

NEURONHÁLÓZATOK ÉS NEURONHÁLÓZATI MODELLEK

SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁS¹

SZENTÁGOTHAI JÁNOS

Az idegrendszer felépítését a múlt század közepe után kifejlődő korai szövettani leírások hálózatosnak képzelettek. A mai neuronhálózati koncepcióknak vajmi kevés közük van ezekhez a korai naiv képzetekhez. Sőt a neurohisztológusok idősebb generációja számára a „hálózat” szó egymagában is rossz hangzású, hiszen benne még visszacseng a múlt század nyolcvanas éveitől századunk ötvenes éveinek közepéig dülő neuronvita, melyben a hitvitákhoz hasonlóan sokszor nem is szavakon, hanem egyes betűkön folyt a vita. A kívülállók közül mindenesetre nem kevesen hozták analógiába a „homousionhomolusion” ellentéttel a „per continuitatem per contiguitatem” ellentétet. Ideghálózatról beszélni tizenöt-húsz esztendővel ezelőtt egyértelmű volt a neuronkoncepció elleni és az idegelemek kontinuus hálózatképzése melletti állásfoglalással. Ma — mint tudjuk — ez a vita az elektronmikroszkóppal feltárt nagyságrend megismerése nyomán végleg eldőlt a neuronkoncepció értelmében, és ezért nyugodtan használhatjuk a hálózat kifejezést a régítől eltérő értelemben. Óvatosságból mégis összetételben alkalmazzuk a hálózat szót és a neuron szóval való összekapcsolása talán alkalmas félreértések elkerülésére. Talán szükségtelen is hangsúlyoznunk, hogy a „hálózat” kifejezés semmiképpen sem érinti a neuron celluláris egységként való szemléletét úgy, ahogy azt a neuronkoncepció kiváló megalapítói Ramón Cajal, Retzius, van Gehuchten és Lenbossék Mihály 80 évvel ezelőtt alkották. Az idegrendszer elemi felépítésének minden tekintetben helyes és előreláthatólag továbbra is időtálló felismerése ellenére itt is találkozunk a tudományok történetében nem ritka sajátos, szinte tragikus paradoxonnal, hogy „akinek igaza van, annak valahol nagyon nincsen igaza”. Az elemi szerkezet helyes felismerése szinte szükségszerűen hozta magával, hogy az idegrendszert neuronok többé-kevésbé lineárisan kapcsolt láncaként tekintették elsősorban. Ilyen láncokkal nagyon szép reflexíveket lehetett szerkeszteni, sőt egymásra épülő reflexívek egész hierarchiáit, úgy amint ezt még ma is neuroanatómiai, neurofiziológiai és neurológiai tankönyvekben mindenütt ábrázolják. Kétségtelen, ez az idegrendszer felépítésének lényeges és egyben az az aspektusa, amellyel működési jelenségeket és kóros viszonyok közötti kieséseket aránylag könnyen — bár csak felületesen — lehet magyarázni. Érdekes, hogy a neurontant ellenzők táborába, élükön a magyar APÁTHY ISTVÁN (1897) és funkciós oldaláról elsősorban

BETHE (1903) az idegrendszer felépítése körüli súlyos tévedésük ellenére az idegi organizáció egyik lényeges vonását, az elemek sokoldalú belső összeköttetései jelentőségét az idegi integrációban jobban megsejtették. Természetesen akkor a helyzet még távolról sem volt érett arra, hogy bármilyen zsenialitással racionális képzetrendszert lehessen e téren felépíteni.

1. ábra. LORENTE DE NÓ (1933) sémái a neuronkapcsolás két általános elvéről. Az (A) séma illusztrálja a neuronkapcsolások „multiplicitásának” elvét. Az alul levő presynaptikus neuronnak a felül ábrázolt postsynaptikus neuronhoz nem csupán direkt kapcsolata van, hanem egy mellékága egy kisebb (bal) közti neuronhoz vezet és ennek axonja vezet tovább ugyanehhez a

¹ Elhangzott a Magyar Tudományos Akadémián, 1968. március 4-én.

postsynaptikus neuronhoz. Az impulzus tehát két (vagy több) párhuzamos úton jut el a neuronlánc következő szeméhez. — A (B) és (C) séma a neuronkapcsolatok „reciprocitásának” elvét ábrázolja, a (B) séma esetén közti neuron nélkül (ez a ritkább változat), a (C) közti neuron (jobbra) beiktatásával. Ez az utóbbi kapcsolat igen közönségesen előfordul az idegrendszerben. LORENTE DE NO akkor még nem tudhatta, hogy a (C) neuronkapcsolás esetén a közti neuron általában gátló jellegű

LORENTE DE NO (1933, 1935, 1938) érdeme, hogy A neuronkonceptió talajáról elindulva először felismerte a közti — ún. internanciális neuronok elemi hálózatai óriási jelentőségét. Érdemes megjegyezni — a morfológiai tudományok védelmében —, hogy LORENTE DE NO két kapcsolási elve (1. ábra) az internanciális neuronok kapcsolata (1) multiplicitásának és (2) reciprocitásának elve eredet szerint anatómiai észleletekből levezetett koncepció. Csupán később, a synaptikus átvezetés precízebb elektrofiziológiai tanulmányozása során (LORENTE DE NO, 1935) tűnt ki, hogy a központi synapsisok számos működési sajátossága ezekkel a kapcsolatokkal aránylag jól magyarázható. Nyugodtan állíthatjuk, hogy a modern synaptikus fiziológia J. C. ECCLES és iskolája (1963) munkásságában kiteljesült forradalma ebből a két szerény anatómiai sémából vette eredetét. Ez a két séma ugyanis nem mond sem többet, sem kevesebbet annál, hogy az idegi működés alapja — elemi szinten túl — nem egyszerűen a neuron, hanem az elemi neuronhálózat.

