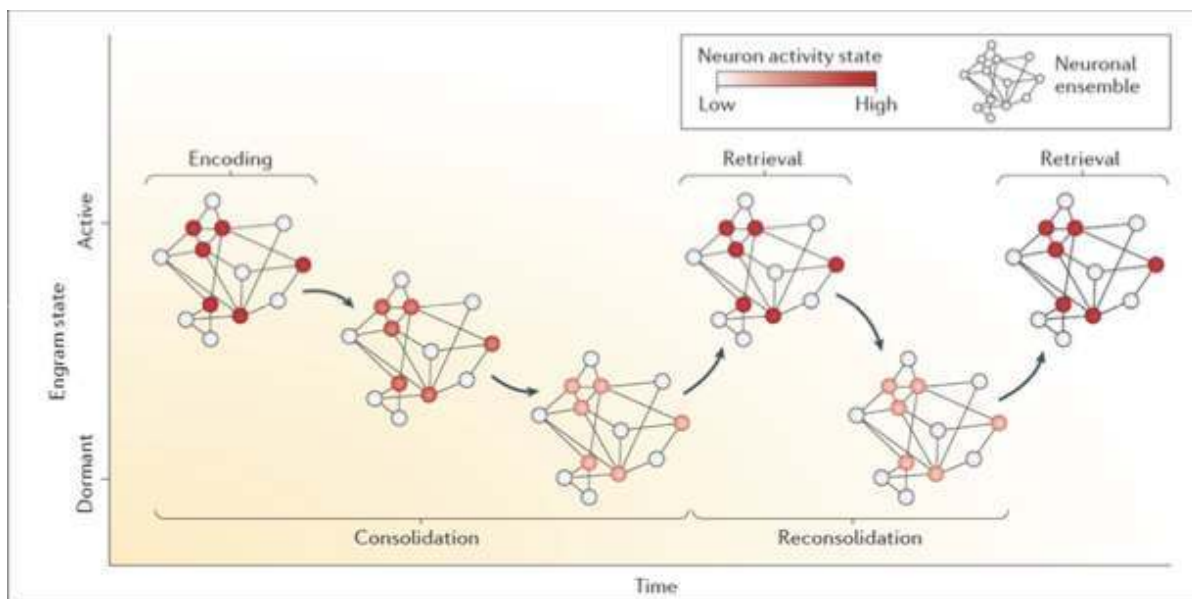
1. perzisztens változás az agyban, specifikus esemény következménye
2. tartalma kötődik a kódoláskor felfogott információhoz, megjósolja, hogy mit lehet majd előhívni a felidézéskor (szelektálja a nem fontosakat)
3. képes az ekfórásra=megfelelő előhívó kulcsok hatására képes megváltoztatni a viselkedését (kikerülöm majd kövire a kutyát)
4. engram alvó állapotban van bevéssődés és előhívás között

9.1.2 Az engram szerveződési szintjei



- Szinapszis: erősödés, vagy gyengülés
- Idegsejt: Celluláris szint
 - dendrittüskék megváltoznak (dinamikus struktúrák) tanulás hatására
- Neuronhálózat
 - nem mindenki tanul egyszerre
 - kódolják az új szituációt x-en
 - egy idegsejt több kombinációban mással több félét kódolhat
 - egy idegrendszeri terület aktivitása
- Agyterületek
 - több terület—> memóriarendszer

9.1.3 Az engram életciklusa



- Neuronhálózat: bevésés során aktív
- Konszolidáció: alvó állapotba kerül
- Tartós megőrzés
- Ugyanabban a szituációban újra “összeállnak”
- Engram előhívása: proteinfüggő rekonszolidáció—> plasztikusabb, kissé változik
- PTSD, pánikbetegség, szorongás: engram rossz tárolása
- ha újra előhívjuk az engramot, akkor tudjuk befolyásolni

9.1.4 Az engram élete félelmi memória során

- Egér dobozban, áramütést szenved—> kivesszük —> visszaradjuk—> freezing, félelem
- cortex, DG, amygdala: kódolásban játszik szerepet
- előhívásra újra aktívak ezek a területek

9.1.5 Az engram kimutatása

- hogy mutatunk ki latens memórianyomot?
- HC-s helysejtek
- lineáris pallón fut az egér—> helysejtek egymás után aktivitásba—> aktivitás szekvencia
- elalszik —> alvás során IS ugyanebben a szekvenciában előfordul
- replay 24 óráig

9.1.5 Az engram visszajátszás (replay) és a memória konszolidáció

1. spontán, szenzoros ingerek hiányában is aktiválódik
2. reaktiválódás mértéke összefügg a memória kialakulásának mértékével
3. reaktiválódás megakadályozása károsítja a kialakuló memórianyomot
4. kódoláslkor jelenlévő szenzoros ingerek később is előhívhatják az engramot

9.1.6 Az engram “elalszik”

Hogyan vizsgáljuk, igazoljuk létét az alvó engramnak? (spontán kimutatható reaktiváció csak 24 óráig)

Az engram sejtek megjelölése

Aktivitás függő neuronális jelölés:

immediate early genes – c-fos, Arc, zinc finger 268

olyan markerekhez kötve, amely permanensen kimutatható

- fény által aktiválható(optogenetika): GFP, LacZ, Channelrhodopsin!!! Halorhodopsin

Hogyan jelöljük csak az engram kialakításában részt vevő sejtpopulációt?

c-gos ne jelölődjön folyamatosan, csak adott időablakban

Tet Tag –

- 1) tetracyclin transactivator protein (tTA) – tetraciklin jelenlétében nem köt a tetraciklin response elementhez (TRE) ami szabályozza az immediate early gén átírást.
- 2) Tetracyclin elvonásakor a tTA, beköt és az gén egy időablakban aktiválhatóvá válik

TRAP

tamoxifen indukált Cre recombinase, tamoxifen adagoláskor teszi lehetővé az átírást

- 3) betesszük A kontextusba → gátoljuk az emlényt → nem ilyed meg

9.1.7. Az engram kialakításában résztvevő szinapszisok/dendritüskék szelektív megjelölése

- plasztikus változás a dendritüskékben → csak ebben van fehérje átírás
- csak azok a tüskék befolyásolják, amelyek plasztikusan változtak
- tüske citoskeleton lebontása → meghal: PaRac ebbe a tüskébe → optogenetika → csak a plasztikus tüskék eltűntek, mert meghaltak
- → szelektíven el tudjuk tüntetni a tanuló tüskéket

Hatás:

- forgódobozon mászás: milyen ügyibügyi az egér
- 1. kontroll: tanul, egyre ügyesebb, motoros memória több napig fejlesztve
- 2. PaRec rendszer aktiválása: teljesítmény lezuhan
 - 4. napon csináljuk: teljesítmény nem romlik
- → tüskék fontosak
- konszolidálódik: elkerül innen a tudás, kiirtás nincs hatással már rá
- alvó engram transzlokálódik → tartós memória más agyterületre kerül

9.1.8 Jelölt sejtek beépítése az engramba (allokáció)

Alapötlet – egy engram kialakításában általában azok az idegsejtek vesznek részt amelyek éppen az átlagnál depolarizáltabb állapotban vannak

—> Egy sejt populáció enyhe depolarizációjával elősegíthetjük, hogy ezek épüljenek be a kialakuló engramban

—> DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs)

9.1.8.1.DREADD – és a chemogenetikus aktiváció

Alapötlet:

Vigyünk be egy idegsejtbe egy olyan G proteint aktiváló receptort (designer receptor), aminek az emlős idegrendszerben nincs ligandja.

Készítsünk egy ligandot (Designer Drug) ami szisztematikusan adva nanomolekuláris koncentrációban hat ezeken a receptorokon

Eredmény:

Hosszú ideig (órákig) tartó, küszöbalatti depolarizációja (hiperpolarizációja) egy adott megjelölt idegsejt populációnak

A kísérlet menete:

- 1) Idegsejtek egy populációjában designer receptort fejezünk ki
- 2) Designer droggal aktiváljuk őket ÉS az állatot beletesszük egy adott környezetbe, ahol engram kialakítása történik
- 3) A depolarizált sejtpopuláció fog beépülni az engramba
- 4) A későbbiek folyamán az engram vizsgálható (serkenthető, gátolható)

9.1.8.2. Az engramba beépített sejtek aktiválásának és gátlásának hatása

- allokáció
- kódolás
- előhívás—> fél
- gátlom—> nem fél
- DREADD—> sajátjában is fél

9.1.9 Konklúziók- Az engram vizsgálata

- 1) Az engram szerkezete

Hosszú távú Ca-imaging, electron mikroszkópia

- 2) Az engram tartalma

Sejttaktivitás rögzítés, fMRI

- 3) Az engram hatása a viselkedésre

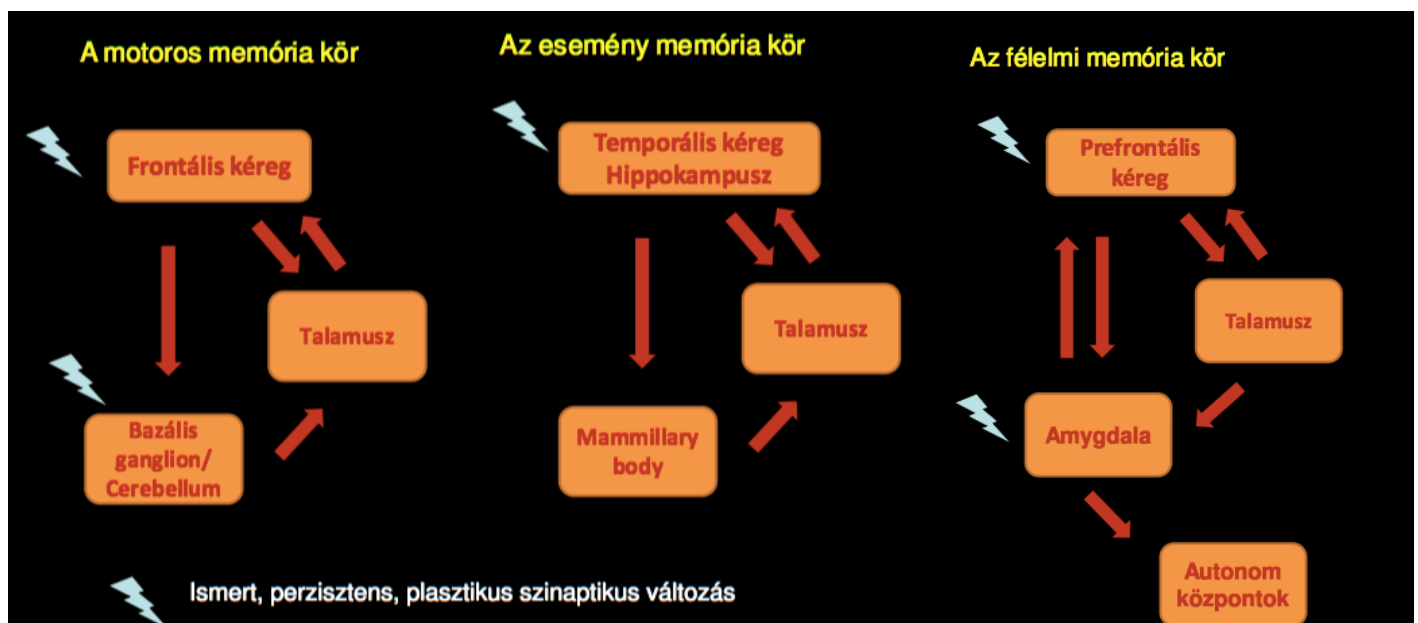
Optogenetikai vagy DREADD kísérletek

4) Az alvó engram

Optogenetikai vagy DREADD kísérletek

9.2 Memóriarendszerek, memóriatípusok

Motoros memória (Procedurális, Implicit)	Esemény memória (Deklaratív, explicit)	Félelmimemória, Jutalmazási memória
Hosszú gyakorlatozás révén alakul ki	Egyszeri társítással kialakul	Jelentős inger esetén egyszeri társításra is kialakulhat
Csak tanulással azonos szituációban idézhető fel	Legkülönbözőbb környezetben felidézhető	A tanulással azonos környezetben idézhető fel
Hasonló tanulási feladattal megzavarható	Kevésbé zavarható meg más, hasonló feladatai	Rendkívül kifejezett szomatikus fiziológias válasz
Sérülésre plasztikusan válaszol	Sérülés esetén nincs javulás	
sport, gépírás, autovezetés, tánc	személyes élmények, adatok, személyek, térbeli tájékozódás	foot shock, kokain



