Tartalomjegyzék

Beindítjuk a SzürkeÁllományt!
Elméleti keretek
Keretezzünk elméletekkel I: A vak órásmester
A porszívó szétszerelése: Milyen lépésekben értjük meg hogy működik valami?
A porszívó szétszerelése: Milyen lépésekben értjük meg hogy működik valami? (2)
Keretezzünk elméletekkel II: A szerveződési szintek fogalma
Idegsejt upgrade
Mi az az idegtudomány?
Keretezzünk elméletekkel II: Az Emergencia fogalma
Miről nem beszélünk
Ki-kivel van: az anatómusok fegyvertára I.
Ki-kivel van: az anatómusok fegyvertára II.
Mi történik a kérdés és a válasz között?
Agykérdés: A memória intenzívebb, ha érzelem is kapcsolódik hozzá. Ez milyen (kémiai?) folyamatban realizálódik?
A módszerek szivárványa: Mekkorát és milyen gyorsan szeretnél látni?
Digitális patkány a Mátrixban I.
Digitális patkány a Mátrixban, reloaded
Állandó, Változó, változó állandóság és állandó változás: a Homeosztázis fogalma I.
Állandó, Változó, változó állandóság és állandó változás. A Homeosztázis fogalma II.
Remete buli, a kreativitás zajaival
Hogyan használják a neuroanatómusok igáslovukat, a fénymikroszkópot?
A doppingolt igásló: a fluoreszcens festések és mikroszkópok
Hány génünk van és ezek hányféle módon kapcsolódhatnak be?
Hogyan keressük a tűt a genetikai szénakazalban?
A korai evolúció és a többsejtűek kialakulása
Hogyan alakulnak ki új funkciókat megvalósító rendszerek (gének, sejtek, szervek)?
A biofilmek ragadós trutyijától a bukfencező hidráig
Ünnepeljük a Magyar Tudományt!
Köpönyegből messzelátó, az idegsejt és a környezetre adott válasz feltalálása
Ki-kivel van? Az agyi kapcsolatok felderítésének módszerei I.
Ki-kivel van? Az agyi kapcsolatok felderítésének módszerei II.
MTÜ 2022 előadás videók a KOKI YouTube csatornáján
Az ibolyán túl: a konfokális és szuperreszolúciós mikroszkópok
Hogyan látják az idegsejtek a világot? A kódolás trükkjei.
Ha egy pszichológia könyvet olvasnál életedben: Donald O. Hebb - A pszichológia alapkérdései
A legalapabb alapok: A jeláramlás lépései az idegsejtekben
Tengerből jöttünk és tengervízből vagyunk: a membránfeszültség kialakulása az idegsejtekben.
Merre húzzák K+ovácsék a kötelet:? A szinaptikus áramok és az akciós potenciálok kialakulása
Telefonközpont az agyban: az agyműködés összehangolásának lehetséges mechanizmusát tárták fel Intézetünk kutatói
Telefonközpont az agyban: a talamusz és az agykéreg kapcsolatának új eleme
Kvadrillió mikroerősítő az agyban: a szinapszis
Könyvajánló: A rugalmas agy - Miért tanulunk hatékonyabban, mint a gépek?
Jelterjedés és jelösszegződés az idegsejtekben
Miért ugrál terjedés közben az akciós potenciál?

Tedd fel kérdéseidet!
Sokat kevésről vagy keveset sokról: az elektrofiziológiai módszerek palettája I.
Sokat kevésről vagy keveset sokról: az elektrofiziológiai módszerek palettája II.
Agykutatás Napjai Budapesten 2023. március 17-18.
Mit is hallunk pontosan az elektródáinkkal? Az EEG jelek kialakulásának ördögi részletei
Kérdés: Az a macska amelyik laborban nő fel, fog félni a kutyától, és üldözni fogja az egeret? Vagy ezt később, az anyjától tanulja meg?
Optogenetika: világító gamer egerek távirányítással és idegsejt mozi 1
Optogenetika: világító gamer egerek távirányítással és idegsejt mozi 2.
Kérdés: Igaz-e, hogy a muslica agya már meg van fejtve? Talán a macskáé is?
Hullámvasút mikroszkópia gyors idegsejt mozik készítéséhez.
Hogyan villog az egér feje amikor jutalmat vagy büntetést kap? A tanulás megerősítésének agyi folyamatai.
Az agyban mi az információhordozó?
Mitől tört össze a tányér? Az élmény összeszerelése az összefüggéskereső agyban.
Mesterséges idegsejtek: hogyan írják le a matematikusok az idegsejtek jelfeldolgozását?
A két lábra állás meséje: az energiazabáló agy.
A két lábra állás meséje: mi kell egy nagy agyhoz?
Kihallgatni az idegsejtek suttogását: sokelektródás elvezetések
Könyvlista, amiről majd írni szeretnék
Megfejteni az idegsejtek suttogását: a sejtek elválasztása
Megfejteni az idegsejtek suttogását: az idegsejt aktivitás mintázatok azonosítása
Pályázati siker: Mit tehetünk a gondolatok remegésének megállítására?
Megfejteni az idegsejtek suttogását: az idegsejt aktivitás mintázatok azonosítása (folytatás)
Hol fáj? Mármint hogy a sérülés helyén vagy az agyunkban?
Betiltsák-e az állatkísérleteket Európában? Van olyan, amit igen, van olyan, amit nem!
Dadusok és bestiák: Felvezetés
Dadusok és bestiák: A gliák kialakulása és fejlődése
Dadusok és bestiák: A vér-agy gát és az agyi immunrendszer.
Dadusok és bestiák: A gliák funkciója
Mit írt az elektrubadúr a gliasejtekről?
Az idegrendszer részeinek evolúciója
Az agy darabolása: az agykéreg és a kéreg alatti területek funkciója
Miben tér el az agykéreg a kéreg alatti területektől?
Agyunk PPU-ja a kisagy!
eMikroszkóp: Az elektronmikroszkópok működése
Naptárba vele! Az idei ősz tudománynépszerűsítő eseményei.
eMikroszkópok: Melyik mit mutat?
Az idegsejtek működésének hangolása I: A jelátvitel szintjei.
Az idegsejtek működésének hangolása II: A jelösszegződés finomhangolásának módjai
Kutatók Éjszakája szeptember 29
SzürkeÁllomány második évad: a hálózatok kialakulása
Rendrakás az agy, elme és AI fiókjaiban I.: A tudatos agy funkcionális darabolása
Rendrakás az agy, elme és AI fiókjaiban II.: Agyi szószedet
NI és AI, esetleg AGI: ki tudatos és ki intelligens?
Az AGI, a tudatosság és a jövő
Jill Bolte Taylor: Mennybe döngölve. A bal félteke boldogsága.
Hajrá élet! Az evolúció tíz legnagyobb találmánya
Az örvényféreg meséje I: hogyan készül egy modell állat?

Mesterségem: mesterséges neuropszichológus. Gépterapeuta kerestetik 😊
Az örvényféreg meséje II: Hogyan dönt az idegrendszer?
Pacsirta vagy, vagy bagoly? Mi szabja meg mikor vagyunk aktívak?
Milyen gyorsak az idegsejtek?
A kutya meséje: a tanulás feltalálása
A tengerinyúl és a csikóhal története: a tanulás útjai
Hogyan őrizzük meg agyunk frissességét?
Technikai: A Hebb szabály molekuláris mechanizmusai
Hogyan időzít agyunk?
AI a biológiában - MTA előadás
Neuronhálók újratöltve: A mátrix memória
Testvérblog: Agykutatás egyszerűen
Mátrix forradalmak: Mintagenerálás, önálló aktivitás, általánosítás, csoportosítás ...
A 2023-as Magyar Tudomány Ünnepe előadások felvétele
Hogyan kódolják az idegsejtek a külvilágot: reprezentáció – receptív mezők, populációs kód
A macskakölyök meséje: Hogyan formálódnak a hálózatok és hova jutnak el?
Miért emlékeznek az öregek a gyerekkori emlékeikre jobban, mint a közelmúltra?
A visszacsatolás dícsérete: a percepció modern elmélete
Agyi kommunikációs zavarok minisorozat I: Pszichopátia
Agyi kommunikációs zavarok II: Miben különbözik a skizofrének agya a nem skizofrénekétől?
Agyi kommunikációs zavarok III: Deja vu
Zümmögés az agy körül: Te is vegyél részt az IBB versenyen
A férfi aki kalapnak nézte a feleségét
A harmadik elméleti keret: Konnekcionizmus és PDP I.
A harmadik elméleti keret: Konnekcionizmus és PDP II.
Hogyan lehetek kutató? I.
Hogyan lehetek kutató? II.
Kérdezz bármit! I.
Kérdezz bármit! II.
Soros vs. párhuzamos feldolgozás
Agykutatás Hete 2024, országszerte
Soros és párhuzamos egymás tükörképei
Mérgek, kábítószerek, gyógyszerek: gyógyszerészeti gyorstalpaló I.
Gyógyszerészeti gyorstalpaló II: hol és hogyan?
Gyógyszerészeti gyorstalpaló III: a függőség biológiája
Gyógyszerészeti gyorstalpaló IV: Ki kicsoda, mit csinál és mi bajod lesz tőle
Gyógyszerészeti gyorstalpaló V: Ki kicsoda, mit csinál és mi bajod lesz tőle II
Gyógyszerészeti gyorstalpaló VI: Összefoglalás
Halál utáni élmények, a fehér fény és a hasbarúgás esete
Az űrhajós meséje: a biológia tervrajz helyett programot használ
Az agyfejlődés programja I.: idegsejtfejlődés, kapcsolatépítés
Az agyfejlődés programja II.: túltermelés és térképek az agyban
Az agyfejlődés programja III: a második program, a tanulás
Emlős agy, madár agy: Ki a fejlettebb?
A hálózattervezés csúcsa: Az agykéreg I.
A hálózattervezés csúcsa: Az agykéreg II.
Az agykérgi modulok szerveződési alapelvei
Az agykérgi oszlop finomszerkezete: mit csinálnak az egyes rétegek?

Az agykérgi oszlop finomszerkezete: hogyan áramlik az információ az oszlopokon belül, az oszlopok és az agyterületek között?
A kérgi mikroszerkezet evolúciós kontextusban: Hogyan fejlesszünk agykérget?
Az agyi stabilitás keretei
A gátlósejtek szerepe és működése I.
A gátlósejtek szerepe és működése II: Előrecsatolt és visszacsatolt gátlás
A gátlósejtek szerepe és működése IIII: A dendriteken és sejttesten végződő gátlás hatásai
A bonyolult neuron modell I
A bonyolult neuron modell II
A gátlósejtek és a hálózatok aktivitásának modulálása
Kutatók Éjszakája 2024
A visszacsatolás dicsérete: miért jobbak a visszacsatolt hálózatok?
Nyári termés. Kutatóink munkájáról szóló riportok az Intézet oldalán
Kérdezz bármit III: Az érzelmekről és a szerelemről
Kérdezz bármit IV: Mi fér el a fejünkben?
Miért szaladgál a hideg a hátunkon egy jó zenétől?
Kérdezz Bármit V.: Van-e tudatalatti?
Adattárak, közösségi tudomány, állampolgár kutatók
Kérdezz Bármit VI.: Agykárosodások és agyműtét
Az élet mozijának megállítása: hogyan lehet egy biológiai mintát rögzíteni?
Összefoglalás: Mit tudnak az idegsejthálózatok?
Harmadik évad: Az agyterületek kölcsönhatása és a belső modellek
Hálózatok két szinten: nem minden agyi hálózat skálafüggetlen
Az agy felparcellázása: honnan tudjuk, hogy az agy egyes részei mással foglalkoznak?
A Makákó meséje: a látórendszer szerveződése
Az agykérgi feldolgozás szintjei és kölcsönhatásai: tudja a bal kéz mit csinál a jobb!
Még nem késő beneveznetek a Semmelweis Egészségverseny-be
Hogyan tanulhatok hatékonyabban? A memóriák fajtái és kölcsönhatásaik.
Ki-ki mellé telepedik az agykéregben? A modalitások kölcsönhatásai.
Tudóspalánták: Mentorálás és MikroProjekt
MikroProject tervezés és felkészülés: fizsó, puffer, fixáló, jegyzőkönyv
Immunfestés, ráadásul kétszeres. Szamárvér is lesz a dologoban ...
A telepátiáról röviden: minden jelenlegi tudásunk arra mutat nem valószínű, hogy létezik
Kérdezz bármit: Mi a különbség egy érzelem és egy gondolat között?
Szenzoros depriváció: őrület vagy megvilágosodás?
Microproject: Mindenre (fluoreszcens) fény derül.
Microproject: Merülés a részletekbe
Multimodális asszociációs területek, ahol az információk összefutnak: a hippokampusz, az amigdala és a homloklebeny
Hippokampusz - Az élmény: hogyan éljük át a pillanatot és mit tanuljunk meg I.
Hippokampusz - Az élmény: hogyan éljük át a pillanatot és mit tanuljunk meg II
Az amigdala – Az érzelmek: mitől-kitől tartsunk és mitől-kitől ne I
Az amigdala – Az érzelmek: mitől-kitől tartsunk és mitől-kitől ne II
A válasz megtervezésének hierarchiája: A jelfeldolgozás és a válasz kapcsolódása
A homloklebeny funkciói
A homloklebeny szerveződése
Hol mi történik a homloklebenyben
Jobb és bal félteke: miben mások

Jobb és bal félteke: kiegészítik egymást
Agykutatás Hete - Agykutatás Napjai Budapesten 2025 március 13-14
Miért fontos aludni?
Mitől alszunk rosszul?
Most már így is eléred és olvashatod a SzürkeÁllományt..
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: lajstrom és kiváltó okok
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: az agy sérüléseiből adódó betegségek
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Az elme betegségei
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: A hangulat betegségei
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Szorongásos és stresszhez kapcsolódó zavarok
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Személyiségzavarok
Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Neurodevelopmentális zavarok
Utazások a belsőnkben és más élőlények világában: Ed Yong könyvei I.
Utazások a belsőnkben és más élőlények világában: Ed Yong könyvei II.
Ideges vagy? Szedjél hangyát! Vagy méginkább: sétálj egyet az erdőben!
A visszacsatolás dícsérete III.: A mozgástervezés és a gondolkodás hurkai
A mozgástervezés hurkainak anatómiája
A tervezés lépései a homloklebenyben és a mozgató kéregben
A törzsdúc- és a kisagy-kör működése I.
A törzsdúc- és a kisagy-kör működése II.
A visszacsatolás dícsérete IV.: A tanulás hurkai
Az emlékezés labirintusa: a memória fajtái
A memória típusai
Brain Bar Jövőfesztivál 2025
A memória időbelisége, memórialánc és megerősödés
Agyséta tömörítve: Agyműködésről szóló előadás az interneten
A tanulás típusai
A jutalmazási rendszer:
A jutalmazási folyamat első lépése, az RPE kiszámítása
A jutalmazás folyamat második lépése, a dopaminfelszabadulás többszörös hatása
Hogyan és hol vált ki a dopamin tanulást?
Hogyan vált ki a dopaminfelszabadulás örömet és sikerélményt
Kutatók Éjszakája 2025
Egyszer hopp, máskor kopp: A jutalmazási rendszer és a tanulás működése különböző esetekben
Megindult az regisztráció a Kutatók Éjszakája 2025ös rendezvényeire
Hogyan lehet 5 lépésben Nobel díjat szerezni?
Az agyi (meta)hálózatok összefoglalása: Visszatekintés – kitekintés
A világ többszintű megjelenése az agyban és a számítógépben.
A világ többszintű megjelenése az agyban és a számítógépben II.
Az emberi gondolkodás plusszai: belső állapotok és többlépcsős gondolkodás
Beköszöntő a SzürkeÁllomány negyedik évadához
Az agy játszik az (én)tudattal
Kinek fantázia, kinek afantázia: a belső kép kialakulása
Mit várunk el egy hálózattól? Az agykérgi területek működésének időosztásos működése (multiplexelése)
Az EEG és a viselkedés összefüggése I.
A Magyar Tudomány Ünnepe 2025 a KOKI-ban
Az EEG és a viselkedés összefüggése II.
Hova földelünk, mikor agyi jeleket mérünk?

A tengericsikó meséje I: A hippokampusz kapcsolatrendszere és működési módjai

A tengericsikó meséje II: A gamma és az éleshullám aktivitás keletkezése

A tengericsikó meséje III: A sejtek és a szinaptikus átvitel tulajdonságainak hangolása vált a hálózati működési módok között

Semmelweis Egyetem Kerpel Tehetségnapjára érkező középiskolások látogatása az intézetben

Molekuláris-genetikai módszerek az agykutatásban: Bevezető

2015-2025 között fejlesztett molekuláris genetikai módszerek

Klasszikus molekuláris-genetikai mérő módszerek

Már-már klasszikusnak számító genetikai módosító módszerek

Újkeletű molekuláris-genetikai mérő módszerek: Ezt most mind mutasd meg, de gyorsan!

Nyugodt, Békés Ünnepeket kívánunk minden olvasónknak!

MAPseq és BARseq, molekuláris projekció térképezés: ki-kivel van az agyban?

Herpesz-állás: avagy miért bújnak a vírusok az idegsejtekbe?

Omics technikák: mérjünk mindent egyszerre

Sok kicsi sokra megy, sajnos a rossz irányba is: poligénes idegrendszeri betegségek

Organoidok: a jó, a rossz és a gyönyörű

A genom irányított javítása CRISPR

200 éve lendületben a tudomány

A sejt és hálózati aktivitás mérésére alkalmas optikai érzékelő rendszerek

VIP idegsejt mozi: feszültség érzékeny szenzorokkal láthatók az idegsejteken szaladgáló jelek

Az idegsejtek suttogásának meglesése IV: Hogyan vizsgálható az idegsejtek működése és a tudatállapotok közötti összefüggés?

Az idegsejtek suttogásának meglesése IV: Hogyan értelmezzük amit mértünk?

Az agy funkcionálisan azonosított hálózatai I: Miért vált az agy pillanatról-pillanatra

Az agy funkcionálisan azonosított hálózatai II: Ki mikor kapcsol be és mit csinál?

Mitől lehetünk boldogok?

Neurobiológiai előadások az MTA 200 alkalmából

Az agykutatás művészete

Jobb együtt, mint egyedül: Miért és hogyan okoznak a társas kapcsolatok örömet?

Az agyi területek összhangjának és működési módjainak összehangolása I: a homloklebeny, mint a tudatosság központja

A tudatosság kialakulásának egyik modellje: a Global Neuronal Workspace Theory

Az agyi területek működési módjainak összehangolása II: a kéreg alatti modulációs központok szerepe

Elméleti kitérő: a párhuzamos-soros probléma feloldása I.

Elméleti kitérő: a párhuzamos-soros probléma feloldása II.

MTA200: 50 éve lett az MTA elnöke Szentágothai János

A beszéd és a tudatosság kapcsolata

A tudatállapotok bozótósa

Az emberi tudatállapotok I.

Az emberi tudatállapotok II.

Nem alszik, nem éber, mi az? Egy speciális agyi állapot: az altatás

Nem alszik, nem éber, mi az? Egy speciális agyi állapot: az altatás II.

Állati tudatszintek és az „Umwelt”

Gyermekből felnőtt, a kamaszkor bökkenője

Ki az az ÉN?

A vezérfonál, ami gyakran korbács

A piros pirosa. Mik azok a kváliák és honnan jönnek?

Miért alszunk rosszabbul forró éjszakákon?

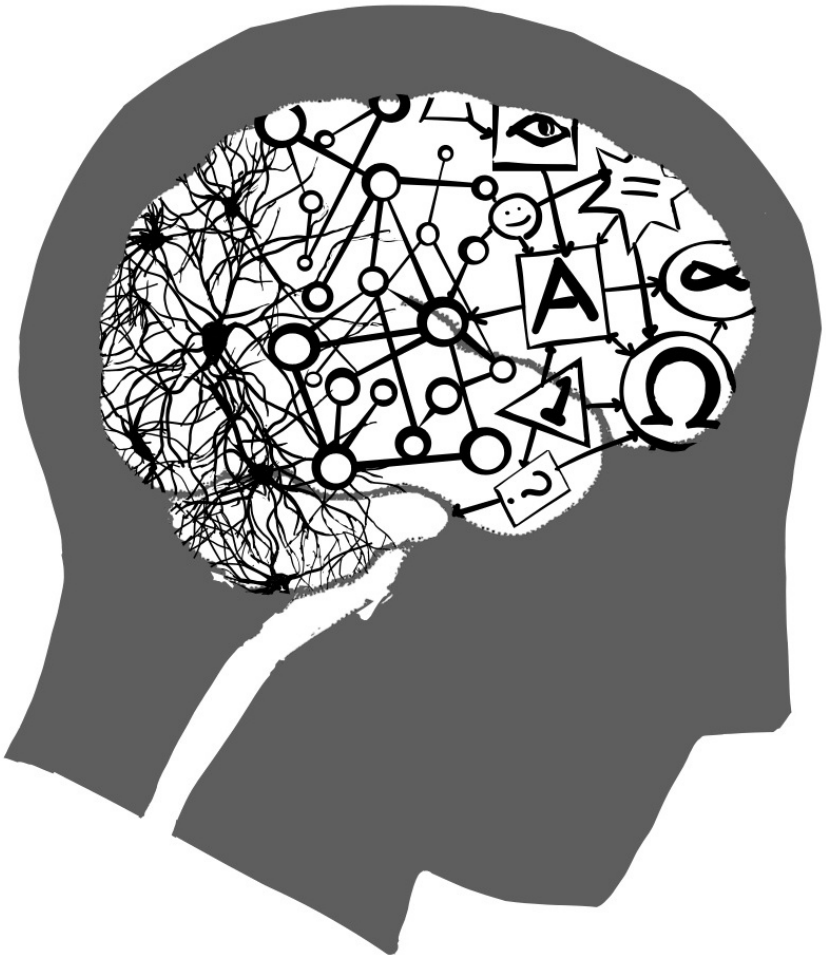
Miért veszélyes a hőség, elsősorban az idős emberekre?
Brain Bar, Jövőfesztivál 2026
Mi az az 5 legérdekesebb dolog amit az agyadról tudnod kell?
Mi a leghasznosabb dolog, amit egy iskolásnak tudnia kell az agyáról? Hogyan lehet hatékonyan tanulni!
Molecular Frontiers Szimpózium 2026, Budapest: Mi lenne velünk tudomány nélkül?
Mit csinálnak a kutatók nyáron? A pihenés meglehetősen fárasztó formáját választják, konferenciára mennek
Merre halad az agykutatás? Beszámoló az európai trendekről.
Ne feledjétek! Hamarosan Brain Bar a Zene Házában

Cikkek

Beindítjuk a SzürkeÁllományt!

Kedves Érdeklődő!

A SzürkeÁllomány tudományos blogot azzal szándékkal indítjuk, hogy bemutassuk hol tart most az agykutatás. A lendületet az az élmény adta, hogy az elmúlt évtizedben két fontos dolog történt az agy kutatásában. Egyrészt a számítástechnika és elektronika fejlődésének köszönhetően számos új módszert dolgoztak ki, melyek képesek finom tér és időbeli felbontással elemezni az élő és működő agy nagyszámú idegsejtjének működését. Másrészt a matematikusok és fizikusok által kidolgozott, „big data" adatelemző módszereket is bevetették az agyban megfigyelt kölcsönhatások elemzésében. Egy bátor állítással azt mondhatjuk, hogy van már fogalmunk arról, hogy a hálózatokat alkotó idegsejtek kölcsönhatásából hogyan alakul ki a tudatos gondolkodás.



Nem titkolt reményünk, hogy az agykutatás egymásra épülő eredményeinek bemutatásával fel lelkesítsük a fiatal agyakat a tudomány művelésére és jövendő kollegákat toborozzunk.

Gulyás Attilának hívnak, neurobiológus vagyok. 30 éve dolgozom a KOKIban (MTA majd HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet) ahol először, mint neuroanatómus kutattam az agykérget alkotó idegsejtek fajtáit, tulajdonságait, összeköttetéseik szabályait majd, mint elektrofiziológus vizsgáltam, hogy ugyanezek a sejtek hogyan működnek és hogyan lépnek kölcsönhatásba egymással és ezek során hogyan képesek megalapozni az agy működését? [Hogy a neuro meg az elektro mit jelent, azt elmagyarázzuk amikor az agykutatás módszereit mutatjuk be.]

A Szürke Állományt elsősorban én szerkesztem és nagyrészt írom is, de gyakran fogok kollegáim segítségére hagyatkozni, hiszen a kutató ismérve az, hogy tudatában van annak mit nem tud és mit szeretne megtudni. Az agykutatást több szálon mutatjuk majd be. Nem egy kimerítő, részletekbe menő anyagot akarunk a fejetekbe tömni. Inkább az alapelvekre, szerveződési és működési szabályokra tesszük a hangsúlyt, sok példával és személyes élménybeszámolókkal. Szeretnénk, ha kialakulna egy „kérdezz-felelek-szerintem így lehet" beszélgetés a blog szerkesztői és olvasói között. Hiszen a tudást interaktív módon lehet igazán hatékonyan átadni. Ezért bárkinek bármilyen kérdése merül fel azt ossza meg velünk (hozzászólásban vagy szurkeallomany kukac koki pont hu email címre küldve). A kérdésekre mielőbb, vagy ha a tervezett gondolatfolyamokhoz kapcsolódhat, az adott alkalommal lelkesen válaszolunk.



És akkor a szálak:

#agyhírek: Érthető, élvezhető módon szeretnénk bemutatni, hogy az ELKH Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézetében, illetve tágabban a magyar agykutatásban milyen új eredmények láttak napvilágot, és ezek mit is jelentenek, miért fontosak? A száraz és unalmas „THX1138 hatása a béta-galaktozidázra" típusú, kutatóknak szóló címek mögött rejlő tartalom jelentését, fontosságát próbáljuk meg bemutatni, szándékunk szerint érthető módon.

#agyséta: Ez lesz a Szürke Állomány gerince. Túrúra hívjuk az érdeklődőket, hogy bejárjuk az agy szerveződési szintjeit, bemutatva az egyes szintek szerkezetét, működését, illetve, hogy a szintek hogyan épülnek egymásra, hogyan juthatunk el az idegsejtek működésétől a tudatosságot megalapozó folyamatokig? Összefoglaljuk az idegsejtek felépítését és működését, hogyan alkotnak az idegsejtek agykérgi hálózatokat, ezeknek mik a szabályai és hogyan működnek? Hogyan kapcsolódnak össze az egyes agyterületek a viselkedéssel összefüggően, térben és időben precíz mintázatokat mutató információ feldolgozó rendszerekké? És végül ezek hogyan szolgálják a tudatos folyamatok, személyiségünk és viselkedésünk kialakulását?

#agytechnikák: Szót ejtenénk az agykutatásban és megismeréstudományban használt módszerekről, hogy érthetőek legyenek az eredmények és megismertessük, hogyan és miért tudunk következtetéseket levonni? Mi az a 3D pásztázó konfokális mikroszkóp? Miért használ egy agykutató PCR-t és mi is az? Hogyan lehet egy fluoreszkáló transzgénikus egér segítségével megérteni az agyműködést?

#diákélet: „Meghívjuk" az Intézetünkben kutató diákokokat (Tudományos Diák Körösök, TDKsok) illetve doktoranduszokat (PhDisták), hogy mondják el hogyan csatlakoztak hozzánk, milyen módokon vesznek részt a kutatásban, milyen témákon dolgoznak és milyen is a kutatói pálya.

#agykérdések: ezen a szálon a beérkezett kérdésekre próbálunk meg választ adni. Küldjetek tehát minél több, minél vadabb kérdést a szurkeallomany kukac koki pont hu címre. Pl: Mi az az MSG és miért kapok tőle fejfájást? Mi a déja vu? Miért nem tudok egy verset megtanulni amikor a matek meg jól megy? Miért van (vagy volt) taurin az energiaitalokban (és már miért nincs)?

#könyvajánló: ebben a rovatban újonnan megjelent vagy már régóta elérető figyelemre méltó, szemléletformáló könyvekről írunk. Olyan könyveket is megemlítünk majd amelyek angolul íródtak és még sajnos nincs magyar fordításuk, de fontosnak tartjuk. Hátha ez vesz rá valakit hogy angol nyelvtudását csiszolja.

#AI: A mesterséges intelligencia és az ember agy kapcsolatát érintő témák

A blognak Bluesky @szurkeallomany.bsky.social, X/Twitter @SzurkeallomanyB, Instagram @szurkeallomany és Facebook @SzurkeAllomanyBlog jelenléte is van. Elérhető RSS feeden is.

írhatsz nekünk a szurkeallomany@koki.hu címre.

Vágjunk hát bele Együtt!

Jó utat

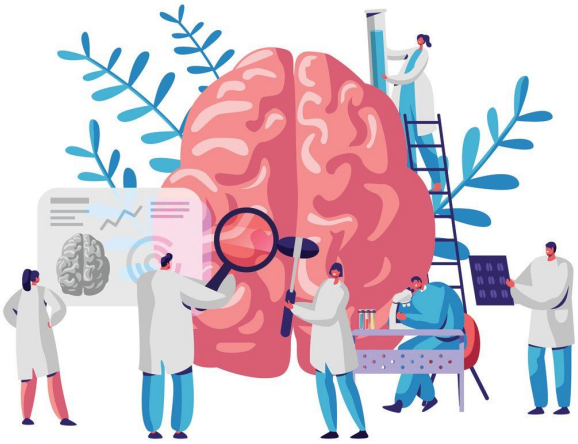
Dr. Gulyás Attila



Elméleti keretek

Ezzel a bejegyzéssel indítjuk az #agyséta rovatot, ami egy túra lesz az agy szerveződési szintjein felfelé. Túrázáshoz nem csak útiterv, de felszerelés is kell. Felszerelésünk legfontosabb elemei azok a fontos alapelvek, elméletek és azok tanulságaik lesznek, amiknek keretében az agyműködés jelenségeit és szintjeit könnyebben megérthetjük.

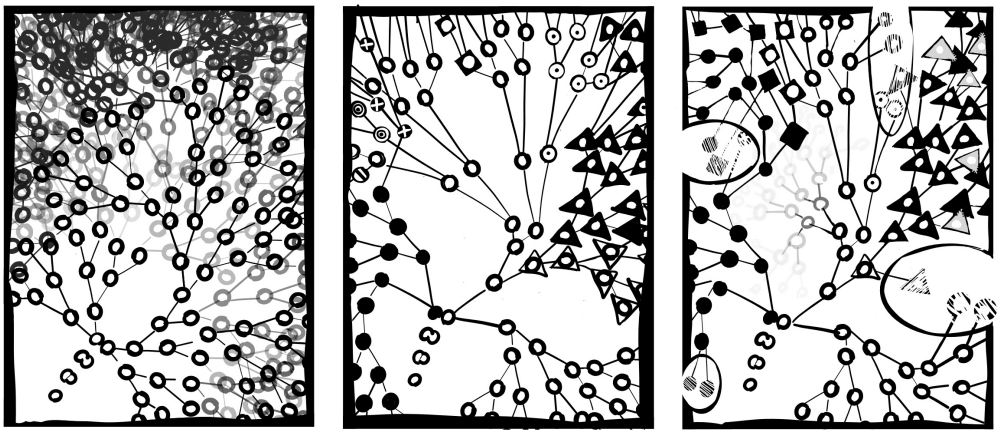
Iránytűnek szolgáljon a kíváncsiság és a kételkedés. A legfontosabb, hogy tudjuk, ha valaki valamiről kételkedés nélkül azt állítja, hogy az biztos úgy van az nem tudós elme, hanem dogmatikus. A tudomány tényeken alapul. Ezek olyan megfigyelések, amiket bizonyítékok támasztanak alá és jelenlegi tudásunk szerint nem mond nekik ellen semmi. Egy tudományos elmélet, pedig egy olyan magyarázat, mely az eddig megismert tényeken alapul és nincs neki ellentmondó tapasztalat. Egy tudós mindig nyitott kell legyen arra, hogy ha olyan adattal találkozik, ami ellentmond az eddigi tényeknek és ezeken alapuló elméletnek, akkor az elméletet elvesse és az új tényeket beillesztve akár gyökeresen új elméletet dolgozzon ki. Lásd ugye az elcsépelt példákat, hogyan váltotta fel az Einsteini általános relativitás elmélete a Newtoni mechanikát, mivel az nem tudta megmagyarázni a Merkúr perihélium vándorlását. Illetve, hogy a kvantum mechanika hogyan nőtt ki abból, hogy a statisztikus fizika nem tudta megmagyarázni a fekete test sugárzás színképét.



Lévén az agy biológiai objektum, természetesen a természettudomány Darwin által feltárt egyik legfontosabb mechanizmusát **a Természetes Kiválasztódás-t, az Evolúció elmélet-ét** tekintjük át először. Utána a természettudományok mindegyikében megjelenő **szerveződési szintek** fogalmát és a hozzá kapcsolódó **Emergencia** (Felbukkanás?) jelenségét tárgyaljuk. Kicsit majd később az ideghálózatok működésének egyik legelfogadottabb elméletét a **Parallel Disztributed Processing**-et (PDP, magyarul **Párhuzamos Megosztott Feldolgozás**-t) és állításai mutatjuk be röviden.

Keretezzünk elméletekkel I: A vak órásmester

Hogy megértsük a Természetes Kiválasztódás elméletét és annak következményeit érdemes összefoglalni annak 3 elemét: Öröklődés, Változatosság, Szelekció. Mi is történik az Evolúció során? 1) Az élőlények tulajdonságaikat DNS-ükön keresztül átadják utódaiknak, akik azt tovább adják. 2) Egyik generációról a másikra az átadott információ nem teljesen pontosan kerül át, az utódok tulajdonságai kicsit eltérnek a szülők tulajdonságaitól. 3) Az adott környezetben az utódok egy része az adott génekkel jobban boldogul, mint mások, több utódot nevel és ezek továbbadják az adott környezetben hatékonyabbnak bizonyuló génjeiket.



Az evolúciós mechanizmus 3 fő leme: replikáció, mutáció, szelekció

Az evolúciós mechanizmus 3 fő leme: replikáció, mutáció, szelekció

Mik is ennek a következményei? 1) Először is az evolúciós mechanizmus vak, nincsenek céljai, nem halad semmilyen kiválasztott irányba (Dawkins: A vak órásmester). Hogy melyik gének kedvezőbbek és melyik irányba fejlődnek az élőlények, azt a véletlen és a környezet határozza meg. 2) Ugyanezek miatt az evolúciós megoldások nem feltétlenül elegánsak, hatékonyak és átgondoltak hiszen csak arra választódtak ki, hogy adott környezetben jobb megoldást adjanak, mint egy másik. Az evolúció leginkább a barkácsolásra, buherálásra (angolul tinkering) hasonlít, abból építkezik, amit a megörökölt sufniban (genomban, DNS készlet) talál. 3) Ennek egyik megnyilvánulása, hogy sok esetben egy-egy gént vagy mechanizmust teljesen más célra használ fel az evolúció, mint amire eredetileg kifejlődött. Így lettek például a kétéltűek álkapocs csontjaiból hallócsontok az emlősökben, a halak oldalvonalszervéből így alakult ki az egyensúlyt érzékelő szervünk, vagy a nyálmirigyekből méregmirigyek alakultak a kígyókban. 4) Az evolúció során keletkezett megoldás hordozza az összes felmenő történetét. Lásd a már csak gondokat okozó bölcsesség fog és vakbél esetét (bár utóbbiról kezdik sejteni, hogy az immunrendszer fontos eleme lehet). De példa erre, hogy bár a madarak már elvesztették fogaikat (mert feleslegesen nehezek) de a fogzománc készítésének génjei még mindig ott lappanganak genomjukban. 5) Egy gén és egy ezáltal meghatározott tulajdonság önmagában nem jó vagy rossz, hanem csak egy adott környezetben minősül. De igaz ez az élőlényekre is. Sikeresebb-e az ember, mint a multidrog-rezisztens Staphilococcus aureus vagy az Antarktiszi krill ami jelenleg a legtömegesebb élőlény a világon? Az adott környezetben nem állíthatjuk ezt. Az ember jóval összetettebb és ha csak ki nem irtjuk magunkat minden esélyünk megvan arra, hogy jelentősen megváltozott környezetben is túléljünk. Bizonyíték erre, hogy emberek a föld minden égövén megélnek, sőt mostanában már a tengerek mélyén és a világűrben is.

Még egy fontos dolog: amikor pl. az emberi agy bonyolultságát csodáljuk, ne felejtsük el az iszonyatos számokat, amivel az evolúció dolgozik. Számoljunk egy kicsit. A Föld, jelenlegi tudásunk szerint (ugye sosem állítunk valamit bizonyosan) 4,54 milliárd éves. Az első életre utaló nyomokat 3,2-3,8 milliárd évesnek teszik. Mivel őseink az evolúció során elsősorban rövid generációs idejű élőlényekként léteztek, legalább ennyi generációja élt az élőlényeknek, de valószínűbb ez 1-2 nagyságrenddel nagyobb (~1x10^11). Ezzel megbecsültük az idő léptékét. Most becsüljük meg a tér léptékét, azaz, hogy egy adott pillanatban egy fajnak hány egyede élhetett, akinek utódjai hosszútávon versenyeztek egymással a túlélésért. Ez nehezebb feladat, hiszen nem tudjuk hány faj élt egy időben a különböző korokban. De ez a szám nem valószínű, hogy kisebb volt, mint jó néhány milliárd (~1x10^10). Vagyis 1x10^11 x 1x10^10 azaz 1x10^21 szelekciós esemény legalább történt időközben.

Hogy az evolúciós szelekció szigorúságát megértsük gondoljuk át azt, hogy a földtörténet során 1 egyednek átlagosan 1 utódja marad életben. Amennyiben ez nem így lenne a Földön egyre több élőlény lenne, márpedig nem ez a helyzet. Akinél ez kisebb, mint 1,

az kihal, akinél pedig nagyobb, az elterjed, de ez kiátlagolódik a kihalókkal. Képzeljük el, hogy egy tölgyfa 300 évig él és évente 10,000 makkot terem, azaz élete során 3 milliót. Azonban ennek a tölgyfának hosszútávon és statisztikusan csak 1 utódja fog makkokat teremni. Ez azt jelenti, hogy a tölgyfa esetében 1 a 3 millióhoz az esély, hogy nagyszülő legyen! Ilyen számokkal dolgozik a természetes szelekció! Nyilván a tölgy esetében sok függ a véletlentől, hiszen, hogy egy makk felnő-e függ attól hova hullik a makk, milyen az időjárás az adott évben és jár-e arra turkáló vaddisznó. Nem véletlen, hogy az állatokban kialakult az idegrendszer, hiszen az jelentősen csökkenti a véletlen hatások esélyét (erről is beszélünk majd) és ezért kevesebb utódot kell létrehozni.

Agyunk kialakulása tehát egy igen hosszú, szigorú, de vak folyamat eredménye és amikor elemeit próbáljuk megérteni ezt ne felejtsük!

A porszívó szétszerelése: Milyen lépésekben értjük meg hogy működik valami?

Ez az #agytechnikák rovat bemelegítő bejegyzése. Ahhoz, hogy segítsük a más szálakon bemutatott eredmények megértését, ezen a szálon bemutatjuk majd az agykutatásban használt modern módszereket. A bejegyzés áttekinti a kérdéseket és hogy melyikre milyen módszerrel lehet válaszolni.

A szerelés menete

Az agyműködés megértése (kb., mint bármely rendszeré) hasonló lépésekben történim mint mikor egy kíváncsi gyerek megpróbálja megérteni hogyan működik egy porszívó vagy egy kenyérpirító. Először is (miután kihúztuk a konnektorból) megnézzük milyen elemekből áll: kapcsolók, drótok, motorok. Aztán megnézzük melyik alkatrészből mennyi van, majd azt, hogy az elemek hogyan kapcsolódnak egymáshoz. Ezidáig, egy kikapcsolt, nem működő, mozdulatlan (statikus) rendszert vizsgáltunk. Ezután felbátorodunk és megnézzük melyik alkatrész mit csinál működésben és hogyan hat kölcsön a többivel. Egy összetettebb elektronikus kütyü esetében ezt már csak profik tudják próbálgatni multiméter vagy oszcilloszkóp segítségével.

Egy összetett rendszer megismerésének lépései tehát:

Szerkezet leírás:

-alkotóelemek azonosítása

-miből mennyi van?

-mi-mivel lép kapcsolatba?

-melyik kapcsolatból mennyi van?

Működés leírás

-hogyan működnek az elemek

-hogyan hatnak kölcsön az elemek

-mi fakad a kölcsönhatásból, hogyan viselkedik az elemek összessége (ugye itt lehet megérteni hogy az alacsonyabb szint tulajdonságai hogyan járulnak hozzá a magasabb szint emergens tulajdonságaihoz)

Az agykutatók esetében a szerkezet leírással az anatómus foglalkozik, a működést pedig az élettanászok (fiziológusok) kutatják.

Bővebben legközelebb...

A porszívó szétszerelése: Milyen lépésekben értjük meg hogy működik valami? (2)

A szerszámosláda

Az agyat alkotó sejtek kicsik (a sejtek központjának a sejttestnek az átmérője 20-30 mikrométer, azaz a méter milliomod vagy a milliméter ezred részéből kell 20at venni). Az őket összekötő nyúlványrendszer ágainak vastagsága (0.3-2 mikrométer) és a közöttük levő szinapszisok (150 nanométer) még kisebbek. A sejteket felépítő fehérjék még ennél is apróbbak. Neo a Mátrixban azt mondta: „I want guns! Lots of guns!". Az agykutató anatómus azt mondja: „Mikroszkópokat akarok! Sok mikroszkópot!"

A mérettartományban lefele haladva a következő mikroszkópokkal lehet dolga egy anatómusnak:

- sejtek azonosítására:
  - egyszerű fénymikroszkóp (FM),
  - fluoreszcencens fénymikroszkóp,
  - differenciális interferencia kontraszt mikroszkóp,
- sejtek és sejtalkotórészek azonosítására:
  - konfokális mikroszkóp,
  - 2-foton mikroszkóp,
- sejtalkotórészek azonosítására és molekulák elhelyezkedésének meghatározására:
  - a szuperreszolúciós mikroszkópok több fajtája (STEAD, STORM),
  - transmissziós elektron mikroszkóp (EM),
  - elektron tomográfiára alkalmas EM.

Ahhoz, hogy a szürke kocsonyás agyszövetben valamit látni lehessen persze meg kell jeleníteni a sejteket, a sejtekben található anyagokat és a sejtek közötti kapcsolatokat. Ezekre számtalan festést fejlesztettek ki: immuncitokémia, pálya jelölések festékekkel és vírusokkal.

A molekuláris biológia technikáit is lehet megjelenítésre használni: PCR, transzgénikus állatok. De ezekről majd a maga idejében.

A ketyegő idegsejtek és az agy működésének vizsgálatára elsősorban az elektrofiziológia módszereit használják. Ismét lefelé haladva a méretskálán:

- koponyára helyezett sokcsatornás EEG, mely az agy működésmódjáról, sok millió sejt közös zümmögéséről ad információt,
- helyi mezőpotenciál elvezetés (local field potential = LFP), sokelektródás multiunit elvezetés, mely a nagyobb sejtcsoportok működéséről és a rajtuk átfolyó elektromos jelekről szolgáltat információt
- intracelluláris elvezetések (hegyes elektródás és patch clamp), melyek egyetlen idegsejt jelfeldolgozásáról szolgáltatnak észletes információt
- egyedi ioncsatorna elvezetés, azt mutatja meg hogyan járulna hozzá az egyes ioncsatorn vagy receptor fehérjék az elektromos jelek létrehozásához

Képalkotó módszerekkel több ezer sejt vagy agyterület működését lehet megfigyelni: optogenetikai módszereket használva a működő sejtek villognak, illetve lézerfénnyel befolyásolható működésük, a funkcionális MRI segítségével egy feladat során megfigyelhető mely agyterületek mikor aktiválódnak.

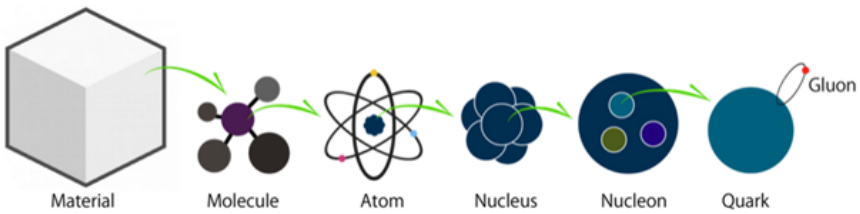
A matematikusok és fizikusok is fejlesztettek, hatalmas adatmennyiség elemzésére alkalmas (gyakran látványra is szép) módszereket: PCA, klaszterezés, support vector machine, gépi tanulás, Bayes-i statisztika, kauzalitás vizsgálat, stb., melyek képesek arra, hogy bonyolult összefüggéseket és okságokat tárjanak fel.

És ha már számítógépek és számolás, akkor a modellezés sem maradhat ki. Különböző modellekben a sejtek jelintegrációját, a neuronhálózatok működési mintázatait vagy tanulását vizsgálhatják a kutatók.

Keretezzünk elméletekkel II: A szerveződési szintek fogalma

A mai szösszenetben azzal kezdjük mit is jelent az, hogy szerveződési szint.

A kémikusok a világot vizsgálva feltárták, hogy az általunk érzékelhető világ molekulákból és atomokból áll. A fizikusok tovább ástak és kimutatták, hogy az atomok atommagból és elektronokból, a mag protonokból és neutronokból áll. De még ezek sem bizonyultak alapegységeknek, mivel kvarkokból állnak össze. A húrelmélet szerint az összes elemi részecske mögött sokdimenziós rezonáló húrok állnak, de idáig már nem megyünk le. Felfelé indulva a biológusok felderítették, hogy a molekulák sejtalkotórészekké, ezek sejtekké, majd szövetekké állnak össze. Több szövetből állnak funkcionális egységekké a szervek, amelyek szervezeteket, élőlényeket alkotnak. Az etológusok és ökológusok azt kutatják, hogy egy faj egyedei vagy több faj együtt hogyan viselkednek, milyen közösségeket alkotnak. Az emberi közösségek esetében közgazdászok és történészek vizsgálják, hogy mi történik a közösségek kölcsönhatása során.



Az anyag alkotóelemei tehát különböző szinteken egyre összetettebb rendszereket alkotnak. Az egyes szintekre jellemzőek kölcsönhatási módok. A kvarkokat a gluonok ragasztják az erős kölcsönhatás útján nukleonokká. A nukleonokat a gyenge kölcsönhatás tartja össze atommaggá. Az atomban a magot és az elektronokat az elektromágneses kölcsönhatás köti. Ugyanez a kölcsönhatás dolgozik a molekulák szintjén is. A fehérjéket is az elektrosztatikus erők kapcsolják molekuláris szerkezetekbe, majd sejtekbe. A sejtek jelátvivő anyagok és felszíni receptorok útján kommunikálnak és állnak össze szövetekké és szervekké. Az egyedet alkotó szervek az idegrendszer elektromos és hormonális utasításait követik. Az egyre fejlettebb közösségeket alkotó fajok viselkedését illat, mozdulat, hang

(szélsőséges esetben beszéd) útján hatnak kölcsön és szervezik közösségeiket. A társadalmakat az eszmék, a pénz, az adózás és még sok más kölcsönhatási mód szervezi. **Jellemző tehát minden szintre egy vagy több azt szervező kölcsönhatás.**

Fontos alapelv, hogy egy szerveződési szint vizsgálatához és megértéséhez nem feltétlenül kell az összes szerveződési szintet értenünk. Ez látszik a tudományok kialakulásának történetében is. A még mindennel foglalkozó klasszikus filozófusokat az ismeretanyag halmozódása miatt a középkorban felváltották a természet egy-egy aspektusát vizsgáló kutatók: csillagászok, alkímisták, matematikusok, filozófusok. Ezekből a tudományágakból aztán kialakultak az iskolában tanított természettudományos tárgyakkal foglalkozó tudományágak, melyek rájuk jellemző mérési módszereket, megközelítéseket és műszereket használnak.

Ám ahogy ismereteink és kérdéseink szaporodtak a XX. században kiderült, hogy minden mindennel összefügg. Kialakultak a határtudományok (biokémia, biofizika, fizikai kémia, stb), hiszen az alaposabb megértéshez szükség van arra, hogy feltárjuk **a szerveződési szintek hogyan függenek össze és egy szint kölcsönhatásai hogyan vezetnek a felette álló szint tulajdonságaihoz.** Ez nem egy könnyű kérdés, a szintváltásoknál ugyanis látszólag új, megmagyarázhatatlan tulajdonságok bukkannak fel. A felbukkanás kifejezés angolul-latinul „emergence", magyarosan „emergencia", mely a jelenséget leíró fogalommá vált (http://consc.net/papers/emergence.pdf). Az elemekből összeálló rendszer megértésének legújabb módszerei a számítógépes modellezés és a big-data elemzése összetett matematikai módszerekkel.

Idegsejt upgrade

Az #agyhírek rovat bemutatozó bejegyzése a mai. Ebben a rovatban Intézetünk kutatóinak azon eredményeit próbáljuk meg mindenki számára érthetően elmagyarázni, melyek a tudományos világ legelőkelőbb folyóirataiban jelentek meg. De a rovat ad majd helyet a többi magyar kutató hasonlóan rangos eredményinek, illetve ha találkozunk valamilyen kiemelkedően fontos nemzetközi, agykutatáshoz kapcsolódó munkával annak is itt a helye. És természetesen a kérdezz-felelek jegyében ha olyan agykutatáshoz kapcsolódó közleményre akad valaki amit szeretné ha emészthetően megvilágítanánk akkor küldje el a cikket és kérdéseit valamelyik csatornán nekünk:

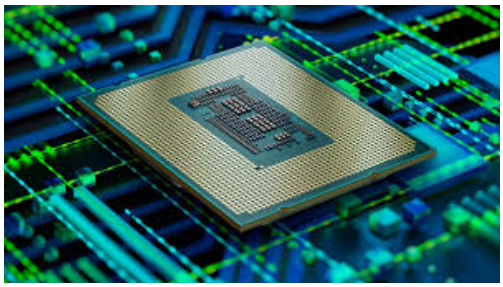
- **írhatsz nekünk a szurkeallomany@koki.hu címre**
- **Twitter @SzurkeallomanyB,**
- **Instagram @szurkeallomany**
- **Facebook @SzurkeAllomanyBlog**

Az idegsejtek jelintegrációjának egyszerűsített modelljét évtizedek óta kidolgozták és ennek alapján az információ tárolás (tanulás, memória) egyszerű mechanizmusait is érteni véljük (lesz róla szó a SzürkeÁllományban). A modellt a mesterséges neuronhálózatokban évtizedek óta használják igen sikeresen.

Mára ez a kép elavult. Az új eredmények szerint az idegsejtek jóval komolyabb információfeldolgozásra képesek, mint amit az egyszerű összegzés-és-aktiválódás modell nyújt. A különbség körülbelül akkor léptékű, mint amekkora egy 80as években asztali gépekben csúcstehnológiának számító 80286-os processzor és egy mai mobiltelefonokban található Snapdragon processzor képességei között van. A processzorok nem csak gyorsabbak lettek, hanem sokkal több dolgot képesek elvégezni. Míg a 80286os csak egész

számokkal tudott dolgozni és logikai műveleteket végezni, addig a modern processzorokban integrálva tálható FPU, GPU, PPU, multimédia, GPS és kommunikáció támogatás és jelentősen nagyobb memóriaterületet képesek használni.





Az egyszerű idegsejt modellen passzívan terjedtek az áramok és a jelintegráció is igen egyszerű volt. A mai modell szerint az idegsejtek felszínén rengeteg olyan ioncsatorna és ingerületfelvevő molekula található, amelyek a viselkedéssel összefüggő, eltérő agyi állapotok követelményeinek megfelelően képesek a sejtek jelfeldolgozását áthangolni. Mint ahogy mobiltelefonunk processzora máshogy működik zenehallgatás, videó nézés vagy energiatakarékos állapotban, máshogy kell működnie egy idegsejtnek ingerfeldolgozás, tanulás, előhívás, illetve az alvás eltérő fázisaiban. A jelfeldolgozás bonyolultsága is jelentősen megnőtt, egy mai idegsejt többlépcsős jelösszegzését 10-20 egyszerű modell idegsejttel lehetne közelíteni. A jelfeldolgozás a sejtek nyúlványaiban egyidőben, megosztottan történik, mint ahogy egy videojáték során gépünk processzora kiosztja a GPUnak a feladatokat vagy több core-t használ.

Makara Judit és kutatócsoportja mostanában megjelent közleményében azt írja le, hogy a sejtek felszínén elhelyezkedő, és a jelterjedésben fontos szerepet játszó kálcium ionokat (Ca^{2+}) átengedő csatornák viselkedése miatt a sejtek nyúlványrendszerén két jelentősen eltérő módon terjedhetnek végig a csatornák által létrehozott feszültség- és kalcium jelek. Az egyik mód egy viszonylag lassú lefutású, a teljes nyúlványrendszeren szétterjedő jel, ami jellemzően erős kisüléssorozatot (erős sejt aktiválódást) vált ki a sejt integrációs középpontjában (a sejttesten) és az axonokban (a kimenő nyúlványok, amikkel a sejtek más sejtek működését befolyásolják). A másik mód pedig egy nagyon gyors, a bemenetet fogadó nyúlványrendszer (dendritek) aktivált területére lokalizálódó jel, ami csak egyetlen (gyenge) kimenő kisülést okoz. Érdekes módon a vizsgált nyúlványok és sejtek között nagy változatosság mutatkozott abban, hogy egyik, másik, vagy mindkét jelfajtát képesek kiváltani.

A most kimutatott gyors Ca^{2+} kisülésekhez hasonló működésmódot nemrég egyes emberi nagyagykérgi idegsejtekben is leírták, de a jelen munka bebizonyította, hogy ez már az evolúciós fejlődés során korábban és ősibb kéregterületeken is megjelent.

Feltételezhető, hogy a most kimutatott, kétféle Ca^{2+} válasz attól függően aktiválódik, hogy hova és milyen bemenet érkezik a nyúlványokra, és az is elképzelhető, hogy a sejt és a sejtek által alkotott hálózat így hatékonyabban, eltérő üzemmódokban működhet:

információraktározó-tanuló módban vagy előhívó módban. Az itt bemutatott többféle jelösszegző - jelgeneráló üzemmód feltételezésünk szerint ahhoz járulhat hozzá, hogy a sejtek hatékonyabban tudjanak akár információt raktározni, akár információt előhívni.

Mi az az idegtudomány?

A tudományos nyelvben az idegrendszerrel kapcsolatos kutatásokat „neuroscience"- idegtudományok vagy „brain science"- agytudományok neveken azonosítják. Azért van ennek a diszciplínának külön neve, mert több szerveződési szintet vizsgál, több klasszikus tudományág módszereit és megközelítéseit is igénybe véve.

Alulról felfelé

Az agyműködés megértését, mint számos összetett fizikai jelenségét, két irányból lehet közelíteni: alulról a molekulák, sejtek felől indulva és az idegsejthálózatok felé haladva (ez a „bottom-up", azaz az alulról felfele építkező megközelítés), illetve felülről, a viselkedés és gondolkodás felől indulva az agyműködés szabályainak megértésének szándékával (ez a „top-down", azaz felülről-lefelé haladó megközelítés). Az előbbit a neurobiológusok az utóbbit a pszichológusok, neurológusok, megismeréskutatók (cognitive scientist) művelik, az agy működését más szerveződési szinteken, eltérő módszerekkel vizsgálva. A neurobiológust gyakran keverik össze a neurológussal. Míg az előbbi egy biológus, aki az idegsejtek működésének alapelveit próbálja felderíteni, elsősorban kísérleti állatokban, az utóbbi orvosi diplomával rendelkezik és embereket gyógyít.

A neurobiológusok (jómagam is) az apró dolgok felől indulnak. Az idegsejtek felépítését és kölcsönhatásait, valamint a magatartás, viselkedés, mentális betegségek idegsejtek szintjén megnyilvánuló jellegzetességeit vizsgálják anatómia és élettani módszerekkel. Mikroszkópot, elektronmikroszkópot, különböző szövet festési technikt, valamint egy vagy több sejt működésének vizsgálatára alkalmas elektrofiziológiai módszereket alkalmaznak. A technikákról bővebben lesz majd szó az **#agytechnikák** rovatban.

Felülről-lefelé

A másik irányból, a viselkedés felől közelítő pszichológusok és megismeréskutatók a magatartás, gondolkodás, memória elemeit, kapcsolatait és struktúráit vizsgálják kérdésekkel, reakcióidő mérésével és egyéb tesztekkel. A neurológusok és pszichiáterek a megbetegedett agy elváltozott struktúráinak, illetve megváltozott gondolkodásmódjának vizsgálatával járulnak hozzá ahhoz, hogy megértsük az agy működését.

Az agy megértésének problémáján dolgozók között egyre fontosabb szerepe van az idegrendszer működését modellező és a komplex mérési eredmények feldolgozásában résztvevő, idegtudósokhoz csatlakozó matematikusoknak, fizikusoknak és adatbányászoknak. Ők fontos új szemléletmódokat és szaktudást hoznak magukkal tudományágaikból.

Ugyanígy fontos a tudat-filozófusok hozzájárulása is, akik új nézőpontokkal és irányok kijelöléséve mutatnak új kutatási irányokat (pl. Daniel Dennet, Steven Pinker (ő inkább pszichológus/nyelvész), John Searle, Thomas Nagel).

Középen összeértünk: A neuropszichológia

A két klasszikus megközelítés követői több mint száz éve dolgoztak egy alagút két végének építésén, egymás munkáira nem sokat reagálva, ritkán kölcsönhatva.

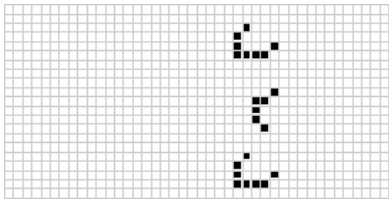
A kétezres évek második évtizede viszont hihetetlenül izgalmas volt. A számítási kapacitás hihetetlen fejlődése lehetővé tette egyrészt az agyi folyamatok finomfelbontású műszeres vizsgálatát (fMRI, sokcsatornás EEG), másrészt a big-data és a hálózatkutatás módszereinek az agyműködés elemzésére való felhasználtását. Ezzel lehetővé vált, hogy a két, ellenkező irányból induló megközelítés találkozzon egymással. Alapvonalakban mostanra megértettük azt, hogy idegsejtek kölcsönhatásából hogyan alakulhat ki az idegi mintázatok térben és időben szervezett váltakozása, mely a tudatosság kialakulásához vezet.

Keretezzünk elméletekkel II: Az Emergencia fogalma

Nézzük meg kicsit alaposabban mi történik a szerveződési szintek lépcsőfokain. Van egy rendszerünk mely elemekből áll. Például, egy léggömb tele gázmolekulákkal (amik szintén struktúrák, de ezt itt most elhanyagolhatjuk, hiszen az atomi szerveződési szintet itt nem kell vizsgáljuk). Tudjuk, hogy a molekuláknak van tömege, alakja, és hogy ütközések útján kölcsönhatnak egymással. Azt is tudjuk, hogy a magasabb szintű struktúrának - a gáznak - a lufiban van nyomása, fajhője, megtöri, szórja a fényt, meghatározott sebességgel terjed benne a hang és netán még gyúlékony is lehet. Ezek teljesen más tulajdonságok, mint ami a molekuláit jellemzi. Amikor összerakjuk a molekulákat, azok kölcsönhatásba lépnek egymással (hihetetlen nagy számúba) és felbukkan valami új, számos újabb tulajdonsággal.

Ez a jelenség az emergencia (felbukkanás).

Aki hallott már Conway Életjáték nevű igen egyszerű szabályokon alapuló sejtautomatájáról az már ismer is egy emergens rendszert. Ha nagy nagyítással nézzük a fejlődő sejteket akkor villogó kis alakzatokat látunk, amik az igen egyszerű szabályok alapján egymásba alakulnak vagy eltűnnek.



De ha szigorú rendben helyezünk el egy hatalmas területen pontokat akkor abból egy nagy, bonyolult viselkedést mutató struktúra is kialakulhat. Ügyes matematikusok még számítógépet is építettek az életjáték sejtjeivel, ami tetszőlegesen bonyolult feladatokat is meg tud oldani (igaz rettentően hosszú idő alatt). Egy ilyen gép központi „processzora" látható alant. Alkatrészei, apró, folyamatosan változó elemekből állnak.



A fenti "számítógép" rengeteg elemből áll, nagyon bele kell nagyítani ha az egyedi "sejteket" látni akarjuk. Hasonló a lépték-különbség egy sejt aminosavakból álló fehérjéi és egy működő sejt között is. Hasonlóan sok funkciót ellátó tulajdonságok fakadnak a fehérjék kölcsönhatásából.

De hogyan fakadnak az egyik szint tulajdonságaiból a magasabb szint tulajdonságai?

A kutatók/filozófusok megkülönböztetnek gyenge és erős emergenciát. Az erős emergencia azt jelenti, hogy a felbukkanó tulajdonságok váratlanok, nem egyértelműen fakadnak az összetevők tulajdonságaiból, nem tudjuk megmagyarázni őket. A gyenge emergencia azt jelenti, hogy ugyan a tulajdonságok mások, de könnyen levezethetők az alkotórészek tulajdonságaiból és kölcsönhatásaiból. A tudomány története során persze gyakran válik az erős emergencia gyengévé. A levegővel tellt lufi példájával is ez történt. A hangsebesség és fajhő megmagyarázhatatlan értékeit a Maxwell, Boltzman és Gibbs által megalapozott statisztikus mechanika tökéletesen megmagyarázta. Az ütköző molekulák között statisztikusan terjedő nyomáshullám sebessége a hangsebesség, a molekulák növekvő sebessége, forgása és rezgése által elnyelt energiamennyiség a fajhő, stb.

Hogy a következő szinten miért jelennek meg a tulajdonságok, arra talán a legjobb magyarázat az, hogy az elemeknek vannak olyan tulajdonságaik amik az alacsonyabb szinten nemigen nyilvánulnak meg. Ha azonban sok elemet összeteszünk akkor ezek a látszólag elhanyagolható tulajdonságok elkezdik alakítani a rendszer viselkedését. A gázzal tellt lufiban az elemek az atomok (ha héliumos lufiról van szó) vagy molekulák (ha levegővel fújtuk fel). Az atomi szinten a protonokat és a neutronokat, valamint az atommagokat az erős és a gyenge kölcsönhatás tartja össze, az atomban a magot és az elektronfelhőt, pedig az elektromos vonzás (ami az elektromágneses kölcsönhatás egyik megnyilvánulása). Amikor sok molekulát a lufiba zárunk, az atommagban ható kölcsönhatások nem nagyon fognak látszódni, csak az, hogy vannak atomok. Az összevissza pattogó molekulák egyetlen kölcsönhatás útján az elektromos erőtér útján hatnak kölcsön. Amikor két molekula összeütközik, elektronjaik taszítják egymást, eltorzulnak a pozitív atommag körül, majd amikor visszarendeződnek, a két molekula elpattan egymástól. Az elektronmágneses tér rugóként nyilvánul meg. Ebből az új -emergens, felbukkanó- tulajdonságból, a rugalmasságból származik a hangsebesség, az összenyomhatóság. A molekulák mellett elcikázó fotonok szintén kölcsönhatásba lépnek azok elektronfelhőjével és lelassulnak, eltérülnek, ebből fakad a gázok törésmutatója és fényszórása. Amikor atomokat molekulákká rendezünk újabb emergencia is feltűnik, az atomok molekulákon belüli térbeli helyzete. Az atomokat kettesével rendezve (O_2, N_2) kicsi pálcikákat kapunk, hármasával rendezve (H_2O) kicsi háromszög alakot. Amíg egy magányos atom nem tud forogni, rezegni, addig egy molekula már tud pörögni és az atomok egymáshoz képest rezegni a kötések mentén (szintén az elektromos erőnek köszönhetően). Ezek mind hozzájárulnak ahhoz, hogy

a molekulák mennyi energiát tudnak elraktározni, megjelenik a fajhő (emergens) tulajdonsága.

Vannak persze olyan emergenciák, amik továbbra is erősek és ez már a filozófusok kenyere, hogy biztos azok is maradnak-e majd, vagy idővel minden emergenciát sikerül megértenünk.

Lehet nem tűnt úgy, de amit eddig végig-gondoltunk az igencsak fontos sétánk szempontjából. A mai tudomány egyik legerősebb emergenciája (egyesek szerint az egyetlen) az agy működése során a tudatosságot kísérő belső élmény (kválé), mely kialakulásának megmagyarázására egyelőre lövésünk sincs. Részletesebben lásd majd a hamarosan megjelenő: „Miről nem beszélünk" bejegyzést.

A séta végére majd látni fogjuk, a tudatosság körül van egy gyenge emergencia is. Remélem, hogy akik követnek megértik a tudatosság sok vonását és, hogy ezeket hogyan alapozzák meg az agy szerkezetének és működésének egymásra épülő szintjei a maguk emergens tulajdonságaikkal.

Zárásként egy gyors útiterv az agyműködés megértése során érintett szintekről és emergenciákról:

-Az idegsejtek felszínén található ioncsatornákon és receptorokon folyó áramok alapozzák meg az idegsejtek jelintegrációjának szabályait és vezetnek ahhoz, hogy az idegsejtek kölcsönhatásba tudnak lépni egymással

-A kölcsönható idegsejtek hálózatában megjelennek a sejtaktivitás mintázatok, amik a külvilágot reprezentálják és kölcsönhatnak, illetve a szinaptikus súlyok módosulása kapcsán memórianyomok alakulnak ki, amik befolyásolják az idegsejtek aktivitásának fejlődését, az információ feldolgozását

-Az egyes agykérgi hálózatok összekapcsolódnak egy magasabb rendű hálózattá, melyek alacsonyabb szinten az ingerek alapvető tulajdonságait értékelik, magasabb szinten összetettebb mintázatokat, fogalmakat alakítanak ki

-Az eltérő szintű információfeldolgozást végző agyterületek térben és időben pontosan összehangolt kölcsönhatása alapozza meg a tudatosságot. A feldolgozás korai fázisait végző agyterületeken az információ feldolgozása mindig megtörténik, a tudatosságba akkor kerül be az információ amikor a magasabb rendű agyterületek is aktiválódnak és egy az adott feladatra jellemző kölcsönhatás alakul ki.

Miről nem beszélünk

Reméljük sokatokat lelkesíti a tervünk, hogy megpróbáljuk az agyműködés alapjairól és a tudatossághoz vezető folyamatok kialakulásáról összegyűlt tudást megosztani.

A kérdés nagyjából egyidős az emberiséggel és sokan sok irányból közelítették, közelítik. Hogy a leendő olvasók tisztában legyenek azzal, mire is számítsanak az utazás során, beszélnünk kell itt arról, hogy miről nem fogunk beszélni és miért!



Először is áltudományról nem fogunk beszélni. De mi is az és miért nem beszélünk róla?

Az emberek, vérmérsékletük szerint kétféle módon viszonyulnak a világhoz. Vannak, akik hisznek és vannak, akik meggyőződnek-vizsgálódnak. Mindkét megközelítés elfogadható, ha a maga keretei között marad (számomra legalábbis), de tudni kell, hogy teljesen eltérő alapokon állnak és eltérő, egymást kizáró módszereket használnak. A hit(ek) igazságaikat onnan nyerik, hogy valaki kinyilatkoztatta. Akik hisznek nem keresik az okokat, hanem elfogadják és igyekeznek hitüknek megfelelően élni.

Akik a vizsgálódás hívei, azoknak a Newton által javasolt tudományos módszertant kell szigorúan követniük. Azaz csak azt fogadják el aktuális igazságnak, amit a korábbi megfigyelések (kísérletek) igazoltak és semmilyen rendelkezésünkre álló ismeret nem mond neki ellen.

Az áltudományt onnan lehet megismerni, hogy a hit és a tudomány zavaros egyvelege. Valaki valamit gondol, majd állít, utána pedig, hogy igaznak tűnjön a tudományos módszertanból kölcsönzött szavakkal és fogalmakkal hadonászik, de nem építi fel az „igazságát" szilárd, tényeken álló, minden ponton támaszkodó alapokra. Gyakran figyelmen kívül hagyja az ellentmondó eredményeket, igen gyakran összeesküvés elméletet citál bizonyíték helyett. Nem személyeskednék itt példák felsorolásával.

A másik dolog, amiről nemigen írnánk, azok a megalapozatlan elméletek. Például hideglelést kapok tőle amikor (gyakran igen híres) fizikusok a kvantumelméletet citálják, mint a szabad akarat és tudatosság alapját. Ezzel szerintem több baj van. Egyrészt nem tudok arról, hogy bármiféle bizonyíték lenne rá, másrészt a kvantummechanika nélkül is meg tudunk magyarázni minden idegi jelenséget (egyelőre úgy tűnik a tudatosság kialakulását is). Occam borotvájára utalva, ha valamit egyszerűen meg tudunk magyarázni, akkor ne magyarázzuk bonyolultan. Mióta megírtam ezt a bejegyzést, olvastam Carlo Rovelli, magyarul is megjelent, Helgoland című könyvét. Akit érdekel a fizika mindenképp olvassa el, mert a kvatummechanika furcsaságainak egy nagyon egészséges gondolkodású feloldását adja, kellő tiszteletet mutat a komplexitás iránt és ami fontos, Ő is elveti a tudat-kvantummechanika hókuszpókuszait.

A telepátiáról és „agyhullámok" útján zajló távoli kommunikációról és gondolatbefolyásolásról se beszélünk (időközben megírtam egy szösszenet arról miért nem). Nagyobbrészt azért nem, mert nem vagyunk szakemberek a témában. Kisebb, de nem elhanyagolható részben pedig azért, mert nem támogatja létezésüket egyetlen komolyan vehető kísérlet sem. Sőt a fizika törvényei (hozzá kell tennem: mai tudásunk szerint) nemigen teszik lehetővé. Hogy miért, az az EEG jelek keletkezéséről szóló

bejegyzésből sejthető lesz majd. De ha valaki rákérdez (szurkeallomany@koki.hu) szívesen kifejtem az #agykérdések rovatban.

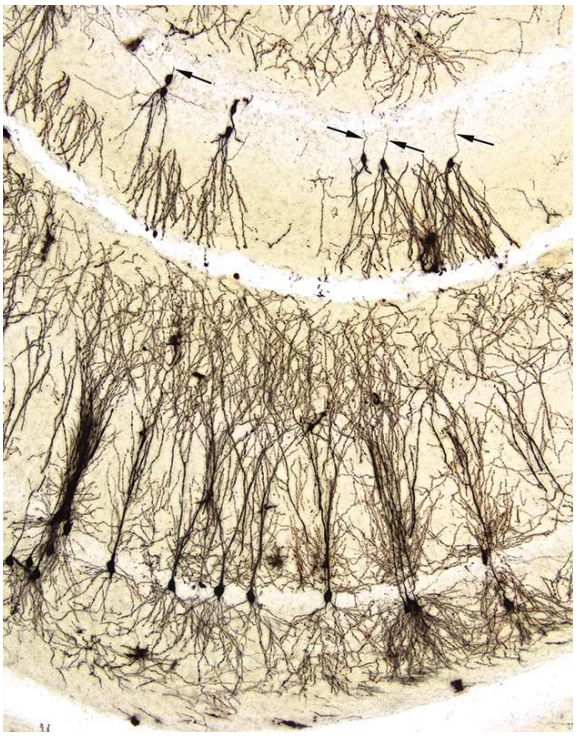
Végül egy teljesen ideillő -filozófusok által sokat vizsgált - problémával sem fogunk foglalkozni, mert egyelőre, nem látjuk milyen módon lehetne megragadni. Ez pedig a „hard problem of consciousness", a tudatosság nehéz problémája. Más néven „the problem of qualia", a belső élmény, a kvália problémája. Az én pirosom ugyanolyan-e, mint másé? Van-e egyáltalán másnak piros érzete? Attól, hogy nekem van, nem kell szükségszerűen másnak is lennie, azaz lehet, hogy rajtam kívül mindenki zombi, vagyis látszólag úgy viselkedik, mint én, aki tudja magáról, hogy tudatos, de közben nem az. Valamelyest ugyanide tartozik a „hard AI", azaz erős mesterséges intelligencia állítása is, hogy ha van egy fizikai rendszerünk, ami felépítésében pontosan megegyezik az emberi agyéval akkor azon automatikusan megjelenik a tudat és a tudat élménye. Az utóbbi kérdéshalmazra egyelőre nem tudunk kísérletet tervezni, ezért nem vizsgálható tudományosan és emiatt nem fogunk vele foglalkozni.

A két utóbbival ellentétben viszont, az „easy problem of consciousness"-t a tudatosság könnyű problémáját, a séta végére kb. megmagyarázottnak tekinthetjük. https://www.quora.com/What-is-the-easy-problem-of-consciousness

Ki-kivel van: az anatómusok fegyvertára I.

Mint azt a Porszívó szétszerelésénél megtudtuk az anatómus a rögzített, mozdulatlan, halott rendszert vizsgálja, hogy meg tudja milyen elemekből áll a rendszere, ezekből mennyi van, mik a lehetséges kapcsolatok és melyik kapcsolatból mennyi van.

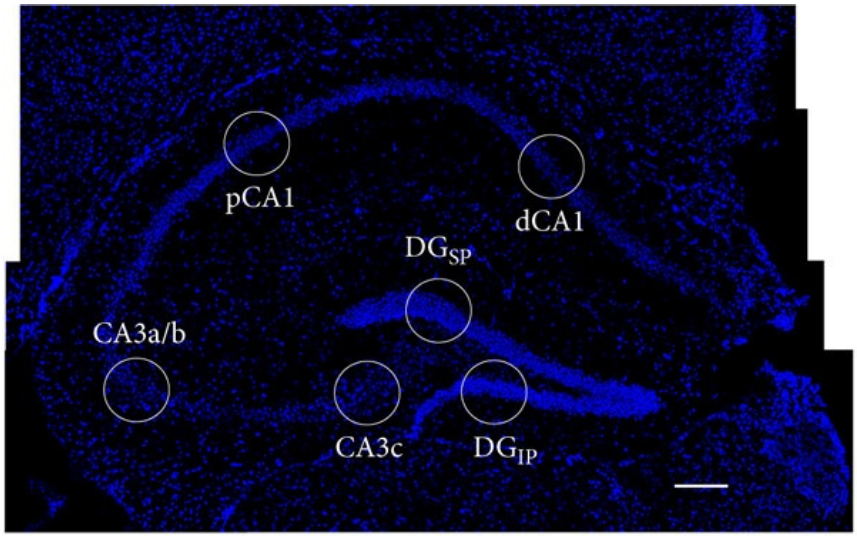
Ehhez két alapvető eszköze van: a **jelölés és a képalkotás**.



Az egyik legrégibb, de verhetetlenül gyönyörű technika: Golgi festés a patkány hippokampuszából. Az ezüstcsapadék véletlen szerűen kirajzolja egyedi sejtek teljes nyúlványrendszerét.

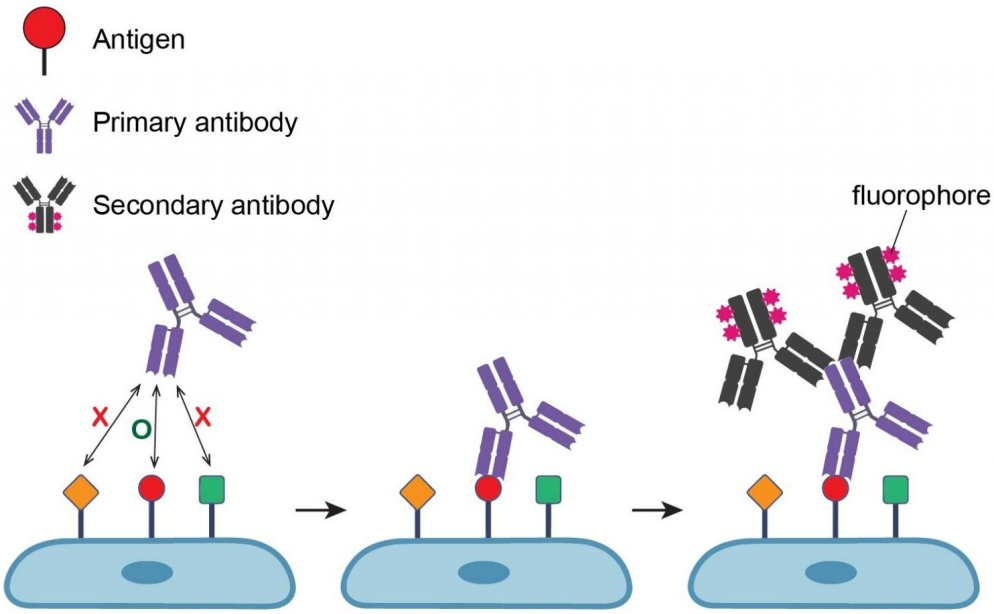
Az agyra ránézni alapesetben olyan, mint ha egy lombja hullott őszi erdőre néznénk 10 kilométer távolságról. Egy szürkésbarna elmosódott csíkot látunk. Vegyünk elő egy távcsövet! Megint szürkésbarna elmosódott csíkot látunk, igaz kicsit vastagabbat. Elsőre remek ötletnek tűnhet, hogy fessük be a fákat mondjuk fluoreszkáló narancssárgára, mert az jól látszik. Nosza, fessük be. Az eredmény? Egy narancssárga elmosódott csíkot látunk. Ha viszont mondjuk minden századik fát festjük csak be és távcsővel nézzük akkor 10 kilométerről is remekül látszik majd, hogy a fáknak van törzse, ágai és ágacskái. Sőt, hogy a tölgyfa máshogy ágazik el, mint a bükk vagy a hárs. Egy kis rutinnal a fa faja is megmondható messziről. De ahelyett, hogy magunk festegetnénk azt is megvárhatjuk míg elkezdenek kilombosodni a fák. Egyik korábban kezdi, mint a másik így, ha például naponta fényképezünk még 10

kilométerről is viszonylag jó képünk lesz arról milyen fából mennyi van és milyen alakúak. Sőt az elmosódott csíkban még azt is fogjuk látni, hogy a fáknak van törzse és lombkoronája.



A DAPI nevű festék a kromoszómákhoz kötődik és megjelöli a sejtmagokat. Az ábrán a hippokampusz nevű agyterület felépítése látható, a keskeny rétegekbe tömörödött sejtmagok rejzolják ki az egyes alterületeket (karikák).

No pontosan ez a sejt és szövetfestési eljárások lényege is. A kutatók olyan anyagokat kerestek, amik csak bizonyos sejteket vagy a sejteknek csak egy bizonyos részét jelölik meg azáltal, hogy a sejtekben található anyagokhoz hozzákötődnek. A Nissl festés az idegsejtek sejttestét és vastagabb dendritnyúlványait jeleníti meg. A Golgi féle ezüstcsapadék festés teljesen véletlenszerűen megjeleníti az idegsejtek kis százalékának (<0.1%) teljes nyúlványrendszerét. Egy DAPI nevezetű fluoreszkáló festék pedig a kromoszómákhoz kötődik és mutatja meg a sejtek magját. Ezek a festések hasznosak, de kicsit a szerencsén múlik, hogy találunk-e olyan anyagot, ami az általunk vizsgált sejtet, vagy sejtrészt jelenít meg.



Az immunfestés (egyik változatának) alapelve. A megjeleníteni kívánt anyag ellen antitestet termeltetün egy állatban (bal). Ezek az antitestek (elsődleges antitest) a szövetben hozzátapadnak a keresett anyaghoz (közép). Hogy a jelünk erősebb legyen az elsődleges antitestet termelő állatfaj antitestjei ellen termeltetünk egy másodlagos antitestet egy másik álltaban. Ezeket az antitesteket (mondjuk) fluoreszcens festékkel megjelőljük. Amikor második lépcsőben a mintánkra ezeket az antitesteket rátesszük (jobb), azok nagy mennyiségben hozzátapadnak az elsődleges antitesthez és megjelölik a keresett anyag helyét.

Ennek a szerencsén alapuló próbálkozásnak az **immunfestés** vetett véget. A dolog lényege az, hogy egy élőlény szervezetébe egy számára idegen anyag kerül akkor védekezésképpen az immunrendszere az anyag ellen antitesteket termel. Ez történik, ha megtámad minket egy vírus vagy egy baktérium, az immunrendszer idegenként ismeri fel a kórokozó felszínén található molekulákat és ellenanyagot termel ellenük, melyek semlegesítik a kórokozót. Ha tehát például az emberi agyban szeretnénk megtudni mely sejtekben és azokon hol található egy fehérje, akkor az elkülönített emberi fehérjét valamilyen állat, leggyakrabban egér vagy nyúl szervezetébe kell bejuttatni, majd a keletkezett ellenanyagokat kivonni. Ha az ellenanyagunkat valamilyen festékkel megjelöljük, akkor azt magával viszi és amikor rátapad a célfehérjére egyúttal festékkel meg is jelöli azt a helyet. Ilyen módon, ha ismerünk bizonyos sejtekben megjelenő fehérjéket, azonosíthatunk sejttípusokat melyek azokat tartalmazzák. Vagy megnézhetjük azt, hogy a sejt életében és jelintegrációjában fontos molekulák a sejten vagy a sejtben hol helyezkednek el. Ha két (vagy több) különböző anyagot két (vagy több) eltérő színű festékhez kötött antitesttel ismerünk fel, akkor kétféle (vagy több) molekula eloszlását tudjuk összehasonlítani. így például sejttípusok közötti összeköttetések mennyiségét és térbeli eloszlását becsülhetjük, vagy kimutathatjuk egy idegpálya merre halad és milyen elemeken végződik.

Egy másik módszer a célzott festésre a molekuláris biológusoktól jön. Az in situ hibridizáció segítségével feltérképezhetjük azt, hogy egyes gének mely agyterületeken vagy idegsejtekben vannak bekapcsolva. Amikor egy gén átíródik megjelenik mRNSe a citoplazmában. Készíthetünk egy komplementer RNS darabot (probe), mely ezt felismeri és ha ehhez festéket vagy radiokatív izotópokat kötünk

A transzgénikus technikákat is fel ehet használni festésre. Ha egy meghatározott sejtcsoportot ráveszünk arra, hogy kifejezzen egy fluoreszcens fehérjét, például a GFP-t, green fluorescent proteint, azaz zöld fluoreszkáló fehérjét, akkor a sejtek teljes nyúlványrendszere láthatóvá válik fluoreszcens mikroszkópban (a részletekről majd az optogenetikati módszerek leírásánál lesz szó). A brainbow (agyszivárvány) pedig egy olyan módszer ahogy az egyes sejtek véletlen arányban fejeznek ki piros, zöld és kék fehérjéket, ezáltal a szövetben megjelenített több száz sejt mindegyike a szivárvány más színében tündököl és nyúlványrendszere elkülöníthető.

Ki-kivel van: az anatómusok fegyvertára II.

Az anatómusok fegyvertárának másik rekesze a Képalkotás. Ahhoz, hogy sejtszinten lássuk hova kötődtek a festékjeink látnunk is kell őket. Erre a sokféle mikroszkópia valamelyikét használjuk.

A legkorábbi. Levenhoek által feltalált, egyszerű fénymikroszkóp, ahol a mintát megvilágítjuk vagy átvilágítjuk erős fehér fénnyel és egy lencserendszerrel felnagyított képet kapunk.

Ennek nagyítása 10-1000x között mozog. A nagyításnak a fizika törvényei szabnak határt. Ugyanis a felbontóképességet, azt, hogy mi az a két közeli pont, amit még meg tudunk

különböztetni egymástól, a használt fény hullámhossza szabja meg. Ez a látható fény esetében 0.5 mikrométer. Ez az idegrendszer esetében a vékonyabb dendritnyúlványok és axonágak átmérője. Szóval ezzel is igen messzire lehet jutni. Lenhossék Mihály, Camillo Golgi és Ramon y Cajal ezt használva írta le az idegrendszert alkotó idegsejtek kapcsolódásának alapvonásait. A két utóbbi Nobel díjat is kapott. A fénymikroszkópoknál nagy lépés volt a fluoreszcens mikroszkóp kifejlesztése, mivel több anyag egymáshoz viszonyított eloszlását lehet, kicsit jobb optikai lehetőséekkel vizsgálni. A **fluoreszcens mikroszkóp**ok számos változatáról és használatukról is beszélünk majd a rovatban.

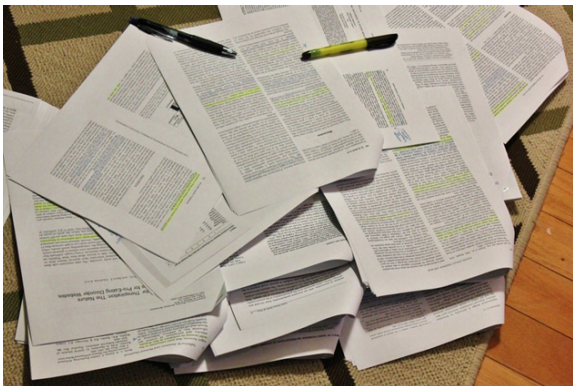
A következő nagy technikai lépés az **elektronmikroszkóp** feltalálása volt. Persze itt is magyarok voltak a felbújtók. Szilárd Leó (aki elméleti fizikusként papíron kívül máshoz nem nyúlt) 1928ban megpróbálta Gábor Dénest rávenni, hogy építsen elektronsugarat használó mikroszkópot. De működő rendszert Ernst Ruska és Max Knoll épített először. A mai elektron mikroszkópokban 75.000 volttal gyorsított elektronokat használnak a fénysugár helyett és ezáltal a felbontás határát 0.1 nanométerre viszik le, ami 10 milliószoros nagyításnak felel meg. Az idegrendszer kutatásában eddig ritkán megyünk el, mert már 20-50.000x- es nagyítás elég arra, hogy a sejtek közötti kapcsolatokat, a szinapszisokat meglássuk, illetve azonosíthassuk hol helyezkednek el a különböző molekulák a sejtekben.

Az azóta eltelt majdnem száz évben a számítástechnika és optoelektronika fejlődése lehetővé tette a fénymikroszkópok felbontóképességének elméleti határ fölé emelését, számos szuperreszolúciós technika kidolgozását. Furcsán hangzik, hogy lehet az elméleti határ fölé lépni, de majd az erről szóló bejegyzésben ezt elmagyarázzuk. Az elektronmikroszkópia terén is hatalmas a fejlődés a klasszikus TEM (transzmissziós elektron mikroszkóp) mellé felsorakozott az elektron tomográfos TEM és a pásztázó EMek számos fajtája (lásd majd a megfelelő bejegyzést). Mindkét mikroszkópiában fontosak a bonyolult képfeldolgozási eljárások, amikhez most már a mesterséges intelligencia tanuló algoritmusai is csatlakoztak. A fény és elektron mikroszkópia módszereiről későbbi #agytechnikák bejegyzésekben lesz szó.

Mi történik a kérdés és a válasz között?

A kutató legörömtelibb pillanatainak egyike, amikor megkapja a hírt az általa kiszemelt tudományos újságtól, hogy kutatótársaival együtt végzett munkájuk eredményét leíró munkájukat (tudományos közlemény) elfogadták és hamarosan a kutatóközösség számára elérhetővé válik (régen nyomtatásban jelent meg és csigapostán érkezett, manapság már PDF formában azonnal letölthető a kiadók szervereiről).

Az #agyhírek rovatban ugye kutatócsoportjaink munkáinak javát igyekszünk mindenki számára befogadhatóvá tenni. Arra gondoltam érdemes lenne először bemutatni hogyan is jutunk el a fenti örömteli pillanatig. Mi is történik egy kutatási ötlettel mire közlemény lesz belőle? Hogyan dolgoznak a kutatók?



Az első az ötlet, a kérdés. Egy kutató rengeteg tudományos közleményt és könyvet olvas, konferenciákra jár, ahol sokat beszélget, kérdez, a napi program után egy sör mellett vagy egy sétán pedig világmegváltó elméleteket sző. Ha egy felmerült kérdés kiállja az idők próbáját, azaz még senki nem válaszolt rá, fontos hogy választ adjunk rá, lehet olyan kísérletet tervezni ami jó eséllyel kivitelezhető és választ fog adni, akkor a kutató nekilát hogy kidolgozza a részleteket és pénzt kerítsen a nem olcsó tudományos kutatásai finanszírozására. Montecuccoli olasz hadvezér azt mondta, hogy a háborúhoz 3 dolog kell: „Pénz, pénz és pénz". Nos a kutatás sem áll ettől messze.

A nem végtelen mennyiségű kutatási pénz elosztásának nemzetközileg elfogadott leghatékonyabb módja, hogy az államok és magánszervezetek kutatástámogatási pályázatokat írnak ki, vérmérsékletük szerint szabad témában vagy egy fontos kérdés körüljárására. Versenyhelyzetet teremtenek. Sok pályamű érkezik be és ezek közül csak a legjobbakat támogatják. Vannak olyan nagyhírű, sok pénzzel járó hosszabb időszakra szóló programok (az Európai Kutatási Tanács, a Welcome Trust vagy hazánkban a Lendület program támogatásai), ahol a beadott pályázatoknak csak töredékét találják támogatásra méltónak.

A pályázatokat a pályázóval kapcsolatban nem álló, de témájában járatos, gyakran más országban dolgozó kutatók bírálják el igen szigorúan. Egy pályázatot az elnyerhető támogatás súlyától függően 2-3 bíráló mér meg. Nagy pályázatoknál a legjobbakat második körben is versenyeztetik.
No de mit is mérnek? Két dolgot néznek meg. Egyrészt, hogy a benyújtott ötlet és annak kidolgozás milyen, másrészt (ez pl. pályakezdő kutatóknál nem számít) hogy a pályázó eddigi pályafutása során milyen jelentőségű felfedezéseket tett és ezt a tudományos közösség mennyire találta hasznosnak (hányan hivatkoztak munkájára).

De mi is kell legyen egy pályázatban?
Mindenekelőtt egy izgalmas, fontos, jó kérdés. Amikor pályázatot írunk leírjuk, hogy eddig mit tudott meg a kutatóközösség és mit nem. Mi fúrja az oldalunkat, mi az a nagy lyuk, amit be kel tömni egy jól feltett kérdéssel? Az agykutatás alapkutatás, azaz nem kell, hogy azonnal hasznot termelő eredményeket érjünk el (gyógyszereket fedezzünk fel, gyógyítsunk egy betegséget), de azért egy olyan kérdés, mely köthető a társadalmat érintő problémákhoz könnyebben talál támogatásra. A társadalom számára hihetetlen erőforrásokat kötnek le a krónikus idegrendszeri betegségek, hiszen az Alzheimer-, Parkinson-kórós, agyvérzést szenvedett, sclerosis multiplexes vagy depressziós betegeket évekig kell ápolni. Ezért sok kutatás célozza ezeknek a betegségeknek a megértését és gyógyítását.

A kérdésfeltevés után következik az a rész, amiben a kutató kidolgozza milyen módszereken alapuló, milyen kísérletekkel kívánja a kérdést megtámadni. Be kell mutatnia, hogy gondolt az összes ellenőrző kísérletre, van B terve, milyen adatelemzési módszereket kíván használni.

Sokat segít, ha már kezdeti eredményeket felmutató előkísérleteket is bemutat. A kutatás csapatmunka, mindenki hozzáteszi a munkához a szakértelmét- Így a pályázónak arról is meg kell győznie a bírálókat, hogy rendelkezik a megfelelő összetételű csapattal, szakértelemmel, tapasztalattal és eszköztárral. Az utóbbihoz sok pályázat nyújt segítséget. A pályázatok egyik típusa kimondottan arra van, hogy nagy értékű, új típusú kutatásokat lehetővé tevő eszközöket szerezzenek be kutatócsoportok vagy több, egy kérdés vizsgálatára összeállt, gyakran több országból származó együttműködő kutatócsoport.
A kérdés, a módszerek és a kísérletek bemutatása után a pályázatnak még tartalmaznia kell egy költségvetést. Azaz mennyi pénzt kér valaki munkacsoportjának fizetésére, kísérleti anyagokra és műszerekre. Ezeknek nyilván arányban kell állnia a várható tudományos eredményekkel.
Szóval már az első lépés, a kutatáshoz szükséges pénz megszerzése sem könnyű.
Ha jó pályázatot írunk és támogatják akkor elkezdődhet a tudományos munka. Ugye az ötlet megfogalmazódásától eddig átlagosan 1 év tellett el. Egy átlagos projekt futamideje 2-3 év, bár ritkán, ha jól kérdezünk és szerencsék van fél év alatt is lehet komoly eredményeket elérni.

Ha eredményeink megvannak jön a következő felvonás, a tudományos közlemény megírása. Ez a folyamat is eltarthat 1 évig, mert az anyag elkészítésekor lukakat találunk érvelésünkben. Ilyenkor megyünk vissza a laborba és még mérünk.



Egy közlemény szerkezete kicsit hasonlít egy pályázatéra. A Bevezetésben (angolul Introduction) le kell írjuk, hogy mit tudtunk eddig, milyen kérdés merült fel ezek alapján. Aztán jön az Anyagok és Módszerek (Materials and Methods) fejezet, melyben leírjuk milyen kísérleteket, ellenőrző kísérleteket végeztünk milyen eljárásokkal, és hogyan elemeztük az adatokat. Ezután következik a lényeg az Eredmények (Results) fejezet, mely szerencsés esetben a leghosszabb (bár Watson és Crick DNS szerkezetet leíró, Nobel-díjat érő cikkében ez igencsak rövid volt). Itt objektíven, véleményezés nélkül kell leírni mit tapasztaltunk és mit nem, mi sikerült, mi nem. Igazából ez a legfontosabb rész, mert ebből vonhat le mindenki olyan következtetést, amit eddigi tapasztalata támogat. A korrekt újságírókat idézve: „A hír szent, a vélemény szabad!”. Véleményünket és gondolatainkat a Megvitatás (Discussion) és Következtetések (Conclusions) fejezetekben mondhatjuk el. Eredményeinket itt alapos kételkedéssel kell megvizsgálni, hogy valóban értelmezhetjük-e válaszként a feltett kérdésre. Nem mondanak- e ellent valami korábbi eredménynek és hogyan kapcsolódnak mások korábbi eredményeihez. Ha ellentmondást találunk az nem baj. A tudományban sokszor ellentmondó eredmények hoztak nagy előrelépéseket. Ha ellentmondó eredményekre bukantunk, akkor meggyőző érveléssel kell őket alátámasztani és egy új, az összes eredményt magába foglaló elméletet javasolni. Ez azért a neurobiológiában viszonylag ritka, sok apró lépéssel haladunk leginkább. A cikk tartalmaz még egy

Köszönetnyilvánítást (Acknowledgements) is, ahol megköszönjük a technikusoknak a segítséget, amit munkánkhoz kaptunk, valamint a szerzők között nem szereplő, de ötleteikkel vagy módszertani tanácsaikkal a munkánkhoz hozzájáruló kutatótársainknak a hozzájárulásukat (nagyon fontos ilyen hozzájárulás még kéziratunk elolvasása és a hibák feltárása). Egy közlemény egy Hivatkozáslistával (Citations) zárul, ahol felsoroljuk mindazon óriásokat (és közleményeiket) akiknek a vállára álltunk, hogy messzebb lássunk. A tudományos élethez, ez majdnem olyan fontosan járul hozzá, mint az Eredmények fejezet, hiszen ebből látszik, hogy elődeink közül melyek munkáját találtuk meghatározónak és fontosnak. Ezekből a listákból állítják elő a tudományos teljesítményt mérő szervezetek, hogy az egyes kutatók munkáját (a megjelent összes tudományos cikk Hivatkozáslistája alapján) mennyire találta hasznosnak a tudományos világ. Ezt a kutatók számára „élet-halál" számot az „Idézetek számának" hívják, minél nagyobb annál jobb.



De ezzel még nincs vége a dolognak. A kutató megbecsüli, hogy eredményének súlya alapján egy kicsi részterület kevésbé jelentős újságjába küldje a munkáját, ahol valószínűleg könnyen leközlik mivel nincs nagy versengés. Vagy magasra céloz és egy rangos, gyakran interdiszciplináris (több tudományágat felölelő) újságba küldi közleményét, ahol rettentő nagy a verseny és csak a legszámottevőbb felfedezéseket találják megjelenésre méltónak. Helyesen és józanul kell tehát megcélozni hova küldjük munkánkat. A beérkező kéziratokat a szerkesztő gyorsan átfutja. Ha túl magasra céloztunk a szerkesztő az esetek több mint felében, viszonylag hamar ír egy udvarias levelet, hogy ez a munka ugyan igen jó, de valami szűkebb területnek szóló újságnak küldjük el. Azaz visszaléptünk a start mezőre, adhatjuk be máshova a kéziratot. Ha érdekesnek találja munkánkat kiküldi 2-3 független bírálónak, szakterületünk kutatói közül valakiknek. Ezután 1-2 hónapot kell várni mire a kedvező vagy nem kedvező bírálat megérkezik. Ha egy bírálónak kérdései vagy kételyei vannak akkor további kísérleteket vagy elemzéseket javasol, de ha valami nagyon nem tetszik neki akkor azt javasolja a szerkesztőnek, hogy utasítsa vissza a kéziratot. Ebben az esetben vissza a start mezőre, újra kell, kicsit alacsonyabb szinten próbálkozni. Ha az összes bíráló összes kérdését megválaszoltuk (akár 2 körben szükség esetén újabb kísérletekkel) a szerkesztő közlésre fogadja el a cikket. Nagy ritkán van olyan eset is, hogy a bírálók összhangban el vannak ragadtatva egy munkától és néhány nyelvtani hiba kijavítása után a cikk azonnal mehet a „nyomdába". Tudományos pályafutásom során ötvenvalahány cikket írtam, de még mindig emlékszem az egyetlene aminek egyik bírálója így kezdte mondandóját: „Felhőtlen öröm volt olvasni ezt a kéziratot ….", majd kollegáival egyetértésben azonnal közlésre javasolta a cikket. Az esetek nagy részében azért nem mennek ilyen simán a dolgok.

Hol is tartunk most? Az ötlet megfogalmazása után 1 év a pályázat, 2-3 év munka, majd 1 év cikkírás, bírálás, megjelenés. Azaz 4-5 év az átfutási ideje egy projektnek. A pályázat és a kézirat bírálat sokaknak túl szigorúnak tűnhet, de ne felejtsük el, hogy ez biztosítja a tudomány hitelét és működését. A tudomány olyan, mint egy magas épület, a téglákat mindig az alatta lévőkre tesszük, azok tartják (lásd Isaac Newton: „Óriások vállán álok…"). Egy

ház beton alapjait már nem is látjuk, de megbízunk bennük. Én sem láttam soha elektront, kvarkot pláne nem. Utoljára a 19. században voltak olyan tudományos eredmények, amelyek igazáról egy lelkes laikus is meg tudott bizonyosodni (ennek hiánya sajnos korunk tudomány-ellenes válságát is megalapozza). De tudom, hogy az összes lépést, ami a mai tudomány épületéhez vezetett többen, alaposan, sok oldalról, kételkedve megvizsgáltak és elfogadták. Az alapok túlélték a minőség-ellenőrzés próbáját, rájuk merem tenni az én is a téglámat.

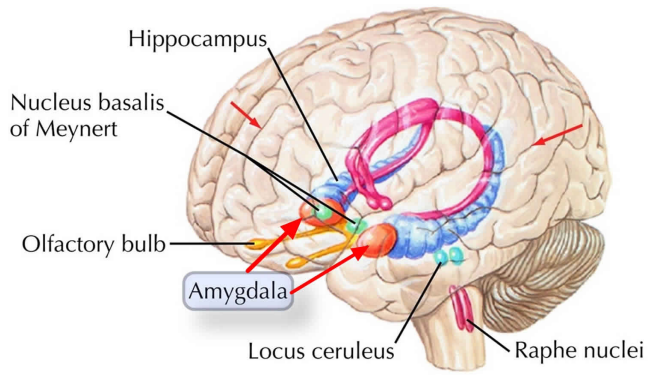
Agykérdés: A memória intenzívebb, ha érzelem is kapcsolódik hozzá. Ez milyen (kémiai?) folyamatban realizálódik?

Beérkeztek az első kérdések így beindul az #agykérdések szál is. Kérdezzetek még a Twitter @SzurkeallomanyB, Instagram @szurkeallomany, Facebook @SzurkeAllomanyBlog csatornákon, vagy a szurkeallomany@koki.hu címre.

A fenti kérdés két másikat vet fel. Az egyik, hogy hogyan tanul az agy? A másik, hogy mikor tanul az agy?

Az agy ugye azért alakult ki, hogy segítségével gazdája megértse, majd előre tudja jelezni az adott környezetben mire számíthat. Mikor kell menekülni, vadászni, beszélgetni, stb... Ahhoz, hogy ezt megtehesse, tanulnia kell, emlékeket kell kialakítania, hogyha ismerős helyzetek bukkannak fel azonosítani tudja őket és a korábban bevált módon cselekedni, vagy ha veszélyt jelez elfutni.

Az agyunkban több memória rendszer található, erről majd beszélünk az #agyséta rovatban részletesen, itt most csak mondjuk azt, hogy kettő. Az egyik a procedurális memória, procedúrákat-mozgássorozatokat, készségeket tanulunk ezzel, melyek igen hamar automatikussá válnak. Klasszikus példája a biciklizés. Először oda kell figyeljünk rá, de utána már megy automatikusan is. Egy idő után biciklizés közben tudunk atomfizikáról beszélgetni. Ez a fajta tanulás a talamusz, a striátum és a kisagy segítségével történik és nem is kell hozzá teljes tudatos figyelmünk.



A másik emlékezet típus a deklaratív, ez a személyes élmények, tapasztalatok és a lexikális tudás elemeit hordozza, azaz gyökeresen hozzájárul személyiségünkhöz, a világról szerzett tudásunkhoz, tudatosságunkhoz. A deklaratív emlékezet kialakulásában, a halánték (temporális) lebeny mélyén elhelyezkedő hippokampusz játszik kulcsszerepet. A különböző érzékektől (látás, hallás, tapintás) érkező információk előzetes agykérgi feldolgozáson esnek át, majd a hippokampuszba kerülnek. A különböző, egymástól független érzékelő információs csatornák (modalitások) először itt találkoznak. Itt alakul ki egy adott pillanat élménye, mely a látás, hallás, tapintás és egyéb érzetekből összeálló pillanatfelvétel. Pl.

most ezt a szöveget a kertben, egy függőágyban ülve írom, érzem ahogy belesüppedek, viszonylag meleg van, szellő borzongat, érzem a frissen vágott fű illatát, hallom a madarakat és gondolkozok mit is írjak. Ezen pillanatok segítségével alakul ki belső térképünk is a környezetünkről. A hippokampusz maga úgy tűnik nem raktározza az emléknyomokat, hanem azok tárolódását és az élmény-elemek összekapcsolódását irányítja más agykérgi területeken.

Egy másik agyterület, az amigdala is fontos az emléknyomok kialakulásában. Szintén a halántéklebenyben található a hippokampusz végéhez tapad. Az amigdala is hasonló, adott helyzetekhez kapcsolódó emléknyomok tárolásában játszik szerepet, de nem a különböző dolgok közötti kapcsolatokat tanulja meg, mint a hippokampusz, hanem a minket ért káros, fenyegető, fájdalmas ingereket köti össze egy adott helyzettel (mely a hippokampuszban alakul ki). Nem csak az agykéreg (elsősorban a hippokampusz) felől kap jeleket, hanem az agy alacsonyabb, fájdalomfeldolgozásban fontos területei felől is, hogy értékelni tudja minden egyes helyzet „veszélytartalmát". Fontos jeleket szállít az érzelmeinket kialakító agyi rendszerek felé, hogy baj esetén félelmet vagy agressziót (menekülést vagy támadást) váltson ki. Az emberben a tudatosság szervezéséért felelős prefrontális kéreggel is kapcsolatban áll, mely képes felülbírálni „állati" reakcióit. Hogy ezek mik azt mutatja a sokak által bizonyára ismert kísérlet, melyben kísérleti állatok amigdalájának elektromos ingerlésével, még egy békés állatkából is félelmetes, küzdő szörnyeteget lehet csinálni.

A másik kérdés: Mikor tanul az agy?
Nem lenne hasznos, ha életünk minden pillanatára egyformán emlékeznénk. Szergej Ivanov, orosz pszichiáter magyar nyelven is megjelent, „Az emlékezet labirintusa" című könyvében leírja, hogy egyik páciense mindenre visszaemlékezett, ami a közelmúltban vele történt, de emiatt a mindennapi életben komoly nehézségei voltak, hiszen képtelen volt a fontost a lényegtelentől megkülönböztetni. Csak azokat a helyzeteket érdemes megtanulni, ami valamilyen számunkra fontos életpillanatban történik. Ez lehet jó is, rossz is, de semleges helyzeteket nem érdemes megtanulni, mert az a tudás semminek az eléréséhez vagy elkerüléséhez nem járul hozzá. Vélem senki sem emlékszik a busz rendszámára, ami harmadikos korában az iskolába vitte, arra se, hogy mi volt a hirdetőoszlopon amikor érettségizni ment. Ellenben az első csókra, az érettségi tételre és hogyan törte el a lábát nagy eséllyel mindenki emlékszik.



A tanuláshoz az agynak tehát el kell döntenie, hogy valami fontos-e, pontosabban pozitív vagy negatív hatás ért-e minket?
Az érzékszervektől érkező jeleket agyunk több irányból elemzi. Egyrészt egy ingerről eldönti mit jelent, hogyan kell rá válaszolni (erre használja majd a korábban kialakult emléknyomokat). Másrészt kiértékeli, hogy fontos-e, ha igen új emléknyomoat kell ezzel kapcsoltaban kialakítani. A helyzet bonyolult, mert a jó és a rossz dolgok lehetnek nagyon egyszerű fizikai ingerek, amiknek a feldolgozásához nem kell az agykéreg (megéget valami, finom édes fagylaltot vagy egy nagy puszit kapunk), de lehetnek elvont kifinomult dolgok is (az adóhivatal levelet ír, hogy tartozásunk van vagy szívhez szóló levelet kapunk kedvesünktől, esetleg megoldunk egy nehéz rejtvényt). Azt, hogy egy inger fenyeget-e minket, azt az amigdala állapítja meg (itt jön be a képbe először), azt, hogy az inger valami pozitívot jelez azt a jutalmazási rendszer végzi. Az utóbbi nagyszámú agyi területet ölel fel, most nem térnénk ki minden elemére, de ha valami tetszik nekünk dopamint szabadul fel.

Mindkét rendszer aktiválódhat egyszerű fizikai ingerektől (égető, édes) vagy az agykéreg felől (az adóhivatal vagy kedvesünk levele) is, de mindkét rendszer mindkét irányból aktiválódva közvetve jelet küld a hippokampuszba, hogy itt és most valami fontos történt, tessék emléknyomot kialakítani. Ha a helyzet rossz, az amigdala megint belép a képbe és megtanulja mi volt az a szituáció, ami valami rosszat okozott, hogy legközelebb felhívja rá a figyelmet. Ha jó dolog ért minket a felszabaduló dopamin jelzi az agy majdnem összes része számára: „Hogy ami nemrég történt azt tessék jól megjegyezni, mert jól cselekedtünk ezt máskor is csinálni fogjuk!"

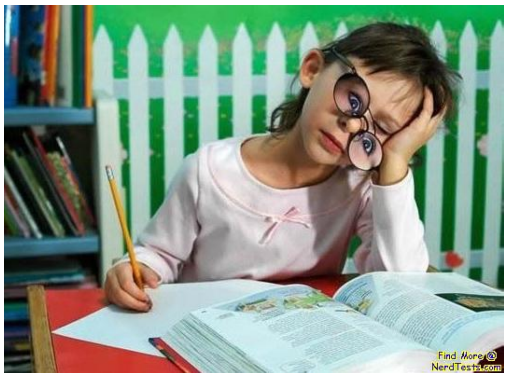
Ezen rendszerek aktiválódás az egész testünkre kihat, megváltozik vérnyomásunk, hormonok szabadulnak fel, amiről mi érzelmek formájában veszünk tudomást.
Az amigdala és hippokampusz összefonódására egy személyes példa. A laboratóriumunkban takarító néni olyan felmosószert kezdett el használni, amitől a műanyag padló és ezáltal mi is elektrosztatikusan feltöltődtünk. Amikor leültem a mikroszkóphoz, hogy megnézzek egy mintát, először az orrom került a mikroszkóp okulárjának közelében és ezen keresztül csapott át a szikra, ami a feltöltődést levezette. Az orromba csapott villámtól félrekaptam a fejemet és az orrnyergemet fájdalmasan beleütöttem a mikroszkópba. Ez gyors egymásutánban másnap is megtörtént. Harmadnapra már az amigdalám megtaníttatta velem, hogy ez egy veszélyes helyzet és hogy mielőtt leülök a mikroszkóphoz a kezemmel fogjam meg annak keretét, hogy kevésbé fájdalmas módon süssem ki magam. Amikor rájöttünk az áramütés okára megkértük a nénit más anyaggal mosson fel. Ez több mint egy évtizede volt, azóta nem csapott az orromba a villám, de mégis minden alkalommal mielőtt leülök a mikroszkóphoz előtte megfogom annak keretét, hogy leföldeljem magam. Nagyon mélyre beégett ez helyzet.

De mi is történt itt? Amikor az orromba csapott a villám majd beütöttem az orrnyergemet és csillagokat láttam az amigdalámba beérkezett egyrészt a fájdalmat feldolgozó agyi rendszerektől a jel, hogy kellemetlen helyzetbe kerültem, másrészt a hippokampuszból az az információ, hogy hol vagyok épp (mi van a közelemben, mi történt a közelmúltban). Az amigdala ezt a két információt összekapcsolta. Azóta, ha arra készülök, hogy leüljek egy mikroszkóphoz előtte leföldelem magam, mert az ismerős helyzet aktiválja az amigdalát és az végrehajttatja az elkerülő manővert. Van ennek durvább fokozata is a PTSD, a Post Traumatic Stress Disorder. Az angol kifejezés magyarra fordítva traumát követő stressz betegség. Mostanában, az Afganisztáni háborúból hazatért veteránok kapcsán sok szó esik róla és sokan kutatják. Az embert próbáló körülményeket megjárt, számos traumatikus helyzeten átesett katonákban az események hatására az amigdalában a tanulás túlpörgött és normális helyzetekben is riadót jelez: pánikot vagy agresszív reakciókat vált ki.

A jutalmazási rendszerről is van egy tanmese (nem személyes példa). A súlyos vagy kevésbé súlyos függőséget okozó drogok (mákszármazékok (heroin, ópium), kokain, nikotin és alkohol) mind úgy működik, hogy közvetve vagy közvetlenül dopamint szabadítanak fel. A függőségben az a szörnyű, hogy egy idő után már nem is a droghasználat eufóriája hajtja a függő személyt, hanem a droghasználat körüli viselkedésre vágyik. Egy heroinista, mivel a magába szűrt heroin boldogságot váltott ki, már arra is vágyódni fog, hogy tűt szúrjon magába. De miért is? Amikor drogot fogyasztja akkor az becsapja az agyát, mert a felszabaduló dopamin hatására amt éppen csinált azt az agya megtanulja, mint egy hasznos, követendő dolgot és a mindennapi életben vágyik erre. A szörnyű a dologban az, hogy még ha leszokott is a drogról, miután a kemény hetek után elmúltak az elvonási tünetek, akkor is benne marad az agyában az az emléknyom, hogy keresse a drogkereskedőt és szúrjon magába tűt, mert az jó.

Összefoglalva, hogyan is tanulunk tehát.
Az agyunkban a különböző típusú emléknyomokat arra szakosodott agyi területek tárolják el, abban az esetben, ha az fontos számunkra. Attól fontos, hogy hasznos vagy káros

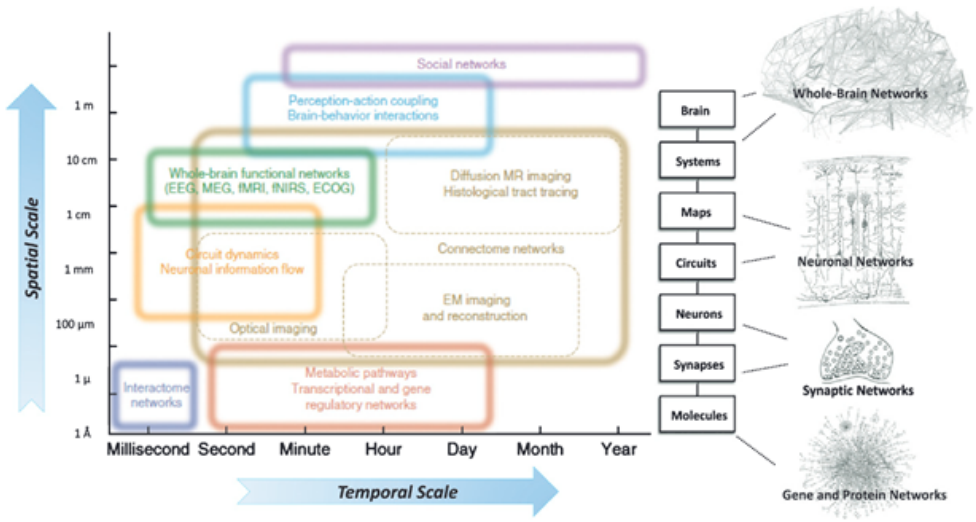
túlélésünk szempontjából. Ezt az agy veszély vagy jutalom rendszerei érzékelik. Aktiválódásukat mint érzelmeket éljük meg és közben tanulunk. Érzelmek nélkül tehát nem igazán aktiválódik a tanulás. Nem csoda, hogy egy magával ragadó tanár óráján sokkal többet tanulunk, mint egy dögunalom lassú mormogás alatt. És persze itt is vannak fokozatok, minél erősebb az inger, annál fontosabb, annál erősebb érzelmet vált ki, és annál erősebben tárolódik az ezzel kapcsolatos emléknyom.



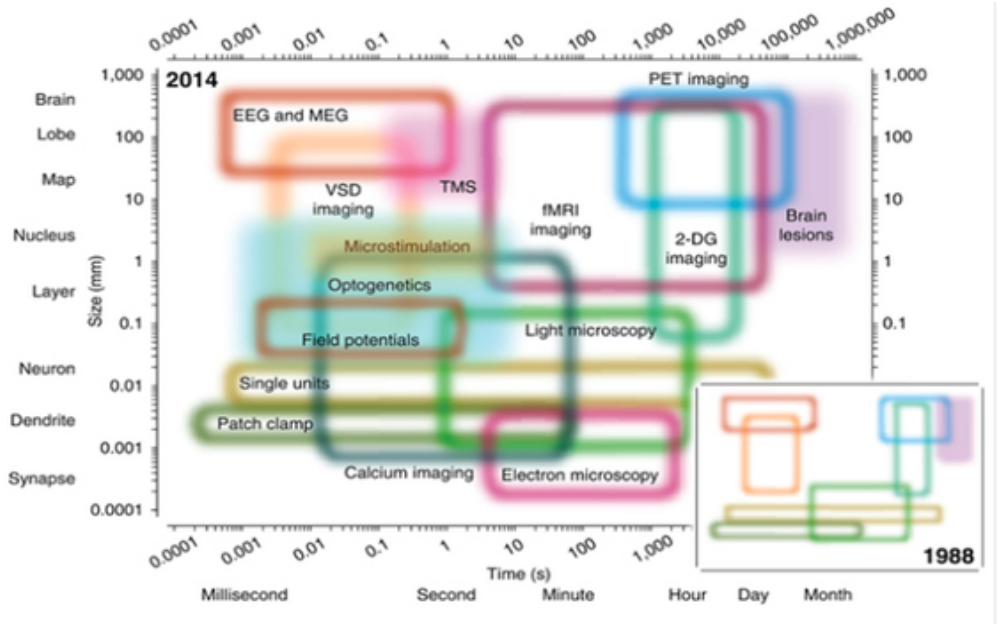
A módszerek szivárványa: Mekkorát és milyen gyorsan szeretnél látni?

A Forma 1 egyre gyorsabb és kevesebbet fogyasztó autóit a mérnökök által kidolgozott új megoldások hajtják előre. Hasonlóan, az agykutatás nagy áttöréseit módszertani újdonságok alapozzák meg.

Ahogy azt a „Mi az az idegtudomány?" és a szerveződési szintek-ről szóló bejegyzésekben bemutattuk, az agyat eltérő irányokból vizsgáló kutatók kérdéseik megválaszolására egyedi módszereket használnak. Az egyes vizsgálati módszerek az agy szerkezetének és működésének elemzését különböző térbeli és időbeli léptékben teszik lehetővé.



A két, kicsit hasonló ábra azt mutatja, hogy a térbeli skálán (függőleges), mely a nm-től a méterig terjedve lefedi a makromolekuláktól a viselkedő embert, illetve az időskálán (vízszintes) a msec-től a hónapokig terjed, mely agyi folyamatok (felső ábra) és milyen módszerek (alsó ábra) hol helyezkednek el.



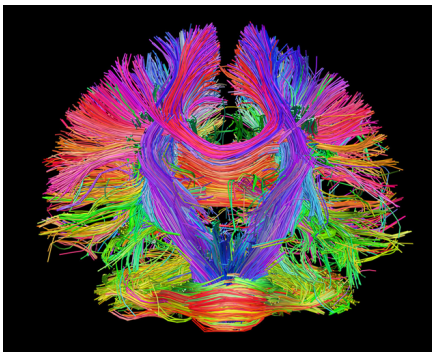
Az alsó ábra két részből áll. Jobb alsó sarka a 30 évvel ezelőtt rendelkezésre álló módszereket mutatja. Az ábra fő részéhez képest a különbség az, hogy a korábbi módszerek ábrájának közepe üres, hiányoztak azok a módszerek, amelyek a közepes térbeli és időbeli felbontást tudták vizsgálni. Az elmúlt évtized hatalmas előrelépését, mely összekötötte az alulról és a felülről az agyat vizsgáló kutatókat és ezáltal lehetővé tette, hogy bemutassuk hogyan működik az agy, ezeknek, a lukat betöltő módszereknek (optogenetika, fMRI, mikro stimuláció, sokcsatornás mező potenciálok) köszönhetjük. Ezek tették lehetővé, hogy az agyterületek viselkedés közbeni dinamikája és nagy idegsejt csoportok működése közötti megfelelést vizsgálhassuk. Kicsit hangzatosan szólva, a pszichológiát összeköthessük a neurobiológiával.

A megfigyelhetőség határait térben és időben egyre jobban kitoltuk. A fénymikroszóp megengedte a struktúrák mm és um szintjén való megfigyelését, az elektron mikroszkóp ezt a nm szintjére vitte le, de az atomic force mikroszkóppal már egyedi atomokat is megfigyelnek, akiket ez érdekel. Az idegsejtek működésének megfigyelése a térbeli skálán az agy léptékű felbontástól (EEG) a molekuláris szintű felbontásig (FRET) lehetséges. Az időbeli felbontásban az elektrofiziológiai módszerek az óráktól a milliszekundumig működnek. A képalkotó módszereknél még van mit fejlődni, az fMRI időbeli felbontása 3-5 másodperc (ugye az idegsejt msec szinten működik), térbeli felbontása mm körüli (az idegsejtek mm alatti léptékűek), a 2 foton mikroszkópiában használt feszültség érzékeny festékek felbontása a 10 msec, de már fejlesztik a feszültség érzékeny festékeket, melyek időbeli felbontása vetekszik az elektrofiziológiai módszerek felbontásával (sajnos most, 2022ben érzékenységük még hagy kívánnivalókat maga után).

És ugye nem csak a tér és időbeli felbontás skálájának lefedésében történt hatalmas előrelépés, hanem a párhuzamosan mérhető elemek: molekulák, sejtek, agyterületek számában is. A fenti 2D ábra igazából 3Dben lenne méltányolható, ahol a merőleges harmadik tengely a mért elemek számát mutatná. Itt is hatalmas előrelépések történtek. Manapság már van, ahol 8 idegsejtből vezetnek el jeleket egyszerre voltage clamp elektódával, több száz elektródával vizsgálják a mezőpotenciálokat, sejaktivitást és az EEGt, illetve ezer fölötti agyterületet vagy optogenetikailag jelölt idegsejtet vizsgálnak fMRI vel vagy 2-foton mikroszkóppal.



Ennek a hatalmas adatmennyiségnek az elemzéséhez matematikusoktól és fizikusoktól kölcsönzött és továbbfejlesztett módszereket használnak az idegtudományok. Az igazság az, hogy nem csak a módszereket kölcsönözzük, hanem a matematikusokat és fizikusokat is :). Az agykutatás és a molekuláris biológia kérdéseinek vizsgálatára kialakult a biomatematika. Intézetünkben sok olyan kollegánk van, akik matematikusként, de még inkább fizikusként végezték tanulmányaikat.



A módszerek egy része a jelek feldolgozásával foglalkozik a másik része pedig az összefüggések megtalálásával. Ha egy elem helyett többet vizsgálunk akkor hatalmas kombinatorikai robbanás következik be a lehetséges kölcsönhatások vizsgálatában. Hiszen 1 elem esetén 1 dolgot kérdezhetünk. 2 elem esetében a kölcsönhatások lehetséges száma 2 (oda és vissza), 3 elem esetében már 6, 4 elem esetében 12, 5 elem esetén 20. Egész pontosan N*N-1. Ezt a gombafelhőt adatbányász módszerek használatával lehet elemezni és alapvetően új típusú következtetéseket lehet segítségükkel levonni. Csak néhány példa: a Fourier analízis a jelek ritmikusságát vizsgálja, a kereszt korrelációk vagy kereszt spektrumok a jelek időbeli vagy térbeli összefüggésének megállapításában segítenek, a PCA megtalálja az egymástól függetlenül ható elemkombinációkat és ezáltal a kölcsönhatásokban fontos és nem fontos elemeket el tudjuk különíteni egymástól, az ICA megmutatja melyik elemkombinációk mivel járulnak hozzá a hatáshoz, klaszter analízissel összefüggő csoportokat lehet kialakítani, Markov analízissel kitalálhatjuk milyen állapotokon keresztül mehet át a rendszer és ezek milyen valószínűséggel követik egymást, Granger kauzalitás vizsgálattal a kölcsönhatások irányát és erősségét lehet becsülni. Sok módszernek az a lényege, hogy a rengeteg adatból kibogarásszuk mi a lényeges és mi a lényegtelen, illetve, hogy a rengeteg lehetséges összefüggésből levont következtetések melyike csak véletlen és melyik, ami igazán fontos. A kapcsolatrendszerek elemzésére, pedig a gyorsan fejlődő hálózat elmélet módszereit használjuk.



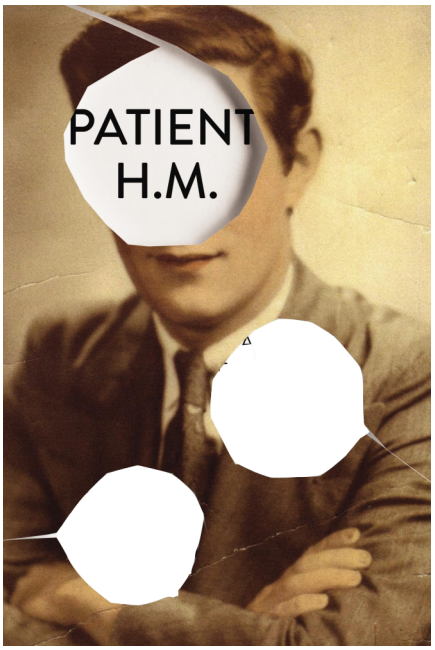
A szivárvány színeiről, majd számos további bejegyzésben fogunk beszámolni.

Kérdés a mai napra: Téged a szivárvány melyik eleme fogott meg a legjobban? Melyik szintet és milyen időablakban vizsgálnád?

Digitális patkány a Mátrixban I.

„Együtt messzebbre jutunk!" a mottója a mai bejegyzésnek. Egy olyan eredményt és a hozzá vezető utat mutatunk be az #agyhírek rovatban, ahol jól látszik „az idegtudományok" változatosságban rejlő ereje.

Matematikusok, modellező fizikusok és elektrofiziológus neurobiológusok együttes munkájával sikerült megmutatni azt, hogy a tanulás hogyan alakítja ki azt a jól formált kapcsolatrendszert, mely kiegyensúlyozott és hatékony idegsejt működéshez vezet. A cikk az eLife „folyóirat" oldalán érhető el, a KOKI oldalán pedig egy riport olvasható Káli Szabolccsal a kutatás vezetőjével.
A cikk arra kérdésre kereste a választ: „ A memórianyomok kialakításában meghatározó hippokampusz nevű agyterületen az idegsejtek kapcsolatrendszerének milyen tulajdonságokkal kell rendelkeznie, és ez milyen módon alakul ki, hogy az emléknyomok tárolásához szükséges finoman szabályozott idegsejt aktivitás mintázatok létrejöhessenek?"

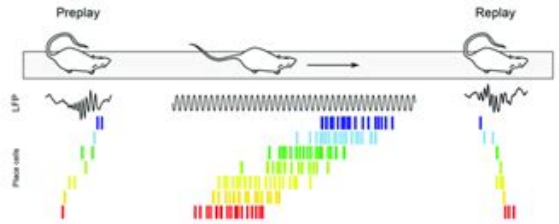


Először egy kis alapozás. Aki olvasta a blogon nemrégiben a memória és az érzelem kapcsolatáról szóló kérdésre adott választ, már tudja, hogy az agykéreg legkorábban kialakult területe, a hippokampusz, fontos szerepet játszik a tanulásban, az új emlékek elraktározásában.

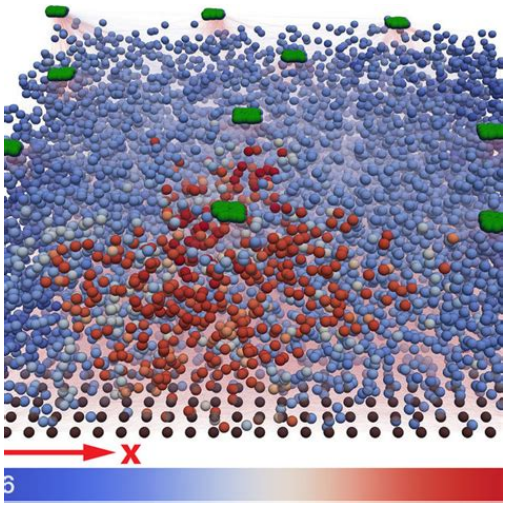
Ezt onnan tudjuk, hogy egy híres beteg, H.M. epilepsziáját gyógyítani szándékozó kétoldali hippokampusz eltávolítást követően, megrekedt a jelenben. A neurológusok azt vették észre, hogy míg élete műtét előtti eseményeire emlékezett, a műtét után nem alakultak ki új emlékei. Emlékezete 10-20 másodpercre terjedt. Minden nap újra be kellett neki mutatni orvosait és elmagyarázni mi történt vele, egy könyvet minden nap élvezettel el tudott olvasni, nem unta meg, de közben (a műtét előtti életéből) tudta hogyan kell közlekedni, olvasni, emberi kapcsolatokat létesíteni és ki volt a korábbi elnök. Sajnos élete hátralevő részében segítsége szorult.

Arról is beszéltünk, hogy nem jó mindent megtanulnunk, hanem csak a fontos dolgokat. Ez a válogatós tanulás a hippokampusz működésében tükröződik. Ezen az agyterületen az állat

(ember) viselkedési állapotával összefüggésben kétféle idegsejt működési módot (aktivitás mintázatot) lehet EEGvel megkülönböztetni. Amikor az állat unalmas hétköznapjait éli, azaz felderíti környezetét (szaglászik, mozog) a hippokampusz információ gyűjtő állapotban van. Ezalatt, másodpercenként 7szer csökken és nő benne az idegsejtek aktivitása. Ezt a mintázatot az elektrofiziológusok theta aktivitásnak nevezték el. Amit az állat tapasztal (hol van, milyen a környezet szaga, színe, tapintása) azt egy rövid időre elraktározza a rövidtávú memóriájában, de ezt hamarosan elfelejti. Mint a motoros bukósisak kamerája, ami folyamatosan veszi az utat, majd egy idő után a régi dolgokat felülírja. De ha pl. baleset történik és a kamerát megállítják akkor a legutóbbi időszak felvétele megtalálható és visszajátszható.



A viselkedő állat esetében is, ha valami fontos történik - az állatot kellemes (táplálék) vagy kellemetlen (áramütés, zaj) inger éri - a hippokampusz működési mintázata hirtelen megváltozik, és egy éles hullámnak nevezett elektromos aktivitásmintázatot lehet megfigyelni az innen elvezetett EEGben. Az éles hullám alatt, a fontos eseményt megelőző, közelmúltban történt események játszódnak vissza és elkezdődik az eseménnyel kapcsolatos emléknyomok raktározása. Éleshullámok megfigyelhetők az alvás során is. Bebizonyították, hogy alvás alatt az éles-hullámok visszajátsszák a nap során történt fontos eseményeket, és szükségesek azok hosszútávú memóriába írásába az adott emlék feldolgozására alkalmas agykérgi területeken. Ezt azzal bizonyították, hogy ha a kísérleti állatokban elektromos impulzusokkal megzavarták az alvás alatt megjelenő éles-hullámokat, akkor az állatok rosszabbul emlékeztek az előző nap tanultakra, mint azok a társaik, akik ugyanannyi elektromos impulzust kaptak alvás alatt, de azok nem az éles-hullámok megjelenésére voltak időzítve.



Az éles-hullámok rövid, erős idegsejt aktivitás kitörések, amelyek alatt nagyon pontosan szervezett, hogy az idegsejtek hogyan hatnak kölcsön, hogyan épül fel és alakul működésük. Egy éleshullám viszonylag kevés serkentő idegsejt aktivitásával kezdődik, melyek további olyan sejteket vonnak be, akik a nap során egy fontos esemény során már működésbe léptek. Az aktivitás gyorsan magas mértéket ér el, majd miután egy rövid emléknyom visszajátszódott, elhal. Kicsit olyan, mint egy forradalom kitörése. Sokat kell várni arra, hogy összejöjjön egy kritikus tömeg, de ha érett a helyzet néhány hangadó képes egy nagyobb csoportot, majd városokat és országrészeket lázba hozni (lásd Arab Tavasz). A folyamatot idegsejt lavinaként is szokták nevezni, hiszen a lavina is egy kis hógolyóval indul és településeket sodor el mire megnő. A hippokampusz egyedi tulajdonsága, hogy egyik alterületén (CA3) a serkentő sejtek közötti kölcsönös összeköttetések gyakorisága jelentősen felülmúlja az agykérgi átlagot. Ez szükséges az aktivitás gyors növekedéséhez, a korábbi, a középtávú memóriában rögzült

emlékek visszajátszásához, de mint H.M. esetében is láthattuk ez veszélyes, mert a hippokampuszt a leggyakoribb epilepszia góccá is teszi (az epilepsziás roham egy hatalmasra hízott idegsejt lavina, írunk róla majd később).

Ezért tartják nagyon fontosnak a kutatók, hogy megértsük: Mitől növekszik, majd áll meg az egészséges esetben a memórianyomok rögzüléséhez szükséges idegsejt aktivitás éles-hullámok alatt? És miért nő túlzottan az aktivitás a tudatosságot kioltó epilepsziás rohammá kóros esetekben?

Ezt a kérdést, az idegtudósok ugye sok oldalról vizsgálhatják. Hogyan vannak összekötve az idegsejtek (milyenek a kapcsolatrendszer anatómiai tulajdonságai)? Hogyan hatnak kölcsön a sejtek? Mikor kapcsolódik be a gátlórendszer mely csökkenti az aktivitást (milyenek a sejtek elektrofiziológiai tulajdonságai)? A kapcsolatrendszer és a működés milyen értékei határozzák meg a rendszer viselkedését?

Hogy ezekre a kérdésekre hogyan kerestük a választ, azt folytatásban mutatjuk be.

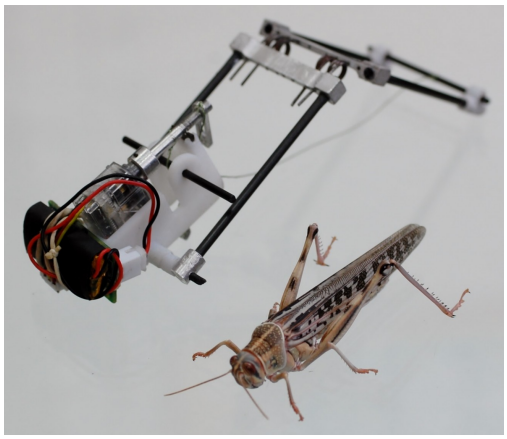
Digitális patkány a Mátrixban, reloaded

Az előző bejegyzés folytatásaként azt mutatjuk be hogyan dolgoznak együtt Intézetünkben biológusok és elméleti kutatók.
Egy összetett rendszer, mint pl. az agy működésének megértésénél a gond az, hogy egyrészt rengeteg alkotóelem befolyásolhatja egy rendszer viselkedését, másrészt a rendelkezésünkre álló adatok alapján számos lehetséges működési elméletet - modellt lehet felállítani arra hogyan, milyen kölcsönhatások alapján működik a rendszer.

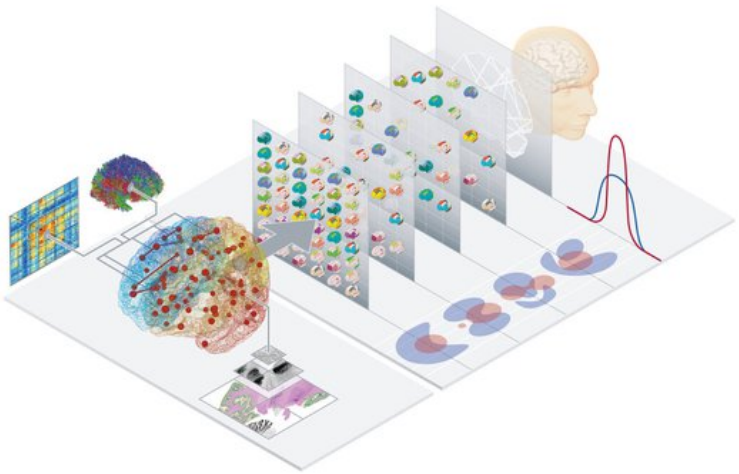
Ha Pistike meg akarja érteni mitől ugrik a szöcske, kísérletezik: tapsol neki, fűszállal piszkálja, vagy vízzel locsolja. Ha már tudja mitől ugrik, elkezdi kitépkedni a lábait és megnézi hány láb kell az ugráshoz. Mint látjuk a biológiai kísérletek küzdelmesek, sokáig tartanak - azaz véges mennyiségű kísérletet lehet elvégezni (elfogynak a szöcskék). Érdemes valahogy előre tisztázni melyek azok a paraméterek (megmérendő értékek), amiket érdemes kísérletesen megvizsgálni. Hasonlóan, azt, hogy melyik elmélet helyes úgy lehet megállapítani, hogy keresünk olyan, az eltérő elméletek által jósolt viselkedéseket, amelyekben azok eltérnek egymástól. Majd ezek alapján kísérleteket végzünk és megállapítjuk, hogy a megfigyelt viselkedés melyik elméletet támogatja. Ugye itt megint újabb kísérletekbe futunk bele. Gond még az is, hogy a biológus nem tud a rendszerébe mellékhatások nélkül belenyúlni. A kísérletezéshez használt módszerek, például az idegsejtek működésének vagy kölcsönhatásának gyógyszeres (farmakológiai) befolyásolása nem pontos. A legtöbb hatóanyagnak, mint tudjuk (a betegtájékoztatóból) mellékhatásai is vannak, azaz nem csak a változtatandó paraméter értékét befolyásolja, hanem kisebb-nagyobb mértékben a rendszer számos más paraméterét.

És ekkor lépnek színre az elméleti szakemberek, modellezők, akik matematikai módszereket és számítógépes modelleket használnak, hogy megvizsgálják a lehetséges paraméterek lehetséges értékeit és kölcsönhatásaikat. Egy számítógépes modellben vagy egyenletben tetszőleges paramétert lehet változtatni és megnézni értéke hogyan befolyásolja a rendszer működését. Ezek az in silico, azaz szilíciumban, számítógépen futó kísérletek nagy számban, viszonylag gyorsan elvégezhetők és megállapíthatók mely paraméterek befolyásolják jelentősen a rendszer működését és melyek nem. [Mellékszál: Azt majd mindenki tudja, hogy a modern digitális számítógépek megtervezését Neumann Jánosnak köszönhetjük. De nem biztos, hogy mindenki tudja, hogy ezt Ő az atombomba előállítását célzó „Manhattan terv" keretében fejlesztette azért, hogy az atombomba felrobbanását okozó láncreakció hihetetlen bonyolult fizikáját hatékonyan lehessen modellezni. Azaz, a számítógép első feladata modellezés volt.]

Példánkra visszatérve, Pistike már matekkal megállapíthatja azt, hogy nyolcnál kevesebb és nullánál több láb kell az ugráshoz, hiszen a szöcskének 6 lába van. És ha felhasználja a newtoni mozgásegyenleteket, illetve hogy egy szöcskeláb mekkora erőt tud leadni, ki se kell tépje a lábait, hoszen ki tudja számolni hány lábbal hova ugrik.



Korunk kutatásaiban szoros kapcsolat van a gyakorlati és elméleti oldal között. Ennek példái a Blue Brain és a Human Brain Projektek (az utóbbiban a KOKI csoportjai is részt vettek). A biológusok egyszerű működési modelleket állítanak fel és olyan adatokat szolgáltatnak, melyek alapján a modelleket finomítani lehet.



Megkezdődik a kétoldalú kérdezz felelek. A fent említett tanulmányban Káli Szabolcs és csapata (elméleti szakemberek) azt kérdezte tőlem és csoportomtól (anatómusok és elektrofiziológusok): Hány idegsejt van a hippokampuszban? Melyik sejt melyikkel van összekötve? Milyen erős a sejtek közötti kapcsolat? Az éles hullám alatt az idegsejtek hányad része kapcsolódik be? ..... A kérdések egy részére tudtuk a választ másokra nem. Ekkor döntenünk kellett mit mérjünk meg. Visszakérdeztünk. Mit mond a modell a hiányzó 5 paraméter melyike az, aminek értéke nem nagyon befolyásolja a rendszer viselkedését és melyik az, ami erősen? Nyilván az utóbbit érdemes először megmérni. Nekiültünk tehát és megmértük. Ez egyszerűen hangzik, de ahhoz, hogy visszatérjünk egy számmal, ami mondjuk 7.123 lehet, hogy több hónapig kellett a laborban dolgoznunk.

Amikor a modell már viszonylag pontosan le tudta írni a hippokampusz működését, akkor mi kezdtünk el kérdezgetni. Mit mond a modell arról, mi történik, ha a gátlósejtekre érkező jelek erősségét csökkentem? Ilyen vagy olyan irányba fog változni az agy aktivitása? Mi történik akkor, ha sejtek serkenthetősége nő? Hoszabbak vagy rövidebbek lesznek az éles-hullámok? És így tovább...

A mérések és a modellezések kölcsönhatásából sok-sok küzdelmes hét, hónap után



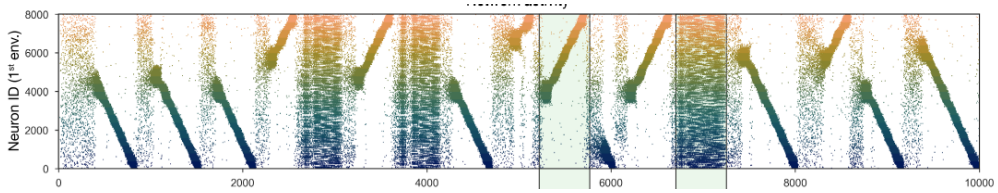
jutalmunk gyakran egy-egy mindkét felet jutalmazó heuréka élmény. A fenti cikk egyik ilyen heuréka pillanatunkat írja meg. Sokat beszélgettünk Szabolcsékkal arról, hogy vajon mi vezethet oda, hogy az éles hullámok alatt ennyire pontosan meghatározott módon épül fel az idegsejt aktivitás. És még fontosabb, hogy: miért áll meg időben, miért nem lesz epilepsziás midig a hippokampusz. Szabolcsnak először az az ötlete támadt, hogy a Rényi Intézetben dolgozó, hálózat elmélettel foglalkozó matematikus kollegákkal vizsgálják meg mi történik, ha az általunk mért kapcsolati paraméterekkel rendelkező (hány idegsejt van, ezek milyen gyakran és milyen erősen vannak összekötve egymással), de matematikailag eltérő típusú hálózatokat állítanak elő, majd idegsejt hálózat modellben megnézik ezek viselkedését. Sok próbálkozás után sem sikerült a dolog nyitjára rájönni, a legtöbb hálózat „rosszul viselkedett" vagy nem indult be, vagy epilepszia szerű túlzott működést mutatott.

Egyik nap Szabolcs talált egy frissen megjelent cikket, ami egy új típusú tanulási szabályt írt le a hippokampusz CA3 területén (aminek belső összeköttetése az éles-hullámok kialakulásáért felelős). Az az ötlete támadt, hogy próbáljuk meg a kapcsolatokat ezen tanulási szabály használatával kialakítani.



Kollegáival készített egy modellt, ahol egy modell patkány szaladgált egy modell környezetben és a „látottak" alapján modell hippokampuszában a modell théta aktivitás alatt a modell sejtek kapcsolatai a tanulási szabály alapján fejlődtek. Körülbelül, mint amikor Neó-t rákötik a mátrixra és 10 perc alatt megtanulja az összes harcművészetet. Amikor Szabolcsék ezzel a tanult hálózattal modellezték az éles-hullámok kialakulását nagy örömünkre azt látták, hogy a mérésekben megfigyeltekhez hasonló precíz működést mutatják a modell hippokampusz idegsejtjei, epilepsziának se híre se hamva. A modell éles hullámok alatt szépen visszajátszódtak azok a sejtaktivitás mintázatok, amelyeket a modell a felderítő tanulás során tapasztalt.

A nagy heuréka tehát az volt, hogy az egészséges sejtaktivitáshoz szükséges idegsejt összeköttetések pontos szerkezetének kialakításában a tanulási folyamatoknak fontos szerepe van. Ez így utólag nem tűnik váratlannak, de a tudományban gyakran van ez így. A felismerés lényege, hogy a sok nem váratlan közül itt pontosan tudjuk melyik az, ami tényleg működik és az összes lépést össze tudtuk rakni, ami elvezetett az évekkel ezelőtt feltett



A cikk egy ábrája, mely a hippokampusz sejtjeinek aktivitását mutatja a modellben éles hullámokat előállító állapotban. A ferdén húzódó vonalak a modell hippokampuszon végigfutó éles-hullámokat mutatják.

kérdéstől a válaszig.

További szép megismerős napot minden Olvasónak!

Állandó, Változó, változó állandóság és állandó változás: a Homeosztázis fogalma I.

Nézzetek körül. Csukjátok be a szemeteket és 10 másodperc múlva újra nézzetek körül. Láttok változást? Mindenhol láttok változást? Ahol láttok milyen az a változás? Ha 10 másodpercre újra becsukjátok a szemeteket meg tudjátok mindenről mondani mit fog csinálni?

Ha körülnézünk a minket körülvevő világban, a dolgok lehetnek állandóak vagy változhatnak. Az állandóság persze viszonylagos, de egy földön heverő sziklára mondhatjuk, hogy az állandóságot testesíti meg (legalábbis a mi életünk időléptékében). Ezt az állapotot mondják a fizikusok statikusnak.
A világban azonban a legtöbb dolog változik, még a kontinensek is vándorolnak. A változásoknak sok fajtája van. Ezeket a rendszereket a fizikusok dinamikus rendszereknek nevezik. A legegyszerűbb eset, hogy a rendszer elindul valahonnan és eljut valahova (szükségszerűen valami határhoz). Ilyen, amikor leesik egy alma a fáról, kihűl egy pohár tea vagy egy naprendszeren kívüli hiperbolikus pályán haladó aszteroida elszáguld a Föld mellett.



Állapotváltozói elindulnak valahonnan és változnak valameddig (esetenként a végpontban valami durva történik).

A változások gyakran lehetnek ismétlődőek, visszatérőek, körkörösek, azaz ciklikusak. Tavasz-nyár-ősz-tél-megint tavasz, leng az inga, kering a Hold a Föld körül stb. Ezekben az esetekben az állapotot leíró mérőszámok szabályos időközönként felveszik ugyanazokat az értékeket és a folyamat akár a végtelenségig ismétlődhet.

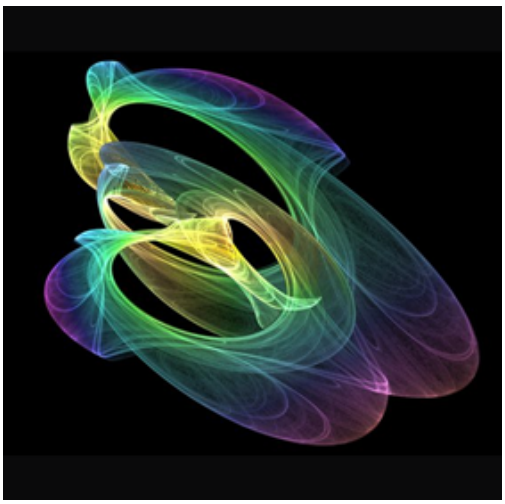


Történnek olyan változások is, amikor a következő pillanat megjósolhatatlan, valami más állapotba kerül a rendszer. Véletlennek



mondjuk a viselkedését. Kihúzzák a lottószámokat, elbomlik egy atom egy radioaktív anyagban, a Dungeons and Dragons-ban 17-est dobunk az ikozaéder alakú dobó „kockánkkal". A változók egy széles tartományban bármilyen értéket felvehetnek és ebben nincs szabályosság.

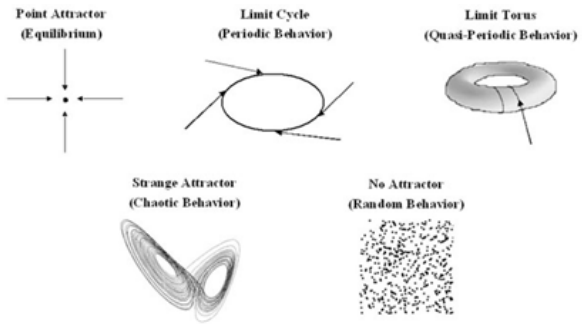
Az első három - a tömény unalomtól a mérsékelten érdekesig terjedő viselkedésű - rendszer (állandó, folyamatosan változó és visszatérő) leírását viszonylag gyorsan tudták kezelni a világ szabályait kereső fizikusok. A véletlennel már nehezebb a helyzet. Ugye akár mondhatjuk azt is, hogy véletlen nincs, csak nem tudunk eleget a rendszerről. Elképzelhető, hogy vannak olyan rendszerek, amik valóban véletlenek, másokról meg tudjuk, hogy nem tudunk eleget, ezért tűnnek véletlennek. De az embert érik meglepetések. Nagyon sokáig úgy gondolták, hogy a radioaktív bomlás az aztán igazán véletlen. Aztán valaki kimérte, hogy lehet mégsem, mert a klór izotópok felezési ideje függ az évszaktól. Ezt azzal magyarázták, hogy az év során a Föld-Nap távolság változik és emiatt a Napból a Földet elérő elemi részecskék, a neutrínók száma is. Ők pedig kellenek a negatív béta bomláshoz, azaz, hogy mikor bomlik el egy atom függ attól, hogy kölcsönhatásba lép-e egy igen kis hatáskeresztmetszetű neutrinóval. Így mondják flancosan a fizikusok azt, hogy nagyon-nagyon-nagyon kicsi az esélye annak, hogy egy neutrínó eltaláljon egy neutront és a negatív béta bomlás megtörténjen. Véletlennek látszik, pedig nem az.



A következő viselkedéstípust a fizikusok és matematikusok találták nem is olyan régen, amikor a véletlen és a bonyolultság határmezsgyéjén kutakodtak. Ezt a viselkedést kaotikusnak mondják és a viselkedést leíró elmélet a káosz elmélet. Ez azt mondja ki, hogy viszonylag egyszerűtől egészen bonyolultig léteznek olyan rendszerek, melyek a lehetséges állapotok közül nem veszik fel az összeset, hanem viselkedésük behatárolt. Annak ellenére, hogy jövőbeli viselkedésüket egyértelműen meghatározza jelenlegi állapotuk (azaz determinisztikusan, meghatározottan viselkednek) azt, hogy egy bizonyos időpontban pontosan hol lesznek, még elméletileg sem lehet pontosan megjósolni. Klasszikus példa az időjárás. Azt tudjuk, hogy Magyarországon egyelőre nem szokott -20 foknál hidegebb lenni és 40 foknál melegebb, illetve hogy van, amikor szárazság van, de van, amikor csapadék hullik. Viszont azt, hogy jövő év március idusán milyen lesz a hőmérséklet és a csapadékmennyiség csak körülbelül lehet megmondani, pontosan nem. Kaotikus még a tőzsde viselkedése, a szakálldivat és ha nagy időtávlatban nézzük, akkor a naprendszerben keringő égitestek mozgása is az.

A kaotikus rendszerekre jellemző, hogy pici beavatkozások idővel nagy különbségekhez

vezethetnek (pillangó effektus), mivel a bennük lévő elemek sokat lépnek kölcsönhatásba egymással és ez felerősíti az eltéréseket. A lezajló folyamatok ugyan szigorúan meghatározottak (a kiinduló állapotból következik a végállapot, determinisztikusak), de mivel nem tudjuk végtelen pontossággal megmérni a kiindulási állapotot, ezért nem tudjuk tetszőlegesen távoli időpontra kiszámolni hol lesz akkor a rendszer.
Egy kicsit leegyszerűsített példa: van egy dobozunk, aminek két fala között oda vissza pattog egy labda (tegyük fel, hogy ez végtelenségig mehet). Ha tetszőleges időpontban ránézünk a labdára akkor az a dobozon belül van valahol, de kívül nincs (most felejtsük el a kvantummechanika viccelődéseit). Azaz mondjuk az 1 méter hosszú dobozban 0 és 100 cm között lehet. Amikor elindítunk egy stoppert akkor indul a labda az egyik faltól. Ha sebességét egy tizedesjegy pontossággal tudjuk megmérni, az azt jelenti 10% bizonytalanságunk van sebességét illetően (mert a második tizedesjegyben bizonytalanok vagyunk). Ha a labda sebességére 1m/s-ot mértünk akkor tudjuk, hogy 1 másodperc múlva valahol a doboz másik falánál lesz és 2 másodperc múlva, valahol a kiindulás környékén. De van 10% bizonytalanságunk, tehát a labda 2 másodperc múlva egy 20cm-es szakaszon bárhol lehet. Ez azt mondja, hogy 10 másodperc múlva akárhol lehet a dobozban. Ha pontosabban mérünk, mondjuk 2 tizedesjeggyel akkor is eljön az az idő, amikor a labda bárhol lehet (ez példánkban 100 másodperc múlva következik be). Akármilyen pontosan is mérünk mindig eljön az az idő amikor fogalmunk sincs arról hol van a labda, pedig mozgása determinisztikus, követi a fizikai törvényeket. Ha dobozunkban nem 1 hanem 2 labda van akkor a kölcsönhatások miatt még hamarabb bekövetkezik, hogy nem tudjuk ki hol van. Minél több a rendszerben a kölcsönhatás annál hamarabb következik be, hogy nem lehet tudni a kiindulásból, hogy milyen állapotban lesz a rendszer később.



A káoszelmélet komoly tudománnyá fejlődött, komplex matematikai fegyvertárral. Egyik fontos eredménye az, hogy megfigyelve, hogy a rendszer a lehetséges állapotok közül melyeket veszi fel és milyen útvonalakon (trajektóriákon) halad végig a lehetséges állapotok között, következtetéseket lehet levonni arról hány meghatározó eleme lehet a rendszernek és ezek hányféle módon hatnak kölcsön.

De hol itt a homeosztázis?

Türelem, egy hatalmas épületnek komoly alapokat kell ásni. Ezzel szerencsére meg is vagyunk. De hogy ne legyen emészthetetlen a mai bejegyzés, no meg mindneki izgatottan várja hova futunk ki, a földszintet és a tetőt a következő részben építjük fel.

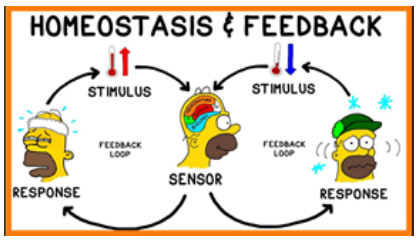
Állandó, Változó, változó állandóság és állandó változás. A Homeosztázis fogalma II.

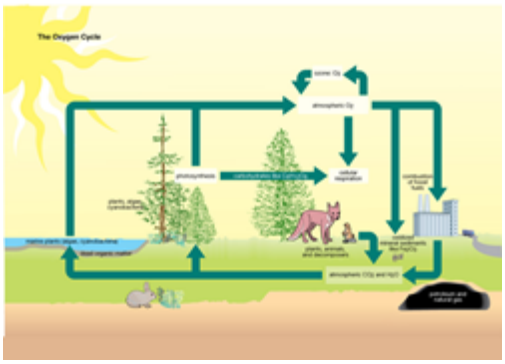
No most fogunk eljutni a belső egyensúlyig (Ommmm).

A fizikai rendszereknek egy igen speciális csoportja létezhet és ezért létezik is, mely utazásunk szempontjából a legfontosabb. Ezek is változó (dinamikus) rendszerek, de ellentétben a kaotikus rendszerekkel, ha valamilyen hatás kitéríti őket eredeti

állapotukból akkor beindulnak olyan folyamatok, amelyek visszaterelik őket az eredeti állapot felé. Ezeket hívják homeosztatikus rendszereknek.

Ezt a viselkedést, azaz a homeosztázisra (belső egyensúlyra) való törekvést elsősorban az élőlények mutatják. Számos olyan anyagcsere és viselkedési folyamattal rendelkeznek, melyek a túlélést biztosító állandósághoz elengedhetetlenek: hőmérséklet szabályozás, vércukorszint szabályozás és vízháztartás szabályozás.



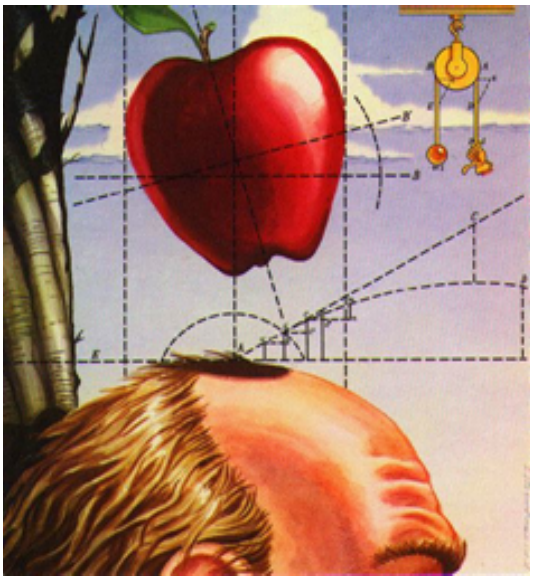


De néhány homeosztatikus folyamatot a Föld is mutat. Például: ha erős a napsugárzás, akkor az elpárolgó víz felhőket alkot, amelyek pedig visszaverik a napfényt és csökkentik a napsugárzást, ezáltal a Földfelszínre jutó hőmennyiséget. Sok ilyen folyamatnak az élővilág is fontos eleme. Ezeket a folyamatokat megfigyelve alkotta meg James Lovelock és Lynn Margulis a Gaia – Földanya elméletet, mely azt mondja ki, hogy a Földön azért alakulhatott ki és maradhatott fenn az Élet, mert kezdetben olyan geológiai, majd később olyan biológiai-geológiai folyamatokat mutatott fel, melyek a Föld állapotváltozóit az élet fennmaradásához alkalmas értékek között tartják.

Azt, hogy az élőlényekre jellemzőek a belső környezet aktív beállításának folyamatai Claude Bernard írta le 1849ben. A homeosztázis fogalmat pedig Walter Bradford Cannon alkotta meg 1926-ban.

Hogy a Föld már az élet megjelenése előtt homeosztatikus folyamatokat mutatott, az a puszta szerencse eredménye. Úgy szerveződtek geológiai, meteorológiai kölcsönhatások, hogy kiegyenlítették egymást. De mondhatjuk azt is, hogy azért vannak ezek a Földön, mert nekünk, élőlényeknek, tudatos embereknek nem lett volna lehetőségünk megjelenni egy ilyen tulajdonságokat nem mutató bolygón (antropikus elv).

Azt, hogy az élőlények homeosztatikus folyamatokat mutatnak már a természetes kiválasztódás eredménye, azaz az evolúció terméke (amiben van persze jócskán véletlen is). Daniel Dennett, Freedom evolves (A szabadság kifejlődik) című könyvében zseniális képben mutatja be az élő rendszerek egyik alapvető trükkjét, az elkerülést, mely a homeosztázis biztosításának egyik elegáns módja. A könyv a determinizmus (a fizikai törvények által szigorúan meghatározott viselkedés) és a szabad akarat látszólagos ellentmondásának feloldásában csúcsosodik ki, szóval fogunk még vele találkozni.
A példában ülünk Newton almafája alatt, amiről leszakad egy alma és a fejünk felé kezd esni. A gravitáció kérlelhetetlen törvényei szerint a fejünkre kell essen. De mivel mi szemmel és aggyal rendelkező élőlények vagyunk, akik mozgásra is képesek, amikor látjuk, hogy az alma megindul, felugrunk, félrelépünk, és ezzel elkerüljük, hogy a fejünkre essen. Hoppá! Minden determinisztikus, mégsem esett fejünkre az alma! Ezt annak köszönhetjük, hogy azon őseink éltek túl az evolúció során, akikben kialakultak olyan rendszerek, melyek képesek voltak a környezet hatásait elkerülni, homeosztázist biztosító folyamatokat fejlesztettek. Dennett azt hangsúlyozza, hogy az élőlényekben elkerülő rendszerek fejlődtek ki az evolúció során, hogy testi épségüket egy változó környezetben is képesek legyenek megőrizni. Enélkül nem élnének túl! Ezekből, szervezetük szerveződési szintjein számtalan van pozitív és negatív



visszacsatolás formájában, kezdve a baktériumok lacZ operonjától mely érzékeli, ha feldolgozható cukor jelenik meg a környezetben és elkezdi ennek feldolgozó enzimjét termelni, folytatva az izzadással, mely párolgás útján hűti testünket, ha meleg van vagy komoly fizikai munkát végzünk és befejezve agyunkkal, mely az energiaárak emelkedése hallatán födém hőszigetelésre sarkall minket.

Ezen az egész kacifántos, nem is az ókori görögöknél, hanem a prekambriumban kezdődő történeten azért sétáltunk végig, mert agyunk homeosztázisunk biztosításának egyik legkifinomultabb szerve. Az #agysétа során majd végigmegyünk az agy szerveződésének 4 szintjén. Mint látjuk majd mindegyik szinthez tartozik egy-egy, egyre magasabb szintű homeosztázist biztosító funkció. Az idegsejtek reflexeket, egyszerű elkerüléseket képesek végrehajtani. A kis hálózatok már egyszerű döntéseket tudnak hozni. A hálózatokból összeálló agykérgi területek modellezni és megjósolni képesek a világot, ezáltal a homeosztatikus folyamatokat felkészítik a jövőre. Végül az agykérgi területek kölcsönhatásának térben és időben precízen szervezett összjátéka a tudatosság és a gondolkodás képességét hozza létre, melyek egy igen kifinomult előrejelző és tervező lehetőséggel testünkön túlra is kihelyezi a homeosztázis biztosítását.
Túllépünk az egyénen. A társadalomban élő emberek technológiával, törvényekkel és szervezetekkel terjesztik ki a homeosztázist egyre nagyobb területekre. A búvárok oxigén palackja, az űrhajósok űrruhája és a sarkkutatók pehelykabátja kiterjeszti azt a teret, ahol megélhetünk, hiszen magunkkal visszük mesterséges, homeosztatázist biztosító rendszereinket. Ha innen nézzük az Alapvető Emberi Jogok között számos van, ami homeosztázisunkat hivatott szavatolni: az élelemhez, lakhatáshoz, neveléshez, kultúrához való jogok.

Kérdés: Milyen élettelen homeosztatikus megoldásokat ismertek? Milyen szinteken jelennek meg még egyensúlyt biztosító rendszerek?

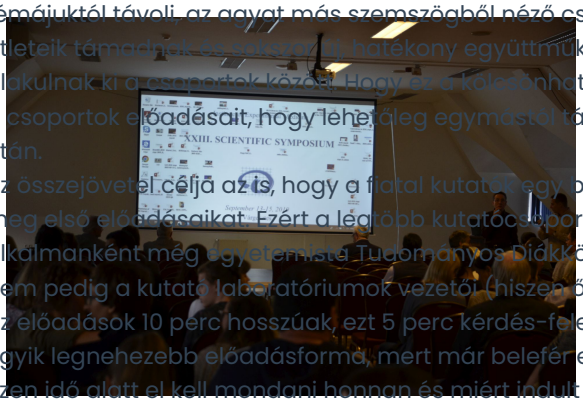
Jó gondolkodást!

Remete buli, a kreativitás zajaival

Rendhagyó lesz a mai bejegyzés, ugyanis nem csak tudományról lesz szó.
Az alkalom erre az, hogy a múlt hét csütörtökén és pénteken rendezte az intézet (ELKH KOKI), immáron a XXIV. KOKI napokat. Intézetünk teljes csapata minden évben két napra elvonul a világ zajától, ahol előadásokat tartunk egymásnak, majd a délutáni-esti bulikon építjük tovább az intézetre amúgy is jellemző baráti, segítőkész lelkületet.
De miért érdekes ez a hír egy tudomány iránt érdeklődő számára?
Mert úgy vélem így kicsit bepillanthat egy kutatóintézet és a tudomány működésébe, hangulatába.

A remete-bulinak több célja van.

Elsősorban lehetőség arra, hogy az év közben munkájukkal elfoglalt kutatók meghallgathassák mivel foglalkozik mostanában az intézet többi kutatócsoportja. Egy



témájuktól távoli, az agyat más szemszögből néző csoport előadását hallva a kutatóknak új ötleteik támadnak és sokszor ilyen hatékony együttműködések (akár csak módszertani) alakulnak ki a csoportok közöt. Hogy ez a kölcsönhatás minél hatékonyabb legyen keverjük a csoportok előadásait, hogy lehetőleg egymástól távoli témák kerüljenek sorra egymás után.
Az összejövetel célja az is, hogy a fiatal kutatók egy barátságos, segítő környezetben tartsák meg első előadásaikat. Ezért a legtöbb kutatócsoportból a doktoranduszok, sőt alkalmanként még egyetemista Tudományos Diákkörösök (TDKsok) mutatják be munkáikat, nem pedig a kutató laboratóriumok vezetői (hiszen ők már számtalan előadást tartottak).
Az előadások 10 perc hosszúak, ezt 5 perc kérdés-felelet idő követi. A 10 perces időtartam az egyik legnehezebb előadásforma, mert már belefér egy nagyobb téma ismertetése, de ezen idő alatt el kell mondani honnan és miért indult a kutatás, mi a kérdés, hogyan próbálták ezt megválaszolni, mi volt az eredmény és ez alapján milyen következtetéseket lehet levonni. Aki olvasta a "Mi történik a kérdés és a válasz között?" bejegyzést láthatja, hogy egy sokoldalas tudományos közlemény szerkezetének megfelelő rendszerben kell összefoglalni a mondandót, mindössze 10 percben. Ez komoly felkészülést, gyakorlást és rutint igényel. Az 5 perc kérdések idő alatt pedig jóindulatú, de kemény kérdések és megjegyzések hangzanak el, amelyek célja, hogy az eredmény gyenge pontjait megmutassák és lehetőséget adjanak az előadónak a hallgatóság meggyőzésére, új kísérletek végiggondolására. Ez igen jó gyakorlat a felnövekvő kutatóknak, hogy érvelési „karmaikat" élesítsék. A jövő kutatónemzedékének fejlesztését célozza az is, hogy az első kérdéseket a hallgatóságban ülő diákoktól várjuk. Volt olyan év, amikor a lelkes lebonyolító elnök egy üveg jó borral jutalmazta a sokat és jól kérdezőt.
Hogy a kutatócsoportok vezetőinek is legyen alkalma visszajelzést kapni, az intézet minden alkalommal meghív két vagy három nemzetközileg elismert kutatót is, hogy mint külsősök véleményezzék az intézet munkáját. Javaslatokat tegyenek melyik projekt mennyire érdekes és esetleg új irányokat mutassanak. A rendezvény végén a meghívottak összefoglalják véleményüket és tanácsaikat.



Ez a két nap kemény munka volt. Az első napon 21 előadást tartottunk 3 blokkban, a másodikon már csak nyolcat, de azt egyben, „egy fenékkel". Az előadások közé a rövid szünetek mellett egy-egy hosszabb szünetben mindkét nap beszúrtak a szervezők egy poszter bemutató szekciót. Itt az előadóterem előtt sütizve, kávézva beszélhetik meg a kutatók a tablókon lógó, a kutatásokat bemutató poszterek előtt az előadásokhoz kapcsolódó részleteket. Ugye míg az előadások rövidek, és mindenki végighallgatja az összeset, a poszterek egy jóval célzottam és nyugalmasabb forma, hiszen mindenki ahhoz a poszterhez megy amelyik érdekli és addig beszélget a munkáját bemutató kutatóval ameddig szeretne. Kicsit olyan, mint amikor az ember piacozik. Jár körbe, nézegeti az árut és ahol valami jó vétel ígérkezik ott megáll és hosszasan beszélget a portékáját árulóval.
Az egész összejövetel, mint a legtöbb tudományos rendezvény azt a célt szolgálja, hogy az információ minél hatékonyabban mozogjon és minél több új ötlet bukkanjon fel. Nemrég egy podcastban halottam azt az elképzelést, hogy a városok kialakulása azzal dobott nagyot az emberi gondolkodáson, hogy sok, eltérő szakmával foglalkozó embert összezárt egy helyre. Ezáltal ötleteik és cselekedeteik kölcsönhatását katalizálta. Ez első hallásra magától értetődőnek tűnik, hiszen majd mindannyian városokban élünk, de gondoljuk csak át, hogy a települések, városok kialakulása előtt a halász-vadász-gyűjtögető kultúrákban emberek csak szűkebb családjukkal találkoztak, másokkal ritkán. Egy kis matek sokat mond. Ha van 10 táborunk mindegyikben 10 emberrel akkor a kombinatorika szabályai szerint a lehetséges kapcsolatok száma 10 alatt a 2 x10, azaz 45x10 = 450. Ha ez a 100 ember egy

településen van összezárva és mindennap találkozik, akkor a lehetséges beszélgetések száma 100 alatt a 2 x 1, azaz 4950, azaz több mint 10x annyi!



A kemény munka után persze pihenni is kell. De a „brain storming" a terített asztal és a csocsó mellett is tovább folyt. A kreativitás zaját itt már a gátlásokat félretoló etilalkohol is növelte sör és bor formájában. Az egyik esti program főzőverseny volt. A kutatócsoportokból összeállt főzőcsapatok bográcsban mutatták meg mit tudnak. Az adott forma miatt pörkölt variációk készültek.

Azt fentebb elfelejtettem írni, hogy tudományos rész nyelve természetesen angol volt, hiszen egyrészt ez a tudomány nemzetközileg elfogadott nyelve, másrészt a kutatóintézetek világszerte nagy számban fogadnak vendégkutatókat. Ezért a laborokban udvarias gyakorlat, hogy mindenki angolul beszél. A főzőversenyen is megnyilvánult a nemzetköziség. A jó magyaros pörköltek mellett volt ukrán borscs, izraeli zakuszka és arab fűszerezésű marha is. A színvonal magas volt, a kutatók legalább olyan jó szakácsok, mint kísérletezők. Ez nem meglepő, hiszen a konyha igazából egyfajta kémiai laboratórium és a főzéshez kreativitásra is szükség van.

Végezetül egy rövid és egyszerűsített lista miről is volt szó:
-A stressz és a szorongás mechanizmusait vizsgáló csoportoktól azt hallhattuk: Miért lesz álmatlan az egér a rókaszagtól? A thalamusz működését kutató csoport talált egy olyan agyterületet, melynek kikapcsolásával megszüntethető a szorongás. Egy másik csapat azokat az idegsejteket találta meg, melyek fontosak annak megtanulásában, hogy egy adott helyzet veszélyes-e. Abban is történt előrelépés, hogy mely agykérgi területek befolyásolják a komoly megrázkódtatást követő stresszetegség (PTSD) kialakulását. Végezetül ebben a témában adatokat szereztünk arról, hogyan befolyásolja az egyszeri és a tartós stressz az anyagcserét?
-Szó volt arról hogyan érzékeli az agy az anyagcsere sebességének szabályozását végző, vérben keringő hormon mennyiségét, illetve, hogy a hormonális szabályozásban fontos agykérgi területen (hypothalamus) milyen gének kapcsolnak be.
-Az idegsejtek aktivitásmintázatainak titkait fürkészőktől olyan új módszereket láttunk, melyek az eddigieknél is gyorsabban, érzékenyebben vagy jelentőse egyszerűbb berendezések segítségével képesek az állat idegsejtjeinek aktivitását vizsgálni. Láttunk mozit arról hogyan működnek az idegsejtek miközben az egér megtanul kijutni egy labirintusból. Az agykéreg különböző sejttípusainak egymással való „beszélgetése" miben tér el? Mi biztosítja molekuláris szinten, hogy a sejtek gyorsan, lassan, halkan, hangosan beszéljenek egymással?
-Az agy és az immunrendszer kapcsolatát vizsgáló csoport COVID fertőzésben meghalt betegek szerv és agymintáinak elemzésével megállapította, hogy a vírus az agyidegeken keresztül jut az agyba. Ott ugyan csak az agyi erek faláig jut el, de valószínűleg olyan gyulladási folyamatokat indít be, melyek agykárosodást okoznak, ugyanis az agykárosodás és a szervekben megfigyelt gyulladás erőssége között összefüggés áll fenn.

-Az agykéregbe érkező információt továbbító agyi terület a thalamusz különböző részeinek károsodása szerepet játszik a skizofrénia, az esszenciális tremor, a Parkinson kór és az emlékezetkárosodás kialakulásában. COVID halott betegekben találtak olyan thalamus területeket, ahonnan eltűntek az oda információt szállító idegrostok. Ez megmagyarázhatja a COVIDdal összefüggő memória zavarokat. Végezetül: Hogyan függ össze a skizofrénia és agyfejlődés? A terhesség alatti fertőzések által aktivált immunrendszer hogyan befolyásolja az idegrendszer fejlődését?

Ha valakinek mindez meghozta a kedvét ahhoz, hogy kutatónak álljon, írjon nekünk a szurkeallomany@koki.hu címre! Szeretettel várjuk érdeklődő középiskolások és egyetemi hallgatók megkeresését. Aki hallja adja tovább!

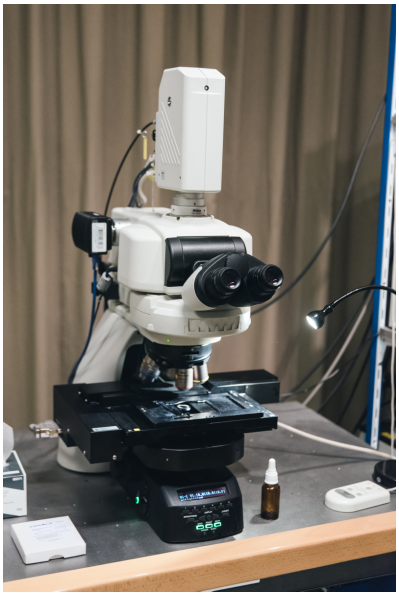
Hogyan használják a neuroanatómusok igáslovukat, a fénymikroszkópot?

A mikroszkópok palettáját már röviden bemutattuk, most kicsit alaposabban vesszük végig melyik mire is való és hogyan kell megfesten a mintákat használatukhoz.

A klasszikus fénymikroszkóp az anatómus laborok igáslova. Minden laborban van több is. Hiszen az anatómusi munka számos fázisában szükséges, hogy alaposabban megnézzük azt a pici dolgot, amivel dolgozunk. Ahhoz, hogy az agyszövetet festeni és vizsgálni lehessen szükséges abból 30-150 µm (mikrométer, a méter egymilliomod része) vastagságú (ez inkább vékony) metszeteket készíteni. Egyrészt, hogy a festéshez használt anyagok be tudjanak diffundálni a metszet teljes mélységébe, másrészt, hogy a fény jelentősebb szóródás nélkül áthatoljon a metszeten és a mikroszkópban éles képet kapjunk.

Ezeket az apró törékeny szövetdarabokat a feldolgozási fázis alatt többször is meg kell vizsgálni, hogyan zajlanak a reakciók. Erre használjuk az általában 10x-100x-os

tárgylencsével és 10x-es szemlencsével felszerelt egyszerű fénymikroszkópokat, melyek nagyítása így 100-1000x-es. Ezeken a nagyításokon agyi területek, bennük a sejtek, valamint axon- és dendritnyúlvány rendszerük azonosítható. Az „egyszerű fénymikroszkóp” kifejezés azért túlzás. A kutatók nem az iskolák által megfizethető minőségű mikroszkópokat használnak, hanem jelentősen drágább lencserendszerű, komoly gépeket. De ez kell is, mert ha valaki napi 4-6 órát ül a mikroszkóp előtt akkor nagyon hamar fejfájást kap, ha annak képe nem tökéletes. Egy iskolai és egy kutatómikroszkóp között kb. akkora a különbség minőségben és árban is, mint egy Trabant és a legújabb mercedes között. Az egyszerűtől (balra) az összetettebb (fény és fluoreszcens vizsgálatra is alkalmas, digitális képfeldolgozó rendszerrel felszerelt, jobbra) mikroszkópok ára 3 és 30 millió forint között mozog.



De milyen festéseket is vizsgálunk fénymikroszkóppal és mire jók ezek? Az egyik alap festés a Nissl festés, melynek során megfelelő sorrendben, kémiailag előállított festékekben mossuk a metszeteket. Ennek során az idegsejtek sejtteste és vastagabb dendritágai kék színnel megjelölődnek. Ezzel a festéssel csak annyit tud meg az ember, hogy hogyan csoportosulnak a sejtek, azaz segít az agyterületek megtalálásában.

Mondjuk ez a „csak” is komoly lépésekhez vezetett az agykutatás korai fázisában. Ennek alapján térképezték fel az Öregek az agyat. Korbinian Brodman német anatómus észrevette, hogy az agykéreg eltérő területei jellegzetes, szinte vonalkód szerű, sejteloszlás mintázatot mutatnak. Ennek alapján az emberi agyat 52 cytoarchitektonikai (sejtépítészeti) területekre osztotta. Ezekről a területekről később kiderült, hogy mindegyik más agyi feladat megoldását végzi.

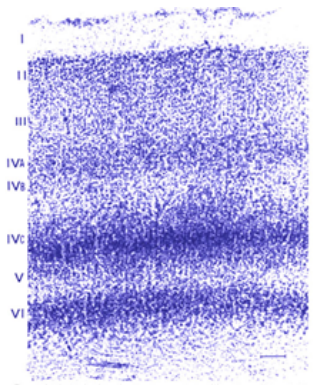
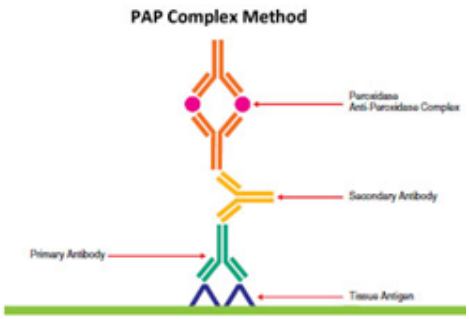


Figure 13. Nissl stain of the visual cortex reveals the different layers I through VI quite clearly.

