

Homeosztázis- és magatartásszabályozás; idegrendszeri folyamatok

Homeosztázis- és magatartásszabályozás

- hipotalamusz és limbikus rendszer: összehangolt motoros-vegetatív-endokrin működés (homeosztázis, faj fenntartása, vészhelyzetekre való megfelelő reagálás)
- a legtöbb tisztán vegetatívnak látszó szabályozásnak **motivációs** és **magatartási** összetevője is van (pl. dehidratáció - szomjúság - vízivás)
- vegetatív + autonóm + enterális idegrendszer irányítja, de agykérgi kontroll is
- hipotalamikus alaplétezők:
 - mechanikus ingerlés -> **oxitocin** szekréció -> **tejerekció, méhösszehúzódás**
 - ozmolalitás emelkedése, hányás, meleg környezet, vértérfogat csökkenése, angiotenzin II -> **ADH** szekréció -> **vizeletkoncentráció**
 - ozmolalitás emelkedése, stb. -> **szomjúságérzet** -> **vízfelvétel**
 - perifériás hormonszintek, felsőbb idegi struktúrák -> CRH, TRH, GnRH, GHRH, Somatostatin, DA -> **adenohipofízis hormonsekreció irányítása**
 - extero- és interoceptorok, CCK, vérplazma glükóz-szintje -> **éhségérzet** -> **táplálékfelvétel**
 - hipotalamuszbeli és egyéb termoreceptorok, pirogének -> **vasomotor, sudomotor reakciók, hőérzet** -> izzadás, didergés, ruházkodás -> **termoreguláció**
 - emocionális ingerek (limbikus rendszer) -> vegetatív központok -> keringési rendszer, légzés stb. változásai, **stressz-reakció**

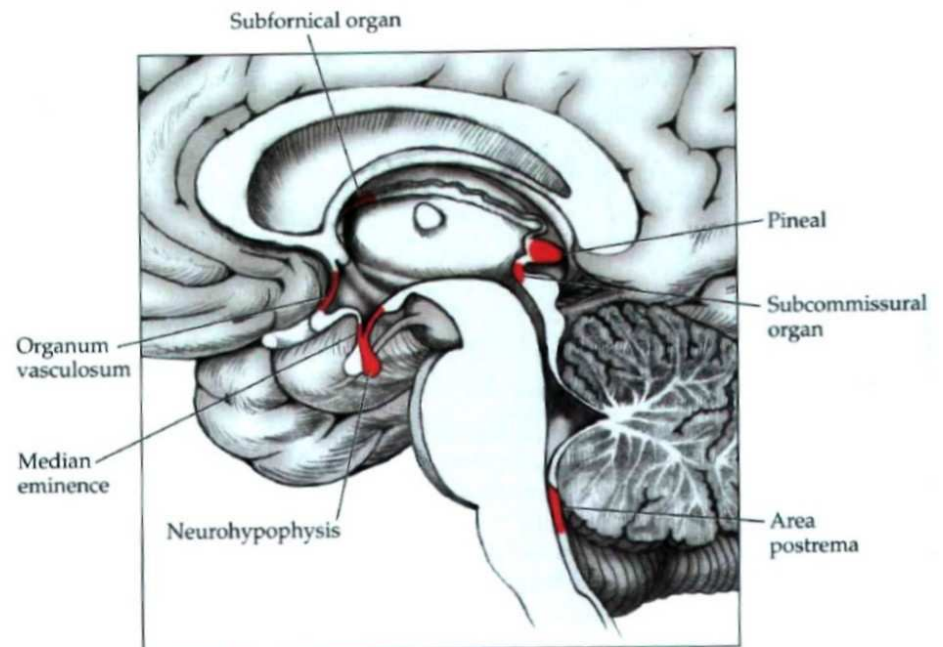
A hipotalamusz

A hipotalamusz (HT) neuronjai:

- **nagysejtes neuroszekretoros** (n. supraopticus, n. paraventricularis): vazopresszin (AVP, ADH), oxitocin termelés
 - **kissejtes neuroszekretoros**: diffúzabb elhelyezkedés, axonok az eminentia medianaba futnak - CRH, TRH, GHRH, GnRH (LHRH), AVP, szomatosztatin, dopamin felszabadítás
 - **nem neuroszekretoros**: minden egyéb, többségük peptideket, vagy azokat is használ mediátorként (AngioteninII, Substance P, neurotenzin, CCK, opioidok, AVP, NPY, stb.)
- a **vér-agy gáton** kapuk, vagy ablakok nyílnak (feneztrált kapillárisok), itt lehet közvetlen anyagkicserélődés a vér és az idegsejtek között:

cirkumventrikuláris szervek

- **eminentia mediana**: releasing és inhibiting faktorok
- **neurohipofízis**: AVP és oxitocin
- **szubfornikális szerv** (vízforgalom), **organum vasculosum** (keringés): rövid pályás bemenet a HT felé
- **area postrema** (táplálékfelvétel): hosszú pályás bemenet a HT felé



A hipotalamikus működés szabályozása

- mind a bemenet, mind a kimenet („végrehajtás”) lehet idegi és hormonális úton szabályozott
- **idegi bemenet - hormonális kimenet:**
 - **oxitocin** szekréció: szoptatáskor az emlőbimbó ingerlése, a baba látványa, sírása serkent, szorongás gátol
 - **vazopresszin (AVP/ADH)** szekréció: a sejtek ozmoreceptorként működnek (zsugorodás - hipopolarizáció), emellett még további bemenetek is szabályozzák:
 - organum vasculosum, szubfornikális szerv ozmoreceptorai
 - volumenreceptorok ingerületei (ld. keringés)
 - angiotenzin II a szubfornikális szerv AIIerg sejtjeit ingerli, vetülés a preoptikus areára
 - hányás kemoreceptor triggerzónája
 - bőr melegreceptorai serkentik, hideg receptorai csökkentik az AVP termelést (hidegben bepisilünk)
 - desztillált víz a szájban
 - alkohol gátolja az AVP termelést

A hipotalamikus működés szabályozása

- **idegi és humorális bemenet - hormonális kimenet**
 - az adenohipofízis szabályozása: negatív visszacsatolás (hormonális bemenet), stressz állapotban CRH-AVP termelés fokozódás idegi bemenet hatására (limbikus rendszer)
- **idegi bemenet - idegi kimenet**
 - szívfrekvencia- és keringésszabályozás reakciói, pl. tetszhalál-reakció - amigdala felől váltódnak ki, az emocionális reakciókhoz tartoznak
- **idegi és humorális bemenet - idegi kimenet**
 - táplálékfelvétel szabályozása - igen bonyolult; HT központi szerepe
 - sok hipotalamikus peptid, a zsírsejtek leptinje, bélhormonok stb. szerepelnek benne
 - **ventromediális mag**: irtásra jóízű táplálékból többet fogyaszt, intenzívebb inzulin válasz - elhízás (régén jóllakottság központ)
 - **laterális hipotalamusz**: irtásra megszokott táplálékot elutasítja, csak különlegesen finomat fogyaszt (régén éhség központ)
 - a központok vagy a visszajelzések sérülése kiegyensúlyozatlan táplálékfelvételhez vezet
 - a szelektív étvágy kiváltásában tápanyag-szelektív pályák szerepelnek

A táplálékfelvétel szabályozása

- **hipotalamusz** n. arcuatus, n. paraventricularis, n. ventromedialis: táplálékfelvétel alapvető szabályozása
 - a felsőbb központokból jövő ingerek "végső" integrációja
- **agytörzsi magvak** (n. parabrachialis, n. tractus solitarii (NTS), dorsalis vagus mag): anyagcsere és táplálékfelvétel befolyásolása
 - NTS: kemoszenzitív neuronok, vér kémiai összetételének érzékelése
- **limbikus rendszer** (főleg az **amygdala**); **globus pallidus**: felsőbb integrációs központok
 - komplex hatások (pl. táplálék íze, illata, "kedvenc étel") érvényesítése
- a táplálékfelvételt fokozó neurotranszmitterek:
 - **NPY (neuropeptid Y)**
 - n. arcuatusban termelődik, központi szerepe van
 - túltermelése hiperfágiához (túlzott táplálékfelvételhez) vezet
 - a tápanyagraktárak kiürülése fokozza a termelését, elsősorban szénhidrát-éhséget okoz
 - glukokortikoidok a transzmitter szintézist és a receptorok mennyiségét is fokozzák; cirkadian ingadozás (reggeli szénhidrát-éhség)
 - glukokortikoid-hiány esetén zavar a hipotalamusz működésében is

A táplálékfelvétel szabályozása

- a táplálékfelvételt fokozó neurotranszmitterek (folyt.):
 - **noradrenalin, GABA**
 - n. paraventricularisban hatnak; főleg szénhidrát-éhséget váltanak ki
 - **galanin, endogén opiátok**
 - hipotalamusz mediális magcsoportjában hatnak; főleg zsír- és fehérje-éhséget váltanak ki
 - főleg esti órákban
- a táplálékfelvételt gátló neurotranszmitterek:
 - **POMC (pro-opiomelanokortin)**
 - n. arcuatusban termelődik, főleg a melanokortin hatásos
 - a raktározás megnövekedése (ld. leptin szignál) a termelését fokozza
 - **CRH (kortikotropin releasing hormon; de itt mint neurotranszmitter)**
 - n. paraventricularis működését és a táplálékfelvételt gátolja
 - **szerootonin**
 - szénhidrát-iránti étvágyat gátolja, zsír- és fehérjefelvételt fokozza
 - **dopamin**
 - zsírfogyasztást gátolja