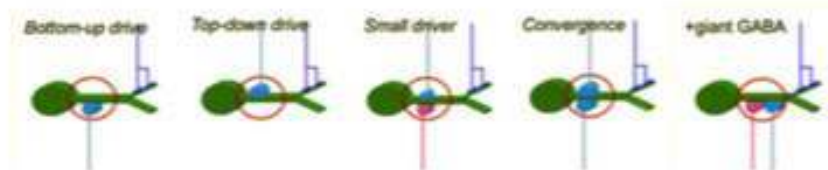
10. Thalamus (Acsády László)

Minden agykérgi terület kap thalamikus bemenetet

Semmilyen kérgi terület nem functionálisan ép thalamikus bemenet nélkül

10.1 Talamokrikális elmélet, thalamikus driverek

- **Kortikocentrikus elmélet:** a thalamusz egy relé állomás, ami szenzoros infót továbbít alsóbb rendű agykérgi területeknek (majd különböző szintű feldolgozás a kéregben)
- **Helyette thalamokortikális elmélet:** a thalamusz komputál is, nem csak infót továbbít (minden agykérgi terület kap thalamikus bemenetet) semmilyen kérgi terület nem működik thalamikus bemenet nélkül!
- **Principális sejt:** relé sejt/thalamokortikális sejt
- **Alap komputációs egység variábilis** (különböző bemenetek, különböző funkciójú sejtek)
- **Driver koncepció:**
driver elnevezés: serkentő afferens pálya óriás terminálisa a thalamikus sejten (ma már tudjuk, hogy nem feltétlenül szubkortikális afferens és nem feltétlenül serkentő)
- **Thalamikus magok (egyfajta) csoportosítás:**
 1. **Elsőrendű magok:** szubkortikális driverek
feladat: szenzoros infó továbbítása az agykéregnek (thalamusz 40%-a)
 2. **Magasabb rendű magok:** kortikális driverek (5. réteg piramissejtjei)
vélt feladat: magasabb rendű szenzoros infó feldolgozása, illetve kortiko-kortikális kommunikáció a thalamuszon keresztül
- **5 fajta komputációs egység** (különbség: driver → funkció)



- **Konvergáló régiók:** ahonnan a kérgi bemenet jön, oda vetít vissza a sejt → konvergencia
vélt feladat: szenzoros és motor aktivitás kapcsolata
- **GABAerg óriás terminális:** törzsdúcok (bazális gangliók) kimenete nagy hatékonysággal befolyásolja az átvitelt, pl. fájdalomérzet blokkolása
- **Small driver:** Cortex ↔ Thalamus ↔ Subcortical Centers
- A thalamus nagyobb része nem subcortikális jelek továbbításába vesz részt, jelentős része kizárólag cortiko-cortikális információt továbbít.
- A beidegzett thalamikus sejteken a kiváltott gátló szinapszis válaszok amplitúdója nagyobb

- Többszörös stimuláció esetén az uniszimpatikus pálya átvételi hatékonysága csökken, a multiszinaptikusé fennmarad

10.2 Talamusz és az alvás

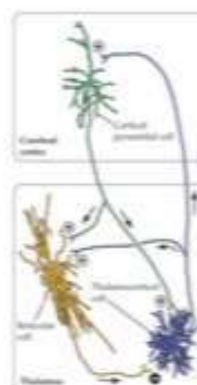
- Alvás fiziológiai funkciója egyelőre vitatott ... (vélt funkciók: energia és anyag egyensúlyának visszaállítása, memória konszolidáció)
- Alvás alatt EEG elvezetés: α -hullám, alvási orsók, K-komplexek, lassú oszcilláció
 - α -hullám: 8-12 Hz-es oszcilláció (azért α mert ezt fedezték fel először) csukott szem, feladat hiánya → egyfajta "nyugalmi állapot" ami megelőzi az alvást
 - 2. Alvási orsók: 7-15 Hz-es tranziens oszcilláció, nagy szerep a memória konszolidációban kialakulásáért a talamokortikális sejtek "burst" aktivitása felel
- Az alvás 3+1 ciklusa (csoportosítás EEG jelek alapján)
 1. Alacsony amplitúdójú, nagy frekvenciájú tevékenység, θ -hullámok
 2. θ -hullámok, alvási orsók, K-komplexek
 3. Lassú hullámú alvás: nagy amplitúdójú θ és δ -hullámok 1 Hz-nél lassabb oszcilláció
 4. REM (rapid eye movement): deszinkronizáció, gyors tevékenység "paradox alvás"
- Az alvás "kialakulása":
 1. Agytörzsi ébresztő rendszerek kikapcsolása
 2. Talamokortikális sejtek üzemmód váltása
 3. Talamokortikális körök autonóm ritmikus aktivitása
- 1: Az ébrenlétért és az öntudatért az agytörzsből felszálló pályák felelnek: retikuláris aktiváló rendszer (kolinerg), raphe magok (szerotoninerg), locus coeruleus (noradrenerg), TMN (hypotalamikus mag)(hisztamin és orexin)
- 2: Talamokortikális sejtek kétféle üzemmódban képesek tüzelni
 1. Tonikus: (jól elkülönített akciós potenciálok = normál tüzelés) ha a sejt depolarizált (retikuláris aktiváló rendszer kolinerg bemenete miatt)
 2. Burst (akciós potenciál csomag, majd hosszabb szünet) ha a sejt hiperpoarizált (talamikus retikuláris mag GABAerg bemenete)
- 3: Talamokortikális kör: talamokortikális sejt, piramissejt, talamikus retikuláris sejt (gátló) → képes oszcillációt létrehozni ennek fő oka a gátló sejt, illetve hogy a talamikus sejtek burst tüzelése talamikus burst fontos eleme a T-típusú Ca^{2+} csatorna (alacsony küszöb és gyors inaktiválódás)
- Alvási orsók generálása: talamokortikális sejtek (TC), talamikus retikuláris sejtek (nRT) reciprok hálózata nRT sejtek burstje sokáig gátolja a TC sejteket → TC sejtek felszabadulnak a gátlás alól (Ca^{2+} csatorna deaktivizáció), majd burst ("rebound burst") → ismét nRT burst
- Extraszinaptikus receptorok is részt vesznek az orsó generálásában (burst alatt ezek is be tudnak aktiválódni)

Lassú hullámú
aktivitás: talamusz és
kéreg 1-2 Hz közötti
aktivitása

burst: 200-500Hz

(Ach, serotonin,
noradrenalin,
hisztamin)

ÉBRENLÉT
spontán felébredést
sejtaktivitás jósolja 1 perccel
előtte
ALVÁS



10. 3 Alvás és memória

- A lassú hullámú aktivitás növekedése vagy csökkenése helyspecifikus.
- Lassú hullámú alvás + rövid tranziens orsó hatására a memória nyom bevésoódik.
Ha az orsó sűrűsége nő, jobban tanul, sikereesebb az előhívás.
- Orsók: Tranziens, szinkron aktivitást idéz elő távoli kérgi területek közt, az ébrenlét során begyűjtött információ konszolidációjára alkalmas.
- Az orsó fellazítja a kortikális hálót, könnyebben „beszélnek” [?] tartós memórianyomhoz vezet.
- A spindle-t a thalamus generálja. Izolált agykéregben nincs, izolált thalamusban van spindle. Thalamus sejtek önállóan is képesek spindle genezisre. A thalamus aktiválás spindle-t indukál.
- Álmodok:
 - fokozott, általában negatív érzelmi tartalom: amygdala, övtekervény
 - bizarr vizuális képzetek: fali leheny
 - ébrenléti logika hiánya: homlok leheny
- Alvás során:
 - energia egyensúly
 - anyag egyensúly: nagyobb intersticiális tér
 - idegi működés: memória, konszolidáció, ébrenléti aktivitás visszajátzása

11. Optogenetika (Varga Viktor)

- Különböző típusú neuronok különböző génexpressziós mintázatot mutatnak, így adott gének segítségével manipulálhatóvá válnak adott neuronok (idegen fehérjét kódoló gén megy az adott sejtbe, és később ez csak abban a sejttypusban fog működni)
- adott egy szociális viselkedés —> milyen neuronhálózatok kapcsolódnak ehhez a viselkedéshez? —> keresünk neuronpopulációkat, amelyek csak az adott folyamat alatt aktívak, vagy inaktívak (ha ezeket a részeket manipuláljuk, akkor újabb adatokat kapunk az adott viselkedésről)

11.1 Beavatkozás a rendszerbe:

- Elektromos stimuláció
 - nem specifikus, artefaktok, aktivált/ nem aktivált komplex minták
- Farmakológia
 - időben rossz felbontás, 95%-uk dirty drug—>több receptrohoz/ioncsatornához köt, szövethárosodást is okozhat)

Hogy tudunk szelektíven befolyásolni?