A klasszikus kémiai festések repertoárját nem érdemes tovább listázni, mert az immunfestés és a transzgénikus sejtjelölések teljesen kiszorították használatukat. Nézzük meg mi is az az immunfestés (immuncytokémiának vagy immunhisztokémiának is mondják). Ugye a klasszikus festékek kémiai-fizikai kölcsönhatással tapadtak bizonyos sejtekhez vagy sejtalkotórészekhez. Nem sok lehetőség volt a célzás megváltoztatására és újabb festések kifejlesztése próba-szerencse alapon ment. Ezzel szemben az immunfestéssel majdnem tetszőleges sejtalkotó molekulák megcélozhatók. Azaz, ha van egy sejttípusra jellemző fehérjém, vagy egy sejtalkotó részhez kötődő másik fehérjém akkor, ha ezekre célzok sejttípusokat, vagy sejtalkotó részeket tudok azonosítani. Hogy is történik ez. Mondjuk egy

egérben található fehérje ellen szeretnék ellenanyagot készíteni. Először is tiszta formában elő kell állítani ezt az anyagot, majd ezt bejuttatni egy másik állatfaj szervezetébe. A fehérjét ez a faj idegenként ismeri fel, fertőző betolakodónak véli és immunsejtjei ellenanyagot kezdenek termelni ellene. Egérbe ugye nem adhatom be, mert egy faj saját fehérjéi ellen nem termel ellenanyagot normál esetben, ha igen nagy baj van, autoimmun betegségnek hívják. Leggyakrabban nyulakat, tengerimalacokat, lovakat, szamarakat használtak erre a célra. De manapság már hatékonysági és állatvédelmi okokból is sok ellenanyagot immunsejtek tenyészetében állítanak elő. Az elkészült ellenanyag azonban, ha hozzákötődik az agyszelethez még nem látszik, hiszen nem nyel el semmilyen színű fényt. A legegyszerűbb esetben a keletkezett ellenanyag molekulához lehetne festékanyagot kötni, hogy látható legyen. De ezt két okból sem használják. Egyrészt így viszonylag kevés festékanyag utazna az antitesttel a szövetbe és a festés nem lenne elég érzékeny. Másrészt minden ellenanyagot meg kellene jelölni festékkel és így árulni a „boltban". Ez nem egy gazdaságos logisztikai megoldás. Ezért fejlesztették ki az indirekt (közvetett) immunfestést.

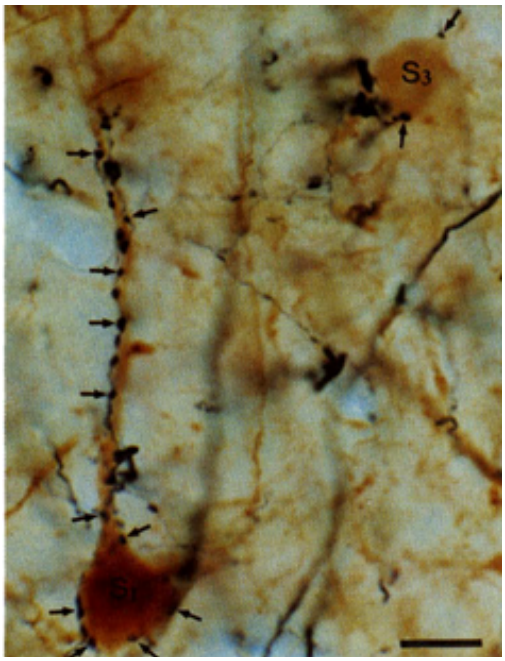


Itt azt a jelenséget használják ki, hogy ha az A fajból származó antitestet beadom B fajnak akkor a B faj ellenanyagot termel az A faj ellenanyaga ellen. Ezek után ha ezt az antitestet B-anti-A megjelölöm festékkel és az immunfestés során egy második lépcsőben használom két legyet ütök egy csapásra. Egyrészt miután az első, mondjuk nyúlból származó antitest (primer antibody), akár több példány is, hozzákötődik a célfehérjéhez, a második lépcsőben kecskében nyúl ellen termeltetett antitestet köthetek a nyúl elsődleges antitesthez. Ha ezt a kecske-anti-nyúl fehérjét megjelölöm festékkel, akkor egyrészt mivel ebből is több kötődhet az elsődleges antitesthez jelentős jelerősítést érek el. Másrészt a „boltban" elég egyfajta festékkel jelölt antitestet árulni minden egyes faj antiteste ellen (lehetne olyan antitestet is előállítani amely minden faj antitestét felismerné, de így csak egy fajta festéket tudnánk bevinni és elvesztenénk a többszörös festés lehetőségét, ennek nem sok értelme lenne).
De a dolgok itt nem álltak meg. Ahhoz, hogy az immunfestés érzékenységét tovább fokozzák két trükköt dobtak be a kutatók. Egyrészt megfelelő trükköket használva egy harmadik antitest réteget is bele lehet dobni a szendvicsbe ezzel tovább növelve az egy célfehérjére tapadó molekulák számát. Másrészt az ellenanyaghoz nem egy festékmolekulát, hanem egy színes molekulák képződését katalizáló fehérje enzimet kötnek. Így minden egyes harmadik rétegi antitest többezer festékmolekulát horgonyoz le a szövetben a kellő helyen, szép erős kontrasztú jelet eredményezve.

Mit is láthatunk ily módon? Ha egy fehérjemolekula mondjuk egy sejttípus minden elemében megtalálható akkor a 3 réteg antitest és az enzimreakció után a fénymikroszkópban láthatjuk ezen sejtek teljes nyúlványrendszerét. Kis nagyításon (100-400x) láthatjuk merre futnak a sejtek dendritjei és axonjai. Azaz az adott sejttípusok milyen területen gyűjtik a bemenetüket és hova küldik jeleiket. Ezzel ugye megtehetjük a hálózatkutatás első lépéseit: milyen elemeink vannak, ezekből mennyi van. Nagyobb nagyításon (1000x) már azonosíthatjuk az axonon a terminálisokat és megszámolhatjuk a sejttípus mennyi kapcsolatot létesít saját magával.

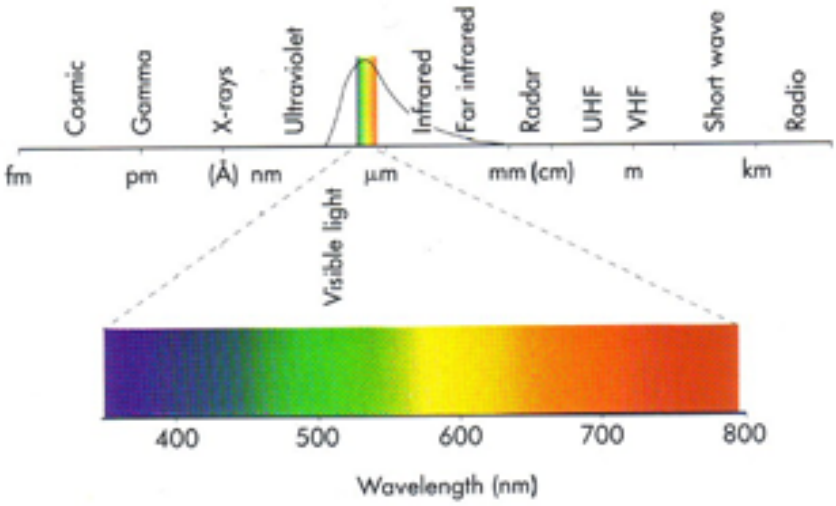
De az immunfestést tovább is lehet bonyolítani. Amennyiben két eltérő fajból származó ellenanyaggal két célanyagot jelenítünk meg két eltérő sejtcsoportban, majd a megfelelő (meglehetősen bonyolult szabályoknak eleget tevő) antitest szendvicset építjük fel és a dolog végén két eltérő színű festéket gyártunk a kötött enzimekkel, akkor párhozamosan

egyszerre két sejtcsoport nyúlványrendszerét vizsgálhatjuk. Itt a 2x annyi több lesz, mint 2x. Ugyanis így megnézhetjük azt is, hogy az egyik színnel jelölt sejt nyúlványai létesítenek-e kapcsolatot a másik színnel jelölt sejteken (lásd ába, ahol egy távoli agyterületről érkező fekete axonok kapcsolatokat létesítenek a barnával jelölt célsejteken). Tovább léphetünk a megismerés létráján, mert a korábban azonosított elemek között megállapíthatjuk a kapcsolatok lehetséges irányát és ezek mennyiségét is. Máris viszonylag jól állunk egy hálózat kapcsolatrendszerének megértésében, és idáig még csak fénymikroszkópot használtunk.

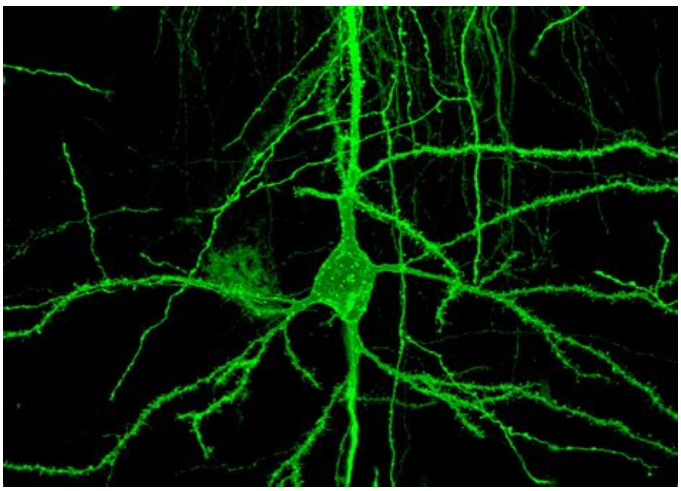


A doppingolt igásló: a fluoreszcens festések és mikroszkópok

Az előzőbejegyzésben bemutaott technikák jellemezték a neuroanatómiát az 1980-2000es években. Jelentős továbblépést a jóminőségű, elérhető fluoreszcens mikroszkópok megjelenése és az ezzel járó fluoreszcens festék fejlesztés jelentette.
Mi is az a fluoreszcens festék és miért fontos? A fluoreszcenciajelensége nevét a fluorit ásványról kapta, melyet az emberi szem számára nem látható (bár azt károsító) UV (ultraibolya) fénnyel megvilágítva az kékes-lilán világít, azaz a spektrum (szivárvány, színskála) egy általunk nem látott tartományában ráeső fényt elnyelve egy általunk látható fényt bocsájt ki. A fluoreszcencia során, tehát egy megfelelő hullámhoszúságú fénnyel megvilágított molekula azt elnyeli, majd gyakorlatilag azonnal egy alacsonyabb, jól meghatározott hullámhosszúságú fényt bocsájt ki. Amikor a fénykibocsájtás nem azonnali, hanem elnyújtott akkor beszélünk foszforeszcenciáról.

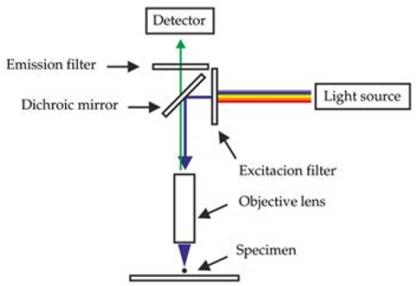


No de mi az a spektrum? Hát a szivárvány színei és azon túl. Mint azt James Clark Maxwell felismerte a fény elektronmágneses sugárzás. Az elektronmágneses sugárzásnak sok fajtája van. Mindegyik fajtáját jellemzi, hogy mekkora energiát hordoznak az őt közvetítő részecskék a fotonok. Ez meghatározza azt is, hogy az adott elektromágneses sugárzásnak mekkora a hullámhossza. Minél nagyobb az energia, annál rövidebb a hullámhossz. A rádióhullámok hordozzák a legkisebb energiájú fotonokat, ezért ezek hullámhossza a legnagyobb: a kilométertől a milliméterig terjed. A legenergikusabb rádióhullámok a mikrohullámok után a távoli infravörös és infravörös sugárzás következik µm-es hullámhosszal. Ezután következik a látható fény hullámhossza, mely a 800 nmes (nanométer a méter egy milliárdod része) vörös fénytől a 400nmes ibolyáig terjed. Ezen TÚL van az ibolyán-túli sugárzás az UV, melynek hullámhossza 400nm alatt van és azért károsíthatja szemünket, bőrünket, mert sok energiát hordoz. A legkeményebb UV után a Röntgen sugárzás, majd a gamma és a kozmikus sugárzások következnek. Ezek már olyan energikusak, hogy ionizáló sugárzásoknak hívjuk őket és tartani kell tőlük, mert DNS károsodást és ezért sejthalált, illetve rákot okozó mutációkat keltenek.
Visszatérve, mi itt most a látható fénytartománnyal, illetve a közeli UV és közeli infravörös (IR) tartománnyal fogunk dolgozni.



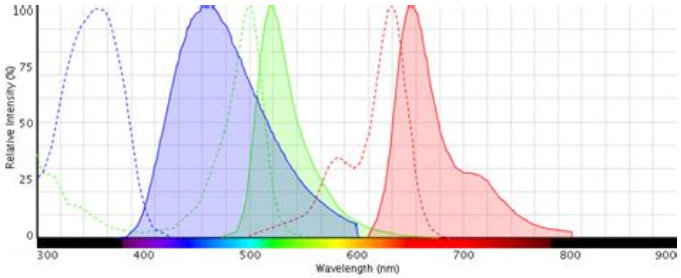
De miért fontos a fluoreszcencia jelensége számunkra? Számos okból. A legfontosabb, hogy a klasszikus fénymikroszkópiában a mintánkat elárasztjuk fénnyel melyet a festékek elnyelnek, árnyékot vetnek. Mivel az optikai rendszer sosem tökéletes, mert a lencserendszer, de még inkább a biológiai minta jelentősen szórja a fényt, a fénymikroszkópban keletkező szórt fény igen lerontja a képminőséget, és ezáltal csökkenti a festés érzékenységét, valamint kontrasztját. Amennyiben az antitest-szendvicsre a fényelnyelő festékek és ilyen festékeket termelő enzimek helyett fluoreszcens festéket kötünk, abból számos előnyünk származik.



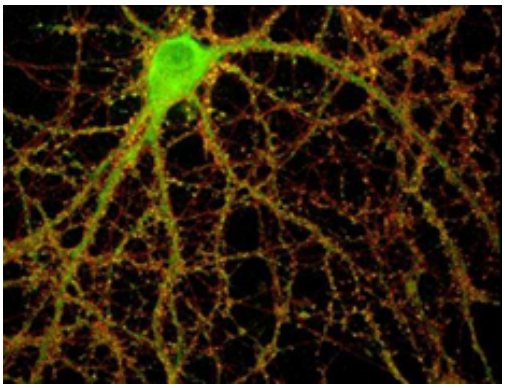


De hogy ezt kiaknázhassuk speciális mikroszkópra, fluoreszcens mikroszkópra van szükségünk. A fluoreszcens mikroszkóp egy nagyon keskeny hullámhossztartományba szorított gerjesztőfényt használ a megvilágításra, melyet megfelelő szűrőket használva megakadályoz abban, hogy a megfigyelő szemébe vagy manapság ennél sokkal

érzékenyebb CCD kamerákba jusson. Ezt a gerjesztő fényt a megfelelő helyre horgonyzott fluoreszcens molekulák elnyelik és alacsonyabb hullámhosszon (más színben) kibocsájtják. A mikroszkóp a megfigyelő irányába csak a molekulák által kibocsájtott fényt engedi át, így a sötét háttér előtt erősen világít, amit keresünk. Gondoljuk végig mit könnyebb észrevenni, a napos égen magasan repülő madarat, vagy egy a sötét erdőben egy ugyanolyan távol világító lámpát? Ily módon a szórt gerjesztő fény zavaró hatása eltűnik.

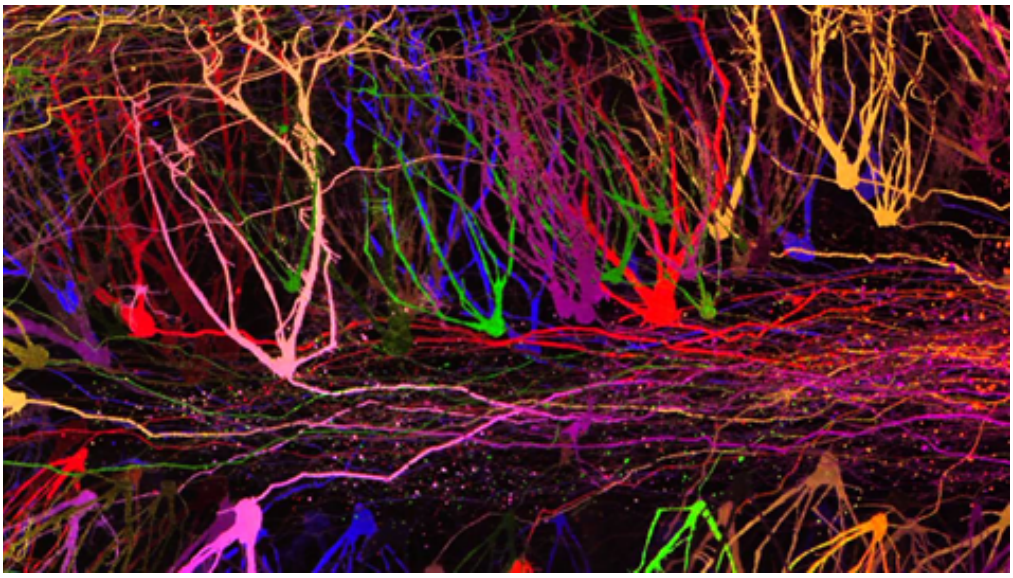


Eddig tehát, fluoreszcens festéket használva jelentősen növeltük az érzékenységet és képminőséget. A következő nagy lépést az teszi lehetővé, hogy a vegyészeknek a fluoreszcens festékek hatalmas repertoárját sikerült előállítaniuk. A gerjesztő és kibocsájtott fény spektrumát széles határok között lehet tologatni, azaz elérhető, hogy számos nem átfedő színű fényt kibocsájtó molekulát használjunk egyszerre.



Míg a klasszikus immuncitokémiával egyszerre maximum két anyag előfordulását lehetett vizsgálni, addig immunfluoreszcens festésekkel rutinszerű 4 vagy esetleg több anyag eloszlásának vizsgálata. Ez meghatványozza a kapcsolatrendszerek felderítésének lehetőségét és a sejtek működésében fontos molekulák térbeli azonosítását. Például az egyik festék megjeleníti az idegsejtek magját, két másik egy-egy sejtcsoportot, egy harmadik festékkel pedig a sejtek közötti szinapszisokban található anyagokat megjelölve meg tudjuk mutatni, hogy a két sejt alkot-e kapcsolatot egymással.

A fluoreszcens mikroszkópok használatában a következő lépésére akkor került sor, amikor a molekuláris biológusok medúzákból izolált fluoreszkáló fehérje géneket kezdtek el egerekbe építeni. Ily módon elérhető, hogy különböző sejtcsoportok más színű fehérjéket fejezzenek ki és így már immunfestésre sincs szükség ahhoz, hogy sejttípusokat és azok kapcsolódási rendszerét azonosítsuk. Az is megoldható, hogy a sejtek csak akkor világítsanak, ha bizonyos gének bekapcsolnak. Ezzel az embrionális fejlődés lépései is tanulmányozhatók. Nem csoda, hogy a GFP (green fluoreszcent protein, azaz zölden fluoreszkáló fehérje) felfedezéséért és az ezen alapuló mérési módszerek kidolgozásáért Osamu Shimomura, Martin Chalfie és Roger Y. Tsien munkásságát 2008-ban kémiai Nobel díjjal jutalmazták. Ha például 3 elérő színű fehérjét véletlen mennyiségben fejeznek ki a sejtek, akkor minden egyes sejt a szivárvány más színében világít. Ez adja a BRAINBOW (agyszivárvány) technika csodálatos képeit.



És mikroszkópból van még jópár féle! Te mire használnál amit itt tanultál?

Hány génünk van és ezek hányféle módon kapcsolódhatnak be?

Viszonylag sokat kellett várnotok a mai bejegyzésre, de az #agyhirek rovatban egy olyan frissen megjelent cikket mutatunk majd be, ami komolyabb felvezetést igényel.

A biológia most ért a részecskegyorsítók korába. A biológusok és közöttük az agykutatók kísérleti rendszerei -bár nem olyan drágák és bonyolultak, mint a CERNben a Higgs-bozon megjósolt létezését bizonyító LHC - de hatalmas mennyiségű információt termelnek. Ebből az adathalmazból az adatbányászat fizikusok, matematikusok által kifejlesztett módszereivel új típusú összefüggéseket és összefüggés hálózatokat lehet kibogozni. Ezeket a módszereket leglátványosabban a genetikai szabályozórendszerek és az agyműködés vizsgálatára használják.

Intézetünk kutatói e két tudományterület metszetében dolgozva jelentős eredményt mutattak fel a PNAS folyóiratban, mely az Amerikai Tudományos Akadémia presztízses kiadványa. Hogy érthető legyen a munka jelentősége szükség van egy kis technikai alapozásra.

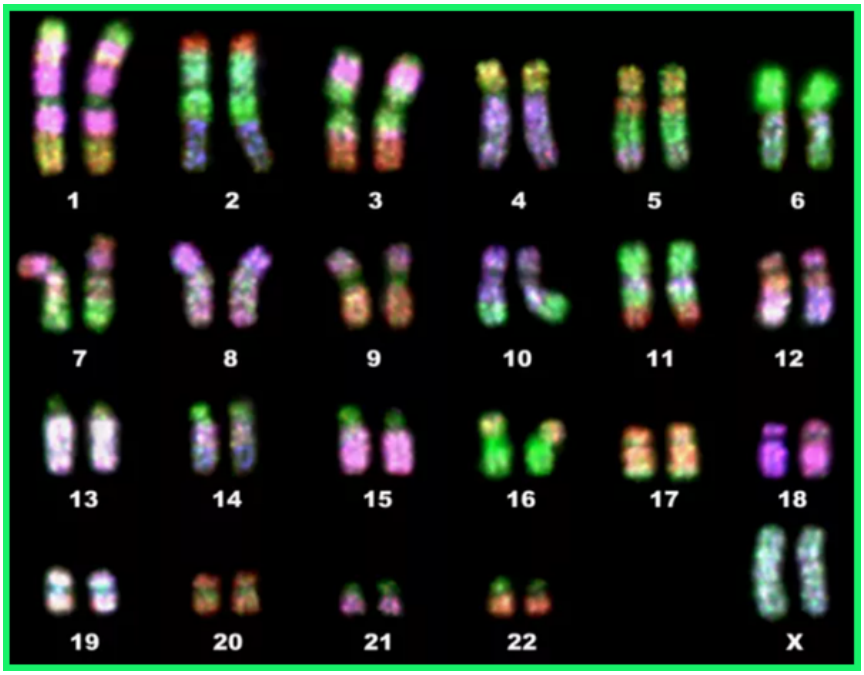
Az élőlények felépítésének és működésének megismerésében nagy lépés volt teljes genetikai állományok szekvenálása (a DNSt alkotó bázispárok sorrendjének megállapítása), a DNSben rögzült információ kiolvasása. Az első teljes genetikai állományt, egy bakteriális vírusét 1976ban szekvenálták meg. Az első nagyobb genomot, a sörélesztő genetikai állományát20 évvel később 1996ban sikerült teljesen felderíteni. Ezt követte 2000re a tarsóka, a fonálféreg és az ecetmuslinca, mind a biológusok modellszervezetei. 2001 és 2002 az ember és az egér genetikai anyagának megismerését hozta. Mára kb 700 állat és 400 növény teljes genetiaki anyagát ismerjük.

Egy faj DNSében hordozott információ felderítése azt teszi lehetővé, hogy megtudjunk hány gén szükséges egy organizmus működéséhez, illetve, hogy a géneken kívül még milyen elemek találhatók a DNSben. Amikor az emberi genomot feltárták, a tudósokat kicsit meglepte, hogy mindössze 23 ezer gént találtak, mely mindössze a DNS információ tartalmának 1/5ét tette ki. A genom 80%ának funkcióját még csak sejtik, Korábban szemét

(junk DNA) DNSnek hívták, de mára már sejtik, hogy a génkifejeződés szabályozásában játszik jelentős szerepet. A különböző élőlényekben található gének száma erősen variál, és ami meglepő, nem sok összefüggést találtak egy élőlény génjeinek száma, kromoszómáinak száma és teljes DNS hossza között. Itt is látszik, hogy az evolúció barkácsol, ha valami működik az elég. A szójababnak például kétszer annyi génje van, mint az embernek. Miért???
A mára megismert több száz genom összehasonlító analízise számos eredményt hozott. Egyrészt az élőlények rokonsági kapcsolatait, a Darwin által oly sokat emlegetett törzsfa szerkezetét jelentősen pontosabban ismerjük. Az állat és növényrendszertanban az elmúlt évtizedekben a törzsfa számos, korábban problémás ágát „ültették” át új helyre. Az összehasonlítás másik hozománya, hogy sokat megtudtunk a gének és a szabályozórendszerek szerkezetéről és evolúciójáról.

	Organism	# of protein-coding genes
viruses	HIV 1	9
	Influenza A virus	10-11
	Bacteriophage λ	66
	Epstein Barr virus	80
prokaryotes	*Buchnera sp.*	610
	T. maritima	1,900
	S. aureus	2,700
	V. cholerae	3,900
	B. subtilis	4,400
	E. coli	4,300
eukaryotes	*S. cerevisiae*	6,600
	C. elegans	20,000
	A. thaliana	27,000
	D. melanogaster	14,000
	F. rubripes	19,000
	Z. mays	33,000
	M. musculus	20,000
	H. sapiens	21,000
	T. aestivum (hexaploid)	95,000

De itt a dolgoknak még csak a kezdetén voltunk. A DNS tartalma mindössze azt mutatja milyen gének vannak jelen egy élőlényben. Azt, hogy ezek a gének mikor működnek, azt a DNS szekvenciából legfeljebb csak igen közvetve lehet találgatni. Márpedig egy élőlény szervezetét alkotó minden szövet, minden eltérő típusú sejtjében más gének aktívak (ettől mások a sejtek, más dologra képesek). Ráadásul egyetlen sejtben is változik, hogy az egyedfejlődés vagy működésének eltérő fázisaiban mely gének működnek.



Why are our human chromosomes arranged in pairs? - Quora

A két szülői ivarsejt összeolvadásakor beindul egy genetikai program, melynek során a gének a belső környezet és a külső ingerek hatására meghatározott sorrendben kapcsolnak be és ki. Mint amikor felépítünk egy házat, az egyes munkafázisokban más anyagokra és más szerszámokra van szükségünk.
Szerencsére vannak módszerek arra, hogy megállapítsuk egy adott sejtben milyen gének vannak éppen bekapcsolva. Ugyanis ahhoz, hogy a DNS információjából a funkciót végrehajtó fehérje keletkezzen a megfelelő DNS szakaszról (génről) az információt el kell szállítani a fehérjék előállítását végző sejtszervecskékhez, a riboszómákhoz. Ez úgy történik, hogy azok a DNS szakaszok, amelyekről a sejt adott állapotában fehérjét kell készíteni

megkötnek egy enzimet, mely a kromoszómákban védetten elhelyezkedő DNSről az információt átmásolja egy DNShez hasonló, de csak egy fehérje információját hordozó molekulára (ezt a folyamatot átírásnak, transzkripciónak nevezik), az RNSre, mely azt a riboszómákhoz szállítja, ahol azok az RNSben hordozott információ alaján fehérjéket készítenek (ez a fordítás, transzláció folyamata).

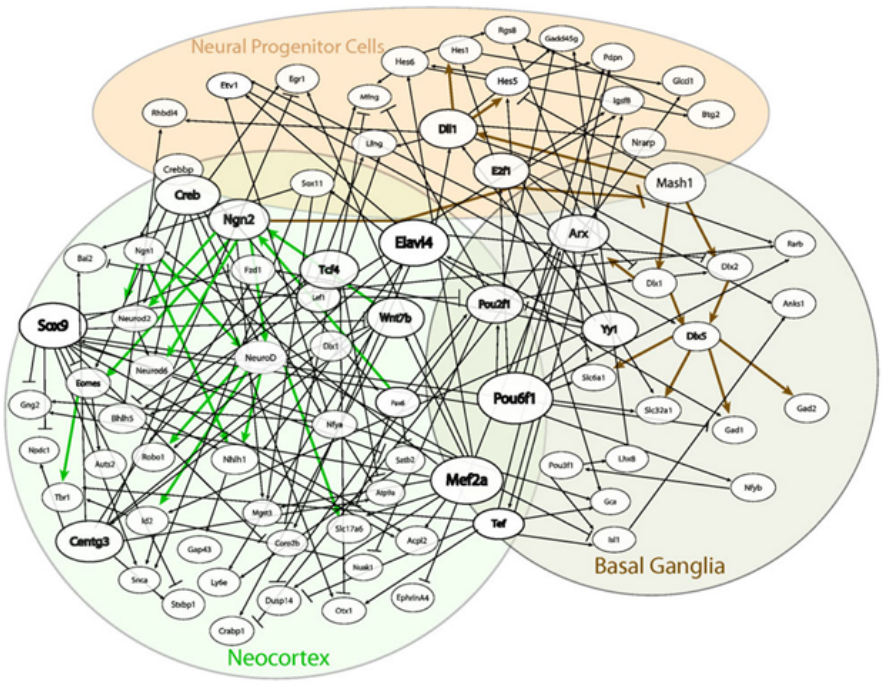
> **Érdekes tény: a gyilkosgalóca mérge az átírást végző enzimet gátolja, azaz megszünteti a genetikai információ kiolvasását. Nem véletlen, hogy ilyen gyilkos méreg. Mire hatását látjuk, már olyan alapvető károkat okozott, hogy a mérgezett menthetetlen.**

A génátíródás lehetősége és az RNS jelenléte lehetővé teszi, hogy egyrészt elcsípjük a sejtben éppen jelenlevő RNS molekulákat, illetve letapogassuk azokat a DNS szakaszokat, amelyek nyitva állnak gének átírására. így lehetséges megállapítani azt, hogy mely gének aktívak egy bizonyos sejtben egy bizonyos helyzetben.

De van itt egy bökkenő!!!!

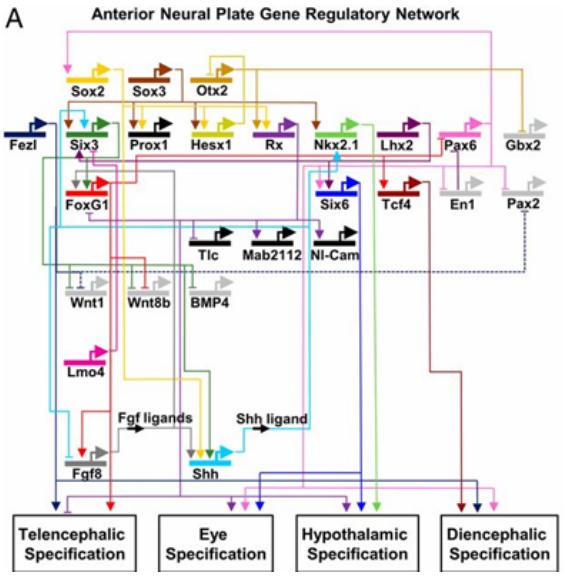
Nem is kicsi.

Az emberi szervezetben 30 trillió, 3x1013 sejt található. Igaz ezek szövet típusokba csoportosulnak, azaz nem mindegyik sejtben eltérő a bekapcsolt gének halmaza, de azért marad elég variáció. Ráadásul ez egy adott pillanat. Az egyedfejlődés alatt, amikor a megtermékenyített petesejtből kialakulnak a szerveket alkotó sejtek, a sejtek az osztódások során számtalanszor funkciót váltanak. Nagyon gyorsan pörgő sorrendben számos gén kapcsol be és ki. Azaz nem csak térben, de időben is változik a sejtek génkifejeződése. A lehetséges aktivált génkészlet száma csillagászati. Az ember 23.000 génje, ha jól emlékszem kombinatorikai tanulmányaimra 2^{23000} módon kapcsolható be. Ennyi atom nincs az egész világegyetemben.



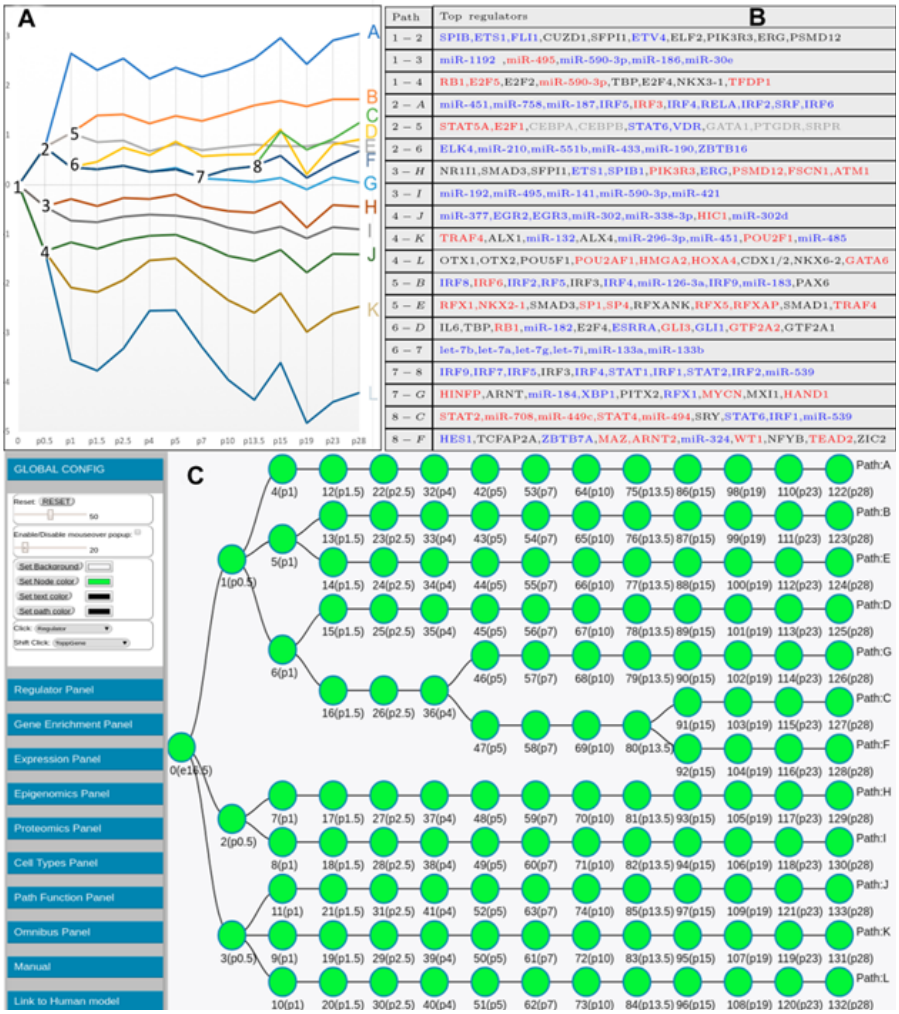
Génkölcsönhatások az idegrendszeben.

Szóval munka akad elég. A genetikai szabályozás felderítésére alapvetően két megközelítés létezik. Az egyik, hogy kísérletekkel megnézzük, egy adott szövetet alkotó sejttípus esetében milyen gének vannak bekapcsolva, illet mely géneket lehet aktiválni ezekben a sejtekben. A másik egyre fontosabb megközelítési mód a génszabályozás hálózatának számítógépes elemzése és modellezése. A kísérletezők által összegyűjtött adatok alapján az elméleti szakemberek képesek felrajzolni, hogy a gének milyen módon segítik vagy akadályozzák egymás kifejeződését. De jelentős újdonság, hogy az eddigi adatok alapján már jól működő becsléseket is lehet arra tenni, hogy egy korábban még nem megvizsgált DNS szakasz milyen módon hathat kölcsön más DNS szakaszokkal. Ezáltal a mérésekkel felderített szabályozó hálózatok kiterjeszthetők.



Az agyterületek kialakításában fontos gének szabályozó hálózata

A szabályozó hálózatok ismeretében modellekben vizsgálhatók az egyedfejlődés során a test és a szervek kialakulása során bekapcsolódó génhálózatok. A számítógépben is futhat az embriogenezis, az élőlény kifejlődése.



A tüdő kialakulásában szerepet játszó gének kölcsönhatások megjelenítésére alkalmas interaktív program

„Mára ennyit a tudományok újdonságaiból.” (copyright: Kudlik Júlia :)

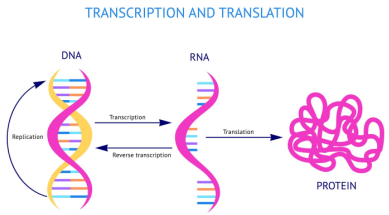
A kapcsolódó következő bejegyzésben azt járjuk majd körbe, hogy a női reprodukciós ciklus szabályozásában szerepet játszó egyik idegmag sejtjeiben milyen gének kapcsolódnak be a menstruációs ciklus eltérő időpontjaiban és ezáltal milyen módon változik meg a sejtek működése.

Hogyan keressük a tűt a genetikai szénakazalban?

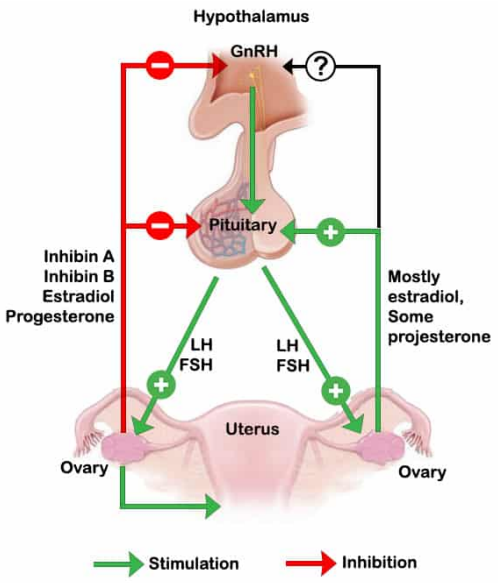
Emlékeztek még rá mi a különbség a kromoszómáinkban lévő DNS és a sejtekben átíródott RNS között?

A DNS ugye tartalmazza lehetséges génjeinket és ezek szabályozó elemeit. Az RNS-be viszont minden egyes sejt esetében csak azok a gének és egyéb szabályozó elemek íródnak át, amelyek az élőlény adott sejttípusának adott állapotában működnek. Egy sejtben található RNS vizsgálatával tehát pillanatfelvétel készíthető egy meghatározott funkciójú sejtről egy adott pillanatban. Ahhoz lehet hasonlítani, hogy van egy szakácskönyvünk (DNS) amiből barátunk születésnapjára kiválasztjuk kedvenc ételét, kijegyzeteljük egy papírcetlire

(RNS), majd a cetli alapján elkészítjük az ételt (fehérje).

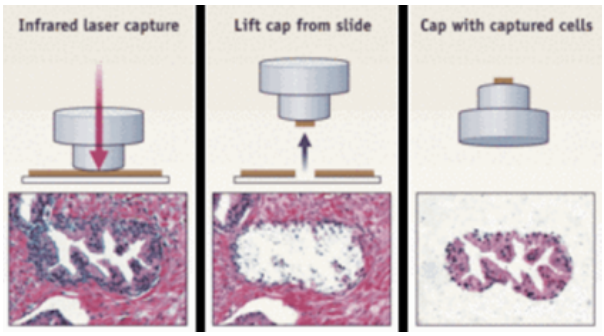


Intézetünk munkatársai, Hrabovszky Erik és munkacsoportja, nemrég megjelent cikkében azt vizsgálta, hogy a női ivari ciklus és a termékenység szabályozásában, a pubertásban és a menopauzában fontos szerepet játszó agyi idegsejtekben milyen gének aktiválódnak. A vizsgált sejtek a hypothalamus-ban találhatók. A hypothalamus az agynak az az ősi és életfontosságú része, mely a központi idegrendszer és a test működésének szabályozását hangolja össze. Több alterülete (idegmagja) felelős a hormontermelés szabályozásáért és ezáltal meghatározó a test alapvető homeosztatikus funkcióinak irányításában. Az egyik magjában található kisspeptin tartalmú idegsejtek érzékelik a petefészekben a peteérés körül termelődő ösztrogén mennyiségét és ezáltal részt vesznek a női nemi ciklus (menstruáció-peteérés) szabályozásában. De az élet során az ivari ciklus beindításában (menarche), majd annak leállását követően (menopauza) is fontos élettani szerepük van. Alapvetően meghatározóak tehát a termékenység szabályozásában.

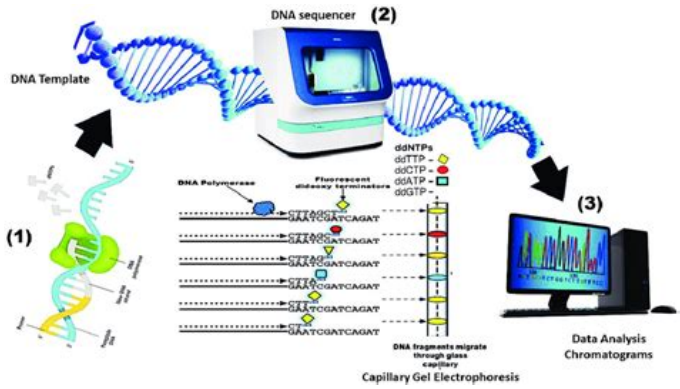


Hrabovszky Erik és munkatársai arra voltak kíváncsiak, hogy a sejtekre ható ösztrogén milyen változásokat okoz a kisspeptin sejtekben, mi változik meg abban, ahogy ezek a sejtek a külvilágot érzékelik, és a nemi ciklus különböző fázisaiban hogyan változik viselkedésük. Mely génjeik aktiválódnak, illetve kapcsolnak ki a nemi ciklus két ellentétes fázisában? Ha valaminek a változására vagyunk kíváncsiak, akkor meg kell nézni mi-mire változik, azaz kell egy A és egy B állapot, amit összehasonlíthatunk. Ahhoz, hogy a kutatók megnézhessék a sejtek milyen géneket fejeznek ki a ciklus azon részében amikor az ösztrogén szintje alacsony (menstruáció), eltávolították a kísérleti állatok petefészkét, hogy az ne termelhessen ösztrogént. Egy részükben (A csoport) így nézték meg a kisspeptin sejtek RNS készletét, másik részükben (B csoport) pedig egy kis kapszulát ültettek az állat bőre alá melyből a petefészek eredetű ösztrogén hiányának pótlására alkalmas ösztrogén hormon (ösztradiol) szabadult fel, peteérés körüli állapotra jellemző vérszintet eredményezve. Ezután összehasonlították a két RNS mintázatot.

Hogy mindezt megtehessék, a legmodernebb technikai fegyvertárat kellett használniuk. Az elsőként az egerek kb. másfél centis agyából ki kellett keresniük azt a néhány 10 mikrométer méretű idegmagot (nucleus arcuatus), amiben a kisspeptin sejtek vannak. Ehhez a „laser-dissection" módszert használták. A megfelelő módon elaltatott állatok agyát villámgyorsan lehűtötték, hogy „befagyasszák" a sejtek biokémiai folyamatait és ezáltal megőrizzék az adott pillanatban jelenlevő RNS molekulákat. A fagyasztott agyból vékony, 20 mikrométer vastag szeleteket vágtak. Ezután az egér agyának térképét felhasználva (mert

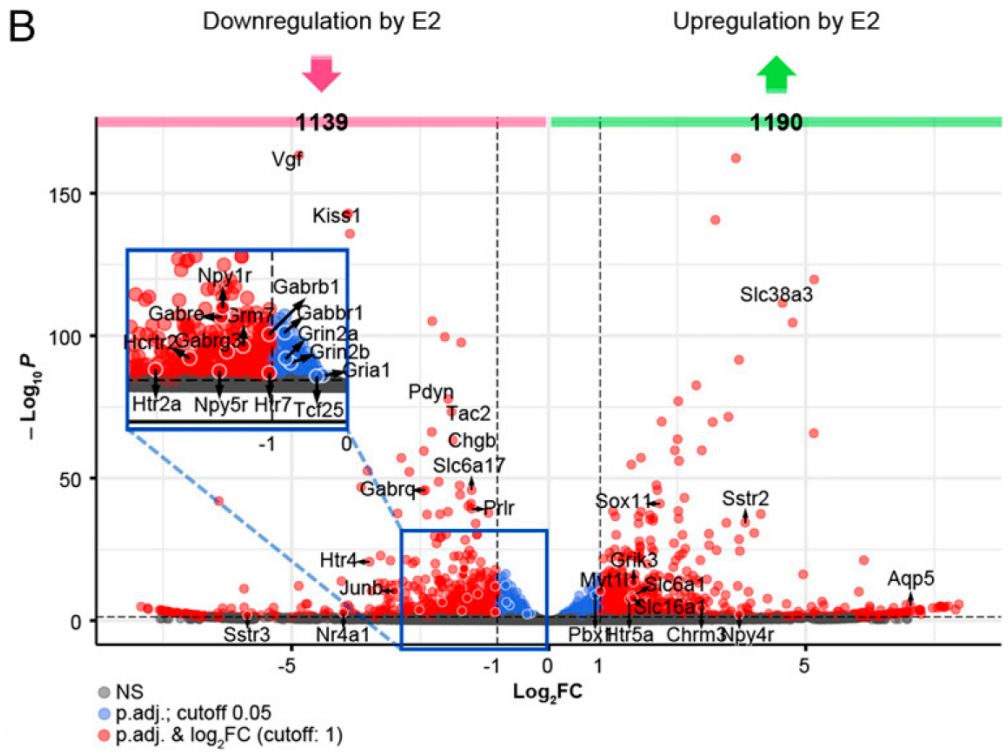


hogy ilyen is van) kikeresték a megfelelő apró agyi magot a hypothalamusban, majd azt egy erre alkalmas mikroszkóp alatt lézerrel körbevágták és egy mintagyűjtő kapszulába gyűjtötték.



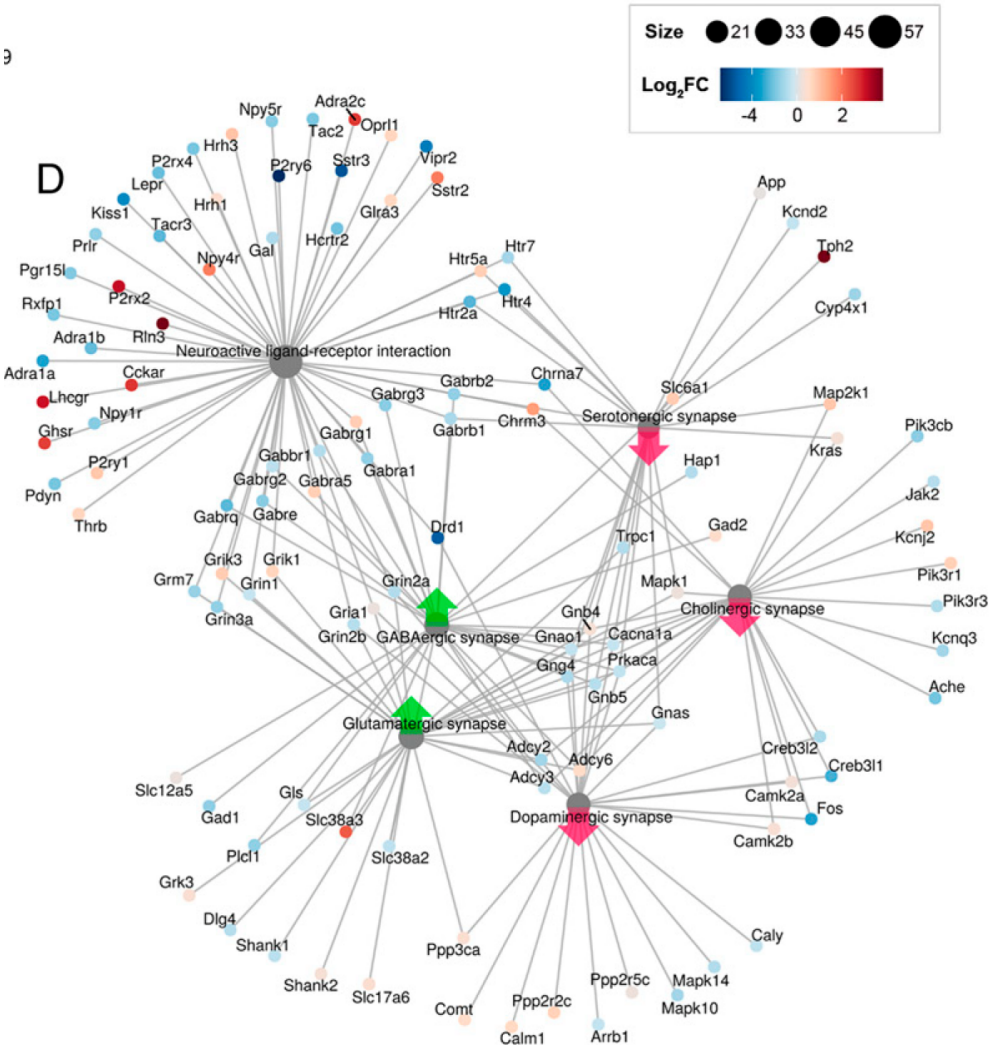
A következő lépésben azt vizsgálták meg, hogy a mintákban milyen RNS molekulák és milyen mennyiségben vannak jelen. Ehhez valamennyi RNS molekulát először komplementer DNS-é alakították át reverz transzkripcióval. Itt a klasszikus genetikai információáramlás DNS->RNS irányával ellentétes irányba RNS->DNS másolják az információt egy retrovírusokból származó enzim segítségével. Erre a lépésre azért van szükség, mert a szekvenálás technikai elemei az egyszálú RNSt nem tudják használni, ehhez kettőszálú DNSre van szükség. A kapott DNS szakaszok bázissorendjét nagy áteresztőképességű új generációs szekvenálással derítették fel. Így derült ki, hogy a jelenleg ismert mintegy 56000 transzkript közül 16000 kisspeptin idegsejtekben is előfordul. Ahhoz, hogy ezt a hatalmas adatmennyiséget értelmezni lehessen modern bioinformatikai módszereket használtak: speciális célprogramokat és interneten elérhető genetikai adatbázisokat. A változások hatását a sejtekre a genetikai analízis mellett immunfluoreszcens festéssel és a sejtek aktivitásának elektrofiziológia vizsgálatával is ellenőrizték. Azaz megint felbukkant az a tény, hogy a modern neurobiológiai kutatásokhoz számos diszciplína szakemberének együttműködésére van szükség.

Tehát mit is találtak kollegáink?
Az ösztrogén aktivált kisspeptin sejtekben, az ösztrogén nélküli alapállapothoz képest (ugye A-t hasonlítjuk össze B-vel) a 16000 azonosított elemből 1190 átíródó elem (transcript) szintje nőtt meg és 1139 szintje csökkent. De miért átíródó elemről (RNS-re átírt DNS szakasz) és nem génről beszélek? Eddig mindig csak génekről beszéltem, ez kicsit pongyola volt. Ugyanis a DNSről RNSre nem csak a sejtműködésben szerepet játszó fehérjék információja íródik át, hanem olyan RNSek is melyek transzkripciós faktorokat kódolnak. Ezek olyan fehérjék, amelyek a DNS-hez kötődnek és más gének átíródását szabályozzák (egyszerre több gént is ki vagy bekapcsolhatnak). Ezek fontos résztvevői a genetikai szabályozó hálózatnak. A fehérjéket kódoló ún. hírvivő (messenger) RNS-eken kívül, számos, már önmagukban is szabályozó funkcióval rendelkező RNS molekula került az utóbbi években azonosításra (mikroRNS-ek, hosszú nem-kódoló RNS-ek). Ezek között is bőségesen előfordult olyan, melyek mennyisége ösztrogén függőnek bizonyult.



Egy-egy pont egy átírt elem kifejeződésének erősségét mutatja. Bal oldalt a csökkent erősségű elemek, jobb oldalt az erősödött kifejeződású elemek találhatók, A kék területen azok az elemek tallhatók melyeknek mennyisége nem változott jelentősen.

A cikkben részletes elemzés szól arról, hogy a több mint 2000 megváltozott átíródó elem milyen funkciócsoportokba tartozó fehérjéket kódol, illetve milyen szabályozó rendszerekhez tartozik. A kisspeptin sejtekben az ivari ciklus során megváltozik számos ingerület-átvivő anyag receptorának mennyisége, különböző más receptor típus mennyisége, a sejtek anyagfelvételéhez és leadásához szükséges szállítómolekulák (transzporterek) mennyisége, sőt még a sejtek anyagcseréjében elengedhetetlen szerepet betöltő mitokondriumok fehérjéinek mennyisége is. A megváltozott átíródó elemek számottevő része transzkripciós faktor, azaz ezek maguk is majd további genetikai elemek kifejeződését változtatják meg.

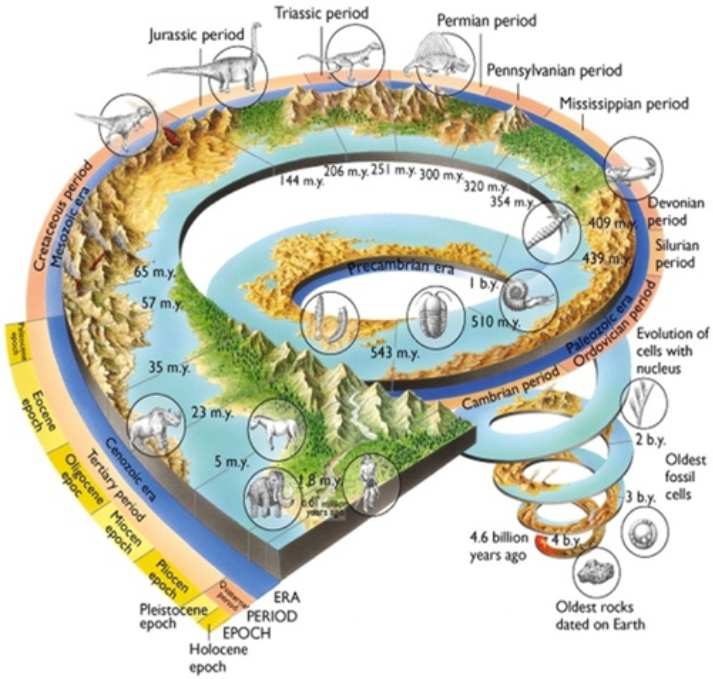


A kissppetin sejtekben ösztrogén hatásra az ingerületátvivő anyagokban és azok receptoraiban bekövetkező változások összefüggései.

No de mindettől mennyivel lettünk okosabbak? Megtudtuk, hogy milyen módon érzékelik a külvilágot a kisspeptin sejtek (milyen receptoraik vannak), illetve hogyan reagálnak (milyen működő fehérjéik vannak) az ivari ciklus eltérő fázisaiban. Az azonosított gének között számos olyat találtak, melyek mutációja az orvosi szakirodalom szerint a pubertás és a termékenység zavarait okozza. Ennek alapján feltételezhető, hogy a tanulmányban leírt további gének is fontosak lehetnek a fenti zavarokban, ezért új kutatási és gyógyítási irányokat jelölhetnek ki. Ezenkívül fontos adalékokkal járulnak hozzá a menopauzát (a női nemi ciklus és a menstruáció leállása) követő, csontritkulást és további tüneteket kiváltó ösztrogénhiány kialakulásának megértéséhez és lehetséges gyógyítási irányok kereséséhez.

A korai evolúció és a többsejtűek kialakulása

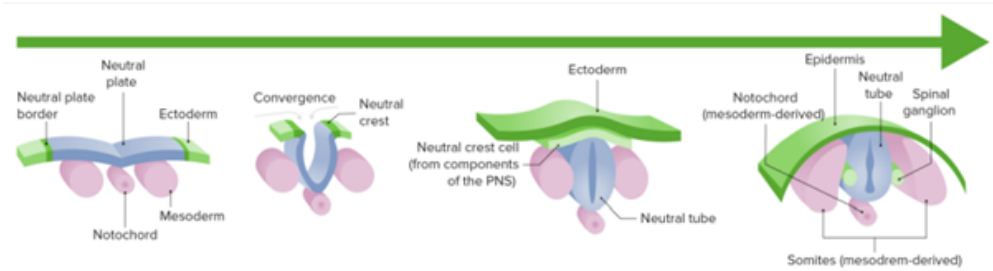
A mostanában elhanyagolt #agyséta rovat elkövetkező bejegyzéseiben azt járjuk körbe, hogy milyen evolúciós hajtóerők hatására és hogyan alakultak ki az idegsejtek és ettől miért lett jobb az állatoknak.



Az élet fejlődése. A bonyolódás sebessége egyre gyorsult. Az első sejtmaradványokat 3 milliárd éve találták. A gerincesek teljes evolúciója az utolsó 400 millió évben lezaljott.

Az élet története igen hosszú. A Föld 4,54 milliárd éves, az óceánok 4,5 milliárd éve jelentek meg. A jelenlegi becslések alapján az élet már nem sokkal ezután, 4,41 milliárd éve megjelenhetett, de 3,465 milliárd éve már egész biztosan kialakultak az első egysejtű élőlények. Ezután sok-sok száz millió évig nagyon lassan haladtak a dolgok. 2,1-1,7 milliárd évvel ezelőtt megjelentek a sejtmaggal rendelkező sejtek, az eukarióták, és közöttük kialakultak az endoszimbióta mitokondriumokkal felszerelt egysejtű „állatok” (és „gombák”) valamint a mitokondriumokkal és színtestekkel (chloroplasztokkal) bíró egysejtű „növények”. Ekkor begyorsult a fejlődés, mivel a sejtmag bonyolultabb genetikai szabályozási mechanizmusokat tett lehetővé. Az evolúció hatékonyabban kezdhetett el kísérletezni, illetve több üzemanyag is állt a rendelkezésére, mert az endoszimbionták hatékonyan gyorsították az eukarióták anyagcseréjét. Azért még így is 1 milliárd évet kellett várni az első többsejtűek felbukkanására, ami azután következett be 650 millió éve, hogy megúsztuk, a Föld örökre hógolyóvá fagyjon. Ezek kezdetben csak hasonló sejtekből álló kupacok, majd kicsit később testüreggel rendelkező szivacsszerűségek voltak. Ezek a jószágok legtöbbnyire csak lebegtek, táplálékot szűrögettek a tengerből, sok érdekeset nem csináltak (meg se kövesedtek). Aztán valami történt és mint az 575 millió évvel ezelőtti Avalon robbanást megörökítő ausztráliában talált Ediacara fauna, majd az ezt követő Kambriumi robbanást megőrző kanadai Burghess pala bemutatja, hihetetlen sebességgel alakultak ki a bonyolultabb életformák. Megjelentek a lábak, karmok, szemek, állkapcsok. Ezeknek azonban csak akkor van szerepe, ha az állat tudja merre kell menni, mit kell elkapni és mi elöl kell menekülni.

Az idegrendszer kialakulása tehát alapvető lépése volt a testszerkezet bonyolódásának. Az idegrendszer meghatározó szerepe meg is őrződött az alapvető embrionális folyamatokba kövesedve.



A velőcső lefűződése és a gerinc kialakulása a fejlődő embrióban.Az embrió háti részén a felszínt borító ektoderma (zöld) közepén egy csíkban kialakul a velőcső (lila, első ábra), mely bekerül az embrió belsejébe (2, 3 ábra) és megindítja a gerinc és további szervkezdemények kialakulását (rózsaszínek)

Egy megtermékenyített petesejtből kialakuló zigóta (egyszerű soksejtű sejtcsomó) felszínén lemezbe kezd tömörödni az osztódó sejtek egy része. Ezek alkotják majd az élőlény kültakaróját, bőrét, szaknyelven az ektodermát (hám), az első csíralemezt. Az első struktúra, ami ezeken a lemezeken kifejlődik az egy redő, az alján egy hosszanti mélyedéssel. Ez a hosszú mélyedés lefűződik, ebből lesz a velőcső, a központi idegrendszer alapja és őse. Ekkor az állatkának még se bele, se izmai, se csontjai nincsenek. Ezek kialakulását majd a velőcső és az ektoderma (hám) összjátéka fogja kialakítani. A gerinc őse a notochord (a harmadik csíralemez, a mesoderma egyik első eleme) a velőcső alatt kezd kialakulni a belet alkotó entoderma (második csíralemez) pedig ennek túloldalán. Az idegsejtek és bőr hámsejtjei tehát igen közel állnak egymáshoz kialakulásukban és genetikai szabályozásukban. A hámsejtek bizonyos fajtáinak külvilág felé eső felszínén csillók találhatók. De találhatunk csillókat érzéksejteken is, sőt sokszor találtam az elektronmikroszkópos vizsgálódásaim során olyan agykérgi idegsejtet, amely „megfeledkezett" arról, hogy ő már nem hámsejt és néhány csilló fityegett a sejtmagja közelében.
De miért alakultak ki többsejtű szervezetek és mi történt a többsejtűség megjelenésekor?

Ha egy élőlény többféle feladatot tud megoldani, több vagy nehezebb környezetben is hatékonyan meg tud élni és ezzel előnyre tesz szert versenytársaival szemben. Egy sejt a genetikai szabályozás, a sejtfelépítés megkötései és a sejten belüli jel-átvivő rendszerek kis száma miatt egyszerre viszonylag kevés feladatnak tud jól megfelelni és kevés ingerre tud megfelelően reagálni. Az például, hogy egy sejt ellenálló legyen, ellentétes kívánalmakat támaszt azzal, hogy egy sejt hatékonyan tudjon tápanyagot felvenni. Az egyik esetben egy erős, ellenálló sejthártya szerkezetet kell építeni a másikban egy olyat, mely tele van anyagokat átengedő csatornákkal. Hasonlóan ellentétesek a merevség és a rugalmasság, alakíthatóság molekuláris szerkezeti elvárásai. Ezt a problémát az evolúció úgy oldotta meg, hogy míg korábban a sejtosztódás során (a szaporodás egyetlen formája) a két utódsejt egyforma tulajdonságokkal bírt és szétvált, a többsejtűség kialakulásakor a sejtek összetapadva maradtak és eltérő tulajdonságokat kezdtek el mutatni. A feladatmegosztásból az együtt maradt sejtek mindegyike előnyöket szerzett, igaz ezzel elköteleződött a közösségi élet felé (önmagában már nem lenne életképes), kialakult egy magasabb szintű életforma az egyed.

A feladatmegosztás során a felszínen maradó sejtek más szerkezeteket építettek és eltérő anyagcsere folyamatokat kezdtek el használni, mint a mélyebben fekvő sejtek. Ehhez persze szükség volt arra, hogy a megfelelő szabályozó rendszerek és az őket megvalósító genetikai szabályozó mechanizmusok, illetve szerkezetet és működést megvalósító fehérjék ki is alakuljanak. Megjelentek a sejtfelszínen a különböző sejt-azonosságot mutató molekulák, aminek az alapján két összeérő sejt jelezni és érzékelni tudta szomszédjának mi a feladata és hogy ő maga milyen irányba specializálódjon, milyen szakértelmet „fejlesszen", miben legyen jó. Egy nemrég feltárt érdekes tény - hogy bár azt hisszük a sejtek



feladatmegosztása csak a többsejtűekre jellemző és viszonylag késői evolúciós lépés – a baktériumok genetikai szabályozási hálózatának, génkészletének vizsgálata kimutatta, hogy az egyedi sejtfunkciók kialakulásának jelensége már itt megjelent.
Egy élőlény több ezer gént tartalmaz. A genetikusok igáslova a kóli baktérium (Eschericia coli) kicsit többet, mint 4.000-et. Az ember genomja 24.000 fehérje kódoló gént és 34.000 olyan szakaszt tartalmaz, ami részt vesz a szabályozásban. Egy fehérjét kódoló gén nem csak a fehérjét leíró információt hordozza, hanem a DNS szálon ennek környezetében olyan szakaszok is megtalálhatók, melyek azáltal, hogy szabályozó molekulákat kötnek meg be vagy képesek be vagy kikapcsolni az adott fehérje készítését. No ez az a pont, ahol nem kanyarodunk el a szakadék fele és nem megyünk bele a hihetetlenül érdekes genetikai szabályozás mechanizmusaiba, mert másfelé vezet az utunk (de azért lásd nemrégiben megjelent #agyhírek rovat cikkünk felvezetőjét). A lényeg, hogy a gének szabályozó elemei egy hihetetlen bonyolult hálózatot alkotnak. A hálózat-elemzés módszereit használva a biológusok kimutatták, hogy ezek a szabályozó hálózatok is nagyon korán kialakultak és az evolúció során megőrződtek. Az többféle tápanyag feldolgozására szakosodott anyagcsere alrendszerek mellett megtalálható a DNS másolás, javítás és sejtosztódás szabályozás alrendszere, a sejtet fenyegető környezeti hatásokra reagáló alrendszerek és meglepő módon már a baktériumokban megjelennek a feladatmegosztáshoz szükséges gének és szabályozó rendszerek, melyek a mozgás szabályozásában és a biofilmek kialakításában játszanak szerepet.

Hogyan alakulnak ki új funkciókat megvalósító rendszerek (gének, sejtek, szervek)?

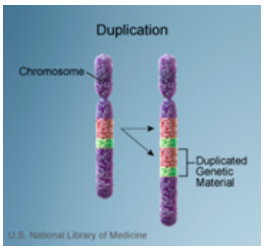
... és hozzájuk tartozó eltérő helyzetben bekapcsolódó szabályozó rendszerek?
Ha van otthon egy bögrénk mit csinálunk vele? Iszunk belőle. Ha van 4? A család minden tagja iszik egyből. És ha 42?



Akkor 4ből iszunk, 4 esetleg a mosogatógépben van, de a többiben a gyerekek ceruzáit tartjuk, virágokat ültetünk beléjük, vagy a háziállatokat itatjuk belőle.

Az élőlények génjei az információt hordozó DNS molekulán, illetve ennek sokszorosan felcsavarodott változatában a kromoszómákon egymás után sorban helyezkednek el, mint egy könyvben a mondatok. A sejtosztódás során gyakran előfordul, hogy egy gén hibásan másolódik le. Ha egy fontos génben keletkezik hiba az élőlény elpusztulhat, mert alapvető anyagcsere vagy testfelépítési funkció esik ki. Ritka esetben a gén megváltozása egy, az

adott környezetben hatékonyabban működő gént eredményez, ez lassan hajthatja előre az evolúciót. De létezik egy másik típusú hiba, amikor is egy DNS szakasz és a rajta lévő gén vagy gének, illetve szabályozó területek egymás után többször íródnak bele a genomba.

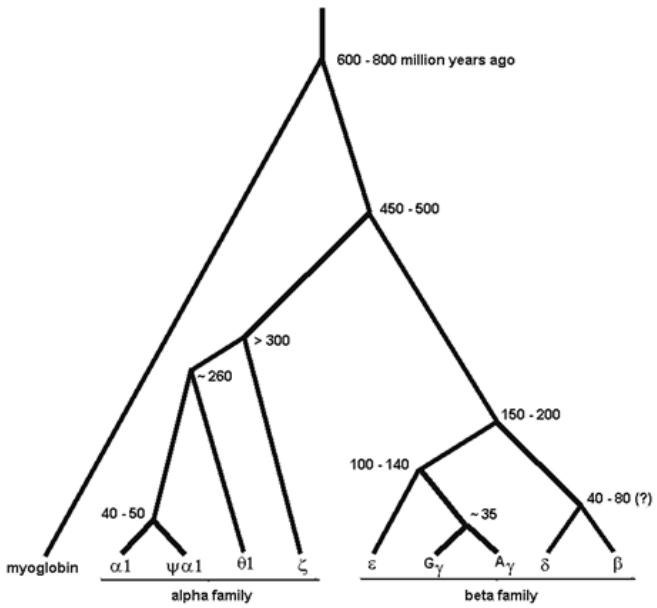




Mint amikor egy fáradt kódexmásoló elfelejt lapozni és ugyanazt a szöveget kétszer másolja át. Ennek hatására új lehetőségek nyílnak meg az élőlény számára. Amíg egy génből egyetlen példány van nagyon kell „vigyázni rá”, hiszen károsodásakor vagy funkciójának megváltozás veszélyes lehet. De ha a génből több van akkor a gén egyik példánya továbbra is változatlan marad, a többin viszont szabadon kísérletezhet az evolúció. Új funkciókat, új szabályozásokat találhat ki egy gén számára, idővel a gén megváltozik, mást csinál. Ha egy megsokszorozódott DNS szakasz nem egy funkcióért, hanem más gének szabályozásáért felelős elemeket tartalmaz az élőlényben, akor új sejttípusok, vagy testtájak alakulhatnak ki.



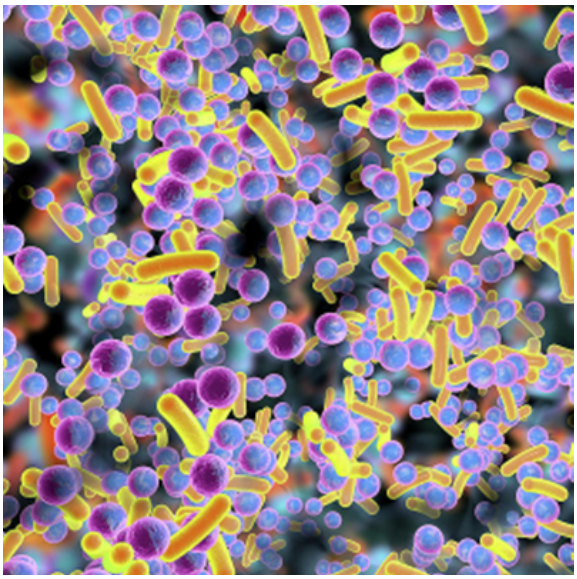
Így alakultak ki például az eltérő molekulákat érzékelő szaglóreceptor molekulák, a vérben oxigént szállító hemoglobin molekula magzati és felnőtt változatai, a különböző típusú ideg-, izom-, stb-. sejtek, valamint az ízeltlábúak ízei, amelyik egyikén láb, a másikán csáp nő (a rovarokén 3 pár láb, a pókokén 4 pár a rákokén meg 5 pár). De, mint majd látjuk, az agy evolúciója során is alakultak kis hasonló megkettőződés folytán eltérő feladatokat megoldó agyterületek (a mozgás vagy tárgy érzékelésért felelős látókérgi területek, vagy a külvilágot eltérő aspektusból megértő bal és jobb agyfélteke).



Az oxigénkötő globin fehérjecsalád génjeinek leszármazása. Ide tartoik a bálnák izmaiban oxigént raktározó mioglobin, illetve az eltérő magzati és felnőtt vérben található eltérő tulajdonságú hemoglobinok.

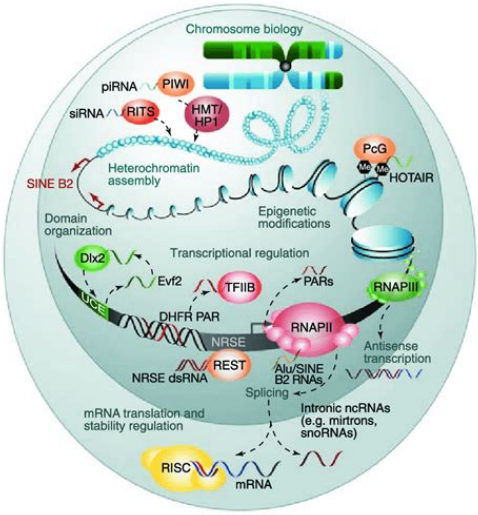
A biofilmek ragadós trutyijától a bukfencező hidráig

A génduplikációt megelőző bejegyzésben a biofilmekig jutottunk el.
De mi az a biofilm? Nem David Attenborough műsora, hanem egy vagy több fajta egysejtű élőlény által kialakított szívós bevonat. A biofilmek jelen vannak mindenhol, ahol az ember nem takarít rendesen, a fogunkon a lepedék, majd az ebből kialakuló fogkő biofilm, a zöldes-fekete trutyi a nedvesedő házfalon biofilm, a mosdókagyló falára tapadt szürke, zsíros réteg biofilm, de az érfalakon lerakodó, a rettentő koleszterin által okozott meszesedés is az.



Arra, hogy a biofilmek ravasz dolgok az orvosok és mikrobiológusok kezdtek rájönni amikor azt találták, hogy a Petri csészében szabadon úszkáló baktériumokra remekül ható antibiotikumok a betegekben nem olyan jól működnek, mint kellene. Kiderült, hogy a baktériumok koránt sem egyedül kószáló, önfejű lények, hanem ravaszan csoportosulnak, telepeket hoznak létre, melyek felszínén más tulajdonságokkal rendelkező egyedek találhatók, mint a belsejében. A kívül található sejtek erősen kapcsolódnak egymáshoz és egy nyálkás ragadós bevonatot választanak ki, melybe beleragadnak a károsító dolgok, például az antibiotikumok vagy az immunrendszer rendőrei a fehérvérsejtek, de átszűrődnek rajta a tápanyagok, amiket a csomó belsejében található sejtek testük építésére, osztódásra használnak. A felszíni sejtek tehát nem szaporodnak, feláldozzák magukat azért, hogy a többi (közös anyasejtből származó, rokon) sejt hatékonyan szaporodni tudjon.

No de mi köze mindennek az agyhoz? A valódi sejtmagvas élőlények, jóval bonyolultabb genetikai szabályozási lehetőséggel rendelkeznek, mint a baktériumok, bár ahol most tartunk, 650 millió éve a szivacsoknál, ez egyelőre még alig látszik. A szivacs egy egyszerű szerkezet. Van neki felszíne, amit kicsit szívósabb sejtek alkotnak, és van neki egy egyszerű, vagy elágazó üregeket tartalmazó űrbele, amit csillós-ostoros, táplálékfelvételre alkalmas



sejtek alkotnak. A két sejtréteg között egy a sejtek által kiválasztott váz (matrix) található, mely merevíti a szivacs testét (a szivacs fajától függően ennek anyaga lehet szilikon, mészkő vagy kollagén). Itt találhatók azok a sejtek is, akik majd a szaporodásban részt vesznek. A szivacs sejtjei még annyira laza kapcsolatban vannak, hogy azt is túlélik, ha a szivacsot ledarálják, azaz sejtjeire szedik szét. Ha ezt a sejtpépet nyugalomban hagyják viszonylag rövid idő alatt a sejtek kiválogatják magukat és egy új, megfelelő szerkezetbe rendeződő szivacs áll össze. A sejtek felszínén található molekulák segítenek abban, hogy melyik sejt melyikkel és milyen elrendezésben tapadjon össze. Ha két különböző szivacsfajt darálunk össze akkor a két faj sejtjei különválnak egymástól és kialakítják saját szerkezetüket. Ez a kísérlet azt bizonyítja, hogy az egyes sejtek fajukra jellemző felszíni, úgynevezett sejt adhéziós molekulákat fejeznek ki, amiknek segítségével a megfelelő sejtek megfelelő helyen tapadnak össze. Ezekből a molekulákból fejlődnek majd ki a szövetek kialakításáért felelős rendszerek a magasabb rendű állatokban. Az evolúciós fán egyre feljebb haladva a megjelenő gének igen jelentős hányada az immunrendszer és az idegrendszer sejtjeinek felszínén megjelenő összekapcsolódást és sejtazonosságot kifejező, adhéziós molekula, illetve a sejtek kölcsönhatásában résztvevő érzékelő, receptor molekula (ezek egy része mindkét feladatot ellátja).



A szivacs nem egy zseni, csak ül, szűrögeti a vizet, és nagyon rosszul érzi magát, ha egy másik szivacs vagy egy kő elzárja a külvilágtól. Nem tud odébb menni, mert egyrészt nincs mivel, másrészt nem érzi merre is lehetne. Ez az ostoba üldögélés folyt közel 50 millió évig, mikor is megjelentek a fésűsmedúzák, majd újabb 10 millió év múlva a csalánozók (590 millió éve, ide tartoznak a hidrák, korallok és medúzák). Ezek az állatok „találták fel” az idegrendszert és a mozgást (a fésűsmedúzák testfelszíni csillósorokkal eveznek előre, a

csalánozókat izmaik mozgatják). Ehhez az kellett, hogy szivacsősök sorában kialakuljanak véletlenszerűen a felszínen lévő (kültakaró, hám) sejtekben olyan fehérjék, amelyek a fényt vagy a tápanyag ízét érzékelték. A szivacs mélyén, pedig kialakultak olyan sejtek, amelyek összehúzódásra lettek képesek (izomsejtek). Ahhoz, hogy az állat hatékonyan mutasson valamiféle reakciót még annak is ki kellett alakulnia, hogy az érzék és mozgató sejtek egymással kommunikálni tudjanak. Az evolúciós mechanizmust elvető kreacionisták kedvenc érve az, hogy „De hát az a sok bonyolult dolog nem alakulhatott ki csak úgy, kicsi a valószínűsége”! Hát nem is egyszerre alakult ki, hiszen, mint az evolúcióról szóló bejegyzésben írtuk, az evolúció vak, nincs célja és véletlenszerűen működik. Egyetlen dolog számít, hogy a változás eredményeképpen az egyednek több utódja lesz-e, mint másnak. Az 50 millió év buta üldögélésbe bőven belefért, hogy mondjuk csak az izomsejt alakuljon ki, vagy csak az érzéksejt. Mindkettő előny már önmagában is. Ha a szivacs izmaival tudja belső üregét tágítani-szűkíteni, függetlenül attól mi van a környezetében, máris hatékonyabban szűri a vizet, mint ha csak a csillóival-ostoraival hajtaná, több táplálékot szűr ki és több utódja lesz. Ha csak érzi a felszíni sejtjeivel a környezet tápanyagtartalmát és erre megfelelő géneket kapcsol be, az is javítja a túlélését. Ez a két véletlen valószínűleg sokszor kialakult, de mivel külön-külön kevésbé hasznosak, mint együtt, a továbblépéshez az kellett, hogy valamelyik tulajdonság után a másik is kialakuljon egy egyedben. Utána még a harmadik nagy lépésnek - az érzéksejtek összekapcsolódásának a mozgató sejtekkel – is be kellett véletlenül következnie, hogy kialakuljon az első - érzékelő és mozgás válaszokat mutató, a legegyszerűbb idegsejtekkel rendelkező - ős-csalánozó.



Hihetetlen előnye volt a környezetében üldögélő szivacsokkal szemben, hiszen odébb tudott menni, ha valami elválasztotta a táplálékforrástól, sőt idővel meg is tudta keresni a táplálékdús helyeket. Arról ne is beszéljünk, hogy hamarosan megtalálta és megette a nála kisebb és menekülésre képtelen élőlényeket. Megjelentek az első ragadozók és beindult az evolúciót gyorsabb fokozatba kapcsoló fegyverkezési hajsza. Ne felejtsük, az élet megjelenésétől a sejtmagvasokig 2 milliárd év telt el! Innen már „csak” 1 milliárd évet kellett várni az első soksejtűre. A szivacsokig 150 millió év alatt jutott el a törzsfejlődés. A csalánozókra már csak 50 millió évet kellett várni, az összetett testű gerincesek pedig újabb 40 millió év múlva már ki is alakultak. Azaz az idegsejtek megjelenése után kialakult összetettebb életformák az élet evolúciótörténetének utolsó 1/7-ed részében robbantak be az állandó küzdelembe.

Föld kialakulása	Óceánok	Élet talán	Élet biztosan	Sejtmagvasok	Első többsejtűek	Szivacsok	Bordásmedúzák, Csalánozók	Gerincesek elválása	
4.54	4.50	4.41	3.465	2.1-1.7	0.800	0.650	0.600-0.590	0.560	

Ünnepeljük a Magyar Tudományt!

November harmadika a 197. évfordulója annak, hogy Széchenyi István felajánlotta birtokai egy éves jövedelmét egy "Tudós Társaság" megalapítására. Az MTA erről minden évben 1 hónapos Magyar Tudomány Ünnepe programsorozattal emlékezik meg, melyben a KOKI is részt vesz agykutatásról szóló előadásokkal.

Mind az MTA, mind a KOKI előadásai online is követhetők, illetve utólag is megnézhetők a megfelelő YouTube csatornákon.

Az MTA eseményeit itt követhetitek.

A KOKIs program és az online közvetítés linkje itt található.

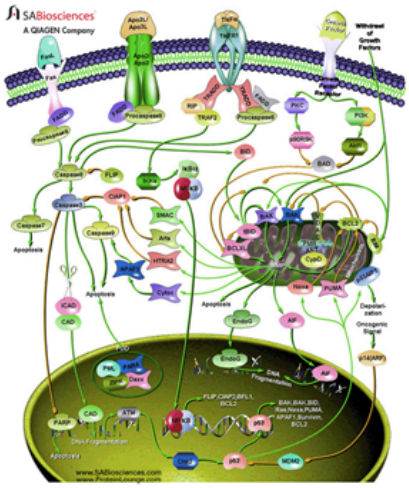
A KOKI korábbi előadásai megtalálhatók az intézet YouTube csatornáján .

Köpönyegből messzelátó, az idegsejt és a környezetre adott válasz feltalálása

Most, hogy átvettük azt, hogyan, miért és milyen mechanizmusokat felhasználva zajlott le az idegrendszer kialakulása, itt az ideje, hogy a lényegre térjek. Milyen lépésekben alakult az állatot védő hámsejt ingerület felvevő és szállító idegsejtté.

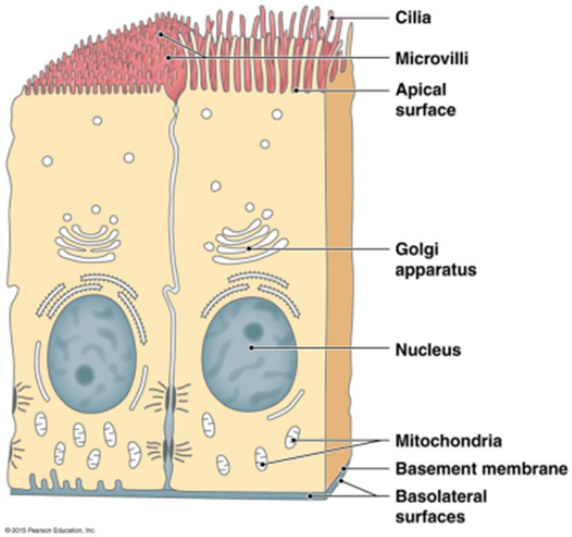
Először is a vízben élő állatok hámsejtjei nem csak védik az állatot a környezetétől, hanem valamilyen szinten a táplálék megtalálásában, oldott anyagok felvételében is szerepet játszanak (az elszarusodó, páncél-szerű hám a vízi ragadozók, illetve a szárazföld kihívásai ellen véd majd jóval később). Már a legegyszerűbb egysejtűek a prokarióták, (Eubactériumok és Archebaktériumok) valamint az egysejtű eukarióták (Protisták, Növények, Gombák és Állatok) sejtjei is érzékelik a külvilágot és reagálnak annak változásaira. Ingerek hatására gének kapcsolódnak ki vagy be, illetve a sejtet mozgató ostorok vagy csillók mozgása megváltozik. A külvilág jeleinek felfogására számos fehérjecsoport fejlődött ki, melyek a sejt felszínén ülnek és azáltal, hogy bizonyos molekulákat megkötnek érzékenyek ezek jelenlétére, mennyiségére. De miután felfogták a jeleket, az információt valahogy tovább is kell juttatni a sejt többi része felé, hogy arra valamiféle válasz következzen be.

Erre alapvetően 2 módszert használnak a sejtek: vagy valamilyen apró molekulát szabadítanak fel a sejt belseje felé (másodlagos hírvivők: ciklikus AMP, G-fehérjék, inositol-trifoszfát, stb) vagy kinyitnak egy apró csatornát, ami igen válogatósan pozitív vagy negatív töltésű ionokat ereszt be a sejtbe vagy ki a sejtből. Itt dolgozhat a sejt a nagyon alacsony koncentrációban jelenlevő Ca2+ ionokkal (ők másodlagos hírvivőként szolgálnak) vagy a jelentősebb mennyiségben jelen levő Na+, K+ és Cl- ionokkal. A nagy mennyiségben átáramló ionok elektromos jeleket hoznak létre egy sejt felszínén. A genetikai és anyagcsere folyamatokat inkább a lassú hatású másodlagos hírvivők útján szabályozza egy sejt, a gyors folyamatokat, mint a mozgást, pedig inkább a sejten kialakuló, gyorsan terjedő elektromos jelek szabályozzák.



A sejtfelszíni metabotróp receptorok és a másodlagos hírvivők rendszere. Az egymással keresztbe és kölcsönható másodlagos hívivő rendszerek sejtekre jellemzően kifejezett fehérjék működését befolyásolják.

Egy hámsejtnek van egy külvilág felé néző része, melyet csúcsi, apikális felszínnek neveznek és van egy az állat belseje felé néző része, melyet alapi, bazális felszínnek neveznek. Ezeken a felszíneken eltérő szerepeket betöltő fehérjemolekulák találhatók. Értelemszerűen az apikális felszínen, mely a külvilág fele néz találhatók a különböző molekulákat érzékelő fehérjék a receptorok, illetve a különböző molekulák, ionok felvételére alkalmas csatornafehérjék. A külső felszínen felvett anyagokat a sejtek a test felé néző felszínükön pedig le tudják adni. Vagy az alapon



Egy hámsejt olyan szakosodott sejt, mely az élőlény belsejét választja el a környezettől. A környezet felé mutató felszínén (apikális, csúcsi) és a szervezet felé néző felszínén (bazális, alapi) eltérő típusú fehérjéket fejez ki, hiszen ezeknek eltérő feladatokat kell megoldaniuk. Különbségek figyelhetők még meg az eltérő sejthártya részekhez kapcsolódó sejtváz (citoszkeleton) felépítésében is. Ezeket a polarizálódásokat az idegsejtek is megőrizték. Dendritfájuk a csúcsi, axonfájuk pedig az alapi hámsejthártya tulajdonságait örökölte.

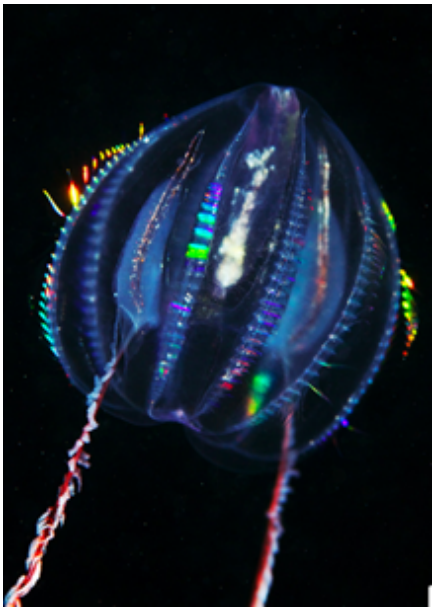
található sejthártyában elhelyezkedett csatorna és pumpa fehérjék segítségével, vagy azáltal, hogy a sejten belül kicsi sejthártya hólyagokba (vezikulák) csomagolják az anyagokat, majd a kis hólyagok az alapi sejthártyába olvadva tartalmukat a test belsejébe ürítik a sejtek közötti térbe. Ezt a lépést jól jegyezze meg mindenki, mert fontos lesz az idegsejtek jelátvitelében!
A történet másik szereplői, az izomsejtek a test belsejében találhatók és egy dologra rendezkedtek be, hogy a bennük kötegekbe rendezett izomfehérjék átrendeződésének hatására összehúzódjanak. Az összehúzódás akkor következik be, amikor a sejtbe Ca2+ ionok áramlanak be. Ez két hatásra történhet meg. Egyrészt, a sejt felszínén található, bizonyos anyagokra érzékeny receptorok, ha a megfelelő anyagot érzékelik akkor Ca2+ ionokat engednek a sejtbe, másrészt, ha a sejthártyán kialakult feszültségkülönbséget más ionok áramlása hirtelen megváltoztatja (áram folyik a sejthártyán keresztül) szintén Ca2+ lép be a sejtbe. Az izomsejtek tehát képesek arra, hogy a környezetüket érzékelve megfelelő hatásra összehúzódjanak. Ez a folyamat kezdetben lassú volt, mivel a hámsejtek és az izomsejtek nem feltétlenül helyezkedtek el egymás közelében. Ott volt például a szivacsok esetében, vagy a medúzáknál felelhető kocsonyás váz, melyen keresztül csak lassan szivároghattak az izomsejtek felé az ingert szállító anyagok.

Ahhoz, hogy kialakuljon az első reflexív, amiben egy sejt a külvilágot érzékelve mozgásba hoz egy izomsejtet már „csak” az kellett, hogy a hámsejtek átalakuljanak olyan hosszan elnyújt sejtekké melyek ingerület felvevő vége (apikális felszín) megmarad a felszínen, másik vége (az alapi, bazális) pedig hosszan megnyúlik, egészen a test belsejébe az izomsejtekig. Ahol megközelítve őket és a jelátvitelben felhasznált anyagokat azok felszínére szabadítja fel, hogy aztán az izomsejtek azok azt észlelve összehúzódjanak. Így a percekig tartó lassú molekula diffúzió helyett a másodperc töredéke alatt jutott el az ingerületátvivő anyag az evolúció alatt lassan idegsejtté alakuló hámsejttől az izomsejtig.

Aki résen van, az most megkérdezi: Na jó, de a megnyúlt idegsejt egyik végéről hogyan került gyorsan az információ a másikra? Mert ehhez a diffúzió a sejten belül éppen úgy lassú, mint a sejtek között. Emlékezzünk arra, hogy már a hámsejtek is ionáramok hatására kialakuló feszültségváltozásokat használnak arra, hogy gyorsan vigyenek át jeleket. A molekulák lassú diffúziójával szemben az elektromos tér nagyon gyorsan épül fel egy sejt felszínén és viszonylag hatékonyan is terjed. Azt történt tehát, hogy a megnyúlt hámsejtből alakuló idegsejt amikor az érzékeny végén „szagot fogott”, a felszínén Na^+ és K^+ ionok (illetve kevés Ca^{2+}) kezdtek gyorsan átáramlani, melynek hatására megváltozott, és a hosszú nyúlványon végig terjedt a külső és belső felszíne közötti feszültségkülönbség. Az izomsejthez tapadt végén, pedig ez a változás felszabadította a kicsi hólyagokba csomagolt ingerületátvivő anyagot, mely ráömlött az izomsejtre. Az izomsejt ezt az anyagot érzékelte,

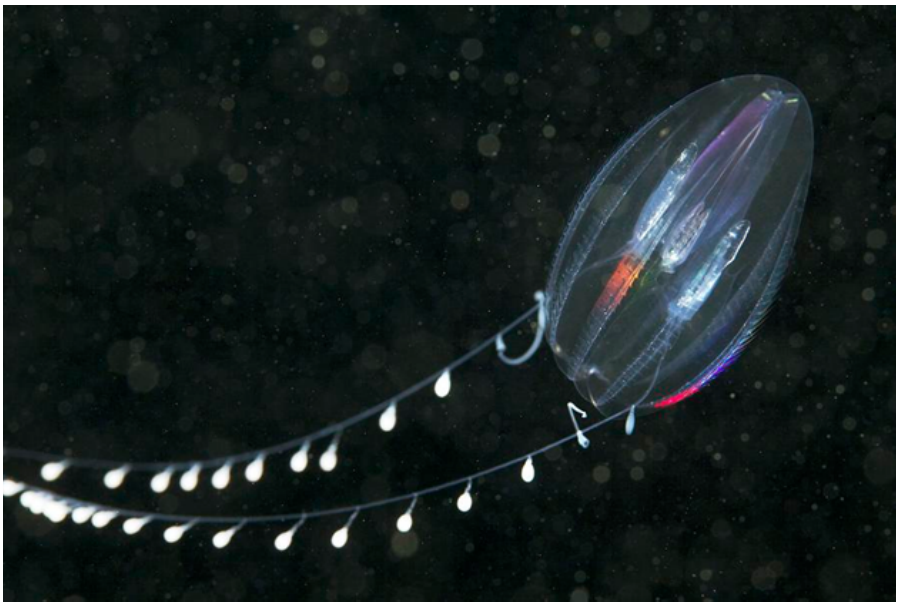
Ca^{2+}-ot eresztett magába, mely izomösszehúzódást váltott ki. Kialakult az első szinapszis! Míg az első csalánozókban ebből csak egy tucat lehetett az ember agyában 10^{15} (kvadrillió) szinapszis található.
Az idegsejtekről az izomsejtekre a jelet átvivő anyag az acetil-kolin (az angol rövidítést használjuk ezután: ACh). Ez a molekula megint emlékeztet minket arra, hogy az evolúció a lomtárban talált, régi alkatrészeket használja új célokra és/vagy hatékonyabban. Az ACh-t már a biológia „ókori görögjei" a baktériumok is használták jelátvitelre, majd a növényi és állati szövetekben is jelátvitelre használt molekula vált belőle. Nem meglepő, tehát hogy az első idegrendszeri kapcsolatokban jelen van. Mindössze itt már nem a szövetek közötti térbe szabadul fel, hogy lassan szétterjedve a környező sejtekre hasson, hanem egy jól célzott kapcsolatban, a szinapszisban, gyorsan fejti ki hatását.

Az első idegsejtek érzékelő vége érzékelhetett mozgást, tápanyagot, hőmérsékletet vagy fényt. Az utóbbiakból alakultak ki a szemek. A legegyszerűbb idegrendszerrel rendelkező állatok a szépséges fésűs medúzák. Ezek testének négy oldalán 4 csillósor fut végig, amelyek az állatot mozgatják. Ahol a 4 csillósor találkozik az állat kupolájának tetején, található egy érzékszerv, egy kis harang, amelyben apró kvarcszemcsék ülnek 4 nyomásérzékelő idegsejt csoport tetején. Amikor az állatot a víz áramlása elferdíti akkor az alulra került idegsejtekre guruló kvarcszemcsék erősebben ingerlik azokat. Az idegsejtek jeleket küldenek az azon az oldalon elhelyezkedő csillósorhoz, mely gyorsabb evezésbe kezd és újra függőleges helyzetbe hozza a fésűsmedúzát. Hogy mire képes már egy ennyire egyszerű rendszer, azt a fényt kerülő és követő házi készítésű robotokat bemutató YouTube videó szemlélteti.



Bordásmedúza. Csillósorai hajtják előre, abba az irányba amit a 'feje' tetején található egyszerú egyensúlyszerv kijelöl neki.

Így lett tehát a köpönyegből messzelátó. Hogy mi történt ezután azt a következő, kevésbé mesés és valószínűleg keményebb diónak bizonyuló #agyséta bejegyzések fogják bemutatni.

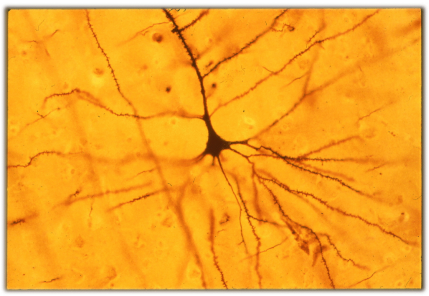


Egy másik bordásmedúza. Gyönyörűek, nem elég belőlük.

Ki-kivel van? Az agyi kapcsolatok felderítésének módszerei I.

Az anatómusok arzenáljának egy eddig nem említett fontos elemei a különböző kapcsolat és pályakövető eljárások. Ugye, mint korábban vázoltuk egy rendszer megértésében az elemek lajstromozása után a következő lépés az az, hogy melyik elem melyikkel van összekötve. A kapcsolatok lehetnek helyi kapcsolatok különböző sejtek között, illetve távoli kapcsolatok agyterületek között.
Az egy adott területen található idegsejtek helyi kapcsolatainak kvalitatív (leíró jellegű, milyen típusok léteznek) és kvantitatív (megszámoló, melyikből mennyi van) felderítésére más módszereket használnak, mint az agyterületeket összekötő pályák, vetítések vizsgálatára.

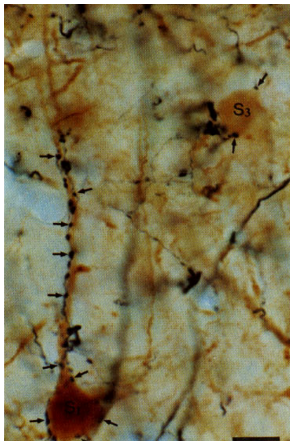
A sejtek közötti kapcsolatok felderítése



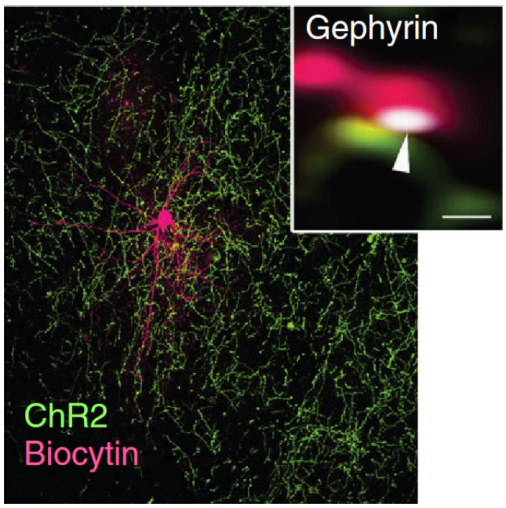
A legkorábbi módszer, ami alkalmas volt idegsejtek finom nyúlványrendszerének megjelenítésére és ezért a sejtek közötti kapcsolatok felismerésére és leírására, a Golgi festés volt. Jelentős szerepet játszott a XIX. század végén a neuronális – retikuláris vitában, azaz abban, hogy az idegsejtet egyedi, egymástól elválasztott idegsejtek alkotják vagy pedig a sejtek egy folyamatos hálózatot alkotnak. A festést Camillo Golgi olasz anatómus dolgozta ki és a retikuláris elmélet mellett érvelt vele. De végül ugyanezt a festést használva Santiago Ramon y Cajal spanyol anatómus sikeresen érvelt a neuronális elmélet mellett azzal, hogy megmutatta az érintkező nyúlványok között rések, szinapszisok találhatók. Szentágothai János, ki a napokban lett volna 110 éves, a Golgi festés használatával írta le az agykéreg és a kisagy szerkezetét.

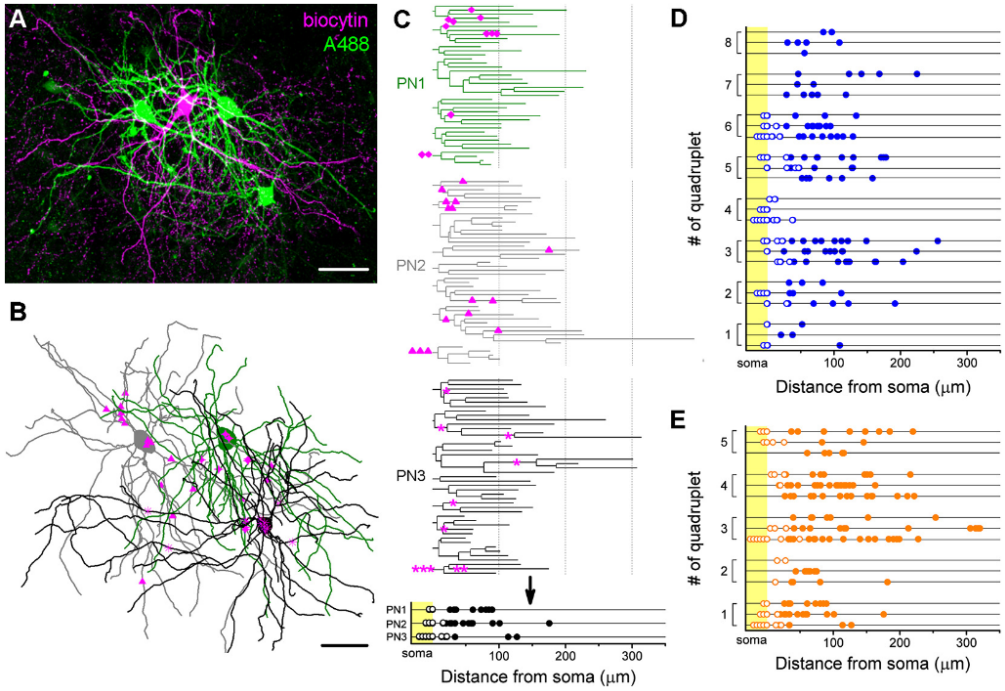
Ez a festés bár gyönyörű, de sajnos teljesen véletlenszerűen jelöli a sejteket és így, ha az összes sejttípus lehetséges kapcsolatrendszerét kívánnánk leírni sokat kellene várnunk.

Amikor megjelent az immunfestés (lásd) és annak lehetősége, hogy egyes sejtcsoportokat és nyúlványrendszerüket célzottan megjelenítsük a kapcsolatok felderítése magasabb fokozatba kapcsolt. Kettős immunfestéssel az egyik sejttípust barnára, a másikat pedig feketére festve felderíthető és számszerűsíthető a sejtek kapcsolatrendszere: mely sejtek mely másik sejtnek melyik részén és hány kapcsolatot alkotva végződnek. A kétfajta immunfestés elektron mikroszkópban is elkülöníthető és a szinapszisok jelenlétét ezen a szinten lehet bizonyítani.



De az elmúlt évtizedben kidogozott transzgénikus és mikroszkópos technikák ezt a módszert is nyugdíjazták. A Nobel díjjal jutalmazott zöld fluoreszcens fehérje és népes családja lehetővé teszi, hogy párhuzamosan infravörös/vörös/sárga/zöld/kék és ibolya színben jelentessünk meg a sejteket és nyúlványrendszerüket, azáltal, hogy az egyes sejttípusokban más színben fluoreszkáló fehérjéket fejeztetjük ki (erről bővebben, később). Ráadásul a kapcsolatok bizonyításához manapság már elektronmikroszkópra sincs szükség. A fluoreszcens mikroszkópok továbbfejlesztett változata a konfokális mikroszkóp (hamarosan erről is írunk) pont addig tolta a látható fény által alkotott kép felbontását, hogy már egy ilyen fénymikroszkóppal is kimutathatunk két sejt között szinapszist, sőt képfeldolgozással még félautomatikusan meg is számolhatjuk hány szinaptikus bemenet érkezik mondjuk egy gátlósejt-típustól egyetlen serkentő sejtre. Itt a biztonság kedvéért egy plusz trükköt kell használni. Az egy dolog, hogy látom, hogy egy zölddel jelölt axonterminális nekifekszik egy pirossal jelölt dendritnek, de óvatos duhajként (merthogy a kutatók azok) meg kell győződjek arról, hogy nem csak egymás mellett van a két elem, hanem hogy ott valóban szinapszis is van. Számtalan olyan fehérje létezik, amely csak a szinapszisokban található: átvivőanyag receptorok receptorok, szinaptikus hólyag fehérjék, sejtfelszíni kapcsoló molekulák, stb. Ráadásul, ezek a fehérjék mások a serkentő és a gátlósejtekben! Ha a feltételezett kapcsolatot alkotó axont és dendritet jelölő eltérő színű fluoreszcens festékek mellett még egy másik színnel a szinapszisban található fehérjét is megjelölöm egy harmadik színnel (leggyakrabban fluoreszcens immunfestéssel), akkor bizonyíthatom a két elem között a szinapszis (aktív kapcsolat) jelenlétét, sőt még azt is hogy az serkentő vagy gátló kapcsolat-e. Ha mondjuk zöld axon és a piros dendrit között mint a szendvicsben a sonka, ott van a kékkel jelölt GABA receptor is, akkor egy gátló bemenetről van szó, ha nincs ott akkor csak véletlen túl közel futott a két nyúlvány, de kapcsolatot nem létesítettek. Ha egy képfeldolgozó algoritmussal megnézem, hogy hány helyen található kék pixel piros és zöld között, akkor még automatikusan meg is számolhatom hány ilyen kapcsolatom van. Nem csoda tehát hogy az agyi kapcsolatrendszer, a konnektóm mehatározása rohamléptekben halad.



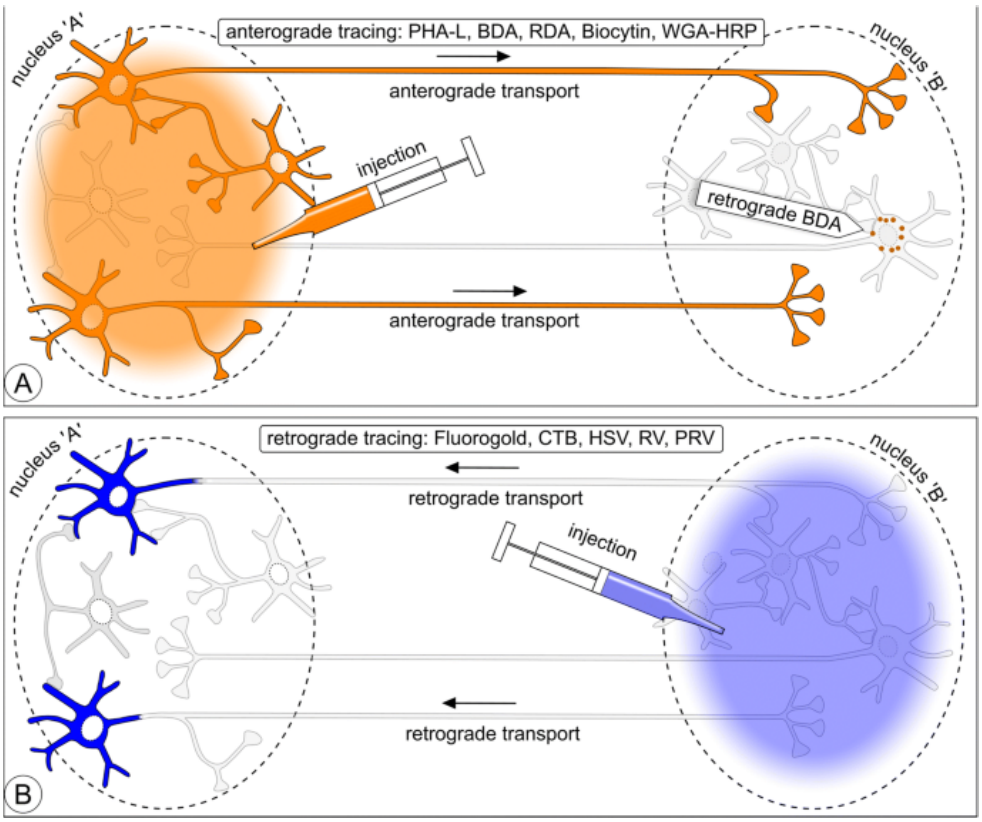


Az agyterületek közötti kapcsolatok felderítése

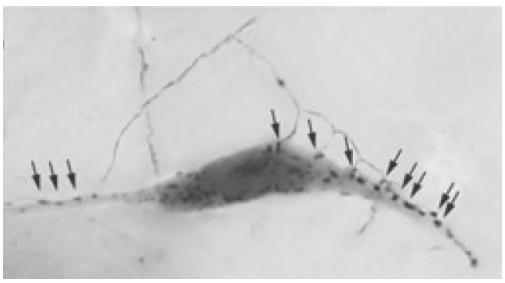
Annak megállapítására, hogy mely agyterületek vannak összekötve egymással részben eltérő módszereket kell használni mint a helyi kapcsolatok meghatározásához. Itt ugye azt kell felderíteni, hogy mely agyterületről indulnak axonok, merre futnak és hol végződnek. Egy pálya vajon csak egy célterületre vetít vagy elágazik és több helyre is?

Az axonok lefutását két alapvető módon lehet követni: 1) ha az axont elvágjuk akkor a sejttesttől távolabbi része elpusztul, majd lebomlik (degenerálódik) és ezt megfelelő festéssel ki lehet mutatni. 2) az axonokban kétirányú anygaszállítás (transzport) zajlik és a különböző jelölőanyagokat előre vagy visszafelé szállítják. Vannak anyagok, amelyek a sejttestből az axonterminálisok felé áramlanak (anterográd transzport, ezek az axon felépítéséhez és működéséhez szükségesek anyagok, leggyakrabban fehérjék) és vannak anyagok amik az axonvégződések felől a sejttest felé áramlanak (retrográd transzport). Megfelelő anyagok sejttestbe, vagy az axon végződésének területére juttatva a pálya lefutása, illetve a pályát indító idegsejtcsoportok felderíthetők.

Axondegenerációt pályafelderítésre először August Volney Wallner, angol élettanász használt. Jóval később Szentágothai János és tanítványai (Halász, Fleró és Mess) is ennek segítségével írták le a hormonrendszer szabályozásában alapvető hipothalamusz-hipofízis rendszer szerkezetét és működését.



Finomabb felbontás és többszörös pályakövetés vált lehetővé amikor több olyan anyagot találtak, melyeket az idegsejtek csak a sejttestből az axon felé (anterográd) vagy az axonvégtalpak felől a sejttest felé (retrográd) szállítanak. Ha például egy babból kivont lektint, a PHAL-t juttatjuk be az idegsejtek közé akkor azok felveszik azt és a sejt teljes nyúlványrendszerét kitöltik. A PHAL-t azután immunfestéssel megjeleníthetjük és megnézhetjük mely agyterületekre jutott el. Ha a célterületen található idegsejteket egy másik színnel megjelöljük, akkor még azt is megállapíthatjuk, hogy a pálya mely sejttípusokon végződik. Ha arra vagyunk kíváncsiak, egy terület honnan kap jeleket, akkor más anyagokat: torma egyik enzimét (HRP) vagy wheat-germ-agglutinin-t (WGA, búzacsírából kivont és a vértesteket összecsapó hatású anyag) kell a sejtek közé juttatni. Ezt az ide futó axonok felveszik és visszaszállítják anyasejtjükhöz, ahol megfelelő festéssel ki lehet mutatni ezen felhalmozódó anyagokat, sőt kettős festéssel azt is azonosíthatjuk, hogy ez a pálya milyen sejttípusból eredt.



Immunfestett idegsejt, melyen egy másik agyterületről érkező axonok végződnek. A sejtben található fekete szemcsék azt jelzik hogy ugyanaz a sejt vetítő axonokat is küld arra a területre ahonnan a bemenetet kapja. A kapcsolat tehát köcsönös a két agyterület között, ráadással egy sejttípus vesz benne részt.

Közbevetés: **A lektinek**

Épp az imént két olyan növényi anyagot is felsoroltunk (PHAL és WGA) ami szeret hozzákötődni az idegsejtek felszínéhez. Mind a kettő a lektinek családjába tartozik. A lektinek a növények védekező rendszerének tagjai. Egyik növény sem kedveli, ha megeszik. Mivel elfutni nem tud ezért mérgeket termel, hogy a támadója rosszul érezze magát miután evett a növényből. Vannak gyorsan ható mérgek, mint például a krumplifélék atropinja, a mákfélék opiátjai vagy a gombák (ugyan ők nem növények, de ők sem tudnak elfutni) muszkarinja. De van a növényi mérgeknek egy gyenge, gyorsan ható családja a lektinek, melyek a növényevők bélfalához, idegsejtjeihez és immunrendszerük fehérvérsejtjeihez tapadva okoznak zavarokat. A manapság sokat emlegetett gluténnek is ilyen tulajdonságai vannak. De ide tartoznak a csírázó gabonafélékben található búzacsíra agglutininek (WGA) és az összes hüvelyesben, kisebb nagyobb mértékben megtalálható egyéb lektinek (például a PHAL vagy VVA). Amikor ezeket megesszük, belünk sejtfalához kötődnek és az érzékenyebb emberekben bélgyulladásokat, autoimmun betegségeket és egyes eredmények szerint még neurodegeneratív betegségeket (Alzheimer és Parkinson kór) is kiválthatnak.

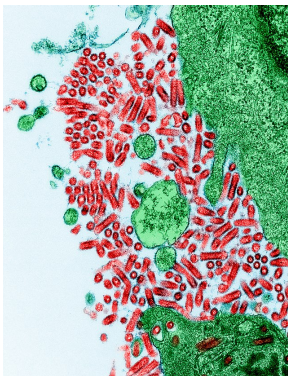
Erre biztos sokan felhördülnek: No de hát, ha a lektinek, pl a glutén, meg a hüvelyesek alkotói gyenge mérgek, akkor miért esszük meg őket? Az európai kultúra gyökere a gabona, nem?
A helyzet az, hogy a hagyományos táplálkozásban a kenyeret kovásszal, több napos kelesztéssel készítették. A kovász egy összetett mikrobiológiai életközösség és a benne található élesztőgombák és tejsav baktériumok lebontják a glutént, eltüntetik a lektint. A hüvelyesekben található lektinek főzés során elbomlanak. Kivéve a szójabab lektinjeit… Csak az európai ember eszi meg a szójababot teljes lektintartalmával együtt az ételeihez adott szójaliszt formájában (ami a világháború alatti fehérjehiány pótlására használt a hadigazdaság). Ázsiában, ahol a szója alap élelmiszer, azt mindig erjesztett (lektinmentes) formájában fogyasztják (szójaszószként, natto-ként, tofu-ként, tempeh-ként vagy csíráztatás után csíraként), mert tudják, hogy a kezeletlen szójabab gyengén mérgező. Nem csoda, hogy fogyasztói társadalmunkban, ahol a kenyeret szódabikarbonával (még csak nem is élesztővel) készítik mindenki gluténallergiás, hiszen a kenyérkészítés kulcslépése, a glutén lebontása kimarad.

Ezzel még nincs vége a pályakövetési eljárásoknak. A legfirnyákosabb dolgok még hátra vannak. Várjátok a következő bejegyzést! Abban lesz Drakula is (november 18.án)!!

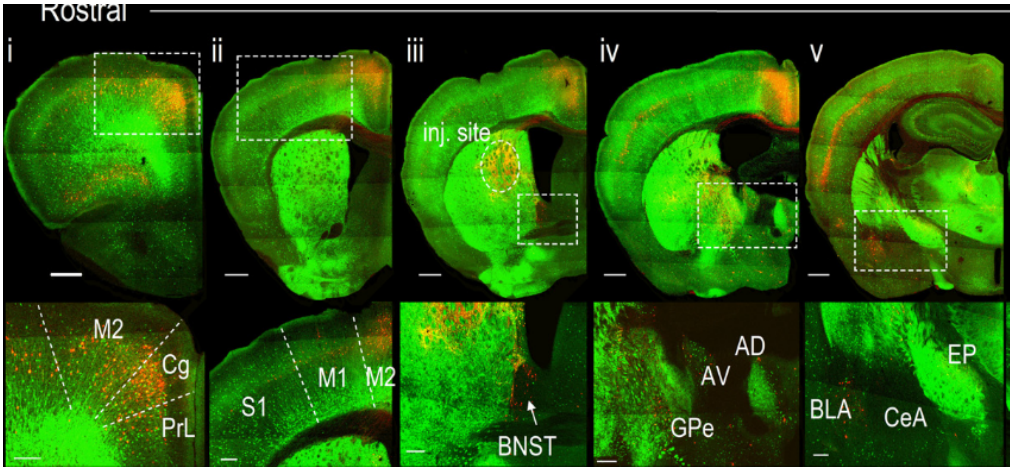
Ki-kivel van? Az agyi kapcsolatok felderítésének módszerei II.

Van ám a pályajelölésnek egy harmadik módja is: a transzneuronális jelölés, azaz amikor a jelölés nem áll meg egy idegsejtnél, hanem annak célsejtjeit is megjelöli a szinapszisokon keresztül hatolva. Ezzel a módszerrel egész kapcsolat láncolatokat lehet feltérképezni. Igazából már a Waller féle axonelvágásos módszer is tudott így működni. Ugyanis, ha egy idegsejt elveszti bemeneteinek nagy részét akkor elpusztul és kisvártatva azok az idegsejtek is elpusztulnak, akiknek első sejtünk küldte volna az ingerületet (ha nem kaptak máshonnan számottevő bemenetet). Tehát ha van egy pályánk, ami meghatározó bemenete egy rendszernek akkor így az egész rendszer felépítése követhető, ha egyre későbbi időpontokban megnézzük hol tart a pusztulás az agyban.

A másik idegsejteken végig-ugráló jelölőanyag a veszettség vírusa. A veszettség egy lassan, de könyörtelenül előretörő betegség. Amikor egy rókát egy másik veszett róka megharap, akkor a sebben végződő idegrostokon keresztül bejut a vírus az érző idegsejtekbe. Itt megindul a vírus szaporodása, majd amikor a sejt elpusztul a kiszabaduló vírusrészescskéket felveszik az adott agyi területre vetítő axonok, visszaszállítják a vírust



sejttestükbe és a ciklus kezdődik elölről. Néhány naponta egy-egy újabb ugrással egyre nagyobb részei fertőződnek meg az agynak, mígnem az életfontosságú rendszerek leállásakor az állat elpusztul. Ez a lépcsőzetes ugrálás az oka annak, hogy a veszett állat viselkedése folyamatosan változik. Kerüli a fényt, kerüli a vizet, nem tud aludni és éjszaka is mozog, túlságosan barátságossá válik, majd agresszívan támadó és harapós lesz. [Itt jegyzendő meg, hogy a vámpíroknak tulajdonított tulajdonságok legtöbbje jellemző a veszett állatokra. Drakula gróf korában valószínűleg egy különösen erős veszettség járvány lehetett Erdélyben].
Persze épeszű kutató nem fog a veszettség eredeti vírusával dolgozni. De itt jönnek a már a sejtösszeköttetéseknél megjelent modern technológiák. Géntechnológiai eljárásokkal a veszettség vírusának rokonait és más vírusokat is alkalmassá tettek arra, hogy pályakövető eljárásokra lehessen őket használni. Az eljárások során a vírus genomjából kitörlik a korlátlan szaporodáshoz szükséges géneket, illetve további biztonsági mechanizmusokat építenek be. Az így módosított vírusokat egy adott agyterületbe juttatva elérhető, hogy csak bizonyos sejttípusok által alkotott pályákat is lehessen vizsgálni. Sőt, a vírusok tudnak egy szinapszisnyit is ugrani, tehát megvizsgálható, hogy mely agyterületek mely sejtjei létesítenek kapcsolatot azokkal a sejtekkel, akik épp az általam vizsgált területre vetítenek.

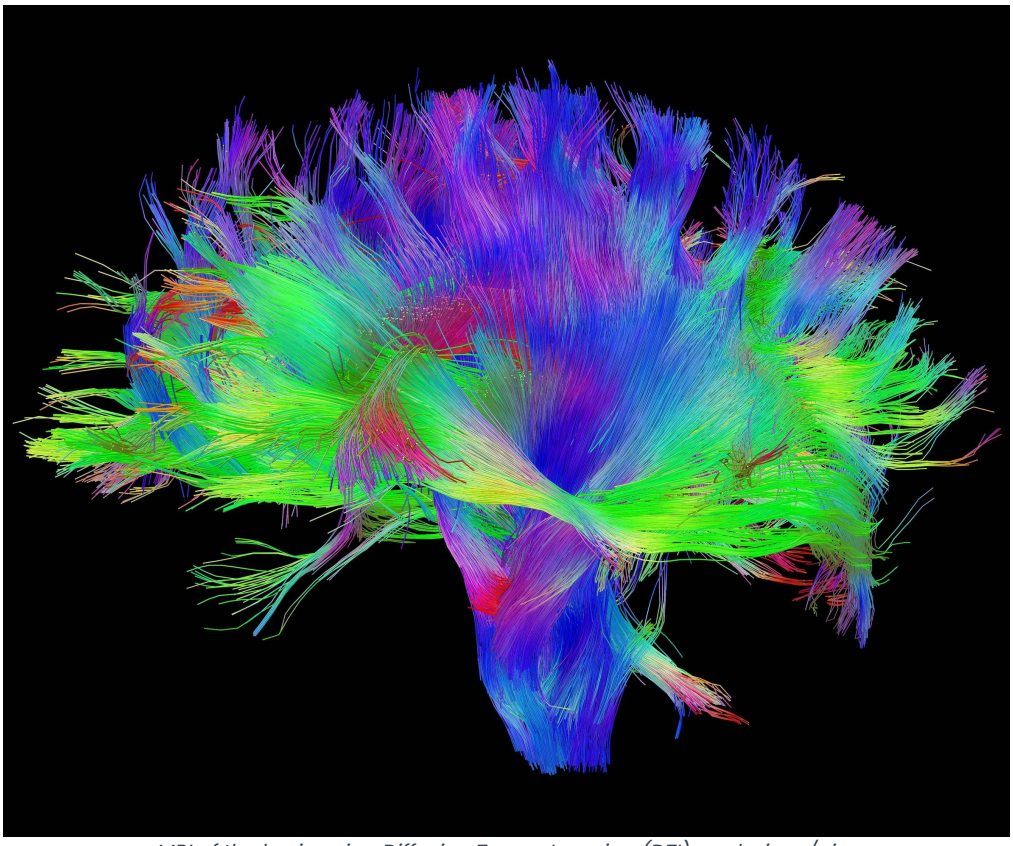


Egér agyának különböző síkokban készített metszetei. A piros foltok azokat az agyterületeket jelölik ki amelyeknek idegsejtjei információt küldenek a jutalom érzékelésében fontos agyterületbe, a striátumba. Az alsó sorban a felül bekeretezett részletek vannak kinagyítva. A sejteket módosított veszettség vírussal jelölték meg.

Bonyolult, de hasznos... és körülményes, mert még ezekkel a legyengített vírusokkal is csak speciálisan felszerelt laborokban, megfelelő képzés, védőoltások és engedélyek birtokában lehet csak dolgozni.

De a pályajelöléshez nem kell feltétlenül vírusokat használni. A különböző színű fluoreszcens fehérjéket a vetítő pályarendszerekben is ki lehet fejezni. Sok színt használva felderíthetjük egy adott terület mely területektől kaphat bemenetet (konvergencia) illetve egy terület mely területekre ad kimenetet (divergencia).

És végül a nagy agyi pályarendszerek követésének leggyorsabb és legmodernebb módja a „diffusion tensor imaging" amely az MRI scannerek speciális használatával és

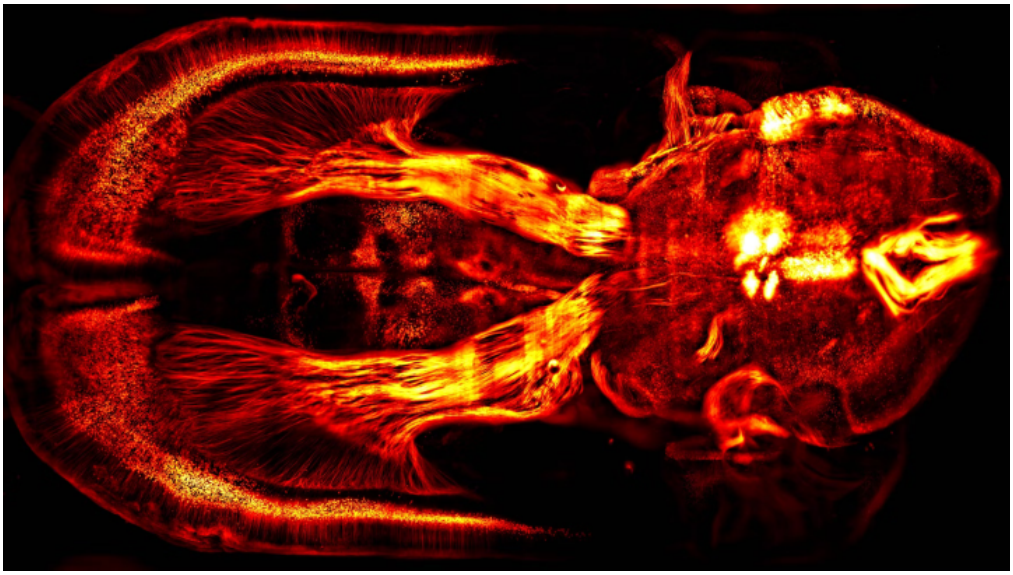


MRI of the brain using Diffusion Tensor Imaging (DTI) analysis. : r/pics

képfeldolgozási módszerek segítségével állapítja meg merre futnak a nagy agyi pályák. A működési alapelve igen szellemes. A hosszú agyi pályarendszerekben futó axonokat többszörösen feltekeredett gliasejt sejthártya hüvelyek veszik körül, hogy az axonok elektromosan szigeteltek legyenek és ezáltal a jelterjedés felgyorsuljon. Úgy néz ki, mintha egy seprűnyélre jónéhány réteg csomagoló fóliát tekernénk. Ez az elrendezés azt eredményezi, hogy a sejtekben található víz a seprű (axon) hossztengelyében irányában könnyebben mozog, mint arra merőlegesen. A mérés során egy időpillanatban elektromágneses sugárzással gerjesztik a vízmolekulákat, majd egy kicsivel később megnézik, hogy épp hol vannak a gerjesztett molekulák. A vízmolekulák elmozdulása alapján ki lehet számolni milyen irányba futnak az adott agyterületen a rostok, ezáltal a pályák haladásának irányát fel lehet térképezni. Bár a dolog igen népszerű manapság az agy összeköttetési rendszereit, a konnektómot, vizsgáló elméleti szakemberek között, van egy szépséghibája! Nem tudja megmondani a rostkötegben merre áramlik az információ, hiszen a vízmolekulák az axon tengelyében mindkét irányban elmozdulhatnak, akár az akciós pontenciál terjedésével ellentétes irányba is. Szerencsére az agyterületek közötti kölcsönhatások irányát más módszerekkel (sokcsatornás EEG) meg lehet határozni.

A hatékony kapcsolattérképezéshez a fénymikroszkópokat is felturbózták egy kicsit. Az axonvégződések vizsgálatához szükséges nagyításon a mikroszkóp látómezejébe körülbelül egy 150x150 mikrométeres terület képe fér bele és csak körülbelül 20 miron mélységben láthatunk éles képet. Képzeljük el, ha egy apró egéragy egészét szeretnénk ekkora darabokból feltérképezni hány látómezőt kellene végignéznünk. Nem kell képzelni számolni is lehet egy látómező térfogata 0,15x0,15x0,02 köbmilliméter, egy egér agy térfogata kb 25x20x15 milliéter. A kettő hányadosa 17 millió körül mozog. Ht ennyit végigbogarászni senki se fog. Ezért a mikroszkópokat fejlesztő cégek mérnökei automatikus rendszereket készítettk, melyek képeseket teljes egér agyak automatikus lefényképezésére. Két módszer is létezik. Az egér agyat fixálás és festés után behelyezik egy mikrotómba (metszetkészítő gépbe). Minden egyes metszet levágása után az agy felszínét hatalmas felbontású CCD kamerákkal

látómezőnkét és mélységenként lépegetve lefényképezik, majd újabb metszetet vágnak és kezdik előlről.



A másik módszerhez még csak nem is kell lemetszeni az agyat, mert a „light sheet microscopy", fény-sík mikroszkópia használatánál a mintát egy nagyon keskeny fénysíkban megvilágítják és a síkra merőlegesen pedig lefényképezik. Végiglépegetve a síkokon és scannelve a szinteket az egész agy letapogatható a jelölt elemek után. Persze mindkét mikroszkó típus hihetetlenül drága és nagyon-nagyon-nagyon alaposan végig kell gondolni mit akarunk vele megvizsgálni, mert egy letapogatás 2-3 napig eltart és számos terabájtni adatot eredményez. Ennyi adatot már nem is emberi szemmel kell átvizsgálni, hanem képfeldolgozó algoritmussal BIG DATA módszereket használva. Eredményként szuper 3D adatázisokat kapunk, melyek megmutatják egyes agyterületek milyen más agyterületekkel vannak összekötve. Ezen eredmények feldolgozása már hasonló módon történik a Hubble és a JWST űrtávcsövek képeinek feldolgozásához, ahol is a képeket egy tudós csapat állítja elő, azokat mindenki számára elérhetővé teszi, majd a képeket a tudományos közösség minden lehetséges irányból megvizsgálva von le következtetéseket és közöl felfedezéseket.

Az elemek és a kapcsolatok elemzésének módszerei után az #agytechnikák rovatban legközelebb a rendszer elemeinek és kölcsönhatásának viselkedését vizsgáló elektrofiziológiai módszereket vesszük sorra.

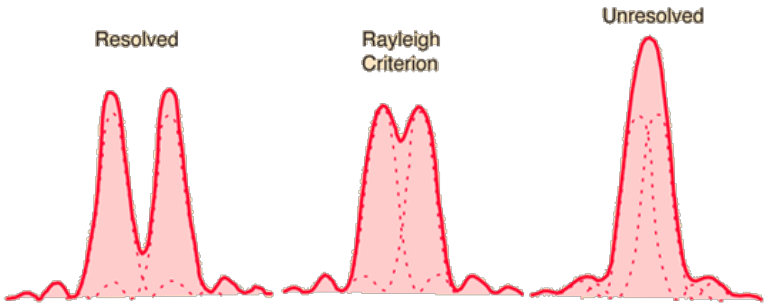
MTÜ 2022 előadás videók a KOKI YouTube csatornáján

Közzétettük az Intézetben a Magyar Tudomány Ünnepe alkalmából tartott előadások felvételeit a KOKI YouTube csatornáján.

A szaporodás agyi szabályozásáról, az agyban zajló gyulladásos folyamatokról, az emlékek agytörzsi szabályozásáról és az agy belső drogjairól hallhattok. Az előadásokat kérdezz-felelek beszélgetés követi.

Az ibolyán túl: a konfokális és szuperreszolúciós mikroszkópok

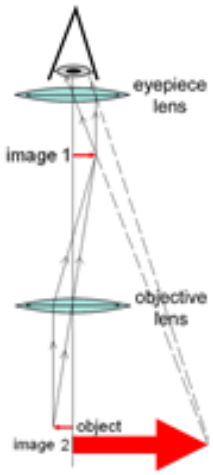
A legutóbb az igáslovaknál hagytuk abba, igaz a fluoreszcens mikroszkóp, már doppingoltnak számít. Hasonló képpel élve ma a táltosokkal és a hétfejű sárkányokkal ismerkedünk. Már csak azért is, mert ezek a mikroszkópok áruk miatt saját istállókban, intézeti műszerközpontokban laknak, ahol számos kutatócsoport használják azokat, eben szakemberek segítik a kutatókat. Intézetünkben is van egy ilyen műszerközpont, ahol számos megtalálható az alanti mikroszkópok közül. Segítségükkel számos kiemelkedő közlemény született mely az idegsejtek jelátviteli folyamataiban szerepet játszó molekulák pontos elhelyezkedését és kölcsönhatásait mutatta ki.



The Rayleigh Criterion

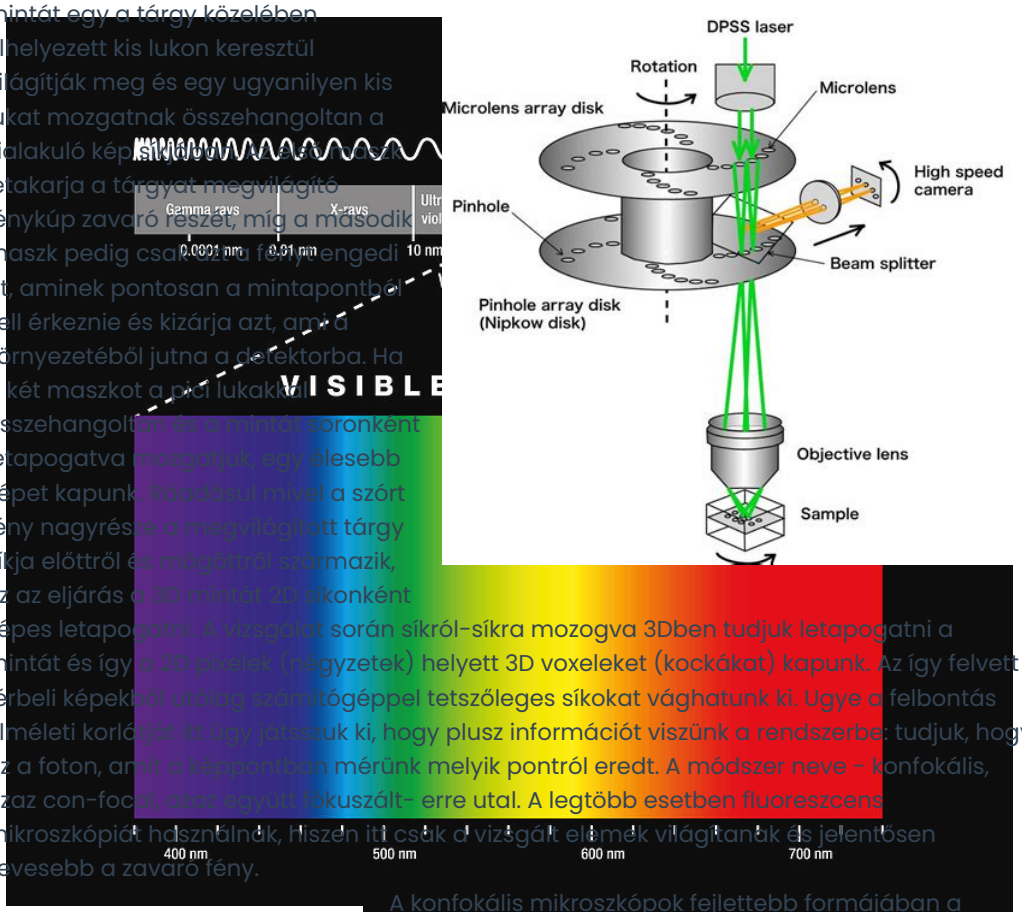
Azt, hogy egy mikroszkóppal mekkora nagyítás érhető el azt nem az optikus ügyessége, hanem fizika törvényei határozzák meg. Pontosan a Rayleigh féle összefüggés, mely azt mondja ki, hogy az a távolság, aminél közelebbi két pontot nem tudunk elkülöníteni arányos az alkalmazott fény hullámhosszával. [Pontosabban a vizsgálatra használt hullám hullámhosszával, hiszen az elektron mikroszkópokban nagy energiájú elektronokat használnak képalkotásra, akiknek nagy energiájuk miatt rövid a hullámhossza és ezért lehet velük nagy nagyításon is éles képet kapni.] Az összefüggés oka a kvantummechanika furcsaságaiból adódik (szóródás, határozatlanság): az apró méretek tartományában, a fotonok és atomok szintjén a kölcsönhatások valószínűségi alapon működnek és a részecskék hullámtermészete meghatározóvá válik. Ezért egy klasszikus képalkotó fénymikroszkóp felbontóképessége a látható fény hullámhosszával (380-750nm) összemérhető, legjobb esetben 0.2mikrométer. Ezzel vékonyabb dendriteket és axonágakat még épp látni, de finomabb felbontás nem érhető el.

De mégis.... a fizikusok és mérnökök ravaszkodásai, az optikai és számítástechnikai módszerek fejlődése számos módját tette lehetővé, hogy kijátsszuk ezt a törvényt.
A **konfolkális mikroszkóp**ia egy viszonylag egyszerű trükkel, ha nem is jelentősen, de javít a képen.

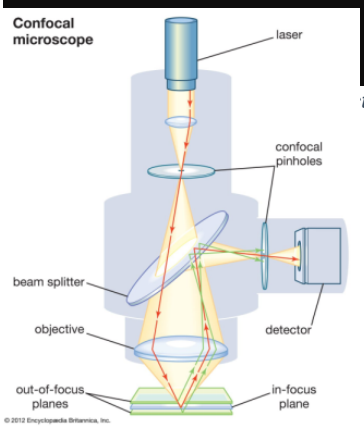


Az optikai képalkotáshoz lencséket használnak. Egy elméletileg tökéletes lencse a tárgy egyetlen pontjából érkező fénysugarakat a kép egyetlen pontjába vetíti. De, mint a világban sok mindenből, lencséből sincs tökéletes. Ráadásul egy mikroszkópban két-három lencsecsomag van. Ehhez még hozzáadódik, hogy a fény míg eljut a tárgytól a képig szóródik azon a közegen, amiben terjed. A biológiai mintákban, mivel sokféle anyag nagyon kis léptékben összesűrített keverékei, ez a szóródás kimondottan erős. Mindezek a hibák egy mikroszkópban kétirányú szóródást eredményeznek. Egyrészt a fókuszpontba nem csak a tárgytól érkezik fény, hanem annak környezetéből, másodrészt, fordítva a tárgy képe nem csak a fókuszpontba képződik le, hanem köré, elé és mögé is. Ezért egy éles pont képe elmosódottan érkezik a szemünkbe vagy a kamerába. A konfokális mikroszkóp legegyszerűbb formájában a „spinning disk" azaz forgó korong mikroszkópban azt a trükköt használják, hogy a

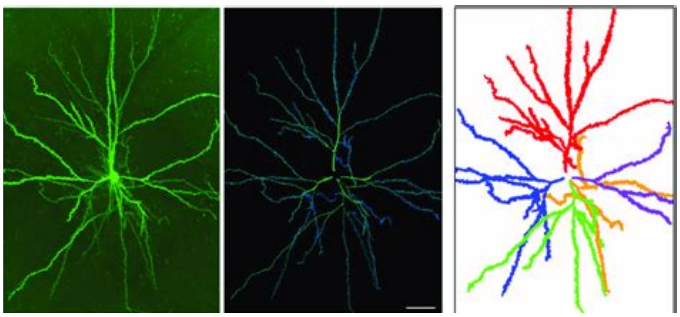
mintát egy a tárgy közelében elhelyezett kis lukon keresztül világítják meg és egy ugyanilyen kis lukat mozgatnak összehangoltan a kialakuló képpel, ami csak a fókuszsíkból letakarja a tárgyat megvilágító fénykúp zavaró részét, míg a második maszk pedig csak a fényt engedi át, aminek pontosan a mintapontból kell érkeznie és kizárja azt, ami a környezetéből jutna a detektorba. Ha a két maszkot a pici lukakkal összehangoltan és a mintát soronként letapogatva mozgatjuk, egy élesebb képet kapunk. Ráadásul mivel a szórt fény nagyrésze a megvilágított tárgy síkja előttről és mögöttről származik, ez az eljárás a 3D mintát 2D síkonként képes letapogatni. A vizsgálat során síkról-síkra mozogva 3Dben tudjuk letapogatni a mintát és így a 2D pixelek (négyzetek) helyett 3D voxeleket (kockákat) kapunk. Az így felvett térbeli képekből utólag számítógéppel tetszőleges síkokat vághatunk ki. Ugye a felbontás elméleti korlátját itt úgy játszuk ki, hogy plusz információt viszünk a rendszerbe: tudjuk, hogy az a foton, amit a képpontban mérünk melyik pontról eredt. A módszer neve - konfokális, azaz con-focal, azaz együtt fókuszált- erre utal. A legtöbb esetben fluoreszcens mikroszkópiát használnak, hiszen itt csak a vizsgált elemek világítanak és jelentősen kevesebb a zavaró fény.



trum And Visible Light Digital Art by Peter Hermes



A konfokális mikroszkópok fejlettebb formájában a tárgyat letapogató maszk helyett lézer fénnyel pásztáznak (elvileg a lézernyaláb már önmagában is keskeny, de tovább fókuszálható) és egy apró nyílással (pinhole) korlátozzák, hogy honnan érkezhet fény a detektorba. A konfokális mikroszkóp, „viszonylag" olcsó volta miatt lassan szintén a neuroanatómusok rutin képalkotó eszközévé válik. A felbontás javulása nem jelentős, de lehetővé teszi finomabb idegsejt nyúlványok, például dendrittüskék megjelenítését. Ami fontosabb, hogy gyorsan és hatékonyan lehet 3Dben letapogatni az idegsejteket, ez pedig jelentősen megkönnyíti szerkezetük 3D rekonstrukcióját, akár automatikusan is.

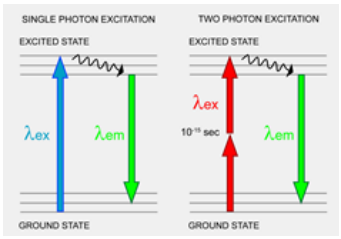


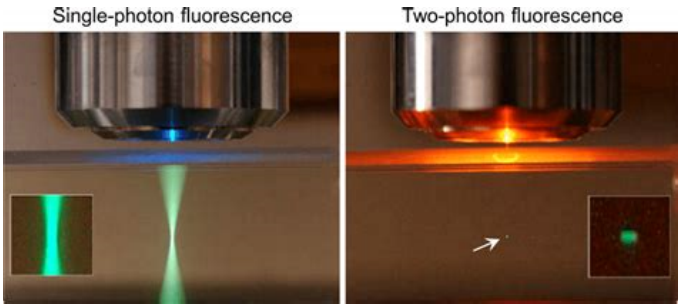
Másik előnye, hogy több színű fluoreszcens festéket használva jól tanulmányozható sejtnyúlványok és különböző molekulák egymáshoz viszonyított térbeli elhelyezkedése.

A konfokális mikroszkópián is sikerült még egyet csavarnia a fizikusoknak és mérnököknek,

így jött létre a **két és sok-foton mikroszkópia**, mely tovább javította fénymikroszkópia felbontását. Ez is egyfajta fluoreszcens mikroszkópia és a konfokalitás elvéhez hasonló módon működik, azaz egy megvilágított ponttal pásztázza a mintát. De egy ravasz trükkel nagyon kicsire tudja zsugorítani az egyszerre megvilágított terület méretét és ezáltal javítja a kép felbontását.

A fluoreszcens mikroszkópiánál írtuk, hogy ott a festékmolekula elnyel egy jól meghatározott energiájú, és ezért meghatározott hullámhosszú, azaz színű fotont és egy annál kicsivel kisebb energiájú, hosszabb hullámhosszú, a szivárvány vörös vége felé eltolódott színű fotont bocsájt ki. A festéket azonban úgy is lehet gerjeszteni pontosan fele akkora energiájú (azaz vörösebb) de nagyon erős fénysugárral világítjuk meg. A nagyon erős nyalábban annyi foton van, hogy egyszerre két félenergiájú foton is eltalálhatja a festékmolekulát és ezáltal az gerjesztődik. De miért vacakoljunk ezzel? Minél alacsonyabb hullámhosszúságú (alacsonyabb energiájú) egy foton, annál kisebb mértékben szóródik a mintában. Ezért egyrészt mélyebbre tud hatolni egy mintában, másrészt nem melegíti fel és ezért nem károsítja annyira. A másik jelenség a fontosabb: egy fókuszálatlan fénnyalábban nem elég erős a fény intenzitása, hogy ott a fluoreszcens festékmolekulák gerjesztődjenek és fényt bocsátsanak ki. Viszont, ha a fénysugarat fókuszáljuk, akkor a fókuszponthoz egyre közelebb kerülve egyre nagyobb lesz a fotonok mennyisége egy térrészben (hiszen ugyanannyi foton van a nyalábban, csak sokkal kisebb helyre szorítva).





Megfelelően beállítva a fénynyaláb erősségét elérhető, hogy csak az elméletileg végtelenül kicsi fókuszpontban induljon be a két vagy többfotonos festék gerjesztés és ezáltal a gerjesztett terület nagyon kicsi lesz, a letapogatást nagyon finom felbontásban tudjuk elvégezni. A másik trükk, hogy a kibocsájtott fotonok közül nem csak azokat tudjuk elcsípni, akik az objektív felé mennek, hanem érzékelőkkel a mintát minden irányból körbevehetjük és így a műszer érzékenysége többszörösére nő. Ha a nyalábintenzitás kellően magas, nemcsak fotonpárral, hanem több, mondjuk három, harmad energiájú fotonnal is gerjeszthetjük mintánkat, tovább csökkentve ezzel a minta károsodását.
Ahhoz, hogy ilyen fényintenzitásokat lehessen elérni nagyon speciális és nagyon drága lézerrendszerek szükségesek, ahol egy gerjesztő lézer fényét táplálják bele egy speciális kristályba, mely a folyamatosan beáramló energiát femtosecundumos (a másodperc 1015-öd része, ezalatt a fény 0,3 nanométert tesz meg) időablakba sűrítve egyszerre adja ki. Egy ilyen rendszer ára, a megfelelő mikroszkóppal együtt manapság 200 millió forint körül indul. Cserébe lehetővé teszi azt, hogy élő agyszövetben is meg lehessen figyelni a biológiai jelenségeket igen jó térbeli és viszonylag jó időbeli felbontással.

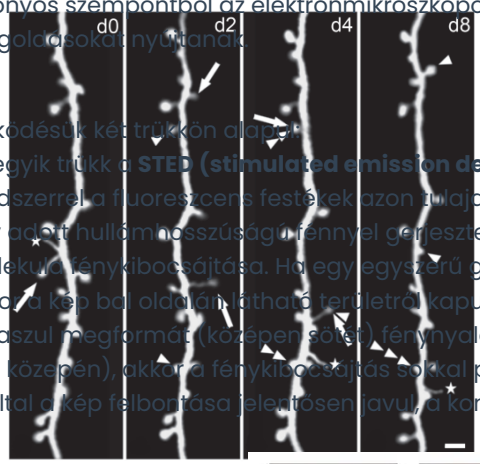
A képen egyetlen denditág szerkezetének változását követték 8 napon keresztül. Látható, hogy a tanulás során a denriten új tüskék jelentek meg és régiek tűntek el.

Hogy a 2-foton mikroszkópiát alkalmazó képalkotó eljárásokat az agyműködés

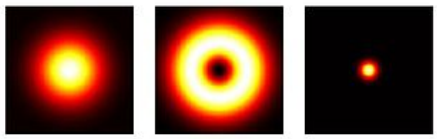
felderítésében hogyan lehet használni, azt majd az optogenetikáról szóló bejegyzésben mutatjuk be. Lehet például látni hogyan gondolkodó agyban hogyan villannak fel egy-egy pillanatban az éppen működő idegsejtek.



Míg a konfokális mikroszkóppal a felbontást a mikrométer negyedéig (~200nm) sikerült kitolni a **szuperreszolúciós mikroszkópok** ezt még egy nagyságrenddel tolták el a ravasz trükkök egy másik kategóriáját alkalmazva. Ezekkel a műszerekkel már egyedi molekulák elhelyezkedését, sőt akár élő szervezetben mozgását is követni lehet. Ezek a mikroszkópok bizonyos szempontból az elektronmikroszkópok helyett olcsóbb és egyszerűbb megoldásokat nyújtanak.

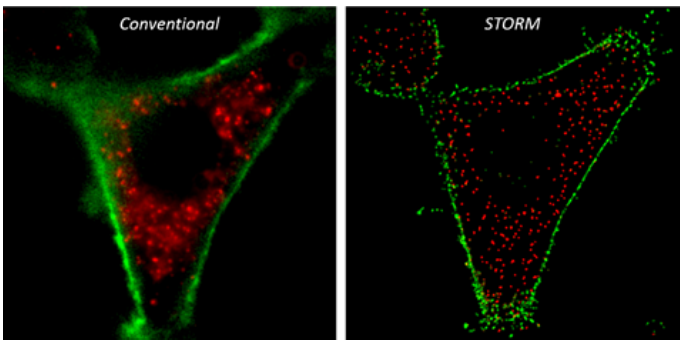


Működésük két trükkön alapul.
Az egyik trükk a **STED (stimulated emission depletion) mikroszkópia**. Itt egy ravasz optikai rendszerrel a fluoreszcens festékek azon tulajdonságát használják ki, hogy míg a festéket egy adott hullámhosszúságú fénnyel gerjeszteni lehet egy másikkal megakadályozható a molekula fénykibocsájtása. Ha egy egyszerű gerjesztő fénysugárral világítjuk meg a mintát, akkor a kép bal oldalán látható területről kapunk jelet. Ha ezzel egyidőben a kioltó fény ravaszul megformált (középen sötét) fényanyalábjával vesszük körül a gerjesztő sugarat (a kép közepén), akkor a fénykibocsájtás sokkal pontosabban lokalizált (jobb oldali kép) és ezáltal a kép felbontása jelentősen javul, a konfokális felbontás 200nm-éről 50nm-re.

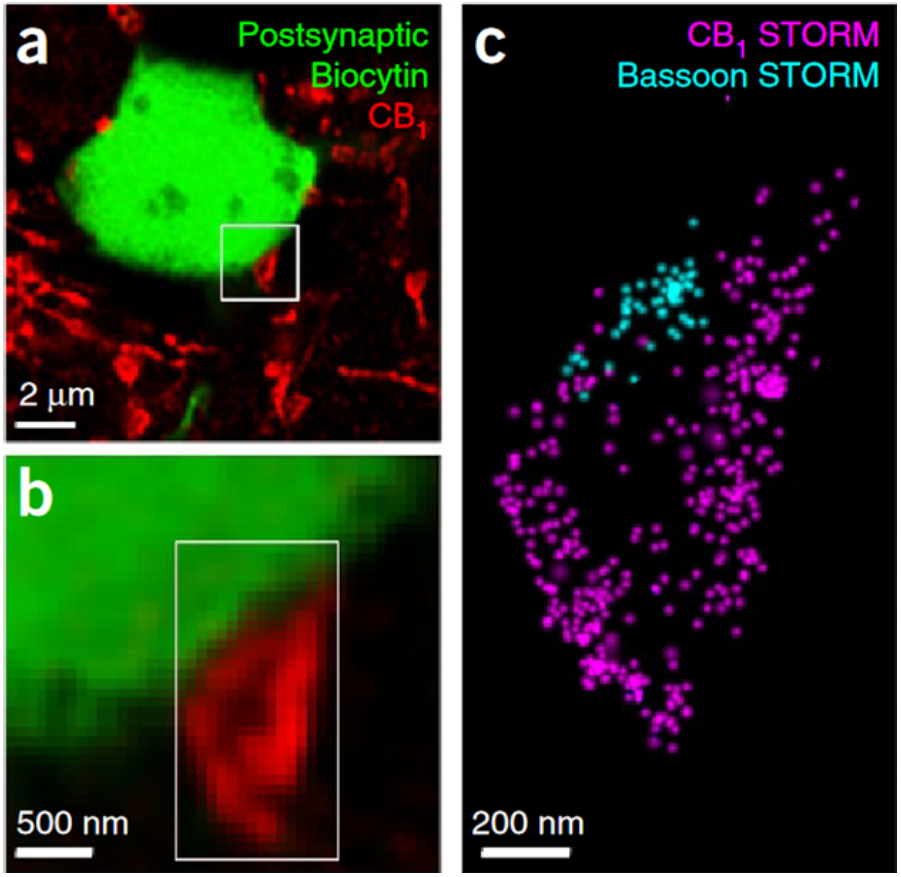


Ezzel már nagyobb fehérjestruktúrák elhelyezkedését lehet tanulmányozni.

A **STORM (stochastic optical reconstruction microscopy)** szintén a fluoreszcens festékek egyik speciális tulajdonságát használja ki. Ha a festékmolekulát megfelelő módon világítják meg, akkor ismétlődően be, majd kikapcsol, azaz villog. Ezt a jelenséget a megfelelő szintre beállítva elérhető, hogy a mikroszkóp látóterében található egyedi molekulák egymástól elkülönülve legyenek bekapcsolva. Így az egy időablakon belül érkező fotonokról tudni lehet hogy ugyanaz a molekula bocsájtotta ki. Ugyan a fotonok a kvantummechanika által megszabott szórási szabályok szerint elszórva érkezbek, de ha az ugyanazon molekulából érkező sok foton térbeli helyzetét számítógéppel kiátlagoljuk, 20nm pontossággal azonosíthatjuk a molekulák helyzetét és nagyon pontosan vizsgálhatjuk kölcsönhatásaikat.



Intézetünkben ilyen mikroszkópokat használva azonosították például, hogy a gátlósejtek axonterminálisaiban pontosan hol helyezkednek el a cannabis receptorok, melyek a gátló szinaptikus átvitel hatékony modulátorai.



A zölddel jelölt sejtet a cannabis 1-es receptorát hordozó gátlósejt axonterminálisok veszik körül (a). A kinagyított részleten (b) látszik ahogy egy piros axonterminális szinapszist alkot a zöld sejten. Ez a kép mivel "csak" konfokális fluoreszcens mikroszkópiával készült sok részletet nem árul el a cannabis receptorok eloszlásáról. Ha ugyanazt az axonvégződést STORM mikroszkópban vizsgáljuk (c) jól kivehetők az egyes cannabis receptor molekulák (lila pontok) és az is, hogyan helyezkednek el a szinapszishoz képest, melynek helyzetét türkiz pontok jelzik.

Hogy merre lehet még a felbontásban (nagyításban) továbbmenni azt az elektronmikroszkópokról szóló bejegyzésünkben tudhatjátok meg.

Hogyan látják az idegsejtek a világot? A kódolás trükkjei.

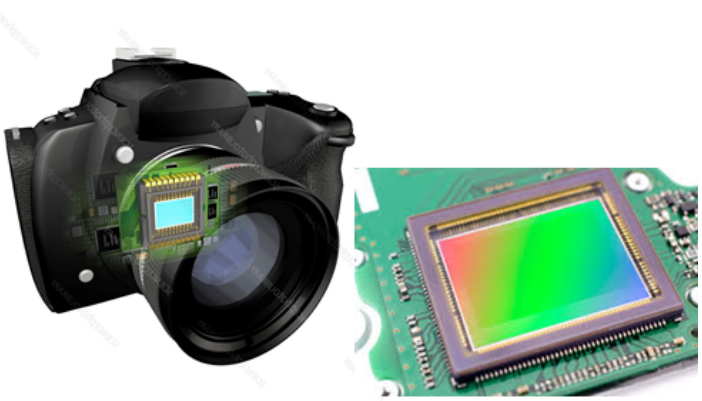
Az agyműködés megértéséhez az egyik kulcs annak megértése, hogy mi az a kódolás, mi az hogy reprezentáció? Hogyan képződik le a világ, a feladatok és a megoldások az agyban. Ezt járjuk most egy kicsit körül.
A dolog aktualitását az adja, hogy Újfalussy Balázs (ELKH-KOKI) és Orbán Gergő (ELKH-Wigner) meglehetős sikerrel járták körbe azt a kérdést: „hogyan kódolja az egér agya a lehetséges döntések bizonytalanságát", ugyanis munkájuk eredményét az eLife című online folyóirat megjelentette. A KOKI weboldalán írunk a cikkről. Azonban úgy gondoltam mielőtt valaki azt elolvasná érdemes egy kis alapozást tartani.

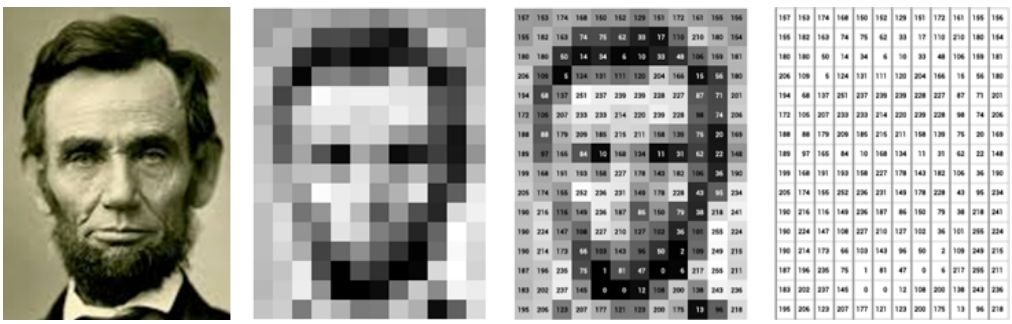
Ha barátunk fejére készül szakadni a virágállvány elkiáltjuk magunkat: Vigyázz! Ez hasznos, de nem túl informatív. Mire vigyázzon, merről jön a baj? Bizonyos majmok és madarak ennél messzebbre jutottak, eltérő vészjelzést adnak a földön támadó kígyó vagy a levegőből támadó ragadozómadár jelzésére. Valamit, egy azt helyettesítő jellel illetnek. A jelek

bonyolításával a leírandó dolgok is bonyolultabbak lehetnek. Idegsejtjeink működési mintázatai is ilyen jelentéseket hordoznak. Sok sejt együtt bonyolult dolgokat képes jelezni.



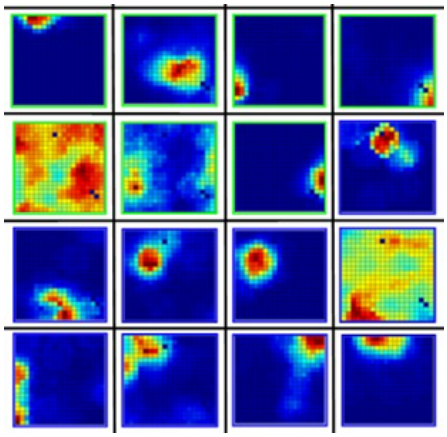
A legkönnyebben emészthető példa hogyan kódolják a szemünk recehártyájában (retina) található csapok és pálcikák amit éppen látunk. Körülbelül ugyanúgy, mint egy digitális fényképezőgép. A fényképezőgépben a lencserendszer a tárgyról érkező képet a CCD kamera felszínére vetíti. A kamera minden egyes pixelére a kép egy pontja jut és a beérkezett fény mennyiségével arányos elektromos jel keletkezik. A képet a CCD chip tehát elektromos jelszintek táblázatává alakítja, amely pedig a memóriakártyán számok táblázataként raktározódik. A külvilág képét tehát egy szám-mintázat le tudja írni.





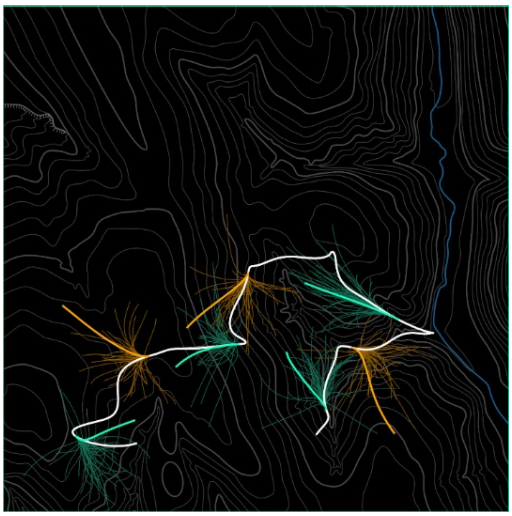
Ugyanígy, szemünkben az egyes csapok és pálcikák aktivitásmintázata reprezentálja (írja le, kódolja) a külvilágot. Ez egy nagyon egyszerű reprezentáció. De ahogy végigsétálunk agyunkban a látóingert szállító idegpályákon, az információ több helyen is átkapcsolódik. Először a thalamusba kerül, onnan az elsődleges látókéregbe, majd onnan egyre magasabb látó és asszociációs agyterületekre. Az átkapcsolások során az információ mindig kicsit másképp kódolódik (új nyelvre fordítódik). A V1-ben (elsődleges látó, azaz Vizuális kéreg) található egyes idegsejtek akkor kapcsolódnak be (aktiválódnak) ha a retina megfelelő területén megfelelő irányú (ferde, vízszintes, függőleges) sötét/világos határvonalat érzékelnek. Ennek felismeréséért kapta Hubel és Wiesel az 1981-es élettani Nobel díjat. A sejteknek azt a tulajdonságát, hogy a látótér egy bizonyos pontján egy bizonyos irányú vonalra érzékenyek, érzékelő mezőnek (receptive field) nevezik. Ahogy a látókérgekben a képfeldolgozás előrehalad, ezek az érzékelő mezők is egyre bonyolultabbak lesznek és függetlenné válnak az aktuális kép tónusától, színétől, fényerejétől, a kép állásától. A magasabb szinteken élek helyett sarkokat, szögeket, formákat érzékelnek a

sejtek. A többi érzékszervből is hasonló feldolgozási lépcsőfokokon keresztül halad végig az információ. Egy ponton a különböző érzékszervekből érkező információk összefutnak és egy, az összes érzéket összefogó élménnyé alakulnak. Ez a terület a hippokampusz, az itt található idegsejtek érzékelő mezői különböző élményeket, helyzeteket, szituációkat azonosítanak. Én most épp a szobámban ülök, már este van, sötét, a radiátor kellemesen meleg, érzem a készülő vacsora illatát. Ezt mind az agykérgem részét alkotó hippokampuszom sejtjei kódolják. A hippokampusz működését legegyszerűbb patkányokban és egerekben vizsgálni. Mivel ők hulladékevő állatok ezért életük nagy részét a táplálék felderítésével töltik, sokat mozognak viszonylag összetett környezetben. Ezekben az állatokban a leggyakoribb szituáció, hogy valahol elhelyezkednek a térben. Hippokampuszukban a szituációkat kódoló sejtjeik érzékelő mezejét térbeli-mezőknek, angolul „place field”-eknek, a reagáló sejteket hely-sejteknek nevezik. Amikor az állat például végigszalad egy kísérleti labirintuson, az egyes hely sejtek egymás után bekapcsolódnak. A helysejtek azonban nem összevissza, hanem pontos időzítésben kapcsolnak be, igazodva a mozgás alatt a hippokampuszban előforduló theta nevezetű EEG hullámokhoz. A theta hullámok alatt másodpercenként 7szer visszajátszódik, hogy éppen merre mozgott az állat, sőt egy kicsit olyan helysejtek is aktiválódnak, ahol még nem járt az állat, de a jelenlegi pont közelében található helyet jeleznek. A kutatók feltételezik, hogy a theta hullámok alatt az állat a memóriájából előhívja azt, hogy az aktuális helyszínhez (élményhez) milyen dolgok társulnak (jó, rossz), illetve kicsit előre is gondolkodik, hogy mi lehet a közelben, merre érdemes menni. A hippokampuszban egy pillanatban egyszerre működő sejtek mintázata egy külső megfigyelő számára kb. olyan érthetően kódolja a külvilágot, mint a Mátrixban a képernyőn lefelé sodródó zöld hieroglifák a Mátrixban zajló történéseket. Nekünk idegen, de a patkány agyának élményszerűen írja le a történéseket, mint ahogy az áruló operátor Cypher számára is képpé alakultak a hieroglifák.





Amikor érzék-mezőkről és helysejtekről beszélünk fontos kiemelni, hogy egy-egy kép, térbeli hely vagy egy élmény érzékelésekor sohasem egyetlen idegsejt aktiválódik, hanem sejtek nagyobb csoportjai. A feldolgozás során ezek a sejtcsoportok más sejtcsoportokat aktiválnak és ha már megfigyeltük egy ideig a sejtek viselkedését, az aktív sejtek mintázatából vissza lehet fejteni, hogy mit lát az állat vagy merre jár. A kódolás megfejtésének még igencsak az elején járunk. Azt például nem tudjuk, hogy amikor agyunk megpróbálja kitalálni mi történhet hamarosan (jóslatot tesz, a dolog statisztikai értelmében) milyen módon kódolja azt, hogy a jóslatot mennyire tartja megbízhatónak. Nos ezt a kérdést vizsgálja a nemrég megjelent cikk. A szerzők azt nézték meg, hogy a megfigyelt sejtaktivitás mintázatok melyik lehetséges kódolási formának felelnek meg. Eredményeik ötleteket adhatnak, hogy a mesterséges intelligencia kutatói milyen megoldásokhoz



folyamodjanak, amikor változó környezetben kell dönteni.

Ha egy pszichológia könyvet olvasnál életedben: Donald O. Hebb - A pszichológia alapkérdései

Egy agyműködésről szóló blog #könyvajánló rovatát nem lehet mással kezdeni, mint Donald Olding Hebb kanadai pszichológus, magyarul is számos kiadásban megjelent könyvével: „A pszichológia alapkérdései"-vel. A könyvet gimnazistaként olvastam, meghatározó élmény volt, és gyanítom jelentősen hozzájárult ahhoz, hogy az agy kutatására adjam a fejem.



De miért is ajánlgatom egy modern tudomány eredményeiről szóló blogban egy múlt századi szerző könyvét? Mert időtálló alapműveket írt. Hebb 1949-ben megjelent könyve, „The Organization of Behaviour" (A Viselkedés Szerveződése), többek szerint is „A fajok eredete" mellett a biológia második meghatározó könyve. A könyvben megfogalmazott gondolatokkal hidat épített a pszichológia és a biológia között, ezzel egyik megalapozója volt a neuropszichológia tudományágának. Az akkor új, mára már az agykutatók, biológusok és pszichológusok zöme által elfogadott nézet szerint, a pszichológiai jelenségeknek és folyamatoknak, elménk működésének, mérhető biológiai folyamatok az alapjai. Ezzel a dualista filozófia ellen érvel, hangsúlyozva hogy az agy és a tudat nem két külön dolog, hanem az agy az a hardware amin a tudat software-e, programja fut. Ő is abba a klubba tartozik, akiknek tagjai nem kaptak Nobel-díjat, pedig megérdemelték volna.

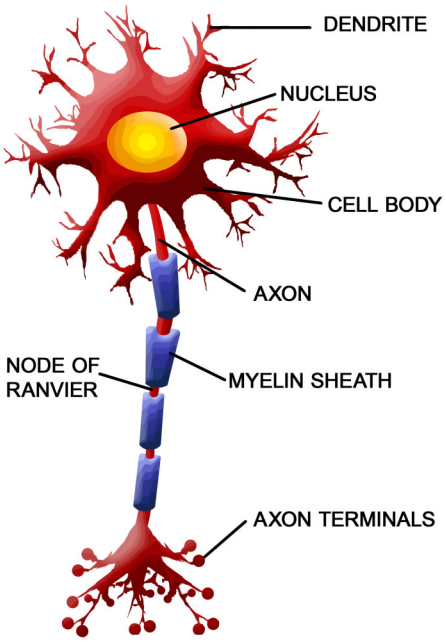
A könyvet, amit itt ajánlok, Hebb egyetemi hallgatóknak írta, de előszavában megjegyzi, hogy ha egy érdeklődő laikus életében egyetlen pszichológia könyvet olvasna el, akkor ez egy remek jelölt erre a célra. Fordításakor (1975-ben) a magyar volt a tizedik nyelv amire lefordították. A Szerző, jó kutató módjára, sosem egyetlen elméletről ír, hanem mindig több hipotézist említ, hangsúlyozva, hogy a tudomány majd a tények alapján választ. A könyv a tanulás fajtáiról és folyamatairól szóló fejezetekkel indul. Hebb-nek a tanulás elemi folyamatainak felderítésében meghatározó szerepe volt. Ő fogalmazta meg a, már többek

között Pavlov által is kapisgált szabályt, miszerint ha két idegsejt aktív a közöttük levő kapcsolat erőssége megnő. Ez a folyamat a társításos (asszociatív) tanulás alapja, és Hebb-szabálynak hívják. A későbbi fejezetek a klasszikus pszichológiakönyvek tagolásában (motiváció, emóció, percepció, nyelv) folynak, de ezek is erős biológiai alapokon nyugszanak.

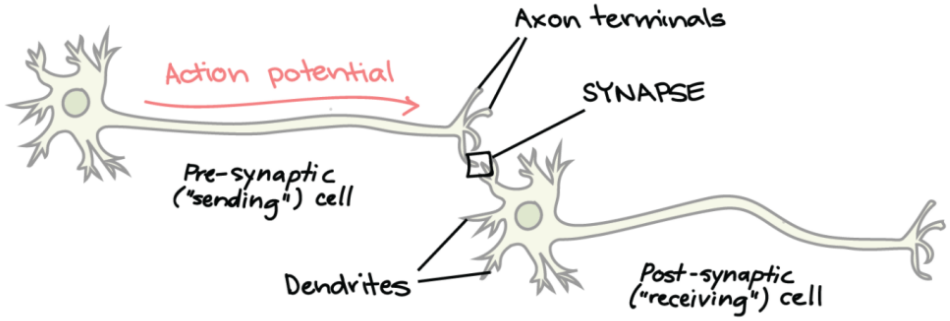
Mindenkinek ajánlom ezt a könyvet, a legjobb forrásból és igen jó szemlélettel ismerkedhet a pszichológiával!
Egy internetes kereséssel 2000 Ft alatt megszerezhető egy antikvár példány. Kérjétek ezt Karácsonyra!

A legalapabb alapok: A jeláramlás lépései az idegsejtekben

Itt az ideje, hogy visszatérjünk a sok technika után az agyműködésről szóló #agyséta szálra. A leges-legalapabb idegtudományi tudnivalókat foglalom ma össze: Hogyan összegzik az idegrendszer alap építőkövei az idegsejtek a rájuk érkező jeleket és hogyan válaszolnak rájuk?

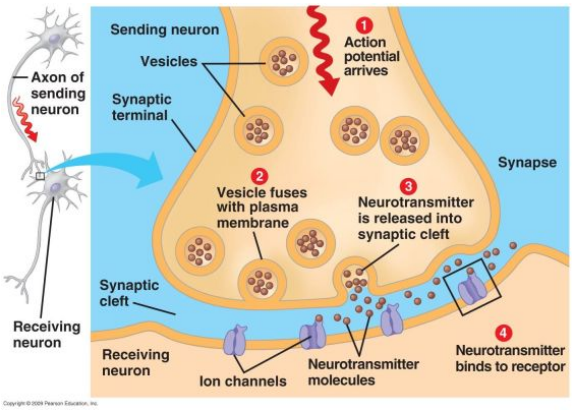


Az idegrendszer fejlődésénél láttuk, hogy a hámsejtekből kialakult idegsejtek hosszú nyúlványokat növesztettek és a sejtek két jelátvivő rendszerét is átvették (elektromos és kémiai), majd továbbfejlesztették. Az idegsejtek 20 µm méretű sejttestében található a genetikai információt hordozó sejtmag és az azt körülvevő sejtplazmában készülnek a sejtet alkotó molekulák. A sejttestről két-féle nyúlvány ered. A 4-6 viszonylag vastag (2-3 µm), 300-600 µm távolságra futó, többször elágazó dendritágra érkeznek más idegsejtektől a jelek. Ezzel szemben egy idegsejtről egyetlen axon indul, mely vékony (0.5 µm), igen hosszú (össz-hossza akár 1 méter is lehet) és nagyon gazdagon elágazik. Az axonágakon apró gombócok, axonvégződések (axonterminálisok, boutonok) ülnek, amelyek ingerületátvivő kapcsolatokat, szinapszisokat alkotnak más idegsejtek denritjeivel. Az axonok ezeken keresztül adják át az információt. Az idegsejteken tehát elkülönül a jel begyűjtésének helye (dendritek) a jel összegzésének (sejttest) és a jel leadásának (axonvégződések) helyétől. Az ingeráramlás iránya szinapszis -> dendrit -> sejttest -> axon ágak -> axonvégződés -> szinapszis.



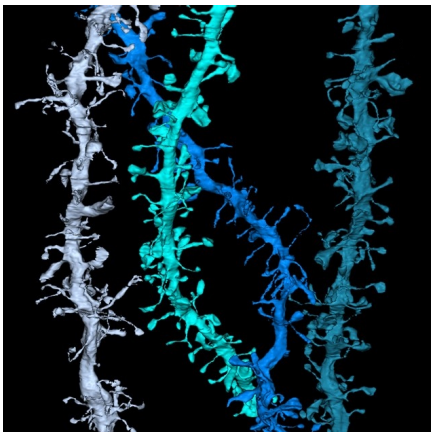
Synapse Site Of Impulse Propagation Between Cells - Nerve Cell - MCAT ...

A jel a hosszú nyúlványokon (axon és dendrit) gyorsan, elektromos áram formájában terjed, de amikor egy szinapszishoz ér, akkor ott az axonvégződés egy kémiai jelátvivő molekulát, transzmittert önt a szinapszis túloldalán található dendritre. A dendritben található érzékelő molekulák ezt a kémiai jelet újra elektromos jellé alakítják. Ennek a látszólag értelmetlen, kicsit lassú és bonyolult elektromos-kémiai-elektromos átkapcsolásnak -mint a biológiában sok mindennek- történelmi (evolúciós) okai vannak, de mint majd a későbbiekben látjuk egy igen kifinomult tanulásra képes idegrendszer megalapozásához elengedhetetlen.



No akkor újra ugyanez, egy kicsit részletesebben. Először is, mi az a szinapszis? Két idegsejt közötti kapcsolat. Egyik felét (pre-szinaptikus, szinapszis előtti oldal) az axonterminális alkotja, amelyben szinaptikus hólyagocskákba, 40 nm átmérőjű gömböcskékbe van becsomagolva az átvivőanyag (transzmitter). A szinapszis másik felét (poszt-szinaptikus, szinapszis utáni oldal) a dendrit egy része alkotja, amelynek szinapszishoz közeli részében az átvivő anyag érzékelésére alkalmas jelfogó fehérjék (receptorok) találhatók. A szinapszis két fele között található a szinaptikus rés, mely 20nm széles. Amikor az axonon eleketromos jel érkezik, a végződésben található hólyagocskákból felszabadul az ingerületátvivő anyag a szinaptikus résbe. Ezen igen gyorsan (1 msec) átdiffundál, majd hozzákötődik a túloldalon várakozó receptor molekulákhoz. Ezek közvetlenül vagy közvetve ionokat engednek át a sejthártyán, ezzel elektromos jeleket állítanak elő, melyek végigterjednek a dendriteken. Az ingerületátvivő anyag az axonokat adó sejt (preszinaptikus sejt) típusától függően más és más. Az agykéregben ez leggyakrabban egy glutamát vagy egy GABA nevezetű aminosav lehet. A glutamát egy serkentő transzmitter, mivel olyan áramokat vált ki a célsejtben (posztszinaptikus sejt) amelyek hatására a célsejt aktivitás nő. A GABA a gátlósejtek transzmittere, mivel az általa kiváltott áramok csökkentik a sejtek aktivitását.

Nomármost, egy átlag agykérgi idegsejt dendritfájára, melynek teljes hossza milliméterekben mérhető, átlagosan 20.000 szinapszist kap, melyeknek 85% serkentő, a maradék pedig gátló. Egy adott pillanatban több száz szinapszis aktiválódik egy sejt dendritfájának felszínén. Az egyes szinapszisokba beömlő áramok meglehetősen bonyolult szabályok alapján összegződnek és eljutnak a sejttesthez. A serkentő áramok és a gátló



áramok kivonódnak egymásból, mivel ellenkező előjelűek. Ha a serkentés erősebb, mint a gátlás és a sejttesten kialakuló feszültség elér egy küszöbértéket, akkor a sejt egy gyors és erős elektromos impulzust, akciós potenciált küld végig az axonján. Ez hatékonyan és gyorsan (2-3 msec) eljut az axonvégződésekig és azokból (akár mind a 20.000) felszabadítja a sejtre jellemző ingerületátvivő anyagot. És kezdődik a dolog elölről... Két egymás után kapcsolt idegsejt között az ingerületátvitel ideje 3-6msec. Azaz 1 másodperc alatt 1000/5 = 200 idegsejten ugrálhat végig a válasz.

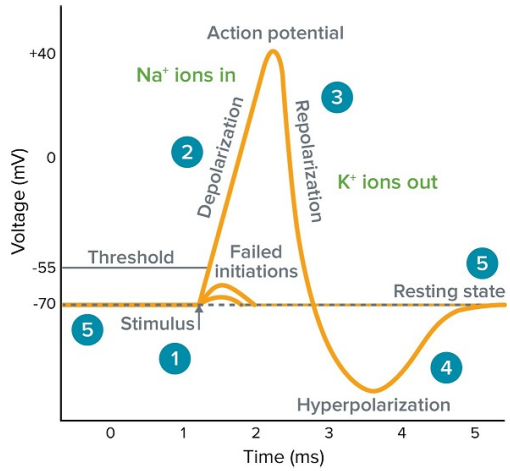
A folyamat tehát: jel felfogása, jel összegzése, jel leadása. A hidra példáján már láttuk, hogy már egy egytagú idegrendszer is mekkora előny, amikor reagálni kell a környezet kihívásaira. De, mint a sétán majd kibontakozik, a legfontosabb lépés a jel összegzése. Ez teszi majd az idegsejteket képessé arra, hogy tanuljanak, döntsenek, kódoljanak. Azáltal, hogy egy idegsejt 20.000 másiktól kap jeleket a felszínén folyó áramok bonyolult kölcsönhatásokba lépnek és bonyolult számítási műveleteket képesek végrehajtani. Legyen mára ennyi elég, a következő #agyséta alkalommal elmélyedünk abban hogyan alakul ki az idegsejtek sejthártyáján a feszültségkülönbség, a szinaptikus áram és hogyan történik a jelek összegzése.

Tengerből jöttünk és tengervízből vagyunk: a membránfeszültség kialakulása az idegsejtekben.

Kicsit el kell merüljünk abban is, hogy pontosan mik az ionáramok és a feszültségek, amelyek a sejthártyán folynak és kialakulnak, majd összegződnek. Tengerből jöttünk (az ősóceánban alakultak ki az első sejtek) és tengervízből vagyunk. Testünk sejtjeiben a Nátrium- Na^+, Kálium- K^+, Kalcium- Ca^{2+} és Klorid- Cl^- ionok hasonló sűrűségben (koncentráció) találhatók meg, mint az ősóceánban, hiszen az első óriásmolekulák (makromolekulák) a fehérjék és a nukleinsavak ott alakultak ki és megfelelő működésükhöz ezekre az ionokra van szükségük megfelelő koncentrációban.

Szerintem az egész #agyséta során ez a legnehezebben megérthető rész, a többi könnyebb lesz, ígérem! A dolgot el lehet mesélni egyszerűen, de akkor nem megérteni, hanem legfeljebb megtanulni lehet mi, hogy van. Ezért elmesélem hosszabban is, az alapoktól.