A táplálékfelvétel szabályozása

- a táplálékfelvételt fokozó hormonok:
 - **ösztrogén**
 - galanin-termelést fokozza, zsír- és fehérjefogyasztást növeli
- a táplálékfelvételt gátló hormonok:
 - **CCK (kolecisztokinin)**
 - "jóllakottság" hormon (ld. emésztés)
 - **inzulin**
 - hipotalamuszban NPY gén átírását gátolja
 - inzulin hiányában (diabetes) hiperfágia, állandó éhségérzet
 - **leptin**
 - zsírszövetben termelődő polipeptid, a raktározás mértékét jelzi
 - zsírszövet mennyiségi növekedése fokozott leptin-termeléshez vezet -> NPY termelés gátlása, melanokortin termelés fokozása
 - éhezés esetén szintje a vérben lecsökken
 - a leptin hiányos egerek (*ob/ob*) elhízottak és cukorbetegek
 - kórosan kövér emberekben ált. a leptin receptor hiányzik -> magas leptinszint, elhízás és cukorbetegség

A táplálékfelvétel szabályozása

- egyéb hatások:

- **glükóz szint**

- perifériás glükóz-receptorok:

- hasnyálmirigy, vékonybél **n. vagus afferensek**; nyúltvelőbe futnak
 - glükóz-szint növekedése a táplálékfelvételt gátolja

- centrális glükóz-receptorok:

- amygdala, hipotalamusz, n. tractus solitarii egyes idegsejtjei
 - **glükózszenzitív** neuronok: az ECF glükóz-szintjének növekedésével aktivitásuk csökken
 - **glükózreceptor** neuronok: az ECF glükóz-szintjének növekedésével aktivitásuk nő

- hipoglikémia éhségérzetet vált ki, DE

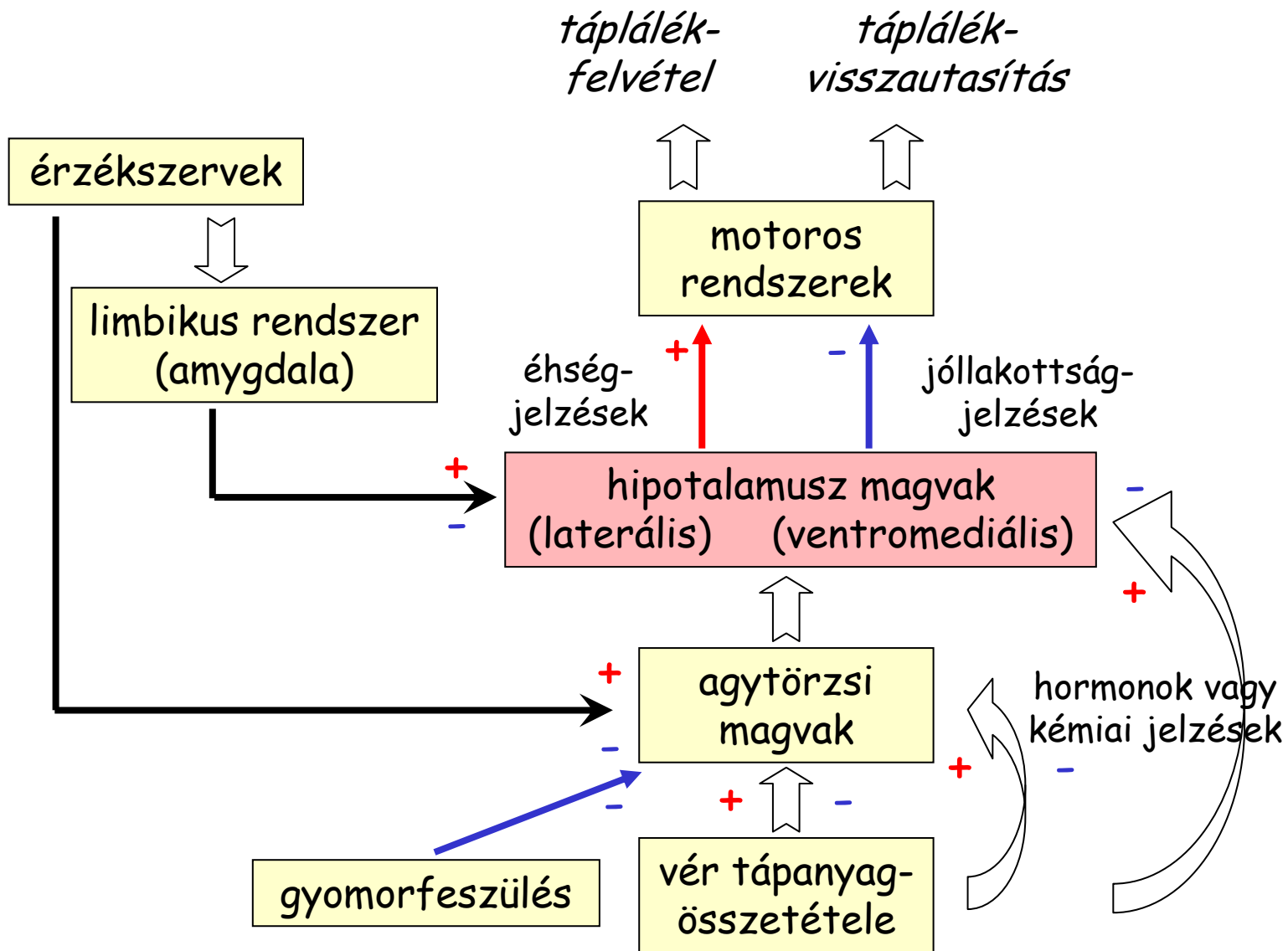
- nincs direkt bizonyíték arra, hogy a glükózsztint-csökkenés lenne felelős a táplálkozás beindításáért**

- **preabszorptív tényezők**

- már a tápanyagok felszívódása előtt bekövetkezik

- gyomor teltsége - mechanoreceptorok n. vagus afferenseken át

A táplálékfelvétel szabályozása



Hőszabályozás

- **maghőmérséklet** - **köpenyhőmérséklet** eltérő; napi ritmus (minimum kora hajnalban, maximum koradélután, reggel 37.5 °C)
- alapállapot: minimális hőtermelés és hőleadás
 - termoneutrális hőmérséklet (ruhásan 21-23, ruhátlanul 27-30 °C): nyugalomban sem verejtékezés, sem didergés nincs
 - az anyagcsere által termelt energia ~ óránként 1 °C-kal emelné a testhőmérsékletet -> 43°C fölött halál!
 - hőleadás: bőr és a tüdő; hőszállítás: vér
 - melegebb környezet (35°C felett) -> kívülről felvett hőt is le kell adni
- szabályozási lehetőségek:
 - 31-34 °C: párolgás (verejtékezés) és sugárzás
 - 34 °C fölött: csak párolgás, maximális értágulat a bőrben
 - hidegben: anyagcsere szabályozás, hőtermelés, érszűkület
- a magatartási reakciók is fontosak!
- **gerincvelő**, **máj** stb termoreceptorai a maghőmérsékletet jelzik
- **bőr** termoreceptorok: tudatosuló ingerület mellett a hipotalamuszba is eljut az információ

A hőszabályozás központi mechanizmusai

- **elülső hipotalamusz** - preoptikus area: maghőmérséklet érzékelése
 - „**hűtőközpont**”, nem csak a hipotalamuszon átáramló vér hőmérsékletét érzékelik!
 - a melegérző neuronok aktivitása nem csak a lokális melegítés hatására, hanem a perifériás melegreceptor aktiválódásának hatására is fokozódik
 - a perifériás hidegreceptorok a melegérző neuron tüzelését gátolják
 - a bőr termoreceptorai a hipotalamusz termoreceptorainak érzékenységet (a set point-ot) állítják be: ha a bőr melegreceptora felől serkentődik, akkor kisebb centrális hőmérsékletemelkedés kiváltja ugyanazt a választ
- **hátsó hipotalamusz**: ingerlése a bőrerek szűkülésével, didergéssel jár, lézió után hideg környezetben lehűlés - „**fűtő központ**”
- egyes állatokban, csecsemőkben hidegre T_3/T_4 termelés; barna zsírszövet (két lapocka között, hasüregben) - ATP termelés nélküli oxidáció -> fokozott hőtermelés
- túlmelegedés ellen: vazomotor (értágulat), majd vazomotor-sudomotor (+verejtékezés) reflexek
- lehűlés ellen: vazomotor reflex majd a hőtermelés fokozása (az izmokban)

Láz

- maghőmérséklet min. 1C° -kal való emelkedése: set-point eltolódik
- nem azonos a hipertermiával:
 - hőtermelés megnő - vacogás, hidegrázás
 - hőleadás nem tudja ellensúlyozni
 - a kiváltó ok elmúlásával izzadás a hőleadásért
- ált. bizonyos kórokozók, makrofágok által a szervezetbe jutott un. exogén **pirogének** (IL-1, IL-6, interferon, TNF) váltják ki