- Kettős fluoreszcens festés
- Genetikai jelölés: IS befolyásolása valamilyen fizikai tulajdonság kihasználásával
- Optogenetika: genetikai módon jelölt idegsejtet fénnel manipulálunk. Az opszin génekre fényre érzékeny fehérjét kódolnak
- Vizes közegben élő baktériumokban/ algákban: fényre érzékeny fehérje=opszin
- ennek különböző módosulatait vírus vektorral az idegsejtbe juttatjuk
- megfelelő fénnel aktiválva őket szelektíven lehet az IS aktivitását vizsgálni

11.2 Microbiális opsinok:

- 7 TM régió, retinal-t kötnek, valamilyen hatásra (pl fény) konformáció változás —> további események
1. Bakteriorodopszin: protont nyom ki a sejtől, hiperpolarizáció
 2. Halorodopszin: Cl⁻ nyom a sejtbe, hiperpolarizációt okoz
 3. Channel rodopszin: sejtaktiválás, szinaptikus release aktivitás
 - I (proton csatorna) és II típus (nem szelektív kation csatorna)
 - fény hatására depolarizálódik a membrán
 4. Mesterséges kiméra: fénygyűjtő domén, G-fehérje szignál transzdukció
 - gátlásra és serkentésre is jó

5. archeorodopsin: terminálisnál K-ion kiáramlás miatt lúgosít, ezt kompenzálva a sejt Ca ion csatornáit megnyílnak, így a hiperpolarizációtól függetlenül lesz release

Új módszer: nem szelektív kation csatornát át lehet alakítani szelektív (pl Cl-ion) csatornává

11.3 Opsin bejuttatása

- AAV: adeno associated virus
 - nem patogén el kell érni, hogy más vad típusú vírusokkal ne kombinálódjon
 - nem tud egyedül önreplikálódni
 - beleraknak: a rodopszint + promótert + riporter fehérjét
- Mikrobiális opszinok bejuttatása virális vektorok nélkül:
 - Driver és reporter line kereszteződése, vírus kihagyható
 - opszin gén elé STOP kodon, a rekombináza kivágja, és az opszin kifejeződik

11.4 Fény bejuttatása és elektrofiziológiai jelfelfogás

- Az IS-t gátolni, vagy aktiválni kell
- —> fényt kell bejuttatni
- Lézerrel, vagy lézer LED-el fényt generálnak
- Változást sokcsatornás elektródokkal nézik, vagy üvegapillárisal egy sejtet manipulálnak
- Mikroelektróda+ mikroLED
 - fénygenerálás és válaszvezetés helyben történik, nincs szükség vezetékekre
 - sokcsatornás elektród esetén rekonstruálható a mintavételezett neuronhálózat

11.5 Temporal focusing

- = fénystimuláció térbeli felbontásának növelése
- lézerben különböző fázisú fotonok vannak
- fáziseloszlás: időben leképezhető
- TF során a fázisokat egybetolják, így egy foltban megfelelő intenzitással lehet stimulálni
- Probléma: kisebb stimulálandó folt—> kevesebb aktiválható csatorna—> aktiváció esélye is kisebb
- Megoldás: a folt méretének növelése az intenzitás megtartása mellett

11.6 Elektromágneses stimulálás

- Radiofrekvenciás hullámmal távolról aktiválható a konstrukció
- Probléma: optikai szál, vagy implantálható fénysugárzó eszköz szükséges
- Megoldás: hődisszipáló mágneses nanorészecskék bejuttatása genetikailag kódolt hőszenzorral (ioncsatorna)

11.7 Kombinatoriális optogenetika

- több idegsejt populáció interakciója
- 2 féle opszin (különböző hullámhosszal): egyiket serkentő, másikat gátló IS-be viszik
- egyiket stimuláljuk—> AP
- gátló stimulálása: gátolja az AP-t
- Egyásra gyakorolt hatásuk vizsgálható

11.8 Intracelluláris jelátviteli utak befolyásolása

- neuronális aktivitás, viselkedés megváltozik
- a sejt alakja manipulálható: light-sensitive domain (LOV) segíti a GTPáz Rac1 kötődését az effektorához.
- a gén transzkripció is befolyásolható
- A hatás órák alatt alakul ki (lassú)

11.9 Előnyök, és problémák

Az optogenetika előnyei:

- szelektív sejtmanipuláció
- ms-os precizitás
- nagy térbeli felbontás
- többféle sejtípus egyidejű, kétirányú manipulációja

Megoldandó problémák:

- opszinok biztonságos bevitele az emberbe (pipetták nélkül)
- a konstrukciók hónapok alatt kihígulnak (opszin expresszió csökkenése miatt)
- nagy területen nem triviális fertőzni/ bevilágítani
- nem-invazívnek kell lennie

Példák: diasor, vagy Farner Fanni jegyzet

12. Képzalkotás az agyról fMRI-vel (Vidnyánszky Zoltán)

12.1 MRI működése:

- MRI működése: elsődleges mágneses mező hatására a H molekula protonjai az alkalmazott mágneses mezővel (B_0) paralell és antiparalell helyezkednek el (ezen kis mágneses momentumok összessége : M (össz. mágneses vektor)) és Larmor frekvenciával forognak a z tengely mentén alkalmazott B_0 vektor körül →

Rádiófrekvenciás másodlagos jellel ezt megzavarjuk, ami egyrészt szinkronizálja a forgásukat, másrészt pedig több protont "átlök" antiparalell irányba (magasabb energia szintre), ezért az M elfordul az x-y sík irányába (transzverzális magnetizálás) →

Ebből az állapotból T1 illetve T2 relaxációs idővel visszatérnek az előző állapotba a mágneses vektorok, ezt használjuk fel képzalkotásra, ugyanis a relaxációs idők szövetenként eltérnek

- T1/spin-rács relaxáció: M vektor visszafordul a z tengely irányába
- T2/spin-spin relaxáció: a mágneses vektorok forgása deszinkronizálódik
- T2*: T2 + B_0 inhomogenitásából származó faktorok figyelembe vétele → gyorsabb relaxáció

→ M (össz mágneses vektor) momentuma megváltozik: FID (Free Induction Decay), ami elektromos jelet indukál →

Ezt a jelet A/D konvertálva és Fourier transzformálva kapjuk meg a képet (a térbeli kódolás további mágneses terek alkalmazásával illetve frekvenciakódolással oldható meg).

12.2 fMRI= Functional magnetic resonance imaging

- különböző speciális MRI metodikák összefoglaló neve, közös bennük az, hogy lokális neurális aktivitás feltérképezése a cél
- Előnyei: non-invazív (vö. CT, PET), viszonylag jó felbontás (2-3 mm, 1 sec), teljes agyat szimultán lehet vizsgálni
- Hátrányok: nem direktbe méri az agyi aktivitást (BOLD)
- Alkalmazási területek: kognitív idegtudomány, klinikai kutatás, transzlációs kutatás
- jól kombinálható optogenetikával

12.3 A BOLD módszer

- The Blood Oxygenation Level Dependent
- alapötlet: a megnövekedett neurális aktivitás megnövekedett anyagcsere folyamatokkal jár, ami vizsgálható a véroxigénszint változásának monitorozásával

- lassú, nagy modulatorikus hatásra érzékeny
- oxyhemoglobin, és deoxyhemoglobin különböző mágneses tulajdonságokkal rendelkeznek:
 - oxyhemoglobin diamágneses- tehát növeli a lokális homogenitást
 - deoxyhemoglobin paramágneses- tehát csökkenti a lokális homogenitást
- a mágneses tér homogenitása befolyásolja a $T2^*$ relaxációt, ezt használja ki a módszer
- LFP szoros kapcsolatban áll a BOLD módszerrel
- rossz felbontás miatt strukturális és funkcionális képeket funkcionál
- nem egy adott terület output-ját mérjük, hanem egy adott területen belüli információfeldolgozást, az ott érvényesülő neuromodulatorikus változásokat
- két típusa van a BOLD jelnek (driving és modulatorikus belső aktivitás)
- BOLD jel változása: terület inputja, és a szinaptikus aktivitás megváltozik
- Pszichiátriai betegségek esetén fontos

12.3.1 Bold jelből kiolvasható

- Adott terület bemenete
- Lokális mikrohálózat (serkentés, és gátlás)
- Neuromoduláció hatása

12.4 fMRI az agykutatásban (látókéreg kutatásban)

- Nagy segítség a különböző látókérgi régiók elkülönítésében
- Látókéreg: 6 réteg, struktúrában nem különül el
- Látókérgi feldolgozás szintjei:
 - korai: szín, frekvencia (V1-V3)
 - középső: csoportosítás, szegmentáció, tárgyak kiemelése (V4, MT/MST)
 - késői: tárgyak azonosítása (IT, STS, PC)
- Retinotópiás térkép készítése V1-ben
- ventral stream- temporális lebeny (tudatos, tárgyakat ismer fel): parvocelluláris
- dorsal stream- fali lebeny (mi legyen a tárggyal): magnocelluláris
- Gépi látás: kontúrok alapján, lineáris klasszifikátorokkal már jó eredményeket értek el
- Kérdés: fázis zajjal elmosott képeket hogy dolgozza fel az agy? —> fMRI

Aktív látás:

- Az agy nem reprezentációt keres, hanem információt nyer ki a környezetből, és ezzel megpróbál cselekvést irányítani.
- A fényesség nem vezethető vissza az inger fizikai tulajdonságaira. A látás azért van, hogy minél több, minél hatékonyabb információt nyerjünk környezetünkől.
- + figyelem is adaptálódik (ezt vizsgálták fMRIvel)
- Aktív látás megvalósítása:
 - szemmozgás: állandó, 3-4 Hz, 50 ms
 - figyelem: szemmozgástól elkülöníthető, de párhuzamos, éberségi állapotot állítja be
 - tanulás

Vizuális figyelem: ezeket irányító agyi régiókat fMRI-vel azonosították

1. Stimulus váltja ki a figyelmet (bottom-up figyelem)
2. Tudatos figyelem (top-down figyelem): dorsal stream- Frontal Eye Field —> figyelmi szelekció 50 ms-mal a szemmozgás előtt

12.5 fMRI alkalmazása a klinikumban és transzlációs kutatásban

Klinikai fMRI

1. Léziós műtétek tervezése: ASL + BOLD
 - ASL: Arterial Spin Labeling, hasonlít a PETre, de jelölés nem invazív: vízmolekulák, amiket hordozunk, mágnesesen vannak jelölve
2. Depresszió, skizofrénia mértékének megállapítása
3. Plaszticitásvizsgálat: adott “kihasználatlan” területekre új funkciók beépítésének sikerességének vizsgálata
4. Öregedésvizsgálat

Transzlációs kutatásban

- a gyógyszerkutatás alterülete, a preklinikai és klinika III-at összeköti

Transzlációs neuroimaging: biomarkerek fejlesztése

- pl beteg stádiumának, terápiájának mérése
 - olyan eljárás, ami bizonyos neurális folyamatot jól jellemez
1. HC térfogata korrelál a memóriazavarral
 2. Fájdalom: insula aktivitása egy használható marker (előre jelzi a fájdalom erősségét)

13. Látókéreg (Kissvárday Zoltán)

13.1 Látópálya

Retina ganglion sejtjei—>

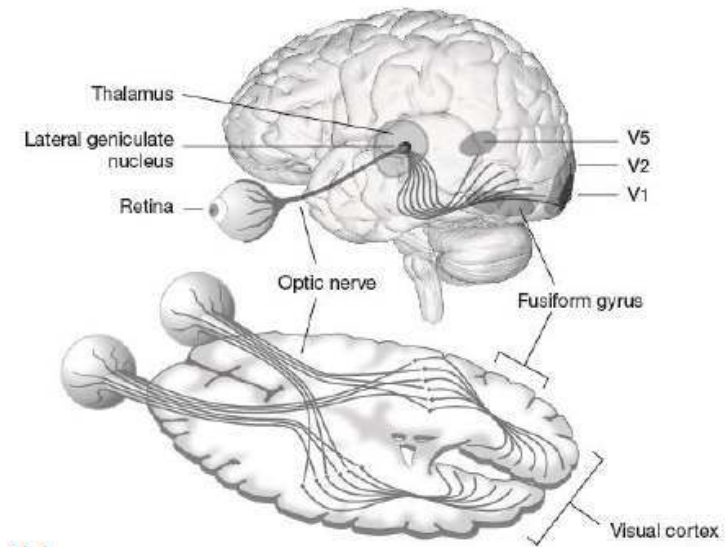
Látóideg—>

Látóideg kereszteződése—>

LGN (Lateral Geniculate Nucleus) —>

Elsődleges látókéreg (V1/ Brodmann 17)—>

Magasabb rendű kérgi feldolgozás



Retina után két nagy pálya:

- Magnocelluláris pálya
 - nagy dendritmező/ receptív mezejű ganglion sejtek
 - látótér egészét figyeli: dinamika, luminencia —> globális változásokért felel
- Parvocelluláris pálya
 - kis dendritmező/ receptív mezejű ganglion sejtek
 - kis területeket figyel, részletgazdagságért felel—> statikus

13.1.1. Talamuszban

- Optikai rostok fele, ami a nasális részről érkezik, az optic chiasmaban kereszteződik
- Talamusz az ellenoldali látótér infóit kapja meg, majd ezt továbbítja az agykéregnek
- Látóthalamusz: 6 réteg
 - Határozottan felosztja a rostokat a rétegek közt
 - I-II. kontralaterális (C) és ipsilaterális (I) magnocelluláris pálya, III-VI. C-I-C-I parvocelluláris pálya
 - Jobb oldali látókéreg a bal oldali látótér felett lát és fordítva.