A neuronhálózatok koncepciója természetesen azóta sokat változott. Szabadjon példaként a kisagykéreg neuronhálózatát felhoznom. Több ok van arra, hogy világszerte éppen ezt a szerkezetet vették elemzés alá. Elsősorban az, hogy ez a hálózat szinte mértani rendszerességű, aránylag kisszámú, jellemző alakjuk és elhelyezkedésük folytán még elektronmikroszkópban is könnyen identifikálható neuronból épül fel, szám szerint öt neuronféleségből és két bemenő rostféleségből. Kimenő rostjai egyetlen sejtfeleség axonjai. Különleges előnye még, hogy a kisagy minden részében a kéreg szerkezete gyakorlatilag egyforma. 1963-ban ugyan a fórum előtt mutattam be az első, akkoriban még kezdetleges kisagy neuronhálózati modellt. Ez a modell abból az akkor még túl merésznnek tűnhető elgondolásból indult ki, hogy minden többé-kevésbé ismert struktúrájú neuronhálózat a neuronok ismert általános működési sajátosságaira alapított spekulációval elemezhető oly módon, hogy arbitrálisan felruházzuk az egyes neuronféleségeket akár excitatorikus, akár gátló tulajdonságokkal és megvizsgáljuk, vajon ilyen körülmények között a hálózat mutat-e valami értelmes működési tulajdonságot. A kisagy neuronhálózat (2. ábra) esetében eleve valószínű volt az a feltevés, hogy a két bemenő csatornarendszert képező afferens rostrendszer excitatorikus. A moharostrendszer által aktivált közti neuronrendszer a szemcsesejt-parallelrost rendszer szintén eleve excitatorikus jellegű kellett legyen. Az ún. nagy Golgi-sejtek sajátos „feed-back” kapcsolása az addig megismert analóg kapcsolások nyomán (ECCLES és MTSAI, 1954) nagy valószínűséggel gátlónak volt minősíthető

(SZENTÁGOTHAÍ és RAJKOVITS, 1959), habár a sejttrendszer nagy jelentőségét mint a kérgi izgalmi sáv szélességét felfelé limitáló tényezőnek csak jóval később ismerték fel (SZENTÁGOTHAÍ, 1967). Az egész hálózat mindaddig „értelmetlen” maradt, míg az az impulzusokat a kéreg parallel rostjain keresztül létrejött izgalmi sávjától oldalfelé terjesztő kosárneuron-rendszert az izgalmi állapotot szétterjesztő rendszernek vélték. Értelemszerűvé válik azonnal, mihamarabb e neuronrendszert gátlónak fogják fel (SZENTÁGOTHAÍ, 1963). Hogy ez valóban így is van arra hamarosan közvetlen élettani megfigyelések is álltak rendelkezésre (ANDERSEN és ECCLES, 1963). Az eredetileg még kezdetleges 1963-as neuronhálózati koncepciót a továbbiakban több lépcsőben finomítottuk (SZENTÁGOTHAÍ,

1965, 1967) és az időközben lényegesen továbbfejlesztett élettani adatokkal egy-két tisztázatlan pont kivételével (ECCLES,

ITO és SZENTÁGOTHAJ, 1967) szinte tökéletes egyezést lehetett elérni. A hálózatnak a 2. ábrában bemutatott legtovább fejlesztett formája megtartja az 1963-as modell azon alapvető gondolatát, hogy a parallelrostok révén a kisagytekervény hosszában széthúzott izgalmi csíkokat a kosárneuron-

rendszer (és a külső csillagneuronok egy része) két oldalsó gátló sávval határolja körül. Kiegészíti azonban a modellt a Golgi-sejtekkel, amelyek nagy kiterjedésű laza dendrit elágazódásaikkal csak akkor lépnek feltehetőleg akcióba, ha a kéreg izgalmi sávja lényegesen szélesebb mint a kisagykéreg fő kimenő elemeit, a Purkinje-sejteket, eredményesen ingerlő „minimálisan effektív” parallelrost sáv (SZENTÁGOTHAJ, 1967). Ha ez az izgalmi sáv szélességben eléri a Purkinje-sejtek dendrit elágazódásának (250 μ) háromszorosát (750 p) az izgalmi sávba eső Golgi-sejtek akcióba kerülve az egész izgalmi sávot fenntartó moharostrendszer ingerátvitelét a szemcsesejt-parallel-rostrendszerre gátló hatásukkal azonnal elfojtják, azaz megszüntetik az illető kéregterület egész inputját. Ez a kéreg izgalmi sávjainak felső határát limitáló mechanizmus már csak azért is nélkülözhetetlen, mert a kosárneuronok által elérhető Purkinje-sejtmező méretét (SZENTÁGOTHAJ, 1965) figyelembe véve az egész kosárneuron gátló mechanizmus értelmetlenné válik, azaz az egész modell nem működhetne mielőst a parallelrostok izgalmi sávja eléri a Purkinjesejtdendritfák szélességének háromszorosát. A modellnek ez a hibája hosszú ideig komoly aggodalmat okozott, de ezeket a Golgi-neuronok beillesztése teljesen eloszlatja, hiszen a parallel rostokkal létrehozható izgalmi sáv szélességének felső határát e rendszer épp ott szabja meg, ameddig a modell még elméletileg működőképes. A 2. ábra azonban a neuronhálózatnak egy igen különös és az idegrendszer szerkezeti felépítésében eddig nem kellőképpen értékelt szempontja is rámutat. A legtöbb idegmagban a neuronok dendritikus elágazódásai egymást térben áthatolják, azaz nagyrészt a tér ugyanazon részleteiben ágazódnak el.