A vészreakció

- fenyegetettség, sérülés, fizikai erőfeszítés, vérvesztés, erős hideg -> erőteljes szimpatoadrenális aktiválódást okoz - **Cannon-féle vészreakció** (fight or flight)
- pupilla tágul, szőr borzolódik, verejtékezés (hideg veriték), hiperglikémia és jellegzetes magatartási tünetek (ld. macska - kutya)
- a szimpatikus idegrendszer mellett a mellékvese velőállománya (kromaffin sejtek) szerepel benne: NA és adrenalin leadás változtatása
- **laterális és hátsó hipotalamusz**: ingerlésükkel a vészreakció egyes elemei, sőt a teljes reakció is kiváltható
 - a limbikus rendszer egyes részeinek eltávolítása után spontán, vagy kellemes ingerre (simogatás) is kiváltódik a reakciósorozat

Az emóciók

- a külső környezetre adott válaszok nem mindig sztereotípek - előzetes tapasztalatok, érzelmi reakciók befolyásolhatják
- **limbikus rendszer**: a **hipotalamusszal** együtt a **motivációs magatartást és a vegetatív funkciókat irányítja**
 - Broca: limbikus (széli) kéreg a foramen Monroi körül
 - gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, gyrus dentatus, hippocampus
 - amigdala, szeptum, a bazális ganglionok és a köztiagy egy része is
- Papez gyűrű: az emóciók székhelye - de a tanulás is fontos funkciója
- a **félelmi reakciók** kialakításában az **amigdala** a legfontosabb
 - averzív, elhárítást kiváltó ingerek (pl. áramütés) -> szívfrekvencia, vérnyomás, légzési frekvencia nő, a NA, Adr, ACTH, glükokortikoid szekréció emelkedik -> megdermedés, vizelés, székelés
 - a fájdalmas ingerek közvetlenül, az elemzést igénylők a talamuszon és kérgen át jutnak el az amigdalába -> kimenet agytörzs, hipotalamusz és kéreg felé
 - feltételes félelmi reakció is kiépíthető
 - glutamáterg pályák + a szinapszisokon GABAerg gátló végződés (benzodiazepinek, alkohol szorongáscsökkentő)
 - a szociális környezetbe illeszkedéshez igen fontos az amigdala (jutalom - büntetés elkülönítése), bár emberben nem annyira, mint majomban

Az agykéreg elektromos tevékenysége

agykéreg: 6 réteg, piramis sejtek a III, IV, és V. rétegben

- apikális dendritok az I és II rétegbe felnyúlnak
- talamusz specifikus axonok a III-IV. rétegben, a nem specifikus axonok az I-II. rétegben a piramis sejtek dendritjeire serkentő szinapszisokat adnak
- a serkentő szinapszisok főleg a dendriteken, a gátlók főleg a sejttesten helyezkednek el
- szinaptikus aktivitás -> a dendrit-zónában a sejt belseje felé irányuló pozitív áram keletkezik ("active sink"), sejttesten negatív áram jön létre ("passive source") -> a piramis sejt **dipólusként** tekinthető
- extracelluláris áramok kis ellenálláson keresztül folynak -> μV jel

EEG (elektroencefalogram) regisztrálhatóságának feltételei:

1. hosszú, elnyújtott sejtek (pl. piramis sejtek)
 2. elektródra merőleges dipólus elrendezés (pl. a barázdákban nem mérhető)
 3. rendezett elhelyezkedés (10000 piramis sejt egy oszlopon belül)
 4. az oszlopok piramis sejtjei (és néha több oszlop is) egyszerre kerülnek ingerületbe, így potenciálváltozásaik szuperponálódhatnak
 - **szinkronizáció**: egyre rendezettebb, összehangoltabb működés a szomszédos oszlopok között: ált. **amplitúdó nő, frekvencia csökken**
- EEG elektród $\sim 10^6$ piramis sejt együttes működését méri: **dendritikus posztzinaptikus potenciálok összegződése**

Az EEG hullámok

• Alfa: 8-13 Hz

- éber, nyugalmi állapotban, a szem becsukásakor főleg az okcipitális kéregben; elalvás során 0,5-10 másodperces "csomagok" formájában ("szinkronizáció")
- az ún. **alfa-orsók** az egész agykéregben szinkron jelennek meg
- csecsemőkben alig; pubertáskor után válik kifejezetté
- állatok esetében irregulárisabb és a nyugodt ébrenlétre jellemző domináns hullámforma - inkább β -jellegű
- talamokortikális pályák szerepe: a talamusz retikuláris sejtei periodikusan hiperpolarizálják a relésejteket, amit posztinhibitoros aktiválódás követ -> ez a ritmus adódik át a kérgi sejteknek ("endogén ritmusgenerálás")

• Béta: 13-30 Hz

- éber állapotban frontális kérgi területekre, az aktivált idegrendszeri területekre jellemző (deszinkronizáció)
- az alvás álomlátásos szakasza, a paradox (REM) alvás alatt is

• Gamma: 30-50Hz

- a β tartomány nagyfrekvenciás része, intenzív figyelmi állapotban és paradox alvás álomképei alatt
- nem "deszinkronizáció" : a neuronok gyors tüzelése ebben az esetben nagyon is szinkron, ezt a kéreg neuronhálózatai maguk (a talamusz nélkül) hozzák létre

Az EEG hullámok

- Theta: 4-8 Hz

- felnőttben alvás alatt, kisgyerekekben gyakoribb
- theta oszcilláció: talamusz, hippocampusz idegsejtjeinek ritmikus aktivitása
- rágcsálókban szerepe a térbeli memória rögzítésében, exploráció alatt bizonyított - emberben még nem!

- Delta: 0,5- 4,0 Hz

- mély alvás alatt, atropinos kezelés után, esetleg kómában
- alvási orsók: a talamusz szinkronizációs hatása, ritmikus hiperpolarizációs állapot (a talamusz az a kapu, amely a külvilági ingerek bejutását alvás alatt gátolja)

Képképző, diagnosztikai eljárások

Elektroencefalográfia (EEG)

- „komplex” hatás, általános agykérgi aktiváció mérésére, abnormális jelek felismerésére szolgál
- „kiváltott potenciál”: gyors, intenzív szenzoros ingerlés esetén EEG méréssel az érzőkéreg felett jellegzetes aktivitás-váltás figyelhető meg
- gyors, olcsó, de térbeli felbontása nem jó - diagnosztikai céllal főleg régebben használták (abnormális működés megállapítása)

Számítógépes rétegfelvételezés (Computer Tomography, CT)

- a képképzéshez röntgensugárzás; a kontraszt javítására különböző kontraszt anyagokat használnak (pl. jód izotóp)
- a felvételek során a röntgensugár-detektor és a vele szemben elhelyezett röntgensugárforrás körbeforog -> sík metszetek -> rétegfelvétel -> térbeli képpé alakítás
- hátránya: kicsi tér- és időbeli feloldóképesség, sugárterhelés

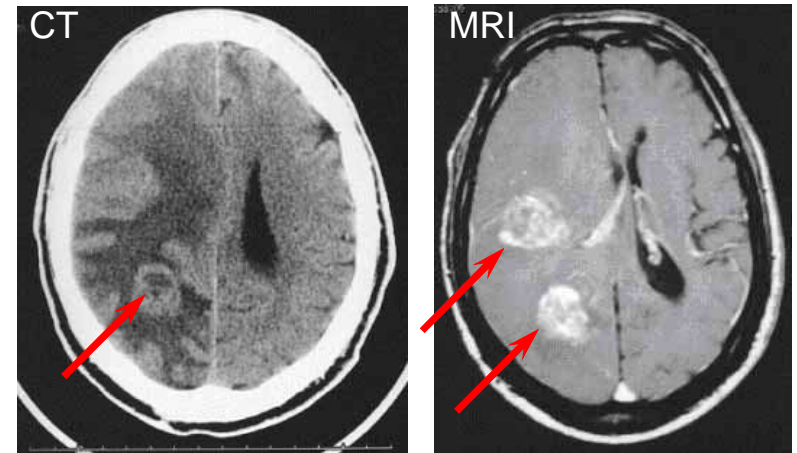
Mágneses rezonancia képképzés (MRI)

- a képképzéshez a magmágneses rezonancia változását használja (H-NMR)
- a szervezet erős mágneses térbe helyezve átmágneseződik - a vizsgált szerv fölé ún. gradiens tekercset helyeznek

Mágneses rezonancia képalkotás (MRI; folyt.)