13.2 A látókéreg

- A 6 rétegnél lehetnek sublaminák. Legvékonyabb kérgi réteg a látókéreg (2.5mm), a legvastagabb a motor cortex (4mm). A sejsűrűség változó, globálisan nem különböző.
- Sublaminák kritériumai: cytoarchitekturális, myeloarchitekturális, chemoarchitekturális tulajdonságok. Specifikus kapcsolat más agyterületekhez, funkcionális térkép, új receptív mező tulajdonság, speciális tulajdonság a vizuális információ feldolgozásában.

- Nomenklatúra: Brodman: 17, 18, 19 || új nevük: V1, V2, V3, stb. vagy MT, IT stb.
- Sejtípusok:
- serkentő (70%): dendritikus tüskékkel. Aszimmetrikus szinapszis (Gray I.), kerek vezikula, glutamát piramissejt (2-6. layer), tüskés csillagsejt (4.), csillag-piramis (4.)
- gátló (20%): diverz morfológia, szimmetrikus szinapszis, pleomorf vezikula, GABA
- Autoradiográfia: összeköttetés iránya és transzmittere meghatározható

13.3 Az elsődleges látókéreg

- Retinotópia: agykéregben reprezentálódik a látótéri szomszédság
- Brodmann area 17
- Laminált, oszlopos szerkeze
- strukturális kolumnaritás: több szinten (μm -mm), lefutása merőleges az agyfelszínre
- funkcionális kolumnaritás: egymás feletti rétegeket stimulálva válasz majdnem ua.—> orientációs kolumna a látókéreg orientációja szelektív
- különböző sejtek különböző dőlésszögű egyenesekre adják a legnagyobb választ—> közeli is tüzelnek —> populációs aktivitás —> vektortérkép
- 4 réteg fogadja a talamikus afferenseket:
 - tüskés csillagsejtek (serkentő) vetítenek a 3. rétegbe —>
 - itt már oldalirányú közvetítés + visszavetít az 5. rétegbe—>
 - 5. a 6. ba vetít, ill a kéreg alatti struktúrákba (agykéreg kimenete 5-6 réteg)—>
 - 6. réteg küld afferenseket a 4. rétegbe ill. vissza a talamuszba

13.4 Vizuális inger magasabb rendű feldolgozása

További magasabb rendű kérgi területek felelnek a komplexebb tulajdonságok feldolgozásáért (temporális, parietális lebeny)

Az elsődleges látókéregből két nagy feészálló pálya indul:

1. Ventrális pálya
 - V4/intero-temporal cortex felé, forma, alak, szín (részletek), arc-szelektív sejtek
 2. dorsális: minden más további kérgi terület felé
 - V5/medial temporal cortex(MT): mozgásra szelektív sejtek, a sejtek egy elolslása mellett az aktivitás Gauss görbét követ
 - MST/medial superior temporal cortex: stereo/binoculáris (<30m) látás, távolság érzékelése, kitakarás, lineáris perspektíva (tanult).
- gamma oszcilláció (40Hz) szinkronizálja a térben eltérő központok aktivitását —> populációs aktivitás (mint a bindig probléma egyik lehetséges megoldása)
 - Binding probléma: végtelen stimulus fajta hogyan kódolható?

1 váza/ 2arc: ugyanaz a sejtpopuláció különböző állapotban működik, a 2 egyszerre nem látható.

13.5 Kérgi receptív mezők

- Retina és a talamust stimulálására elég egy fénypont, látókéreg stimulálására fénycsík kell
- Elmélet: Talamuszból vetítő receptív mezők a kéregben összeadódnak
- egyszerű receptív mező: szegregált ON-OFF régiók. Jósolható, hogy hogy viselkedik a sejt különböző stimulusra
- komplex receptív mező: a mezők átfednek, nincs ON-OFF szegregáció, de van orientáció
- hiperkomplex/end sejtek: orientáció szelektív, bizonyos hosszúságú stimulusokat detektálnak. (hossz, szélesség, él, sarok)

13. 6 Orientáció szelektivitás:

- feed forward hipotézis: a thalamikus afferensek rendeződésén alapul. Thalamikus OFF sejt átfed a kérgi OFF sejtek mezejével (23 párra jó, 51-re nem).
Kontraszt invariancia: kérgi sejt orientáció szelektivitását minden kontraszt körülmény között megtartja (nem következik a modellből)
- feed back hipotézis: az agykéreg huzalozása hozzá létre az orientációt. Gyenge thalamikus input, nem vagy gyengén orientált. Az orientáció szelektivitás az intrakortikális serkentés és gátlás eredménye.

14. Szorongás, Agresszió, Depresszió (Haller József)

14.1 A kihívások kezelésének három momentuma

külső esemény	érzelmi válasz	magatartási válasz
potenciális veszélyforrás	szorongás	kockázatok kerülése
kihívás	alarm	menekülés/küzdelem
vereség	depresszió	kezdemenyezés kerülése

Ezeket a normális emberi reakciókat akkor hívjuk betegségnek, ha inadekvát helyzetben, gyakran jelennek meg, vagy tartósan fennállnak, és szenvedést okoznak. Ekkor akár pszichiátriai zavar is kialakulhat.

14.2 Kihívások kezelésével kapcsolatos pszichikai zavarok

- Kialakulásában nagyon sokminden közrejátszhat, pl. genetikai, ill. fejlődési rendellenességek, endokrin-metabolikus háttér, problémás gyerekkor..
- Klasszifikálásuk: DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
- Vizsgálatukhoz kondicionált állatokat használnak modellként —> majd humán —> majd vissza állatba (back translation)
- Manapság már molekuláris/pálya szinten értjük ezen jelenségeket, ami a keletkezésük terén előtérbe helyezte a farmakoterápiát (gyógyszeres kezelést) a pszichoterápiával szemben.
- Mindhárom betegség hátterében három nagy felszálló NT rendszer van:
 1. Dopamin (Substantia nigra, ventral tagmental area)
 2. Noradrenalin (Locus Coeruleus)
 3. Szerotonin (Raphe magok)
- Agyi régiók szintjén fontos kiemelni a Papez gyűrűt (amygdala, prefrontális kéreg, HC, cinguláris kéreg, thalamusz, hypothalamusz..), mint az érzelmi élet központját.

14.2.1 Megoldási módok

Pszichoterápia: tudatosítjuk, hogy beteg, de van megoldás

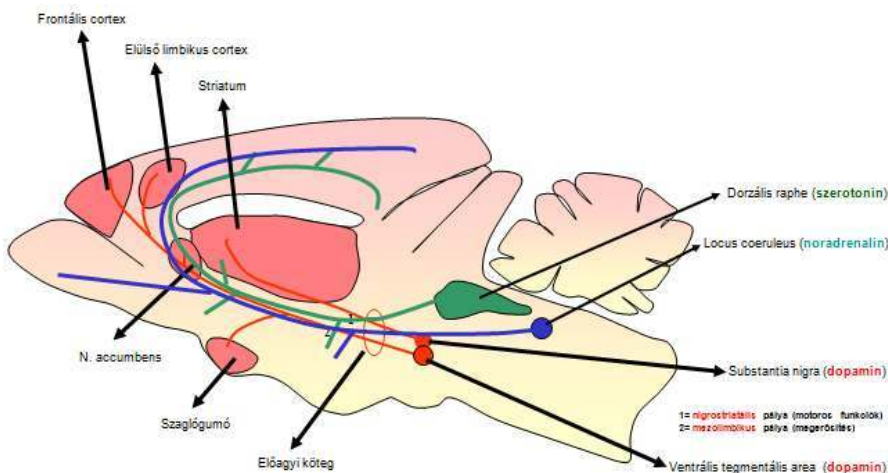
- pszichikai okok felismerése/kiküszöbölése (pszichoanalízis/kognitív terápia)
 - tudatosítjuk, hogy beteg, de van megoldás
- problémakezelési stratégiák (magatartás terápia)
 - különböző helyzeteket vesznek

Farmakoterápia

- idegrendszeri mechanizmusok megértése (alapjelenség)
- idegrendszeri működési zavarok felismerése
- idegrendszeri működési zavar helyreállítása
 - IR változása pszichikai zavart okoz. Próbálják az agyi folyamatokat

14.3 Agresszió modellek

- a patkányt dobozba tették 3 napig, ezután a tulajdonának tekintette. Más patkányt is betettek, ezt el akarja üldözni → dominancia sorrend alakul ki.
- pszichopatológiai modellek: szelekciós, provokációs, hormonhátér, fejlődési modellek
- abnormalis agresszió modell: állatot anyjáról leválasztották, egyedül nevelték (vö. bűnözők hányatott gyerekkora) → antiszociális lesz. Figyelmén kívül hagyták az állati agresszió szabályait!
- kezelés: receptor serkentők/gátlók (serotonin, dopamin, noradrenalin)



14.3.1 Agresszió

- Ide tartozik: explozív zavar, viselkedés zavar, antiszociális személyiség zavar
- Korai kísérletek: hypothalamusz ingerlésével kiváltható agresszió → pályarendszer feltérképezése:

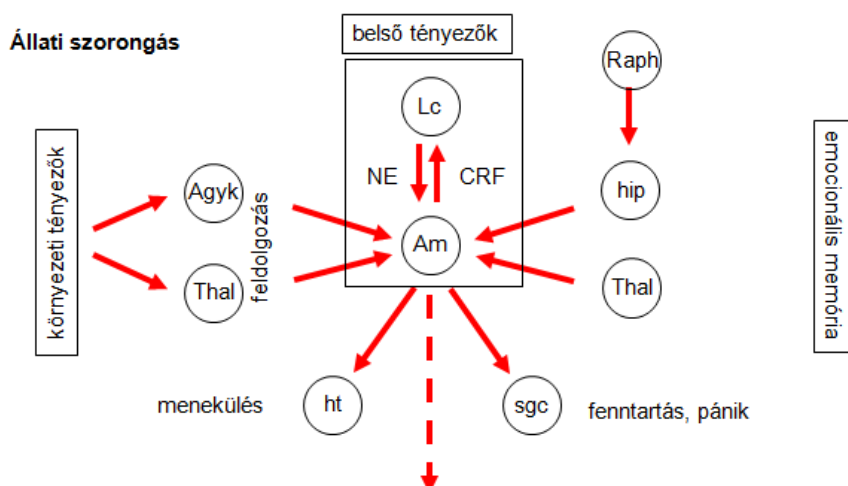
- prefrontális kéreg → amygdala → hypothalamusz → raphe magok
- Ugyanez a pályarendszer (kissé változtatott útvonalon) képes többféle agressziót kiváltani:

Hidegvérű agresszió	Emocionális agresszió
PFC (GABAerg működés)	PFC (strukturális deficit)
Centrális amygdala	Mediális amygdala
Laterális hypothalamusz + Ventrális PAG (szürke áll.)	Mediodorzális hypothalamusz + Dorzális PAG
→ Ragadozó agresszió, pszihopata	→ Időleges robbanékonyság

- A hidegvérű agresszió esetén a direkt pályából kiesik az amygdala: PFC → hypothalamusz (de fMRIvel vizsgálva ekkor is mutat aktivitást az amygdalában, de ezt pl. visszacsatolások is előidézhetik)
- Epigenetikai kutatások kimutatták, hogy az agresszióval DNS metiláció járhat
- → ez lehetővé teszi a szerzett tulajdonságok/ viselkedésminták generációkon való átívelését

14.4. Szorongás modellek

- elevated plus maze: a patkány negatív klausztofóbiás, preklinikai szorongásoldó vizsgálata
- szociális interakció
- Vogel teszt
- kondicionált félelem teszt



14.4.1 Szorongás

- Ide tartozik: pánikzavar, generalizált szorongási zavarok, specifikus fóbiák, kényszerbetegségek, alkalmazkodási zavarok, PTSD

- Szerotonin kiemelkedő szerepe
- Kezelés: szelektív szerotonin felvétel gátlók, ill GABA antagonisták (benzodiazepin)

14.5 Depresszió modellek:

- állaton szociális vereséggel idézik elő vagy árammal, esetleg alvásmegvonással
- anhedónia: öröme való képtelenség
- kezelés: globális modulátorok befolyásolják az agyterületek működését, fényterápia, alvásmegvonás (melatonin-serotonin kombinált kezelés), elektrosokk (ECT)

14.5.1 Depresszió

- Fajtái:

Depresszió

Minor depresszió



Major depresszió



Bipoláris zavar



Itt is kiemelkedő a dopamin, noradrenalin, szerotonin szerepe, de egyelőre nem tisztázott, melyik, vagy melyek kölcsönhatása a legfontosabb

14.6. A pszichikai zavarok kezelésének jelenlegi stratégiái

- szociális kezelés+ neuronális plaszticitás fokozása —> pozitív végkimenetel
- optogenetika, szorongásoldók, agresszió csökkentők, antidepresszánsok

15. Cerebellum/ Kisagy (Kalló Imre)

15.1 A kisagy funkciói

A kisagy neuronális aktivitási mintázatot szolgáltat a legtöbb mozgáshoz, amit tudatosan vagy automatikusan végrehajtunk. A kisagyunk az összes agykérgi aktivitási mintázatot megtanulja, mely a vázrendszerünk mozgásával kapcsolatos, és az ezekhez tartozó motoros kimeneti mintázatokat el is raktározza (megjegyzi). Amikor a kisagy felismer egy kérgi mintázatot, amely a vázizomzatot működésbe hozza, akkor a megtanult motoros kimeneti mintázatot azonnal kivetíti a thalamuszon keresztül a primér motoros kéregbe (M1). A kisagyból jövő tanult motoros mintázatot a motoros kéreg felhasználja a motoros neuronok beidegzésére, hacsak mi tudatosan felül nem írjuk ezt a programot. A kisagy a mi robotpilótánk.

15.2 A kisagy funkcionális anatómiai felosztása

- A kisagy három régióra osztható, melyek funkcionálisa, és genezisükben is elkülönülnek:
 1. VESTIBULOCEREBELLUM = archicerebellum
 - testhelyzet, egyensúly, szemmozgás
 2. SPINOCEREBELLUM = paleocerebellum
 - akaratlan mozgás kivitelezése, izomtónus szabályozása
 3. CEREBROCEREBELLUM = neocerebellum
 - akaratlagos mozgás megtervezése és ellenőrzése

15.3 A kisagy szerkezete

- felszíne erősen redőzött, 1.5szer nagyobb, mint a nagyagykéregé. A térfogata az agy térfogatának 10%-a, de a neuronok 50%-a itt található
 - 10 lebenye van. Három nagy részre osztható:
 - posterior
 - anterior
 - flocculo-noduláris lebeny
- Kívül szürkeállomány, belül fehérállomány.
- A kérgi rétegben 3 fő réteg:
 - szemcsesejtek: sok van, a fehérállománnyal érintkezik
 - Purkinje sejtek perikarionjai

- molekuláris réteg: gliasejt magok, ezekhez tartozó magok, idegsejt nyúlványok

15.3.1 Neuron típusok:

	Bemenet	Kimenet	Dendritfa
Piramissejt			molekuláris rétegben folium hossz tengelyére merőleges
Golgi sejt	szemcsesejt axonja	feed- back gátlás a kisagy kérgen belül	
Kosársejt	szemcsesejt axonjától	Purkinjét sejt axon iniciációja —> gátolja őket feed forward gátlás	
Csillagsejt		lokális gátlás a Purkinjék dendritfáján, feed forward, mol. layer interneuron	
Kúszórost	oliva inferior	több száz szinapszis Purkinjékkel, 1 P 1 oliva inferior belőli neuronból kap beidegzést	
Unipoláris brush sejt	moharostok egy része	szemcsesejt, feed forward exitáció	

15.4 Moharost formában végződő pályák:

1. Pontocerebellar tract: akaratlagos mozgás
2. Spinocerebellar tract: végtagok pozíciója
3. Reticulocerebellar tract: agytörzs formatio reticularisból származó rostok
4. Vestibulocerebellar tract: mi a test pozíciója a térben, egyensúly

15.5 Kúszórost formájában végződő pálya (olivocerebellaris)

- oliva inferiorból (OI) származik

OI területén sérült ember hogy tud megcélozni egy táblát, hogy eltalálja? Egészséges ember esetén jó a hatékonyság, ha kap egy szemüveget, ami eltolja a képet, akkor próbál korrigálni. A sérült ember képtelen erre a korrekcióra!

15.6 Mély kisagyi magvak

Fő számítógépes egységek, kisagy kimenetei (leginkább talamuszba)

- n. fastigii
 - n. intermedius
 - n. dentatus
-
- A bejövő rostok a kisagykaron át érik el a kérgi területet.
 - Mély kisagyi magvak a moharostoktól, és a kúszórostoktól kapnak serkentő, ill. a Pukinje sejtektől gátló bemenetet. (Pukinje: egyszerű, ill. komplex tüskék is lehetnek)

15.6 Filogenezis és ontogenezis

- A CNS fejlődése változatos az állatoknál:
 - nagyagy fejlődése dominál
 - kisagy fejlődése dominál: pl. elefánthal, a kisagya 60%-át felemészti az összenergiának (ember: 20% nagyagy)
- Az izomzat felpumpálva/túlnövekedve: hormonális hatás megszűnésekor megszűnik, leépül az izomzat. Az agy is igaz.

15.7 Kisagy sérülés mozgási tünetei

Név	Tünet
Ataxia	A mozgó testrészek közötti koordináció hiánya
Dysmetria	Képtelenség a mozgás megfelelő terjedelmének beállítására Lassú mozgás – hypometria, gyors mozgás - hypermetria
Dysdiadochokinezis	Gyors, alternáló mozgások végzésének képtelensége
Asynergia	Kordinált, multisegmentális mozgás kombinációjának előállítási képtelensége az egyes szegmensek mozgása során
Hypotonia	Abnormálisan csökkent izomtónus
Nystagmus	Szemtekerezgés – gyors komponens a sérült oldal felé

Action (intention) tremor	Akaratlan oszcilláló mozgás a végtagokban, amely a mozgás során jelentkezik, nyugalomban eltűnik (nagy amplitúdó, alacsony frekvencia – 3-5Hz)
---------------------------	--

15.8 Moduláris organizáció a kisagyban

Az oliva inferior (OI) adott almagjaiban lévő neuronok – kűszórostjaik (CF) révén - nyílrányú zonába rendezett Purkinje sejtek (PC) csoportjait idegzik be.

Az OI glomerulusaiban az idegsejtek elektromos szinapszist képeznek. Ugyanitt a kisagyi magvakból (CN) származó **gátló** rostok interakcióba kerülnek az agytörzsből érkező (MDJ) zónából érkező **serkentő** rostokkal. A molekuláris rétegi interneuronok (MLI) és a Golgi sejtek nyúlvány-rendszere a modulon belül marad. E sejteket a paralell rostok és a kűszórostokból származó spillover serkenti, míg ők a PC és szemcse sejteket (GC) gátolják.

A moharostok (MF) és a lokális serkentő sejtek (UBC) a GC sejteket idegzik be. A feed-back és feed-forward gátlásba valamint a feed-forward serkentésbe kapcsolt legtöbb sejt ugyanabban a sagittális PC zónában működik, mint amihez a kűszórostok a domináns beidegzést adják.

Ez alól kivétel a GC, melyek a beidegzésüket extracerebelláris helyről kapják, mivel a PF-k több sagittális zónán is áthúzódnak.

15.9 Aktivitás minták az olivocerebelláris modulban

OI neuron membránpotenciálja oszcillál és néha akciós potenciál is létrejön. A tüskéket kalciumcsatornák (főleg T és P/Q típusú), feszültségfüggő nátriumcsatornák és kalcium-függő káliumcsatornák hozzák létre.

Oszcilláció: alacsony küszöbű T csatornák - szoma depolarizáció – magas küszöbű P/Q csatornák – dendritek depolarizációja – kálium csatornák – hyperpolarizáció - alacsony küszöbű T csatornák

15.10 A Purkinje sejtek aktivitása az olivocerebelláris modulban

Éber egérben a PC aktivitásában **egyszerű tüskék** és **komplex tüskék** láthatók. Komplex tüskét követően szünetel az egyszerű tüskék keletkezése. Komplex tüskéket feszültségfüggő nátrium csatornák és kalciumcsatornák hozzák létre, az afterhyperpolarizáció kalciumfüggő káliumcsatornák aktiválódása révén jön létre.

Komplex-tüskék szinkronizációját a OI glomerulusaiban bekövetkező események befolyásolják

A zónákban és a mikrozonákban a komplex-tüskék szinkronizációját az oliva inferiorban lévő elektromos szinapszisokon keresztül kapcsolódás, serkentés és gátlás befolyásolja.

OI neuronális oszcilláció befolyásolja a komplex-tüskék keletkezésének idejét.

A Purkinje sejtek egyszerű tüskéinek térbeli szinkronizációja kis foltokban ($< 100 \mu\text{m}$) jelentkezik és iránya kisagyi régióként változik.