Sok évvel ezelőtt már rámutattunk (SZENTÁGOTHAJ, 1953) arra, hogy ugyanaz a neuronféleség a filogenezis során bizonyos tendenciát mutat saját dendritikus terének izolálására. Erre akkoriban sok példát hoztunk fel, itt csupán a nagyagykéreg sejtjeit említjük, amelyek száma az emlősök törzsfajában megközelítőleg sem nő arányosan a kéreg volumenjével, így az ember hatalmasan fejlett agyféltekéi alig tartalmaznak több sejtet, mint a csimpánz negyed nagyságú agya. A diszkrepanciát a sejtsűrűség csökkenése és, minthogy a teret persze be kell tölteni, az elágazódások hatalmas gazdagodása egyenlíti ki, amellyel azonban együtt jár a dendritfák egymástól térben való jobb elkülönülése. A sejtek dendritfáinak eme viszonylagos individualizálódása együtt jár a synaptikus kapcsolatok elkülönülésével is, és nem nehéz elképzelni, hogy ilyen körülmények között azonos számú sejt többféle különböző funkciók állapot létrehozására alkalmas mint egymással sűrűn összefogott ágazatú sejtek tömegei.

A kisagykéreg e tekintetben egész különleges helyzetet foglal el, mert már a halakban a legfontosabb neuronféleség a kisagy output-elemei, a Purkinje-sejtek dendritfái teljesen elkülönültek, egymás tereit át nem hatolják. A sejtek dendritikus tereinek ez a szétválása a görbült terek esetében — mint amilyen a kisagykéreg is — speciális igényt támaszt a dendritfák alakja iránt, hacsak nagyon inökonómikus kitöltetlen terek nem jönnek létre. A központi idegszövet ezt nem engedheti meg magának és bámulatos, hogy a kisagykéreg megtalálja az egyetlen lehetséges geometrikai megoldást, ti., hogy a dendritfák síkban ellapulva szigorúan a görbületek síkjaiba állnak be párhuzamosan.

2. ábra. A kisagy neuronhálózat erősen sematizált kapcsolási elve. A két bemenő csatorna közül a kúszórostokat zöld, a moharostokat ibolya színnel jeleztük. A jobbról-felülről balra előre haladó sorokban piros színnel ábrázolt idomok a Purkinje-sejtek, az alsó