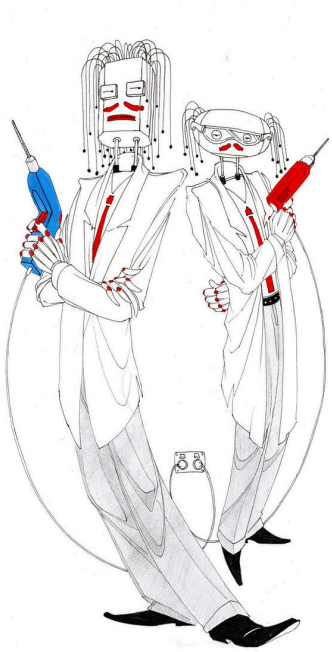
Egyszerűen mesélve:
Az idegsejt hártyájának belső és külső felszíne között, az ion koncentráció különbségek miatt feszültség különbség alakul ki. Ha egy sejtet békén hagynak a belseje 60 mV-al (a milliVolt a Volt ezredrésze) negatívabb a felszínénél, ezt a -60mVos feszültségszintet hívjuk a sejt **nyugalmi potenciál**jának (5). Ha egy serkentő szinapszisban a felszabaduló átvivő anyag, a glutamát, aktiválja a dendriten elhelyezkedő megfelelő glutamát receptorokat, akkor azokon áram folyik be, és a sejt potenciálja elmozdul a 0 felé, azaz a -60mVos feszültség csökken, mondjuk -50mV-ra (1). Ha egy gátló bementből a gátló ingerületátvivő anyag, a GABA szabadul fel, akkor ez a GABA receptorait nyitja ki, melynek hatására ellentétes irányú áram folyik a dendriten és a membránpotenciál negatív irányba, -75mV felé, tolódik el. Ha egyszerre folynak serkentő és gátló **áramok** azok **előjelesen összeadódnak (kioltják egymást)** és ezután terjednek a sejttest felé. Ha a sejt testén a potenciál kellően messze

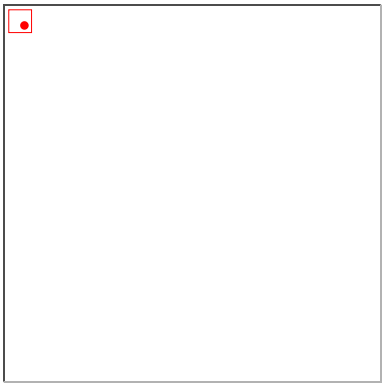


elmozdul a 0 felé (2), mondjuk -35mV-ra, a sejt egy gyors és nagy, +20mV-ig ugró **akciós potenciál**t állít elő (2-3), mely végigszalad az axonon. Tehát, ha a sejtre kellően sok serkentés érkezik, melyet nem ellensúlyoz gátlás, a sejt aktiválódik, kisül, és jelet küld ki. Mint később látni fogjuk, a haladó szinten az idegsejtek dendritjein a jelterjedést sok, a dendritekben elhelyezkedő ioncsatorna befolyásolja, ezzel a sejtek erősítik, pontosítják, szűrik, összegzik a rájuk érkező jeleket.

No és innen csak a bátrak kövessenek…

Alaposan, keményen:
Először azt vizsgáljuk meg hogyan alakul ki feszültségkülönbség az idegsejtek felszínén. Stanislaw Lem Kiberidájának hősei Trurl és Klapanciusz robotok voltak, áramkörökkel. A regényben megjelenő „sápatagok", az emberek, puha, nedves lények voltak, szemükből víz jött, szájukból dohos levegő. Míg az elektromos szerkezetek nem szeretik a vizet és a huzalokban elektronok vezetik az áramokat, az élőlények sejtjeiben és a sejtek közötti térben vízben oldott, elektromos töltéssel rendelkező atomok és molekulák, úgynevezett **ionok vezetik az áramot**. Mivel az elektromos kölcsönhatás igen erős, ezért általában az egymást vonzó pozitív és negatív töltések (vizes közegben ionok) egyenlő arányban fordulnak elő, nincs töltés-szétválás. Ahhoz pedig, hogy valahol feszültségkülönbség alakuljon ki a két töltésnek el kell különülnie egymástól. Hogy ennek a mechanizmusát megértsük el kell merüljünk a biológus hallgatók rettegett tantárgyában a fizikai kémiában.



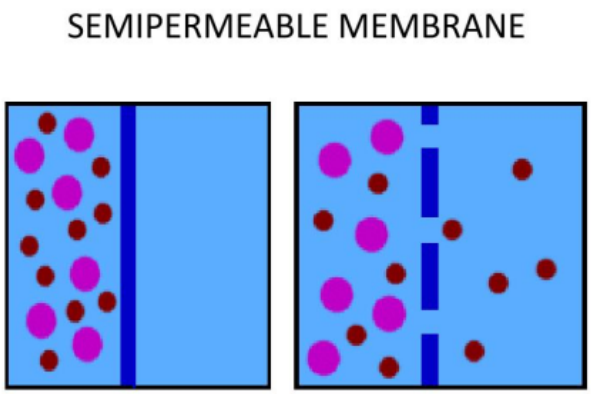


3_PLANT_AND_WATER_RELATIONSHIP

A molekulák mozgását nem csak elektromos töltésük és a rájuk ható elektromos erőtér (vonzás-taszítás), hanem a koncentrációjuk is befolyásolja. Ha egy tömény oldat, pl. sós tengervíz vagy hihetetlenül cukros üdítő találkozik egy hígabb oldattal (sima víz) akkor a töményebb (nagyobb koncentrációjú) oldatból az oldott anyagok igyekeznek elmozdulni a hígabb oldat felé, az oldószer (jelen esetben a víz), pedig a töményebb oldal felé. Ez a mozgás mindaddig tart amíg a két részben az oldott anyagok mennyisége (töménysége, koncentrációja) ugyanakkora nem lesz, a koncentrációk kiegyenlítődnek. Ez a **koncentráció különbség** (gradiens) **irányába történő áramlás** alapelve. Mindennapi példával, amikor a szupermarketben kinyitnak egy új pénztárt akkor az emberek egy része odaszalad (időnként túl sok is). Rövid felfordulás után minden sorban ugyanannyi ember fog állni. De ugyanez

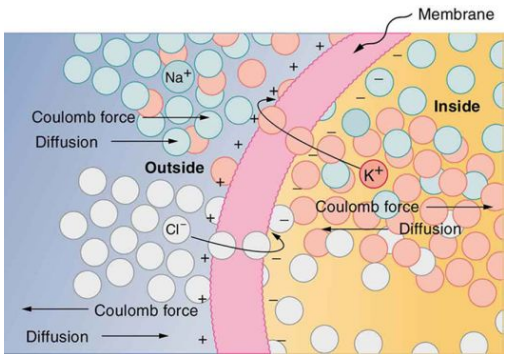


van egy kocsmában is, ha felszabadul egy asztal. Mint a kocsmalátogatók, a molekulák is igyekeznek egyenletesen kitölteni a rendelkezésükre álló teret. Szervezetünk sejtjeiben elsősorban Na^+, K^+ és kisebb mértékben Ca^{2+} valamint Mg^{2+} ionok hordozzák a pozitív töltéseket. A negatív töltéseket praktikusan egyfajta ion, a kloridion (Cl^-) hordozza. Illetve a fehérjék jelentős része is negatív töltésű. Nem véletlen, hogy szervezetünknek hihetetlenül fontos a NaCl, a konyhasó, hiszen sejtünk oldatait nagyrészt ez alkotja. Az izotóniás sportitalok az izzadás során elvesztett sókat pótolják, ezek hiányában idegeink és izmaink rosszul működnek, amiről kellemetlen görcsök vagy a fejfájás formájában szerzünk tudomást.
Ionos (töltéssel rendelkező) oldatokban bonyolult a molekulák mozgása. Amikor egy töményebb sóoldat hígabbal találkozik, a molekulák elkezdenek rohanni az „üres asztalok" felé. Ámde a különböző ionok más sebességgel tudnak mozogni, mivel eltérő súlyúak és méretűek. A könnyebb és kisebb, gyorsabban mozog és gyorsabban diffundál. Viszont mivel elektromos töltéssel rendelkeznek, ezért hiába gyorsabbak mondjuk a pozitív ionok, nem tudnak előre szaladni, mert az elektromos vonzóerő hozzájuk köti a lomhább negatív ionokat. Azaz ilyen esetben, hiába hajtja az ionokat a koncentráció különbség, nem válnak el egymástól, mivel a lomhábbakat nem csak a koncentrációkülönbség hajtja előre, hanem az előre szaladt ellentétes töltésű ionok elektromos vonzása is.
De a helyzet lehet még ennél bonyolultabb, és a sejtekben lesz is. A sejthártya alapját szigetelő zsírokból álló hártya alkotja, melybe különböző szerkezetű és funkciójú fehérjék épülnek be. Szerepük, hogy a sejt a környezetéből felvehessen kisebb méretű tápanyag molekulákat, illetve leadhasson kisebb méretű salakanyag molekulákat vagy a működéséhez szükséges anyagokat válasszon ki környezetébe, de mindeközben megőrizze a számára fontos anyagokat és kizárja a nem kívántakat. A sejthártyán kicsi nyílásokat létrehozó fehérjék szerepe, hogy válogassanak abban mit engednek át és mit nem. A sejt számára fontos anyagokat: cukrokat, ionokat, működéséhez szükséges fehérjéket és vizet a sejthártya bent tartja a sejten belül. Az ilyen hártyát **félig áteresztő hártyá**nak nevezik és sok érdekes tulajdonsága van (lásd pl. ozmózis).

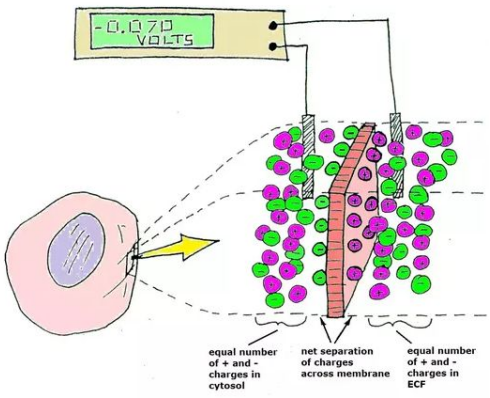


Alap esetben egy nyíláson az átengedett anyagok a koncentráció gradiensnek (különbségnek) megfelelően mozognak, rohannak az üres asztalokhoz. De léteznek olyan fehérjék is, amik energiát felhasználva képesek arra, hogy az alacsonyabb koncentrációjú helyről a magasabb koncentrációjú hely felé hajtsák a molekulákat, ionokat (mint amikor a koncerten a Rendezők elzavarják az üres VIP ülésekről az élelmesen odaszivárgott nézőket).
Olyan fehérjék is léteznek, amelyek a membrán két oldala között kicserélnek anyagokat. Ilyenkor az egyik anyagot hajtó koncentráció különbség hajtja a másik molekula mozgását.
Mindennek az lesz a következménye, hogy a sejthártya nem lesz egyformán átjárható a különböző anyagok számára. Bizonyos ionok és molekulák eltérő sebességgel, vagy egyáltalán nem tudnak átmenni a sejthártyán. Ennek következtében alakul ki feszültségkülönbség a sejthártya két oldala között. A Gibbs-Donnan hatás magyarázza meg mi is történik.
A bonyodalom abból származik, hogy minden résztvő anyagra **két erő hat:** a koncentráció

különbségből fakadó hajtóerő (diffúzió), illetve az elektromos erő (Coulomb erő). A sejtekben a pozitív töltést a fent felsorolt pozitív töltésű ionok hordozzák. A negatív töltés egy részét a Cl^- ionok, másik részét a sejtekben található fehérjék.



Hogy mi is történik világítsuk meg egy hasonlattal. Tegyük fel, hogy egy koncerten a VIP belépővel rendelkező párokon kívül azok a lányok is ingyen bemehetnek a kerítéssel elválaszott VIP területre, akiknek aznap születésnapja van. Amikor elkezdődik a koncert, akkor az érkező párok egyenletesen kitöltik a nézőteret, a fiúk és a lányok nem különülnek el. Egyre nagyobb lesz a tömeg. A VIP belépővel rendelkező párok gyorsan bemennek a VIP területre, mert ott nincs tömeg (hajtja őket a koncentráció különbség). De egy idő után a születésnapos lányok is bemennek oda, mert nagy a nyüzsgés. Viszont ők nem akarnak szívük választottjától (akit nem engedtek be, számukra nem átjárható a határ) messzire kerülni (elektromos vonzóerő), ezért ők a VIP terület kerítésének belső oldalán fognak állni, velük szemben, a kerítés külső oldalán pedig felhalmozódnak az őket kísérő fiúk. Ha megnézzük a koncerttermet mindenhol fiú lány párokat fogunk találni (A VIP területen belül is meg kívül is), kivéve a kerítés mentén, ahol belül a lányok, kívül a fiúk fognak felhalmozódni és kialakítanak egy fiú-lány **kettős réteg**et (a nemek feszültség különbségét).



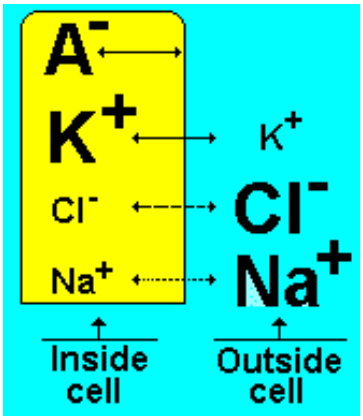
Hasonló történik az idegsejtek felszínén is. A sejt belsejében lévő fehérjék számára (melyek legtöbbje negatív töltéssel rendelkezik) nem átjárható a sejthártya. A negatív Cl^- ionok és pozitív fémionok (kationok) számára igen. Az elektromos vonzás és koncentráció különbségek hatására egy olyan egyensúly áll be, hogy egy kicsit több negatív töltés van a sejthártya belső felszínén és egy kicsit több pozitív töltés a külső felszínén. A sejtben rekedt negatív fehérjék töltését a külső felszínen halmozódó pozitív ionok ellensúlyozzák. A kettős töltésréteg eredményeképpen a sejthártya két felszíne között 60mV feszültség különbség alakul ki. A sejt belseje ennyivel negatívabb a felszínénél.
Hogy ebből hogyan lesz jelátvitel azt a következő alkalommal beszéljük meg.

Kérdés?

Merre húzzák K+ovácsék a kötelet:? A szinaptikus áramok és az akciós potenciálok kialakulása

Folytatjuk a durva részt. A membránpotenciál kialakulásánál vannak még bonyolultabb dolgok, ugyanis a sejthártyában található csatornák és pumpák képesek megváltoztatni egyrészt az egyes ionok esetében a sejthártya átjárhatóságát, másrészt a koncentráció különbség ellenébe is képesek ionokat szállítani (meg is teszik, hiszen a sejtek belsejében pontosan meghatározott ionkoncentrációkat kell beállítani a finnyás fehérjék miatt).

Szerencsére a fizikusok kitalálták hogyan lehet viszonylag egyszerűen számolni a membránpotenciált.



Ha tudjuk **egy ion belső és külső koncentrációit**, a Nernst egyenlet segítségével **kiszámolhatjuk az ezekhez a koncentrációkhoz tartozó egyensúlyi potenciált**. Azaz, hogy mekkora feszültségkülönbség kell ahhoz, hogy ez a koncentrációkülönbség fennáljon és fordítva, ekkora koncentráció különbség mekkora feszültség esetén áll be. Mivel a csatornák és pumpák pontosan beállítják az egyes ionok belső és külső koncentrációját (mint ahogy az ősóceánban volt), ezért az egyes ionoknak mind megvan a saját jellegzetes **egyensúlyi potenciál**ja. Ez a Na^+ esetében nagyon pozitív (+60mV), mivel kint sok a Na^+, míg a K^+ esetében nagyon negatív (-120mV), mivel bent sok a K^+. A harmadik meghatározó ion a Cl^- esetében pedig valahol a nyugalmi potenciál környékén, -70mV körül van.

Egy meglehetősen egyszerű összefüggés adja meg a sejthártyán beálló feszültségkülönbséget. Minél áteresztőbb a sejthártya egy ion számára, annál jobban „húzza" az adott ion a saját egyensúlyi potenciálja felé a membránpotenciált. Szemléletesebben. Képzeljünk el egy magas épületet, aminek a homlokzatán végig fut lentről felfelé egy kötél, ami egy árnyékoló ponyvát mozgat. Sajnos a vállalkozó ellopta a ponyva árát, ezért az csak akkora, hogy egyszerre csak egy emeletet lehet vele árnyékolni. A földszinten laknak K^+ovácsék (Ők jelképezik a K^+ -120mVos egyensúlyi potenciálját), valahol középtájt Cl^-aude-ék (Ők a Cl^- -60 mV os potenciálját) és az épület tetején pedig Na^+gyék laknak, a maguk +20mV-os egyensúlyi potenciáljával. Mindenki igyekszik maga felé húzni a ponyvát, mert igen süt a nap, nekifeszülnek mindannyian. K^+ovácsék és Na^+gyék húzzák majd megszakadnak, de a ponyva csak valahol kettejük közt félúton áll meg. Ez -120 - +20 = -140 / 2 azaz -70mV lenne, de ott vannak még Cl^-aude-ék is, akiknek már nagyon nem is kell húznia, hogy a ponyva megálljon a közelükben -60mVnál.



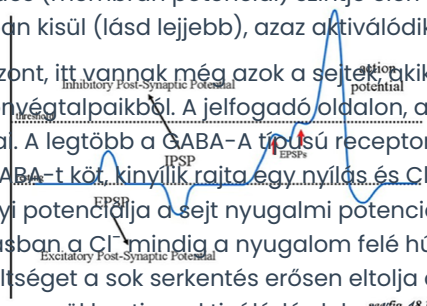
No de mi történik, amikor jel érkezik a sejtre?

Egy serkentő axonvégződésből a glutamát nevezetű aminosav szabadul fel. A másodperc 10ezred része alatt átússza a szinaptikus rés 30 nm-es távját, majd rövid időre (1-2msec) hozzákötődik a dendrit sejthártyájában ücsörgő valamelyik glutamát receptor típushoz. Ezek leggyakoribb típusa az AMPA receptor, egyben egy Na^+ és Ca^{2+} ionokat áteresztő képes ioncsatorna is. Amikor az átvivő anyag kötésének hatására kinyílik, a sejtbe (mivel ott kevés van) bezúdulnak a pozitív töltésű Na^+ ionok (és valamennyi Ca^{2+} is) és a sejt membránpotenciálja a pozitív irányba mozdul el egy időre. Ezt hívják serkentő szinaptikus potenciálnak (angolul: excitatory postsynaptic potential, a rövidítésével: **EPSP** még sokat fogunk találkozni).

A fenti huzakodós példában az történne, hogy Na^+gyékhoz villámlátogatásra érkezik a nagynénjük és ő is beszáll a kötélhúzásba egy időre. Ezt a ház előtt sétálgató abból látja, hogy ez időre a ponyva kicsit feljebb emelkedik, majd visszatér az eredeti állapotába.

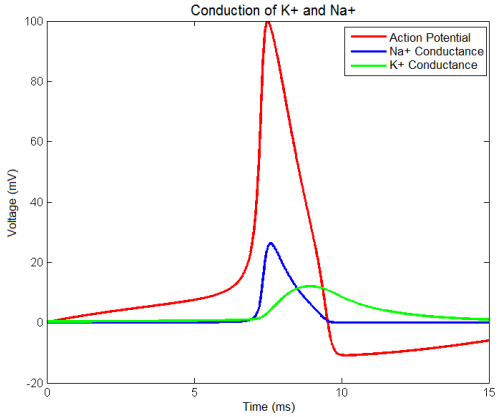
Ha több szinapszison egyszerre több serkentés érkezik a kiváltott áramok összeadódnak és a sejt erősebben depolarizálódik (mozdul el a pozitív irányba). Ha a

serkentődés (membrán potenciál) szintje eléri a küszöbértéket a sejt akciós potenciál formájában kisül (lásd lejjebb), azaz aktiválódik, jelet bocsájt ki magából.



Viszont, itt vannak még azok a sejtek, akik GABA-t, gátló átvivő anyagot szabadítanak fel az axonvégtalpaikból. A jelfogadó oldalon, a célsejt denritjén itt a GABAnak találhatók receptorai. A legtöbb a GABA-A típusú receptorából van. Ez egyben egy Cl^- csatorna is. Amikor GABA-t kötődik, kinyílik rajta egy nyílás és Cl^- ionokat ereszt át magán. Mivel a Cl^- egyensúlyi potenciálja a sejt nyugalmi potenciálja környékén van (-65mV) ezért a kötélhúzásban a Cl^- mindig a nyugalom felé húzza a sejtet. Azaz, ha egy sejt membránján eső feszültséget a sok serkentés erősen eltolja az aktiválódás irányába, akkor a Cl^- visszahúzza, csökkenti az aktiválódás lehetőségét, azaz gátolja a sejt aktivitását. Ezt hívják szinaptikus gátló potenciálnak (angolul inhibitory postsynaptic potential, rövidítve **IPSP**, amivel szintén sokat fogunk találkozni). A GABA-A receptoron keresztül könnyen áramlanak át az ionok (magas a vezetőképessége, konduktanciája). Ez a kötélcibálós modellben úgy néz ki, hogy hiába jönnek Na^+gyékhoz sokan és cibálják felfelé a ponyvát, Cl^-audék családja igen kiterjedt, mindig sokan érkeznek és hatékonyan vissza tudják rángatni a ponyvát maguk felé.

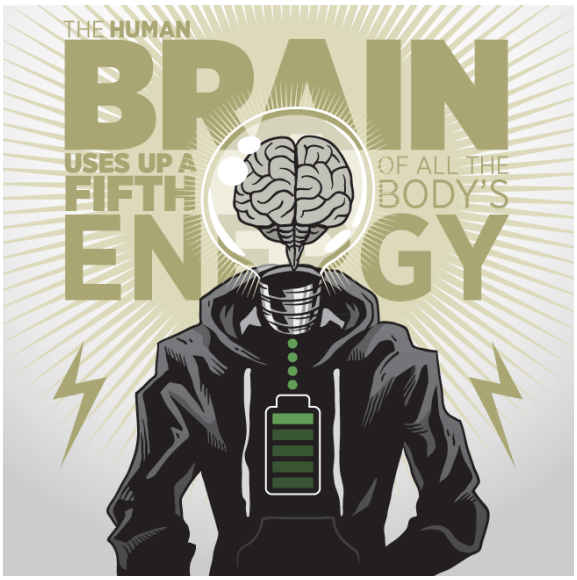
Egy sejtre ugye több 10ezer szinapszis érkezik. Egy adott pillanatban, ebből több száz lehet aktív. Azt hogy a sejt jelet bocsájt-e ki vagy nem, az dönti el, hogy a serkentő és a gátló áramok eredője elmozdítja-e a membránpotenciált a tüzelési küszöbig (hányan és merre rángatják a ponyvát).



Amikor a membránpotenciál értéke (a serkentés hatására beáramló Na^+ és Ca^{2+} ionok hatására) kellően pozitívvá válik (**tüzelési küszöb** ~40mV) akkor feszültségre érzékeny Na-csatornák nyílnak meg (*kék görbe*) és a Na^+ ionok elkezdenek egyensúlyi potenciáljuk (+60mV) irányába áramlani, azaz beáramlanak a sejtbe, pozitívvá teszik azt. Az **akciós potenciál** (*piros görbe*) csúcsán a membránpotenciál értéke nagyon közel van a Na^+ ionok egyensúlyi potenciáljához mivel nagyon sok csatorna nyílt ki (Na^+gyékhoz az egész rokonság megérkezett és mindenki húzza a kötelet). Az akciós potenciál azért nagyon rövid, mert amikor a membrán potenciál pozitív irányba mozdul el, kinyílnak a feszültség érzékeny K^+ csatornák (*zöld görbe*) is és a sejtből kiáramló K^+ ionok (egyensúlyi potenciáljuk -120mV) csökkentik a sejt belsejében a pozitív töltést (a nagy bulit látva K^+ovácsékhoz is megérkezik a rengeteg rokon, hogy visszacibálják a ponyvát). A membránpotenciál visszatér a nyugalmi szintre (-60mV). Persze a beáramlott Na^+ és kiáramlott K^+ ionokat az ioncserélő pumpák elkezdik visszapumpálni. Mivel itt a koncentráció különbség ellen kell dolgozni ezek a pumpák a sejtek valutáját az adenozin-trifoszfátot (ATP-t) használják fel. Igen sokat. A membránpotenciál fenntartása igen energiaigényes.

Egy ember nyugalmi állapotban 100W energiát használ, ennek 20%-át agyunk fogyasztja. Azt, hogy ekkora agyat növeszthettünk (és ezáltal hatékonyabban tudjunk túlélni), az emberré válás során számos evolúciós fejlesztésnek kellett megelőznie. Kialakult mindenevő fogazatunk, mely a táplálékot, majdnem bármilyen táplálékot, képes hatékonyan megrágni, hogy energiatartalmát emésztéssel kinyerhessük. A rengeteg hőt termelő agyunkat hűteni kell. Ez egyik oka annak, hogy szőrzetünket elvesztettük, így egész testfelszínünkön képesek vagyunk izzadni (nagyon kevés emlős képes erre) és a két lábra állás egyik hajtóereje is az volt, hogy ezáltal a trópusokon kisebb felszínen sütötte testünket

a nap. Hajunk azért maradt meg, hogy védje a napfény ellen fejünket.



No ezzel végére is értünk a legkeményebb két bejegyzésnek. Mindenkinek gratulálunk aki idáig túlélt! Egy könyedebb témával a szinapszisokkal folytatjuk legközelebb.

Mindenkinek Békés Ünnepeket kívánunk!

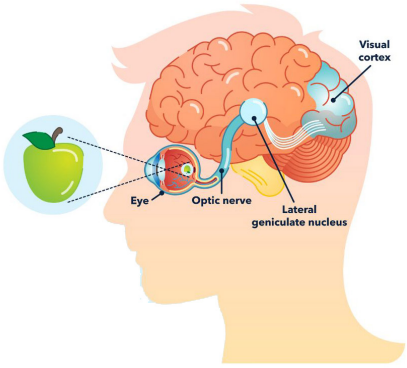


Telefonközpont az agyban: az agyműködés összehangolásának lehetséges mechanizmusát tárták fel Intézetünk kutatói

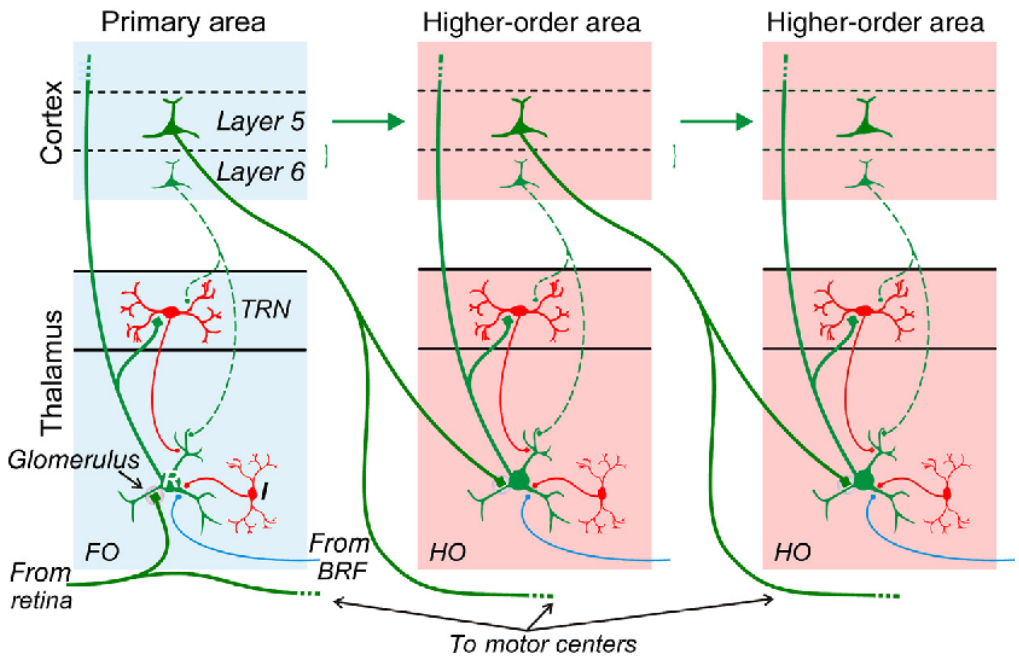
Karácsony előtt jelent meg Hádinger Nóra első szerzőségével (hogy ez mit jelent azt majd a végén) az Acsády László vezette Talamusz Kutatócsoport figyelemre méltó munkája az idegtudományok csúcs folyóiratában a Nature Neuroscience-ben. Azt írták le, hogy az egér frontális agykérgéből indul egy olyan vetítő pálya a talamusz felé, mely a többi agykéreg területből nem.

OOOKKÉÉÉ... És akkor? Azt tudjuk mi az egér, de mi az a frontális agykéreg és mi az a talamusz?

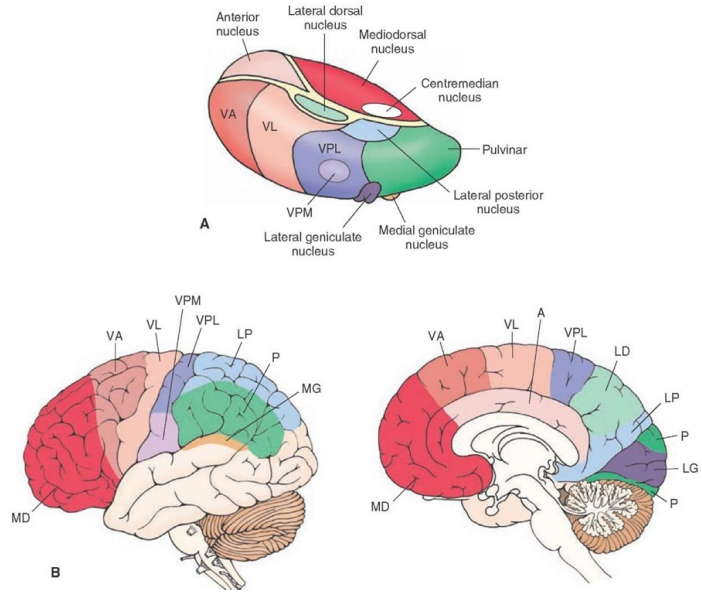
Hogy érteni lehessen miért ennyire nagy jelentőségű ez az eredmény, alapozásra van szükség. Ezzel előre is kell ugorjak az #agyséta gondolatmenetével. Valahol a harmadik évadban illene ennek a résznek jönnie, de most akkor adunk egy rövid kedvcsinálót az elkövetkező részekhez.



Az emlősök agyában az információ feldolgozásának és az ennek alapján kialakuló válaszreakciók megtervezésének legmagasabb szintű területe az **agykéreg**. De az agykéreg egy feldolgozási lánc legvégén (vagy ha a válaszokat tekintjük legelején) található. Az érzékszervekből (szem, fül, ujjak, nyelv) érkező ingerek a szaglás (orr) kivételével mind egy **talamusz** nevezetű területen keresztül jutnak az agykéregbe, illetve a döntésben fontos agyterületek kimenete is a talamuszon keresztül hagyja el az agykérget. A látás esetében, mint az ábra mutatja, a thalamusz LGN (lateral geniculate nucleus) nevű magjában kapcsolódik át az információ a látókéreg felé. A talamusz kicsit olyan, mint egy taxitársaság diszpécser szolgálata. Ha valaki taxit hív telefonon, akkor a telefonközpontossal beszél, nem a taxisofőrrel. Elmondja a telefonközpontosnak honnan hova szeretne menni, Ő megkeresi a megfelelő taxisofőrt, aki megkapja tőle az információt és megmondja a telefonközpontosnak, hogy milyen rendszámú és színű autót és mikor várjon az utas. Azaz mindkét irányú kommunikáció a diszpécseren keresztül történik. Ez az egyirányú ingeráramlás azonban a talamusz szerepének legkorábbi modellje volt (kb Descartes korában). Azóta tudjuk, hogy a thalamusz és az agykéreg többszörös kölcsönös kapcsolati hurkokon keresztül cserél információt. A megfelelő komplexitást mutató, ámde bemelegítésnek kicsit nehéz ábra így nézne ki:



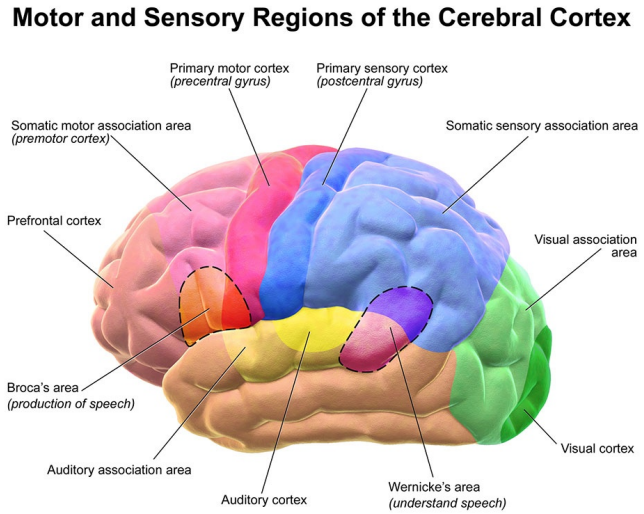
Ráadásul az agykéregben az evolúció során számos agyterület alakult ki, melyek specializálódtak abban, hogy melyik érzékszerv ingereit dolgozzák fel. Ez a specializálódás a talamuszban is megjelenik. Mindegyik agyterület a saját talamusz területével van



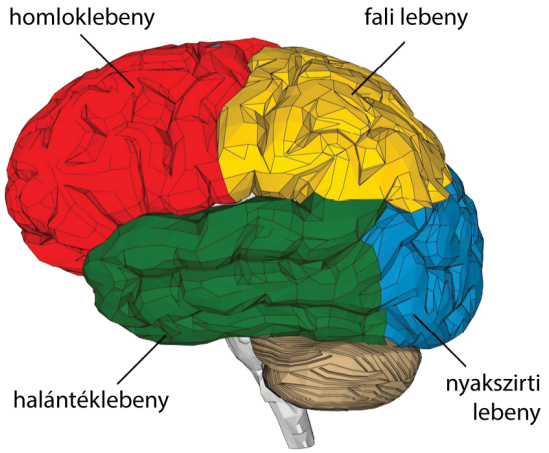
összekötve, oda-vissza kapcsolatban. Mitovább, a fejlettebb emlősök agyában (már az egér is ide tartozik valamelyest) szétválnak egymástól a külvilágból érkező információt értelmező és az ezekre választ adó agyterületek. Azaz van külön agykérgünk a látásra, hallásra, testérzékelésre, illetve van agykérgi területünk, mely ezen információk alapján megtervezi és végrehajtja mozgásainkat. [Az egyszerűbb emlősökben, mint a rovarevők közé tartozó sünök és cickányok még ugyanaz az agykérgi terület felelős a testérzékelésért és a mozgástervezésért.] A fentiek alapján ezeknek az agykérgi területeknek mind megvannak a maguk megfelelő talamusz területei, talamusz magjai.

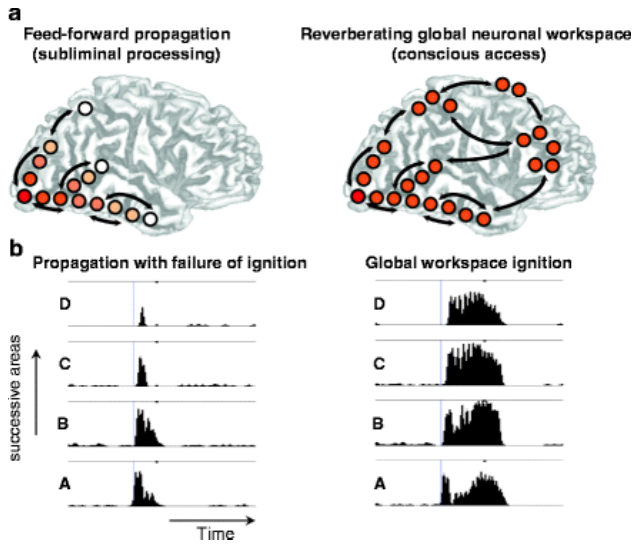
A taxis diszpécser példáját egy bonyolultabb hasonlattal kell felváltanunk. Itt már egy nagyobb szállítócégről beszélünk, aminek van közúti, vasúti, légi és hajózási részlege. A megrendelő leadja a megrendelést, hogy honnan mit kell hova szállítani egy diszpécsernek (érzékelő talamusz) ez eljut a központba, ahol felmérik (érzékelő agykéreg), majd kidolgozzák mi a leghatékonyabb módja az áru eljuttatásának (mozgató kéreg). Ezután, a részekre bontott feladatokat eljuttatják az egyes részlegekhez, hogy azok hajtsák végre (mozgató talamusz magvak). Az igazán hatékony, gazdaságos, modern és környezetkímélő megoldásokhoz egy világcégnél már számos eltérő területhez értő szakember összehangolt munkájára van szükség. A döntéselőkészítés és döntés már jóval bonyolultabb, több lépéses folyamat. Közgazdászok, mérnökök, matematikusok dolgoznak együtt azon, hogyan lehet a legkevesebb erőforrással a legtöbb árut továbbítani. Lehet-e egyszerűbb útvonalakat találni? Van-e elég autó vagy hajó ott, ahol éppen szükség van rá? Van-e elég üzemanyag és láda? Hol kell embereket felvenni vagy elbocsájtani? Mire kell biztosítást kötni?

Az emlős agy evolúciója során a bonyolultabb feladatok megoldására egyre bonyolultabb hálózatba kapcsolódtak az agykérgi területek. Az érzékszervekből érkező információ egyre több kéregterületen került feldolgozásra, és a kezdeti mozgás tervezést végző elsődleges mozgatókéreg mellé is egyre több tervezési feladatra specializálódott agykéreg terület jelent meg. Míg a látás feldolgozása a tarkólebenyben, a hallás feldolgozása a halántéklebenyben és a testérzékelés feldolgozása az e felett található fali lebenyben található, addig az elsődleges mozgató terület a homlok felé, az előre néző frontális lebenyben helyezkedett el. Az evolúció során az egyre kifinomultabb tervezési feladatokat végző agyterületek a mozgást tervező mozgató kéregből differenciálódtak és az elsődleges mozgató kéreg elé torlódtak, a főemlősökben kialakult a homloklebeny. Az egér és kutya csapott homlokával szemben a majmoknak és főleg az embernek magas homloka van, hiszen e mögött találhatók az egyre összetettebb döntéseket megalapozó agyi területek. Az agykérgi lépcsőről-lépcsőre haladó feldolgozás legmagasabb fokát az emberben a prefrontális kéreg (a frontális kéreg előtti), azaz a homloklebeny végzi. Itt találhatók legemberibb agyfunkcióink, személyiségünk, kételkedésünk, az idő érzékelése és a hosszútávú tervezés. Az agyat feladatmegoldás közben vizsgálni képes legmodernebb



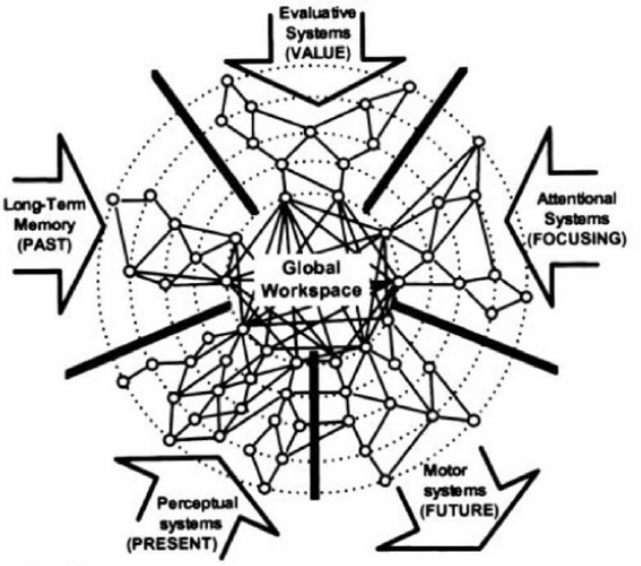
eljárások (funkcionális MRI és sokcsatornás EEG) azt mutatták ki, hogy ez a terület, különösen a bal féltekei oldal, meghatározó szerepet játszik a tudatosság kialakításában. Amikor a kísérleti alanyoknak csak egy rövid időre villantottak fel képeket, csak abban az esetben jelezték, hogy látnak valamit amikor nem csak az ingerfeldolgozás elején álló látókéreg, hanem a bal prefrontális agykéreg is bekapcsolódott. Ezekben az esetekben számos -az adott feladat feldolgozásában részt vevő- további agyterület aktivitása is megnőtt és működésükben magas fokú összehangolódást lehetett megfigyelni. Ezen kísérletek alapján a tudat kialakulásának Changeux és Dehaene által finomított elmélete, a **global neuronal workspace** elmélet szerint, amikor agyunk kellően fontosnak talál egy eseményt, akkor a prefrontális kéreg elősegíti, hogy az információ feldolgozásában résztvevő megfelelő agyterületek





bekapcsolódjanak és hozzáférjenek az összes agyi információhoz, mely a feldolgozáshoz szükséges. A „global neuronal workspace (GNW)" -átfogó idegi munkaterület- elmélet azt állítja, ahhoz, hogy valami a tudatosságba kerüljön, fel kell keltenie a prefrontális kéreg „figyelmét". Ha ezt sikerült akkor az az inger feldolgozásához (és csak annak az ingernek a feldolgozásához) az agykéreg összes erőforrását elérhetővé teszi, egy a feladat megoldásához szükséges közös kommunikációs rendszerbe kapcsolva a feladat megoldásához hozzájáruló agyterületeket. Ahhoz, hogy bizonyos bonyolultsági szint feleletti feladatokat tudjon megoldani, az agy annak minden erőforrására szüksége van, ezért ezt megkapni luxus. Ez az oka annak, hogy nem minden inger feldolgozása tudatosodik bennünk, és az is, hogy egyszerre csak egy dologra tudunk igazán hatékonyan figyelni. A figyelem válogatósságára a klasszikus példa az eltűnő gorilla

esete, mely nagyon szépen bemutatja, hogy egészen extrém dolgokra vakok lehetünk, ha másra figyelünk.

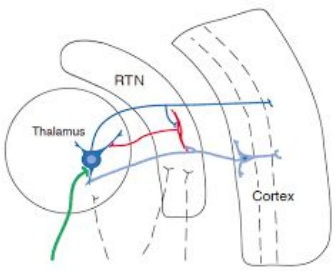


Az Intézetünk kutatóitól most megjelent eredmény egy fontos lehetséges elemét fedezte fel annak, hogyan lehet képes a prefrontális kéreg az aktuális feladat leghatékonyabb elvégzéséhez szükséges rendszerbe kapcsolni az agykéreg többi területének működését. Hogy ez pontosan mi is az a következő bejegyzésből derül ki.

Telefonközpont az agyban: a talamusz és az agykéreg kapcsolatának új eleme

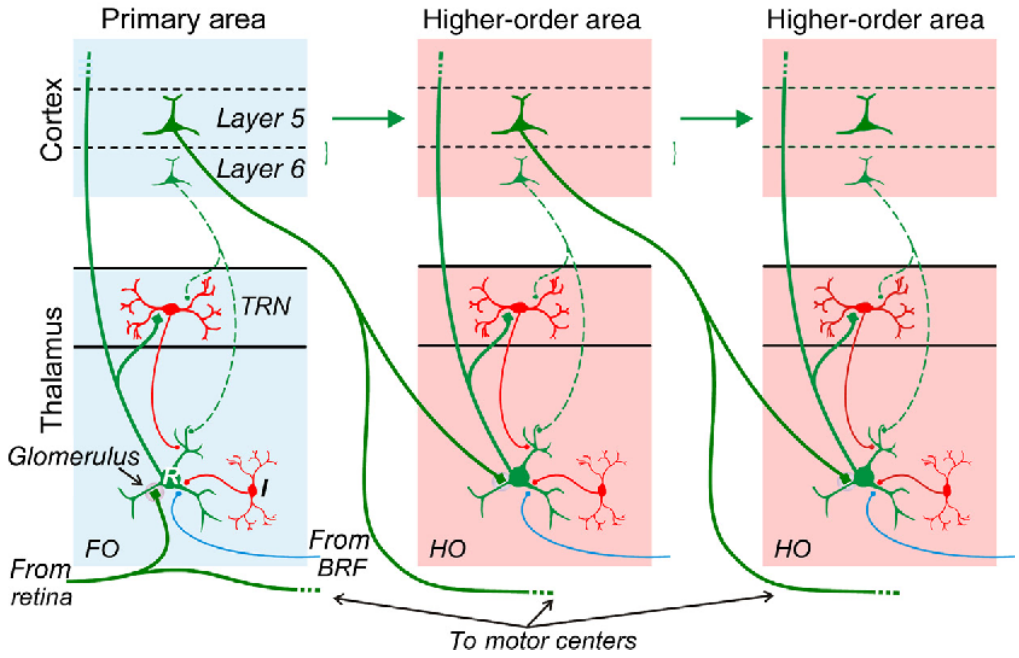
Mint az előző bejegyzésben vázoltuk, az agykéreg összes területe kölcsönös (reciprok, oda-vissza) összeköttetésben áll egy hozzá társult talamusz maggal, melyen keresztül az agy többi részével tart kapcsolatot. Ennek egyik eleme, hogy az agykéreg 6. rétegében található serkentő sejtek (R6 sejtek) axonjaikon információt küldenek a talamusz megfelelő magjába, ahol szintén serkentő sejtek találhatók. Ezek a sejtek az érzékszervek felől (a feldolgozási láncban alulról) érkező információt ötvözik az agykéregből érkező (felülről) információval.

Itt még nem tartunk az agysétában, de ha csak serkentő sejteket kapcsolunk össze megvan a veszélye az aktivitás végtelen növekedésének, ami az agy esetében az epilepsziás roham. Ennek elkerülésére az agykéregben a serkentő sejtek mellett azok aktivitását csökkentő gátló sejtek is találhatók.

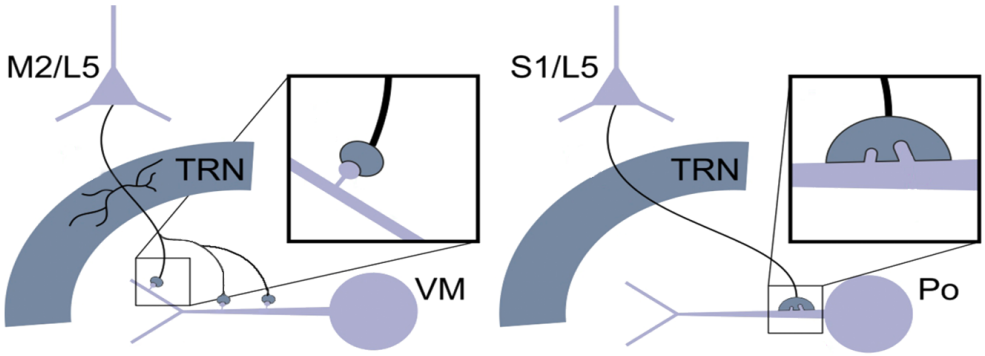


A talamusz esetében más az elrendezés, ott az egyes, agykéreghez társuló talamusz magvakban vannak ugyan igen egyedi gátlósejtek, de ezen kívül az evolúció során kialakult egy nucleus reticularis thalami (NRT, de rövidítik RTNnek is) nevű -hálózatos talamusz mag- mely az egyedi magvakból álló talamuszt kívülről beborítja, és gátlósejtjeinek axonjai a belső magok serkentő sejtjeinek működését tartják megfelelő szinten. A kiegyensúlyozott működés biztosítása érdekében, amikor egy-egy kéregterület R6 sejtjei a megfelelő talamusz magba vetítenek, egy axonágat az NRTba is küldenek, ahol az ugye gátlósejteken végződik.
Ezzel a R6 vetítéssel párhuzamosan az agykérgek 5. rétegének serkentő sejtjeiből (R5) is indulnak axonok a feldolgozási láncban alacsonyabban elhelyezkedő agyterületekre. Míg

azonban az R6 vetítés csak a kéregterülethez társult talamusz magba küld információt, addig az R5 vetítés változatos, a feldolgozási láncban távolabb álló talamusz magvakba, illetve számos más agyterületre továbbít jeleket.

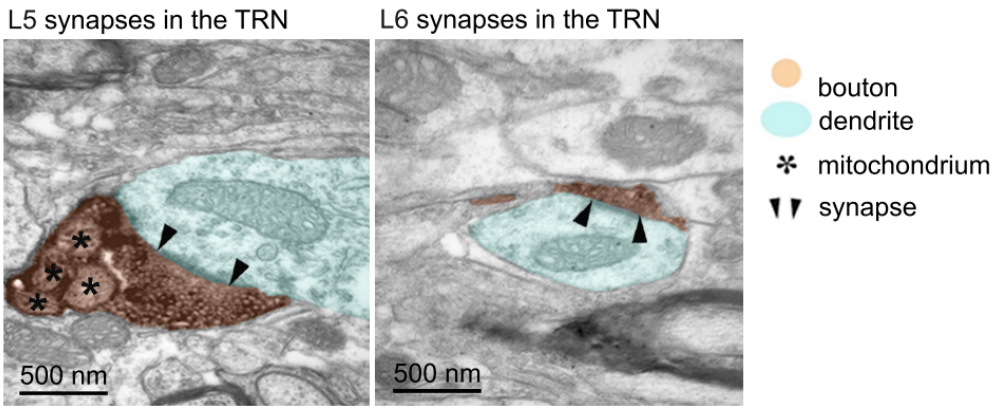


A mozgató kéregből induló R5 pályáról valószínűleg még egy laikus is hallott Piramis Pálya néven a középiskolában. Ez nem a kairói gyorsvasút, hanem idegrendszerünk leghosszabb axonokkal rendelkező pályája (1 méteresek is lehetnek), mert az agykéregből egészen a gerincvelőig fut, és a finom akaratlagos mozgások kivitelezésében játszik meghatározó szerepet. A mozgató kéregtől előrefele kialakult, elvontabb funkciókkal rendelkező agykérgekből ezek a hosszú direkt R5 vetítések az agy olyan ősibb területeire vetítenek, melyek fontosak a szervezet működésének és az agy aktivitási módjainak szabályozásában. Azaz, míg az R6 vetítésen keresztül az agykéreg csak a feldolgozási láncban közelebb álló területekkel lép kapcsolatba, addig az R5 vetítésen keresztül távolabbi, a viselkedést erőteljesen meghatározó agyterületeket ér el. Érdekes módon az R5 vetítés esetében a talamusz felépítését vizsgáló kutatók eddig nem figyelték meg, hogy axon oldalágat adnának a talamusz gátló magjába az NRT-be. Valószínűleg erre azért nem volt szüksége az evolúciónak, mert mivel az R5 vetítés távolabbi területeket idegez be, a talamusszal és az agykéreggel rövidre zárt serkentő kapcsolatot nem alkot, a túlaktiválódás veszélye itt nem lép fel.



Az újonnan felderített kapcsolat sémája a bal oldalon látható, a frontális motoros kéregből (M2) induló ötödik rétegi axonok nem csak a csatolt magasabb rendű talamusz magba vetíenek (VM), hanem a talamusz gátlómagjába at TRN el jelölt retikuláris magba. A jobb oldalon látható a klasszikus ötödik rétegi vetítés, ami az elsődleges érző kéregből (S1) indul a magasabb rendű (Po) talamusz magba.

És akkor itt jön az újdonság! Az Acsády csoport azt figyelte meg, hogy a korábbiakkal ellentétben, a frontális agykéregből induló R5 vetítés a korábban leírt távoli célterületek mellett az NRT gátló idegsejtjeit is beidegzi.



Ráadásul az R5 axonvégződések az R6 axonvégződéseknél jelentősen hatékonyabban képesek ingerelni az NRT mag sejtjeit, azaz hatékonyabba tudják közvetve gátolni a talamusz magjainak aktivitását. Ehhez jön még, hogy ez a bemenet nem csak hatékonyabb, hanem az asszociatív tanuláshoz szükséges molekuláris rendszerrel is fel van szerelve, azaz nem egy merev rendszer, hanem az élet során megszerzett tapasztalatok is finomíthatják működését. A megfigyelés másik komoly technikai bravúron alapuló része az volt, hogy a frontális kéregből serkentést kapó NRT sejtek nem csak azon talamusz magokba vetítenek, amelyek az R5 vetítést adó agykéreghez tartoznak, hanem más agykérgi területekhez kapcsolódó talamusz magvakat is gátolhatnak.

Egy tudományos közlemény végén található Discussion (Megbeszélés) fejezetben a neurobiológus szerzők általában nagyon visszafogottan szokták értelmezni eredményeiket. Más tudományágak (és folyóiratok) jelentősebb szabadságot engednek meg. Ez egy szubkulturális dolog. Én úgy gondolom, hogy míg az Eredmények fejezetnek csak szigorúan az adatokra szabad támaszkodnia, addig a szerzők megengedhetnék maguknak, hogy a Megbeszélés fejezetben megosszák a közösséggel ők mit gondolnak, ha jelzik azt, hogy ez spekuláció. Mivel ez a fórum nem a Nature Neuroscience, én itt most megengedem

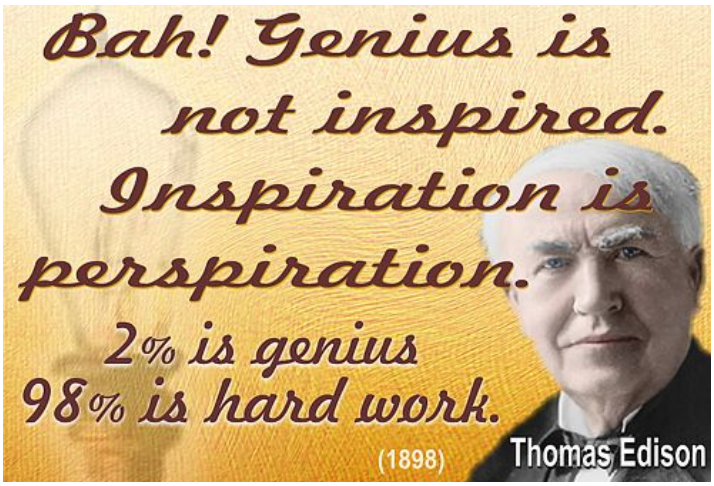
magamnak, hogy az eredmények jelentőségét bátor (de tényeken alapuló) spekulációban emeljem ki.
A szakirodalomból ismert, hogy az NRT bekapcsolása elcsendesíti az agykérget, alvásra jellemző EEG mintázatok jelennek meg ilyenkor. Mivel a frontális kéreg a mozgástervezésen túl magasabb tervezési feladatokban is fontos, azáltal, hogy az R5 távoli agyterületeket serkentő vetítése mellé megjelent egy olyan kapcsolat, mely (az NRT gátlósejtjeinek közvetett gátlásának segítségével) képes más agykérgi területek aktivitását hangolni, a frontális kérgek egy eszközt kaptak arra, hogy az agykérgek működését összehangolják.
Így ez az új pálya fontos végrehajtó eleme lehet a korábban vázolt GNW elképzelésnek.

Az ember prefrontális kérge az egér frontális kérgének evolúciósan továbbfejlesztett változata. Nyilván komoly munka lesz annak tisztázása, hogy ez a rendszer megtalálható-e főemlősökben, de ha jelen van, az NRT-t tekinthetjük az emberi agy switchének. A switch kifejezés a switchoard-ból ered, ami magyarul kapcsolótáblát jelent és Puskás Tivadar találta fel, amikor az első telefonhálózatot megszervezte. Itt még kisasszonyok kötötték össze a hívó fél kérése alapján azt a célállomással. Manapság mindenki a telefonján lóg, hogy a közösségi médiákat bökdösse. Ahhoz, hogy a világ majd minden tájáról elérhető lehessen a világ majd minden tája századmásodpercek alatt, az internetre és az azt támogató bonyolult elektronikus háttérrendszerre van szükség. Ennek legalapvetőbb elemei a routerek és switchek. Mindkét szerkezet több tucat irányból kapcsolódik a hálózathoz és annak elemeit köti össze rugalmasan egymással. Amikor egyik ágán beérkezik egy információcsomag, annak címzéséből kideríti (nem kell már a kisasszony), hogy az hova tart és melyik irányba kell tovább küldeni (általában egy másik switch-nek). Mostanság már majd mindenkinek van ilyen az otthonában WiFi router néven (csak itt virtuális drótokra, rádióhullámokra kapcsol a switch). A fenti eredmények alapján, hasonló feladatot láthat el az NRTis, csak nem kétirányú kapcsolatot épít ki, hanem a feladat tudatos megoldásában résztvevő agykérgek között hoz létre több irányú Zoom konferencia beszélgetést.





Azzal fejezném be, hogy képet adjak milyen hatalmas mennyiségű munka van a mögött, hogy egy ilyen közlemény megjelenjen egy vezető folyóiratban. A tanulmányban 6 kutató munkája szerepel 2 kutatóintézetből (nyilván közben más témákon is dolgoztak). A munka a kezdetétől a végéig 5 évet vett igénybe, a vizsgálatokhoz egy tucat jelentősen eltérő módszert használtak: genetikailag módosított egereket; pályajelölésre és követésre módosított vírusokat, ezeket gyakran kombinálva; nyomkövető anyagokat; többszörös immunfluoreszcens festést; elektron mikroszkópiát; egysejt aktivitás mérést és jelölést



vírusokkal jelölt, altatott állatban, amelyek agyi aktivitását optogenetikailag módosították; szelet elektrofiziológiát egész sejtes patch clamp elvezetéssel, szintén optogenetikával kombinálva; majd mindez összetett statisztikai módszerekkel elemezve. A mai tudományos elvárások alapján az adatok és az elemzésükhöz használt kódok nyilvánosan elérhetők szerverekről. Ezekről a módszerekről az #agytechnikák rovatból tudhattok meg többet (ahogy halad az idő).



A kézirat elkészülte és megjelenése között 9 hónap telt el, ugyanis mint írtuk a megjelenést megelőzi egy szigorú bírálati folyamat. A kézirat 3 bíráló szigorú mérlegelésének kellett megfeleljen. A bírálóktól érkező kérdésekre további kísérletekkel, elemzésekkel vagy a szöveg pontosításával kellett megfelelni. A Nature Neuroscience esetében a beküldött kézitartok 8%-át fogadják el publkiálásra, azaz nagyon nagy a verseny. A kézirat elkészülésének folyamatában még a szerzők sorrendjének összetett „táncáról" ejtenék néhány szót. A szerzők sorrendjében (legalábbis a neurobiológiában, ugyanis ez a tudományterületek eltérő folklórjának megfelelően más tudományokban más is lehet) két fontos helyezés van: az első és az utolsó szerzőé. A kulturált hagyományoknak megfelelően az kerül az első helyre, aki a projekt felelőse volt, a legtöbb munkát tette bele és a kéziratot elkészítette. Ez persze nem jelentheti azt, hogy minden kísérletet Ő végzett és írt le, hiszen lehetetlen ennyi módszert megtanulni. Az utolsó szerző, pedig az, aki a munka oroszlánrészét adó laboratóriumot vezeti, hiszen az ő erőfeszítéseinek köszönhető, hogy a kutatás támogatásához szükséges rengeteg pénz elnyert pályázatok útján rendelkezésre áll. Jelentős szerepe van persze a kutatási irány kijelölésében, azaz szükségszerűen meghatározó a kézirat alapkérdésében és tartalmában is. A kettő között aztán munkájuk mennyiségének sorrendjében állnak a szerzők. Az első szerzőség pozíciója nagyon fontos egy fiatal kutató életrajzában, hiszen azt jelzi, hogy képes egy kutatás önálló koordinálására. A karrierjének másik fázisában levő laborvezető számára pedig egy sastoll fejdíszén, jelezve, hogy milyen ütőképes tudományos csapatot gyűjtött maga köré. A korrektség érdekében, manapság már a közleményben fel kell tüntetni, hogy melyik szerző mivel járult hozzá a munkához.



Az eredeti közlemény innen tölthető le.

A szerzőkkel készült riportot Kittel Ágnes kollégám készítette. Itt olvasható.

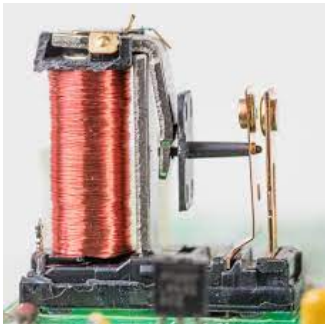
Kvadrillió mikroerősítő az agyban: a szinapszis

rovat: #agyséta

Az idegsejtek közötti jelátadási procedúra az eddigiek alapján feleslegesen bonyolultnak tűnhet. Joggal kérdezhetné meg az Olvasó, hogy minek ez az egész elektromos jelből kémiai, majd vissza jelátadás? Miért is nem elektromosan kommunikálnak az idegsejtek?

A helyzet az, hogy az idegrendszerben sok helyen található elektromos kommunikáció. A szemben, a kisagyban, a minap emlegetett talamuszban és még néhány helyen a sejtek között réskapcsolatok találhatók (angolul: gap junction) amelyeken keresztül közvetlenül folyik az áram a sejtek között.

.



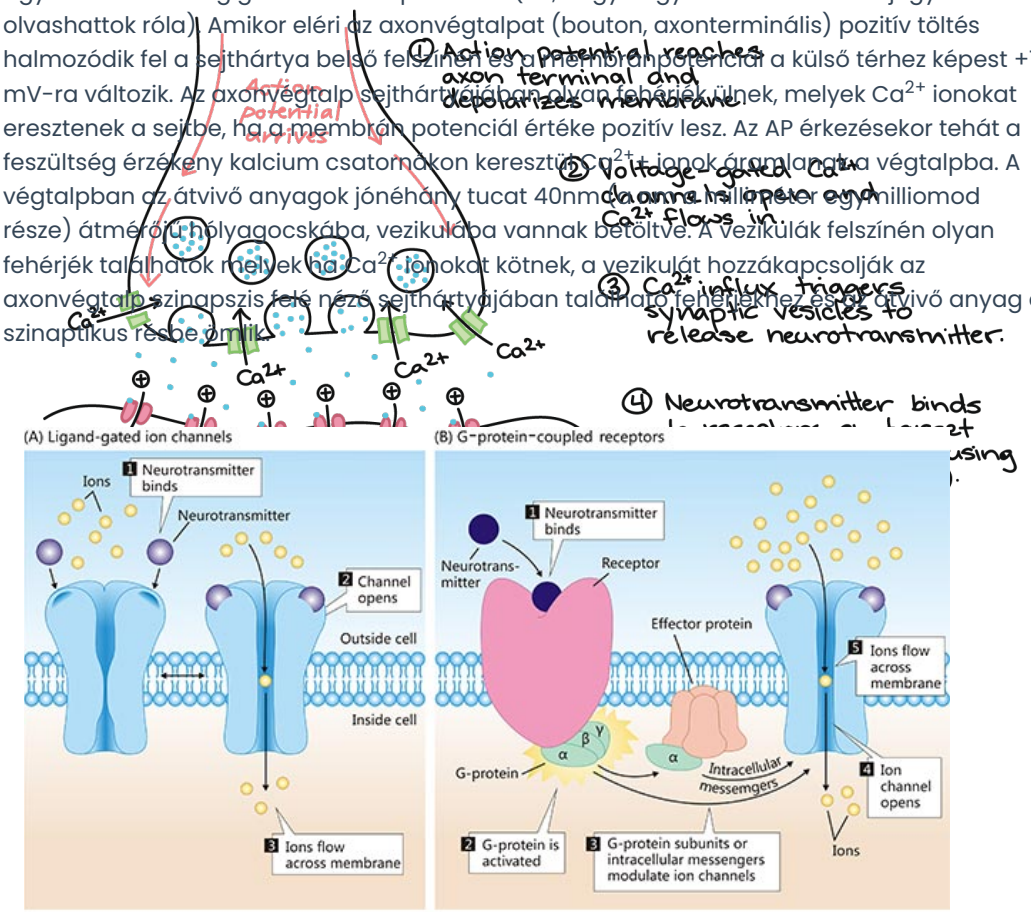
Azonban ezek a hatások igen gyengék, mivel ahogy az egyik sejten keletkezett áram beáramlik a sok sejtbe, erőssége csökken, felhígul. A sejtek ugyanazzal a problémával szembesülnek, mint amivel a drótos és drót nélküli távírás hőskorában a mérnökök szembesültek: a jel erőssége a terjedés során jelentősen csökken és egy idő után beleolvad a zajba. Ahhoz, hogy nagy távolságra tudjunk jeleket továbbítani, időnként jelerősítőket kell beépíteni. Igaz ez az elektromos kábelre, rádióhullámokra, de még az üvegszálban futó optikai jelekre is. A Hőskorban az elektromos jeleket relékkel erősítették. A bejövő gyenge áram bekapcsolt egy elektromágnes vezérelt kapcsolót, mely egy akkumulátorról újra erős áramot küldött a tovább futó kábelbe. A relé szó az angol „relay" szóból származik, melynek jelentése továbbadni. A technika fejlődésével aztán a reléket elektroncsövek majd tranzisztorok váltották fel. Az optikai kábelben pedig furcsa tulajdonságú kristályok működnek erősítőkként.

A szinapszis egy ilyen jelerősítő. Az axonvégtalpba érkező gyenge áram felszabadítja az átvivő anyagot, ami a túloldalon kinyit egy ioncsatornát (a relé elektronmágnese) amin nagy mennyiségű ion áramlik keresztül (bekapcsolt kapcsoló a relében) és kialakul egy felerősített jel. Egy emberi agyban 10^{11} idegsejt van, sejtenként 15.000 szinapszissal, azaz kb 10^{15} azaz kvadrillió erősítő! A jelenlegi csúcsprocesszorokban $5x10^{10}$ tranzisztor, azaz 5000x kevesebb erősítő van. Mindemellett az agy csak 30W teljesítményt használ 😊.

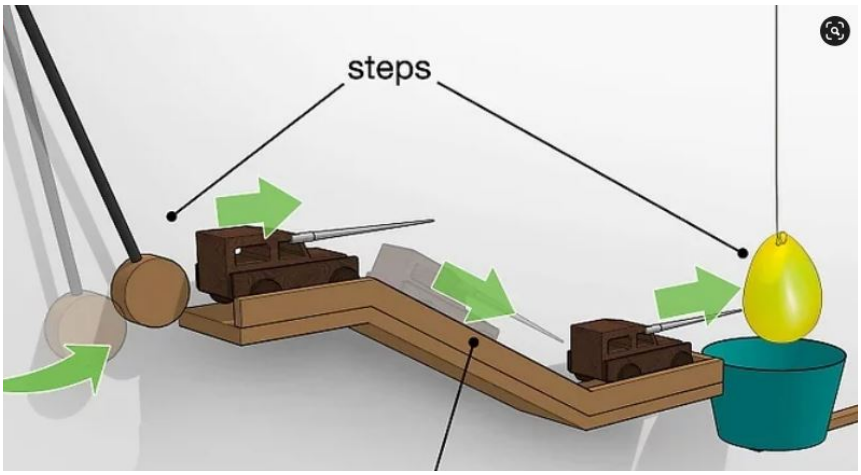
A szinapszisnak még más szerepe is van. Nagyon fontos a jelek modulációjában, hangolásában. A későbbiekben finomítani és bonyolítani fogjuk majd az idegsejtek működésének alapelveit. Itt majd látni lehet, hogy az agy eltérő helyzetekben máshogy dolgozza fel az információt, működésmódja modulált, hangolt. A jelfeldolgozás modulációjának egyik helye a szinapszis. A szinapszisnak mindkét oldalán az eddig tárgyaltakon kívül még sok egyéb receptor és csatorna molekula található, melyek befolyásolják, hogy az AP hatására milyen erős áram keletkezik a túloldalon.

Hogy megértsük hogyan állítható a szinapszis erősítője, vegyük át részletesebben mi is történik a jelátvitel során.

Ugye az axonon végigfut az akciós potenciál (AP, hogy hogyan a következő bejegyzésben olvashattok róla). Amikor eléri az axonvégtalpat (bouton, axonterminális) pozitív töltés halmozódik fel a sejthártya belső felszínén és a membránpotenciál a külső térhez képest +10 mV-ra változik. Az axonvégtalp sejthártyájában olyan fehérjék ülnek, melyek Ca^{2+} ionokat eresztenek a sejtbe, ha a membrán potenciál értéke pozitív lesz. Az AP érkezésekor tehát a feszültség érzékeny kalcium csatornákon keresztül Ca^{2+} ionok áramlanak a végtalpba. A végtalpban az átvivő anyagok jónéhány tucat 40nm (nanométer, milliméter egymilliomod része) átmérőjű hólyagocskába, vezikulába vannak betöltve. A vezikulák felszínén olyan fehérjék találhatók melyek ha Ca^{2+} ionokat kötnek, a vezikulát hozzákapcsolják az axonvégtalp szinapszis felé néző sejthártyájában található fehérjékhez és az átvivő anyag a szinaptikus résbe ömlik.

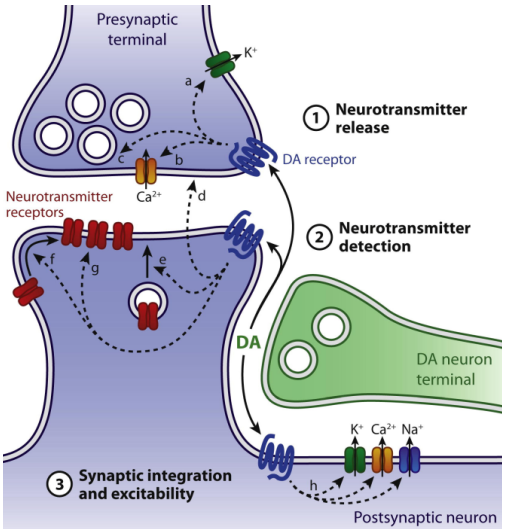


A szinapszis túloldalán, a fogadó sejt dendritjén olyan fehérjék találhatók (receptorok) melyek, ha találkoznak a nekik megfelelő ingerületátvivő anyaggal, akkor megváltoztatják alakjukat és, vagy ionokat és ezáltal elektromos áramot engednek át magukon, vagy a sejten belül kapcsolnak be olyan más fehérjéket amelyek ionokat és így áramokat engednek a sejtbe. A serkentő ingerületátvivő anyag, a glutamát receptorai vagy direkt engednek be Na^{+}-ot és kisebb mértékben (esetleg egyáltalán nem) Ca^{2+}-ot (ezek az AMPA és NMDA típusú receptorok), mellyel pozitívabbá teszik a sejt belsejét vagy indirekt hatásúak, azáltal, hogy másodlagos hírvivőket szabadítanak fel a sejt belsejében, melyek aztán a sejtek működését befolyásoló fehérjéket kapcsolnak be (metabotróp receptorok). A gátló transzmitter GABA (gamma-amino vajsav) is kétféle receptoron hathat. A GABAa receptor egymaga egy ion csatorna, mely GABA kötésére Cl^{-} ionokat enged a sejtbe és ezáltal annak hártyáját negatívabbá teszi. A GABAb receptora egy metabotróp receptor, azaz közvetve nem vezet áramot, de másodlagos hírvivő útján K^{+} csatornákat nyit meg, és a koncentráció különbségnek megfelelően a sejtből kiáramló pozitív K^{+} ionok távozása után a sejt belseje szintén negatívabb lesz.



OK. Tehát: akciós potenciál -> Ca^{2+} beáramlás az axonvégtalba -> a jelátvivő anyagot tartalmazó hólyagok Ca^{2+}-t kötnek és -> a jelátvivő anyag a szinaptikus résbe ömlik -> hozzáköt a megfelelő receptorokhoz -> a sejtbe vagy sejtből közvetlenül vagy közvetve ionok áramlanak -> az áram hatására serkentő esetben a sejt hártyája pozitívabbá, gátlás esetén negatívabbá válik. Ha jól látom itt 6 áttétel 6 "->" található. Ez feleslegesen babrásnak tűnik, de ugyanakkor 6 helyen lehet a folyamatot befolyásolni és még így is csak 2-3 msec (msec a másodperc ezred része) kell az egészhez. Egy igazi Rube-Goldberg masina, csak gyorsabban és hasznosabbat csinál.

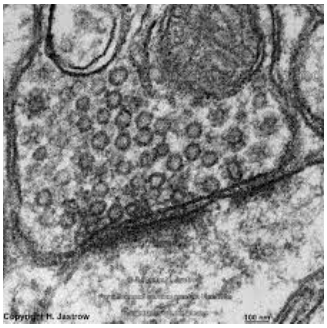
A szinaptikus jelátvitelt sokféle módon és ponton lehet hangolni. A mechanizmusok egy része preszinaptikus, a szinapszis előtt az axonvégtalpban történik, másik részük posztszinaptikus, azaz a szinapszis után, a dendritben történik. A preszinaptikus oldalon csavarni lehet azon, hogy mennyi Ca^{2+} áramoljon be az AP hatására, illetve azt, hogy a beáramlott Ca^{2+} milyen hatékonyan váltsa ki a transzmitter kiürülését. A cannabis hatóanyagai például ezen a ponton befolyásolják az agyműködést, azáltal, hogy serkentő és gátló axonok jelátviteli hatékonyságát csökkentik. A másik oldalon azon lehet csavargatni, hogy egy receptor mennyi iont engedjen be közvetve vagy közvetlenül, illetve, hogy hány receptor üljön a dendrit membránjában.



Ezen a helyen hat a dopamin, a jutalomhormon, ha jól cselekedtünk akkor felerősíti a szinaptikus áramokat, amiket a jelátvivő anyag felszabadulása kivált. Ha nagy mennyiségben szabadul fel ingerületátvivő anyag az AP hatására, valamint a túloldalon sok

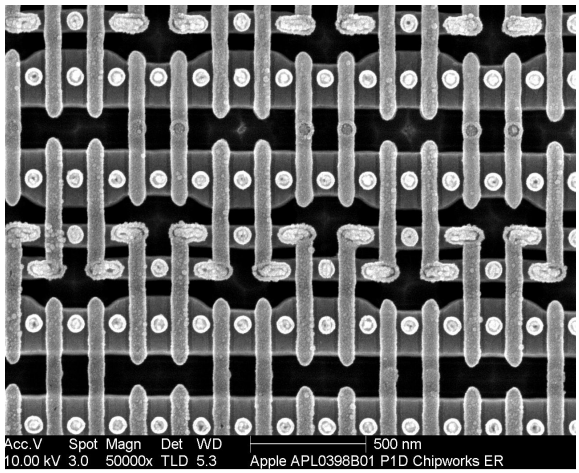
receptor ioncsatorna várja, amik alaposan kinyílnak, sok áram fog a sejtbe folyni és erős lesz a jel. Ha csak kevés ingerületátvivő anyag szabadul fel és kevés csatorna nyílhat, akkor a jelerősítés gyenge lesz. Azt már csak megsúgom, hogy a teljes zűrzavar, vagy inkább összetett moduláció érdekében az egyik szinapszisból felszabaduló ingerületátvivő anyag eljuthat egy másik szinapszisba és annak hatását befolyásolhatja. De ezen a mellékúton most nem megyünk tovább.

A szinaptikus jelátvitel modulációjának egyik legfontosabb szerepe a szinapszis erősségének változása tanulás során. Mint majd a későbbiekben bemutatjuk, a memória, tudásunk a sejtek közötti kapcsolatok erősségében, a szinapszisok hatékonyságában, tárolódik. Mindent, amit tanultunk, agyunk 1015 erősítőjének egyedi hangerő gombjának a beállításában tárolódik.



Végezetül egy kis színes kitérő, hogy legyen fogalmunk egy apró szinapszis méreteiről. Mi fér bele? A nyugalmi esetben 50-100nM a sejten belüli Ca^{2+} koncentráció, aktiválódáskor néhány 10 µM-ra (százszorosára) megy fel a Ca^{2+} koncentrációja azáltal, hogy a sejten kívüli tér 1mM-os (tízezerszerese mint bent) koncentrációban található Ca^{2+} ionjai közül jónéhány beáramlik a sejtbe. No de mennyi is ez a jónéhány? Egy nagyobbacska axonterminális térfogata megfelel egy 1x1x1 um-es kocka térfogatának. Ez 10^{-15} liternek felel meg. Ekkora térfogatban, ha a koncentráció 10 uMól (10-6 Mól), akkor $10^{-15} \times 10^{-6} = 10^{-21}$ Mólnyi Ca^{2+} van, ezt kell megszorozni az Avogadro számmal, azaz a kapott érték megfelel $6x10^{23} \times 10^{-21} = 600$ Ca^{2+} ionnak. Ennyi áramlik be tehát az axonvégtalp aktiválódásakor (a kezdeti 100nM os koncentráció elhanyagolható). És hány átvivő anyag molekula fér be egy vezikulába? Egy átlagos hólyagocska átmérője 40nm, ez kb. 10-20 liter. A transzmitter töménységét a hólyagban csak becsülni lehet, mérni nem, olyan Mólos koncentrációjúra teszik. Mindezek alapján az ideg-izom átvitelben használt acetil-kolin esetében azt becsülték 1-2000 molekula szabadulhat fel egy hólyagocskából.

Erre mondanánk, hogy ezt csináljátok utánam! Hát jelentem már a természet után csinálták a mérnökök. Amikor egy SSD memória NAND kapujában egy bit tárolódik akkor néhány tucattól néhány száz atom mozdul el! Igaz a nagy számítógépek és tárolórendszerek energiafelhasználásban még nagyon távol állunk az agyétól.



Az agysétát az órarugó gerincű ugráló

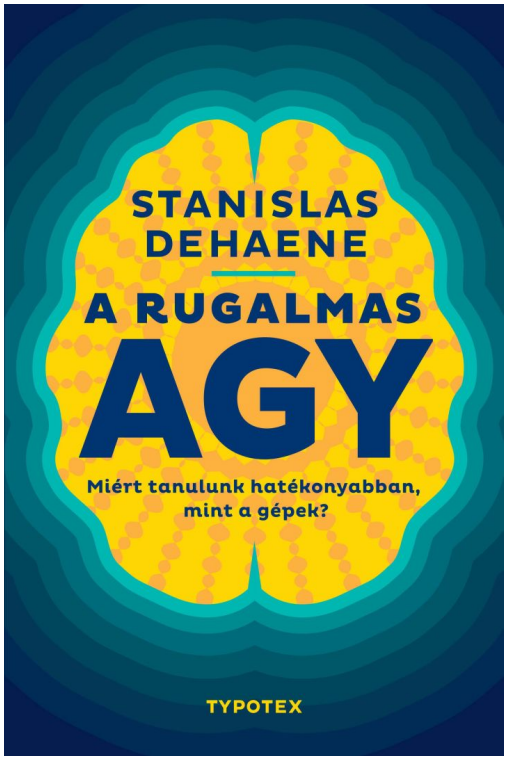
akciós potenciálról szóló mesével folytatjuk majd.

Transistros in a single computer memory cell

Könyvajánló: A rugalmas agy - Miért tanulunk hatékonyabban, mint a gépek?

rovat: #könyvajánló

Karácsony előtt jelent meg Stanislas Dehaene: A rugalmas agy - Miért tanulunk hatékonyabban, mint a gépek? című könyve magyarul, Jakabffy Éva és Imre fordításában, a Typotex kiadó gondozásában.
Dehaene francia megismeréskutató-neuropszichológus a tudatosság idegrendszeri alapjait vizsgálja és meghatározó jelentőségű eredményekkel járult hozzá a tudatosság kialakulásának megértéséhez. 2014ben megjelent könyvét olvasva fogalmazódott meg bennem ennek a blognak a gondolata. Eredményei segítettek összekapcsolni az általam művelt és ismert neurobiológiát, az idegsejtek működését a pszichológiával, az emberi agy magasabb rendű működésével. Ezáltal vált lehetővé, hogy az agy szerveződési szintjein végigsétálva bemutathassam az idegsejtek összjátékából hogyan alakul ki a tudatos agyműködés.



A Rugalmas agy-ban Deahaene bemutatja milyen soklépcsős folyamatok szükségesek ahhoz, hogy agyunkban valamit tartósan elraktározzunk, megtanuljunk. **Tanároknak, szülőknek egy kötelező olvasmány, az AI-al foglalkozó szakemberek pedig sokat tanulhatnak belőle!** Segít megérteni azt, hogy tanítványaink, gyerekeink miért tudnak jobban tanulni, ha az agy evolúció során csiszolódott tanulási módszereinek megfelelő módon próbáljuk őket bevonni az ismeretek megszerzésébe. Illetve, hogyan tudnánk okosabbá tenni mesterséges neuronhálóinkat.

A könyv elején néhány esetet mutat be, hogy súlyosan károsodott agyú betegek agya rugalmasságának, alakíthatóságának köszönhetően milyen meglepő átalakulásokon megy keresztül, hogy újraépítse magát.
A könyv részeit **a tanulás négy pillérérének** alapos tárgyalására építi. Ezek: a **figyelem**, **aktív felfedező részvéte**l, **tanulás a hibákbó**l, és **a tanultak rögzülése** (alvás és ismétlés során).
De mindezek előtt egy igen komoly és szakszerű összefoglalását adja annak hol tart most a mesterséges intelligencia (AI) kutatás. Milyen, a modern idegtudományok eredményein alapuló új módszerek jelentek meg (deep-learning, adversary machine learning). Sorra veszi azt a 7 módszert, amit a gépi tanulás használ. Ennek célja elsősorban az, hogy majd megmutassa az emberi tanulás mennyivel és hogyan több, illetve, hol hasonló ezekhez a rendszerekhez. Véleménye szerint egyenlőre még nem kell tartanunk a gépek lázadásától, mert az emberi agy feldolgozási képességeinek csak töredékére képesek. Emiatt a fontos kitérő miatt, a mesterséges intelligenciát használó szakemberek számára is hasznos

olvasmány lehet ez a könyv.



What infants can teach adults about learning | University of California

Agyunk felépítéséhez a tanulás elengedhetetlen, hiszen kromoszómáink az agyunkban levő információ töredékét sem hordozzák, ezt a környezetünkből kell megszerezzük. Ahhoz, hogy ezt hatékonyan megtehessük agyunkba számos információ szerzési mechanizmust és előre programozott fogalmat épített be az evolúció: hipotézisek készítése, nyelvi ösztön, számfogalom, tárgyak állandósága, arcfelismerés, valószínűség fogalma. Magyar kutatóknak (Csibra és Gergely) meghatározó szerepe volt abban, hogy kimutassák azt, hogy már az újszülöttekben megvannak ezek az alapok és ezek segítségével építik elméjüket hihetetlen sebességgel.
A tanulás legfontosabb eleme az aktív részvétel, a kísérletezés azzal, amit meg akarunk ismerni. Csak az rögzül agyunkban ami felkeltette figyelmünket, aktívan megtapasztaltuk, hibázás útján tapasztalatokat szereztünk róla és ismételten szembesültünk a feladattal. Nem véletlen, hogy mindez kell ahhoz, hogy tanuljunk, hiszen agyunkat iszonyatos mennyiségű információ éri minden pillanatban és mindebből csak azt érdemes megtanulnunk, ami fontos, később hasznát vesszük. A figyelem segít abban, hogy ne telítődjünk túl információval, csak azzal foglalkozzunk, ami fontos (az ADHDs gyerekek nehézségeiről is olvashatunk), kiválasszuk a MIT? A következő elem az aktív felfedezés, amivel a HOGYAN?-t értjük meg. Motiválatlan, passzív gyerekeket teljesen felesleges tanítani, mert nem indulnak be náluk azok a rendszerek, amik a tanultak elraktározását végzik.
A könyv azokkal a gondolatokkal záródik, hogy például mi az a 3 mód ahogy a frontális oktatás kiöli a gyerekekből a motivációt, és ezzel elvesztik a figyelmet és a bevonódást, aminek eredményeként semmit nem tanulnak meg. Hangsúlyozza azt is, hogy a 100% magolásnál sokkal hatékonyabb az 50% tanulás, 50% visszakérdezés, például tesztek formájában. A teszteket itt nem büntető felméréseknek kell tekinteni, hanem a tanulás negyedik pillérének, az agy aktív felidéző folyamatait serkentő eszköznek, mely beindítja a memória rögzülésében fontos megerősítő folyamatokat. Jó példaként említi Maria Montessori felismerését, hogy az interaktív felfedező oktatás mérföldekkel hatékonyabb mint amikor a gyerekek a padban kómáznak.



Hangsúlyozza még milyen fontos az alvás, és kardoskodik a több országban már meglepő eredményeket hozó változtatás mellett: hagyják a kamaszokat (akiknek az agya hihetetlen méretű ugrásokkal fejlődik) reggel sokáig aludni és kezdjék az óráikat 9kor, mert sok alvásra van szükségük.

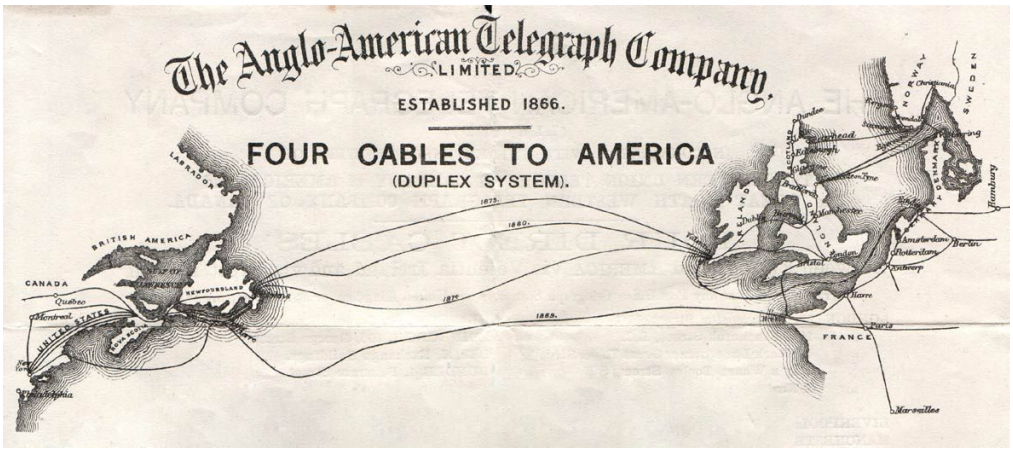
Több részletbe itt nem mennék bele, de mindenkinek - aki gyereket vagy mesterséges neuronálózatot nevel - ajánlom, hogy olvassa el ezt a könyvet. Nagyon fogja élvezni és sokat tanulhat belőle.

Jelterjedés és jelösszegződés az idegsejtekben

Ha az idegsejtek csak jeleket továbbítanának, mint egy hálózati kábel, nem sok érdekeset csinálnának, a túlélést nemigen segítenék elő, mint ahogy a hálózati kábelen küldött zokni megrendelés sem válik útközben szerelmesverssé. Az idegsejtek funkciójuk szempontjából legfontosabb tulajdonsága, hogy összegzik a rájuk érkező jeleket és ezáltal egyszerű számítási feladatok elvégzésére képesek.

SZOLGÁLATI KÖZLEMÉNY: Hiányoztak idáig az ábraaláírások. Dolgozunk a problémán. Mostantól, ha az egeret az ábra fölé viszitek, akkor egy felugró mezőben megjelenik az ábraszöveg.

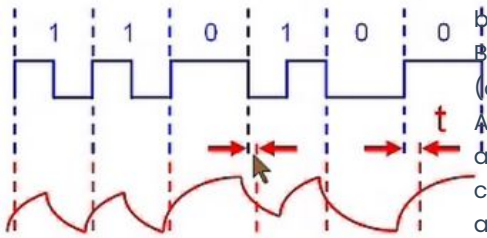
Egy átlagos idegsejt kiterjedt denritfájára 10-20 ezer szinapszis érkezik, ezek jelentős része serkentő, kisebb része megfelelően elhelyezett gátló. Ahhoz, hogy a serkentő és gátló áramok összegződését megértsük, először tisztában kell lenni azzal, hogyan terjednek az elektromos jelek az idegsejtek nyúlványain. Amikor a biológusok ezt megpróbálták leírni, hamar rájöttek, hogy a probléma fizikai leírását már egy évszázaddal korábban kidolgozták azok a mérnökök, akik a tenger alatti távírókábeleken terjedő jelek viselkedését próbálták megérteni a XIX század közepén.





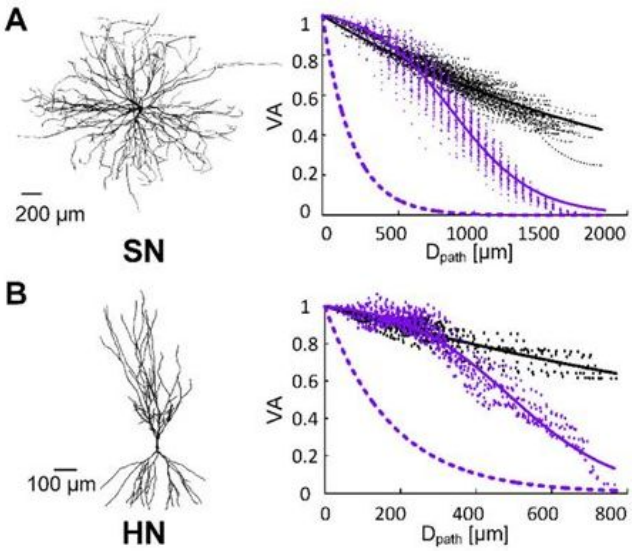
Amikor az első hosszabb tenger alatti távírókábeleket lefektették, azt tapasztalták, hogy a kábel egyik végén beküldött rövid és erős (nagy amplitúdójú) morzejel a másik végén elnyúlt, gyenge pittyenésként jelent meg, ráadásul az egymás utáni impulzusok elkezdtek összemosódni. Ennek oka, hogy a kábel szigetelése sosem lehet tökéletes. A kábelben vezetett áram két módon is elszivárog a környező tengervízbe (kisebb mértékben a levegőbe, ha ott fut). A két komponens az elektron-áram és a kapacitív áram, melyek a szigetelés ellenállásától és kapacitásától függenek. Hogy melyik micsoda, abba dzsungelbe most ne menjünk bele.
Az áramot egy kábel úgy vezeti, mint egy kicsit lukas locsolócső, az elszivárgó áramnak a lukakon kifolyó víz felel meg, a kapacitív áramnak pedig a rugalmas cső felfúvódása amikor ráadják a nyomást. Ha egy vízcsapot gyorsan nyitogatunk és zárunk a locsolócső végén (főleg, ha lukas), ugyanúgy lelassult és elgyengült vízlökések jönnek ki, mint egy távírókábelből a jelek. A lényeg az, hogy minél gyengébb a szigetelés (kisebb a drót és a víz közötti ellenállás a drót ellenállásához képest, minél lukasabb a cső) és minél nagyobb a kapacitás (minél rugalmasabb) annál erősebben csökken a jelek amplitudója (mérete) és annál lassabban képes felépülni a jel, azaz annál lassabban terjed (és gyorsabban „kenődik" szét).

Csökkenteni lehet az áram elszivárgás mértékét és ezáltal a jelterjedés hatékonyságát, ha a) csökkentjük a kábel belső ellenállását (vastagítjuk a locsolócsövet), b) növeljük a membrán ellenállását és csökkentjük kapacitását (merevítjük a locsolócsövet és betömjük a lukakat azáltal, hogy körbetekerjük szigetelő szalaggal). A természet a) és/vagy b)



megoldást is alkalmazza (lásd a következő bejegyzésben).
Bármik is az értékek, az idegsejtek nyúlványain (dendriteken és axonokon) a terjedő jel gyengül. A jel gyengülését a hosszállandóval jellemzik. Ez az a távolság, ami alatt a jel erőssége a felére csökken (majd újra a felére és újra a felére, azaz a jel csökkenését egy exponenciálisan csökkenő függvény írja le). Egy átlagos idegsejt dendritnél a hosszállandó 30-100 µm között mozog, azaz egy átlagosan 400-600 µm hosszú dendritekkel rendelkező sejt esetében, a dendritvégekről már jelentős a jel gyengülése a terjedés során. Ennek megfelelően a legerősebb hatásúak a sejttest közelében végződő bemenetek, mivel nem gyengülnek terjedés közben és így hatékonyan járulnak hozzá a sejttesten kialakuló feszültséghez.

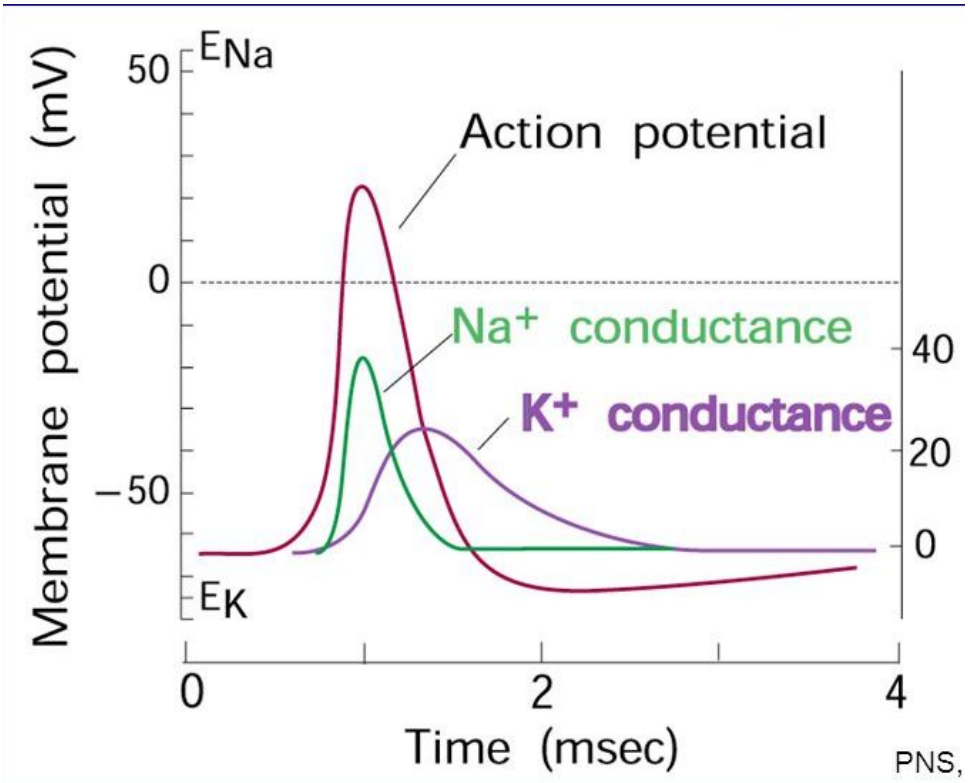
Míg a jelterjedés viszonylag bonyolult, a jelösszegződés nem ennyire (legalábbis alap szinten, fogjuk persze még bonyolítani a későbbiekben). Ahol két áram találkozik (miután a terjedés során gyengült és elnyúlt), összeadódik. Ha ezek az áramok egyenlő előjelűek, pl. két serkentő áram találkozik, akkor erősítik egymást, ha ellenkezőek, mint pl. egy serkentő és egy gátló, akkor csökkentik egymás erősségét. A kérdés az, hogy eléri-e a sejttesten az odáig terjedt és összegzett áramok által kiváltott feszültség az akciós potenciál beindításához szükséges küszöbértéket (~-55mV). Ha igen akkor elindul az axonon egy akciós potenciál. Ebből az egyszerűségből is fakad persze összetettség. Egy idegsejtre több különböző agyi területről érkezik információ. Az agykéregben azt lehet megfigyelni, hogy az idegsejtek dendritfájára az eltérő területekről érkező információ a sejttesttől jellegzetesen különböző távolságokra érkezik. Ennek hatása, hogy az érkező jelek eltérő súlyozással szólnak



bele abba, hogy a sejt mikor tüzeljen (kapcsoljon be). Ugye, ha épp a zebrán akarunk átkelni, akkor jobban figyelünk arra, amit épp látunk, mint arra, hogy milyen zene szól fülünkben, hiszen fontosabb épkézláb átérnünk, mint odafigyelni a zenére.

Miért ugrál terjedés közben az akciós potenciál?

Az idegsejtekből induló dróton, az axonon a jel egy 2msec-ig tartó 80mV-os feszültségugrás formájában terjed. Ez úgy alakul ki, hogy amikor a sejttesten a membránpotenciál értéke (a serkentés eredményeként beáramló Na^+ és Ca^{2+} ionok hatására) kellően pozitívvá válik (tüzelési küszöb ~45mV), akkor feszültségre érzékeny Na-csatornák nyílnak meg és a Na^+ ionok elkezdenek egyensúlyi potenciáljuk (+20mV) irányába áramlani, azaz beáramlanak a sejtbe, pozitívvá teszik azt.



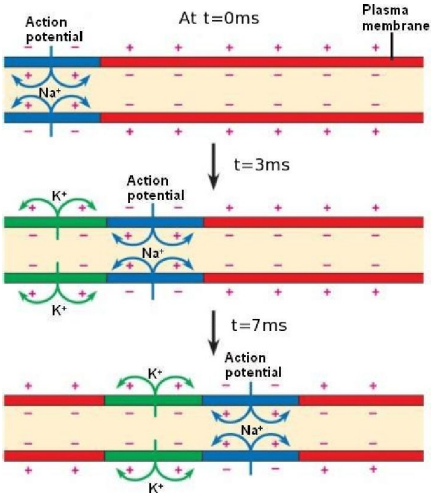
Az akciós potenciál csúcsán a membránpotenciál értéke nagyon közel van a Na^+ ionok egyensúlyi potenciáljához, mivel nagyon sok csatorna nyílt ki (Na^+gyékhoz az egész rokonság megérkezett és mindenki húzza a kötelet). Az akciós potenciál azért nagyon rövid, mert amikor a membránpotenciál pozitív irányba mozdul el, kinyílnak a feszültség érzékeny K^+ csatornák is és a sejtből kiáramló K^+ ionok (egyensúlyi potenciáljuk -120mV) csökkentik a sejt belsejében a pozitív töltést. A nagy bulit látva K^+

ovácsékhoz is megérkezik a rengeteg rokon, hogy visszacibálják a ponyvát. A membránpotenciál visszatér a nyugalmi szintre (-60mV). Persze a beáramlott Na^+ és kiáramlott K^+ ionokat az ioncserélő pumpák elkezdik vissza pumpálni. Mivel itt a koncentráció különbség ellen kell dolgozni, ezek a pumpák a sejtek valutáját az ATP-t használják fel. Igen sokat. A membránpotenciál fenntartása nagyon energiaigényes. Egy ember nyugalmi állapotban 100W energiát használ, ennek 20% át agyunk fogyasztja.
Az akciós potenciálnak azonban nem csak kialakulnia kell, hanem hatékonyan és gyorsan terjednie. Alap esetben a kialakult pozitív feszültség a fentebb részletezett módon (mint a kábelben a jel) terjed és terjedés közben legyengül, de közben további Na és K csatornákat nyit. Ez újra és újra történik, de mivel erős a gyengülés a jelterjedés viszonylag lassú. Ez a

lassú terjedés nagyon hasonlít a focimeccseken a közönségben kialakuló hullámokra.



Music – 1987 – Lost In A Fury Of Waves And Cluster – Who Ya Gonna Call – Wave Busters – ImaSportsphile



De hogyan lehetne ezen gyorsítani? Mint az előző bejegyzésben láttuk, erre két megoldást is adódik. A természet mindkettőt használja (akár egyszerre is).

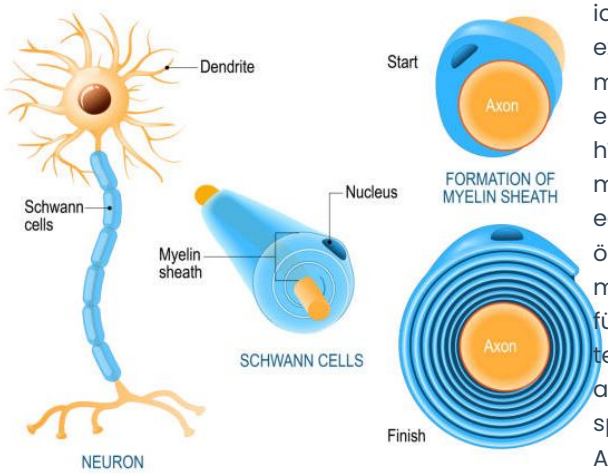


Amikor Hodgkin és Huxley elvégezték Nobel díjat érdemelt kísérleteiket az idegsejtek membránpotenciáljának kialakulásáról és a jelterjedésről, egy igen furcsa kísérleti modellt használtak. A tengeri puhatestűek egyik képviselője a kalmár. A tintahal rokona, 10 karja van és vízsugár meghajtással közlekedik. Az átlagember panírozott vagy grillezett kalmár karikák formájában találkozik csak ezzel a tetszetős állattal. A kalmárra sokan vadásznak, ezért gyors menekülési reflexre van szüksége. Ahhoz, hogy nagy szemétől a menekülésre serkentő jel nagyon gyorsan jusson el a sugárhajtását vezérlő izmokig, a kalmár egy igen vastag óriásaxont használ. Ugyanis, ha egy nyúlvány vastag, nagy a keresztmetszete, akkor kis ellenállással tudja hosszában az áramot vezetni.

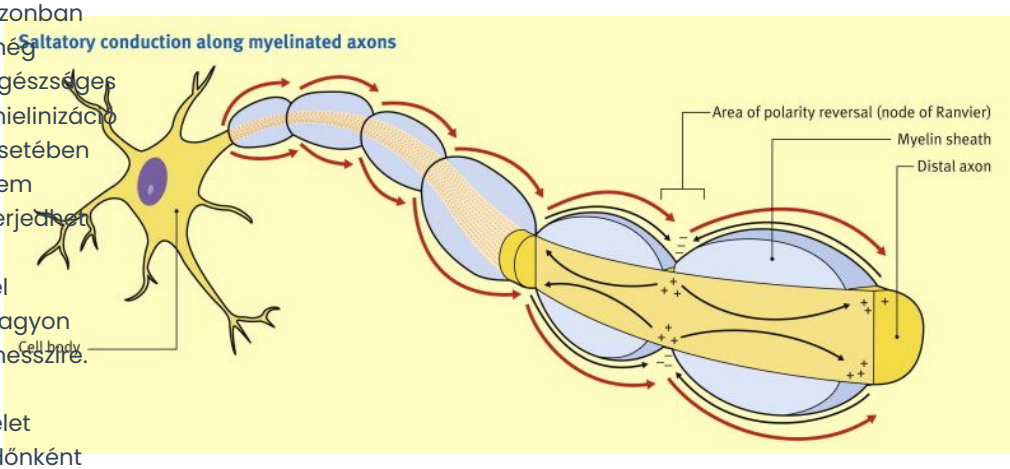


Míg egy emberi idegsejt axonjának átmérője 0.2 um, addig a kalmár óriásaxon átmérője 1.5mm (1500um), azaz 7500x nagyobb is lehet. A 1.5mm átmérőjű óriásaxon remek lehetőséget adott a kutatóknak, hogy belső és külső ionkoncentrációit megmérjék és az akciós potenciálok terjedési mechanizmusát megértsék.
Egy vékony szigeteletlen axon, mint amin például a meleg érzet terjed karunktól a gerincvelőig, 0,5-2,0 m/s sebességgel, azaz 2-7 km/órával, gyalogtempóban vezeti a jeleket. A legnagyobb sauropoda dinoszaurus az Amphicoelias 40-60 méter hosszúra nőtt. Egy ilyen axonon a farka végétől a fejéig egy jó fél percig terjedt az információ. Ha belelógott a lávába a farka akkor ropogósra sülhetett mire észrevette. A kalmár óriásaxonján, vastagsága miatt már 25 m/s-al, azaz 90 km/h-val, egy közúti autó sebességével terjed a jel.

Az emlősök agyuk jelterjedésének felgyorsítására egy jelentősen gazdaságosabb megoldást alkalmaztak. Szigetelték vékony axonjaikat! Ezt úgy érik el, hogy az idegsejtek axonjára a Schwann sejt nevű segítő gliasejtek ellaposodó nyúlványa többszörösen rácsavarodik, mintha szigetelőszalaggal tekerné körbe az axont. Az 5-6 rétegű megkettőzött



sejthártya (melyben nincsenek ioncsatornák) nagyon jó szigetelő, ezért az axonon jelentősen messzebbre terjednek az elektromos áramok. Ezt a struktúrát hívják mielin hüvelynek és mindenhol megtalálható, ahol egymástól távoli területeket összekötő pályák futnak. A mielinizált axonokon (átmérőjüktől függően) már 20-80 m/s-al terjednek a jelek. Ez gyorsabb, mint a kalmár vastag axonján, egy gyors sportkocsi sebessége (290km/h). Az idegrendszer leépülésével járó sclerosis multiplex (SM) oka, hogy valami ismeretlen folyamat eredményeként az immunrendszer sejtjei megtámadják a mielin hüvelyt és mint egy géppromboló horda leszaggatják a szigetelést az idegpályákról. Nem csoda, hogy az SM első tünete fáradékonyság, végtagzsibbadás, mely később bénuláshoz, vaksághoz vezethet, hiszen a sejtek elvesztik hatékony jeltovábbítási rendszerüket.



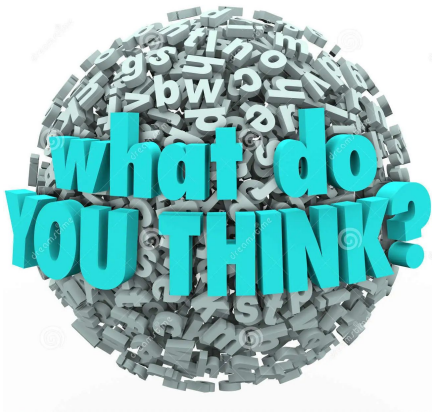
Azonban még egészséges mielinizáció esetében sem terjedhet a jel nagyon messzire. A jelet időnként fel kell erősíteni. Az idegrendszer ezt úgy oldja meg, hogy az axonon a mielinhüvely

időnként megszakad és ezen a ponton (amit felfedezője után Ranwier-csomónak neveznek) az axon kicsit megvastagodik és rengeteg, az akciós potenciál generálásához szüksége Na^+ és K^+ csatornát épít be a sejthártyájába. Az idáig elérő, csillapodott jel újra kivált egy akciós potenciált és szalad tovább. Ezt a szakirodalomban szaltatórikus, azaz ugráló vezetésnek hívják. Kicsit olyan, mint amikor a forró nyári biciklitúrán a lelassult kerékpáros megáll a kocsmánál és vérmérséklete szerint vizet vagy sportfröccsöt elfogyasztva újult erővel indul tovább. Egy ilyen axonon akár 120 m/s-al, azaz 432 km/h-val, egy gyorsulófélben levő repülő sebességével terjedhetnek a jelek. Nincs annyi fröccs, amitől egy biciklista ilyen gyorsan tudna menni.

Tedd fel kérdéseidet!

A háttérben szorgosan dolgozunk, hogy a SzürkeÁllomány felhasználóbarátabb és interaktívabb legyen. Sajnos ez részben a programozóink sebességétől és anyagi lehetőségeinktől függ. Két dolgot is megoldottunk a téli szünet alatt!

Egyrészt a régóta dukáló képaláírásokat pótoltuk (első körben) azzal, hogy ha mostantól egy kép fölé viszitek az egeret, akkor ha van magyarázata az megjelenik. Sajnos mobil nézetben még nem sikerült gyors megoldást találnunk.



A másik újdonság, hogy mostantól hozzá is szólhattok a cikkekhez. Egy egyszerű komment funkciót illesztettünk a cikkek aljára. Nem akartunk egy sokszimtű komment kommentje rendszerbe belebonyolódni. A neveteket (nem kötelező, bármi jó) és a megjegyzéseket kérdéseiteket, ötleteiteket írhatjátok ide. A kommenteket moderáljuk a balesetek elkerülése végett és főleg azért, hogy a szerkesztők, ha kell válaszolhassanak a felvetésekre.

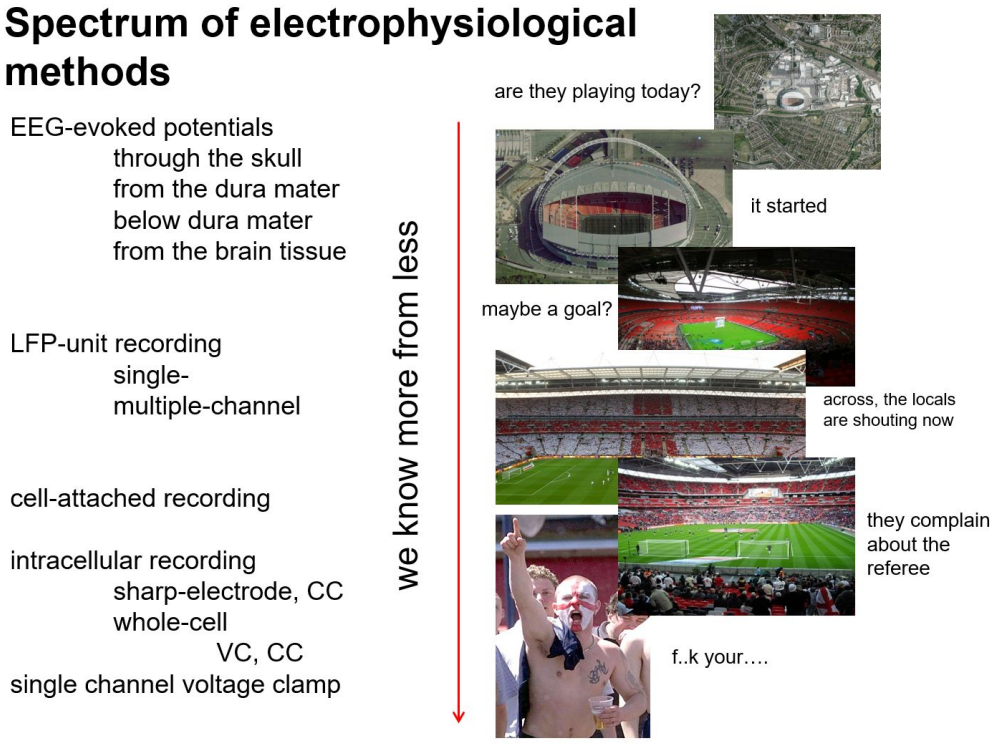
Ne fogjátok vissza magatokat! Kérdezzetek! Nincs rossz kérdés! Olyat is kérdezhettek amit mások kérdeztek Tőletek. Interaktívan gyorsabban haladunk. Miről szeretnétek hallani? Ez vagy az hogyan működik,

Hajrá!

Sokat kevésről vagy keveset sokról: az elektrofiziológiai módszerek palettája I.

Ugyan az anatómia fegyvertárából az elektronmikroszkópokat még nem tárgyaltuk, de a változatosság kedvéért kóstoljunk bele az élettan módszereibe is. Mivel az idegsejtek elektromos jeleket használnak, az agyműködés meghatározó kutatómódszere az elektrofiziológia. Bemelegítésként tehát vegyük is át, hogy milyen módszerek használ, és melyikkel mit tudhatunk meg az agyműködésről?

Kezdjük egy hasonlattal. Intézetünk a Klinikák metróállomásnál található, nem messze a Nagyvárad tér és a Népliget között tornyosodó futball stadiontól. Meccsnapon, az intézet ablakából hallható, hogy körülbelül mikor kezdődik a meccs, a rendőrség szirénázásából és az akadozó forgalom zajából. Ha elmegyünk metróval a Nagyvárad térre, akkor azt is sejthetjük a zajokból, hogy már elkezdődött-e a meccs vagy már esetleg véget ért, illetve, hogy mely csapatok játszanak aznap. Ha odamegyünk a stadion bejáratához, akkor a kiabálás ritmusából sejteni lehet, hogy szabálytalanság történt-e, adtak-e erre szabadrúgást, esetleg gólt rúgott valaki. Ha bemegyünk a stadionba hallhatjuk melyik csapat szurkolótábora hol van, mikor melyik szurkolótábor ordít. Végül, ha felmegyünk a lelátóra és leülünk egy szimpatikus embertársunk mellé hallhatjuk azt, hogyan gyalázza a bírót vagy lelkesíti választott csapata játékosait. Egész távolról csak a tömeg morajá halljuk és közös viselkedésükről sejthetünk valamit. Ahogy közelebb megyünk egyre többet tudunk meg egyre kevesebb emberről, a végén ugye csak azt halljuk, amit a mellettünk ülő vokalizál, de annak minden szavát kivehetjük.



A bal oszlopban felölről lefelé az egyre finomabb felbontású elektrofiziológiai módszerek olvashatók. A jobb szemléltetjük hogyan tudunk meg egyre kevesebbről egyre többet ahogy közeledünk egy zajos stadionhoz.

Az elektrofiziológia szivárványának módszerei is ezen a „keveset sokról – sokat kevésről” skálán mozognak. A fejtetőre helyezett **EEG** elektródák az agyunkban található milliárdnyi idegsejt elektromos zajának koponyacsonton, fejbőrön és egy kis hajon

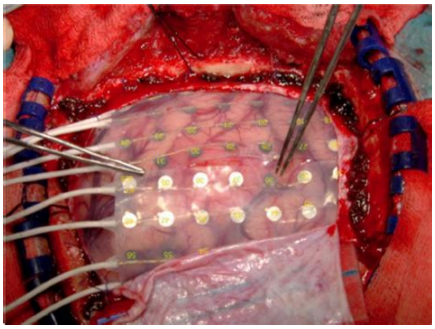
átszivárgott, térben és időben elmosódott átlagát mérik. Az idegsejtek 100mV-os jelei mire az EEG elektródáig elszivárognak, csak 2-3μV-os, viszonylag lassú (alacsony frekvenciájú, < 100Hz) hullámokként jelentkeznek. Bár a jelek csak arról adnak hírt, hogy milyen közös aktivitást mutatnak a sejtek, mióta Hans Berger 1924-ben az első EEG jeleket elvezette sokat megtudtunk segítségükkel az agyműködésről. Kiderült, hogy az ébrenlét és alvás egyes fázisaiban az agy máshogy működhet, hiszen más típusú EEG jeleket lehet róla elvezetni.



Sokcsatornás EEG sapka

A klasszikus EEG a közel egy évszázad alatt sokat fejlődött. A mai EEG sapkákról a modern jelfeldolgozó eljárásokkal már 128-256 csatornán lehet jeleket elvezetni. Ez lehetővé teszi, hogy az agy különböző területei fölül elvezethető EEG jelek közötti összefüggéseket vizsgálhassuk. Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy az agy egyes területei pontosan meghatározott tér és időbeli mintázatban kapcsolnak át a különböző EEG mintázatok között a kísérleti alany által végzett feladatok fázisaihoz kapcsolódóan. Azonosítani lehetett számos agyi funkció helyét, hiszen más területen látható EEG változás fény, zaj vagy mechanikai inger hatására.

Finomabb felbontású EEG jelek elvezetéséhez az elektródákat a koponyacsont alá a kemény agyhártya felszínére (**epidurális EEG**) kell elhelyezni. Értelemszerűen ezt már egészséges emberekben nem teszik meg. Ilyen típusú vizsgálatokat leggyakrabban epilepsziás betegeken végeznek, hogy behatárolhassák az epilepsziás területet. Ezeket az invazív (műtétet igénylő) módszereket leginkább a kutatók használják kísérleti állatok agyműködésének vizsgálatára. Egy így elhelyezett elektródára érkező jeleket már nem csökkenti a koponyacsont és a fejbőr, azaz az elektróda közelében elhelyezkedő agyterületekről már erősebb és nagyobb frekvenciájú jelek vezethetők el. Ezzel a módszerrel jónéhány milliméteres felbontásban vizsgálható az agyműködés. Ebben az esetben is lehet persze elektródasort vagy rácsot használni a felbontás növelésére.

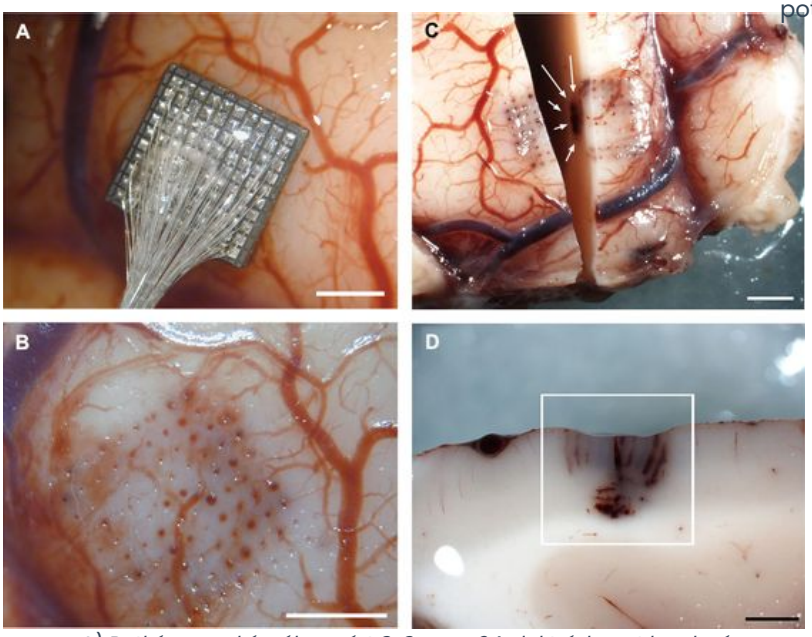


Epilepsziás beteg megnyitott koponyáján a keményagyhártyára helyezett elektródasor

A következő lépés újabb beavatkozást igényel, a keményagyhártya (**subdurális EEG**) alá, az agy felszínére lehet elektródákat elhelyezni, ezzel tovább javul a felbontás, de nő a fertőzés veszélye. A következő lépéssel már egészen az idegsejtek közelébe juthatunk.

Itt az agykéregbe szúrt vékony **tűelektródá**t vagy **elektróda fésűt** használunk, mellyel 1-1024 vagy még több csatornán tudunk jeleket elvezetni. Emberek esetében ezt a megoldást egy feltárt epilepsziagóc milliméter szintű azonosítására használják műtét előtt. Az állatkísérletekben viszont ez az egyik legtöbb adatot nyújtó módszer. Itt ugyanis már annyira közel vagyunk az idegsejtekhez, hogy 100 μV-os jeleket lehet elvezetni egészen 6000 Hz-es frekvenciáig. Egy ilyen jelből, ha az alacsonyabb frekvenciákat vizsgáljuk, akkor a sejtekre érkező szinaptikus áramok összességéről, azaz bemenetükről vonhatunk le következtetéseket, ha csak a jelek gyorsabb alkotóelemeit engedjük át, a sejtek gyors akciós potenciáljait, azaz kimeneti jeleit csíphetjük el. Elektródasor használatával az agykéreg egyes rétegeiben történő jeláramlást és számos idesejt aktivitását azonosíthatjuk. Ezt az elvezetési módot **mikroelektródás mezőpotenciál elvezetés**nek (angolul LFP= local field

potential) nevezzük.



A) Patkány agykérgébe szúrt 8x8, azaz 64 elektródasort hordozó mikroelektróda rács, B) Az eltávorított rács által okozott sérülések az agyban, C) Egyetlen felnyagyított elektródasor, D) Az agyfelszínre merőlegesen vágott szövettani metszet, mely az elektródák elhelyezkedésének megállapítására készült a kísérlet után.

Ha elektródáink kellően sűrűn helyezkednek el, akkor egy-egy idegsejt jele több elektródán is látszik. Ennek egyik változata a **tetród,** ahol 4 vékony fémszálból csavarnak meg egy elektródasort, hogy egyedi sejteket lehessen azonosítani. Ezeket is össze lehet szerelni elektródasorba, ráadásul úgy, hogy mindegyik tetród helyzete egyedileg, finoman állítható. Mivel a jel erőssége fordítva arányos az elektródától való távolságával, az elektródákon egyszerre megjelenő akciós pontenciál tüskék méretének arányából a sejtek térbeli pozíciója is becsülhető. Ilyen elektróda sorokkal akár több tucat idegsejt működése is azonosítható milliszekundumos pontossággal. Ez az a szint tehát, ahol sejtcsoportok átlag aktivitásának megfigyeléséről átlépünk nagyszámú egyedi sejt aktivitásának a megfigyelésére. Azaz egyre kevesebbről egyre többet tudunk meg.



Hét tetród egymástól független pozícionálására alkalmas berendezés.

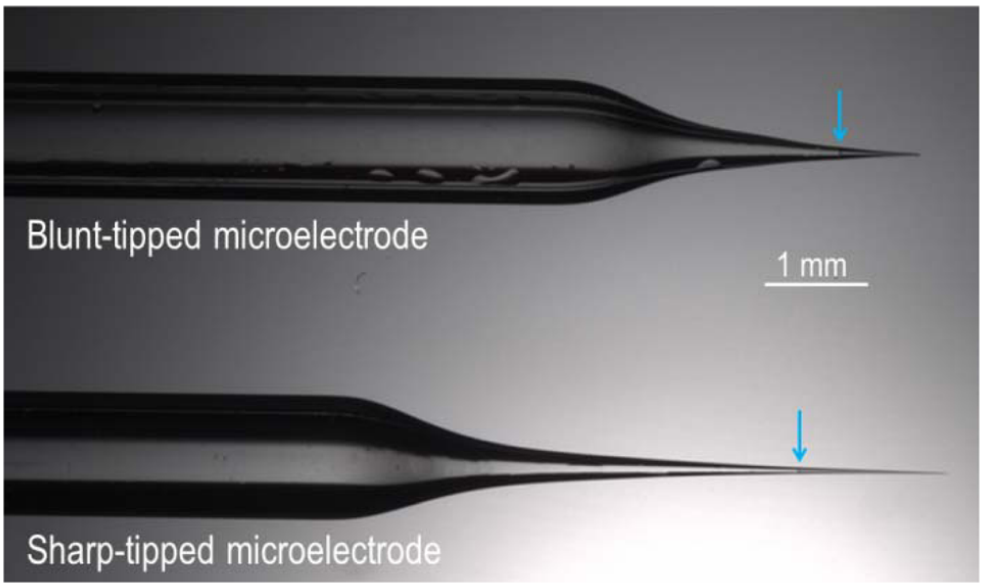
Mára itt meg is állunk. A következő részben már az egyedi sejtek viselkedését vizsgáló módszereket vesszük sorra.

Sokat kevésről vagy keveset sokról: az elektrofiziológiai módszerek palettája II.

A hálózatok duruzsolásának kihallgatására alkalmas módszerek után, ma az egyedi idegsejt viselkedését vizsgáló elektrofiziológiai módszerek kerülnek sorra.
A következő lépés az úgynevezett juxtacelluláris elvezetés. Juxta = közeli, azaz a sejtek közvetlen közeléből vezetünk el egy vékony üvegkapillárissal (~0.5µm).

Itt már csak egyetlen sejt aktivitását tudjuk vizsgálni és ha ügyesek vagyunk a vizsgálat végén a sejtet egy jelölőanyaggal a kapillárison keresztül fel is tudjuk tölteni, hogy később megvizsgálhassuk szerkezetét, típusát, összeköttetéseit.

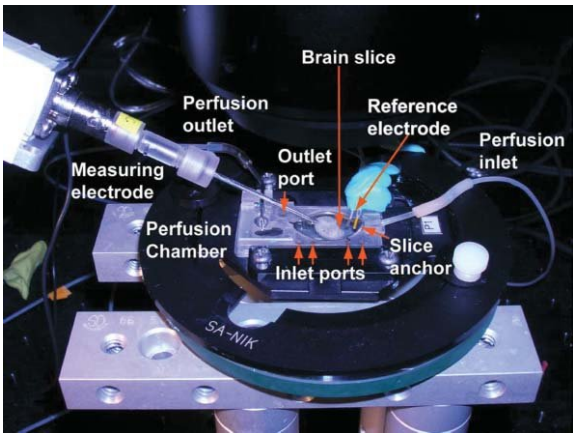
Ha vékony üvegelektródánkat a sejt belsejébe szúrjuk minőségi ugrást hajtunk végre. Ilyenkor már sejtünkön kívül senkit nem hallunk, csak sejtünket, de azt jól. Közvetlenül tudjuk mérni a sejt membránpotenciálját, mely a nyugalmi potenciál -65mV-járól a gátlás -75mV-jára vagy az akciós potenciál csúcsának +15 mV-jára ugrik. Képesek vagyunk a sejtre érkező serkentő és gátló áramokat, valamint a sejt kimenetét, akciós potenciál sorozatait is pontosan mérni. Ezt az elvezetést hegyes elektródás **intracelluláris** (sejten belüli) **elvezetésnek** nevezik. A sejtek jelölése és azonosítása itt is elvégezhető. Elektrofiziológiai módszereink sorában ez az a lépés amikor a lelátón beszélgetésbe elegyedünk valakivel. Csak róla tudunk meg dolgokat, de sokat.



Két üvegelektróda mikroszkópos képe.

De ezzel még nem merült ki az elektrofiziológia repertoárja. Ha egy kicsit nagyobb szájátmérőjű (2-3 µm) elektródát használunk, akkor nem lukat szúrunk a sejtbe, hanem rátapadunk és egy jól záró kapcsolaton keresztül hozzáférünk a sejt belsejéhez.

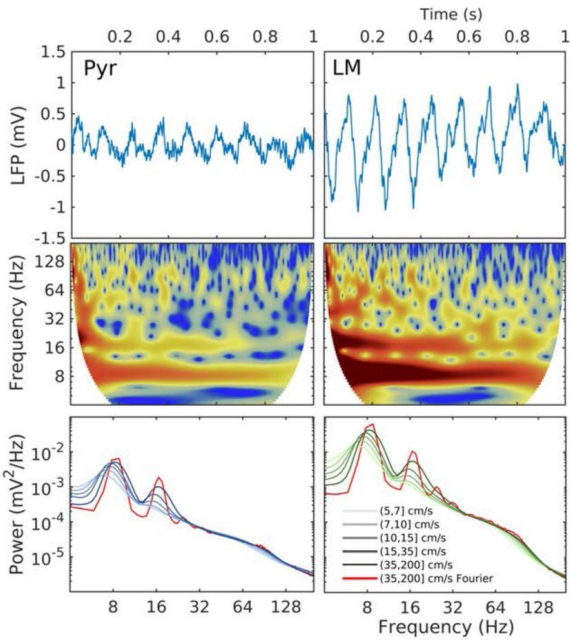
Egy ilyen elektródát használva nem csak a sejt membránpotenciálját mérhetjük, hanem ravasz erősítő rendszereket használva a sejtre érkező serkentő és gátló áramokat is elválaszthatjuk egymástól, illetve a sejtek jelintegrációjának szabályait is vizsgálhatjuk. Ezt az elvezetés típust hívják **patch-clamp (folt-csapda)** elvezetésnek és az áramok mérésére alkalmas módszert **voltage-clamp (feszültség csapda)** módszernek.
De még innen is van tovább. Ha elektródánkkal a sejt egy általunk kiválasztott részéhez tapadunk, majd azt leszakítjuk róla akkor az elektródához tapadt sejthártya darabban található ioncsatorna molekulákon keresztül folyó áramok tulajdonságait tanulmányozhatjuk. Így feltérképezhető, hogy az idegsejtek különböző részein milyen tulajdonságokkal rendelkező feszültség vagy átvivőanyag érzékeny molekulák találhatók. Ez a sokat kevésről vége a spektrumnak. Itt az egyetlen molekulán átfolyó áramok tulajdonságait vizsgálhatjuk és ezáltal a molekula működéséről vonhatunk le következtetéseket. Illetve felderíthetjük, hogy a sejtek felszínének eltérő részein (dendrit, sejttest, axon) milyen, a jelterjedésben és jelösszegződésben fontos molekulákból mennyi és milyen tulajdonságokkal található.



In vitro elektrofiziológiai felszerelés.

A mikroelektródás elvezetéseket gyakran nem élő, szabadon mozgó állatokból végzik, hiszen igen nehéz a mikrométeres sejtet és az elektródát egymáshoz képest rögzítve tartani egy mozgó kísérleti állat esetében. Megoldásként kidolgozták az In vitro (üvegben) elektrofiziológia módszereit, ahol a vizsgált agyterületből készített szeleteket tartanak életben megfelelő oldatokkal és ezek sejtjeiből vezetnek el egy vagy több mikroelektródával (bővebben lásd később).

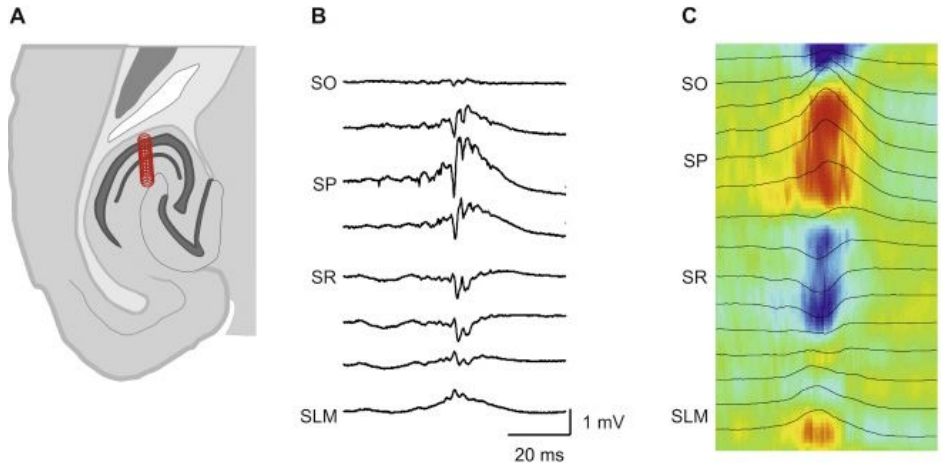
A módszereknek azonban csak egyik része az, hogy milyen elektródákat használunk, a másik az, hogy **a jeleket milyen módszerekkel dolgozzuk fel**. Az EEG jeleket frekvenciájuk szerint szétválogathatjuk. Ha több csatornánk van megnézhetjük, hogy ezek térben és időben hogyan függenek össze. Ha egy gyors feladatot adunk a kísérleti alanynak vagy elektromosan ingereljük az agyat megnézhetjük milyen időzítéssel és milyen lépcsőkben terjed az ingerület, mik a feldolgozás lépései. Ha nagyon sok csatornánk van, matematikusok és fizikusok által fejlesztett bonyolult statisztikai és jelfeldolgozási módszereket használunk. Nézhetünk összefüggéseket (korrelációk), nézhetjük a jelek mennyire egyszerre változnak (koherencia), de megnézhetjük a közös vagy eltérő információtartalmat és ezáltal a feltételezett kölcsönhatások irányát is



EEG jel és spektruma.

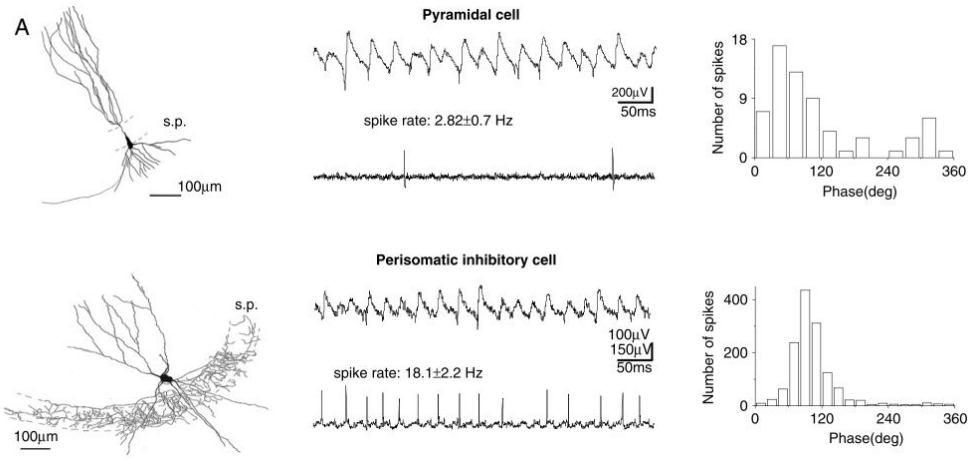
becsülhetjük. A módszerek között ma már ismerősként köszöntik a gépi tanulást és a mesterséges neuronhálózatokat.

Egy másik módszert használva, a Mikroelektróda soros elvezetések esetében, ha az egymás melletti csatornák feszültségváltozásának változását kiszámítjuk megkaphatjuk azt, hogy mely agyi rétegekbe érkeznek serkentő vagy gátló áramok és ezeknek mi az időzítése. Ha a jel alacsony és magas frekvenciájú alkotóelemeinek összefüggését vizsgáljuk becsülhetjük, hogy az idegsejtek a rájuk érkező szinaptikus áramokat hogyan alakítják akciós potenciálokká, hogyan dolgozzák fel az információt.



A CSD (current source density= áram forrás sűrűség) módszer:

Az eltérő típusú módszereket kombinálhatjuk is. Ha a hálózat átlag viselkedését vizsgáló EEG-mezőpotenciál módszereket egyedi sejtek viselkedését megfigyelő módszerekkel (intracelluláris, patch clamp, multiunit) módszerekkel kombináljuk arról vonhatunk le következtetéseket, hogy az egyes azonosított sejtek hogyan járulnak hozzá a hálózat működésének alakításához. Azonosított sejtek esetében megtudhatjuk az egyes sejtek a csoport többi tagjához képest mikor működnek.



Hippokampális sejtek működése gamma aktivitás alatt.

A továbbiakban részletesen beszélünk majd ezekről az elvezetési és elemző módszerekről. Addig is, ha bármi az eszetekbe jut kérdezzetek a szurkeallomany@koki.hu email címen!

Agykutatás Napjai Budapesten 2023. március 17-18.

Hogyan vizsgálható a működő agy?

Intézetünk kutatói is részt vesznek a Dana Alapítvány Brain Awereness Week kezdeményezésének magyarországi eseményeiben (Budapest, Debrecen, Pécs, Szeged) az Agykutatás Hete keretében.



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar



1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/C.

I. Előadások

Márc.17.

16.00 Optogenetika, kemogenetika: működő idegi hálózatok vizsgálata
(Acsády László; ELKH KOKI);
17.00 Agyi elektródák, protézisek
(Ulbert István; ELKH TTK)

Márc.18.

16.00 Hogyan tehető láthatóvá az emberi agy működése?
(Kozák Lajos ; Semmelweis Egyetem)
17.00 Hogyan vizsgálható az ember érzelmi/értelmi működése?
(Gaál Zsófia; ELKH TTK)

II. Kísérletezők Játszóháza

Márc.17 -18.

10.00– 18.00
Önálló munka kísérleti állomásokon (agykutatók felügyelete mellett)

- kísérleti állatok reakcióinak elemzése
- emberi reakcióink megfigyelése, mérése

III. Szeminárium Sarok;

Márc.17.

11.00 – 13.00 A kutyák és emberek öregedését kísérő agyi változások
(Kubinyi Enikő; ELTE Etológia Tanszék (VII. emelet))

Márc.18.

11.00 – 13.00 Autizmus-kutatás
(Varró Petra,Tárnok Krisztián; ELTE TTK)

IV. Agyunk Képekben

Márc.17 -18.

10.00– 18.00 Poszterek és mikroszkópos vizsgálatok

V. Biológiai Múzeum

Márc.17 -18.

10.00– 18.00 Tárlatvezetés az ELTE TTK Természetrajzi Múzeumban

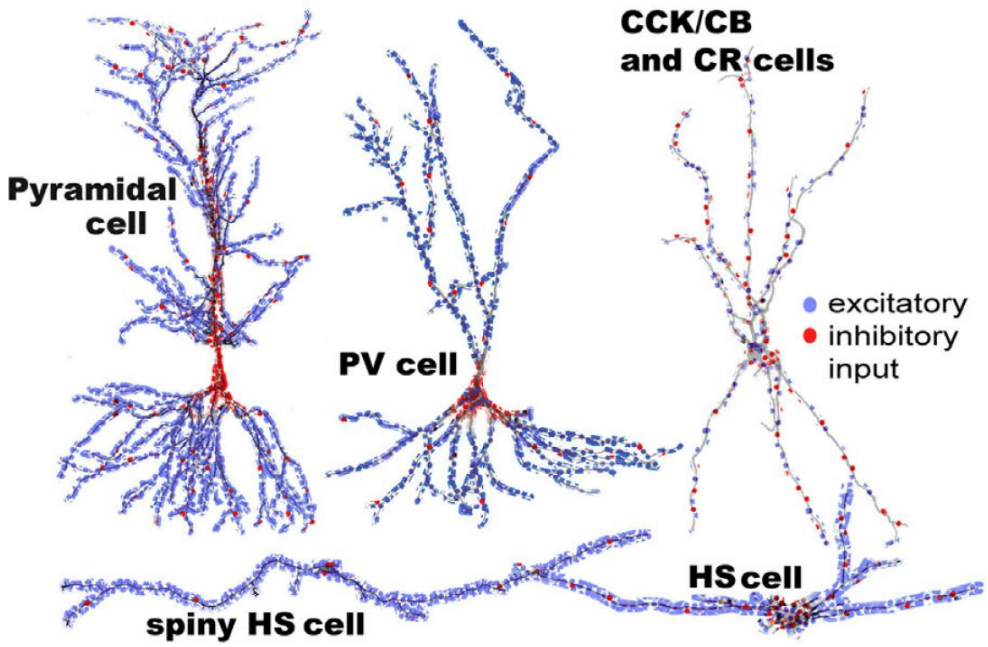
Minden érdeklődőt örömmel várnak az agykutatók és a szervezők.
A belépés ingyenes.

Mit is hallunk pontosan az elektródáinkkal? Az EEG jelek kialakulásának ördögi részletei

Egy idegsejt ~20000 szinapszison keresztül kap jeleket, melyeket a dendritjein folyó elektromos áramokká alakítja. Az idegsejtekben a jelösszegzés során ezen kívül még további ionáramok alakulnak ki, melyek a jelerősítésben vagy ha szükséges jelgyengítésben, finomításban játszanak szerepet.

Tehát már egyetlen idegsejt esetében többezer helyen folyik pozitív vagy negatív áram annak felszínén keresztül a sejt belseje vagy a sejtek közötti tér (extracelluláris tér) felé. Ezt a sziporkázást leginkább a minden órában szikrázni kezdő Eiffel toronyról készült videó szemlélteti. Csak hát egy idegsejt egymilliomod akkora és a villogás sebessége pedig 10x gyorsabb. Ráadásul agyunkban milliárdnyi Eiffel torony villog.

Ehhez jön még az, hogy az idegsejtek ágasbogas képződmények. A sejtek dendrit és axon rendszere, mint egy tálban a jól összekevert makaróni, hatalmas gubancot alkot. A fizika törvényei szerint **az áramok előjelesen összeadódnak, azaz az ellentétes (a sejtbe be, illetve onnan kifolyó) áramok kioltják egymást**. Tehát, ha én ebbe a villogó makarónіba beledugom az elektródámat, akkor oda már csak a sokmillió egymást kioltó áramból csak nagyon kevés jut el, az EEG elektródával mérhető feszültség jelentősen kisebb (30-200 μV), mint azok a feszültségek, amiket a sejtek belsejéből mérhetünk (-90 - + 20mV). A rutin EEG-



Serkentő (kék) és gátló (piros) bemenetek eloszlása a hippokampusz alapvető sejttípusain.

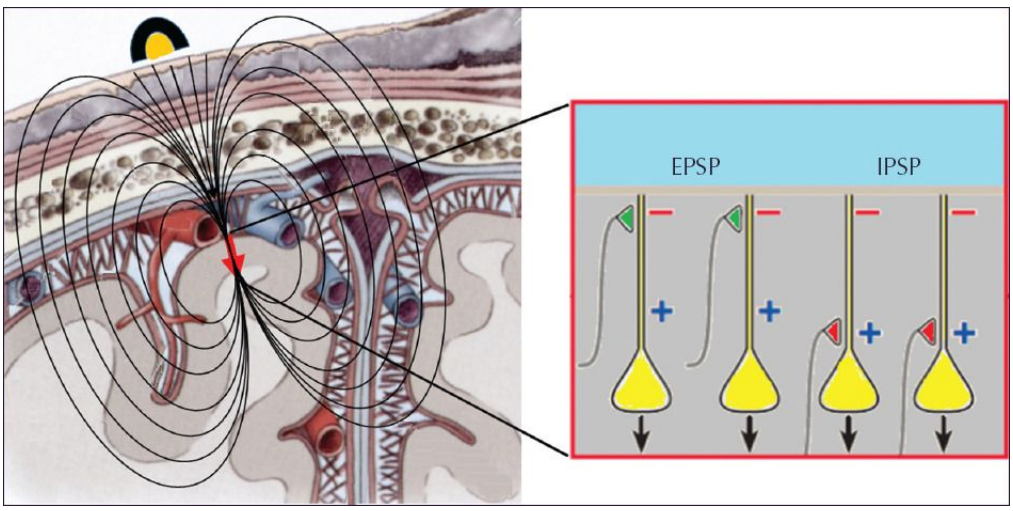
t, mint azt fentebb írtuk, ráadásul nem is a sejtek közül, hanem a fejbőrről vezetik el. A koponya és a bőr ellenállása miatt csökken a jel erőssége (5-10 μV) és a jel nagyfrekvenciás komponensei is eltűnnek. Olyan mintha a villogó tál makarónit 100 méterről néznénk, az egyedi fényes felvillanások messziről egy kicsit bizsergő szürke derengésként látszanak.



A Faraday kalitka nem engedi belsejébe az elektromos teret, mivel felszínére földeli azt le.

Ezen apró jelek érzékelését az elektromos és mágneses zajok szinte lehetetlenné teszik. Nem csoda, hogy az elektrofiziológusoknak mindent meg kell tenniük azért, hogy ezektől az elektromos hálózatból, villanymotoroktól, szikrázó kapcsolóktól mérési eszközeiket és kísérleti alanyaikat minél jobban elválasszák. Egyrészt fémhálóból készült ketrecekben (Faraday-kalitka) dolgoznak, mivel ez (többé kevésbé) felfogja az elektromágneses zavarokat. Igazi ketrecharcosok! Másrészt bonyolult, csak a mérési rendszerekhez tartozó elektromos földeléseket építenek. Egy EEG labort gyakran már úgy építenek, hogy a falakba építik ezeket a fémhálókat. Amíg az öregasszonyok recepteket cserélnek és a Manyi néniről pletykálkodnak, amikor az elektrofiziológusok összejönnek hamar a zajszűrés és földelés rejtelmeire és babonaságaira terelődik a szó.

Hogy mégis képesek vagyunk elektromos jeleket elvezetni az agyból, két dolognak köszönhető. Egyrészt, ha a sejtek rendezetten helyezkednek el, azaz mint például az agykéregben rétegekbe szerveződnek és hasonló irányokba futnak a nyúlványaik, akkor nem teljesen kioltják, hanem részben erősítik egymás elektromos jeleit. Másrészt, ha a sejtek nem egymástól függetlenül, hanem összehangoltan működnek akkor szintén erősödik a jel. Tehát az **EEG jelek kialakulásához mind a térbeli, mind az időbeli rendezettség szükséges**.



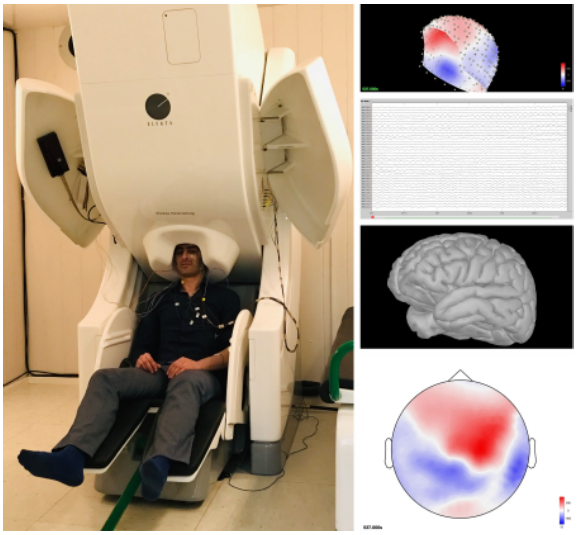
A koponyatetőről elvezethető EEG kialakulása.

Igaz az egyes sejtek működése millisecundumonként (a másodperc ezredrésze) változik, együttes működésükben megfigyelhetők lassú ritmusok. Ezeket figyelhetjük meg az alfa, béta, delta, gamma hullámokként. A jelenség a vastapshoz hasonlít, amíg a nézők saját

ritmusukban tapsolnak csak egy egyenletes zajt hallunk, ahogy elkezdenek egymáshoz igazodni (szinkronizálódni) kialakul a jól hallható, erős taps.

A fentiek miatt csak az agykéreg aktivitása figyelhető meg EEG-vel, mivel az agykérget és még néhány kisebb agyterületet (colliculus superior) leszámítva az idegsejtek egymásba fonódó, minden irányba futó nyúlványrendszerrel rendelkeznek. Fontos agyi struktúrákból, mint például a talamusz, a striátum, a hipotalamusz és az agytörzs nem jut el értékelhető EEG jel a koponya felszínére. Igaz a kisagy is réteges szerkezetű, de tekervényei olyan aprók és sűrűk, hogy a rendezett kisagyi sejtekből származó jelek milliméter szinten kioltják egymást, így a kisagy sem generál értékelhető EEG jelet. Persze mikroelektródákkal ezekről a területekről is el elehet vezetni elektromos jeleket a sejtek közül, de ez elsősorban az idegsejtek akciós potenciáljaiból áll, azaz a sejtek kimenetét mutatja, a rájuk érkező szinaptikus áramokat, melyek a beérkező információt jelzik, nem lehet jól elkülöníteni.

No persze a tudomány itt is kijátszotta a fizikát. Létezik egy **MEG**, Magneto EncaphaloGráfia nevezetű módszer, ahol az agyi áramok által keltett elektromágneses tereket mérik. Mivel a mágneses tér szabadon áthatol az idegszöveten és a koponyán, ezért a mélyebb agyi struktúrák működése is vizsgálható ilyen módon.... valamelyest. Mert a mágneses térre is igaz, hogyha az áramok kioltják egymást, tehát a mágneses tér is gyenge lesz, másrészt a MEG detektorait folyékony héliummal kell hűteni, emiatt a szerkezet babrás és egy giga méretű, fodrász-szalonban található hajszárítóra hasonlít.



MEG berendezés

Kérdés: Az a macska amelyik laborban nő fel, fog félni a kutyától, és üldözni fogja az egeret? Vagy ezt később, az anyjától tanulja meg?

A Dehaene könyv kapcsán érkezett a kérdés.

Nem vagyok etológus, de szerintem tartani fog egy kutyától és kergetni fogja az egeret. A részletek már kérdésesebbek. A macska ösztönösen óvakodik egy nagyobb testű másiktól, még ha ragadozó is és megpróbálja megfogni ami nála kisebb, mivel ragadozó.

De ezeknek a reakcióknak az ösztönös része nagyon elnagyolt lehet, hiszen a genom nem tud precíz viselkedéseket kódolni, az alap reakciókat tanulással finomítani kell.

A ragadozók tanítják vadászni a kicsinyeiket. A macska először megölt egeret hoz a kicsinek. Amikor az már tudja hogyan kell felnyitni és megenni, akkor legközelebb egy megroppantott egeret hoz, ami még tud egy kicsit védekezni és mozogni. Amikor már ezzel is elbánik a kismacska, akkor egyre virgoncabbakat hoz, hogy alkalma legyen lépésenként megtanulni a kölyöknek, miként kell bánni egy egérrel. A kutyával való bánásmódot lehet, hogy nem tanítja az anyja, de a kismacskák játék során megtanulják hogyan kell védekezni, melynek első lépése, hogy nagyobbnak és veszélyesebbnek látsszon, mint amilyen. Szerintem ezeket a trükköket vetné be a kutya ellen is. Persze ha nincs kivel játszania bajok lehetnek.



Elsőkézből nincsenek tapasztalataim laboratóriumi macskákkal, mivel a mi állatházunkban csak egerek és patkányok vannak. De nem hiszem, hogy a mai szigorúan etikus állattartási szabályok mellett bárhol is engednék, hogy a kismacskák egyedül, alomtársak és anya nélkül nőljenek fel. Ha valaki el szeretné végezni ezt a kísérletet hosszú indoklással kellene meggyőznie a szigorú kísérleti etikai bizottságot, hogy erre, az állat számára stresszet okozó kísérletre valóban szükség van.

Optogenetika: világító gamer egerek távirányítással és idegsejt mozi 1

Az #agyseta rovat háttérbe szorult mostanában, de szükség van további technikai alapozásra egy hamarosan bemutatandó cikkhez. Hogy adjunk egy barackot a virtuális élménynek, ma az agykutatók fegyvertárának egyik legújabb és legnagyobb ágyúját mutatom be, az Optogenetikai módszereket.



Katonák a hóban fehér álcaruhában

Ahhoz, hogy valamit meg lehessen figyelni, két dolog kell: egy látható vagy láthatóvá tett objektum, illetve egy ennek megfigyelésére alkalmas rendszer.

Az optogenetikai módszerek mind a láthatóvá tétel, mind a megfigyelés oldalán komoly fejlesztések eredményeiként álltak elő.
Korábban már írtunk a fluoreszcen immunfestésről és a fluoreszcens mikroszkópia előnyeiről (kontrasztosabb kép, jobb feloldású kép, egyszerre több anyag vizsgálható eltérő színekben). Három kutatónak (Roger Y. Tsien, Osamu Shimomura, Martin Chalfie) az a ravasz ötletet támadt, hogy az Aequorea victoria tengeri medúza genomjában megkeresse azt a gént, mely egy zölden fluoreszkáló fehérjét, a GFP-t (green fluorescent protein) kódolja, és ezt beültesse más élőlények genomjában, hogy azok is kifejezzék azt, és ezáltal fluoreszcens fényt bocsájtsanak ki.

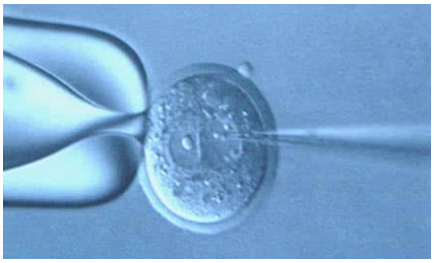


Egéralom, melyben az UV fény hatására zölden világító

Az, hogy egy egész állat világít annak a látványosságon kívül nem sok haszna lenne (bár jól mutat a Disco-ban az ember vállán a zölden világító patkány). A nagy húzás az volt, hogy megoldották, a GFP csak bizonyos sejtekben, bizonyos időben, vagy csak a sejtek bizonyos részén jelenjen meg. Ennek alapja az, hogy a fehérjéket kódoló DNS szakaszokról csak akkor íródik át mRNS és erről majd fehérje, ha a gén előtt (időnként csak környezetében) található szabályozó DNS szakaszokhoz (promoterek,

enhancerek) hozzákötődnek bizonyos, ezekre a szakaszokra érzékeny transzkripciós faktorok (szabályozó fehérjék). Azt, hogy egy sejtben egy adott pillanatban mely transzkripciós faktorok (TF) vannak jelen azt a sejt fejlődéstörténete határozza meg. Az egyes szöveteket alkotó sejttípusok más TF készletet fejeznek ki, ezek szabják meg működésüket, azáltal, hogy egyedi fehérjék termelését indítják be. Ha például tudjuk azt, hogy a serkentő sejtekben jelen levő transzkripciós faktorok mely promotereket aktiválják (melyik promoterhez tartozó fehérje jellegzetes a sejttípusra), akkor, ha ezt a promotert izoláljuk és utána kötjük az GFP kódját, lesz egy eszközünk arra, hogy egy állat agyában az általunk választott sejteket világítóvá tegyük.

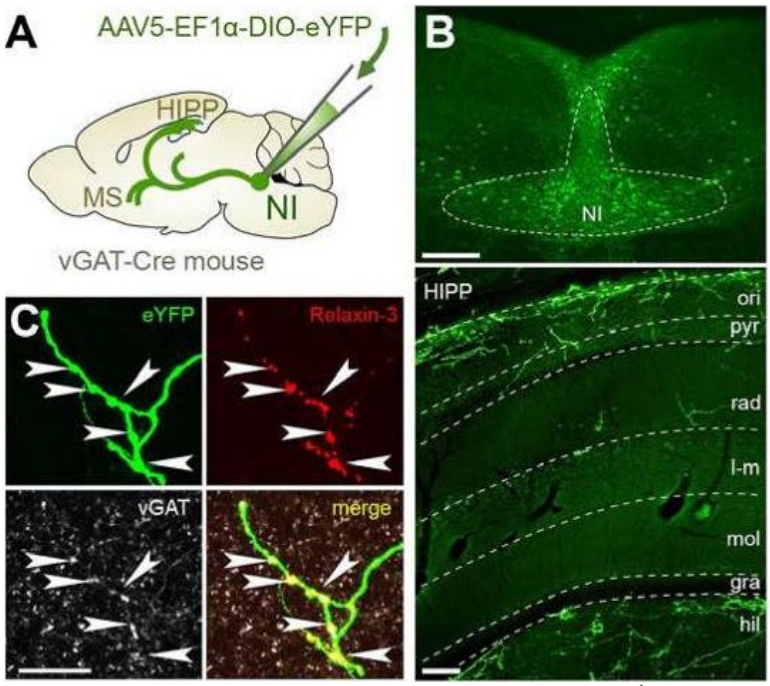
kisegerek kifejezik a transzgénikus fluoreszkáló fehérjét, a többiek nem.



DNS injektálása petesejtbe.

De hogyan tudunk egy új gént behackelni egy állatba? Hát a jól bevált (de még nem részletezett) transzgénikus technológiákat használva. Röviden: elkészítjük a megfelelő promoter+GFP DNS szakaszt, ezt baktériumokban megsokszorozzuk, a DNS-t megtermékenyített petesejt sejtmagjába fecskendezzük (bolhapatkolás felsőfokom) és a petesejtet egy anyaegér méhébe ültetjük. Ezután reménykedünk, hogy a DNS valahova beépül a genomba és amikor a petesejt elkezd osztódni és felépíteni a fejlődő embriót akkor minden sejtben jelen lesz. Ha ez sikerült (gyakran nem sikerül elsőre), akkor azok a sejtek, amikben a megfelelő transzkripciós faktor megjelenik elkezdenek EGF-t kifejezni és zölden világítani, amikor kék fény esik rájuk. Mi pedig boldogan nézegethetjük hol és milyen alakú sejtek vannak az agyban. No persze a megfelelő mikroszkóppal.
Ha viszont arra vagyunk kíváncsiak, hogy egy bizonyos fehérje hogyan mozog a sejtben és hol helyezkedik el, egy ravaszabb trükkhöz kell folyamodnunk. Egy kiméra fehérjét kell csinálnunk. Ugye a kiméra az a tűzokádó mitikus állat, aminek oroszlán teste és kecske feje volt, farka helyén pedig egy kígyó tekergett. Nos nekünk egy olyan fehérjét kell összerakni, amiben az eredeti, vizsgálni kívánt fehérje szabályozó és kódoló DNS szakaszába még a GFP kódját is beszúrjuk. Ha ez megvan jöhet a fenti petesejtbe ültetés és várás. Ez még babrásabb, mint az előző módszer, mert sok fehérje elveszti működőképességét, ha más

fehérjéket lógatnak rá, de azért van rá esély, hogy ha nem is elsőre. de működik a dolog. A kutatóintézetek manapság több tucat egérvonallal rendelkeznek, melyek bizonyos sejttípusaikban fejeznek ki világító fehérjéket. Ezeket a vonalak keresztezve többszörös világító egereket nyerhetünk, a megfelelő kérdések megválaszolására.

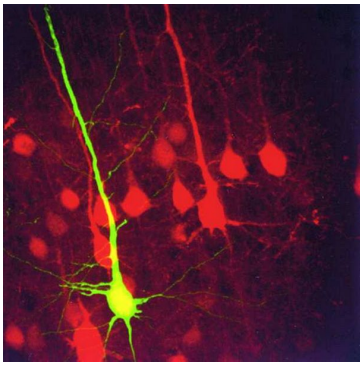


Vírus injekcióval megjelölt agyterületek között vetítő sejtek. A) sematikus ábra mutatja az egér agyban az injektált agyterület elhelyezkedését, B) a megjelölt sejtek mikroszkópos képe az injektált területen, C) az agykéregbe vetítő fluoreszkáló rostok nagy nagyítású és D) kis nagyítású képe. A módszer alkalmas arra, hogy agyi vetítő pályákat azonosítsunk.

A fehérjék sejtekbe juttatásának egy másik módszere, hogy a géneket becsomagoljuk egy vírusba, melyet az agyba juttatva megfertőzzük a célsejteket és azok kifejezik a kívánt fehérjét. Ez egyszerűbb és gyorsabb, mint egy transzgénikus egérvonal előállítása, de mivel a géneket kifejlett állat testének egy pontjára juttatjuk, azok nem kerülnek be az ivarsejtekbe. Azaz, az állat az utódainak nem adja tovább őket, azaz ez egy egyedi megoldás, az állatokat minden alkalommal meg kell jelölni a vírusok segítségével. Viszont rugalmas, mivel a mélyhűtőben tárolt, különböző gének bejuttatására alkalmas vírusvonalakat mint festékeket lehet használni, akár több különböző hatásút kombinálva. A vírusok felhasználásáról írunk majd még bővebben. A lényeg az, hogy az óvatosság kedvéért itt genetikailag megváltoztatott vírusokat használunk, melyek nem alkalmasak

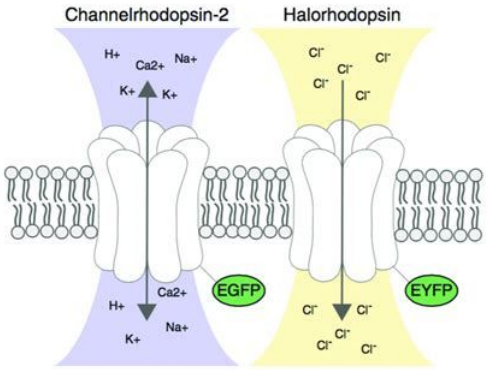
szaporodásra, csak egyszeres fertőzésre.

A GFP ötletért a 3 kutató 2008ban Nobel díjat kapott, mert addigra már továbbfejlesztett alapeszközzé vált a fluoreszcens fehérjék használata. Az eredeti fehérje szerkezetének finom módosításával előállítottak további színű floureszkáló fehérjéket, ezáltal mint a többszörös immunfestés esetében több sejttípust és a közöttük levő kapcsolatokat vagy fehérjék egymáshoz képest való elhelyezkedését is vizsgálni lehet.



Piros és zöld FP-t kifejező agykérgi sereknő sejtek.

Mint a felvezető fejezetekben írtam egy összetett rendszer megismerésének első két lépése az elemek azonosítása és az elemek közötti kapcsolatok azonosítása. Ezt követi az elemek működésének és a köztük levő kölcsönhatásoknak a felderítése. Az FP-k használata a struktúrák azonosításában és a kapcsolatrendszerek felderítésében hasznos. De itt nem állt meg az optogenetika. A továbblépést egy további fehérjecsalád, valamint egy ravasz kiméra fehérje használata hozta.

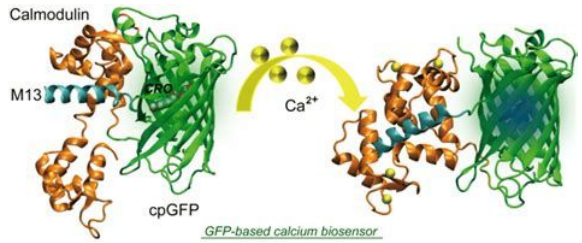


A két fénnyel aktiválható opszinfehérje rajza. A fehérjék ioncsatornák, melyek fény hatására ionokat engednek át a sejthártyán.

Mikrobákból izoláltak olyan fehérjéket, melyek fény hatására ionokat engednek át (vagy aktívan pumpálnak át) a sejthártyán. A channelrhodopsin nevezetű fehérje fény hatására pozitív ionokat (kationokat) enged a sejtbe, ezáltal depolarizája, azaz serkenti azt. A halorhodopsin negatív ionokat (Cl^-) enged a sejtbe, ezáltal hiperpolarizálja, azaz gátolja a sejtek működését. Megfelelő sejtekben kifejezve ezeket a fehérjéket és a szükséges hullámhosszúságú fényt használva sejtcsoportok működését tudjuk befolyásolni, a sejtek aktivitását növelni, vagy csökkenteni. Ráadásul a két fehérje más színű fényre érzékeny. Kék fénnyel a serkentő channelrhodopsin-t, sárga fénnyel a gátló halorhodopsint lehet bekapcsolni. Ez lehetővé teszi, hogy kombinációban használjuk a két fehérjét, összetett kísérleti felállásokat megvalósítva. A fiziológus tehát már képes arra, hogy sejteket aktiváljon és kölcsönhatásaikat vizsgálja ha a megfelelő opszint (a fehérjecsalád összefoglaló neve) használja.

Nézzük a másik oldalt. Az ember mindig többre vágyik. Az elektrofiziológus is ember, ezért Ő is többre vágyik. Reggel kávézás közben

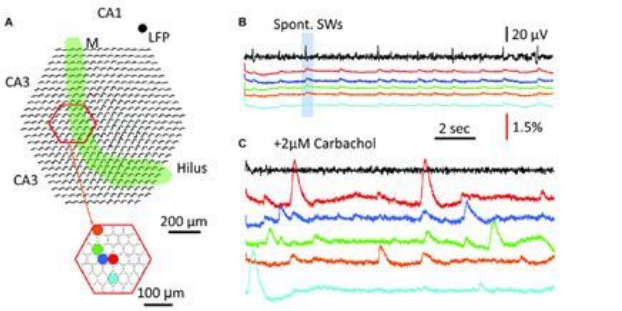
azon sóhajtozik: „Az igazi az lenne, ha úgy tudnám a sejtek működését, sok sejt működését vizsgálni, hogy ne kelljen ehhez mikroelektródám végére szúrni őket!" Hát ez a vágyuk is teljesült egy másik ravaszkodás keretében. Itt egy Ca^{2+} érzékeny fehérjét kapcsoltak a korábbról ismert GFP molekulához, előállítva a GCaMP nevű sztárfehérjét. A fehérjék működésében meghatározó, hogy a fehérjelánc hogyan tekeredik fel 3Dben. Ha a szerkezetük torzul nem, vagy másképp működnek. Ilyen balesetet már biztos mindenki látott túróvá csapódott savanyú tej vagy főtt tojás formájában. A savanyodó tejben megváltozik a kémhatás, amitől a korábban oldékony kazein fehérjék megtekeredenek és ezután egymáshoz tapadva kicsapódnak. A főtt tojás esetében a magas hőmérséklet hatására tekeredenek olyan alakba az albumin molekulák, hogy összeállnak kemény fehér zselévé. Nos, a GCaMP egyik fele képes arra, hogy Ca^{2+} ionokat kössön meg. Amikor megköt egy vagy több Ca^{2+} iont akkor ennek hatására megtekeredik, de mivel egybe van építve egy GFP molekulával azt is megcsavarja.



A GCaMP kiméra fehérje szerkezete és működése.

Ez megváltoztatja a GFP molekula által kibocsájtott fény hullámhosszát és megfelelő hullámhosszon mérve a fluoreszcencia felerősödését lehet megfigyelni. Ezzel a trükkel képesek vagyunk arra, hogy fényjelekké alakítsuk a sejtben megfigyelt Ca^{2+} ingadozást. Szerencsére az a kellemes helyzet, hogy amikor egy idegsejt aktiválódik, depolarizálódik, sok Ca^{2+}-ot enged magába, azaz az aktiválódó sejtek a mikroszkópban apró felvillanásokként látszanak. Megfelelő mikroszkópos rendszerrel (lásd a következő bejegyzést) az aktiválódó sejtek villogásáról video felvétel készíthető és ezt elemezve megtudhatjuk, hogy mely sejtek működnek az agy bizonyos állapotában és hogyan hatnak kölcsön. Ha egy sejtet vizsgálunk megtudhatjuk hogyan összegzi a rá érkező jeleket.

A GCaMP egy remek eszköz, de vannak hátrányai. Egyrészt a Ca^{2+} szint lassan változik a sejtekben és így míg az akciós potenciálok 2-3ms hosszúak egy GCamP jel hossza ennek 100x-osa. Másrészt, sok sejtben egyetlen akciós potenciál nem vált ki érzékelhető Ca^{2+} jelet, így nem látjuk minden alkalommal amikor egy sejt megszólal. Arra viszont remekül alkalmas, hogy a dendritekben zajló Ca^{2+} függő jelösszegződési folyamatokat és azok fajtáit azonosítsuk (lásd korábbi

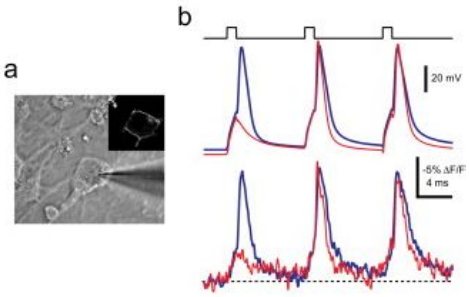


Egyszerre 5 sejtből mért GCaMP által érzékelt kalcium jelek. A) az agyszeletben az egyes pontokról mérhető fényintenzitás minden egyes pontban. Alul az 5 sejt elhelyezkedése. A sejtek aktivitása csendes (B) és aktív hálózatban (C). A felső fekete vonal az elektromos aktivitást, a színes vonalak az egyes sejtek működését mutatják. A vonalakon látató púpok mutatják a kalciumszint átmeneti megnövekedését, mely a sejtek aktivlódását jelzi.

cikkünket).

Mennyivel pontosabb lenne, ha egyből a sejthártyán eső potenciált tudnánk mérni!

Látnánk ahogy a beérkező szinaptikus áramok által okozott feszültséghullámok terjednek, kölcsönhatnak, majd akciós potenciált váltanak ki!!! Sokan gondolják ezt, ezért az optogenetikai módszerek aktuális Szent-Grálja a feszültségérzékeny fehérjék fejlesztése. Kicsit olyan a helyzet, mint a magfúzióval, meg a James Webb teleszkóppal volt, azaz, hogy mindig azt mondják már csak évek kérdése és meglesz. De azért közelítünk. Itt nem vagyok napi szinten tájékozott, de azt már látni, hogy a sejthártyába beépült feszültség-érzékeny fehérjék nagyon gyorsan jelzik a sejthártyán eső feszültség értékét, jól követik és jelenítik meg a sejtek aktivitását. Viszont sajnos a jelek gyengék. Egyedi sejteknél még csak derengenek az akciós potenciálok, sok sejt jelének átlaga értékelhető csak. Az egyedi szinaptikus áramokat még nehezebb látni, csak egy erősebb ingerre a sok sejtre beérkező jelek összességét. De hát ne legyünk türelmetlenek. Képzeljük el milyen kicsi az a membrán felszín amire egy szinapszis depolarizáló hatása kiterjed. Ahhoz, hogy használható fotonszám változást mérjünk sok feszültségérzékeny fehérjét kell azon a kicsi helyen kifejezni, azokat meg kell világítani kellő mennyiségű fotonnal és a kibocsájtott alacsonyabb hullámhosszúságú fotonokat mind el kell csípni!



Baloldalt egy idegsejt látható amiből egy üvegpipetta segítségével elektromos jeleket vezetnek el. Jobboldalt az idegsejtből elvezetett elektromos jelek (fent) és az ugyanekkor elvezetett feszültségérzékeny fehérje által kibocsájott fényjelek (alul) láthatók. A fekete és a piros görbék a sejt erős és gyenge aktiválására bekövetkező elektromos és optikai válaszok. Jól látszik, hogy a feszültségérzékeyn optikai jel gyorsan követi a feszültségváltozást.

Ehhez nagyon ravasz és igen drága szerkezetek kellenek Ezekkel folytatjuk a következő alkalommal.

Optogenetika: világító gamer egerek távirányítással és idegsejt mozi 2.

Az előzőekben bemutattuk, hogy elő lehet állítani olyan transzgénikus egereket, melyek bizonyos sejtjeikben, azok egy jól meghatározott részén vagy egy meghatározott időben, különböző szintetikus fehérjéket fejeznek ki. Ily módon megjelölhetünk sejteket, fény hatására serkenteni vagy gátolni tudjuk őket, illetve megfigyelhetjük a sejtek működését.

De miért jobb fényt használni, mint az elektromosságot arra, hogy a sejtek aktivitását vizsgáljuk és befolyásoljuk?

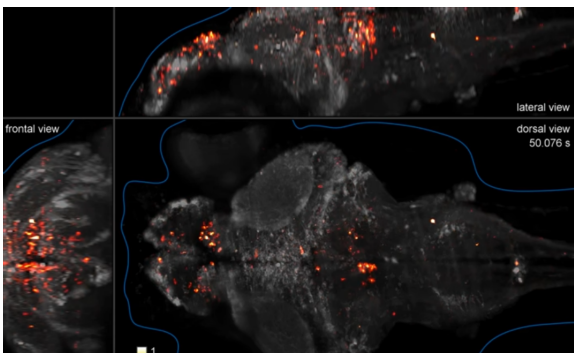
Azért, mert az agyszövetben a fény sokka jobban terjed és kevésbé szóródik, mint az elektromos áram. Így az optika évszázados tapasztalatait használva, mikroszkóppal 3Dben, mikrométeres felbontással látjuk az aktív sejteket és ugyanígy pontosan tudjuk irányítani mi az a terület amit fénnyel ingerlünk.
A GFP-vel, vagy annak továbbfejlesztett (érzékenyebb) változatával az EGFP-vel jelölt

sejteket akár egy egyszerű fluoreszcens mikroszkóppal is vizsgálhatjuk. Ez a mikroszkóp alkalmas arra is, hogy több más színű fluoreszcens fehérjét tartalmazó sejtet, és azok kapcsolatát is vizsgáljuk egyszerre. Ha a finomabb nyúlványrendszereket (dendrittüske, axon terminálisok) kívánunk vizsgálni akkor érdemes egy konfokális mikroszkópot használni. Mint korábban írtuk, ebben egyrészt javul a felbontás, másrészt nagyobb hatékonysággal gyűjti be a fotonokat, és ezért érzékenyebb is.

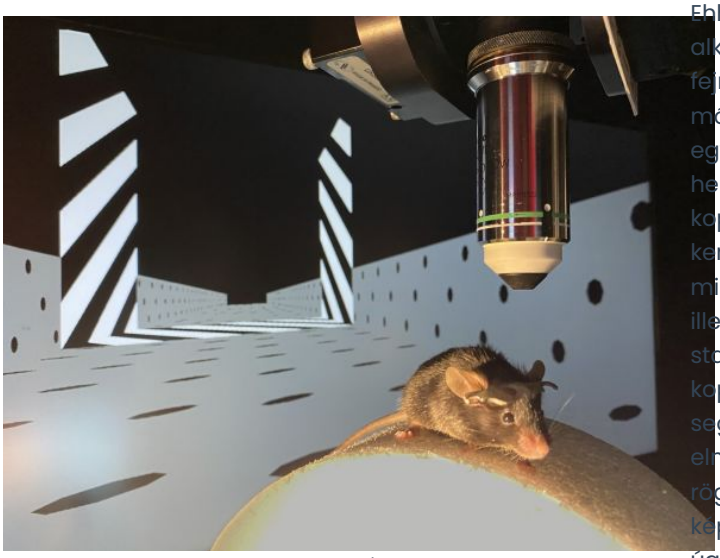


2-foton mikroszkóp.

Ha azonban a GCaMP-et vagy feszültség érzékeny fehérjéket kifejező sejtek működését szeretnénk vizsgálni akkor árban egy nagyságrendet kell lépnünk (100-150 millió forint egy ilyen szerkezet) és 2 vagy több foton mikroszkópiát használni. Erre két alapvető indokunk van. Egyrészt, mivel az idegi folyamatok gyorsan, ms skáláján zajlanak, igazából mozit kell készíteni a sejtekről, nem fényképet. Ehhez gyors képalkotó rendszerekre van szükség. Másrészt mivel nagyon nagy fényenergiával kell megvilágítani a mintát a 2 foton hatás kiváltásához, egy adott pontban ezt a fókuszált lézerfénnyel nagyon pontosan és nagy sebességgel kell végig pásztázni a mintát, hogy képet is kapjunk és a mintánkat (ami jó esetben él és működik) se süssük meg. Mitöbb, ha a mintánkban egyszerre minél több sejtet szeretnénk vizsgálni akkor nem csak 2D optikai szeleteket kell vágnunk (ez ugye a konfokális és az ebből fejlődő 2-foton mikroszkópia alapműködése), hanem gyors egymás utánban, egymás feletti szeletek 2D pásztázásával egy 3D képet kell alkotnunk. Ez ugye még finomabb, ravaszabb és gyorsabb rendszereket követel, illetve az elkészült képsorozat (video frekvenciával felvett 3D adathalmaz) hatalmas adatmennyiségét még tárolni és számítógéppel feldolgozni is kell. Cserébe egyszerre több száz, több ezer idegsejt működését vagy egy idegsejt egész nyúlványrendszerének jelintegrációját vagyunk képesek megfigyelni. Lélegzetelállító mozikat lehet készíteni arról, hogyan kapcsolódnak ki és be sejtek populáció az agy működése közben. Igaz cserébe másodpercentként közel 1 GBnyi adatunk keletkezik, amit majd hosszas és bonyolult számításokkal kell elemeznünk, nagy teljesítményű számítógépek segítségével. Kezdetben ezeket a rendszereket még csak agyszeletek működésének vizsgálatára használták, mert ezeket lehetett a mikroszkópok alá elhelyezni. De manapság már lassan rutinná válik az a technikai bravúr, hogy élő, éber, sőt szabadon mozgó állatok sejtjeinek viselkedését figyelik meg a feladatok megoldásának különböző fázisaiban.



Pillanatfelvétel egy működő egéragyban éppen felvillanó sejtekről, 3 irányból nézve.

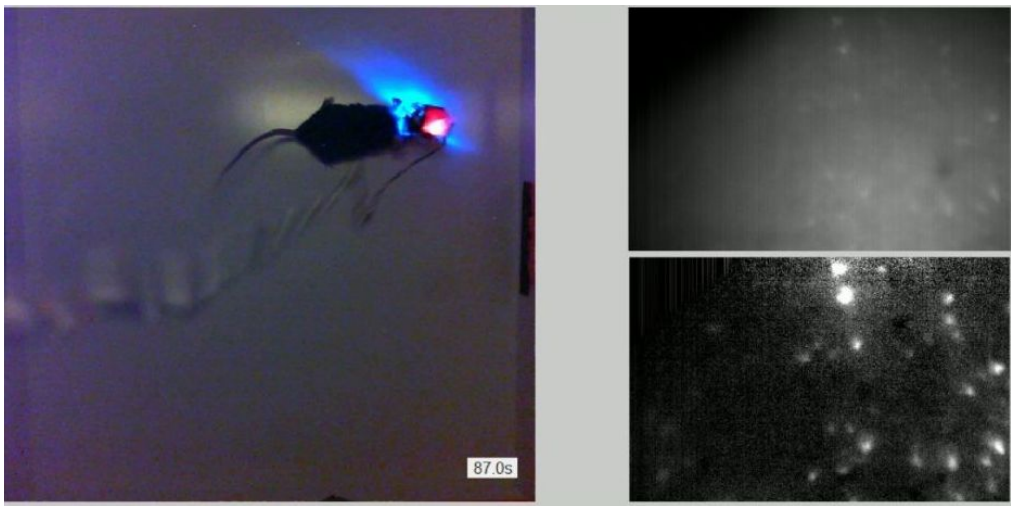


Egér

Ehhez két megközelítés alkalmazható. Az egyik a fejrögzített (head-restrained) módszer. Itt egy műtét során egy kis üvegablakot helyeznek el a koponyacsonton, amin keresztül majd belátnak a mikroszkóppal az agyba, illetve az ablak köré egy apró, stabil koronát rögzítenek a koponyacsonthoz, melynek segítségéve az állat fejét elmozdulás mentesen lehet rögzíteni a mikroszkóphoz képest. A műtét után az állat úgy talál folyadékot és táplálékot, ha a fejét behelyezi a koronát rögzítő kütyübe. Néhány nap alatt megtanulja, hogy ez nem okoz kellemetlenséget és jutalmat is kap itt. Ezek után lehet megkezdeni az idegsejtek működésének megfigyelését. De nem ám akárhogy! Mivel az állat feje rögzítve van nem tudna mozogni, ami előnytelen például egy labirintusban való tájékozódás vizsgálatakor. Ezért az egerek alá egy futószalagot vagy egy levegővel alulról lebegtetett labdát helyeznek, ezen szaladgálhat. Mindeközben mindkét szeme előtt egy-egy monitor van (merthogy az egerek szeme oldalra néz, révén zsákmányállatok) melyen virtuális valóságban tájékozódik.

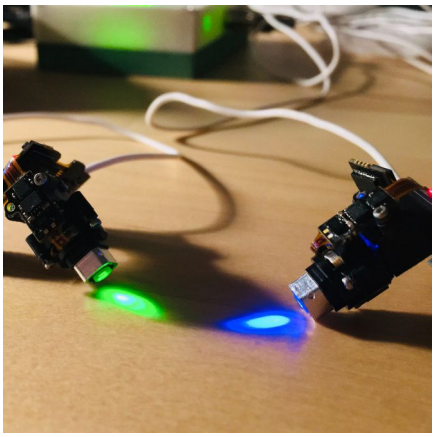
A másik megoldásban az egerek koponyájára egy miniatűr mikroszkópot építenek, mely a szabadon mozgó állatban is képes a sejtek aktivitását mérni. Ennek felbontása persze nem olyan jó, mint az előző rendszeré, de valóságosabb viselkedést enged meg az állatnak.

Akkor most nézzük a másik oldalt, a sejtek aktivitásának befolyásolását. Ugye az agyszeletek esetében viszonylag könnyű a sejteket fénnyel ingerelni, ahhoz, hogy működésüket befolyásoljuk. A legfapadosabb módszer, hogy egy lézerből érkező üvegszál kábel végét a szelet fölé helyezzük, és a lézer kapcsolgatásával tudjuk a sejteket ingerlő vagy gátló fényt bekapcsolni. Jelentősen finomabb megoldás az, amikor a fluoreszcens mikroszkóp fényútjába vetítik be a lézer sugarat, mert ilyenkor egyedi idegsejteket lehet célzottan



Labirintusban tájékozódó, szabadon mozgó egér a fejére épített apró mikroszkóppal, melybe száloptikán érkezi be a vizsgálatokhoz szükséges kék lézerfény. Jobboldalon egy csendes (fent) és egy működő (lent) idegsejt csoport képe látható.

aktiválni. Így vizsgálható például az, hogy egyetlen sejt be vagy kikapcsolása milyen hatással van a hálózat többi részére. Ennek a technikának a csúcsa, amikor egy lézer projektor mikro-tükör rácsával vetítünk előre tervezett fénypontokat az idegsejtekre. Így tetszőleges kombinációban aktiválhatók sejtek vagy egy sejt dendritnyúlvány rendszere és a hálózat vagy az idegsejtek jelintegrációja vizsgálható nagyon hatékonyan.