- állandó mágneses tér \Rightarrow a hidrogén atomok mágneses dipólusa egyirányú \Rightarrow nagy frekvenciájú rádiósugárzás \Rightarrow a mágneses dipólus megváltozik \Rightarrow mérik az alapállapotba visszatérő H atomok kibocsátotta elektromágneses hullámokat
- jó felbontású (mm) kép és elég gyors: 4-8 s-nyi időfelbontás, de drága

Az ábrán CT-vel csak egy, MRI-vel több metasztázis látható

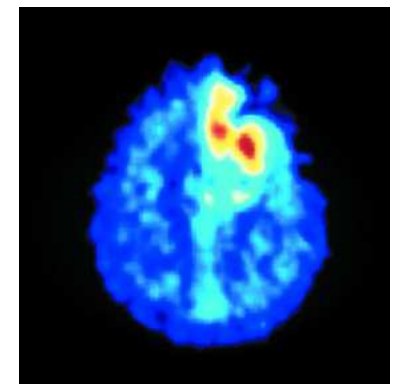


Funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI)

- hemoglobin-oxihemoglobin arányát méri \rightarrow agyterületek vérátáramlása (oxiHgb diamágneses, deoxiHgb paramágneses)
- gyors és funkcionális jelalkotás, de nagyon drága

Pozitron emissziós topográfia (PET)

- radioaktív izotóppal jelzett farmakonok bejuttatása \rightarrow a beadott anyagok a felhasználás helyein felhalmozódnak, ezek mennyiségi változása a γ -fotonok felszabadulásával időben követhető
 - ^{18}F -dezoxi-D-glükóz (FDG) \Rightarrow a cukor felhasználást mutatja
 - ^{11}C -metionin \Rightarrow az aminosav anyagcserét jelzi
 - ^{18}F -Dopa \Rightarrow preszinaptikus D2 receptoraktivitást jelzi
- anyagcsere-aktivitást jól jelzi, de nagyon drága



Metionin PET kép. Jobb oldali frontális glioma

Alvás

- az alvás mélysége (külső ingerekkel való ébreszthetőség) az alvás során ciklikusan változik
- a fiziológiai jellemzők tekintetében nincs éles határvonal: az EEG is fokozatosan tolódik el a lassú delta (alvás) irányába

1. álmoság:

- emberben az alfa frontális kiterjedése és megjelenése nyitott szemmel is (unalmas előadás.....)

2. szendergés (lassú hullámú alvás; LA1):

- a béta hullám csökken, az alfa hullámok mennyisége és frekvenciája csökken, a teta hullámok aránya nő (teta orsók az alfa helyett)

3. felületes alvás (LA2):

- az alvási orsók (12-14Hz) főleg a szomatomotoros kéreg fölött,
- K-komplexek (meredek tranziens+alvási orsó) megjelenése
- kis feszültségű theta jellemző; a tudat megszűnik

4. közép mély alvás (LA3):

- az alfa-orsók és K-komplexek aránya csökken
- a delta hullámok még viszonylag kis amplitúdóval megjelennek

5. mély alvás (LA4):

- delta hullámok nagy aránya
- izomtónus csökken, de nem szűnik meg teljesen

Alvás (folyt.)

5. mély alvás (LA4; folyt.):

- szemmozgások nincsenek, légzés lelassul, szívritmus és a vérnyomás lecsökken
- az izmok kevesebb vérhez jutnak, viszont a zsigerek erei tágulnak
- a testhőmérséklet is csökken (testhőmérséklet önálló cirkadián ritmusa)

Paradox (gyors szemmozgásos, REM) alvás:

- kéreg deszinkronizáció, hippokampusz theta aktivitás -> kéregben sok a béta (~ éber állapot)
- izomtónus csökken (atónia), kivéve külső szemizmok, a középfül izmai és a légzőizmok, motoros kimenetek gátoltak, izomrángások (mioklónia)
- ponto-genikulo-okcipitális hullámok (PGO), fázisos szemmozgások (REM)
- agyhőmérséklet nő, a hőszabályozás megszűnik
- szimpatikus tónus csökken, szívritmus és légzési ritmus hirtelen változásai
- ált. ez az álomlátásos szakasz; egészséges állapothoz szükség van rá

Alvási ciklus:

- a lassú hullámú és paradox alvás felváltva követik egymást, szabályos időközönként: ember 90, macska 30, patkány 15 perces ciklusok
- az alvás során a mélyalvás egyre rövidebb, a paradox alvás hosszabb lesz adott cikluson belül; felébredés az LA1 vagy REM-ből
- éjszakánként 3-5 (ált. 4) teljes alvási ciklus, de ez egyéntől függő

Az éberségi szint szabályozó régiói

- **cirkadián ciklus:** emberben kb 25 órás periódus - ezt a fény-sötét váltakozása 24 órára módosítja
 - a ritmus generátora a **suprachiasmaticus mag** (retinából ide is futnak rostok)
 - egyéb napi ritmusokat (hőmérséklet, hormonszintek stb) is irányít - ezek szabadon futó ritmusa közelebb van a 24 órához
- Ébresztőrendszerek:
 - rostralis agytörzsi formatio reticularis (mindenfajta külső inger nem specifikus módon is aktiválhatja)
 - hátsó hipotalamusz
 - bazális előagy (ingerlése az EEG minden lassú komponensét megszünteti)
 - transzmitterek: ACh, NA, 5-HT, His és Glu
- Alvási központok:
 - Raphe
 - preoptikus area
 - n. tractus solitari (ingerlése szinkronizációt és alvást indukál)

Magasabb idegrendszeri funkciók

- az agykéreg asszociatív területeivel szoros kapcsolat
- **motoros**
 - premotoros kéreg: Br 6,8 (frontális)
 - primer motoros kéreg: Br 4 (frontális)
- **szenzoros**
 - SI: Br1,2,3 (parietális)
 - hátsó (szomatoszenzoros) parietális kéreg: Br 5
 - látókéreg: Br 17 (occipitális)
 - magasabbrendű látókéreg: Br 18,19,7 (occipitális), Br 20,21 (temporális)
 - hallókéreg: Br 41,42 (temporális)
 - magasabbrendű hallókéreg: Br 22 (temporális, Wernicke mező)
- **asszociatív**
 - polimodális szenzoros: Br 39,40,19,21,23,37 (parieto-temporo-occipitális)
 - kognitív, motoros tervezés: Br 9,10,45 (Broca), 46 (praefrontális)
 - emóció-memória: Br 23,24,38,28,11 (limbikus kéreg)
- féltekei aszimmetria: (Sperry Nobel díj 1981)
 - a beszéd központja jobbkezesekben mindig, balkezesekben is nagyrészt a bal oldalon van
 - a domináns (ált. bal) félteke analizáló, a jobb félteke szimultán feldolgozást végez (így egyes feladatokat gyorsabban old meg)

Magasabb idegrendszeri funkciók

- motoros tevékenység megtervezése, az emlékeken alapuló mozgáskiválasztás: **prefrontális asszociációs kéreg**
- emóciókkal kapcsolatos mozgások: **frontális limbikus kéreg**
- vizuális és auditív tanulás és emlékezés: **temporális limbikus areák**
- vizuális és auditív ingerek térbeli elhelyezése: **polimodális asszociációs area**
 - sérítése a domináns oldalon a tárgyak felismerésének képtelenségét okozza, vagy írási, számolási képtelenséggel jár
 - nem domináns oldali sérülés: neglect-szindróma
- **beszéd:**
 - a hallott szó a hallókéregből a **Wernicke areaba** kerül (beszédértés),
 - az írott szöveg a magasabbrendű látókéregben nyer értelmet
 - a fasciculus arcuatuson keresztül az információ a **Broca mezőbe** (beszéd és írás mozgástervezése) majd a motoros kéregbe kerül (a mozgás kivitelezése)
- **viselkedés:** a szenzoros bemenetekre adott (motoros) válasz
 - az ember és állat viselkedését genetikusan kódolt, az egész szervezet szintjén érvényesülő idegi és kémiai faktorok szabályozzák
 - a környezethez való alkalmazkodás, az adaptálódás, azaz tanulás képessége szintén genetikusan adott
 - az elsődleges biológiai motivációra másodlagos regulációs rendszer épül

A tanulás és memória alapjai

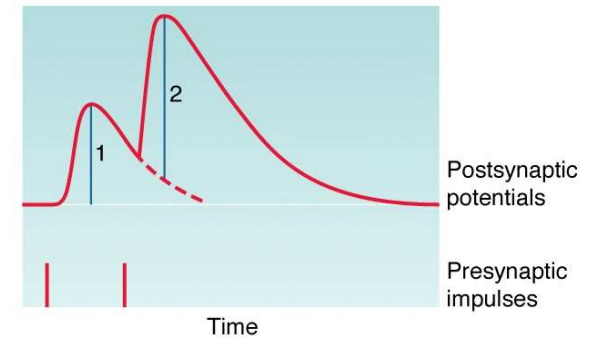
- egy idegrendszeri folyamat nyomot hagy az idegrendszerben, és ezzel megváltoztathatja az egyed viselkedését -> tanulás
- **nem asszociatív tanulás**
 - **habituáció**: ismételt inger egyre kisebb reflexválaszt vált ki
 - **szenzitizáció**: a reflexíven konvergáló másik neuron egyszeri ingerülete a következő szinaptikus válaszokat megnöveli
 - ált. preszinaptikus hatás, axo-axonális szinapszisokkal
- **asszociatív tanulás**
 - feltételes reflex: a feltételes inger egyidejű, ismételt alkalmazása a feltétlen ingerrel oda vezet, hogy a feltételes inger önmagában is kiváltja a választ
- **nem deklaratív (implicit) memória**:
 - habituáció, szenzitizáció, feltételes reflex, tanult mozgások, priming (pl a szó első betűje eszünkbe juttatja a szót)
 - általában nem tudatos, többnyire ismétléssel vésődik be
- **deklaratív (explicit) memória**:
 - tények és történések megjegyzése; egyszeri alkalommal raktározódik, tudatosan idézhető csak fel
 - a memóriatartalom bevéséséhez a hippocampus, a perirhinalis, entorhinalis és parahippocampalis kéreg szükséges - sérülésük anterográd amnéziát okoz

