

LASSÚ FREKVENCIÁJÚ AGYHULLÁMOK ÉS ZAJSZŰRÉS A HIPPOCAMPUSBAN

Freund Tamás

az MTA rendes tagja,
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
freund@koki.hu

A tanulási és memóriefolyamatokban kulcsszerepet játszó hippocampus egy ősi agykérgi struktúra, mely az agykéreg minden érző és asszociációs területével közvetett reciprok kapcsolatban áll az entorhinális kérgen keresztül. Valamennyi érzékszervből származó információ eljut ide, itt társítódnak egymással, és végül visszajutnak a neocortexbe hosszú idejű tárolásra. A memórianyomok raktározását tehát hosszú távon nem a hippocampus végzi, hanem az agykéreg egyéb specifikus régiói. A hippocampus feladata a memórianyomok beégetése és az egyes érzékszervi információk társítása. A társítás pedig elsősorban térinformációhoz történik. John O'Keefe és Lynn Nadel (1978) már a hetvenes évek végén felfedezték, hogy a hippocampusban ún. „place”-sejtek vannak (ezt az elnevezést jobb híján „térsejt-ként” fordíthatjuk magyarra). Ez azt jelenti, hogy ezek a sejtek, melyek a hippocampus neuronjainak többségét teszik ki, csak akkor sülnek ki, ha az állat a térnek egy bizonyos, az adott sejtre specifikus pontján tartózkodik. Így minden sejtnek megvan a maga tere az állat rendelkezésére álló mozgástéren belül, ahol aktivitása sokszorosa az úgynevezett háttérkiszüléseknek. Ezek a „térmező”-szelektív sejteken keresztül a hippocampus egy ún. kognitív térképet épít ki, és tárol a külvilágról. Ezekhez a térképpontokhoz (az egyedi térsejtek vagy adott kombinációik aktivitásához) asszociálja aztán az egyéb

érzékszervi információkat, például a szag és látási ingereket a táplálékkeresés során.

Régóta ismert, hogy a hippocampus két jellegzetes, viselkedésfüggő elektromos aktivitásmintázatot generál, melyeket a legdurvább EEG elektródákkal is el lehet vezetni. Az egyik egy 4-8 Hz-es, azaz theta frekvenciájú ritmikus aktivitás, oszcilláció, mely kizárólag explorációs viselkedés, a környezet felderítése során figyelhető meg. A másik nagyfrekvenciájú irreguláris aktivitás, nagy amplitúdójú „éleshullámokkal” tűzdelve, amely éber nyugalmi állapotban, táplálkozás és lassú hullámú alvás során jelenik meg a hippocampális EEG-n (Buzsáki, 1986; 1989; Buzsáki et al., 1983). Ha theta aktivitás során egy hippocampális idegsejtből elektromos jeleket vezetünk el intracellulárisan, akkor csupán néhány millivoltos potenciál oszcillációt mérhetünk. Ez azonban kis amplitúdója ellenére megjelenik egy agyfelszíni EEG elektródán is, ami azzal magyarázható, hogy ez a potenciálingadozás minden sejtben teljesen egyszerre történik, működésük szinkronizált. A sejtek és dendritfaik pedig rétegszerűen helyezkednek el, ami lehetővé teszi a nagy amplitúdójú mezőpotenciálok kialakulását. Buzsáki György ma már széles körben elfogadott elmélete szerint (Buzsáki, 1989) ez a két EEG-mintázat a memória-rögzítés két különböző fázisának feleltethető meg: a theta a memória-akvizíciónak, míg az éleshullámú fázis a memóriakonzolidációnak. Az éles-

hullámok nagyszámú piramisisejt szinkron kisülésének eredményei, melyek során egy-egy rövid explorációs fázis információ-tartalmának beégetése történik. Ez a szinkron kisüléssorozat lenne a kiváltója annak a tartós szinaptikus megerősödésnek, amit a tanulási és memóriafolyamatok sejt szintű alapmechanizmusának tartanak. Ezen viselkedésfüggést mutató EEG mintázatoknak a generálódási mechanizmusát és funkcióit csak akkor érthetjük meg, ha feltárjuk az őket létrehozó egyedi sejtek és elemi sejt hálózatok anatómiai-fiziológiai tulajdonságait és kapcsolódási törvényszerűségeiket.