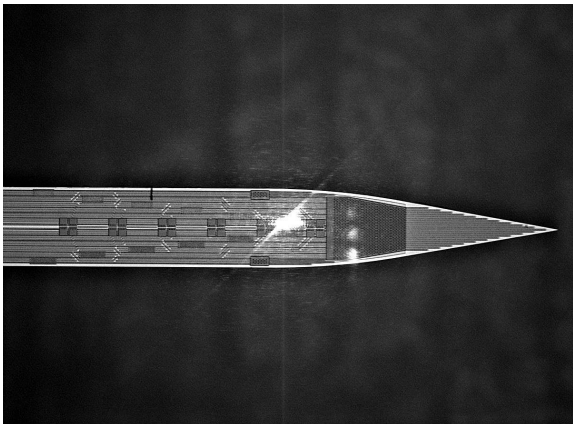
Két fejre szerelhető kisméretű mikroszkóp.



Kísérleti patkány fejére szerelt száloptikai kábellel, melyen keresztül lézerfénnyel kapcsolható az opszint kifejező agyterület.

Szabadon mozgó állatok esetében is vannak fokozatok. A legegyszerűbb, hogy a műtét során amikor elektródákat ültetünk az állat agyába és vagy a megfelelő vírusokkal fertőzve opszinokat fejeztetünk ki a megfelelő sejtekkel, egy optikai kábel végét is elhelyezzük a megfelelő agyterületen. Ezen az

optikai kábelen keresztül jut a sejteket aktiváló vagy kikapcsoló lézerfény a célterületre. Célunk az, hogy megvizsgálhassuk, hogyan változik meg az állat viselkedése, ha megfelelő időpontban ki vagy bekapcsoljuk az adott agyterületet. Mostanra már a vezető újságokban csak úgy jelenik meg egy fontos eredmény, ha a kutatók szabadon mozgó állatban is bizonyítani tudják, hogy az általuk felfedezett mechanizmus vagy agyterület részt vesz az állat viselkedésének alakításában. Az intézetből 2 cikk is jelent meg a közelmúltban a Science folyóiratban, amelyekben a megfelelő agyterület optogenetikai manipulációjával az állat viselkedésének megváltozását érték el. Az egyik munka azt bizonyította, hogy a mediális raphe mag kulcsfontosságú a negatív élmények rögzülésében. Ha a megfelelő pillanatban elhallgattatták ezt az agyterületet az állat nem emlékezett az őt ért traumára. A másik eredmény szerint a nucleus incertus nevezetű agyterület az egyes helyzetekhez társított félelmi memórianyomok rögzítésében fontos.



Sokcsatornás mikroelektróda, melyen 5 apró lézerdióda is található (a jobboldali bekapcsolva). Ezzel az eszközzel egyszerre lehet sejtktivitást mérni és a sejtek viselkedését befolyásolni.

De szabadon mozgó állatban is használhatjuk egyedi sejtek be vagy kikapcsolására az optogenetikát. A megfelelő opszinokat kifejező sejtek közé egy olyan mikroelektróda sort ültetünk be, ahol a félvezető technikával előállított apró elektródákon az opszinok aktviválásához szüksége hullámhosszúságú lézerfényt kibocsájtó lézer diódát, vagy diódákat helyeznek el a gyártás során. Ezzel a finom eszközzel több tucat sejt aktivitását lehet megfigyelni, miközben egy vagy több sejtet ingerlünk vagy gátolunk optikaikag. Egy ilyen finom szerkentyűn 1-4-8-16 elektróda tű található, mindegyiken 1-8-16 elvezető hellyel és az egyes tüskéken lézerdiódákkal. A tüskék 800-1000 µm hosszúak és 20-100 µm vastagok. Nagyon kell rájuk vigyázni, mert rettentően törékenyek és darabjuk 500-1000 dollárba kerül. Viszont hatalmas mennyiségű információ nyerhető velük az agyi hálózatokban zajló folyamatokról. Megtudhatjuk hogyan kódolják a sejtek a környezet információját és egyes sejtek működésének megváltoztatásával megérhetjük hogyan befolyásolják a hálózat működését.
Az utolsó habcsók a tortán, hogy egy állatban egyszerre kifejezhetjük a sejtek működésének vizsgálatát lehetővé tevő GCaMP-et illetve a sejtek működésének optikai szabályozását lehetővé channel- és halo-rodopszinokat. Így fényt használva egyszerre figyelhetjük meg és befolyásolhatjuk az agy működését. A lehetőségeket csak a

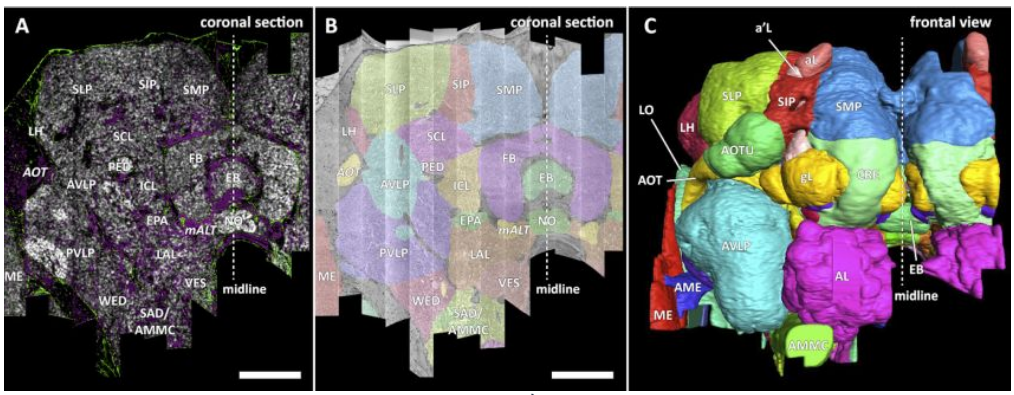
képzeletünk határolja be.

Te milyen kérdésre szeretnél választ kapni?

Jó agymozizást!

Kérdés: Igaz-e, hogy a muslica agya már meg van fejtve? Talán a macskáé is?

Találtam egy 105 szerzős cikket 2020ból, ami a muslinca központi agyát (mert hogy több idegdúca van a jószágnak) elektron mikroszkópos szinten 3Dben feltérképezte. Valószínűleg ez az alapja annak az eltúlzott hírnek, hogy megfejtették a muslinca agyát (lásd alant miért tartom az állítást túlzásnak).

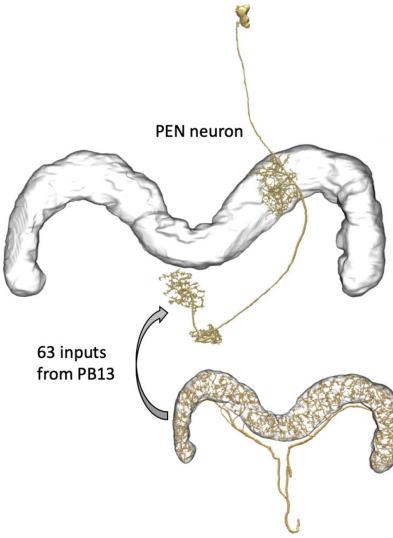


A muslinca agy rekonstrukciójának lépései. A) egy elektronmikroszkópos metszetekből összeállított réteg, B) a rétegen azonosított agyterületek, C) az agyterületek 3D rekonstrukciója

Bár a muslinca agy projekt nem közelíti meg a Higgs bozon azonosítására létrehozott vállalkozást a CERNben, melynek eredményét egy 5154 szerzős cikkben ismertették (33 oldalon sorolták a szerzőket, 24 oldalon az eredményt),

így is irgalmatlan munka. 110ezer 7nm vastag metszetet vágtak az agyból. Ezek közül egynek sem szabadott megsérülnie. Ezek után mindegyiknek a felszínét, ami hatalmas elektronmikroszkópos nagyításon, bescannelték és így kaptak 110 ezer 30.000x30.000 pixel, azaz majdnem 110 ezerszer 1 milliárd pixelt!!! De ezután jött még a java. Hatalmas számítástechnikai kapacitással az egymást követő 7nm-es metszeteket 3D-be össze kellett illeszteni. Ezek után mesterséges intelligencia segítségével megkeresték az összetartozó sejtnyúlványokat és azonosították a sejteket, illetve a sejtek közötti szinapszisokat. Közel 22ezer idegsejtet azonosítottak melyek több mint 30 millió kapcsolatot alkottak egymással.

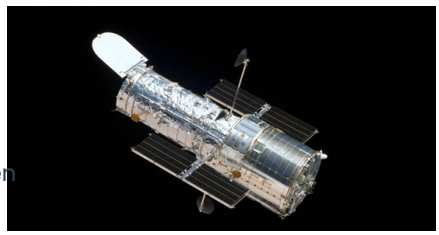
Innen kezdődik a dolog kevésbé izzadtságos, érdekesebb része. El lehet kezdeni keresgélni milyen sejtek vannak, ezek milyen alakúak és kikkel vannak összekötve. A kutatók elvégeztek



Egyetlen idegsejt nyúlványredszerének kiterjedése a muslinca agyában.

jónéhány gyors alapelemzést, de alapjában véve nyilvánossá tették a hatalmas adathalmazt, hogy bárki nekiláthasson benne szabályszerűségeket keresni.

Ez manapság már egy jól működő modell a tudományban. Legismertebben a csillagászat működik úgy, hogy a különböző megfigyelő eszközöket üzemeltető szakemberek (rádió távcső, optikai távcső, röntgen-távcsövek, Hubble és Webb űrtávcsövek) közzéteszik a jó minőségű, hatalmas mennyiségű adatot. Erre az adathalmazra aztán rávetik magukat különböző témákkal foglalkozó szakemberek és meglepően érdekes szemszögekből elemezve kihozzák belőle a maximumot. Sőt gyakran jelennek meg hobbi csillagászoktól is érdekes



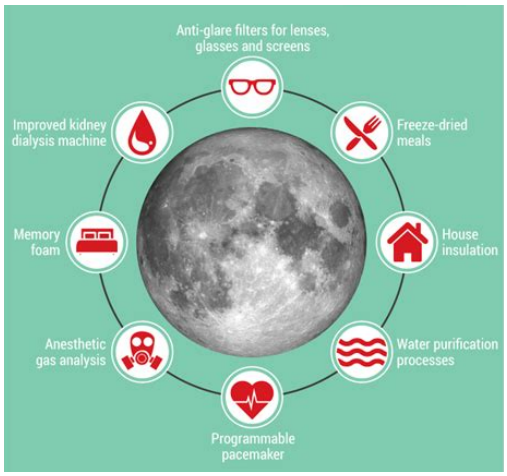
A Hubble űrtávcső

megfigyelések.

A megfejtéstől persze messze vagyunk. Amikor arról írtunk hogyan kell egy összetett rendszert megérteni, akkor ugye 4 lépcsőt emlegettem: 1) elemek azonosítása, 2) kapcsolatok azonosítása, 3) elemek viselkedésének megértése, 4) kölcsönhatások megértése. A fenti lenyűgöző munka az 1. és a 2. lépést tette meg. Azonban ahhoz hogy megértsük a muslinca agy működését még a 3. és 4. lépésre is szükség van. Ami azért sokkal nehezebb, mert míg a kapcsolatokat élettelen, rögzített mintán is lehet vizsgálni a viselkedést élő sejtek esetében lehet megfigyelni. Van egy másik módszer is. Modellezéssel meg lehet állapítani hogyan működik egy sejt, de ehhez tudnunk kell, hogy teljes felszínén milyen típusú ioncsatornák, receptorok és egyéb membránfolyamatokat befolyásoló fehérjék találhatók. Ennek megmérése szerény becslésem szerint 100x annyi munka, mint a kapcsolati hálózat (konnektóm) feltérképezése.

A teljes emberi genetikai állomány információtartalmának meghatározása 2003-ban nem jelentette az emberi genetikai szabályozás megértését. De az azóta eltelt időben nagyon sok szabályozó mechanizmust és összefüggést értettünk meg az adathalmaz elemzésével. Ugyanígy a fenti adathalmaz is évtizedekre elég lesz, hogy a rovarok agyának működési alapelveit feltárjuk.

Az ilyen nagy vállalkozásokra úgy kell tekinteni, mint a új adatszerzési és elemzési módszerek katalizátorára. Ugyanígy volt ez az Apolló program esetében is. Az emberiség számára az a tény hogy a Holdon jártunk eltörpül amellett, hogy a program eredményeként jöttek létre az integrált áramkörök, modern számítógépek, telekommunikációs hálózatk és még sok minden.



Az Apollo projekt járulékos haszna

És a macska? Nos a macska agya hosszában legalább 100x azaz térfogatában legalább 100x100x100, azaz 1 milliószor nagyobb mint a muslincáé. Ennyivel nagyobb feladat lenne hasonló módon megoldani a feladatot. Nyilván nem ez lesz a megoldás, hanem az innen megszerzett alapelvek alapján kell nagyobb vonalakban megérteni majd mi történik. Annyit azért hozzá kell tegyek, hogy a rovarok idegrendszere jelentősen más alapelvek alapján épül fel mint a gerinceseké!

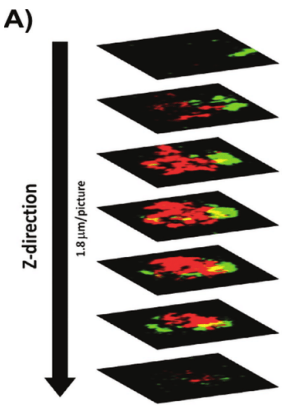
Hullámvasút mikroszkópia gyors idegsejt mozik készítéséhez.

Két nemrég megjelent tudományos cikk magyarázatához következik egy kis technikai alapozás. A két cikkben az a közös, hogy mindkettő a Rózsa Balázs vezette Neuronhálózat és Dentritikus Aktivitás Kutatócsoport laboratóriumban készült és saját fejlesztésű, az

agyi aktivitás vizsgálatában úttörő technikai újításokat használó 2-foton mikroszkópokat használt.

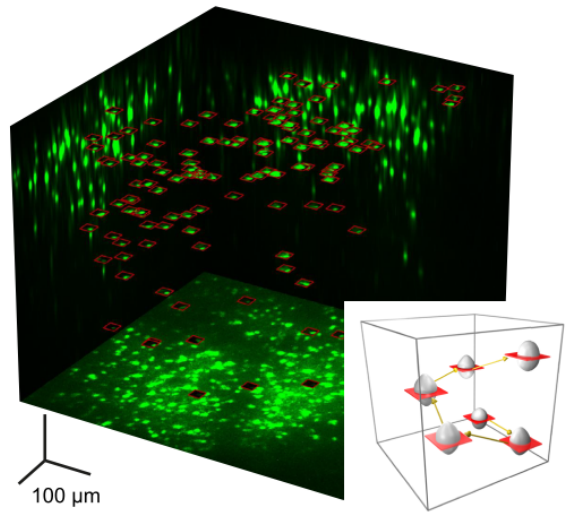
Mi is a labor által fejlesztett mikroszkópok erőssége? Ugye a gamer egerek bejegyzésben írtunk az idegsejtek működését 3D moziként vizsgálni képes 2-foton mikroszkópokról, melyek a GCaMP optogenetikai fehérje idegsejt aktivitást jelző fluoreszcenciáját vizsgálják. Egy alap 2-foton mikroszkóp úgy állítja elő a 3D képet, hogy egymást követő szeletekként (2D) végigpásztázza az agy vizsgált térfogatát. Ehhez egyrészt két rezgő tükröt használ, melyek mozgatásával egymást követő sorokban lehet pásztázni a szövetet, majd a mikroszkóp fókuszának finom léptetésével egy következő szintet pásztáz.

Valahogy úgy kell elképzelni ezt a képalkotást, mint mikor egy olvasó kisgyerek ujját végigvezeti egy könyv sorain, majd egy következő lapra lapoz. Így a 3D pásztázás egy viszonylag lassú folyamat, hiszen a tükrök, még ha aprók is, tömeggel rendelkeznek, nem végtelen sebességgel mozognak. A fókusz léptetés még nagyobb tömegek lassú mozgatásával jár.



A 3D kép egymás utáni metszetsíkokban letapogatott 2D síkokból áll össze.

A másik probléma, hogy még ha nem is vagyunk kíváncsiak minden egyes pont aktivitására, akkor is végig kell vezetnünk a pásztázó pontot az egész térfogaton. Ahhoz, hogy kellő mennyiségű fotont (fényt) tudjunk begyűjteni a megfelelő jel-zaj szinthez, minden ponton el kell tölteni egy kis időt. Sok kicsi sokra megy és emiatt a következő pásztázást csak az előző befejezése után tehetjük meg, azaz ugyanazt a pontot csak hosszú idő múlva tudjuk újra mérni, azaz alacsony lesz a mintavétel frekvenciája. Képzeljük el mennyi ideig tart egy beszélgetés a futó és edzője között, ha a futó minden 200 méter lefutása alatt edzője mellett elfutva csak néhány szót tud mondani. Vagy ha edzője folyamatosan beszél mit hall belőle egy-egy körben.



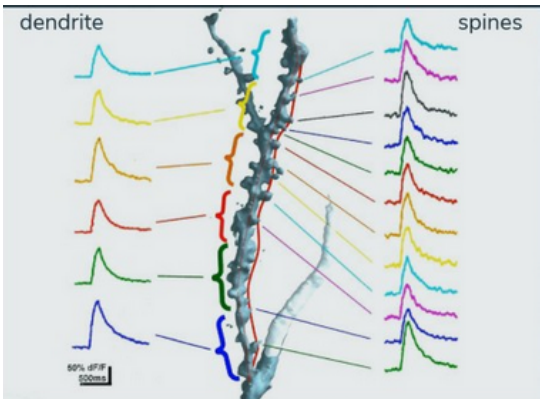
A 3D ben gyorsan scannelt idegsejteket piros karikák jelzik. A jobb alsó diagram mutatja, hogy a letapogató sugárral egymás után csak azokat a területeket járják körbe ahol a vizsgálni kívánt idegsejtek találhatók.

Balázsék azt a feladatot oldották meg, hogyan lehet egyszerre sok idegsejtből, vagy egyetlen idegsejt dendritágairól, az élettani vizsgálatokhoz szükséges nagy gyakorisággal (frekvenciával, másodpercenként 10-50 szer) mintát venni. Sok sejt mintavételezésére azért van szükség, hogy megtudhassuk az agyban a feladatok megoldása során az idegsejtek aktivitásmintázata hogyan kódolja és dolgozza fel az információt.

A dendritek vizsgálata pedig abban segít, hogy a sejtek hogyan összegzik a rájuk érkező jeleket és hogyan alakul aktivitásuk.
A fejlesztő kutatóknak azt kellett megoldaniuk, hogy a minta közel tetszőleges pontjai között tudjanak nagy sebességgel mozogni, így kihagyhatják a közbeeső, jelentős méretű, felesleges területről a lassú foton gyűjtögetést és gyorsan újra

visszatérhetnek a kívánt terület új mintavételezésére.

Ehhez két dolgot kellett megoldaniuk: 1) 2D-ben gyorsabban tudják tetszőleges helyre mozgatni a tükrüket, illetve 2) gyorsan tudjanak különböző mélységekbe fókuszálni a mikroszkóp nehéz alkotóelemeinek mozgatása nélkül. Az első feladatot elektronmágnessel mozgatható apró tükrök ravaszul leprogramozott mozgatásával oldották meg. A másik megoldás még ravaszabb volt, az akuszto-optikát hívták segítségül. Mi is ez?



A szürkével megjelenített idegsejt dendrit melletti piros vonal jelzi milyen útvonalon futott a letapogató lézer sugár. A bal és jobb oldali görbék a kalcium szint változását mutatják nagy sebességgel az egyes pontokban.



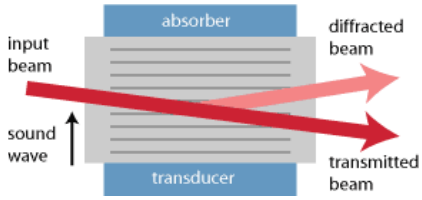
Homokmintázat rezgő fémlemezen.

Biztos mindenki látott már olyan videót, ahol egy fémlemezre szórt homok különböző magasságú hangok hatására más-más mintázatba rendeződik. Itt ugye az történi, hogy a hangtól a lemez rezgésbe jön, hanghullámok terjednek benne. Bizonyos frekvenciákon úgy hullámzik, hogy egyes pontjainak kitérése a lehető legnagyobb, viszont más pontjai nem mozdulnak el. A homok ezeken a pontokon halmozódik fel. A megfelelő frekvenciákat saját frekvenciáknak nevezik és ezeken a lemezen egyedi mintázatok jelennek meg. Ez volt az akuszto- (azaz hang) része az akuszto-optikának.

De mi az optika belőle? Ugye egy mikroszkópban bonyolult lencserendszer alkotja a képet. A lencsék úgy működnek, hogy mivel az üvegben a fény más sebességgel terjed, mint a levegőben, amikor a fénysugár eléri a meggörbült lencsét elkanyarodik, fókuszálódik vagy szóródik a lencse alakjától függően. Azt, hogy mennyire kanyarodik el, a lencse törésmutatója (a levegőben és az üvegben terjedő fénysebesség hányadosa), illetve a lencse alakja határozza meg. Minél jobban lelassul a fény

(nagy törésmutató) és minél görbültebb a lencse felülete, annál jobban téríti el a fényt. No ez az optika.

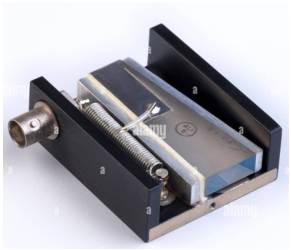
Az üvegbe lépő fény lelassul és megváltoztatja irányát.



Az akuszto-optikai elem működése. Az üvegben az ultrahang hatására kialakult sűrűségváltozások eltérítik az üvegen áthaladó fénynyalábot.

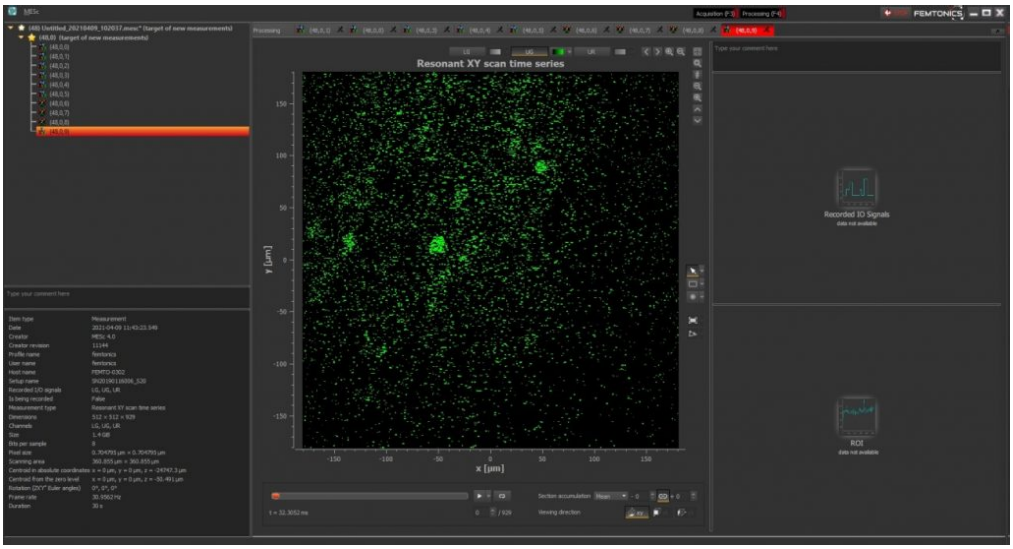
És hogy jön össze a kettő? Akár hiszitek akár nem az üveg is rugalmas, azaz, ha megfelelő frekvenciával rezgetjük akkor, mint a fenti példában a fémlemez, képes megváltoztatni az alakját. Ráadásul a terjedő hanghullámok még az üveg kristályszerkezetét is megváltoztatják egy kicsit (összenyomják vagy ritkítják), megváltozik sűrűsége és ezért a fény terjedési sebessége is, megváltoztatva a törésmutatót. Tehát ha a mikroszkóp egyik optikai elemét megfelelően ravasz módon rezgetjük, akkor képesek vagyunk a terjedő fény irányát és ezáltal a fókuszált fény mélységét befolyásolni, anélkül, hogy az egész nehéz miskulanciát kelljen mozgatni. A kérdés már csak az, hogyan tudjuk az optikai elemet rezgetni?

Nem kell azt elképzelni, hogy egy hatalmas JBL-t helyezünk a mikroszkóp mellé. Ez több ok miatt nem működne, egyrészt nem lenne elég hangos, másrészt igaz, hogy egy jó hangfal 25-25000 Hz-ig visz át. Ez nekünk itt nem elég. A pici elemek rezgetéséhez magas ultrahang frekvenciákat kell használni 100kHz magasságában. Szerencsére erre is van megoldás. Léteznek olyan kristályok, melyekre, ha nagyfrekvenciás feszültséget kapcsolunk akkor a feszültség frekvenciájával megegyező frekvenciával elmozdul, vagy fordítva, ha rezgetjük a felszínéről ilyen frekvenciájú feszültségingadozást lehet mérni. Ezeket a kristályokat hívják piezoelektromos anyagoknak és a jelenséget piezoelektromosságnak. Ilyennel már biztos mindenki találkozott, ha nem is tud róla, hiszen mobiltelefonjaink mikrofonjai és hangszórói ily módon működnek (nem is beszélve a bennük levő gyorsulás és szögelfordulás érzékelőkről).



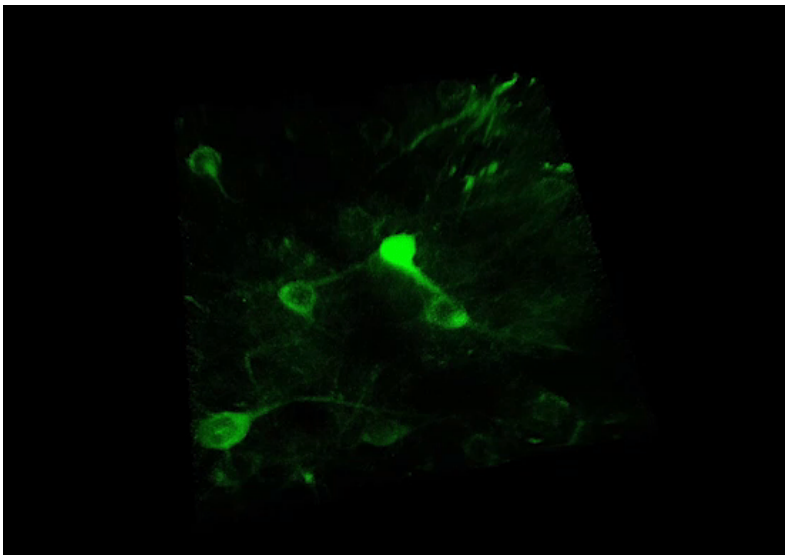
Akuszto-optikus elem belső szerkezete.

Egy ilyen rendszer persze nem csak a mikroszkóp mechanikájából áll, hanem egy összetett számítógép vezérlést is fejleszteni kellett hozzá. Egyrészt a leképző lézersugár mozgatásához, fókuszálásához a közel tetszőlegesen kanyargó útvonalon, másrészt a nagy sebességű adatgyűjtéshez, az adatok megjelenítéséhez és elemzéséhez.



Egy 3D képalkotó mikroszkóp vezérlő programja.

A fejlesztők szuper mikroszkópjukat Hullámvasút mikroszkópnak (roller coaster microscope) nevezték el, mivel közel tetszőleges görbült útvonalon tudják végigvezetni a lézersugarat és ezzel mérni egyedei sejtek nyúlványrendszerének viselkedését, vagy több tucat, egymás közelében elhelyezkedő idegsejt működését. És ami a lényeg, nagy frekvenciával, másodpercenként több tucatszor. A fejlesztés sok évig tartott, még most is folytatódik, és annyira jól sikerült, hogy egy spin-off cég is született jelentős pályázati sikerekkel. A cégben biológusok, fizikusok, matematikusok, programozók és mérnökök dolgoznak együtt és a fejlesztésekbe már a különböző területek egyetemi hallgatóit, doktoranduszait is bevonják. A cég világszerte szállítja keresett termékét az idegtudósok számára.

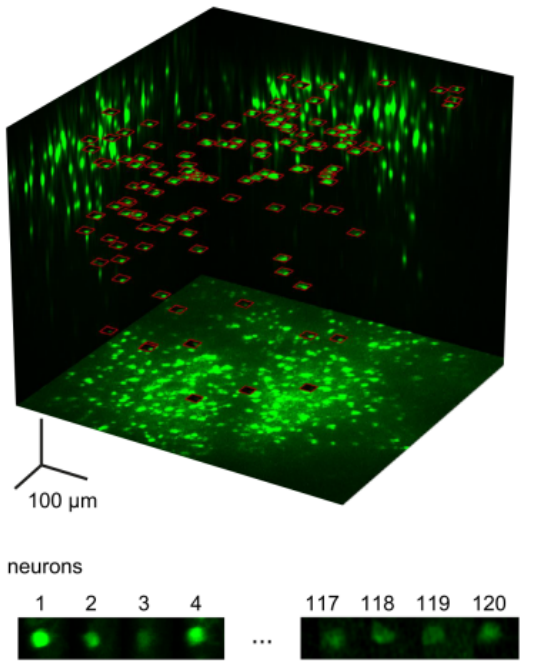


3D mozi egy idegsejt aktivitásáról. A felvillanások a sejt kisülését jelzik.

Hogyan villog az egér feje amikor jutalmat vagy büntetést kap? A tanulás megerősítésének agyi folyamatai.

Az agynak számos feladatot kell végeznie: választ adni, emlékezni, tanulni, ezekhez mind kicsit más feldolgozási módokba kell kapcsolnia. Mi is átrendezzük az íróasztalunkat vagy más szerszámokat veszünk elő, amikor egy másik feladat megoldására készülünk. Mint majd beszélünk róla az idegsejteknél a feladatmegosztás az, hogy a serkentő sejtek végzik az információ feldolgozását és a tanulást, a kisebbségben levő gátlósejtek pedig egyrészt biztosítják az agy biztonságos működését, másrészt szabályozzák azt, hogy az agy éppen milyen működési módban legyen. Ők a rendőrök és a rendeleteket hozó minisztériumi dolgozók, akik az agy társadalmának működését szabályozzák.

Az emberi agy azért tud igen hatékonyan tanulni (lásd Dehaene könyv), mert amikor egy próbálkozásra megérkezik a visszajelzés, a jutalom egy nagy csoki formájában vagy a büntetés egy vödör hideg víz formájában, akkor agyunk azon kiértékelő rendszerei, melyek eldöntik, hogy most éppen jó vagy rossz történt velünk visszajelzést küldenek az agy tervező részeinek, hogy amit épp az előbb csinált az jó volt, kapcsoljon feldolgozó módból raktározó vagy felejtő módba. Ismételni kell, vagy nehogy még egyszer az életben próbálkozzanak ilyennel. Ezt hívják megerősítéses tanulásnak (reinforcement learning).

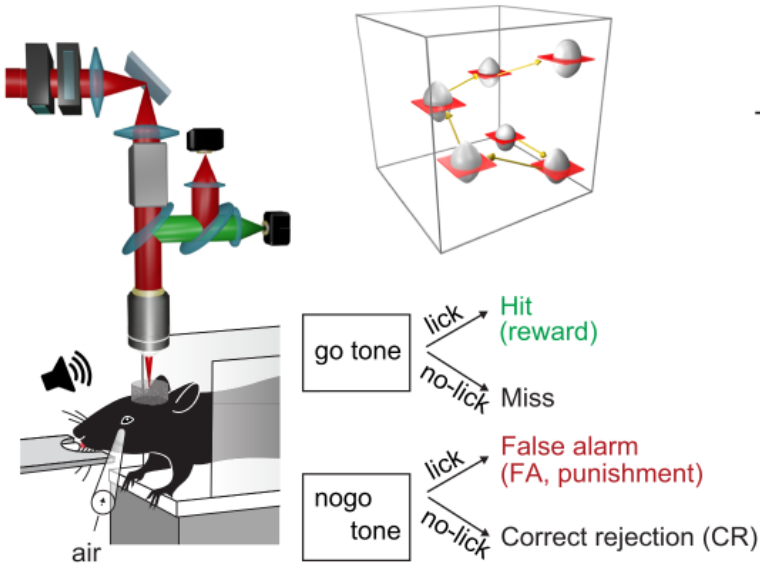


A feladat közben az egér agyából megfigyelt, zölden világító VIP sejtek 3D elhelyezkedése. A vizsgált sejteket piros karikák jelzik. A kép alján az egyszerre vizsgált 120 sejtből 8esetében mutatják, hogy egy időpillatnatban mennyire aktívak.

Szadai Zoltán és munkatársai, a Rózsa Balázs által vezetett Neuronhálózat és Dentritikus Aktivitás Kutatócsoportban, azt vizsgálták, hogy az egér agyába ezek az információk hogyan jutnak el (a szerzőkkel készült riportot itt olvashatjátok). Korábbi eredmények azt sugallták, hogy a gátlósejtek egy csoportja, a VIP sejtek, fontosak ebben a folyamatban. A VIP itt nem azt jelenti, hogy nagyon fontos személyiségek ezek a sejtek, hanem hogy ezt a gátlósejttípust a benne előforduló VIP rövidítésű (vasoactive intestinal polypeptide) fehérje előfordulása alapján lehet azonosítani (azt még nem tudjuk mi a szerepe, de jelölőanyagnak kiváló). Optogenetikai módszerek használatával megoldható, hogy ezek a sejtek kifejezzék a GCaMP nevezetű fehérjét és így aktivitásuk mérhető legyen. A VIP sejtek egyedi tulajdonsága, hogy más gátlósejtek aktivitását gátolják. Mivel egyetlen VIP sejt több száz gátlósejtet idegez be, akik egyenként több száz serkentő sejt aktivitását szabályozzák ezért, ha egy VIP sejt működésbe lép gátolja a gátlást több tízezer serkentő sejten. A gátlás gátlása ezért egy közvetett serkentés, úgy nevezik disz-inhibíció. Tehát ezek a sejtek kulcsfontosságú szerepet töltenek be az agykérgi

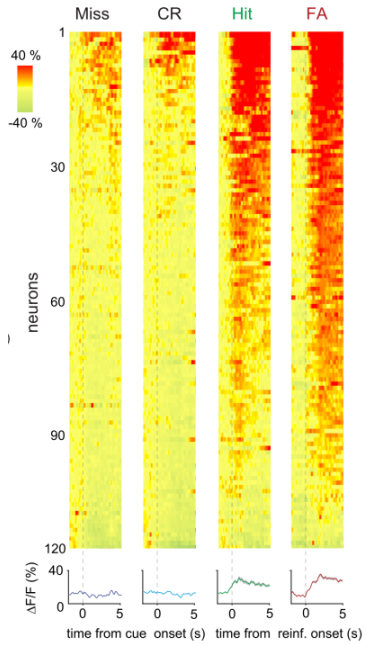
serkentő sejtek aktivitásának szabályozásában.

A csoportnak az ELife folyóiratban megjelent munkája azt vizsgálta, hogy az egér hallókérgében egy tanulási feladat során mi történik a különböző esetekben. A rögzített fejű állat a virtuális labirintusban azt a feladatot kapta, hogy ha egy alacsony hangot hall akkor ihat, ha magasat akkor nem ihat. Ugye 4 lehetséges eset áll itt fent. Ha az alacsony hang után nyalakodik akkor megkapja a jutalom italt, ha ilyenkor nem nyal, akkor nem történik semmi. Ha a magas hangra nem nyal szintén nem történik semmi, de ha ekkor próbál meg nyalni akkor kellemetlen ingerrel (levegő puffantás az arcra) jelzik, hogy rosszul válaszolt. Mind a jutalom, mind a büntetés fontos a tanulás szempontjából. Az állat alacsonyabb rendű agyterületei kiértékelik, hogy a válasz után jó, rossz vagy semmi se történt és ezt az információt eljuttatják majdnem az



A kísérleti rendszer ábrája. Az ábra bemutatja a mikroszkóp fényútját és az alatt elhelyezkedő egeret, amelyik hangingert kap egy hangszóróból, jutalomként folyadékot egy tálkából és levegő puffantást a bajuszára a hibás válaszért. Jobbra felül az egyes sejtek letapogatására használt lézersugár nyomvonala látszik, alil pedig a 4 lehetséges válasz és kimenetük.

egész agykéregbe, többek között a hallókéregbe is, hogy az adott agyterület el tudja dönteni érdemes-e megtanulni, amit nemrég „javasolt" vagy inkább el kell kerülni. Hogy ez a jeltovábbítás hogyan történik még nem teljesen ismert.



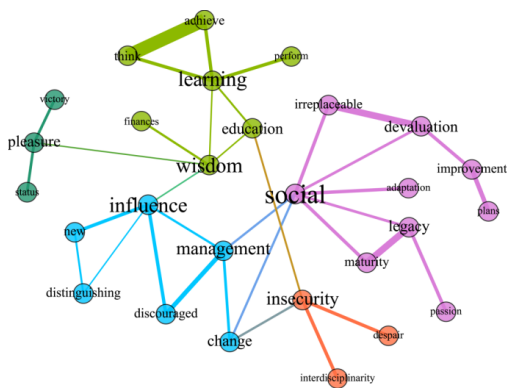
A VIP sejtekből elvezetett aktivitás látható a függőlges oszlopokban. Minden egyes oszlop egyetlen sora egy idegsejt aktivitását mutatja az idő (vízszintes) függvényében. Alatta a sejtek válaszának átlaga látható. A legerősebb választ a helyes válaszra adott jutalom (3. oszlop) és a hibás válaszra adott büntetés (4. oszlop) esetében mutatták a sejtek. Ha az állat nem reagált amikor kellett volna (1. oszlop) vagy helyesen nem ragált (2. oszlop) a sejtek alig mutattak választ.

A kutatók a kísérletekben azt találták, hogy a VIP sejtek valószínűleg részt vesznek ebben a kiértékelő folyamatban, mivel a 4 lehetséges kísérleti kimenet esetén jellegzetesen máshogy működtek. Az agykéreg majd minden területén a legerősebb reakciót akkor mutatták, amikor az állat a hibás nyalakodás miatt büntetést kapott. Akkor is aktiválódtak, igaz kicsit gyengébben, amikor az állat a helyes válaszért jutalmat kapott. A közömbös esetekben nem mutattak változást. Tehát aktivitásuk azt jelezheti a rendszer számára, hogy valamit változtatni kell, de azt nem jelzi nagyon jól, hogy melyik irányba. Azt is megfigyelték, hogy a sejtek erősebben válaszolnak amikor az állat figyelmi szintje magasabb (ezt a kitáguló pupillák jelzik), illetve amikor mozgásban van. A látókérget megfigyelve azt tapasztalták, hogy a VIP sejtek mind látási ingerre, mind a tanításhoz használt hangingerre aktiválódnak, azaz a feladatban aktuálisan éppen nem fontos agykérgi területre is eljut a kiértékelő információ. Nyilván ennek oka az, hogy amikor az állat csinál valamit nem tudhatja melyik érzékszerve fogja a megerősítő ingert szolgáltatni. Ebből persze az is fakad, hogy több társításra van szükség a tanuláshoz, hiszen lehet, hogy míg a hanginger minden alkalommal összefügg a kimenetellel, addig a látóinger véletlen szerű. Egyetlen tanulás alkalmával a véletlen is rögzülne, az emberi kultúrában ezt hívják babonának 😊.
A minisorozat következő bejegyzése a csoport egy másik cikkét mutatja be, mely szintén az összefüggés-kereső agy trükkjeit vizsgálja.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agyban mi az információhordozó?

A memória és az érzelem cikkünkre érkező hozzászólásban szerepelt a fenti kérdés. Erről persze majd az #agysétában írunk, ha eljutunk odáig az idegsejtek működésének magyarázatában, de azért most adunk egy rövid választ.



Az agy legfontosabb -meghatározó sajátossága- hogy hálózat. Hálózatok leírásánál két fogalmat használnak: csomópont és él, az utóbbi a csomópontok közötti kapcsolatokat jelenti. Az agyban található idegsejtek (melyek a csomópontok) axonjaik végződésein található szinapszisaik útján (melyek az élek) kapcsolódnak egymáshoz és befolyásolják egymás működését.

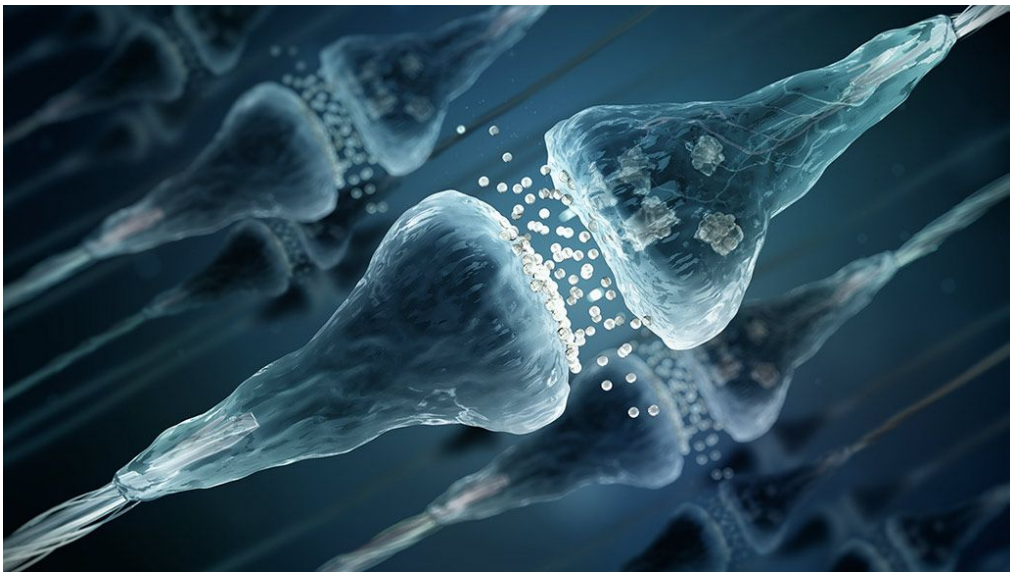
Az agy működésének alapjait legjobban leíró PDP = Parallel Distributed Processing, azaz Párhuzmos Elosztott Feldolgozás elméletnek 4 alap állítása van:

1) Az idegsejtek aktivitásmintázata kódolja az információt (mint ahogy egy digitális kamera CCD chipjében az egyes pixelek értéke írja le a képet)

2) Az információ feldolgozása (dötés, gondolkodás, memória előhívás) az a folyamat ahogy az idegsejtek aktivitásmintázata a többi idegsejtben további aktivitást vált ki annak alapján, hogy milyen erősek a közöttük levő szinaptikus kapcsolatok.

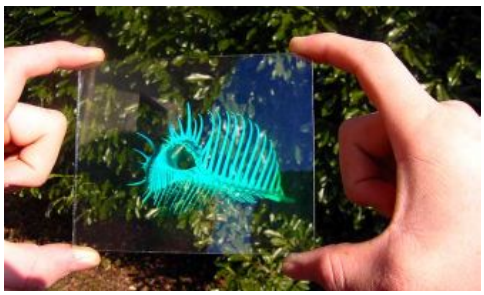
3) Egy idegsejt hálózatban a memória a szinapszisok erősségében tárolódik (azaz hogy az összes sejt összes szinapszisának mi az értéke).

4) A tabulás a szinaptikus súlyok megváltozása.



Tehát az agyban az információt az idegsejtek közötti kapcsolatok erősségének mintázata, a szinapszisok átviteli erőssége hordozza. Mint az elmélet neve is mondja a tárolás Elosztott. Egy nagy tudású hálózatban nem tudjuk azonosítani, hogy melyik megtanult információ pontosan melyik szinapszisokban tárolódik.

Az agy ebből a szempontból úgy működik mint a hologram lemez. Ugye a hologramnál is elkenődve található az információ a 3D képről amit hordoz. Ha egy hologram lemezt félbe törünk, akkor nem tűnik el a kép, csak elmosódottab lesz. Minél kevesebb marad a lemezből annál kevésbé kivehető lesz a kép.



Ugyanígy ha egy idegsejt hálózat egy része sérül a memória nem tűnik el, csak pontatlanabb lesz.

Az idősödő agyban pusztulnak a sejtek és a szinapszisok, ennek köszönhető a memória folyamatos romlása. De epilepsziásoknál is romlik a memória. Itt azért, mert a rohamok során nagyon sok sejt aktiválódik és a közöttük levő kapcsolat erősödik. Minden szinapszis nagyon erős lesz, amitől a memória ugyanúgy eltűnik, mint amikor mindne szinapszis legyengül. Kicsit olyan, mint egy számítógép kijelző, ha nagyon alacsonyra vagy nagyon magasra csavarjuk a fényerőt mindkét esetben elvesznek a részletek.

Szerző: **Gulyás Attila**

Mitől tört össze a tányér? Az élmény összeszerelése az összefüggéskereső agyban.

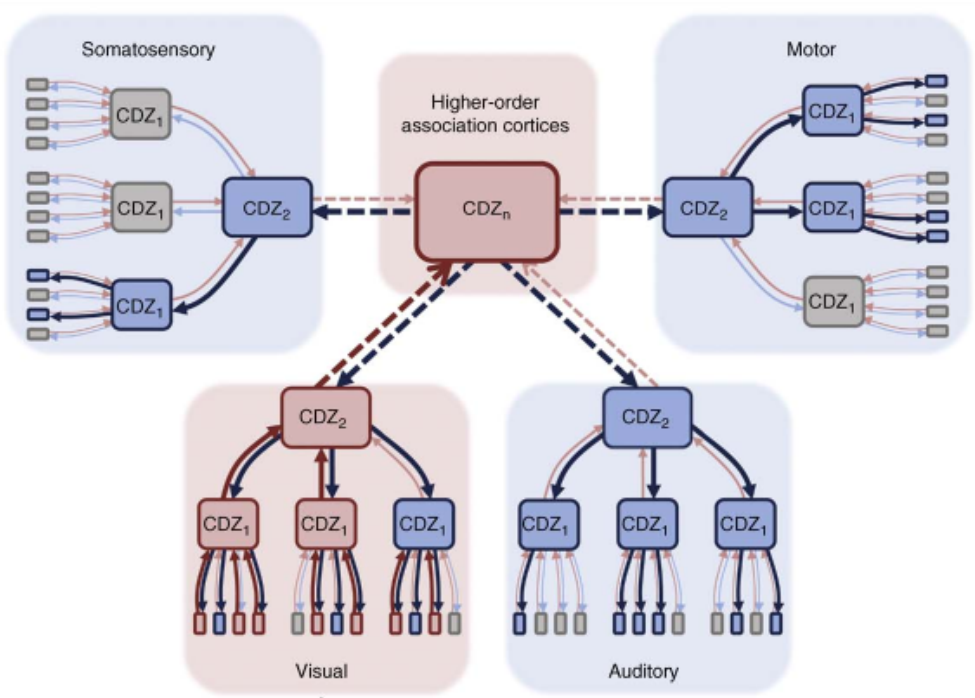
Az agy hihetetlenül érzékeny az összefüggések, leginkább az időbeli összefüggések, felismerésére. Ez időnként egészen furcsa élményt is okozhat. Egyszer tizedmásodpercekkel azután ejtett le és tört össze valaki a konyhában egy tányért a hátam mögött, miután én megnyomtam a mikrohullámú sütő bekapcsoló gombját. Határozottan az az érzésem volt, hogy a sütő gomb megnyomására a továbbiakban is tányérok fognak összetörni. Az agy ugyanis okságokat keres a környezetében történő fontos (ijesztő, fájdalma vagy kellemes) dolgok között. Erre a legjobb az, hogyha nagyon érzékeny az időbeli összeesésekre. Persze aztán az előző cikk megerősítő rendszerei is kellenek, hogy valóban fontos-e az éppen talált összefüggés.



De mi az az agyi mechanizmus, ami lehetővé teszi, hogy a másodperc töredéke alatti időbeli egybeeséseket kiszúrja agyunk? Judák Linda és kollegáinak munkája Rózsa Balázs laboratóriumából, mely a Nature Communications folyóiratban jelent meg feltárt egy idegsejtekben megfigyelhető jelösszegződési jelenséget, mely alkalmas időbeli összefüggések érzékelésére. A szerzőkkel készült riportot az Intézet hírei közt olvashatjátok.

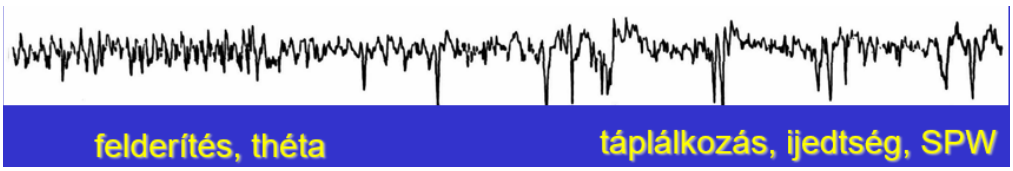
Az eredmények a hippokampusz nevezetű agyterületről származnak. Korábban már írtunk a hippokampusz szerepéről, de most megint nekifutunk, egy kicsit más irányból annak, mi történik itt. Az egyes érzékszervekből (szem, fül, tapintás, szaglás, ízérzékelés, egyensúly), modalitásokból, érkező információk kezdeti feldolgozása külön-külön kezdődik. Az információ hamar eljut az agykéreg megfelelő területeire és több lépcsőben egyre bonyolultabb elemzésen esik át. A látórendszer esetében az alacsonyabb szinteken pontokat, vonalakat, később határokat, sarkokat, majd tárgyakat azonosít az agy. Később a tárgyak helyzete, mozgása, funkciója is azonosításra kerül. Hasonló többszintű feldolgozás történik a többi modalitás (érzékcsatorna) esetében is. Egy idő után azonban elkezdenek összekeveredni a modalitásokból származó információk, hiszen többet tudunk meg egy tárgyról, ha nem csak látjuk, hanem tapintjuk vagy szagoljuk is (a kicsi gyerek ugye mindent a szájába vesz, hogy alaposabban megismerje).

Ne feldjétek! Ha az egeret a képek fölé viszitek megjelenik azok felirata!



Az agyi információáramlás kapcsolati rendszere. A kép szélén a négy doboz a testérzékelés, mozgástervezés, látás és hallás feldolgozásának dobozau láthatók, melyek a helyi feldolgozás után a középen található magasabb asszociációs területre küldenek feldolgozott információt. Ennek központi eleme a hippokampusz ahol összeolvad az információ egy modalitás független élménnyé.

A hippokampusz az agynak az a központja, ahol a külvilágból érkező információk összefutnak, összeáll az adott pillanat élménye. Az asztalomnál ülve látom, hogy süt a nap, fúj a szél, de idebent kellemes meleg van, illatozik a tea és már kicsit elzsibbadt a hátsóm a sok üléstől. A hippokampusznak azonban nem csak az élmény összeszerelése a szerepe, hanem annak a memóriában való elraktározása is. De, mint feljebb láttuk nem jó minden lényegtelen dolgot megtanulni, mert tele lesz a fejünk haszontalan dolgokkal. Csak azokat a dolgokat érdemes megtanulni, amelyek fontosak a boldogulásunk szempontjából. Az előző cikkben bemutatott, az agy megerősítő rendszereitől érkező információ a hippokampuszba is eljut és segíti azt, hogy a közelmúltban átélt, az érzékszervi információkból összeszerelt élmény, ha fontos (jó vagy rossz) beépüljön a memóriába és később azonosíthassuk azokat a helyzeteket, amik várhatóan jó vagy rossz következményeket jeleznek.

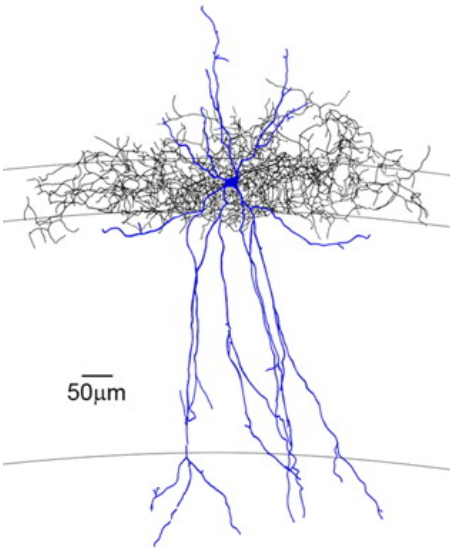


A hippokampuszból elvezetett EEGben baloldalt a felderítés alatt elvezethető theta aktivitást a jutalom vagy büntetés pillanatában az éles-hullám (SPW) aktivitás váltja fel (jobb oldalt).

Amikor a hippokampusz átkapcsol az élménygyűjtő üzemmódból a memória összeszerelő és raktározó üzemmódba, akkor elektromos aktivitása is megváltozik és ezt EEG-vel követni lehet. A felderítés során megfigyelt szabályos lassú hullámokat, amit théta aktivitásnak nevezünk felváltja egy lapos EEG, amiben időnként nagyfrekvenciás hullámok jelennek meg, melyeket éles-hullám-fodor aktivitásnak neveztek el. Ennek az angol rövidítése az SPW elterjedt, mi is ezt fogjuk használni. Korábbi kísérletek kimutatták, hogy az SPW-k

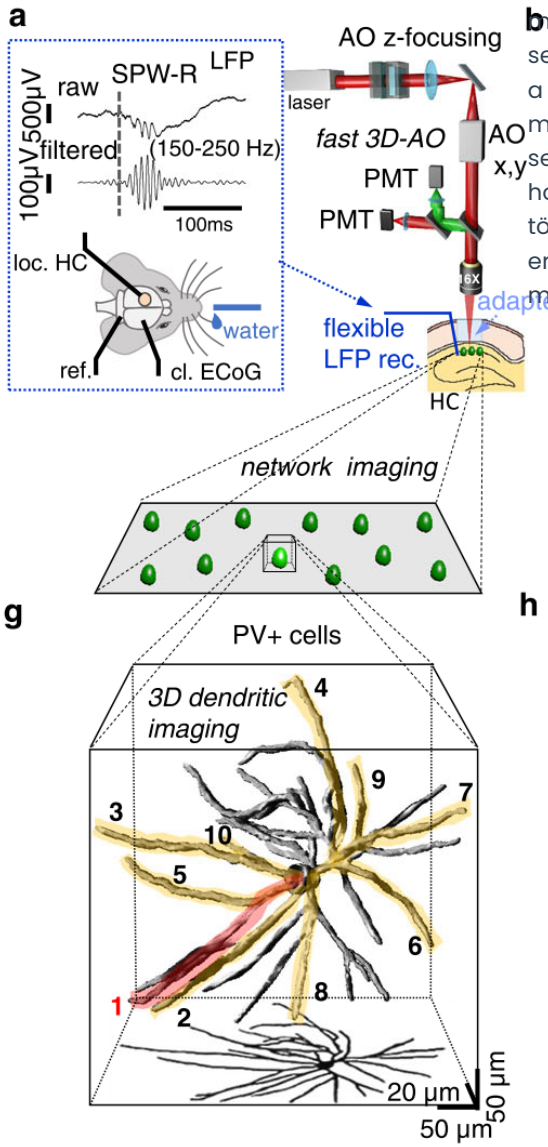
elengedhetetlenek a memória kialakulásában. A gyors aktivitás alatt, mely egyrészt a jutalom-büntetés időszakában, másrészt alvás alatt jelenik meg, a korábban átélt fontos események időben tömörítve visszajátszódnak és beíródnak az agyba.

A memóriában tárolódó élmény kialakításának egy fontos eleme az összefüggések megtalálása két független helyről érkező, vagy gyorsan egymásután beérkező információdarab között. Egy átlagos agyi idegsejt tízezer feletti szinapszison keresztül kap bemenetet ugyanennyi idegsejttől, melyek az információ darabokat szállítják. Kutatóink azt vizsgálták milyen módon képesek az idegsejtek érzékelni ezeket az egybeeséseket. A hippokampuszban található számos sejttípus közül egy a parvalbumin (PV) fehérje jelenléte alapján azonosítható gátlósejt csoportot kezdtek el vizsgálni. Ez a sejttípus az egyik legfontosabb gátlósejt, mivel aktivitásával féken tudja tartani a serkentő sejtek működését, azáltal, hogy egyszerre több száz serkentősejt sejttestén létesít számos gátló szinapszist és ezáltal hatékonyan meg tudja akadályozni vagy összerendezni a sejtek kisülését (tüzelését).



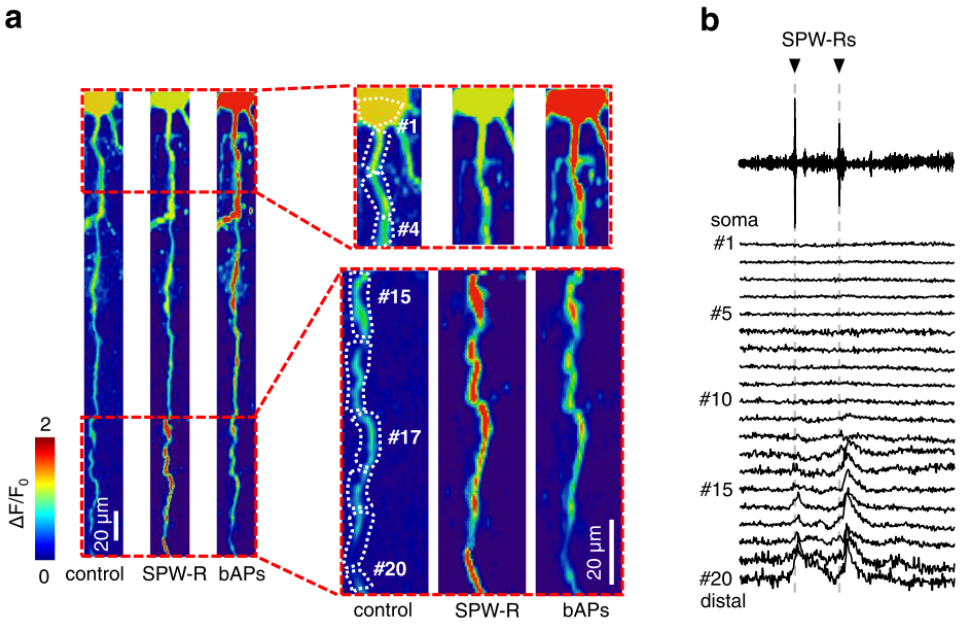
Egy hippokampuszban megjelölt kosársejt rajza. Kékkel a sejt információ gyűjtő dendritágai, feketével a serkentő sejtek sejttetjének rétegében elágazó axonok rendszre látszik.

A kísérletek során genetikailag módosított egerekbe beadott vírus segítségével a PV sejtekben kifejeztették a Ca^{2+} jel vizsgálatához szükséges GCaMP fehérjét, majd a képalkotáshoz a korábban bemutatott hullámvasút mikroszkópot használták. 3D mély agyi akuszto optikai (AO) képalkotással a vizsgálni kívánt sejtek dendritnyúlványaiban mérni lehetett a működés hatására kialakuló Ca^{2+} jeleket és megállapítani a jelek hogyan terjednek és összegződnek a sejtek dendrit rendszerében. Az optikai mérést mezőpotenciál (LFP, az EEG egy fajtája) elvezetéssel kombinálták, hogy az EEG megfigyeléséve a hippokampusz működési állapotát is megfigyelhessék és ehhez viszonyíthassák éppen mikor mi történik a sejtekben. A rendszer azáltal, hogy csak a dendritágakat tapogatta le nagyságrendekkel gyorsabban volt képes a dendritekben zajló, szinaptikus és elektromos aktivitás által kiváltott Ca^{2+} szint változásokat mérni, mint a korábbi kísérletek.
Kimutatták, hogy a SPW-k alatt gyors, rövid ideig tartó nagy átmeneti Ca^{2+} szint növekedés figyelhető meg a PV sejtek távoli, vékony dendritágaiban. Ezeket az eseményeket Ca^{2+} tüskéknek (spikes) nevezik és különösen erősek amikor időben összefüggő két egymás utáni SPW jelenik meg a hippokampuszban. A tüskék a kialakulás helyétől mind a sejttest, mid a dendritágak végei felé terjednek. Ráadásul, ha



A kísérletet összefogalló ábra. A) Felül az elvezetett mezőpotenciálban (LFP) látszó SPW, alatta ennek nagyfrekvenciás komponense látható. Legalul a kísérleti egérben elhelyezett 3 elektróda helyzete látszik. A kis sárga körből vezették el az optikai jeleket. b) A 2-foton 3D optikai elvezető rendszer sematikus rajza. g) A hippokampuszon belül elhelyezkedő jelölt PV sejtek elhelyezkedése. g) egyetlen sejt dendritágai. Számok jelölik az egyes mért dendritek elhelyzkedését.

több ilyen tüske találkozik, terjedés közben még tovább erősítik egymást. Mivel a sejtekben a megemelkedő Ca^{2+} elősegíti a szinapszisok erősségének megváltozását, ez a jel azt mondja a sejten található szinapszisok számára, hogy most valami figyelemre méltó történt. Aki mostanában jelet kapott az erősödjön meg (azaz épüljön ki újabb memória elem)!



a) Egy sejt egyetlen dendritágából 3 különböző EEG állapotban elvezetett optikai jel. Jobboldalt a kinagyított részleteken számok jelzik azokat a területeket, amelyekről a calcium jel időbeli változását mutatja be a b ábra. b) Felül két egymést követő SPW EEG jele, alatta a 20 dendritikus pozícióból ugyanakkor elvezetett optikai jel látható. Az ábra azt mutatja, hogy a denritek végén alakulnak ki az erős calcium jelek, melyeket az időben összefüggő bemenetek váltanak ki.

Ez a működési mód jelentősen növeli a PV sejtek jelfeldolgozási kapacitását, hiszen a jelek nem csak a sejttestre terjedve adódnak össze, hanem ha a dendrit egy részére két bemenet érkezik közel egyszerre akkor azok felerősödnek és úgy terjednek tovább. Azaz a sejtet képessé teszi pontos időbeli egybeesések érzékelésére.

Ezzel véget is ért 3 részes minisorozatunk a hullámvasút mikroszkópról, mellyel sokkal nagyobb sebességgel lehet az idegsejtek működését vizsgálni, mint az eddigi módszerekkel.

Szerző: **Gulyás Attila**

Mesterséges idegsejtek: hogyan írják le a matematikusok az idegsejtek jelfeldolgozását?

Az #agyséta előző cikkeiben egyszerűen, majd részletekbe menően is átvettük, hogy egy biológiai idegsejt hogyan összegzi a rá érkező ingerületeket és a kiváltott válaszjel hogyan terjed. Most azt mutatom be hogyan lehet egyszerű matematikai leírását adni egy idegsejt jelintegrációjának. Sajnos sokan ódzkodnak a matematikától, pedig tudni kell, a matematikus alapjában lusta, így mindig a legegyszerűbb leírását próbálja adni egy problémának. Sokan ott buknak el, hogy ehhez a matematikus a saját nyelvét, a képletekkel leírt egyenleteket használja.

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \bar{g}_l (V_m - V_l),$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (V_m)(1 - n) - \beta_n (V_m) n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (V_m)(1 - m) - \beta_m (V_m) m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (V_m)(1 - h) - \beta_h (V_m) h$$

Hodgkin és Huxley Nobel díjat érő

Az idegsejtek vizsgálatának hőskorában a biológusok megfigyeléseit a matematikusok és fizikusok igyekeztek egyenletek formában megragadni. A fenti hihetetlenül bonyolult fizikai kémiai folyamatokat sikerült Hodgkin-nak és Huxley-nak differenciál egyenletekkel leírni, amit

differenciál egyenlet rendszere. Nobel díjjal jutalmaztak 1963-ban. Ez egy pontos, de még mindig bonyolult leírása volt az idegsejtek működésének.

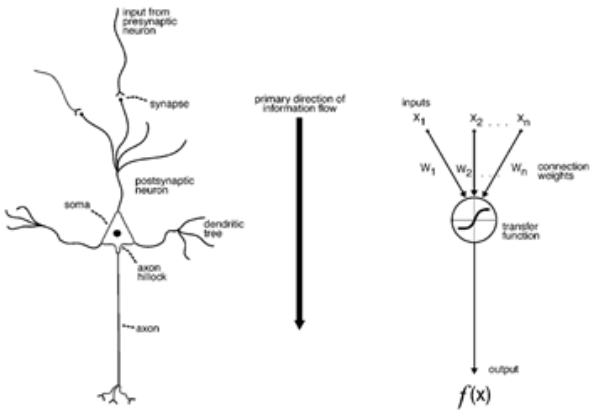
A számunkra emészthetőbb leírást McCulloch és Pitts alkotta meg 1943-ban (MCP modell). Ez volt az első mesterséges idegsejt (neuron) modell. Mindössze ennyi:

$$u = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i \qquad \text{·és·} \qquad y = \begin{cases} 1 & \text{if } u \geq \theta \\ 0 & \text{if } u < \theta \end{cases}$$

McCulloch és Pitts idegsejtek jelfeldolgozását egyszerű formában leíró egyenletei. Bal oldalt a sejtre érkező bemenet kiszámolása, jobboldalt az erre adandó válasz kiszámolása.

Ugye minden modell, így az idegsejtmodell is, a valóság leegyszerűsítése, hogy bizonyos kérdésekre hatékonyabban és/vagy egyszerűbben lehessen válaszolni. Persze mint minden modellnél, tisztában kell lennünk azzal mit építünk be, mit dobunk ki. Ez be is határolja, hogy mit kérdezhetünk (és fordítva, a kérdés szabja meg mennyire egyszerűsítünk). A mesterséges ideghálózatok és az általuk használt idegsejtek esetében nem a biológiai hűség, hanem a **tömör matematikai leírás a cél**, hogy könnyen számolhassuk az elemek működését és hatékonyabban tudjunk számítógépeken mesterséges idegsejteket és idegsejt hálózatokat szimulálni (vizsgálni). A mesterséges idegsejt és hálózat modellek a skála egyik végén álló egyszerű MCP sejttől a biológiai sejtre igen hasonlító összetett jelintegráló modell rendszerig folyamatos skálát alkotnak.

De fordítsuk le mi van odafent a legegyszerűbb leírásban. Egy idegsejt számos (~10,000) bemenetet kap más sejtek axonvégződéseitől. A preszinaptikus sejt axonjáról érkező bemenetek értékét az **x1**, x2, …x10000 változókban tárolhatjuk egy modellben. Hogy az axonról érkező bemenet milyen erősen adódik át a beidegzett sejt dendritjére, azaz azt a szinapszis mennyire erősíti, a **w1,** w2, … w10000 változókban található (szinaptikus súlyok, az angol weight=súly rövidítése) tartalmazzák. A **∑** (nagy szigma, jelentése szumma) azt jelenti, hogy ahhoz, hogy a sejtre érkező bemenetet megkapjuk, össze kell adnunk az összes bemenetre a bemenet értékét megszorozva a szinaptikus súllyal **(x1*w1)+(x2*w2)*…. (x10000*w10000)**. Hiszen a



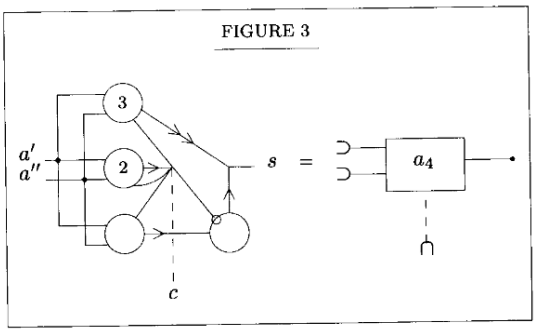
Egy biológiai (bal) és egy modell (jobb) idegsejt rajza.

sejttesten a dendritekből érkező bemenő áramok összegződnek. A második egyenlet pedig azt jelenti, hogyha az összeg, **u**, nagyobb, mint a küszöb **Θ** (theta az angol threshold = küszöb görög rövidítése), akkor a sejt kimenete (**y)** 1 lesz, különben marad 0 (a valódi idegsejt esetében kisül a sejt vagy nem).
Ezen egyenletek alapján, viszonylag alacsony számításigénnyel lehetett hatékonyan számolni kis neuronhálózatok működését. Bár ekkor még nem léteztek számítógépek. Ezek elméleti megalapozását Alan Turing elmélete alapján Neumann János dolgozta ki az EDVAC jelentésben.

Az agy és a számítógép kapcsolatának érdekes csavarjaként az első általános célú számítógép elemeinek megtervezésénél Neumann felhasználta McCulloch és Pitts absztrakt neuronjait. Nem is csoda, hiszen egy kevés bemenettel rendelkező idegsejt jelintegrációja nem áll messze egy logikai művelet elvégzésétől. Ha sejtünknek két bemenete van és aktiválódási küszöbe 2 akkor az ÉS (AND) logikai műveletet képes elvégezni, azaz csak akkor lesz aktív, ha mindkét bemenete aktív. Ha a sejt aktiválódási küszöbe csak 1, akkor bármely bemenet aktiválódása esetén aktív lesz, azaz egy VAGY (OR) műveletet végez. Egy NEM (NOT) logikai műveletet pedig egy egyetlen bemenetű, 1 küszöbű gátlósejttel lehet leírni. Ennek a 3 elemnek a használatával pedig bármely logika függvényt fel lehet építeni egy kis neuronhálózatból.

7.3 We proceed to describe an *adder* network: Figure 3. The two addends come in on the input lines a', a'', and the sum is emitted with a delay 2τ against the addend inputs on the output line s. (The dotted extra input line c is for a special purpose which will appear in 8.2) The carry digit is formed by ②. The corresponding digits of the two addends together with the preceding carry digit (delay τ!) excite each one of ◯ (left), ②, ③ and an output stimulus (that is a sum digit 1) results only when ◯ is excited without ②, or when ③ is

FIGURE 3

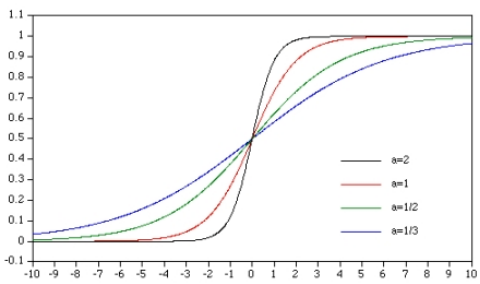


Egy ábra Neumann János meghatározó jelentőségű kéziratából, mely a formális idegsejtekől álló összeadó egységet mutatja be.

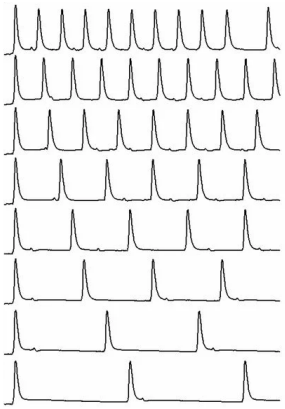
Ilyen neuronokból építette fel terveiben Neumann a feldolgozó egység összeadó, szorzó, osztó, gyökvonó és egyéb elemeit, illetve a memóriát és a vezérlést. Utána pedig a mérnökök tranzisztorokból alakították ki az idegsejtek számításain alapuló logikai kapukat.

A legegyszerűbb idegsejt modellt (MPC) „integrate and fire" modellnek hívják (összegyűjt és aktiválódik). Az elméleti szakemberek hamar rájöttek arra, hogyha az idegsejtek kimenete nem bináris [0 vagy 1] hanem folytonos [0 és 1 közötti], illetve, ha a válaszfüggvénye (az összegzett áram hogyan alakul válasszá) nem egy hirtelen ugrás 0-ról 1-re, hanem egy nemlineáris függvény, akkor sokkal kifinomultabb számításokra képes egy modell idegsejtekből álló hálózat. A folytonos esetet biológiában úgy lehet elképzelni, hogy a sejtnek nem csak tüzel/nem tüzel állapota van, hanem különböző gyakorisággal (frekvenciával) is bocsájthat ki akciós potenciálokat. A nemlineáris pedig azt jelenti, hogy kétszer, négyszer akkora bemenő jelre nem kétszer, négyszer akkora lesz a válasz, hanem ennél nagyobb (supralineáris, vagy kisebb (sublineáris).

A fizikában az ilyen nemlineáris bemenet-kimenet esetre leggyakrabban a sigmoid függvényt (görbét) használják. Történetesen az idegsejtek is ilyen szigmoid aktiválódási küszöbbel bírnak. A szigmoid görbe egy ideig vízszintesen fut minimális értékén (nem változik), aztán egy küszöbértéknél elkezd emelkedni, az egyedi görbékre jellemző meredekséggel fut felfelé, majd



újra kilaposodik a maximális értéknél.



Növekvő serkentésre (alulról felfelé) egy idegsejt egyre nagyobb frekvenciájú akciós potenciál sorozattal válaszol.

Különböző meredekségű (eltérő) szigmoid bemenet-kimenet görbék ábrája. A vízszintes tengelyen a bemenő aktivitás, a függőlegesen a rá adott válasz van feltüntetve.

Egy idegsejt is amíg nem kap jelet, vagy nem kap elég erőset, nem aktiválódik, aztán a jel erősödésével egyre aktívabb lesz, de aktivitása nem tud a végtelenségig nőni, egy ponttól fogva maximális gyakorisággal bocsájtja ki az akciós potenciálokat, bármi is történik. A görbe meredeksége azt befolyásolja mennyire finoman vagy durván emelkedik a sejt aktivitása a bemeneti jelerősség függvényében. Az indulási pontja pedig megfelel a sejt tüzelési küszöbének. Tulajdonképpen a 0/1 küszöbfüggvény a szigmoid görbe egy szélsőséges alakja, ahol a meredekség a küszöbnél végtelenül nagy, a minimum érték 0, a maximumé pedig 1.

Ezen a ponton (valahol az 1960as években) aztán hosszú időre el is vált egymástól a fizikusok és agykutatók útja. A kezdeti ihlet után a fizikusok rengeteg dologra kezdték el használni a formális neuronokat és mindenféle ravasz módosításokat eszközöltek azért, hogy hálózataik jobban viselkedjenek (azaz bonyolultabb és gyorsabb számításokat tudjanak kiegyensúlyozottan elvégezni). Megjelentek olyan „neuronhálózatok" amelyek már igencsak elrugaszkodtak a valós biológiai alapelvektől. Kialakultak egzotikus nevű megoldások, mint például a Perceptron. Az egyik ilyen újítás volt a „backpropagation"- visszaterjedés. Itt az idegsejtek nyúlványrendszerén a jel nem csak a biológiában megengedett szinapszis->dendrit->sejttest->axon irányba terjedhet, hanem visszafelé is. Ebben a rendszerben speciális szinaptikus tanulási szabályokat is beépítettek, ami az agyban nem található meg. A másik, biológiailag nem helyes megoldás az volt, hogy egy sejtnek nemcsak pozitív, hanem negatív szinaptikus súlyai is lehettek, azaz bizonyos kimenetei serkentők, mások gátlók voltak, sőt ezek át is válthattak egymásba. Mint írtam, az agykéregben az idegsejt típusa határozza meg hogy serkentő vagy gátló kapcsolatokat alkot axonterminálisaival. Mivel, mint majd a későbbiekben látni fogjuk, a két sejttípus alapvetően más szerepet tölt be az információ feldolgozásában.

Az eltérésekbe itt most nem megyünk bele, mert a tanulásról és sok másról majd a következő részben a hálózatoknál lesz szó. Ott pillantást vetünk majd a modell idegsejtekre és hálózatokra is, illetve, hogy amikor a mesterséges intelligencia kutatók újra az agykutatókhoz fordultak ihletért, miket vettek ám ami a jelenlegi Deep Learning AI forradalomhoz vezetett.

Szerző: **Gulyás Attila**

A két lábra állás meséje: az energiazabáló agy.

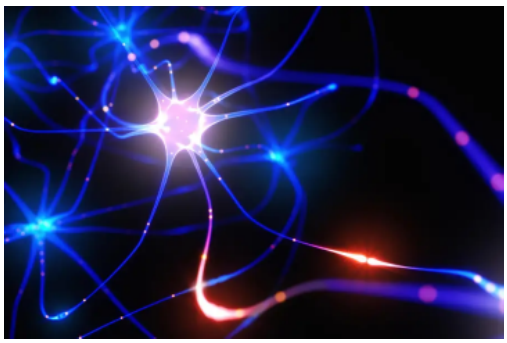
A sok kemény tény után lazítunk egyet, egy mesélősebb résszel.
Agyunk a testméretünkhöz képest a többi élőlényhez viszonyítva hatalmas (bár a Neandervölgyi embernek térfogatra nagyobb volt). Ráadásul nem csak hatalmas, hanem energiazabáló is. Egy ember nyugalomban 100W energiát használ, kb. mint egy erős régimódi villanykörte, vagy mondjuk egy lakás teljes LEDes kivilágítása. Ezt hő formájában adjuk le a környezetünknek, ugyanúgy, mint laptopunk. Ezért van az, hogy egy nagy előadótermet, amiben sok ember van, nem fűteni, hanem hűteni kell. 10 ember

1kW, 100 ember 10kW (mint 3 keményen dolgozó villanyradiátor). Ha nekiállunk sportolni hőleadásunk felmehet 3-400W-ra is.

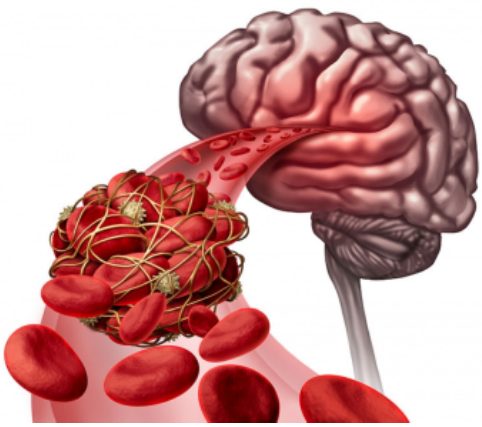


Brain in a lightbulb

Agyunk nyugalmi energiafelhasználásunk jelentős részét, 20%-át éli fel, egyötödét. Függetlenül attól, hogy alszunk, keményen gondolkodunk, meditálunk, lazítunk, mindig nagyjából ugyanannyi energiát használ fel. De miért kell neki ilyen sok energia és miért kb. mindig ugyanannyi? Az idegsejtek működésének alapvonása, hogy elektromos feszültség alakul ki sejthártyájuk belső és külső felszíne között. Mint a membránpotenciál kialakulásánál írtuk, ez annak következménye, hogy a sejten belül és kívül jelentősen eltér az egyes ionok mennyisége (koncentrációja). Ezt a sejtek úgy érik el, hogy a sejt belsejéből kipumpálják a Na^+ ionokat és bepumpálják a K^+ ionokat (a két meghatározó ionfajtát). A pumpák működtetéséhez nagyon sok ATP-t, a sejt energiavalutáját kell elhasználni. Egy ATP molekula elhasználásával 3 Na^+ és 2 K^+ iont mozgat a sejt. De honnan jön az ATP? Az idegsejtekben cukor égetésből keletkezik. Egy glukóz molekula elégetésekor 36-38 ATP molekula keletkezik. Azt most ki nem számolom, hogy egy idegsejtnek mennyi K^+ és Na^+ iont kell mozgatnia, de sokat, szóval sok cukorra van szüksége és ezért sok energiát szabadít fel hő formájában.



De miért igényel annyi energiát függetlenül attól, hogy lemegyünk alfába vagy matek érettségit írunk? Azért, mert a sejtek dendritjein és sejttestének felszíne jelentősen nagyobb, mint az axonok felszíne. Azaz, a sejt felszínén fenntartani a membránpotenciált jelentősen több ionpumpálást igényel, mint a sejtek aktiválódását jelentő, axonokon futó akciós potenciálok után visszaállítani az ionokat. Tehát, egy sejt a jelösszegzésre kb. ugyanolyan sok energiát használ el, függetlenül attól, hogy aktiválódik-e vagy nem. Az idegsejteknek a membránpotenciált mindig fenn kell tartaniuk, ha alszunk is. Ha egy idegsejt nem tudja fenntartani a membránpotenciálját, akkor működése komoly károsodásokat szenvedhet.



Amikor baleset vagy betegség következtében (szívleállás, fulladás, ütés a fejre, agyvérzés, agyérgörcs), időlegesen megáll a véráramlás és ezzel az agy oxigénellátása, a sejtekből pillanatok alatt elfogy az ATP, lekapcsolnak az ionpumpák, összeomlik a membránpotenciál és megáll a sejtek, az agy működése. Még ha időben újra is indul az oxigénellátás, a sejtekben olyan folyamatok indulnak be, amelyektől idővel epilepszia alakulhat ki az agyban, mely további sejtkárosodást és pusztulást okoz. Nagyon fontos tehát az agy állandó vérellátása. Ezért kell az ájult vagy ájulás

közeli embert (ha fehérájulásról, elsápadásról van szó) lefektetni és lábát feltámasztani, hogy a vér inkább az agyába áramoljon.

Szó mi szó az agynak rengeteg energia kell és ezért rengeteg hőt is szabadít fel. Erről szól mesém második része.



Őseink amikor Afrikában 3-4 millió éve lemásztak a fáról - ugyanis elfogytak alóluk a fák, mert az esőerdők a felmelegedés miatt szavannákká (gyéren fás, füves pusztákká) alakultak – egy hihetetlenül forró, száraz élőhelyen találták magukat. Ez számos kihívás elé állította őket. A bőséges, energiát szolgáltató gyümölcstermő fák eltűntek. Árnyékukkal együtt.... Őseinknek meg kellett tanulniuk új táplálék után nézniük és túlélni a tűző napon. Van egy mondás: „Ami nem öl meg az erősebbé tesz!". Nos őseink közül nagyon sokat megölt az evolúciós szelekció, mire alkalmazkodtak a szavannai életmódhoz, de sokkal erősebbek lettek a végére. Nemigen van még egy olyan faj, amelyik ekkora átalakuláson ment keresztül ilyen rövid idő alatt.

Szervezetünkben rengeteg átalakulás történt: két lábra álltunk, elvesztettük szőrzetünket, jelentősen megnőtt agyunk térfogata. Ez a három dolog rengeteg szálon függ össze egymással, de az agytérfogat növekedéséhez elengedhetetlen volt a két lábra állás és a megcsupaszodás. De miért is? Járjuk körbe a kölcsönhatásokat.

A biológiában van egy megfigyelés. A táplálékspecialisták (leggyakrabban növényevők, azok közül is, akik egyféle táplálékot fogyasztanak) buták. Kicsi az agyuk, a ragadozók mérsékelten okosak, a mindenevők pedig a legokosabbak. Ha egy állat bonyolult közösségekben él még okosabb. Melyik az okosabb? A koala vagy farkas? A birka vagy a disznó? A tengerimalac vagy a makákó? A tyúk vagy a varjú? A galamb vagy a papagáj? A panda vagy a barnamedve? Ha bent ülsz egy bambuszerdő közepén vagy egy eukaliptusz ligetben akkor csak ki kell nyújtsd a karodat és ott a táplálék. Nem csoda, hogy a koala agya hihetetlen mértékben összezsugorodott. Ha



vadásznod kell, főként ha
csapatban, szükséged van az
agyadra. De a legnagyobb szükséged akkor van az agyadra, amikor nehéz körülmények között, abból kell megélned, amit találsz és elkapsz! No ezek a mindenevők, akik mindenhova benéznek, emlékeznek rá hol volt a múltkor a fincsi hernyó, feltúrják amit kell. Ehhez nagy agy kell (és ügyes mancs vagy csőr)! A társas kapcsolatokhoz, márpedig őseink abban éltek, még nagyobb.

> *Mellékszál, de a fenti viselkedés-agyméret összefüggés nagyon jól látszik a kései ember evolúció során is (lásd Jarred Diamond könyveit). A 10-40ezer évvel előttünk élő vadászó-gyűjtögető őseink agya kicsivel nagyobb volt, mint a földművelés feltalálása óta élő földművelő őseinké. Hiszen kevesebb intelligenciát igényel búzát termeszteni, a földet túrni, mindig ugyanott, mint hatalmas területeket bejárni és ravasz módokon megkeresni mit is együnk ma? Arról nem is beszélve, hogy a halász-vadász csontvázleletek sokkal erősebbnek és egészségesebbnek bizonyultak, mint a későbbi földműves csontvázak. Sok ember élt egy csoportban, sok volt a betegség és a földtúrás megnyomorította őket.*

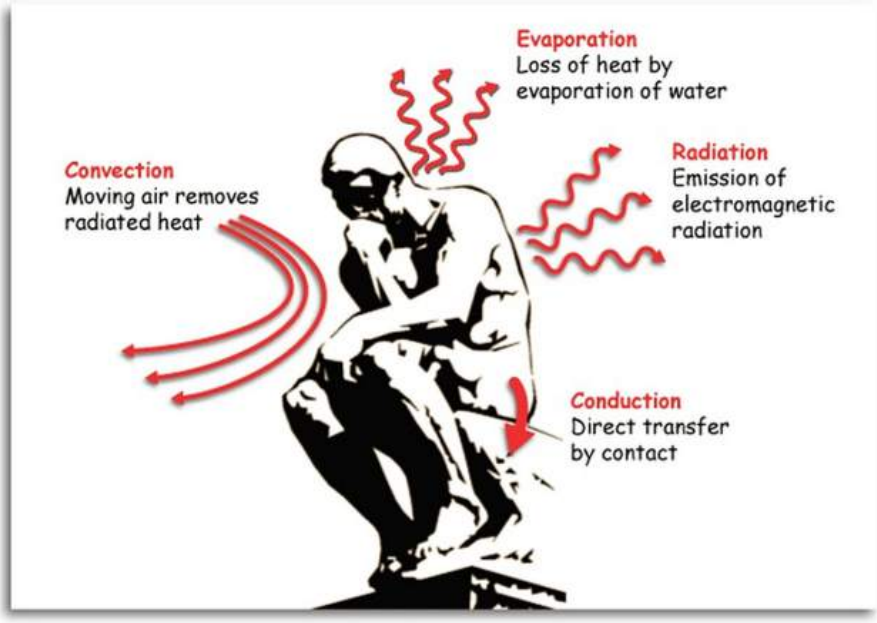
Folyt köv…

Szerző: **Gulyás Attila**

A két lábra állás meséje: mi kell egy nagy agyhoz?

Tehát, ahhoz, hogy afrikai őseink 4 millió évvel ezelőttől a táplálékban szegény szavannán meg tudjanak élni, mindenevőkké kellett válniuk és ezért nagyobb agyra volt szükségük. Az agynak pedig sok energiára, táplálékra van szüksége és hőleadása miatt nagyon kell hűteni! Itt van egy körkörösség, mert ugye a több táplálékhoz nagyobb agy kell, annak meg több táplálék. De a két dolgot szépen összecsiszolta az evolúció. A gyümölcsökben sok a cukor, sok az energia. De ugye az már nincs… Ezért őseink rákaptak az állati fehérjére és még inkább az állati zsiradékra. Ennek megszerzése persze megint nagyobb agyat igényel 😊.

De térjünk át a hűtés kérdésére. Agyunk csak úgy lehetett nagyobb, ha közben elegendő hőt tudott leadni. Evolúciónk során mind a két lábra állás mind a szőrzet elvesztése segített ebben. Úgy tűnik, a két lábra állásnak több előnye is volt. Egyrészt, a magas fűben messzebbre lehetett látni felegyenesedve, másrészt, két lábon egy idő után energiatakarékosabban lehet járni, illetve a kezünk is felszabadult arra, hogy utódainkat és szerszámainkat cipeljük. De történetünk szempontjából a felegyenesedés azért jelentős, mert aki áll, annak kisebb részét süti a nap (pláne a magasan járó trópusi) mint aki négy lábon jár. Hogyan szoktak az emberek napozni? Állva vagy fekve? Na ugye!



A hőleadás 4 módja.

A hűtés másik eleme szőrzetünk elvesztése és ezzel párhuzamosan annak a megszerzése volt, hogy egész testfelszínünkön tudunk izzadni. Hőt leadni többféle módon lehet. Hősugárzással, hővezetéssel, áramlással és párologtatással. Az afrikai szavannán napközben a hősugárzás és vezetés nemigen működik, mivel környezetünk melegebb, mint mi. Marad az áramlás (a levegő elviszi a hőnket), illetve a még hatékonyabb párologtatás, ahol a testfelszínünkre került víz elpárolgása során magával visz rengeteg hőenergiát. Ahhoz, hogy testfelszínünkről hatékonyabban áramoljon el a hő és könnyebben párologjon el a nedvesség a szőrzet elvesztése egyértelmű előny. Azaz, erős evolúciós nyomás volt arra, hogy megcsupaszodjunk. Kevésbé bundás őseink később kaptak hőgutát mint a bundások, ezért több kevésbé szőrös utódjuk lett. A szőrzet elvesztésének másik előnyét jómagam is megtapasztaltam amikor Ausztráliában a Daintree esőerdőben túráztam a feleségemmel. Itt évente 11 méter eső esik és tele van az erdő apró piócákkal (értsd szőrös a föld tőlük). Amikor valaki közeledik érzik a léptei dobogását és vad körzésbe kezdenek, hogy nagyobb eséllyel tapadjanak áldozatukra. Ránk is jutott bőven. Amikor elkezdtük egymásról leszedegetni őket, feleségemnek jelentősen nehezebb dolga volt, mint nekem, mert az én szőrös karomon és vádlimon nagyon hatékonyan el tudtak bújni a szőrszálak között, nehezebb volt felcsippenteni őket, mint az ő csupasz bőréről. A paraziták pedig komoly evolúciós hajtóerőt tudnak felmutatni.

Izzadás: Az ember hihetetlen hatékonyan izzad. Nemigen van még állat, aki egész testfelszínén tud izzadni. A kutyák csak a talpukon tudnak izzadni, ezért a hőleadást lihegéssel oldják meg. Tüdejükben párologtatják el a vizet. Vannak olyan állatok is, például az ausztráliai sivatagban élő kenguruk, akik szőrüket nyalogatással nedvesítik és így hűtik magukat. De ezeknek a megoldásoknak a hatékonysága jelentősen alulmúlja az izzadását.
Nehéz elhinni, de a hatékony hűtés miatt, olyan mértékben alkalmazkodtunk a hosszútávú gyalogláshoz és futáshoz, hogy egy ember tartósan hosszabb távot képes



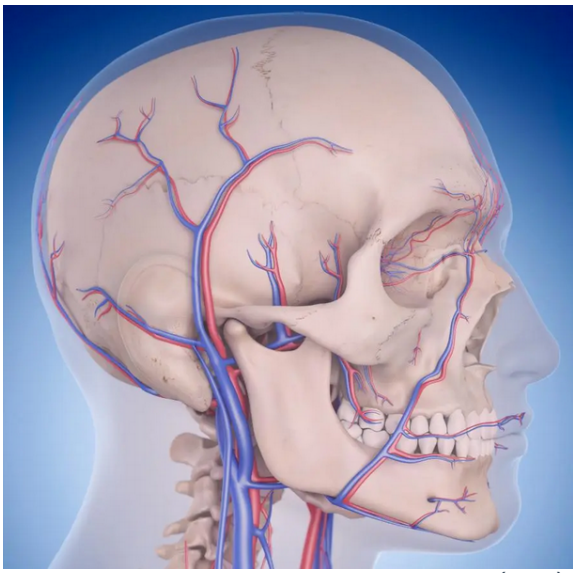
Erősen izzadó emberi bőrfelület.

megtenni naponta, mint egy ló vagy egy farkas. Őseinkhez hasonlóan a kalahári sivatagban élő khoisan vadászok még ma is addig követik a gazellát amíg az túl nem hevül és mozdulatlanul el nem dől.

Az ember élettanában számos más is segítette az agy hatékony hűtését. Ugye a felegyenesedés miatt testünkre már nem jutott annyi napfény, de a gerincoszlopunk végén egyensúlyozó koponyánkra igen. Ezért ezen megmaradt a hőszigetelés, itt nem kopaszodtunk meg, hanem az afrikaiakra jellemző rövid göndör hajunk alakult ki. A göndör haj átszellőzik, így alatta a fejbőr tud párologtatni, de közben vékonyan takarja a fejet a nap ellen. A másik adaptáció (alkalmazkodás) ami történt az az agy, a koponya és a fejbőr vénás (vivőeres) vérkeringésének átalakulása volt. Biztos mindenki látott már fejbőr sérülést, ami nagyon erős sötét színű vérzéssel jár. Ez ijesztőbbnek látszik, mint amennyire veszélyes. A fejbőrben ugyanis sokkal több az ér, mint ami táplálásához szükséges. Az agyból kilépő felmelegedett vénás vér a koponyacsont alatt, illetve részben a koponyából kilépve a fejbőr alatt áramlik és mint egy hősugárzó leadja a felesleges hőenergiát, majd a nyakban, az agyat tápláló artériák mellett futva, lehűti az azokban áramló vért. Így az agy hűtött vért kap.



Khoisan vadász, fején az afrikaikra jellemző rövid göndör haj.



Az ember koponyájának felszínén futó artériák (piros) és vénák (kék) ábrája. A fejbőr alól visszatérő, lehűlt vért szállító vénák az agyat tápláló artériák mellett futnak és előhűtik az agyba lépő vért.

Hatalmas agyunknak az energiaéhségen kívül van még egy nagy ára. A modern orvostudomány kialakulása előtt a szülések 1.5%ba belehalt az anya. Ha beleszámítjuk, hogy általában sok gyereket szültek a régi időkben, a nők 4%-a halt meg szülésben. Ennek oka, hogy az ember újszülöttjének hatalmas a koponyája, még úgy is, hogy a legtöbb emlőshöz képest fejletlenül születik. Ez nyilván egy erős szelekciós nyomás és megmagyarázza a nők csípője miért szélesebb, mint a férfiaké.

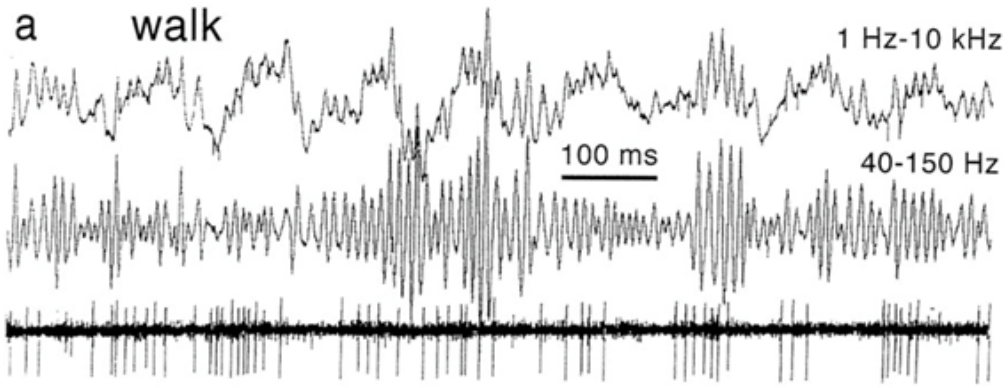
Legközelebb visszatérünk az elektrofiziológiához, majd az elektronmikroszkópokhoz.

Szerző: **Gulyás Attila**

Kihallgatni az idegsejtek suttogását: sokelektródás elvezetések

Amikor áttekintettük az elektrofiziológiai módszerek szivárványát, valahol középtájt (a koponyatetőről elvezetett EEG és az egyedi ioncsatornákból elvezetett áramok között) szó volt a sokelektródás mező elvezetésekről (local field potential recording). Itt ugye vékony elektródákat juttatunk az agyszövetbe az idegsejtek közé és a sejtek által a külvilágba leadott áramokat csípjük el.

Az elvezetett elektromos jelek eltérő frekvenciájú (sebességű) alkotóelemekből állnak, melyeket megfelelő módszerekkel (digitális vagy elektromos szűrőkkel) el lehet választani egymástól. Szemléltetésként képzeljük el a Dunát, amin egy hajó elhaladásakor lassú nagy hullámok alakulnak ki és terjednek, de ha egy csuka a kis halak közé csap akkor a nagy hullámok felszínén apró pici fodrok jelzik a menekülő kis halakat. Egy vidra vagy egy fóka a bajusszálaival képes ezeknek a víz alatt is terjedő, eltérő hullámhosszúságok hullámoknak az érzékelésére. Mint ahogy ők is képesek elkülöníteni a halak által keltett gyors rezgéseket a víz hullámzása vagy áramlása miatt keletkező lassú ingadozásoktól, az elektrofiziológusok is képesek arra, hogy elemeire bontsák az elektromos jeleket. Ez azért fontos, mert a lassú összetevők sok sejt átlag aktivitásáról adnak információt, a gyors komponensek pedig a működő sejtek által kibocsájtott akciós potenciálokról, azaz az éppen működő sejtekről árulnak el dolgokat.



Futó patkány hippokampuszából mikroelektródával elvezetett jel eredeti, szűretlen változata látható a felső görbén, mely alacsony és magas frekvenciájú komponenseket tartalmaz. A középső görbe az alacsony frekvencia tatományba eső gamma hulámokat mutatj, melyek a hálózat állapotáról szolgáltatnak információt. Az alsó görbén a magas frekvenciájú összetevők láthatók melyek az elektródától eltérő távolságban lévő sejtek gyors akciós potenciáljai. Megfigyelhető, hogy az egyes vonalak (akciós potenciál tüskék) amplitúdója nem egyforma, így valószínűleg több sejt aktivitása látható.

Az egyedi sejtek működésének elcsípésére szolgáló módszert (elektróda, szűrés és elemzés) nevezik unit (egység) elvezetésnek.

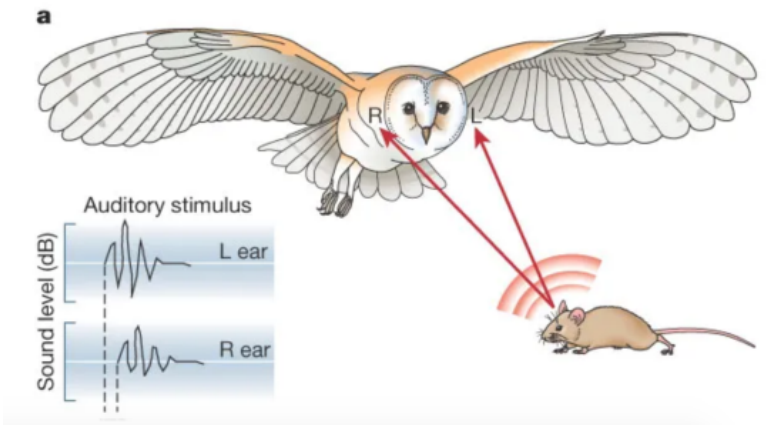
Ez idáig egyszerűen hangzik, de az elektrofiziológusok egyszerre minél több idegsejt működését szeretnék azonosítani, hiszen az agyi információt az idegsejtek működésének mintázata hordozza.

A feladatot ahhoz hasonlíthatjuk, mint amikor egy réten, este a sötétben mikrofonokkal felvett hangfelvételek alapján szeretnénk kitalálni, hogy hány birka béget bánatosan a sötétben. A mikrofon ugye csak azt érzékeli, hogy milyen erős hangot vesz fel, illetve mikor, de azt nem tudja merről jön a hang. Elektródáink is így működnek, csak a jel erősségét, az elektródán eső feszültséget képesek mérni, időben pontosan, de azt nem tudják merre van a jelet kibocsájtó sejt. Ha egy mikrofonunk van akkor csak azt tudhatjuk, hogy több birka

van, hiszen eltérő erősségű bégetések érkeznek. Az is előfordulhat, hogy több birka ugyanolyan távolságra van és hangjuk ugyanolyan erősen érkezik. Ezt a problémát úgy lehet megoldani, hogy a réten, egymástól távol még egy, vagy eltérő helyeken, még több mikrofont helyezünk el. Így bár az egyik mikrofonon két birka ugyanolyan hangosnak hallatszhat, egy másik mikrofontól eltérő távolságban lesznek és hangjuk erőssége el fog térni.

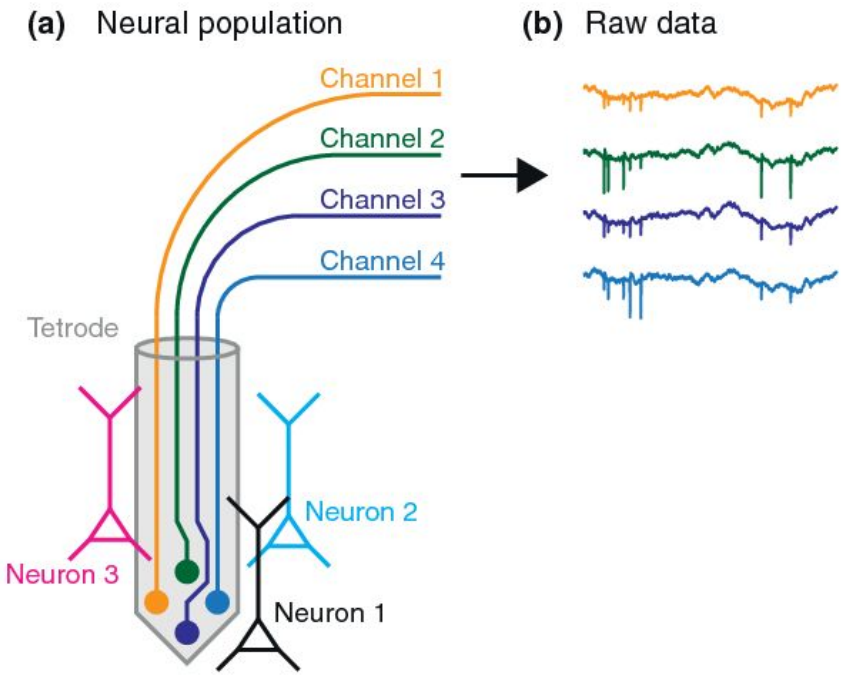


Bégető birka



A bagoly a két fülébe eltérő erősséggel és eltérő késéssel érkező hangok alapján tudja felbecsülni a sötétben a motoszkáló egér helyzetét. A bal alsó sarok ábrája mutatja a két fülbe érkező hanghulámokat. Mivel az elektromos jel sokkal gyorsabban terjed mint a hang, ezek esetében a késést nem, csak az erősség eltérést lehet figyelembe venni a sejtek elkülönítésénél.

Azaz, ha egy adott pillanatban érkező bégetések erősségének az arányát megvizsgáljuk, akkor az birkákként egyedi lesz. Jól elhelyezett mikrofonokkal, ha birkák egymástól megfelelő távolságra helyezkednek el, egy réten több tucat birkát tudunk azonosítani. Sőt, ha feltételezzük, hogy a bégetés erőssége arányos a birka távolságával az adott mikrofontól, akkor még a helyzetét is meg tudjuk határozni a mezőn (háromszögeléses módszer). Az elektrofiziológusok pontosan ezt csinálják az agyban is. Olyan sokcsatornás elektródokat használnak, melyek kivezetései egymástól néhány tucat mikronra helyezkednek el és így számos sejt azonosítható (multi-unit, sok-unit elvezetés).



A bal oldalon egy 4 csatornás elektród és a körülötte elhelyezkedő 3 sejt sematikus rajza látható. A 4 elvezetési csatornát eltérő színű drótok jelzik. A jobb oldalon a 4 csatornáról elvezetett elektromos jel látszik. Megfigyelhető, hogy a tüskeként látszó akciópotenciálok mérete elektródonként más. A jelméretek aránya az elektródákon jellemző egy-egy sejtre és felhasználható azok azonosítására.

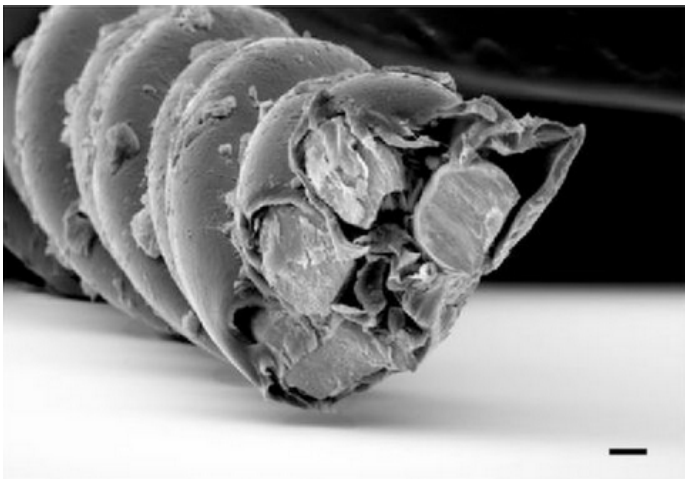


A denevér fülén látható redők a hanghullámokat a hallójárat felé verik vissza. Az eltérő helyekről érkező hanghullámok más útvonalakat tesznek meg, ezért erősségük és beérkezési idejük eltér. A denevér agya ezen eltérések alpján határozza meg a hang forrását.

És persze az élőlények is használják ezt a trükköt, hiszen azért van két fülünk, hogy a hang térbeli helyzetét meg tudjuk határozni. Sőt, ha valaki közelebbről megnézi egy macska, egy ember vagy még inkább a denevér fülét, láthatja, hogy azon mindenféle ravasz redők találhatók. Ezek szerepe, hogy még jobban szétválasztják az eltérő irányokból érkező hangokat, mintha nem kettő, hanem négy, hat, vagy nyolc fülünk (mikrofonunk lenne).

Az első ilyen több sejt azonosítására alkalmas elektródát tetródnak nevezték el, mert 4 (görögül tetra) elektród szálat ragasztottak egymás mellé. Sokan még ma is kézzel készítik a 4 darab 10 mikrométeres szigetelt wolfram szálból összesodort apró elektródákat. Ez kézügyességet és nagy türelmet igényel. Fontos az elektród hegyének kialakítása is, mivel minél kisebb annak ellenállása annál erősebben veszi a jeleket. Ezért az elektródakészítéshez az is hozzátartozik, hogy elektromos árammal ellenállást csökkentő aranyréteget választanak ki az elektródák hegyére megfelelő oldatokból. Ugye amikor erősen fülelünk, akkor levesszük a sapkát meg a kapucnit, hogy kisebb legyen a

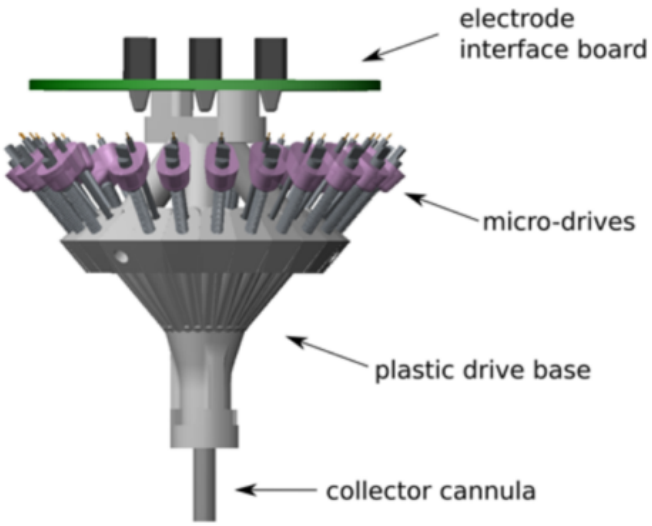
hanghullámok számára az ellenállás.
A sejt és soksejt (unit és multi-unit) elvezetések nagy nehézsége, hogy az elektródák csak körülbelül 50 mikrométer távolságig hallják a sejteket, azaz nagyon pontosan kell őket beállítani. Az agy egy puding állagú szerv, mely egy kemény csontos tokba a koponyába van bezárva. Elektródáinkat valamihez rögzíteni kell, hogy ne mozduljanak el a sejtekhez képest. Erre két módszert használnak. Vagy az állat fejét rögzítik egy kerethez, melyhez az elektróda kapcsolódik, vagy fogászati cement segítségéve egy kis „koronát" építenek a koponyacsontra (altatás alatt) és ehhez rögzítik az elektródákat. Az első esethez altatott állatot használnak és az elvezetés csak néhány óráig tarthat. A fejre épített elektróda tartót (drive) viselő állatból már napokig, jól sikerült, tiszta, pontos műtét esetén hetekig lehet ugyanazon sejtek aktivitását megfigyelni, miközben az állat szabadon mozog. De egy-egy ilyen műtéthez pontos kéz és nagy rutin szükséges, különben az agyszövetet ért károsodások miatt az megduzzad, elmozdul és a nehezen megszerzett sejtek eltűnnek.



Egy négy szálból összecsavart tetród pásztázó elektronmikroszkópos képe. A skála 1 mikront mutat.

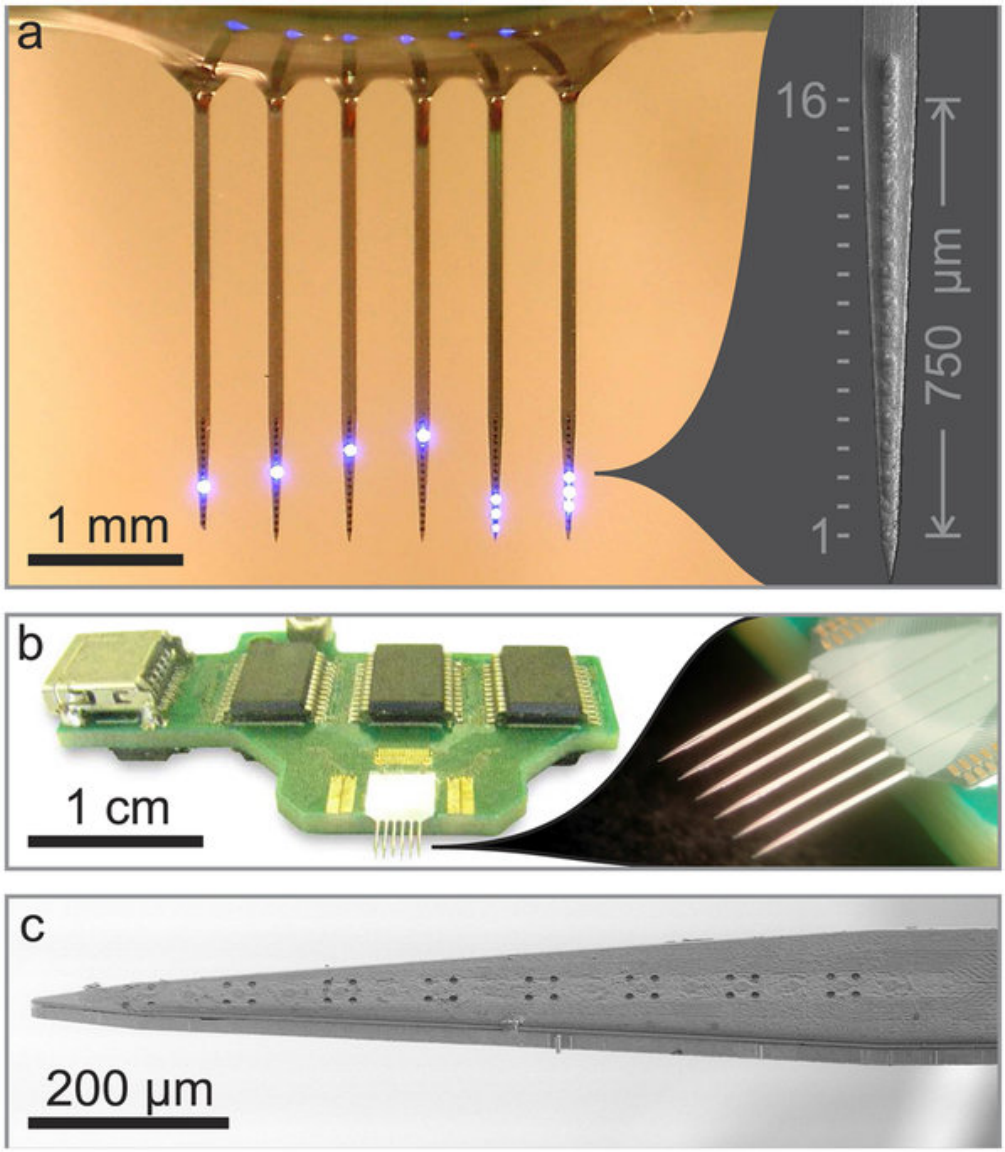
Hogy az azonosított sejtek számát növelhessék, a kutatók tetrode kötegeket készítenek, melyekben az egyedi tetródok helyzete az agyon belül a koronára helyezett drive-ban finom

csavarokkal állítható és úgy mozgathatók, hogy a sejtekről a legerősebb jeleket lehessen elvezetni. A tetródok nagy előnye, hogy a vékony finom elektródák rugalmasak és együtt mozognak az aggyal, a sejtek elvezetése stabilabb. A tetródok elkészítése bolhapatkolás, sok munkát igényel, cserébe viszonylag olcsók. Sajnos aránylag nagy roncsolást végeznek a szövetben, hiszen egy köteg 100 mikrométer vastag is lehet, illetve rugalmasságuk miatt mélyebben eső agyterületek célbavétele nehéz, mert miközben az agyba hatolnak elhajolhatnak és elkerülik a célterületet.



Egy sokcsatornás elvezetésre alkalmas micro-drive rajza. Mindne egyes lila végűszál egy-egy tetródot tart és lehetővé teszi azok finom beállítását kicsi csavarok mozgatásával. Felül az előerősítő elektronika és az erősítőhöz futó drótok csatlakozása található. Az alsó függőleges csőben futnak a tetród kötegek, ezt rögzítik a kísérleti állat koponyájához.

Az elektródák számának növelésére, a roncsolás csökkentésére és a pontosabb célzásra fejlesztették ki a „silicon probe”-okat, melyeket, mint nevük is sugallja szilikonból készítenek a computer chipek technológiájával. Itt egy 15 mikron vastag és 50 mikron széles alapra építik fel az elektródákat fotolitográfiával. Ennek finom felbontása miatt egy ilyen probe-ra (szondára) 70-150 elektróda is elhelyezhető. A fejlett technológiának persze ára van, egy ilyen elektróda 5-800 dollárba kerül. Katalógusból lehet megrendelni milyen kiosztású elektródasor felel meg igényeinknek, de egyedi elektródákat is tervezhetünk, persze ennek ára jelentősen borsosabb.

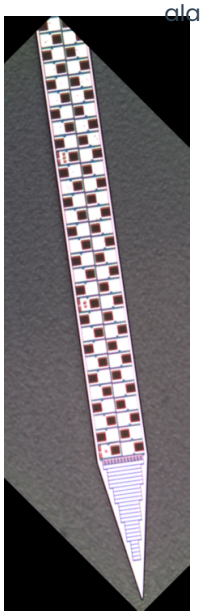


a) Egy 6 ágú silicon probe, melyen az elvezető mikroelektródák mellett még lézerdiódák is találhatók. b) A szondát hordozó elektronika. c) Egyetlen ág pásztázó elektronmikroszkópos képe. A mikroelektródák nyolc darab négyes csoportban helyezkednek el.

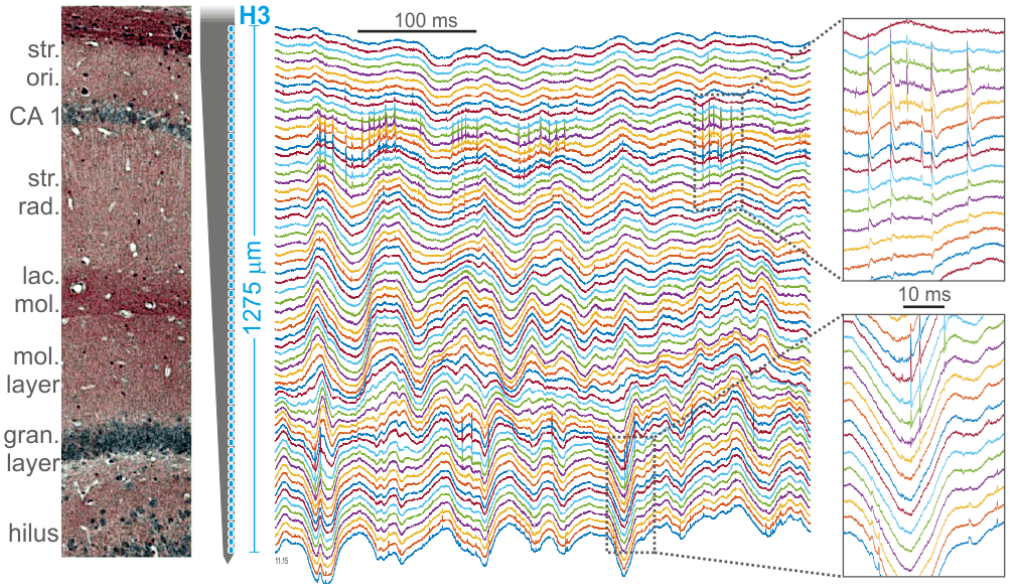
A továbbfejlesztett probe-oknak már több ága is lehet egymástól 150 mikrométerre, áganként 128 csatornával és vezető műanyag bevonattal, amely jelentősen csökkenti az elektródák ellenállását és ezáltal javítja az elvezetett jel minőségét, ami több sejt azonosítását teszi lehetővé. Ezek a kütyük már akár 2000 dollárba is belekerülhetnek.

Figyelemre méltó újdonság a Neuropixelnek nevezett szondák kifejlesztése. Ezeken már áganként 1024 csatorna található, melyek közül a probe-ba épített logikai áramkörök segítségével választhatjuk ki melyekről szeretnénk jeleket felvenni. Ezekkel az elektródokkal még az is megoldható, hogy amikor az agyszövet elmozdul és az egyes sejtek jele szomszédos elektródákra vándorol, akkor megfelelő programozással megtartsuk a sejteket akár több napon keresztül is. Ezekben a fejlett szondákban már az elektródák közelében vannak elhelyezve a jel előerősítők, így sokkal zajmentesebb és ezért több sejt aktivitásának elkülönítésére alkalmas méréseket végezhetünk szabadon mozgó állatokban.
A legújabb technológia pedig a szövetbe juttatás után feloldódó hordozójú elektródákat használ, melyek jelét vezetőképes műanyagok továbbítják. Ezekkel a szabadon lebegő elektródákkal, melyek követik az agy mozgását, alakulását, azt a bravúrt hajtotta nemrégiben végre egy amerikai kutatócsoport, hogy egy kölyökegérbe ültetett elektróda hálóval a felnövekvő egérben követték egy éven keresztül az idegsejtek működésének

alakulását.



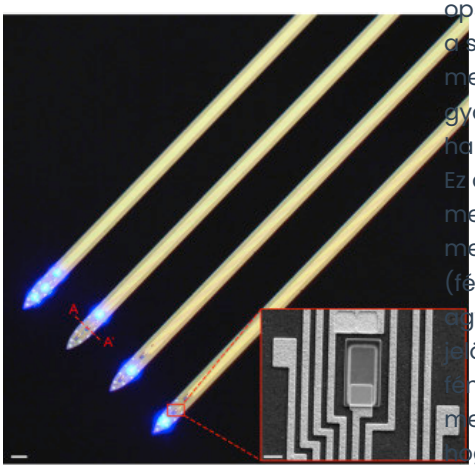
Egy neuropixel szonda hegyének fényképe.



Egy sorban elhelyezkedő elektróda sorral az agy számos rétegéből el lehet vezetni mezőpotenciálokat. Baloldalt a hippokampusz metszete látható az anatómiai rétegek megnevezésével. Középen 64 csatorna elvezetése látható. Jobboldalt néhány kinagyított csatorna mutatja a jelek lassú hullámait, amelyeken bizonyos rétegekben akciós potenciál tüskék figyelhetők meg. Ezek elhelyezkedése alapján lehet következtetni, hogy hol található a sejtek rétege és mi az elektród helyzete.

A sokcsatornás elektródokat nemcsak sejtek azonosítására, hanem elektro-anatómiára is fel lehet használni. Ha egy szondán szabályos távolságra helyezünk el elektródákat akkor meg tudjuk mérni, hogy az egyes agyi rétegekben milyen EEG jel figyelhető meg. A csatornák közötti különbségek elemzésével pedig (CSD analízis) megérthetjük, hogy a különböző rétegekben elhelyezkedő sejtnyúlványokon milyen ionáramok folynak és ezek hogyan befolyásolják a jelfeldolgozást.

Az optogenetika megjelenésével új lehetőség és igény jelent meg a mikroelektródákat hordozó szondákkal szemben. A fény hatására sejtek serkentését vagy gátlását kiváltó

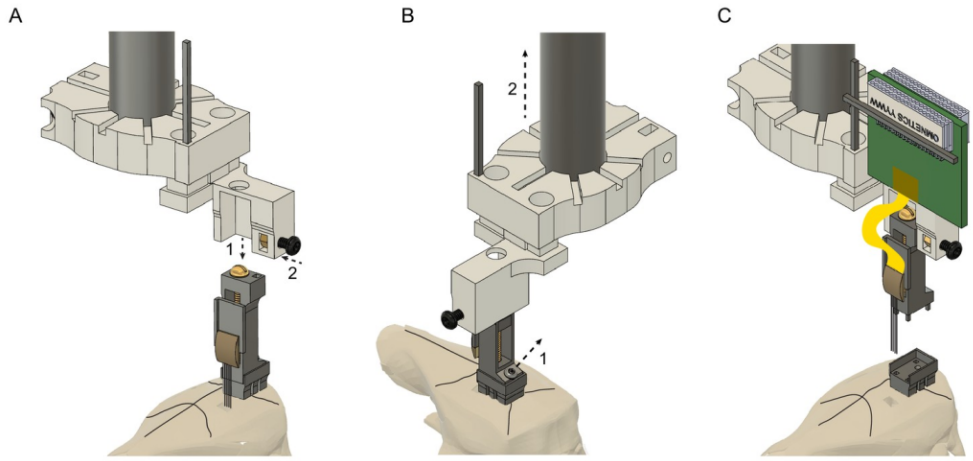


Fénnyel való stimulálásra is alkalmas többágú szonda és egy lézer dióda kinagyított képe.

apszinok tében és időben pontos bekapcsolására a szondákba a mikroelektródák és előerősítők mellé fénykibocsájtó lézerdiódákat is beépítenek a gyártás során. Így a szondák nem csak mérni, hanem befolyásolni is képesek a sejtek működését. Ez a kombináció új lehetőségeket adott annak meghatározására, hogy az egyes azonosított sejtek melyik agyterületre vetítenek. Az opto-tagging (fény-címkézés) eljárás lényege, hogy egy távoli agyterületre beadott vírus segítségével opszinokkal jelölődnek az oda vetítő sejtek. Ha ezek után fénnyel aktiváljuk őket, miközben mérünk, a megfigyelt jelalakok alapján meghatározhatjuk, hogy tüzelő sejtjeink közül melyek vetítenek a vizsgált célterületre és tüzelési mintázatuk miben tér el a többi megfigyelt sejtétől.

Ez idáig a technológiai lehetőségek felsorolása volt. De ezeket árnyalja a kétkezi valóság. A sejt és soksejt (unit és multi-unit) elvezetések nagy nehézsége, hogy az elektródák csak körülbelül 50 mikrométer távolságig hallják a sejteket, azaz nagyon pontosan kell őket beállítani. Az agy egy puding állagú szerv, mely egy kemény csontos tokba a koponyába van bezárva. Elektródáinkat valamihez rögzíteni kell, hogy ne mozduljanak el a sejtekhez képest. Erre két módszert használnak. Vagy az állat fejét rögzítik egy kerethez, melyhez az elektróda kapcsolódik, vagy fogászati cement segítségéve egy kis „koronát” építenek a koponyacsontra (altatás alatt) és ehhez rögzítik az elektródákat. Az első esethez altatott állatot használnak és az elvezetés csak néhány óráig tarthat. A fejre épített elektróda tartót (drive) viselő állatból már napokig, jól sikerült, tiszta, pontos műtét esetén hetekig lehet ugyanazon sejtek aktivitását megfigyelni, miközben az állat szabadon mozog. De egy-egy ilyen műtéthez pontos kéz és nagy rutin szükséges. Egyrészt, ezek az 1-4000 dolláros szondák hajszálnál vékonyabb, rideg és törékeny szilikonból készülnek!! Képzeljétek el milyen stresszes lehet egy ilyen drága tojáshéjjal dolgozni. Másrészt a koponyát és az agyhártyákat nagyon finoman kell megnyitni, különben az agyszövetet ért károsodások miatt az később megduzzad, elmozdul és a nehezen megszerzett sejtek eltűnnek.
Egy 5-8 órás szerelés-operáció alatt az elektróda sorokat hordozó szondákat (probe) rá kell szerelni a mozgatásukra szolgáló szerkezetre (drive), majd ezt a koponyához kell fogászati cementtel rögzíteni. Ezután be kell kötni az elektromos csatlakozókat, majd a méréseket zavaró elektromágneses zajok leárnyékolására egy rézhálóból készített apró Faraday kalitkát kell az egész köré építeni.

Mindennek persze kicsinek kell lenni, hiszen az apró egér a fején viseli. Aki ügyes az egy probe-ot 4-6 állat egymás utáni mérésére is fel tudott használni, de minden mérés után hasonló precíz és idegőrlő szereléssel kellett a szondát leszerelni az állat fejéről (előtte leszedni a Farady kalitkát, a drive-ot).



3D nyomtatóval nyomtatott moduláris microelectrode drive felhelyezésének lépései a szintén 3D nyomtatott pozícionáló adapter segítségével egér koponyájára.

A 3D nyomtatók megjelenése sokat segített. Manapság moduláris rendszerben nyomtatják műanyagból, illetve még jobb megoldásként fémből a szondát (probe) ot tartó pozícionálót (drive), az ezt tartó koronát és az azt fedő Faraday kalitkát. Külön nyomtatott adapter segítségével helyezhető be és távolítható el az érzékeny szonda. Így elérhető az, hogy ne kelljen minden alkalommal fogászati cementtel összeépíteni az elemeket és ki-be szerelés közben elkerülhető a kisebb vagyont érő szondák összetörése.

A sokcsatornás elvezetések méréstechnikai részét ezzel le is zárjuk. A következő #agytechnikák bejegyzésben a felvett jelek elemzésének trükkjeiről lesz szó.

Szerző: **Gulyás Attila**

(A cikk megírásához nyújtott segítségéért köszönet illeti Varga Viktor kollegámat)

Könyvlista, amiről majd írni szeretnék

Kaptam egy kérdést, hogy melyek a meghatározó - kedvenc könyveim az agyműködés megértésével kapcsolatban, mert hogy a #konyvajanlo rovat még igen csak vékonyka. Igaz. Mivel sok szálon fut a blog, erre a szálra még nem volt elegendő időm. Így hát arra gondoltam írok egy gyors listát, és aki nem győzi kivárni míg írok a könyvről az addig nekiláthat bogarászni. Ahol lehet magyar kiadásra hivatkozok, de sok meghatározó könyvnél sajnos nincs magyar fordítás (angolból), legfeljebb a szerzők tollából másik.

Hogyan is tagoljam, milyen sorrendben? Ugye egyrészt lehet a témakörök, szerveződési szintek mentén haladni, másrészt lehet az olvasmányosabb, érthetőbbtől a nehezebb, részletesebb szakmaibb haladni. Azt hiszem az elsőt választom és majd mögé írom mennyire nehéz-könnyed (A könnyű – E nehéz).

Az idegsejt szintű alapozáshoz (1), lévén, hogy ezzel foglalkoztam és szakembernek számítok, nem olvastam általános, szemléletformáló könyveke. Így nem is tudok ajánlani.
Maradnak tehát a hálózatok (2), az agyi hálózatok és szerveződés (3), illetve a tudatosság szerveződésének szintjei (4), amikhez még elmefilozófia is társul (5). Illetve néhány általános

alapozó, szemléletformáló könyvet is ajánlok (0). És hát vannak olyanok, amiket nem ajánlok elolvasásra (6)

Mindenkit kérek arra, hogy a Megjegyzésbe írja be a kedvenceit és majd beleszerkesztjük a listába!

0: szemléletformáló könyvek, nem szükségszerűen agy és tudat tematikában

B Richard Dawkins (bár vele sok mindenben nem értettem egyet, de ugye a tudomány ettől fejlődik): "*Az ős meséje*", "*A vak órásmester*" és "*Az önző gén*" című könyvei az agyműködés és tudat szerkezet megértéséhez elengedhetetlen evolúciós, szelekciós nézőpontot mutatják be. Mindhárom könyv olvasmányos, de én a fenti sorrendben (időben visszafelé) ajánlom olvasásra.

C Daniel Dennett : "*Freedom evolves*". Dennett elmefilozófus, a mai megismerés kutatás meghatározó alakja. Ez a könyve a determinizmus és a szabad akarat összebékítésére ad egy utat. Közben bemutatja azt, hogy az élő szervezetek milyen ravasz módokon játsszák ki a külvilágot. Alap olvasmány a szerveződési szintek és az emergencia fogalmának megértéséhez is, **imádtam!** Az olvasmányos és a mondatonként követni kell határmezsgyéjén.

C Douglas Hofstadter : "*Gödel, Escher, Bach*" és "*Metamagical themas*" Komoly, vastag könyvek melyek a komplexitásról, rekurzióról és az elméről szólnak. Tekinthetjük őt az utolsó Reneszánsz tudósnak.

B Mérő László : *Mindenki másképp egyforma.* És persze sok másik könyve is, olvasmányos tanulságos elgondolkoztató a gondolkodás eltérő módjairól.

B Raymond Kurzweil: Hogyan alkossunk elmét? - Az emberi gondolkodás titkainak nyomában . A szerző a gondolkodás és kreativitás fenegyereke. Amihez nyúlt ezidáig abból csak igényes, jó dolgok sültek ki. Régen olvastam tőle, már nem emlékszem pontosan mit is, de érdemes ismerni gondolatait.

1: Idegsejt működés könyvek. Ugye ezeket én nemigen olvastam, de ha ajánl valaki a kommentben szívesen beírom.

C Szentágothai János: *Funkcionális anatómia*, ennek 3. kötete szól az idegrendszerről. A világhíres magyar anatómus, agykutatóról igazából senki nem tudja miért NEM kapott Nobel díjat. Alapvető agyi rendszereket írt le és nagyon komolyan hozzájárult az agy működésének megértéséhez. A mai agykutatásban meghatározó szerepet betöltő magyar agykutatók szellemi apja, nagyapja. Könyve az idegrendszer anatómiáját tárgyalja érthetően, élvezhetően az általa oly fontosnak tartott funkcionális megközelítésben. Fontos alapozás az idegsejtek és az agy szerkezetének megértéséhez.

2: hálózatok viselt dolgai

E Rumelhart és McClelland: *Parallel distributed processing* című könyve a konnekcionista megközelítés bibliája. Technikai, csak értőknek. Sajnos Magyar kiadása nincs, amikor ezt keresgéltem találtam meg Andy Clark: A megismerés építőkövei című könyvét. Én magma nem olvastam, de Pléh Csaba fordítása szavatolni látszik tartalmát.

E Paul Smolensky: *On the proper treatment of connectionism*. Neurobiológus életem meghatározó élménye volt. A benne feltett kérdéseken sokat gondolkodtam és végül Dehaene könyve válaszolta meg számomra őket. Ez is egy keményebb olvasmány, de

gondolatébresztő. Ha valakinek nem sikerül megtalálnia tudok segíteni.

3: agyi hálózatok, szerveződés és működés szintje

Hát itt sem vagyok túl jó, mert ebben a témában a hardcore tudományt olvastam leginkább.

B/C De bátran ajánlhatom Buzsáki György agykutató könyveit az agykéreg működéséről (*Rhythms of the Brain., The Brain From Inside Out*). Sajnos magyarul nem jelent meg könyve mostanában.

4: az agyi modulok és a tudat szerkezete

Kezdjük az olvasmányosabbak felől:

A Vilayanur Subramanian Ramachandran : *Phantoms in the brain*
és
A Oliver Sacks: A férfi, aki kalapnak nézte a feleségét. . Mindketten elménk működésének furcsaságit vizsgálva próbálják megérteni tudatosságunk elemeit. Ramachandran egy lenyűgöző, ravasz, vidám ember, hihetetlen jó szemlélettel.

A Jill Bolte Taylor: My stroke of insight / Mennybe döngölve. Egy olvasmányos könyv, melyet egy amerikai neuroanatómus hölgy írt arról az élményéről milyen átélni egy agyvérzést. Fontosnak tartotta megírni tapasztalatait a gyógyulásról és hogy mit tudtunk meg az agyműködés bal-jobb féltekei szétválásáról. Nagyon jó könyv kezdőnek, haladónak egyaránt.

A Susannah Cahalan: *Brain on Fire: My Month of Madness.* / Lángoló agy - Egy hónapig őrült voltam, ebből a könyvből film is készült. Ez magában nem annyira megragadó, de az előző után olvasva érdekes adalékot ad a bal-jobb agytekei funkciókhoz.

B Susan Blackmore : *Consciousness – A very short introduction*
és
B/C Sam Harris: Free will
Mindkét könyv tömör, rövid és lényegretörő. Mindkét szerző elmekutató (mellesleg mindketten évtizedek óta meditálnak is). Olvasmányos, de azért szigorú nyelvezettel szaladnak végig a tudatosság kialakulásán és az elme viselt dolgain.

B/C Neumann János: The computer and the brain / A számítógép és az agy. A szerzőt nem kell bemutatni. Tanulmánya sok lenyűgöző gondolatot tartalmaz, bár azóta kiderült sok minden máshogy működik, mint ahogy gondolta. Inkább történelmi jelentőségű és egy zseni gondolatainak gyűjteménye, mint konkrét segítség a tudatosság megértéséhez.

C Andrew Newberg, Eugene D'Aquili, Vince Rause: Why god won't go away. Modern agyi képalkotó vizsgálatok eredményei alapján a szerzők azt keresik miért van agyunkba bedrótozva a transzcendentalitás és Isten iránti igény. Közben rengeteget tanulunk a bal-jobb féltekei funkciómegosztásról és emberi tudatunk elemeiről. Néhol technikai, de inkább olvasmányos.

C Robert Wright: *Why Buddhism is true.* A szerző nem buddhista, ez nem is egy propagandakönyv. Azt járja körül, hogy az evolúciós hajtóerők hatására kialakult tudatunk a legújabb eredmények alapján valóban nem a pontos, igaz világot mutatja nekünk, hanem úgy színezi, hogy hatékonyabban működjünk benne. Mint ahogy Buddha mondta egy káprázatot látunk. Sokat lehet tanulni itt is az emberi tudat folyamatairól.

C/D Anil Seth: Being you: *A new science of consciousness.* Egy olvasmányos, kicsit technikai

könyv a tudat kialakulásának modern szemléletéről. Viszonylag sok ilyen jelent meg mostanában, nem állítom ez az egyetlen és legjobb, de ezt olvastam és meg voltam vele elégedve.

D Stanislas Dehaene: *Consciousness and the brain.* **Az elmúlt 5 év számomra legmeghatározóbb olvasmánya volt.** Ebből értettem meg, hogy az agykérgi modulok hogyan szerveződnek egy tutdatosságot megalapozó meta-hálózattá. Ez vezetett oda, hogy a SzürkeÁllomány blogban megpróbáljam elmagyarázni az idegsejtek hogyan alkotnak gondolkodó agyat. Sajnos magyarul nincs meg. Sok helyen technikai, de nem reménytelen és majdhogynem kötelező olvasmánynak mondanám.

D Andrew Tanenbaum, Albert Woodhull: *Operating Systems Design and Implementation* Operációs rendszerek - tervezés és implementáció. Ez kizárólag számítástechnika, semmi agy és tudat, közepesen kemény nyelvezetben, viszont a Dehaene könyv után számomra teljesen világossá vált, hogy a modern multitasking, esemény vezérelt operációs rendszerek vezérlése mennyire hasonló ahhoz ahogy a prefrontális kéreg vezérli az agy működését és kialakítja a tudatosságot.

E *The Neurology of Consciousness.* Ez egy kőkemény szakmai könyv. Végigmegy a tudatossághoz szükséges agyi struktúrákon, a tudatosság szintjein egészséges (alvás, meditáció) és beteg (kóma, bénulás, skizofrénia, stb..) állapotokban. És még sok máson.

Aztán van itt néhány szerző, akiről tudom, hogy jól és jókat ír, de nem olvastam tőlük, vagy rég és már nem is tudom miben voltak jók.

C/D Egyikük Antonio R. Damasio. Magyarul Descartes tévedése című könyve jelent meg. Olvassátok el és jelezzetek vissza!

5: elmefilozófia, pszichológia

B/C Hofstadter és Dennett: *The Mind's I.* Érdekes szerkezetű gyűjteményes kötet. Minden fejezet irodalmi és tudományfilozófiai idézetekkel indul (Lem, Borges, Searle, Nagel) melyek mindegyike a tudattal kapcsolatos. Az idézetek után megtárgyalják mit lehet belőle tanulni az elméről a gondolkodásról a komplexitásról, milyen kérdések vetődnek fel, hova lehet eljutni. A könnyű élvezetes olvasmányok és a komoly gondolatkísérletek keveréke.

C Daniel Dennett: *Consciousness explained.* Az elmefilozófus Dennett saját értelmezése arról hogyan alakul ki az elme és mi is az. Azért oda kell figyelmi, hogy ne vesszük el a fonalat.

C Steven Pinker könyvei
How the mind works (Hogyan működik az elme?)
The blank slate
The language instinct
The stuff of though
Kognitív pszichológus, a téma fenegyereke. Gondolatai sokat tesznek hozzá ahhoz, hogy miért is nem racionális elménk, mi alakítja viselkedésünket. Ezek sem a fürőkádba valók, de megéri.

C Douglas Hofstadter: *I am a strange loop.* Az önreferenciáról, mint a tudat fontos eleméről elmélkedik.

C És hát itt kell megemlíteni a számtalan, Pléh Csaba által írt, szerkesztett vagy fordított könyvet. Pléh Csaba a megismeréstudomány hazai motorja, csodálatos tanító, iskolateremtő. A modern felfogású pszichológia és pszichológiatörténet kincsestárát nyitja meg. Igaz, alapos odafigyelést kívánó nyelvezetben.

6: elszabadult fizikusok gondolatai, NEEEEE!:

B Roger Penrose: "*A császár új elméje*". Penrose egy megbecsült, Nobel díjjal jutalmazott fizikus és a könyv a világegyetem fejlődésével kapcsolatban fontos gondolatokat tartalmaz. Emiatt elolvasható (sőt ajánlom is). De....., sajnos az idősödő fizikusokat elragadja a hübrisz és sokan a tudatot akarják megmagyarázni. A kvantummechanika tudatba való becitálásától kinyílik a bicska a zsebemben. Nem kell hozzá. Ugye Occam borotvája: ha valamit egyszerűen meg tudsz magyarázni, ne magyarázd meg bonyolultan. Érvelése hibás. Ha jól emlékszem arra fut ki a gondolat, hogy Gödel okán a világban nem algoritmizálható minden. Azaz nem lehet minden feladatot tökéletesen megoldani. Mivel az agy nem algoritmizálható feladatokat is meg tud oldani ezért determinizmusát Penrose a kvantummechanika statisztikusságával akrja feloldani. A hiba ott van, hogy az agynak, mivel az evolúciós során a túlélésért folytatott küzdelembem alakult ki, nem kell minden feladatot tökéletesen megoldania, hanem nagyjából jól, de gyorsan.

Tehát ne feledjétek: kommenteljétek be kedves olvasmányaitokat!

Szerző: **Gulyás Attila**

Megfejteni az idegsejtek suttogását: a sejtek elválasztása

Elnézést, hogy sokat kellett várni erre a bejegyzésre. Afféle vihar előtti csend volt, mert az elkövetkezőkben néhány elvont matematikai struktúrával kell majd megbirkózni az adatelemzés kapcsán. Időbe tellett, mire emészthetővé rágtam a mondandómat.

Eddig a jelek gyűjtéséről volt szó. Sok csatornáról sok jelet lehet gyűjteni. Egy kis számolással utána lehet járni mennyit is.

Ahhoz, hogy a gyors akciós potenciálokat (1.5-3 msec) finom felbontással tudjunk felvenni, legalább 6kHz-el, azaz másodpercenként 6000-szer kell kiolvasnunk az elektródánk feszültségét.

Ahhoz, hogy a jelszintet finoman tudjuk mérni 12, de inkább 14 biten kell tárolni azt. Praktikus okokból legyen ez 16 bit azaz 2 Byte. Tehát egy másodperc alatt egy elektródáról 6000x2 byte, azaz 12 kB adatunk keletkezik. No de jó esetben nekünk mondjuk 128 vagy 1024 elektródánk van, azaz másodpercenként 12x1024, azaz 12MB adatunk keletkezik. Ez egy óra alatt 3600x12MByte, azaz kb. 50GB. És egy szabadon mozgó állatnál a mérés órákig vagy akár napokig tarthat, azaz adhat akár 2-3 TB adatot is. Ki győzi ezt tárterülettel?



A google adattároló központjának részlete.

És ez még csak a kisebb probléma, mert ahhoz, hogy ezeket az adatokat elemezni tudjuk ezt az adatmennyiséget be kell olvasni és (legalább részben) a számítógép memóriájában kell tárolni. Nyilván ahhoz, hogy az adatelemzés lehetséges legyen mindenféle ravasz dolgokat kell leprogramozni. Erről lesz most szó.

Az adatfeldolgozás két lépcsőből áll. Az első az, hogy a sok elvezetésben **megtaláljuk melyik sejt mikor szólal meg**. A második lépés az, hogy **az azonosított sejtek milyen csoportokban szólalnak meg** és ez hogyan függ össze az állat viselkedésével.

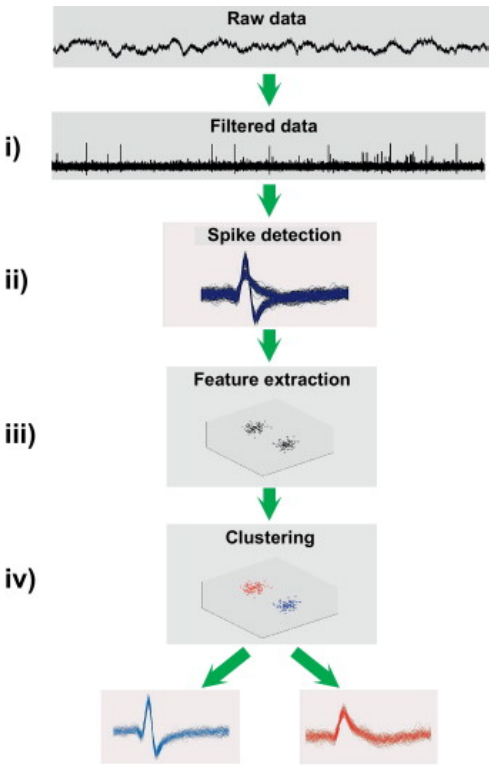


Magokat válogató gyerek kezének fotója.

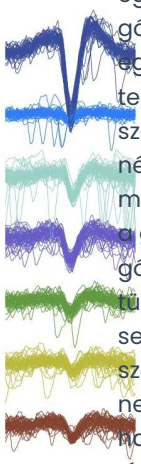
Az első lépést a kutatók **spike sorting**-nak, azaz tüske válogatásnak hívják (tüske a kutatói szlengben az akciós potenciálok gyors kiugró jele az EEGben). Hívják még clusteringnek is, azaz csoportosításnak is a folyamatot. Sok szempontból hasonlít Hamupipőke munkájához, azaz, hogy a lencsét ki kell szedni a hamuból. Az extra gonoszság, amit a mostoha természet adott, az az, hogy nem egyfajta lencsét kell kiszedni, hanem sokat, és még azokat is különválogatni. Inkább hasonlít arra amikor az ember nem zárja be rendesen a szerszámosládáját és úgy kapja fel. Az eredmény: az összes különböző méretű fa és fémcsavar, anya, szög, tipli összeborul és válogathat az ember fél órát.

A válogatás azzal kezdődik, hogy a rengeteg csatornán **megkeresik** azokat az időpillanatokat, amikor valamelyiken (vagy többön) egy gyors **akciós potenciál látszik.** Ezeket az időpontokat és a megjelenő **jelalakokat megjegyzik,** a jeleket nem tartalmazó szakaszokat eldobják. A továbbiakban már csak ezzel, a jelentősen kisebb és hasznosabb adathalmazzal foglalkoznak. Ez mondjuk annak felel meg, amikor Hamupipőke kiszitálja a hamut. Ez egy számításigényes lépés, de nem túl bonyolult. Nagyjából automatikusan zajlik.
Ezután kezdődnek a ravasz dolgok. Ugye az elektródáink elrendezése olyan volt, hogy lehetőleg egy sejtről több felvétel készüljön. A következő lépésben megkeresik azokat az időpillanatokat, amikor több elektródán (csatornán) is egyszerre látszik tüske. Amelyik tüske csak egy csatornán jelenik meg azt eldobják, mivel nehéz lenne kitalálni több hasonló ilyen jel csak egy sejttől jön, vagy több eltérő helyen levő sejt ad hasonló jelet (további adatcsökkenés). **Az egy pillanatban több csatornán is megjelenő tüske alakokat összeolvasztják, ez lesz egy esemény.**

Ugye itt még nem tudjuk ez most egy vagy több sejt-e, de elkészítünk egy „képet". Kicsit olyan, mintha több fotósunk lenne mondjuk



A tüskeválogatás lépései (egyetlen csatornán). Legfelől látható a zajos széles frekvencia tartalmú jel. A második sor mutatja, hogy a nagyfrekvenciás komponensek átengedésével megjelennek a sejtek gyors akciós potenciáljai. A harmadik sor egyetlen időpontban több csatornán detektált tüskék

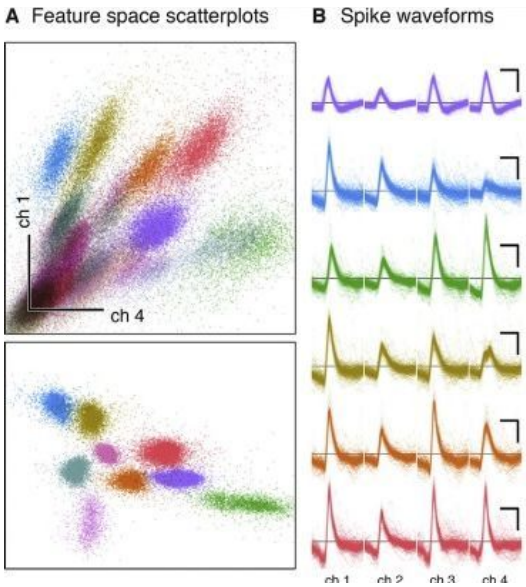


Egy izolált unit 7 csatornáról elvezetett jelei. Több tucat egymés után mért akiós potenciál van egymásra rajzolva.

egy hokimeccsen és minden gólról az összes fényképet egy fotóalbum külön oldalára tennénk. Aztán az eltérő szögből készült fotók nézegetésével próbálnánk meg kitalálni ki, honnan lőtte a gólt és ki, honnan adta a gólpasszt. Ugyanígy a tüskékről készült albumban sem tudjuk még melyik sejttől származnak a jelek. Sajnos itt nem 4-5 gólról van szó, hanem **események tízezreiről,** azaz kézzel válogatni esélytelen. Szerencsére léteznek olyan, viszonylag egyszerű, de sok számítást igénylő matematikai eljárások, amivel ezt a válogatást meg lehet csinálni. Ezek úgy működnek, hogy minden egyes **tüskét, a jelalak tulajdonságainak függvényében elhelyeznek egy sokdimenziós térben** (az egyes időpillanatban mért amplitúdókat felmérik egy-egy dimenzióra), majd megnézik, hogy a sok tüske által alkotott **sokdimenziós pontfelhő felbontható-e elkülönülő részekre.** Jelentkezzen az, aki háromnál több dimenzióban el tud képzelni ilyet 😊!

Márpedig a dimenziók száma nagy. Egy tüske, ami mondjuk 4 msecig tart, 6kHz-el vettek fel és 4 csatornán látszik, 6x4x4 adatponttal írható le, azaz 96 dimenzióban kell elhelyezni. Léteznek azonban **dimenzió csökkentő matematikai eljárások,** amelyek megkeresik melyek azok a dimenziók, amik mentén a tüskék elválnak, azokat megtartják, a többit eldobják (pontosabban beolvasztják). Akik tudják mi az a PCA, azoknak megsúgom, hogy azt használják. Ezek után már jelentősen kisebb dimenziókban kell elhelyezni a pontokat, szaknyelven kevesebb dimenzióba kell beágyazni az adatokat.

Ezután jön a felhőnézegetés. Próbájuk

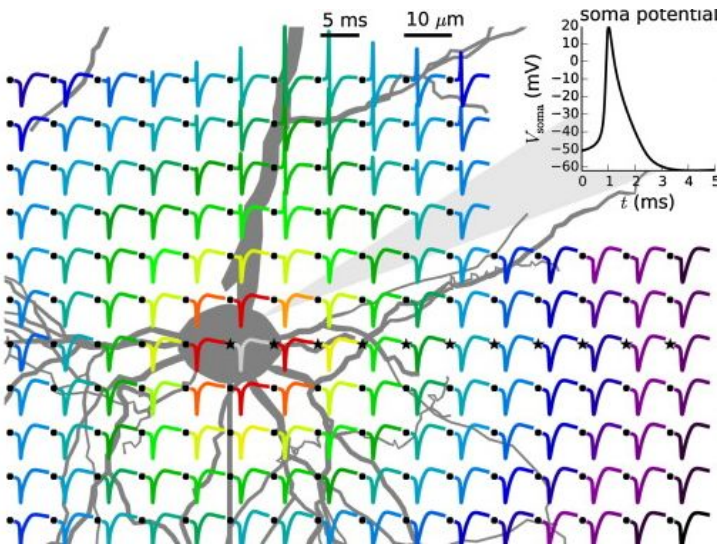


egymásra vetített képét mutatja. Ebből állítják össze az eseményt, melyet több dimenzióban helyeznek el(4. sor), majd a pontfelhőt egyedi sejtekre (unitokra) vágják (5. sor). A legalsó sorban két azonosított unit jelalkja látható.

meg együtt 3 dimenzióban! Képzeljük el 3 elektródánk van, melyről egyetlen adatot, az adott pillanatban megjelenő tüske nagyságát (amplitudóját) olvasunk ki. Ezek után minden egyes tüskét egy ponttal fogunk jelölni egy 3 dimenziós térhálón. Az első csatornán mért amplitúdót az X, a másodikat az Y, a harmadikat a Z tengelyre mérjük fel. Így kapun egy 3D koordinátát, oda teszünk egy pöttyöt. Sok tüske pontfelhőt ad. Egy sejt jelei a 3 csatornán minden esetben ugyanakkora méret arányúnak várhatók, azaz a tér egyik részében lesznek, egy másik sejt jelei a tér egy másik részében. A számítógép ugyanezt meg tudja csinálni a 96 dimenzióból lecsökkentett, mondjuk 10-20 dimenzióban is.

A felhőt a számítógép a szerinte legjobban elkülönülő ponthalmazokra bontja. Egy-egy ponthalmaz feltételezése szerint egy-egy sejt tüskéiből áll.

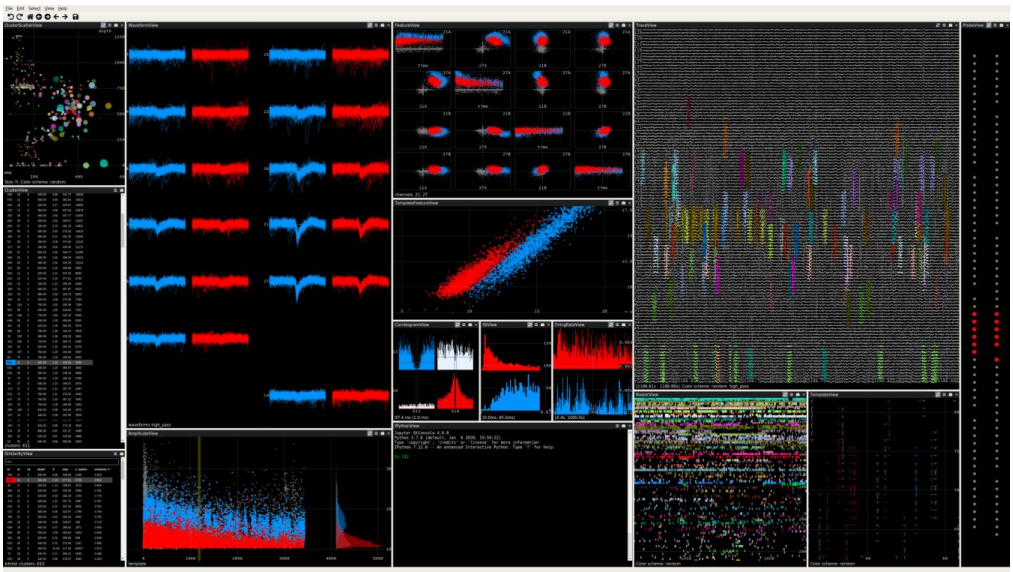
A jobboldalon 6 különböző színnel ábrázolt elválasztott sejt akciós potenciáljai láthatók 4 csatornáról (oszlopok). Bal oldalon felül az az ábrázolás látható amikor az első és negyedik csatornán mért jelnagyság alapján helyezék el a pontokat. Az alsó részen a számítógép által legjobbnak talált dimenziók felőli nézet látható. Az egyes sejtekhez tartozó pontfelhőket (9 sejt, 9 felhő) egyedi színekkel azonosítja az ábra (csak 6 sejt esetében láthatóa az akciós potenciálok).



Egy elektróda ráccsal mért akciós potenciál alakok egy idegsejt körül. Jól látszik hogy az egyes elektródák más alakúnak látják ugyanazt az akciós potenciált. A sejt testét és denritjeit szürke kör és vonalak jelzik.

De ezt sajnos még nem lehet elhinni, ugyanis biológiáról van szó, ahol egy sejt akciós potenciáljának alakja, a hálózat állapotának és az elektróda apró mozgásainak függvényében kicsit változik, aminek következtében a felhőbe kicsit elmosódva kerül bele. **Az adatot tisztítani kell.** Két hiba történhet. Egy sejt jeleit a számítógép két vagy több felhőrészbe helyezte (mert a jelalakjai időben változtak), ezeket **össze kell olvasztani.** Illetve az is lehet, hogy egy kupac pontot nem választott ketté és ezt nekünk kell **kettévágni**. Ebben az segít, hogy minden egyes tüskéről tudjuk mikor mértük. Ha felrajzoljuk az egyes

feltételezett csoportokba tartozó sejtek tüzelésének egymáshoz képesti időpontját (kereszt-korrelációt, corss-correlation számolunk), illetve megnézzük egy csoporton belüli hogyan tüzelnek a sejtek (önkorreláció, autocorrelation) eldönthetjük, hogy vágni vagy összevonni kell csoportjainkat. Ehhez a válogatáshoz sok segítséget nyújt a számítógép, mivel könnyen emészthető módon ábrázolja a lehetőségeket, de még így is fáradtságos nagy koncentrációt igénylő feladat, amit sajnos az AI még nem váltott le.



Egy clusterező-tüskeválogató program képernyőjének elrendezése. A második oszlop felő ablaka mutatja két sejt szétválogatott tüskéit 11 csatornán. Mellette jobbra a sokdimenziós pontfelhő különböző dimenziók felől nézett nézetei. Alatta egy kiválastott nézet, az alatt pedig a sejtek tüzelésének grafikonjai. Jobboldalt az eredeti sokcsatornás elvezetés különböző nagyítású szakaszai. Ember legyen a fenekén (mert hogy sokat kell ülni), aki eligazodik!

Sokan Zen meditáció szerű relaxált állapotban csinálják ezt valamikor éjszaka amikor senki nem zavar. Volt, aki már arra is gondolt, hogy ír egy mobiltelefon app-ot és spike clusterező versenyt hirdet (citizen science).

Persze itt is látványos fejlődés figyelhető meg, mivel egy igen együttműködő közösség dolgozik a feladaton. Mindenki forráskóddal és ingyen elérhetővé teszi mások számára az elemző programjait. Ennek megfelelően hatalmas ugrások következnek be amikor egy újabb eljárás megjelenik. Egyik ilyen a template matching, azaz minta illesztés eljárásának kifejlesztése volt. Itt egy algoritmussal létrehoznak



tüskealakokat és a mért tüskéket hasonlóság alapján próbálják meg hozzárendelni ezekhez. Ez a megoldás **jól párhuzamosítható,** azaz a modern videokártyákban jelenlevő **több száz GPUra egyszerre lehet az adat részeit kiküldeni és begyűjteni a megoldást.** A GPUkat tartalmazó grafikus kártyákat most már tehát nem csak FPS játékokra és bitcoin bányászatra lehet használni, hanem az agy működésének kikémlelésére. Ennek eredményeként a korábban 1 napig tartó előfeldolgozást mostanra 20 percre sikerült leszorítani. Persze utána jön még az elkerülhetetlen kézi simítgatás.

Grafikus processzorok százait tartalmazó, párhuzamos adatfeldolgozásra alkalmas videokártya képe.

A megtisztított adatok elemzéséről legközelebb.

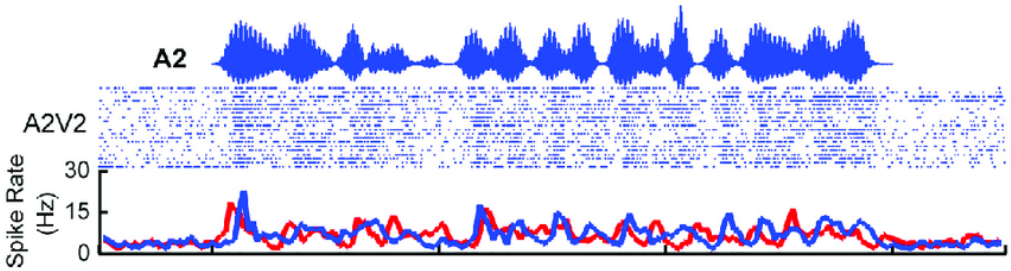
Szerző: **Gulyás Attila**

Köszönet Varga Viktornak a segítségért

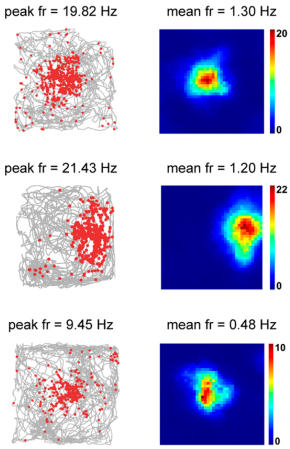
Megfejteni az idegsejtek suttogását: az idegsejt aktivitás mintázatok azonosítása

Ha a sejtek szétválogatásával megvagyunk következik a második elemzési fázis. Igazából az egész dolog lényege. Megpróbáljuk sejtjeink tüzeléséből és tüzeléseik összefüggéséből kibogarászni mit és hogyan kódolnak.
Itt két megközelítés alapján dolgoznak a kutatók: az egyes sejtek működésének oldaláról (single neuron approach) és a sejtcsoportok működésének oldaláról (population approach).

A **single neuron** megközelítésben azt vizsgáljuk, a **sejt hogyan** (egyet, sokat, kisüléssorozatokban, szabálytalanul, szabályosan) **és mikor** (a feladat elején, végén, a tér valamelyik pontján) aktív, illetve más egyedi sejtekhez képest mikor tüzel (ha egy sejt tüzel később ő is tüzel vagy pont elhallgat). Ez a megközelítés viszonylag egyszerű számításokat igényel, igaz nagy számban.



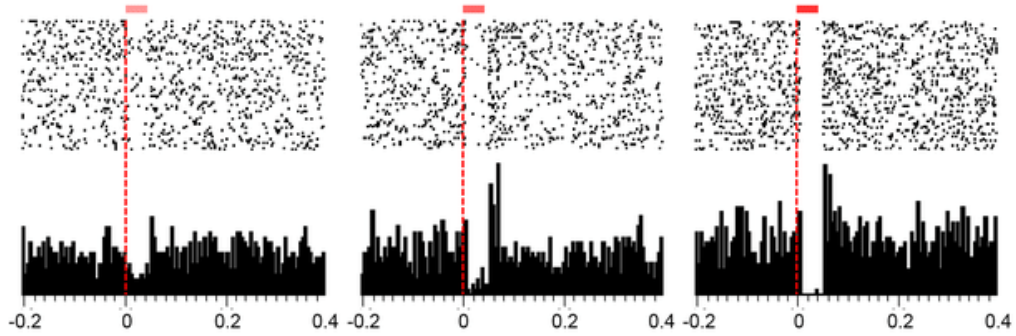
A hallókéregből elvezetett populációs válasz. A felső sor az állatnak adott hangigert mutatja be. Alatta néhány tucat idegsejt tüzelési mintázatának rasztere látszik. Az alsó sor két tüzelési frekvenciájának időbeli változását mutatja.



Három hippokampális sejt hely mezője: A bal oldalon egy négyzet alakú dobozban szürke vonal mutatja merre mozgott a kísérleti állat. Piros pontok jelzik azokat a helyeket ahol az egyes sejtek megszólaltak. A jobb oldalon az előzőből számolt területegységre eső tüskeszám alapján kiszínezett térkép mutatja, hogy az egyes területeken mennyire aktív az adott sejt. A piros területeken legmagasabb az aktivitás, ez jelöli ki az adott sejtek helymezejét, mely a doboz különböző területeire esik.

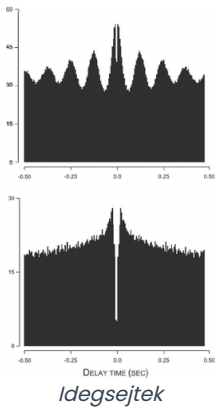
Alapvető elemzésként fel lehet rajzolni mikor milyen frekvenciával tüzel a sejt. Itt a függőleges tengelyen a sejt tüzelését a vízszintes tengelyen pedig az időt, a kísérlet fázisát, az állat térbeli helyzetét vagy egyéb dolgokat szoktak ábrázolni. Azt is lehet, hogy a kísérleti terület 2D térképére egy pontot teszünk az állat helyzetéhez, amikor annak egy sejtje tüzelt. Ha az összes tüskét felrajzoltuk, láthatjuk, hogy például egy sejt a terep egyik sarkában szeret bekapcsolódni egy másik a másikban, azaz **a sejteknek van „hely mezeje”** (space field). Ezek a megközelítések tehát a sejtek szelektivitását (receptive field) képesek felderíteni.

Amikor azt vizsgálják egy idegsejt hogyan reagál egy ingerre, a legalapvetőbb dolog amit felrajzolnak az a PSTH: **peri stimulus time histogram, magyarul az inger körüli eloszlás grafikon**. Ez úgy készül, hogy feljegyzik a sokszor ismételt ingerhez képest (ez a 0 időpont) a sejt mikor aktív. Ebből látszik az, hogy sejtünk mozgatja-e füle botját az ingerre vagy nem. Ha nem reagál akkor a PSTH egy kb. egyenes vonal, hiszen az ingert megelőzően és azt követően ugyanolyan valószínűséggel tüzelhet a sejt. Ha reagál, akkor kisebb nagyobb púpot, vagy gödröt látunk a PSTH-ban a nulla pont után. A púp azt jelzi sejtünk fokozta működését, a gödör azt, hogy csökkentette, de ugye mindkettő egy reakció. A púp-gödör csúcsa pedig megmondja a kölcsönhatás kialakulásához szükséges időt.



Egy idegsjet PSTH-ja három egyre növekvő erősségű inger esetében. A felső sor a sejt több tucat tüzelési sorozatát mutatja az ismétlések során. A növekvő intenzitású ingert egyre erősebb piros szakasz jelzi. Az inger először gátolta a sejt aktivitását, majd kiapcsolásakor a sejt aktivitása rövid időre megnő. Alul az ismételt válaszok átlagolásából készített grafikon mutatja a sejt válaszát, mely egyre erősebb lesz az inger függényében (ki majd bekapcsolódik).

Azt, hogy adott pillanatokban (vagy az egész kísérlet során) mi jellemző sejtünk tüzelésének szabályosságára azt az **auto-correlation, azaz a saját tüzelésével, mutatott összefüggés** kiszámolásával lehet vizsgálni. Kicsit hasonló a PSTH előállításához. Itt az történik, hogy megnézzük, hogy minden egyes tüske előtt és után mikor következik egy következő és egy táblázatba húzunk egy strigulát a megfelelő időponthoz. A végén a táblázatot felrajzoljuk. Ebből megtudhatjuk, hogy a sejtünk szabályosan (ismétlődően) vagy szabálytalanul tüzel-e. Változik-e a tüzelése a feladat fázisaiban.
A **kereszt-összefüggés**t (cross-correlation) is hasonlóan számoljuk, itt azt nézzük meg hogy a sejtünk tüzelését az egyes lehetséges sejtek tüzelése mennyivel előzi meg vagy követi. Ezekből az ábrákból **azt tudhatjuk meg van-e összefüggés két sejt tüzelése között**. Ha a sejtünk tüzelése után egy másik sejt nagyobb gyakorisággal tüzel akkor valószínűleg egy serkentő kapcsolatot alkotnak. Ha sejtünk tüzelése hatására egy másik sejt elhallgat akkor sejtünk közvetlenül vagy közvetve gátolhatja a másikat.
Ha N darab sejtet sikerült elvezetnünk, akkor N*(N-1) keresztkorrelációt és N autokorrelációt számolhatunk (kiszámoljuk az összes sejtpár közötti korrelációt és a sejtek saját tüzelésével kapcsoaltos korrelációt). Ezt persze megtehetjük az egész elvezetésre, vagy csak kiválasztott időtartományokban. Ezen táblázatok alapján lehet egy feltételezett hálózatot rajzolni arról, hogy az N sejt hogyan hat kölcsön.



Idegsejtek tüzelésének autokorrelogramjai. A felső azt mutatja, hogy a sejt egyes akciós potenciáljai környezetében szabályos távolságonként nagyobb valószínűséggel alakul ki egy másik, azaz a sejt szabályos frekvenciával tüzel. Az alsó eloszlás azt mutatja, hogy a tüskék közötti távolság tetszőleges lehet, azaz a sejt szabálytalamul tüzel. Mindkét görbe közepén egy mélyedés található a nulla pont közelében, ez azt mutatja, hogy egy akciós potenciál után a sejtek egy

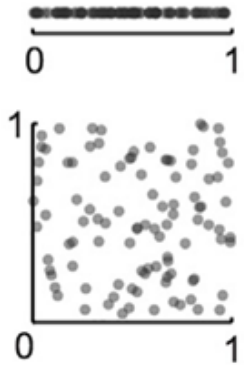
Egy ilyen táblázat alapján **fel is lehet rajzolni az elvezetett sejtek egymásal alkotott kapcsolatainak feltételezett hálózatát**.
Mivel ezek a módszerek viszonylag egyszerűek évtizedek óta használják őket és az igazat megvallva egyre kevesebb újat lehet belőlük megtudni az agy működéséről.

Ugye azt gondoljuk (leginkább Donald Hebb nyomán), hogy **az agyban a kódolást és a feldolgozást a sejtek nagy csoportjainak (populációinak) aktivitásmintázata és annak változása hordozza**. Mint ahogy egy digitális kamerában a fényképet a pixelek értékei hordozzák. Úgy az idegsejtek csoportjai is aktivitásuk mintázatában kódolják az agyban a külvilágból érkező és a belső információt. Azáltal, hogy egyrészt a technológiai fejlődés miatt lehetővé vált egy sejt helyett most már akár több ezer sejt aktivitását is mérni,

másrészt az összetett adatfeldolgozáshoz egyre fejlettebb matematikai módszerek és az ezeket futtatni képes gyors számítógépek jelentek meg, az egyedi sejt megközelítést leváltja (végre valahára, sóhajtok fel) a **populációs megközelítés**.

időre refraktor állapotba kerülnek, azaz egy ideig nem képesek akciós potenciált kibocsájtani.

Itt azt keressük, hogy nagyon sok sejt ki és bekapcsolódása mit jelenthet, milyen szabályszerűségek vannak benne, hogyan függ össze a sejtek működése a feladattal, magatartási állapottal.

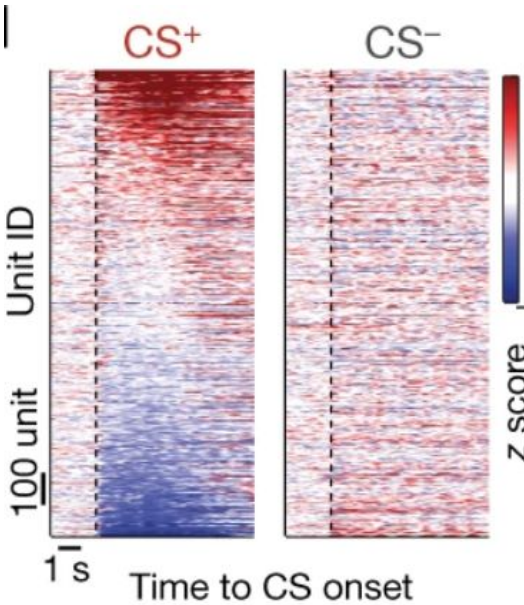


100 adatpont egy (felül) és két (alul) tulajdonsága alapján 1D és 2Dben elrendezve.

És akkor itt megint jönnek a **sokdimenziós felhők,** amiket el kell képzelnünk. De miért kellenek a felhők? Azért, mert **agyunk jó geometriában.** Ezekkel a módszerekkel pedig geometrizálunk, **térben helyezzük el az idegsejt tüzelés mintázatokat leíró problémát.**
Ez egy ék egyszerű példával szemléltethető. Ha van 100 adatpontunk, akkor, ha a számegyenesen helyezzük el őket értékeik alapján jó nagy torlódás van, nem sok lehetőségünk van valami struktúra, összefüggés megragadására. Ha viszont nem 1D hanem 2D ábrázoljuk a pontokat, egyik tengelyre A tulajdonságuk, másikra B tulajdonságuk alapján elhelyezve akkor **az egyenesre betömörödött pontok széthúzódnak** és a szellős struktúrában már könnyebb formákat keresni. Ha több ezer pontunk van és mindegyiknek sok mért tulajdonsága akkor, ha sok dimenzióba „rajzoljuk" a pontokat akkor jobbak a lehetőségeink az elemzésre. És ugyan mi csak 3D látunk, a monitorunk meg csak 2D tud dolgokat mutatni, egy **sokdimenziós térben a számítógép ki tudja választani azokat a dimenziókat, amik felől nézve látszanak legjobban, amiket keresünk** és mondjuk ebből hármat vagy kettőt választva 3D vagy 2D meg tudja mutatni a szerkezetet. Hogy lehet egy 5D objektumot 3D (vagy 2D) megmutatni? Lásd a fenti ábra. A négyzetben felrajzolt pontokat, ha levetítjük az egyik tengelyre akkor eggyel kisebb dimenzióban is tudjuk a pontokat ábrázolni (igaz vesztünk felbontást). Azaz egy 20Ds objektumról készíthetünk kevesebb dimenziós vetületet, a hármat és kettőt már látjuk (https://youtu.be/YGmQe85cBeI). A sokdimenziós vizsgálódásokban az a szép, hogy **2 és 3D számolások - két pont távolsága, 3 pont szöge vagy egy pontfelhő átmérője, sűrűsége – egyszerű matematikával több dimenzióra is általánosíthatók** (például pythagoraszi távolság).

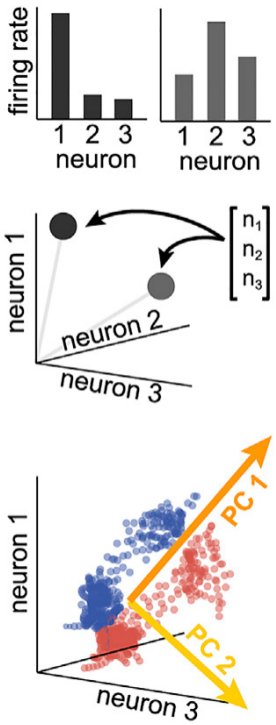
Mondhatunk olyat például, hogy a sokdimenziós térben agyunk egyik állapota távolabb van a nyugalmitól, mint egy másik állapotban. Vagy a sejtek aktivitásfelhője kiterjed, beszűkül, megnyúlik, kettéválik.
Sok múlik persze, hogy több dimenzióba hogyan helyezzük el (ágyazzuk be, angolul embedding) az adataink pontjait. Az adattól és a kérdéstől is függ melyik a lejobb beágyazás.

Az egyik beágyazási mód az **állapottér (state space)**. Itt annyi dimenziós teret veszünk ahány idegsejtünk van és egy adott pillanathoz tartozó pontot úgy helyezünk el, hogy minden idegsejthez tartozó tengelyre felmérjük annak a sejtnek a tüzelési erősségét. Ha az egymás utáni időpillanatokat összekötjük akkor kapunk egy sokdimenziós görbe vonalat, aminek mentén a rendszer mozog (**trajektória,** trajectory). Vizsgálni lehet, hogy ismételt feladatban vagy eltérő feladatokban ezek az útvonalak mennyire egyeznek vagy térnek el és ha eltérnek hogyan.



Ábramagyarázat a szövegben.

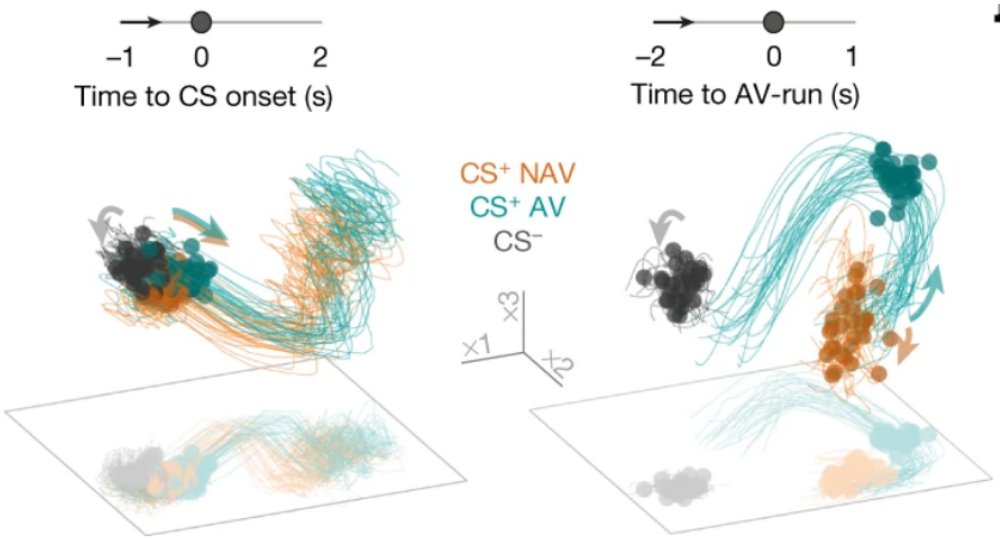
Az egyedi és populációs megközelítés közötti különbséget mutatja be a két ábra. A kísérletben egy megfelelő magasságú figyelmeztető hang elhangzása után az állatnak (egér) át kellett ugrania egy hirtelen felbukkanó akadályt. A bal oldali ábrán azt látni, hogy a prefrontális kéregből (mely a döntésben és terveztésben fontos agyterület) közel 2000 idegsejt hogyan válaszol akkor, ha a kísérle során a figyelmeztetést jelentő hang (bal oszlop) vagy egy másik magasságú hang hangzott el (jobb oszlop). A



Idegsejt aktivitás több dimenziós állapottérbe való beágyazása. Felül az látható hogy két időpontban (bal és jobb oszlopdiagram) a három mért idegsejt aktivitása milyen erős. Középen a két időpontot két pont jelzi egy 3D térben. A pontok pozícióját a három sejt aktivitisának az X, Y és Z tengelyre való felmérése adja. Alul egy hélózat lehetséges állapotai a 3D térben. Principális komponens (PCA) módszerrel meghatározható melyek azok az irányok (sárga nyilak) melyek mentén a legnagyobb különbség adódik a pontfelhők alakjában. Ezeknek alapján a ponthalmaz két hosszú hurkára (kék és piros) választható szét mely a hálózat két jelentősen eltérő állapotát jelzi. A ponthalmaz alakja határozza meg a sokaságot.

hangok a szaggatott vonallal jelzett pillanatban szólalt meg. Az emészthetőség kedvéért a sejteket úgy rendezték, hogy felül vannak akik a legerősebb pozitív választ mutatták, alul pedig akik leginkább elcsendesedtek. Annyi látszik, hogy a hang adása után megváltozik a sejtek tüzelése. A megfelelő hang esetében a sejtek nagy része mutat erős pozitív vagy negatív választ. Ugyanazok a sejtek a nem megfelelő hangra (jobb oszlop) kicsit megnövelik válaszukat, de az egyes sejtek nem válaszolnak jelentősen eltérő módon.