répa alakú rész felel meg a sejttestnek, „gyökerük” az axon eredésének, a felső dobozszerűen ábrázolt részek foglalják magukba a Purkinje-sejtek bonyolult, de lap szerin szétterjedő és egymástól teljesen izolált dendritfáit. Kék színnel jeleztük a kéreg mélyebb (ún. szemcsés) rétegében elhelyezett szemcsesejteket, amelyek a moharostoktól átveszik az ingerületet. Ezek axonjai felhatolva a kéreg felületes rétegébe T-alakban eloszlának és a tekervények hossz tengelyével szigorúan párhuzamosan haladnak mint ún. parallel rostok. 2 — 3 mm hosszú lefutásukban mintegy 3—500 Purkinje-sejt dendritfáját fújják át, illetve minden két Purkinje-sejt közé eső rétegben különböző gátló közti neuronok dendritjeiből alakult lemezszerűen szétterjedt dendritálózatot. Egyetlen Purkinje-sejt dendritfáját mintegy 2×10^6 parallel rost fúrja át. A parallel rostok és a dendritek synaptikus viszonyait a balra lent levő részletséma szemlélteti. Midőn egy parallelrost a dendritfán való áthaladása közben kicsiny ($1 - 2 \mu$) távolságra keresztez egy dendritet, ennek túszerű, de bunkós nyúlványával synaptikus kapcsolatot alkot. Egyetlen Purkinje-sejtnél 2×10^5 számú ilyen túszerű lévén, minden dendritfáján áthaladó parallelrost gyakorlatilag képez vele egy synapsist. A modell működési magyarázata abból indul ki, hogy ha megfelelő számú moharoston egyidejűleg befutó ingerület egy Purkinje-sejtsoron végigfutó olyan számú parallel rostot hoz egyidejűleg ingerületbe, hogy ez elérje a Purkinje-sejtek ingerküszöbét, akkor az egész hosszanti Purkinjesejtsor ingerületbe jut. Ezt a séma középső sávvozással való felülnyélkolás nélkül maradó sejtsora ábrázolja. — Minthogy ugyanebben a sejtsorban azonban gátló jellegű közti neuronok is vannak — pl. a feketével jelzett kosárneuronok —, ezek is ingerületbe jutnak. Ezek egyik vagy másik oldal felé haladó és a Purkinje-sejtek teste alsó részén végződő axonjaikkal az ingerelt kéregcsík mindkét oldalán levő kb. 510 Purkinje-sejtsort gátolják. Ezt jelzi a középső Purkinje-sejtsort két oldalról határoló területek fekete felülsávvozása. A sárga színnel jelzett nagy kiterjedésű elágazódású ún. Golgi-sejtek dendritfája mintegy három Purkinje-sejtsort ölel át. A Golgi-sejtek geometrikusan idealizálva a kéreg hatszögletű hasábjainak tereit foglalják el. A szaggatott vonallal jelzett hatszögletű minta minden hatszögében a mélyben egyegy Golgi-sejt képzelendő el. Minthogy dendritfájuk nagy kiterjedésű, de aránylag ritkább elágazású, feltehető, hogy küszöb feletti ingerlésükhöz nem elégséges egy Purkinje-dendritfa szélességű egyidejűleg aktív parallelrostsáv, hanem ehhez szélesebb parallelrostsávok szükségesek. A Golgi-sejtnél a kéreg szemcsés rétegében elágazó axonja gátló módon avatkozik be a moharostról a szemcsesejtre való ingerületátvezetésbe. Így széles, egyidejűleg aktív parallelrost sávok automatikusan lefojtják — negatív visszacsatolásként — a kéregbe moharostimpulzusok bejutását. — A zöld színnel jelzett kúszórostok mindegyike szigorúan egyetlen Purkinje-sejten ágazik el.

De mi az értelme ennek a sajátos megoldásnak, amellyel ebben a tiszta formában szinte sehol másutt nem találkozunk? Csak arra gondolhatunk, hogy az egész hálózat másik afferens csatornája az alsó olívából jövő (SZENTÁGOTHAÍ és RAJKOVITS, 1959) kúszórostok szigorúan egyedi módon (1 : 1 arányban) végződnek a Purkinje-sejteken. ECCLES és mtsai (1964) szerint ez a kapcsolat igen hatékony, azaz a kúszórost ingerülete mindenképpen akcióba hozza a Purkinje-sejteket. A kosársejt-csillagsejt-mechanizmussal gátolt és a nem gátolt Purkinje-sejtek közt csupán az a különbség, hogy a nem gátolt Purkinjesejt egyetlen kúszórost impulzushullámra három-négy impulzusból álló sorozatot, a gátolt csupán egyetlen impulzust ad ki.

Más szavakban kifejezve, a kisagykéreg oly szerkezet, amely az egyik csatornaféleségen (a moharostokon) beérkező igen redundáns információtömeget keskeny sávokba transzformál — kissé vulgárisan kifejezve a kisagytekervények hossz tengelye mentén sávokban szétken — oly mértékben, hogy egymás után eső 300—500 Purkinje-sejt nagy valószínűséggel ugyanolyan ingerületi vagy gátlási állapotba jut. A második bemenő csatorna (a kúszórostok) rajtuk befutó információt tekintve az elsőhöz bizonyos keresztkorrelációban (OSCARSSON és UDDENBERG, 1966) egyedi szelekcióval mintegy „kiolvassa” (read out), hogy a kúszórost ingerületének beérkezése pillanatában milyen izgalmi, ill. milyen gátlási állapotban van az illető Purkinje-sejt. A STEINBACH-féle (1961) ún. tanulómátrixhoz való nagy hasonlósága miatt ez az elrendezés távolabbi gondolatokat is ébreszthet, de minthogy ezek merő spekulációk lennének, talán jobb egyelőre ezektől eltekintünk.

Bármilyen szép és gondolatokat ébresztő is a kisagy neuronhálózat önmagában, rendkívül súlyos hibája, hogy végső fokon nem tudjuk, hogy mire való. Fordítsuk ezért figyelmünket talán olyan neuronhálózatokra, amelyek bár kevésbé elegánsak, de jobban tudjuk, hogy mit csinálnak. Ilyenek az

érzékszervi pályák neuronhálózatai, amelyek modern mikrofiziológiai elemzése kombinálható egyrészt az érzékszervbe beadott ingerületi minták célszerű szelekciójával, másrészt hasonló ingerlési feltételek mellett pszichofiziológiai elemzéssel. Előadásomban csupán egy érdekesebb mozzanatot kívánok ezúttal kiemelni, amely talán alkalmas annak illusztrálására, hogy az érzékszervi pályák fiziológiai és kombinált pszichofizikai és pszichofiziológiai elemzés mellett nem nélkülözhető a pálya neuronhálózatának anatómiai elemzése.