A hippocampus idegsejtjeinek többségét, hasonlóan a neocortexhez, a serkentő (glutamaterg) piramisisejtek alkotják. A *gyrus dentatus* fősejtjei a szemcsesejtek, melyek feladata, hasonlóan a piramisisejtekhez, a beérkező információk fogadása és továbbítása a feldolgozás következő állomására. A hippocampus fő serkentő bemenetét adó entorhinális pálya, mely a kérgi szinten már feldolgozott érzékszervi információt szállítja a hippocampusba, elsősorban a szemcsesejtek és a piramisisejtek *distalis* dendritjein szinaptizál. A szemcsesejtek ezeket az impulzusokat a CA3 régió piramisisejtjeihez továbbítják, melyek pedig a CA1 régió piramisisejtjeit idegzik be. Ez utóbbi pályát Schaffer-kollaterálisokként ismeri a világ, nevét felfedezőjéről, a magyar neurológus, Schaffer Károlyról kapta. A CA1 régióból jut aztán vissza az ingerület az entorhinális kéregbe, majd onnan a tartós memóriatárolás helyére, a neocortexbe. A CA3 régió piramisisejtjei igen gazdag helyi axonarborizációval rendelkeznek, egy sejt akár 40-60 ezer másikkal is létesíthet szinaptikus kapcsolatot. A piramisisejtek ezen kvázi random módon huzalozott divergens hálózatának működését szabályozzák a gátló (GABAerg) interneuronok. Számszerűen kis populációt alkotnak ugyan (a neuronok 10 százaléka), de funkcionális jelentőségük annál nagyobb.

A számos típust két fő kategóriába oszthatjuk. Az egyik a fősejtek (piramisisejtek és szemcsesejtek) szomakörűli régióját idegzi be, ahol az akció potenciál keletkezik. Így a gátlósejtek feladata elsősorban a fősejtek kimenetének szabályozása (Miles et al., 1996). Mivel egy ilyen periszomatikus sejt (például egy kosársejt) több mint ezer piramisisejtet idegez be, így képes azok kisüléseit szinkronizálni. A másik gátló sejt populáció a fősejtek dendritfáján végződik, és ott képes a serkentő bemenetek hatékonyságát és plaszticitását (tartós megerősödését, gyengülését) szabályozni akár az NMDA típusú glutamát receptorok aktiválhatóságának csökkentésével, akár a feszültségfüggő kalciumcsatornák nyitásával gátlásával. Mindkét hatás csökkenti a sejtekbe jutó kalcium mennyiségét, kalcium nélkül pedig nincs plaszticitás (össz-szefoglalóként lásd Freund – Buzsáki, 1996).

A theta aktivitás keletkezési mechanizmusa régóta vizsgált kérdés. Bizonyították, hogy a theta *pacemaker* sejtjei a *medialis septumban* vannak. Saját anatómiai, neurokémiai vizsgálataink igazolták, hogy a medialis septum GABAerg neuronjai szelektíven idegzik be a hippocampus ugyancsak GABAerg gátló interneuronjait (Freund – Antal, 1988). Ezen eredményeink alapján feltételeztük, hogy a hippocampális theta aktivitást szeptális GABAerg neuronok indukálják ritmikus diszinhibíció útján. Hipotézisünk bizonyításához fiziológiailag kellett megvizsgálunk, hogy a szeptohippocampális GABAerg rostok ingerlése valóban gátolja-e a hippocampus interneuronjait. Sikerült egy szeptohippocampális *in vitro* szelettechnikát kidolgoznunk, melyben lehetővé vált a pálya szelektív stimulációja, együtt a hippocampus serkentő és gátló sejtjeiből történő intracelluláris elvezetéssel. Ezzel a módszerrel kimutattuk, hogy a szeptális GABAerg rostok ingerlése gátolja a hippocampus GABAerg interneuronjait, és így gátlástalanítja a piramisisejteket, thetamintázatú ritmikus inger-

léssel pedig a piramis sejtek membránpotenciáljának hasonló frekvenciájú oszcillációját lehetett kiváltani (Tóth et al., 1997). Igazoltuk tehát korábbi hipotézisünket, miszerint a hippocampális theta aktivitás valóban szep- tohippocampális GABA-GABAerg disinhibíció révén generálódhat.