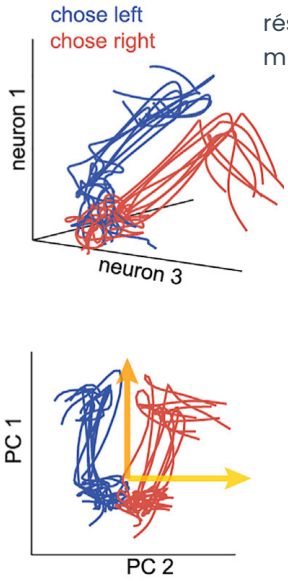
Jóval többet lehet látni az alanti populációs elemzésen. Itt a sejtek több dimenziós térbe beágyazott viselkedésének ismételt kísérletek során megfigyelt trajektóriái látszanak, a legtöbb információt hordozó 3 dimenzió felől. A felső részen a kísérletet mutató idővonalon a pont mutatja, hogy a kísérlet mely pillanata látszik az ábrán. A bal oldal a hang megszólalása előtti pillanatot, a jobb oldal pedig az állat válaszának folyamatát mutatja.



Ábramagyarázat a szövegben.

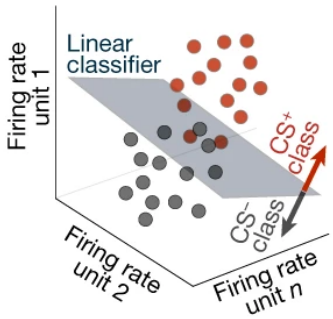
A bal oldalon látszik, hogy a hangjelzés elhangzás előtt mindhárom esetben az idegsejt populáció ugyanott helyezkedik el (a felrajzolt trajektória a bekövetkező válaszreakciót mutatja). A jobb oldal a válasz alatti állapotot mutatja. A fekete pontok és a hozzájuk tartozó kis térrészt elfoglaló trajektóriák azokat az eseteket mutatják, amikor nem a figyelmeztető hangsz szólalt meg. A zöld pontok a zöld trajektórián a figyelmezttő hang elhangzása utáni sejtpopulációs válaszokat mutatják abban az esetben amikor az állat a helyes elkerülő válaszokat adta . A narancs pontok a figyelmeztető válasz utáni helytelen (nem elkerülő) válaszok alatti populációs aktivitásokat mutatják. Mivel a feket és a narancs eset elkülönül a zöldtől, de mindkettő kis térrészben mozog (ellentétben a zölddel) azt lehet megállapítani, hogy az állat agya, ugyan észlelte az eltérést a két hang között, de azért nem értelmezte a figyelmeztető hangot válaszra felhívó ingerként. A helyes válaszok (zöld) esetében a populáció ugyanonnan indult ahonnan a narancsárga, de utána el is mozdult. Ilyen típusú kísérletekből kibogarászható egyes agyterületeken miféle feldolgozás történik.

Mivel **az idegsejtek működése gyakran összehangolt** (korrelált) ezért az állapottérben megjelenő felhők, **trajektóriák** nem tetszőleges alakúak és **csak rész dimenziókba terjednek ki.** Ugye például ha X tengelyen egy marhacsorda állatainak korát, az Y-on pedig a súlyukat ábrázoljuk, akkor nem az egész grafikonunk lesz tele pontokkal, hanem a bal alsó saroktól a jobb felsőig fut egy hosszúkás pontfelhő (mivel az öregebb marha nehezebb, általában). A felhő hossza a fő dimenzió, az arra merőleges dimenzióban jóval kisebb a kiterjedés. Az állapottérben a **pontfelhők/trajektóriák kiterjedését hívják sokaságnak** (manifold) és ennek az **alakját elemezve is lehet következtetéseket levonni az idegrendszer kódolási szabályairól.** Úgy tűnik az idegsejt **aktivitás dimenziója összefügg a feladatokat bonyolultságával,** illetve eltérő lehet a mozgási és gondolkodási feladatok alatt. Gondolataink szabadabban Szárnyalhatnak, mint az izmok, ízületek és szalagok által



A fentiekben részletezett módon 3Dbe beágyazott trajektóriák (felül) és a PCA után a legnagyobb különbségeket adó irányba beforgatott nézetük (alul).

meghatározott testünk, ennek megfelelően a gondolkodásban résztvevő sejtcsoportok magasabb dimenzióban helyezkednek el, mint a mosgáztervezésben résztvevő sejtek.



3Ddben elhelyezett sokaság feldarabolása egy síkkal (szürke). A Sík két oldalára eső pontok (piros és szürke) egymástól eltérő állapotokhoz tartoznak.

A sokaságok vizsgálatakor megfigyelhető, hogy vannak olyan dimenziók, amik mentén az aktivitás együtt mozog az inger vagy a feladat valamelyik tulajdonságával, ezeket hívják **kódoló dimenzióknak (coding dimensions).** Például a látókéregben az idegsejtek aktivitásának bizonyos arányú változása a színt, egy másik arányú változás pedig mondjuk a méretet kódolja. Mivel a dimenziók valamelyest függetlenek, ezért több dimenzióban mozogva a sejtpopuláció aktivitása több dolgot tud egyszerre kódolni.

Folyt köv...

Szerző: **Gulyás Attila**

Köszönet Varga Viktornak a segítségért

Pályázati siker: Mit tehetünk a gondolatok remegésének megállítására?

Az orvostudomány és a modern társadalom intézményeinek hála, az elmúlt 150 évben kétszeresére nőtt várható élettartamunk. A védőoltások, csatornázás és egyéb közegészségügyi intézkedések, valamint az antibiotikumok eredményeként drasztikusan csökkent a csecsemő és gyerekhalál, a fertőző betegségek és a balesetekből eredő halálesetek száma. A fejlett társadalmakban a várható átlagéletkor 80 év fölött mozog. Elöregedő társadalmunkban manapság szív és érrendszeri betegségekben, daganatos betegségekben és az idegrendszer működésének leépülését okozó neurodegeneratív betegségekben halnak meg a legtöbben. A hozzátartozók és a társadalom számára a demenciák, az agyműködés fokozatos lassú leépülése jelenti a legnagyobb lelki és gazdasági terhet, ugyanis a lassú szellemi leépülés miatt a betegek hosszú évekig, akár több mint egy évtizedig mindennapos gondozást igényelnek.

Az orvostudomány számára tehát az egyik égető kérdés **hogyan lehet az agy leépülésével járó Alzheimer és Parkinson kórós betegeket gyógyítani**?
Intéztünk munkatársa, Hangya Balázs a napokban nyerte el az „ERC Proof of Concept" támogatását arra, hogy Parkinson kórban szenvedő betegek állapotának mérésére alkalmas, érzékeny, hordozható, könnyen használható mérőrendszert hozzon létre.

Először is mi az ERC? A rövidítés annyit tesz, mint **European Research Council,** azaz Európai Kutatási Tanács, és az EU-ban folyó tudományos kutatások egyik legnagyobb támogatója. Komoly sikernek számít egy ERC pályázatot elnyerni, mivel nagyon sokan pályáznak a támogatásra és csak a legjobbak (a pályázók 8-15%a) nyeri el a támogatást. A „Proof of Concept" támogatás aránya magasabb, 25%, de ezt csak azok nyerhetik meg akik már egy

sikeres ERC pályázatban lerakták ennek alapjait. Egy sikeres pályázathoz kiválóan felépített kutatási terv és előzetes eredmények kellenek. A „Proof of Concept" támogatást pedig arra adják, hogy elősegítsék egy tudományos ötletnek egy a társadalom számára fontos gyakorlati termékké válását. De esetünkben mi is ez a termék? Balázsék a Parkinson kóros betegek állapotának mérésére alkalmas mérőrendszert fejlesztenek.



Az ERC logója

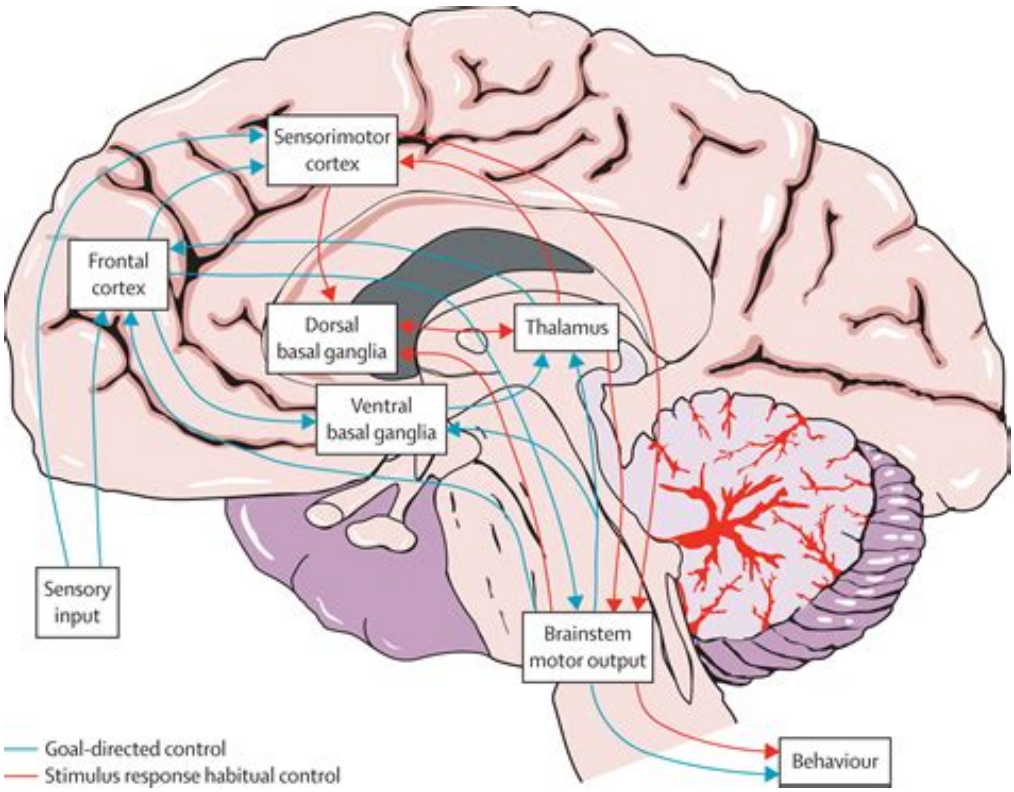
A Parkinson kórról a legtöbb ember csak annyit tud, hogy az idős emberek keze remeg. Sajnos **a Parkinson kór, nem csak mozgásukat, hanem gondolkodásukat is érinti.** Ennek oka, hogy **ugyanazokat az agyi rendszereket (striátum, talamusz) használjuk gondolataink csiszolására és mérlegelésére, amit mozdulataink tervezésére.**



Mászó csecsemő

Ez nekem akkor esett la amikor legkisebb gyermekünket hordtuk megszületése után gyógytornászhoz, mert spasztikusnak (merev) született. A spasztikusság abban nyilvánul meg, hogy nagyon feszesek az izmok. Következménye pedig az (ha nem kezelik) hogy mivel az izmok nem képesek ellazulni, az agy nem képes a megfelelő mozgásokat begyakorolni. Egy fejlődő idegrendszernek pedig nagyon fontos, hogy a megfelelő fejlődési mintázatban tanulja meg a mozgásokat, hogy a későbbi mozgástervezéshez szükséges elemek egymásra épülhessenek. Az embergyereknek először meg kell tanulnia kúszni, ami azt jelenti, hogy a bal és jobb oldalát felváltva tudja használni, ezután következik a mászás, amikor elemeli testét a talajtól és csak ezután szabad engedni a gyereket felállni, mert ha nincsenek meg az alapok később különböző mozgásproblémái lesznek. (Az éles szemű evolucionistáknak feltűnhetett,

hogy a kúszás, mászás, járás sorozat remekül leköveti evolúciós utunkat a kétéltűektől a hüllőkön keresztül kétlábra álló emberőseinkig 😊). A kezelések során sokat beszélgettem a gyógytornásszal a mozgás és az agy kapcsolatáról. Egyik alkalommal mondta, hogy azokban a gyerekek, akikben nem épülnek fel megfelelő sorrendben a mozgáselemek, és nem épülnek le egymás után az ősi reflexek, amik így a mozgásfejlődés továbblépését megakadályozzák, később sokszor gondolkodási problémákkal is küzdenek. Például a spasztikusoknál gyakori a diszlexia (olvasási és szórend problémák).
Ez egy aha pillanat volt. Teljesen érthető, hiszen az agyunkban nincsen különbség a között, hogy mozdulatsorozatot vagy egy feladatmegoldást tervezünk, csak annyi a különbség mely rendszereken keresztül vitelezzük majd ki.

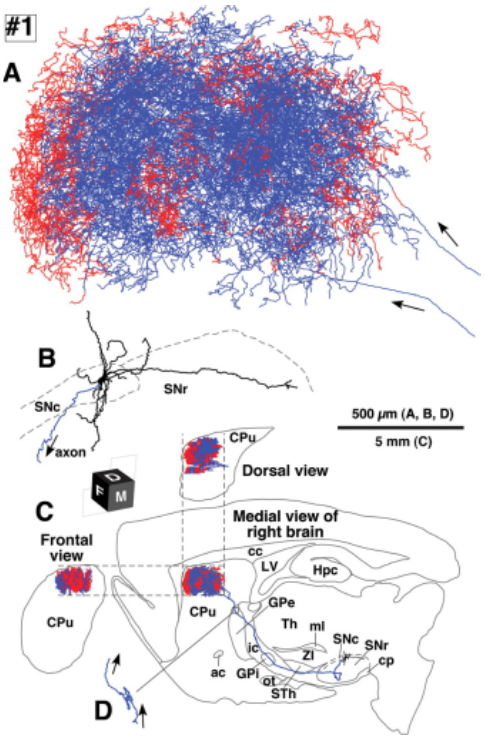


Az agyi tervezés hurkai. A kék vonalak a célvezérelt tervezésben szerepet játszó kapcsolatokat, a piros vonalak egy ingerre adott válasz tervezésében szerepet játszó kapcsolatokat mutatják. Látható hogy számos hurok tallható a rendszerben.

Egy mozdulat megtervezése az agyban egy nagyon bonyolult folyamat. Az járulékos mozgató kéregben kialakul egy mozgatási szándék. Az **agykéregből az információ levetül a kéreg alatt található striátumba, majd onnan a talamuszba és vissza az agykéregbe**. Közben **a rendszer lemodellezi** (elgyakorolja), hogy eddigi tapasztalatunk és testünk jelenlegi helyzete alapján **melyik lehetséges mozgás megoldás mennyire jó, mely változatok elfogadhatatlanok. A striátum**ban gátló sejtek találhatók és a mozgástervezésben úgy vesz részt, hogy **legátolja az adott helyzetben nem lehetséges vagy nem megfelelő mozgásterveket**. Az információ többször ide-oda pattog a striátum-talamusz-agykéreg körben (közben a kisagyat is megjárja) és a végén eljut az elsődleges mozgató kéregbe, ahol mozgásparancsokká válik. Nem véletelen hogy egy új mozgás tanulásánál oda kell figyelnünk és a dolog lassan megy. Amikor már valami begyakorolt rutin mozgást végzünk, például biciklizünk, akkor az agykéregre már nincs is szükség, a kéreg alatti területek megoldják „gerincvelőből", gyorsan, tudatos odafigyelés nélkül.

A **Parkinson kór** esetében a *subtantia nigra* nevű agyterületről a striátum területére érkező, annak működését szabályozó **dopamin tartalmú idegrostok pusztulnak e**l, ezáltal a striátum nem tudja hatékonyan gátolni a különböző, nem nyerő, mozgásterveket. A beteg keze azért remeg, mert **agyuk nem tudja eldönteni, melyik mozgást is végezze el**, ezért egyszerre végzi az összeset. De ha túl erősek a parancsok az egyszerre kiváltott mozgások a

beteget le is merevíthetik, hiszem minden izma feszes lesz.
Amikor egy f**eladatot akarunk végiggondolni, vagy egy fontos kérdésről dönteni,** akkor is hasonló agykéreg-strátum-talamusz információ ping-pong zajlik. Csak itt nem a mozgató kéreg, talamusz és striátum, hanem a prefrontális kéreg (homloklebeny) és a hozzátartozó hasonló területek kölcsönhatása faragja ki, hogy **a sok lehetséges megoldás közül melyik a legjobb (mi-minek mond ellent, mit-mi támogat)**. Ha ez megvan, akkor már átadják a feladatot a mozgástervezés fentebb leírt hurkainak, hogy a döntéshez tartozó mozgást (ha van) kivitelezzék. Ez megmagyarázza miért döntésképtelenek vagy döntenek nehezen a Parkinsonos betegek, miért nem képesek egy idő után egyszerű önfenntartó feladatokat sem megoldani.
A **Parkinson kór kezelésében eddig csak a motoros (mozgási) tünetek vizsgálatára és kezelésére figyeltek,** pedig nagyon **fontos lenne egy olyan mérőrendszert kidolgozni, amivel a gondolkodás károsodása mérhető**. A mérés a gyógyításban az első lépés. Azáltal, hogy mérhetjük a Parkinson kór tüneteinek erősségét, egyrészt látjuk ki az, aki ebben szenved, másrészt csak akkor tudunk terápiákat kidolgozni, ha látjuk azt, hogy a különböző kezeléseknek van-e és ha van milyen hatása van? Azt tekinthetjük hatékony beavatkozásnak, amelyik javulást váltott ki. Jelenleg a gyógyszeres és ingerléses terápiáknak csak motoros hatását lehet gyorsan és pontosan mérni, a gondolkodásra kifejtett hatásokat csak kérdőívvel vizsgálják. Sajnos az utóbbinak igen rossz az időbeli felbontása.



Alul kis nagyítású rajz arról, hogy a subtantia nigra nevezetű agyterületről felszálló dopamint felszabadító rostok hogyan idegzik be a kéreg alatti magvakat. Fent két egymást átfedő axonfelhő eloszlása látható (kék és piros).



Kísérleti személy fején EEG elektróda sort hordozó sapkával.

Balázsék támogatott ötlete az volt, hogy **használjuk fel az agyból származó gyors elektromos jeleket (EEG, egysejt aktivitás) annak mérésére hogyan változik meg a Parkinson-os beteg agyműködése** az egészségeséhez képest, vagy különböző kezelések hatására. Egy egyszerű mérésvezérlő és adatgyűjtő elektronikát, valamint az adatok elemzésére alkalmas mesterséges intelligencát használó programot fejlesztettek Innen elindulva azt is felépítették, hogy rendszerük a gyakorlati

életben működőképes legyen. A rendszer megtervezése és tesztelése kutatói munka, kutatók és orvosok együttműködését igényelte. Ezt követnie kell egy együttműködésnek mérnökökkel és üzleti szakemberekkel, hogy **nagy mennyiségben gyártható, a piacon megfelelően látható, egyszerű és a kórházakban rutinszerűen használható termék szülessen.** Egy pályázat megírásakor ezekre az elemekre is figyelmet kell fordítani. Bizonyítani kell előzetes eredményekkel és az együttműködők szándéknyilatkozatával, hogy a dolog működőképe és a támogatás jó kezekbe kerül. Balázséknak ez mind sikerült. Az elnyert támogatás a fejlesztési lánc több elemét fogja támogatni. Egyrészt lehetővé teszi, hogy betegek mérésével a rendszer finomítható legyen, másrészt például a rendszer európai szabadalmi oltalom bejegyzésését is támogatja.

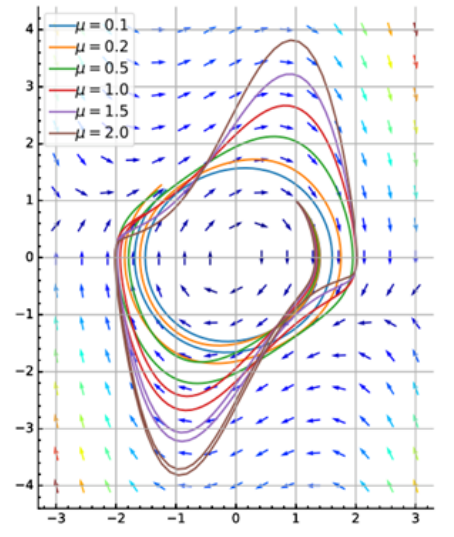
Szerző: **Gulyás Attila**

Megfejteni az idegsejtek suttogását: az idegsejt aktivitás mintázatok azonosítása (folytatás)

Egy fontos gondolat, hogy az idegsejt populációk aktivitásának időbeli változását leíró trajektóriákat számunkra nem mérhető erők alakítják. Ha azonban megfigyelünk sok trajektóriát, következtethetünk a hálózat viselkedését formáló erőkre, a hálózat dinamikájára (az aktvitás fejlődésére).

Az erők alapján kiszámítható minden egyes pontból merre szeret elmozdulni a rendszer. A gondolat szemléltetéséhez egy hegyekkel, dombokkal, völgyekkel tarkított tájat kell elképzelni, amelyikre labdákat dobálunk. Ezek a domborzat lejtése alapján gurulnak végig a hegyek lábainál futó völgyekig. De eshet az eső is a hegyekben, melyből az összegyűlő víz patakok útján a folyóvölgyekbe gyűlik. Az állapottérben jelenlevő gyűjtő pontokat, vonalakat hívják attractor-oknak (attract=vonzani).

A trajektóriák alapján úgy lehet felrajzolni ezt a domborzatot és megtalálni az attraktorokat, hogy minden egyes pontban megnézzük merre mozdul el a rendszer, merre lejt a hegyoldal. Praktikusan a tér minden pontjába kicsi nyilakat rajzolunk, mely az elmozdulás (a ható erő) irányát és nagyságát mutatja (gradiens vektor). A nyilakat felhasználva, melyek az adott helyen a lejtő irányát mutatják, felrajzolhatók a hegyek völgyek.



A trajektóriák alapján meghatározott domborzat alapján pedig megérthetjük hogyan dolgozza fel az információt (hogyan dönt) hálózatunk. Mondhatjuk azt, hogy a hálózat tudása, információ feldolgozó képessége ebben a domborzatban és az általa meghatározott

attraktorokban jelenik meg, melyek irányítják merre fejlődjön a rendszer állapota az információfeldolgozás során. Egy feladat kiértékelés, során az idegsejtek aktivitása a kiindulási pontból, belegurul valamelyik attraktorba. De ugye, mint a hegyvölgyes táj esetében is több pontból gurulhat ugyanoda a labda, a neuronhálózatok is indulhatnak máshonnan mégis ugyanoda jutnak. Ezzel ellentétes amikor közeli állapotból indulva távoli helyekre jutnak el. A földrajzban a vízválasztó fogalma azt jelenti, hogy vannak olyan csúcsok és hegygerincek, ahol két egymás közelében leeső esőcsepp jelentősen máshova jut el. Az Alpok bizonyos csúcsaira eső cseppek egy része a Dunán keresztül a Fekete tengerbe jut, más részük a Pó-n keresztül az Adriába.
Az agy információ feldolgozásának két fajtáját (kategorizálás-csoportalkotás és döntés) jól szemléltethetjük ezzel a domborzati képpel. Amikor egy dologról el akarja dönteni agyunk hálózata hova tartozik (kategorizálás) az olyan, mintha ledobná a labdát a domborzat egy pontjára és megnézné melyik völgybe gurul le.

Az eltérő színű trajektóriák a rendszer válaszát mutatják eltérő esetekben. A kis nyilak a gradiens vektorok, melyek a rendszerben ható erőket mutatják és a trajektóriák elemzéséből számolhatók. Ezek segítségével számolható ki hol vannak a rendszerben attraktorok.



Az alpok egy hegyvonulatának és az azt délről határoló völgyének szintvonalas térképe.

Az Alpok egyik hegyvonulatának szintvonalas térképe látszik felül, vízválasztókkal és folyóvölgyekkel. Alant ugyanezen terület 3D nézetének 2D képernyőfotója látszik a Google Earthből programban. Hogy eldöntsük egy ehető növény gyümölcs vagy zöldség-e képzeljük el, hogy erre a domborzatra a gerinc közelébe labdákat dobálunk. A gyümölcsöket (narancs, mandarin, alma, szilva) a sokdimenziós térben reprezentáló megfelelő sárga-narancsárga pontok és a zöldségeket (karalábé, zeller, sárgarépa) reprezentáló lila-zöld pontok a piros vonallal jelölt zöldség-gyümölcs vízválasztó eltérő oldalain találhatók. A gyümülcsök északra, azaz a gyümölcsök völgyébe gurulnak le (sárga, nyilakkal díszített

vonalak), a zöldségek délre a zöldségek völgyébe (zöld nyilakkal díszített vonalak). Ugye a paradicsomról még folyik a vita, hogy zöldség-e vagy gyümölcs. Legtöbben a zöldségek közé sorolják, pedig magas cukortartalma miatt helyesen gyümölcsnek kellene tartanunk. Nem véletlen, hogy a paradicsomból főzött édes lekvár, a ketchup, a gyerekek kedvence. A paradicsom agyunk hálózatában a vízválasztó közelébe esik, ezért bizonytalan melyik völgybe fog lefolyni (piros vonalak északra és délre).



A fenti térképen ábrázolt terület nézete délkelet felől 30 fokos rálátással. Sárga és zöld trajektóriák mutatják a gyümölcsök és zöldségek völgyébe mozduló rendszer állapotait. Kék pedig ahogy a rendszerben egy soktényezős döntés kialakulhat.

A másik agyi feladat -a döntés- nem egy lefele guruláshoz, hanem egy felfele mászáshoz hasonlít. Az ábra jobb oldalán a kék (felfele kapaszkodó) útvonalak jelképezik, hogy a hegy lábától elindulva és egy völgyön felfele kapaszkodva a völgyelágazásoknál dönthet agyunk, hogy merre halad és így majd melyik csúcsra fog feljutni. A legmagasabbra, ami a vörösborban sus-vide-ált kacsa gyömbéres körtével, vagy egy kisebb csúcsra jutunk, mondjuk a tökfőzeléknél fasírozottal. Az egyes elágazásoknál pontos helyzetünk, azaz agyunk állapota és a környezet ingereinek kölcsönhatása fogja meghatározni merre megyünk. Ha megjelent egy cikkünk és a minap volt a fizetés akkor a tökfőzeléknek esélye sincs.

Mutatok két gyakorlati példát, hogy lássuk mire is jó mindez.
Az idegsejt és agyterület mintázatok elemzésének lehetőségeiről már 10 éve megjelent egy figyelemre méltó hír. Egy kísérleti alanyt fMRI-be fektetve nézték, hogy videók lejátszása során milyen mintázatban aktiválódnak a látókéreg területei. Egy tanuló hálózatot megtanítottak arra, hogy a videóképet asszociálja a megfigyelt agyi mintázatokkal. Ezek után a kísérleti alanyt hagyták elaludni a masinában és felvételeket készítettek agyműködéséről, majd megkérdezték a tanuló hálózatot, hogy szerinte az alany mit látott álmában. Az alanyt az ébredés után kikérdezték álmairól és megállapították, hogy 60%os jósággal sikerült megbecsülni milyen típusú álma volt a kísérleti alanynak.

Ennél hasznosabb hozománya is lehet sok idegsejt aktivitását megfigyelni. Amputált végtagú, vagy megbénult emberekben a mozgatókéreg idegsejtek aktivitását megfigyelve és elemezve bonyolult robot karokat lehet mozgatni vagy bénult esetében a kar izmait elektromosan stimulálni. Az idegsejt csoportok működésének elemzésével az egyes feltárt dimenziók hozzárendelhetők a művégtag mozgásirányaihoz vagy az izmok ingerléséhez. Így egészen bonyolult mozgásokat lehet „gondolati" úton vezérelni. Persze ez nem úgy megy,



Egy amputált karú páciens kísérleti műkarjának kalibrálása közben, az azt vezérlő számítógép előtt.

hogy bedugnak egy elektródát, rákötik a protézisre és a beteg máris hegedül, hanem több hónapos tanulást igényel mind a páciens, mind a vezérlést végző tanuló hálózat részéről. Hasonló ahhoz ahogy egy csecsemő megtanuljon fogni, járni másfél év kell.

Még egy fontos dolgot kell említenünk. Amikor ilyen nagy adathalmazokkal dolgozunk (nem csak idegsejt tüzelések, hanem egyéb big-data adathalmazok esetében is) nagyon oda kell figyelni, hogy miután kaptunk valami eredményt megvizsgáljuk az mennyire megbízható. Ha ugyanis sok adatunk van, akkor abban nagyon könnyű véletlen összefüggéseknek és struktúráknak látszó elemeket találni. Ezek nem biztos, hogy jelentenek valamit. Lásd felhőnézegetés. A gomolygó felhőben, mivel agyunk (és módszereink) mintázatkereső(k), sok érdekes állatot fogunk látni. De ugyanez a jelenség a babonák meg a városi legendák esetében is. Egyszer mondjuk az egyik utcasarkon találtunk 1000 forintot, mert reggel kicsit korábban indultunk el. Hajlamosak leszünk kicsit korábban elindulni, hiszen agyunk a megtalált pénz jutalma hatására megpróbált mindenféle korábbi eseményt megvizsgálni, mint okot. Talált egyet, bedrótozta, pedig csak kevés mérése (1 darab) volt. Sajnos ugyanebből a jelenségből élnek meg a rákot, az elhízást és még sok mást gyógyító sarlatánok. Amikor egyik családtagom rákbeteg volt a rokonságból mindenki

ajánlott mindenféle csodaszert, mert hogy hallotta, hogy a Józsi bácsi is ettől gyógyult meg. Hiába magyaráztam, hogy én azt is szeretném tudni, hogy hányan NEM gyógyultak meg mielőtt a csodaszerekre sok pénzt pocsékolok.

Az ilyen hibák elkerülésére a kutatók szigorú eljárásokkal vizsgálják meg eredményeiket. Hirtelen most két módszert említek. Az egyikben kettévágják az adathalmazt és egyik felén végzik el az elemzést. Ha találtak valamit akkor azt a másik felén vagy az egybeolvasztott adathalmazon is megkeresik. Ha ott van akkor is, megnyugodhatnak, ha nincs ott elvetik. A másik eljárás, hogy az adatokat valamilyen módon összekeverik, lefuttatják az elemzést, megint összekeverik, megint elemeznek. Ezt akár több ezerszer megcsinálják és megnézik, hogy a véletlenül előállított adathalmazokban milyen erős összefüggéseket találnak, előfordul-e az a struktúra, amit találtunk. Ez lesz az alapvonal és a valós adathalmazon csak azokat az összefüggéseket fogadják el, amik jelentősen erősebbek (kisebb eséllyel fordulnak elő), mint a véletlen keverés útján kapott adatokból nyert eredmények.

Ezzel nem zártuk le a témát, az #agyséta rovat későbbi részben, ahol a hálózatok működéséről beszélünk további adalékokat osztunk majd meg az idegsejtek populációs aktivitásáról a későbbiekban.

Addig is, akit érdekel (vagy van olyan ismerőse, akit érdekel) a big data, az adatelemzés és a programozás, keressen magának egy agykutató labort és jelentkezzen! Az agykutatóknak mindig szüksége van fizikusokra, matematikusokra, programozókra, hogy egyre bonyolultabb elemzéseikhez új megközelítéseket fejlesszenek.

Szerző: **Gulyás Attila**

Köszönet Varga Viktornak a segítségért

Hol fáj? Mármint hogy a sérülés helyén vagy az agyunkban?

Egyik olvasónkat kerékpározás közben sajnos elütötte egy autó. Szegény otthon lábadozik mivel bordája tört. Ez igen fájdalmas, de még így is lelkesen kérdez, mint egy igazi kutató:

"Érdekesség! Ha nagyon lassan mozgok fel tudok állni és nagy kínokkal le tudok feküdni és fel tudok kelni. Az izom összehúzódásának fájdalma az egyik mennyiség? Mondjuk, valamenyi milli coulomb töltés átvándorlása? És azért elviselhetőbb a lassított mozgás, mert így kisebb az áram intenzitása?"

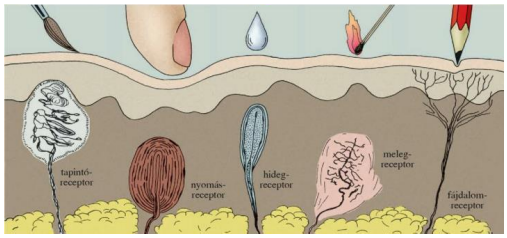
Először is mielőbbi gyógyulást kívánunk! Utána jön a válasz:

A kérdés jó, nem véletlen hogy a fájdalom kutatásával sokan foglalkoznak. Én magam nem vagyok fájdalomkutató, szóval csak az "általános műveltségemre" tudok támaszkodni.

"Minden agyban dől el" - mondják. De persze nem teljesen.

A fájdalom egy bonyolult többlépcsős dolog. Először is **a fájdalom ingernek ki kell alakulnia** a szövetekben, utána **el kell jutnia az agyig**, majd **az agyban ki kell alakulnia a fájdalom érzetének**. Tippem szerint a lassú mozgás során kevésbé alakul ki a fájdalom inger. De nézzük sorban.

Az inger kialakulása: Durván, kétféle érző idegrost van szervezetünkben, ami itt fontos. Vannak a mindenféle specializált ingereket érző rostok (nyomás, hőmérséklet, rezgés, nyomás, feszülés) és vannak a fájdalom érző rostok (nociceptív idegvégződések). Az előbbiek az inger minőségéről szállítanak viszonylag gyors vezetéssel információt és összetett szerkezetű érzékelő sejtkészülékekhez kapcsolódnak, az utóbbiak lassabban arról, ha az inger a szöveteinkben károsodást okoz és ezért aggodalomra ad okot.



A bőrben található idegvégződések típusai.

A fájdalom fontos túlélési jel. Van olyan betegség, hogy a fájdalomérző rostok nem működnek. Egy ilyen betegségben „szenvedő" gyerekre nagyon kell vigyázni, mert beledugja az ujját a gyertyalángba, erősen melegnek érzi, de nem érez fájdalmat és ezért nem húzza ki, legközelebb is bedugja. Szegények állandó felügyeletet igényelnek, mert képesek komolyan megsérülni amikor pl. nagyon magasról leugranak. A rossz nyelvek Mucius Scaevolát , a római hőst, aki a lángba tartotta a kezét, hogy eltökéltségét bizonyítja ilyen betegnek tartják. De, mint később látjuk erre az is képes lehet, aki komolyan meditál (persze attól még nem jó ötlet).
A fontos itt a szövetek károsodása. Valami olyasmi történik, hogy amikor csont reped, bőr szakad, vírusok károsítják sejtjeinket, az elpusztuló vagy pusztuló félben lévő sejtekből egyrészt kiszabadulnak olyan anyagok, amik normális esetben nincsenek jelen a szövetek közötti térben (leginkább sok K^+), másrészt a még ép, de betegeskedő sejt jelző molekulákat bocsájthat ki, melyek jelzik hogy baj van. A fájdalom érző rostok csupaszak és sejthártyájukban transient receptor potential (TRP) receptorok vannak, melyek a felszabadult anyagokat érzékelve elektromos jelet hoznak létre az idegrostban, mely aztán tovább terjed.

No és kinek mi a tippje, melyik anyag az amelyik az egyik TRP receptort igen hatékonyan képes aktiválni?

.

.

.

.

.

.

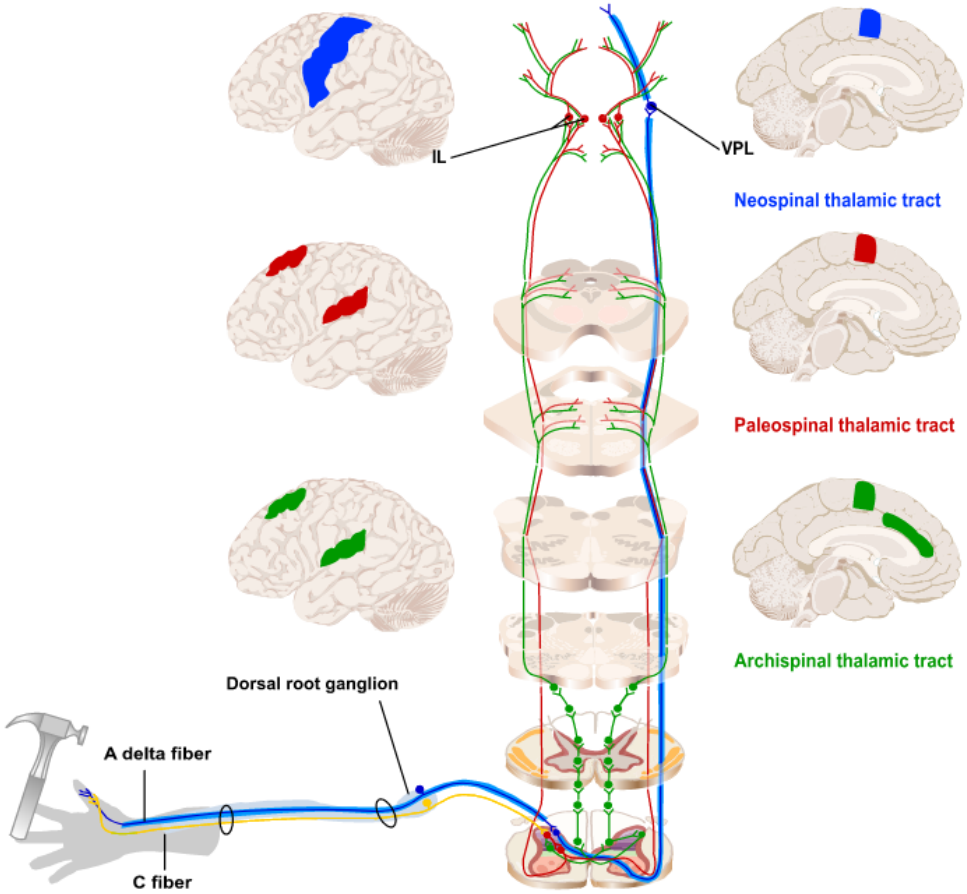

Chili paprikabokor fényképe

Nos, ez a capsaicin, a nevét a Capsicum anuum nevű növényről kapta, ami nem más, mint a paprika. A capsaicin a chili, a bogyiszlói és az Erős Pista hatóanyaga. A Scoville skála hősei tehát nem csinálnak mást, mint hogy csupasz fájdalom érző rostjaikat ingerlik, de nagyon. Hogy ez miért jó nekik – nekem azt még ma se tudjuk igazán, de a következő lépések megértése után már lehetnek tippjeink.

Olvasónk kérdésére válasznak az a tippem az, hogy ha lassan mozog akkor idegrendszere finomabb tudja összehangolni izmainak működését, azok pontosabban tartják sérült bordáit, így azok törött felszínénél a szövet nem károsodik annyira, nem szabadulnak fel a TRP receptorokat ingerlő anyagok, vagy ha valamennyi fel is szabadul akkor az nem éri el a fájdalomérző rostok ingerléséhez szükséges szintet.

Itt már látszik is a fájdalom fontossága! Arra kényszerít minket, hogy hagyjuk nyugalomban a fájó részeket, hiszen a gyógyulás újraépítő folyamatai így tudnak hatékonyan működni.

De van még tovább is: **a fájdalom terjedése.** A fájdalom érző idegsejtek a gerincvelő meghatározott rétegeiben és a háromosztatú agyideg (főbűnös a migrénben) dúcában ülnek és csak nyúlványaikat nyújtják a testbe. Attól függően, hogy a bőrbe, az ízületekbe vagy a zsigerekbe végződnek más-más TRP receptorokat hordoznak és ezért más károsító ingerekre érzékenyek.
Ezektől a sejtektől az agyba 3 különböző útvonalon keresztül juthat el a gerincvlőn végigfutó fájdalominger.



Kék, piros és zöld jelzi a három útvonalat amin keresztül a fájdalom eljut az agyba.

1) A neospinothalamic pálya (új-gerinc-talamusz pályának lehetne fordítani) kevés szinaptikus átkapcsolás után gyorsan elszállítja az információt agykérgünk testérzékelésért felelős területére (S1). Ezen az útvonalon érzékelünk egy gyors, rövid inger által kiváltott fájdalmat, gyorsan és helyileg pontosan. Például egy tűszúrást, bőrünkre pattanó parazsat.
2) A paleospinothalamic (régi-gerinc-talamusz) pálya egy törzsfejlődésileg korán megjelent pálya. Ez a pálya sok szinapszison keresztül kapcsolódik át, először az agytörzsben végződik, ami részt vehet a fájdalom csillapításában, majd utána eljut az agykéregbe, ahol a fájdalom emócionális (érzelmi) feldolgozásában részt vevő agykéreg területekre: az érzelmekben fontos limbikus rendszerhez tartozó övtekervénybe (mely a fájdalmi reakciókat a hipotalamuszon keresztül a zsigerekhez továbbítja), és az agyféltekék

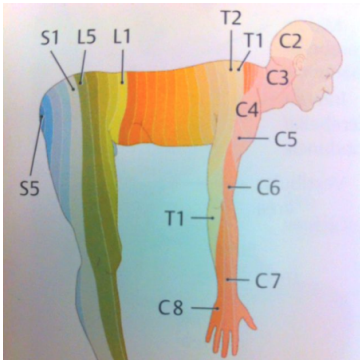
mélyében elhelyezkedő inzuláris (szigetszerű) agykéregbe szállít információt. Az utóbbiban kapcsolódik össze a fájdalom tudatos folyamatainkkal, azaz egymást befolyásolva uralhatjuk fájdalmunkat, de az is befolyásolhatja gondolkodásunkat.
3) A archispinothalamic (ősi-gerinc-talamusz) pálya az evolúció során legkorábban kialakult fájdalomközvetítő rendszer. Sok szinapszison keresztül egy bonyolult hálózatban terjednek a jelek. Nagyjából oda jutnak el, ahova az előző pálya rostjai, de a jelek lassabban terjednek és még elmosódottabb, elsősorban zsigeri fájdalmakat közvetítenek.

A fájdalom terjedésével kapcsolatban még két dolgot kell említeni. Mivel több párhuzamos rendszeren terjed a fájdalom, jelentősen eltérő sebességgel, amikor mondjuk egy kalapáccsal az ujjunkra ütünk ezt egyrészt érezzük gyorsan és pontosan a modern rendszer útján, majd néhány másodperccel később következik a tompa, elmosódó fájdalom, mely az ősibb rendszerek útján terjed agyunkba. A tartós, állandó (például gyulladástól eredő) fájdalmakat más rendszerek útján és kevésbé pontosan érezzük tehát.



A másik érdekesség a kisugárzó fájdalom. Mint láttuk a fájdalom terjedése során számos átkapcsoló állomás van. Az ősi pályák nem túl pontosan vezetik a fájdalmat, ezért az terjedése során kiterjed, elmosódik, illetve a pályák kölcsönhatnak. Ez újabb két érdekes jelenséget okoz. Egyrészt zsigeri fájdalmaink -amiket a tudatos, pontos érzékelésben szerepet alig játszó rostok vezetnek- gyakran testünk más részeire sugárzódnak ki. Koszorúér görcsüket a férfiak bal karjuk a nők hasuk fájdalmában érezhetik. A refluxos betegek (stresszbetegség, mely a gyomorsav nyelőcsőbe áramlását és annak fájdalmas fekélyesedését váltja ki) hátfájásról panaszkodnak, mert a nyelőcső fájdalmát a hátukban érzik. Azt, hogy pontosan melyik helyre sugárzik ki a fájdalom azt testünk törzs és egyedfejlődésén kialakult szegmensei / ízei határozzák meg.

Ugye az idegrendszer az evolúció korai fázisában a férgekben kezdett el bonyolódni. Mint tudjuk a férgek szegmensekből, ízekből állnak (ez legjobban a gyűrűsférgeknél, mint pl. a giliszta látszik). A szegmenseknek megfelelően az állat hosszában végig futó idegtörzsből minden ízben be és kilépő idegek eredtek. Időközben persze testünk fejlődött, végtagjaink nőttek, fejünk elkülönült. Szegmentáltságunk azonban még most is jól látszik gerincoszlopunkon és bordáinkon. Gerincvelőnkből minden csigolyához tartozóan érző és mozgató idegek lépnek ki. Az egy adott ideghez tartozó területeket, melyek a testünkön sávokban helyezkednek el dermatómoknak nevezzük. Lábunk és kezünk ugyanattól a gerinc szegmenstől kapja a beidegzését amelyikről kinőtt, ezért a svok rájuk is kifutnak. Történetesen szívünk is abból a szegmensből kapja a beidegzését, ahonnan karunk, ezért amikor szívünk erei görcsölnek a kisugárzó fájdalmat karunkban érezzük.
A másik jelenség a fájdalom kapuzása. Biztos mindenki ismeri a jelenséget, hogyha fájó testrészét dörzsölgeti akkor csökken a fájdalom. Itt az történik, hogy a fájdalmat kiváltó terület környékének ingerlése, aktiválja az ott futó idegeket és az ezeken beérkező jel a gerincvelőben csökkenti az eredeti fájdalom terjedését. A capsaicines sportkrém és az akupunktúra jól elhelyezett tűszúrásai a környék ingerléséve így képesek a fájdalom csillapítására.



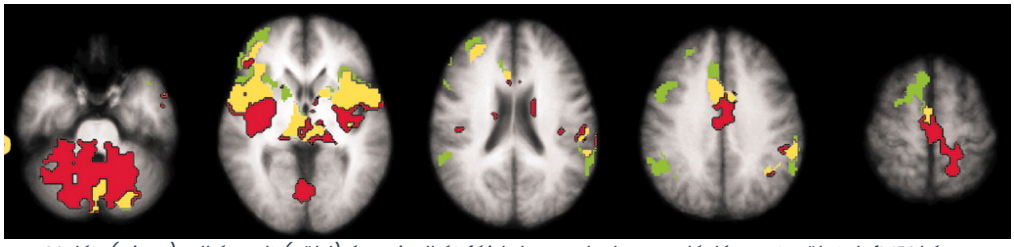
Az egyes csigolyák szintjén kilépő idege álatal meghatározott dermatómok egy emberi testre vetítve.

A fájdalom érzékelése, átélése.



Rollerrel elesett kisgyerek

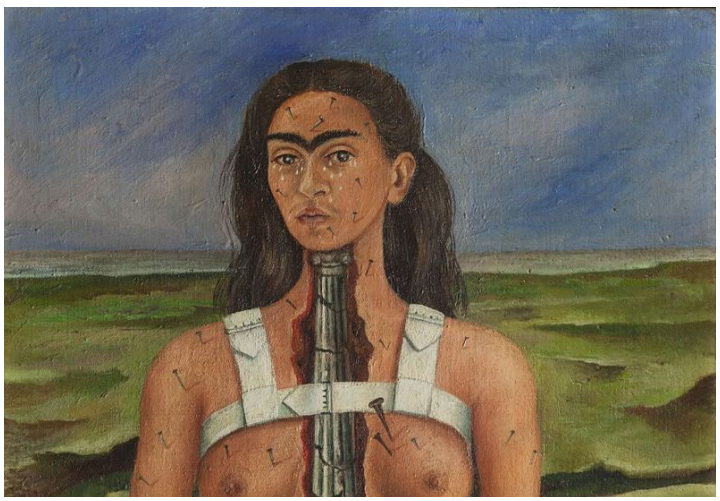
A végső szót azért az agy mondja ki a fájdalomban. A rollerről elesett, sírdogáló kisgyereknél egy anyai puszi csodatevő hatású. De azt, hogy a fájdalom relatív és agyunk működésétől függ vélem mindenki megtapasztalta már. Egy fogfájás, ficam estefelé kezd el legjobban fájni a lecsendesedő napi aktivitás legunalmasabb időszakában. Amikor sok a dolgunk, szinte észre se vesszük az apróbb fájdalmakat.



Valós (piros), elképzelt (zöld) és mindkét fájdalomra bekapcsolódó agyterületek fMRI képe. Jelentős az átfedés az aktiválódó agyterületekben, de az elkülönülő zöldek és pirosak mutatják, hogy eltérés is van.

Ennek oka az, hogy mint láttuk a fájdalomingerek terjedésénél a jel számos agyterületen kapcsolódik át és számos területre jut el. Figyelmünk befolyásolja hova és meddig jut el. A gyerekeben -mivel agyuk érése az alacsonyabb szintű agykérgi területektől a magasabb felé zajlik- a figyelem kialakításában és a tervezésben fontos prefrontális agykéreg (homloklebeny) még csak kialakulóban van. Felnőttekben már meghatározó szerepe van és képes a fájdalom érzékelés befolyásolására is. A fájdalom kontrollja legdramatikusabban a keleti meditatív gyakorlatokat folytató szent embereknél, fakírok, szerzetesek figyelhető meg. Sokkoló példája volt a fájdalomtűrésnek az önmagát Saigonban 1963-ban benzinnel leöntő és felgyújtó vietnami buddhista szerzetes Thích Quảng Đức. A mindfullness meditáció egyik eleme, hogy gyakorlói megtanulják, hogy megfigyeljék érzeteiket, érzelmeiket és gondolataikat. Ezek közül csak azokat engedik meg elméjükbe lépni, amiket erre alkalmasnak találnak. Egy évtizedeket meditációval töltő szerzetes számára a fájdalom is „csak" egy olyan ingerré válik, mint egy hang vagy egy kép Érzi, de nem rendelődik hozzá érzelem és kín.

Persze a mindennapi életben erre nincs szükség, hiszen a fájdalom fontos a túlélést fenyegető dolgokat jelez.



Frida Kahlo önarcképe fájdalmáról

Sajnos azonban vannak „értelmetlen" fájdalmak is. Egy sérülést követő idegi hegesedés vagy egy amputáció okozhatja azt, hogy bár az agy már nem kap jelet a testtől a bemenetüktől megfosztott idegsejtek továbbra is aktívak és a sérült ezt állandó, elmulaszthatatlan fájdalomként éli meg. Frida Kahlo életén keresztül tartó fájdalmait egy fiatal korában elszenvedett buszbaleset

által okozott gerincsérülése okozta. Sok amputált beteg számol be iszonyatos görcsökről és viszketésekről a már nem létező végtagban. Ezért mostanában, ha van rá idő, az amputálandó végtagokat a műtét előtti napokban elkezdik érzésteleníteni, hogy az agy megértse, hozzászokjon ahhoz, hogy az a terület már nem ad jeleket és az amputálás után elfelejtse. A fájdalom agyi befolyásolásának zseniális lehetőségét mutatja be a múltkori könyvlistában emlegetett könyvében Vilayanur Subramanian Ramachandran. Egy betege arra panaszkodott, hogy amputált bal karja ökölbe van szorulva és már nagyon fáj (fantom fájdalomnak hívják az elvesztett végtag gyakori fájdalmát). Ramachandran azt az egyszerű, költséghatékony megoldást találta ki, hogy egy doboz közepére egy tükröt helyezett el és vágott a doboz oldalára pár lukat. A beteg bedugta meglevő jobb karját a dobozba, majd egy másik lukon benézett, ahol a nem létező balkarja helyén jobb karjának tükörképét látta.



Ramachandran tükrös módszerének fényképe

Ramachandran azt modta neki, hogy lazítsa el a karjait. Amikor a tükörben a bal karnak látszó jobb kar ellazult, a beteg arról számolt be, hogy amputált karjának fájdalma is csökkent. Több alkalom után a fájdalom véglegesen megszűnt. Ez persze nem csak azt mutatta meg nekünk, hogy a fájdalmat agyunk alakítja ki, hanem hogy agyunkban egymástól függetlenül működő rendszerek vannak, melyek egymást befolyásolják. A látóterületből az információ hogy karunk ellazult eljutott az érzőkéregbe és a fájdalom elmúlását okozta. Az is persze agyunk felépítéséről mond valamit (nem mindig logikus és koherens), hiszen ugye igazából hazugságot látott a látókéreg, egy tükörképet. Ezt a beteg agyának más részei tudták is, de szerencsére ezek nem akadályozták meg a gyógyulást.

Szerző: **Gulyás Attila**

Betiltsák-e az állatkísérleteket Európában? Van olyan, amit igen, van olyan, amit nem!

Segítségeteket kérjük! Ha valaki, miután elolvasta az alanti érveket, és úgy gondolja szükségesek a tudományos célú állatkísérletek ezt jelezze a támogató oldalon és ossza meg ismerőseivel!

Annak kapcsán írok, hogy a minap kaptam egy levelet, amelyben magyar és nemzetközi kutatótársaim arra kértek, írjak alá egy petíciót (https://www.braincouncil.eu/pledge-for-science-brain-research-and-innovation-in-the-eu/) ami a tudományos célú állatkísérletek mellett szól. Erre azért van szükség, mert az EU törvényhozása elé került egy, az állampolgárok által támogatott kezdeményezés *„Save cruelty free cosmetics – Commit to a Europe without animal testing”* (már a címe félrevezető), mely az állatkísérletek rövid határidejű betiltását szorgalmazza.

Hosszú lesz, mert összetett a téma és ugye nem 0 / 1 -ben kell gondolkodni! Türelmet

kérek hozzá, nekem is időbe tellett mire megírtam, hiszen több mint egy hete volt az előző bejegyzés.

A kezdeményezés magyarra fordítva kb. : *"Mentsük meg az erőszakmentes kozmetikumokat – Köteleződjünk el egy állatkísérletek nélküli Európa mellett".*

Úgy gondoltam, ehhez nekem is hozzá kell szólnom, bár nyilván vihart kavarhatok ezzel.



Első hozzászólásom, hogy **a helyes út általában mindig középen van.** A véleményünk és cselekedeteink sarkítása sose vezet jóra.

Azzal, mint korábban állatkísérleteket végző kutató, **maximálisan egyetértek, hogy arra az égvilágon semmi szükség sincs, hogy kozmetikumokat állatokon teszteljenek.** Egy ilyen kezdeményezést én is aláírok bármikor. (Mint biológus úgy általában azt vélem, az embereknek nincs szüksége kozmetikumokra. Lásd majd alant, nem ez a lényeg). De úgy gondolom, hogy **a tudományos állatkísérletekre egyelőre szükségünk van.** Érveim szintén alant.

> Az pedig a **legfelháborítóbb az egész történetben,** hogy a **kozmetikumok tesztelése kapcsán gyűjtenek aláírásokat** egy saláta törvényhez, amiben hátul lapul **a tudományos állatkísérletek ellen** is szóló rész (igen a 3. pontban leghátul ez van eldugva). Kíváncsi lennék, hogy az aláírók (Magyarországról 15.707) hányad részének esett le, hogy nem csak a kozmetikumok tesztelése ellen, hanem a tudományos állatkísérletek ellen is tiltakozik. Még az is előfordulhat, hogy én is aláírtam hónapokkal ezelőtt, mint ahogy a minap is majdnem bedőltem egy adathalász e-mailnek!
> **Félrevezetés!**

Úgyhogy a tudományos világ most arra kényszerül, hogy aláírásokat gyűjtsön. Persze megérdemli, mert az utóbbi sok évtizedben a kutatók elhanyagolták azt a feladatukat, hogy a polgárokat tájékoztassák a tudomány eredményeiről, működéséről, és az állatkísérltek fontosságáról. Az ugye **nem elég, hogy antibiotikumokat és gyógyszereket teszünk le az asztalra. Tudatosítani kell, hogy az hogyan kerül oda!** Azt, hogy **várható élettartamunk az 1800-as év 35 évéről mára több mint kétszeresére, 78 évre nőtt** -többek között azért, mert gyermekeink és anyjuk közül kevesebb mint tized annyi hal meg szüléskor és utána, mint száz éve- az **egyenes folyománya az állatkísérleteknek**.
Az persze egy másik, filozófiai és morális kérdés, hogy kell-e ennyi ember a földre, de ezt nem ezen a fórumon kell megbeszélni.

Járjunk körbe néhány kérdést:

Viszonyunk az állatokhoz

Biológusként azt mondom, hogy az evolúció erőszakos. Akinek nagyobb karma van, az él túl. Így ment ez az elmúlt közel 1 milliárd évben, mióta megjelentek az állati és gomba sejtek, akik nem maguk termelik tápanyagaikat, hanem megesznek másokat. És az amazonasi esőerdőben ez még most is így megy. **Miért pont mi ne legyünk erőszakosak? Mert emberek vagyunk, akik mivel csoportokban éltek megtanulták az együttérzést!** (Igen, ez is egy evolúciós szelekció eredménye, aki nem volt együttérző, azt agyonverték vagy elzavarták a csapattól, ami kemény körülmények között rosszabb, mint ha ott helyben agyonvernek valakit). Igaz, alapvetően csak a csoporttársak irányában alakult ki az együttérzés (a szomszédot simán agyonverték), de azért egy valamire való ember nem szereti mások, más élőlények szenvedését látni, mert tudja, hasonló esetben neki se lenne jó.
Ennél persze több szempont is van. **A nagyüzemi állattartásban amellett, hogy feleslegesen szenvednek az állatok, a szenvedéstől még betegek is lesznek**, és kinek jó beteg állatot fogyasztania? Pláne, ha még antibiotikummal is tömik, hogy ne legyen beteg (beteg lesz csak máshogy, és mi is). De egy ijedt, védekező, stresszes állat húsa használhatatlan is, mert a stressztől felszabaduló anyagoktól szívóssá válik.
Azaz **a szenvedés ellen érzelmi, és ha ez nem elég, józan ész érvek is szólnak.** Az állatok szenvedésének elkerülésére már történelmileg is kialakultak szokásrendek. A halal és a kóser vágás eleme, hogy az állatot humánusan, felesleges szenvedés nélkül fosztják meg életétől. A természeti népek tisztelettel adóznak a zsákmány iránt, megköszönik, hogy táplálja őket.

Együnk-e húst, és ha igen mennyit?

És itt lép be egy újabb szempont: **az ember** az elmúlt 10 millió évben egy mindenevő, gyűjtögető-vadászó életmódhoz alkalmazkodott. **Bélrendszere és anyagcseréje igényli a magas kalória tartalmú (zsíros, és kis mértékben cukros) ételeket és a húst**, hogy energiazabáló agyát felépíteni és táplálni tudja. Az persze igaz, hogy **nem igényel annyi húst,** mint amennyit egy klasszikus értékrendeken nevelkedett jóléti társadalomban élő ember fogyaszt. Társadalmunk elmúlt 100 évben bekövetkezett jóléte odavezetett, hogy húst-hússal ettünk. Nem volt ez így korábban, és nem is lesz így a jövőben, mert **fenntarthatatlan.**

Történelmileg és a mai haladó társadalmakban, alapvetően két indíttatásból nem esznek az emberek húst. Egy régóta fennálló érv, mely a vegetarianizmushoz vezetett, **az életek kioltásának és az erőszaknak az elítélése.** Ugye klasszikusan ez Indiában a hindu és az innen kirajzott buddhista vidékeken tradicionális. Bár egy kis rosszmájúsággal mondhatjuk azt, hogy azt a népsűrűséget, ami Indiában többezer éve van, nem lehet húsalapú diétán fenntartani, nem véletlen, hogy kialakult a vegetarianizmus, ami ebből a szempontból nézve egy PR stunt (megint cinikus vagyok, de nem kell komolyan venni).
A **húsfogyasztás drasztikus csökkentése** vagy kerülése mellett egy modern, lassan tudatosodó logikus érv is fennáll: fenntarthatatlan a nagymértékű húsfogyasztás, mivel sokkal több földterület kell ugyanannyi kalória megtermeléséhez, ha az nem növényi, hanem állati. Hiszen az állatnak először el kell fogyasztania a növényt, és mire beépíti testébe, rengeteg energia veszik el. Ehhez mostanában még társult az az érv is, hogy a több milliárd tehén által kiböfögött és kipukizott metán gáz és a többi háziállatból származó gázok komolyan részt vesznek az üvegházhatás fokozásában (14.5%a a globális üvegház gázoknak).

Ezekre az érvekre sokan fordultak a **vegetarianizmus**, sőt a **vegánság** felé. Nem biztos, hogy mindenki tudja a különbséget, pedig nagyon lényeges! A vegetariánus a klasszikus hindu táplálkozást követi. Állat húsát nem eszi, de fogyaszt tejterméket, joghurt, sajt és vaj formájában. Vannak, akik halat is esznek. Bár mióta szürke kősivataggá raboltuk tengereinket és ipari haltelepeken tenyésztik a halat szójatápon, antibiotikummal már ez sem tűnik egy egészséges, természetbarát, fenntartható megoldásnak.

A vegánizmus az egy modern európai szülemény, bár Indiában a szigorú Jain-ok is

(Mahatma Gandhi vallása) követik. A **vegánok semmiféle állati eredetű táplálékot nem vesznek magukhoz. Sajnos erre szervezetünk nincs felkészülve, és komoly problémákhoz vezethet**, ha valaki nem ésszel és óvatosan vegán. Hallottam olyanról, hogy valaki idegrendszeri tünetekkel: gyengeség, remegés, zsibbadás kórházba került. Az orvosok először azt hitték, sclerosis multiplexes, de a kép nem állt össze, mert az egy autoimmun betegség, ahol az önmagát támadó szervezet lebontja a gliasejtekről a zsírokból álló mielinhüvelyt, a szigetelést, és az idegek mint zárlatos drótok kezdenek el jeleket vezetni. De a vizsgálatok nem látták a többi jellegzetes esetet kísérő elváltozást. Sokáig nem történt semmi javulás, míg az egyik nővér ki nem szúrta, hogy az illető semmiféle állati eredetű táplálékot nem fogyaszt. Ekkor az orvos rákérdezett, hogy nem vegán-e véletlenül? Nos, hát az volt.

A helyzet az, hogy **az embernek az állati táplálékból nem a húsban levő fehérjékre van szüksége, hanem az állatok által termelt olyan zsírsavakra, amit az emberi szervezet nem tud előállítani.** Ezek a zsírsavak **gyakorlatilag vitaminok,** melyek **szükségesek az idegrendszer megfelelő fejlődéséhez.** A betegben azért épült le az idegsejtek szigetelése, mert nem jutott hozzá ezekhez az életfontosságú anyagokhoz. Az orvos megbeszélte a beteggel, hogy ha életben akar maradni, akkor szükséges állati eredetű táplálékot fogyasztania. Erre bőven elég, ha időnként egy kis halolajat, vajat vagy egyéb zsíros állati eredetű táplálékot, például sajtot fogyaszt. Olyan szellemben, mint ahogy D-vitamint fogyaszt az ember halolaj formájában. Így tett, hamarost meg is gyógyult.

Ugye, itt **megint a középút látszik**. Az **állati eredetű táplálékokra szükségünk van, de jóval kevesebb is elég**. Egy felnőttnek! Egy fejlődő szervezet igényei jelentősen mások, ott egy kicsit több kevesebb kell. Egy fejlődő gyereknek vegán táplálkozás nem való. Amikor Indiában jártam, elmeséltem ezt a vegán dolgot az egyik házigazdánknak. Jót derült rajta, és azt mondta, bolond ez a fehérember. Amikor Amritszárban az Aranytemplomban jártunk, megkérdeztük Sikh házigazdáinkat, hogy ők hogyan állnak a húsfogyasztással? A Sikh ugye egy viszonylag fiatal vallás, a hinduizmus, buddhizmus és az iszlám elemeit vette át, egy progresszív gondolkodású, befogadó típusú vallás. A válasz az volt, hogy jó gondolat a vegetárianizmus, de vannak olyan szakmák és élethelyzetek, amikor igenis szüksége van az embernek húsra. Az utolsó példa India északi részéről, Ladakhból és Tibetből származik. Biztos mindenkinek példálóztak már ismerősei a szellem erejéről azzal, hogy a meditáló tibeti szerzetesek képesek a hihetetlen hidegben a testükre terített vizes ruhát megszárítani. Ez idáig igaz. Csak azt nem tudják sokan, hogy ez a gyakorlat – tummo – komoly rákészülést igényel. Az ezt végző szerzetesek napokkal a gyakorlat előtt komoly mennyiségű jakhúst és zsírt fogyasztanak, majd kemény tornának megfelelő gyakorlatokat végeznek a gyakorlat előtt. Így felmelegedve már valóban meg lehet szárítani a vizes ruhát. Ők is tesznek kivételt, ha szükséges.

A magam részéről a hét 5 napján vegetáriánus vagyok, a többi 2 napon mérsékelt mennyiségű húst fogyasztok (abból csak jó minőségűt és nem feldolgozottat), középút.

Ott tartunk tehát, hogy **szükségünk van állati eredetű táplálékra, azaz állatokat kell tartanunk!** Pont.

Az már egy ettől független, de fontos kérdés:

Mennyit állatot tartsunk és hogyan?

Mindenki látott már fényképeket **nagyüzemi állattartás**ról: tömegesen bebörtönzött, levágott csőrű tyúkokat, akik mindegyike magánzárkába van zárva, hogy ne tudjon mozogni, ne tegyen kárt a másikban és magában, és gyorsabban hízzon. De ugyanez igaz a disznó és marhatelepekre is, ahol a mozdulni sem képes állatokat természetellenes táplálékkal, szójababbal, hallszttel és egyéb rémségekkel etetik széna helyett. Ezt azért találták ki -persze hol? Amerikában, aztán eljutott Európába is - hogy olcsón, sok állati fehérjét termeljenek. Futószalagon, mint a Ford gyárban. Az **nem volt szempont, hogy humánus és egészséges legyen**. Nem véletlen, hogy a fejlett világon belül az USA egészségügyi mutatói rémisztően rosszak.

Szerencsére elindult a fordulat, és akik képesek rá (látszik itt azért egy kis társadalmi egyenlőtlenség), igyekeznek megfizetni **a drágább, de egészségesebb, fenntarthatóbb, boldogabb állattenyésztésből származó termékeke**t. És ezzel egyidejűleg **jelentősen kevesebb állati eredetű táplálékot fogyasztanak**, mert tudják, hogy jelentősen kevesebb elegendő szervezetünk fejlődéséhez, és ha ezt teszik az **fenntarthatóbb társadalomhoz vezet**.

Azért ide is van egy oldalmegjegyzésem: **ami bio, az nem feltétlenül öko**. A különbség az, hogy a bio annak jó, aki megeszi, az öko meg az egész Földnek. Ebből a szempontból a kedvenc példám (igaz nem állatjóléttel kapcsolatos) a mosódió. Jött nekem valaki, hogy ő annyira bio, hogy nem tesz csúnya mosószert a mosógépébe, hanem mosódióval mos. Megkérdeztem tőle, hogy azt tudja-e, hogy vajon a mosódió honnan származik? Ezen nem gondolkodott. Nos, a mosódió ültetvényeket a kivágott trópusi erdők helyére ültetik, mint a a banánt, az olajpálmát, a kávét és a kakaót. Ráadásul még több ezer kilométerről is kell idefuvarozni, a hajókban gázolajat elégetve. Lehet hogy bio, de biztos hogy nem öko.

Lépjünk tovább az állatkísérletekre!

Megengedhetők-e az állatkísérletek? Mennyi kell, és milyen célra?

Én három féle állatkísérletet különböztetnék meg:

I) Az emberi élethez nem feltétlenül szükséges dolgok tesztelése. Lásd kozmetikumok.

II) A biztonsághoz szükséges dolgok tesztelése: gyakorlatilag minden új vegyianyag, ami a környezetünkbe kerül: festékek, műanyagok, ragasztó komponensek. Hányan tudják, hogy egy frissen épült és bútorozott irodában évekig tele van a szoba a felhasznált anyagokból kipárolgó gázok tucatjaival? Ezeknek egy részéről gőzünk nincs, mit csinál a szervezetünkben, másik részéről tudjuk, hogy mérgező és rákkeltő (lásd a formaldehidet, mely most már ugyan szabályozott mértékben, de a bútorlapokat (OSB, pozdorja, rétegelt lemez, MDF) összetartó ragasztókból szabadul fel lassan és évekig. Ezek közül a legrosszabbak azok az anyagok, amik nagyon kis mennyiségben is hatnak, mert pl. az emberi hormonokat utánozzák vagy rákkeltőek. Egyre nagyobb a gyanú, hogy a férfiak világszerte növekvő termékenységi gondjait a műanyag palackok lágyításához adott adalékok okozzák, de hasonló anyagok vannak a pénztárgépek hőnyomtatós cetlijeiben is. Amíg egy új anyagot nem teszteltek minden bizarr lehetőségre, nem lenne szabad az emberiségre ereszteni. Lásd még a végtagok nélkül született gyerekek és a terhesség alatti rosszullét elleni gyógyszer esetét az 50-60-as évek fordulóján.

III) Az emberi élet javításához és a megismeréshez szükséges dolgok vizsgálata: tudományos alapkutatás (élettan, agykutatás), illetve gyógyszerkutatás.

Nézzük meg, hogy a fenti 3 kategória esetében indokolt-e állatok használata, vagy léteznek-e helyettesítő megoldások?

Állatkísérleteket helyettesítő megoldások

Az egyik megoldás, amit az állatok jogait védők gyakran javasolnak, hogy vegyi anyagokat **mesterséges sejttenyészetek**en teszteljünk. Ez szép, és jó gondolat, sok esetben működik is, csak **nem teljes megoldás**. Egy sejttenyészet alkalmas arra, hogy mérgező, irritáló, mutációkat és ezért rákot kiváltaó anyagokat teszteljünk. De mivel egy sejttenyészet egy állati szervezet leegyszerűsített modellje, ezért nem minden lehetséges kölcsönhatást fog kimutatni. Egy sejttenyészet általában egyfajta szövettípus sejtjeiből áll (vagy differenciálatlan őssejt jellegű). Azt pedig tudjuk, hogy szervezetünk szerveiben és szöveteiben minden sejtnek más funkciója, más anyagcseréje van, ezért a környezetből származó vegyianyagokra más reakciót mutat. Egy szövetkultúra nem mutatja az élőlényekben előforduló kölcsönhatások figyelemre méltó részét. Nincsenek életfázisai, nem viselkedik, nem szül utódokat. Az például, hogy egy vegyianyagnak hormonhatásai vannak és megváltoztatja például egy állat fejlődését vagy viselkedését, sejtkultúrás tesztelésből nem feltétlenül derül ki. Tehát egy sejtkultúra nem alkalmas vegyi anyagok hatásának teljes körű tesztelésére, sajnos csak viselkedő állatok alkalmasak erre.

Olyat is hallottam biológus hallgató koromban az egyik lelkes állatvédő biológus hallgató

társamtól, hogy **számítógépes modellek**en kellene oktatniuk oktatóinknak az állatok anatómiáját boncolás helyett és a kísérleteket is modelleken kellene végezni.
Itt **hasonló akadályok merülnek fel, mint a sejttenyészetek esetében**. Egy számítógépes modell, mint ahogy a „modell" kifejezésből is látszik egy valóság alapján felépített, egyszerűsített elemeket és kölcsönhatásokat tartalmazó, használó rendszer (a sejttenyészet is egy egyszerűsített modell). Ugye az egyik alapvető dolog a biológiával kapcsolatban az **emergencia** fogalma volt. Ez azt mondja ki, hogy egy sok elemből álló összetett rendszerben olyan új tulajdonságok fakadnak, amelyeket az alkotó elemek tulajdonságai nem egyértelműen határoznak meg. Magyarul, egy modellbe csak azt tudom belerakni, amit már ismerek, és azt fogom belerakni, amiről azt gondolom, hogy fontos. Ha valami teljesen újat akarok megismerni, akkor az esetek jelentős részében nem használhatok modelleket, mert nem fogom minden esetre megkapni azt, amit az eredeti rendszer nyújtana. Egy számítógépes játék alapjában egy modell. Ha az FPS-be nincsen beleprogramozva, hogy ököllel is le lehet ütni valakit, akkor a játékban nem fogom megtudni mi lehetséges, ha elfogyott a lőszer.

Ha valaki elolvassa korábbi bejegyzésemet a modellezésről, láthatja, hogy a modellezés fontos eleme a kutatói munkának, de önmagában nem elég.

Állatkísérletekre tehát szükség van a tudományos-társadalmi haladáshoz és az ebből fakadó új anyagok teszteléséhez.

De milyen és mennyi állatkísérletre van szükség?

Ez ugye egy **filozófiai, etikai kérdés**. **Van-e egyáltalán szükség a fejlődésre, az új tudásra?** Amerikában az Amishok arra szavaztak, hogy nincs. Remek jól megvannak a szekereikkel, bár a gyerekeiket nehéz megtartaniuk a saját kultúrájukban. Mivel ökológiai gazdálkodást folytattak és folytatnak, szénné keresik magukat a washingtoni és New York-i biopiacokon jó minőségű, egészséges termékeikkel.

Földünk és túlélésünk jelentős problémái nem bukkantak volna fel, ha megállunk valahol a felvilágosodás magasságában, vagy kicsit bölcsebben haladunk. De ezt most ne beszéljük meg itt.

Alapállásunk tehát az, hogy szükségünk van a fejlődésre.

Vegyük elő a fenti három kategóriát. Láttuk tehát, hogy az új anyagok tesztelésére javasolt és használt sejttenyészetek nem adnak mindenre választ. Az állatkísérletek komoly hányadát kiváltani képes sejttenyészetes teszteléseket (melyek az egyértelműen látszó komoly bajokból sokat képesek elcsípni) a teljes biztonság érdekében élő-viselkedő állatteszteknek kell követnie, ha biztosra akarunk menni.

Azt hiszem azt viszonylag egyszerű eldöntenünk, hogy szükségünk van-e az I. kategóriára. **Megéri-e állatok élete, hogy kevesebb ráncunk legyen és magasabbra tudjuk zselézni a hajunkat?** Szerintem NEM.

A II. kategória már keményebb dió. **Amennyiben újabb anyagokat akarunk a társadalomra szabadítani, azokat tesztelni kell.** Ezek egy része kiváltható sejttenyészetes tesztelésekkel. És ki is váltódik, mert egy csak az anyagi érdekeket néző vadkapitalistának is olcsóbb sejttenyészetben tesztelni, mint állatkísérletekben. A gond itt inkább az, hogy végeznek-e elegendő állatkísérletet? Mert ha ránk szabadítanak egy anyagot, amit csak Patyomkin teszteléssel néhány sejttenyészeten futtattak meg, akkor jönnek a végtag nélküli gyerekek.

> **Amennyiben úgy döntünk, hogy tudományos fejlődésre-azaz újabb antibiotikumokra, Alzheimer-kór, Parkinson-kór és daganatos betegségek gyógyszereire, az emberi szervezet és agy megértésére - szükségünk van, akkor nem kétséges, hogy a III. kategória állatkísérleteire is szükségünk van.**

Persze itt is lehet tovább finomítani.

Milyen állatokon morális kísérletezni? Főemlős? Kutya? Macska? Egér?

Ugye **minél fejlettebb egy állat, minél fejlettebb az elméje, egyre kifinomultabban képes a szenvedésre** (lásd 2-es lábjegyzet). Az egy fontos kérdés, hogy mitől szenved egy állat? Szenvedhet ugye egyértelműen fájdalmas, kínzó ingertől. Szenvedhet stressztől, amit egy félelmet kiváltó inger okoz, vagy tapasztalatai alapján okozhat majd a jövőben. Nyilván ez egy csimpánz esetében jóval kifinomultabb mint egy egér esetében. Szenvedhet attól, hogy fajának nem megfelelő módon tartják. Ez lehet szűk hely, nem megfelelő megvilágítás, silány élőhely stb. De az is nagyon számít, hogy fajának megfelelő társas környezetben tartsák. Mivel az egér egyedi családokban él, ha sok egeret összezárnak, állandó verekedés és stressz az eredmény. A patkányok nagyobb közösségekben szeretnek élni, nekik az a stressz, ha egyedül kell élniük.

Egyértelmű, hogy megfelelően tartott egereken és patkányokon kell inkább kísérletezni, mint főemlősökön. Ha lehet! Mert ugye, mire az egértől a főemlősig eljutott az evolúció, sokat kísérletezett és jelentősen más, bonyolultabb szervezeteket hozott létre. Ha meg akarjuk ismerni az ember agyának működését szükségünk van arra, hogy hozzá hasonló szerveződésű állatokon végezzünk kísérleteket. Egy egérben például a prefrontális agykéreg tervezésben, mérlegelésben és munkamemóriában betöltött feladatát, vagy annak kapcsolatait más agyi struktúrákkal nemigen vizsgálhatjuk, mert hogy alig van neki prefrontális kérge. Amennyit jelenleg tudunk az agyműködésről, azt mondom (magán vélemény), hogy az agykutatók kísérletei, most, 2023-ban 98%-ban rágcsálókon is végezhetők, és körülbelül ez is történik.

Nagy szerencsére (a csimpánzok és a miénkre is) a modern funkcionális és pályakövető képalkotó eljárások, mint az fMRI és ennek a diffusion tensor image-ing változata (melyhez nem szükséges állatok életének kioltása vagy műtétek) sokat segíthet nekünk abban, hogy az egér és ember agya közötti különbséget feltárjuk. De ez sem vált ki minden kísérletet.

Végezetül egy személyes beszólás.

A szélsőséges állatvédők képzeletében egy kutató zavaros tekintettel, véres köpennyel, összeszorított fogakkal állatokat kínoz. Felindultságukat megértem -hiszen én is küzdöttem annak idején a Nagymaros-Gabcikovo vízlépcső ellen- de nem véleményük nem megalapozott, és módszereik nem elfogadhatóak. Mint 30 évig állatkísérleteket végző kutató -aki igyekszik fenntarthatóan élni, hetente 1-2-szer eszik húst és legkedvesebb elfoglaltsága kint ülni az erdőben – állíthatom, hogy ez nem egy valós kép. Kollégáim biológusok vagy orvosok, akiket a természet szeretete, megértése és az emberek gyógyítása vezet. De azon felül, hogy együttérzünk kísérleti állatainkkal, tiszteljük őket és minimális szenvedésnek tesszük ki őket, egyszerű, hideg, logikai okai is vannak annak, hogy az állatoknak nem akarunk szenvedést okozni. Egy kísérleti állat amelyik szenved vagy fél, stresszreakciókat mutat. Szervezetében stresszhormonok, adrenalin és cortizol szabadul fel, mely hosszútávon megváltoztatja viselkedését, agyának működését, agyi folyamatait és struktúráit. Stresszes állatból, hacsak nem a stresszt vizsgálja az ember, nem lehet megbízható, elfogadható tudományos következtetést levonni. Az állatokkal folytatott munkánk jelentős részét az az erőfeszítés teszi ki, hogy állataink jól érezzék magukat. Állataink közérzetét sokkal több szabály biztosítja, mint kutatóinkét. Meg van szabva hány egér és patkány lehet egy ketrecben, egy szobában, mekkora lehet a hőmérséklet, a páratartalom és ennek ingadozása. Ezzel szemben mi például heten ültünk egy 15 nm-es szobában és majd elpusztultunk nyáron, amikor energiatakaréskossági okokból kikapcsolták a légkondícionálást. Igaz, mi ezt szabad döntésünkből tettük, mert mindannyiunkat érdekel a tudomány.

> **Segítségeteket kérjük tehát!** Ha elolvastátok az fenti érveket, és úgy gondoljátok szükségünk van antibiotikumokra, gyógyszerre, védőoltásra, szervezetünk működésénk megértésére, és ezáltal tudományos célú állatkísérletekre, ezt **jelezzétek** a támogató

oldalon és osszátok meg ismerőseitekkel!

Írhatnám még, de nem írom 😊 ~~„Aki pedig a tudományos állatkísérletek ellen küzd, legyen olyan szíves a fenti dolgok használatától, tiltakozásféle-képpen tartózkodjon. Bár gyermekétől ezeket megtagadnia azt hiszem a mai társadalmi normák szerint bűn."~~

Lábjegyzetek:

1) Személyes és erőteljes biológusi vélemény a kozmetikumokról: Bőrünk az elmúlt 200 millió évben remekül működött szappan, arcszesz és testápoló nélkül. Védett minket a fertőzésektől és a környezet behatásitól. Ahhoz, hogy ezt tökéletesen megtegye, vastag, elszarusodott sejtekből álló hámréteg borítja, melynek megfelelő zsír és nedvességtartalomra van szüksége ahhoz, hogy hajlékony, rugalmas, jól záró maradjon, ne repedezzen ki.

Az egészséges emberi bőrnek se szappanra, se bőrápolóra nincsen szüksége. Persze, hogy kell a csecsemőnek bőrápoló, ha előtte a teljesen felesleges szappannal tönkretettük a bőrét. Egy babának egy langyos vizes fürdő tökéletesen elegendő.

No persze közben bejött a képbe a ruha és a pelenka. Nyilván mindkettő megváltoztatja a mikrokímát (nem beszélve a cipőről), de nem a veszett szappanozás a megoldás (egy kis vizes mosás és zsíros kenőcs a pelenka alatt szükséges). Ha túl sok szappant használunk, két dolog lehetséges. Bőrünk vagy száraz lesz és kirepedezik, vagy ha szervezetünk túlreagálja a zsírhiányt és bőrmirigyeink több zsírt kezdenek el kiválasztani, bőrünk túl zsíros lesz.

Jópár éve adták a televízióban a BBC egyik régi sorozatát az emberi testről. Ott megkértek néhány önkéntest, hogy ne mossák a hajukat hónapokig. Az önkéntesek egy része azt mondta, az első néhány hét szörnyű volt. Hajuk zsíros, büdös, ragadós volt. De néhány hét után beállt egy egyensúly, és fésülködésen kívül nem volt szükségük se samponra, se hajápolóra. Nyilván a kezdeti túlzsírosodás annak volt a következménye, hogy előtte évekig samponnal eltávolították a hajat védő zsírréteget, ezt fokozottan pótolta a szervezet és amikor abbahagyták a zaklatást egy ideig túl sok zsírt termeltek mirigyeik.

Bőrünk másik fontos eleme, hogy tele van mikrobákkal. Ők, és testünk minden egyéb részén jelenlevő társaik, a soksejtű evolúció kezdete óta (~600 millió éve) velünk élnek és szükségesek egészséges ejlődésünkhöz és testműködésünkhöz. Bőrünkre tapadhatnak kórokozók, de saját mikroba közösségünk, ha ép, nagy részükkel jól elbánik. Senkit nem akarnék lebeszélni egy szappanos kézmosásról, mikor hazaér, különösen influenza és COVID időben, hiszen kezünkkel fogunk meg mindent. De a fennen hirdetett, amikrobák 99.9%át elpusztító szappanok, különösen egész testre használva jelentősen több kárt okoznak, mint hasznot.

2) Szenved-e az állat az állat, amikor bezárják? Biztos mindenki látott már állatkertben üres tekintetű, ismétlődő monoton mozgásokat végző állatot. Ezek általában az értelmesebbek közül valók, medvék, elefántok, esetleg nagymacskák. Rossz nézni őket. Nem véletlen, hogy a modern állatkertekben hatalmas területen tartják az ilyen állatokat, és gazdagítják környezetüket, hogy jól érezzék magukat.

Azt, hogy egy jól tartott állat jobban érzi magát a ketrecében, mint azon kívül, gyerekkoromban tűnt fel. Zebrapintyeimnek édesapámmal csináltunk egy 1.5m x 0.5m x 1m-es röpdét, ami fakeretre feszített drótszállakból állt. Egy napon arra gondoltam, hadd repüljenek a madárkák szabadon a lakásban és kinyitottam a kalitka ajtaját. Nem jöttek ki. Az gondoltam, biztosan nem találták meg így kiterelgettem őket a ketrecből. Lett nagy fejveszett sipákolás és röpködés. Mindaddig amíg rá nem szálltak a röpde tetejére kifeszített dróthálóra. Lábukkal könnyedén szétfeszítették a drótokat és már bent is voltak, megnyugodtak, boldogok voltak, soha az életben nem jöttek ki többet, pedig megtehették volna bármikor. De ugyanezt csinálták tengerimalacaim és fiaim tengeri malacai is. Ha

kivettük őket a ketrecükből vagy levittük őket az udvarra első dolguk volt, hogy visszamásztak a nyugalmat és táplálékot jelentő sajátjuknak tudott helyükre.

Ez nem csoda. Egy egyszerűbb, butább állat nem akar felderíteni, ha megvan a vacka és a tápláléka. Mint ahogy a briliáns Croodék című rajzfilmben Grug, a maradi apuka mondja: Semmi újhoz nem nyúlunk hozzá! Az rossz! Veszélyes Meghalsz! A természetben az evolúció működik. Meg akarnak enni, stressz az élet, küzdeni kell a párodért, a kajádért az életedért. Ezzel szemben egy lakájos ólban/ketrecben/vödörben, ha megkapod a mindennapi kajádat és nincsenek versenytársaid és senki nem tör az életedre, nem akarsz semmi mást. Lásd a Tic-Tok-ozó és egyéb agyzsugorító szociális médiát nyomogató agyhalottakat.

Nyilván, ha egy természetben élő egérkét bezárnak egy ketrecbe, az stressz neki, mert nem tudja mi történik vele. De ha mindennap megkapja ami kell neki, hamar rájön, neki itt jobb. Ez persze nem feltétlenül igaz egy értelmesebb állat esetében.

Mindezek alapján nem gondolom azt, hogy egy szigorúan szabályozott körülmények közé született és ott felnőtt állat pusztán attól, hogy bezárva tartják, szenvedne.

Szerző: **Gulyás Attila**

Dadusok és bestiák: Felvezetés

Hú de rég volt már #agyséta. Kicsit elhanyagoltam a sok esemény hatására, hogy az agyműködést bemutató útvonalon haladjunk.
Nos, túl vagyunk azon, hogyan alakultak ki az idegsejtek, hogyan fogadják, összegzik és adják tovább az ingerületet, illetve remélhetőleg megemésztettük azt is, hogyan lehet működésüket egyszerű egyenletekkel leírni és ezáltal számítógéppel modellezni. De, mint majd látjuk a most induló minisorozatban, az agy és benne az idegsejtek ennél jóval bonyolultabbak. Körülbelül ott tartunk, hogy elmagyaráztuk hogyan működik és hogy néz ki egy korábbi korszak népautója a Trabant. Ha ennél a hasonlatnál maradunk agyunk valós idegsejtjei inkább egy önvezető, szépen megtervezett, kifinomult autóra hasonlítanak, a világra kiterjedő kommunikációs és szervízhálózattal, autómentő villámszolgálattal.



Trabant fényképe

Mielőtt tovább lépnénk a következő szerveződési szintre, ahol megvizsgáljuk az idegsejtekből összeálló hálózatok viselt dolgait, be kell mutassam, hogy az idegsejtek milyen extrákkal és szervízhálózattal rendelkeznek, azaz milyen eddig be nem mutatott további kölcsönhatásokba léphetnek még egymással és a környezetükkel. Ez fontos lesz annak megértésében, hogy a hálózatok viselkedése hogyan módosítható. Bár tudjuk egy embernek élelmiszerre, lakásra, szórakozásra van szüksége, de ahhoz, hogy megértsük, hogyan működik egy társadalom meg kell ismernünk azt is, hogy az emberek hogyan és milyen típusú kölcsönhatások útján lépnek kapcsolatba más emberekkel és társadalmi szerveződésekkel (adóhivatal, munkahely, stb.). Hiszen embertársaik és hivatalaik rengeteg finom és kevésbé finom módon tudják befolyásolni viselkedésüket, amiktől döntéseik,

irányultságuk megváltozhat.

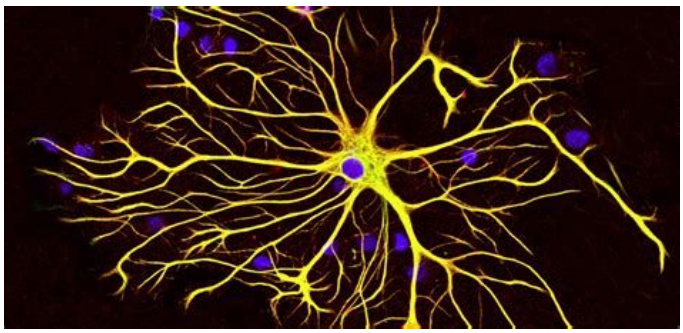


Luxusautó fényképe

Az idegsejtek viselkedését ugyan elsősorban, gyorsan és jól láthatóan a rájuk érkező szinapszisok aktivitása befolyásolja, de működésük számos elemét **a környezetükből származó finomabb, lassabban ható, térben és időben kevésbé pontosan meghatározott jelek is befolyásolják.** Gondolatmenetünk szempontjából **két dolgot** kell megemlítsünk. Egyrészt, hogy **az idegrendszert nem csak idegsejtek, hanem a velük megegyező számban jelen levő gliasejtek is alkotják**, melyek az idegsejtek működését támogatják és hangolják. Másrészt, hogy **az idegsejtek egymással és a gliasejtekkel számos különböző módon hatnak kölcsön,** mely kölcsönhatások eredményeként befolyásolják egymás működését.

Az idegsejtek dadusai a gliasejtek

Mik azok a **gliasejtek**? Olyan sejtek melyek **az idegszövetben találhatók, körülveszik az idegsejteket, és azok működését támogatják, befolyásolják**. A glia szó latin eredetű és ragasztót jelent, mivel akik először felfedezték ezeket a nem-idegsejt idegrendszeri sejteket (ugye az idegrendszer nem csak az agyból és gerincvelőből, hanem a testben futó idegekből is áll) azt gondolták ezek a sejtek tartják össze az idegszövetet. Az elmúlt évtized eredményei alapján egyértelmű, hogy a gliasejtek **meghatározóak az idegsejtek és az idegrendszer működésében**. Alapvető szerepet játszanak **az idegrendszer fejlődésében**, fenntartásában, a szinapszisok **tanulási folyamataiban,** ingerlékenyek, jeleket



Asztrogliasejt fluoreszcens mikroszkópban készített fényképe. A kék foltok idegsejtek és más gliasejtek magjait mutatják. A sej nyúlványrendszere sárga.

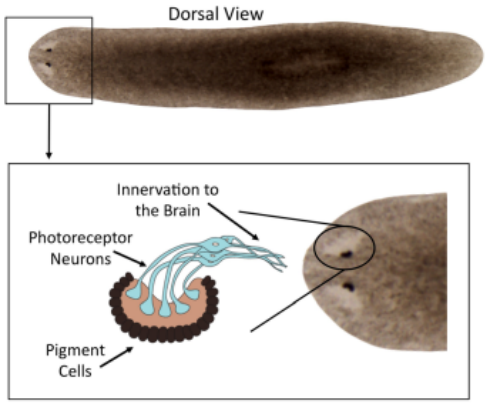
továbbítanak és **fontosak az agyat ért sérülések és betegségek elleni küzdelemben**. Kóros működésük fejlődési rendellenességekhez és neurodegeneratív betegségekhez vezet.
A következő fejezetben a gliasejtek kialakulásával és fejlődésével folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Dadusok és bestiák: A gliák kialakulása és fejlődése

Ahogy az evolúció során az idegsejtek elkezdtek idegrendszerbe tömörülni, az idegrendszerről „kiderült", hogy az állandósággal kapcsolatban komoly elvárásai vannak. Ugyanis, az idegrendszer a sejtek állapotában kódolja az információt és a kapcsolatokban a funkciót, valamint a tudást, a memóriát.

Azaz, míg átlagos testi sejtjeink lecserélhetők, sem idegsejtjeink, sem nyúlványrendszerük nem. Ráadásul az idegsejteknek a membránpotenciál fenntartásához nagyon sok energiára van szükségük, és a jelintegrálás feladata is igen végletes sajátosságokat követel meg (szinapszisok, ingerületátvitel, terjedés). Amikor a sejtek kommunikációs rendszereiről beszéltünk, akkor megjegyeztük, hogy egy sejt nem tud egyszerre nagyon sok féle dolgot igazán hatékonyan csinálni, mert a génszabályozás és a sejteken belüli jelrendszerek kapacitása véges. Mindezért, amikor az erősen „szakosodott" idegsejtek elkezdtek kialakulni, elveszítették (vagy nem csináltak túl jól) alapvető életfenntartási funkciókat, mint például az anyagcsere vagy a sejtosztódás képességét. Az idegsejtek azért vesztették el osztódási képességeiket, mert a sejtosztódás M fázisában (amikor a mitózis, a kromoszómák szétválása zajlik) a sejtműködés alaptörvényei szerint a sejtnek be kell húznia összes nyúlványát, mert az egész sejtváz (citoszkeleton) újra kell hogy szerveződjön. Ez ugye, egy szinapszisokat alkotó idegsejt esetében elképzelhetetlen, hiszen kapcsolataiban rejlik lényege.

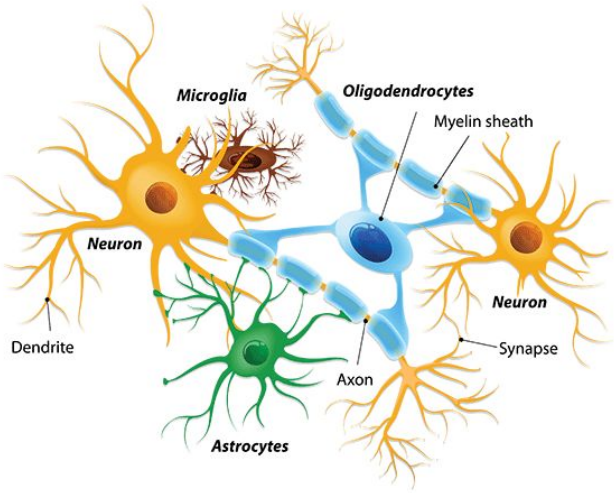


Felül egy örvényféreg látható, mely az első elkülönült érzékszervekkel rendelkező állat. Alul a feji rész kinagyítva a szemekkel. Bal oldalt a szem rajza látható. A kék fényérzékelő idegsejtek a világosbarnával jelölt gliasejtek veszik körül.

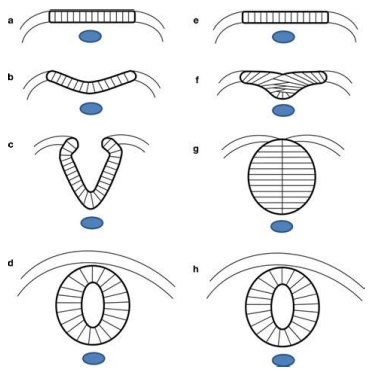
Az idegsejteknek tehát szükségük volt működésüket, túlélésüket támogató sejtekre. Ezért az idegrendszer bonyolódásával a hámsejtekből nemcsak idegsejtek, hanem az őket támogató, kiegészítő funkciójú gliasejtek is kialakultak. Az első gliasejtek egyszerű állatok (laposférgek) érzékelő idegsejtjeinek támogatójaként jelentek meg az érzékszervekben, de hamarosan a gliasejteknél is megjelent a munkamegosztás. Vannak olyan gliasejtek (progenitor), amelyek osztódással további osztódó, illetve specializált, idegsejtekhez kapcsolódó funkciójú, már nem osztódó gliasejteket hoznak létre, amelyek bonyolult nyúlványrendszerrel kapcsolódnak majd az idegsejtekhez, hogy működésüket támogassák. Bizonyos gliasejtek őssejtek is lehetnek, mert nem csak további gliasejteket, hanem idegsejteket is képesek létrehozni. Az őssejtek esete kicsit olyan, mint amikor a Mátrixban a békés járókelő hirtelen Smith ügynökké válik és akcióba lép. A megfelelő jel hatására, az addigi üldögélő, semmit nem csinálók személyiségüket, egy aktív a feladat megoldására hatékony személyiséggé változtatják.

De mit is csinálnak a gliasejtek? Attól függ melyik típusuk és mikor. Itt most csak az emlősök

gliasejtjeiről beszélünk majd, azok közül is csak az agyban található gliasejtekről. Azért szűkítek, mert történetünk szempontjából nem fontos, hogy végigsétáljunk újra a törzsfejlődésen és a gliasejtek őseinek összes viselt dolgát bemutassuk.
Kezdjük az elején. A megtermékenyített petesejt elkezd osztódni és kialakítja az egyre több sejtből álló zigótát, mely sok, kinézetre egyforma, és kb. ugyanazokkal a tulajdonságokkal rendelkező sejtekből áll. Eljön azonban az a pillanat, amikor a zigótán megjelenik egy hosszanti árok, amely velőcsővé fűződik le. Ez az a pillanat amikor az eljövendő állatka szervezete elkezd kialakulni. Az eddig egyforma sejtek elkezdenek szakosodni, specializálódni. Kialakul az idegrendszer kezdeménye, a gerinc kezdeménye, az ivarszervek és a bél kezdeményei, melyek saját egyedi sejttípusokkal rendelkeznek.



Az idegsejteket gondozó 3 gliasejt-típus rajza. Zöld a tápláló asztrocita, kék az axont szigetelő oligodenrocita és barna a rendre vigyázó mikroglia.

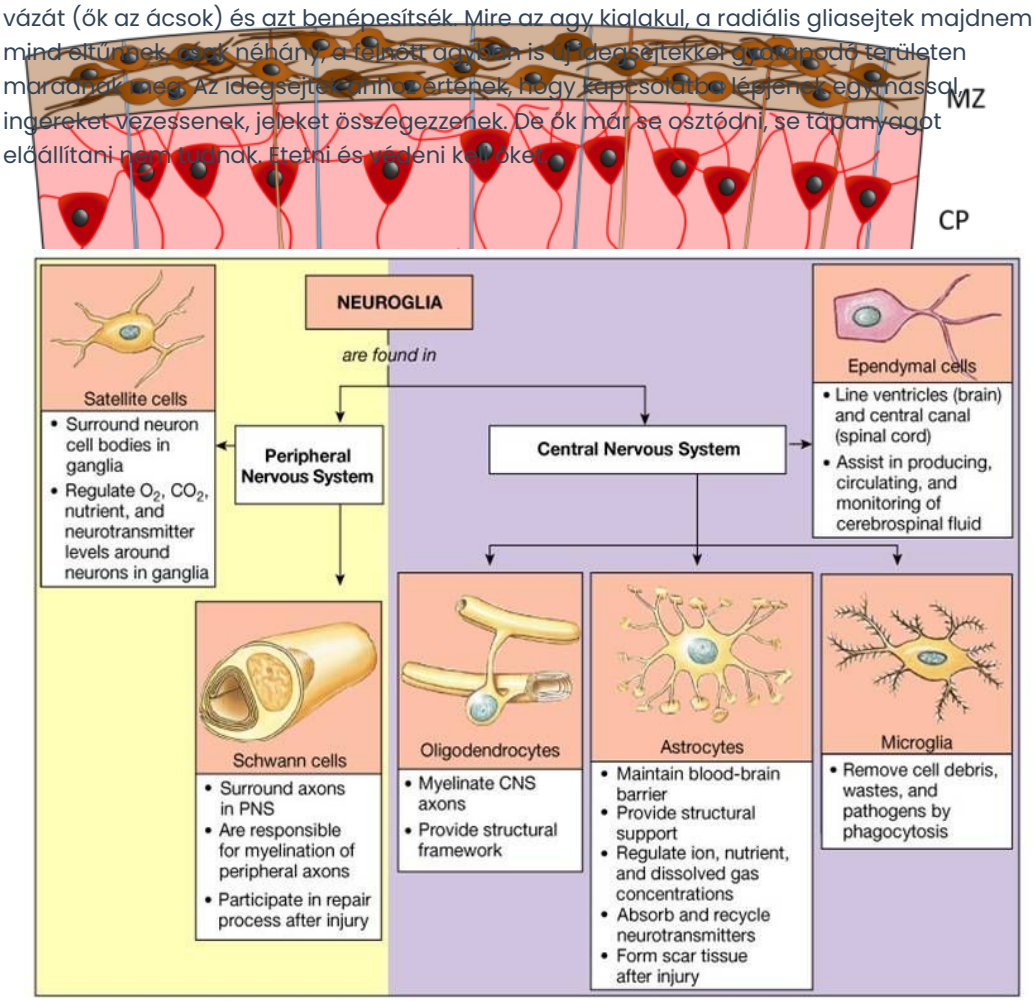


A velőcső lefűződésének lépési. A folyamat végére kialakul egy egy sejtrétegű cső. Ennek a falát fogják a kialakuló radiális gliasejtek vastagítani és az idegrendszert kialakítani.

Az idegrendszert megalapozó velőcső, mint a neve is mondja egy cső. Van fala és ürege. Az első specializálódott sejtek, melyek a velőcső belső és külső felszínét kötik össze egymással a radiális gliasejtek. Ők az idegrendszer központosodásának idején a tüskésbőrűekben és lándzsahalakban jelentek meg. A radiális latinul sugár-irányút jelent, ez utal arra, hogy ezek a sejtek a velőcső felszínére merőlegesen nyúlnak meg, a középponttól kifelé. Ahogy a velőcső fala idegrendszerré vastagodik, a radiális gliasejtek egyre jobban megnyúlnak és folyamatosan osztódnak. Valami olyasmit kell elképzelni, mint egy biciklikerék, ahol a radiális gliasejtek a küllők, melyek a kerékagyat (a közepén lévő tengely lyuka a velőcső belseje) az abronccsal (az agy felszínével) kötik össze. Csak ők nem húznak, hanem nyomnak. Egy idő után a radiális gliasejtek úgy osztódnak, hogy egyik leánysejtjük megmarad radiális gliasejtnek, másikukból pedig különböző idegrendszeri sejteket kialakító progenitor (előd) sejtek lesznek.

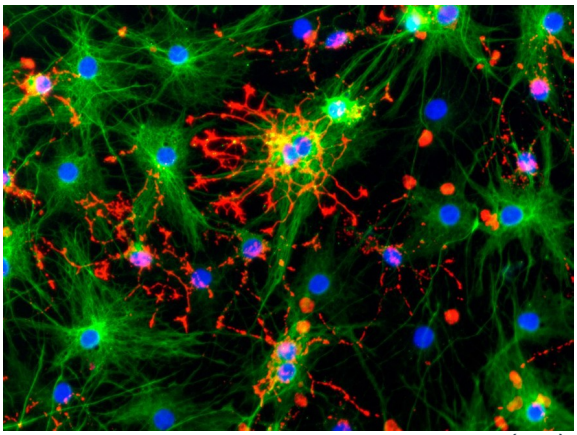
Ők hozzák létre további osztódással fajtájuktól függően az idegsejteket, illetve a gliasejtek két típusát az asztrocitákat (szinonímájuk: asztroglia sejtek) és az oligodendrocitákat (oligodendroglia sejtek). Valami olyat képzeljünk el, mint amikor egy kis csoport hajótörött egy lakatlan szigetre vetődik. Először mindenki mindent csinál a túlélés érdekében, de ahogy családot alapítanak és gyerekeik születnek lassan kialakul egy kis társadalom, amiben egyesek halásznak, mások házakat építenek, gyerekeket nevelnek vagy tanítanak, szakosodnak, specializálódnak. Mindenki azt csinálja, amihez legjobban ért és kölcsönösen segítik egymást.
A gliák közül a radiális gliák ahhoz értenek a legjobban, hogy felépítsék az idegrendszer

vázát (ők az ácsok) és azt benépesítsék. Mire az agy kialakul, a radiális gliasejtek majdnem mind eltűnnek, csak néhány, a felsőbb agyban is új idegsejtekkel gyarapodó területen maradnak meg. Az idegsejtek ahhoz értenek, hogy kapcsolatba lépjenek egymással, ingereket vezessenek, jeleket összegezzenek. De ők már se osztódni, se tápanyagot előállítani nem tudnak. Etetni és védeni kell őket.



A gliasejtek típusai és szerepe a környéki (bal oldalt) és a központi (jobb oldalt) idegrendszerben.

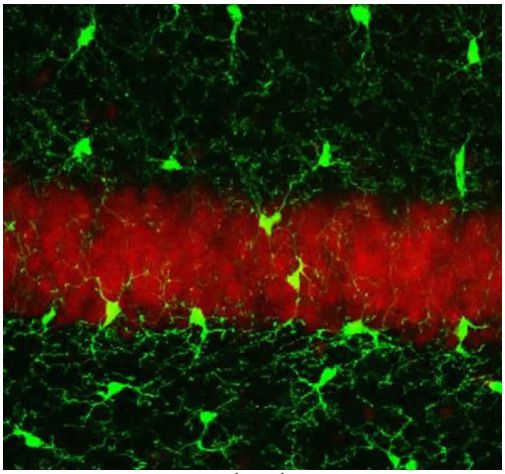
Az asztrogliák (nevüket az aster, csillag szóból kapták), mivel nyúlványrendszerük mint egy csillag sugarai, a középen elhelyezkedő sejttestből sugárzik kifelé. Az idegsejtek sejttestének és dendritjeinek táplálásában és a szinapszisok babusgatásában fontosak, az agyi gliasejtek felét teszik ki. Az ember asztrogliasejtjei nagyobbak és bonyolultabb elágazásrendszerűek (100-400 µm átmérőjűek), mint az egyszerűbb emlősökben, 10x annyi nyúlványukkal, 15x akkora teret töltenek ki. Hosszú nyúlványokat küldenek a kéreg rétegei, felszíne és a fehérállomány között. Az oligodenrogliák -nevüket az oligo, alig és dendros, fa szóból kapták, mivel viszonylag kevés faágszerű nyúlványuk van – az idegsejtek axonjainak növekedését segítik, a gyors jelterjedéshez szükséges szigetelést, a mielin hüvelyt alkotják, és táplálják az axonokat. Akkor jelentek meg az evolúcióban amikor a gyors ingerületvezetésre képes idegsejtek kialakultak (az őszájúakban, meglepő módon a csigákban 😊, az újszájúakban: a cápákban). Ezt a két glia típust makrogliának (makro=nagy) hívják és



Fluoreszcens festéssel megjelenített asztrogliák (zöld) és oligodendrogliák (piros), melyek idegsejteket vesznek körül. Itt az idegsejtek nem látszanak, csak a kék festéket felhalmozó sejtmagjaik. Míg az asztroglia

azért kell őket elkülöníteni, mert az idegrendszer fejlődése során az ácsok és óvónénik mellett megjelenik még a rendőrség is, a mikroglia sejtek (mikro=apró) formájában. Róluk eddig nem volt szó, mivel nem hám eredetűek és nem a velőcsőből fejlődnek. Azért rendőrök, mert az immunrendszer részét képezik és mint ahogy a vérsejtek (vörös és fehér) a középső csíralemezből, ők is a mezodermából származnak. Ők a szervezetünk kórokozóit bekebelező nagy-zabálók, a makrofágok (makro=nagy, fagos=enni) rokonai. A már félkész idegrendszerbe a saját lábukon sétálnak be a szikzacskóból, mert hogy amőba-szerűen képesek mozogni, átfurakodni az érfalakon és beszuszakolni magukat az idegsejtek és más gliasejtek közé. A mikrogliák feladata, hogy rendet tartsanak az agyban, sérülés vagy fertőzés esetén védjék az idegsejteket. Ezt nagyon óvatosan kell csinálniuk, hiszen a sejtek közötti kapcsolatok érinthetetlenek! Nem véletlen, hogy nem is engedi be az agy az izomagyú makrofág fickókat, akik vírusok és baktériumok felfalására vannak szerződtetve, mert nincs meg a képesítésük az intelligens rendrakáshoz. Ezzel inkább a képzett mikrogliát bízza meg. A mikrogliák a piócától az emberig igen hasonlóak, ugyanazokat a hírközlő molekula rendszereket használják, a gliasejtek 10%-át teszik ki.

sejtek kisugárzó nyúlványokat alkotnak, az oligodendrocita sejtek ágainak vége ellaposodik, hogy az idegsejt axonokat mielin hüvellyel tekerje körbe.

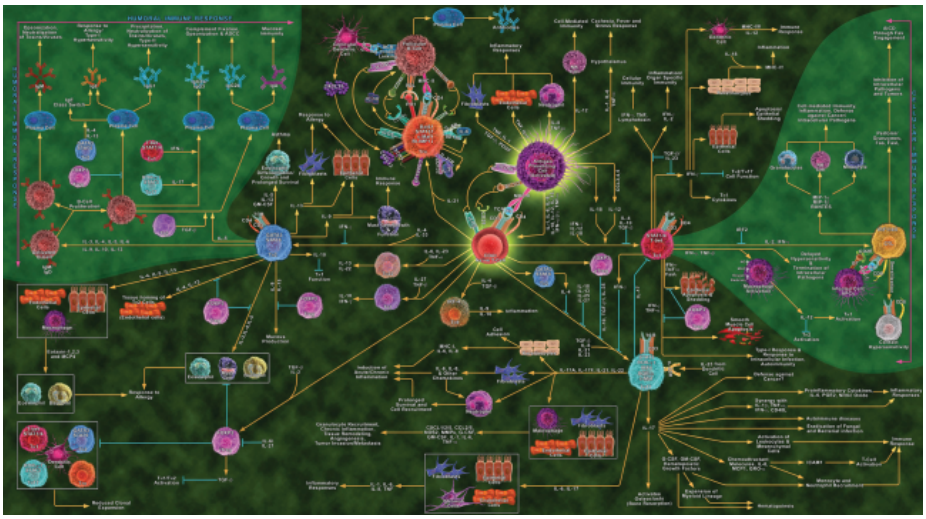


Mikroglia sejtek (zöld) láthatók amint egyenletesen kitöltik az idegszövetet. Pirossal jelöltek a hippokampusz nevű agyterületen egy rétegbe tömörült idegsejtek sejttestei. A sejtek dendritrendszere (nem festett) felfelé és lefelé nyúlik.

Szerző: **Gulyás Attila**

Dadusok és bestiák: A vér-agy gát és az agyi immunrendszer.

Ez az a pont, ahol az agy és az immunrendszer bonyolult kapcsolatát be kell mutatni. A két rendszer a test két legösszetettebb hálózatát alkotja. Az emlősök evolúciója során az idegrendszer és az immunrendszer felépítésében szerepet játszó gének száma nőtt meg a legjobban. Rengeteg sejtfelszíni fehérje jelent meg, mely a sejtek azonosításában, egymásra találásában, összekapcsolódásában és jelátadásában játszanak szerepet.



Az immunrendszer sejttípusainak kölcsönhatásait bemutató ábra. Itt a nyilak a sejtek között áramló jelzőmolekulákat és az időlegesen összekapcsolódó sejtek kommunikációját jelzik. Az idegsejtek kapcsolataival ellentétben ezek a kapcsolatok időlegesek.

Mind az immunrendszer mind az idegrendszer sejtjei bonyolult kölcsönhatási hálózatot építenek ki egymás között, de mint alant majd látjuk a két rendszer is beszélget egymással. A különbség az, hogy az idegrendszerben viszonylag kevés típusú sejt van, az információt a közöttük levő kapcsolatok mintázata tárolja. Ha két idegsejt megtalálta egymást és kapcsolatot alakított ki akkor az a kapcsolat megmarad. Ezzel szemben az immunrendszer sejtjei állandó áramlásban vannak, hiszen a sejteknek a test minden zugában járőrözniük kell, hogy a kórokozókat és a daganatsejteket leküzdjék. Az információ abban tárolódik, hogy amikor két meghatározott típusú immunsejt találkozik akkor befolyásolják egymás működését, ami tartósan megváltozik, a sejtek egyedi tulajdonságokat vesznek fel. Vannak sejtek, akik felderítik a kórokozókat, vannak akik emlékeznek rájuk, vannak akik ellenanyagokat termelnek, vannak akik megtámadják a kórokozókat, vannak akik megölik a beteg sejteket és van sok olyan sejttípus ami a többi sejt kölcsönhatását és viselkedését irányítja. Az immunrendszer sejtjei tehát mindenhol ott vannak, mindenbe beleütik az orrukat és ha kell vágnak, szúrnak, rombolnak, ez a dolguk. Az idegrendszernek ezzel szemben állandóságra, nyugalomra van szüksége.

Ennek feloldására az agyi erek fala egyedi módon megvastagodott, egy plusz réteg jól záró sejt az úgynevezett vér-agy gátat alkotja, mely megakadályozza, hogy kórokozók és káros anyagok jussanak be a vérkeringésből az agyba, illetve megvédi az agyat az immunrendszer randalírozásától. De cserébe számos problémát is okoz. Először is nehezebben jut át az oxigén és a tápanyag a vérből az agyszövetbe. Ez sajnos a gyógyszereket is érinti. Számos hatékonynak ígérkező gyógyszer ott bukott el, hogy nem jutott át a vér-agy gáton. A második gond, hogy az erős fal miatt az agynak gyengécske az immunrendszere. Nem csoda, hogy sajnos a legtöbb áttételt képző daganatos megbetegedés végső fázisa, hogy az immunrendszer elől menekülő daganatos sejtek az agyban telepednek meg és a beteg életét kioltó agydaganatként jelentkeznek. Az agyi immunrendszert a fejlődés alatt betelepedett mikroglia sejtek képviselik, de ők egyrészt óvatos duhajok, másrészt nem kapják meg a híreket az immunrendszer felkészült sejtjeitől, hogy kit és hogyan kell megtámadni.

Többen kérdezték, ezért beszúrom a választ ide:

A véragygát embrionális korban már nagyon korán, a terhesség 8. hetétől kezd kialakulni.

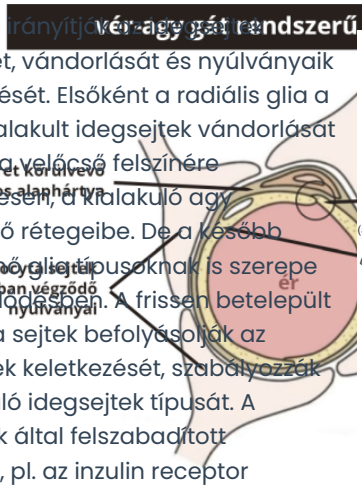
A funkcionális zártság viszont a második-harmadik trimeszterre (20–24. hét körül) éri el a jól működő állapotot. Teljes érettségét valószínűleg a születés körül vagy közvetlenül utána éri el. Újszülöttekben a BBB még nem olyan szigorúan zárt, mint felnőttekben — ez például magyarázhatja, miért hajlamosabbak bizonyos fertőzésekre (pl. agyhártyagyulladás).



Szerző: **Gulyás Attila**

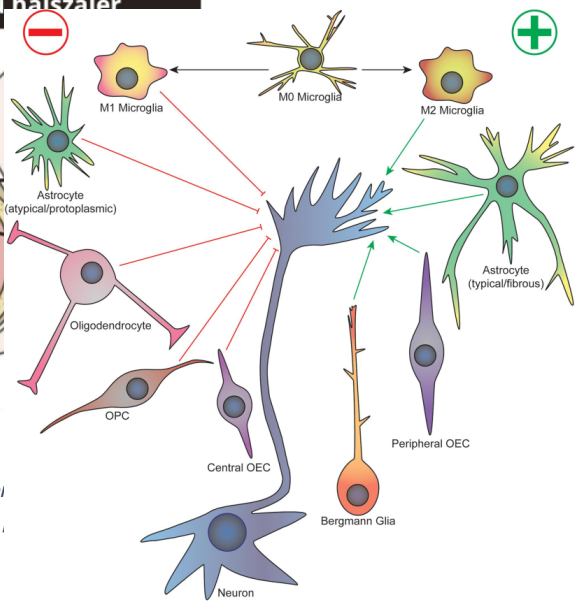
Dadusok és bestiák: A gliák funkciója

Láttuk tehát, hogy az idegrendszer bonyolódása során a neuronok mellett megjelentek a különböző típusú gliasejtek, mivel szükség volt a versenyző igényű idegsejtek támogatására. De mik is azok a feladatok, amelyeket a gliasejtek ellátnak.



A vér-agy gát szerkezete. A kéken látható er... agyi ér endotélsejtjei szorosan kapcsolódó ... ki.

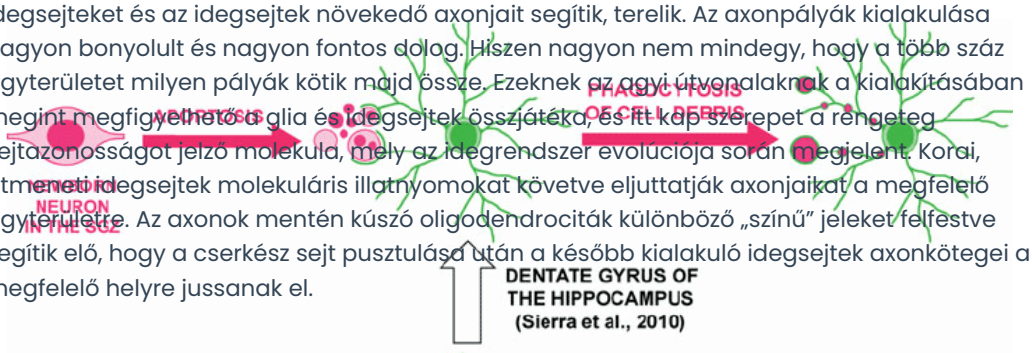
Először is irányítják a neuronok fejlődését, vándorlását és nyúlványaik növekedését. Elsőként a radiális glia a belőle kialakult idegsejtek vándorlását irányítja a velőcső felszínére merőlegesen, a kialakuló agy megfelelő rétegeibe. De a később megjelenő gliatípusoknak is szerepe van a fejlődésben. A frissen betelepült mikroglia sejtek befolyásolják az idegsejtek keletkezését, szabályozzák a kialakuló idegsejtek típusát. A gliasejtek által felszabadított anyagok, pl. az inzulin receptor bekapcsolása útján szabályozzák az idegsejtek növekedését. Az idegrendszer kialakulása során nem csak sejtszaporodás, hanem tervezett sejtpusztulás is van. Bizonyos sejteknek, miután betöltötték szerepüket el kell pusztulniuk. Ezt a folyamatot programozott sejthalálnak, apoptózisnak hívják és a mikrogliának van benne szerepe. Egyrészt jelzi a sejteknek, hogy fejezzék be munkájukat és pusztuljanak el, másrészt részt vesznek a romok eltakarításában. De, amikor ilyen jeleket ad ki, ugyanakkor serkenti a neuronális progenitor sejtek kialakulását, hogy szükség esetén készen álljon a tartalék. Ugye, egy ház építkezésén ott vannak azok is, akik lebontják az állványzatot és elhordják a sittet, hogy a villanyszerelők és burkolók felvonulhassanak a kőművesek után.



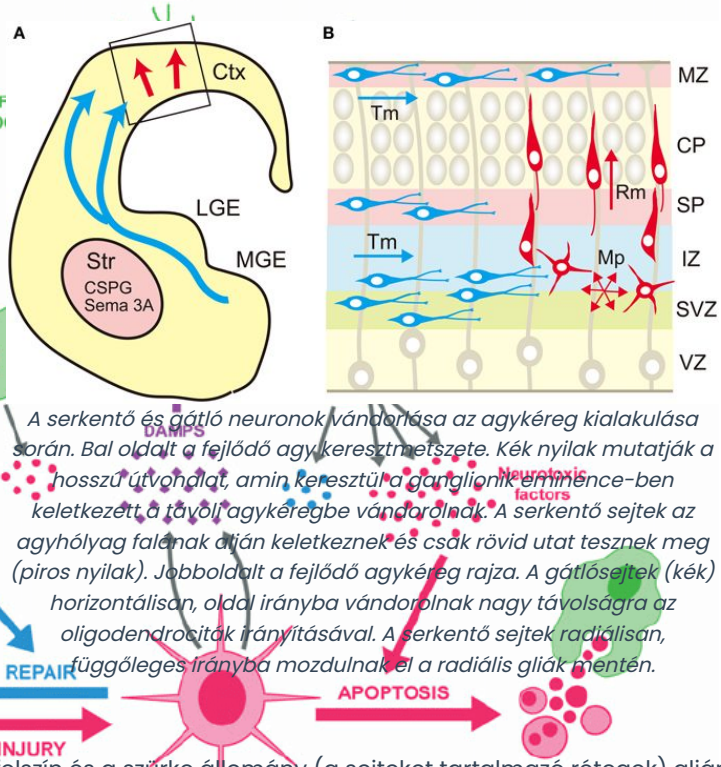
A különböző típusú gliasejtek gátló (piros) és serkentő (zöld) hatásai az idegsejtek növekvő axonjára

A gliasejtek hibás viselkedése felelős lehet a mikro- és makro-cepháliában, azaz a normálisnál kisebb és nagyobb agyméret kialakulásában (lásd Zika vírus). De gliasejteket érintő változásokat figyeltek meg autizmusban is.
Az agy vázának felépítése és az idegsejtek kialakulása után a fejlődés következő fázisában egyes idegsejteknek az agy más területeire kell vándorolniuk, illetve axonjaikkal más területeket kell elérniük. Itt elsősorban az asztrocitáknak és az oligodenrocitáknak van, kissé eltérő szerepe. Az asztrociták inkább a macskákra hasonlítanak, ott maradnak, ahol születtek, azaz nem nagyon mozognak az agyban. A helyben lévő idegsejtek denritág-rendszerének stabilizálásában játszanak szerepet. Az oligodendrociták inkább olyanok, mint a kutyák és farkasok, ha kell messzire vándorolnak, mozgékonyak. Ők a vándorló

idegsejteket és az idegsejtek növekedő axonjait segítik, terelik. Az axonpályák kialakulása nagyon bonyolult és nagyon fontos dolog. Hiszen nagyon nem mindegy, hogy a több száz agyterületet milyen pályák kötik majd össze. Ezeknek az agyi útvonalaknak a kialakításában megint megfigyelhető a glia és idegsejtek összjátéka, és itt kap szerepet a rengeteg sejtazonosságot jelző molekula, mely az idegrendszer evolúciója során megjelent. Korai, átmeneti idegsejtek molekuláris illatnyomokat követve eljuttatják axonjaikat a megfelelő agyterületre. Az axonok mentén kúszó oligodendrociták különböző „színű" jeleket felfestve segítik elő, hogy a cserkész sejt pusztulása után a később kialakuló idegsejtek axonkötegei a megfelelő helyre jussanak el.



Említettük korábban, hogy az agykéregben alapvetően kétféle idegsejt található: a sejtek 80-90%-át alkotó serkentő sejtek és a maradékot adó gátlósejtek. Érdekes különbség figyelhető meg a két sejttípus kialakulásában és vándorlásában. A velőcsőből kialakuló agyhólyagok falának nagy részén kialakulnak a serkentő sejtek és a radiális glia mentén a rájuk jellemző rétegekbe vándorolnak, vertikális (függőleges) irányba. Azért hívják ezt az irányt függőlegesnek, mert az agyhártyákkal borított agyfelszín és a szürke állomány (a sejteket tartalmazó rétegek) alján található fehérállomány (a sejtrétegek alatt futó axonkötegek állománya) közötti irányt jelöli ki. Ezzel szemben, a gátlósejtek csak az agyhólyag két körülhatárolt területén keletkeznek és az oligodendrociták segítségével messzire vándorolva benépesítik a serkentő sejtek által felépített területeket, hogy működésüket szabályozzák. Mozgásuk iránya horizontális, vízszintes, mivel a függőlegesre merőlegesen, oldalirányba az agyfelszínnel és a fehérállomány felszínével párhuzamosan mozdulnak el. A tény, hogy a gátlósejtek más agyterületről vándorolnak az agyfejlődés során később a serkentő sejtek közé arra utal, hogy később, evolúciós barkácsolás útján kezdtek el beépülni a serkentő sejtek közé, hogy azok működését szabályozzák (erről majd írunk a hálózatokról szóló második részben).



A serkentő és gátló neuronok vándorlása az agykéreg kialakulása során. Bal oldalt a fejlődő agy keresztmetszete. Kék nyilak mutatják a hosszú útvonalat, amin keresztül a ganglionik eminence-ben keletkezett a távoli agykéregbe vándorolnak. A serkentő sejtek az agyhólyag falának alján keletkeznek és csak rövid utat tesznek meg (piros nyilak). Jobboldalt a fejlődő agykéreg rajza. A gátlósejtek (kék) horizontálisan, oldal irányba vándorolnak nagy távolságra az oligodendrociták irányításával. A serkentő sejtek radiálisan, függőleges irányba mozdulnak el a radiális gliák mentén.

A mikrogliasejtek szerepe az idegrendszer fejlődése (felső rész) és sérülése (alsó rész) esetén. A zölddel jelölt mikrogliáknak sérülés esetén két szerepe van az idegsejtek (piros) sorsának eldöntésében. Vagy regenerálódásukat támogató anyagokat (kék pöttyök, neurotróp faktorok) szabadítanak fel és segítik a sejtek felépülését, vagy az idegsejtek leépülését okozó anyagokkal (piros pöttyök, neurotoxikus faktorok) jelzik számukra, hogy pusztuljanak el. Az utóbbi esetben részt vesznek a sejtmaradványok eltávolításában.

A gliasejtek második funkciója az idegsejtek táplálása és az idegsejtek megfelelő környezetének (elsősorban ionkoncentráció) biztosítása. Itt legfontosabbak az asztroglia sejtek, akik nyúlványrendszerükkel körül veszik az idegsejteket. A nyúlványrendszer egyes ágai talpszerűen, az agyi hajszálerek (kapillárisok) falához tapadnak. A gliasejt nyúlványrendszere elősegíti a tápanyagok és ionok áramlását a vérkeringés, az idegsejtek és a sejtközötti tér között. A sejtek közötti kapcsolatok útján hálózatba kapcsolódó asztrogliasejtek felosztják egymás közt a teret, mindenki egy térrész ellátásáért felelős.
De mit is tartanak rendben? Először is ellátják az idegsejteket glükózzal, egy egyszerű cukormolekulával és rövid szénláncú zsírsavakkal, mint tejsav és ecetsav. Ezek az egyszerű molekulák azonnal be tudnak lépni az idegsejtek anyagcseréjébe és gyorsan adnak energiát. A sejtek energiaellátása nagyon pontosan kell kapcsolódjon működési szintjükhöz, mivel nem tudnak tápanyagot raktározni. Az asztrogliasejtek érzékelik a cukor, CO2 és O2 mennyiségét. Ha egy területen az idegsejtek aktivitása megnő, a gliasejt hálózatban is

megváltozik a membránpotenciál, Ca2+ szint növekedés halad rajtuk végig hullámszerűen. A gliákból származó jelek hatására az agyi kapillárisok kitágulnak, és megnő az agyszövet helyi vérátáramlása. Így az asztrogliasejtek több tápanyagot tudjanak felvenni a vérből és az idegsejtekhez szállítani. Ezt a megnövekedett vérátáramlást (mely az idegi aktivitás növekedést jelzi) tudjuk a modern képalkotó módszerekkel (PET és MRI) érzékelni és az agy aktivitását működése során megfigyelni.



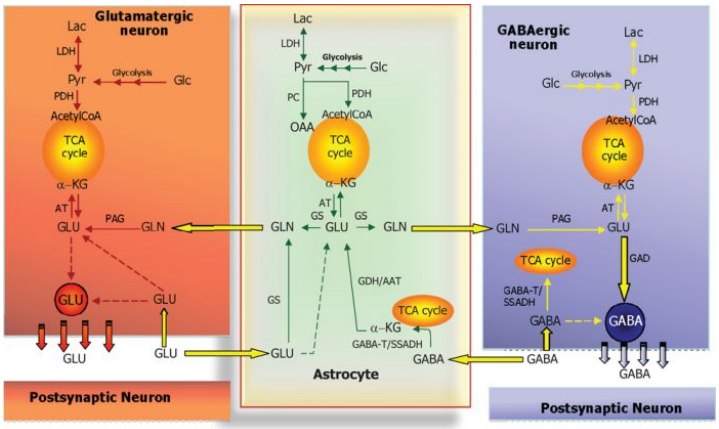
Az asztroglia két funkciójának: táplálás (jobbra) és ingerület átvivő anyag (balra) visszatáplálás ábrája. A gliasejt tejsavval táplálja az idegsejtet, annak axonját és dendritjét. Ugyanakkor a szinaptikus résből eltávolítja a GABA-t és a glutamátot, maja azt inaktív formában, glutaminként adja vissza.

Harmadszor: az idegsejtek membránpotenciálja, mely működésük alapja, erősen függ a sejten belüli és a sejtközötti tér Na+, K+, és kisebb mértékben Ca2+ koncentrációjától. Amikor az idegsejtek működése megnő, a sejtközötti (extracelluláris) térben jelentős mennyiségű K+ halmozódik fel. Ennek eltávolítása fontos, mivel egy sejtből felszabaduló K+ számos szomszédos sejt membránpotenciálját és ezáltal működését befolyásolja, ami nem mindig jó dolog. Ezért az asztrogliasejtek egyik elsődleges feladata az extracelluláris térben felhalmozódó K+ ionok felvétele és ha kell vérbe szállítása. De hasonló szerepet töltenek be a Na+ és Cl- ionok kordában tartásában is, bár ezek kevésbé problematikusak. Az asztrogliának az agyfolyadék keringésének irányításában és karbantartásában is jelentős szerepe van. Különösen alvás alatt vesz részt az idegsejtekből felszabaduló anyagok eltakarításában. Ezek közül legfontosabb az adenozin, mely az idegsejtekből ürülő transzmitterekkel együtt szabadul fel és felhalmozódása álmosságot vált ki.

A gliasejtek negyedik funkciójában, az idegsejt axonok pátyolgatásában az oligodenroglia sejtek a legfontosabbak. Ők irányítják az axonok növekedését, alakítják ki rajtuk a mielin hüvelyt (a jelvezetést meggyorsító szigetelést) és táplálják az axonokat. Nélkülük a gyors, helytakarékos (sok axon egy kötegben) ingerülettovábbítás lehetetlen lenne, mivel 100 szorosára gyorsítják az axonokon a jelek vezetését és lehetővé teszi, hogy azok átmérője jóval 1 mikrométer alatt legyen.

Az utolsó fiziológiás, azaz egészséges funkció, amiben az asztrociták és a mikrogliák közösen vesznek részt, az a szinapszisok működésének és számának szabályozása. Az asztrogliasejtek az axonterminálissal és a posztszinaptikus dendrittel egy egységet alkotnak. Pontosan szabályozzák a szinaptikus rés ionkoncentrációját és részt vesznek az ingerületátvivő anyagok szinaptikus résből való eltávolításában és az axonterminálisokba való visszajuttatásában.

A gyors eltávolításra azért van szükség, mert különben a szinaptikus áramok elhúzódnak és a gyors, pontos jelátvitel lehetetlenné válik. Mind a serkentő sejtekből felszabaduló glutamátot, mind a gátló sejtekből felszabaduló GABA-t felveszik a finom asztroglia nyúlványok és glutaminná alakítják. Ebben az idegingerületet nem okozó formában juttatják vissza az axonterminálisokba, ahol azok a sejtre jellemző átvivő anyaggá, glutamáttá vagy GABA-vá alakulnak vissza. Mivel az asztroglia sejtek hálózata érzékeli a sejtek aktivitását és ennek függvényében képes a szinaptikus jelátvitel hatékonyságát befolyásolni, egy biztonsági hálózatot is alkot az agyban.



Az asztrogliasejtek szerepe a serkentő és gátló ingerületátvitelben.

A gliák három fázisban is szabályozzák a szinapszisok számát: kialakulás, fenntartás és eltávolítás. Az asztrocitákból számos, szinapszis fejlődéshez szükséges anyag szabadul fel. A mikroglia is szerepet játszik, körülveszi a szinapszisokat és részt vesz a serkentő sejtek szinapszisokat fogadó tüskéinek kialakításában. De fontos a fejlődés során a felesleges szinapszisok eltávolításában. Mivel a mikroglia az immunrendszer tagja, ezért a szinapszisok eltávolításában az immunrendszer jelző molekuláit használja. Az eltávolítandó szinapszisok „egyél meg" jeleket magukra akasztva toborozzák a mikrogliákat.
Autizmusban azt találták, hogy a szinapszisok fenntartásában fontos idegsejt-glia kommunikációban van gond. Hasonló rosszul elhelyezett jeleket figyeltek meg egyéb leépüléssel járó betegségekben: skizofréniában, Huntington kórban és multiple szklerózisban.
A gliasejteknek a kóros (patológiás) eseményekben is fontos szerepe van. Némely differenciálódott gliasejt képes sérülés esetén őssejtté vagy progenitor sejtté válni és új idegsejteket létrehozni. Eltérő típusú kórós események más típusú glia reakciókat váltanak ki. A mikroglia mind fertőzésre, mind sérülésre beindul. Sérülésre gyorsan elkezdenek mozogni, de nem nagyon fagocitálnak (esznek meg) mint ahogyan a makrofágok. Kifinomult, jól képzett titkos ügynökök, akik nem tesznek kárt az agy finom szövetében. Az asztrogliák csak ott reagálnak, ahol a vér-agy gát megsérül, hegeket képeznek a sérülések és sajnos az agyműködést vizsgáló elektródák körül. Az asztrogliasejtek részt vesznek az ionkoncentráció visszaállításában és a mikrogliákkal együtt a sejttörmelékek lebontásában. Ha valami zavar támad működésükben, bajokat is okozhatnak. Ha rosszul irányítják az idegsejtek nyúlványainak növekedését, azok rossz helyre nőnek vagy nem kötnek össze fontos területeket és így szerepet játszhatnak az autizmus, ADHD és a skizofrénia kialakulásában, mely betegségek, úgy tűnik a megfelelő agyterületek hibás kapcsolódása miatt alakulnak ki. Ezekről a betegségekről feltételezik, hogy magzati vagy fiatalkori vírusfertőzéseket követő mikroglia aktiválódás és hibás idegsejtfejlődés következményei lehetnek. A szervezet krónikus gyulladásai során felszabaduló anyagok (pl. interleukin) ugyanis az agyban is kifejtik hatásukat. Ennek evolúciós haszna az, hogy aki beteg, az ne ugráljon! Nem véletlen, hogy fertőzések esetén álmosak vagyunk és leginkább nem akarunk semmit sem csinálni. Viszont a hosszan tartó gyulladás hatása már nem jó. Manapság úgy gondolják, hogy például a depresszió is lehet egy ilyen folyamat eredménye. A szerotonin és a depresszió közötti összefüggés régóta ismert és a gyógyszeres terápiák is a szerotonin szint változtatását okozzák. Kiderült, hogy a mikrogliasejtek érzékenyek a szerotoninra és az befolyásolja viselkedésüket. Egyre több jel utal arra, hogy lehet nem is az idegsejtek, hanem a mikrogliasejtek felelősek a depresszió kialakulásáért. Szerény véleményem szerint, az igazság mindig középen van, szóval maradjunk mindkettőnél. Civilizációs betegségeink, a cukorbetegség és az elhízás is krónikus gyulladást okoz és gyakran depresszióval társul. A COVID által kiváltott idegrendszeri tünetek is eredhetnek onnan, hogy a vírusfertőzés által okozott gyulladásban aktivált mikrogliák megváltoztatják az idegsejtek működését.
Végezetül, az agyat ért traumák, mint például a sztroke esetében is fontosak a mikrogliák. Védő szerepük van. Kísérleti modellekben, ha eltávolítják a mikroglia sejteket a stroke kétszer akkora területet érint.

Mit írt az elektrubadúr a gliasejtekről?

Ez a bejegyzés egy átkötés az #agyséta és egy elinduló új rovat, a #AI között. Kezdjük egy AI által írt verssel, mely a gliasejtekről szól:

A tudat mélyén, kezdődik a misztikus tánc,
Neuronok és glia egyesül, belül kötelékbe font.
A nehéz metál erejével elmesélem ezt a történetet,
Rejtett titkokat felfedve, ahogy legyőzik és diadalmaskodnak.

A neuronok mennydörögnek, mint a mennydörgés,
Az agy követei, üzenetek, hatalmas és korlátlan.
Hálózatok kereszteződnek, összefogva az erőben,
Információkat közvetítenek, repülő emlékeket szülnek.

Hááát. Olyan amilyen. Azért Stanislaw Lem Kiberiádájában a versíró számítógép, az Elektrubadúr versei Murányi Beatrix fordításában sokkal jobbak :)

Az OpenAI logója

Az elmúlt hónapokban mindenki az LLM-ekről beszél. Mármint, hogy a Large Language Models, a Nagy Nyelvi Modellekről, elsősorban az OpenAI cég által fejlesztett ChatGPT, mindenki által elérhető 3.0-ás változatáról.



A Sárkányfű árus

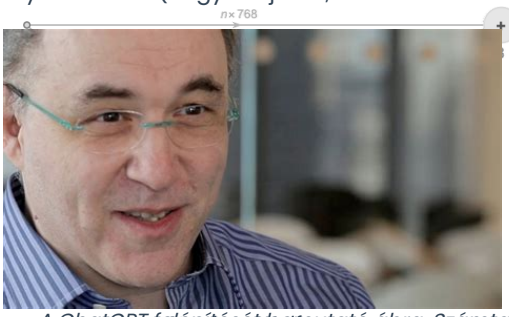
Betört a köztudatba, megjelentek a ChatGPT szerencselovagok, akik mint a Sárkányfű Árus a Süsü a sárkány című alapműben minden elleni orvosságot kínálnak, megfelelő díjazás ellenében.

A mesterséges intelligencia (AI) újabb hatalmas lépést tett meg a nagy deep-learning hálók alkalmazásával. Sokan már arról beszélnek, hogy az AGI (Artificial General Intelligence), az Általános **Mesterséges** Intelligencia már a küszöbön áll és hamarosan itt a robot apokalipszis. Mivel sok kiemelkedő minőségű podcast érhető el a tudat és az agy kérdésében (sajnos a zömük csak angolul) sok figyelemre méltó beszélgetést hallottam mostanában a témában. Lex Fridman és Sean Carroll podcastjait ajánlanám az angolul jól tudóknak. Lenyűgöző emberekkel beszélgetnek, igen mély kérdésekről. A beszélgetésekből, többek között, sokat meg lehet tudni első kézből a mesterséges intelligencia jelenlegi állásáról, működéséről, lehetőségeiről, valamint problémáiról, veszélyeiről.

Tervezem, hogy a közeljövőben írok arról mit gondolok, mint agykutató olyan kérdésekről mint, hogy: Hol tart az AGI? Kell-e félnünk a Terminátortól? stb.

Most egy könnyed felvezetésként néhány szó és vers a ChatGPT-ről, a ChatGPT-től. Először, mint ahogy Ő maga is bevallja, ha rákérdeznek, a ChatGPT egy nyelvi modell. 13 Terabájtnyi tudással, amit irgalmatlan mennyiségű írott szöveggel való tanítás után halmozott fel. Alapjában véve úgy működik, hogy ha beadunk neki egy szöveget, mely kérdéseket is tartalmazhat, akkor megnézi azt, hogy az általa látott szövegek, amik így kezdődtek hogyan folytatódnának. Visszakeresi a 600 rétegű neuronhálózatából, hogy az eddigiek alapján

melyik az a szó (vagy kifejezés, mert nem feltétlenül szavakban gondolkozik) amelyik a legnagyobb valószínűséggel következik. Ezt kiírja nekünk, majd újra megnézi a beadott és éppen legyártott szöveg alapján mi a valószínű következő folytatás. A fejlesztők beállították, hogy ne a legvalószínűbb folytatást válassza, mert az egy nagyon unalmas, kiszámítható szöveget adna, hanem a legvalószínűbb néhány tucat folytatás közül válasszon. Akit érdekelnek a ChatGPT működésének részletei olvassa el Stephen Wolframnak a ChatGPT-ről írt magyarázatát. Sajnos csak angolul, bár tapasztalataim szerint a böngészőkbe épített fordítók mostanra már (hála az LLM-eknek :) a magyarral is egész jól boldogulnak.


Stephen Wolfram

A ChatGPT felépítését bemutató ábra. Számtalan többrétegű neuronháló van egy bonyolult hálózatba kötve. Ebben nagyon hasonlít az agykéreg felépítésére, ahol az agykérgi területek bonyolult feldolgozási hálót alkotnak. Nem véletlen, hiszen az AI hosszú jégkorszakának végét a modern neurobiológia eredményeinek beépítése hozta el.

Mindemiatt, amit a ChatGPT-től kapunk az nem feltétlenül igaz (erre fel is hívják belogoláskor a figyelmünket), hanem egy jó körülbelül átlagigazság. Van egy pszichiátriai tünetcsoport. Korsakoff szindrómának hívják. Leggyakrabban idült alkoholistáknál jelentkezik, akiknél az alkohol a magasabb rendű agykérgi területeket már leradírozta. Tudnak beszélni és valamilyen szinten érvelni, de memóriájuk már szétesett és prefrontális kérgükkel a valóságot és a kételkedést már nem feltétlenül dolgozzák bele mondandójukba. Ha megkérdezik őket valamiről, akkor határozott véleményt mondanak, egy hosszan tartó zavaros szöveg formájában, szaknyelven „konfabulálnak". No ez az, aminek nagy mestere a ChatGPT 😊, mint a híres Münchausen báró. Visszakérdeztem, hogy ezt és ezt a tényt honnan szedte. Rezzenéstelen arccal mutatott nekem egy tudományos hivatkozást. Megkértem adja meg a DOI-át azaz az elérhetőségét az interneten. Erre is kaptam választ. Persze amikor megnéztem az adott című cikk az adott évben és adott újságban nem létezett, és a DOI is teljesen máshova mutatott. Kértünk tőle valamit és előállított egy nagy valószínűséggel helyesen kinéző tartalmat, igazságtartalom nélkül. Így működik.


Münchausen báró, amint ágyugolyón utazik

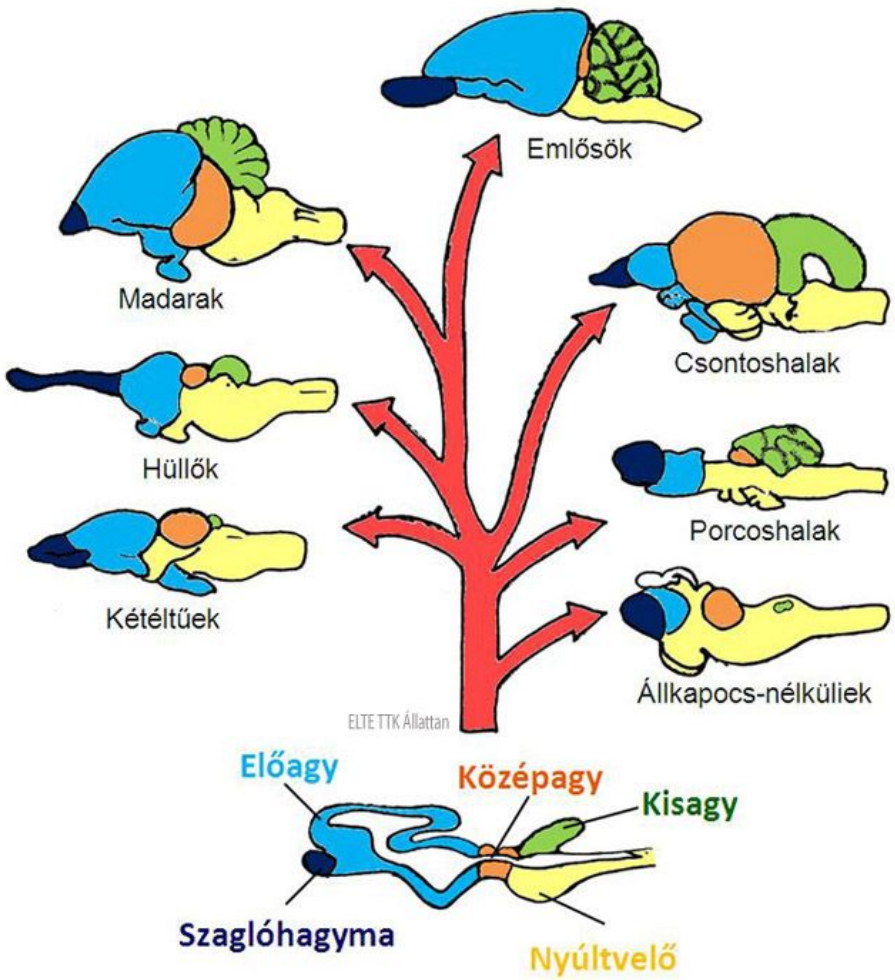
Viszont játszani remekül lehet vele. Kóstolgatni, mit tud. Váratlan kérdésekre mit válaszol? Verset írni például egészen jól tud.
Amikor elkészültem a gliasejtekről szóló anyaggal a ChatGPT-t is megkértem, hogy írjon nekem a gliákról (angolul). Egészen használható anyagot írt, körülbelül egy nem szaklektorált gimnáziumi tankönyv színvonalán. Megkértem, hogy magyarul is tegye meg, majd különböző versformákban. Igen jót szórakoztam. Akit érdekel a párbeszédünk itt megtalálja.

Jó szórakozást!

Szerző: **Gulyás Attila**

Az idegrendszer részeinek evolúciója

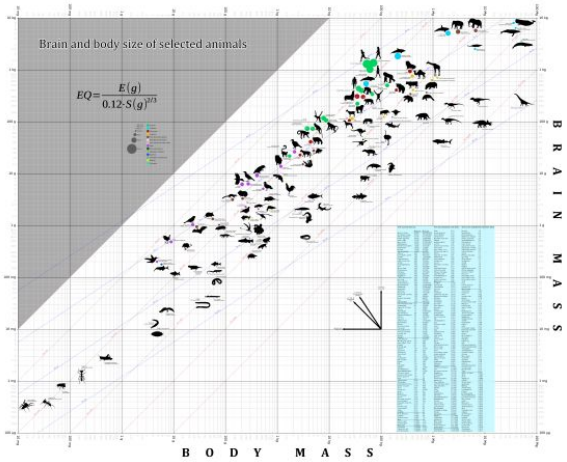
Az #agysétában eddig láttuk, hogyan működnek az egyszerű idegsejtek és milyen kölcsönhatásokba lépnek. Hamarosan utunk második részének vágunk neki, a hálózatok tulajdonságait fogjuk megismerni. De előbb másszunk fel egy közeli sziklára, és egy minisorozatban nagyvonalakban ismerkedjünk meg az előttünk álló tereppel. Hogyan is néz ki egy emlős agy? Milyen részei vannak és ezek hogyan hatnak kölcsön?



A különböző agyterületek fejlődése az evolúció során. Az előagy egyre nagyobb méretűvé (és fontosságúvá) válik.

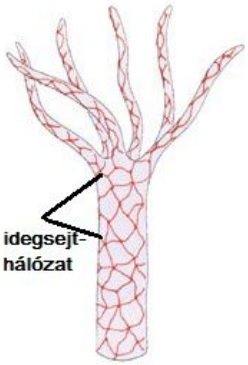
Ha végigsétálunk a törzsfán és megnézzük az állatok anatómiáját azt láthatjuk, hogy a testtömegnek egyre nagyobb százaléka alkotja az idegrendszert, és ezen belül a központi

idegrendszer súlya (mindkét értelemben) is megnő, hiszen mint a Homeosztázisról szóló írásban láttuk, az agynak egyre komolyabb szerepe van a túlélés biztosításában. Ha ide kattintasz a jobboldali ábra betöltődik nagy méretben.



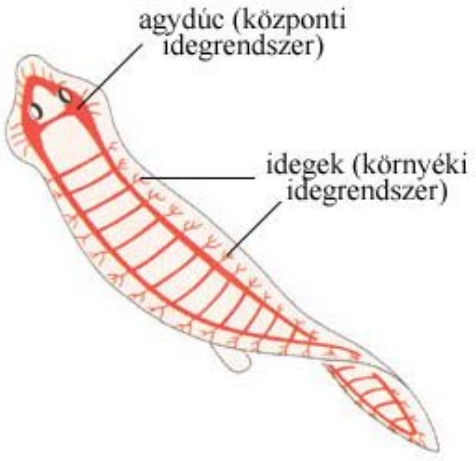
Az agy méretének növekedését bemutató ábra. A kétszeresen logaritmikus skálán látszik, hogy az agy a testméret növekedésével nő. De az is látszik, hogy minél intelligensebb egy állat, annál feljebb található az átlós vonal fölött, hiszen testsúlyához képest (vízszintes tengely) nagyobb az agymérete (függőleges tengely).

A méret növekedéséhez az vezetett, hogy az érzéksejtek és a mozgató sejtek közé egyre több köztes idegsejt: interneuron épül be. De míg az érzékelő sejtek (receptorok) és izmokat beidegző mozgató idegsejtek száma viszonylag szerény mértékben nő, addig a köztes idegsejtek száma elszabadul. Egy örvényféreg szemében 25 fényérzékeny sejt van, az emberében közel százmillió. Ezzel szemben az örvényféreg ötezer idegsejtjével szemben az emberi agy közel százmilliárd idegsejtből áll.
Ez persze nem egy egyszerű mennyiségi növekedés. A beépülő köztes idegsejtek egymást beidegző, eltérő feladatokat megoldó magvakba szerveződnek, többszintű, egymásba ágyazódó hálózatokat alkotva, hogy egyre összetetteb feladatokat legyenek képesek megoldani.



A hidra testét még csak egy egyenletes idegsejthálózat fonja be, nem találhatók benne központok.

A csalánozókban (hidrák, medúzák, korallok) még csak egy egyszerű, egész testet egyenletesen behálózó, központosítatlan idegrendszer található. A különböző férgekben a testen végigfutó dúcláncokba tömörülnek az idegsejtek. A gyöngysorszerűen felfűzött, az egyes területeket irányító magvacskák (nucleus-ok) az állat hossztengelyében információt szállító kapcsolatokkal vannak összekötve. Mivel az állatok feji végén található a szájnyílás és erre halad legtöbbjük, itt tömörülnek a mozgás irányát meghatározó ízlelő, szagló, tapintó és látó érzékszervek. Ezek kiszolgálására a feji végben levő magvak

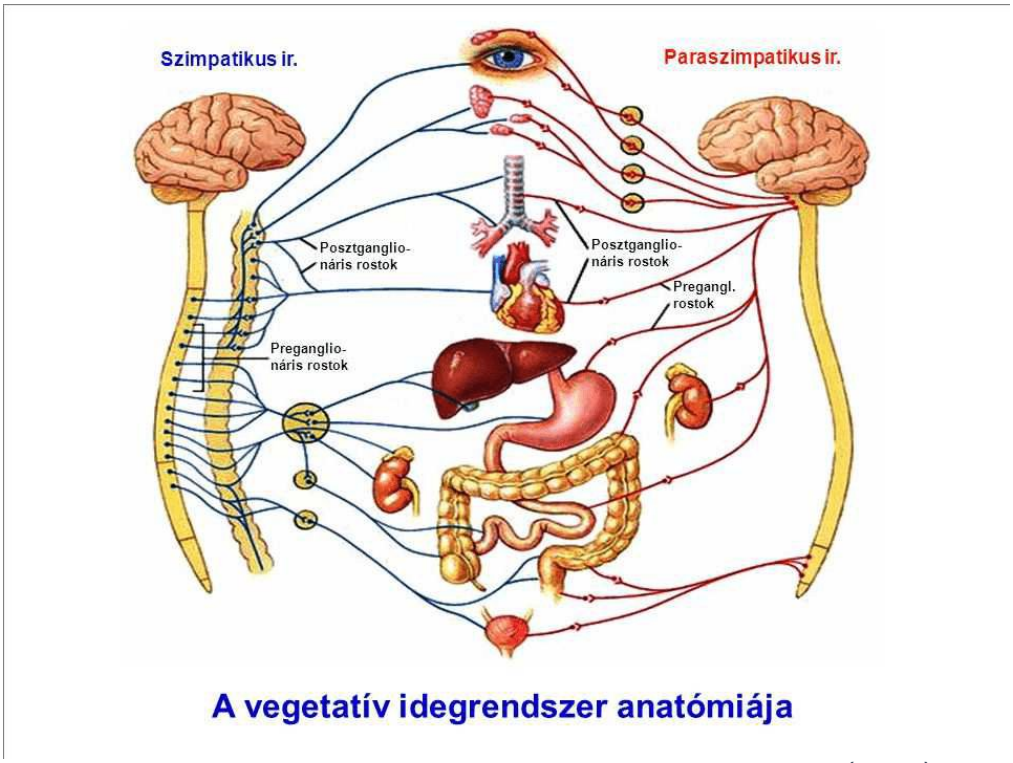


A laposférgektől kezdve, két a testen végigfutó dúclánc alakul ki, mely a feji részen megvastagodik és a két oldal összekapcolódik. Az evolúció későbbi szakaszában a két dúclánc egyetlen lánccá olvad össze. Ebből lesz a

mérete és bonyolultsága elkezdett megnőni. Mire a halakhoz érünk, már határozott, a testen végig futó gerincvelőre és a test elején található agyra válik szét a központi idegrendszer.

gerincesek gerince, illetve az ősszájúak (pl rovarok) hasi dúclánca.

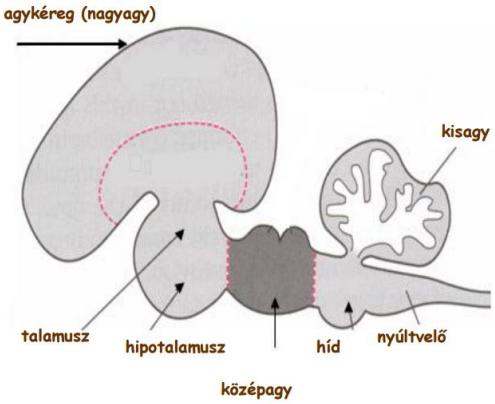
De miért mondjuk, hogy központi idegrendszer? Van másik is? Igen van, a környéki (vagy perifériás) idegrendszer, mely összeköttetésben áll a központi idegrendszerrel, de nem annak védett tokjában a gerinccsatornában és a koponyában található, hanem szétszórva a szervezetben, körülvéve, beidegezve és szabályozva az egyes szerveket. Mindenki ismeri az egyik legnagyobb ilyen központot, aki levegő után kapkodva görnyedt össze, miután rekeszizma magasságában levő solar plexus-át megütötte vagy megütötték. A bélnek saját idegrendszere van például, ami a bélmozgásokat irányítja. Az agykutatás mellett kicsit elhanyagoltak ezek a rendszerek, pedig hihetetlenül fontos szerepet játszanak testünk egészséges működésében. Két alrendszere a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer



A belső szerveink működését szabályozó vegetatív idegrendszer szimpatikus (stressz) és paraszimpatikus (regenerálás) ágának vázlata.

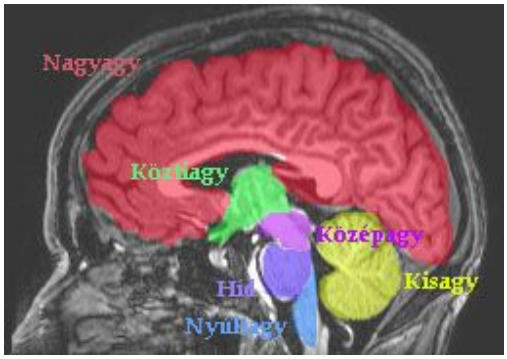
egymással- a mérleg két tányérjához hasonlóan ellentétesen befolyásolja, hogy testünk éppen a flight-or-fight, azaz a menekül-vagy-támad készenléti állapotában van-e, vagy pedig a pihenés-testépítés-gyógyulás állapotában. Nem véletlen, hogy mivel korunk zaklatott, rohanó világában szervezetünk gyakorlatilag egész nap egy feszült állapotban van (a szimpatikus rendszer aktiválódik) és a vér az izmokba, valamint az agyba áramlik, sokunknak komoly stresszbetegségei alakulnak ki. A reflux, magas vérnyomás és keringési betegségek mind annak következményei, hogy a készenléti állapotban nem jut elég vér zsigereinkbe, hogy azok megfelelően végezzék munkájukat és regenerálódjunk.

De térjünk vissza a központi idegrendszerhez, hiszen ezzel van dolgunk.
A gerincesekben az agy három, egymás után elhelyezkedő agyhólyagjából fejlődik az embrió kialakulása során a gerincvelő feji végén az utóagy, középagy és előagy. Ezek relatív mérete eltérően fejlődik ahogy a törzsfán egyre feljebb haladunk. Az előagy egyre nagyobb lesz és kialakítja agyunk legfeltűnőbb és a tudatosságban meghatározó szerepet játszó



A gerinces agy egymást követő agyhólyagjaiból kialakuló agyterületek.

struktúráját a két agyféltekét. Ezek felszínének jelentős részét az agykéreg borítja, alapjuknál pedig az agykéreg számára vagy az agykéreg felől érkező információt szállító és vele szoros kapcsolatban álló talamusz és striátum található. A kéreg agyunk legkésőbb kialakult (mind a törzsfejlődés mint az egyedfejlődés során) és legösszetetteb része. Utazásunk során róla lesz a legtöbb szó. A szintén az előagyhoz tartozó talamusz és a striátum az agykéreg működése szempontjából fontos, visszacsatolt kapcsolatrendszerben áll az azzal, ezért gondolatmenetünk szempontjából (de szerkezetüket tekintve nem) tiszteletbeli agykérgi területnek számítanak. A talamusz és a striátum szerveződéséről majd a harmadik részben beszélünk részletesebben.
Az utó és középagyat, valamint az előagy azon részét mely nem az agykérget alkotja kicsit pongyolán, de funkcionális szempontból elfogadhatóan „kéreg alatti területek” névvel illetjük a továbbiakban.



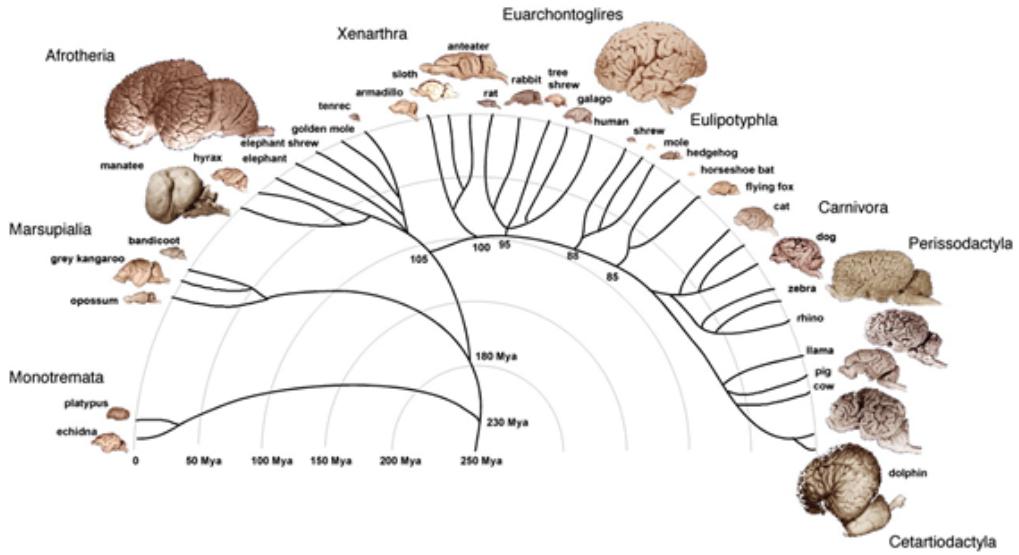
Az emberi agy részei.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agy darabolása: az agykéreg és a kéreg alatti területek funkciója

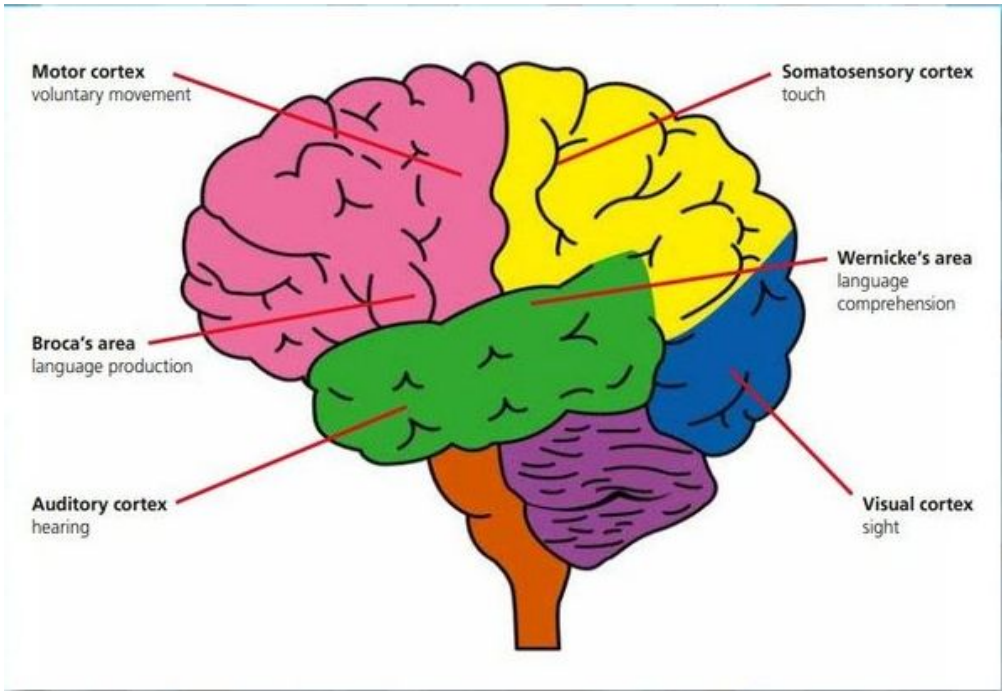
Az agykéreg és a kéreg alatti területek számos vonásukban jelentősen eltérnek egymástól. Először is a kéreg alatti területek ősiek, az idegrendszer evolúciójának korai fázisában megjelennek (540 millió éve) és mivel egy élőlény idegrendszerének elsősorban a túlélés alapvető mechanizmusainak biztosítása - nem pedig Shakespeare műveinek méltányolása - a feladata, alapvető szerepük van az életben maradásban. Ezekben a struktúrákban található a légzés, vérkeringés, testhőmérséklet, víz és ionháztartás, anyagcsere és egyéb alapvető életfunkciók szabályozása. Összefoglalóan, a szervezet homeosztázisáért, belső egyensúlyáért felelősek. Ezen területek sérülésekor a beteg nem kómába esik, hanem nagy valószínűséggel meghal.

Az evolúció során később, kb. 180 millió éve kialakuló agykérgi területek ebből a szempontból kevésbé kritikusak, „nélkülözhetők”, mivel az ő képességük a magasszintű problémamegoldás, emlékezet és tervezés. Ezt a neurobiológiai kutatások korai szakaszában drasztikus kísérletekkel mutatták be. Macskák agyában különböző szinteken vágásokat ejtettek és megfigyelték az állat viselkedését. Ha a vágás a gerincvelő és az utóagy között történt a viselkedés egyszerű volt, az állatt megfulladt, szíve leállt és egyéb gyors módokon elpusztult. Egyre előrébb vágva egyre több alapvető életfunkció maradt meg. Ha az agykéreg és a középagy között vágtak az állat tudott állni, követett egyszerűbb ingereket és még az eléje helyezett táplálékot is elfogadta.

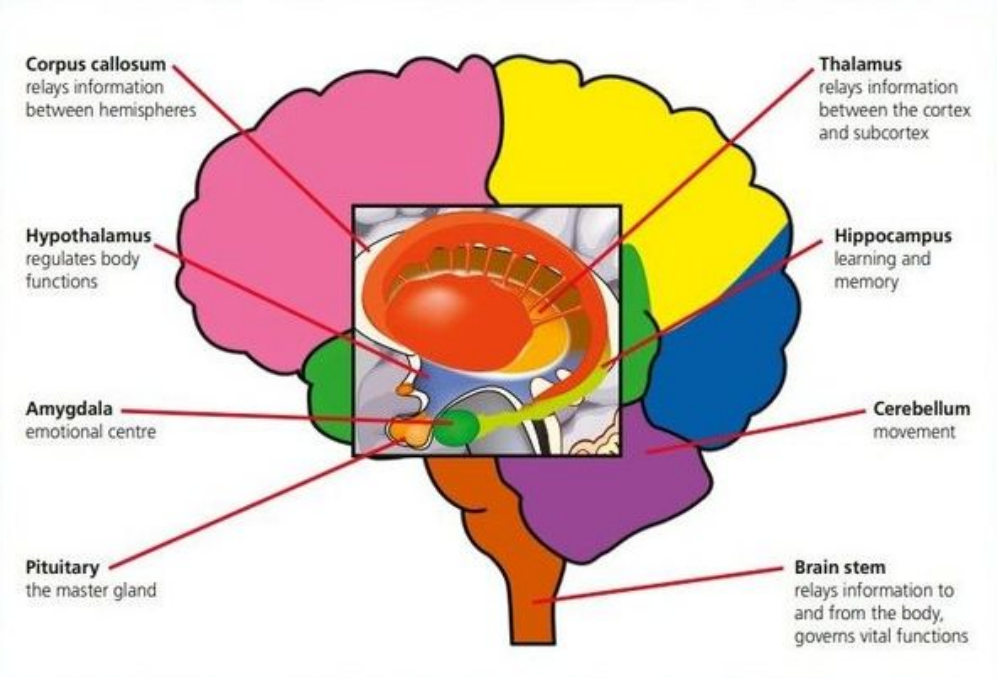


Az emlősök agyának evolúciója és az egyes rokonsági ágak szétválásának időpontjai.

Ezekből a kísérletekből az is kiderült, hogy sok inger reflexszerű feldolgozására és egyszerű, merev, automatikus válaszok végrehajtására a kéreg alatti területek is elegendők. Ez persze nem meglepő, hiszen az alsóbbrendű gerincesekben nagyjából ezek az agyterületek vannak csak meg. Egy hal vagy egy béka igen jól megél mereven programozott ösztöneivel.



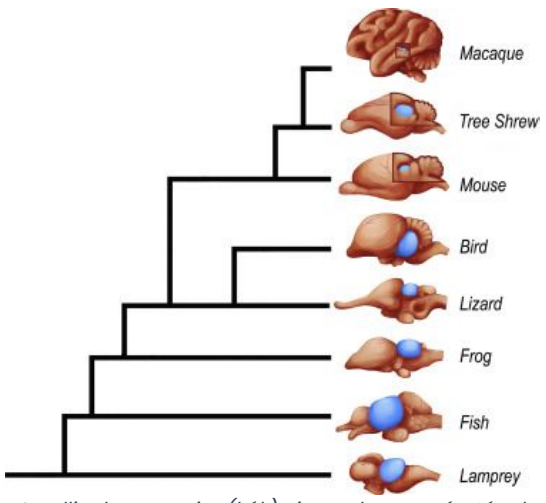
Az agykérgi területek funkciói. Magasszintű látás, hallás, tapintásfeldolgozás, beszéd, döntés, mérlegelés, emlékezés.



A kéreg alatti területek funkciói: ingerátvitel, homeosztatikus funkciók biztosítása (testhőmérséklet, vízháztartás, légzésszabályozás), hormonrendszer szabályozása,érzelmek

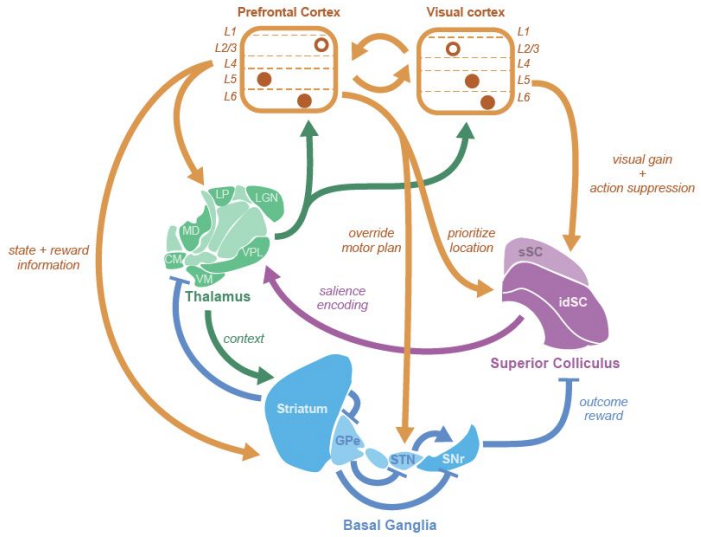
A később kifejlődő magasabb rendű, bonyolultabb felépítésű, tanulásra képes és bonyolultabban összekötött agyterületek ráépültek ezekre az ősi, ösztönös merev válaszokat adó területekre és fokozatosan átvették, pontosabban finomították válaszaikat azáltal, hogy erős lefelé irányuló vetítéseikkel gátolták azok válaszait és kifinomult válaszokkal helyettesítették.

Jó példa erre a colliculus superior (CS, latin jelentése felső dombocska) és a látókéreg viszonya az evolúció során. Halakban, békákban és egyszerűbb hüllőkben, ezt a középagyi struktúrát látólebenynek (tectum opticum) hívják, ott a látásfeldolgozás legfelső központja. Ide érkeznek be elsősorban közvetlenül és közvetve a szemből az idegrostok. A látás és a mozgás összehangolásáért felelős terület. Irányítja a szemmozgásokat és a test orientációját. Amikor egy béka meglát egy legyet, először szemét fixálja rá, majd irányba fordul, végül nyelvével célozva elkapja. Mindhárom fázist a CS irányítja. Emlősökben az előagyban kifejlődnek az agykérgi területek és a látókéreg átveszi a látás feldolgozását. Az egérben a szem idegsejtjei információt küldenek mind az agykéregbe, mind a CS-be, mely azt tovább küldi a látókéregbe. A CS továbbra is fontos a látás és a szemmozgás összehangolásában, de a látókéreg végzi a bonyolultabb látásfeldolgozást.



A colliculus superior (kék) viszonylagos méretének változása a törzsfejlődés során. Egyre kisebb lett, hiszen szerepének egy részét átvette a látókéreg. Az agyak mérete nem azonos skálán van feltüntetve, mindegyik különböző mértékben nagyított.

Nem csak azt deríti ki egy tárgyról, hogy hol van és merre mozog, hanem azt is, hogy



A colliculus superior (lila, jobb oldalt) kapcsolatrendszere az agykéreg különböző területeivel (narancs) és a többi kéreg alatti területtel. Ugyan a tárgyfelismerésben már nincs szerepe, de irányítja a figyelmet, és például az agykéreg rajta keresztül tudja szabályozni hova figyeljünk.

micsoda, mik a tulajdonságai és hogyan kell hozzá viszonyulni. Például az agykéreg akadályozza meg azt, hogy elkapjunk egy felénk dobott üvegcserepet. Ha a CS-en múlna elkapnánk. A CS mellett található a középagyban a colliculus inferior (CI, alsó dombocska). Ez nagyon hasonló dolgokat csinál, csak nem a látó, hanem a hallóinformációt használja fel. Azaz irányítja, hogy a hang felé forduljunk pl. emlősökben a CS és CI szerepe már összeolvad egy kicsit, a CS multimodális. Ez azt jelenti, hogy több érzékszervtől kap információt. Nem csak a látó, hanem a halló és valamelyest a taktilis (érintési) információt is begyűjti, azaz mind hangra mind mozgásra fordítjuk szemünket, fejünket, testünket, de képes a menekülési reakciót is tudattalanul irányítani. Ha egy állványzat alatt állunk és egy nagy robajt hallunk a döntésnek nincs ideje megjárni az agykérget, „gerincvelőből" (pontosabban középagyból) ugrunk azonnal a megfelelő irányba.

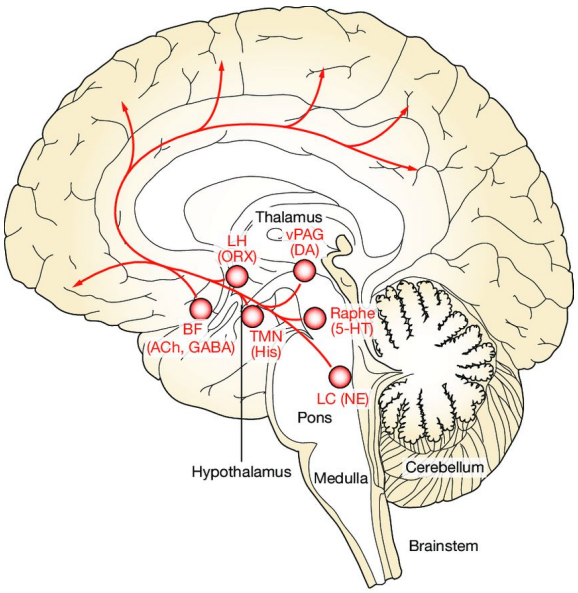
Mikor a macskánál a köztiagy magasságában végezték a vágást, a CS felszabadult az agykéreg irányítása alól és végezte a dolgát, mint a békában. A macska életben maradt, mert amikor elé raktak valamit, a CS arra irányította a figyelmét és mozgását (igaz nem mondta meg neki, hogy az egér, macskatáp, csirkemáj vagy cérnagombolyag). Amikor a táplálék illatát megérezte, az állat egy másik kéreg alatti területe elindított a táplálkozási mozgásokat.

Az evolúció során kialakult két alapvetően eltérő agyterület szerveződéséről a következő részben írunk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Miben tér el az agykéreg a kéreg alatti területektől?

Ha mikroszkóppal vizsgáljuk az agykéreg és a kéreg alatti területek szerkezetét, alapvető különbségeket látni. A kéreg alatti területek számtalan sejtcsoportosulásból, idegi magvakból állnak, melyek a magokra jellemző összetételben tartalmazzák sokféle sejt keverékét, a magra jellemző összeköttetési mintázatban. Az egyes területek sejtjei gyakran egyedi kémiai ingerületátvivő anyagot (transzmitter) vagy azok keverékét használják kommunikációjukban. Ezek egyrésze lassú, más sejtek viselkedését hosszabb távon áthangoló hatású. Némelyikük, mint például a noradrenalin vagy a hisztamin, itt, a központi idegrendszerben szinapszisok útján, mint transzmitter működik, de a szervezetben a vérkeringésbe is felszabaduló hormonként is hat.

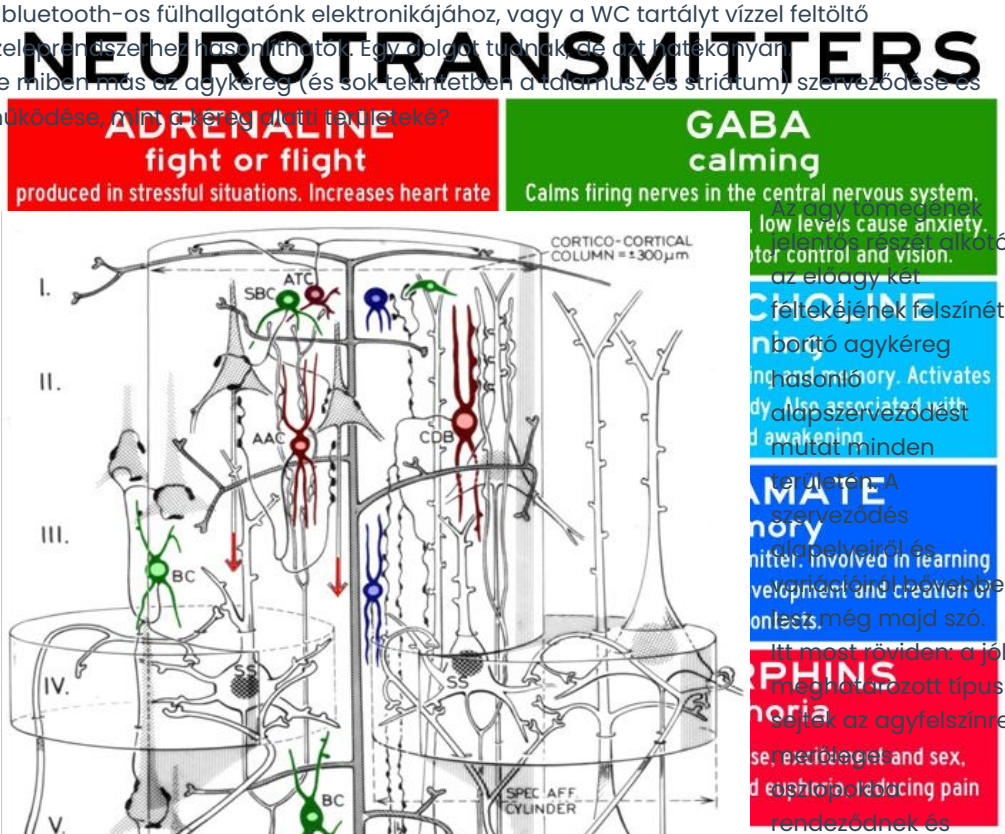


A kéreg alatti területekről felszálló moduláló transzmittereket használó pályák eredete.

Mások, a szerotonin vagy a szomatosztatin pedig a bélidegrendszer fontos ingerületátvivő anyagai (még a hisztamin is). A kéreg alatti területek hasonló transzmittereket tartalmazó magjai diffúz, egymásba fonódó és a szervezet belső egyensúlyának irányításában meghatározó magrendszereket alkotnak.
Az egyes transzmitter rendszerek a szervezet működésének eltérő aspektusainak szabályozásáért felelősek és károsodásuk vezet számos gyakori idegrendszeri megbetegedéshez. Az acetil-kolin tartalmú magrendszer az ébrenlét biztosításában, valamint a tanulás és memória szabályozásában fontos. A rendszer károsodása Alzheimer kórhoz, korai szenilitáshoz vezet. A szerotonin rendszer az alvás-ébrenlét napi ciklusának szabályozásán keresztül a hangulat, emóciók, étvágy és szexuális hajtóerő szabályozásában játszik szerepet. Zavarai az oly sokakat érintő depressziót okozzák. Az adrenalin és noradrenalin az éberség és figyelem szabályozásában, valamint a készenléti állapot létrehozásában fontos. Ennek eltúlzott és krónikus működése a stressz. A hisztamin szintén fontos az ébrenléthez és a készenléthez. A dopamin szerepet játszik a motivációban, mozgásszabályozásban és a tanulás szabályozásában, ő a boldogsághormon. A rendszer egyensúlyának megbomlása figyelhető meg szenvedélybetegeknél, illetve a dopamin tartalmú sejtek pusztulása okozza a Parkinson kórt. Egy viszonylag későn felfedezett rendszer egy orexin nevezetű átvivőanyagot használ és összehangolja az éberséget, ébrenlétet és a szervezet energiaháztartását. Az endorfinok fájdalomcsillapítók, felszabadulásuk eufóriát okoz. Erős fizikai terheléskor szabadulnak fel, hogy ne érezzük a fáradtságot míg menekülni vagy támadni kell. A legerősebb függőséget kiváltó kábítószerek, a mákszármazékok (ópium, heroin, és a Michael Jacksont és még sok százezer amerikait megölő fentanil) ezeknek az anyagoknak a hatását utánozzák. Ártalmatlanabb formája a runners high, a hosszútávfutók futás függősége. Mivel szervezetük hozzászokott a hosszú futások során felszabaduló endorfinokhoz, szükségük van a futásra, hogy igazán jól érezék magukat. Ezek a rendszerek mind idegsejt nyúlvány kapcsolataik, mind a transzmitterek egy részének egymásba alakulása útján összefonódnak és ez vezet a szervezet egyes homeosztatikus funkcióinak összehangolásához.