A paralell rostok direkt ingerlésének hatására az egyszerű tüskéket burst tüzelés váltja fel, amelyet feed forward gátlás következtében tüzelési szünet követ!

Az egyszerű tüskék rövid, szabályos (azonos interspike idejű) mintákat hoznak létre – egymás közelében lévő PC sejteknél a minták néha szinkron kezdődnek

Az egyszerű-tüske – tüzelési mintázatot a komplex tüskék megjelenése befolyásolja

Homo- és heteroszínaptikus plaszticitás jöhet létre

szensorimotoros kordináció – bajusszőr-vezérelt exploráció során

Szinaptikus plaszticitás az egyszerű túske tüzelési mintázatot megváltoztatja

15.11 Aktivitás-formák az olivocerebelláris modulban

Elektromos ingerlés a kisagyi mag idegsejtjében „visszacsapásos –rebound” akcióspotenciál sorozatot vált ki. Feszültségfüggő nátriumcsatornák, valamint alacsony és magas feszültség-aktivált kalciumcsatornák (T és N típusú) hozzák létre. A lassú, túske utáni afterhyperpolarizációt SK káciumfüggő káliumcsatornák hozzák létre. Kalciumcsatornák felelősek a depolarizált állapotért.

A visszacsapási-rebound tüzelés valószínűsége a kisagyi mag sejtjeiben megnő, ha a különböző PC tüzelése szinkronizálódik

A rebound tüzelés az gátlásra kialakuló excitatórikus válasz (tüzelés frekvenciájának fokozódása)

15.12 A kisagy tanulása:

- szemcsesejtből származó paralell rost PC-t serkenti
- a kollaterális révén a molecula layer beli interneuron gátolja a PC-t
- molecula layer beli gátló neuronon keresztül gátlás
- tanulási fázis esetén nincs kimenet, utána a mélykisagyi mag a mozgató központba küldi az információt

15.13 Összefoglalás

1. Komplex, sztereotíp fejlődési és dinamikus tanulási folyamat révén a kisagyban neuronális aktivitási mintázatok jönnek létre, amelyek bejövő információk hatására aktiválódnak és specifikus célterületekre jutnak el.

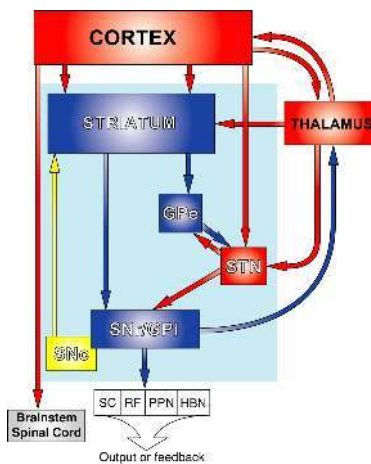
2. Az alap neuronális hálózat két fő afferens rendszert, egy kimenő jelet generáló sejtípust, és számos gátló neuront tartalmaz. Az afferens jel a Purkinje sejteken létrejövő serkentésben nyilvánul meg. Ezt a jelet a Purkinje sejtek gátlási mintázattá alakítják a mély kisagyi magvakban.

16. Bazális ganglionok/ Törzsdúcok (Freund Tamás)

16.1 Bazális ganglionok funkciója

- Akaratlagos mozgás elindítása, és megállítása
- Cortex belüli impulzusok átmennek a BG-n, átszűrnek, majd a thalamuson keresztül visszaküldik a neocortexbe
- Egyetlen kimenete gátló (diszinhibíció révén engedi, hogy elinduljon a mozgás)
- Akciók közötti szelekció itt dől el (cortex melyiket választja)
- Mozdásmintázatok, mozdulatok egymásutánisága ide van beégetve (+szokások, addikciók)

16.2 Felépítése



Négy fő agyterület alkotja:

Striatum (fehérállomány csíkok)

Globus Pallidus (GPe)

Substantia nigra (pars compacta SNc, pars reticulata SNr)

Subthalamic nucleus (STN)

Legtöbb sejt GABAerg

Ábrán: kék: GABA, piros: glutamát, sárga: dopamin

16.3 Közvetlen/ Közvetett pálya modell

1. Közvetlen pálya: Striatum közvetlenül befolyásolja a BG outputját (striatum → Substantia nigra)
 - SN nyugalomban tónikusan aktív, a Striatum nyugalomban csendes
 - Direkt pálya aktivitása: diszinhibíció
2. Közvetett pálya: Striatum GABA sejtjei GP GABA sejtjeit gátolja (Striatum → Globus pallidus → STN → Substantia nigra)
 - Globus Pallidus tónikusan aktív nyugalomban
 - Az indirekt pálya aktiválása serkenti a Substantia nigrát (GP)
 - → pont a direkt pálya ellen dolgozik → kettő egyensúlya fontos

A striatum fő sejtjei a medium-size spiny neurons (MSN). Valamennyien GABAerg. A tüskékre érkező serkentő bemenetek plasztikusak → emlékezni akarnak a bemenetre.

16.3.1 A basális ganglionok funkcionális organizációja

- A szinaptikus organizáció közvetlenül igazolja a *direct pathway* létét és a basalis ganglionok targetjeinek *diszinhibícióját*.
- A szinaptikus organizáció közvetlenül igazolja az *indirect pathway* létét és a basalis ganglionok targetjeinek *inhibícióját*.
- Direkt pálya: BG viselkedés
- Indirekt pálya: BG-re jellemző viselkedést gátolja
- Huntington kór: Striatum kóros működése
- Az egyensúly megbomlása Parkinson kórhoz vezet.
 - indirekt felregulálódik, direkt leregulálódik

16.4 Parkinson kór

- A substantia nigra kóros működése, ezáltal a dopaminerg sejtek elhalása okozza.

Műtéti beavatkozás:

- GPinterna eltávolítása vagy átvágása (nehézkés mozgásindítás)
- STN lézionálása (hasonló eredmény)
- DBS (deep brain stimulation): STN-t ingerli, a ritmikus aktivitást deszinkronizálja, több teret akarnak így adni a direkt pályának
- gyógyszeres kezelés: L-dopa: dopamin előanyag, a túlélő dopamin sejtek ebből állítják elő a dopamint, első körben ezt adják a Parkinson kezelésére
- mellékhatások: prefrontális cortex nem sérül, dopaminerg túlműködés —> depresszió. Egy idő után nincs dopamin sejt, ami L-dopából dopamint csinál. DBS után marad a nyakmerevség!

16.5 A basális ganglionok funkcionális organizációja II

- Ugyanarra a sejtre érkeznek a a direkt és indirekt pálya axonjai (konvergencia)
- GPe sejtek az Striatumba visszavetítenej (25%): indirekt pálya indulás
- Gátló sejtek funkciója: szinkronizáció
 - Feed-forward bemenet csatolósos gátlás
 - Parvalbumin tartalmú interneuronok végzik az összehangolást

16.6 Thalamikus bemenet

- magasabb rendű intralamináris thalamikus magok vetítenek a Striatumba.
- Vezikuláris glutamát transzporterük:
 - vGLuT1: kortikostriatális pálya
 - vGLuT2: thalamostriatális pálya
- A thalamikus bemenet 2/3-a a tüskén, 1/3-a a dendritikus shafton végződik. —> kevésbé plasztikus

16.7 Subcortikális bemenetek

- Dopamin terminálisok fő targete az MSN tüskék
- Kortikális információfeldolgozást modulálja
- Kortikostriatális szinapszis plaszticitása dopamin függő
- PPN (pedunculopontine nucleus): felszálló retikuláris aktiváló rendszer (RAS) része, alvás-ébrenléti ciklus, mozgás, izomtónus, észlelés.

16.8 Striatum

A STR-nak hármas tagoltságú a bemenete:

- kérgi: motoros és kognitív szignált hoz
 - szubkortikális: thalamikus, főleg érzékszervi, figyelmi szignál
 - dopamin tartalmú motiváció, jutalmazás
-
- Kérgi input —> STR szintetizálja a szubkortikális bemenettel a kérgit + dopaminerg pálya  kimenet (szelektív, specifikus)

17. Neurális modellezés (Káli Szabolcs)

17.1 Modell típusok:

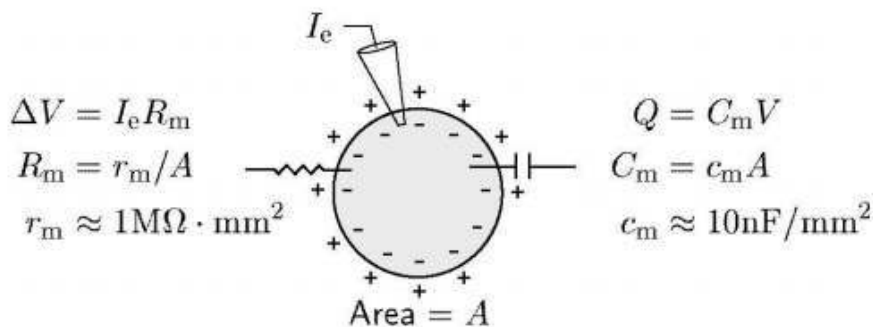
- deskriptív: matematikai formát kell adni a dolgoknak, pl. szinaptikus áram időbeni lefutásának leírása. Milyen?
- mechanisztikus: leírjuk az ioncsatornákat, megpróbáljuk megérteni a működésüket. Hogyan működik?
- magyarázó: háttérben valami feltevés áll. Miért működik úgy?
- A computational/ theoretical Neuroscience mért adatok alapján analitikusan, vagy numerikusan illesztett sejt vagy hálózat modellekkel próbálja leírni/ megérteni az idegrendszer működését (az így felállított elméletek további mérésekkel igazolhatóak)

17.2 Idegsejt modellek

Egykompartmentumos modellek:

a) Integrate- and fire modellek

- IS: membrán veszi körül (lipid réteg, ioncsatorna, fehérje)
- A membrán modellje: az ioncsatornáról tfh. állandóan nyitva van, C és R párhuzamosan kötve. A benti rész negatív töltésű a kinti részhez képest. A sejt össztöltése arányos a potenciál különbséggel (a sejt belseje vezető). A membránon át töltés megy a sejtbe.
- A csatorna nyitvatartási valószínűsége nem változik [?] lineáris modell.



$$\frac{dQ}{dT} = -g_m(V - E_r) + I_e$$

: membránpotenciál változást ír le

Az IF modell integrálja a rá érkező bemeneteket, ha azok összege elér egy küszöböt, akkor tüzel, majd (refrekter periódusnyi időre) visszaláll a nyugalmi potenciálra, és előről kezdi az egészet.

Ez biofizikailag kevésbé realisztikus, de kisebb számítást igényel, jól használható subreshold viselkedés leírására, ill. spike trainek prediktálására.

b) Biofizikai modellek

Az idegsejtet egy kábelként modellezi, és a rajta keresztül (ioncsatornák részletes leírása), illetve benne folyó áramokat veszi figyelembe.

pl. Hodgkin-Huxley modell (leak-, Na⁺, K⁺konduktancia)

- Összkonduktancia= 1 csatorna konduktanciája*1 csatorna nyitvatartási valsége
- Membránpotenciál változik [?] a nyitvatartási valség is időfüggően változik

2. Többkompartmentumos modellek:

- Az idegsejtet több, egymással kapcsolatban álló kábellel írja le, amely segítségével morfológiailag realisztikusabb modellt kaphatunk.
- Emellett pl. változtatható a csatornák típusa, és sűrűsége a különböző kompartmentumokban.