A tanulás és memória alapjai

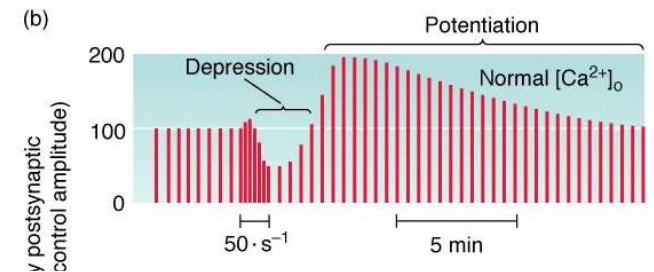
- a rövid távú memóriafolyamatok a neokortexben zajlanak
 - alapja a habituáció, szenzitizáció vagy az asszociatív tanulási folyamatok
- a rövidtávú memória emlékképei a hippocampus segítségével válnak a hosszú távú memória emléknymaivá (engram), melyek szintén neokortexben tárolódnak - ezek felidézéséhez nem kell a hippocampus
 - alapja a tartós szinaptikus átrendeződés: új szinapszisok létrejötte és a régiek szerkezeti változásai.
 - **LTP** (long-term potentiation) - hosszú távú aktiváció kialakulása (a szinaptikus jelátvitel tartós serkentése)
 - **LTD** (long-term depression) - hosszú távú gátlás kialakulása (a szinaptikus jelátvitel tartós csökkenése)
- **szinaptikus plaszticitás**: a tanulási, memória-folyamatok alapja
 - a kifejlett élőlényben a szinaptikus hatékonyság változik
 - 1949, **Hebb**: minden izgalmi szinapszis hatékonysága nő, ha a szinapszis aktivitása konzisztens és pozitív módon korrelál a poszt-szinaptikus sejt aktivitásával (Hebb-posztulátum)
 - kialakításának lehet homoszinaptikus (egyetlen szinapszison zajló) vagy heteroszínaptikus (két szinapszison át kialakuló) módja is

- homoszinaptikus moduláció

- **facilitáció:** az egymást rövid időn belül követő preszinaptikus ingerületek egyre nagyobb posztzinaptikus potenciált (PSP-t) váltanak ki

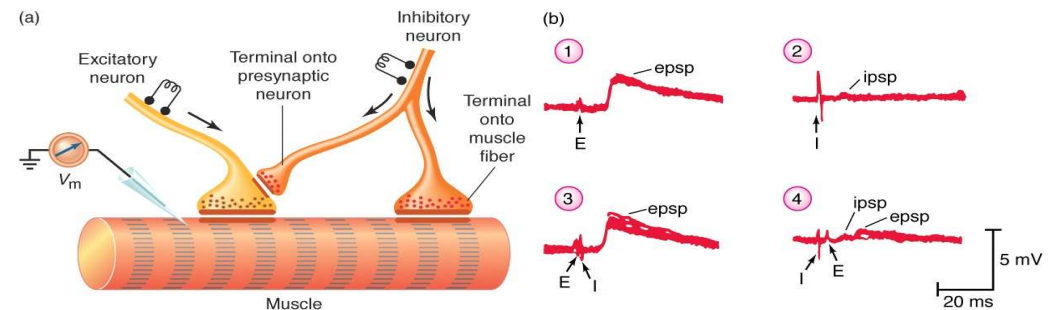


- **poszttetanikus potenciáció:** tetániás (nagy frekvenciájú, tartós) preszinaptikus ingerlés először a PSP csökkenését, majd növekedését idézi elő

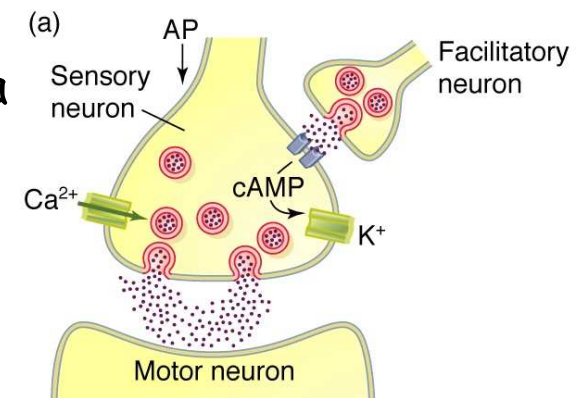


- heteroszínaptikus moduláció

- **preszinaptikus gátlás:** a szinaptikus hatékonyság befolyásolása

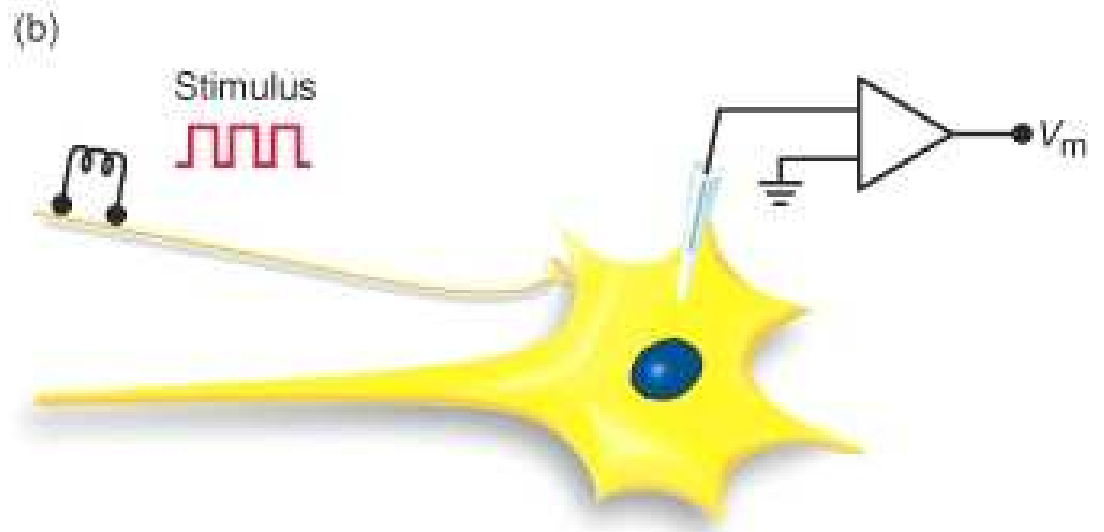


- **facilitáció:** a preszinaptikus Ca^{2+} szint befolyásolása



Az LTP és az LTD

•long term potentiation/depression (LTP/LTD): a nagy/alacsony frekvenciájú preszinaptikus ingerlés hosszan tartó EPSP növekedést/csökkenést okoz