Mint korábban láttuk, ezek a szabályozó rendszerek az agyfejlődés korai állapotában kialakult területek részei és alapvető életfenntartó szerepük van, emiatt szerkezetük és összeköttetésrendszerük genetikailag meghatározott, csak kisfokú rugalmasságot mutatnak. Az egyes területek egyedi szerkezetű célprocesszorok, egyszerű feladatok merev megvalósítására. Leginkább egy a szobánkban a hőmérsékletet szabályozó termosztáthoz,

a bluetooth-os fülhallgatónk elektronikájához, vagy a WC tartályt vízzel feltöltő szeleprendszerhez hasonlíthatók. Egy dolgot tudnak, de azt hatékonyan.
De miben más az agykéreg (és sok tekintetben a talamusz és striátum) szerveződése és működése, mint a kéreg alatti területeké?



működési módiainak

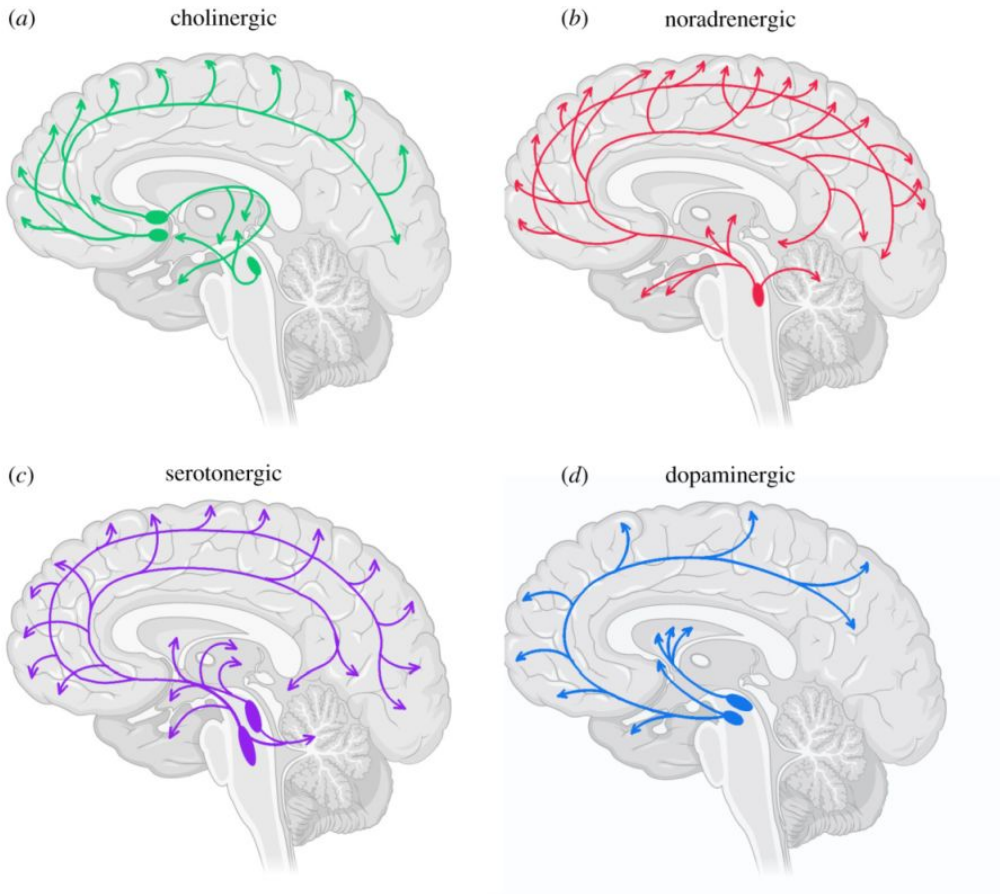
Az agy tömegének felentős részét alkotó, az előagy két féltekéjének felszínét borító agykéreg hasonló alapszerveződést mutat minden területén. A szerveződés alapelveiről és variációiról hűvelyben lesz még majd szó. Itt most röviden: a jól meghatározott típusú sejtek az agyfelszínre rendeződnek és hasonló belső kapcsolatrendszerrel leírható ismétlődő agykérgi modulokat alkotnak. A modulok jól meghatározott rétegeibe érkeznek a kéreg alatti területekről, illetve számos más modultól a bemenetek, és ugyanígy jól meghatározott rétegekből erednek a kéreg alatti területek, illetve a más modulok felé menő kimenetek. Az agykéreg leginkább egy nagy irodaépület szerver szobájára hasonít, ahol polcrendszereken szépen elrendezve állnak a hasonló felépítésű router és szerver modulok, amiket jól rendezett kábelkötegek kapcsolnak egymáshoz. A modulokat két, transzmitterként gyors ingerületátvivő hatású aminosavat használó sejttípus építi fel: a más sejtek aktivitását fokozó hatású glutamátot serkentő sejtek és a célsejtek aktivitását csökkentő gamma-amino-vajsavat (GABA) használó gátlósejtek. A modulok felépítése és más modulokhoz való kapcsolatrendszere agyterületenként kissé eltér és ezáltal meghatározza az adott agyterület működését, információ feldolgozó képességét. Az agykéreg legfontosabb vonása, hogy a serkentő sejtek közötti szinapszisok erőssége többféle tanulási

Szentágothai János ábrája egy agykérgi modulról. Ilyen modulok ismétlődnek az agyban milió számra.



Számítógéphálózat központjában elhelyezkedő polckon elhelyezkedő, kábelkötegekkel összekötött kapcsoló egységek (switch-ek).

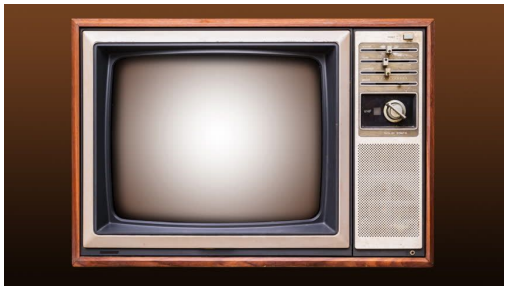
mechanizmus útján tartósan meg tud változni. Ez a tanulás folyamata és így tárolódnak a memórianyomok. A kéreg alatti területek merev, genetikusan meghatározott szerkezetével szemben az agykérgi modulok a tanulás során megszerzett információk segítségével fejlődnek. Ez teszi lehetővé, hogy az agykéreg rugalmasan válaszoljon a környezet kihívásaira és számtalan eltérő típusú feladatot tudjon megoldani. Az agykérget a kéreg alatti területek cél-áramköreivel szemben tekinthetjük egy általános problémamegoldó számítógép központi processzorának (CPU-jának), melyen tetszőleges feladatot megoldó programok futtathatók. Mint az utazás végén látjuk az agykéreg hardware-én fut a tudat software-e.



A főbb agyi felszálló transzmitterpályák lefutása az agykéregben.

Amikor az emlős evolúcióban kialakult az előagy két oldalsó lebenyén az agykéreg, hogy az élőlény bonyolultabb feladatokat legyen képes rugalmasan megoldani, az életfontosságú kéreg alatti rendszerek rajta tartották a „kezüket" az agykéreg működésének irányításán. A kéreg alatti területekről, hosszú felszálló idegpályák indulnak és az egyes magvakra jellemző transzmittereket szabadítanak fel az agykéregben. Vagy közvetlenül szinapszisok útján egy-egy idegsejtre, vagy közvetve a sejtek közötti térbe. Ezeknek a szerepe, hogy az idegsejtek és kapcsolatrendszerük működésének hangolása (modulálása) útján az agy működését a szervezet és a környezet aktuális állapotának megfelelő állapotba kapcsolják. Ne felejtsük, a levegővétel vagy a ránk szakadó állvány előli elugrás az evolúciónak és nekünk is fontosabb, mint Shakespeare szonettjeinek élvezete! Mint azt sokan tapasztalhatják hangulatunk, az éhség, a fáradtság, a fázás, a boldogság vagy egy új dolog által okozott izgatottság erősen meghatározzák hogyan is gondolkodunk és mit cselekszünk. Ilyenkor mindig a kéreg alatti területek hangoló hatását figyelhetjük meg gondolkodásunkra (mely elsősorban az agykéregben történik).

Többek közt ezért nem kell tartanunk a Terminátortól és a mesterséges intelligencia elszabadult gyilkos robotjaitól. Az AI rendszereket mérnökök tervezik, és nem a mostoha fog és karom evolúció során keletkeztek. Ennek megfelelően nincsenek meg bennük a kegyetlen hajtóerők.



Egy klasszikus TV készülék. A jobb felső sarokban találhatók a hang és képminőséget állító csúszka potméterek.

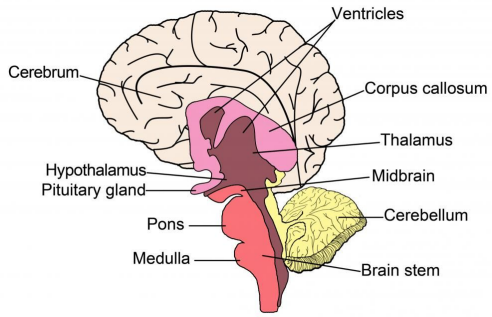
A két egymást kiegészítő agyterület szerepét és információ áramlását egy televízió működéséhez hasonlíthatjuk. A külvilágból kábelen érkezik hatalmas mennyiségű információ, amely megjelenik a képernyőn és a hangszóróban. De a távirányítónkkal, néhány gomb nyomogatásával, kevés információt közölve, jelentősen megváltoztathatjuk a kép fényerejét, kontrasztját és a hang erősségét. Az agykéreg a külvilág ingereit dolgozza fel magas szinten a szervezet mindenkori igényeinek megfelelő módon, mely igényekről kéreg alatti területekről eredő moduláló jelek tájékoztatják.
A két rendszer egy kölcsönösen összekapcsolt hálózatot alkot, mely a szervezet és a külvilág kölcsönhatását vezérli. A későbbiekben majd látni fogjuk, hogy a kéreg alatti rendszerek agykérgi vetítése igen fontos az agykéreg aktivitásának tér és időbeli szervezésében, mely a tudatosság kialakulásához nélkülözhetetlen. A kéreg alatti területek sérülése tudatvesztéshez vezet. De persze ez nem azt jelenti, hogy itt van elrejtve a válasz a nagy kérdésre, hiszen az autót sem a gázpedál hajtja, mégis kell ahhoz, hogy menjen az autó.

Hátra van még agyunk egy fontos része. Erről írunk legközelebb.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agyunk PPU-ja a kisagy!

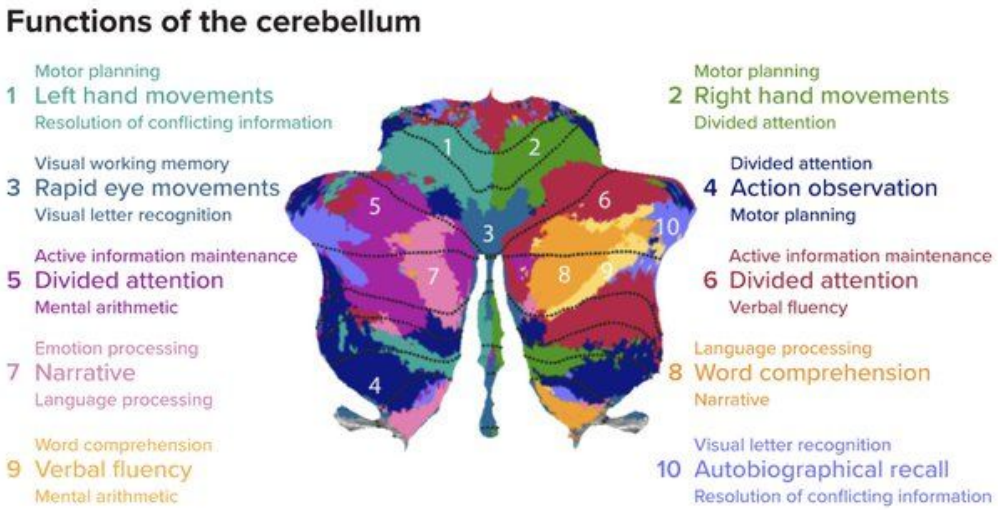
„És mi van a kisaggyal?" - hördül fel az agy anatómiájában járatos olvasó. Valóban, ne feledkezzünk meg erről a sok idegtudós által mellőzött, az agy többi részétől elkülönülő agyterületről sem, bár szigorú értelemben nem érintjük sétánk során, mert a tudatos agyműködés kialakításában csak járulékos (bár fontos) szerepe van.



A kisagy (sárga) az agytörzshöz kapcsolódik, a koponya hátsó felszínén alul található.

A kisagyat sokáig csak a mozgásösszehangolás elemének tartották és ezért nem gondolták, hogy fontos lenne a tudatosság kialakulásában. Ez a nézet onnan ered, hogy a kisagy sérülései legszembetűnőbben a mozgáskivitelezésben (de nem a tervezésen) okoznak zavarokat. A sérültben a mozgás koordinálatlan, szaggatott lesz, a mozgásfázisok időzítése rossz, egyensúlyát veszti, szemmozgásai zavartak. Amikor azonban finomabban megvizsgálták a tüneteket kiderült, hogy nem csak a beszéd képzése zavart, hanem a gondolkodás elemei is: a szavak megértése, a figyelem megosztása, a fejszámolás, betűfelismerés és a

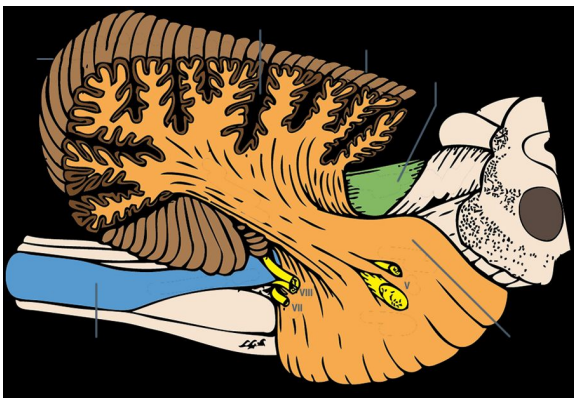
személyes emlékek felidézése is nehézségekbe ütközik.



A kisagyi funkciók kitereített térképe. Az agykéreg pseciális feldolgozó területeivel párhuzamosan a kisagy felszínén is megjelentek támogató területek. Ezek nem csak a mozgástervezésben, hanem számos magasszintű tudatossághoz szüksége feleadat megoldásában részt vesznek: figyelem, nyelvi szerkezet, szómegértés, emlékezet.

A kisagy az emberi agy tömegének 10%-á adja, de az agyban található idegsejteknek több mint a fele található itt. Idegsejthálózatainak viszonylag „egyszerű" kapcsolatrendszerének leírásában Szentágothai Jánosnak meghatározó szerepe volt.

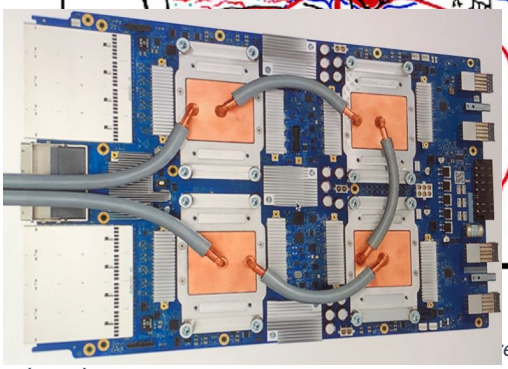
Hasonlóan az agykéreghez, a kisagyban ugyanolyan modulok ismétlődnek milliószor, csak az egyes területek máshonnan kapják bemeneteiket. Az evolúció során a kisagy mérete arányosan követte az agy többi részének fejlődését (kivételt tesz néhány elektromos érzékszervekkel rendelkező hal, ahol a kisagy hatalmas). Az emberben, ahogy az agykéreg hatalmasra nőtt a kisagy is több mint kétszer nagyobb, mint más emlősökben. Figyelemre méltó, hogy ahogy az evolúció során fejlődő agykérgekben egyre bonyolultabb funkciók jelentek meg, ezeket a funkciókat támogató területek párhuzamosan a kisagyban is kialakultak.



Sötét sárga mutatja a hatalmas rostkötegeket melyek útján a kisagy (barna) információt kap és küld a nyúltagyon kerestül az agykéreg és a gerincvelő felé (zöld és kék rostok)..

A kisagy az utóagy tetején ül és hatalmas idegpályákkal kapcsolódik mind a felette található agykéreghez, mind az alatta található gerincvelőhöz. A gerincvelő adatokat szállít számára a test helyzetéről, az izmok és ízületek pozíciójáról, terheléséről, de meghatározó fontosságú információkat kap a középfülben található egyensúlyszervből is. A kisagy az agykéreggel (elsősorban a mozgató területekkel) kölcsönös kapcsolatban áll, átkapcsoló állomásokon keresztül. A mozgásszervezésben szerepe az, hogy az agykéregben (valamint striátum és talamusz) kidolgozott mozgási szándékokat a test aktuális állapotának (végtagok állás, izmok terhelése)

megfelelő izommozgásokká alakítja. Számítógépes hasonlattal élve a kisagy úgy viszonyul az agykéreghez, mint a PPU a CPU-hoz. Mint feljebb írtam a számítógépben a CPU = central processing unit = a processzor képes arra, hogy különféle okos programokat futtasson. Ha azonban egy olyan feladatot kell megoldania, amiben nagyon sok fizikai objektum hat kölcsön egymással, például azt kell kiszámolnia hogyan dől össze egy téglából álló épület, vagy hogyan kavarognak a folyadékok, a CPU nagyon lassan boldogul, mert ez egy speciális feladat, amit nem tud igazán hatékonyan megoldani. Az elmúlt években már okos telefonjainkban is van PPU, physics processing unit, azaz fizikai processzor, mely képes arra, hogy a fizikai világ jelenségeit igen hatékonyan modellezze. Egy PPU jóval kevesebbet tud, mint egy CPU, csak viszonylag egyszerű, a világ fizikai kölcsönhatásait (impulzus, forgatónyomaték, súrlódás, rugalmas és rugalmatlan ütközés) leíró számításokra képes, de egyszerre több ezer párhuzamosan dolgozó elemi részecskéből álló rendszer kölcsönhatását képesek igen gyorsan számolni. Amikor egy számítógépes játékban összedől egy híd, a CPU a híd elemeinek helyzetét és sebességét a következő képkockára a PPUnak, utána mással kezd el, hátradől, a híd összeomlásának kiszámítása a PPU dolga. A CPU már foglalkozhat mással.



(A) Egy PPU fejlesztői kártya képe (piros) egy PCI kártyahelyen. (B) Egyetlen Purkinje sejt több tízezer rosttól kap bemenetet. Egyetlen rost pedig több ezer Purkinje sejtet idegez be.

Geekeknek: a cikk második olvasására rájöttem, hogy a kisagy nem is igazán a PPU-val, hanem a Google által kifejlesztett speciális hardwarrel, a TPU-val, Tensor Processing Unit-al analóg. Ezeket a mesterséges intelligenciához használt neuronhálózatok futtatására használják és hatalmas mennyiségű, párhuzamos vektor és mátrix művelet elvégzését teszik lehetővé. A kisagyrnak vannak olyan évtizedes [illegible] mintázata alapján feltételezik, hogy az agyi mintázat vektorokban reprezentált mozgási parancsokat a kisagy mátrixműveletek útján alakítja izommozgás parancs vektorokká a test mindenkori helyzetének függvényében.

A kisagy és az agykéreg hasonló módon működik együtt. Az agykéreg azt dolgozza ki, hogy mit és hol akarunk megragadni, hova mozgatni, vagy mi honnan hova akarunk elmozdulni. Egy mozdulatot számtalan módon lehet azonban végrehajtani. Ha szilárdan állunk máshogy nyúlunk valamiért, mint mikor a létra tetején egyensúlyozunk. Egy nehéz dolgot más mozdulattal emelünk meg, mint egy könnyűt. Az eltérő esetekben más izomcsoportokat más időzítésben és más erőkkel mozgatunk. A kisagy szerepe az, hogy miután az agykéregtől megkapta a kivitelezendő mozgást, a test izmaiból, ízületeiből és inaiból, valamint az egyensúly szervből érkező információk alapján kidolgozza azt, hogy az adott pillanatban mely izmokat és hogyan kell használni, hogy biztonságosan végrehajthassuk, amit agykérgünk parancsolt. A kisagy kimenete elsősorban gátló, megvétózza azokat a mozgásokat, amiket testünk aktuális állapotában nem tudna vagy nem lenne biztonságos végrehajtani. Ezt a vétót mindenki megtapasztalhatja, aki tud kerékpározni. Üljön fel a bringájára, induljon el, majd határozza el, hogy elesik. Nem megy, valami



Létrán egyensúlyozó ember. Keményen dolgozik a kisagy.

megakadályozza, valahogy nem akaródzik. A mozgástervezés automatikus részei nem tudatosodnak csak az elhatározás (az se mindig), illetve a kivitelezett mozgás. Mint a negyedik részben majd látjuk a tudatosságba kerülés nagy megtiszteltetés, mert egyszerre csak kevés dologra tudunk figyelni, és az az agy nagyon sok erőforrását lefoglalja. Ezért ami megy magától, tudattalanul az nem is tudatosodik, mert nem kell. A bicikli példa esetében a nem tudatosodó tiltások azok a „valamik" amik megakadályozzák hogy felborítsuk magunkat.



A kisagy legátolja a károsodás esélyével fenyegető mozgásterveket.

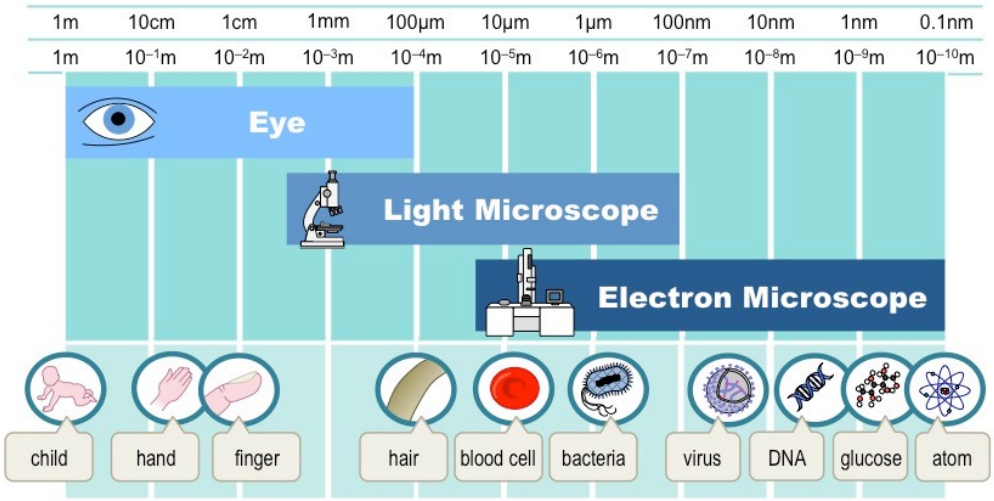
Ezzel le is zártuk a túra első részét.

Irány a hálózatok viselkedése!

Szerző: **Gulyás Attila**

eMikroszkóp: Az elektronmikroszkópok működése

Ugyan az # agyséta a szerveződési szinteken felfelé halad, mi itt most az #agytechnikák rovatban kicsit lefelé a sejtektől a sejtalkotórészek felé haladunk. Eddig a fénymikroszkópokról volt szó, most egy szinttel lejjebb lépünk. Bemutatjuk az elektronmikroszkópok fajtáit és hogy melyik mit mutat meg nekünk.

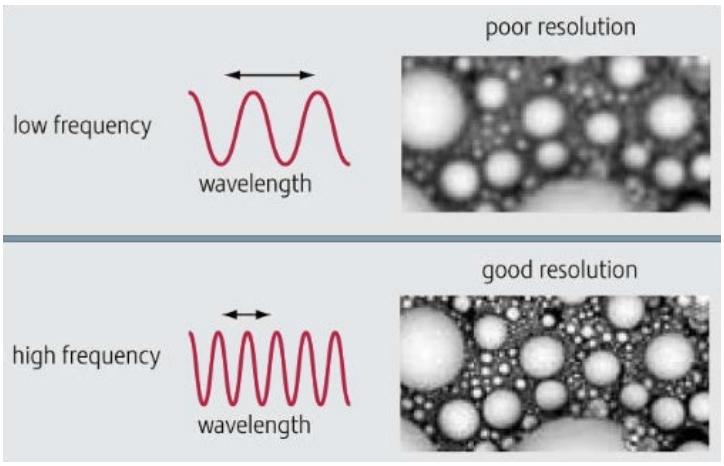


A mikroszkópok által használt vizsgáló hullámok hossza és a vizsgálható elemek mérete közötti összefüggést bemutató ábra.

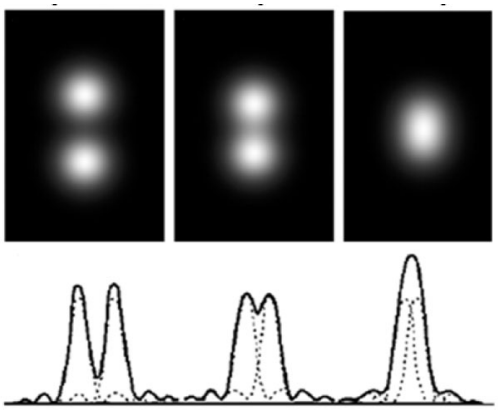
Először is mitől elektron egy elektronmikroszkóp? Miért nem jó nekünk a fénymikroszkóp? Azért, mert a fizika törvényei szerint az elérhető nagyítás (pontosabban a felbontás, azaz két pont közötti különbségtétel) összefügg a vizsgálathoz használt fény hullámhosszával.

Miért (miért, miért, miért kérdezi helyesen egy 2-3 éves gyerek, mert mindent tudni akar)? Képzeljük el, hogy találunk egy ősrégi épületben a kőpadlón egy nyílást. Csak annyit látunk,

hogy sáros víz van benne. Kíváncsiak vagyunk mi lehet odabent, de mivel a víz sáros nem tudunk bevilágítani a vízbe. Fogunk egy karvastagságú botot és elkezdjük letapogatni mi lehet odabent. Kitapogatjuk, hogy hol vannak kiemelkedések és mélyedések. Sejtjük, hogy valami dombormű féle lehet, talán felirat is van. De vastag botunkkal nem tudjuk ilyen finoman letapogatni. Kerítünk egy ujjvastagságú pálcát, amivel a finomabb mélyedésekbe is be tudunk tapogatni, a dombormű részleteit kezdjük érteni, de a szöveg finom vésett rovásait még ezzel sem tudjuk letapogatni. Végül egy szöget erősítünk a pálca végére és ennek finom hegyével a vésett szöveget is ki tudjuk tapogatni. Nos a fénysugár is így tapogatja le a tárgyakat. Minél rövidebb a hullámhossza, annál finomabb részleteket képes letapogatni.



Minél rövidebb a vizsgálatra használt fény vagy elektronsugár hullámhossza, annál finomabb részleteket lehet vele megvizsgálni.



A kvantummechanika furcsaságai miatt a fotonok hullámhosszuk léptékében szóródnak. Két pont csak akkor különíthető el, ha a fény hullámhosszánál nagyobb távolságra vannak egymástól.

A fénnyel az a baj, hogy a látható fény legrövidebb összetevőjének a kék fénynek a hullámhossza 400 nm. Ezzel nagyjából két 200 nm-re levő pontot lehet elkülöníteni. De praktikusan a látható fényt használó mikroszkópok felbontása 1 µm körül mozog. A pontos felbontást megadó képlet (Rayleigh összefüggés) ennél bonyolultabb és az optikai rendszer tervezésének sajátosságait is figyelembe veszi, de ebbe most nem mennénk bele, nagyságrendi hibát nem vétünk.

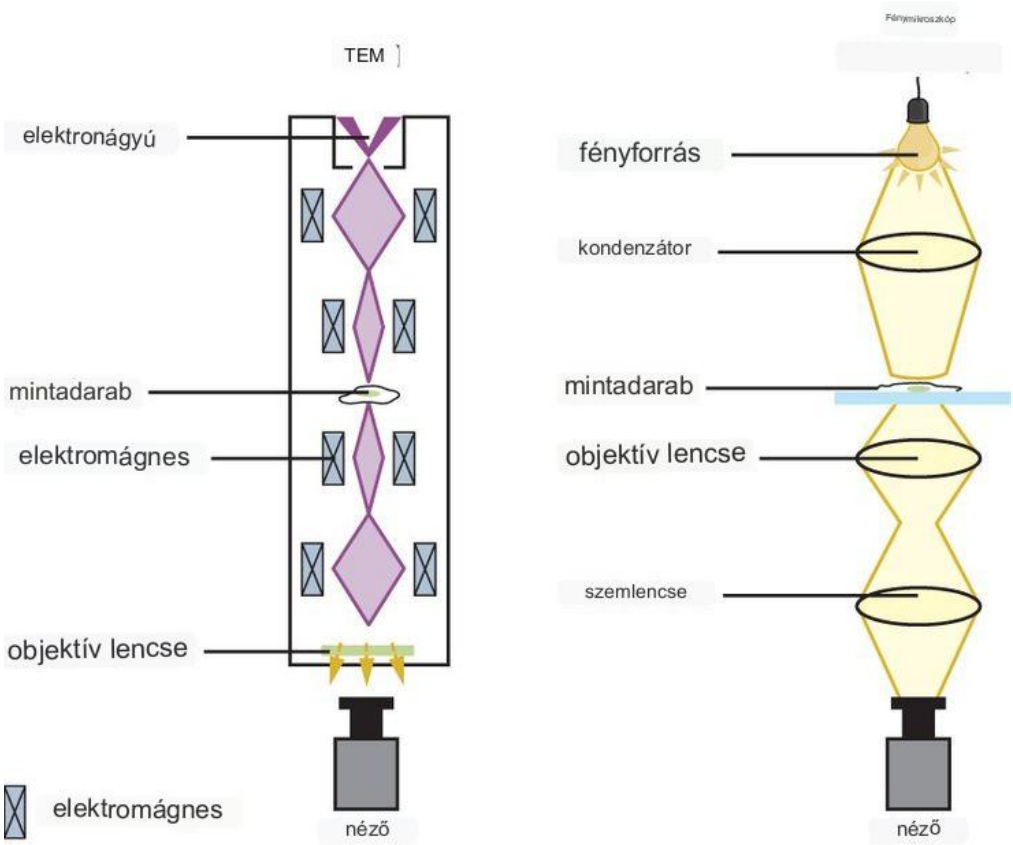
Amikor a fizikusok megpróbálták kibogozni a kvantummechanika felépítése során, hogy a fény most hullám-e vagy részecske, Louis de Broglie rájött arra, hogy nem csak a fénynek, hanem minden anyagi részecskének is kettős: részecske és hullám tulajdonsága van. Ezt PhD tézisében írta meg 1924-ben, ami igen ütős munkának bizonyult, ugyanis 5 évvel később Nobel díjjal ismerték el munkáját!

Az elektron anyag, tehát de Broglie alapján az elektron is hullámként viselkedik, ha mozog. Az elektronsugár hullámhossza pedig függ az elektron energiájától, azaz mozgásának sebességétől. Minél nagyobb az, annál rövidebb az elektronsugár hullámhossza. Az orrát mindenbe beleütő zseni, Szilárd Leó (ugye a nukleáris láncreakció lehetőségére is Ő jött rá, szabadalmaztatta is, de később lemondott róla, hogy az ő általa Einsteinnek írt levél alapján

elinduló Manhattan program atombombát tudjon készíteni) már 1928-ban próbálta meggyőzni Gábor Dénest, hogy készítsen elektronmikroszkópot. Úgy tűnik akkortájt a később a hologram felfedezéséért Nobel díjjal kitüntetett Gábor Dénes mással volt elfoglalva, mert az első működő elektronmikroszkópot Max Knoll és Ernst Ruska készítette 1931-ben (amiért 1986-ban osztottak Nobel díjat az akkor még élő Ernst Ruskának).



De Broglie és fontos gondolata.



A vizsgáló hullám útja a fénymikroszkópban (jobbra) és az elektron ikroszkópban (balra). A hullámok útja és terelésének pontjai (lencsék) hasonlóan vannak elrendezve, csak az optikai üveglencséket elektronmágne lencsék helyettesítik az elektronmikrsozkópban.

Az elektronmikroszkóp képalkotásának alapelve megegyezik a fénymikroszkópéval. Hasonló útvonalon haladnak az elektronok, mint a fény a megfelelően elhelyezett lencsék között. De a hasonlóság ezzel ki is merült, számos nehézséget kell megoldani ahhoz, hogy az elektronokat a megfelelő optikai pályán tudjuk tartani. Először is, mivel az elektronok negatív töltésű részecskék, ezért erős kölcsönhatásba lépnek az atomokkal, amikről szóródnak. Ennek orvoslására el kell távolítani az elektronok útjából az atomokat, praktikusan a levegő molekuláit, azaz vákuumot kell létrehozni, méghozzá egészen erőset, 10-7 Tor-t (a légköri nyomást, ami 760 Tor, 8 milliárdod részére kell csökkenteni) az elektronmikroszkóp belsejében, ami egy kb. 2 méter hosszú, fél méter átmérőjű, vastagfalú fémcső. Azért ilyen

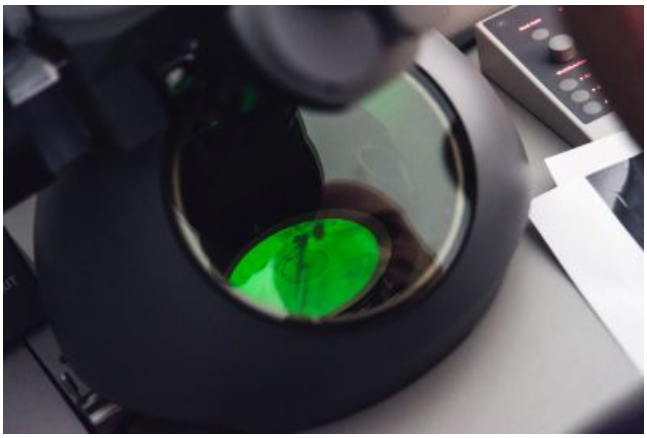
masszív, mert a külső nyomásnak ellent kell állnia és a keletkező Röntgen-sugarakat is vissza kell tartania.



Intézetünk egyik TEM-ja.

Ha már van vákuumunk elő kell állítani a száguldozó elektronokat. Ehhez azt a jelenséget használják, hogyha erős árammal felizzítunk egy fémszálat akkor a magas hőmérsékleten gyorsan mozgó elektronok kilépnek a fémből. Ezeket az elektronokat ezután egy sugárba kell rendezni és felgyorsítani. Ehhez azt a trükköt használják, hogy a fémszálat nem csak izzítják, hanem egy előtte elhelyezett hengerhez, vagy lukas koronghoz képest erősen negatívan tartják. Így a felizzott szál elektromosan taszítani fogja a negatív elektronokat, amelyek boldogan repülnek a pozitív töltésű terület felé. Mivel ebben az elrendeződésben az izzószál negatív, klasszikusan katódnak hívják. Hogy az elektronokat mekkora feszültségen kell gyorsítani, az függ az elérni kívánt nagyítástól, hiszen a nagyobb nagyításhoz kisebb hullámhossz kell, ahhoz nagyobb feszültség. Az elektronokat az elektronmikroszkópok legegyszerűbb fajtájában, a transzmissziós elektron mikroszkópban (TEM), átvilágító EM-ben 60-12 000 V-al, azaz 60-120 kV-al gyorsítják. Ezután, a megformált elektronnyalábot a fénymikroszkópban lefutó fényhez hasonlóan lencsékkel kell alakítani, hogy a mintát pontosan tudjuk megvilágítani és utána nagyított képet kapjunk. Lencsének persze nem használhatunk üveget, hiszen az elnyeli, nem pedig eltéríti az elektronokat. Mint azt Oersted, Faraday és Maxwell óta tudjuk, a mágneses tér erőt fejt ki a mozgó elektromos töltésre, ezért alkalmas a repülő elektronok eltérítésére. Megfelelően (és nem is túl bonyolultan) formált mágneses terekkel az optikai lencsékhez hasonló módon lehet fókuszálni az elektronsugarakat. Ráadásul, mivel erre elektronmágneseket használnak, az elektron mikroszkóp nagyítása szabadon állítható viszonylag nagy tartományban. Egy neuroanatómus 1.000-80.000 szeres tartományban változtathatja a nagyítást, hogy miután a mintájában kis nagyításon megkereste a megfelelő idegsejtnyúlványokat, a szinapszisokat nagy nagyításban is meg tudja vizsgálni.

Ahhoz, hogy képet kapjunk szükség van még néhány ravaszságra. Amikor az elektronok



Az elektronmikroszkó vizsgáló ablaka, a vastag ólom tartalmú üveg mögött látható a cink-sulfid ernyőbe csapódó elektronok által kialakított sárgás-zöld kép, melyet egy kis nagyítású fénymikroszkópon keresztül lehet megvizsgálni.

valahova becsapódnak látható fényt nemigen bocsájtanak ki, viszont Röntgen- sugarakat bőven. Egy elektron mikroszkópban ezért az elektronokat egy cink-szulfiddal bevont ernyőnek ütköztetik, ami sárgászöld felvillanásokkal jelzi az elektronok becsapódását. Hasonlóan az oszcilloszkópok ernyőjéhez, ami ugyanígy felgyorsított és irányított elektronokat használ. Ezt az ernyőt egy ablakon keresztül egy nagyítóval lehet megfigyelni. Az ablak üvege vastag és ólmot tartalmaz. Egyrészt ellen kell állni a jelentős erőnek mely a légkör és a vákuum közötti légnyomáskülönbségből fakad, másrészt ki kell szűrnie a röntgensugarakat. Manapság a képet már a mikroszkópba épített CCD kamerák készítik és számítógépeken lehet elemezni őket. Mitöbb a minta mozgatása is pontosan motorizált. egfelelő program segítségével lépésenként hatalmas terület fényképezhető le, melyből automatikus montázs készül.



A modern rendszerekben egy CCD kamera által felvett képet számítógépen vizsgálunk. A digitalizálás előnye, hogy a minta léptetésével automatikusan nagy területekről lehetséges montázsokat készíteni.

A felvezetés után a következő részben megvizsgáljuk mire is alkalmasak a különböző típusú elektronmikroszópok.

Szerző: **Gulyás Attila**

Naptárba vele! Az idei ősz tudománynépszerűsítő eseményei.

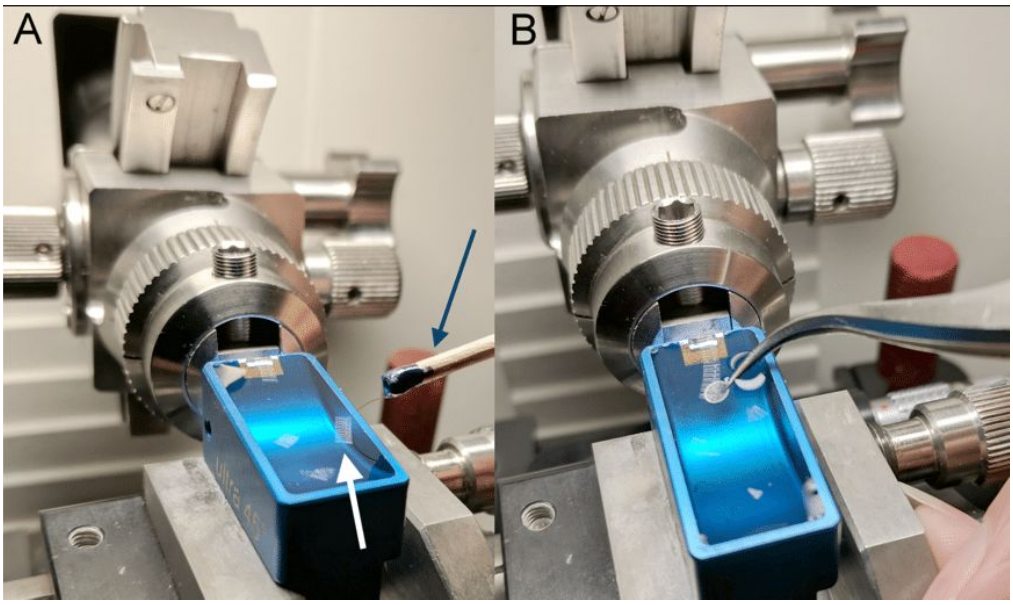
Program ugyan még nincs, de már lehet tudni, hogy idén a Kutatók Éjszakája szeptember 29, a Magyar Tudomány Ünnepe pedig november 20.án lesz. Intézetünkben előadásokkal és laborlátogatásokkal készülünk.

Infót majd itt keressetek: https://www.koki.hu/ismeretterjesztes/orszagos-tudomanynepszerusito-rendezvenyek

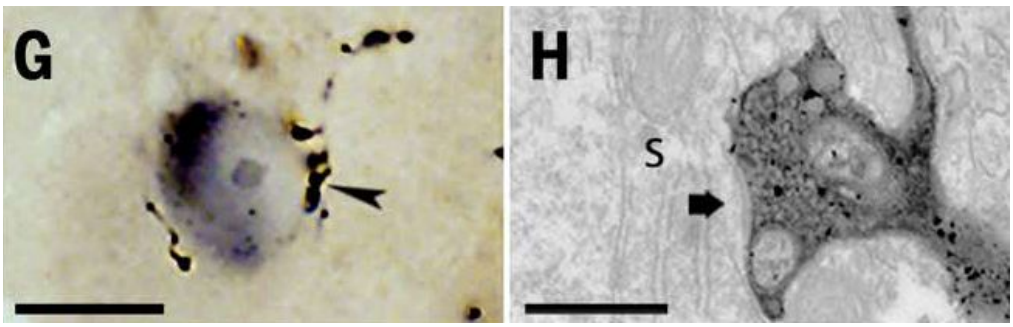
eMikroszkópok: Melyik mit mutat?

Az alapelvek után nézzük meg most, milyen klasszikus és modern típusai vannak az elektronmikroszkópoknak. A két klasszikus a TEM (transzmissziós, azaz átvilágító EM) és a SEM (szkenning, letapogató EM). Mindkettő megfelelően előkészített mintát igényel a képalkotáshoz. A TEM hasonlóan egy klasszikus fénymikroszkóphoz egy vékony metszetet „világít" meg elektronokkal.

A kép úgy alakul ki, hogy a minta különböző részei eltérő mértékben engedik át, illetve nyelik el vagy szórják az elektronokat. A vizsgálni kívánt szövetet az előkészítés során nehézfémsókkal, urán, ólom és ritkábban wolfrám sóival reagáltatják. A sók különböző mértékben kötődnek a fehérjékhez és elsősorban a sejthártyát alkotó zsírokhoz és eltérő erősségű árnyékot adnak majd. A feldolgozás hosszadalmas lépése, hogy a mintát műgyantával kell átitatni, majd hőkezeléssel kikeményíteni. Erre azért van szükség, mert a vizsgálandó metszetnek nagyon vékonynak, 40-70 nanométer vastagnak kell lennie, hogy ne nyelje el az össze elektront. Ilyen vékony metszetet, pedig csak egy kemény anyagból lehet vágni, speciálisan csiszolt, gyémántból készült pengékkel egy nagyon precíz szerkezeten, melyet ultra-mikrotómnak hívnak. A metszetkészítéshez kézügyesség, nyugalom és türelem kell. Tudományos munkám egyik legkedvesebb része ezen metszetek elkészítése volt, mert egy félreeső csendes, nyugodt helyen Zen nyugalomban lehetett csak ezt csinálni.



Ultramikrotóm közeli fényképe. A kék metszetgyűjtő tál első végén helyezkedik el a csiszolt gyémánt penge, amivel a metszeteket vágjuk. A levágott 70 nm-es metszetek a tálba töltött desztillált víz felszínére úsznak fel (nyíl a bal oldalon). A jobb oldali kép azt mutatja be, hogyan vesszük fel a vékony metszeteket egy finom fémhálóra, ami a további kezelések és vizgálatok során hordozza majd őket.



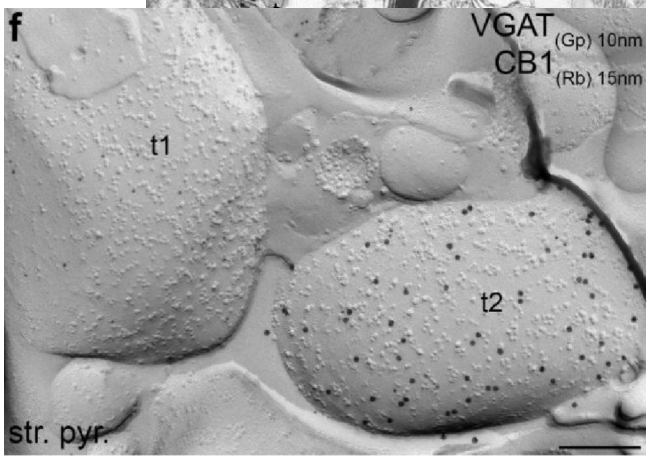
A baloldali fénymikroszkópos felvételen egy feketével jelölt parvalbumin tartalmú gátlósejtet beidegző jelölt axonterminálisok láthatók. Jobboldalon a nyíllal jelölt axonterminális látható, melyben a nyomkövetésre használt jelölőanyag fekete csapadékot képzett. A nyíl a két elem között megfigyelhető gátló szinapszisra mutat.

Az elkészült metszeteket a mikroszkópba helyezve jöhet a keresgélés. A TEM-et arra lehet használni, hogy a sejtek, sejtalkotórészek, nyúlványok és a közöttük található szinapszisok tulajdonságait vizsgáljuk. A minták előkészítésekor immunfestéssel EM vizsgálatra is megjelölhetők sejttípusok vagy azonosítható különböző típusú molekulák pontos elhelyezkedése, azáltal, hogy az anyagokhoz kötődő antitestekhez apró 5-15 nm-es, elektronokat elnyelő aranyszemcséket kötnek, vagy a fénymikroszkópban is használt DAB jelölésre elektronokat elnyelő fémsókat csapnak ki.

TEM-el azonosíthatók a fénymikroszkópban két sejt között megfigyelt, feltételezhető kapcsolatok, és tulajdonságaik. Illetve, hogy egy szinapszisban pontosan hol helyezkednek el az eltérő típusú transzmitterek receptorai és egyéb moduláló molekulák.

Ennek legérdekesebb módszere a *freeze-fracture replica labelling*. Ezt akkor most fordítsuk le. A *freeze-fracture* azt jelenti, hogy fagyasztva törés. A mintánkat folyékony héliumban

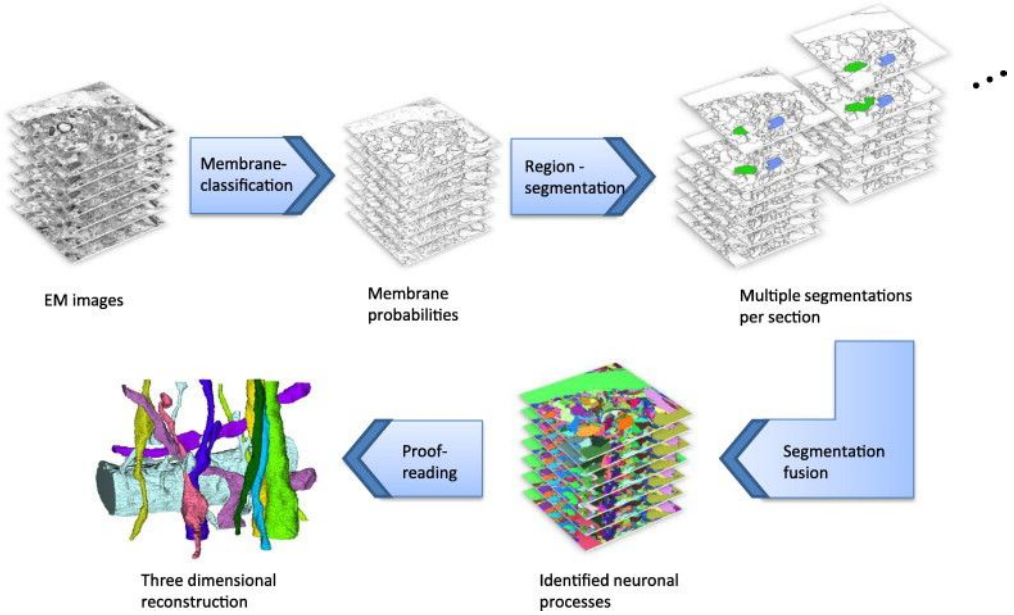
keményre fagyasztjuk, majd egy megfelelő szerkezetben kettétörjük. Amikor egy anyag törik, a törésvonalak mindig a leggyengébb helyek felé futnak. Egy biológiai mintában leggyakrabban a kétrétegű sejthártya két rétege mentén válnak el a felszínek, mivel itt a leggyengébb az összetartó erő. A sejtplazma vizes oldata és a fehérjék erősebben kötöttek (hidrogén hidakkal és kovalens kötésekkel) mint az apoláris zsírmolekulák (a között hogy van der Wals kötések gyengék). Egy fagyasztva tört minta felszíne tehát axonterminálisok, dendritek, mitokondriumok felszínén fut, úgy néz ki mint egy dombormű, és alkalmas arra, hogy megvizsgáljuk ezeken a sejtalkotórészeken milyen molekulák és hol helyezkednek el.



A t1 és t2-vel jelölt axonterminálisok mindegyike tartalmaza a gátlósejtek átvivőanyagának a transzporterét a VGATot. Ezt a kis 10 nm-es aranyszemcsék jelzik. A cannabis egyes típusú receptora (CB1) a nagyobb (15 nm) aranyszemcsék felhalmozódsa szerint azonban csak a t2 végződésben van jelen.

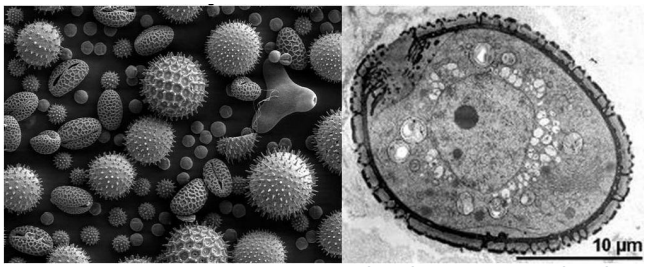
No de hogyan látjuk ki hol van? Itt jön a replica labelling rész. Azaz másolat jelölés. A szétválasztott, két egymással szembe néző felszínre szén és platina atomokat gőzölnek, hogy legyen egy hordozó réteg, mely a fagyasztott minta felolvasztása után is merev marad. Ezekről a felszínekről azután leemésztik a biológiai anyag nagy részét. A dolog kicsit ahhoz hasonlít, mint amikor egy lábnyomot kiöntünk gipsszel, hogy megőrizzük. A kiemelt és letisztított gipszfelszín megőrzi a lábnyomot és apró kavicsok, fűszálak tapadnak bele. Itt csak a szénbe-platinába ragadt fehérje molekulák maradnak, melyeket aztán antitestekkel azonosítani lehet. A különböző típusú antitestekhez különböző méretű aranyszemcséket kötnek és így a replikáról készített EM képen majd az eltérő méretű aranyszemcsék felhalmozódása jelzi, hogy a felszínre bukkant axonvégtalpak vagy dendritdarabok mely részén milyen fehérjék és milyen viszonyban helyezkednek el. Térképet rajzolhatunk arról, hogy az ingerületátvitelben fontos receptorok és moduláló molekulák, illetve az elektromos jelek továbbításában, hangolásában fontos ioncsatornák az idegsejtek mely részein, milyen mennyiségben találhatók.

Mivel a szövetből csak nagyon vékony (40-70 nm) elektronmikroszkópos metszeteket készítünk, a 3D struktúráknak csak 2D síkmetszeteit látjuk. Amennyiben 3Dben szeretnénk megérteni a vizsgált dolgok felépítését lehetőség van arra, hogy egymás után vágott több tucat vagy több száz metszeten ugyanazon területet lefényképezve 3Dben rekonstruáljuk a viszonyokat. A feladat szemléltetéséhez képzeljük el, hogy beteszünk egy tál makarónit a hűtőbe, amiben néhány húsgolyó van belekeverve. Amikor másnap kivesszük, az egész összedermed egy merev gombolyaggá. Ha ebből vágunk egy szeletet akkor látjuk síkban (2D) hogyan helyezkednek el a tekergő tészták és a húsgombócok. Ha vágunk egy másik szeletet újabb 2D síkot látunk. Ha kellően sűrűn és sok szeletet vágunk akkor kibogarászhatjuk hogyan futnak a makaróniszálak és hogyan veszik körül a húsgolyókat.



A sorozatmetszetekből készített 3D rekonstrukció lépései.

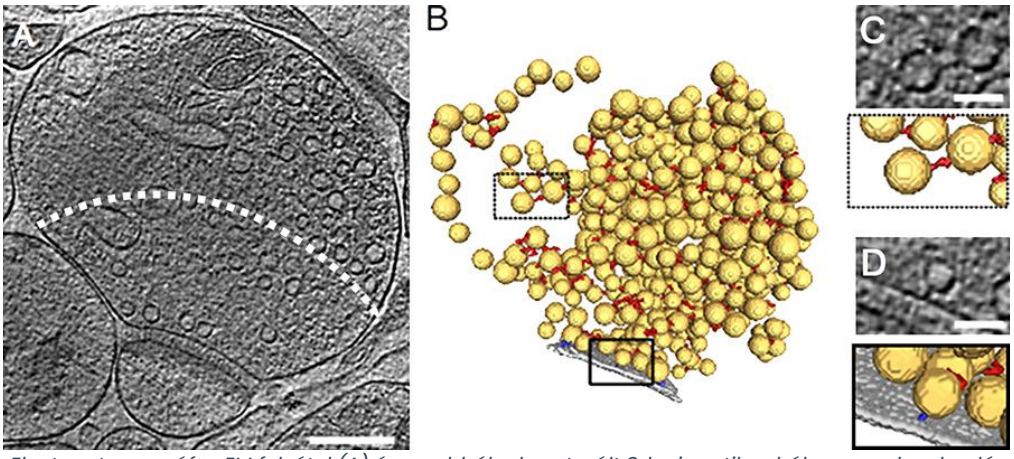
A 3D megjelenítés alkalmas arra, hogy számszerűsítsük egy-egy nyúlványon hány szinapszis található vagy egy axonvégződésben mennyi szinaptikus hólyagocska és átvivőanyag receptor található és hol. A későbbiekben bemutatott modern EM-ek ennek a folyamatnak a gyorsítására ravasz technikai trükköket használnak.



Virágpor szemcsék letapogató (SEM) és átvilágító (TEM) elektron mikroszkópokkal készült képe. Az egyik a 3D szerkezet megjelenítésében a másik a részletekében jeleskedik.

A SEM-et, a pásztázó (szkennelő) EM-et az agykutatásban ritkán használják. Ezekkel a mikroszkópokkal inkább kisebb nagyításban (200-2.000X) vizsgálnak rovarokat, egyedülálló sejteket, vírusokat. A mintákat itt is elő kell készíteni. A minták felszínére néhány atom vastag szén vagy arany réteget gőzölnek. A mintákat a SEM-ben nem átvilágítják, hanem egy vékonyra fókuszált elektronsugárral letapogatják. Az egyes pontokról visszaverődött elektronok mennyiségét mérik és így alkotnak képet, mely nagyon jól mutatja a minták felszínének apró részleteit 3D-ben. A SEM-ekről nem is ejtünk több szót, csak a TEM-ek továbbfejlesztett változatait és SEM-ekkel alkotott hibridjeit fogjuk megismerni, mert ők fontosak az agy működésének kutatásában.

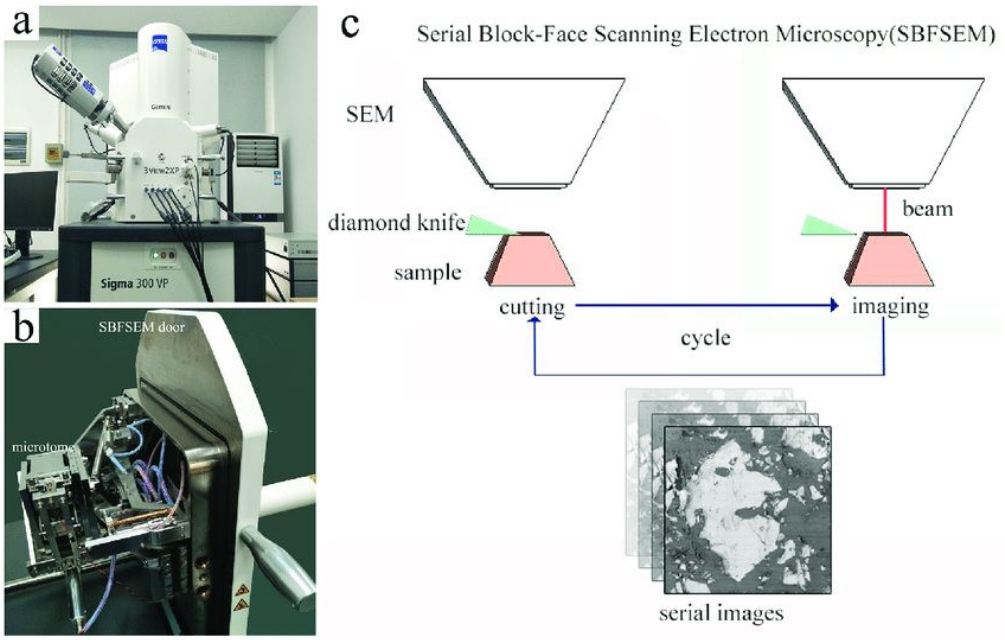
Az egyik egyszerű továbblépés, amikor az elektronok gyorsítófeszültsége nagyobb, mint a normál TEM-ben. A nagyenergiájú elektronokkal egyrészt finomabb felbontással vizsgálható a szerkezet, még nagyobb fehérjemolekulák alakja és kapcsolódásuk módja is kivehető. De így vastagabb (több elektront elnyelő) minták szerkezetét is vizsgálhatjuk.



Electron tomográfos EM felvétel (A) és az abból rekonstruált 3d szinaptikus hólyagocsaka eloszlás (B) . C és D kinagyított azonosított részleteket mutat be.

A TEM tomográfia (elektron tomográfia) hasonlóan működik a röntgen tomográfiához, amit CT néven ismernek a laikusok. A tomográfia lényege, hogy különböző irányokból számtalan szögből lefényképezzük, hogy a mintán hogyan jutnak át az elektronok (ezek mindegyike egy 2D TEM fénykép). Ezek után az egyes képek szögelfordulását ismerve egy számítógépes algoritmussal visszafejthető hogyan is helyezkedtek el 3Dben az elektronokat eltérő mértékben elnyelő struktúrák. Ezzel sejtalkotórészek, sejten belüli kapcsoldási viszonyok és molekulahalmazok 3D szerkezetét lehet feltárni.

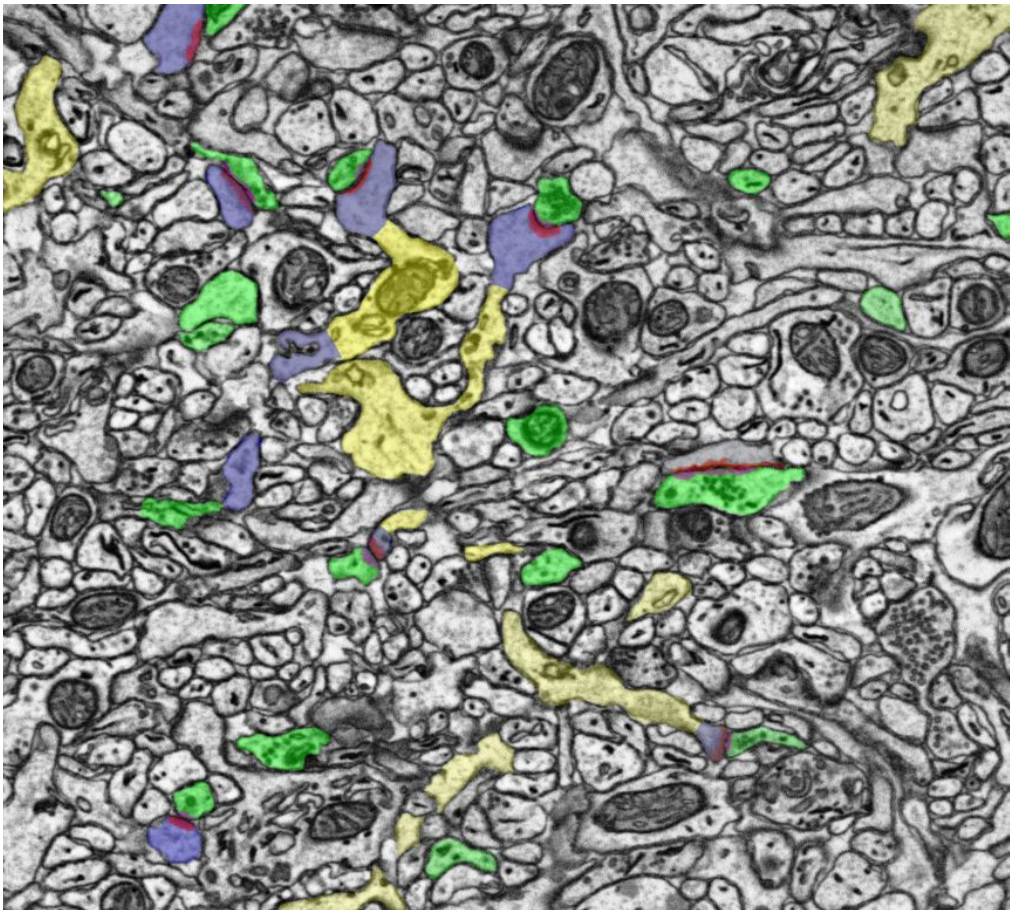
A TEM-nek és a SEM-nek létezik egy hibridje (Scanning TEM). Itt pontonként világítanak meg egy TEM mintát és az átjutó elektronok mennyiségét mérik. A kép itt élesebb és kontrasztosabb, mint egy sima TEM-ben. Hasonló a különbség, mint egy klasszikus filmre készült kép és egy soroknént kiolvasott CCD chipből kapott kép között.



A kétféle sorozatmetsző mikroszkóp (blockface és ion-beam) működésének részletei.

A 2D metszetsorozatokból készíthető 3D rekonstrukciók iránti igény több sorozatrekonstrukcióra alkalmas EM-et is eredményezett. Az Array SEM-hez szilikon lapokra

metszik gyémánt késsel a metszeteket és ezen szkenneli be egy elektronsugár a mintákat finom felbontással. A block face SEM, egy olyan szörnyeteg, amibe egy ultramikrotómot építenek be egy TEM-be. Miután a mikrotóm levágott egy vékony szeletet, a minta felszínét beszkennelik, majd újabb metszetet vágnak le és újra szkennelik. Ennek változata, ahol a metszet felszínéről nem késsel távolítanak el egy réteget, hanem fókuszált ionsugárral elpárologtatják. Két párologtatás között pedig szkennelnek.



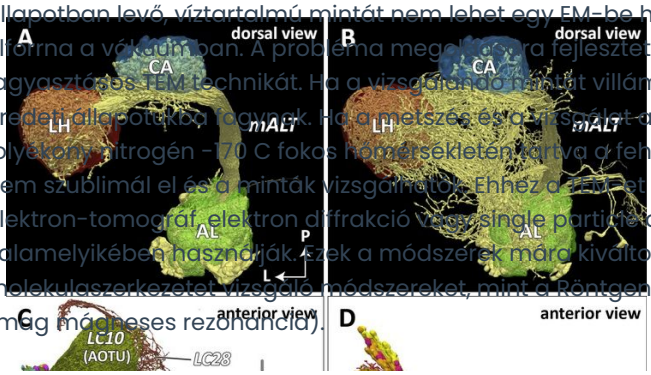
Sorozatmetszet egyetlen tagján azonosított elemek, melyek követésével 3D ben vizsgálhatók a kapcsolatok

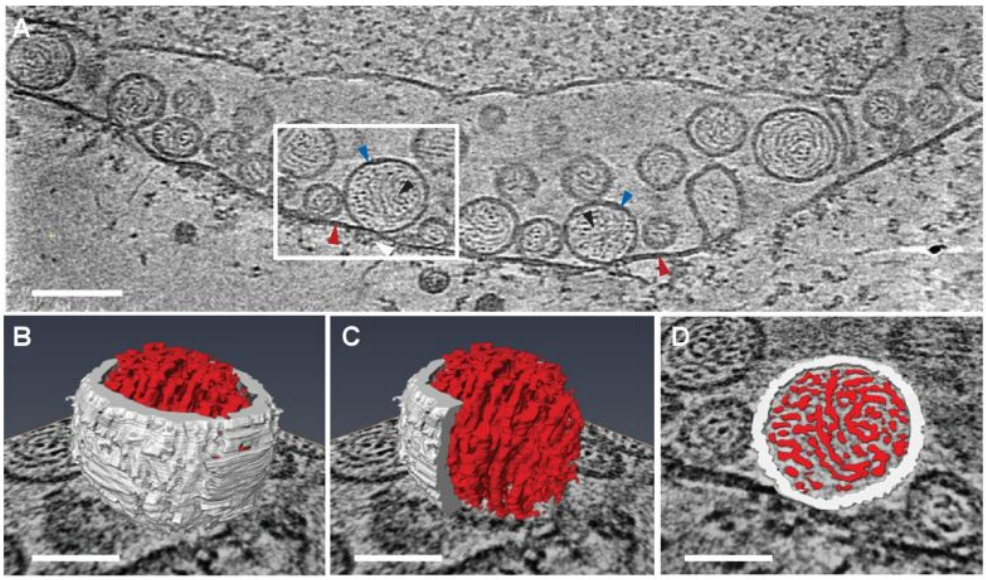
Ezekkel a módszerekkel mostanra már irgalmatlan adatmennyiségeket állítanak elő, több száz mikron, közel milliméter élhosszúságú és vastagságú kockákban sikerült már akár teljes sejtek nyúlványrendszerét és a körülöttük található több millió más nyúlványt digitalizálni.

Tíz éve még fárasztó kézi munka volt a 3D rekonstrukció. Mostanra már komoly software támogatással történik a rekonstrukció, bár még így is kemény munka megtalálni, merre szaladnak és kihez tartoznak a nyúlványok. A legújabb fejlemény a mesterséges intelligencia (AI) bevetése az azonosításban. Ezek segítségével igazi big-data módon szabadon hozzáférhető adatbázisokban keresgélhetnek a kutatók, hogy a fáradtságos munkával előállított 2D adathalmazból minél több információt nyerhessenek ki. Ennek eredményeként már dolgoznak a kutatók azon, hogy egy féreg vagy egy muslinca teljes idegrendszerében feltérképezzék az egyes sejtek kapcsolatrendszerét.

Van még néhány más irányú fejlesztés is. A fenti elektronmikroszkópos módszerek hátránya az, hogy a klasszikus TEM vizsgálathoz az élő szövetet roncsoló beavatkozásokkal ki kell vonják a vizet a mintából, aminek hatására a fehérjék és a fehérjecsoportokból összeállt molekuláris „gépek” szerkezete megváltozik. Mivel az EM-ben vákuum van, eredeti

állapotban levő, víztartalmú mintát nem lehet egy EM-be helyezni, mert a víz azonnal elpárolna a vákuumban. A probléma megoldására fejlesztették a Cryo-TEM, azaz a fagyasztásos TEM technikát. Ha a vizsgálandó mintát villám gyorsan lehűtik, a molekulák eredeti állapotukban fagynak. Ha a metszés és a vizsgálat alatt is hűtik a mintát, azt a folyékony nitrogén -170 C fokos hőmérsékletén tárva a fehérjék szerkezetét megőrző jég nem szublimál el és a minták vizsgálhatók. Ehhez a célhoz a finom felbontású módok: cryo elektron-tomográf, elektron diffrakció vagy single particle analysis (egy részecske vizsgálat) valamelyikében használják. Ezek a módszerek mára kiváltották a korábbi molekulaszerkezetet vizsgáló módszereket, mint a Röntgen krisztallográfia vagy az NMR (mag mágneses rezonancia).





Vírusrészecskék kialakulásának rekonstrukciója egy sejtben. Felül egy 2D kép. Alul három vírusrészecske 3D rekonstrukciója.

Ezzel végére értünk a mikroszkópok világának. A molekuláris biológia fegyvertárát, majd az agyi képalkotó technikákat vizsgájuk meg az #agytechnikák rovat következő bejegyzéseiben.

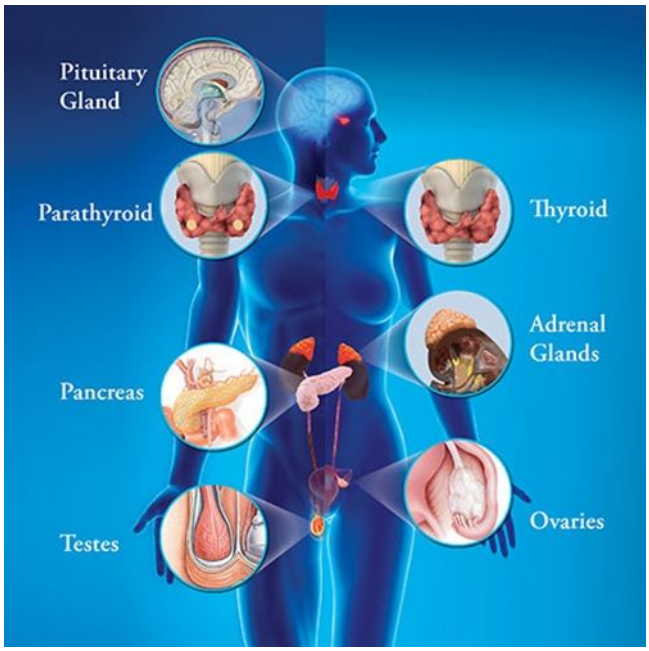
Szerző: **Gulyás Attila**

Az idegsejtek működésének hangolása I: A jelátvitel szintjei.

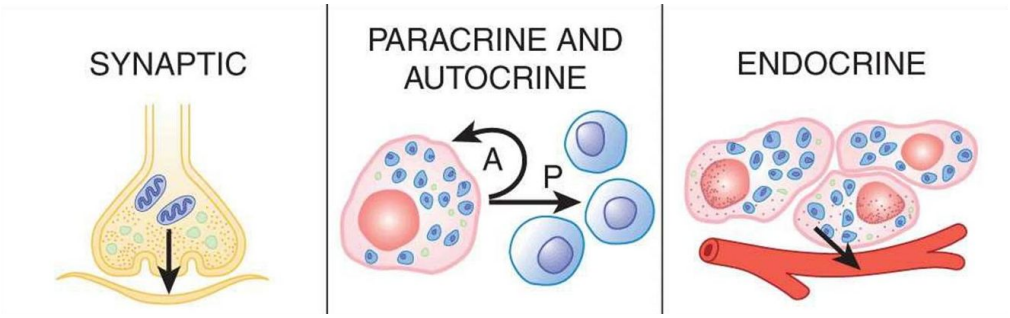
Elfeledkeztem az igért bestiákról, azaz az idegsejtek alap, jelfeldolgozó ingerületátvitelen túli modulációjáról és kommunikációjáról. No ez a bejegyzés lesz a bestiárium. Az ókorban és a középkorban az emberek jelentős része járóföldnél messzebb nem hagyta el szülőhelyét. És ahogy a mondás mondja: „messziről jött ember azt mond, amit akar". A távoli földekről érkező kereskedők hajósok mindenféle furcsa dolgokról meséltek. Az ilyen furcsa lényeket összegyűjtő leírásokat hívták bestiáriumoknak.

Az idegsejtek evolúciójáról szóló bejegyzésekben nem említettük azt, hogy az idegsejtek közötti jelátvivő anyagok, amik a szinaptikus hólyagocskákból felszabadulnak nem a semmiből ugrottak elő, bár az evolúció fokozatosságát és régi kacatokat felhasználó barkácsolókedvét sokat emlegettük. Számos ingerület átvivő anyag, mint az egysejtűek közötti kommunikáció hordozóanyaga, majd a többsejtűek kialakulásakor, mint hormon

kezdte pályafutását. A hormonok ugye belső elválasztású mirigyekből (mellékvese, pajzsmirigy) vagy más funkcióval is bíró szervekből (vese, máj) szabadulnak fel a véráramba és segítenek a szervezet alkotóelemeinek hatékony, bár viszonylag lassú szabályozásában. De az agyból is szabadulnak fel hormonok, melyek más hormonok termelődését szabályozzák (TSH, GHRH) a hormontermelésre szakosodott belső elválasztású mirigyekben (a pajzsmirigy, és az ivarmirigyek a célterületei az előzőben zárójelezett hormonoknak).



A szervezet belső elválasztású, hormontermelő mirigyei: hipofízis, pajzsmirigy, mellék pajzsmirigy, hasnyálmirigy, mellékvese, here és petefészek.



A molekuláris jelátvitel lehetőségei a szervezetben és az idegrendszerben. A leggyorsabb és legcélzotabb az idegsejtek közötti szinaptikus jelátvitel. Az autokrin és parakrin esetben (idegsejtek esetében nem-szinaptikus átvitel) a jel lasabba. meszebb szivárogva terjed, míg az endokrin esetben a véráramba kerülő anyagok viszik lassan és messzire a jeleket.)

A gyors és helyileg ható szinaptikus átvitel és a lassú, a véráramon keresztül az egész szervezetre ható hormonális (endokrin) jelátadás között van még két közbeeső léptékű hatásmechanizmus is, a parakrin és a nem-szinaptikus idegi jelátvitel. A parakrin jelátvitelnél a testet alkotó szövetek sejtjeiből szabadul fel egy hormon hatású anyag, ami elszivárog a környezetbe és a közelében ható sejtekre hat.
A nem-szinaptikus átvitel az idegrendszer sejtjei között figyelhető meg. Itt az történik, hogy bizonyos idegsejtek axonvégtalpaiból felszabaduló átvivőanyagok nem csak a helyi szinapszisban fejtik ki hatásukat, hanem a szinapszisból kijutva a környező szinapszisokhoz is eljutnak, és azok működésére fejtenek ki hatást. Az is gyakran előfordul, hogy az axonterminálishoz nem is tartozik közvetlenül szinapszis, hanem csak a környező térbe szabadul fel a (nem szinaptikus) transzmitter. A nem idegrendszeri sejtek esetében használnak még egy fogalmat az autokrin-t, ez azt jelenti amikor a sejtből felszabaduló anyag a sejt más részein elhelyezkedő receptorokra hatnak. Ez igazából a parakrinnek és a nem-szinaptikusnak felel meg, csak nem egy másik sejtet hanem saját magát befolyásolja

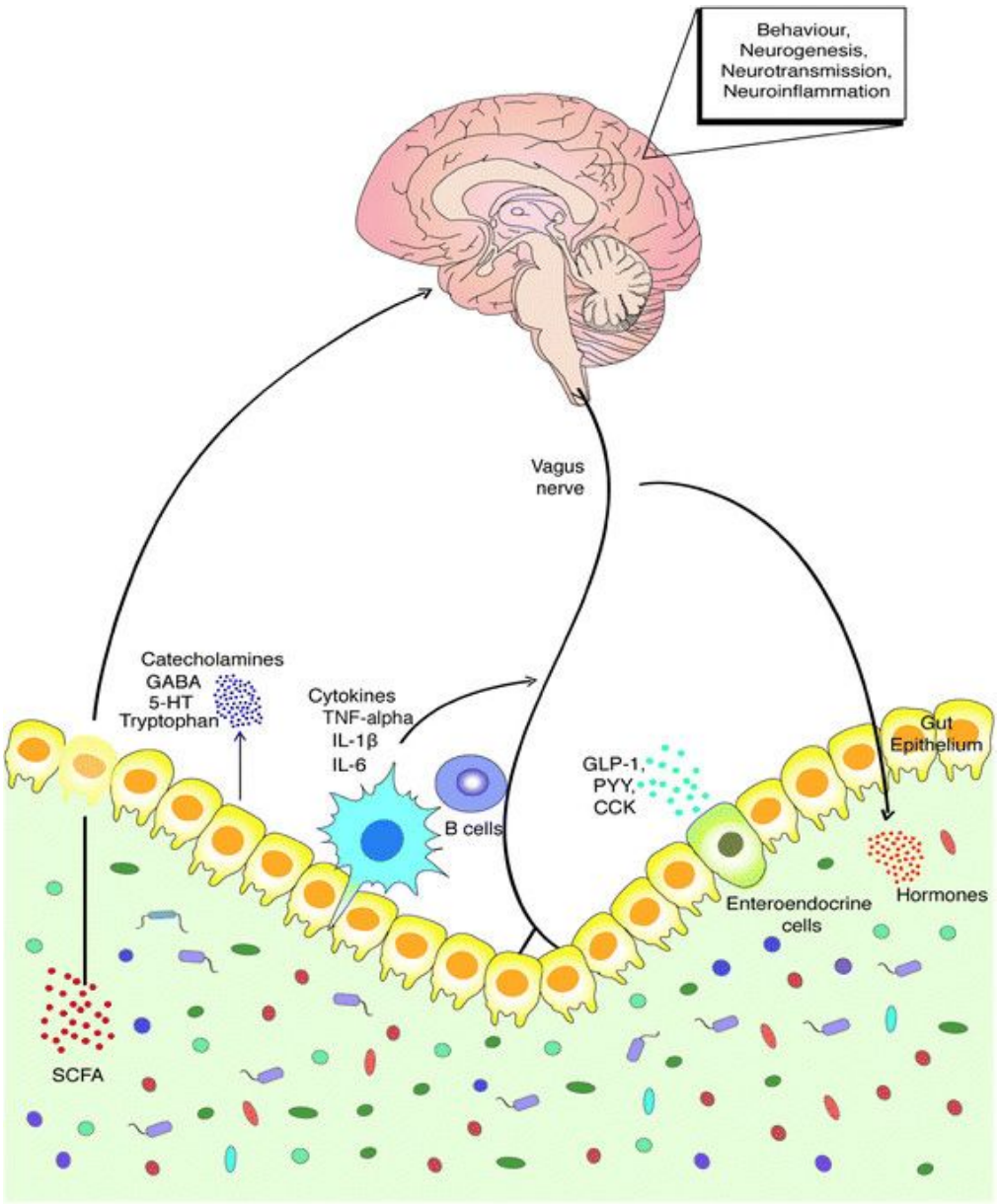
a sejt jelátvivő molekulák útján.

Van itt tehát egy lépték-sebesség létra. A lassan, de nagy területen ható, mindenhová eljutó hormonális jelátvitelnél célzottabb és kicsit gyorsabb a parakrin jelátvitel. Ennél még kisebb léptékű és nagyobb sebességű a nem-szinaptikus idegi átvitel, végül a létra másik végén a leggyorsabb és legcélzottabb átviteli mód a szinaptikus ingerületátvitel áll.



Pletyka lánc

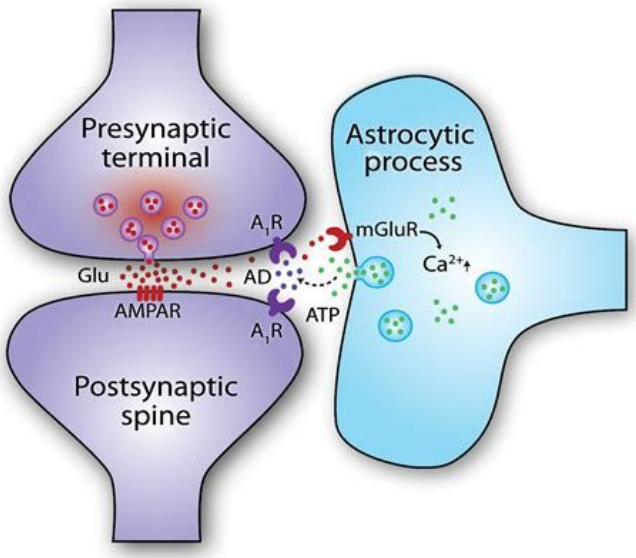
Az emberi kommunikációnak is van hasonló létrája. Valakinek a fülébe pusmoghatom az üzenetemet, a kocsmában terjeszthetek egy pletykát, régebben feladhattam egy apróhirdetést, ma írok egy blogbejegyzést, vagy írok egy könyvet, amit sok példányban kiadnak. Egyre lassabban, de egyre több emberhez jut el az üzenetem. De gyakran az üzenet hatása is más. Egy direkt megszólítás hatása azonnali, míg egy könyvben kifejtett gondolatok lassan és hosszú időre megváltoztathatják egy embernek, egy társadalomnak a gondolkodását, működését.



A mikrobióta-bél-agy tengely kulcsfontosságú kommunikációs útvonalai. Számos útvonal létezik, amelyeken keresztül a bélrendszerünkben élő baktériumok jelezhetnek az agynak. Ezeken a kommunikációs útvonalakon keresztül a mikrobióta-bél-agy tengely olyan központi élettani folyamatokat szabályoz, mint az idegsejtek közötti jelátvitel, az idegsejtek képződése, az idegrendszeri gyulladások és a neuroendokrin jelátvitel. A bélmikrobióta károsodása mindezen folyamatok változásához vezethet. A bélmikrobióta változását figyelték meg neuropszichiátriai betegségekben, ami magyarázatot adhat az ezekre az állapotokra jellemző viselkedési rendellenességekre. A folyamatokban az alábbi jelátvivő anyagok játszanak szerepet: 5-HT szerotonin, CCK kolecisztokinin, GABA γ-aminovajsav, GLP glükagonszerű peptid, IL interleukin, PYY peptid YY, TNF tumor nekrózis faktor.

Sok agyi szinaptikus transzmitter a bélidegrendszerben parakrin átvivőanyagként kezdte pályafutását, például a hangulatunkat befolyásoló szerotonin (5-HT). Egy érdekes adalék ehhez a történethez, hogy az elmúlt évtizedekben végre az orvostudomány kezdi felismerni, hogy a szervezetünkben élő milliárd mikroorganizmus nagyobb része nem ellenségünk, hanem barátunk. Alapvető szerepet játszanak szervezetünk felépítésében és működésében. A bélben élőkről kiderült, hogy még hangulatunkat is meghatározzák. Számos bélbaktérium szerotonint termel ezzel hozzájárul egészséges hangulatunkhoz. Ha valaki rosszul táplálkozik vagy egy antibiotikum kúra megváltoztatja bélflóráját komoly változásokat figyelhet meg hangulatában.

Ahogy az evolúció során egymásra rakódtak a jelátvitel egyre finomodó és gyorsuló térbeli és időbeli rétegei, ezek nem egymástól függetlenül működtek, hanem kölcsönhatottak egymással és egy gazdag sokoldalú szabályozás alakult ki. A kölcsönhatások különböző szintjeinek egymásba gabalyodására egy jó példa, hogy miért leszünk álmosak a nap végére és miért fáradunk el jobban, ha sokat figyeltünk és tanultunk, mintha lustálkodunk. A gyors információfeldolgozás során agykérgünkben a serkentő szinapszisokon rengeteg információ áramlik, és mint azt majd a tanulásról szóló bejegyzésben tárgyaljuk, a serkentő szinapszisok erőssége a tanulás során megnő. Így a nap során a serkentő kapcsolatok erőssége lassan növekszik, ami kicsit „ingerlékenyebbé" teszi őket is, meg minket is (lásd: estére síróssá váló kisgyerek). Hogy agyunk ezt a hatást mérsékelje, amikor az idegsejtek működnek egy adenozin nevezetű anyag szabadul fel lassan és szétárad az agyban. Hatására (nem-szinaptikus, akár parakrinnak is mondható az idegrendszeren belül) a serkentő jelátvitel erőssége kicsit gyengül, a megerősödő szinapszisokat egyensúlyban tartja. Ennek járulékaként álmosnak érezzük magunkat. Amikor alszunk, az álom során idegsejtjeink kapcsolatai átépülnek, az újonnan tanultakért felelő kapcsolatok megerősödnek, a többiek viszont arányosan gyengülnek. Ezzel párhuzamosan az adenozin pedig eltűnik az agyszövetből (az asztrogliasejtek segítségével). Reggel kipihenve, megokosodva és a másnapi tanulásra felkészülve ébredünk. Nem csoda, hogy ha alvásmegvonás miatt az adenozin nem tud kiürülni a szervezetünkből akkor lelassulunk, hibákat vétünk és ingerlékenyek leszünk.



A preszinaptikus axonvégződésből a serkentő glutamáttal együtt ATP (adenozin) is felszabadul, ami aztán a szinapszis mindkét oldalán adenozin receptorokhoz kapcsolódva csökkenti az átvitel erősségét. A nap során az adenozin felhalmozódik. Alvás alatt az asztrocita nyúlványok eltávolítják az adenozint és helyreállítják a jelátvitelt.

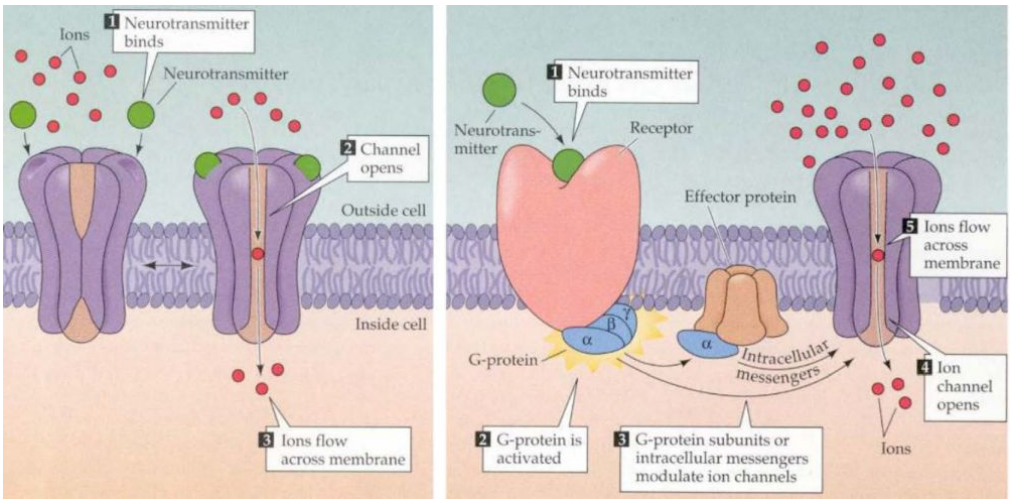
Túránk szempontjából a létra két utolsó foka a szinaptikus és a nem-szinaptikus átvitel a legfontosabb. A jelfeldogozásban alapvető szinaptikus jelátvitelről már beszéltünk korábban. Mint ahogy a serkentő és gátló jelátvitelben részt vevő glutamát és GABA receptorairól is, amelyek a szinapszisok dendrit felőli oldalán ülnek (posztszinaptikus oldal). Ők egyben ioncsatornák is. Amikor átvivőanyagot érzékelnek a szinaptikus résben, a rájuk jellemző ionok áramlását engedik meg a sejthártyán keresztül, ezzel serkentő vagy gátló áramokat váltanak ki. Szót ejtettünk még néhány ion-pumpáról és a feszültség érzékeny Na^+ és K^+ csatornákról, melyek a membránpotenciál fenntartásában és az akciós potenciál terjedésében játszanak fontos szerepet.
A következő bejegyzésben körbejárjuk milyen molekulák vesznek részt a különböző átvitelu típusokban és hogyan hangolják a sejtek jelösszegzését.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az idegsejtek működésének hangolása II: A jelösszegződés finomhangolásának módjai

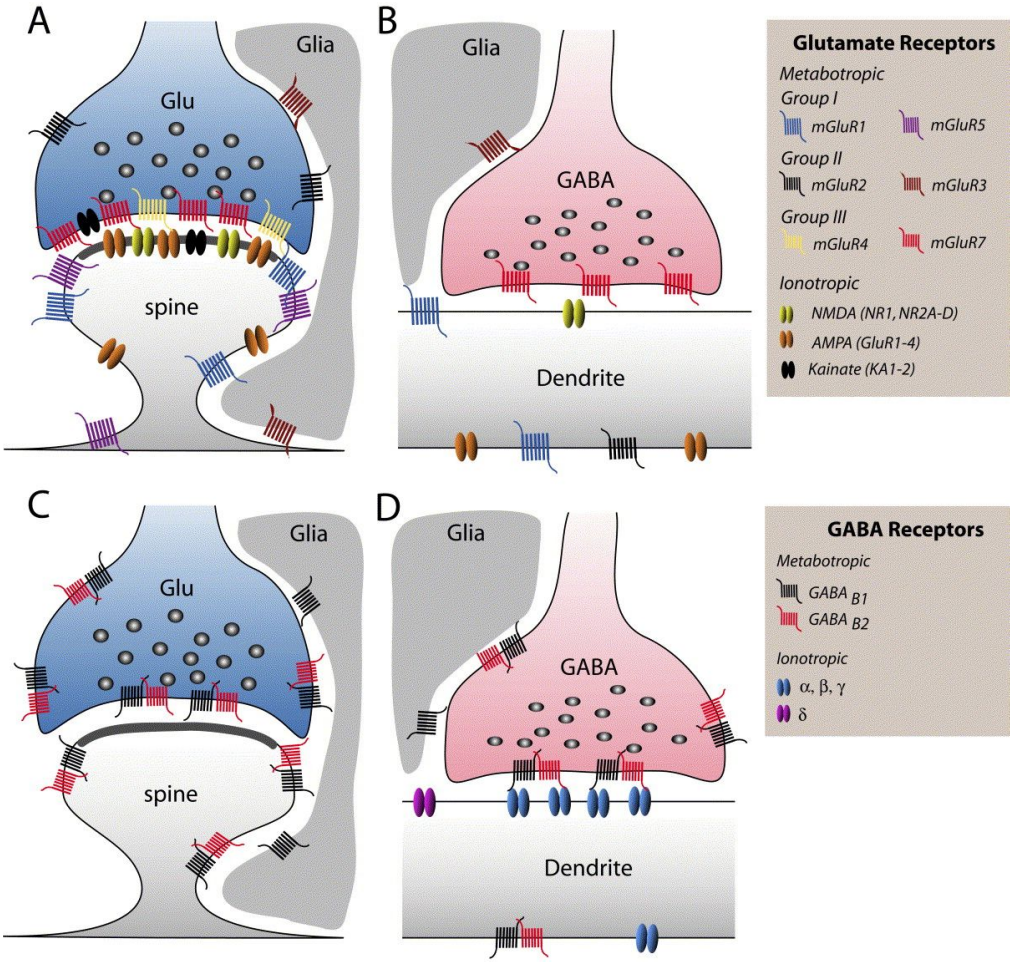
Ahhoz, hogy megérthessük a nem-szinaptikus jelátvitel miért fontos a jelfeldolgozásban, el kell engednünk még egy egész csordára való bestiát, mégpedig beszélnünk kell néhány további átvivőanyagról, amiket az idegrendszer bonyolódása bejegyzésben említettünk, a sejthártyában található különböző receptorok és ioncsatornák családjairól, ezek kölcsönhatásáról és a sejtek működésének hangolásában betöltött szerepükről.

Kezdjük a szinaptikus és nem szinaptikus átvitel sajátosságaival. A szinaptikus átvitelben ható klasszikus gyors transzmitterek, mint, pl. glutamát és GABA gyorsan (1-4 msec) és kis távolságon (~1 µm) dolgoznak, mivel a szinaptikus résbe szabadulnak fel, ahol koncentrációjuk nagy marad. Az axonterminálisból a sejtek közötti térbe, vagy a szinapszisból kiszabaduló moduláló jellegű átvivőanyagok (acetil-kolin, szerotonin, noradrenalin stb.), mivel messzebb és nagyobb térrészbe jutnak el (~5-50 µm) lassabban hatnak és alacsonyabb koncentrációban vannak jelen (az anyagok egy része mindkét módon hathat). A két esetben a hatást más típusú receptorok közvetítik. A gyors esetben a receptorok egyben ioncsatornák is (ionotróp receptorok), azaz az anyag kötésekor rájuk jellemző arányban engedik be az idegsejtek membránpotenciálját meghatározó ionokat, hiszen a leggyorsabban elektromos áram útján lehet egy idegsejtet befolyásolni. Ilyen receptor két korábbi ismerősünk a glutamát AMPA receptora és a GABA A receptora. A lassú receptorok maguk nem ioncsatornák, hanem valamilyen módon a sejtek belső jelátviteli rendszerére (másodlagos hírvivő rendszer) kapcsolódnak rá (metabotróp receptorok) és közvetve, lassan, elnyúlóan (50-200 msec vagy akár percek) kapcsolhatnak be/ki egy vagy akár több fehérjét, amelyek ioncsatornaként működve megváltoztatják a sejtek membránpotenciálját és elektronikus tulajdonságait. A dolgot tovább cifrázza, hogy egyetlen, a sejt membránfolyamataiban szerepet játszó fehérjét nem csak egy, hanem több jelátviteli rendszer is befolyásolhatja, akár ellentétes irányokba is. Ezért a metabotróp receptorok, másodlagos hírvivő rendszerek és az általuk befolyásolt fehérjék egy bonyolultan kölcsönható szabályozó hálózatot alkotnak.



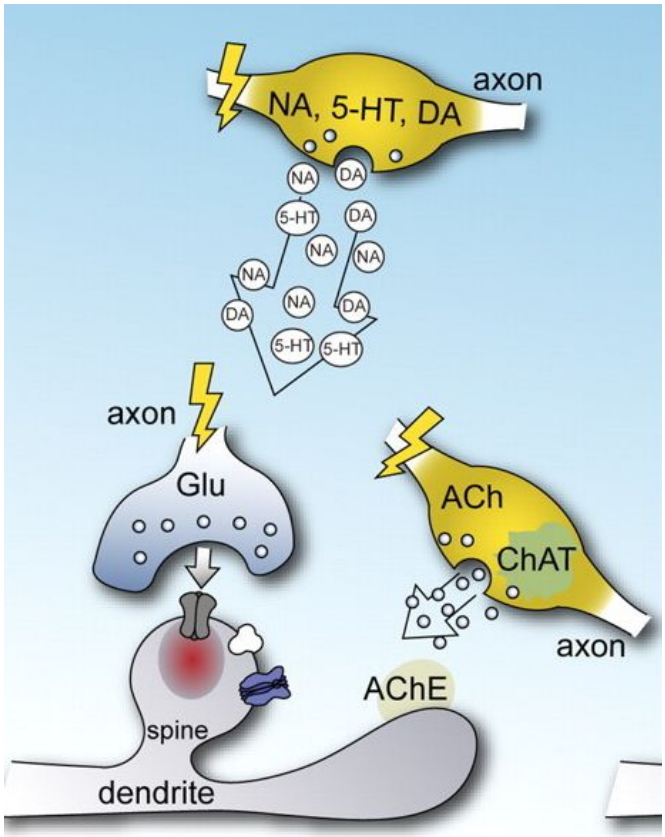
Az ionotróp és metabotróp receptorok jelátvitele. Baloldalt egy ionotróp, azaz egyben ioncsatornaként szolgáló receptor látható. Amikor a receptor átviőanagot köt (1), kinyílik (2) és a receptorra jellemző beáramló ionok megváltoztatják a membránpotenciált (3). Jobboldalt egy metabtróp receptor és a hozzá tartozó jelátvivő molekularendszer látható. A rceptor önmaga nem ioncsatorna. Amikor átvivőanyag molekulát köt (1), megköt és módosít egy sejten belüli átvivőanyagot (2, itt G fehérje). Ez elszivárog (3) egy hangolható ioncsatornáig és azt kinyitja (4). A csatornára jellemző beáramló ionok (5) megváltoztatják a membránpotenciált.

A glutamátnak több eltérő típusú metabotróp receptora is van (mGluR 1-5ig), melyek eltérő másodlagos sejt jelátvivő rendszerekhez kapcsolódhatnak és a célsejtek eltérő részein elhelyezkedve eltérő, akár ellentétes hatásokat is kifejthetnek. A GABA B receptora is ilyen, ha ez aktiválódik, a felszabadított másodlagos hírvivő anyagok hatására az idegsejt hártyájában egy K^+ csatorna nyílik meg és a sejtből kiáramló K^+ áram a sejtet hiperpolarizálva annak aktivitását csökkenti. Míg az ionotróp receptorok majdnem mindig a szinapszisban a posztszinaptikus oldalon találhatók, a metabotróp receptorok a szinapszis szélén, a szinapszison kívül, de még az axonon is előfordulhatnak. Például, mind a GABA-nak mind a glutamátnak található metabotróp receptora legtöbb axonterminálison, melyek aktivációja csökkenti a további axon-terminális aktiválódást és ezért negatív visszacsatolással képes szabályozni a túlzott ingerületátvivő anyag felszabadulást.



A GABA (alsó sor) és a glutamát (felső sor) különböző típusú receptorainak elhelyezkedése serkentő (bal oszlop) és gátló (jobb oszlop) kapcsolat esetében. Az inonotróp (azaz egyben ioncsatornaként is szolgáó) receptorokat kávészem szerű elemekként, a metabotróp receptorokat (melyek maguk nem ioncsatornák) apró radiátor szerű elemekként tünteti fel az ábra 4 része. Az A részábra azt mutatja, hogy a serkentő átvitel esetében számos ionotróp glutamát receptor található a posztszinaptikus oldalon a szinapszisban. Metabotróp glutamát receptorok az axonterminálison mind szinaptikusan, mind a szinapszison kívül, sőt a posztszinaptikus oldalon is találhatók. Hasonló a helyzer a D ábrán, ami a GABA receptorok elhelyezkedését mutatja egy gátló kapcsolatban. Látszik tehát, hogy mind a glutamát, mind a GABA befolyásolja saját átvitelét. A B és a C ábra a két átvivőanyagrendszer egymásra kifejtett hatását mutatja. A gátló (GABAt használó) kapcsolat is tartalmaz glutamát receptorokat. Illetve, C, a serkentő kapcsolatban is találhatók GABA receptorok (itt csak metabotróp) mindkét oldalon. Ez a bonyolult elrendezés a jelátvitel bonyolult tér és időbeli modulációját teszi lehetővé a serkentő és gátló aktivitás és kölcsönhatásuk függvényében.

A két receptorcsalád között még egy jelentős különbség van, a gyors receptorok csak akkor nyílnak ki, ha az ingerületátvivő anyaggal nagy töménységben találkoznak (hiszen a szinapszisba ömölve az átvivőanyagok koncentrációja magas). A metabotróp receptorokra viszont már alacsony koncentrációban is hatásos egy átvivőanyag (hiszen a szövetben szétterjedve kihígul). Bár finomabb jeleket érzékelnek, hatásuk nem gyengébb, hiszen a sejt belső jelátvivő rendszerei felerősítik. Hatásuk, mint írtuk lassú, elhúzódó, hangolják a sejtek jelfeldolgozó képességét. Mivel a nem-szinaptikus kommunikációban nem szigorúan célzott a sejtek közötti jelátvitel, fontos abban, hogy eltérő ingerületátvivő anyagokat használó agyi rendszerek együttműködjenek. Ez az agyi jelfeldolgozás újabb lehetőségét nyitja meg, mert például az agykéreg alatti, a szervezet homeosztázisát biztosító agyterületek eltérő transzmittereket használó sejtjeiből felszabadító anyagok (szerotonin, dopamin, adrenalin) a nem-szinaptikus kölcsönhatások útján is egyfajta kölcsönhatási hálóba lépnek.

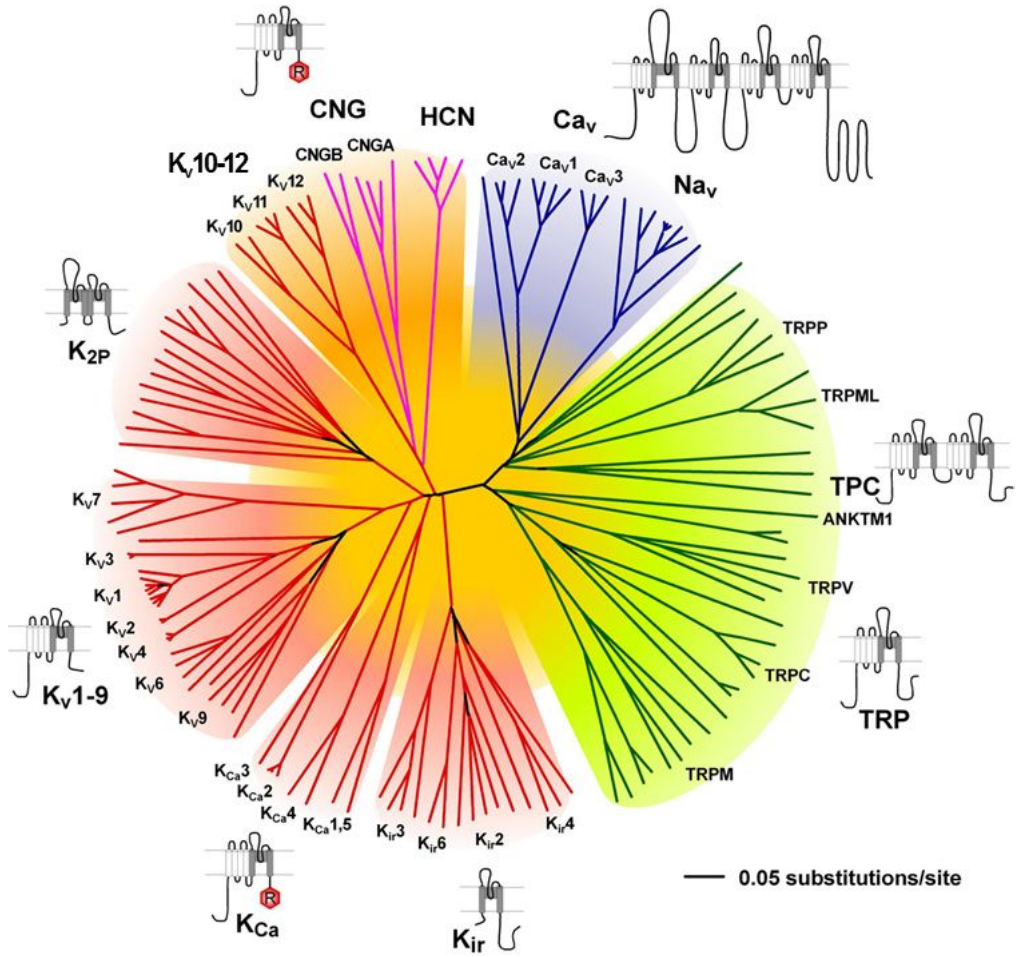


A lehetséges ingerületátvió anyag kölcsönhatások és ezért a hangolás lehetőségei közel végtelenek. A példán egy kéreg alatti területről felszálló nemszinaptikusan noradrenalint, szerotonint vagy dopamint felszabadító axon látható. A felszabaduló átvivőanyagok befolyásolják a balra alul található serkentő ingerületátvitelt. De még olyan is alőfordul, hogy a sejtek működését hangoló (szintén nem szinaptikusan ható) acetil-kolint felszabadító axonokból (jobb alsó sarok) is hangolják a moduláló átvivő anyag felszabadulását. Ezek a kölcsönhatásoksegítik elő, hogy a szervezet eltérő belső állapotainak és motivációnknak megfelelő módon történjen meg az idegrendszerben a jelfeldolgozás.

Az utolsó csavarok vannak hátra. Sok transzmitter gyorsan és lassan is tud hatni (akár ugyanabból az axonterminálisból felszabadulva). De ezt ugye már ki lehetet találni abból, hogy az alap, gyors transzmittereknek: a glutamátnak és a GABAnak is van ionotróp és metabotróp receptora. De fogadok azt senki nem találta ki, hogy vannak olyan idegsejtek, amiknek az axonjából egyszerre többféle (gyors és lassú hatású) transzmitter is felszabadul.

Nézzük meg hogyan mire is ez a nagy hajcihő? Milyen sejtfunkciókat befolyásolhatnak a moduláló jellegű, metabotróp receptorokon keresztül ható ingerületátvivő anyagok.
A sejtek nyugalmi, valamint az ingerületterjedés és jelösszegzés során változó membránpotenciálját számos Na-csatorna család, de még fontosabban, különböző K és

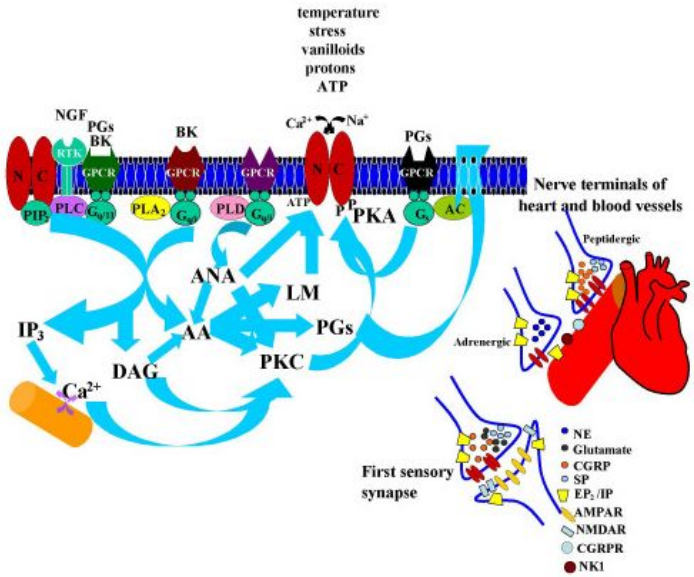
Ca csatorna családok állítják be. Vannak olyan K és Ca csatornák, amelyek feszültség függőek, azaz a membránpotenciál változásának hatására nyílnak vagy záródnak. Eltérő típusaik más feszültségszintre és hosszabb vagy rövidebb idő eltelte után reagálnak. De olyan K és Ca csatornák is vannak, amelyek a másik ion koncentrációjának



Az ioncsatornák családjai molekuláris szerkezetük alapján fába rendezve. A keskeny kék szelet jobb oldalán találhatók a feszültség függő Na csatornák, tőlük balra a feszültségfüggő Ca csatornák. A K csatornák népes családját a narancs és a piros cikkelyek jelzik. Ezek között vannak metabotróp K csatornák, feszültség és Ca szint érzékeny K csatornák. Zöld jelöli a TRP csatornák családját. Ők a szervezet sejtjeiben találhatók és a külvilág ingerei (fájdalom, hőmérséklet, íz, nyomás) hatására aktiválódnak.

megváltozásakor nyílnak vagy csukódnak. Itt most nem megyünk bele a részletekbe, hogy hogyan, de a megfelelő helyre, megfelelő keverékben elhelyezett csatornák képesek jelentősen megváltoztatni a sejtek jelfeldolgozó tulajdonságait. A K csatornák fontos szerepet játszanak a sejtek nyugalmi potenciáljának beállításában, azaz meghatározzák egy sejt mennyire aktiválható és mennyi serkentő bemenetet kell kapjon ahhoz, hogy kisüljön. A Ca csatornák a jelösszegzésben, jelerősítésben és a jelek kölcsönhatásában játszanak elsősorban szerepet. A K, Ca és Na csatornák összjátékából alakul ki, hogy egy sejt mikor aktiválódik, illetve az aktiválódott sejt milyen mintázatban és mennyi akciós potenciált bocsájt ki magából. Más csatornakombinációval ellátott sejtek (melyeket a genetikai program és a hálózatban való elhelyezkedésük formált) más módon összegzik a jeleket.

És itt jön a hangolás (moduláció). A metabotróp receptorok által ki vagy bekapcsolt másodlagos hírvivő rendszerek molekulái képesek arra, hogy a csatornák megfelelő részeihez kapcsolódva megváltoztassák azok tulajdonságait és ezáltal a sejtek jelfeldolgozását, jelkibocsájtásának ritmusát. Mivel számos moduláló rendszer (szerotonin,



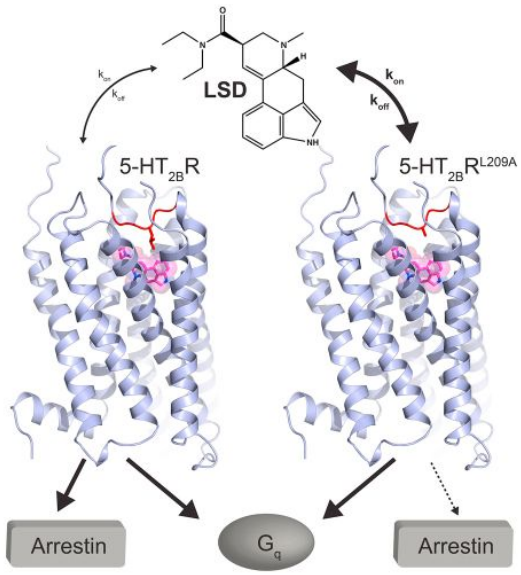
A metabotróp receptorok, másodlagos hírvivő útvonalak és ioncsatornák kapcsolódása. Az ábrát ne is próbálja senki részleteiben megérteni. Én se tenném :). Azért mutatom be hogy érzékeltessem milyen összetett don képes többféle metabotróp receptor a másodlagos hírvivő rendszereken kersztül akár többféle ioncsatorna működését is hangolni, és ezáltal megváltoztatni a sejtek jelintegrációját. A zöld, barna, lila és fekete sokszögek a receptorokat, a kék nyilak a másodlagos hírvivő rendszerek összekapcsolódását, a piros ellipszisek pedig z általuk szabályozott ioncsatornákat jelölik.

dopamin, noradrenalin, hisztamin) mindegyike több metabotróp receptoron hat, ezek pedig több, egymással kölcsönható, másodlagos hírvivő rendszeren keresztül eltérő típusú ioncsatornákat ez egy igen sokodalú, kifinomult mechanizmus. Ezt a hálózatot is tekinthetjük egyfajta jelfeldolgozásnak és bizonyára sokat csizolta az evolúció, hogy mindenki-mindenkivel a túléléshez leghatékonyabb módon hasson kölcsön.

Egy példa: amikor egy állat a környezetében valami fontos dologgal találkozik egyik kéreg alatti területéről (bazális előagy) acetil-kolin szabadul fel. Az acetil-kolin többféle receptoron keresztül a másodlagos hírvivő rendszerek útján a sejtek dendritjein, sejttestén és axonterminálisaiban számos K csatorna működését megváltoztatja. Ezáltal a sejtek serkenthetőbbé válnak, könnyebben kisülnek ugyanarra a beérkező jelmennyiségre. Igaz közben axonterminálisaikból kisebb valószínűséggel szabadulnak fel a transzmitterek, azaz a jelátvitel erőssége csökken. Az acetil-kolinnak a sejtek jelintegrációjára és jelátvitelére gyakorolt hatásának eredményeképpen megváltozik az agy aktivitásának mintázata.



A Google Deep Dream hálózat által hallucinált ég képe. Mint ahogy az LSD és túl erősre állít bizonyos iderendszeri visszacsatolásokat, a Deep Dreamben is ha túl erősre kapcsuolják a



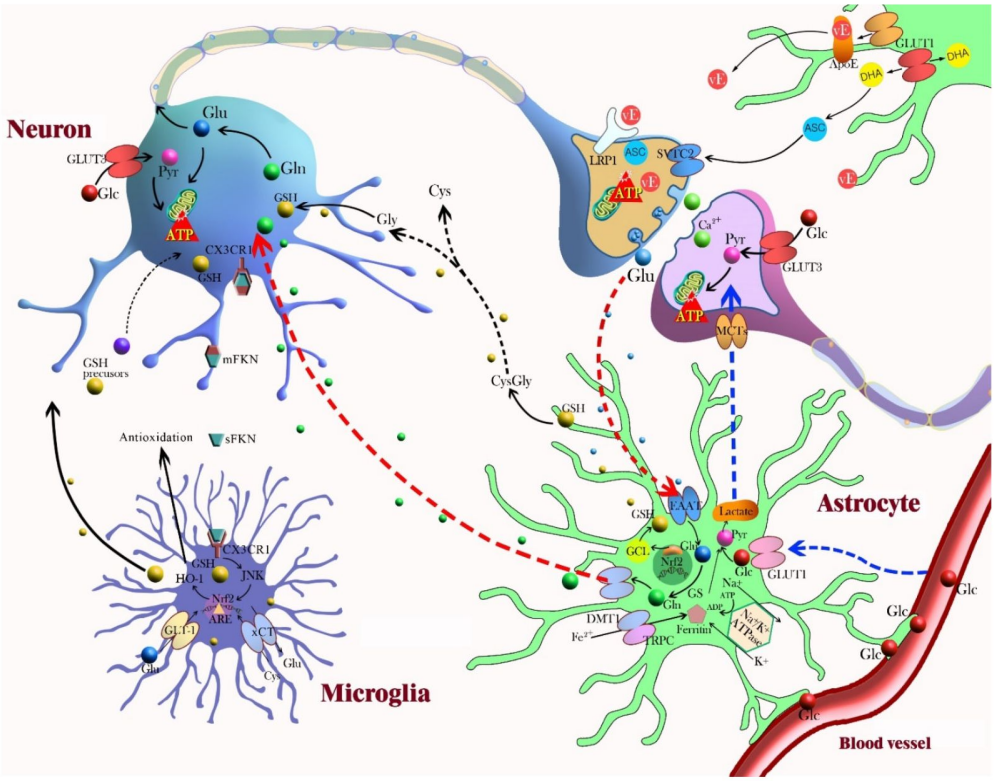
Az LSD a szerotoninhoz hasonlóan (5HT) a szerotoninn 2A típusú receptorához kötődik és megzavarja a látókéregben található 5-HT 2A receptorokkal felszerelt gátlósejtek működését.

Egy izgalmasabb példa az LSD hatása. Az LSD a szerotionin (5-HT) egyik receptorán hat és a gátlósejtek K csatornáit hangolja. Hatására a gátlósejtek kicsit gyengébben ellenőrzik a hálózat aktivitását. Mivel ebből a receptorból a látókéregben van a legtöbb LSD hatására a látórendszer kicsit túlreagál és a Google Deep Dreeaming-hez hasonló képeket láttat.

Az idegsejtek modulációja ahhoz hasonlít, mint amikor számítógépünk energiatakarékos üzemmódba kapcsol, mert akkumulátorának töltöttségi szintje a beállított szint alá esik. Ilyenkor „felszabadul" egy üzenet az operációs rendszerben, melynek hatására gépünk lekapcsolja a Bluetooth és WiFi kapcsolatokat, csökkenti a képernyő megvilágítás erősségét és nem végez olyan háttérfeladatokat, amik a processzort az aktuális szükséges feladaton kívül másra is használná. Megváltozott a helyzet, megváltozott az igény, a moduláló jelek átállítják a rendszer elemeinek, és így egészének működését. Itt persze megint a modularitás és az emergencia jelenik meg.

Eddig valamelyest függetlenül beszéltünk a gliasejtekről és az idegsejtek tulajdonságainak

hangolásáról, de fontos azt is megmutatni, hogy a két rendszer nem egymástól függetlenül működik, hanem két, részben párhuzamosan működő, de erősen összefüggő rendszert alkot. Az idegsejtek gyorsan dolgozzák fel a jeleket, a beérkező ingerületet összegzik és kimenő jellé alakítják. Ebben serkenthetőségük és szinapszisaik erősségének mindenkori állapota fontos szerepet játszik.



Az idegsejtek és gliasejtek közötti kölcsönhatások módjai.

A gliasejtek komótosabbak, térben és időben nagy léptékben követik az eseményeket és lassan reagálnak, lassú gyenge membránpotenciál változásokat mutatva, melyek lassú átlagai számos idegsejt membránpotenciáljának. Mivel az idegsejtek aktivitásának megfigyelésével és lassan visszacsatolt szabályozásával részt vesznek az idegsejtek anyagcseréjének, aktivitási szintjének, szinaptikus átvitelének szabályzásában, valamint a szinaptikus súlyok megváltozásának , a tanulásnak a szabályozásában, ők is részt vesznek az idegrendszer jelfeldolgozásában, csak egy másik időskálán (lásd az adenozin és az álmosság esetét az előző bejegyzésben). Mint a séta végén (sok van még ddig) látni fogjuk, az agy az aktuális feladat, a mindenkori magatartási állapot függvényében másodperces skálán módosítja működését, ehhez valószínűleg a gliasejtek is komolyan hozzájárulnak. Amikor az idegsejtek aktivitás gyorsan kezd el emelkedni, számos gliális mechanizmus indul be, amely biztosítja az agy kiegyensúlyozott működését, az agy homeosztázisát.

Szerző: **Gulyás Attila**

Kutatók Éjszakája szeptember 29

A KOKI 3 előadással és 3 laborlátogatási lehetőséggel készül az idei Kutatók Éjszakája programjára. Hogy miről lesz szó itt megtalálható.

FIGYELEM! A programok csak előzetes regisztrációval látogathatók.

Regisztrálni a Kutatók Éjszakája központi weboldalán lehetséges. A programok szeptember 4-étől lesznek elérhetőek. Legyetek résen szeptember 4-én, mert a laborlátogatások helyszűke miatt csak kis létszámúak és az jut be aki hamar regisztrál.

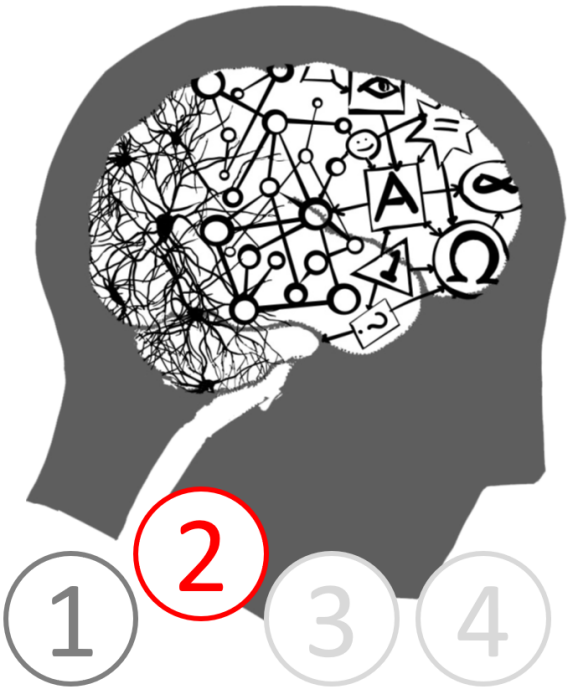
SzürkeÁllomány második évad: a hálózatok kialakulása

Kedves Olvasók!
A nyári szünet után folytatjuk! Az #agyséta szál az agy legalsó szerveződési szintjén kezdett el építkezni, megmutatta azt, hogy a fehérjemolekulák, sejthártyák és ionmozgások összjátékából hogyan alakul ki a jeleket integráló idegsejtek működése és szintje.



Neuronhálózat 3D grafikus megjelnítése

Ebben az évadban a következő szerveződési szintlépést tesszük meg: hogyan alkot sok idegsejt információ feldolgozásra, tanulásra, memória előhívásra alkalmas hálózatokat és ezek milyen tulajdonságokkal rendelkeznek. Megismerkedünk az agykéreg modulok felépítésének alapelveivel, a tanulás sejt és molekuláris szintű folyamataival, hogyan kódolják az idegsejtmintázatok az információt és hogyan dolgozzák fel.



Hogy ne riasszuk el azokat se, akik szívesebben olvasnának a neuropszichológia, neurofilozófia és a tudat témájában, a Ponyvaregény (Pulp fiction) és Memento című filmekben megtapasztalt idő-bakugrásokkal néhány magasabb szerveződési szinthez tartozó témát is beszúrunk (többek között a beérkezett hozzászólások megválaszolása

okán). Kezdjük az agy-elme-tudat-éberség-stb. fogalmak biológiai-filozófiai körbejárása és belekóstolgatunk az AI, AGI, alignment fogalmaiba is.

Mindenkinek értékes tapasztalatokat, izgalmas kérdéseket és szárnyaló gondolatokat kívánunk!

Rendrakás az agy, elme és AI fiókjaiban I.: A tudatos agy funkcionális darabolása

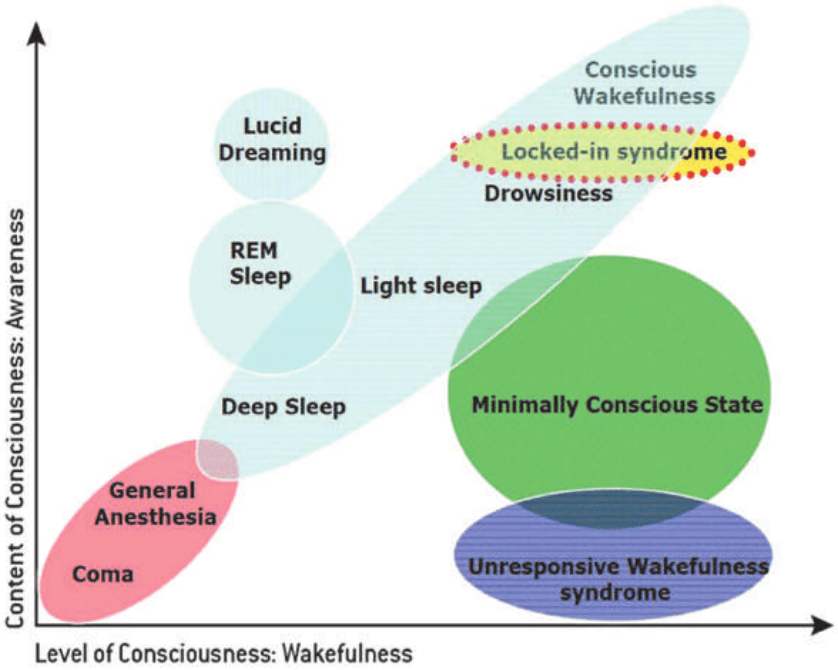
Az évadnyitóban említettem, hogy az #agysétán ezentúl időnként előretekintünk. A jelen és a következő bejegyzés inkább egy hőlégballonos felszállás, ahonnan rátekinthetünk a terepre és megtanulhatjuk a hegyek-völgyek neveit. Általános, fontos fogalmakat tisztázunk, melyekbe már magyarul is angolul is beleszaladhatott, akit érdekel az agyműködés vagy a másik oldalról nézve a pszichológia. A harmadik és negyedik bejegyzés, ahol a természetes és mesterséges intelligencia kérdéseit érintjük, kevésbé kemény tényeken alapuló tudomány, mint vélemény és filozofálgatás.

Kezdjük a fogalmakkal…

Angol kupac: *brain, mind, consciousness, self conscious, aware(ness), alert(ness), awake(ness), vigilance, attention, intelligence*
Magyar kupac: agy, elme, tudat, éntudat, tudatosság, éber(ség), ébrenléti szint, figyelem, intelligencia

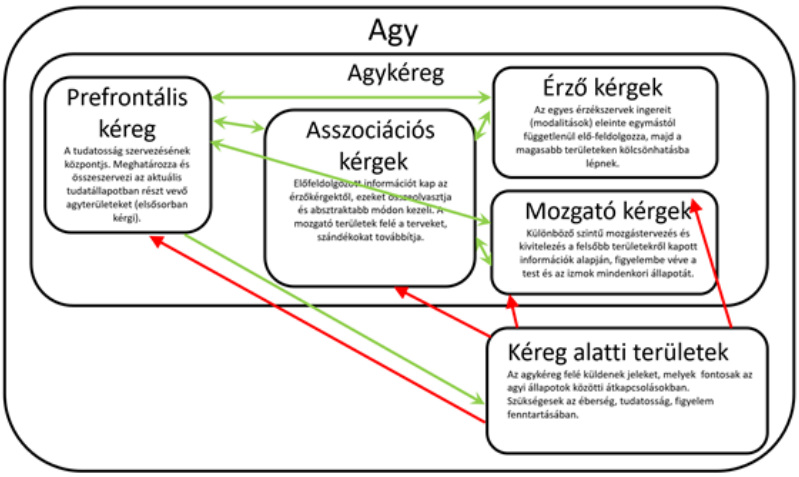
… ugyanis rendet kell rakjunk közöttük. Fontos, hogy ugyanazt a nyelvet beszéljük, hiszen, sok félreértésre ad okot, amikor az egyik fél máshogy értelmez egy fogalmat, azaz más dolgokat köt hozzá, mint a másik. Még az sem teljesen egyértelmű, hogy az angol és a magyar fogalmak miképpen felelnek meg egymásnak. Megvallom a bejegyzés megírásához, az egyértelműséghez, nekem is rendet kellett tennem a fejemben, sokat olvastam, hogy ne (nagyon) hibázzak. Ehhez a legtöbbet a „The Neurology of Consciousness" könyvből tanultam. Ezt azért kezdőknek nem ajánlom, mert kemény tudományos nyelven íródott, de alaposan végigjárja a tudatossághoz szükséges utóagyi, középagyi és előagyi rendszereket, az éber, alvó, kóros tudatállapotokat és hogy ezek milyen agyi akivitásmintázatokkal kísértek. Végül megismertet a különböző szintű agykárosodások után fennmaradó agyi állapotokat (kóma, vegetetív állapot, minimálisan tudatos állapot, *locked-in* szindróma).

Sokan sokféle módon próbálták rendezni e fogalmakat. Leginkább egy sokdimenzós térben lehetne elrendezni ezeket (azaz számos tengely mentén), de az most itt durva lenne. Alant egy példa, mely az agyi állapotokat az *awareness* = éberség /tudatosság és a *wakefullness* = ébrenlét skáláján helyezi el, amiből már rögtön látszik, hogy a két fogalom nem fed át (és a többi tengelyre felhelyezhető fogalmakat nem is említettük).



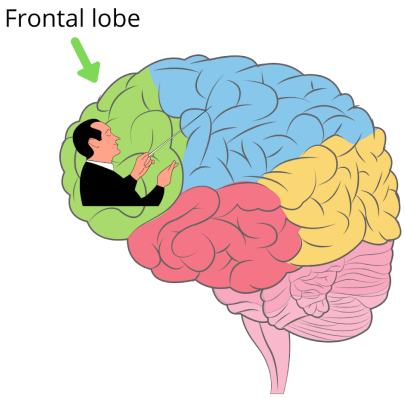
Tudatállapotok ábrázolása az éberség és felébredtség tengelyein.

Én is előállítottam a magam ábráit, természetesen az #agyséta">#agyséta gondolatmenetét figyelembe véve. Kezdjük először annak áttekintésével, hogy melyik agyterületnek mi a szerepe a tudat „működtetésében", mert erre tudunk majd építkezni a fogalmak meghatározásakor. Ha eddig ne lett volna nyilvánvaló, az előző mondatból leszűrhető, hogy elvetjük a dualitást, azaz az elmét az agy működésének termékeként értelmezzük. Ez persze nem meglepő, hiszen ez egy neuropszichológiai alapállású blog.



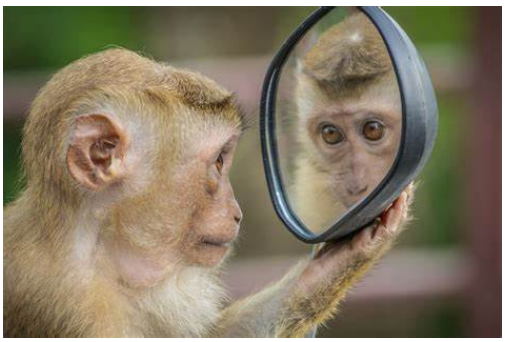
Az agyterületek szerepe a tudat kialakításában.

A tudat működtetéséhez mind a magasabb, itt „Agykéreg"-nek jelölt előagyi területek (de ide tartozik a talamusz és a striátum is pl.), mind a közép és utóagyi, itt „Kéreg alatti területek"-nek jelölt agyterületek hozzájárulnak. Szerepük azonban eltérő. A kéreg allati területek megfelelő működése elengedhetetlen az ébrenlét, az éberség és a működő tudat kialakításában, mivel felszálló pályáik útján befolyásolják és működésben tartják az agykérget. Károsodásuk esetén kóros agyi állapotok, kóma, vegetatív állapot, illetve további, később részletezett állapotok alakulhatnak ki. Az agykéreg több szinten egymáshoz kapcsolódó területei a tudatosság különböző rétegeinek létrehozásában és a kifinomult, gazdag tudattartalmak előállításában fontosak. Az érző területeken megkezdődik az



Karmester az agyban

érzékszervekből érkező ingerek feldolgozása, egyszerűbb és összetetteb érzékelése. Ezekről a területekről az információ az asszociációs kérgekbe kerülnek, ahol a különböző érzékszervekből származó információk modalitás független élménnyé alakulnak. De itt történik a mozgástervezés is, testünk aktuális állapotát figyelembe véve. A prefrontális kéreg (homloklebeny) a legmagasabb szintű tudatosság kialakításhoz elengedhetetlen. Ez a székhelye a munkamemóriának, mérlegelésnek, kételkedésnek, a legmagasabb szintű döntéseknek, itt honolnak személyiségünk elemei, itt alakulnak ki gondolataink és hogy mi jó-mi rossz. Ez a terület szervezi -a kéreg alatti területek segítségével- pillanatonként változó, feladat-függően összekapcsolt működő hálózatokba a többi agyterületet, ezzel meghatározva mi kerül be tudatunkba. A tudatos, tudat alatti és tudattalan fogalmai lazán hozzárendelhetők az egyes agyterületekhez. A prefrontális kéreg a tudatos, Ő a karmester, aki irányítja az asszociációs és érző/mozgató kérgek tudatalatti működését, de ezek a kérgek tudat alatt meghatározzák az Ő működését is. Agyunk tudattalan részei a kéreg alatti területekhez és az elsődleges érző/mozgató kéreghez rendelhetők hozzá.


Majom nézi magát a tükörben

Fontos hangsúlyozni, a tudat nem egy és oszthatatlan. Egyrészt mindennapi életünkben is állandóan változik tudatállapotunk (koncentrálunk, álmodozunk, belülre vagy kívülre figyelünk, elálmosodunk), másrészt az ember tudata más, mint a kutyáé, egéré, gyíké, halé. Emberi tudatunk a feladat és a motiváció függvényében kiterjedtebb, beszűkültebb, egyszerűbb-összetettebb, de agyunk fejlettsége miatt jelentősen kifinomultabb és sokoldalúbb, mint a törzsfa alacsonyabb szintén álló távoli rokonainké. Az egyre kisebb agyak egyre kevesebb specializált agyterülettel bírnak, melyek kisebbek is, ezért a világot kisebb felbontásban, homályos szemüvegen keresztül látják. Ennek szemléltetésére egy példa: otthon tartott tengerimalacaink, amikor csendesen olvasgatok mellettük pillanatok alatt elfelejtik, hogy ott vagyok és minden egyes lapozásnál iszonyatos pánikban szaladnak vissza vackukba, a negyvenedik oldal után sem képesek megtanulni, hogy környezetük eleme vagyok. Egyszerűen a jelenben élnek, nincs rekesz az agyukban a múltnak és a jövőnek, nincs munkamemóriájuk, állandóság fogalmuk. Próbáljátok meg elképzelni milyen lehet egy gyík vagy egy hal tudata és egyből méltányolni fogjátok a sok agyi finomságot, amit őseink „fejlesztettek” (pontosabban az őket gyilkoló evolúciós nyomás).

Az agy és a tudat összekapcsolódásáról, a tudatosság szintjeiről az agyat ért károsodásokat (fejsérülés, daganat, agyvérzés, agyérgörcs, drog) követő neurológiai, pszichiátriai, pszichológiai változások elemzésével sokat tanultunk. Közismert Phineas Gage esete akinek egy balesetben megsérült a bal homloklebenye, melynek eredményeképpen alapvetően megváltozott a személyisége. Akit érdekel Vilayanir Ramachandran: Phantoms in the brain és Jill Bolte Taylor: Mennybe döngölve című könyveiben még a tudat sok furcsaságáról olvashat.

A következő bejegyzésben érkezik az ígért fogalom magyarázat.



Jill Bolte Taylor

Szerző: Gulyás Attila

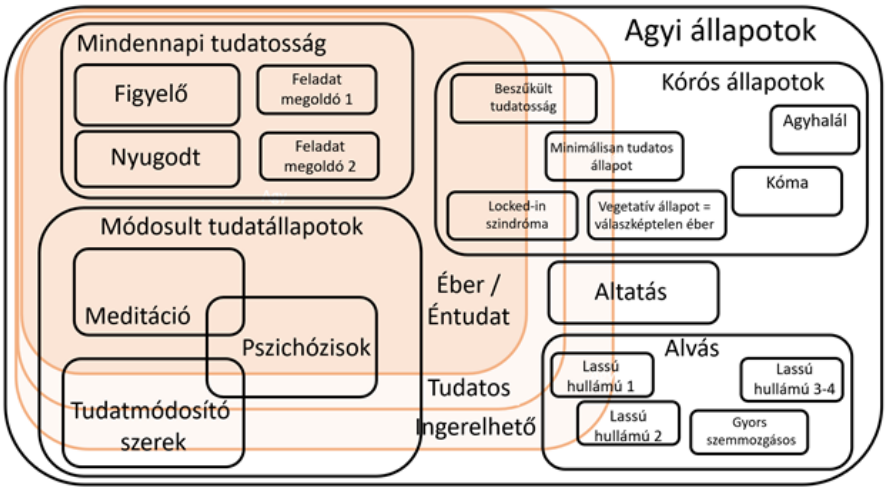
Rendrakás az agy, elme és AI fiókjaiban II.: Agyi szószedet

Emlékeztetőnek a két szókupac, amit meg kell magyarázni és össze kell kapcsolni. Csak finoman kössetek belém, mert nem filozófus, hanem neurobiológus vagyok.
Angol kupac: ***brain, mind, consciousness, self-conscious, aware(ness), alert(ness), awake(ness), attention, intelligence***
Magyar kupac: agy, elme, tudat, éntudat, tudatosság, éber(ség), ébrenléti szint, figyelem, intelligencia

A *brain* / **agy** viszonylag egyértelmű: az a biológiai, anyagi hordozó szerv, amiben az idegsejtek aktivitásmintázata és ezen mintázatok egymásba alakulása hozza létre a mentális állapotokat, hordozza a tudatos elmét.
A másik kettő már bonyolultan egymásba fonódott, egymás vetületei. A magyar tudatállapotot például az angol *mind-state*-nek vagy *conscious-state*-nek mondja. A *consciousness* / **tudat(osság)** az a képesség, jelenség, állapot, amin keresztül egy lény elméje átéli, megtapasztalja a belső és külső világot. A *mind* / **elme** tágabb fogalom, mint a tudat, a mentális képességek, lehetőségek egészének kerete, helyet ad a tudatállapotoknak. Az elme szabályain, szerkezetén keresztül tapasztaljuk meg a világot. Tekinthetjük az elmét a tudat kultúrájának.

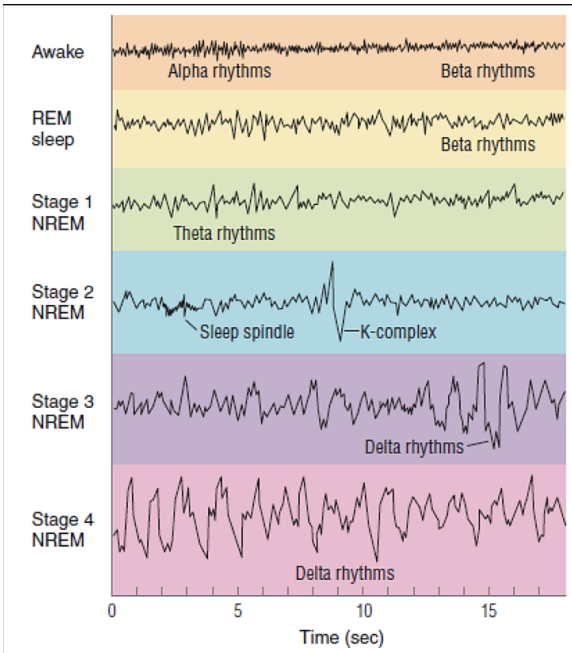
Talán a számítógéppel kapcsolatos fogalmak érthetőbben világítják meg ezt a kuszaságot. Az agy (*brain*) az a biológiai, anyagi hordozó (*hardware*) amin az elme (*mind*) fut operációs rendszerként (*software*). Egy tudatállapot, a tudat egy pillanata (*consciousness*) az elmének egy pillanatban fennálló állapota. A számítógépes példánál maradva: az operációs rendszer éppen milyen programokat futtat és ezek milyen feldolgozásokat végeznek számítógépünkben (agyunkban).

A többi fogalom annak kapcsán jön a képbe, hogy az agynak, és ezért a tudat működésének vannak szintjei, állapotai. Egy jól működő agy, elme **tudatos** (*conscious*) és egyben **éber** (*aware*) és **ébren van** (*awake*), azaz az agy érzékeli, érti a világot, reagál rá, gondolkodik. Emberben a tudat egy magasabb szintű állapottal az **éntudattal** (*self-consciousness*) is rendelkezik, azaz tisztában vagyunk azzal kik vagyunk, hol vagyunk, mit akarunk. Ez vélhetőleg az evolúciós törzsfán lefelé sétálva lassan eltűnik, és csak egy egyszerűsített tudat marad (még egy ideig, utána már valószínűleg csak ingerelhetőségről beszélünk). Az *aware(ness)* / **éber(ség)** fogalma azt írja le mennyire van agyunk tudatában a világnak, mennyire érzékeny, mennyire ingerelhető. Míg az angol az éber agyi állapotra az *aware* megenezést használja magyarul gyakran a **tudatos** kifejezést használjuk (nem összekeverendő a tudat vagy tudatosság elvontabb fogalmával). A másik fogalom az *awake(ness)*, ami azt jelenti nem alszik, azaz éber, de ezt elhasználtuk az aware esetére, pontosabb tehát az **ébrenléti szintet** vagy **ébren**-t használni. Az *alert(ness)* fogalma azt jelenti, hogy **figyel, felkészült** valamire. Magyarul erre is a már használt éber-t alkalmazzuk, de helyesebb talán **készültség**-et mondani. Az *attention* **figyelmet** jelent, szerencsére itt nincs kavarodás.



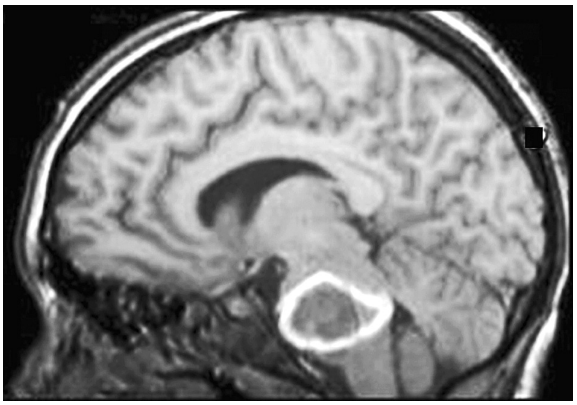
A fenti igen összetett Wenn diagram a lehetséges emberi agyi állapotokat (fekete keretek) és éberségi/tudati szinteket (narancs) mutatja, az agyi állapotokat az éberségnek megfelelően rendezve.

Az agy lehet felébredt (*awake*), amikor is tudatánál van (*aware and conscious*), de aludhat is különböző mélységben. Az alvás mélységének növekedésével (lassú hullámú alvás 1-2-3-4, majd gyors szemmozgásos alvás (REM)) nem csak az éberség, hanem a tudatosság (*awareness*) is csökken, majd megszűnik. A tudat álmok formájában szűrődik be. Az altatók által kiváltott tudatállapotok nem egyeznek meg az normál alvás állapotaival és széles skálán változhatnak. Az egészséges tudatállapotokat módosíthatja meditáció, droghasználat vagy pszichózisok. Ezek mindegyikére, a normális agyműködésre és tudatállapotokra jellemző mintázatoktól eltérő agyi mintázatok és ezt kísérő megváltozott tudatélmények jellemzők, esetenként a tudatosság, ingerelhetőség is csökkenthet.



Az EEG jelek jól mutatják az agyi aktivitás szerveződését. Mélyülő alvás során a lassuló EEG azt jelzi, hogy az agyi állapotok lassabban kapcsolnak egymásba. Ezáltal a tudatosság nem tud kialakulni.

Agykárosodások esetén amikor az agyi területek egy része vagy a közöttük levő kapcsolatok időlegesen, vagy véglegesen károsodnak, az éntudat, tudat, tudatosság (éberség) fokozatosan eltűnhet. A *locked-in* (bezárt) szindrómában, melyet csak nemrég különítettek el a vegetatív állapottól fMRI vizsgálatok segítségével, a beteg tudata-éntudata teljesen ép, éber-tudatos, de mivel a középagyi területek károsodtak és mozgása bénult, semmiféle választ nem tud adni a külvilág ingereire. Csak agyi képalkotó mérések alapján, agyterületeinek aktivitását vizsgálva tudjuk, hogy gondolkodik és ezen területek aktivitását



Locked-in szindrómás beteg károsodott kéreg alatti területe MRI képen

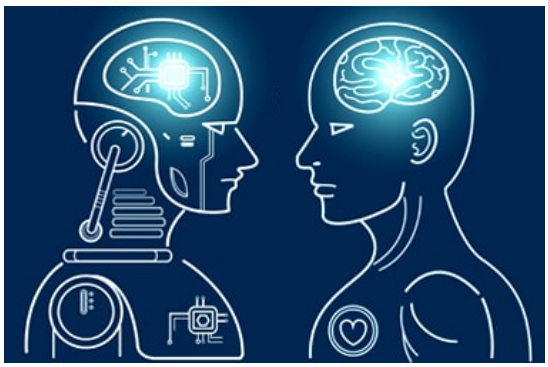
tudatosan változtatva képes nagyon egyszerű válaszokat adni. Amikor a középagyi-agytörzsi területek komolyabban károsodnak, a tudatosság-éberség csökken, az agyműködés szervezettsége leromlik. Amikor néha még megfigyelhető valamilyen szintű tudatosság-éberség (*awereness*), azaz a beteg bizonyos ingerekre reagál vagy spontán viselkedési jegyeket mutat, minimálisan tudatos állapotról beszélünk. Ennél komolyabb károsodások esetében kómáról, vagy vegetatív állapototról (újabban: válaszképtelen éber állapotról) beszélünk, amikor valamilyen szintű idegműködés megfigyelhető, de nem áll össze szervezett állapotba és az agy nem képes a testet működtetni. Az öntudatnak, viselkedésnek ilyenkor semmi jele, bár a vegetatív állapotban a beteg néha kinyitja a szemét. Az utolsó állapot az agyhalál, ilyenkor az idegsejtek sem mutatnak aktivitást és semmilyen mentális folyamat nem feltételezhető.

A következő bejegyzésekben a mesterség intelligencia is belép a képbe. Elő a kérdésekkel, hogy legyen időm válaszolni rájuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

NI és AI, esetleg AGI: ki tudatos és ki intelligens?

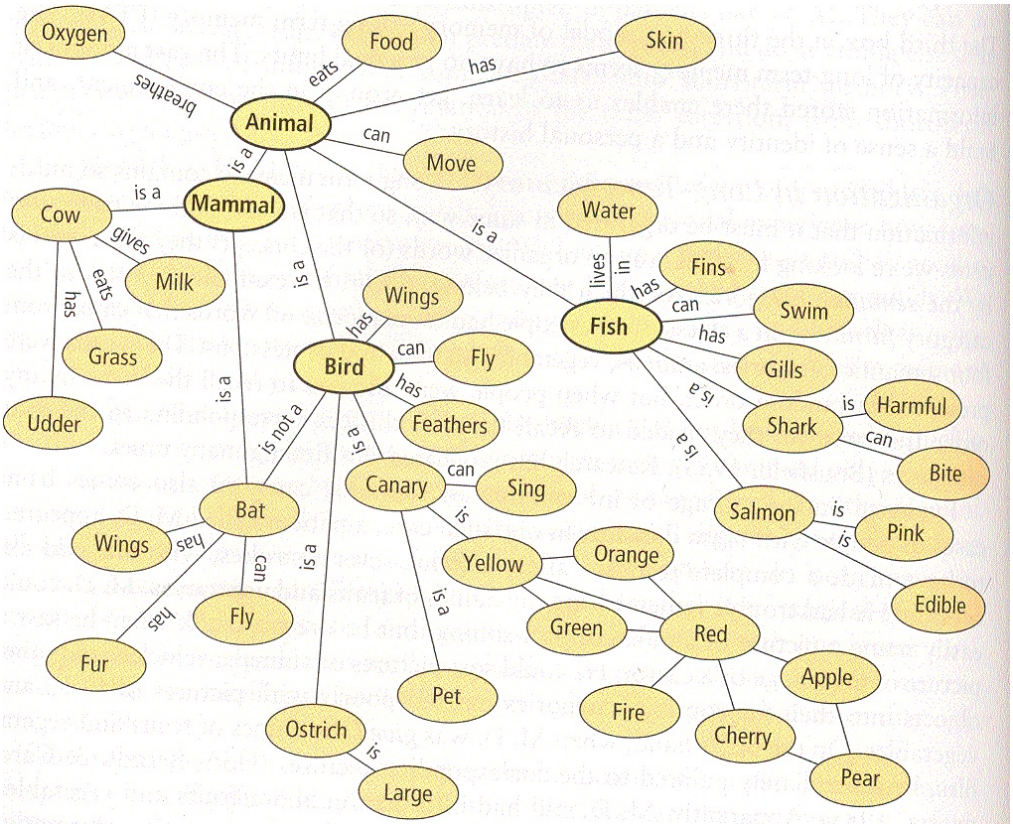
Az utolsó két fogalom boncolgató bejegyzésben a természetes (natural=NI) és mesterséges (artficial=AI) intelligencia, valamint a tudattal kapcsolatos fogalmak viszonyát járjuk körül, belecsúszva a képzett találgatás és a filozófia határmezsgyéjébe. A természetest és a mesterségest kb. értjük, de eddig nem tárgyaltuk, hogy mi is az intelligencia?



AI és NI rajz

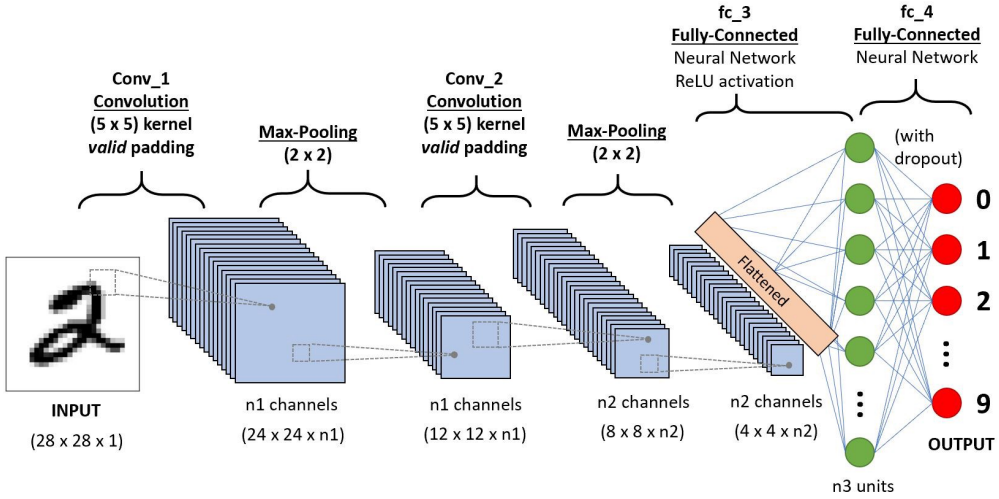
A Wikipédia szerint az a képesség, hogy megszerezzünk, megértsünk és alkalmazzunk új információt, tanuljunk és tudásunkat problémák megoldására célzottan használjuk, vagy egy rendszer használja. A fogalom az 1900-as évek elején formálódó behavioristа pszichológia szóhasználatában jelent meg és a viselkedési vizsgálatokban mérhető feladatmegoldási komplexitást jelezte. A behavioristák, a behavior = viselkedés alapján igyekezték megérteni a viselkedést. Nem foglalkoztak a mentális reprezentációval, gondolatokkal, érzésekkel, csak a feladatra adott választ vizsgálták. Nagyjából mindent és mindenkit automataként próbáltak értelmezni. Éppen ezért épp elég volt nekik, hogy ahhoz, hogy valami intelligens legyen, nem szükséges a világ átélése a tudatosság. A fenti elvárásoknak viszonylag egyszerű rendszerek is eleget tudnak tenni, egy egyszerűen

viselkedő állat (Skinner dobozában a billentyűket nyomogató patkány, igaz az már meglehetősen bonyolult) vagy egy elektromos kütyü (kapunyitó, automata lámpa). De az 1950-es években, a kibernetika, robotika és számítástechnika kialakulásakor a fogalmat a mesterséges (artificial) jelzővel megtoldva az ember által alkotott összetettebb rendszereket, mint mesterséges intelligencia (MI, angolul AI) azonosították vagy igyekeztek megalkotni. A több gyökerű AI céljai között szerepeltek: érvelés, problémamegoldás, tudás reprezentáció, tervezés és döntéshozás, tanulás, nyelvfeldolgozás, percepció (ingerek megértése), társas intelligencia és végül a Szent Grál, az általános intelligencia (AGI). A célok változatosságának köszönhetően és az akkori szerény lehetőségek okán mindenki a maga módján és módszereivel építkezett. Speciális programnyelvek keletkeztek (LISP, Prolog) melyek fogalmak hálózatát tudták reprezentálni, feldolgozni és megtanulni. Ezeket érvelés, tudásreprezentáció, döntéshozás, nyelvfeldolgozás terén használták.



Fogalmak szimbolikus reprezentációja. A hálózat csomópontjai a forgalmak, az összekötő élek viszonyulásuat jelentik.

Mások idegsejtekre hasonló elemekből fizikai vagy software-rendszereken alapuló mesterséges neuronhálózatokat építettek (perceptron, két vagy többrétegű back-propagation), hogy a percepciót (az ingerek feldolgozását) tanulmányozzák.



Neuronális reprezentáció. A fogalmakat a sejtek aktivitásának mintázata kódolja, mely aktivitás rétegről rétegre terjed, ez a feldolgozás.

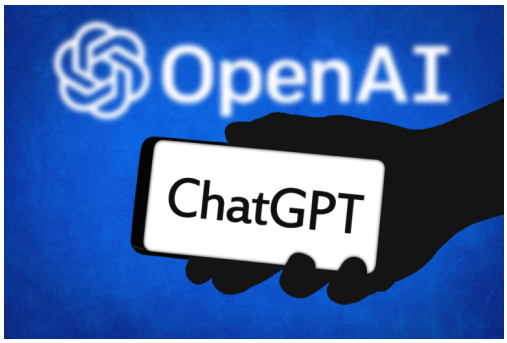
A két megközelítést szimbolikus (fogalmi/jel alapú) és neuronális (idegsejt alapú) megközelítésnek nevezik és mint előbb láttuk más reprezentációs alapokon nyugszik, de mind a kettő hálózatokkal dolgozik. Ez a kettősség még sokszor visszaköszön majd az #agyséta során. A szimbolikus esetben a hálózatok csomópontjai fogalmak, melyeket kapcsolatok kötnek össze, a neuronális esetben a sejtek működési mintázata jelent dolgokat és a kapcsolatok alapján történik a mintázatok egymásba alakulása. A korai AI-t inkább a szimbolikus megközelítés jellemezte.

A kezdeti sikereket, a számítástechnika szerény képességei miatt, a 70es években egy hosszú megtorpanás követte, amikor is nem sok fejlődés történt, az AI lassan topogott előre. Ez egészen a 90es évek végéig tartott. A terméketlen időszakot „AI winternek", azaz az a MI telének hívták.

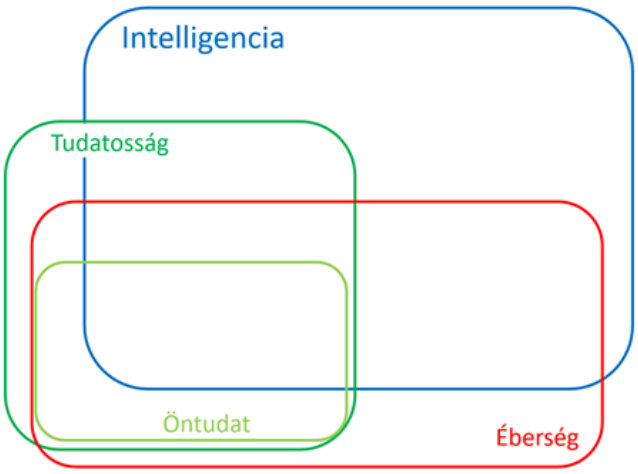
A gyors olvadást a számítástechnikai kapacitás növekedése és számos matematikai megközelítés (lineáris algebra, kalkulus, valószínűség elmélet, Markov láncok, gráfelmélet) finomítása, kidolgozása hozta el. De a legnagyobb lépés az volt, hogy visszanyúlva az idegtudományokhoz az AI kutatók rájöttek arra, hogy ha korábbi egyszerű kétrétegű hálózataikat az agyban az agyterületek között megfigyelt többszintű kapcsolatrendszerek szerint másodlagos hálózatokból álló hálózatokba kapcsolják (a következő szerveződési szintre lépnek), akkor meglepően hatékony, új tulajdonságokat mutató neuronális alapú AI rendszereket kapnak. Ennek első nagy sztárja a Deep Learning volt. Deep, azaz mély, mert a felépülő hálózatoknak sok egymásra épülő rétege volt. A mai LLM-ek 3-5 nagyságrenddel múlják fel korai elődeiket. Egy perceptron 2-3-talán 5 réteggel rendelkezett és információtartalmát néhány kB-ban lehetett mérni. Egy szakértői rendszer maximum néhány tíz-száz kB lehetett. Ezzel szemben a ChatGPT 3.0 (mára elavult) 600 réteggel és több TB információval rendelkezik. Itt is szépen látszik az emergencia, az elemek és szintek növelésével minőségileg új tulajdonságok jelentek meg.

Az elmúlt egy évben (2023 szeptembert írunk a bejegyzés elkészültekor) még a csapból is ChatGPT folyt (Tudatos-e a ChatGPT4.0? Mikor találják az írók, művészek és kutatók az utcán magukat?), egy ideje közbeszéd tárgya az önvezető autókkal kapcsos kibernetikai-etikai problémák (kit üssön el? két öreg nénit vagy egy terhes anyukát, ha választania kell) és készüljünk-e a robot apokalipszisra (Skynet és Terminátor) vagy fognak-e belőlünk iratkapcsot csinálni, az amúgy jóhiszemű gépek (paperclip problem)?

Újabb Wenn diagramokon próbáltam meg ábrázolni, hogy a kérdések kapcsán felmerülő fogalmak hogyan fednek át és hogy ezeken a diagrammokon a tudatos és tudattalan agyak, rendszerek, az AI és az AGI hol helyezkedik el. Erre azért van szükség, mert az intelligencia, a tudatosság, én/öntudat és éberség/ingerelhetőség/válaszképesség egymástól részben független fogalmak.

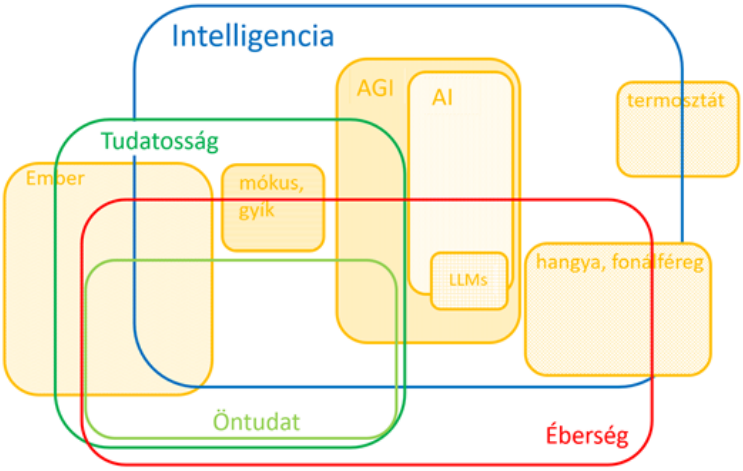


A ChatGPT és az OpenAI logói



A tudat, intelligencia és éberség viszonya

Hogy a tudat nem minden vagy semmi jellegű arról az előzőekben beszéltünk. Az emberi tudatnak vannak állapotai, mint ahogy a különböző méretű és felépítésű agyakkal rendelkező élőlényeknek is vannak tudatfokozatai, hiszen csak agyuk bonyolultságának függvényében képesek átélni a világot. Éppen ezért a tudatnak csak egy bizonyos szintjén és szervezettségénél jelenik meg az ön/én-tudat (világos zöld terület a sötéteb zöldön belül). Az intelligencia (kék terület) mindkettőtől független. Egy tudatossághoz nem kellően bonyolult rendszer (pl. egy hangya) is lehet intelligens a maga módján, hiszen információt szerez meg, tesz magáévá és alkalmazza (elnézést kérek a hangyától, ha megtagadnám tőle a tudatosságot, lehet inkább egy fonálféreggel és a maga háromszázvalahány idegsejtjével kellene példálóznom). De tudatos rendszerek is viselkedhetnek nem intelligens módon, bár vélem ritkán. Az éberség-ingerelhetőség (pirossal jelölve) megint független az előzőektől. Elképzelhetők olyan tudatállapotok, amik nem válaszolnak a külvilágra (alvó, vagy Pokemon Go-t játszó emberek :), vagy olyan, nem tudatos rendszer, amelyik reagál a külvilágra (papucsállatka, termosztát).
És most jön a találgatás. Helyezzük el a fenti diagramon az emberi és állati elméket, a mesterséges intelligenciát és annak legmodernebb, robbanásszerűen fejlődő kiterjesztését a Nagy Nyelvi Modelleket (LLMs, Large Language Modells, BERT, GPT, XLNet, ALBERT, stb), melyek az AGI = artificial general intelligence, azaz az általános mestersége intelligencia (rövidíthetnénk mondjuk ÁMI-nak, TÁS nélkül) felé mutató legígéretesebb próbálkozások.



A természetes és mesterséges rendszerek elhelyezése a fenti halmazokban.

Sokan taglalják, hogy a mostani ChatGPT 4.0 és egyéb LLMek vagy ezek későbbi változatainál megjelent-e, meg fog-e jelenni a tudatosság?
Ha valaki engem kérdez én azt mondom, hogy a ChatGPT 4.0 (nagyon nagy valószínűséggel) nem tudatos és még sok idő telik el addig amíg tudatosságot mutató AGI-okat készítünk. Ennek megfelelően is helyeztem el a diagramon. De miért? A témával foglalkozók egy része egyetért abban, hogy az ember tudatosságának fontos eleme, hogy egy testben élünk, melyet az evolúció formált érzővé és esendővé. Elménk kialakulásának fontos hajtóereje volt, hogy környezetünk és testünk minden rezdülése befolyásolja annak működését, érezzünk fájdalmat, örömet, szomorúságot, félelmet. Egy mérnökök által tervezett AGI ilyenekkel (egyelőre) nem rendelkezik.
Kérdés persze hogy ha rendelkezne, akkor tudatos lenne-e? De ez csak az első kérdés a számos elméleti, gyakorlati, filozófiai, etikai, morális és biztonsági kérdés közül, mely az AGI kapcsán felmerül. Néhányat itt körbejárok, de ha valakinek még marad kérdése, tegye fel bátran!

A fordított kérdést is feltehetjük: Kell-e tudatosság, hogy elérjük az AGIt? Az is kérdés, hogy hogy ez jó ötlet lenne-e? Nem lenne veszélyesebb-kiszámíthatatlanabb egy érzelmekkel, fájdalmakkal, félelmekkel, örömekkel bíró tudatos AGI, mint egy tudattalan, „testetlen”? Egy nagyobb léptékű kérdés, hogy az emberiség számára áldás vagy átok lesz-e az AGI?
Folyt. köv.

Szerző: **Gulyás Attila**

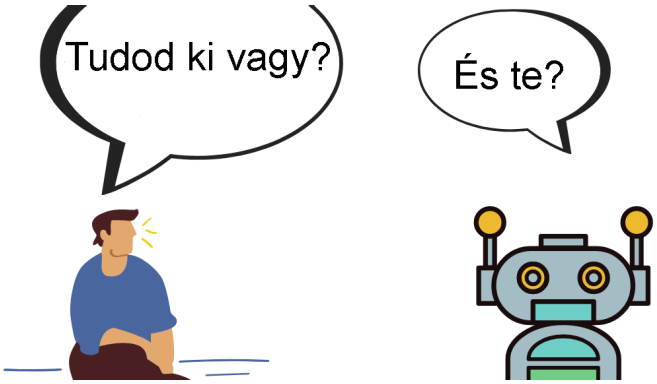
Az AGI, a tudatosság és a jövő

Sok kérdést tettünk fel az előző bejegyzésben és nyilván sokat nem. Néhányat most körbejárunk.

Lehet-e tudatos egy AGI?
Agykutatóként számomra a legfontosabb kérdés: Egy megfelelően beágyazott AGI tudatos lesz-e vagy nem?

Az egy mellékkérdés persze, hogy erről hogyan győződhetünk meg? Hiszen én még arról se tudok meggyőződni, hogy egy másik embernek tudata van? Csak abból gondolom, hogy igen, hogy a magaméról tudok és feltételezem egy hasonló ember nem zombi, aki helyesen

válaszol a kérdésekre csak épp nem tudatos. Ebben a kérdésben a Turing teszt se nagyon segít. Amin mellesleg szerintem egy átlagember szintjén a ChatGPT átmenne, ha óvatosan nem készítették volna fel, hogy az ilyen kérdésekre korrektül be kell vallani, hogy „én csak egy nyelvi modell vagyok, ami nem rendelkezik tudatossággal”.



A robo visszakérdez

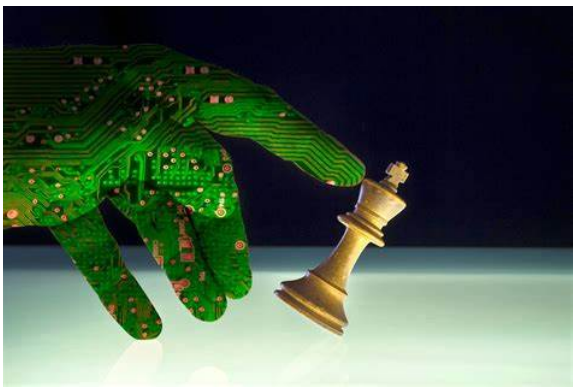
A kérdés körbejárását ne filozófiával, hanem evolúcióbiológiával indítsuk. Ugye a természetes szelekciónál az a nyerő, akinek több utódja van, vélhetőleg azért, mert hatékonyabba tudja megérteni és előre jelezni és ezért kihasználni környezetét és fajtársait. Az teljesen egyértelmű, hogy egy magasan összetett intelligens rendszer mindezt hatékonyabban tudja csinálni, mint egy buta (bár az amőbák is köszönik jól el vannak 2 milliárd éve). Azaz evolúciós nyomás van minél intelligensebb rendszerek kialakulására. A belső élmény, a világ megélésének, a tudatosságnak a kialakulásának közmegegyezés szerint az az evolúciós előnye, hogy jelentősen növeli a rendszer hatékonyságát. A tudatosságba került (átélt) objektumok minden tulajdonsága egyértelműen előhívódik és azonnal összekapcsolható más objektumok tulajdonságaival. Ezáltal hatékonyabban lehet velük dolgozni. Persze annak indoklása, hogy a tudatosság miért jó még nem magyarázza meg annak működését és magát a tudatos élményt sem (lásd kváliák kérdése). Ez a gondolatmenet azt sugallja, hogy egy kellően bonyolult mesterséges rendszerben is kialakulhat a tudatosság, azaz majd az AGI-ban is.


Az Agymanók rajzfilm érzelmeket megszemélyesítő szereplői

A kérdés azért fennáll, hogy vajon mennyire lesz ez hasonló az emberi tudatossághoz? Az emberi tudatosságnak egyik meghatározó eleme, hogy a környezetünk érzékelésén kívül érzékeljük testünket és belső állapotainkat, korábbi életünk emlékeire színezik mindezt. Az evolúciós küzdelemben, hogy túléljünk olyan rendszereink fejlődtek (amigdala, nucleus accumbens) amik meglehetősen erősen jelzik számunkra, hogy testünknek mi a jó és mi a rossz, lásd fájdalom és gyönyör. Mindenhez, amit érzékelünk és átélünk egy minősítés csatolódik, mely alapvetően meghatározza viszonyulásunkat és ezáltal cselekedeteinket (lásd az Agymanók című remek, gyerekeknek-felnőtteknek egyaránt való animációs filmet). Agykérgünk bizonyos területei pedig annak feldolgozásával foglalkoznak, hogy testünk milyen helyzetben van, mi vesz körül, meddig tart testünk határa. És ehhez jönnek

még agyunkba zsinórozott, ösztönös félelmeink és vonzódásaink a régmúltból. Ezeket őseinktől örököltünk, mivel segítették túlélésüket, de mára már esetleg megalapozatlan hajtóerőkként maradtak csak meg (félelem a sötéttől, pókoktól, az újdonságoktól, együnk meg annyit amennyit csak tudunk, öljük meg a szomszéd törzs embereit, mert kevés a táplálék). Gondoljuk át, milyen lenne tudatunk, ha mindezeket kivonnánk (talán ez a meditációban elért megvilágosodás?)? Egy testetlen, félelmektől mentes AGI ezekkel mind nem rendelkezik, ezért kérdéses tudatossága milyen lenne.

Építsünk-e tudatos AGI-t? Tartsunk-e a robot apokalipszistől?

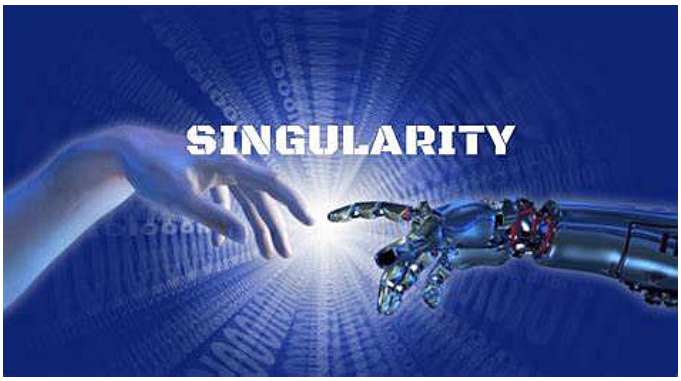


Kiüt-e minket az AI?

Elsőre jó ötletnek tűnik, hogy az AGI, amit építünk minél jobban hasonlítson ránk, mert esetleg ezáltal hatékonyabb lesz kialakuló tudata. Ha azonban a második kérdést is hozzávesszük a dologhoz, okunk lesz az óvatosságra. Képzeljünk csak el egy önjáró autót, ami (először akit írtam :)) rettegni kezd amikor kifogyóban a benzin, vagy elkoptak a gumik, és mindent megtesz saját épségének megőrzésére? Amíg robotjainkba nem építünk ilyeneket, talán nem lesz olyan erős késztetésük arra, hogy versenyre lépjenek velünk és legyűrjenek minket. Sokak szerint az AI-t és AGI-t szerszámnak kell tekinteni, nem kell tudatosnak lennie, érzelmekkel és a többi csingilingivel. Persze mindezen beépített „érzelmek" és „ösztönök" nélkül is fordulhat számunkra veszélyessé a helyzet. Egy gondoltkísérletben arra jutottak a filozófusok, hogyha arra programozzuk az AI-okat, hogy a lehető legtöbb iratkapcsot gyártsák az emberiség boldogulása végett, előállhat az az eset, hogy elfogy a vas a földön és mivel az emberi vérben vas található a teljesen jóhiszemű és a dolgokat nem teljesen átlátó AI, az emberek véréből is vasat fog kivonni, ezzel elpusztítva azokat. Ez egy elég szélsőséges eset, de célkeresztbe hozta a „human- AI alignment" fogalmát. Azaz, hogy úgy kell létrehozni az AI rendszereket, hogy azok tisztában legyenek az emberek és az emberiség értékeivel, céljaival és saját céljaikat ehhez igazítsák (alignmet=igazítás). Sokan dolgoznak is ezen a kérdésen és nem lennék meglepve, ha hamarosan megjelennének az AGI pszichológusok és pszichiáterek.

Hallgatva a podcastokat (Lex Fridman, Sean Carrol) és olvasva a véleményeket az elme és AGI kutatás élvonalában álló, meghatározó kutatók, üzletemberek, filozófusok nagyjából fele-fele arányban lelkesednek vagy tartanak az AGI lehetőségétől. Egyesek apokalipszist, mások földi paradicsomot kiáltanak. Legtöbbjük véleménye pedig az, hogy mint minden emberi találmánnyal, ezzel is óvatosan kell bánni és hogy igazából nem az AGI-al lesz a baj (lásd a kés, a dinamit és az atomenergia esetét), hanem az azt használó emberekkel. Számomra Elon Musk és még sokan mások hozzáállása áll közel. Ő azt mondja, hogy AGI létrehozása is egy mérnöki munka. Mint ahogy tudtunk és tudunk biztonságos gőzgépeket, repülőket, darukat, űrhajókat, autókat és szerszámgépeket készíteni, melyek nem okoznak kárt a felhasználókban, ugyanúgy megfelelően tervezett és hatóságok által szabályozott (lásd légügyi, közlekedési, élelmiszeri és egyéb felügyeleti hatóságok) AGI-ok kialakítása a járható út.

Van azonban egy jelentős különbség a korábbi rendszerek és az AGI között. A korábbi rendszerek nem voltak képesek önmaguk fejlesztésére, az AGI pedig igen. Exponenciális, robbanás-szerű, hihetetlen gyors változás indulhat meg az AGI fejlődésében, mert képes



Singularity rajza.

lehet magát fejleszteni. Egyesek szerint napok alatt bekövetkezhet így az emberi gondolkodást elképzelhetetlen módon felülmúló rendszerek kialakulása. Ezt a technológiai robbanást nvezik *singularity*-nek, azaz szingularitásnak. De miért is? Ez a fogalom a matematikából, fizikából jött. Amikor egy rendszert leíró egyenletek egy pontban végtelen értéket vesznek fel (például az anyag sűrűsége a fekete lukban) azt hívják szingularitásnak és mivel matematikailag kezelhetetlen gondokat okoz. De hogy jön ez ide? Hát úgy hogy a világegyetem 14.3 milliárd éve keletkezett, a földi élet 3.8 milliárd éve, az eukarióták 1 milliárd éve, az emlősök 160 millió éve, a főemlősök 12 millió éve, a Homosapiens 200 ezer éve, írott kutlturánk 5000 éve, iparunk 400 éve, számítógépeink 70éve, az internet 25 éve. Azaz egyre rövidebb az idő a világot megváltoztató technológiák megjelenésének. Eljön az a pont amikor minden végtelenül gyorsan fog változni és megjósolhatatlanná válik.

Éppen ezért, 2023 márciusában, a ChatGPT megjelenése kapcsán több mint ezer meghatározó személyiség (szakember, cégvezető) nyílt levelet írt, miszerint arra kérik az AI-t fejlesztő cégeket, hogy függesszék fel munkájukat 6 hónapra és gondolják át milyen biztonsági és etikai kérdéseket kell körbejárni, milyen szabályozásokat kell hozni ahhoz, hogy az emberiség békésen élhessen együtt a hamarosan felbukkanó AGI-okkal. Ilyesmire volt már példa a géntechnológiai forradalom kezdetén. Hasonló önmérséklettel leültek a szakember, végiggondolták a lehetséges veszélyeket (szuper vírusok, elszabaduló rezisztencia gének) és kidolgoztak biztonsági rendszereket.



A világot lefedő multinacionális cégek a Földön

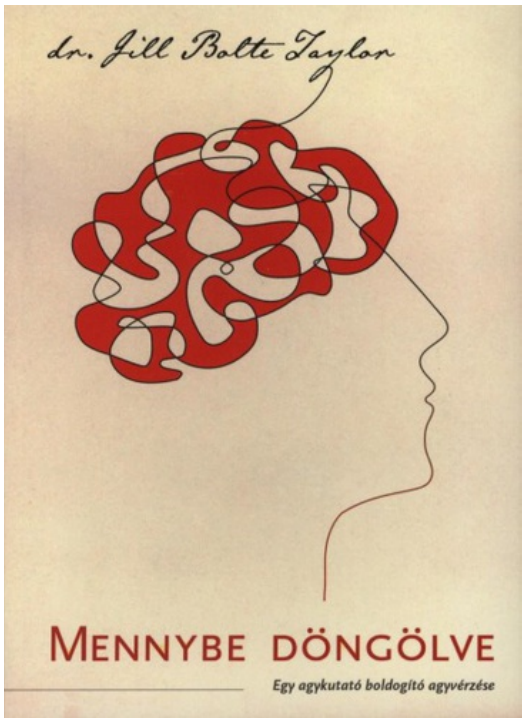
Záró megjegyzésként, egy furcsa, de igaz gondolat. A minap beszélgettem egy ismerősömmel a mesterséges intelligencia eljöveteléről és veszélyeiről. Azt mondta nem érti miért aggódunk hiszen ez már 40 éve bekövetkezett, amikor kialakultak a világgazdaságot irányító hatalmas nemzetközi vállalatok (mondhatukn akár 423 évet is amikor is a Kelet-Indiai Társaságot bejegyzték). A bonyolult felépítésű, egymásba fonódó szervezetek irányításában részt vevő egyedi emberek, mind a szervezeti leírásban meghatározott módon végzik munkájukat, döntenek, irányítanak. Egyikük sem akarja, hogy feléljük a Föld erőforrásait, szegénységet okozzunk a fejlődő országokban, munkanélküliséget a fejlett országokban és egészségtelen szeméttel etessük gyerekeinket. A végeredmény mégis az, hogy a Shell, az Exxon, az Amazon, a Volkswagen, a Pfizer, a Nestlé, a Tesco és még sok más óriáscég működésének az eredményeként melegszik a Föld, pusztul a természet, elhízottak vagyunk stb. A szervezetek mesterségesek és intelligensek, a bürökrácia elburjánzásai. Mint ahogy egy modern neuronális alapú AI rendszerben sem köthető egyetlen mesterséges idegsejthez sem a döntés és a végkimenetel, egy óriáscég bürokratáinak egyike sem tehető egyénileg felelőssé a cég döntéseiben és viselkedésében.

Jill Bolte Taylor: Mennybe döngölve. A bal félteke boldogsága.

A minap boncolgattuk a tudatállapotokat. Szerencsére ebben a témában egy nagyon jó könyv magyar fordításban is megjelent. Nagy kedvencem, sokaknak ajánlottam már. Azért is lehet, mert bár egy neurobiológus írta, teljesen közérthetően, olvasmányosan íródott.

A Szerző agyérzésen esett át, amiből kemény munkával sikerült felépülnie. Életformáló esemény és tapasztalat volt számára, amit persze lehet kihagyott volna. Úgy gondolta, hogy tapasztalatit több ok miatt is meg kell osztania másokkal. Egyrészt, leírta milyen az agyvérzés élménye, hogy ezáltal akik hasonlón esnek át, még idejében segítséget kérhessenek. Másrészt meg akarta osztani ezt a nem mindennapi élményt és hogy mit tanultunk az Ő esetéből az agyműködésről. Végezetül a felépülés kemény munkájának részleteit és trükkjeit is megosztotta, remélve, hogy ezzel segítheti mások felépülésének sikerét. A YouTube-on több magával ragadó előadásai is megtalálhatók ebben a témában. Kedvcsinálónak egy kis „szpojlrezés", szép magyar szóval. Jillnek a bal prefrontális kérgében (vagy az alatt a rostos fehérállományban) volt agyvérzése. Ez magasabb rendű tudatunk székhelye. Ahogy a vérzés terjedt ez szép lassan lekapcsolt és Jill tudata megváltozott. Annak ellenére, hogy rettentő fejfájása volt és tudta, hogy életveszélyes dolog történik vele

egy nagy boldogság és melegség élményét élte át, eltűnt Énje, szorongásai, akarásai, önzései, céljai.