17.3 A neuronok komplexebb viselkedések okai:

- sokféle ioncsatorna
- összetett dendrit és axon arborizáció
- feszültségfüggő csatornák eloszlása nem egyenlő
- különböző bemenet érkezik különböző helyről (eloszlás, időfüggés más)
- neuromodulátorok, intracelluláris messenger molekulák

17. 4 Szimulátor programok:

- Neuron
- egyszerűbb modelleket használók: nincs bennük ioncsatorna, de a sejt képes tüzelni [?] ezt használja ki

18. Neurodegeneratív kórképek (Maglóczky Zsófia)

18.1Epilepszia

WHO: krónikus agyi működészavar különböző etiológiával, amelyet visszatérő rohamok jellemeznek, háttérében az agyi neuronok excesszív kisülése áll és különböző klinikai és laboratóriumi manifesztációi lehetnek

18.1.1.Az epilepsziás rohamok csoportosítása:

1. Parciális (fokális, lokális) rohamok

- egyszerű parciális rohamok (tudatzavar nincs)
 - motoros, szomatoszenzoros, autonóm, pszichés tünetekkel
- komplex parciális rohamok (tudatzavarral)
 - kezdődhet egyszerű parciális rohammal, melyet automatizmusokkal kísért tudatzavar követ, vagy kezdetől tudatzavar
- MÁSODLAGOSAN GENERALIZÁLÓDhatnak

2. Generalizált rohamok

- absence (tudatzavarral) (PM) kísérheti automatizmus, klónus, atónia, tónus, autonóm komponensek
- tónusos-klónusos rohamok, (GM) (csak tónus, csak klónus, csak atónia is)
- mioklonusok (akaratlan izomkontrakciók, lokalizált v. kiterjedt, felső végtag gyakoribb)

3. Osztályozhatatlan rohamok

- pld. lázgörcs

Főleg temporális lebeny eredetű fokális rohamokhoz gyakran társuló roham alatti megnyilvánulás:

AUTOMATIZMUSOK

- csámcsogás, ajakrángások
- merev nézés, a roham előtti tevékenység tudattalan folytatása
- kézdörzsölgetés, "cigarettasodrás"
- repetitív viselkedéselemek, mint öltözés-vetkőzés, gombok gombolgatása, látszólag célszerű pedálozás a lábbal

A rohamok alkalmával ugyanazok az automatizmusok térnek vissza

18.1.2 Az epilepsziás rohamot kiváltó okok

- születés körüli anomáliák
- agyi sérülés (infarctus)
- tumor, az agy nyomásos sérülése, fejtraumák
- ismeretlen ok
- idegrendszeri fertőzés
- érfejlődési rendellenesség
- idegrendszer fejlődésének rendellenességei (dysplasia, vándorlási rendellenességek, microgyria, heterotopia, sat)
- genetikai hibák
- intoxikáció (alkohol, gyógyszerek, kábítószer, gyomirtószer, sat.)

18.1.3 Az epilepszia mint betegség

Az epilepsziát gyakran kísérik egyéb pszichiátriai kórképek:

depresszió, pszichotikus tünetek, személyiségváltozás, kognitív képességek romlása, szorongás, az öngyilkossági ráta jóval magasabb, mint az egészséges népességben

18.1.4 Az epilepszia gyógyítása:

Az epilepszia nem gyógyítható.

A kezelés a rohamok megakadályozását célozza

- “meggyógyul” magától
- antiepileptikus kezelésre
- epilepsziasebészet

Epilepsziasebészet: csak ismert fókuszos esetben.

Leggyakrabban temporális lebeny eredet, temp.régiók rezekciója (hippocampus, subiculum, entorhinális kéreg, temporális kéreg)

18.1.5 Epilepsziás reorganizáció funkcionális neuromorfológiai vizsgálata temporális lebeny eredetű epilepsziás betegek hippocampusában

- leggyakrabban érintett agyterület a hippocampus
- terápiarezisztens betegek agyából műtéti úton részben eltávolítják

Molekuláris biológiai, sejtszintű vagy neuronhálózatszintű vizsgálatokat lehet végezni az eltávolított szöveten.

18.1.6 Hippocampus(+limbikus rendszer) funkciója

- memória (rövidtávú-hosszútávú átmenet)
- tanulás
- térbeli tájékozódás
- események érzelmi átszínezése, magatartás szab.

Memória típusok:

1. explicit (deklaratív), HC függő: epizódikus, szemantikus, vizuális
2. implicit (procedurális), HC független

18.1.7. A Két hippocampális félteke részvétele a memória folyamatokban

1. Domináns (bal, jobbkezeseknél)
 - beszédértés, szövegfelismerés, szavak megjegyzése, visszamondása, mese szövegsége
2. Szubdomináns (jobb)
 - vizuális készségek, arcfelismerés, képek térbeli forgatása, mese részletei

18.1.9 Hippokampális reorganizáció

- A “roham rohamot szül”: A rohamok olyan sejt, és mikrohálózat szintű változásokat indukálnak a HC-ban, amik még inkább elősegítik egy újabb roham kialakulását. (extrém nagy piramisesejt szinkronizáció alakul ki)

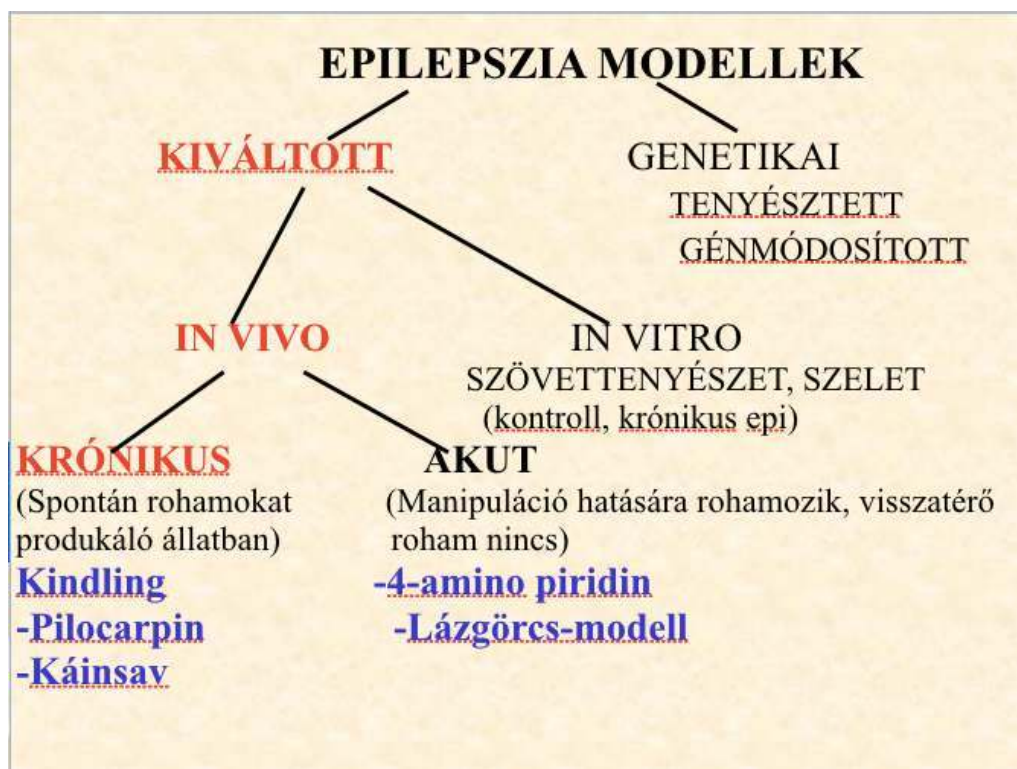
Sejtszintű változások:

1. Sejtpusztulás (CA1 és CA3c régió piramisesejtjei, „érzékeny” gátlósejtek, és mohasejtek számcsökkenése)
2. Morfológiai torzulások: extra dendritok, dendrit- és sejttesttüskék képződése, sejtméret-növekedés (calbindin tartalmú interneuronok elkezdik egymást beidegezni)
3. Interneuronspecifikus gátlósejtek egy része: dendritok felgöngyölödnek, majd elpusztulnak (megszakad a dendro-dendritikus kapcsolat)
4. Reelin (neurogenesis során a sejtátmozgás leállításáért felelős) termelése leáll—> sejtátmozgás
5. Endokannabinoid rendszer meghibásodik
6. PV eltűnik a sejtekből

Hálózatszintű változások:

1. Moharost sarjadzás
2. Hypothalamusz —> hippocampusz pályá sarjadzása
3. Dendro-dendritikus kapcsolat (és az ezen keresztüli szinkronizáció) megszűnése miatt csökken a dendritikus gátlás
4. Periszomatikus gátlásmegnyő
5. Serkentő pályák sarjadzása+ hatalmas piramisesejt szinkronizáció —> roham

18.1. 10 Epilepszia modellek



18.2 Alzheimer-kór és Prion kór

- Fehérjék in vivo, és in vitro különböző szerkezeteket vesznek fel, a sejtekben a dajka fehérjék segítik a foldingot.
 - A β redő (mint másodlagos szerkezet) hajlamos zárt aggregátumot képezni, ami megakadályozza, hogy az enzimek hozzáférjenek (pl., hogy ubiquitin lebontsa)
 - Amiloidózis: Keményítőszerű, jóddal festhető, kettőstörést mutat, szabad szemmel is látható fehérje-lerakódás
 - szisztémás: testszerte, vese gyakran érintett, szervátültetés, adott fehérje koncentrációjának csökkentése (többféle fehérje, immunglobulin, sat. Egyes betegségek pld. tumorok által nagymennyiségben termelt hormonok! Inszulin, prolaktin, sat.)
 - Egyéb fehérjék is beleragadnak az aggregátumba!
 - Szövetspecifikus, neurodegeneratív amiloidózisok
 - Közös mechanizmus: a neurodegeneratív betegségek nagy része fehérje aggregátumok képződésével jár
- Alzheimer kór: β -amiloid (plakkok), tau neurofibrilláris kötegek
 - Parkinson kór: α -synuclein/ ubiquitin
 - Huntington kór: poli-glutamin/ ubiquitin
 - Prion betegség (Szivacsos agysorvadás): prion protein

18.2.1 Alzheimer-kór

Tünetek: progresszív elbutulás

1. A rövid- és hosszútávú memória károsodása
2. Gondolkodás károsodása (legalább az egyik)

absztrakt gondolkodás

ítélőképesség

kortikális hiánytünetek

személyiségváltozás (beszűkülés, lelassulás, agresszió, ingerlékenység, gyanakvás, paranoid megnyilvánulások, felejtés, homályállapotok stb.)