Ma már általánosan tudott dolog, hogy a retinára vetülő kép továbbítása korántsem egyszerűen annak szétbontása egyes a receptoroknak megfelelő képpontokra és ezekhez tartozó információ bejuttatása a látókéregbe. A kép elemzése az állatfaj számára releváns hírtartalmakra már a retinában megkezdődik. Alacsonyabbrendű gerinceiben ez az elemzés igen mélyreható

(MATURANA és mtsai, 1960), magasabbrendűekben a retinális kapcsolások erősebben stereotipizáltak döntően az árnyék- és szíkontrasztok megerősítését szolgálják. Hasonlóképpen a futópálya fő kéregalatti kapcsolóállomásában, a corpus geniculatum laterale-ban még csupán a kontraszt élesítése a döntő feladat. A corpus geniculatum laterale minden olyan idegsejtje, amely a retinára vetülő képről információt közvetít a látókéregbe, a látótérben rendelkezik vagy egy olyan pontszerű területtel, amelynek megvilágítása a sejtet aktiválja és ezt a pontot gyűrűszerűen körülvevő olyan területtel, amely ugyanezt a sejtet gátolja, vagy más esetben olyan centrális területtel, amelynek megvilágítása a sejtet, gátolja és egy ezt gyűrűszerűen körülvevő területtel, amely ugyanezt a sejtet akcióba veti (HUBEL és WIESEL, 1961). A corpus geniculatum felől nézve úgy fejezhetjük ki a dolgot, hogy minden információtovábbító sejtnek a látótérben koncentrikus elrendeződésű receptív mezeje van, az előbbi esetben exeitatorikus, az utóbbiban pedig gátló jellegű. Az élettani kísérletek arra is utaltak (BISHOP és mtsai, 1959; HUBEL és WIESEL, 1961), hogy egy-egy látóidegrostnak speciálisan szoros kapcsolata van egy meghatározott corpus geniculatum idegsejttel. Régebben azt hitték, és ez téves anatómiai információval egyezni is látszott, hogy egy idegrost egyetlen corpus geniculatum idegsejten végződik. HUBEL és WIESEL (1961) fejlettebb módszerrel végzett kísérleteivel azután kitűnt, hogy bár tényleg gyakori egy látóidegrost speciálisan erős befolyása egy-egy corpus geniculatum idegsejtre, ez nem jelenti azt, hogy egy idegsejten csak egy idegrost végződik. Ugyanezt még sokkal élesebben mutatták ki újabb anatómiai vizsgálataink (SZENTÁGOTHAJ,

1963), amelyek alapján még az is nehezen volt elképzelhető, hogy bármely meghatározott látóidegrost és corpus geniculatum idegsejt közt olyan synaptikus kapcsolat lehetne, amely ezt az összeköttetést kitüntetné ugyanazon látóidegrost és mintegy száz más sejttel alkotott összeköttetései között, így tehát súlyos ellentét látszik fennállni a látópályának corpus geniculatumbeli átkapcsolása körüli anatómiai szerkezetek és élettani funkciók között.

A látóidegrostok és a corpus geniculatum idegsejtjei közötti synaptikus kapcsolatot sajátos komplex szerkezetű synapsisok, ún. synaptikus glomerulusok biztosítják (SZENTÁGOTHAJ, 1962, 1963; COLONNIER és GUILLERY,

1964; PETERS és PALAY, 1966; KARLSSON, 1966). Ezek lényege, amint ezt a 3. ábrán láthatjuk, hogy áliatokban körülvett gömb alakú szerkezeti egységben rendszerint egy opticusrost vége összetalálkozik néhány dendritnek a glomerulusba benyomuló kiemelkedésével (ún. protruzióval). Az opticusroston kívül ugyanabba a glomerulusba több más idegrostvég is befurakszik, amelyek részben a dendritvégekkel, részben egymással is synapsist alkotnak. Degenerációs eljárásoknak

elektronmikroszkópi szinten való alkalmazásával ki lehetett mutatni (SZENTÁGOTHAÍ és mtsai, 1966), hogy 1. az opticus rostok végei a glomerulusban aránylag centrális helyzetet foglalnak el és normális

körülmények közt is elkülöníthetők más axonok végeitől nagy, cristákban szegény mitochondriumaik alapján;

1. Ez az egyszerűbb eset a színlátással nem rendelkező macskára vonatkozik. Színlátással bíró magasabbrendű emlősben (majom, ember) a helyzet már sokkal bonyolultabb, de elvileg nem más, itt a fény-árnyék kontraszt helyett a színkontraszt a képminta elemzésének alapja.

alapján; 2. a többi axonvégződés egy része a corpus geniculatumban nagy számban található helyi, ún. Golgi 2. típusú idegsejtekhez tartozik; 3. más részük a látókéregből visszafutó pályák végződéseinek felel meg. A sajátos ebben a complex synapsisban az, hogy igen nagy számban találhatók mindig ún. axo-axonikus synapsisok, amelyeket ma általánosan az ún. presynaptikus gátlás anatómiai alapjának vélnek. Ez az anatómiai észlelet rendben is volna, ha ezen axo-axonikus synapsisok szerkezeti polaritása megfelelné a corpus geniculatum-ban tényleg észlelt presynaptikus gátlásnak (ANGEL és mtsai, 1965; IWAMA és mtsai, 1965). A furcsa és számomra hosszú ideig magyarázhatatlan tény azonban az volt, hogy az opticus rostok szerkezeti tekintetben mindig praesynaptikus végként viselkednek és főleg a Golgi 2. típusú sejtek axonvégei postsynaptikusként (3. ábra). Különösképpen érthetetlen volt ez arra való tekintettel, hogy élettani észleletek szerint az ilyen Golgi 2-es típusú sejtek kivétel nélkül specifikusan gátló elemek a központi idegrendszer minden más részében. Mindaddig feloldhatatlannak tűnt mindkét említett ellentét: ti. 1. egyes opticus rostok geniculatum sejtekkel való kitüntetett synaptikus kapcsolata és a kapcsolódás anatómiai elrendezése közötti ellentét, és 2. az axo-axonikus synapsisok teljesen értelmetlennek tűnő polaritása, míg nem kíséreltem meg a két ellentétet egymás ellen kijátszani.