Eredményeink alapján a theta aktivitás generálódásának neuronhálózati mechanizmusa főbb vonalaiban tisztázottá vált. Ezek után ideje elgondolkozni azon, hogy vajon mi is lehet a theta aktivitás funkciója. Erre vonatkozóan csupán teóriák léteznek a nemzetközi szakirodalomban, egy hipotézissel mi is rendelkezünk. A hipotézis lényege: *a theta aktivitás funkciója az, hogy időben szétválassza a zajszerű kisüléseket a specifikus szignáltranszmissziótól, és ezáltal lehetővé tegye a plaszticitás (szinaptikus erősségváltozások) megakadályozását a zajfázisban visszacsatolósos gátlás révén.*

Minden biológiai rendszerben zaj van. Ez különösképpen igaz az agyra, mely egy rendkívül érzékenyített struktúra. Az idegsejtek folyamatosan különböző zajszerű szinaptikus vagy nem-szinaptikus hatások érik ionáramokat produkálva, melyek időnként a sejteket elviszik a tüzelési küszöbüg. Hogyan képes az idegrendszer ezeket a zajszerű kisüléseket kiszűrni és megkülönböztetni a specifikus információt hordozó, de egyébként mindenben hasonló akciós potenciáloktól? A theta hullám 4-8 Hz-es frekvenciával szinkron oszcilláltatja a piramis sejtek membránpotenciálját, így a periodikusan érkező depolarizáló hullámok egyszerre lökik át a tüzelési küszöbön a már egyébként is akörül tartózkodó sejteket, így szinkronizálódik a zaj az intracellulárisan mért theta hullámok pozitív csúcsa körüli időperiódusra. Az a sejt azonban, amelyik specifikus információt hordoz, többletserkentést kap, így képes előbb is külni, a theta oszcilláció kevésbé depolarizált (a kosárs sejtek által gátoltabb) fázisában. Erre

kísérletes bizonyítékot a „térsejtek” („place cells”) esetén O’Keefe és Michael Recce (1993) szolgáltatottak, a jelenség *phase-precession* (fázis-előretolódás) néven vonult be a szakirodalomba. Ha az állat a térnek egy bizonyos pontján, az éppen regisztrált sejt térmezejében tartózkodik, akkor megfigyelhető, hogy az adott térsejt intenzíven elkezd tüzelni, de nem a theta pozitív csúcsán, hanem korábban. Megelőzi tehát a háttér- vagy zajkisüléseket produkáló sejteket.

Miért jó, ha a theta hullámtevékenység időben elválasztja a specifikus szignál-transzmissziót a háttérkisülésektől? Ismert, hogy ha egy idegsejt kisülése egybeesik egy ráérkező serkentő bemenet kisülésével, akkor ez a bemenet tartósan meg fog erősödni (Hebbi-asszociáció). Ez a jelenség jelentős egyszerűsítésekkel a tanulás sejt szintű alpmechanizmusának tekinthető. Ilyenkor a dendritfába visszaterjedő akciós potenciál depolarizálja a dendritmembránt, ami elég ahhoz, hogy kilöködjön a magnéziumblokk abból az NMDA típusú glutamát receptorból, melynek aktiválása a szimultán kisülő axonból ürülő glutamát által feltétele a szinaptikus megerősödésnek. Ha viszont a sejtünk zaj folytán sült ki, akkor a rajta éppen transzmittert ürítő glutamát szinapszisok meg fognak erősödni, és gyorsan telítenék a sejtek plasztikus kapacitását. Ennek megakadályozására fejlődött ki egy gátló sejt típus, a visszacsatolósos dendritikus gátlást végző sejtek csoportja. Ezek képesek megakadályozni a tanulást specifikusan a zaj fázisban. Igazoltuk, hogy ezek a sejtek serkentő bemenetüket helyi piramis-, illetve szemcsesejtektől kapják, így aktivitásukat a helyi princípális sejt átlagaktivitás határozza meg. Ebből következik, hogy elsősorban a theta pozitív csúcsa körül fognak tüzelni, hiszen itt a legnagyobb a piramis sejtek kisülési valószínűsége. Aktivitásuk révén pedig gátlódik az entorhinális eredetű szinapszisok tartós potencirozódása a disztális dendritfán,

még akkor is, ha ezen szinapszisok aktivitása egybeesik a piramissejtek kiszülésével. Ám ha a sejtek a szignáltranszmissziós fázisban sülnek ki (fázis-előretolódás esetén például amikor az állat a sejt térmezejében tartózkodik, és a sejt kiszülése specifikus információt kódol), akkor a kiszülő sejtek oly kevesen vannak, hogy nem képesek beindítani a visszacsatolós gátlást. Ekkor tehát semmi nem akadályozhatja, hogy a sejttel egyszerre kiszülő entorhinális afferensek, melyek az ara a térpontra jellemző érzékszervi inputot szállítják, tartósan megerősödjenek.