LTP

Long-term potentiation



Stimulate presynaptic cell once

Repeated stimulation

50 Hz



Same stimulus to presynaptic cell

LTD

Long-term depression



Stimulate presynaptic cell once

1 Hz

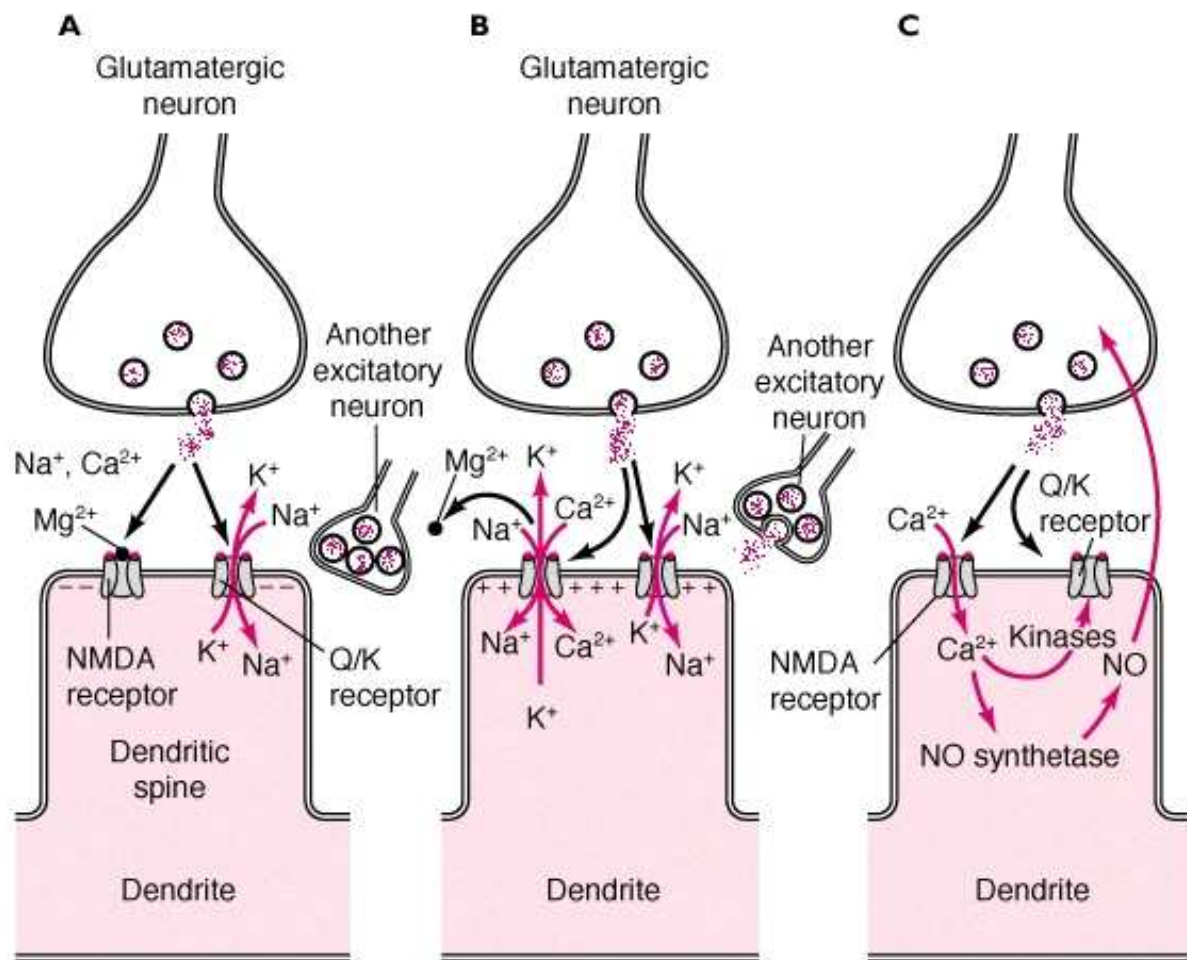


Same stimulus to presynaptic cell

Az LTP kialakulása

- korai asszociatív hatás:
 - feltételes inger -> preszinaptikus aktiváció -> Glu felszabadulás
 - feltétlen inger -> rövid távú, asszociatív facilitáció, hiperexcitabilitás
- késői asszociatív hatások, hosszan fennálló, kettős ingerek:

- Glu felszabadulás megnő -> poszt-szinaptikus AMPA receptor aktiváció -> depolarizáció -> NMDA receptor aktiváció -> poszt-szinaptikus Ca beáramlás, intracell. jelátvitel beindul -> retrográd messengerek szintézise
- erősítő visszacsatolás a preszinaptikus végződésre



Az LTP molekuláris mechanizmusai

AMPA aktiváció, depolarizáció, NMDAR aktiváció

citoszkeletális átrendeződés, transzkripciós változások

sejtfelszíni receptor-készlet változása

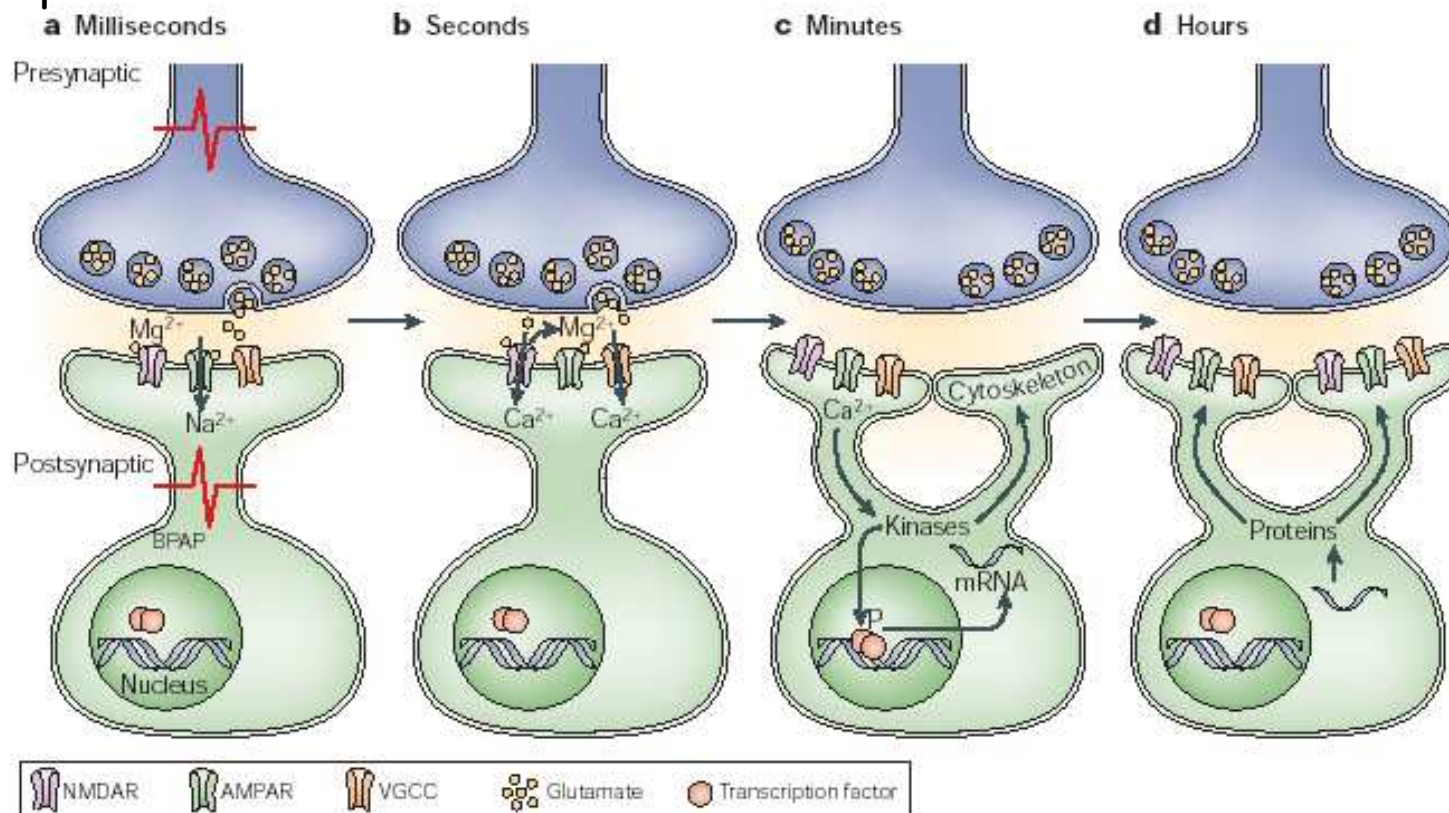
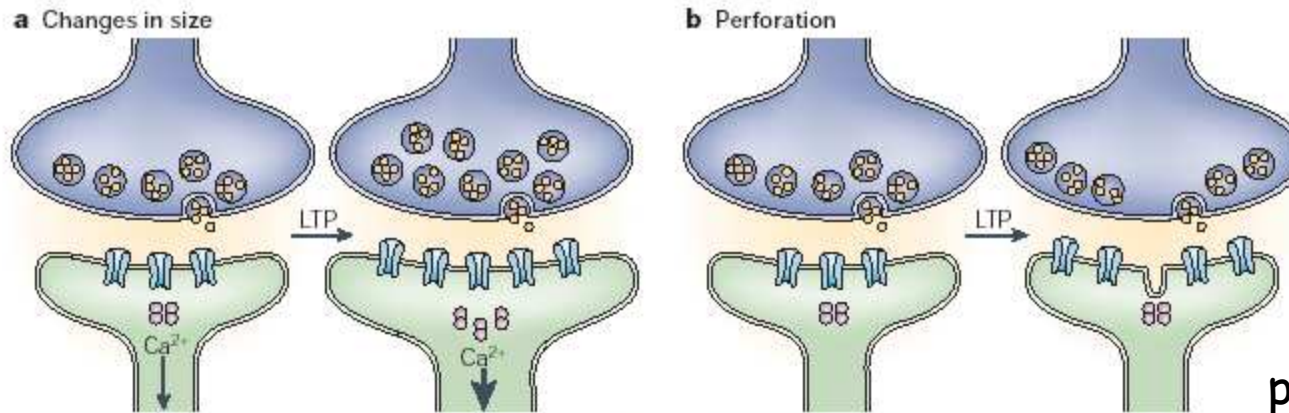


Figure 1 | **Molecular mechanisms involved in the initiation and maintenance of synaptic plasticity.** **a** | Activity-dependent release of glutamate from presynaptic neurons leads to the activation of AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) receptors (AMPA) and to the depolarization of the postsynaptic neuron. Depolarization occurs locally at the synapse and/or by back-propagating action potentials (BPAP)^{23,26,31,32}. **b** | Depolarization of the postsynaptic neuron leads to removal of NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor (NMDAR) inhibition, by Mg²⁺, and to Ca²⁺ influx through the receptor²⁷. Depolarization also activates voltage-gated calcium channels, another source of synaptic calcium²⁸⁻³⁰. **c** | Calcium influx into the synapse activates kinases which, in turn, modulate the activity of their substrates^{33,34}. These substrates contribute to local changes at the synapse, such as morphological alteration through cytoskeletal regulation^{65,86}, or induce the transcription of RNA in the nucleus by regulating transcription factors (TFs)³⁶. **d** | Transcribed mRNA is translated into proteins that are captured by activated synapses and contribute to stabilization of synaptic changes⁵. VGCC, voltage-gated calcium channel.