Ezt az elképzelést a 4. ábra mutatja be. Ha az ábrát összehasonlítjuk régebbi, tisztára anatómiai észleletek alapján kidolgozott — tehát funkciók megfontolásoktól nem befolyásolt — összefoglaló sémánkkal (SZENTÁGOTHAÍ és mtsai, 1966 [19. ábra]), kitűnik, hogy az ábrán semminemű lényegbeli változtatást nem kellett tennünk. Az új ábra kizárólag az axo-axonikus synapsisok működésének az eddigiektől eltérő interpretációjában tér el, mégis a synaptikus integráció elvileg új lehetőségét veti fel. Talán a legkülönösebb ebben a nagyon merésznek tűnő elképzelésben, hogy az összes részjelenséget rendkívül konzervatív, szinte orthodox módon merjük interpretálni. A neuronhálózati elgondolás abból a tényből indul ki, hogy 1. a meglehetősen nagy számú Golgi 2-es típusú neuron axonja rendkívül gazdag elágazódással vesz részt a környezetében levő minden glomerulusban, 2. a Golgi 2-es neuronok általában gátlók és a glomeruluson belüli végződéseik a gátló synapsisra újabban igen jellemzőnek tartott kisebb ovoid vesicula-típust tartalmaznak (3. ábra). Ezek figyelembevételével közelfekvő az a gondolat, hogy a glomerulusok többségében a dendritikus végek túlsúlyban gátló synaptikus behatás alatt vannak. Minthogy a Golgi 2-es típusú neuronok hosszú dendritjeik révén nagyszámú opticus rosttal vannak synaptikus kapcsolatban, nagyobb számú látóidegrost egyidejű ingerülete a corpus geniculatum információtovábbító (relé-) sejtjeinek aktivitását gátolja. Valóban, fiziológiai kísérletekben a továbbító neuronok azonnal elnémulnak, ha receptorikus mezőinek nagyobb részét egyidejűleg megvilágítják (vagy gátló receptorikus mező esetében a mező nagyobb részére sötét képterület esik). A presynaptikus gátlás elemzése kapcsán megismert ama tényből, hogy a presynaptikus axonrészek depolarizációja a synaptikus végből leadott kémiai mediátor mennyiségét csökkenti, logikusan következik, hogy az opticusrostoknak a Golgi 2. axonokon levő (axo-axonikus) synapsisai révén az utóbbiak depolarizálódnak, és ennek következtében a

dendritvéggelel alkotott synapsisukon a gátló mediátor leadása csökken. Így tehát az opticusvég nem csupán a dendrittel alkotott synaptikus kapcsolatán hoz létre excitatorikus postsynaptikus potenciált (EPSP-t), hanem szükségszerűen lerontja ugyanazon a dendriten (3. és 4. ábra) végződő Golgi 2. axon által fenntartott inhibitorikus postsynaptikus potenciált IPSP-t. Ez csak annyiban szokatlan, hogy egyúttal ezzel felvetjük a gátlás presynaptikus gátlása — azaz gátlástalanítás (disinhibitio) gondolatát. Ilyen mechanizmusnak elvi nehézsége nincsen, csupán eddig még nem észlelték, ami nem is csoda, mert a rövid gátló neuronok mellett ilyen mechanizmusról közvetlen észleleteket tenni sokkal nehezebb lehet, mint a nagyobbára hosszú pályájú excitatorikus elemek presynaptikus gátlásáról.

Idáig az egész okoskodás még nagyon szigorúan követi részben a már régebben megismert és eddig csupán nem magyarázható szerkezeti viszonyokat, és a synapsisok működéséről rendelkezésre álló modern ismereteket. Egy kissé merészebb ugrást most teszünk azzal a feltételezéssel, hogy az anatómiai tényekkel eddig látszólag össze nem egyeztethető kitüntetett hatású synapsisok, ti. amelyek egyetlen ingerületi hullámmal akcióba vethetnek egy corpus geniculatum relésejtet — azok, amelyekben az opticusrost nem csupán EPSP-t idéz elő a dendriten, hanem egyúttal presynaptikus gátlással lerontja a dendriten végződő Golgi 2. axonok gátló hatását. Természetesen nem szükséges feltételeznünk, hogy ehhez elég egyetlen glomerulus. Ugyanennek az opticusrostnak, mint a 4. ábra is jelzi, több synaptikus végága ugyanazon relésejt több dendritjével is alkothat ilyen kettős aktivitású synapsist. A 4. ábra a tényleges anatómiai viszonyoknak megfelelően ezt úgy ábrázolja, hogy az opticusrost elágazódási területe centrumában egy-két sejttel aránylag számos, az elágazódás perifériás területén számos idegsejttel kevés glomerulusban egyesül.