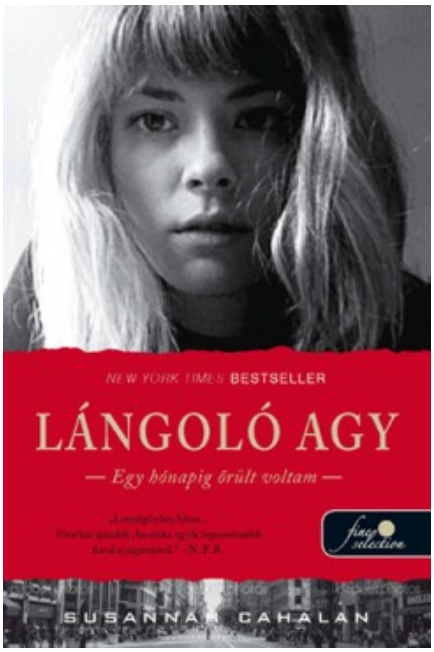


A könyv borítója

A gyors, életmentő műtétet követően évekig tartott a felépülése. A történteket csak jóval később, pszichológus segítségével tudta rekonstruálni (az a kérdés azért fennmaradt bennem, hogy ez vajon mennyire így volt és mennyire a mostani állapotából racionalizált beültetett emlékekről számol be). A felépülés hihetetlenül kemény munka volt. A károsodott agy megmaradt képlékenységét és tanulási képességét kellett felhasználnia arra, hogy az elpusztult terület és a károsodott pályák körül kerülőutakat találjon és új járható kapcsolatokat építsen ki agyában. Meg kellett tanulnia, járni, gondolkodni, beszélni, írni. Hangsúlyozza, hogy a gyógyulás sikerét az állandóan maga elé állított és fokozatosan, kíméletlenül nehezedő kihívások biztosították. Véleménye szerint kemény, de belátható, megoldható feladatok elé kell állítani az agyvérzésen átesetteket, hogy hatékonyan gyógyuljanak, nem szabad hagyni őket hiányosságaikba süllyedni. Mint egy csecsemőnek úgy kellett felépíteni az agyát. De azzal a különbséggel, hogy személyiségének korábban meglevő, számára nem szimpatikus jegyeit (önzés, düh, kicsinyesség) nem építette vissza és igyekezett megőrizni azt a nagy békességet, boldogságot, egységet, ami az agyvérzés során megjelent tudatában.

De mi is ez a misztikusok és meditálók által áltat gyakran emlegetett érzés és honnan ered? Jill esete bemutatni látszik, amit a meditálást és a jobb-bal féltekei funkciókat évtizedek óta vizsgáló kutatók (lásd Andrew Newberg könyvét, sajnos csak angolul) korábban sejteni véltek. Biztos mindenki hallott már a művészi jobb és technokrata bal féltekei gondolkodásról. Nos úgy néz ki, hogy a jobb félteke felépítése és gondolkodása ősibb. A prefrontális kéregből kettő lévén, mint sok páros rendszer esetében az egyik megőrizte eredeti működését és a másik szerepe megváltozott (vagy a kettő ellentétes irányba sodródott). Az eredmények szerint a bal prefrontális kéreg felelős a tervezésért, időérzékelésért, mérlegelésért, kételkedésért (különböző dolgok szembeállításáért), az Én kialakulásáért, és azért, hogy álandóan feladatokat osszon nekünk. A dolgokat sorba állítja, algoritmizálja és ezért fontos a nyelvben. Ráadásul amíg a bal prefrontális kéreg működik, elnyomja a jobb prefrontális kéreg működését, és a belőle áradó szocialitást, békességet, egységérzést, időtlenséget. Amikor Jill bal PFK-ja kikapcsolt vagy amikor egy meditáló szerzetesnek a meditációs technikák segítségével sikerül lekapcsolni bal PFKját, megjelenik

a békesség, egység, énnélküliség boldog állapota. Ami egy jó dolog, de az állandóan előre gondolkodó és minket nyaggató bal PFK nélkül valószínűleg nem alakult volna ki fejlett technikai kultúránk és jelenlegi társadalmunk. Úgy tűnik a bal PFKval szert tettünk egy kis hajcsárra a fejünkbe. No persze az evolúció, mint korábban is írtuk nem a boldogságról, hanem a hatékonyabb túlélésről szól.



A könyv borítója

Egy másik könyvben, Susannah Cahalan (Lángoló agy - Egy hónapig őrült voltam) azt az időszakot írja le, amikor agyának jobb prefrontális kérge egy elég ritka autoimmun betegség miatt kialakuló gyulladás hatására lekapcsolt. Nála kiesett a békességet sugárzó bal félteke hozzájárulása és egy gonosz, kötekedő, gyanakvó, kibírhatatlan személyiséggé vált. Kezelését követően nagyon gyorsan visszaállt kiegyensúlyozott eredeti személyisége.
Az agykérgi területek összjátékáról a személyiség kialakításában majd az #agyséta negyedik lépcsőjében lesz részletesebben szó. De a beérkező kérdésekre szívesen válaszolok azelőtt is.

Szerző: **Gulyás Attila**

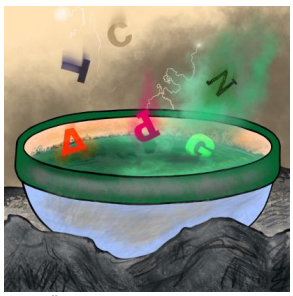
Hajrá élet! Az evolúció tíz legnagyobb találmánya

A nyáron sokat olvastam, ezért megint könyvajánló következik. De szerintem tanévkezdéshez kíváló. Legutóbbi élményem Nick Lane figyelemre méltó könyve volt, az élet evolúciójának meghatározó lépéseiről, időnként ugrásairól. Nem ez az egytelen nagysikerű könyve. Írt már a fejlett sejtek energiáját adó mitokondriumokról, a szexről, az oxigén földi történetéről és fontosságáról a fejlett élet kialakulásában. De egyelőre csak ez a kötete jelent meg magyar fordításban.



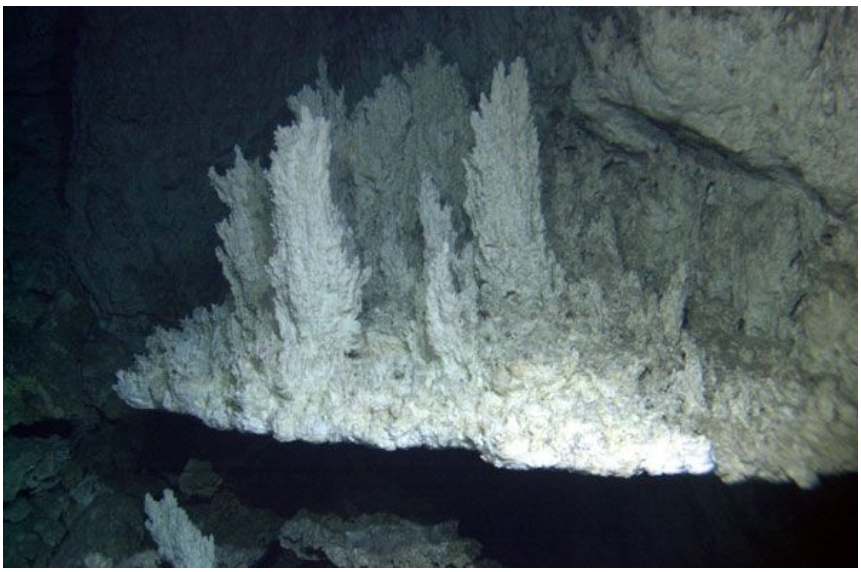
Tíz lépést választott ki, melyek a tudatos gondolkodó ember kialakulásához vezettek. A sok jó népszerűsítő könyv közül számomra azzal emelkedik ki, hogy az élet történetébe az élet kutatásának történetét is belefonja. Mindegyik lépésnél bemutatja annak megválaszolásában honnan indultunk és hova jutottunk. Az elméleteket jól ismeri, hiszen maga is sikeres biokémikus.

Öreg biológus motoros vagyok és követem a kérdésekhez kapcsolódó eredményeket, de ennek ellenére a könyv számos apró megvilágosodással szolgált. A könyvet természetesen a darwini szelekciós elmélet hatja át mélyen, hiszen csak lépésenként és fokozatosan lehet elképzelni az összetett élet kialakulását. Majdnem azt mondanám kötelező olvasmány annak, aki biológiával akar foglalkozni.



Ősleves illusztrációja

Az élet eredeténél bemutatja ugye a Miller-Urey kísérletet, mely a sokáig szolgáló „ősleves" modell kialakulásaként szolgált. De rögtön rámutat az itt felbukkanó hiányosságokra és lukakra, amelyek a „pre-biotikus pizza" modellhez vezettek. Azaz, hogy a biokémiai folyamatok kialakulásában nagyon fontos volt a különböző ásványok felületének katalitikus hatás, így az életnek valamilyen felülethez tapadva kellet kialakulnia. De itt is felmerültek megoldatlan kérdések. Mint például: honnan származik a kémia folyamatokat hajtó energia? Nagyon jól ismeri az egymással vetélkedő elméleteket és bátran bemutatja a legőrültebbeket is. Így jutunk el oda, hogy az élet jelenlegi adataink és ötleteink szerint, az óceáni hátságokat szegélyező lúgos hőforrások által felépített „kémények" falában, az áramló ásványdús víz által kialakított zegzugos, sejtméretű mikrolabirintusokban alakult ki.


A Lost City - az Elveszett Városnak keresztelt tenger alatti hőforrás fényképe

Neve még nincs, hívhatnánk „prebiotikus-szivacsnak”. A fejezet végére az embernek az az érzése, hogy no jó ezt is kipipálhatjuk (persze nem).

Az élet kialakulását a DNS, a fotoszintézis, az összetett Eukarióta sejt, a szex, a mozgás, a látás, a melegvérűség, a tudatosság és a halál általa fontosnak tartott stációi követik. Mindenhol inspiráló gondolatokkal, pontosan és szépen. A mozgás / látás két lépése helyett én lehet inkább az idegsejt-idegrendszer kialakulását tettem volna meg fontos lépésnek, hiszen mindkettőnek alapfeltétele. Igaz mindhárom szorosan együtt, a kambriumi robbanásban következett be, amikor néhány tíz millió éven belül az életformák hihetetlen gazdagsága jelent meg. A robbanás hajtóereje a megnövekedett oxigénszint által lehetővé tett többsejtűség, és ezáltal nagyobb és összetettebb testek kialakulása volt. Mint az idegrendszer kialakulásánál én is írtam (***) az idegrendszer, a mozgás és a látás kialakulása összefüggött a ragadozó életmód (megeszünk másokat) kialakulásával, ami ezek után a páncélok, fogak, uszonyok és lábak kialakulásához vezetett. És ne feledjük, ha nem nekünk kell lassan előállítani az energiát és testünk építőanyagait lassan létrehozni, hanem energiadús csomagokat kapunk be (legelünk, vadászunk) akkor egy nagyságrenddel több energiát tudunk begyűjteni, gyorsabbak, erősebbek, nagyobbak leszünk. Mindenesetre, a három találmány együtt futott, egymást feltételezve és segítve. Hiszen egy jó szemnek egy jó agy kell, ami egy hatékony testet mozgat. Lane valószínűleg azért hagyta itt ki az idegrendszert, mert annak rakétáit a tudatosság kialakulásának fejezetében kívánta ellőni. Bár ugye fontos hangsúlyozni (lásd), hogy egy agy nem feltétlenül tudatos még.

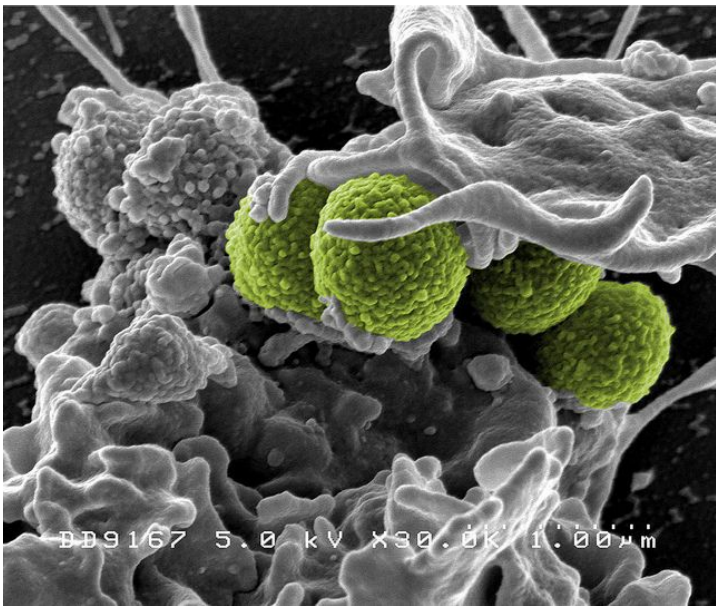


A kambriumi változatosság művészi ábrázolása

A könyv több mint tíz éve íródott, ezért az eukarióta (valódi sejtmagvas) sejtek kialakulásáról szóló rész egy kicsit elavult. Az a kép, hogy az akkori bakteriális élővilág két ága egyesült a modern sejt kialakulásához helyes, de tovább finomodott. A sokat emlegetett Lex Fridman podcastban Nick Lane elmeséli mit tudtunk meg azóta a modern sejt sejtmagját, kromoszómáit, sejtvázát és sejtosztódását adó archea ősökről, akik szimbiótaként befogadták a nekik egy nagyságrenddel több energiát adó, mitokondriumokká váló alfa proteo-baktériumokat.

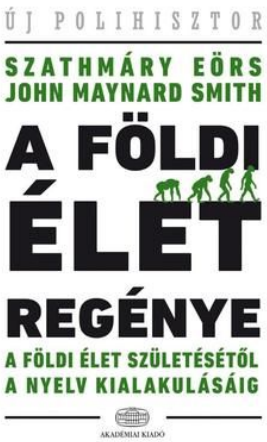
Ezt persze nem úgy kell elképzelni, hogy: „Hejj, kis fickó, gyere telepedj belém és szolgálj!” Hanem egy hosszú összecsiszolódás eredményeként. Kellett hozzá elsőként, hogy a befogadó archea sejt képes legyen magába zárni, vagy körülvenni más baktériumokat. Az archeák ezen ágát azóta meg is találták (Asgard archeák), olyan baktériumok, amelyek a többiektől eltérően nem gömbök, pálcikák, hanem lebenyes labirintusszerű megnagyobbodott felszínnel rendelkeznek. Ez egy fontos első lépés volt, hajtóereje pedig az, hogy nagyobb, mozgékony felszínnel jobban lehet tápanyagokat felvenni, megszerezni. Hogy az együttélés hogyan kezdődött azt nem tudjuk. Nincs éles vonal a kommenzalizmus, a parazitizmus és a szimbiózis és a között. Azaz, hogy csak együtt falatoztak ugyanabból a táplálékból annak más részeit hasznosítva, az egyik a másikon élősködött (az archea bekebelezte a proteobaktériumot, vagy a proteobaktérium nyomult bele az archeába) vagy egymásmellé sodródtak és az egyikük melléktermékе a másiknak tápanyagnak volt. Mivel az összes eukarióta egyetlen közös ősre vezethető vissza valószínűleg ez egyetlen robbanásszerű alkalom volt. De a hozzá vezető úton valószínűleg több ezer-millió-milliárd

kísérlet lehetett, ahol ezek az ősök egymás mellett éltek, de még nem tudták kifundálni, hogy most barátok vagy ellenségek. A könyvet olvasva láthatjuk magunk előtt a tengerfenéken a csomókat amelyekben az archea bugyraiban proteobaktériumok ücsörögnek. De hogy ki lesz a nyerő kombináció még nem tudni. Amikor sikerült dűlőre jutniuk és kialakult az első hatékony szimbiózis, akkor az a telep (vagy egyed) hatalmas előnyre tett szert, mivel a proteobaktérium erőművét az archea kifinomult genetikai szabályozásával, kromoszómáival és sejtvázával ötvözve egy irgalmatlanul hatékony rendszert alkotott, mely geológiai léptékben pillanatok alatt legyőzte versenytársait.



Egy Asgard archea pásztázó elektronmikroszkópos képe. Látszanak a felszínén a redők és néhány más mikróba.

A könyv nagyon szépen szövi azt is, hogy a különböző rendszerek fejlődése hogyan ad lehetőséget újabb összefonódásokra és fejlődésekre. A biológiában ugyanis minden mindennel összefügg, hiszen ezekkel a lehetőségekkel kísérletezik az evolúció.
Több poént nem is lőnék le.



Olvassátok élvezettel és táguljon a fejetek! És ha nem tágult ezek után eleget a következő olvasmányotok legyen magyar szerző, Szathmáry Eörs (és John Maynard Smith) tollából az 1995ös Földi Élet regénye, mely ugyanebben a sorozatban jelent meg!

Szerző: **Gulyás Attila**

Az örvényféreg meséje I: hogyan készül egy modell állat?

Az első évadban megismerkedtünk a természetes szelekció darwini mechanizmusával, mely lehetővé teszi bonyolult biológiai szerkezetek kialakulását, a szerveződési szintek és az emergencia fogalmával, mely segít megérteni, hogyan épülnek fel bonyolult összetett rendszerek, valamint a homeosztázis fogalmával, melynek kapcsán megismerkedtünk azzal, hogy az egyre bonyolódó idegrendszerek milyen módon képesek segíteni az állatok túlélését a reflex, a döntés, a modell és gondolkodás képességével.

Első lépésként azt a szintlépést tettük meg, hogy a molekulából álló idegsejtek hogyan összegzik a rájuk érkező jeleket, majd továbbítják azokat. A következő lépéssel **tovább emelkedünk a szerveződési szinteken és megvizsgáljuk, hogyan alakulnak ki az idegsejthálózatok az idegsejtek kölcsönhatásából, és ezek a hálózatok mire képesek.**

Most is egy tanmesével kezdjük a hálózatokkal való ismerkedést. Egy személyes történettel, mely azt mutatja be, hogy egy egyszerű idegsejt hálózat hogyan képes egy összetett feladat leképzésére és megoldására, illetve, hogy az agy és a számítógép feladatmegoldási módja miben tér el.



C64-es fényképe

A programozás korábbi szenvedélyem volt, mint az agykutatás. Már középiskolás koromban szert tettem egy Commodore 64-esre, aminek kemény 50valahány kByte BASIC-ben vagy Assembly-ben programozható memóriája volt. Később, amikor biológushallgatóként csatlakoztam a SOTE Anatómiai Intézetében a Szentágothai János vezette kutatólaboratóriumhoz első hivatalos projektem egy macska látókérgében elektrofiziológusok által megjelölt nagy-kosársejt (a gátlósejtek egyik fajtája) 3D rekonstrukciója volt. Igazi dinoszauruszt használtunk hozzá. Egy egész szobát elfoglaló PDP-11-es számítógépet (vagy valami olyasmit), melynek még monitora sem volt, hanem papírra nyomtatta a válaszokat. Másfél araszos floppy lemezekről boot-olt és fűtött, mint egy kazán.

Egyik első hobbi projektemben pedig, egy élőlény viselkedését próbáltam meg BASIC nyelven leprogramozni. Hozzáfértem egy akkor vadonatúj csúcstechnológiának, ma ősinek számító korai Macintos-hoz, 1984ből, ez súlyra század annyit nyomott, mint az öreg PDP és kb. annyit tudott. Ezen kezdtem el idegsejtekkel és élőlényekkel kapcsolatos programozási játékaimat. Ezek nem tartoztak szorosan a macska látókéreg idegsejtjeinek kutatásához, mely szakdolgozati témám volt, de sokat tanultam belőlük.



A kutatók modelleket alkotnak, hogy a valóságot egy viszonylag érthető, egyszerűbb (csökkentett számú változóval, paraméterrel leírható) rendszerben vizsgálják. Fontos egy modellnél tisztázni mit tart meg és mit vet el a valóságból, milyen kérdésekre kérdezhet és kérdez rá? Biológus révén tisztában voltam a feladat léptékével, ezért egy viszonylag egyszerű élőlény, a gyors folyású patakokban a kövek alatt élő, csinos, két fekete szemfoltot viselő örvényféreg (Planaria, a biológusok sokat vizsgált modell állata) viselkedését és döntéseit próbáltam meg egy egyszerű modellben megragadni. Leszűkítettem az állatkát érő lehetséges külső és belső

ingereket, és hasonlóan szűkítettem a lehetséges viselkedések körét. Ahhoz, hogy érzékelte a külvilág -ségeit: **fényt, hőmérsékletet, tápanyagot, ragadozó vagy szexuális partner jelenlétét**, illetve saját belső állapotát: **éhes** vagy **álmos**-e? Viselkedésében választhatta azt, hogy **aludjon, táplálkozzon, meneküljön vagy párosodjon.**



Örvényféreg fényképe

Macintosh számítógép 1984ből

PDP-11-es számítógép képe

Ezek után nekiláttam, hogy klasszikus számítógép kódolással modellezzem a döntéseit. A klasszikus programozási nyelvek csak egy szálon futnak, egymás után hajtva végre döntéseket és utasításokat. Egy döntés logikailag megfogalmazva valahogy így néz ki:

Ha A igaz akkor csináld EZT, ha nem akkor AZT

a modell féreg esetében pl egy döntés:

ha RAGADOZÓ akkor MENEKÜLÉS különben TÁPLÁLKOZÁS

programnyelven (itt most nem az ősi BASIC-et, hanem a modernebb, és általam legtöbbet használt PASCAL nyelvet használom):

```
if (RAGADOZÓ>0) then MENEKÜLÉS else TÁPLÁLKOZÁS;
```

Mindeddig nem is volt baj, hanem amikor egy többtényezős döntést próbáltam meg programozni, akkor elszabadult a kombinatorikai pokol. Például amikor hideg van és sötét akkor az állatka inkább táplálkozik vagy alszik, mintsem szaporodásba fogjon, ami amúgy, ha melege van, süt a nap és jóllakott abszolút elsőbbséget élvez. Egy ilyen döntést igen megrázó leprogramozni, valahogy így nézne ki:

```
if ((HŐMÉRSÉKLET<0) and (FÉNY<10)) then
  ESZIK;
else if (PARTNER>0) then
  PÁRZIK;
else if (RAGADOZO>0) then
  MENEKUL;
  else
    ALSZIK;
else
  ALSZIK;
```

De itt még nem gondoltunk arra, hogy mi van, ha meleg van, de sötét vagy fordítva és ha közben megéhezik, vagy álmos lesz?

Hát ezt újra végig kell gondolni. Hogy ezt elősegítsem készítettem egy táblázatot, amelynek soraiban az ingerek, oszlopaiban az egyes lehetséges viselkedések vannak.

	Menekül	Táplálkozik	Alszik	Párzik
Ragadozó				
Táplálék				
Fény				
Szexuális partner				
Hőmérséklet				
Éhes				
Álmos				

Ezt a táblázatot kell kitölteni számokkal melyek mutatják, hogy az adott inger (sor) milyen hatással van a lehetséges válaszra (oszlop). Az első sor kitöltése egyszerű, ha jön a ragadozó akkor menekülés (nagy pozitív érték) és minden más viselkedés nem váltódik ki (értéke nulla)

	Menekül	Táplálkozik	Alszik	Párzik
Ragadozó	10	0	0	0
Táplálék				
Fény				
Szexuális partner				
Hőmérséklet				
Éhes				
Álmos				

Utána már kicsit nehezebb a helyzet, de viszonylag jól lehet rangsort adni az egyes ingerek viselkedésre gyakorolt hatásának. A végleges táblázat valahogy így nézne ki.

	Menekül	Táplálkozik	Alszik	Párzik
Ragadozó	**10**	0	0	0
Táplálék	0	**5**	0	0
Fény	0	3	0	5
Szexuális partner	0	0	0	**8**
Hőmérséklet	0	3	0	3
Éhes	0	**4**	0	0
Álmos	0	0	4	0

A legegyértelműbb, erős hatásokat kövérrel jelöltem, először ezeket írtam be a táblázatba, majd kitöltöttem a többi értéket. A 0 azt jelenti, hogy az adott inger nem befolyásolja az adott válaszreakciót.
Hogyan kell kiértékelni egy ilyen táblázatot? Azaz a döntés hogyan történik? Először, (a) Mindegyik ingerhez hozzárendelünk egy a környezet vagy a belső állapotnak megfelelő értékét, ez lehet 0/1 vagy 0-10, legyen itt most 0/1. Ezek után (b) minden táblázatelem értékét megszorozzuk az adott sorra beállított inger értékkel. Majd, (c) a kapott számokat oszloponként összeadjuk, végül (d) kiválasztjuk a legmagasabb összegű viselkedést és az állatka azt fogja csinálni.

		Menekül	Táplálkozik	Alszik	Párzik
Ragadozó	**1**	**10**	0	0	0
Táplálék	1	0	**5**	0	0
Fény		0	3	0	5
Szexuális partner	1	0	0	0	**8**
Hőmérséklet		0	3	0	3
Éhes	1	0	**4**	0	0
Álmos	1	0	0	4	0
Válasz		**10**	5	0	8

Válasz ragadozó esetén

		Menekül	Táplálkozik	Alszik	Párzik
Ragadozó	**0**	**10**	0	0	0
Táplálék	1	0	**5**	0	0
Fény	1	0	3	0	5
Szexuális partner	1	0	0	0	**8**
Hőmérséklet		0	3	0	3
Éhes	1	0	**4**	0	0
Álmos	0	0	0	4	0
Válasz		0	13	0	**16**

Válasz pár esetén

A táblázatot nézegetve hamar beláttam, hogy sokkal egyszerűbb az adott ingerek alapján kiértékelni melyik viselkedés mekkora értéket kap az adott helyzetben és ezt a viselkedést választani eredményke, semmint a többtényezős döntést logikai fával leírni, soronként végrehajtott programmal. Ez igen kényelmetlen és egy bizonyos bonyolultsági szint fölött lehetetlen megoldás.

Azt, hogy hogyan kell leprogramozni egy ilyen táblázat kiértékelését és hogy ennek mi köze az idegrendszerhez és a gondolkodáshoz a következő bejegyzésből tudjátok meg.

Szerző: **Gulyás Attila**

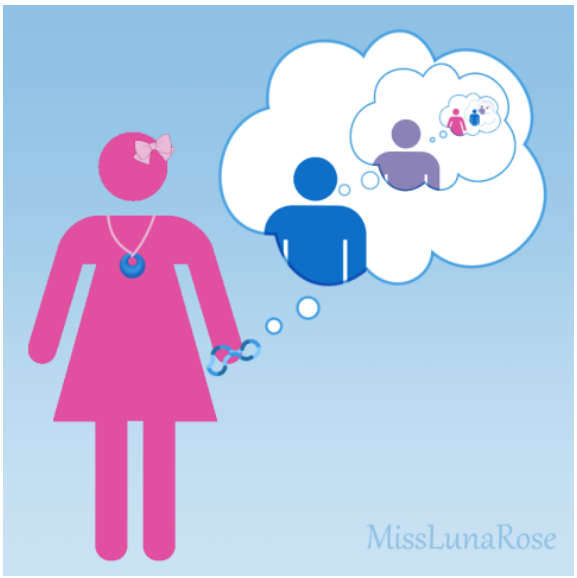
Mesterségem: mesterséges neuropszichológus. Gépterapeuta kerestetik 😊

Korábban már tréfálkoztam azzal, hogy hamarosan kialakulnak új szakmák/ tudományágak, azzal a céllal, hogy az AI rendszereket hatékonyabban taníthassuk (A-pedagógus), működésüket finomíthassuk (A-pszichológus), megérthessük (A-idegtudós).

A tréfából úgy tűnik kezd valóság lenni, három szálon is.

Az első szál: A minap küldött nekem valaki egy a szűk közelmúltban (*2023 09 04*) az arXiv szerverre feltöltött cikket , mely arról szól, hogy a Nagy Nyelvi Modellek (Large Language Models, továbbiakban LLM, legismertebb képviselőjük a **ChatGPT**) úgy tűnik mutatják a Theory of Mind (ToM) jelenségét (mi is ez, lásd alant). A kutatók annak próbáltak utána járni

ezt hogyan teszik. Ehhez az emberi agyban megfigyelt idegsejtmintázatok elemzési módszereit használták és meglepő hasonlóságokat találtak a prefrontális kéregben megfigyelt sejtaktivitás mintázatokkal.



Egymásba ágyazott következtetések ábrája

Mielőtt túl messzire szaladna az olvasók gondolata. Nem az AI tudatát találták meg és a hasonlóság is bonyolult matematikai hasonlóság. De, számomra ez a cikk egy új tudományág első cikke (nyilván van korábbi is, de nagy a világ, eddig ilyennel nem találkoztam). Azé a tudományágé, amely szemmel láthatólag azzal fog foglalkozni, hogy mi történik egy mesterséges neuronhálózatban, hívjuk **Mesterséges Neuropszichológia**-nak (ANP).

> A Theory of Mind (ToM) amúgy azt jelenti, hogy az ember (vagy más fejlett tudatú állat csimpánz, makákó, papagáj, varjú) képes annak megértésére, hogy egy másik ember nem ugyanazt tudja, amit Ő, és gondolkodása során képes más helyébe képzelnie magát, más fejével gondolkodni, másnak elmét feltételezni. Az agy evolúciójával foglalkozó szakemberek szerint ez egy nagyon fontos lépés volt a modern emberi gondolkodás kialakulásában. Evolúciós hajtóereje ugye az, hogy ha tudom rólad, hogy te tudod, hogy a Rezső hova dugta a csokiját, akkor ebből a tényből sok előnyt kovácsolhatok. Azaz aki képes volt ezekre az átvitt érvelésekre hatékonyabban élt túl és több utódja lett. A ToM azért fontos, mert ennek kapcsán kialakult agyunkban a gondolatok egymásba láncolásának, az érvelésnek és feltételes gondolkodásnak a lehetősége.

A második szál: Az OpenAI fejlesztőinek megfelelő rábeszéléssel sikerült jelentősen javítani a ChatGPT 4 matematikai képességeit. Eddig, ha valaki megkérdezte tőle, hogy mennyi 12+7, akkor vagy mentegetődzött, hogy: „Én csak egy egyszerű nyelvi modell vagyok, ilyet nem tudok” vagy butaságot válaszolt a maga rezzenéstelen konfabuláló módján. Lépésenként - mint egy jó matematika tanárnak- sikerült rávezetni az LLMet, hogy mi is az a számolás és hogyan működik. Ezek után már helyesen tudott válaszolni a kérdések nagy részére, azaz tudott számolni. A dolognak egy kisebb és egy nagyobb jelentősége van. A kisebb az, hogy megfelelő felvezetéssel a ChatGPT tud számolni. A nagyobb az az, hogy itt nem történt teljesen új tanulás, mindössze a megfelelő kontextusban tették fel a kérdést. Azaz ki tudja még milyen egyéb dolgokat lehet belőle kibányászni, ha megfelelően kérdezünk. Kicsit olyan, mint amikor a pszichoanalista díványon az ügyes pszichiáter rá tudja venni páciensét a gyógyulásra jó rávezető kérdésekkel. Vagy amikor hipnózis alatt a pszichológus hozzáfér eddig elzárt dolgokhoz. Vagy az ügyes tanár rávezeti a diákot a helyes megoldásra. E-pszichiáter, E-pszichológus, E-tanár van kialakulóban. Történetesen már neve is van ennek a szakmának: „prompt engineer”. A prompt a számítógép parancssora, amibe a



Robot pszichiáter karikatúrája

parancsokat kell írni. A „prompt engineer” feladat, hogy rájöjjön milyen módon lehet rávenni az LLM-et a helyes megoldásra.

A harmadik szál: Egy másik prompt engineer-i győzelem.



> *"I want you to act as a rival chess player. I We will say our moves in reciprocal order. In the beginning I will be white. Also please don't explain your moves to me because we are rivals. After my first message i will just write my move. Don't forget to update the state of the board in your mind as we make moves. My first move is e4."*

Kiderült a ChatGPT-ről, hogy sakkozni is tud, ráadásul nem is rosszul, 1600 Élő pontja van. Ez egy nagyon fontos érv volt abban a vitában, hogy vajon az LLM-ek csak ügyes, véletlenül kombináló papagájok vagy képesek kreativitásra.

A ChatGPT tudása a számolásról és a sakkról onnan ered, hogy a több Tbyte-nyi szöveg, amin tanították rengeteg számolást és sakkjátszma leírást is tartalmazott. De az a tény, hogy korábban nem lejátszott sakkjátszmákban is jól teljesít arra utal, hogy vannak „önálló gondolatai”, képes újat létrehozni, nem csak a korábbiakat szajkózza vissza hatalmas adattárából.

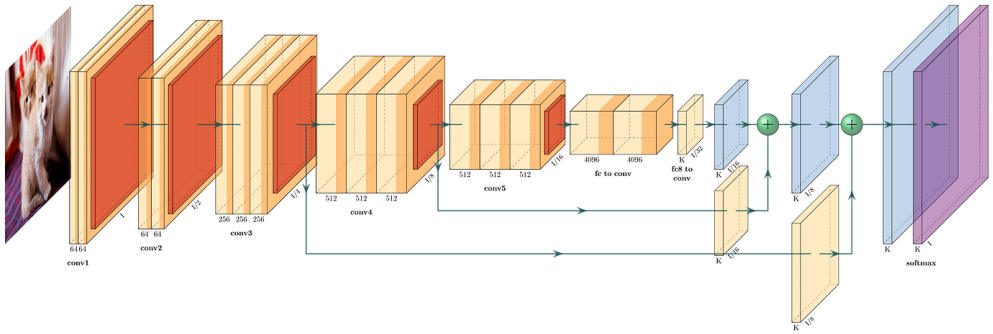
No de megkérdezheti az Olvasó: Miért van szükség arra, hogy ilyen kacifántos módon vegyük rá LLM-ünket arra, amit szeretnénk és ilyen nehezen bányásszuk ki, hogy hogyan is működik?

Hát ennek sok oka van. Az egyik az, hogy alapjában véve senki nem tudja hogyan működnek a deep learning (DL) hálózatok. Az ezeket programozók azt mondják ez kicsit, woodoo, kicsit szakácsművészet. Pakoljuk egymásra a rétegeket és kötögetjük őket egymáshoz, csavargatjuk a paramétereket (tanítás formájában). Aztán kellő idomítás után egyszer csak elkezdik megoldani a feladatokat. Egy



DL hálózat nem olyan, mint egy robbanó motor, ahol tudjuk melyik alkatrész mit csinál: ez itt a porlasztó, ami robbanóelegyet csinál, ez itt a gyújtógyertya, ami azt berobbantja, hogy a dugattyú mozgássá alakíthassa a kitáguló meleg gáz energiáját.... A mérnökök manapság nem terveznek, hanem tanítanak.

Woodoo baba fényképe



Egy LLM rétegei és összeköttetései

Ez persze nem lepett meg senkit, hiszen a DL a mesterséges intelligencia neuronális reprezentáció ágán alakult ki, mely egy konnekcionista elmélet. A konnekcionizmusról és egyik ágáról a PDP-ről (Parallel Distributed Processing, Párhuzamos Elosztott Feldolgozás) a későbbiekben még sokat fogok írni, mert állításainak ismerete fontos az agyműködés megértéséhez. Röviden: a PDP azt állítja, hogy egy neuronhálózatban vannak csomópontok és kapcsolatok (gráf élek). A csomópontok állapotának mintázata jelenti, kódolja, reprezentálja az aktuális állapotot. A kapcsolatok erőssége pedig a rendszer tudását hordozza. A hálózat információ feldolgozása pedig az, hogy az aktuálisan működő csomópontok kapcsolataikon keresztül mely csomópontokat fognak aktiválni. Azt, hogy a hálózat aktivitása hová fejlődik (milyen mintázatú lesz) függ attól mi volt a kiindulási mintázat (jelen) és mik a kapcsolati erősségek (tudás, memória, múlt).

Egy ilyen rendszerben nem lehet rámutatni, hogy melyik csomópont (elem, neuron) jelent egy dolgot, hiszen a csomópontok (neuronok) csoportjainak aktivitása jelent valamit. És arra se lehet rámutatni melyik kapcsolatban található a tudás, hiszen pl. az N sejt közötti N*N lehetséges kapcsolatban raktározódik a tudás. Ezért hívják „distributed”-elosztottnak a neuronhálókat. „Parallelnek”-párhuzamosnak pedig azért, mert a kezdő csomópontok aktivitása a kapcsolatokon egyszerre, párhuzamosan-szalad végig és váltja ki a következő aktivitásmintát.

Ebből fakad tehát, hogy a DL megoldásoknál nem lehet rákérdezni arra, hogyan oldotta meg és nem lehet beprogramozni hogyan kell megoldani. Vizsgálgatni és tanítani kell. Ahogy a depressziósnak vagy az ADHDs-nak sem segít az, ha elmagyarázzák neki, hogy mi a baja, hanem hosszas, gyakorlati kognitív terápiára van szüksége, a DL hálózatokba se tudjuk beprogramozni a Newton törvényeket, hogy azokat rögtön használják.

Olvastathatunk cikkeket velük a fizikáról és rávezethetjük hogyan kell használni. Ehhez kellenek majd az E-szakemberek a prompt engineer-ek.

A tréfát tovább folytatva: lehet, hogy a „prompt engineer”-eket nem a humán pszichében közismerten járatlan, nerd, geek, kocka, programozókból kelllene toborozni, hanem a pszichológusok közül 😊

Szerző: **Gulyás Attila**

Az örvényféreg meséje II: Hogyan dönt az idegrendszer?

Láttuk, hogy egy sokelemű döntést úgy tűnik egyszerűbb egy inger-válasz táblázattal leírni, mint a számítógépek sorokból álló kódjával.
A táblázatot használva egyszerű számolással kiszámolható, hogy adott esetben hogyan is kell viselkedni. A feladat jól programozható, a kitöltött döntési tábla és az aktuális ingermintázat alapján. Össze kell adni oszloponként a soronként érkező ingerek értékével beszorzott válasz-erősség elemek értékeit, majd a legnagyobb értékű viselkedést kell végrehajtani.

Kód alakban ez így néz ki:

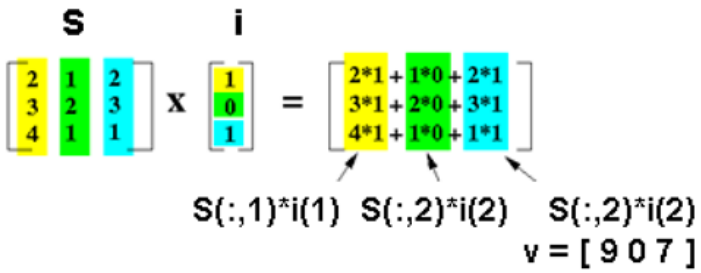
```
for i:=1 to 4 do begin                  //vegyük az összes oszlopot
  VÁLASZ[i]:=0;
  for j:=1 to 7 do                      //vegyük az összes sort
        //szorozzuk össze az összes ingert a súlyokkal és adjuk hozzá a válaszhoz
    VÁLASZ[i]:=VÁLASZ[i]+INGER[j]*VISELKEDÉS[j,i];
end;
MITTEGYÜNK:=0;
for j:=1 to 6 do                        //keressük meg a legerősebb választ
 if VÁLASZ[j]>MITTEGYÜNK then MITTEGYÜNK:=VÁLASZ[j];
```

Az INGER 7 elemű változó tartalmazza az egyes ingerek 0/1 értékét (jelen vannak-e), a VISELKEDÉS 4x7es táblázata a súlyokat (ez maga a döntést megalapozó táblázatunk). A 4 elemű VÁLASZ változóba kerül az eredmény, ennek a legmagasabb értékét keressük meg és a rekeszének számát tesszük a MITTEGYÜNK változóba. Ennek értékét fogjuk megvalósítani.

Ez a megoldás jelentősen egyszerűbb és átláthatóbb, mint a ki tudja milyen módon hatalmasra növekvő. elágazó, ***HA-AKKOR (IF-THEN)*** elemekből álló döntési fa. Igaz, lehet, hogy kicsit lassabb a végrehajtása, mint egy jól megírt döntési fának. De ez gyakran van így a számítástechnikában. Valami lehet gyors, de sok helyet foglal a memóriában, vagy lehet egy kis memória igényű, tömör leírás, de sokáig tart.

Aki gimnáziumban vagy később matek órán hallott már a vektorokról és a mátrixokról (itt most nem a filmről és a belőle készült paródiáról beszélünk), sőt esetleg dolgozott is velük, egyből láthatja, hogy a feladatot ilyen alakban is meg lehet fogalmazni és az egyik legegyszerűbb mátrix művelettel kiértékelni.

A vektorok és mátrixok fogalmát és műveleteik leírását a matematikusok a XIX-XX század fordulóján dolgozták ki a lineáris algebra keretében, ma már sok középiskolában tananyag. Egy **m x n** es mátrix egy **m** sorból és **n** oszlopból álló táblázat. Egy vektor pedig egy egyetlen sorból, vagy oszlopból álló mátrix (táblázat). A köztük levő lehetséges műveletek megfelelő mintázatban végrehajtott szorzások és összeadások. Feladatunk megoldásához a táblázatot, mely egy mátrix, jobbról kell szorozni az inger értékekből alkotott oszlopvektorral. Eredményként az egyes válaszok erősségét kapjuk egy sorvektor alakjában. Ezután már csak meg kell keresni a vektor legnagyobb elemét és azt a viselkedést kell végrehajtani.



A kapcsolatmátrixot megszorozva az inger vektorral előáll a válasz vektor

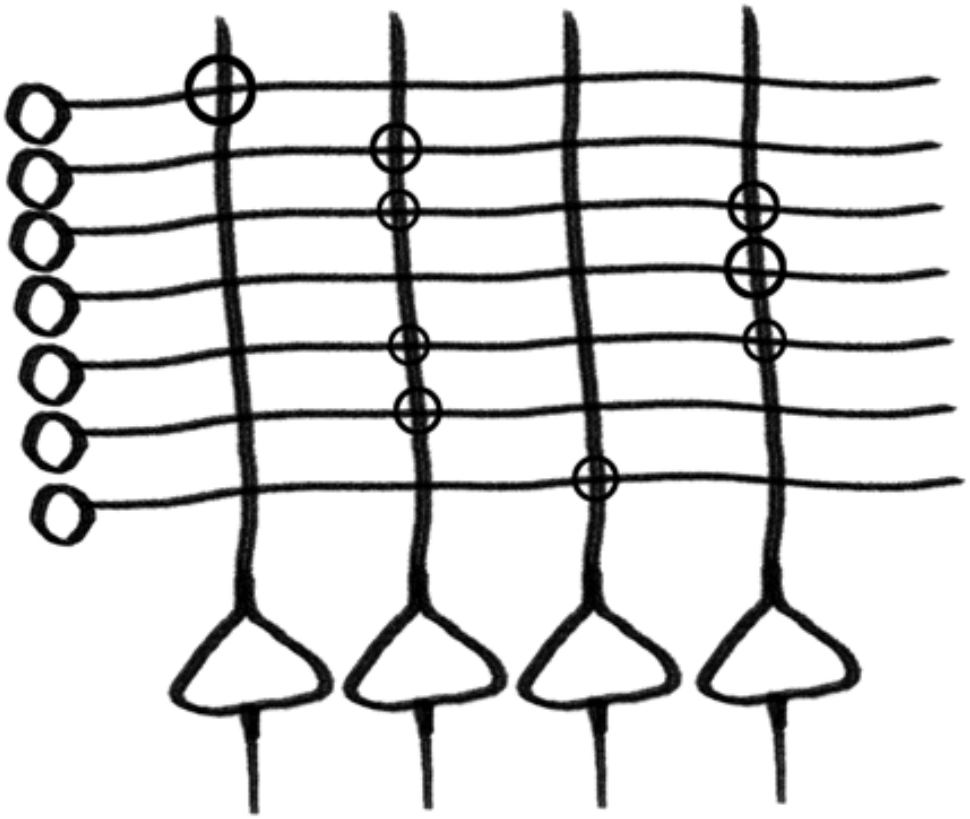
S X i = v (a válasz vektort (mintázatot) **v** megkapjuk ha a súly mátrixot **S** megszorozzuk az inger **i** vektorral)

Persze míg ez a program készült én szorgalmasan merültem el az agykutatásban, melynek során megismerkedtem az idegsejtek szerkezetével és működésével. Közben az egyetemen, állatszervezettan óráinkon és gyakorlatainkon tanultuk, hogyan alakult ki és fejlődött az idegrendszer a csalánozóktól az emlősökig. Nem volt nehéz összeraknom -amit az elméleti kutatók már évtizedekkel korábban összeraktak (de én még nem olvastam munkáikat), hogy **egy egyszerű idegsejthálózat praktikusan a fenti táblázat kiértékelését végzi el.**

De hogyan is?

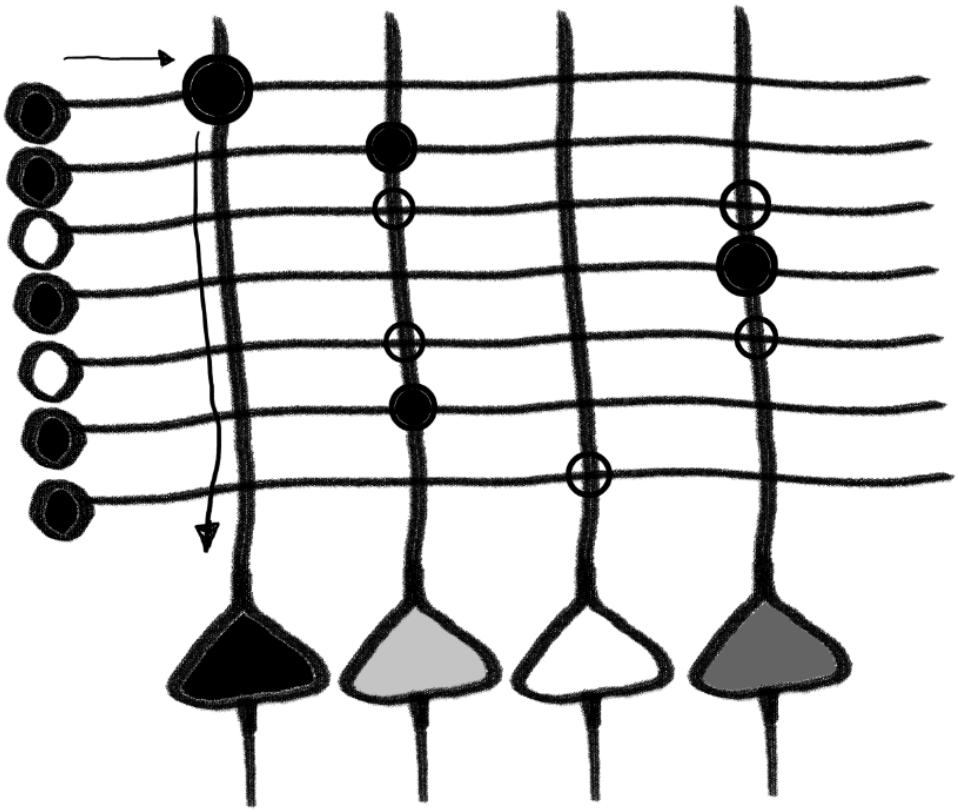
Az idegsejtek működését leíró kötetben megismerkedtünk azzal, hogy az idegsejtekre hogyan érkezik az ingerület, hogyan adódik össze számos bemenet, és hogyan aktiválódik egy sejt. Röviden: egy idegsejt elágazó axonján elektromosan terjedő ingerület minden egyes axonvégtalpnál ingerületátvivő anyagot önt a célsejttel közösen kialakított szinapszisba. Az axont adó sejt típusától függ, hogy milyen átvivőanyag szabadul fel és ez milyen hatást vált ki a célsejt nyúlványán. Serkentő sejt esetében a célsejt aktivitása növekszik és ha ez eléri az aktiválási küszöböt a sejt aktív lesz, axonján továbbadja az ingert. Eddig csak egyszerű reflexet kialakító, sorban egymás után kapcsolt idegsejtekről beszéltünk. Most az a feladatunk, hogy több irányból beérkező ingerek több lehetséges választ váltsanak ki.

Ha mindegyik ingertípushoz egy-egy érzékelő (receptor) sejtet, minden válaszhoz pedig egy-egy mozgató (effektor) sejtet rendelünk, meg is vannak táblázatunk sorai és oszlopai. A táblázat elemei pedig a sejtek között alkotott szinapszisok és ezek erőssége. Minden egyes receptorsejt vízszintesen futó axonja kapcsolatot alkot minden egyes mozgató sejt függőlegesen futó dendritjével. Kész is az első neuronhálózat! Az axonok és dendritek egy rácsháló pontjaiban találkoznak és szinapszisokat alkotnak. Lerajzolva valahogy így néz ki:



A háromszögletű motoros sejtek dendritje felfelé, axonja lefelé fut, ők alkotják az oszlopokat. Az érzéksejtek (körök bal oldalon) axonja vízszintesen fut és keresztezi a motor sejtek dendritjeit. A kereszteződésben a körök mérete a kapcsolatok (szinapszisok) erősségét jelzi (a fenti táblázat alapján).

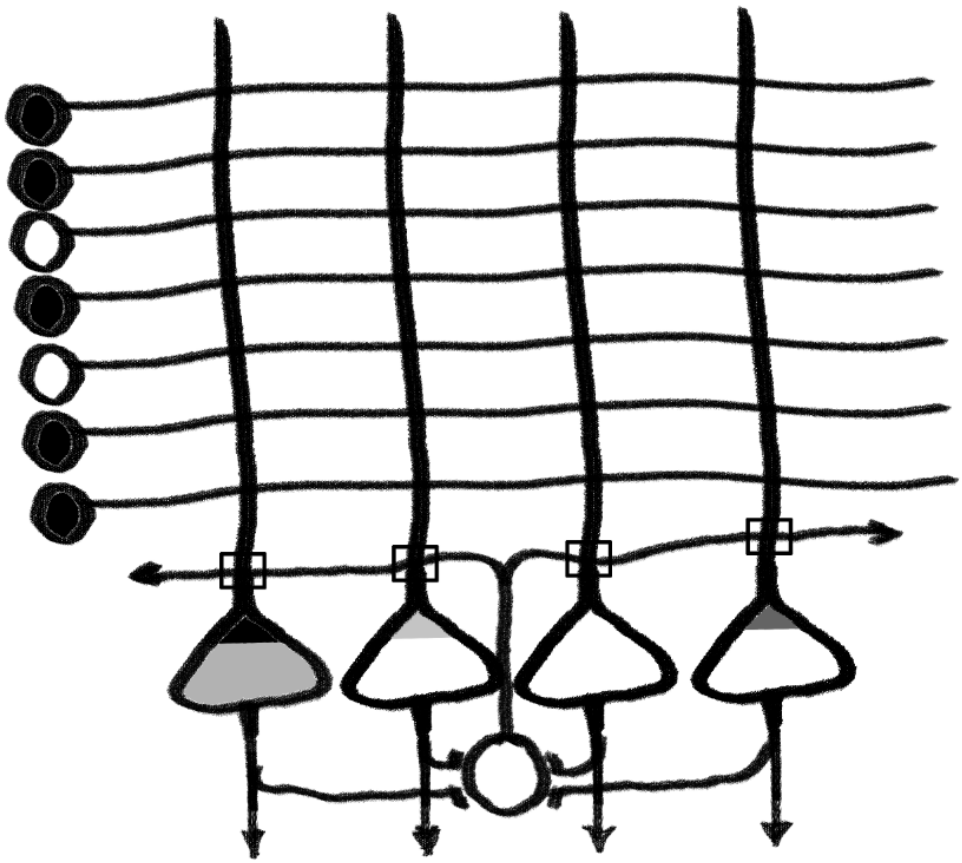
Hogyan alakul ki a válasz (döntés) egy ilyen hálózatban? Mi a kiértékelés folyamata? Ugye, az egyszerű reflex esetében a mozgató sejt egyetlen bemenetet kapott, amit a beérkező szinapszison keresztül aktivált az érzékelő sejt. Ebben az esetben minden egyes mozgató sejt 7 eltérő erősségű serkentő szinapszist kap a 7 érzéksejttől. Az egyes szinapszisok által kiváltott jelek (áramok) összeadódnak (előjelesen) és ez lesz az adott mozgató sejt ingerületi állapota. Ugye 4 lehetséges mozgató idegsejtünk van, mindegyik 7 bemenettel, azaz 28 szinapszis van a hálózatban, amennyi elem a táblázatban.



Amikor az érzéksejtek egy része jelet kap és bekapcsol (satírozva), axonjaikon végigszalad az inger (vízszintes nyíl) és aktiválja a szinapszisokat (satírozott körök). A jeleket a sejtek dendritjein a sejtestre terjednek (függőleges nyilak), a sejtek a rájuk érkező bemenetek függvényében bekapcsolnak (a szürke különböző árnyalatai).

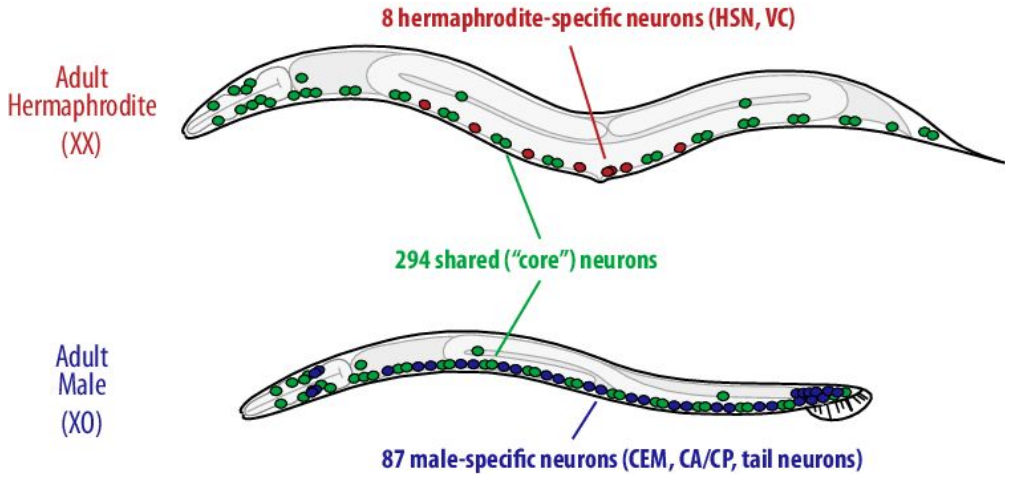
A fenti inger mintázatra tehát a mozgató sejtek közül a Menekülés aktiválódott a legjobban. De mi van a többi mozgató sejt aktivitásával? Egyszerre nem lehet többfajta viselkedést kivitelezni, mert baj lesz belőle (nem tudunk egyszerre sétálni és úszni), azaz egyszerre csak egy sejt lehet aktív. Matematikailag vagy programozással könnyű kivitelezni azt a feladatot, hogy keressük meg a legaktívabb elemet és az lesz a válasz. Szerencsére az idegsejtek is könnyen végre tudják hajtani ezt a műveletet. Az idegrendszer működésének vizsgálói igen korán leírták a szomszéd-gátlás (lateral inhibition) jelenségét. Már Descartes és kortársai felfigyeltek az idegrendszeri gátló folyamatokra, de pontosabban Ernst Mach írta le a látórendszer esetében, hogy ha egy agyterület működésbe lép, általában gátolja a közelében lévő területeket. Ideghálózataink ezt úgy oldották meg, hogy az evolúció során kialakultak olyan idegsejtek, gátlósejtek, amely csökkentik, gátolják a körülöttük levő sejtek aktivitását. Hatásukat a fenti táblázatba negatív előjellel építenénk be.

A legaktívabb sejt kiválasztására alkalmas hálózathoz hozzá kell még tennünk még egy gátlósejtet amelyik mindegyik sejttől megkapja a bemenetet és így érzékeli a kimenet erősségét. A gátlósejt mindegyik serkentő sejtet ugyanannyival gátolja.



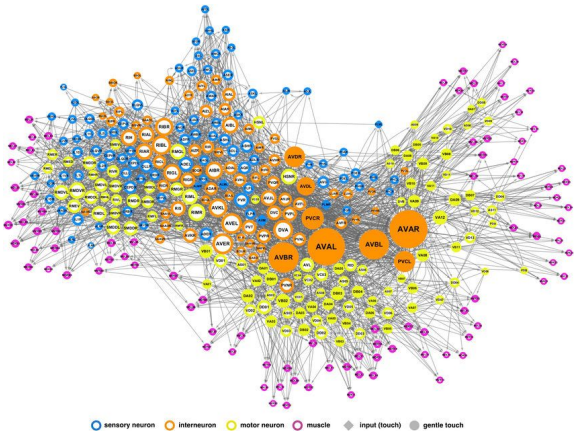
A kerek sejttesttel jelölt gátlósejt mindegyik motorossejttől kap jelet és mindegyikre ad gátlást. A gátlás eredményeként minden motoros sejt aktivitása uyganolyan mértékben csökken, így csak a legaktívabb vált ki választ. A gátlás előtti és utáni sejtaktivitást a motoros sejtek felső és alsó színezése szemlélteti.

Így csak a legaktívabb aktivitása marad meg. csak a legerősebben hajtott sejt esetében marad pozitív a serkentés értéke. Azaz, eléri az jelkibocsájtás küszöbét és kiváltja a megfelelő mozgást.Voila!!!: **Csak néhány megfelelően elrendezett idegsejt és viszonylag bonyolult döntéseket is képes megoldani egy élőlény. Ez a második lépés az idegrendszer kialakulásában. Követi az első lépést, az ingerek érzékelésére, vezetésére és az izmok mozgatására alkalmas egyszerű reflexek kialakulását. Eddig csak gépszerűen reflexesen válaszolt az idegrendszer, most már egyszerű döntést is tud hozni.**



A különböző nemű fonálférgek idegsejtjei

A fejlődésbiológusok kedvenc modellállata egy apró fonálféreg a Coenorhabditis elegans. Kis helyen elfér, nem kér sokat enni, és mivel nagyon rövid idő alatt ivarérett, rengeteg generációja fejlődik rövid idő alatt. Nagy előnye még hogy átlátszó. Így a fejlődésbiológusok az élő, fejlődő állat összes sejtjét meg tudják figyelni. A kutatók arra a megrázó megállapításra jutottak, hogy gyakorlatilag minden egyed 959 sejtből áll (Anon, 2022), ebből meglepően sok: 302 idegsejt (Hobert, 2018). A 302 idegsejt minden egyedben ugyanazokat a kapcsolatokat alkotja, és az állatkák ugyanazokat a viselkedési mintákat mutatják. Nem véletlen, hiszen a hálózat működését leíró táblázat elemeinek erősségét a természetes kiválasztódás genetikusan meghatározza. A férgecskék hasonló helyzetekben hasonlóan döntenek, viselkednek, hiszen őseiknek ez a megoldás vált be. A nem ritkán előforduló mutáns egyedekben hiányozhatnak egyes idegsejtek vagy kapcsolatok és emiatt megváltozik viselkedésük. Segítségükkel a kutatók feltérképezték, hogy az egyes sejtek milyen viselkedésekben játszanak szerepet.



A fonálféregben azonosított idegsejtek kapcsolatrendszere

A fonálféreg emutatja, hogy **egy évmilliók alatt jól hangolt, bár merev idegsejthálózat, remekül tud egy ösztönös viselkedésmintázatot végrehajtani abban a környezetben, amiben kialakult**. Azonban minden helyzetben ugyanúgy dönt, viselkedése merev. A merev válaszok, ösztönök nem tudnak alkalmazkodni a körülmények változásához. Ez felvet egy komoly problémát: Hogyan lehet alkalmazkodni?



Hogy ezt a problémát hogyan oldotta meg az idegrendszer azt majd a harmadik mese kutyája és Pavlov mutatja majd be egy későbbi bejegyzésben. De előtte még terítékre kerül a párhuzamos és soros feldolgozás problematikájának megbeszélése, mert ennek a két fogalomnak a viszonya nagyon fontos lesz a tudatos gondolkodás kialakulásában!

Kutya és a csengő

Szerző: **Gulyás Attila**

Pacsirta vagy, vagy bagoly? Mi szabja meg mikor vagyunk aktívak?

Pacsirta vagyok. Élvezem a reggeleket, amikor még nyugalom van és zavartalanul lehet dolgozni, vagy sétálni a csendes városban. Cserébe, este fél tíz magasságában nekem fellövik a piros pizsamát, és húz az ágy. Az emberek másik része pedig bagoly, aki reggel nyomorultul kel és éjfél után kezd igazán kreatív lenni.



Bagoly vagy pacsirta grafika

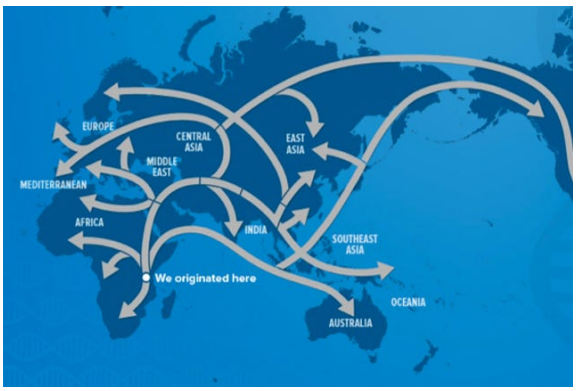
Mindig is fúrta az oldalamat, hogy ez mitől van? Öröklött? Szerzett? Egyik elméletem az volt, hogy az, hogy merre nézett gyerekkorodban a szobád ablaka meghatározza melyik madár leszel. Nyilván abból az 1 mérésből, hogy az enyém keletre nézett ezt a hipotézist alkottam. De lévén kutató, a hipotézist tesztelni kell. Körbe kérdeztem az ismerőseimet, hogy náluk ez hogy volt. Az elmélet csúfosan bukott, nem volt összefüggés a kronotípus (chronotype angolul, a fenti elkülönülést jelzi) és az ablak iránya között. Sebaj, egy hipotézis, akkurátus tudományos módszerekkel kipipálva.

Azóta nem volt több elméletem. Viszont a minap hallgattam a BBC „Why do we do that?" – *"Miért csinálunk úgy?"* sorozatában a *„Miért nem mindenki pacsirta?"* című részt, amiben pontosan erről volt szó. A sorozat házigazdája furcsa szokásaink eredetét járja körbe. Miért csókolódzunk? Miért szakad meg a szívünk, ha szakítunk? Miért követjük a rémhíreket? Azt mondja, hogy mindezekért ne magunkat, a sanyarú gyerekkorunkat, szüleinket, vagy a környezetet okoljuk, hanem nagy-nagy-nagy-nagyszüleinket, azaz az evolúció által belénk faragott géneket.

A pacsirta-bagoly kérdésre az lett végül a válasz, hogy úgy tűnik összefüggés van a Neander-völgyiek és a korán kelés között. Európában az emberek átlagban a gének 2%-a Neander-völgyi eredetű. Mert hogy ugye Európába érkező őseink időnként párt választottak a már ott lévő Neander-völgyiek közül. A genetika matekja szerint 1:50 vettek részt a mai európai génállomány kialakításában a Neander-völgyiek és a termékeny félhold felől érkező modern emberek. Úgy tűnik, akiben több Neander-völgyi gén van, az korán kelőbb. A fiatal tudományág a computational genetics, azaz számítógépes genetika kutatói azt találták 400 ezer angol genomját és szokásait elemezve, hogy a korán kelést 80%-ban a Neandervölgyi hozzájárulás határozza meg és csak 20%-ban a környezet (ebben benne van persze a nevelkedés is).



Nyilván ezek a gének valahol a napi ritmus (circadian clock) kialakításában részt vevő szervekben kell keresni (gondolom keresik is a kronobiológusok). Bár ez nem lesz egyszerű, mert a napi ritmus meghatározására sejtjeinkbe és szerveinkbe nagyon sok helyre beépített számos ciklus található. A magyar Wikipédia idevonatkozó remek szócikke szerint nem csak az agyban (a hipotalamuszban elhelyezkedő suprachiasmatic magban) vannak órák, hanem a nyelőcső, a tüdő, a lép, a bőr is tartalmaz ilyeneket. A dolog az élet kialakulás környékén gyökerezik, ugyanis az ős sejteknek vigyázniuk kellett, hogy a DNS másolás érzékeny folyamatát ne a nappal égető UV fényben tegyék (ugye hol volt még ekkor az oxigén és az ózon réteg), hanem éjszaka!

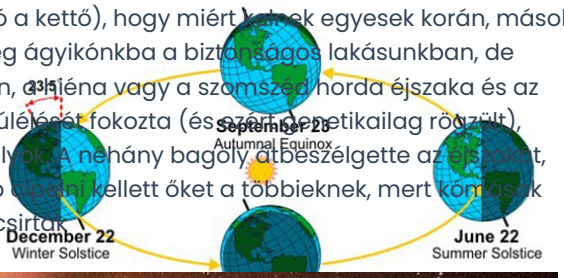


Az emberiség kiáramlása Afrikából

Mindezek után nem lepődtem meg, hogy én koránkelő vagyok, mert annak idején részt vettem a National Geographics Genographic 2.0 projektjében, amelyben, ha valaki kifizetett kb. 100USD-t, a beküldött nyálmintából meghatározták hogy génjei alapján, melyik népcsoporttal mutat hasonlóságot, illetve mennyi Neander-völgyi és Deniszovi ember genomot hordoz. Nálam a Neander-völgyi részesedés messze az európai felett van (3.5%). Ez megmagyarázhatja miért vagyok korán kelő, és sok mindent helyre tehet azokban, akik ismernek 😊

De miért kelt korán a Neander-völgyi ember? Az elképzelés az, hogy míg Afrikában, a trópusokon egész évben reggel 6-kor kel és este 6-kor nyugszik a nap, illetve nemigen vannak évszakok, addig az északra vándorló Neander-völgyi ősök azzal találták szembe magukat, hogy vannak meleg, hosszú nappalú nyarak és hideg, rövid nappalú telek. Azaz alkalmazkudniuk kellett a változó naphoz. Hogy ez miért pont a korán kelést eredményezte arról nem szól a kutatás. De akinek reggel azért kell felkelnie, mert pisilnie kell vagy éhes, lehet hogy vannak tippjei.

Van egy másik elmélet is arra (nem kizáró a kettő), hogy miért kelnek egyesek korán, mások későn. Manapság este befekszünk a meleg ágyikónkba a biztonságos lakásunkban, de régen ez nem így volt. Jöhetett az oroszlán, a hiéna vagy a szomszéd horda éjszaka és az nem volt jó. Ezért valószínűleg a csoport túlélését fokozta (és ezért genetikailag rögzült), hogy legyenek pacsirták és legyenek baglyok. A nehány bagoly átbeszélgette az éjszakát, közben éberen őrizte társait. Igaz másnap aludni kellett őket a többieknek, mert kómások voltak, de a virrasztást meghálálták a pacsirták.





Ezek után remélem mindenki nyugodtan alhat, és megindokolhatja miért van még reggel kilenckor is ágyban, vagy dől be fél tízkor.

Szerző: **Gulyás Attila**

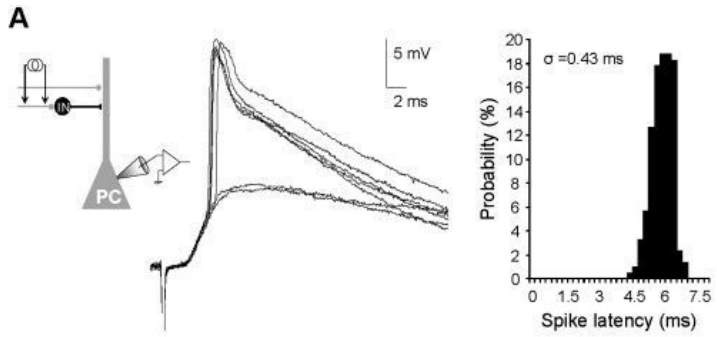
Milyen gyorsak az idegsejtek?

Lelkes Olvasónk azt kérdezte az Örvényféreg meséje második része kapcsán: „Mennyire gyors az idegsejtek működése?" Vélem indíttatása az hogy ez milyen viszonyban áll a számítástechnikában használt elemek sebességével.

A gépben amin ezt a bejegyzést írom (kicsit öregecske már) a CPU, a központi processzor 2.6 GHz-el pörög. Ez azt jelenti, hogy másodpercenként 2,600,000,000, azaz kétmilliárd hatszázmillió digitális lépés történik, a CPU-t alkotó logikai kapukról a jel tehát 0.000000000384615 másodpercenként, azaz 0,384615 nsec-ként (nanosecundum) lép a következőre.

Az idegsejtek jelfeldolgozásának lépéseit egy korábbi bejegyzésben már tárgyaltuk. Idegsejtjeink a msec-os, a másodperc ezredrésze skálán kommunikálnak. Számolgathatjuk, hogy milyen gyors a transzmitter diffúziója a szinaptikus résben, a glutamát receptor nyitási ideje, az elektromos jel terjedése a dendriten, az akciós potenciál kialakulása, terjedése, majd a transzmitter felszabadulása, de ennél sokkal egyszerűbb, ha megmérjük azt, hogy egy sejtben akciós potenciált kiváltva az általa beidegzett sejt mennyi idővel később válik aktívvá (tüzel).

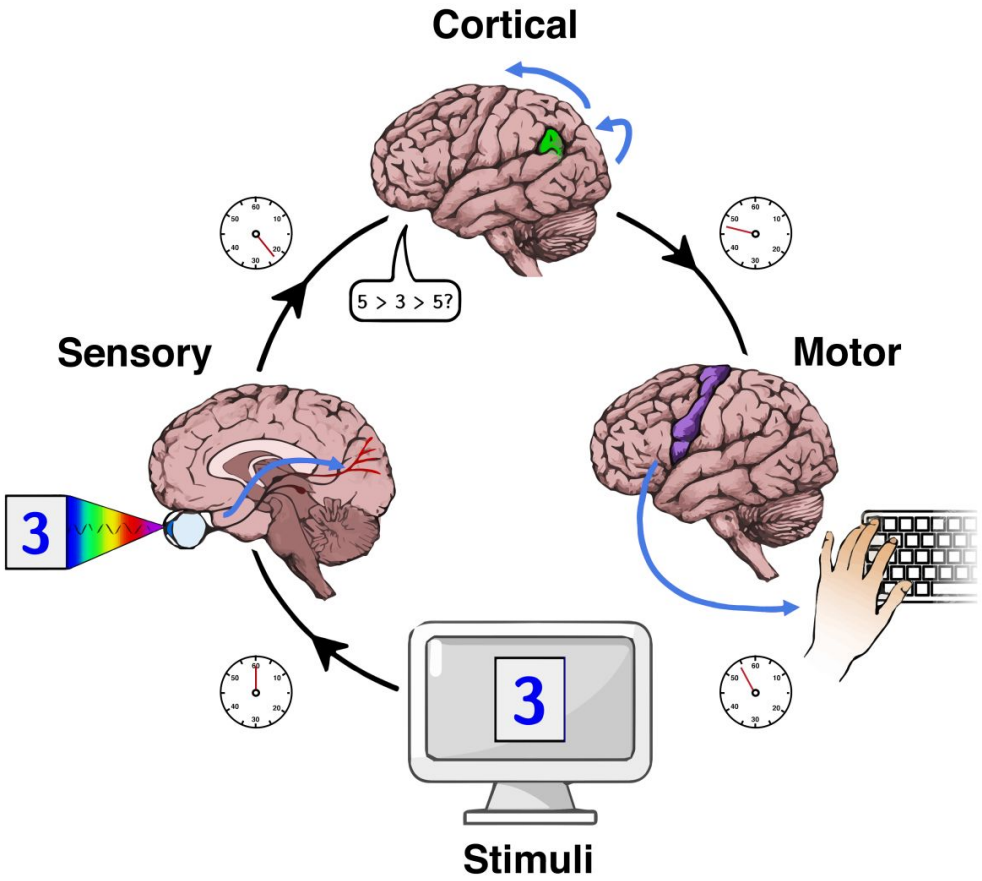
Eben a kérdésben az egyik hiteles forrásnak számít Richard Miles, azok egyike, akivel évekig együtt dolgozva nagyon sokat tanultam. Az 1980as években megjelent, kristálytiszta gondolatmenetük miatt alapmunkának számító cikkeivel első volt a világon, aki az agykéreg (hippokampusz) idegsejtpárjaiból vezetett el két elektródával és felderítette a serkentő és gátlósejt összeköttetések jelátviteli szabályait. A hihetetlen türelmet igénylő méréseiből tudjuk, hogy egy serkentő sejt akciós potenciálját a beidegzett sejtben 5-7msec késéssel követi annak kisülése.



Baloldalt a kísérlet elrendezése, a preszinaptikus sejtet elektromosan ingerlik és a posztszinaptikus sejtből vezetnek el. Középen a kiváltott serkentő jel, vagy a nagyobb amplitudójú akciós potenciál látszik. A jobboldalt a kiváltott válasz késésének az elsoszlását mutatja be az oszlopdiagram.

Ennek alapján az idegrendszerben a processzor 143Hz-en pörög. Hát ez bizony 18 milliószor lassabb, mint a CPU. Ez ugye azt engedi meg, hogy 1 másodperc alatt 143 idegsejten pattogjon végig az információ.
Cserébe míg a CPU sorban végzi a műveleteket az idegsejthálózatok, mint azt épp most pedzegetjük az Örvényféreg meséjében alapvetően párhuzamosan dolgozzák fel az információt, azaz egyszerre (nagyon) sok sejten fonódik össze az információ. Nehéz lenne itt most egy pontos számot mondani, de tippem szerint egy kép feldolgozásában több 10 millió a párhuzamos sejtek száma. Ezenkívül egyetlen idegsejt jelintegrációs feldolgozása is jóval bonyolultabb, mint egy CPU egyetlen utasítása. Mondjuk 100,000-szer bonyolultabb (ennyi CPU lépést becsülök egy jól optimalizált idegsejt jelintegráció kiszámítására, de lehet 2 nagyságrenddel alábecsülöm).

Az reakcióidő méréséből meg lehet becsülni hány lépésben történik a feldolgozás. Ezt használják is már a törtmásodpercek mérésére alkalmas órák megjelenése óta a kísérleti pszichológusok, hogy a feladatok agyi megoldásának bonyolultságát becsüljék. Egy tárgy képének fejben való elforgatása például annál tovább tart, minél nagyobb az elfordítás szöge.
Egyszerű reakcióidőnk látóingerre 250msec, halló és tapintási ingerre kevesebb 150-170 msec. Ezek kb. 21-35 sejtről sejtre ugró jel-átkapcsolást jelentenek. Persze mind azt látni fogjuk az agyban nagyon sok a visszacsatolás, azaz hogy a sejtek vagy agyterületek saját magukra és szomszédjaikra is adnak jeleket. Az információnak ez a visszafelé- illetve körökben áramlása nagyon fontos lesz majd a tanulásban, hatékonyabb előhívásban és a



A reakcióidőbe beletartozik az inger feldolgozása, a döntés, majd a válasz kidolgozása és végrehajtása. Ezeknek a lépéseknek az idejét és helyét a modern képalktó eljárásokkal (fMRI, EEG) az egyes területeihez lehet kötni.

belső modellek kialakulásában.



Nem kell tehát aggódnunk az idegsejtek sebessége miatt. Legalábbis amíg az AI robotok meg nem jelennek mert azok úgy fognak ránk, lassú agyú sápatagokra nézni, mint ahogy mi nézünk az araszoló éticsigára vagy még inkább a lassan kúszó növényi indákra.

Szerző: **Gulyás Attila**

A kutya meséje: a tanulás feltalálása

Az "Örvényféreg meséjének" második bejegyzésében láttuk, hogy egy hálózatba genetikusan rögzült szinaptikus súlyok hogyan képesek viszonylag bonyolult helyzetekben is megfelelő, „ösztönös" válaszokkal reagálni a környezet kihívására. Az élőlények egyik alapreflexe a visszahúzódási reflex, ha valamilyen káros, és ezért fájdalmasnak érzékelt inger ér egy élőlényt, akkor visszahúzódik, vagy visszahúzza csápját, tapogatóját, végtagját, amelyikkel az ingert érzékelte. Ez igen gyors reakció, hiszen csak egy érzéksejt és egy mozgatósejt elég hozzá.



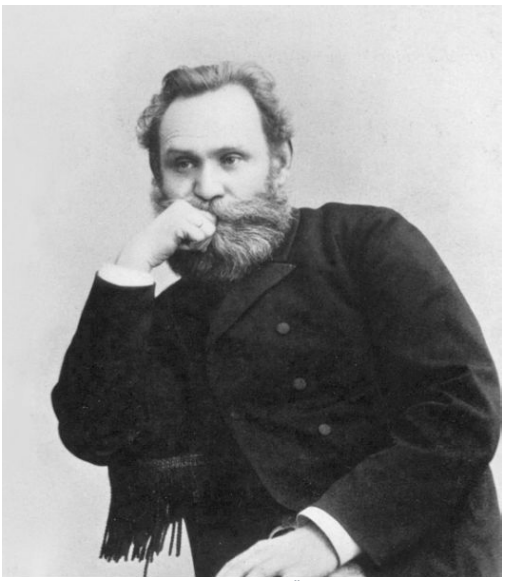
A visszahajló szedertüske arról győz meg minket, hogy érdemes flülbírálni azt a reflexünket hogy visszarántsuk a kezünket.

De jó-e az, hogy minden fájdalmas esetben visszarántjuk kezünket, lábunkat? Aki nyúlt vagy lépett már szederbokorba, és megszúrta a tüske tudja, hogy nem jó ötlet mindig reflex-szerűen visszakapni kezünket, hiszen akkor a visszahajló tüske csak még mélyebbre fúródhat a bőrünkbe. Egy drágább példa: képzeljük el, hogy nagymamánk megkér, a család féltett kincseként őrzött levesestálat vigyük a konyhából az ebédlő asztalra. Sajnos Nagyi a tűzforró levest merte bele, és ahogy visszük elkezdi egyre jobban égetni a kezünket. Nyilván legyűrjük a reflexet és legalább a legközelebbi bútorig szaladunk vele letesszük, nem pedig elhajítjuk.

A két példából érezhető, hogy a merev idegrendszeri válaszok egy ideig hasznosak, de egy idő után gondokhoz vezetnek, nem elegek. Az evolúció során hasonló „érvek" szóltak a mellett, hogy az élőlények válaszai ne merevek, hanem módosíthatók legyenek, az idegsejtek kapcsolatai ne előre meghatározottak, hanem változtathatók legyenek. Hogyan is oldotta meg ezt a természet? Az **asszociatív tanulási szabály**al.

Ezzel már biztos találkozott mindenki, ha nem is ilyen formában kimondva. Pavlov kutyájáról van szó. Mond valamit?
A komoly arcszőrzettel rendelkező Ivan Pavlov, akit ma bármaly hipster helyen szívesen látnk, orosz élettanászként 1904-ben kapott Nobel díjat az emésztés élettanának vizsgálatáért. Számos megfigyelése közül számunkra a feltételes reflex leírása fontos. Mi is ez?
„A nyál összefut a számban" mondást járta körül Pavlov, aki kutyákat használt kísérleti alanyokként. Mint ahogy nekünk összefut a nyálunk amikor megpillantunk egy ízletesnek ígérkező ételt, vagy megérezzük annak illatát, a kutyáknak is elkezd folyni a nyála, ha megérzik vagy meglátják az ételt. Mivel ez mindig - azaz feltétlenül - bekövetkezik, ezért az illat a feltétlen inger és a nyálelválasztás a feltétlen válasz. Pavlov miközben az emésztés rejtelmeit vizsgálta megfigyelte, hogy számos esetben a kutya nyála máskor is megindul. Az ember agya (különösen a kutatóké) ugye mindig összefüggéseket keres, nagyon érzékeny a korrelációkra, időbeli összefüggésekre (erről majd bőven lesz szó később). Hamar rá is jött az összefüggéseket kereső agyával - amire már a vásári állatidomárok és állattartó gazdák

évezredek óta rájöttek -, hogy az állatok agya is érzékeny két inger időbeli együttállására. Gyerekkoromban onnan tudtam, hogy édesanyám hamarosan hazaérkezik a munkából, hogy tengerimalacaink elkezdtek visítani. Az állatkák meghallották amikor a 300 méterre levő buszmegállóban édesanyám leszáll és dohányos köhögésével elindul hazafelé. Még öt perc volt hátra mire hazaért, de ők már visítoztak örömükben, mert megtanulták, hogy ez a távoli zaj hamarosan salátalevelet, répát vagy káposztatorzsát eredményez.
Pavlov ezt a jelenséget formalizálta, boncolta fel és pontosította kísérlettel. Keresett egy ingert, ami a kutyáknál nem váltott ki alapban nyálelválasztást. Ez esetében csengőszó volt. Kiinduláskor, ha



Ivan Petrovics Pavlov és az Ő hipster arcszőrzete

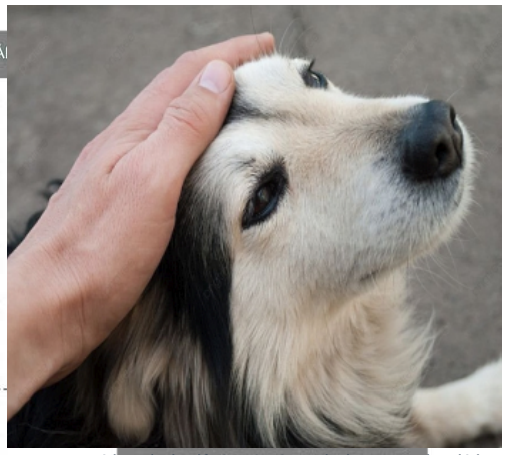


Cirkuszi állatidomár az állatvédlem korszaka ellőtről

húst mutogatott a kutyáknak (feltétlen inger) az ebek nyálzottak (feltételen válasz). Ha csengetett akkor nem nyálzottak. Azonban, ha nem sokkal a csengőszó után húst mutogatott (oda is adta a kutyáknak) akkor néhány alkalom (társítás) után az állatok már akkor elkezdtek nyáladzani amikor a csengőszót meghallották, hús már nem is kellett a nyáladzáshoz. Mivel a csengőszóra való nyáladzásnak kezdetben (de később már nem) feltétele volt a hús is, ezért azt az ingert (csengőszó) feltételes ingernek nevezte el és az általa kiváltott választ feltételes reflexnek.

A XIX-XX század fordulóján a kutatók – lévén az emberi tudáshalmaz még jelentősen kisebb volt – még megengedhették maguknak, hogy széleseb látókörben gondolkodjanak. Pavlov a feltételes reflexből levont következtetéseit a nyelvre is kiterjesztette és kialakította az első és második jelzőrendszer fogalmait. Az ember a környezetből és a belső ingerek megszerzésére érzékszerveit, az elsődleges jelzőrendszert használja. A második, kifinomultabb jelzőrendszer a nyelvet és a fogalmakat használja arra, hogy az elsődleges jelzőrendszer ingereit leírja, helyettesítse, reprezentálja. Ugye ez egy nagyon fontos gondolat, valami valóst, konkrétat egy elvont, virtuális dologgal helyettesítünk (mint ahogy telefonunk kamerája a képet bitekkel). Ez rengeteg lehetőséget nyit meg. Nem kell elmutogatnunk tárgyakkal vagy mások rugdosásával, hogy hogyan kell valamit összerakni, vagy fáj ha ezt meg ezt csináljuk. És persze további szintekre is lehet lépni a helyettesítésben. Mindenki ismeri a viccet arról, amikor a bolondok házában vicceket mesélnek. Ugye itt már nem is a viccet mondják el, hanem csak a vicc számát. Magát a történetet is helyettesítették egy számmal. De ne vágjunk elébe, a negyedik részben lesz még bőven szó a reprezentációkról.

Pavlov feltételes reflexét és a másodlagos jelzőrendszert a kutyatrénerek és a gyakorló szülők is hatékonyan használják a mindennapi életben. Kutyákat és gyerekeket sok mindenre rá lehet vezetni jutifalival, simogatással és dicsérettel. Ugye amikor egy kutya vagy gyermekünk helyesen cselekszik és azt megerősítjük valamil feltétlen ingerrel (kutyakeksz vagy csoki) akkor agyukban a helyes cselekedethez rögzül a jutalmazás, ami itt az elsődleges jelzőrendszeren keresztül történik. Ugye se kutyánkat, se csemeténket nem akarjuk kerekre hizlalni, ezért az elsődleges jutalmazást kutyáknál egy simogatás, gyerekeknél egy de ügyes vaaaagy!" váltja le. Ugye ez a csore is feltételes reflexen keresztül történi. A jutifalival egyidőben megpaskoljuk a kutyát, csemeténknek meg fennhangon lelkesedünk, miközben ölelgetjük, így egy idő után a dicséret is hasonló jutalomnak számít. [Megjegyzendő, bár vélem mindenki tudja, hogy a főemlősöknél (és kisebb mértékben a kutyáknál is) fontos az érintés, tehát már egy ölelés vagy simogatás is elsődleges jutalmazó, csak sokszor a jutifali/csoki egyszerűbb, illetve apróbb sikerek jelzésére tartogatjuk.]



Kutya aki már jutifalat helyetti simogatástól is boldog

fázisa.

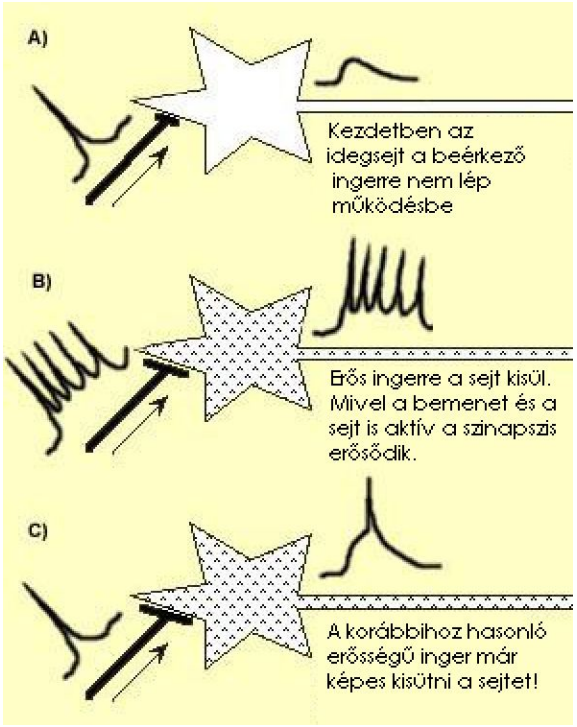


Hebb fényképe

A következő nagy lépést Donald O. Hebb kanadai pszichológus tette meg. Ő a neurobiológia, azaz az agyműködés sejtszintű értelmezése és a pszichológia, azaz a viselkedés és gondolkodás értelmezése közötti híd, a neuropszichológia egyik megteremtője. A neuropszichológia azt a nézőpontot alapozza meg, hogy mentális folyamatainkat (gondolkodásunk, érzelmeink, döntéseink) az agyban lejátszódó fizikai folyamatok okozzák, azaz a tudat az agyműködés eredménye. Ezzel ugye elveti a dualisták nézőpontját (én is, én is...) miszerint az elme és az agy két független dolog. Hebb mind kutatóként, mind tanárként figyelemreméltó örökséget hagyott maga után. Gimnazista korom meghatározó olvasmánya volt 1949-ben megjelent műve: The Organization of Behavior, mely magyar fordításban: A pszichológia alapkérdései címmel számos kiadásban jelent meg. Mindenkinek ajánlom, hogy merüljön el benne. Számunkra itt és most fontos, hogy részben a Pavlovi eredmények, részben saját tapasztalatai alapján, megfogalmazta a tanulás általános szabályát, melyet azóta, mint Hebb szabály ismerünk:

> „Amikor A sejt axonja elég közel van B sejthez ahhoz, hogy azt gerjessze, és ismételten vagy tartósan részt vesz annak aktiválásában, akkor az egyik vagy mindkét sejtben valamilyen növekedési folyamat, vagy anyagcsere-változás megy végbe, melynek hatására A hatékonyabban lesz képes a számos bemenet közül arra, hogy B sejtet aktiválja."

Igazából ezt a szabályt az agyműködés számos szintjén meg lehet figyelni: Ha két agyi



A Hebb mechanizmus lépései: A) Kezdetben az idegsejt a beérkező ingerre nem lép működésbe. B) Erős ingerre a sejt kisül. Mivel a bemenet és a sejt is aktív a szinapszis erősődik. C) A korábbihoz hasonló erősségű inger már képes kisütni a sejtet!

egység időben egyszerre aktív akkor a közöttük levő kapcsolat megerősödik és hatékonyabban váltják ki egymás aktiválódását. Ezek az egységek lehetnek: két fogalom, két viselkedés, két agyterület vagy ahogy ez kiderült a folyamatok alapjául szolgáló két idegsejt. Szerintem ez az agyműködésnek egy olyan alapvető alap mechanizmusa, mint Darwin természetes kiválasztódási mechanizmusa. Hebb felismeréséért érdemelt volna egy Nobel díjat, de sajnos nem kapta meg.

Hogy Hebb javasolt anyagcsere változása mi is azt a kutatók csak egy évtizeddel később tudták elkezdeni vizsgálni, amikor már rendelkezésükre álltak a molekuláris szintű vizsgálódások módszerei.

Erről a következő bejegyzésben a tengerinyúl és a csikóhal meséjében lesz szó.

Szerző: **Gulyás Attila**

A tengerinyúl és a csikóhal története: a tanulás útjai

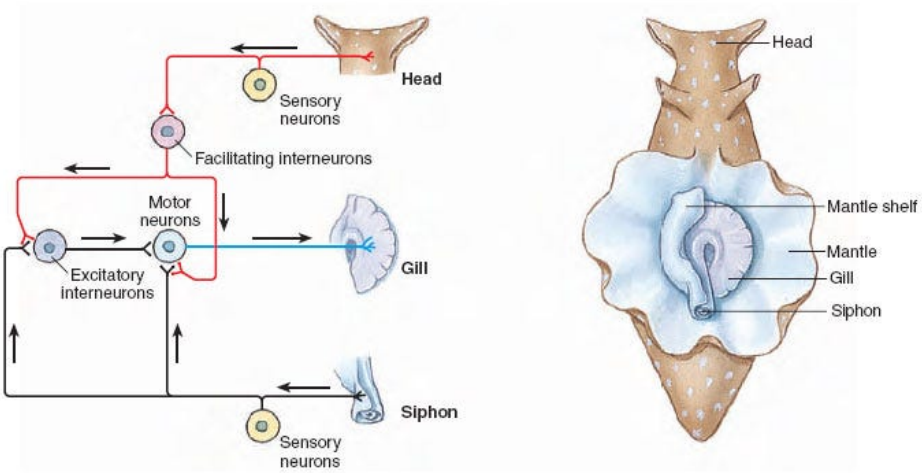
A tanulás mechanizmusának egyik első modell állata az Aplysia nevű házatlan tengeri csiga (magyarul tengeri nyúl) volt. Az Aplysia a testén kívül lebegteti igen érzékeny kopoltyúit és szívócsövét, melyekre nagyon kell vigyáznia. Ha megzavarják visszarántja ezeket testébe, hogy megvédje életfontosságú szerveit.

A kutatók észrevették, hogy ezt a reflexet bizonyos ingerekkel erősíteni vagy gyengíteni lehet, azaz az ösztönös visszahúzásválasz tanítható. De ez még nem egy társításos (asszociatív) tanulás, ahol az időbeli egybeesés alapján tanul az állat, hanem nem-társított tanulás, ahol csak meghatározott ingerek képesek módosítani a válasz erősségét. A gerinctelenekre jellemző, hogy idegrendszerük viszonylag kevés és genetikailag jól meghatározott helyzetű sejtből áll. A tengeri nyúlban is pontosan lehetett tudni melyek azok a sejtek, akik a reflexben és annak hangolásában (modulálásában) részt vesznek és milyen szinaptikus



Tengeri nyúl fényképe

kapcsolatokat alkotnak. Eric Kandel és csoportja ezért rajtuk vizsgálta a tanulás szinaptikus mechanizmusát a 70es évek elején. Munkájáért 2000-ben Orvosi Nobel díjat kapott.



Jobboldalt a tenger nyúl anatómiája, baloldalt a kopoltyúvisszahúzó reflexben szerepet játszó idegsejthálózat rajza. A reflexet a motoros idegsejtre érkező piros gátló és fekete serkentő bemenetek erősségének változása modulálja.

6 mozgató idegsejt vesz részt a kopoltyú visszahúzásában. Ha az érintést érzékelő idegsejtet aktiválják akkor erős ingert ad szinapszisán keresztül a mozgató idegsejtre és az parancsot ad a kopoltyút visszahúzó izmoknak, hogy csomagolják össze a kopoltyút. Ha sok gyenge inger érkezik az érzéksejtre akkor az fokozatosan egyre kevesebb ingerületátvivő anyagot szabadít fel a mozgatósejtre és ennek válasza is csökken. Ennek a folyamatnak a molekuláris lépéseit is sikerült Kandel-éknak felderítenie.

A következő nagy, és igazából végleges nekifutás az asszociatív tanulás eseménysorozatának felderítésére Terje Lømo és Tim Bliss eredményeivel kezdődött, nagyjából a tengeri nyúl kísérletekkel egyidőben. Ők elektrofiziológusok voltak, azaz az idegsejtek elektromos jeleit vizsgálták finom mikroelektródák segítségével. Vizsgálati modellként patkány agyának hippokampusz nevű részéből készített, megfelelő módon életben tartott szeleteket használtak (én is hasonló szeleteken dolgoztam, hasonló módszerekkel). A hippokampusz agyunk azon része, ahol memóriánk kialakul és segítségével tárolódnak el a memórianyomok agykérgünk egyes területein. Nevét a tengeri csikóról kapta, mert alakja a tengeri csikó alakjához hasonló kunkorokat mutat. Nem az összes tanulási formáért felelős (erről majd később) de remek terület a memórianyomok



Baloldat kibontott hippokampusz, jobboldalt egy tengeri csikó látható.

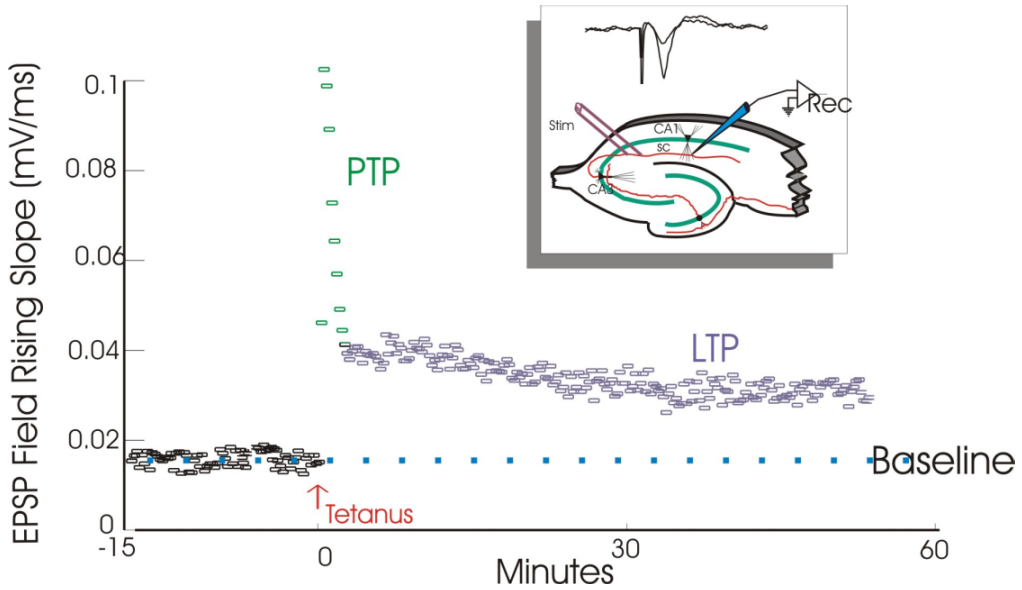


In vitro agyszelet az elvezető kamrában, mikroszkóp alatt. Jobboldalt a mikromanipulátorban elhelyezett mérő üvegelektróda látható. Baloldalt a szeletek életben tartásához szükséges tápoldatot áramoltató cső.

tárolásának felderítéséhez.
A kísérlet során a hippokampusz egyik területén nézték meg azt, hogy egy bemenő pálya ingerlésével mekkora válasz váltható ki az itt található sejteken. Azt találták, hogyha a pályát gyengén ingerlik, viszonylag nagy időközönként, akkor a kiváltot válasz erőssége hosszú ideig ugyanaz marad. Ha azonban sokkal nagyobb gyakorisággal (frekvenciával) vagy néhányszor nagyon erősen aktiválják a bemenetet akkor a sejtek válasza megnő, és ami fontos a kiváltott válasz hosszú ideig (órákig) erősebb marad. Ezt az alapmegfigyelést és rendszert azután közel 25 éven keresztül vizsgálták és működését molekulák kölcsönhatásának szintjén sikerült megérteni. Praktikusan azt találták amit Pavlov, csak nem elvont fogalmak mint feltétlen és feltételes inger, hanem az idegsejtek szintjén:

> **HA** egy idegsejtre érkező **bemenet aktív** (az axonterminális aktiválódik és belőle serkentő ingerületátvivő anyag szabadul fel) **ÉS** ugyanekkor a bemenetet kapó **idegsejt is aktív** (membránpotenciálja depolarizálódott), **AKKOR** a két elem közötti **szinapszis hatékonysága megnő** (nagyobb szinaptikus áram folyik rajta keresztül, ami erősebben serkenti a sejtet) és hosszú ideig úgy is marad.

A jelenséget long-term potentiationnek, **LTP**-nek, azaz hosszantartó erősödésnek nevezték el.



A Bliss-Lomo kísérlet. Jobb fölső sarokban a hippokampusz szeletben elhelyezett ingerlő elektróda (dupla) és mérő elektróda (kúpos) elhelyezkedése látható, valamint felette a kiváltott válaszok. A gyenge alapvonali válasz a tetanikus (nagyfrekvenciás) ingerlést követően átmenetileg erősen megmő (PTP, zöld), majd 1-2 perccel később részben visszaesik egy tartósan megnövekedett szintre (LTP, szürke).

Ez egy asszociatív (társításos) tanulási mechanizmus. HA a bemenet aktív ÉS ugyanakkor a sejt is aktív AKKOR a kettő közötti kapcsolat erőssége megnő, azaz a későbbiekben ez a bemenet a sejtet akkor is hatékonyan aktiválja amikor az éppen nem aktív. Idővel azt is bizonyították, hogy a mechanizmus nem csak asszociatív, hanem arra is érzékeny melyik bemeneten keresztül történik a tanulás. Azaz, ha a sejtünk két bemenetet is kap (A és B), akkor az A bemeneten társítással kiváltott hatékonyság növekedés a B bemeneten nem jelenik meg és fordítva. Ez biztosítja az új információ pontos tárolását.

Valamivel később a folyamat fordítottját is leírták és LTD-nek (long-termdepression-nek), azaz hosszútávú csökkenésnek nevezték el. Ez akkor következik be, amikor a bemenet és a sejt kisülése NEM korrelál egymással.

Az eredmény tehát praktikusan feltárta a Hebb szabály sejtszintű mechanizmusait. Ennek technikai részleteiről a következő #agyséta bejegyzés szól majd.

Szerző: **Gulyás Attila**

Hogyan őrizzük meg agyunk frissességét?

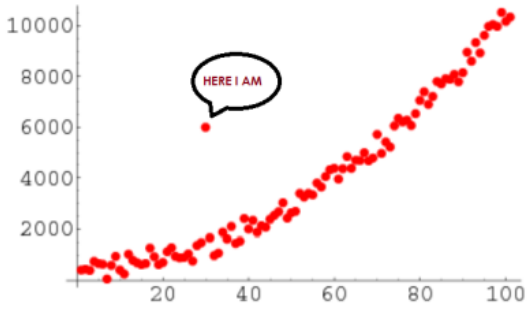
Az egyik podcast amit mostanában hallgatok, a jól ismert BBC tudomány-kommunikátor a matematikus Hannah Fry Uncharted sorozata, mely azt mutatja be, hogy statisztikai görbékből milyen megrázó eredményeket lehet levonni. Ezek mögött a görbék mögött általában több száz-ezer ember vagy esemény több évtizedes vizsgálata áll.

Egy amerikai neurobiológus (David Snowdon) igazi kincsesbányára talált több apácarend zárdáinak lakóit vizsgálva. De miért pont apácákat vizsgált?



A kutatók szeretnek jól ellenőrzött, hasonló körülmények között működő rendszereket vizsgálni, mert így könnyebb kiszűrni a környezet változatosságának „zavaró" hatását. Lásd beltenyésztett egértörzsek szabványos tartási körülmények között. Az az ötlete támadt, hogy nézzük meg a szigorú szabályok között, hasonló környezetben élő és táplálkozó apácák kognitív képességeit az idő előrehaladtával. A zárdák világának még egy nagyon nagy haszna, hogy az egyházi adminisztráció alapossága miatt hosszú évtizedes adatok állnak rendelkezésünkre. Sikerült rávennie több mint 600 apácát, hogy évtizedeken keresztül minden évben töltsenek ki egy alapvető gondolkodási képességeket mérő tesztet. Nyilván ahogy idősödtek az apácák idővel romlott a teljesítményük.

De volt egy apáca (Mary testvér) aki még 101 éves korában is messze kiemelkedett szellemi képességeivel a többiek közül. Igazi „mérési anomália", angolul outlier volt, amikor az életkor-szellemi képességek grafikonon felvett eredményeket vizsgálták. Korához képest 20 évvel fiatalabb eredményeket mutatott.

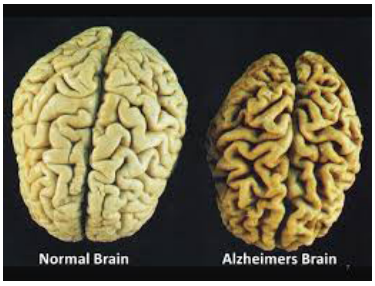


Egy igazi otlier, aki messze esik a többiektől. Az ábra nem a kutatásból származik.

A kutató arra is rábeszélte az együttműködő lelkes apácákat, hogy amikor elhunynak hagyják agyukat a tudományra, hogy megvizsgálhassák a szellemi teljesítmény és agyuk anatómiája milyen összefüggést mutat.
Meglepő módon Mary nővér agya volta az egyik legkisebb a megvizsgált agyak között (800 g körül), mivel hajlott kora eredményeként megindultak agyában a degenerációs folyamatok, az Alzheimer kórosokra jellemző plakkokat és idegsejt pusztulást találtak. De mindez nem látszott pengeéles elméjén.

Egy mérés nem mérés, mondja a kutató. Egy eset anekdota, nem tudomány. Úgyhogy dolgoztak tovább. Az igazi, megbízható érdekesség akkor derült ki, amikor a kutató hozzáférhetett a zárdák irattárához, ahol a zárdába jelentkezéskor írt személyes élet-

beszámolókat őrizték. Az apácák ezt 20-30 éves korukban írták, amikor a rendbe léptek. Azt találták, hogy erős összefüggés volt a között, hogy fiatal korukban milyen gazdag gondolataik voltak és milyen összetett szövegeket írtak, és a között, hogy idős korukra mennyire őrizték meg szellemi frissességüket.



Baloldalt egy egészséges, jobboldalt egy sokkal kisebb Alzheimeres degenerációt mutató agy.

Bár Mary nővér agyán is nyomokat hagyott az öregedés, tekintettel arra, hogy agyát összetetteben használta és állandó kihívások elé állította az megmaradt egy jól működő rendszernek és a külső szemlélő számára nem mutatta az Alzheimer kórra jellemző leépülést.

A vizsgálatok üzenete (mint sok hasonló vizsgálaté mostanában) az, hogy egyrészt fiatalkori szellemünk jól jelzi azt agyunk milyen irányba fog fejlődni. Másrészt, ami az idősellátásban fontos stratégia lehet, hogy az időskori szellemi (és az ezt gyakran követő testi) leépülés ellen az egyik legjobb „gyógyszer" ha idős korunkban is kihívások elé állítjuk agyunkat (és testünket).



Ne csak testünket, hanem agyunkat is edzzük. Erős és vidám marad.

Szerző: **Gulyás Attila**

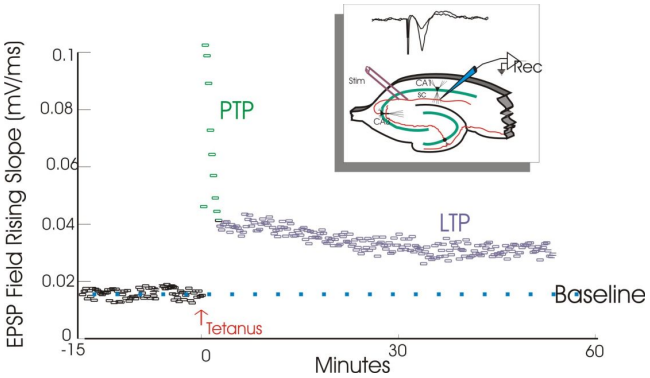
Technikai: A Hebb szabály molekuláris mechanizmusai

Mi is történt a Lømo és Bliss kísérletben? Egy, a memória kialakulásában fontos szerepet játszó agyterületből, a hippokampuszból vágtak ki a kutatók egy szeletet patkány agyából. Ezt a kb. fél milliméter vastag és 4x4 milliméter méretű szeletet egy apró kis kamrában, a megfelelő hőmérséklet, oxigéntartalom és tápanyagellátás biztosításával közel fél napig életben lehet tartani. Az idegsejtek továbbra is ketyegnek és beszélgetnek egymással és az agyszeletben megközelíthetők finom hegyű üvegelektródákkal, hogy elektromos aktivitásuk követhető legyen.



In vitro agyszelet az elvezető kamrában, mikroszkóp alatt. Jobboldalt a mikromanipulátorban elhelyezett mérő üvegelektróda látható. Baloldalt a szeletek életben tartásához szükséges tápoldatot áramoltató cső.

A kísérletben a hippokampusz CA1 nevű területén található piramissejtek (a területre jellemző serkentő sejtek) aktivitását mérték, miközben a rájuk érkező pályarendszert, a magyar neuroanatómus Schaffer Károly által leírt, Schaffer kollaterálisokat (egy másik terület a CA3 piramissejtjeinek axonjait) ingerelték elektromosan.



A Bliss-Lomo kísérlet. Részletekért lásd az idevonatkozó korábbi bejegyzést.

Kezdeti kísérleteikben a sejtek nagy csoportjának aktivitását figyelték meg EEG elektródával és a kiváltott serkentő potenciál (populációs excitatory postsynaptic potential, EPSP) meredekségét mérték. A mechanizmus felderítésének majd 25 éve alatt a mérésket egy idő után már egyedi idegsejtekből sejten belülre helyezett (intracelluláris) elektródával mérték. Ez kicsit trükkösebb feladat, de erősebb jelet ad és lehetőség van a sejtműködés megfelelő befolyásolására is.
Ritka és gyenge impulzusok megmérték a válasz nagyságát (ez a teszt stimulálás), melynek mérete állandónak bizonyult. Egy nagy frekvenciás vagy erős ingerlést követően, a kiváltott

válasz nagysága (amplitúdója) a korábbi tesztimpulzus hatásához képest többszörösére (4-5x) nőtt, majd viszonylag hamar lecsengett, de tartósan 1,5-2 szerese maradt az eredeti válaszerősségnek. A korai, átmeneti erős fázist post-tetanic potentiation-nek (PPT), azaz tetanikus ingerlést követő erősödésnek hívják. A második fázist és az egész folyamatot LTP-nek nevezik (lásd fentebb). A tartós hatás a szelet esetében 1 óra volt (tovább nem lehet fenntartani a preparátumot), de később ugyanezen az agyterületen élő, viselkedő állatban is elvégezték a kísérletet, és napok, hetek múlva is megmaradt a változás.

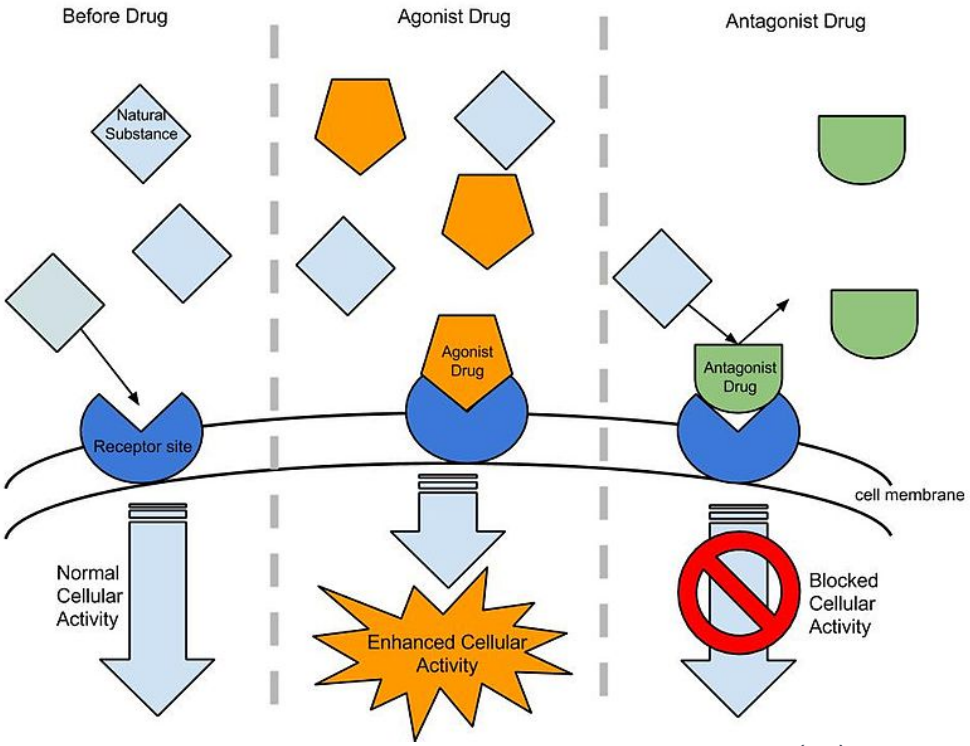
A következő lépésben gyógyszertani (farmakológiai) vizsgálatokkal azt próbálták kideríteni milyen átvivőanyag receptorok és milyen sejten belüli jelátvivő rendszerek játszhatnak szerepet a folyamatban.



Füveket feldolgozó sámán

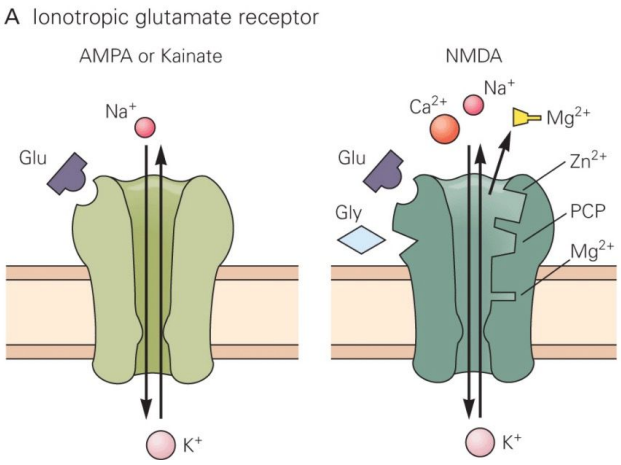
A gyógyszertan, farmakológia azt vizsgálja, hogy különböző természetes és mesterséges vegyületek milyen hatással vannak a szervezet, illetve ebben az esetben az idegrendszer működésér. A farmakológia gyökerei a sámánokig, törzsi varázslókig és javasasszonyokig nyúlnak vissza, akik az évezredek alatt megfigyelték, hogy bizonyos növényekből, gombákból és ritkábban állatokból vagy azok részeiből gyógyhatású, vagy/és mérgező főzetek készíthetők. Ami persze nem véletlen, hiszen mivel a növények nem tudnak elszaladni ezért ravasz, elsősorban az idegrendszerre ható mérgeket termelnek védekezésként. Ők ezt a tudást továbbfejlesztették egyéni megfigyelésekkel és továbbadták utódaiknak. A középkorban a katolikus egyház tűzzel vassal irtotta ezeket a „pogány" gyógyítókat, de szerencsére ugyanezen egyház szerzetesei a kolostorokban sok tudást átmentettek füveskönyvek formájában. Innen került aztán a kialakuló tudományba, hogy melyik természetes gyógyszer mire jó. A kémia tudománnyá válásával a tudósok is felismerték, hogy a természetes készítmények meghatározott anyagokat vagy anyagkombinációkat tartalmaznak, és kémiai szétválasztási eljárásokkal számos gyógyhatású anyagot különítettek el. Ezekről kezdetben nem lehetett tudni, hogy hogyan és hol hatnak, de kémiai szerkezetük ismertté vált. Idővel aztán hosszú kísérletsorozatokban tisztázták, hogy egy-egy anyag melyik szervben és hogyan hat, majd sok esetben azt is tisztázták pontosan milyen molekulák működését befolyásolják.

A farmakológiai hatóanyagok alapjában két módon hathatnak: 1) vagy hozzákötődnek a molekulának ahhoz a részéhez, amellyel funkcióját ellátja - például egy speciális kémiai átalakulást elősegítő fehérje (katalizátor, enzim) kötőhelyéhez – és ezáltal gátolják vagy ritkábban aktivált állapotban tartják azt. Illetve, 2) a molekula olyan részéhez kapcsolódnak, hogy ezáltal a molekula eredeti funkcióját megváltoztatják, hatását csökkentik vagy növelik.



A bal oldalon a jelátvitel alap állapota látható. A sejthártyában ülő receptor (kék) amikor jelátvivőanyagot (ligandum, szürke rombusz) köt, a sejt belseje felé továbbítja a jeleket. Középen egy agonista (hatásfokozó, narancs ötszög) hatása látható. A molekula úgy kötődik a receptorhoz, hogy azt működő állapotba rögzíti és ezáltal az eredeti hatáshoz hasonlót, vagy annál erősebbet vált ki. A jobb oldalon az antagonista (gátlóanyag, zöld) hatása látszik. Ugyan beül a receptor jelátvivőanyag kötőhelyére, de a receptort nem aktiválja, sőt megakadályozza, hogy ahhoz a természetes jelátvivőanyag hozzákössön, ezáltal a receptor működését gátolja.

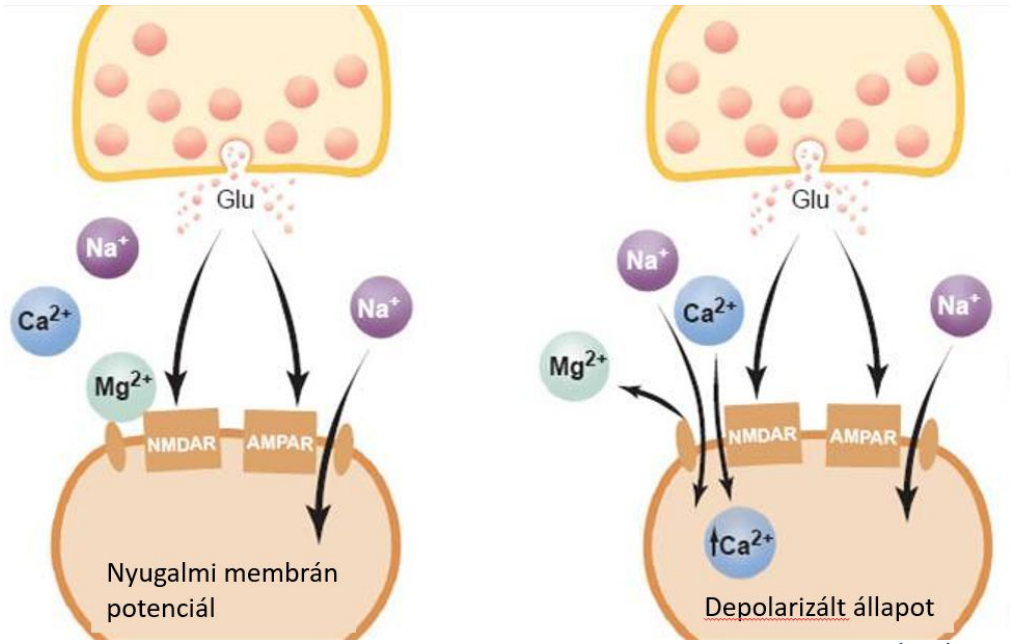
A funkciót gátló hatású molekulákat antagonistának, a serkentő hatásúakat agonistáknak, a működést megváltoztatókat pedig modulátoroknak hívjuk. Ezek a molekulák gyakran hasonló szerkezetűek a szervezetben eredetileg használt molekulákhoz, de gyakran előfordul, hogy kémiai felépítésük jelentősen eltér. Azért hatásosak mégis, mert nem a pontos felépítés számít, hanem hogy a molekula felszínén van-e olyan 3D részlet amelyik hozzá tud kapcsolódni a befolyásolandó molekula megfelelő helyéhez. Hogy milyen alakú a kulcstartó az ugye nem befolyásolja, hogy mit nyit a kulcs. Idővel az is kiderült, hogy egy-egy szervezetben előforduló jelátvivő molekula többféle jelfelfogó receptorhoz is hozzákötődhet és hogy a mesterséges molekulák nem minden receptortípushoz illeszkednek. Ha például nagyon nagy a kulcstartónk, akkor a sarokszekrényhez nem tudunk hozzáférni a kulcsunkkal.



Baloldalt a serkentő áramok nagy részének kialakításáért felelős AMPA receptor látható a glutamát kötőhelyével. Jobboldalt az NMDA receptor látható, melynek a glutamát mellett számos további kötőhellyel rendelkezik. Ezek egyike a Mg kötőhelye, mely feszültségérzékenységét okozza.

Az agykérgi serkentő sejtek közötti ingerületátvitelt a glutamát nevű aminosav végzi. Történetünk szempontjából itt két glutamát receptort kell megkülönböztetnünk. A glutamát mindkettőt aktiválja, de egy AMPA nevű anyaggal csak az egyik csoport aktiválható (AMPA receptor), egy NMDA nevű anyaggal pedig egy másik (NMDA receptor). Olyan anyagokat is találtak, amelyek igen válogatósan csak az egyik vagy csak a másik receptor típus esetében képesek megakadályozni a glutamát hatását, azaz az adott receptor típuson keresztül zajló információátvitelt lekapcsolni. Ezen anyagok használatakor kiderült, hogy az egyes glutamát receptorok más módon hatnak a sejtekben.

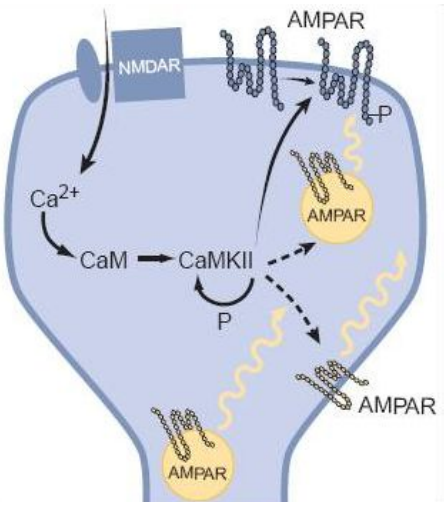
Huhh, végre eljutottunk odáig, hogy a szinapszis szintű tanulást elmagyarázhassam.
A fenti kísérletekben azt találták, hogy amikor az AMPA receptorokat a megfelelő antagonistával gátolják, akkor a tesztimpulzusokkal korábban kiváltott serkentő áramok nagyrészt eltűnnek, jelentősen csökken a jelátvitel. Az NMDA receptorok gátlásának azonban más volt a hatása, attól függően a kísérlet melyik fázisában adták. Ha az NMDA receptorokat az LTP kialakításához szükséges erős stimulálás alatt gátolják, akkor nem figyelhető meg a hosszútávú hatásnövekedés. Ha az NMDA receptorokat ez előtt vagy ez után gátolták akkor a kiváltott válaszok a gátlás alatt valamivel kisebbek lesznek, de az ingerületátvitel megmarad. Ha az LTP már egyszer kialakult akkor az NMDA receptor gátlása nem okozott változást a megnövekedett válaszban (csak minimális csökkenést a gátlás idejére). Tehát **az NMDA receptor a tanuláshoz kell, az AMPA receptor pedig a jelátvitelhez**, mind a kezdeti, mind a megerősödött állapotban. Közel 10 év munkával számos kutatócsoport kibogarászta mi is történik pontosan.



Az NMDA receptor bekapcsolásánakfeltételei. Az aktív serkentő axonvégződésből (felül) felszabaduló glutamát kötődik a dendriten elhyelyezkedő szinapszisban található NMDA és AMPA receptrokhoz. A bal oldalon az az eset látható amikor a sejt nem kapott elegendő serkentést, membránja nyugalmi potenciálon van. Ilyenkor egy Mg2+ ion ül az NMDA csatorna nyílásában ézért az nem képes ionokat a sejtbe ereszteni. Csak az AMPA receptoron keresztül jutnak be Na+ ionok a sejtbe. A jobb oldalon az eset látható, amikor a sejt (más bemenetek hozzzájárulása eredményeként) depolarizálódik. A megváltozott membránpotenciál hatására az NMDA receptorból a Mg2+ iontávozik és képes lesz Ca2+ ionokat a sejtbe engedni, ezzel megindítja az LTP folyamatát.

Az AMPA receptor egy viszonylag egyszerű szerkezet, ha glutamát kerül a kötőhelyére kinyílik, elsősorban Na^+ ionokat enged a sejtbe, ezáltal annak belseje pozitívabbá válik, serkentődik. Ha kevés AMPA receptor van a szinapszis túloldalán a dendriten, akkor az axonterminálisból a szinaptikus résbe ömlő glutamát kevés AMPA receptort nyit és kicsi lesz a jel, a szinapszis gyenge. Ha sok az AMPA receptor akkor a kiváltott elektromos jel nagy, a szinapszis hatékonyan adja tovább az ingerületet. Érdekes adalék: egy nagyobb szinapszisban több AMPA receptor fér el, ezért erősebb posztszinaptikus áramot vált ki. Azaz elektron mikroszkópban becsülhető az egyes szinapszisok erőssége!

Az NMDA receptor egy bonyolultabb szerkezet. Neki két jel is kell ahhoz, hogy kinyisson. Az nem elég neki, hogy glutamáthoz jut, az ionok sejtbe eresztéséhez az is kell, hogy a dendrit, amin ül depolarizált legyen. A glutamát jelenléte ugye azt jelzi, hogy a beérkező axon aktív volt, azaz az információt küldő sejt aktív. A depolarizált dendrit azt jelzi, hogy a posztszinaptikus sejt már kapott elég serkentést és ő maga is aktív. Az NMDA receptor tehát csak akkor nyit, amikor a preszinaptikus sejt ÉS a posztszinaptikus sejt is aktív (a két sejt egyszerre). Azaz az NMDA receptor egy logikai ÉS kapu. Másik jellegzetessége, hogy a Na^+ ionokon kívül Ca^{2+} ionokat is beenged a sejtbe, és ezáltal egy bonyolult eseményláncolatot indít meg, melynek eredménye az, hogy a társítást (mindkét sejt aktiválódását) követően további AMPA receptorok épülnek be a dendritbe,



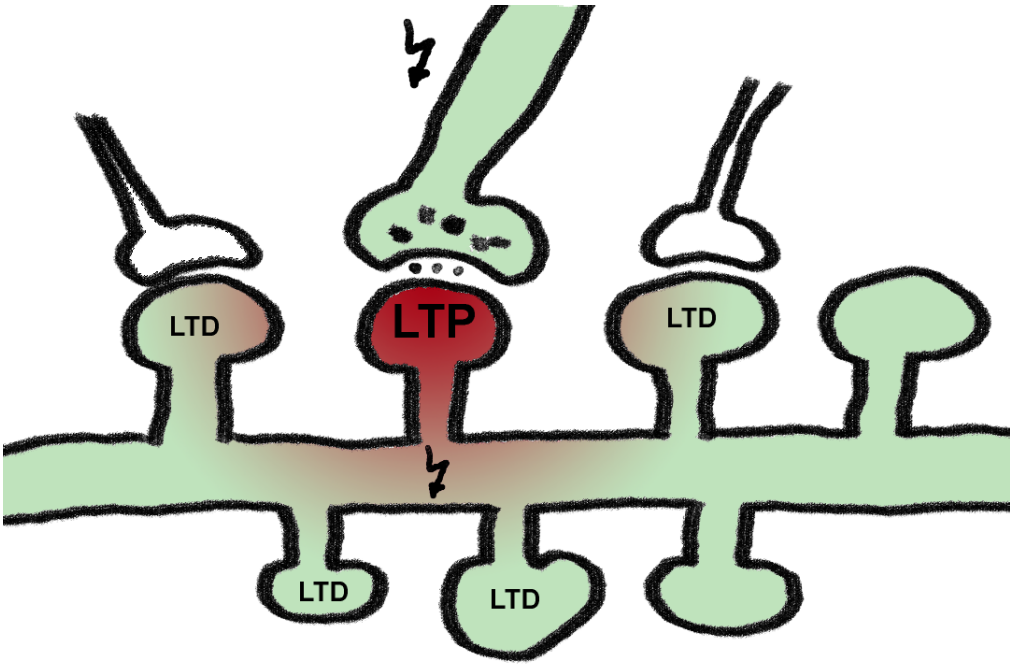
Molekuláris kölcsönhatások láncolata, mely a szinapszis megerősödéséhez vezet. Az NMDA receptor által beengedett Ca2+ egy CAMKII nevű molekulához kapcsolódik, ami

megnövelve ezáltal a szinaptikus átvitel hatékonyságát.
A Hebb szabály molekuláris szintű megvalósításáért tehát az NMDA receptorok a felelősek!

ennek hatására további AMPA receptorokat irányít a szinapszisba.

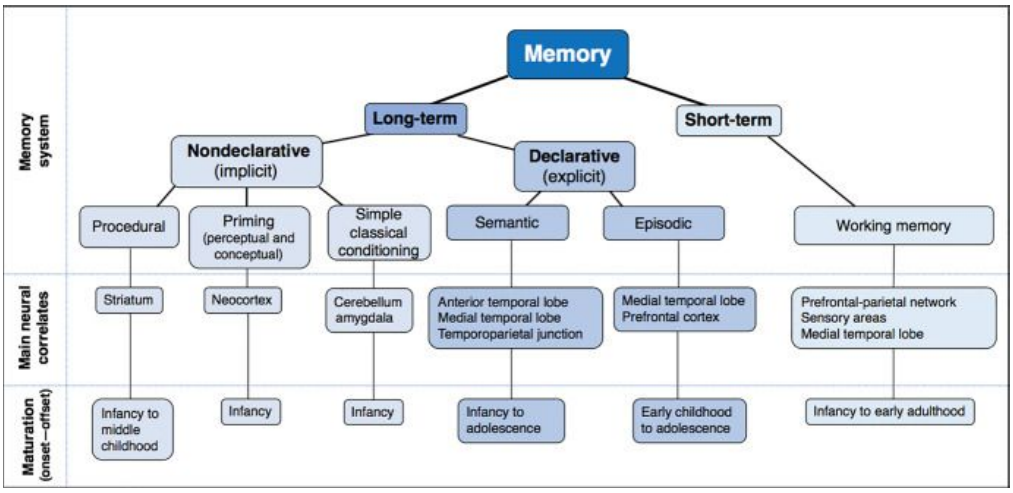
Aki bírja még a technikai részleteket annak bemutatunk még néhány idegsejt trükköt. A későbbiekben majd kifejtjük, hogy az idegsejtek aktivitásszintjének jól meghatározott határok között kell maradnia. Ha a sejteken a tanulás során minden szinapszis súlya csak felfelé módosulna akkor egy idő után a sejtek összes bemenete nagyon erős lenne, a sejtek nagyon könnyen aktiválódnának, ami lerontaná a jelfeldolgozást, a memóriatárolást és epilepsziás rohamok kialakulásához vezetne. Ennek elkerülésére egy ravasz folyamat azt eredményezi, hogy amikor a sejt Hebb szabály szerint erősödő szinapszisai erősödnek, az éppen nem megerősödő szinapszisok kicsit gyengülnek.

Ehhez a sejtek két dolgot fejlesztettek. Egyrészt a serkentő sejtekre érkező bemenetek nem közvetlenül a dendritre érkeznek, hanem a dendritekről gombakalap-szerűen kitüremkedő nyúlványokra, az úgynevezett dendrittüskékre. A szinapszisok az AMPA és NMDA receptorokkal a tüske fején találhatók. Amikor az NMDA receptor Ca^{2+}-t enged be akkor a tüskefejben magas lesz a Ca^{2+} koncentrációja és beindítja az AMPA receptorok szinapszisba épülését. A fej egy vékony szárral kapcsolódik a dendrithez, amelyen keresztül az elektromos jel leterjed, de a szűk nyak megakadályozza a Ca^{2+} ionok diffúzióját, a tüskefejbe szorítja nagy részüket, ezzel a tanulást az adott tüskére korlátozza. A másik trükk, hogy míg a magas Ca^{2+} szint további AMPA receptor beépülést és szinaptikus súly növekedést okoz, kis mennyiségű Ca^{2+} jelenléte ennek fordítottját okozza. A tüskenyakon kiszivárgó kevéske Ca^{2+} eljut a szomszédos tüskékbe, ahol az alacsony Ca^{2+} szint nem szinaptikus súly erősödést, hanem a szinaptikus súly kismértékű gyengülését váltja ki. Tehát ha egy sejt aktív, aktiválódott és ezáltal súlyát növelő szinapszisa közelében minden inaktív szinapszis erőssége kicsit csökken. Az ilyesmit hívják a matematikusok és a fizikusok renormalizációnak. Ugye itt az történik, hogy ha egy súly erősen nő a többi kicsit csökken, azaz a sejt szinaptikus bemeneteinek összege nagyjából állandó marad. Ennek a mechanizmusnak a jótékony hatása az, hogy agyműködésünk a biztonságos tartományban marad. Hátránya az, hogy amikor új emléknyomaink alakulnak ki, a régiek halványodnak… Agyunk úgy felejt, hogy az az emléknyom, amit nem frissítünk lassan kikopik.



Amikor egy serkentősejt dendritje depolarizált (zöld szín) és a tüskére érkező axon aktív (zöld axonterminális), akkor a tüskén található NMDA receptorok nyitnak és Ca2+ áramlik a tüskébe, mely a tüskefejben nagy koncentrációjú. A szűk tüskenyakon keresztül azonban egy kevés Ca2+ a szomszédos dendritágra és a rajta elhelyezkedő tüskékbe is eljut (piros árnyékolás). Ennek eredményeként az aktivált szinapsziban LTP, azaz szinapt erősödése, a szomszédos szinapszisokban pedig LTD, azaz a szinapszisok gyengülése következik be. Ez a mechanizmus a tanulás során megakadályozza, hogy a sejtekre érkező bemenetek összege túl nagyra nőljön.

Ezt a folyamatot kísérletesen is meg lehet figyelni. Az LTP folyamat ellentéteként és LTD-nek (long-termdepression-nek, azaz hosszútávú csökkenésnek hívják). Az LTP kísérlethez hasonlóan a teszt impulzusok után ha kicsit emelt frekvenciával, vagy nagyon sokat adnak gyenge impulzusokat, akkor a kapcsolat erőssége tartósan csökken. Ugye itt az történik, hogy a bemenet aktív glutamát szabadul fel, de a sejt csak egy picit depolarizálódik, anélkül, hogy kisülne. Ennek hatására egy kevés Ca^{2+} jelenik meg a sejt belsejében és megindul a szinaptikus súly csökkenése, hiszen nem volt korreláció a bemenet és a sejt kisülése között. Ennek kicsit más a molekuláris mechanizmusa mint az LTP nek, de végeredményként itt is az AMPA receptorok száma változik meg, értelem szerűen kevesebb lesz a szinapszisban. Hogy LTD is létezik annak természetesen a matematikusok örülnek, mivel így teljes a szinaptikus súlyváltozást leíró egyenlet. Nem csak pozitív, de negatív irány is van.



A tanulás és memóriarendszerek bonolultsága. Ez csak egy elrettentő ábra, majd az agyi rendszeek tárgyalásakor részletesen elemezzük.

A tanulás azonban nem csak ennyi. Itt csak annak a mechanizmusát mutattuk be, hogy egy egyszerű idegsejthálózatban hogyan történik a tanulás. Az emberi agyban ez csak egy alapelem, valójában sokkal bonyolultabb a tanulás. Egyrészt több különböző típusú tanulás és memória van (személyes emlékek kialakulása, mozdulatok és tények megtanulása), melyek eltérő agyi rendszereket vesznek igénybe. Másrészt az agy nem tanul meg mindent, hanem csak azt, amit megfelelő rendszerei éppen fontosnak tartanak. Ezekről a finomságokról majd az agyi területek szerveződésének a szintjén beszélünk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Hogyan időzít agyunk?

Egy mesterséges intelligenciával foglalkozó ismerősöm kérdezte: *„Mit tudsz az agyban a multiszenzoros érzékelés szinkronicitásáról? Milyen módon képes a sok alrendszer adatfolyamát úgy processzálni, tárolni, és előhívni, hogy képes szinkronban tartani őket? Mi az agyban a timestamp, hogy lehet elosztva, és mi szinkronizál?”*

Kicsit emészthetőbben: Hogyan oldja meg az agy, hogy a különböző érzékszervekből érkező, eltérő feldolgozási lépéseken átesett ingereket helyes időzítésben érzékeljük?

Sokrétű a válaszkísérlet:

Először is az ingerfeldolgozás korai állomásain (agytörzs, középagy) egy-egy érzékelő csatornán belül vannak nagyon fontos és precíz időzítő és késleltetés érzékelő kapcsolatok, amik kimondottan erre a célra alakultak ki és az időzítési adatok külön csatornákon mennek tovább. Hallórendszerünk például hihetetlenül érzékeny a jobb és bal fülünkbe érkező két hanghullám közötti eltérésre, hiszen ennek alapján tudja meghatározni balról vagy

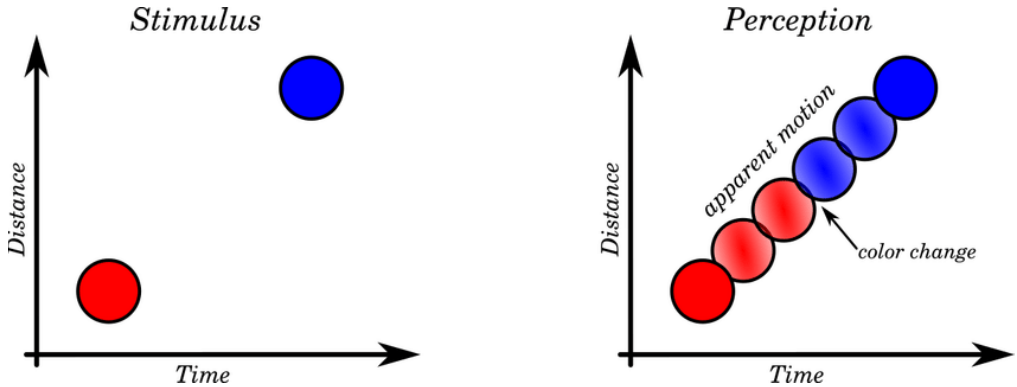
jobbróljött a hang. De ugyanígy vannak intermodális (érzékelő csatornák közötti), speciális erre a célra evolválódott kapcsolatok is. Mérget nem vennék rá, mert nem a szakterületem, de szerintem a colliculus superior és inferior, ami elvileg az alacsonyabb rendűekben (hal, kétéltű) a látás és hallás (kisebb súllyal) orientációs reflexet irányítja (az állat oda fordul ahol lát vagy hall valamit) nyilván ad kereszt összeköttetéseket, hogy a két érzékcsatorna segítse egymást. Ha még nem is látom, de hallom hol motoszkál a pocok a fűben vagy hol settenkedik az oroszlán. No meg ott a kisagy ahol minden érző modalitásból összefutnak az ingerek.



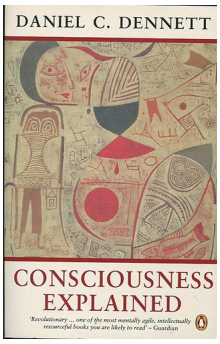
Orientációs reflex csecsemőben. A hang vagy a mozgás felé fordítja fejét, mint távoli és ősi rokona a béka.

Kisagykárosodás a mozdulatok időzítésének elvesztésével jár. A kisagy aztán visszaküld egy csomó jelet az agy többi része felé.

Másodszor: a modern eredmények alapján egyre inkább tudjuk, a tudat káprázat (erről majd bővebben is lesz szó), nem a valóságot mutatja. Az evolúció során úgy alakult ki, hogy amit mutat, az túlélésünk érdekét szolgálja. Egyes punk elmefilozófusok szerint csak a szórakoztatásunkra szolgáló mozi. A szenzoros feldolgozás oroszlánrésze tudat alatt történik meg az inger beérkezését követő 250msec alatt. A tudatos feldolgozás csak a következő 150 msecben történik. Azaz a tudatos percepció folyamata 150-400 msec-et vesz igénybe, tehát bőven van ideje összekeveredni a dolgoknak amit a tudat aztán valahogy összerak.



A Color Phi illúzió. A két felváltva villogó pontot elmozdulni és színt váltani látjuk.

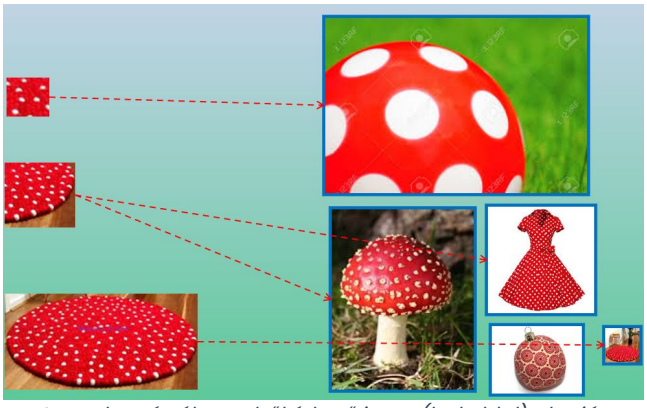


Dennet könyvének borítója

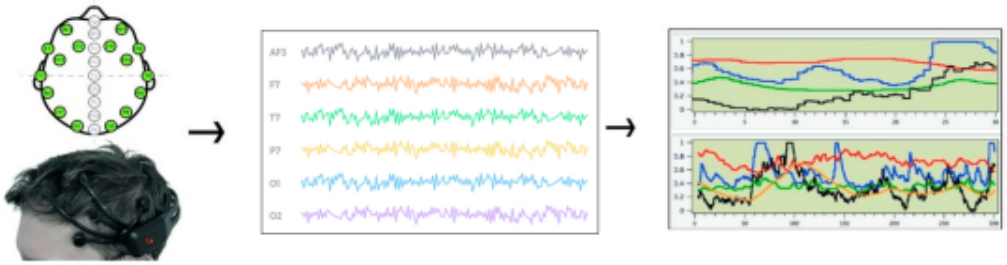
Erről Daniel Dennettnek van egy hosszas eszmefuttatása a Consciousness explained című könyvében. Sajnos ez a könyve nem érhető el magyarul, de egy hasonlóan gondolatgazdag műve megjelent magyarul. Ha egy megfelelő távolságban elhelyezett piros-kék pontpár megfelelő sebességgel felváltva villog, ezt úgy érzékeljük, mintha helyzetük és színük folyamatosan menne át egymásba. Ahogy a pont sodródni látszik egyszercsak színt vált. Azt boncolgatja, hogy hogy lehet az, hogy amikor a piros elalszik, de a kék még nem világít akkor mi már látjuk a színváltást félúton. Nyilván csak utólag interpolálunk, és utólag látjuk a mozgást, de ezt tudatunk nem árulja el nekünk.

Egy **fontos faktor** lehet a sorrend összerakásában, hogy a percepció nem egy egyszerű előrecsatolt folyamat, ahol a bejövő inger kialakítja az aktivitást a következő szinten, majd ez

a következőn. A modern elképzelések szerint az érzékelés során számos visszacsatolás található (magasabb rendű agyterületről megy vissza az információ az alacsonyabbak felé), melynek segítségével a korábban tanultak alapján felépül a külső világnak egy belső modellje. Az érzékelés során igazából a lehetséges belső modellek közül, azok választódnak ki, amelyeket a külvilágból származó ingerek a leghatékonyabban támogatnak. Így kevesebb információ áramlással gyorsabban és gyakran pontosabban tudunk dönteni, érzékelni. Ennek alapján az érzékelt időzítés a legjobban illő modellben meglevő időzítésként jelenhet meg, nem feltétlenül a valós időzítést érzékeljük.

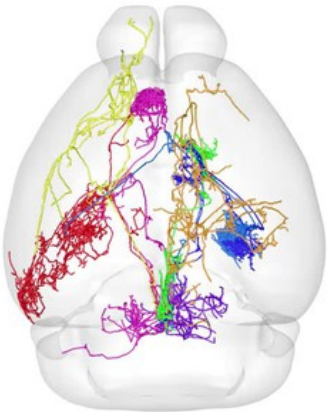


Agyunk az érzékszervből érkező inger (bal oldal) alapján választja ki a jelenséget legjobban közelítő modellt, amiről viszont már sok információja van.



Az agy számos pontjáról elvezetett (balra) EEG jelek (középen, az egyes területek jele más színnel) precíz térbeli és időbeli mintázatban váltakoznak. Jobboldalt az egyes területekre éppen jellemző frekvencia látható.

Ami talán a **legjobban beleszól** a dolgok időzítésébe, hogy az agy aktivitása időben összehangoltan gyorsan változik. Ez látszik a különböző EEG hullámokban. Az agyi területek működésének több feldolgozási mód között kell nagyon gyorsan váltakoznia, mivel egyszerre nem tudnák igazán jól az információ fogadás, előhívás, információ küldés állapotait egyszerre. Ezek gyorsan és ismétlődően követik egymást melyet mi az EEG jelek váltakozásaként érzékelünk. Az érzékeléssel, a hippokampuszban, ahol a pillanat élménye kialakul (erről is hamarosan) leginkább a theta frekvencia függ össze (4-7Hz, azaz 4-7 ismétlődés másodpercenként). Ez azt jelenti, hogy az információátadás és feldolgozás kvantált, csoagokban történik, nem folyamatosan. Azt hogy a különböző agykérgi területek az állapotok között megfelelő precizitással kapcsoljanak át, az agy ősibb részein található magcsoportokból felszálló, erősen elágazó, az egész agykérget behálózó agyi pályák biztosítják. Ezekből a már korábban tárgyalt moduláló hatású átvivőanyagok acetil-kolin, szerotonin, dopamin, noradrenalin, hisztamin szabadul fel, melynek hatására az idegsejtek és kapcsolataik működés az elvégzendő feladatnak megfelelő állapotba hangolódik. Vélhetőleg, ami egy feldolgozási csomagon belül érkezik azt egyidejűnek érezzük. Persze itt



Egyetlen szerotonin tartalmú idegsejt axonája az agy hatamas területeit idegzi be.


Esőcseppek okozta terjedő vízgyűrűk

számíthatnak a fentebb említett érzékelt és külön szállított finom időzítési jelek is.
Ezt a kvantáltságot, csomagokban feldolgozást és percepciót én már több esetben tapasztaltam egy érdekes vizuális (látáshoz kapcsolódó) illúzióban. A jelenséget viszonylag ritkán, általában erős fény kontrasztú esetekben figyeltem meg. Pl. amikor


Hullámokon táncoló napsugarak

esőcseppek hullottak az ég által megvilágított vízfelszínre, vagy a lenyugvó nap sugarai csillantak meg fodrozódó-hullámzó vízen. Ahelyett, hogy a terjedő vízgyűrűket egymástól függetlennek látnám (ugye az esőcseppek függetlenül, véletlenül csapódnak be) azt látom, mintha képkockázva, ugrásokban egyszerre tágulnának,


Zoetrop képe

mint egy Zoetrop-ban vagy Praxinoscope-ban. Ugyanígy a hullámokon csillogó vízfoltok egyszerre (stroboszkóp szerűen) villognak, pedig a fodrok szabálytalanul szaladnak a vízenés a róluk visszaverődő napfényfoltok biztos nem szinkronizáltak. Mindkét illúzió érzékeny a kontrasztra és az elemek mennyiségére. Túl sok vagy túl kevés nem váltja ki. A villogás frekvenciája nagyjából a theta tartományba esik, másdpercenként 5-7. Azaz lehet, hogy a theta csomagokba csomagolt pillanatnyi képeket látom egymás után, mint a zoetropban a vágtató lovat.

Szerző: **Gulyás Attila**

AI a biológiában - MTA előadás

A Magyar Tudomány Ünnepe alkalmából az MTA előadássorozatot szervez.

A MESTERSÉGES INTELLIGENCIA (MI/AI) ALKALMAZÁSA ÉS PERSPEKTÍVÁJA A BIOLÓGIÁBAN ÉS AZ ORVOSTUDOMÁNYBAN. TÉNYEK ÉS KÉRDŐJELEK

címmel

**Az esemény élő közvetítése 2023. november 17., [péntek] 9.00 és 15.30 között követhető.
A felvétel a későbbiekben az MTA YouTube-csatornáján tekinthető meg.**

De ne feledjétek Intézetünk is készül az MTÜ-re programokkal, melyek online követhetők.

P R O G R A M

9.00-9.20: Mesterséges intelligencia és evolúció – az igazi veszélyek
Szathmáry Eörs, az MTA rendes tagja
(Eötvös Lóránd Tudományegyetem; Ökológiai Kutatóközpont, Evolúciótudományi Intézet)

9.20-9.40: Egészségbiológiai modellek a mesterséges intelligencia eseményhorizontján
Falus András, az MTA rendes tagja
(Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet)

9.40-10.00: Mesterséges intelligenciával támogatott felfedező gyógyszerkutatás
Ferenczy György, az MTA doktora
(HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont)

10.00-10.20: Élet a pixelek mögött, mesterséges intelligencia az egysejt- és rákkutatásban

Horváth Péter PhD
(Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység; Institute for Molecular Medicine, University of Helsinki Finland; Helmholtz Munich, AI4Health Institute, Germany)

10.20-10.40: Adatvezérelt evolúció és mesterséges intelligencia az egészségügyben
Szócska Miklós PhD
(Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közszolgálati Kar)

10.40-11.00: Mély tanulás lehetséges természetvédelmi alkalmazásai
Barta Zoltán, az MTA doktora1, Bán Miklós PhD1, Gáspár Ákos2, Szabó Szilárd, az MTA doktora3, Fazekas István, az MTA doktora3, Barta Attila PhD3
(1ELKH-DE Viselkedésökológiai Kutatócsoport, Debreceni Egyetem; 2Hortobágyi Nemzeti Park Igazgatósága; 3Debreceni Egyetem)

11.00-12.00: Diszkusszió

13.00-13.20: Mesterséges intelligencia a bőrgyógyászatban
Kemény Lajos, az MTA levelező tagja
(Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika)

13.20-13.40: Mesterséges intelligencia és strukturált hálózat-fejlesztés eredményei a regionális stroke-ellátásban
Bogner Péter PhD, Dóczi Tamás, az MTA rendes tagja
(Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium, Pécsi Tudományegyetem)

13.40-14.00: Mit adhat a mesterséges intelligencia az onkológiai képalkotó diagnosztikához?
Gődény Mária, az MTA doktora
(Országos Onkológiai Intézet)

14.00-14.20: AI alkalmazása a várható túlélés előrejelzésére onkológiában
Győrffy Balázs, az MTA doktora
(Semmelweis Egyetem, Bioinformatika Tanszék)

14.20-14.40: A mesterséges intelligencia és tudományetika viszonya
Fésüs László, az MTA rendes tagja
(Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet)

14.40-15.30: Diszkusszió

Neuronhálók újratöltve: A mátrix memória

Az örvényféregnél megtanultuk, hogyan képes egy egyszerű hálózat a szinaptikus súlyokban (táblázat=súlymátrix) hordozott memóriája segítségével dönteni. A kutyánál, majd a tengeri nyúlnál és a csikóhalnál megtanultuk hogyan tanulnak az idegsejtek. Most úgy csinálunk, mint a barkácsoló evolúció és megtöltjük az idegsejt hálózatokat tanulós szinapszisokkal, majd megnézzük mi történik.

Ezt játszotta el a szigorú tekintetű Teuvo Kohonen a nyolcvanas években a Helsinki Technikai Egyetemen matematikai idegsejtekkel, és egy könnyen befogadható leírását adta, hogyan lehet egy hálózatban információt tárolni. Ráadásul oly módon, hogy a választ ne kelljen keresgélni, hanem a beküldött mintázat (kérdés) gyorsan, magától előhívja azt, amit korábban hozzá párosítottak (válasz). **Asszociatív, elosztott mátrix memóriának** hívják az eljárást, mely nemcsak a mesterséges idegsejthálózatok fejlődéséhez, de az idegrendszer megértéséhez is jelentősen hozzájárultak. A ChatGPT és egyéb Nagy Nyelvi Modellek (LLM) praktikusan ilyen hatalmas táblázatokból keresik meg a hosszú mintázat vektorokban feltett kérdésekre a választ.



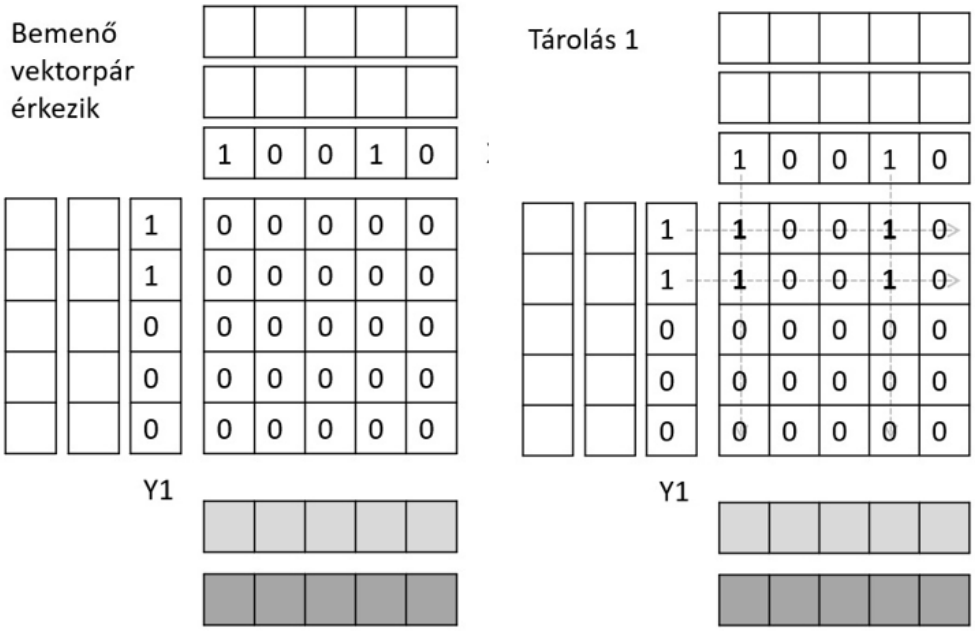
Teuvo Kohonen

Miért hívják ezt a táblázatot asszociatív, elosztott mátrix memóriának? A matematikában a táblázatokat mátrixoknak, a sorba vagy oszlopba rendezett számokat pedig vektoroknak hívják. A táblázat egy-egy eleme egy kapcsolatnak felel meg a beleírt szám pedig a sorok és oszlopok közötti kapcsolat erősségének fele meg.
És mitől elosztott? Attól, hogy az információ a kapcsolati súlyokban van szétszórva, nem köthető pontosan egyetlen táblázat elemhez sem a tárolás. Hasonlít egy hologramra, ahol a 3Ds kép egy 2Ds fotólemez teljes felszínén elkenve tárolódik. A hologram sem romlik el, ha a lemez sérül, hanem a sérülés mértékével arányosan csökken a visszanyert kép (információ) élessége. Hasonló történik a mátrix memória esetében, ahogy egyre több hiba halmozódik úgy romlik lassan az előhívás pontossága.

A következőképpen működik. Vegyünk egy táblázatot, melynek sorai és oszlopai vannak (jó, ha ugyanannyi sor, mint oszlop, de nem kötelező). A táblázatot kezdetben töltsük fel 0-kkal.

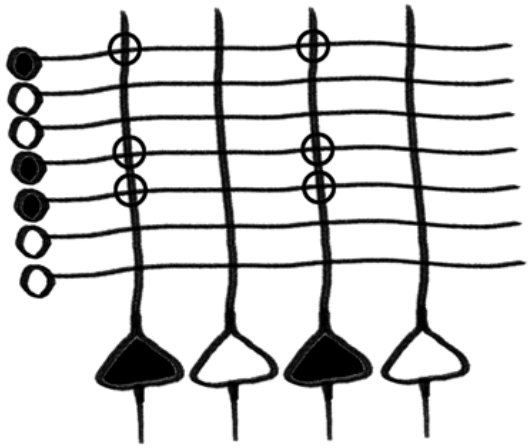
Vegyünk ezek után két 0-t és 1-et tartalmazó számsort. Ez lesz a két minta, amit egymáshoz akarunk párosítani.
A táblázat mellé egy oszlopba írjuk be az egyik mintát, fölé egy sorba a másikat. Ezek után menjünk végig a táblázat összes elemén és ahol a sor és az oszlopvég is 1-et mutat ott a 0-át írjuk át 1-re, vagy ha már 1 van akkor hagyjuk ott.

De mi köze mindennek az agyhoz? Az örvényféregnél ugye már használtunk hasonló táblázatot. Itt a függőlegesen álló dendritű idegsejtek dendritjeire merőlegesen futó axonok alkotnak egy szinapszis rácsot, táblázatot, mátrixot. Az is ismerős lehet, hogy az az elem fordul 0-ból 1-be, ahol az axon és a dendrit is aktív, ez az az asszociatív Hebb szabály. Ha hálózatként képzeljük el a Kohonen mátrixot, a sejtek két helyről kapnak inputokat az

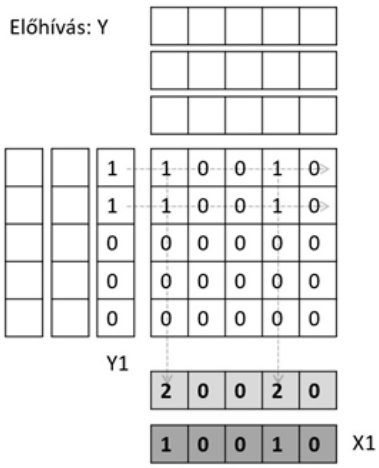


Az aktív sorok és oszlopok metszéspontjában a mátrix értéke 1-re vált

oszlopok mentén (X) minden egyes sejt egy erős (detonátor, a sejtet mindenképpen kisütő) szinapszistól, illetve a bemeneti axonoktól, melyek a sorok mentén futnak (Y). Egy adott a sorokra és oszlopokra érkező bemeneti mintázat esetében azok a szinapszisok kapcsolnak 0-ról 1-re (a Hebb szabály szerint), amelyeknél a sejt és rá érkező axon is aktív.



Idegsejtes megvalósítás: Az aktív keresztező axonok és denritek metszéspontjában található szinapszisok a Hebb szabály alapján megerősödnek.

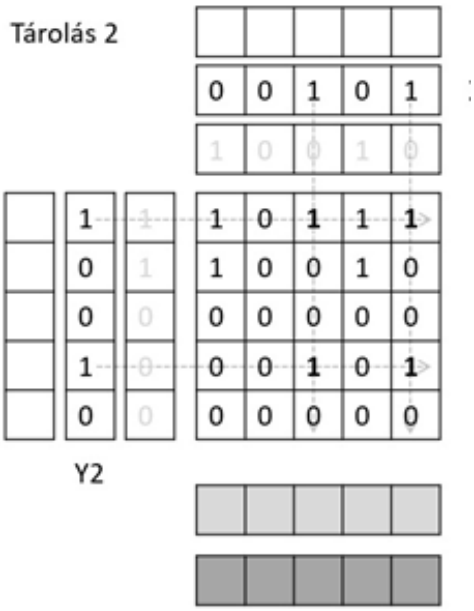


A sorokba érkező értékek a mátrix alapján összegődnek az oszlopok alján (világos szürke), majd osztás után előállnak a helyes 0/1 értékek (sötétebb szürke).

De mire jó ez? Nézzük meg mi történik, ha a sorok mentén beérkezik az eredeti vektor-pár egyike (Y1). Az ingerek beterjednek és összeadódnak. A gyengén szürkített dobozokban az egyes oszlopokban keletkezett serkentések értéke látható. Ebből egy kimenetet kell előállítani, ami 0/1 lehet. Kohonen azt találta, ki, hogy ezt az összeget (sejtre érkező serkentésnek felel meg) el kell osztani az aktív bemenetek számával, jelenleg 2, és azokban az oszlopokban lesz a kimenet 1, akiknél ez az érték nagyobb vagy egyenlő, mint 1.

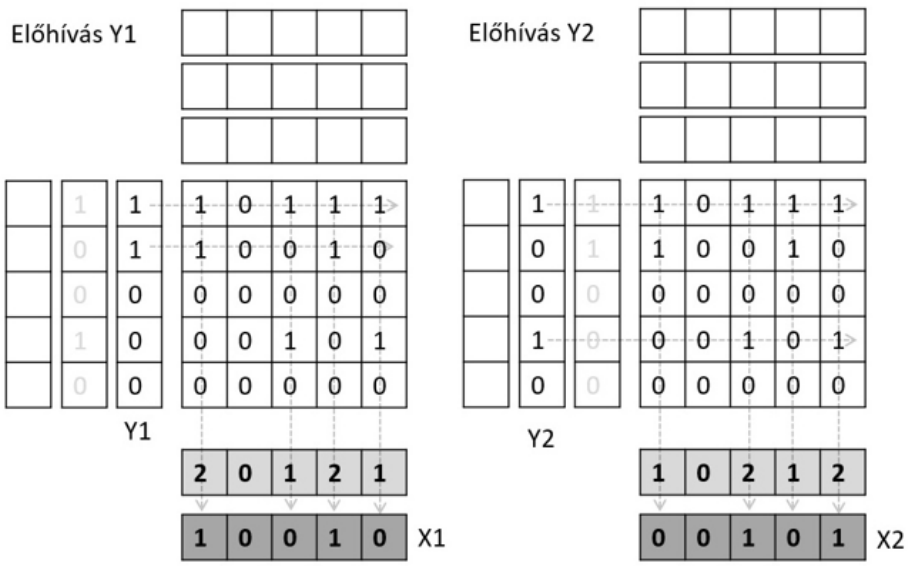
Ha ezt lefuttatjuk a táblázaton akkor az Y1 bementre megjelenő mintázat (a sötétszürke dobozokban) az X1 vektor lesz. **Szuper, helyesen előhívtunk!**

Próbáljunk meg egy másik mintázat vektor párt tanítani: X2 és Y2. Ezzel újabb szinapszisok billennek át 0-ból 1-be (vastagon szedett 1-esek).



A második vektorpár eltárolása

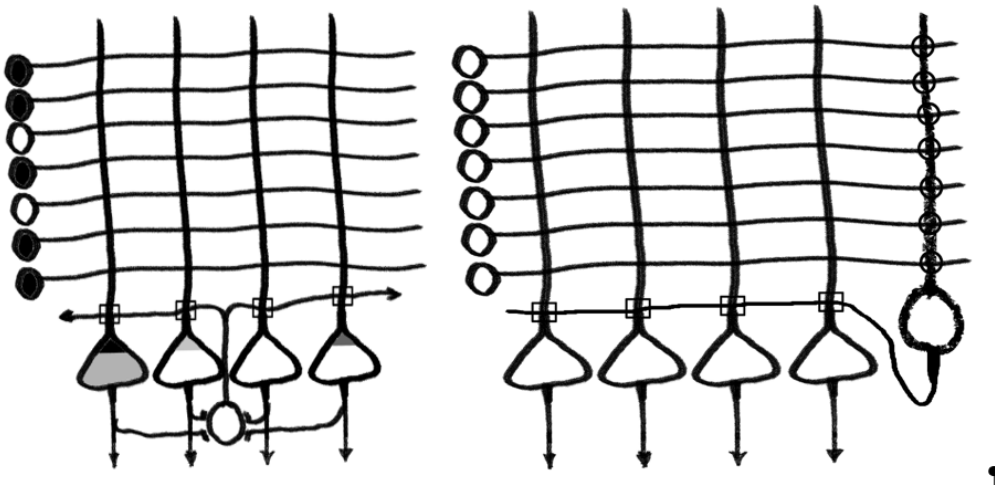
Ha beadjuk aY1 vagy Y2 vektort a hálózat helyesen hívja elő a hozzá tartozó X1 vagy X2 vektort. Itt látszik, hogy a helyes előhíváshoz szükség van az osztásra (gátlásra), hiszen 0, 1 és 2 kettő is előfordul oszlopösszegenként (serkentésként).



Y1 és Y2 bemenet helyesen hívja elő az X1 és X2 kimenetet

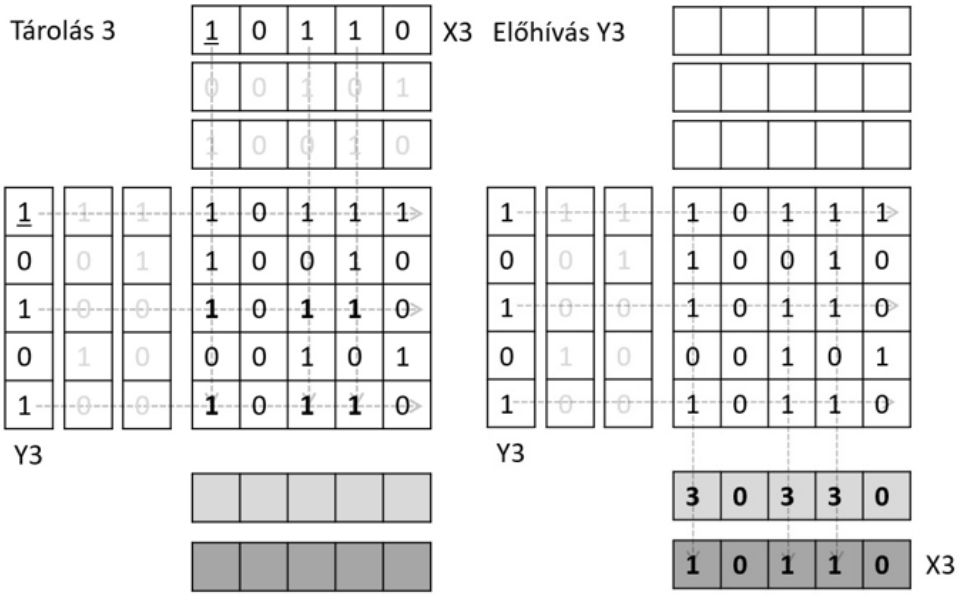
És itt látszik mire való az osztás hókuszpókusz: hogy helyesen tudjunk előhívni akkor is, amikor már több vektorpárt megtanult a mátrixunk. Az idegsejtes megközelítésben a beérkező serkentéssel arányos gátlásnak kell érkeznie a sejttestre, így csak az a sejt sül csak ki, akire megfelelően erős serkentés érkezett. Az örvényféreg döntése esetében a sejtek kimenetével arányos visszacsatot gátlást adott egy gátlósejt, hogy csak egy kimeneti sejt lehessen aktív. Itt egy másik gátlósejt elrendezésre van szükség, az előrecsatolt gátlósejtre,

aki a serkentő bemenetekkel arányos gátlást küld vissza a kimenő sejtekre és ezáltal biztosítja a helyes előhívást.



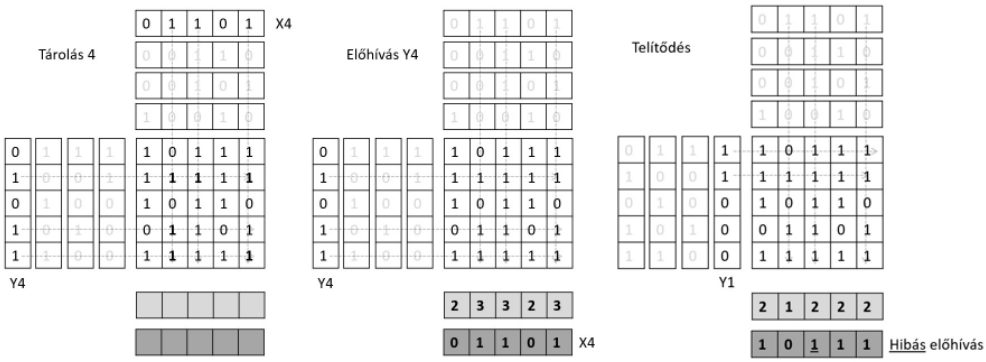
Gátlástípusok. Baloldalt a visszacsatolt gátlás. Ez biztosította az örvényféreg döntése esetében, hogy egyetlen kimenet legyen aktív. A körel jelölt gátlósejt az összes serkentősejttől megkapja a kimenetüket és mindegyik sejtet gátolja. Csak a legerősebben serkentett marad aktív. Jobboldalt az előrecsatolt gátlás, mely biztosítja hogy a helyes kimeneti mintázat jelenjen meg több tanulási ciklus után is. A kerek gátlósejt minden bemenetet megkap és ezzel arányos mértékben gátolja a serkentő sejteket.

Ezt a tanítást addig lehet folytatni, amíg a mátrixnak túl sok eleme nem lesz aktív.



A harmadik vektorpár (X3-Y3) eltárolása után az előhívás még helyes

Egy idő után még ennek a fenti ravasz (osztás / előrecsatolt gátlás) megoldásnak ellenére sem lehet a tanítást tovább folytatni. Ugyanis a memória telítődik, bármely bemenet túl sok kimenetet fog aktiválni, azaz hibás vektorok jelennek meg a kimeneten.



A negyedik vektorpár (X4-Y4) még helyesen hívódik elő, de egy már egy korábbi vektor (X3) hibás előhívását okozza.

Azt, hogy hány mintázat (vektor)-párt tudunk társítani függ attól, hogy a vektorok elemei közül mennyi aktív. Minél kevesebb elem 1-es, minél ritkásabb, kevésbé telített a bemeneti vektor, annál több párt tudunk társítani. Azaz, ha egy idegsejt háló jól akar tanulni akkor a mintázatok kódolására egy ritka (angolul sparse) kódolást kell használnia. Mint azt majd később bemutatjuk az agykéreg asszociációs területei ilyen kódolást használnak (az egyidőben aktív idegsejtek aránya jóval 10% alatt van).

A MM-ek további ügyes dolgairól a következő bejegyzésben.

Szerző: **Gulyás Attila**

Testvérblog: Agykutatás egyszerűen

A minap rátaláltam a Reichardt Richárd által szerkesztett Agykutatás egyszerűen blogra. A blog idősebb testvére a SzürkeÁllomány-nak, mi csak öcsikék vagyunk, hiszen 2022 óta futunk, Az AKE pedig 2018 júniusa óta!

Ajánlom az agyműködés-agykutatás iránt érdeklődőknek a heti rendszerességgel megjelenő cikkeket. Molekuláris biológiától a pszichológiág, az evolúciós lépésektől a betegségekig olvashattok írásokat.



Az utóbbi bejegyzések közül a kedvencem, amelyik azt mutatja be, hogyan becsülték meg a kutatók az állandó testhőmérséklet kialakulásának időpontját a belső fül szerkezetének

evolúciójából.

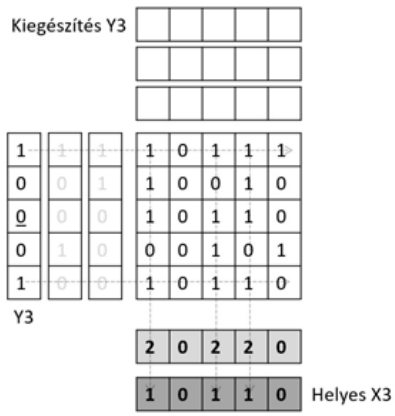
A blognak Facebook és Instagram megjelenése is van.

Mátrix forradalmak: Mintagenerálás, önálló aktivitás, általánosítás, csoportosítás ...

Idáig azt tanultuk az asszociatív mátrixokról (vagy a nekik megfelelő két rétegű, két bemenetű idegsejt hálózatokról), hogy képesek két rájuk érkező mintázatot társítani, ezáltal az egyikkel előhívható a másik. A hálózatoknak nem kell keresgélniük, a megfelelő kérdésre a megfelelő választ adják, azaz tartalom címzett memóriák (content addressable memory). Amit még tanultunk, hogy a mintázat párokban kevés aktív elemnek kell lennie, különben a mátrix néhány tanulás után telítődik és hibás válaszokat ad.

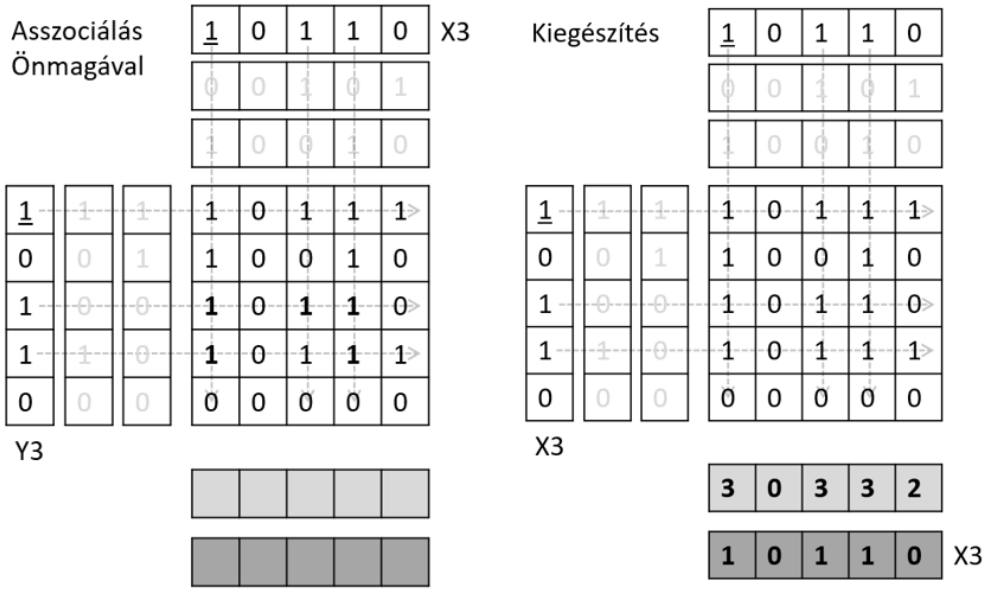
De egy asszociációs mátrix / kétrétegű neuronhálózat még mást is tud.

Próbáljunk meg például beadni az Y3 mintázatot úgy, hogy abból egy elem hiányzik (0 van a helyén). Meglepő módon az előhívott minta ilyenkor is helyes, azaz hálózatunk a hiányos mintákra is képes helyes eredményt előhívni.



Hiányos minta helyes előhívása

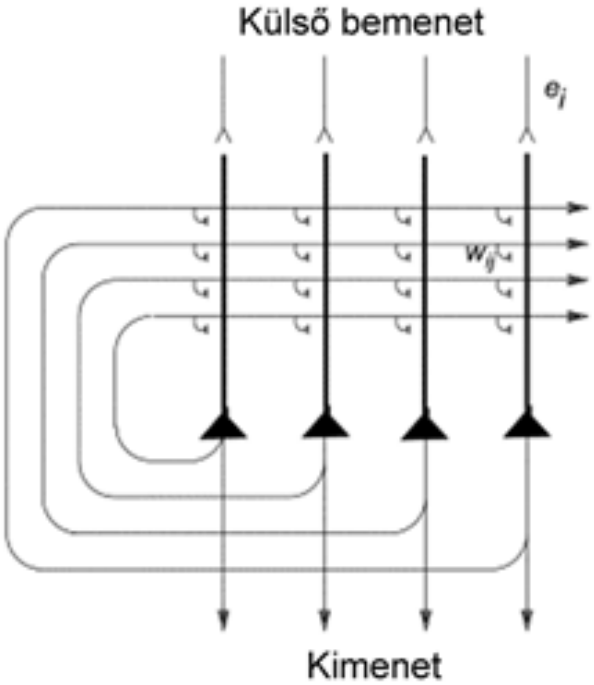
Ha történetesen egy mintát önmagával társítunk (ezt hívják auto-asszociációnak) akkor ugye ennek eredményeképpen az képes lesz a hiányos mintát helyesen előhívni, kiegészíteni.



Ha egy mintát önmagával társítunk a hálózat képes a hiányos mintát kiegészíteni

A hálózatok ezen tulajdonságának fontos szerepe van az idegrendszerben, amikor a környezet hiányos információiból kell majd kitalálni mi van ott. Nem mindegy ugye, hogy este a sötétben barátunk, egy fatörzs vagy egy gödör van előttünk.

De ha merészek vagyunk, olyat is csinálhatunk, hogy a hálózat oszlopokban elhelyezkedő sejtjeinek kimenetét visszaküldjük a sorokba.



Visszacsatolt hálózat, mely mintsorozatok előállítására képes

Ilyenkor két egymást követő mintázat elemei egymáshoz fognak társítódni (asszociálódni), hiszen a kimeneten megjelenő első bemenetet, a következő bemenettel fogja társítani. Ha beadunk egy X1, X2, X3, X4 mintasorozatot, akkor a hálózat megtanulja az elsőből a

másodikat, a másodikból a harmadikat előállítani és így tovább. Ha az X4-t megint az X1 követi a tanítás során, akkor a sorozat bármely tagját beadva a hálózat végtelen ciklusban fogja generálni a minta-láncot (X1 X2 X3 X4 X1 X2 X3 X4 X1 ….). Egy ilyen visszacsatolt hálózat képes lesz egyszeri bemenetet követően mintázatokat generálni a végtelenségig. Mire lehetne ez jó kérdezi valaki? Hát például egy ismétlődő mozgás, teszem azt egy hal úszása, rovar mászása vagy emlős járása esetében az izommozgások előállítására. Vagy amikor számolni tanulunk: egy – kettő – három - .. kilenc – tíz – *tizen*-egy – *tizen*-kettő … Na ugye!



Hoppá!

Itt csapjunk a homlokunkra és vegyük észre, hogy valami nagyon fontos dolog történt! Az idegsejthálózatok (és általában minden rendszer) viselkedésének egy új elemét tapasztalhatjuk meg. Az előre csatolt hálózatok csak arra és akkor reagálnak amikor bemenet érkezik rájuk. Mint egy lusta alkalmazott, csak akkor csinál valamit, amikor a főnök rugdossa, és akkor is csak egy lépést. Ha a hálózatba visszacsatolás (rekurzió, feed-back) van beépítve, akkor, ha már korábban tanult valamit egyszer kell csak meglökni, és sokáig (vagy örökké) elketyeg (mint Az Ember Tragédiájában a világegyetem), visszamondja, amit korábban tanult. Olyan, mint egy okos, kezdeményező alkalmazott, aki mindig megtalálja hol lehet valamit csinálni. Egy visszacsatolt hálózat bizonyos szempontból függetlenné válik a környezetétől, saját „gondolatai” és belső állapotai lesznek.



Mint majd látjuk, a magasabb rendű agyműködés egyik legfontosabb eleme a visszacsatolás. Az agyi hálózatokban persze bonyolultabb a dolog, itt több irányból érkezhetnek bemenetek, amelyek kölcsönhatnak és így a külvilágból érkező információk és a belső állapot különböző mértékben határozhatja meg a kimenetet. Egy ilyen rendszer képes arra, hogy amikor dönt, akkor a korábban tanultakat, belső állapotát és a külvilág ingereit összevesse, és megfelelő válaszokat adjon. No persze a fenti egyszerű hálózatocskák ettől még messze vannak, de fontos lépést mutatnak fel ezirányba.