Ok:

- Az amiloid fehérje prekursorja oligomerizálódik és beköt a szinapszisokba (megakadályozva ezzel az LTP-t, ami magyarázza a tüneteket)
- Továbbá nagy mennyiségben fokozza az intracelluláris Ca^{2+} szintet, ami τ fehérje hiperfoszforilációt okoz
→ hozzákapcsolódik a neurofibrillumokhoz → rigidség, axonelhalás
Ha időben felismerik akkor gyógyítható (diéta, kolinerg rendszer erősítése, B vitamin)

Előfordulás: életkorral nő

Kialakulás szerint:

- Genetikai (APP, PSEN1, PSEN2 – Abéta termelődés)
- Egyéb betegség hatására
- Környezet hatására: helytelen életmód, lassuló anyagcsere, táplálkozás, lebontás, sat.

Legtöbbször nem egyetlen ok, hanem több ok kombinációja áll a betegség hátterében.

Alzheimer demencia szövettan

- -szenilis plakkok képződése (0.1 mm átmérő)
 - többféle fehérje felhalmozódása (béta-amiloid)
- Alzheimer féle fibrilláris elváltozás
 - a neurofibrillumok abnormális konformációt mutatnak, páros helikális elrendeződést vesznek fel (Neurofibrilláris kötegek, hiperfoszforilált Tau-fehérjék)
- Idegsejtek, elsősorban kolinerg neuronok pusztulása, dendritfák lebomlása
 - Elváltozások főleg az agykéregben, kolinerg magvakban és a hippocampusban

Mind az agysorvadás, mind a szövettani elváltozások kialakulhatnak öregedés folyamán, illetve más betegségekben is, de nem együtt és nem ilyen mértékben.

18.2.2 Prion-kór

Perion: Rendkívül ellenálló fehérje, mely csak 3D szerkezetében tér el az emberben és állatban egyaránt megtalálható egyes fehérjéktől.

Prion kórnak rengeteg formája van: Creutzfeld- Jacob szindróma, kergemarha kór...

18.3 Skizofrénia

A skizofrénia a populáció nagy százalékát (leginkább fiatalokat) érintő spektrumbetegség.

A tünetek osztályozása:

- Pozitív (pszichotikus) tünetek: [hallucinációk](#), téveszmék, bizarr viselkedés és beszéd. A pozitív tünetek egészséges embereknél általában nem tapasztalhatók, és jól reagálnak a gyógyszeres kezelésre.
- Dezorganizált tünetek: a gondolkodás alaki zavara, dezorganizált beszéd, magatartás, figyelem.
- Negatív tünetek (hiánytünetek):
 - Primer negatív tünetek: az érzelmek és a [kommunikáció](#) elszegényesedése, gondolati elakadások, a motiváció hiánya, anergia, apátia, anhedónia, a szociális és szexuális aktivitás csökkenése, a figyelem zavara.
 - Szekunder negatív tünetek: a betegség folyamatán kívüli faktorok (például [szorongás](#), [depresszió](#)), amelyek kialakulásában a betegség csak közvetve játszik szerepet. Okai lehetnek például a gyógyszerek mellékhatásai, a pszichotikus epizódok következtében létrejött neurotoxicitás, a külső környezeti/ szociális hatások csökkenése.
 - A negatív tünetek általában rosszul reagálnak a gyógyszeres kezelésre.

<u>Etiológia</u>	genetikai, idegfejlődési és biokémiai zavarok, pszichoszociális nehézségek (pld. terhesség idején fertőző betegségek, szociális izoláció)
Kockázati tényezők	droghasználat, családi kapcsolat (első fokú rokonság esetén 10%, két beteg szülő esetén 34-40%, egyetértő ikreknél 50% ^[1]) + Környezet!
Főbb tünetek	súlyos érzelmi, gondolkodási és viselkedésbeli zavarok, objektív és szubjektív élmények megkülönböztetésének nehézségei (hasadás a valóságtól), kommunikáció nagyfokú zavara, érzékszervi zavarok (hallási hallucinációk) és téveszmék, személyiség szétesése, bizarr magatartás
Diagnosztika	klinikai pszichodiagnosztika, tünetbecslő skálák segítségével

- Kialakulása egyelőre vitatott (számos elmélet, pl. dopamin teória (skizofrén betegekben erősebben hat a dopamin, több a DA és a receptorai is), sejtáttörés teória)
- Agyi elváltozások: fehérállomány megvastagszik, szürkeállomány csökken, agykamrák kitágulnak → csökkent agyszövet mennyiség
- Skizofrénia és amygdala:

- fMRI képeken, ha a betegnek riasztó vagy negatív érzelmeket kiváltó képeket mutatnak, megnövekedett aktivitás
- Ha pozitív érzelmeket kiváltó képeket mutatnak, nincs vagy csökkent aktivitás
- Antipszichotikus gyógyszerekkel kezelhető

19. Neuroendokrinológia (Liposits Zsolt)

- Neuroendokrinológia: CNS- endokrin rendszerek interakciója (nem csak a CNS hat a perifériára, az is zámítalan hormonnal visszahat az agyra)
- Belső elválsztású mirigy: hormonjaikat közvetlenül a sejtközi térbe, véráramba ürítik
 - ilyen: pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, vese, mellékvese, hasnyálmirigy, petefészek/ here
 - agyban: tobozmirigy (pineal gland), agyalapi mirigy (pituitary gland)—> vezénylik a többi
- Belső egyensúly fenntartásában van elengedhetetlen szerepük
 - A nagyobb rendszerek:
 - HP= hypothalamic-pituitary-system

Rendszer	Funkció	Károsodás
HPG rendszer	reprodukción	sterilitás
HPT rendszer	metabolizmus	Grave-kór
HPA rendszer	adaptáción	Addison-kór
HPP rendszer	víz és só egyensúly	diabetes insipidus
Endokrin hasnyálmirigy	szénhidrát metabolizmus	diabetes mellitus

19.1 Endokrin szervek és hormonjaik

Mirigy	Hormon	Kémiai osztály	Hatás	Szabályozza
Hypotalamusz	hormonok irányítják a hipofízist (agyalapi mirigyet)			
Neurohipofízis (idegi, HT-s IS axonjai hozzák létre) posterior	Oxytocin ADH	Peptid Peptid	méhösszehúzódnás, mirigy sejtek kontrakciója vízviisszatartás a vesében	IR Víz/só egyensúly
Adenohipofízis (mirigyos, HT hormonjai a hipofízis ereiben jutnak ide) anterior	növekedési hormon (GH) PRL FSH LH TSH ACTH	Protein Protein Glikoprotein Glikoprotein Glikoprotein Protein	növekedés, metabolizmus tejelválasztás pete és spermium petefészek és here pajzsmirigy mellékvesekéreg—>glikokortikoidok	Hipotalamikus hormon

Pajzsmirigy	T1 és T3 (tiroxin)	Amine	metabolizmus	TSH
	Kalcitonin	Peptid	vér Ca szintjének csökkentése	Vér Ca szintje
Mellékpajzsmirigy	mellékpajzsmirigy hormon (PTH)	Peptid	vér Ca szintjének növelése	Vér Ca szintje
Hasnyálmirigy	Inzulin	Protein	Vér glükóz szintjének csökkentése	Vér glükóz szintje
	Glukagon	Protein	növelése	
Mellékvese				
Mellékvesevelő	Epinefrin és norepinefrin	Amin	Vér glükóz szintjének növelése, metabolizmus fokozása, véredények szűkítése	IR
Mellékvesekéreg	Glükokorikoidok	Szteroid	Vér glükóz szintjének növelése	ACTH
	Minerálkorikoidok	Szteroid	vesében: Na+ reabszorpció, K+ kibocsátás	K+ szint a vérben
Ivarmirigyek				
Herék	Tesztoszteron	Szteroid	másodlagos nemi jelleg	FSH és LH
Petefészek	Ösztrogén Progeszteron	Szteroid Szteroid	másodlagos nemi jelleg méhlepény kialakulása	
Tobozmirigy	Melatonin	Amine	Biológiai ritmus	Világos/ sötét ciklus
Csecsemőmirigy/ Thymus	Timozinok	Peptid	T-lymphociták stimulálása	??

Az agyalapi mirigyet a HT vezérli, szintén hormonokkal a különböző hormonokat szekretáló sejtek clusteres Magnocelluláris sejtsorozat: n. paraventricularis, n. supraopticus → posterior agyalapi mirigy

szabályozzák pl a simaizom funkciókat, és a vízháztartást (oxytocin, vasopressin, neurofizinek)

Parvicelluláris sejtsorozat: n. paraventricularis, n. periventricularis, n. infundibularis → hipofízális artéria → anterior agyalapi mirigy

szabályozzák többek közt a reprodukciót, stressz adaptációt, metabolizmust, növekedést (GnRH, CRH, TRH, GHRH, somatostatin)

19.2 Hormon típusok és nevezéktanuk

1. Releasing/ release-inhibiting hormonok: hypothalamusz → agyalapi mirigy

G- fehérje kapcsolt receptorokon hatnak (viszonylag lassú jelátvitel)

2. Troph hormonok: agyalapi mirigy → célszerv

G- fehérje kapcsolt receptorokon hatnak (viszonylag lassú jelátvitel)

3. Peptid-, szteroid hormonok, aminosav származékok: célszerv—> periféria

19.3 Feedback mechanizmusok:

1. Ultrashort: hypothalamusz releasing hormonja (agyalapi mirigyet targetálja) visszahat a hypothalamuszra
2. Short: agyalapi mirigy trophe hormonja (különböző mirigy sejteket targetál) visszahat a hypothalamuszra
3. Long: perifériális sejtek visszahatnak a hypothalamuszra és az agyalapi mirigyre

- Pozitív feedback: pl. magas ösztrogén szint, megemeli az LHRH szintet ami ovulációhoz vezet
- Negatív feedback: pl. mellékvese glucocorticoid feedbackje gátolja a őt serkentő CRH-t termelő neuronok működését, elburjánzását

19.4 GnRH, CRH, TRH, GHRH rendszerek

- GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) hypothalamusz
→ LHRH (Luteinizing Hormone-Release Hormone) agyalapi mirigy → here/petefészek
 - Reprodukciót szabályozza
 - Az ösztradiol pozitív feedback-je miatt termelődik a GnRH, majd pulzálni kezd
 - Co-expresszió (galanin is van a GnRH-t tartalmazó vezikulákban)
- CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) hypothalamusz
→ ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) agyalapi mirigy → mellékvesekéreg
 - Stressz adaptációban játszik szerepet
 - Hypothalamusz paraventriculáris magja termeli (de pl. T-limfociták is termelnek CRH-t)
 - Adrenerg bemenetet kapnak (többek között) a CRH termelő neuronok
- TRH (Tyrotrophin-Releasing Hormone) hypothalamusz
→ TSH (Thyroid Stimulating Hormone) agyalapi mirigy → pajzsmirigy
 - Energia homeosztázist szabályozza (pl. többek között a tápanyag felvételt)
 - Hypothalamusz paraventriculáris magja termeli
 - TRH termelő sejtek bemenetei között van pl.:
 1. AGRP/NPY: serkenti a TRH termelést (orexigén)
 2. α MSH/CART: gátolja a TRH termelést (anorexigén)
- GHRH (Growth-Hormone-Releasing Hormone) hypothalamusz
→ GH (Growth Hormone) agyalapi mirigy → Somatostatin (GHRH-val ellentétesen hat) → GH gátlása
 - Növekedés szabályozása