3ábra. Glomerularis synapsis kutya corpus geniculatum lateralejából. A glomerulust vékony gliaszöveti tok (Gl) határolja körül. Aránylag központi helyzetű a nagy üresnek tűnő mitochondriumai alapján felismerhető opticus rost végződés (Op). Ez synaptikus kontaktusokat képez (egyszerű nyilak) dendriteknek (D) a glomerulusba benyomuló ún. protrúzióival (Dp). A glomerulusban található még két másik féle axonvégződés: helyi Golgi-sejtek axonjainak végződése (Go) és a látókéregből visszatérő axonok (Ko) végződése, amelyek ugyancsak synapsisokat alkotnak (kettős nyilak) a dendritikus protrúziókkal (Dp). A Golgi-axonvégződéseket (Go) kitüntetik ritkán szétszórt igen apró, gyakran tojásdad synaptikus vesiculákkal. Az opticus végződés (Op) axo-axonikus synapsist alkot (karikás nyíl) a Golgi-végződéssel (Go). Ez esetben mindig az opticus végződés oldalán csoportosulnak össze a synaptikus vesiculák, azaz ez az oldal a presynaptikus. Elektronmikroszkópi felvétel a jobboldalt alul levő vonal hossza. 1 mikron.

4. ábra. A bal felső rajz mutatja az opticusrost (kék) elágazódását és kapcsolatát egyetlen corpus geniculatum relésejttel. További elágazásai ugyanennek a rostnak számos más sejttel is kapcsolatba lépnek. A fekete színnel jelzett kis Golgi típusú köztisejt axonja (Ax) bőségesen elágazódva számos relésejttel (piros) áll kapcsolatban. — A jobb felső séma mutatja egy „világosat” jelző geniculatum neuron látótéri receptív mezejét. A látótér egy meghatározott kis foltszerű területére (+ jelek) eső fényt a sejtet aktiválja, viszont a körülvevő gyűrűalakú területre (háromszögek) eső fényt ugyanezt a sejtet gátolja. A jobb alsó séma jelzi a glomerularis synapsis elvi szerkezetét. A centrális helyzetű (kék) opticusrost depolarizálja az üres nyíl irányában a piros relésejt dendrit (D) vele kapcsolatos protrúzióit. Ugyanezek a protrúziók azonban a glomerulusban levő Golgi axonok (fekete) végeinek gátló befolyása alatt vannak (tömör nyíl). Az opticusrost izgalma az alsó sávozott nyíl által mutatott irányban praesynaptikusan gátolja ezt a gátló végződést axo-axonikus synapsisa útján, és ezzel „lerontja” a gátló végződés hatását (praesynaptikus gátlástalanítás).

Bizonyára sokakban felmerül a kérdés, vajon szükséges-e a futópálya egyszerű, az információs minta nagyobb transzformációját nem igénylő kapcsolóállomásán ilyen bonyolult mechanizmus. Nem szabad azonban elfelejtenünk, hogy a retinára vetülő kép sok millió képpontra bontott ingerületi mintázata nem mechanikusan vetül át a látókéregre — úgy mint azt a televízió teszi, hogy a külön-külön továbbított képpontokhoz tartozó információt megint az eredeti elrendeződésű ponttömeggé rakja össze —, hanem az agykéregbe a kép sokirányban szinte absztrahált, de már nem pontszerű, hanem inkább vonalas elemekben kerül be. Sőt mi több, e képelemek egyáltalán nem az eredeti egymáshoz való térbeli viszonyuk szerint, hanem valami egyelőre áttekinthetetlen más összefüggés szerint vetülnek. HUBEL és WIESEL (1962—66) nagyjelentőségű vizsgálatai szerint az elsődleges látókéreg függőleges columnaszerű szöveti egységei szín- vagy világosság-árnyék kontrasztokból eredő különböző orientációjú vonalakat vagy határokat érzékelnek, illetve ezekre lépnek akcióba. Vannak olyan sejtkolumnák, amelyek a látótér eléggé kiterjedt részében mutatkozó függőleges, horizontális vagy különböző ferde vonalakra, vagy határookra lépnek akcióba. Diffúz megvilágítás — akármilyen erős — a látókéreg sejtjei túlnyomó többségének nem ingere. Nem lehet csodálkoznunk azon, hogy a retina által felvett képnek a corpus geniculatum által történő továbbításában már szükség van az eredeti információs minta transzformációjára. Ez a transzformáció a látókéreg eme igényének megfelelően a kontrasztok minél élesebb kidolgozására kell irányuljon és a diffúz vagy közel azonos megvilágítású nagyobb felületekről érkező információ elnyomására, mert ezzel az agykéreg nem is tudna mihez kezdeni.