Ha a theta aktivitás valóban képes időben szétválasztani a szignáltranszmissziót a háttértüzeléstől (zajtól), akkor a visszacsatolós dendritikus gátláson keresztül lehetővé válik a tanulási folyamatok limitálása térben és időben. Limitált lesz egy kiválasztott sejtpopulációra, például az adott helyet kódoló térsejtekre, és limitált lesz azokra az időintervallumokra, amikor specifikus szignáltranszmisszió zajlik. Ez a mechanizmus magyarázhatja a térsejtek receptív térmezejének kialakulását is. Ha az állat új környezetbe kerül, a sejteknek eleinte nincs precíz térmezejük. Exploráció során (amit folyamatos theta aktivitás kísér) a tér valamely pontjában egyes piramis sejtek véletlenül előbb sülnek ki, mint a többi. Így megmenekülnek a visszacsatolós gátlástól, és az abban a pillanatban kiszülő (a térmezek azt a pontját kódoló) rajtuk végződő entorhinális afferensek szinapszisai meg fognak erősödni. Amint az állat újra abba a térpontba megy, megint ugyanazok a piramis sejtek fognak

előbb kiszülni (fázis-előretolódásos módban), de ez már nem véletlen, hanem a rajtuk tartósan megerősödött entorhinális szinapszisok révén képesek erre. Így a visszacsatolós gátlás még kevésbé éri őket, és a rajtuk szinaptizáló entorhinális rostoknak az a csoportja, amely ezt az adott térmezőt kódolja, egyre jobban megerősödhet, a sejt tüzelése egyre előrébb tolódhat a többi sejtkeze képest (Katona et al., 1999). A hippocampusban tehát – ellentétben például a látókéreggel – a principális sejtek választulajdonságait (receptív mezőtulajdonságait) nem egy mereven huzalozott bemenetkombináció determinálja, hanem tanulás, az új környezettel való ismerkedés során alakulnak ki a szinapszisok erősségének tartós megváltozása, plaszticitása révén.

Összegzőképpen ma már elmondható, hogy értjük a tanulási és memóriafolyamatokhoz kapcsolt elektromos aktivitásmintázatok generálódásának neuronhálózati mechanizmusait, ismerjük a részt vevő sejtek kapcsolódási törvényszerűségeit, interakcióik fiziológiai és neurokémiai tulajdonságait. Eljutottunk egyes magasabb rendű idegi folyamatok sejt- és molekuláris szintű mechanizmusainak értelmezéséhez, sőt talán még a tudati jelenségek strukturális és fiziológiai (gamma oszcillációk) hátterébe is bepillanthatunk.

Kulcsszavak: hippocampus, theta oszcilláció, deszinkronizáció, „tér”-sejtek, visszacsatolós gátlás, GABA-GABAerg gátlás, fázis-előretolódás, szinapszisok erősségének tartós megváltozása, tanulás, memória

IRODALOM

- Buzsáki György (1986): Hippocampal Sharp Waves: Their Origin and Significance. *Brain Research*. **398**, 242-52
- Buzsáki György (1989): A Two-Stage Model of Memory Trace Formation: A Role for „Noisy” Brain States. *Neuroscience*. **31**, 551-70
- Buzsáki György – Leung, L. Stan – Vanderwolf, Case H. (1983): Cellular Bases of Hippocampal EEG in the Behaving Rat. *Brain Research Reviews*. **6**, 139-71

- Freund Tamás F. – Antal Miklós (1988): GABA-containing Neurons in the Septum Control Inhibitory Interneurons in the Hippocampus. *Nature*. **336**, 170-73
- Freund Tamás F. – Buzsáki György (1996): Interneurons of the Hippocampus. *Hippocampus*. **6**, 345-70
- Katona István – Acsády László – Freund Tamás F. (1999): Postsynaptic Targets of Somatostatin-Immunoreactive Interneurons in the Rat Hippocampus. *Neuroscience*. **88**, 37-55
- Miles, Richard – Tóth K. – Gulyás A. I. – Hájos N.

– Freund T. F. (1996): Differences between Somatic and Dendritic Inhibition in the Hippocampus. *Neuron*. **16**, 815-23

O'Keefe, John – Nadel, Lynn (1978): *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Clarendon, Oxford

O'Keefe, John – Recce, Michael L. (1993): Phase Relation-

ship between Hippocampal Place Units and the EEG Theta Rhythm. *Hippocampus* **3**, 317-30

Tóth Katalin – Freund Tamás F. – Miles, Richard (1997): Disinhibition of Rat Hippocampal Pyramidal Cells by GABAergic Afferents from the Septum. *The Journal of Physiology*. **500**, 463-74