Az LTP hatására kialakuló morfológiai változások

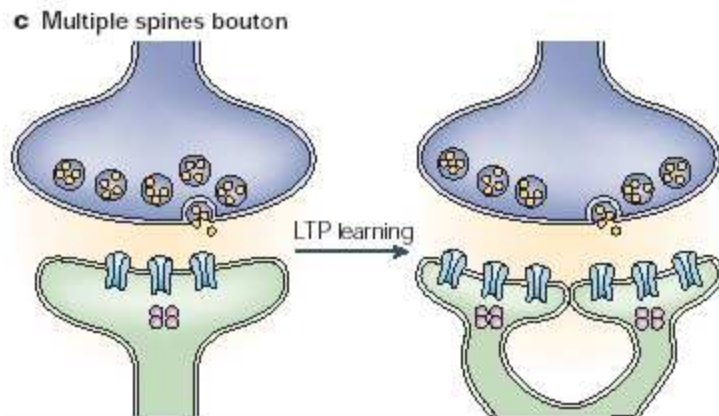
szinaptikus felület méret-növekedése (dendrittüske nyaka szélesebb, vastagabb, feje nagyobb)



Cellular correlation:
 Increase in number of neurotransmitter receptors
 Increase in presynaptic vesicles
 Increase in postsynaptic ribosomes
 Changes in calcium compartmentalization

Cellular correlation:
 Increase in receptor recycling
 Increase in transmission

poszt-szinaptikus felület méret-növekedése



Cellular correlation:
 Increase in independent synaptic release sites
 Increase in transmission

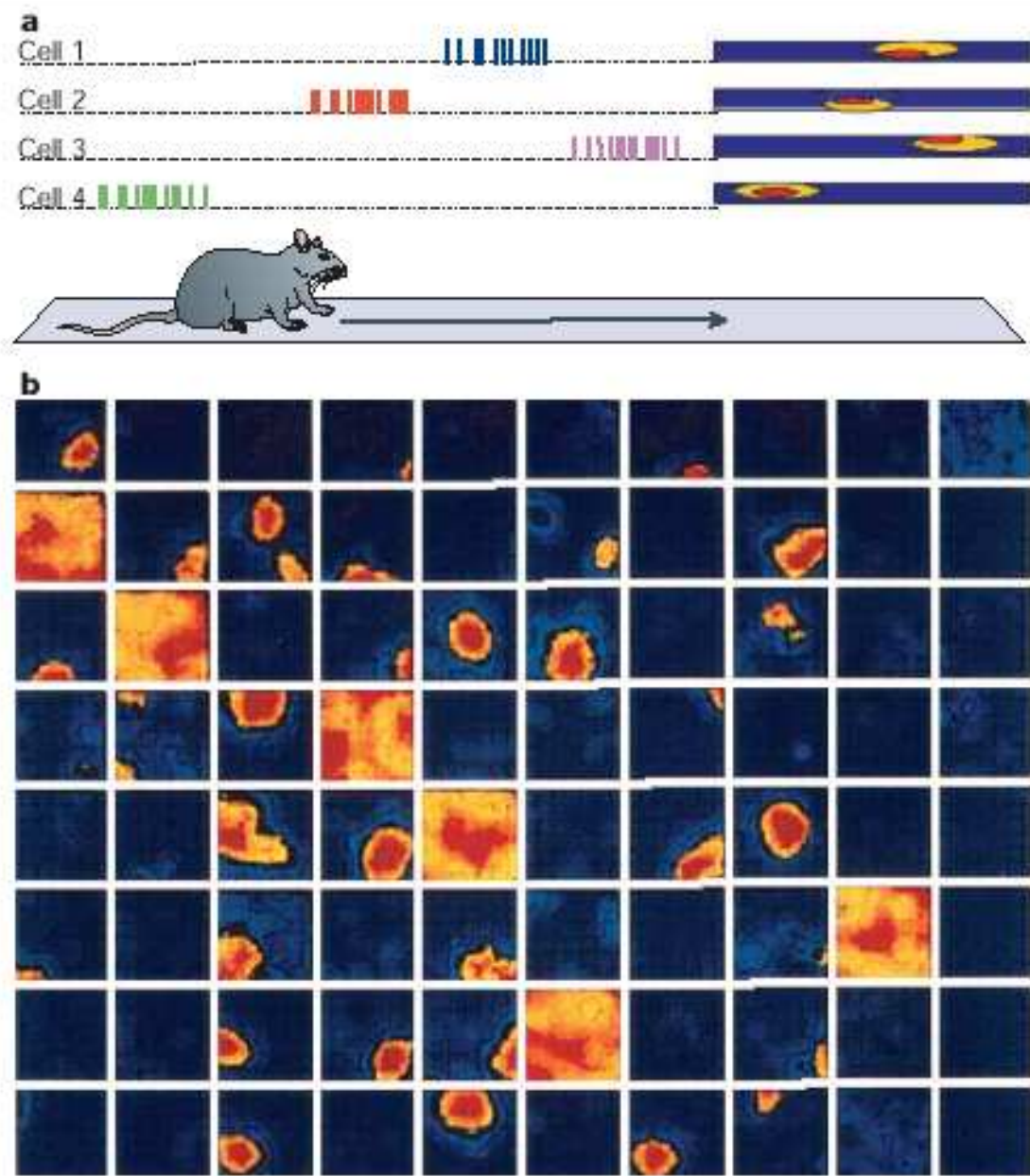


többszörös szinaptikus kapcsolat kialakítása

Figure 2 | Long-term potentiation (LTP) or learning induces morphological changes in dendritic spines. a | Increase in spine head volume and widening and shortening of spine neck^{48,66,67}. b | Spine perforation⁶⁸. c | Increase in the number of spines^{65,71} and in the number of multiple-synapse boutons (where multiple spines contact the same presynaptic bouton)^{68,72}. These changes in spine morphology and spine number are accompanied by alterations in the number and distribution of glutamate receptors⁷⁷, modulation of calcium compartmentalization in spines^{75,76}, and/or increases in ribosomes within spines⁸². These changes contribute to modifications in postsynaptic responsiveness to presynaptic stimulation.

A térbeli memória: hippocampus és a "place sejtek"

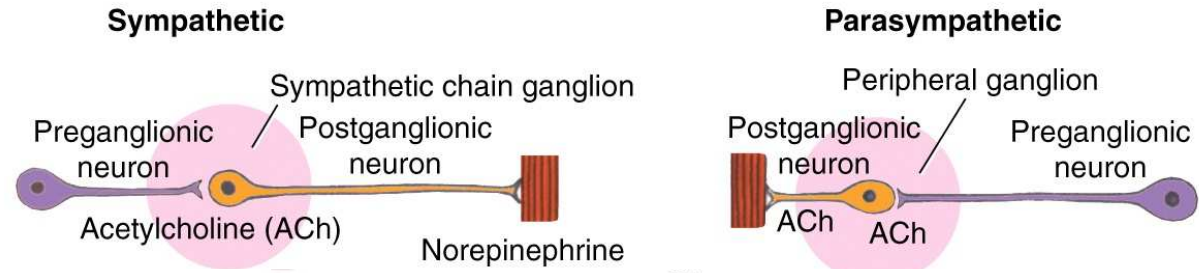
a hippocampus egyes
sejtjei (az ún. place
sejtek) akkor kerülnek
aktivált állapotba, amikor
a patkány a tér egy adott
pontjára ér



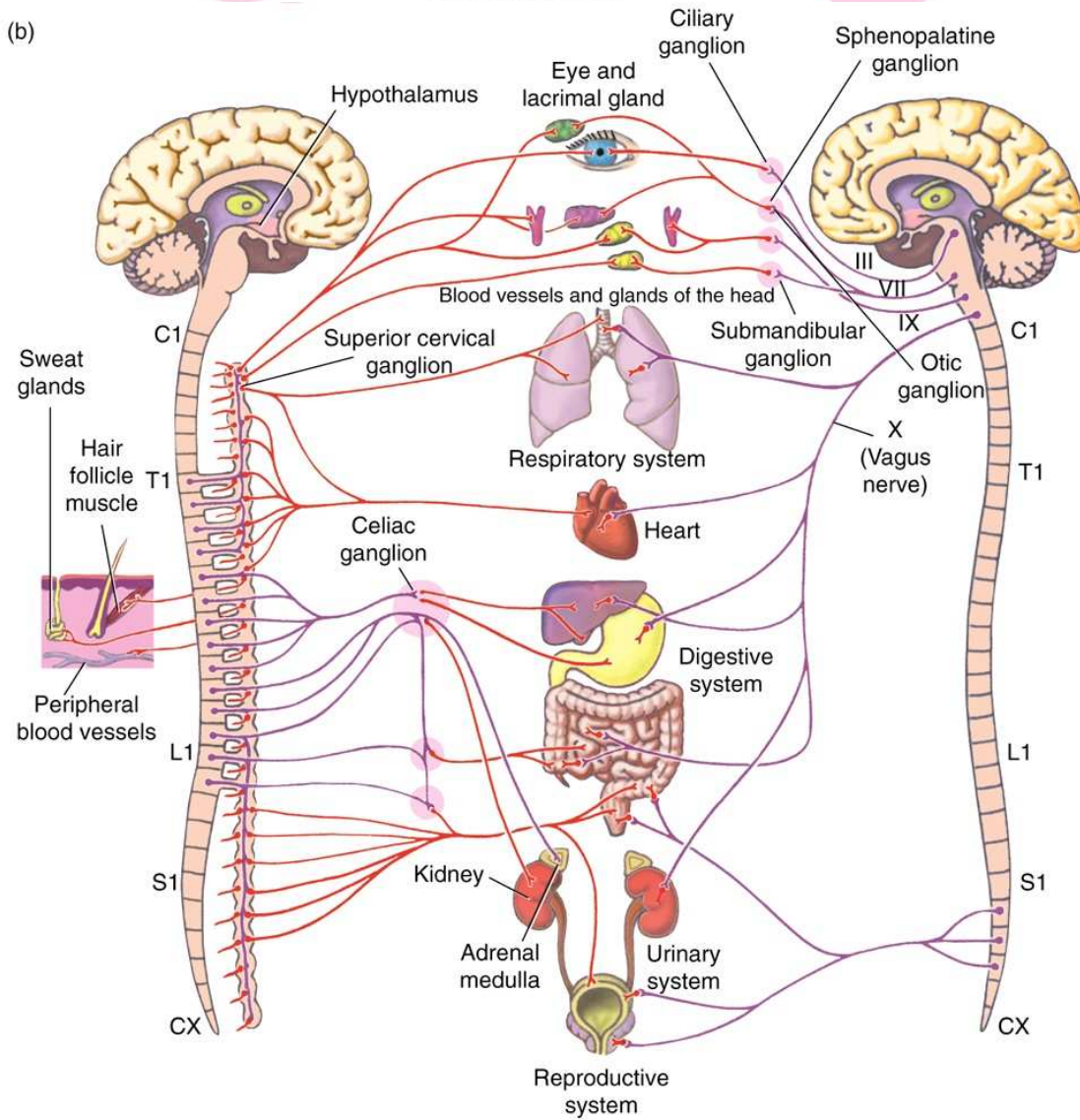
Szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer

- szimpatikus:
 - preganglionális rostok gerincvelő thorakális és lumbális szakaszaiból
 - paravertebrális ganglionokban és praevertebrális ganglionokban átkapcsolódás
 - praevertebrális ganglionok:
 - ggl. stellatum,
 - ggl. mesentericum superius, ggl. mesentericum inferius
 - a szervek falában levő ganglionok
 - állandóan működik
 - posztganglionáris átvivőanyaga a noradrenalin
- paraszimpatikus:
 - agytörzsi paraszimpatikus magok:
 - Edinger Westphal n III. (átkapcsolódás a ggl. ciliare-ben)
 - n. facialis (VII.), glossopharyngeus (IX.) és vagus (X.) vegetatív magvai
 - az agytörzsi és a szakrális gerincvelő preganglionális rostjai a szervek falában elhelyezkedő ganglionokban kapcsolódnak át
 - feladata ált. a homeosztázis helyreállítása, energiatakarékosság, szervek működésének minimális terhelésre való beállítása.
 - átvivőanyaga acetilkolin

(a)



(b)

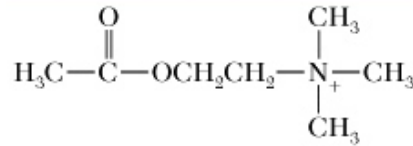


A neurotranszmitterek

•kismolekulájú NT

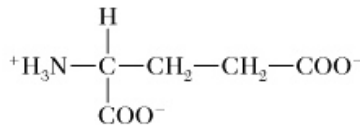
•acetil kolin

- kolinerg neuronok: motoneuron; preganglionáris neuronok; posztganglionáris paraszimpatikus neuronok; számos CNS neuron



•glutaminsav

- glutamaterg neuronok: **CNS serkentő neuronok**
- gyors serkentő, lassú posztzinaptikus, metabolikus változások



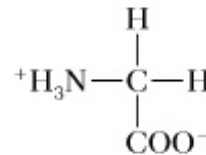
•GABA

- gabaerg neuronok: **CNS gátló neuronok**
- gyors gátlás, lassú serkentés



•glicin

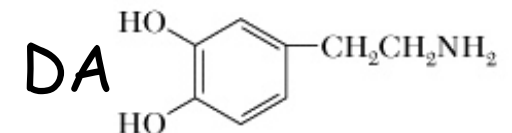
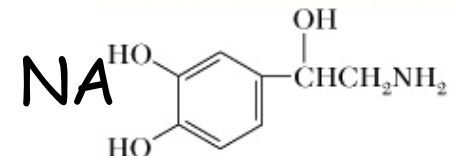
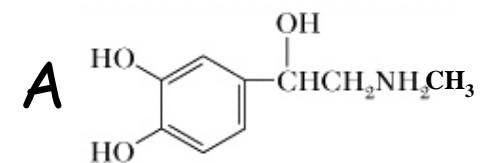
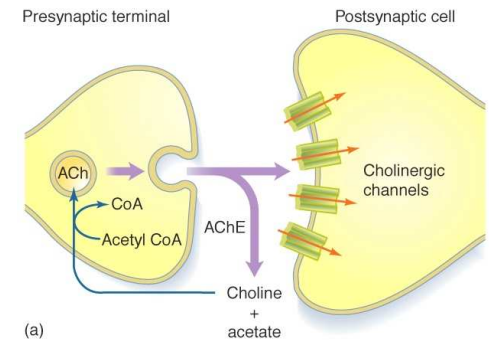
- modulátor, gyors gátlás



•kismolekulájú monoaminok (lassú transzmisszió)

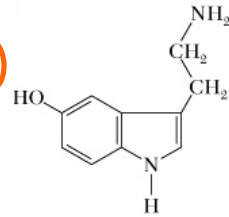
•katekolaminok: adrenalin, noradrenalin, dopamin

- adrenerg neuronok: serkentő szimpatikus posztganglionáris rost; kromaffin sejtek; lehet serkentő és gátló is



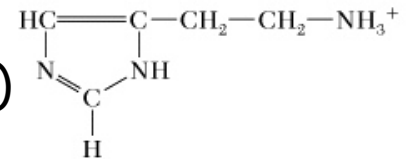
A neurotranszmitterek

• szerotonin (5-HT)



• hisztamin

szintézis: Phe - Tyr - 3,4-dihidroxifenilalanin (dopa) - 3,4-dihidroxifeniletülenamin (dopamin) - noradrenalin - adrenalin



- neuropeptidok (lassú transzmisszió)
 - propeptid; sejttestben szintetizálódik
 - igen kis konc-ban hatékony
 - pl. endorfinok, endorfinok - endogén opioidok
 - GnRH, SubstanceP, CCK, VIP, stb
- neuromoduláció: a neuropeptidok a gyors szinaptikus transzmissziót módosíthatják

	acetilkolin	adrenalin(*noradrenalin)
Szem (simaizom)	Miozis (szűkül)	Mydriazis (tágul)
Hörgők Gyomor-bél huzam Epehólyag Epevezeték Ureter (simaizom)	Kontrakció	β_2 dilatáció *alig hat
Záróizmok (simaizom)	Megnyílnak	Összehúzódnak
Erek (simaizom)	Dilatáció	α_1 α_2 kontrakció (főleg lép, bél, vese, bőr) β_2 dilatáció (izom, szívizom, máj, agy)
Gyomornedvtermelés Hasnyálmirigy emésztőnedvszekréció	Fokozódik	Csökken
Nyálszekréció	Nő enzimben gazdag	Nő mucinban gazdag

	acetilkolin	adrenalin(*noradrenalin)
Vérnyomás	Csökken	nem változik lényegesen *nő
Perifériás ellenállás		Csökken *nő
Pulzus	Csökken	β_1 nő *csökken (a vérnyomásnövekedés hatására kiváltódó vagus reflex)
Szívizomerő	Csökken	Nő
Anyagcsere		glikolízis nő glikogenolízis nő vércukorszint nő
CNS		izgalom, szorongás, tremor
Allergia		anafilaxiás reakciókat gátolja

Kolinerg receptorok

Muszkarinergerg M1,M3 (IP₃/DAG),
M2,M4 (cAMP↓, K⁺↑) hiperpolarizál

	M1	M3	M2	M4
<i>lokalizáció</i>	CNS gyomor	Endothel Simaizom szív	CNS Simaizom Szív	méh
<i>agonista</i>	Ach, Muszkarin, Pilocarpin, Arekolin, Carbachol			
	McN-A 343		oxotremorin	
<i>antagonista</i>	Atropin			
	Pirenzepin	4-DAMP	Gallamin	himbacine

Kolinerg receptorok (folyt.)

- Nikotinergerg $(\text{Na}^+)\uparrow$ depolarizál

	izom	ganglion	neurális
Agonisták	Ach, nikotin		
	PTMA	DMPP	
Antagonisták	d-tubokurarin α -bungarotoxin Pancuronium	Hexamethonium κ -bungarotoxin TEA	d-tubokurarin α -bungarotoxin mecamylamin

Adrenerg receptorok

	α_1	α_2	$\beta_1 \beta_2$
Agonista	Noradrenalin Adrenalin		
	Methoxamin Phenylephrin dopamin	Clonidin Xylazin α -Metildopa	Salbutamol Terbutalin isoprenalin
antagonista	Phenoxibenzamin Ergotamin Phentolamin prazosin	Yohimbin Phenoxibenzamin Ergotamin phentolamin	propranolol