A bemutatott neuronkapcsolási modell érdekessége — mert amíg közvetlen neurofiziológiai bizonyítékai nincsenek, mégis csupán modell — abban van, hogy a synaptikus kapcsolat elvileg új lehetőségeit veti fel. Amikor 1962-ben a komplex glomerularis synapsisokat mint az interneuronális kapcsolat addig ismeretlen módozatát leírtuk, nem sejtettük, hogy nem csupán új szerkezeti egységről van szó, hanem benne a működésnek egészen új lehetőségei is adva vannak. Főleg a thalamus területén a glomerularis synapsisoknak számos eltérő válfaja fordul elő, amelyek még további meglepetéseket tartogathatnak a kutató számára. Minden különbözőségük ellenére a kisagyi neuronhálózati modell és a corpus geniculatum neuronkapcsolási modell néhány közös vonása világosan jelzi a modern neuroanatómia rendelkezésére ma álló lehetőségeket. Még néhány évvel ezelőtt úgy volt, hogy a morfológia adta meg a nyers termékeket, és ezekből a fiziológia dolgozta ki a „készárut”. Ma kissé fordítva is van: bizonyos fiziológiai nyersanyagra van szükség neuronok és synapsisok funkciós tulajdonságairól, és a neuronkapcsolatok és hálózatok pontos anatómiai felderítése ezután lehetőséget ad a neuroanatómusnak konkrét funkciós modellek készítésére, és ezek feltételezéseit azután lépésről lépésre ellenőrizhetők ismét élettani módszerekkel. A kisagyi neuronhálózat funkciós modellje anatómiai elképzelés volt, amelyet ECCLES és munkatársai 1963—1967 valóban lépésről lépésre ellenőriztek: egyes menetekben tett proposícióinkat hamisnak találták, többségüket és az egész koncepciót igazolták. A corpus geniculatum lateralehoz rendelkezésre álló fiziológiai nyersanyag sokkal jelentősebb részt alkotott, mint a kisagy esetében. Ennek ellenére az anatómiai adatokra épült spekulációk világos és a jövőben élettani eszközökkel ellenőrizhető olyan feltételezésekhez vezettek, amelyekhez egyéb úton sokkalta nehezebb lett volna eljutni.

IRODALOM

1. ANDERSEN, P. és ECCLES, J. C.: Nature (Lond.) 199, 655 (1963).

2. ANGEL, A., MAGNI, F. és STRATA, P.: Nature (Lond.) 208, 495 (1965).
3. APÁTHY, I.: Mitt. Zool. Stat. Neapel. 12, 7. füz. (1897). 4. BETHE, A.: Arch. mikr. Anat. 55, 516 (1900). 5. BISHOP, P. O., BURKE, W. és DAVIS, R. Science, 130, 506 (1959).
6. COLONNIER, M. és GUILLERY, R. W.: Z. Zellforsch. 62, 333 (1964). 7. ECCLES, J. C.: The physiology of synapses. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963. 8. ECCLES, J. C., FATT, P. és KOKETSU, K.: J. Physiol. (Lond.) 126, 524 (1954). 9. ECCLES, J. C., ITO, M. és SZENTAGOTHAI, J.: The cerebellum as a neuronal machine, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1967.
10. ECCLES, J. C., LLINAS, R. és SASAKI, K.: Nature (Lond.) 245, (1964).
11. KARLSSON, U.: J. Ultrastruct. Res. (1966).
12. HUBEL, D. H. és WIESEL, T. N.: J. Physiol. 155, 385 (1961). 13. HUBEL, D. H. és WIESEL, T. N.: J. Physiol. 160, 106 (1962), J. Neurophysiol. 28, 229 (1965), J. Neurophysiol. 29, 1115 (1966).
14. IWAMA, K., SAKAKURA, H. és KASAMATSU, T.: Jap. J. Physiol. 15, 311 (1965).
15. LORENTE DE NÓ, R.: Arch. Neurol. and Psychiat 3. 30, 245 (1933); Amer. J. Physiol. 111. 272 (1935); J. Neurophysiol. 1, 207 (1938).
16. MATURANA, H. R., LETTWIN, J. Y., MCCULLOCH, W. S. és PITTS.: J. gen. physiol. 43, 129 (1960).
17. PETERS, A. és PALAY, S. L.: J. Anat. (Lond.) 100, 451 (1966).
18. STEINBACH, J.: Kybernetik, 1, 36 (1961). 19. SZENTAGOTHAI, J.: MTA V. Oszt. Közi. 3, 365 (1952). 20. SZENTAGOTHAI, J.: Internat. Congr. Sr. 49, Excerpta Medica Foundation, 119 (1962). 21. SZENTAGOTHAI, J.: MTA Biol. Oszt. Közi. 6, 217 (1963). 22. SZENTAGOTHAI, J.: Acta Anat. (Basel) 55, 166 (1963). 23. SZENTAGOTHAI, J.: Progress in Brain Research, 14, Elsevier, Amsterdam, 1 (1965). 24. SZENTAGOTHAI, J.: Results in Neuroanatomy, Neurophysiology I., Akad. Kiadó, Budapest, 9, (1967).
25. SZENTÁGOTHAI, J., HÁMORI, ... és TOMBOL, TERÉZ. Exp. Brain Res. 2, 283 (1966).
26. SZENTÁGOTHAI, J. és RAJKOVITS, J., Z. Anat. Entwickl. Gesch. 121, 130 (1959).