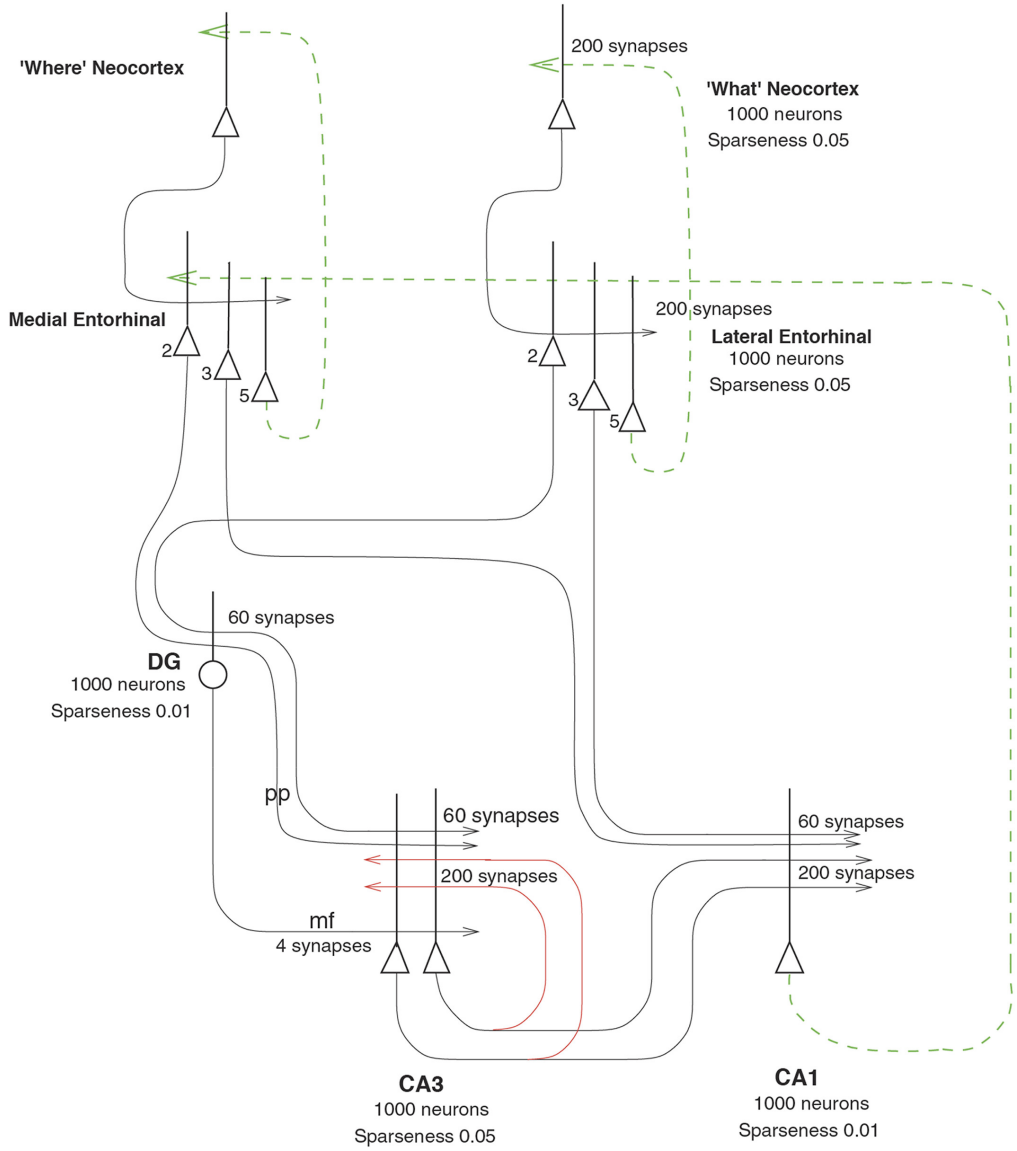


Vannak még további trükkök is, amikre már a csupán csak előrecsatolt hálózatok is képesek. Mivel eddig is kicsit túl sok volt az ábra ezeket már nem fejtem ki olyan részletességgel, de az ezzel foglalkozó szakembereknek (és nekem itt, most) el lehet hinni. Fentebb láttuk, hogy a helyes előhíváshoz előre- (mátrix memória) és vissza-csatolt (döntés az örvényféregnél) gátlásokra van szükség. Ezekkel a gátlásokkal szabályozható, hogy a kimenetet adó sejtek közül mennyi legyen aktív. Ha a hálózatunknak megengedjük, hogy a helyes kimeneti mintázat előállításához szükséges gátlás erőssége állítható legyen akkor hálózatunk képes lesz arra, hogy:
a) Szétválogasson: a bemenő mintákhoz egymástól minél jobban eltérő kimenő mintázatokat társítson. A matematikusok erre azt mondják, hogy ortogonalizál, azaz olyan kimenő mintákat állít elő, amelyeknek aktív elemei a lehető legkevésbé egyeznek. Például, amikor egy zacskóban levő csavarokat külön dobozokba teszünk, aszerint, hogy fához vagy

fémhez valók, rövidek vagy hosszúak, hatlapfejűek vagy kereszthornyosak.
b) Osztályozzon: ha a gátlást kicsit lecsavarjuk, akkor eltérő bemeneti mintázatok is ugyanolyan kimeneti mintázatokat aktiválhatnak. Ezt a jelenséget klasszifikációnak, osztályozásnak hívják és a kiegészítés egy speciális esete. Például az alma, körte és narancs mintázat minden esetben hasonló kimenetet vált ki, hívhatjuk gyümölcs mintázatnak. A paradicsom, répa, zeller pedig egy másikat, ezt hívhatjuk zöldség mintázatnak.

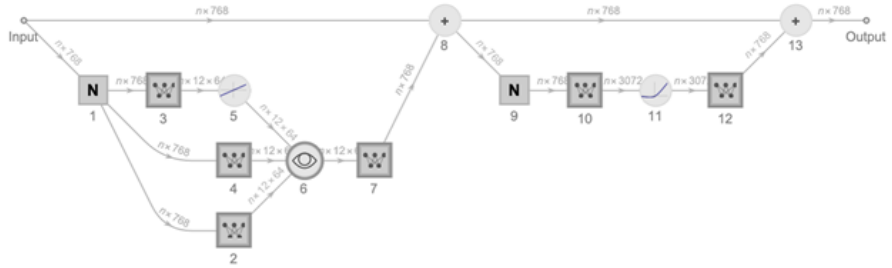
De olyat is lehet csinálni, hogy már a tanítás során bekapcsol a gátlás, és csak azokon a sejteken erősödnek meg a kapcsolatok, akik a legaktívabbak voltak. Ezt hívják versengő (kompetitív) tanulásnak, hiszen a sejtek versengenek ki tanulhasson. Ennek eredményeként a mintázatok még jobban szétválaszthatók egymástól és mivel egy minta-pár esetében csak kevés szinapszis változik az így tanított hálózatok sok mintát képesek raktározni és kimenetük ritkás lesz.

Az eltérő feladatokra hangolt egy-vagy több bemenetű előre vagy visszacsatolt hálózatokat azután megfelelően egymásba kötve bonyolult feladatokat is meg lehet oldani. A mellékelt ábra Edmund Rolls, elismert tanulás és memória kutató munkájából származó vázlat alapján készült neuronhálózat modell összefoglalása. Azt mutatja, hogy elképzelései szerint, milyen feldolgozási lépcsőkön keresztül jut el az információ az egyes érzeteket feldolgozó agyterületektől a hippokampuszba, ahol kialakul az itt és most, a pillanat élménye. A hippokampusz felelős azért, hogy fontos élményeinkből memórianyomok alakuljanak ki, majd ezek elraktározódását irányítja az egyes érzékcsatornákat feldolgozó agyterületen. A rajzon az egyes hálózatocskáknak csak egyszerűsített egy vagy néhány sejtet ábrázoló sémája látható, de a vlóságban egy-egy hippokampális területen sejtek százezrei-milliói találhatók. Ennek megfelelően az elraktározott memóriaelemek száma is nagyon nagy.



A memórianyomok kialakításában és trárolásában fontos hippokampusz információ feldolgozó hálózatának modellje. Ábramagyarázat a szövegben.

Az ábra alján a hippokampusz 3 egymás után kapcsolt területe látható. Az első területen, DG-vel jelölve, egy ortogonalizáló (szétválogató), előrecsatolt hálózat helyezkedik el, mely az egymáshoz hasonló bemenetek közötti különbséget hangsúlyozza, és ritka kimenő kódot állít elő. Ez a jel kerül aztán a CA3-al jelölt területre, mely egy visszacsatolt, auto-asszociatív hálózat, mely ráadásul több helyről is kap bemeneteket, melyek itt keverednek össze egyetlen reprezentációba. Ez a terület mintakiegészítést és mintasorozatok előállítását végezheti. Innen a CA1 területre kerül a jel, mely megint egy előrecsatolt hálózat, és kapcsolati struktúrája alapján valószínűleg osztályoz.



A ChatGPT alapjául szolgáló Deep Learning

Hasonlóan eltérő tulajdonságú hálózatocskák rétegződnek egymásra a mesterséges intelligencia jelenlegi csúcsát jelentő Nagy Nyelvi modellekben (LLM), mint például a ChatGPT-ben is. Itt is ortogonalizálásra, kódritkításra, auto asszociációra alkalmas rétegek váltakoznak. Mint azt korábban írtam, a ChatGPT-ben 600 réteg kapcsolódik több milliárd „szinapszis", táblázat elem útján.

Szerző: **Gulyás Attila**

A 2023-as Magyar Tudomány Ünnepe előadások felvétele

Kedves Olvasók!

Az MTÜ novemberi KOKIs előadásai elérhetők a YouTube-on az intézet csatornáján.

Az előadások programja itt található.

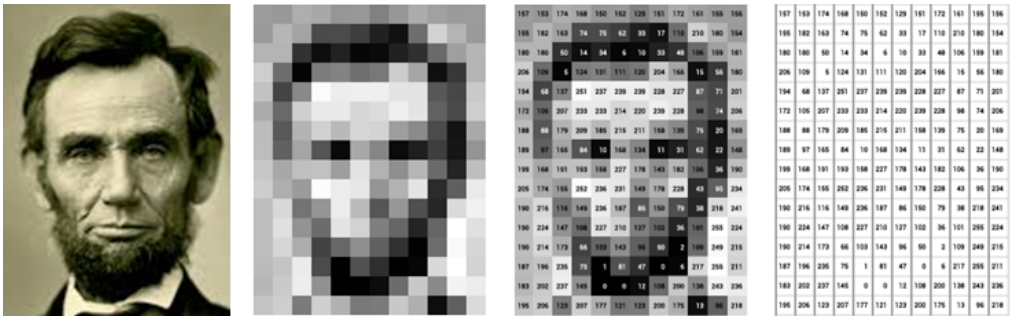
Az alvás szabályozásáról, a tanulásról, a beteg emberi agy változásairól, valamint arról hallhattok munkatársinktól, mit tanulhatnak egymástól a Mesterséges Intelligencia és az Agy kutatói.

Hogyan kódolják az idegsejtek a külvilágot: reprezentáció – receptív mezők, populációs kód

Ebben a bejegyzésben kicsit megerősítjük a korábban mondottakat, hogy a következő mesére, a Kismacska meséjére fel tudjunk készülni. Azért van erre szükség, hogy a *reprezentáció* és *a receptív mező* fogalmakat a továbbiakban bátran használhassuk. Nem kell megijedni, már több alkalommal is kerülgettük őket.

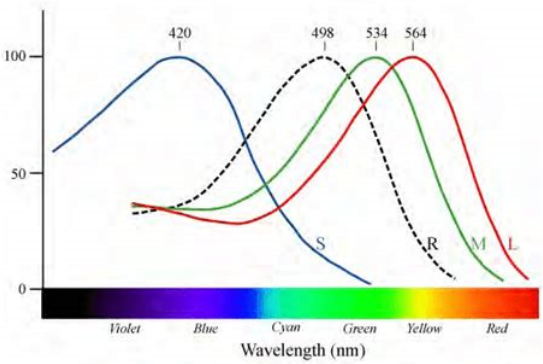
Amikor az örvényféreg egyszerű, döntésre képes hálózatában a bemeneti réteg sejtjeiről beszéltünk, akik a külvilág és a belső állapot értékeit érzékelték, már érintettük, mondtunk olyat, hogy az érzéksejtek működésének szintje reprezentálja, kódolja az állatka számára a kül- és bel-világ állapotát. Ugyanígy Pavlov kutyája esetében amikor az első és második jelzőrendszerről beszéltünk, szintén a reprezentációról volt szó. A reprezentáció a *re-presentare*, azaz újra-mutatás latin gyökérből ered, és azt jelenti, hogy egy dolgot egy másikkal helyettesítve jelzünk, egy másik formában jelenítjük meg. A külvilág bizonyos

ingereit bizonyos idegsejtek aktivitás írja le, és ezáltal amikor ezek a sejtek aktívak, akkor lehet tudni (inkább sejteni), hogy a külvilágban éppen mi történik. Ezt fejti ki az #agyhirek rovatban korábban megjelent bejegyzés az idegsejtek kódolási trükkjeiről, javaslom, hogy a továbbhaladás előtt olvassátok el (vagy újra) a cikket.



Hogyan alakít egy CCD kamera egy képet számok táblázatává, egyfajta aktivitás mintázattá. Az idegrendszer is hasonlóan kódol.

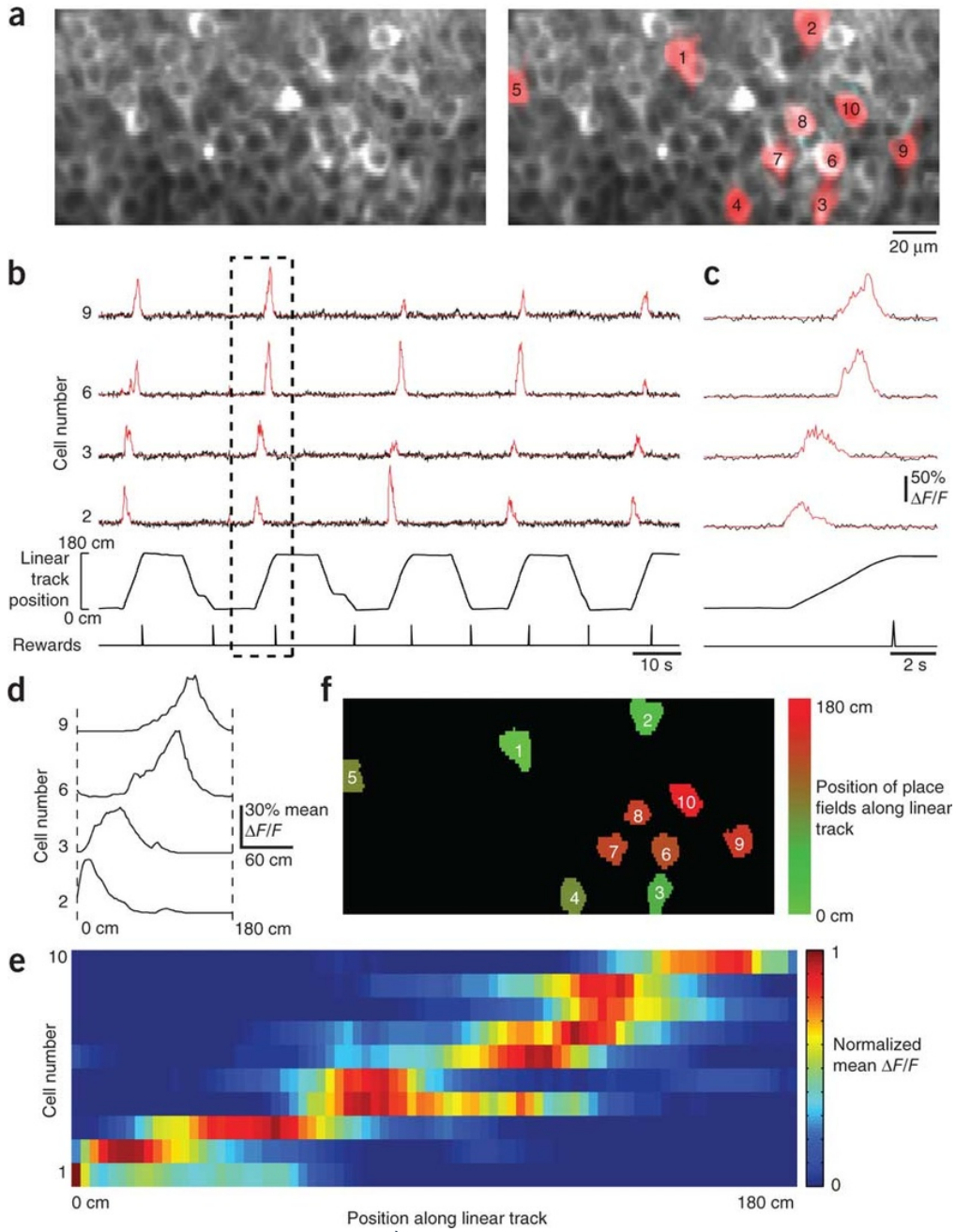
No ha megvolt…
Fontos még hangsúlyozni azt, hogy a kódolást két irányból lehet nézni. Egyrészt, hogy az egyes idegsejteknek milyen a receptív mezeje, mi az az inger amire a legerősebben reagálnak. De nézhetjük abból az irányból is, hogy egy adott inger mely idegsejteket és milyen erősen aktivál, milyen a sejtek populációs aktivitása, kik szólalnak meg egy-egy helyzetben. Ugye ez egy igazi mintázat, melyet elemeznünk kell. Már csak azért is, mert ha egy ingert nem egyetlen sejt, hanem sejtek csoportjának aktivitása kódolja sokkal pontosabb lesz annak reprezentálása.
Ez a legjobban a színérzékelés példáján mutatható be.
Szemünkben háromféle eltérő színérzékenységű csap található, melyek a szivárványból a kékre a zöldre és a pirosra a legérzékenyebbek, de más hullámhosszakat is látnak, csak kevésbé. Nem véletlen, hogy a monitorok RGB, azaz red (piros), greeen (zöld) és blue (kék) alapszíneket használnak, hiszen szemünk ezekre az alapszínekre a legérzékenyebb. Átmeneti színeket, például a sárga színt az jelzi agyunknak, hogy a zöld és a kék csapok közel egyforma mértékben aktiválódnak. Mivel a csapok fényérzékenysége a csúcstól távolodva meredeken esik ahogy a beeső fény színe változik az egyes sejtek aktivációs aránya jelentősen változik. A színeket az agyunk számára tehát az kódolja, hogy a 3 sejttípus milyen arányban aktiválódik.



A retinában található 3 féle színérzékelő csap (színes görbék) és a fényerősséget érzékelő pálcikák (fekete szaggatott) érzékenységi görbéje a hullámhossz függvényében.

Az idegrendszerben tehát sosem egyetlen idegsejt működése kódol valamit, hanem mindig sejtek egy csoportja. Ezt a szakemberek populációs kódnak hívják. Ha megfigyeljük, hogy egyes ingerekre mely sejtcsoportok aktiválódnak a későbbiekben visszafejthető, hogy egy adott sejtcsoport működése mit reprezentál.

Azt, hogy a kódolást elsősorban a receptív mező felől nézzük (néztük), azaz, hogy az egyes sejtek mire érzékenyek, annak történelmi okai vannak. A hőskorban csak egyes sejtek működését lehetett mérni. Hubel és Wiesel egy sejtből vezetett el miközben mutogatott a



Populációs kód a hippokampuszban. a) Optogenetikailag jelölt idegsejtek láthatók, melyek közül az adott pillanatban aktívak világítanak. b) Négy sejt aktivitása az optikai jel alapján, alul pedig az állat helyzete a labirintusban. c) Egy futás kinagyítva, az egyes sejtek maximális aktivitása az útvonal más részére esik, de egy helyen több sejt is aktív változó arányokban. d) Átlagolt sejtaktivitás. e) A sejtek aktivitása a megtett út függvényében. f) Színkódolás mutatja, hogy az egyes sejtek mikor aktívak leginkább.

macskának. Egy sejttől pedig ugye azt lehet megkérdezni mit látsz? Mi az az inger amire reagálsz. Az elmúlt másfél évtized technikai fejlődése, mely megadta nekünk sokcsatornás elektródokat, a tetródot vagy az optogenetikát lehetővé tette, hogy viszonylag jó időbeli felbontással több száz idegsejt működését vizsgálhassuk egyszerre. Végre hozzáférhetünk a populációs kódhoz, a mintázatokhoz, hogyan reprezentálja az agy világot.

Mindenkinek csokival teli cipőt kívánok!



Szerző: **Gulyás Attila**

A macskakölyök meséje: Hogyan formálódnak a hálózatok és hova jutnak el?

A kutya, a tengeri nyúl és a csikóhal meséi arról szóltak, hogyan tanul egyetlen idegsejt és ezáltal az idegrendszer hogyan képes egyszerű, változó környezetben is megfelelően működő válaszokat mutatni. A mátrix memória példáján bemutattuk az asszociatív tanuló hálózatok képességeit. Röviden átvettük mi az a receptív mező és a populációs kód. Ebben a mesében, a macskakölyök meséjében, azt folyamatot járjuk körül, hogy hogyan alakul ki az agyi idegsejtek működő hálózata és egy ilyen hálózat mire képes.



Vadászó kismacska

A macskák a látórendszer kutatóinak modellállatai. Mivel ragadozók, pontosan el kell kapniuk prédájukat. Ehhez térlátásra van szükségük, aminek alapfeltétele, hogy a két szem látótere jócskán átfedjen, ez pedig úgy oldható meg, hogy a szemek előre néznek (vagy ugyan oldalt vannak, de ravaszul előre forgathatók, lásd kaméleon). A legelésző prédaállatok szeme a fejük két oldalán található, mivel nekik nem a térlátás, hanem a tér teljes belátása fontos. Nem elkapniuk kell valamit, hanem minden irányba látniuk kell, hogy el akarja-e kapni őket valaki. A macska látórendszere a sztereó látás és a finomabb prédakövetés miatt jóval fejlettebb, mint a rágcsálóké.

A ragadozók másik jellegzetessége, hogy mivel a préda után kell szaladgálniuk és a vemhes anyát nagy hasa abban akadályozza, a ragadozók utódaikat viszonylag korán, fejletlenül szülik meg (a kismacska szeme szülésekor még nem nyílt ki) és egy védett fészekben hagyják. Ellentétben például egy gnú borjúval, akinek születése után fél órával már követnie kell a csordát. Emiatt a korai születés miatt a kismacskák látórendszere is fejletlen születéskor és az első néhány hétben sokat fejlődik.



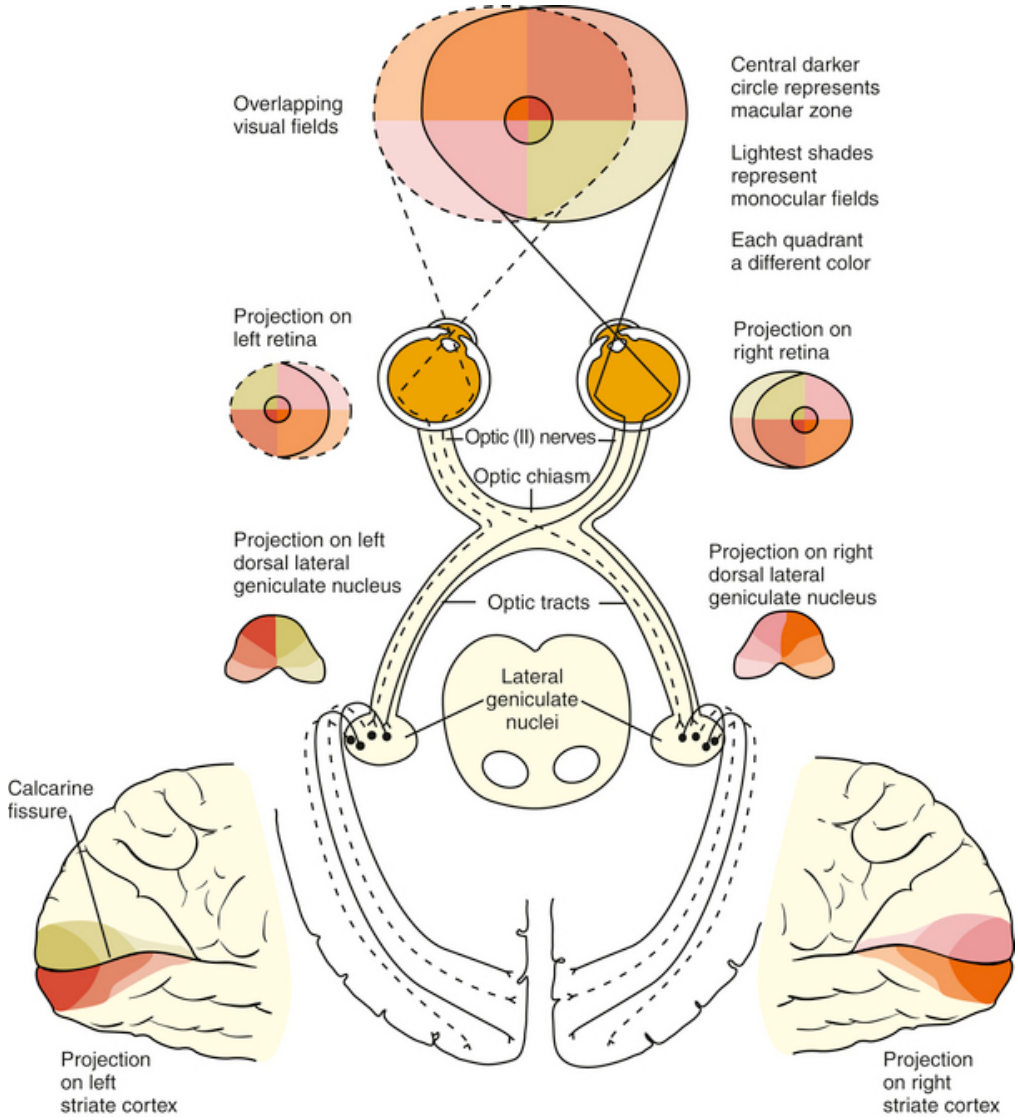
e eltérő
adozók

Újszülött magatehetetlen kismacska



Újszülött, hamarosan menekülésre képes borjú

A macskák a fenti két dolog miatt, a látórendszer, és annak fejlődésének vizsgálatára remek modell állatok. Az anatómusok azt találták, hogy a megszületett kismacska agyában a látórendszer kapcsolatai már nagy vonalakban kiépültek. A szemben található recehártya (retina) ganlion sejtjeiből induló axonok eljutnak a talamusz oldalsó térdes test (LGN) nevű magjába, ahol az ott található átkapcsoló (relay) sejteket idegzik be, melyek az információt tovább küldik a látókérgek, elsősorban az elsődleges látókéreg (V1) felé, ahol agykérgi serkentő idegsejteken végződnek.



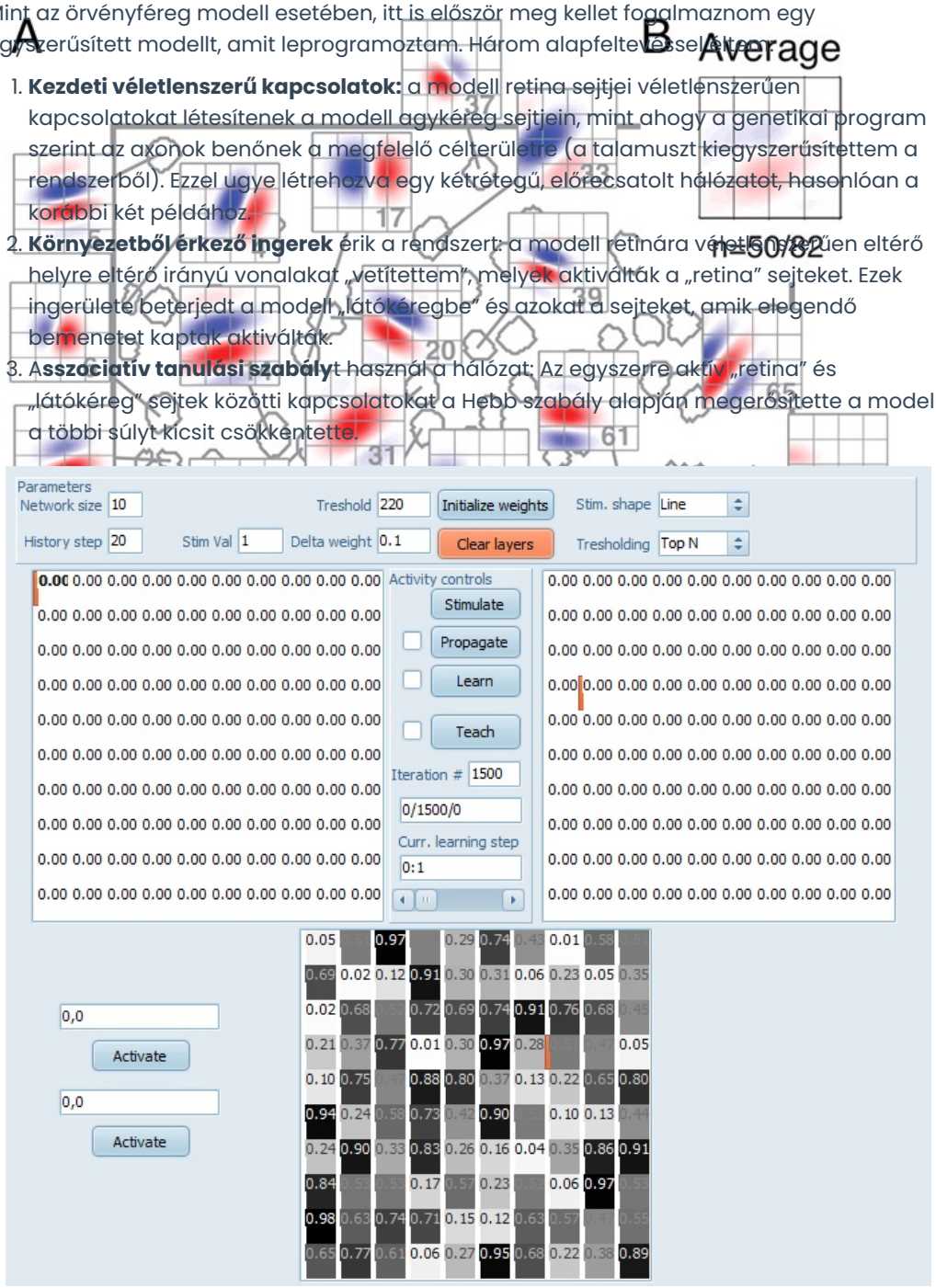
A látórendszer vázlata egy sztereó látással rendelkező állatban. A szemekből a részben kereszteződő látóidegen keresztül az információ a thalamuszhz tartozó oldalsó térdes testekbe kerül (angol rövidítése LGN). Itt átkapcsolódik és a relay sejtek az tarkólebenyben található elsődleges látókéreg (V1) felé küldik az információt.

A kapcsolat finomszerkezete nem nagyon tér el a felnőtt macska látópályájától, látszólag minden a helyén van. Ennek ellenére, ha közvetlenül szemnyílás után elektrofiziológiai módszerekkel megvizsgálják a látókérgi idesejtek receptív mező tulajdonságait, éretlen, szabálytalan receptív mezejű sejteket találnak. A kismacska látókérgének 1-2 nap kell ahhoz, hogy kialakuljanak a felnőttre jellemző határozott receptív mezők, mely a V1 esetében a látótér különböző területein eltérő irányba álló vonalak. Vannak sejtek, akik a látótér bal felső sarkában lévő vízszintes vonalra érzékenyek és vannak, akik az alján, ferdén álló vonalakra érzékenyek.

Mindezekről akkor olvastam, amikor diákkörösként elkezdtem dolgozni a Szentágothai János vezette laboratóriumban, mivel kezdeti munkám macska látókéreg idegsejttípusainak leírása volt. Meglepett az a sebesség, amivel a kismacska látókérge megtette az első lépéseket a látás útján. Megpróbáltam megérteni mi is történhet. Hobbimnak hódolva, írtam egy programot, ami megpróbálta utánozni mi történhet a kismacska esetében. Ebből nagyon sokat tanultam az egyszerű hálózatkról és ezek a felismeréseket osztom itt most meg.

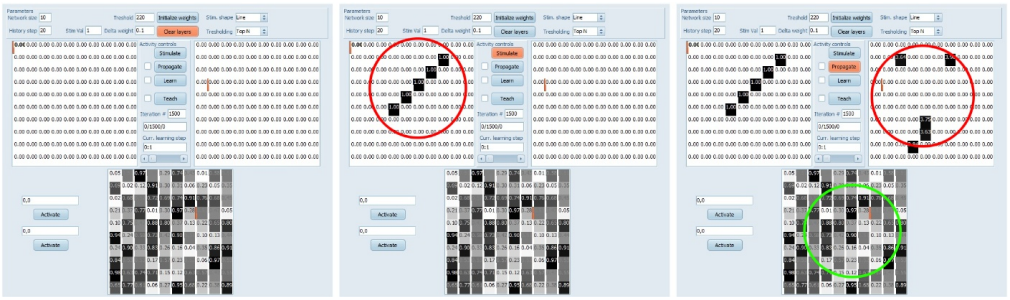
Mint az örvényféreg modell esetében, itt is először meg kellet fogalmaznom egy egyszerűsített modellt, amit leprogramoztam. Három alapfeltevéssel éltem:

1. **Kezdeti véletlenszerű kapcsolatok:** a modell retina sejtjei véletlenszerűen kapcsolatokat létesítenek a modell agykéreg sejtjein, mint ahogy a genetikai program szerint az axonok benőnek a megfelelő célterületre (a talamuszt kiegyszerűsítettem a rendszerből). Ezzel ugye létrehozva egy kétrétegű, előrecsatolt hálózatot, hasonlóan a korábbi két példához.
2. **Környezetből érkező ingerek** érik a rendszert: a modell retinára véletlenszerűen eltérő helyre eltérő irányú vonalakat „vetítettem”, melyek aktiválták a „retina” sejteket. Ezek ingerülete beterjedt a modell „látókéregbe” és azokat a sejteket, amik elegendő bemenetet kaptak aktiválták.
3. A **asszociatív tanulási szabály**t használ a hálózat: Az egyszerre aktív „retina” és „látókéreg” sejtek közötti kapcsolatokat a Hebb szabály alapján megerősítette a modell, a többi súlyt kicsit csökkentette.



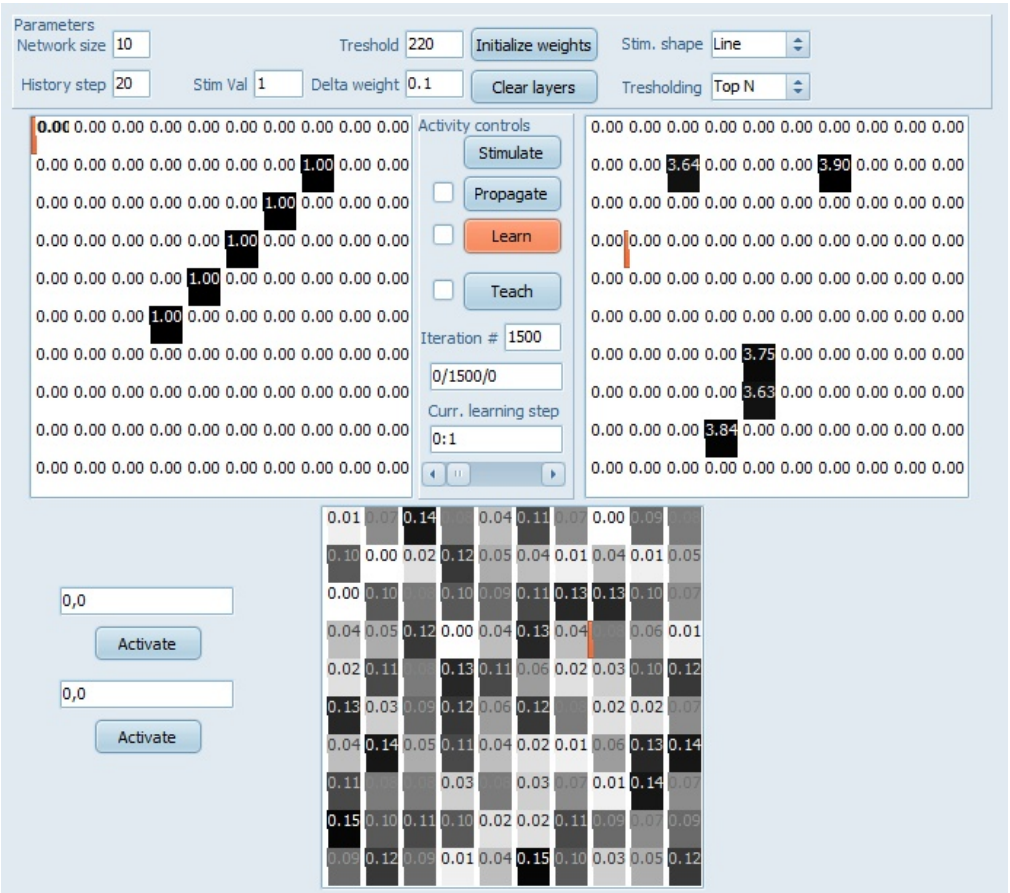
A modell felhasználói felülete. Felül balra a 'retina' táblázata, amit az egyenes vonalakkal 'világítunk meg, jobboldalt az 'agykéreg' táblázata. Az alsó táblázat mutatja, hogy a retinában vagy agykéregben kiválasztott sejt milyen kapcsolatokkal rendelkezik a másik felé. Ezzel lehet leellenőrizni egy kérgi sejt receptív mezejét. Felül a tanulás finomhangolásához szükséges paraméterek állíthatók.

A modell kismacska látórendszere tehát egy véletlenül beállított retina-agykéreg kapcsolatrendszerrel indult. Egy táblázatot töltöttem ki véletlen számokkal, mely megmondta melyik retina sejt melyik kérgi sejttel, milyen erős kapcsolatot alkot.



A program három állapota: bal: kiindulási állapot, nincs aktivitás és a szinptikua súlyok véletlenek, közép: a 'retinát' egyenes vonallal ingereljük (piros karika), jobb: az ingerület a szinapszisokon keresztül beterjed és a 'kérgi' sejtek egy részét ingerli (piros karika). Az aktív sejtek közötti szinapszisok megerősödnek a többiek gyengülnek (zöld karika)

Ezután a retinára véletlenül elhelyezett vonallal ingereltem a sejteket, a táblázat alapján kiszámoltam, hogy az agykéreg egyes sejtjei mennyi serkentést kaptak, és mely sejteknél érte ez el az aktiválódási küszöböt. A következőkben az aktív retina sejtek és az aktív agykérgi sejtek közötti kapcsolatot megerősítettem, hiszen a két sejt aktivitása összefüggött (korrelált, társított). Ezt tanítási ciklust aztán több százszor megismételtem: új inger, jelterjedés, sejtaktiválódás, asszociatív tanulás.

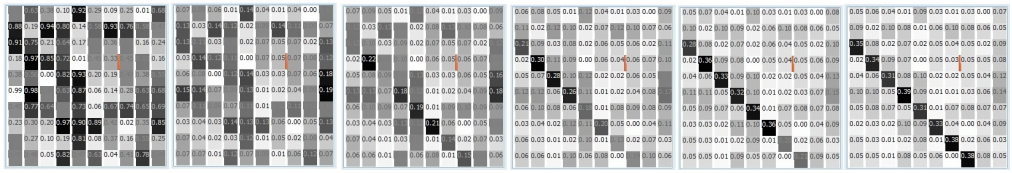


Egyetlen tanulási ciklus után a szinaptikus súlytáblázat értékei (alsó táblázat) megváltoznak (összehasnlítható a kiinduló táblázattal.)

Ahhoz, hogy ez a két rétegű (retina és agykéreg) hálózat jól működjön és tanuljon, persze sokat kellett játszani a paraméterek hangolásával. Ha a kezdeti szinaptikus súlyok túl erősek voltak vagy az agykérgi sejtek tüzelési küszöbe túl alacsony volt, akkor bármit is mutattam a retinának az összes agykérgi sejt aktiválódott és ezek után minden kapcsolat előbb utóbb maximálisra nőtt (a mátrix memória példáján bemutatott telítődés történt).

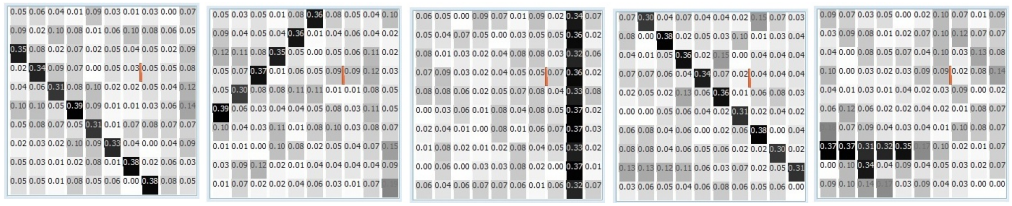
Az volt a jó, ha a paramétereket úgy állítottam be, hogy a kérgi sejteknek kevesebb mint 1/10e kapcsoljon be egy adott ingerre. Ettől persze még ha túl nagy lépésekben történt a tanulás, a szinaptikus súlyok mindegyike megerősödhetett és megint oda jutottam, hogy bármit mutattam a hálózatnak mindenki beindult az agykéregben. Így ugye nem lehet információt kódolni. A megoldás az, hogy egyrészt a tanulás csak viszonylag gyengén változtassa meg a szinapszisok értékét, másrészt, ha két sejt működése nem egyszerre történt akkor egy picit csökkenteni kell kapcsolatuk erősségét. Az is megoldás lehet, hogy miután a sejt szinapszisait megerősítettük a többi szinapszis értékét annyival csökkentjük, hogy a szinapszisok erősségének összege ne változzon (ezt hívják renormalizációnak). Ezeket a finomhangolásokat az agyban nem a matematikai képletek hangolása, hanem a korábban bemutatott előre és visszacsatolt gátlósejtek végzik. Erről majd sokat beszélünk a harmadik kötetben. Nincs menekvés, ez a szakterületem.

Amikor tanuló hálózatomat sikerült rávennem a jó viselkedésre, sok fontos alapelvet figyelhettem meg. A több száz tanulási ciklus során azt lehetett látni, hogy az agykérgi sejtek receptív mezeje fokozatosan alakul ki, majd ezután már csak kicsit változik. Ezt ugye úgy nézhettem meg, hogy felrajzoltam egy agykérgi sejt melyik retina sejttel milyen erős kapcsolatot alkotott (visszafele).



Egy kérgi sej receptív mezejének változása 1000 tanulási ciklus során.

Az egyes sejtek kezdetben tetszőleges retina sejtekkel lehettek összekötve, majd a tanulás során a retina egy részéhez kezdtek el kötődni, először egy alaktalan foltban, mely lassan egy kövér krumpliból egyre karcsúbbá, majd egy egyenes vonallá vált.



Öt kérgi sejt receptív mezeje, melyek helyzetükben és irányultságukban térnek el.

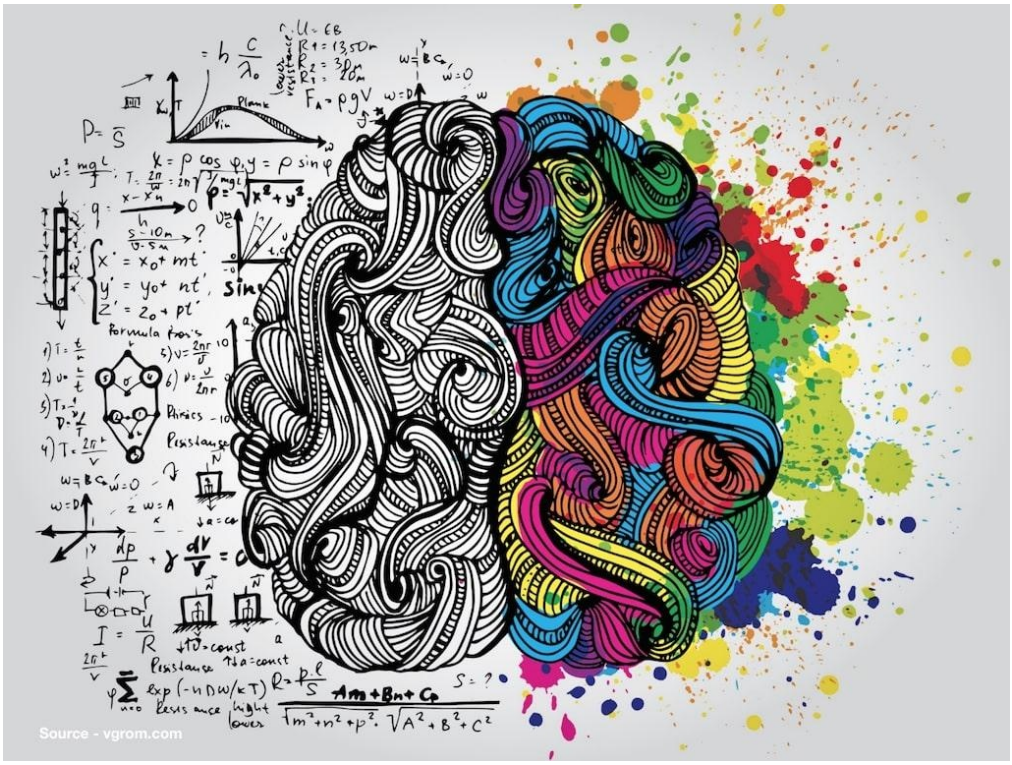
Az egymás melletti „agykérgi" sejtek a „retina" más-más területein más ferdeségű vonalakat érzékeltek azáltal, hogy a megfelelő retinális sejtekkel alakítottak ki kapcsolatokat. A tanítás végére a legtöbb kérgi sejtnek kialakult valamilyen irányú egyenes receptív mezeje.

Ez az első tanulság: egy hálózat a külvilágból érkező információt használja fel ahhoz, hogy megtanulja azokat felismerni.
Ha a modellt a kapcsolatok véletlenre állítása után egy újabb véletlen egyenes sorozattal tanítjuk, a kezdeti véletlen kapcsolatokból megint kialakulnak a receptív mezők, de ezek nem egyeznek meg a korábbi futtatás mezőivel. Ez a második tanulság: azt, hogy egy hálózatban pontosan milyen kódolás alakul ki az függ a hálózatot tanító ingerektől és a tanulás történetétől. Igaz ez ránk is, emberekre, mindannyian egyediek vagyunk egyedi tudással, hiszen más ingerek értek gyerekkorunktól fogva.



Idevágó jelenet a Brian élete című filmből: 'Ti mind egyéniségek vagytok!'

A következő játékban a hálózatot nem egyenesekkel, hanem a „retina" eltérő helyeire vetített eltérő átmérőjű körökkel tanítottam. Nem meglepő módon ilyenkor is kialakultak a receptív mezők, és ezek természetesen kör alakúak voltak. És itt a harmadik tanulság: egy hálózat azt képes felismerni, amivel tanították. Ez ugye megint ismerős, aki sokat foglalkozik a matekkal érteni fogja a differenciál egyenleteket, aki sokat dolgozik ecsettel szépen tud festeni, abban leszünk jók, amit tanultunk és gyakoroltunk.



A matematikus és a művész agyféltekék.

Persze mindeközben szorgalmasan dolgoztam tanuló neuroanatómusként és rengeteg tudományos közleményt, könyvet olvastam. Szembesültem vele, hogy azokkal, amikkel én itt játszogattam, már előttem 30-40 évvel Neumann, McCullogh, Pitz, Kohonen és még sokan mások is eljátszogattak és le is írták korszakalkotó műveikben. Igaz jelentősen butább számítógépeken, de sokkal komolyabb matematikai háttértudással. Hogy mire jöttek rá a

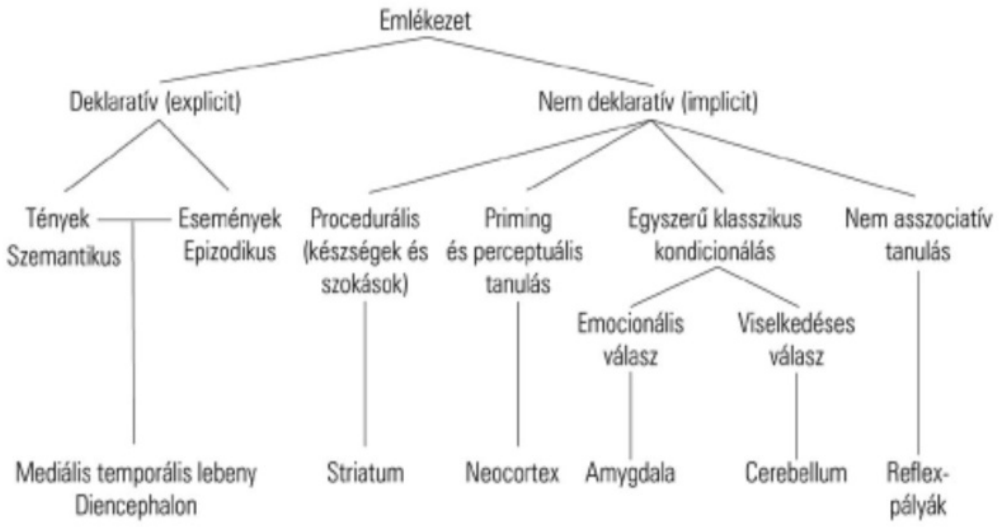
formális neuronokkal (elméleti, matematikailag leírható, egyszerű idegsejt modellekkel) dolgozó szakemberek azt hamarosanboncolgatni fogjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Miért emlékeznek az öregek a gyerekkori emlékeikre jobban, mint a közelmúltra?

Erre a kérdésre van egy klasszikus többé kevésbe elfogadott válasz, de számos most olvasott evolúcióbiológiai könyv alapján, létezhet egy másik, nem-klasszikus, a tudomány által még nem rigorózusan megvizsgált lehetőség is.
A klasszikus válasz szerint, ahogy öregszünk egyre több genetikai hiba (mutáció), anyagcsere probléma és szervkárosodás halmozódik fel szervezetünkben (kb. mint ahogy egy autó öregszik). Ennek eredményeként agyunk működése is lassul, akadozik. A hatékony agyműködéshez szükséges, hogy az agyterületek nagyon pontos időzítésben kapcsolódjanak egymáshoz, különben az információ nem jut el egyik helyről a másikra, vagy ha el is jut nem tárolódik el.

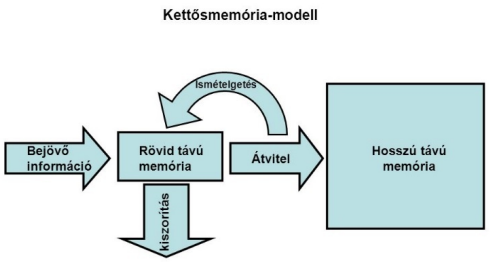
Korábban már írtunk arról (1, 2), hogy amikor tanulunk és emlékezünk, akkor a különböző típusú feladatok (tények, mozdulatok, élmények) agyunk különböző részeiben tárolódnak és hívódnak elő.



Memóriatípusok és a kialakításukban szerepet játszó agyterületek

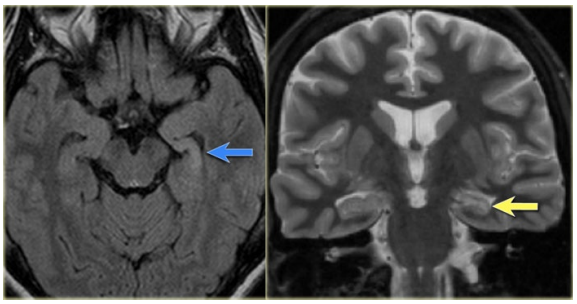
A memóriának ráadásul vannak rövid, közép és hosszútávú rekeszei is (mint ahogy egy számítógép processzorhoz is tartozik többféle méretű és sebességű cache memória, RAM és SSD HD). Amikor valami történik, vagy feladatot akarunk megoldani, akkor rövidtávú

memóriánkba tesszük a szükséges elemeket (mint a regiszterek a CPUnál), hogy ezekkel tudjunk dolgozni, emlékezzünk rájuk. Ez csak néhány tíz másodpercig tart, és ha a későbbiekben fontos lehet, átkerül a középtávú memóriába (órák, napok). A memórianyom, ha továbbra is fontos, vagy újra előfordul (ezzel jelezve, hogy fontos), átkerülhet (alvás során) a hosszútávú memóriába. Ezek a memóriarekeszek az agy különböző területein találhatók. A rövidtávú vagy munkamemória a prefrontális kéregben (homloklebeny) található, a középtávú memória legjobb tudomásunk szerint a hippokampuszhoz köthető, és ez a terület irányítja azt is, hogy alvás során a fontos dolgok a hosszútávú memóriÁKba kerüljenek. Azért többes szám, mert a hosszútávú memóriák az egyes típusú feladatokat feldolgozó agyterületeken tárolódnak, elosztva.



A memória kialakulásának lépései (itt a rövid és középtávú memória nincs megkülönböztetve)

És akkor most érünk az idősekhez. Ami egyszer rögzült a hosszútávú memóriában, az viszonylag masszívan és tartósan megmarad a serkentő sejtek közötti szinapszisok erősségében. Csak komolyabb agykárosodás tudja törölni őket (Alzheimer-kór, epilepszia, alkoholizmus). Viszont a rövidtávú memória a sejtek nagyon finoman összehangolt működési aktivitását igényli, mely idős korban már akadozhat. Tehát az első probléma az az, hogy nem alakul ki rövidtávú memória (Hova tettem a szemüvegemet? Mit is mondtál kisfiam?) és így sok dolog már be se kerül a középtávú memóriába. De még ha bekerül is, a középtávú memória kialakításáért és az emlékek tárolásáért felelős hippokampusz, egyedi szerkezete miatt (nagyon sok a visszacsatolt serkentés) az emberi agy egyik legsérülékenyebb része (gyakori epilepszia fókusz, az Alzheimer-kór tünetei is itt látszanak először, depresszióban zsugorodik). Azaz idős korban a hippokampusz már rozogán működik és nem dolgozza át a frissen megszerzett élményeket a hosszútávú memóriába. Ez megmagyarázza, miért is nem tanulnak az idősek új dolgokat. Ugye idevág a híres HM nevű beteg esete, akinek epilepszia miatt eltávolították mindkét oldali hippokampuszát. A műtét napjától kezdve semmi újat nem tudott megtanulni, csak a régi dolgokra emlékezett. Minden vicc új volt neki.


Károsodott jobboldali hippokampusz MRI felvétele felül- (bal) és elől- (jobb) nézetben.

Az már egy másik kérdés, miért emlékeznek az idősek gyermekkorukra jobban, mint felnőttkorukra. Erre most hirtelen tudományos alaposságú vizsgálatot nem tudnék felhozni, de arról lehet szó, hogy memóriánk véges, amikor újat tanulunk, akkor memóriánkból kiesnek kevésbé használt dolgok, memóriánk újrarendeződik. Valami olyasmi lehet, hogy a gyerekkorunkban tanult dolgok annyira alapok (hiszen egy megtöltendő agyat tudtak megtölteni), hogy nagyon mélyén vannak a memóriának és nem érinti őket ez az átrendeződés.


Nagypapa és unokája

No és ez az a pont, ahol előállnék egy új lehetőséggel. A minap írtam is Nick Lane biokémikus magyarul is megjelent könyvéről, melyben felvetette azt a gondolatot, hogy a Halál, szervezetünk pusztulása nem egy passzív folyamat, hanem az evolúció aktív terméke. Gondoljunk bele, ha őseink örökké élnének nekünk már nem lenne hely a Földön. Azt állítja, hogy szervezetünkben, miután az energiát gyűjtött és kifejlődött, génjeink átkapcsolnak és elkezdik leépíteni a felhalmozott tartalékokat, hogy azt utódaink létrehozására és nevelésére tudjuk fordítani (és mellesleg halálunkkal helyet adjunk nekik). Lásd a napok alatt testét ikrává alakító lazac esetét. Azaz a Halál egy aktív folyamat, nem a hibák halmozódása.

Az jutott a minap az eszembe, hogy lehet az sem hibák felhalmozódása, hanem egy aktív folyamat eredménye, hogy az idősek a régi dolgokra emlékeznek. És a tényekkel bizonyított „Nagyszülő elméletek" ezt jól támogatják. Először is van a „Nagymama elmélet". De mi is ez?



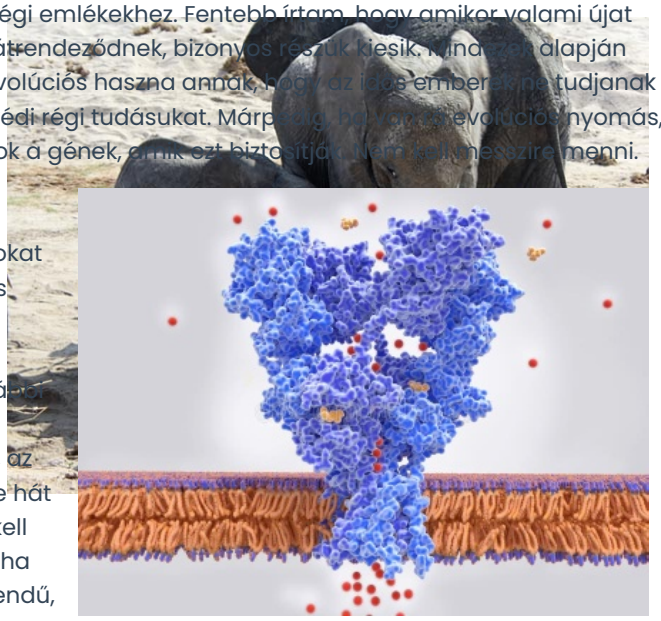
Nagymama unokájával: neveli is, eteti is

Nagyon kevés olyan faj van amelyik nem szaporodóképes élete végéig. Kivételt csak az ember és néhány ragadozó fogascet faj képez. A nők és a fogascet nőstények az egyetlenek az élővilágban, ahol egy bizonyos korban megáll a petesejtek termelése, beindul a menopauza (klimax, változó kor), de utána az egyedek még évtizedekig élnek. Ennek látszólag nincs értelme evolúcióbiológiailag, ahol az a cél, hogy minél több utódod legyen. Viszont mi emberek és a ragadozó fogascetek összetett családokban élünk és utódaink hosszas gondozást igényelnek, mire önálló életre képesek. Egy 50 év feletti nőnek vagy egy idősödő cet nősténynek már megterhelő, és ezért rizikós kihordani és megszülni egy utódot, majd azt 10-18 év alatt felnevelni. Viszont, ha segít gyerekeinek felnevelni az Ő utódaikat, ezzel saját leszármazottjainak számát is növeli. Mindenki, akinek gyerekei vannak tudja milyen jól jön amikor a Nagyi elviszi sétálni a gyereket, vagy jól megtömi rántott hússal. Amíg a csemeték a nagyival vannak a szülők egy kis lélegzetet kapnak és megjön a kedvük további unokák előállításához 😊.

No de a nagypapákat se hagyjuk ki a dologból!!! Néprajzosok és etológusok előálltak azzal az elmélettel, hogy a bonyolult társas kapcsolatban élő élőlények (ember, elefánt, csimpánz) azért vigyáznak az öregekre, mert azok olyan dolgokat tudnak, amik fontosak lehetnek a csapat túlélése szempontjából. Itt ugye legfontosabbak a ritkán bekövetkező természeti katasztrófák. A kemény környezeti körülmények között élő népeknél, mint például az Ausztrália száraz félsivatagaiban élő Aborigineknél, vagy az óceániai szigetvilág szigeteket kopárrá tevő hurrikánjai között élő Polinézeknél, fontos volt az a tudás, hogy amikor kő-kövön nem maradt és minden kiszáradt, akkor mit lehet enni. „Szaladj fiam kérdezd meg a nagypapát mit evett akkor amikor gyerekkorában kiszáradt a sivatag!"- hangozhat el a fáradt kérdés ilyenkor. És ha az öreg tudta mit kell csinálni, a közösség fentmaradt! De az elefántoknál is a mátriárka, a legöregebb nőstény vezeti a csapatot a vízgödörhöz, amikor már minden más folyó és tócsa kiszáradt.

Persze a valóságban mindkét nagyszülő hozzájárul mindkét feladathoz, az utódok táplálásához, neveléséhez (a tudás átadása az unokáknak) és a csoport túléléshez kritikus helyzetekben (tudás átadása a közösségnek), nem csak a Nagymama és Nagypapa elmélet szerepeihez.

De térjünk vissza az agyhoz és a régi emlékekhez. Fentebb írtam, hogy amikor valami újat tanulunk, akkor a régi emlékeink átrendeződnek, bizonyos részük kiesik. Ennek alapján teljesen valószerű, hogy legyen evolúciós haszna annak, hogy az idős emberek ne tudjanak új dolgokat tanulni, mert ez megvédi régi tudásukat. Márpedig, ha van evolúciós nyomás, akkor előbb utóbb kialakulnak azok a gének, amik ezt biztosítják. Nem kell messzire menni.



A memória kialakulásában fontos NMDA receptor 3D szerkezete

Az a tény ismert, hogy rágcsálók elsődleges érző agykérgében fiatalkorban más NMDA receptorokat fejeznek ki az idegsejtek, mint idős korban. Ezek a fiatalkori NMDA receptorok (az NMDA receptorok szerepéről a tanulásban lásd korábbi bejegyzésünket) sokkal plasztikusabbá teszik a hálózatot, az öregkoriak „konzervatívabbak". De hát látni ugye egészen fiatal korban kell hogy megtanuljunk, később az jó ha már nem változik. A magasabb rendű, asszociációs agykérgekben, amik egész életük során tanulnak a fiatal kori NMDA receptor forma rágcsálókban felnőttkorban is megmarad. Viszont! Egy 2020as cikk az emberi asszociációs funkciójú halántéklebenyben is kimutatja az NMDA receptor típusok változását felnőttkorban. Az ábrákat nézegetve úgy tűnt 40-50 éves korban van egy nagyobb ugrás az NMDA receptorok típusának arányában. Ekkor merevedhet be gondolkodásunk?

Köszönöm a kérdést és várom a többit kérdést a Twitter @SzurkeallomanyB, Instagram @szurkeallomany, Facebook @SzurkeAllomanyBlog csatornákon, vagy a szurkeallomany@koki.hu címre.

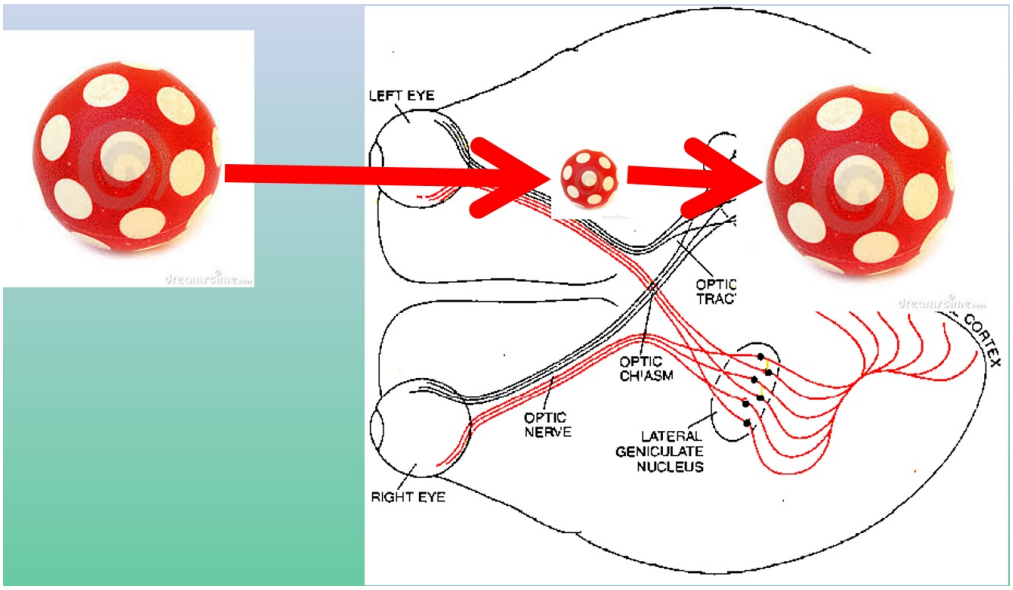
Szerző: **Gulyás Attila**

A visszacsatolás dícsérete: a percepció modern elmélete

A bejegyzésben azt járjuk körül, hogy az a tény, hogy az agyi idegsejthálózatokban rengeteg helyen figyeltek meg visszacsatolásokat hogyan járult hozzá, a percepció, az érzékelés régi modelljének gyökeres átalakításához.
A bejegyzés egy nagy előreugrás az #agyséta szerveződési szintekre épülő logikájában, de az #agykérdések rovatban hamarosan megjelenő bejegyzések megalapozásához szükség van a belső modelleken alapuló percepció modell bemutatására.

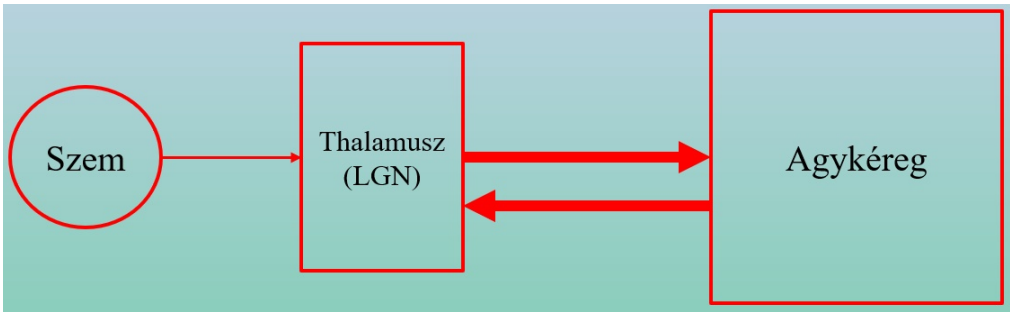
A Macskakölyök Meséjé-ben tárgyaltak és a Mátrix forradalmak bejegyzés egymásra épülő hálózatainak alapján könnyű bemutatni az érzékelés sokáig egyetlen (klasszikus) modelljét. A külvilágból az agyba érkező információt az egymásra épült agyterületek mintázatok

formájában adják tovább és dolgozzák fel, miközben kialakul a belső reprezentáció és az információ értelmezdik. Az elképzelés szerint a külvilágból érkező információ teljes egészében felépíti a belső képet, egyirányú az információ áramlása. Hátránya, hogy mindenre úgy néznénk, mintha először látnánk életünkben! Nagy mennyiségű információ áramlását igényli és lassú, keveset tudunk meg az adott tárgyról.



A percepció klasszikus modelljének folyamata

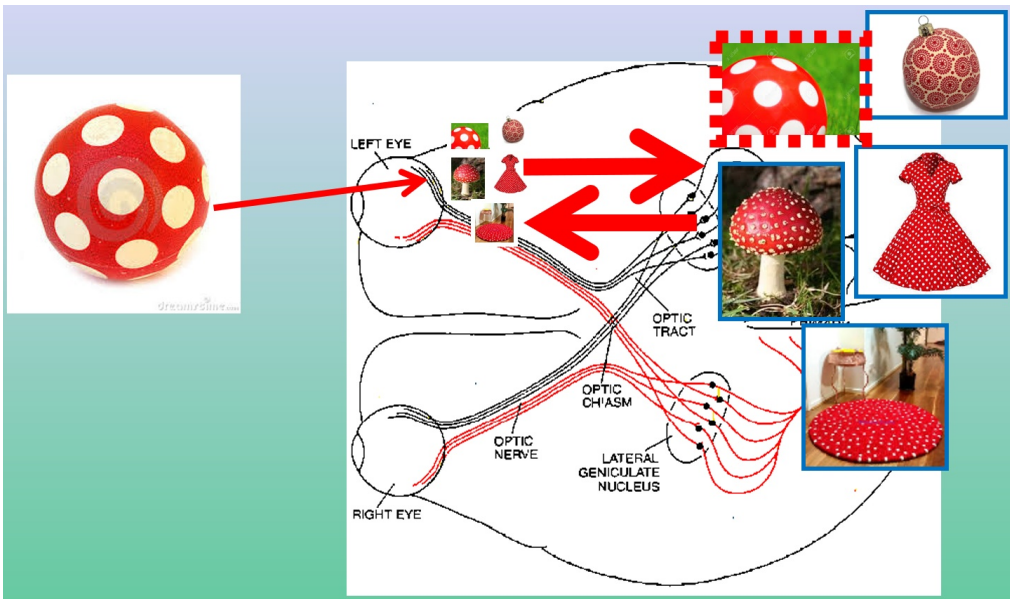
Amikor azonban a látórendszer esetében a kutatók elkezdték részletesen feltérképezni, hogy a szemből a thalamuszon keresztül a látókéregbe kerülő információ pontosan hogyan is áramlik, meglepő tényt figyeltek meg. A thalamuszban ücsörgő átkapcsoló (relay) idegsejtek, melyek a retinából érkező képet továbbküldik a látókéreg felé, nemcsak a retinából kapnak bemenetet, hanem a látókéregből is! Ráadásul sokkal többet kapnak a látókéreg felől, mint a szemből! Azok a sejtek, akik a látókéregbe küldik a szemből érkező jelet, bemeneteiknek csak 10%-át kapják a szemből és 90%-át a látókéregből, arról a területről, ahova ők vetítenek, ahova a jeleiket küldik. Felfedeztek tehát egy igen erőteljes visszacsatolást, információs hurkot a látórendszerben. Ilyen hurkokat még rengeteg helyen lehet találni az agyban, nem csak a látórendszerben.



Az információ áramlása a látórendszer első átkapcsolásai során. Vastag vörös nyilak jelik az agykéreg és a thalamusz közötti erős visszacsatolt kapcsolatrendszert.

És mint az előző bejegyzésekben láttuk a visszacsatolások sokat javítanak a hálózatok működésén, azáltal, hogy elősegítik a mintakiegészítést, asszociációt, a különböző típusú információk összekapcsolását és a tartósan működő belső aktivitásmintázatok kialakulását. A percepció modern elméletnek megalkotásakor mindehhez még hozzávették a Mátrix memóriánál bemutatott szinaptikus tanulást is. Az elmélet azt állítja, hogy életünk során a külvilágból érkező ingerek alapján (kezdetben a klasszikus mechanizmus segítségével) a külvilágról egy belső modell alakul ki visszacsatolt hálózatainkban. A fejünkben rengeteg

információ tárolódik, aktív, előhívható formában, hiszen mint az asszociatív két bemenetű hálózat esetében láttuk egy asszociáció egyik eleme képes előhívni egy másikat. Ha az mondod, hogy labda, azt mondom, hogy pettyes és piros és gömbölyű és pattog.



A percepció új elméletének folyamatábrája. A külvilágból érkező információ a visszacsatolt hálózatokban tárolt belső modellek közül segít kiválasztani azt, amelyiket a beérkező inger támogatja. Jelen esetben a piros szaggatott kerettel körülvett pöttyös labdát.

Hálózatainkba rengeteg esetre rengeteg modell aktiválódhat. Amikor valamit érzékelünk, akkor nem alapjaitól épül ki a belső kép, hanem a fejünkben levő egyes modellek közül választunk, annak megfelelően hogy az éppen tapasztalt információ mely modelleket támogatja vagy veti el. Ha piros alapon fehér foltokat látunk az leggyakrabban pöttyös labda, ritkábban légyölő galóca vagy pöttyös ruha, még ritkábban karácsonyfadísz vagy vicces szőnyeg. Ha kevés információnk van (sötét, homályos, gyors) akkor a modellek közül a leggyakrabban előfordulót érdemes választani (ez esetben pöttyös labda), mert nagy eséllyel eltaláljuk. Ha több információt kapunk, például, hogy a dolognak szára van és kalapja, akkor elvetjük a gombán kívül az összes modellt. Amikor kiválasztottuk a nyertes modellt akkor viszont rögtön hozzáférünk korábban eltárolt információihoz. Tudjuk, hogy a labda pattog, focizni lehet vele, hogy fel kell fújni, ha leereszt stb.
Személyes élményem: vendégségbe érkezve gyorsan átsétáltam egy szobán. A szemem sarkában láttam egy piros foltot pöttyökkel. A legvalószínűbb modellt választva be is soroltam labdának. Aztán amikor később kimentem a konyhában több információm lett róla, nem kerek volt hanem lapos és gyűrött, így maradt a piros ruha pöttyökkel. Nem egy világmegrázó változás, de valahogy megmaradt bennem ez az élmény az érzékelés csalókaságáról.

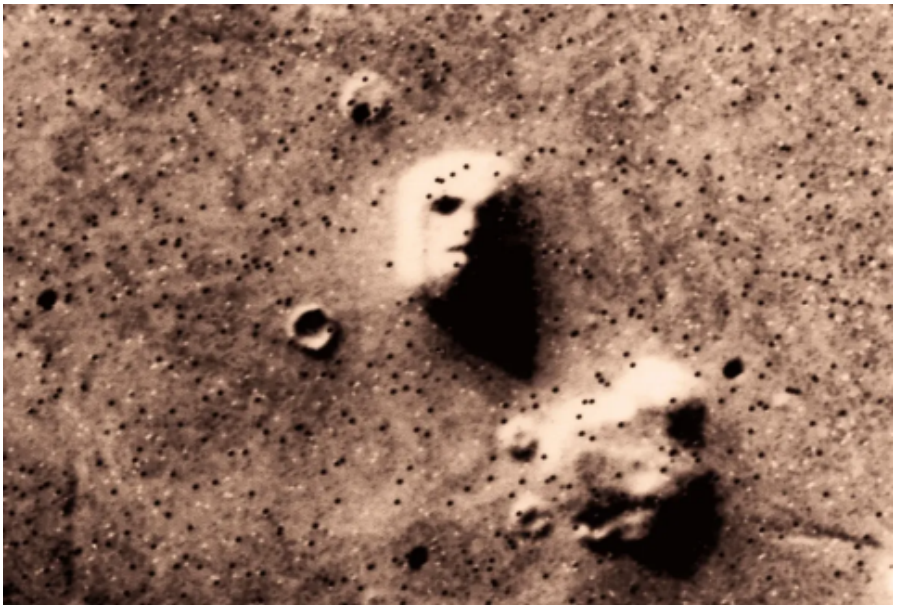


A belső modellválasztáson alapuló érzékelés modell magyarázatot képes nyújtani az álmokra és a pszichózisok alatt megfigyelt tévképzetekre is. Alvás alatt agyunkba nem jutnak be a külső világ információi, így amikor álmodunk, a fejünkben levő modellek (a visszacsatolt hálózatoknak köszönhetően) válogatás nélkül aktiválódhatnak, hiszen semmi sem köti őket a valósághoz. Álmaink a valóság bizarr változatai. Álmunkban, bekapcsolódó modelljeink a külvilág

Dali bizarr álomszerű festménye

számos tulajdonságát helyesen mutatják, de nincsenek felfűzve egy külvilágból érkező vezető történetbe. A hallucinációk és tévképzetek is hasonló módon magyarázhatók, ha valaki pszichiátriai vagy neurológiai betegségben szenved hiányozhat vagy hiányos lehet a belső modellek aktiválását megszűrő külvilágból érkező információ. Egy ilyen beteg nem tudja a valóságot és a képzeletet megkülönböztetni. Nem tudja, hogy amit agya „lát" az most a valóság, vagy csak agyának hibás működése.

Az érzékelés e szerint a modell szerint tehát úg ytörténik, hogy agyunk minden beérkező ingerben mintázatota keres, melyik mintázat utal a lehetséges belső modellek valamelyikére. Nem is keres, hanem illeszt, hiszem nem egymás tán nézi végig a lehetséges illeszkedéseket hanem egyszerre, megnézi milyen minta pottyan át arésen. Mint a kisgyerek aki a különböző alakú elemeket próbája a doboz tetején található lukakba tömni.



A mars felszínenek fényképébe belelátott emberi arc. Más napállásnál már nem látszik.

Az agyi mintázatkeresés annyira erős, hogy látszólag értelmetlen, véletlen mintázatokban is mintázatot, valami korábban tapasztaltra utaló dolgot keresünk. Képeket látunk az utca repedéseiben, a felhőkben, a kávézaccban, ezt hívják pareidolia-nak. Ez kóros esetben aztán messzire vezethet.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agyi kommunikációs zavarok minisorozat I: Pszichopátia

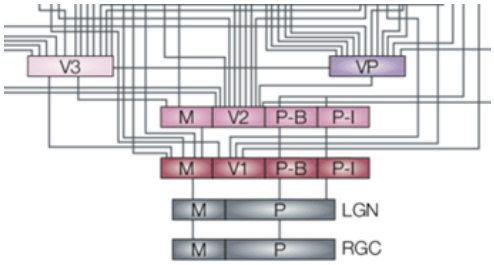
Számos kedvcsináló előadást tartottam és tartok a közeljövőben gimnáziumokban. A tanárok segítségével kérdéseket gyűjtök előre, hogy be tudjam határolni miről is érdemes beszélnem. Be is futott egy szeérderéknyi ami nem fér bele mind egy előadásba. A kimaradók pl.:

Mi a déja vu tudományos magyarázata? Mi történik a pszichopaták agyában? Miben különbözik a skizofrének agya a nem skizofrénekétől?

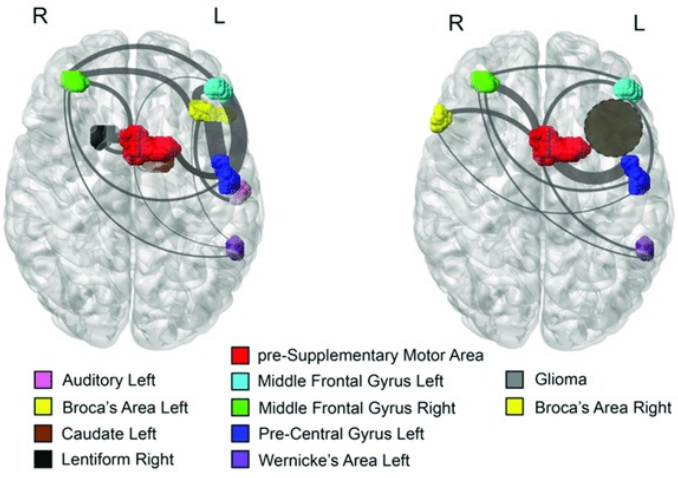
Az első kérdést nagyon gyakran kérdezik tőlem. A másik kettőt ritkábban, de egy kötegben válaszolok rájuk, mert az agyi mechanizmusokban vannak hasonlóságok, és persze lényeges különbségek is. Jó nagy falat és én ugye neurobiológus (agykutató biolóus) vagyok, nem pedig pszichiáter (aki orvosi képzést kapott), aki nálam sokkal

többet tud ezen jelenségekről.

Mint azt majd az #agysétа során a távoli jövőben látni fogjuk az idegsejtekből álló hálózatok az agyban (és témánk szempontjából leginkább az agykéregben) a következő szerveződési lépésben hálózatok hálózataiba kapcsolódnak, azaz az egyes agykérgi területek egymással bonyolult rendszerbe kapcsolódnak. Az egyes agykérgi területek kicsit eltérő felépítésű hálózatai rájuk jellemző információfeldolgozást végeznek, illetve eltérő agyterületekről kapnak máshogy feldolgozott információt. A látókéreg például több tucat területre tagolódik, ahol a szemből érkező képből az egymást követő területeken egyre magasabb szintű jelentést vonnak ki a helyi hálózatok (agykérgi területek). A látás feldolgozás során agyunk területei azonosítják a látvány elemeit: pontok, vonalak, élek, sarkok, alakzatok stb. A feldolgozás gyakran több irányba válik szét, a látórendszerben például van egy MI? és egy HOL? ág. Az egyik a látott tárgya azonosításával foglalkozik, a másik a tárgy helyzetét, mozgását és más tárgyakhoz való viszonyát elemzi. A feldolgozás magasabb szintjein az egyes ágakon kivont információk újra összeolvadnak. Azaz az agykérgi területek nem egy vonal mentén vannak felfűzve, hanem bonyolult elágazó, újra csatlakozó, visszacsatolt hálókat alkotnak. Ez a hierarchikus, többszintű, elágazóan összefonódó feldolgozás nem csak a látórendszerre jellemző, hanem a memória, mozgástervezés, döntések rendszereire is. Épp az előző #agykérdések bejegyzésben tárgyaltunk, hogy a memória kialakulásához fontos, hogy a különböző típusú memóriák kialakulásáért felelős agyterületek a megfelelő módon és időzítésben kapcsolódjanak egymáshoz, a memórianyomok átadása végett.



A látásfeldolgozás korai lépései makákó majom agyában. A szemből (az ábrán alulról) érkező ingerek több szinten, bonyolult, elágazó hálózatokban kapcsolódnak át. Mindegyik dobozka egy helyi, egyedi tulajdonságokkal rendelkező hálózatot reprezentál, melyek magasabb szintű hálózatokba kapcsolódnak össze.



Kölcsönható agyi területek nyelvi feladat megoldása közben egészséges (bal) és agydaganatos emberben (jobb).

Az elmúlt évtizedre elérhető kísérleti rendszerekké finomodott agyi képalkotó eljárások (fMRI, sokcsatornás EEG, optogenetika), lehetővé teszik, hogy finom tér és időbeli felbontással vizsgálhassuk, hogy az egyes agyterületek milyen mintázatban kapcsolnak be egy feladat megoldása során. Így nagy lépéseket tettünk annak megértésében, hogy gondolkodásunk elemi folyamatai mely agykérgi területekhez kapcsolódnak és mely agyterületek kölcsönhatása szükséges a feladatok megoldásához. Az egészséges tudati állapotokhoz a megfelelő agyterületeknek a másodperc századrészének pontosságával kell az egyes pillanatokban kapcsolatba lépnie.

Ez egy csapatjáték, a megfelelő játékosoknak a megfelelő pillanatban kell a megfelelő helyeken lenniük, hogy a labda vagy a korong a hálóba kerüljön. Az agy esetében ráadásul még csak nem is egy labda van (egy információ csomag), hanem sok. Képzeljünk el egy olyan focit, ahol 10 labdával játszanak egyszerre, ezeknek a kapuba kell jutniuk és egyszerre egy játékos csak egy labdát kaphat!



Hokimérkőzés. Nem mindegy ki, mikor, hol áll.

No és akkor most érünk el a deja vu, pszichopátia és skizofrénia kérdéséhez. Mindhárom, az egészséges működéstől eltérő és ezért kórós, patológiás esetben a megfelelő agyterületek közötti normális együttműködés hiányáról van szó. A három eset azonban eltér abban, hogy időben hogyan jelennek meg ezek az összehangolási problémák. A pszichopátia esetében a gond mindig fennál, a skizofrénia esetében hosszabb-rövidebb ideig hullámokban vagy egyre erősödő módon következik be, a deja vu esetében pedig roham-szerűen, rövidebb időablakokban.



Kezdjük a pszichopátiával, mert az viszonylag egyszerű eset. A pszicohpátiát szociopátiának is nevezik, azaz a társas kapcsolatok zavarának. A szociopata nem képes az együttérzésre (empátiára), jellemzően nem érez bűntudatot, gyakran antiszociális, és egoista, eltúlzott képet alkot saját értékéről és képességéről. A pszichopata emberek nem téveszmések, helyesen értékelik a külvilágot, bár jellemzően nagyon nehezen látják a dolgokat mások szemszögéből. Intelligensek és nagyon jól képesek másokat manipulálni céljaik eléréséhez. Nehéz diagnosztizálni ezt az állapotot, mivel a pszichopaták gyakran képesek normálisnak mutatkozni, és gyakran nem azonosítják magukat úgy, hogy problémájuk van, ami támogatást vagy segítséget igényelne. Előfordulhat, hogy ellenségesen vagy dühösen reagálnak arra a felvetésre, hogy pszichiátriai segítségre van szükségük.

OK, ez a jelenség, de mik a gyökerei? Ehhez egy kis humán-evolúciós mesére van szükségünk, mely a morál és etika, illetve a játékelmélet irányába is elkalandozik. Mint azt sokan, mostanában különösen Noval Yuval Harrari, megírta, az emberek azzal tudtak kiemelkedni főemlős őseik közül, hogy jól szervezett, együttműködő csoportokat, majd társadalmakat alakítottak ki. Ehhez persze agyi átalakuláson is át kellett esniük. A modern evolúciós szemlélet szerint az erkölcs (a társadalmi kapcsolatainkat meghatározó viselkedés elemek összessége), nem csak kulturálisan, hanem ennél mélyeben, genetikailag is meghatározott, és agyunk felépítésében is nyomot hagy. Mivel komoly evolúciós nyomás volt arra, hogy az emberek megbízzanak egymásban (bizalom), értsék egymás érzéseit, gondolatait (empátia), nehéz helyzeteket is átvészeljenek közösen (kötődés), kialakultak olyan magasabb rendű agyterületek (nyilván a prefrontális kéregben), melyek ezen viselkedéseket megalapozzák. Mi is volt a szelekciós nyomás? Hát a többiek. Az Ausztrál Aborigineknél ha valaki komoly bűnt követ el a közösségben, a büntetése az, hogy hosszú időre száműzik, egyedül kell megélnie, a csoporton kívül a hihetetlen kemény ausztrál

félsivatagban. Ha bűne nagyon komoly, távozás előtt még lándzsával meg is sebesítik a combját. Halálbüntetés, legalább is direktben nincs. Nyilván úgy gondolják, hogy aki így is képes túlélni, az annyira értékes, hogy a klán adhat neki egy második esélyt.
Ezt azt hiszem tekinthetjük egy igen erős szelekciós nyomásnak. Azaz a csoportos élet erősen formálta az agyat, hogy a csoportos élethez illeszkedő viselkedésre késztesse tulajdonosát.



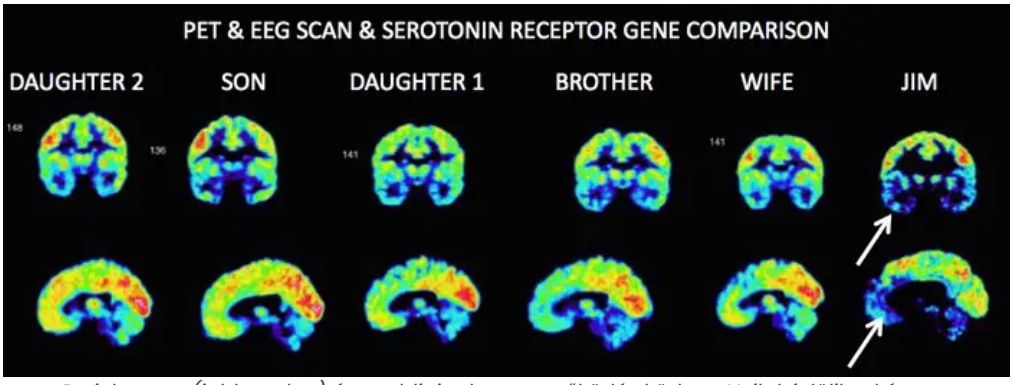
Együtt messzibbre jutunk... míg nem jönnek a csalók.



Büntetésként klánjából kizárt ausztrál benszülött

De itt jön a játékelmélet és a populáció dinamika! A társadalom számára hasznos együttműködés, együttérzés és áldozathozatal az egyén szempontjából költséges. Hiszen, ha megosztjuk a kenyerünket nekünk kevesebb marad. Ha egy jól működő társadalomban megjelenik egy „mutáns", hívjuk csalónak, akiben ezek a mechanizmusok nem működnek egyértelműen, hasznot hajt, ha nem viszonozza a szívességeket, kihasználja a többiek segítségét. A haszon oda vezet, hogy több utódja lesz, és a csoportban egyre nő a csalók aránya, amivel párhuzamosan a csoport összességének túlélési képességei romlanak. Amikor csoportok versengenek egymással a túlélésért (két horda a szavannán az állatokért), akkor ott is megjelenik egy evolúciós kiválasztódás arra, hogy a csoport tagjai megbüntessék, kiközösítsék a csalókat. Ennek eredményeként hosszú távon beáll egy egyensúly abban, hogy a populációban mekkora a „csaló" gének előfordulása. Ez általában egy alacsony értékre áll be, hiszen a csoport már kevés csaló esetében is károsodik.
Úgy tűnik a pszicho-szociopata is ilyen csaló. Szerzett vagy örökölt mutációja eredményeként azok az agyterületei, amelyek szociális szempontból egészséges, együttműködő emberben szerepet játszanak az etikus viselkedésben, nála rosszul működnek vagy nincsenek megfelelő módon bezsinórozva a viselkedését irányító agyi rendszerekbe. Sajnos amiatt, hogy ezek a területek vagy kapcsolatok hiányoznak, ez a betegség nem gyógyítható. Pszichológiai módszerekkel lehetne javítani rajta, azzal, hogy a beteget rávezetjük arra, hogy viselkedése nem elfogadható. De mivel a szociopatáknál pont a közösségi értékeknek az egyén fölé rendelése hiányzik, leggyakrabban csak azt tanulják

meg, hogyan lehet még hatékonyabban és feltűnés nélkül manipulálni környezetüket. Ráadásul modern, városiasodott társadalmunkban ez a probléma azzal fokozódik, hogy míg régen a kisközösségekben mindenki tudta kitől mire számítson, és a szociopatát megbélyegezték, ezáltal hatékonyan elszigetelték, addig a mai milliós városokban szabadon garázdálkodhatnak, hiszen nagyjából senkit nem ismerünk.



Pszichopata (jobb oszlop) és csaldjainak agya működés közben. Nyilak jelölik a kórosan alulmködő agyi területeket (homlok és halántéklebeny).

Zárjuk le ezt a részt. A szociopata esetében tehát az a gond, hogy a helyes működéshez szükséges agyterületek közül némelyik tartósan (állandóan) nem működik vagy nincs bekapcsolva a hálózatba.

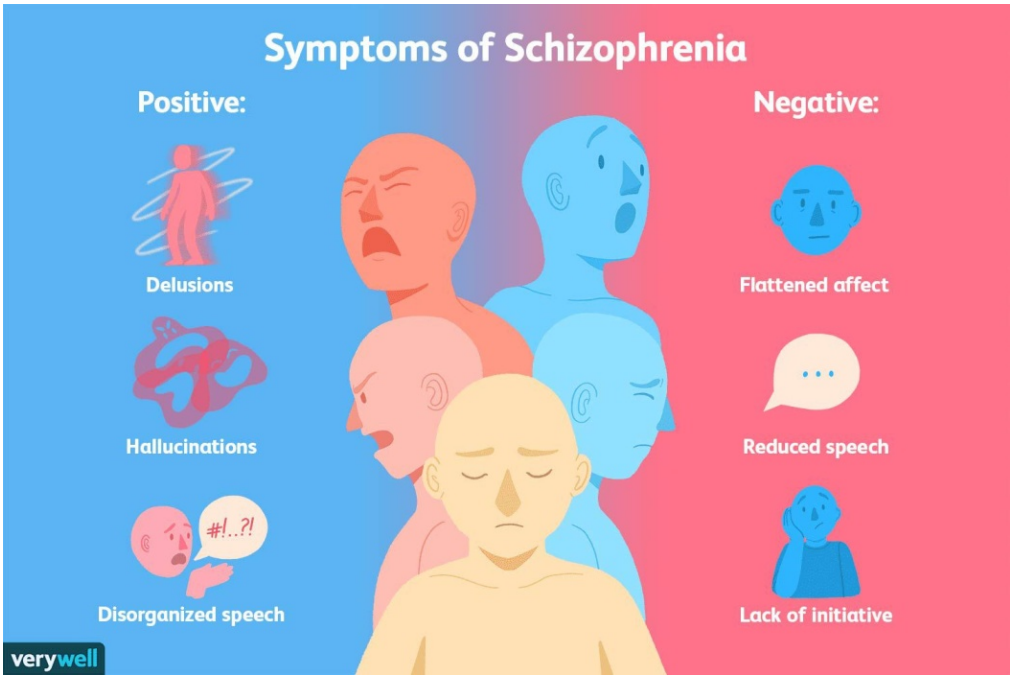
És akkor majd jön a deja vu és a skizofrénia. Úgy tűnik a szociopátiával szemben, ez az agyterületek közötti pontos és helyes kommunikációk rövid, epizodikus felbomlásának az eredménye. Viszont a továbbiakhoz az előző bejegyzést a belső modellek fontosságáról a percepcióban feltétlenük olvassa el, aki még nem tette meg.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agyi kommunikációs zavarok II: Miben különbözik a skizofrének agya a nem skizofrénekétől?

Az agyi kommunikációs zavarok minisorozatban másodikként a skizofréniát boncoljuk fel. A leggyakoribb kérdés, a a deja vu marad utoljára, de annak magyarázatához számos dolgot kell itt megvilágítanunk.
A skizofréniások máshogy gondolkoznak, éreznek és érzékelnek dolgokat, mint egy egészséges tudatú ember. A skizofrénia magyarul hasadt tudatot, tudathasadást jelent.
A betegek hallucinációkkal és téveszmékkel kísért pszichotikus szakaszokon esnek át.

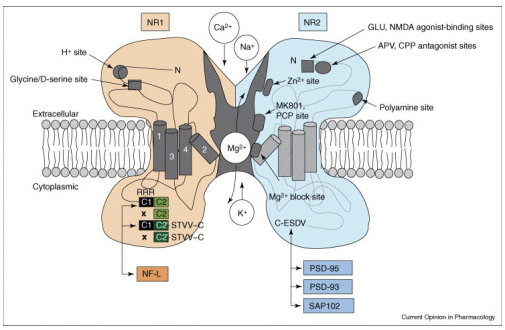
A betegség a népesség 0.4-1%-ában fordul elő. Erős genetikai kapcsoltságot mutat, azaz a beteg családtagjai között nagy eséllyel (~10%) található másik skizofréniás. A betegség fiatal felnőtt korban jelentkezik, nagyobb arányban férfiakban. A betegek fele idővel felépül, másik felük egyre mélyebbre zuhan a betegségbe.



A skizofréniát pozitív és negatív tünetek kísérik

A betegség felismerhető kitörését (az első pszichotikus epizódot) gyakran megelőzik a hitben, gondolkodásban és/vagy érzékelésben bekövetkező finomabb változások, amelyek a téveszmék, a formális gondolkodási zavarok, illetve a hallucinációk enyhébb formáinak tűnnek. A kifejlett betegségnél pozitív (pszichózis), negatív (érzelmi és motivációs elsivárosodás), gondolkodási (figyelemzavar és kapcsolati zavarok) és hangulati tünetei (megváltozott hangulat, gyakran depresszió) alakulnak ki. A tünetek egyrésze az elsődleges skizofrénia miatt alakul ki, például depresszió. A tünetek változatossága arra utal, hogy valószínűleg inkább betegségek csoportja, hasonló tünetekkel, mint egyetlen okra visszavezethető betegség. Ez meg is magyarázza azt, hogy kiszámíthatatlan melyik gyógyszer hogyan hat egyes betegekben.

Mit látnak a kutatók és orvosok egy skizofréniás beteg agyában? Ugye az agy megértésénél hagyományosan két irányból lehet közelíteni alulról a molekulák és sejtek, felülről a viselkedés felől.



A bonyolult szerkezetű NMDA receptor, mutációja hozzájárulhat a hálózati kapcsolatok skizofréniában megfigyelt zavaraihoz

Molekuláris szinten a megfigyelések arra utalnak, hogy a serkentő ingerületátvivő anyag a glutamát NMDA receptoraiban, illetve a figyelem és jutalmazásban résztvevő dopamin rendszerben vannak genetikailag meghatározott változások. Sejt szinten azt lehet látni, hogy bizonyos agykérgi területeken, a serkentő sejtek szinaptikus bemeneteket fogadó dendrittüskéi elhalnak, azaz a serkentő sejtek közötti kapcsolatok, és ezért feltehetőleg a különböző funkciójú agyterületek közötti információáramlás károsodik. Az agykérgi idegsejtek másik

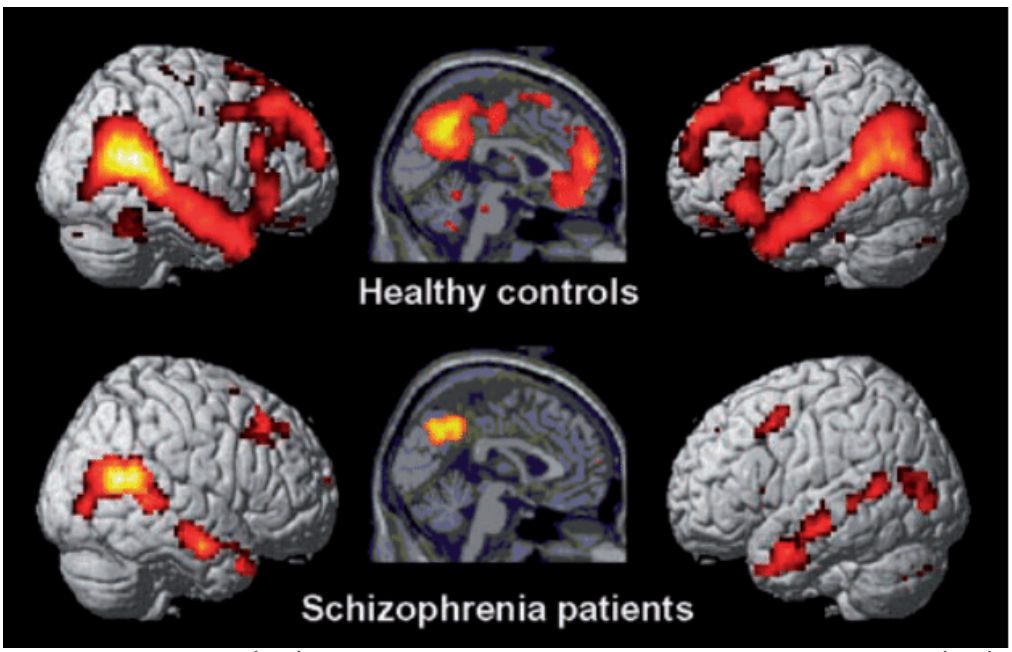
fontos csoportjában a stabil, pontos működés kialakításáért felelős gátlósejtekben is megfigyeltek változásokat, melyeket szintén mutáns gének eredményeznek. Agyszerveződési szinten megnagyobbodott agykamrákat és csökkent hippokampusz és agytérfogatot figyeltek meg.

A viselkedés irányából vizsgálódva a kutatók arra jutottak, hogy zavar támad azokban az agyi hálózatokban, amelyek a tapasztalatokat időhöz, helyhez és cselekvéshez kötik. Ez azt eredményezheti, hogy bizonyos gondolatokat-cselekedeteket nem ismerünk fel saját magunk által kezdeményezettként, illetve az események jelentésének értelmezését nem korlátozzuk az aktuális helyzetre és emiatt a valóság hibás képe épül fel. A téveszmék, például az a meggyőződés, hogy idegen erők irányítják a gondolatokat, és a hallucinációk, például a hangok hallása, a skizofrénia alapvető jellemzői. Általánosságban ezek a tünetek a valóságvizsgálat károsodását, vagyis a tapasztalatok forrásainak és jelentésének értelmezési zavarát jelentik. A beteg hibásan értelmezi gondolatait és érzékelését, nem azonosul azokkal, azt hiszi egy másik személyiségtől származnak.



Skizofréniában a beteg gyakran saját gondolatait idegen hangokként, irányításként éli meg

Ezek a tünetek arra utalnak, hogy agyunkban (tudatunkban) a valóságtesztelés nem egy különálló modult képvisel, amelynek során a tapasztalatokat "valós" vagy "nem valós" jelzővel látják el, hanem az érzékelési, figyelmi, emlékezeti és egyéb rendszerek olyan, emergens tulajdonságát tükrözi, amelyek együttesen működnek, és egy olyan értelmező/előrejelző keretet alkotnak, amely pillanatról pillanatra meghatározza, hogy a tudatba érkező események "mit", "mikor", "hol" és "ki által" történnek.



A skizofréniás agyban (lent) kevesebb agyterület aktiválódik, mint az egészséges agyban (fent). Jelentős a működéscsökkenés a személyiség egységéért, a kritikus gondolatokért, a mérlegelésért felelős homloklebenyben.

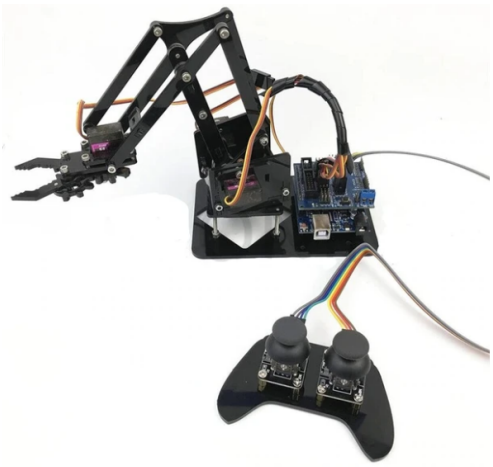
Úgy tűnik a pontot az i-re, itt is a képalkotó eljárások (fMRI és sokcsatornás EEG) teszik fel. Ezekkel ugye közel valós időben lehet megvizsgálni azt, hogy a viselkedés során agyunk több száz eltérő feladat megoldásában résztvevő területe közül melyek működnek.

Legfontosabb felismerésük, hogy nagyon fontos a területek működésének finom időbeli összehangolása. A képalkotó eljárások komoly változásokat figyeltek meg a skizofrén betegek agyterületei közötti együttműködésben (az egészséges agyhoz képest). Ezek támogatják a viselkedési eredmények alapján levont következtetéseket, hogy a skizofrénia az agyi kommunikáció zavara. Ilyen kommunikáció zavarokat más pszichiátriai betegségekben (Alzheimer-, Parkinson-kór) is megfigyeltek. Mi több, úgy tűnik a képalkotó eljárások évekkel előre képesek jelezni az ilyen típusú betegségek kialakulását, mivel képesek érzékelni az agyterületek finoman összehangolt együttműködésének már alig észrevehető megbomlását is. Feljebb, a skizofrénia tüneteinél írtuk, hogy a pszichózisok kialakulása előtt már történnek érzékelési és gondolkodási változások. Ezeket nehéz viselkedési vizsgálattal elcsípni, de a képalkotó módszerek jóval érzékenyebbek.

Tegyük akkor össze az elemeket a neuropszichológia szemszögéből.
1) Mint azt az előző bejegyzésben írtuk, agyunkban több száz agykérgi terület található melyek különböző szinten, eltérő feladatok megoldásáért felelősek.

2) Az egészséges tudat kialakulásához arra van szükség, hogy ezek az agyterületek pillanatról-pillanatra megfelelő mintázatban kapcsolódjanak össze, azaz érzékelésünk, döntéseink, cselekedeteink kialakításában a megfelelő területek vegyenek részt.

3) Amikor érzékelünk, döntünk, cselekszünk számos agyterület működik együtt, gyakran párhuzamos szálakon folyik a feldolgozás. Ahhoz, hogy valamit tudatunk helyesen érzékeljen, a *Mi? Hol? Ki? Miért? Hogyan?* feldolgozásáért felelős agyterületeknek helyes információt kell szállítania a megfelelő pillanatban. Ha valamelyik elem hiányzik, vagy rosszul időzített, akkor előfordulhat, hogy tudatunk nem sajátunkként értelmezi cselekedetünket vagy érzékelésünket nem tudjuk megkülönböztetni gondolatainktól.

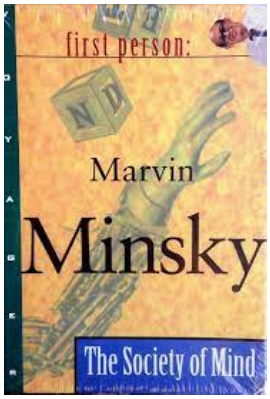


Joystick-el irányítható robotkar, melyhez hasonlót a szándék és a tapasztalat összhangjának fontosságát bemutató öningerlős kísérletben használtak.

A rossz időzítés szerepét egy ravasz kísérlet mutatja be. A kísérletben a kísérleti alany egy joystickkel egy robotkart irányít, mellyel saját hátát érintheti meg az általa kívánt pontokon. Ha sokat játszik vele akkor kialakul az az érzése, mintha a joystick egy harmadik keze lenne, amivel a hátára tud rajzolni, mivel az érzékelt érintések és mozdulatok megegyeznek azokkal a tervekkel, amiknek alapján a joysticket irányítja. Ekkor jön a gonoszság. A kísérletezők a joystick és a robotkar közé egy változtatható késleltetést okozó áramkört illesztettek be. Ennek hatására a robotkar mozdulatai késve követik a joystick parancsait. Ha ez az idő néhány száz millisecundumnál (a másodperc tört része) hosszabb, a kísérleti alanynak furcsa élménye lesz, azt érzi, mintha valaki más piszkálgatná a hátát, nem pedig Ő irányítja a folyamatot.

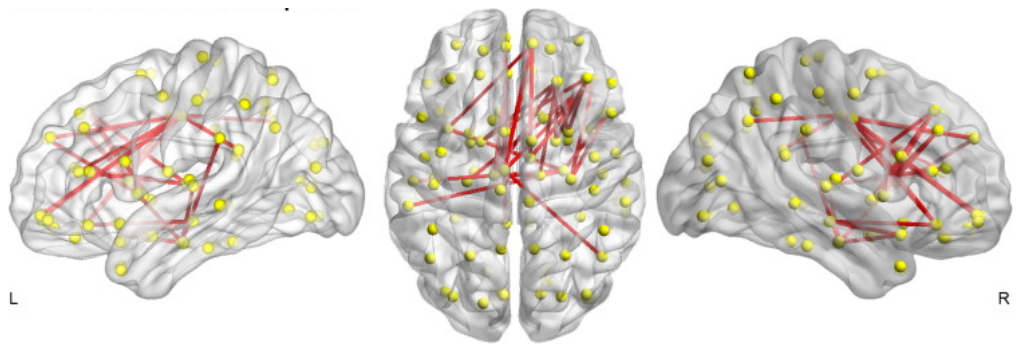
Ennek alapján érthető, hogy ha a skizofrén beteg agyában a tervezett mozdulat vagy gondolati folyamat (egyik agyterület) és ennek a mozdulatnak vagy gondolatnak a megvalósulása, érzékelése (másik agyterület) nincs összekötve egymással akkor saját cselekedeteit, gondolatait idegenként azonosítja.

4) További, egészséges és beteg tudatú emberekben megfigyelt gondolkodási folyamatok alapján az a kép alakult ki, hogy tudatunk nem egyetlen agyterületen képződik, hanem kölcsönhatások eredményeként, megosztott agyi hálózatokon, melyeknek egyes elemei hozzájárulnak a tudatos kép kialakításához. Marvin Minsky szemléletes képe szerint „a tudat az elme társadalma". Azaz tudatunk agyterületeink kölcsönhatása során emergens módon alakul ki, mint ahogy egy egészségesen működő társadalom is az azt alkotó emberek, pártok, civil szervezetek kölcsönhatása alapján működik. Egy beteg tudatot egy rosszul működő társadalomhoz hasoníthatunk, ahol a demokráciát diktatúra vagy anarchia váltja fel és bizonyos nézeteket nem vesznek figyelembe vagy túlságosan is.



Minsky könyvének borítója

Mivel az agy több szerveződési szinten keresztül épül fel, érthető, hogy egy ingerületátvivő anyag receptorának, egy gátlósejt ioncsatornájának vagy az agyi területek közötti kapcsolatokat irányító géneknek a mutációja mi módon vezethet ahhoz, hogy az egészséges tudatossághoz szükséges pontos időzítésben és mintázatban kapcsolódjanak egymáshoz az idegsejtek és a hálózataikból alkotott agyterületek.



Skizofrének agyában a piros vonalakkal jelölt agyterületek közötti kapcsolatok (a működés összehangolása) gyengébbek, mint egészséges agyban.

A skizofrénia tehát a tudat finomszerkezetének hosszabb távú megbomlása, melyet az idegsejtekben és/vagy hálózati kapcsolatokban bekövetkező változások okoznak.

Hogy a deja vu miben más azt a minisorozat következő bejegyzésében tárgyaljuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agyi kommunikációs zavarok III: Deja vu

És akkor végre a deja vu! Amikor ezt a kérdést kaptam (sokadszorra) véletlen egybeesés eredményeként épp a BBC egyik remek podcastjának, a Deeply Human, azaz Mélyen Emberi-nek a deja vu-ről szóló részét hallgattam. A sorozatnak minden része nagyon jó, az emberi élettan és agyműködés furcsaságait járja körül élénk, érdekes, néha ironikus formában. Akinek jól megy az angol itt tudja meghallgatni.
Nem rejtem véka alá, a következőkben ezen podcast segítségével szedtem össze gondolataimat.

Deja vu, franciául annyit tesz, mint „már látott”. Egy ritkán előforduló meglehetősen erős hatású élmény, amely alatt úgy érezzük, hogy a dolgok, amik velünk történnek egyszer már megtörténtek és szinte előre tudjuk mi fog történni. Nem tudom kivel milyen gyakran esik meg, velem talán két évente.



Magritte stílusú kép a deja vu-ről

Egészséges esetben az agy egzotikus, ritka állapota, mint például egy két sárgájú tojás. Azon néhány alkalom egyike amikor rádöbbenünk érzékelésünk elemeire (mit látunk? láttuk-e már? mi kapcsolódik hozzá?). Van, akinél gyakran, akár rendszeresen előfordul. Zavaró, ijesztő, de úgy él vele, hogy azt hiszi más is hasonlóan él így. Van, aki úgy érzi egy végtelen időhurokban él, mint Bill Murray az „Idétlen időkig” című filmben, ahol a mormota megjelenésének napja ismétlődik végtelenségig. Az ilyen gyakori, kóros deja vu-k hátterében legtöbbször halántéklebenyi epilepszia lappang. Az epilepszia egy olyan betegség, ahol az agyi serkentés és gátlás egyensúlyának megbomlásaként a kóros agyterületen, egy megállíthatatlan, pozitívan visszacsatolt aktivitás növekedés eredményeként az idegsejtek nagyrésze összehangolt kisülésekbe szinkronizálódik. A begerjedt agyterületről aztán továbbterjed a roham más területekre, míg végül az agyi anyagcsere és energiaháztartás összeomlása miatt a roham is összeomlik. Egy-egy ilyen roham hosszú percek alatt épül fel és a hozzá vezető úton a beteg furcsa tapasztalatokról számol be. A kialakuló roham pontos helyének függvényében érezhet illatokat, láthat képeket, lehetnek furcsa gondolatai, zaklatott vagy éppen extatikus állapota. Ezeket az érzéseket aurának hívják, mely előrejelzi a rohamokat. Egy rutinos beteg tudja, hogy ilyenkor roham következik és ha van ideje gyógyszert vesz be vagy biztonságba helyezi magát. De sokszor erre sajnos nincs ideje. A gyakori deja vu-k is ilyen aura jelenségek lehetnek.



Bill Murray a mormota odúja előtt, minden nap....



Az epilepszás rohamot megelőző aura során a beteg furcsákat tapasztal vagy furcsán viselkedik

De mi az oka, hogy bizonyos esetekben azt érezzük ez már megtörtént? Morpheus a Mátrixban Neónak a macska kétszeri megjelenését azzal magyarázta, hogy valamit igazítottak a Mátixból az agyukba küldött élményeken. Zseniális ötlet, de nem ez történik, bár annyi igazság van benne, hogy valami össze nem illés van az időzítésekben.



Neo és a kétszer feltűnő macska

Két, egymást nem kizáró elképzelés is van. Mindkettőben fontos az, hogy mint azt a percepció visszacsatoláson alapuló modelljéről szóló bejegyzésben is írtuk, agyunk a tanulás során a külvilágról belső modelleket, reprezentációkat épít. Ezek után minden beérkező ingert megvizsgál, hogy melyik modellre illik és tudatunk számára azt mutatja be, mint valóságot. Lázasan keresi a mintázatokat és ha talál egyet rákattan. A skizofréniáról szóló bejegyzésben pedig azt mutattuk be, hogy ha az ingerek és gondlatok-cselekedetek egyes elemeit feldolgozó és értelmező hálózatok hibásan kapcsolódnak (rosszkor vagy rosszul) akkor az ingereket, gondolatokat, cselekedeteket nem azonosítjuk helyesen sajátunknak. Erre a hibás illeszkedésre ugyanis jobban illeszthető az a mintázat, hogy valaki más csinálja, mint az, hogy mi csináljuk csak épp valami nem stimmel.



A nem illeszkedő dolgok megakaszthatják gondolkodásunkat

A deja vu hátterében is ilyen illeszkedési hiba állhat, csak ez pillanat-szerű és rövid ideig tart, nem úgy, mint a skizofrénia esetében, illetve az idő érzékelésével kapcsolatos dolgokra szűkül le. Biológusként talán mondhatjuk (de gyanítom pszichiáterként nem) azt, hogy a skizofrénia egy nagyon speciális, ritkán előforduló esete.

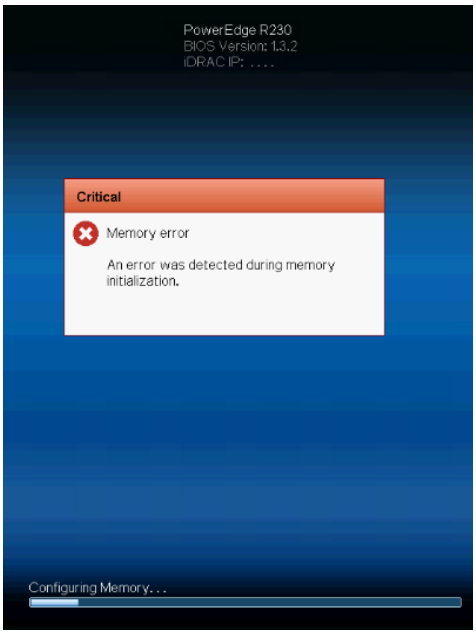
Mindkét elképzelés szerint a memória előhívásakor keletkezik valami hiba. A deja vu, élethelyzetek felidézéséhez kapcsolódik. Nem meglepő tehát, hogy a hippokampusszal hozzák kapcsolatba, mert mint korábban írtuk ez az az agy terület, ahol a különböző

érzékletek összeolvadnak egy élménnyé, pillanattá, mely pillanatokat azután a hippokampusz egymás után egy történetbe fűzi. Így alakul ki az idő élménye, mi van mi előtt és után.



Valamit illesztünk oda ahol épp nem az van

Az egyik hiba, hogy valami olyasmivel találkozunk, amivel még nem találkoztunk, de ez csak nagyon kicsit tér el attól, amivel már korábban találkozunk. Ezt a pici eltérést hipokampuszunk nem veszi észre, túl jól egészíti ki a beérkező mintázatot (lásd a hálózatok tulajdonságairól szóló bejegyzést) és nem ingerként, hanem megtörtént eseményként érzékeljük. Közben egy másik részhálózat azért tudja, hogy ez nem történt meg, és mintaillesztő agyunk ezen a nem illeszkedésen megrökönyödik. Ilyen apró eltéréseket próbáltak meg felhasználni, hogy kísérletesen deja vu-t váltsanak ki. Virtuális világokat építettek a SIMS nevezetű játékban. Egy épületet megkettőztek, majd helyenként apró változtatásokat végeztek az egyiken. Feltételezték a kísérleti alany egy korábban ismert hely megváltoztatott másolatában sétálva fogja ezt az érzést érezni. Az igazat megvallva nem jártak hatalmas sikerrel.



Programzók réme a memória hiba. Honnan jött? Hova megy? Az agyban is előfordulhat.

A másik elképzelés szerint is a memória rendszer hibája a deja vu. Itt azt kell hangsúlyoznunk, hogy a szándék egy memórianyom előhívására, vagy az érzékelés folyamata melynek során modellt kell illesztenem, elválik a tényleges előhívás eredményének megérkezésétől (más agyterületek feladata). Ha a szándék és az előhívás eredménye nem kapcsolódik (megfelelően), nem tudatosul bennem, hogy egy memóriát igazából én hívtam elő (az aktuális helyzetnek megfelelően) és azt gondolom ez dolog már megtörtént korábban, ráadásul mivel memóriát hívtam elő, tudni fogom a hozzá tartozó dolgokat is. Erős érzésünk lehet, hogy előhívtunk valami korábbit, pedig igazából nem is hívtunk elő, hanem csak érzékeltük, ami történik. Képzeljük el az érzést, hogy egy tűvel egy foltot varrunk fel, ezt akkor is varrásnak érezzük, ha nincs cérna a tűben, mert annyira hasonlít a helyzet, pedig nem azt tesszük.

Mivel a hippokampusz tárolja és hívja elő az epizodikus emléknyomokat nem véletlen, hogy az azt érintő halántéklebeny epilepsziák deja vu szerű aurát váltanak ki. Igazából mindkét mechanizmus működhet. A gerjedő hippokampusz hibásan egészít ki apró eltéréseket, de ami fontosabb, hogy nem külső inger hatására aktiválódik egy emléknyom, hanem a roham hatására előhívási parancs nélkül, és így azt a jelen emlékének tartjuk. A deja vu-re, angol-latin szójátékkal, mondhatjuk azt, hogy nem előrejelzés (pre-diction) hanem utójelzés (post-diction), olyan érzésünk van utólag, mintha előre jeleztük volna.
Az egészséges agyban ritkán megjelenő deja vu lehet egy véletlen, ritkán előforduló hiba. A

tapasztalatok szerint teljesen egészsége embernek is lehet élete során 1-2 gyenge epilepszia rohama (mely nyom nélkül múlik el és csak egy pillanatnyi megszédülésként vagy rövid ájulásként mutatkozik meg) elképzelhető, hogy ez a hiba deja vu-t okoz.



Neo a Mátrixban más sebességgel érzékelte az idő múlását

A podcastban szereplő temporális epilepszia miatt gyakran deja vu-t átélő beszélgetőpartner mellesleg asztrofizikus, aki a térről és időről sokat gondolkodik. Ő úgy fogalmazta meg, hogy mivel nincsen időmérő szervünk, nehéz az időt érzékelni, mint ahogy a hal sem veszi észre a vizet, amiben él, vagy ahogy elődjeink sem tudtak a levegőről. Rohamai során (vagy egészséges ember a ritka deja vu-k során) hangsúlyozottan átéli az idő múlását (lásd az élmények összeszereléséről szóló epizódot).
Ezzel zárjuk is az agyi kommunikációs zavarok kérdezz-felelek minisorozatot.

Várjuk további kérdéseiteket!

Szerző: **Gulyás Attila**

Zümmögés az agy körül: Te is vegyél részt az IBB versenyen

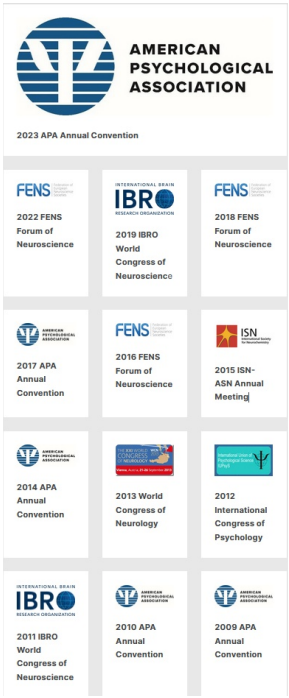
A minden évben megrendezett, angol nyelvű Brain Bee versenyt 1998-ban tartották először, Dr. Norbert Myslinski kezdeményezésére a Maryland-i egyetemen az USA-ban. 2008-ban Kanada is csatlakozott. 2008 és 2017 között egy nemzetközi oktató és népszerűsítő hálózattá nőtt az ekkorra már International Brain Bee-nek nevezett rendezvény. 2018 óta az agy megismerését kutató 5 legnagyobb tudományos szervezet támogatja az IBB mozgalmat.

Az Amerikai Pszichológiai Társaság (APA), a Dana Alapítvány, az Európai Idegtudományi Társaságok Szövetsége (FENS, melynek a Magyar Idegtudományi Társaság is tagja), a Nemzetközi Agykutató Szervezet (IBRO) és az amerikai Agykutató Társaságok Szövetsége (SFN) segítségével az IBB egy non-profit nemzetközi oktató szervezetté vált, a tagországokban megrendezett versenyekkel, melyek győztesei méretnek meg a nemzetközi döntőn. A döntőt a fenti tudományos szervezetek éves konferenciáihoz kapcsoltan rendezik meg. Az egyes országok első helyezettjei meghívást kapnak ezekre a konferenciákra.



A magyar döntő dobogósai: 2. helyezett Bősze Boldizsár, 1. helyezett Zsoldos Tamás és 3. helyezett Horváth Karolina Dóra

A tavalyi verseny magyar döntője 2023 április 22-én volt a Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Központjában. Tizenegy döntős mérte össze tudását. A magyar győztes Zsoldos Tamás lett. A nemzetközi döntőt az Amerikai Pszichológiai Társaság (APA) 2023 július 31 és augusztus 5 között megtartott konferenciájához kapcsolódóan tartották Washingtonban, ezen Tamás is részt vett és nyolcadik helyezést ért el. Gratulálunk neki! A verseny programfüzete itt olvasható.
Az idei verseny döntője az SFN (amerikai Agykutató Társaságok Szövetsége) Chicagói konferenciáján kerül megrendezésre 2024 október 5-9 között.



Az elmúlt évek tudományos kinferenciái, melyek a nemzetközi döntőnek adtak helyet

Az első három helyezettet 3-2-1000 US dollár jutalomban részesítik, és szeretettel várják a világ legjobb kutatóhelyein és egyetemein.

A nemzetközi verseny elemei:

- agyi anatómia
- idegszövettan
- írásbeli teszt
- beteg diagnózis
- és szóbeli kérdés felelek

A Felkészülés:
A versenyek a weboldalon található Agykutatás és Agyi tények angol nyelvű könyvek tartalmán alapulnak. Aki szeretne csatlakozni az IBB magyarországi weboldalán megtalál minden szükséges információt.

A jelentkezőket, magyar kutatók és oktatók által készített online anyagok, a versenyszabályzatban felsorolt könyvek és 3 magyarországi egyetem által szervezett gyakorlati felkészítő alkalom is segíti a versenyre készülésben.

Fontos időpontok:

- Jelentkezés kezdete: 2023. december 15.
- Jelentkezési határidő: 2024. január 31. (titokban megsúgták, hogy hosszabbítva lesz :)
- Írásbeli forduló időpontja: 2024. február 29. (ez egy nyitott könyv teszt, azaz a kérdések megválaszolásához szabad segédanyagot használni)
- Szóbeli (döntő) időpontja: 2024. április 6. (az írásbeli teszt első 10-13 helyezetje vesz részt rajta, a teszt **angolul zajlik**, hogy az IBB döntőben fontos angol nyelvtudást is fel lehessen mérni)

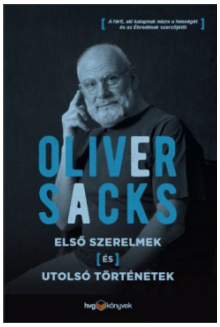
Vegyetek részt! Sok érdekeset tanulhattok! A versenyeken sikeresen szereplők bekapcsolódhatnak az agykutató műhelyek munkájába. Nagyon reméljük belőletek lesznek a jövő agykutatói. Ráadásul a magyar döntősök a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán már felvételi plusz pontokat szerezhetnek.

Várom beszámolóitokat a versenyre készülésről és a versenyről! A lehetőséget osszátok meg másokkal is!

Szerző: **Gulyás Attila**

A férfi aki kalapnak nézte a feleségét

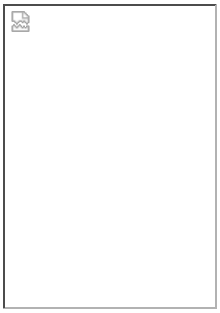
A minap a Karinthy Frigyes Gimnáziumban tartottam előadást az agyról, agykutatásról. Csodálatos közönség volt, sokan, senki nem aludt, és rengeteget kérdeztek. Amikor az agyi területek összjátékának fontosságáról beszéltem, szemléltetésként bizarr pszichiátriai és neurológiai tünetekről meséltem, melyekről Vilayanur Subramanian Ramachandran és Oliver Sacks írnak könyveikben. Ezeket a könyveket mutatom be itt.



Oliver Sacks

Magyar fordításban csak Oliver Sacks könyvei olashatók. A témába itt a "A férfi, aki kalapnak nézte a feleségét - és más orvosi történetek" könyv vág. De életmpálya modellnek "Mozgásban" című könyve is izgalmas.

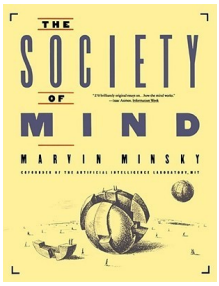
Sajnos a ravasz és mindig mosolygós Ramachandran klasszikus könyve a Phantoms in the Brain csak angolul olvasható, de megéri a fáradtságot.



Vilayanur Subramanian Ramachandran

Könyveiben a két elragadó neurológus azokról a furcsa betegekről, betegségekről, és okaikról beszél akikkel pályafutásuk során találkoztak. Miközben segítettek betegeiknek, betegeik is segítettek nekik abban, hogy az agy működését kicsit jobban megértsük. Az én neurobiológus, molekulák, sejtek, hálózatok narratívámmal átellenes oldalt, az elme elemeit lehet megismerni írásaikból.

Marvin Minsky (amerikai megismeréskutató és az AI egyik ősapja) az elmét az "Agy társadalmának" (parlamentjének) hívja, ahol az agyat alkotó több száz speciális feladatú, önmagában nem tudatos agykérgi terület, egy nagy közös megbeszélés során alakítja ki a tudatot. Mindneki hozzáteszi a véleményét, van aki hangosabb, van aki nem kap szót, néha a mérsékel, néha a szélsőséges "frakció" győz. Egy egészséges elmében a dolgok kiegyensúlyozottak, de e betegben hiányoznak vagy nem "kapnak szót" agyterületek (egypártrendszer, diktatúra, államcsőd van) amelyek a kiegyensúlyozott működéshez kellenek. Ilyen esetekről szól a két könyv.



Minsky könyvének borítója

Hemineglect, imposztor szindróma, fantom végtag, pseudobulbar affect. Mik ezek? Amikor agyunk nem vesz tudomást bal oldalunkról, ami ott van nem látjuk, nem esszük meg tányérunk egyik felén lévő dolgokat. Vagy idegennek nézzük hozzátartozóinkat és azt mondjuk valami csaló személyesíti meg őket, mert agyunk arcfelismerő része és az érzelmeket emberekhez hozzárendező része között nincs kapcsolat. A pseudobulbar affect-es betegek pegi teljesen véletlen pillanatokban sírásra vagy kacagásra fakadnak. A fantom végtag fájdalma gyakori amputálást követően. Agyunkba nem érkezik be a levágott testrészből idegi ingerület, de végtagunk helye még megvan agyunkban és kitölti azt ingerekkel. Ramachandran hihetetlenül ravasz és olcsó megoldást talált ennek kezelésére. Egy kartondoboz kell meg egy tükör. Akit érdekel hogyan működik, olvassa el Ramachandran könyvét.

Sacks is hasonló dolgokról mesél: A címadó esetről, ahol az agykárosodás miatt a páciens látja a dolgokat, de nem tudta megmondani azok mik. Az Elveszett tengerészről, a Test nélküli hölgyről, az Ágyól kiesett emberről, aki saját lábáról azt hitte valaki egy levágott lábat tett mellé az ágybatréfából. Az agyi feldolgozás és kommunikáció hibáiból eredő furcsaságok okozták mindezeket. Az esetek rávilágítottak arra, hogy látszólag egészséges



A tükördobozt háborús veteránnak bemutató gyógytornász

egységes tudatunk igazából feldolgozási, célfeladatokat végző elemekből áll össze. Mint ahogy a jól működő autó esetében sem tudjuk, hogy van akkumulátor, gyújtógyertya, porlasztó és vezérműlánc, az agy/elme esetében is csak hibás működés esetén jövünk rá, hogy alkotóelemekből-alkatrészekből áll.

Jó olvasást!

Szerző: **Gulyás Attila**

A harmadik elméleti keret: Konnekcionizmus és PDP I.

A második évadnak ez a legfontosabb fejezete. Mielőtt beleássuk magunkat egy nagyon valós idegsejthálózat, az agykérgi modul működésébe, összeszedjük mit tudtunk meg az egyszerű idegsejthálózatkról az eddigi mesékben.

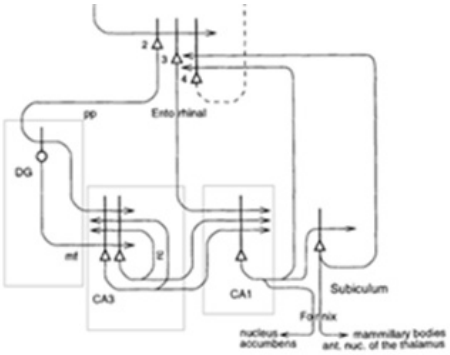
1) Az érzék és idegsejtek aktivitásának mintázatában kódolónak a külvilágból érkező ingerek vagy belső állapotok.
2) Az idegsejtek a több irányból (érzéksejtek, előző idegsejtek) érkező jeleket (ingerületátvivő anyagok által kiváltott szinaptikus potenciálok) összegzik (az elektromos jelek végigterjednek a dendriteken és eljutnak a sejttestre), majd ha a serkentés erőssége elérte a sejt kisülési küszöbértékét, a sejtek jelet küldenek ki axonjukon (akciós potenciál), melyet átadnak az általuk beidegzett számos sejtnek (az axonvégtalpakból átvivőanyag szabadul fel). Két egymás után kapcsolt idegsejt képes egy egyszerű reflex kivitelezésére, ahol egy egyértelmű inger, egy egyértelmű választ vált ki.
3) Az idegsejtek közötti kapcsolatok nem csak merevek, genetikailag meghatározottak lehetnek, hanem az asszociatív Hebb-szabály szerint (mely azt mondja ki, hogyha egy sejt bemenete és a sejt egyszerre aktív, akkor a kapcsolat erősödik) a kapcsolatok (szinapszisok) erőssége tartósan megváltozhat. Ez, egy a környezethez jobban alkalmazkodó módosítható reflexet eredményez.



Pavlov kutyája, a társításon alapuló tanulás alapmodellje

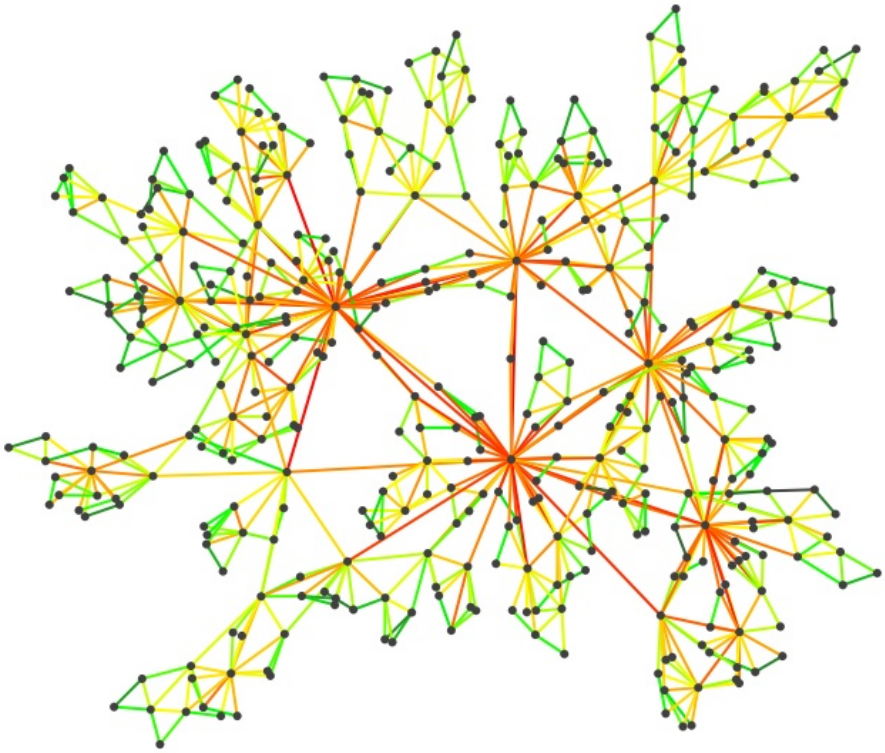
4) Ha sok idegsejt egy hálózatba kapcsolódik, a hálózatok, felépítésük, valamint az idegsejtek és kapcsolataik tulajdonsága alapján képesek arra, hogy a beérkező ingermintázatot egy válaszmintázattá alakítsák. A legegyszerűbb hálózat, egy két-rétegű, előrecsatolt hálózat (aminek van bemeneti rétege és kimeneti rétege) képes egy sokténeyezős esetben egyszerű hatékony döntést hozni. Kicsit elvontabban, mondjuk az érzékszervekből érkező bemeneti mintázatot egy az izmokat vezérlő kimeneti mintázattá alakítja. Ha a hálózat kapcsolatai genetikusan meghatározottak akkor egy ösztönös merev választ képest kiszámítani. Ez jól működik megbízható, evolúciósan hosszútávú esetekben, de nem elegendő változó környezetben.
5) Amennyiben a hálózat módosítható kapcsolatokat tartalmaz, akkor képes a tanulásra, azaz a megváltozó környezethez alkalmazkodva hatékonyabban tud dönteni, illetve a környezet ingereit felhasználva képes magát fejleszteni. Az egyszerű, tanulásra képes hálózatok mintázatokat képesek egymáshoz társítani, asszociálni. Egy vagy több bemenő

mintázat hatására a hálózat elő tudja hívni a korábban megtanult válasz mintázatot. Egy hálózat, méretének függvényében akár igen sok mintázat társítást képes megtanulni.
6) Az idegsejthálózatok tartalmazhatnak visszacsatolt kapcsolatokat is, köröket, amikor az információ visszajut a sejtekre. Ezek a hálózatok képesek mintákat kiegészíteni vagy jelsorozatokat előállítani. A hálózatok megfelelő hangolásával (gátlósejtek) a hálózatok képesek lehetnek kategóriákat alkotni vagy pont szétválasztani hasonló eseteket.
7) Ilyen egyszerű, egymás után kötött hálózatok bonyolult többlépcsős feldolgozásra is képesek, a környezetből származó ingerekből különböző típusú információt tudnak kivonni és azt használni



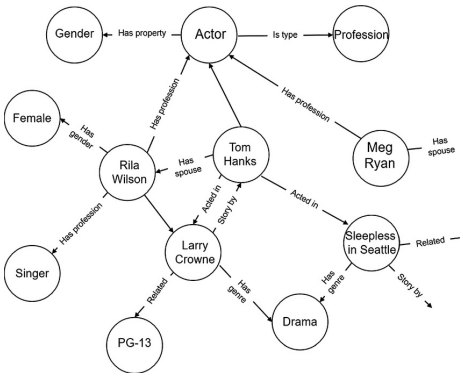
A hippokampusz kapcsolatrendszere. Ez az agyterület több különböző módon kapcsolt alhálózatból áll.

Röviden, egy egyszerű elemekből, és egyszerű tanulásra képes kapcsolatokból álló egyszerű szerkezetű (kétrétegű, előrecsatolt vagy egyrétegű visszacsatolt) hálózat képes mintázat párokat vagy sorozatokat tanulni. A megfelelő bemenetekre a megfelelő kimeneteket előhívni, folytatni vagy akár ismétlődő sorozatokat előállítani. Képes hiányos mintázatok alapján is helyesen előhívni az asszociált mintát vagy ha a mintát magával társították azt képes kiegészíteni. Ha a rendszerben az elemek aktivitási szintjén gátló elemek segítségével hangoljuk, a rendszer a bemenő jeleket csoportokra tudja bontani (klasszifikál, osztályokat alkot) vagy egymástó eltérő mintázatokká alakítja a jeleket (ortogonalizál).
Persze sérülékeny pontjai is vannak. Ahhoz, hogy helyesen hívjon elő információt és ebből sokat tudjon tárolni a bejövő mintázatoknak ritkásnak (sparse) kell lennie, különben hibásan hívja elő, amit tanult. Azaz egyszerre csak kevés eleme (optimálisan <10%) lehet aktív. De ez könnyen megoldható egy jel előfeldolgozó, magas küszöbű elemeket tartalmazó hálózattal. Nézzük meg kicsit matematikusabban, fizikusabban a dolgokat, úgy könnyebb általános alapelveket megfogalmazni és használni.



Egy gráf pontokból (fekete) és élekből (színes vonalak) áll.

Az idegsejthálózatok idegsejtekből és kapcsolatokból állnak. Egy hálózatot a matematikusok GRÁF-nak neveznek. A gráfok pontokból és a pontokat összekötő élekből állnak, ezek felelnek meg az idegsejteknek és a közöttük levő kapcsolatoknak.



Fogalmak közötti kapcsolatok ábrázolása egy tudás gráfon

Az idegsejthálózatokat és gondolkodási folyamatokat leíró, matematikai modelleken nyugvó elmélet neve Connectionism (Konnekcionizmus). Edward Thorndike nevezte el így az 1930-as években azt a megközelítést, amelyik a gondolkodás alapjául szolgáló fogalmakat csomópontokként a köztük levő összefüggéseket élekként ragadja meg. A kép a pszichológusok és nyelvészek azon próbálkozásából fakadt, hogy az elme tartalmát és a szavakat fogalmak és közöttük levő kapcsolatok hálójával (tudás gráf) határozzák meg. Egy dolog jelentését és tulajdonságait az határozza meg, milyen más dolgokkal van kapcsolatban.

Connection = Kapcsolat, azaz a Konnekcionizmust fordíthatnánk Kapcsolat-elméletnek. Ez az elképzelés aztán két hullámban az 50-es (McCulloch, Pitts) és a 80-as években (McClelland, Rumelhart) továbbfejlődött és beolvasztotta az idegsejtek hálózatáról megismert elemeket is, hiszen azok a hálózatok is leírhatók csomópontokkal és élekkel.

A fenti visszatekintésünk újrafogalmazásával megkapjuk **a Konnekcionizmus alap állításai**t:

1. a reprezentáció, a külvilág hálózatban való megjelenése = hálózatok csomópontjainak aktivitás mintázata

2. memória, tudás = az élek erősségének értéke
3. az információ feldolgozása, gondolkodás = a csomópontok aktivitásmintázatának fejlődése az élek erősségének megfelelően
4. tanulás = az élsúlyok megváltozása (mondjuk a Hebb szabály alapján)

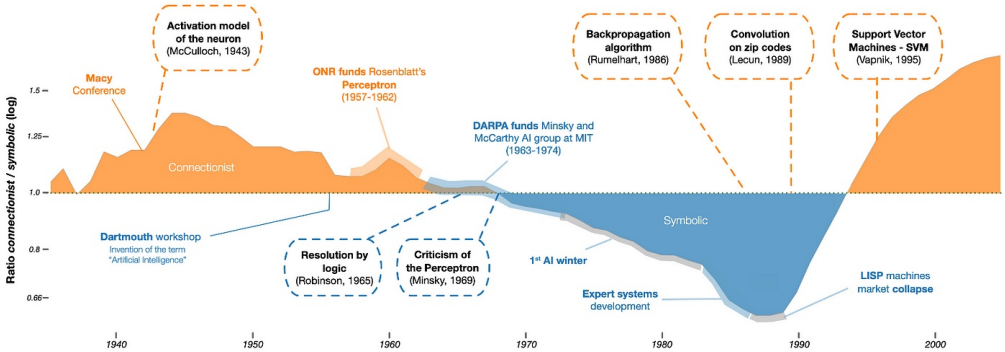
Mindebből az látszik, hogy a konnekcionista hálózatokban:



Jelen, múlt és jövő

- a JELENT (az érzékelteket), a rendszer aktuális állapotát, a csomópontok aktivitása,
- a MÚLTAT (az emlékeket, a tanultakat) a korábban beállt élek (kapcsolatok) erőssége,
- a JÖVŐT (a döntést, gondolkodást) pedig a csomópontok aktivitása és a kapcsolati súlyok összjátéka szerinti aktivitás fejlődése jelenti.

Vegyük észre, hogy a konnekcionista megközelítést az agy megértését kutatók mindkét csoportja, a viselkedést és gondolkodást vizsgáló, a szerveződési szinteken felülről lefelé ásó (lásd első kötet) pszichológusok és megismeréskutatók, de az idegsejteket és a hálózatok működését alulról felfelé vizsgáló idegtudósok is használják. A kettő azonban nem ugyanaz, az első a Konnekcionizmus szimbólikus (jelentés) változata, ahol a csomópontok fogalmak, mindenkori tudattartalmunk a csomópontok aktivitásmintázata, tudásunk a fogalmak közötti élek erőssége, gondolkodásunk az aktivitásmintázat változása, a tanulás pedig az élek változása. Ezt a leírást „relational network", azaz összefüggés hálónak is hívják, hiszen a fogalmak viszonyát írja le. Az asztal csomópontja össze van kötve, a többnyire 4 lába van, mellé lehet ülni, eszünk róla, dolgozunk rajta, bútor, asztalos csinálja, lapos a teteje fogalom csomópontokkal. A mintázatok fejlődése során egy aktív gondolathalmazból (aktivált csomópontok) egy másik gondolathalmazhoz (aktivált csomópontok) jutunk el.



A mesterséges intelligencia témakörében megjelent neuronális (narancssárga) és szimbolikus (kék) tudományos közlemények arányának változása az idők során. Kicsit más a szóhasználat, az ábrán a Connectionist jelzőt a neuronális modellekre használják. Az 1970-90 es években a szimbolikus megközelítés vette át a gyeplőt a neuronálistól, de mostanra a neuronális megközelíts modern formái (DeepLearning) egyértelműen tarolnak.

A másik változatban, a Konnekcionizmus neuronális formájában, egy-egy fogalmat idegsejtek egy-egy mintázata jelent (asztal esetében az 1, 13, 67, és 100. sejt aktív, szék

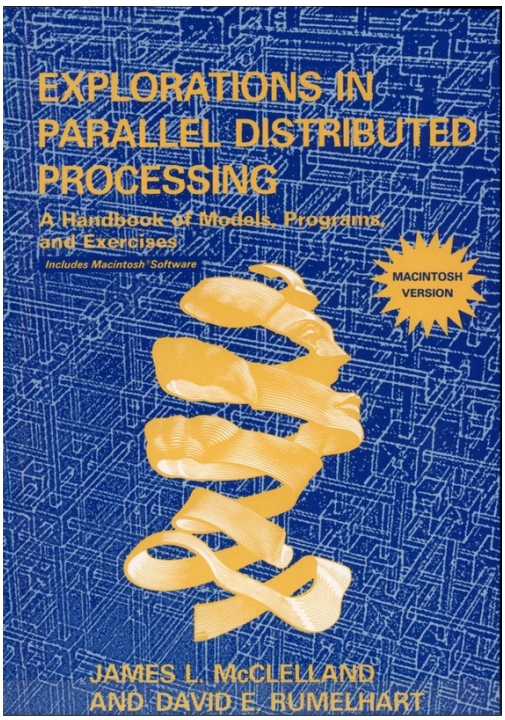
esetében a 45, 67, 83 és 92 sejt), mely mintázatok a kapcsolatok súlya alapján egymásba alakulnak. Ugye az hogy egy neuronális megközelítésben az egyes lehetséges mintázatok hogyan alakulhatnak egymásba a szimbolikus reprezentációval is leírhatjuk (az asztal vagy a széknek megfelelő sejtcsoportok aktívak-e és melyikből melyik lesz), de az ezek közötti megfeleltetést nem tudom vizsgálta-e már matematikus…

A következő bejegyzésben azt is megtudjátok mi a PDP.

Szerző: **Gulyás Attila**

A harmadik elméleti keret: Konnekcionizmus és PDP II.

A Konnekcionizmus második felvirágzását McClelland és Rumelhart 1986-os könyve alapján PDP-nek, Parallel Distributed Processing-nek hívják, ami magyarul annyit tesz Párhuzamos, Elosztott Feldolgozás. Ők itt az idegsejtek és hálózatok matematikai leírást finomították, megjelentek a többrétegű hálózatok, amelyekben a bemeneti és a kimeneti réteg között rejtett (hidden) rétegek is voltak. Illetve rájöttek arra, hogy egy modell idegsejt hálózat jobban működik, ha az idegsejtek küszöbfüggvénye nem lineáris, hanem szigmoid. Ez magyarra fordítva azt jelenti, hogy a sejt kimenete nem egyszerűen a bemenet összegével arányos, hanem a küszöbérték körül jelentősen megnő a kimenet erőssége. Ebbe most ne menjünk bele miért működik a lényeg az, hogy sokat használ.



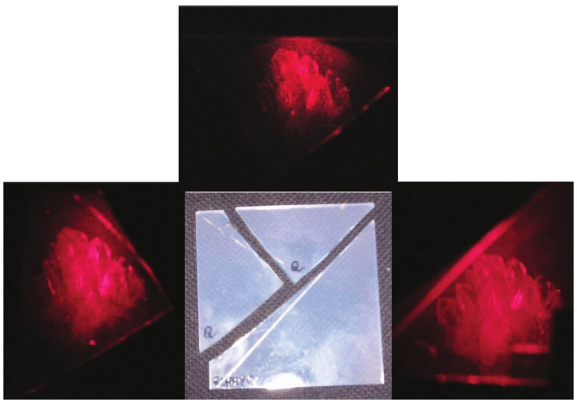
A kultikus könyv borítója

A mozgalom mélyebben és pontosabbam megértette az idegsejthálók tulajdonságait, melyek a nevében is tükröződnek. A Párhuzamos azt jelenti, hogy a működés során nem egyenként értékelődnek ki az egyes idegsejtekre érkező bemenetek és ebből a válaszuk, hanem egyszerre, párhuzamosan, rétegről rétegre adódik át az információ, ráadásul egy többrétegű hálózatban minden rétegpár között egyszerre adódik át az információ. Mint ahogy egy igazán jó focimeccsen is az összes játékos egyszerre mozog, hogy a megfelelő pillanatban a jó helyen legyen, ellentétben egy gombfoci játékkal, ahol mindig csak egyetlen „játékost" lehet odébb pöccenteni. Például egy 4 rétegű, rétegenként 100 sejtes hálózatban egyszerre 300 számítás történik (az utolsó réteg csak kimenet).
Ezzel a megoldással össze is függ a második tag, az Elosztott. Egyrészt elosztott a reprezentáció az idegsejtek, csomópontok aktivitásának mintázatában, másrészt a memória, a tudás a rendszerben a kapcsolatok erősségének összességében található elosztva.

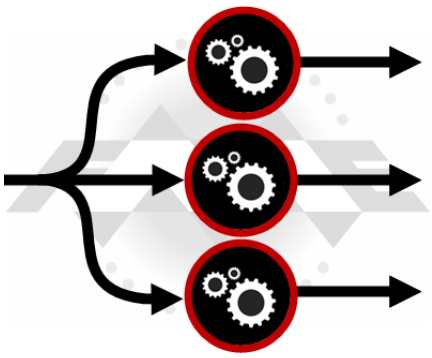
Ennek eredményeként egy PDP hálózatnak vannak, egymással összefonódóan jó és rossz tulajdonságai.

Jó tulajdonság 1: Mivel a reprezentáció és a tudás szétszórt a hálózatban, ezért a hálózat sérülésével arányos mértékben romlik annak működése, azaz robosztus. Ha egy kis része

kiesik, sem a reprezentáció (a mintázatok, melyek a dolgokat jelentik) sem a tudás (a kapcsolatok) nem károsodik jelentősen. Kicsit homályosabb lesz a reprezentáció, kicsit hibás lesz a működés. Lásd a mátrix memória esetében korábban felhozott hologram hasonlatot: a hologram lemezt félbetörve a kép nem tűnik el csak homályosabb lesz.



A 3 fele tört hologramlemez mindegyik darabjáról előállítható az eredeti tárgy, csak elmosódott formában.



Jó tulajdonság 2: a rendszer gyors, mivel párhuzamosan zajlik benne a feldolgozás. Az agy még úgy is gyors, hogy elemei az idegsejtek jelentősen lassabbak, mint egy mikroprocesszorban a logikai elemek (tranzisztorok). Míg egy idegsejt másodpercenkét a legjobb esetben 150 műveletet tud végezni (a legmagasabb, egészséges agyban megfigyelt sejt tüzelési frekvenciája alapján), addig egy logikai elem manapság egy CPU-ban 5GHz körül ketyeg, azaz másodpercenként 5 milliárd műveletet végez. Agyunk egyenlőre, mégis gyorsabb (már nem sokáig) mint a Deep Learning hálózatok.

Rossz tulajdonság 1: Pont mivel a dolgok szétszórtak a rendszerben, nem lehet megérteni mi történik, hogy működik, hol vannak a tudás elemei, milyen lépesekben történik a feldolgozás. De nem csak mi, mint külső szemlélő nem értjük, a hálózat sem érti meg. Ebből fakad a:



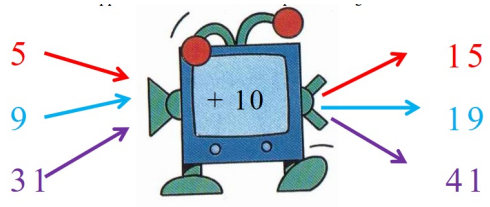
Ha valamit nem értünk, csak másoljuk amit tenni kell, abból baj lesz!

Rossz tulajdonság 2: Mivel a neuronhálózatok példákból tanulnak, asszociációs párokat alkotnak, ezért (lásd az előző rossz tulajdonság) nem értik meg a feladatot, nem bontják elemekre. Ha azt mondod egy, azt mondja kettő, ha már találkozott ezzel a párral. Ennek következményeként nem képesek szabályokat alkotni és azokat használni. Nem tudnak általánosítani abból, hogy 1+1=2 arra, hogy 1+2=3.

Mint az alacsony szakértelmű betanított gyári munkás, ha innen jön a cucc oda kell tenni, de ha valami változik nem tud helyesen dönteni, mert nem érti mit csinál.

Matematikusan fogalmazva a PDP hálózatok nem tudnak függvényeket használni, ahol a bemeneti értékek közötti művelet alapján keletkezik majd a végeredmény, mivel nem

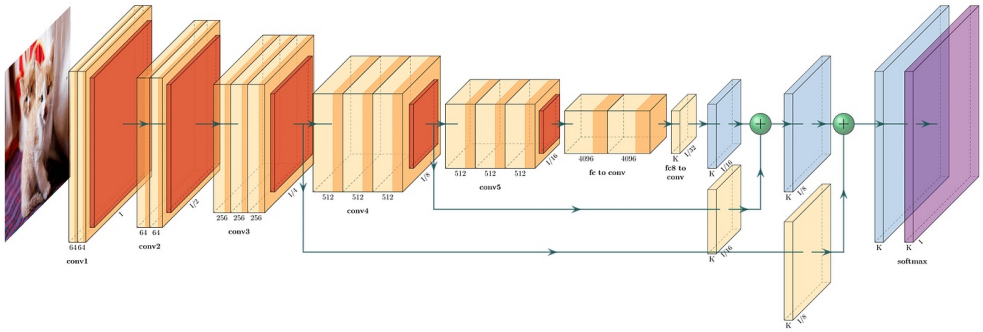
képesek műveleteket végezni. Biztos mindenki emlékszik általános iskolai matekórán a GÉP-re. Ezzel magyarázta el a matektanár a műveletek fogalmát. Bedobok egy számot és eggyel nagyobbat kapok, vagy egy másik gép megszorozza kettővel. Egy PDP háló meg tudja tanulni, hogy 1 után 2, 3 után 4 jön, de ha megkérded mi jön 5 után akkor valamit halangzsázni fog, mert ezzel a párral még nem találkozott. Bár egy kellően nagy és mély háló mint mostanában a ChatGPT esetében láthatjuk már ha jól kérdezzük képes erre.



A 'gép' a matek óráról, mely 10-et ad hozzá egy számhoz. No ilyet nem tud egy alap PDP háló.

Ez egy nagyon komoly problémájuk, mert ez alapján nem magyarázható meg hogyan képes az emberi agy logikusan gondolkodni és szabályokat alkotni. Ez volt számomra az egyik legnagyobb fennálló probléma az agyműködés megértésében és közel 30 évig nem tudtam vele mit kezdeni. Az #agyséta során, amikor majd az agyi hálózatok tér és időbeli dinamikáját, valamint a homloklebeny szerepét tárgyaljuk szerencsére fény derül a megoldásra. Spoiler: a dolog megoldása az lesz, hogy a Konnekcionista alapokon nyugvó agyi hálózatok egy magasabb szinten még egyszer többszintű, visszacsatolt hálózatba kapcsolódnak. Ez a meta-hálózat képes lesz a feladatok elemekre bontására.

A fenti probléma vezetett a „Connectionism versus Computionalism" azaz a „Kapcsolatok vagy Számítás" vitához. Jerry Fodor és Steven Pinker elvetették a PDP megközelítést, mivel nem lehetett vele megmagyarázni a logikus gondolkodás és érvelés elemeit, a mentális struktúrák jelenlétét. Ellenállásuk komolyan hozzájárult az „AI winter", az „MI tél" korszak bekövetkeztéhez. Ez alatt a 1980-2010-ig tartó időszak alatt nem sokat haladt a neuronhálózatokon alapuló MI rendszerek fejlődése. Ennek a Konnekcionista megközelítés,



Egy DeepLearning hálózat egymást követő rétegei.

mára mindent tároló formája a Deep Learning vetett véget, mely az agy működéséről időközben szerzett tudásunkhoz visszanyúlva nagyon sok rétegű, hierarchikusan szervezett, elágazó rendszerekbe csatolt neuronhálózatokat használ. A ChatGPt mögött egy 600 rétegű és több millió modell idegsejtből álló hálózat áll. De persze itt is előjön, hogy fogalmunk nincs mi történik ezekben a hálózatokban. Ezért új tudományágak, az AI pszichológus (prompt engineer), AI pszichiáter és AI tanár vannak kialakulóban, melyek megpróbálják megérteni milyen struktúrákban gondolkodnak ezek a hálók és hogyan lehet őket javítani, hatékonyabban tanítani.

Szerző: **Gulyás Attila**

Hogyan lehetek kutató? I.

Jóideje nem jelent meg új bejegyzés. Ennek egyik oka, hogy a hetekben 5 gimnáziumban is tartottam előadást az agyműködésről és kutatásról. Volt, ahol utána még másfél órát kérdezgettek a diákok és a tanárok! A leglelkesebbeknek hamarosan a KOKI-ban folyó kísérleteket is bemutatjuk. Ennek kapcsán írok ma arról, hogyan is csatlakozhat egy diák a kutatáshoz.

Leggyakrabban egyetemisták, BSc-s vagy MSc-s diákok csatlakoznak intézetünk valamelyik kutatócsoportjához, hogy elkészítsék szakdolgozatukat. Sokuk azután a kutatói pályát is választja és nálunk marad az egyetem elvégzése után. A helyzet az, hogy minél korábban kezdi el valaki a kutatást annál jobb. Jelzi, hogy komolyan gondolja a dolgot. Egy utolsó évében járó MSc-s diákot nem fogadunk nagy lelkesedéssel, mert ha eddig nem érdekelte, hogy beleássa magát egy témába, akkor nem gondolhatja komolyan. Annál lelkesebbek vagyunk, hogyha egy gimnazista keres meg minket azzal, hogy érdekli a kutatás. Több olyan kutatótársunk van, aki évekkel ezelőtt, mint gimnazista csatlakozott egyik kutatócsoportunkhoz, és azóta megjárta Amerikát és mint felnőtt kutató tért vissza intézetünkbe.

Mi kell ahhoz, hogy valaki kutató legyen és hogyan is történik ez?



Mindig kérdezz!!!

A legfontosabb, hogy kíváncsi legyél és mindig kérdezzél. Ha netán azt gondolod, hogy a laboratóriumi kísérletezéshez ügyetlen vagy, az nem baj, egyrészt majd megügyesedsz, de választhatod a számítógépes modellezést, adatelemzést is. Azt se gondold, hogy „Hát én nem tudok sok mindent!", majd megtanulod. A legfontosabb, hogy érdeklődő legyél, arra már épül minden. Kérdezz! Rossz kérdés nincs! Ha felteszel egy kérdést, akkor a legrosszabb esetben tudja valaki a választ és megmondja, kicsit jobb esetben valaki megmondja neked hol tudsz utánajárni és magad jössz rá a válaszra. Mivel megdolgoztál a válaszért, az sokkal jobban beépül az agyadba. A legjobb eset az, hogy olyat kérdezel amire senki nem tudja a választ, ezek közül is az a legjobb kérdés, amit még senki sem kérdezett. Az ilyen kérdések visznek legjobban előre. Azért szeretek iskolákban, kultúrházakban előadni, mert gyakran kapok olyan kérdéseket, amikre nem tudom a választ, még nem kérdeztem meg én sem. Ilyenkor szoktam dolgokat új nézőpontból átgondolni és sokszor összeáll a fejemben valami új megoldás.

Mi történik miután valaki úgy döntött, hogy ellátogat egy kutatóintézetbe, mert érdekli a kutatás. Az első dolog, hogy körül kell nézni mi a felhozatal? Milyen kutatócsoportok vannak egy-egy tanszéken, kutatóintézetben? Melyik mivel foglalkozik, érdekes-e számunkra a téma? Szimpatikusak-e a csoport tagjai, megtaláljuk-e velük a hangot? Körül kell nézni, ki kell próbálni. Nem szégyen az, ha valaki azt mondja néhány hét után, hogy hát én nem pontosan erre gondoltam, ez nem ragad meg, inkább megnéznék egy másik témát. Én is az első kutatással töltött nyaramat az ELTE gödi immunológia tanszékén töltöttem. Itt nagyon jól éreztem magamat, de aztán végül nem ezt a tudományt választottam, hanem Szentágothai János laboratóriumában a neuroanatómiát. Senki nem vette zokon ezt a váltást, úgy gondolták, nem ez az én utam, semmi baj.

Egy fontos dolgot tudni kell! Mint mindenre, amit komolyan gondol az ember, a kutatásra is időt kell szánni. Minél több időt szánunk rá, minél lelkesebben és gyakrabban annál hatékonyabban jutunk előre. Egy gimnazistának ugye még nagyon sok mást kell tanulnia, tehát tisztában vagyunk azzal, hogy nincs végtelen mennyiségű ideje. Én úgy gondolom, hogyha valaki nem tud legalább heti 4 órát (ez lehet 2x2 is) szánni rendszeresen arra, hogy



Használd jól az idődet

kutatással foglalkozzon, nem érdemes nekilátnia. De ugye ott vannak a hétvégék és a szünetek is. 2-3 nap az őszi, téli és tavaszi szünetben, 1 hónap a nyári szünetben komolyabb eredményeket hoz!
A kutató-diák viszony egy szimbiózis! Mindkét fél időt, energiát áldoz az együttműködésre és ezért mindkét fél jól jár. Régen az inasok a mesterek mellett 6-7 évig tanultak, mire megtanultak a fortélyokat és maguk is mesterekké váltak. Ezalatt ingyen dolgoztak, csak szállást és ételt kaptak a mestertől. Természetesen, az elköteleződés miatt nagyon fontos volt, hogy ki-kit választ mesterének vagy tanoncának.



A kutatásban azért nem ilyen szigorú a helyzet, de komolyan kell venni azt, hogy egy diák oktatása nem csekély erőfeszítés (mindkét oldalról). Hasonló ahhoz amikor a kertész gyümölcsfát ültet, először csak munkája van vele, évekig metszi, alakítja, permetezi, annak reményében, hogy egyszer majd termőre fordul. Mindkét félnek lelkesítenie kell a másikat. Egy diák akkor kapja meg a megfelelő figyelmet, ha látszik rajta erőfeszítéseket tesz, kérdez, tanul. De a kutatónak is időt kell szánnia a diák kérdéseire. Ha azt érzed, hogy nem kapod meg a kellő figyelmet, akkor először gondold végig nem benned van-e a hiba, és ha szerinted mindent megtettél, keress egy másik labort!

Szerencsére ennek a folyamatnak azért kialakult rutinja van. Amikor egy diák először jön hozzánk elbeszélgetünk vele, mi érdekli? mit tud (elméletben és gyakorlatban)? mennyi ideje van? Felmérjük, hogyan tudjuk segíteni abban, hogy fejlődjön. Érdeklődése, háttértudása és a labor témája alapján kap egy rakat olvasnivalót. Ezek kezdetben általános idegtudományi könyvek, de később a témába vágó szakcikkek. Ja, és a tudományban minden angolul zajlik! Azaz kell tudjál angolul. Ne ijedj meg, majd beletanulsz. A szakkifejezéseket 1-2 hónap alatt megtanulod. A tudományos angol egyszerű, mivel a könyveket és cikkeket író kutatók 80%-ának nem az angol az anyanyelve.



A könyvek ajtók a továbbhaladáshoz

Az olvasnivalóknak két célja van, egyrészt, hogy növekedjen a diák tudása (egy kutató idejébe a mentorálás fér bele, nem az hogy az alap biológiát megtanítsa, ezt a diáknak a kapott segítséggel magának kell megtenni), másrészt várjuk mikor tér vissza, támadtak-e kérdései? Amikor ezeket a dolgokat átbeszéljük, az nem egy vizsga, nem arra vagyunk kíváncsiak mi van a könyvekben, hiszen azt mi is tudjuk. Azt szeretnénk látni a diáknak mennyire élénk az

elméje, tud-e kérdéseket feltenni? Mit gondol arról, amit olvasott? Mit nem ért? Hol a hiba a gondolatmenetben? Ő hogyan menne tovább, milyen kísérleteket tervezne? Illetve ebből tudjuk meg mi legyen a következő olvasnivaló. Aztán a ciklus kezdődik elölről.
Először tehát elméleti alapozást kapnak a diákok. Közben kiderül munkabírásuk és hogy mennyi időt tudnak szánni a tudományra. Ha a kutató megerősítést kap a diáktól, jön az együttműködés izgalmasabb, élvezetesebb, de a kutatók részéről több erőfeszítést igénylő szakasza: bevezetni a diákot a laborba a drága műszerek közé. Ez is persze fokozatosan zajlik. Átbeszéljük mi a kísérlet, hogyan és mit mérünk? A diák először csak beül a kísérletező mögé, ismerkedik, megért. Olvastam egy könyvet egy idős japán ácsmesterről, hogyan tanított. A segéd az első évben bemehetett a műhelybe, de semmihez nem nyúlhatott hozzá, teát kellett felszolgálnia és este kitakarítania a műhelyt. Először nem értettem ez mire jó? Mit tanul? Aztán megértettem, hogy mivel egy ácsműhelyben sokan vannak és nagy nehéz tárgyakat mozgatnak, illetve éles, veszélyes szerszámokkal dolgoznak, ez alatt az éve alatt a segéd megtanulja hogyan ne legyen láb alatt, illetve, ha kell mikor és hogyan legyen kéznél. Közben persze azt is lesi (ugyan még nem ellesi) hogyan kell mérni, jelölni vágni, hogyan kell a legveszélyesebb szerszámot, a vésőt használni. Persze ebből majd csak akkor lesz tanulás és tudás, amikor Ő is nekiláthat a munkának. De eddigre már érzi hogyan kell viselkedni a műhelyben.



Ácssegéd tanulás közben

Folyt köv...

Szerző: **Gulyás Attila**

Hogyan lehetek kutató? II.

És akkor folytatjuk...

No nálunk is először csak ül a diák, néz és kérdez. Aztán átadjuk neki először az egyszerűbb, majd bonyolultabb dolgok végrehajtását. Amikor már látszik, hogy valamelyest önjáró és nem tesz kárt sem magában, sem a több tízmilliós felszerelésben sem, akkor leülünk vele, és kitalálunk egy mini projektet. Ami az övé, tud rajta gondolkodni. Ő is, mi is látjuk hogyan halad benne.

Ilyenkor persze kiderül, hogy a türelem, a kitartás és a frusztrációtűrés is fontos erény. A kutatók mindig nehéz problémákat próbálnak megoldani, olyat amit még senki nem oldott meg (amit megoldottak az már meg van oldva :). Természetes, hogy zsákutcákba jutunk, de amikor rátalálunk valamire az hatalmas élmény. Mindeközben persze, amikor nincs ideje a diáknak a laborba jönni



A türelem komoly kutatói erény

olvashat, fejlődhet elméletben is.
Ha tudsz áldozni heti 3-4 órát olvasásra, időnként egy délutánt labormunkára, a szünetekben 2-3 napot vagy nyáron 3-4 hetet, akkor egy fél év alatt el lehet odáig jutni, hogy beletanulj a kísérleti munkába és az elméletet is kezded kapizsgálni. Ekkor jön a tanulás következő fázisa, annak megtanulása hogyan kell egy kísérletet megtervezni, kiértékelni és az eredményt bemutatni. Nagyon fontos a kételkedés és az ellenőrző kísérletek kigondolása is. Minden eredményeddel szemben kritikus legyél és csak akkor fogadd el, ha már minden ellenőrzéseden átment. Itt is fokozatosság van persze. A tudományos műhelyekben heti rendszerességgel leülnek a kutatók és „labor gyűlés" keretében elmondják egymásnak mire jutottak, merre mennének. Az intézetekben rendszeresen vannak előadások, ahol a kutatók meghallgatják egymás eredményeit. A KOKIban mi évente egyszer elvonulunk 2-3 napra valami szép, csendes helyre, ahol meghallgatjuk egymás előadásait, este bulizunk és beszélgetünk.



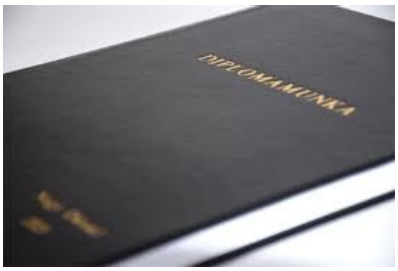
Mindig legyél kételkedő, saját eredményeddel is.

Egy jó laborvezető látja azt, hogy diákja mikor jutott arra a szintre, hogy be kell dobni a vízbe, először nem a mélybe, hanem a sekélybe, azaz ismerős kutatók előtt kell megtartania eredményeinek előadását. Ahogy fejlődik a diák, először Tudományos Diákköri versenyeken, majd hazai és nemzetközi konferenciákon tarthat előadásokat. Ez először ijesztő, de szép fokozatosan megtanul az ember magabiztosan beszélni sok ember előtt. A konferenciák remek alkalmak a fejlődésre. Az embernek kérdéseket tesznek fel, rákérdeznek arra, mit, miért, hogyan csinált. A tudományban az alap a baráti, segítőkész hozzáállás, ritkán kérdez valaki ellenséges szándékkal. Ezek a visszajelzések segítenek abban, hogy pontosabban, jobban fogalmazzunk és gondolkodjunk. Illetve ami nagyon fontos, alkalmat adnak arra, hogy szűkebb és tágabb témákban más kutatókkal beszéljünk, ötleteink támadjanak, együttműködéseket kezdjük, általában lelkesítsük egymást és jól érezzük magunkat. Így érünk lassan rutinos kutatóvá.



Előadás a Semmelweis Egyetem diákköri konferenciáján

A legtöbben egyetemistaként csatlakoznak a kutatáshoz, de ha valaki már gimnazistaként elkezdi akkor előrébb jár mire az egyetemre kerül. Van olyan kollegánk, aki tán még egyetemista sem volt, amikor neve már szerepelt egy bemutatott előadás szerzői között és mire első éves lett az általa segített tudományos közlemény szerzői között szerepelt.
A diákjaimnak azt szoktam mondani az egyetem nem arra van, hogy valaki színjelesen elvégezze, hanem arra, hogy a tanulás évei alatt mielőbb csatlakozzon egy tudományos közösséghez (tanszék vagy kutatóintézet), ahol megtanulhatja azokat a szakmai dolgokat, amiket az egyetemi alapképzés nem ad meg. Így mire végez, már csatlakozhat egy kutatóműhelyhez. Persze azért fontos a tanulás is, hogy az embernek legyen ösztöndíja, de meg kell találni az egyensúlyt.



Kutatómunkából könnyen készülhet szakdolgozat

Ha valaki jól kérdez és szorgalmas, egy BSc és egy kicsit komolyabb MSc szakdolgozatot munkája alapján simán kiráz a kisujjából és mire végez az egyetemen nagy eséllyel bezsebelt néhány Diákköri vagy Országos Diákköri konferencia helyezést. Aki kutató szeretne lenni, annak számára ilyenkor egyértelmű, hogy csatlakozzon valamelyik doktori programhoz, PhD-zzen. Diákjaink gyakorlatilag mindegyike elnyerte a lehetőséget, hogy PhD ösztöndíj keretében kutathasson velünk. Ez hivatalosan 3+1 (de lehet, hogy már több) évre szóló ösztöndíj, melyet gyakran kiegészítenek kutatási pénzből, hogy a diáknak csak a kísérletekre legyen gondja. 4 év alatt, különösen, ha az ember már korán csatlakozott a kutatáshoz, meg lehet írni egy doktori disszertációt.
Ha az ember megvédte doktori címét, akkor mint annak idején a mesterlegényeket, bátorítjuk, hogy lásson világot. Menjen el egy másik kutatóhelyre, tanuljon újakat, fejlődjön, ismerjen meg embereket, gondolatokat és módszereket, hogy aztán okosabban térjen haza, csatlakozzon egy kutatáshoz vagy gyakran saját kutatást indítson. Ezt a szakaszt hívják postdoc, azaz doktori-utáni periódusnak és számos pályázat segíti a fiatal kutatók labor alapítását.

Még egy gondolatot osztanék meg, ha valakit az agyműködés és a kutatás érdekel nem feltétlenül orvosi egyetemre kell mennie. Az orvosi egyetemen orvosokat képeznek betegek gyógyítására és nem feltétlenül bátorítják a kérdezést és a kreatív gondolkodást. A kutatói gondolkodást a tudományegyetemek (pl ELTE) tanmenete bátorítja. Az agy megértéséhez nem csak biológusokra, hanem fizikusokra, matematikusokra, informatikusokra is szükség van. Megismeréstudományi MSc programot például a BME is indít. Illetve a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán is sok mindent lehet tanulni, amit egy agykutató laboratóriumban hasznos.

Hajrá! Vágjatok bele, kérdezzetek! Ha érdekel a kutatás keress meg a szurkeallomany@koki.hu email címen.

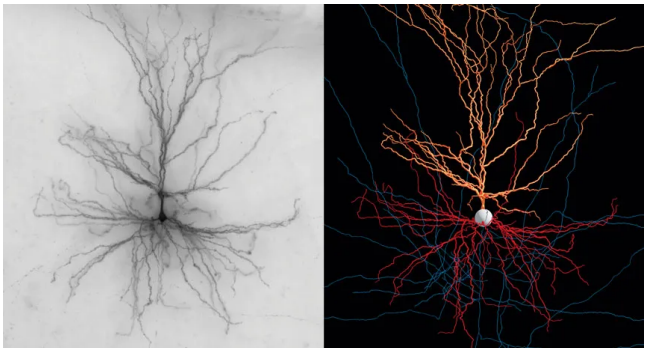
Szerző: **Gulyás Attila**

Kérdezz bármit! I.

Gimnáziumi előadásaimra sok izgalmas kérdés érkezett. Annyira szerteágazóak voltak, hogy nem tudtam mindet belevarázsolni egy rövid előadásba. Ezért a megmaradt kérdésekre darabokban válaszolok a Kérdezz bármit sorozatban.

Kezdem a sejtek szintjén aztán megyünk az agyterületek és a filozófia felé :)

Egy idegsejt hány dendritet és axont képes kifejleszteni?



Agyterületenként sejtje válogatja, ugye a dendritfa szerkezete szabja meg honnan kaphat a sejt bemenetet (ez az antenna, és aki még látott antennát tudhatja, hogy annak alakja határozza meg milyen jelet foghat), az axoné pedig, hogy hova adhat. A sejttestről eredő dendritek száma 1 és 5-6 között mozog. Aztán, hogy

Egy megfestett agykérgi serkentősejt (ba) és 3D számítógépes rekokstrukciója

utána hányszor és milyen mintában ágazik el megint sejttípus függő. Axonból mindig csak egy van, de ennek elágazásrendszere sejttípusonként és agyterületenként jellemző. 10-25,000 axonvégződése lehet egy sejtnek. Egy gyakorlott anatómus ránézve a dendrit és axonfa szerkezetére meg tudja mondani az agy melyik részéről származik a sejt és milyen típusú.

Maximum hány éves kort érhet meg az idegsejt?(halál után ha kioperálnánk megfelelő körülmények között tovább élhet -e?)
Képesek-e regenerálódni az idegsejtek?
Hová kerülnek az elpusztult idegsejtek?



Mivel az idegsejtek 'örökké' élnek a fiatal nagyjából úgy néz ki mint az öreg

Az idegsejtekre nagyon vigyáz a szervezet, mert a közöttük levő szinapszisokban tárolódik az információ. Ha ezek megsérülnek, elveszik a memória. Ennek megfelelően az idegsejtek egész életünk során meg kell maradjanak. Az általános szabály az, hogy születés előtt, és embergyerekben röviddel születés után alakulnak ki az idegsejtek, megnövesztik nyúlványrendszerüket és utána már csak a tanulás során változik kicsit a kapcsolatrendszerük. Van néhány agyterület, például a memória kialakításában fontos hippokampusz, amelynek egyik részén felnőttben is keletkeznek idegsejtek, de csak kevés. Meg van az oka, de ebbe bonyolult lenne belemenni.
Ha kioperálunk egy agyterületet, akkor az ebben a kis hálózatban lévő idegsejtek megfelelő körülmények között jónéhány órát, ha nagyon ügyesek vagyunk hetet túlélnek. De mivel a hálózat külső kapcsolatait levágtuk nem kell tartani attól, hogy nagyon bonyolult dolgokra képes, és esetleg szenved, mert tudata van.
Idegsejtjeink elvileg életünk végéig megmaradnak, de időskorban, vagy sérülés hatására elpusztulhatnak vagy károsodhatnak. Egy fejsérülést vagy agyvérzést követően, ha egy sejt nem pusztul el, akkor jó esetben regenerálódhat, képes lehet sérült dendritjeit és axonjait újranöveszteni és új szinapszisokat kialakítani. Persze ez sok esetben nem sikerül úgy, mint az eredeti esetben, hiszen itt a fejlődés nem a rendes gyerek-felnőtt agy növekedést mutatja, hanem valamiféle javítgatás történik. Rossz esetben még akár epilepszia is lehet belőle.
Ha egy idegsejt elpusztul, akkor az immunrendszert az agyunkban képviselő mikroglia sejtek megeszegetik a széteső sejt nyúlványrendszerét. De ők vesznek részt a természetes tanulás során leépített szinapszisok eltávolításában is.

Agyátültetés lehetséges -e? 😜
Egy emberi agyat be lehetne -e ültetni egy medvébe, hogy azt használni is tudja?
Két eleme van a dolognak. Az egyik, hogy ha kiveszünk egy agyszövet darabot az túlél-e egy másik agyban. Egy kicsi darabnak nagy esélye van, hogy túléli és kiépül a megfelelő vérellátás. Erre van is már kísérletes példa a Parkinson kór gyógyításában. Ott ugye elpusztulnak bizonyos agysejtek, és a kieső dopamin miatt alakul ki a kór. Sikerült már erre a területre dopamin termelő idegsejteket befecskendezni, tán egerekben, és ez javított a mesterségesen kiváltott Parkinson kóron.
Jelentősen keményebb dió egy nagyobb, ép hálózattal rendelkező darab megmaradása. Itt meg kell oldani, hogy az idegsejtek egy pillanatra se maradjanak vérkeringés nélkül, mert egy idegsejt kb. 1 perc után károsodhat.
De tegyük fel ezt sikerül megoldani, akkor jön a második, szerintem komolyabb probléma. A beültetett agydarabnak ugyanis összeköttetéseket kell kialakítani a fogadó aggyal, hogy



Ember - medve kiméra, problematikus

részt vehessen annak információ feldolgozásában. Ugye amikor beteszünk egy SSDHD-t a számítógépünkbe, annak nem csak tápfeszültséget kell adnunk (vérellátás), hanem az adatokat is át kell vinni az alaplapra (SATA kábel).
Ez is kemény dió, de tegyük fel, hogy a két agy között átnőnek az axonok és megindul valamilyen információ áramlás. Nagyon-nagyon valószínű, hogy a két agy semmit nem fog érteni a másik jeleiből, mintázataiból, hiszen minden agy a saját kódolását alakítja ki a fejlődését megalapozó tanulás során. Minden hálózat rá jellemző idegsejt mintázatokban kódolja a külvilágot és a fogalmakat. Jó esetben hosszas tanulás után a két hálózat képes lehet összetanulni és egymást megérteni. Az nem elképzelhető, hogy beteszünk valakiből egy darab agyat másba és azt rögtön használni tudja.
Ugye manapság már lehetőség van arra, hogy végtagbénult ember mozgatókérgébe helyezett elektródákról származó jelekkel robotkart vezéreljenek. De itt is egy hosszú tanulási folyamatnak lesz az a végeredménye, hogy a sérült „gondolataival" tudja vezérelni a robotkart. Az agynak és a kart hajtó mesterséges neuronhálózatnak hosszas folyamat során össze kell tanulnia. Mint ahogy a kiságyban fekvő csecsemő élete első 3 hónapját hadonászással tölti, hogy összehangolja a látását a mozgásával, és oda nyúljon ahova akar. Ugyanez történik később a gügyögéskor, csak ilyenkor a hallását és a beszédmozgatását kalibrálja.
De ha beültetünk egy agydarabot rosszra is fordulhatnak a dolgok. Ha rosszul épül be, epilepsziát is okozhat. Hasonlóan azokhoz a fejlődési rendellenesség eredetű epilepsziákhoz, ahol az agykéreg egyik részében rosszul alakulnak ki a rétegek, és ez a terület hajlamos lesz önmaga túlaktiválására, ami egész agyra kiterjedő epilepsziát okoz.

Az őssejt boom idején felelőtlen orvosok emberek agyába fecskendeztek idegi őssejteket, hogy majd regenerálja az agyukat. Haszna ritkán lett, jobb esetben epilepsziás lett a beteg, de rossz esetben agydganata alakult ki.

Szóval óvatosan!

Szerző: **Gulyás Attila**

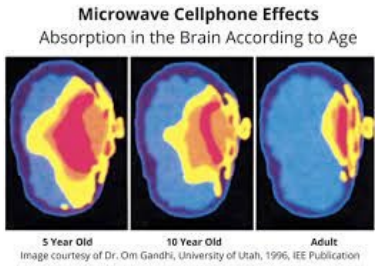
Kérdezz bármit! II.

A kérdezz bármit fonalat az agyat ért károsító hatásokkal folytatjuk.

Milyen hatást gyakorol az agyra a rendszeres mobilhasználat? előnyös, hátrányos hatások?
Mennyire befolyásolják az idegsejtek működést a külvilági mágneses, elektromos hatások?

A mobiltelefon mikrohullámú energiát használ. Történetesen pontosan azon a frekvencián, amit a mikrohullámú sütő használ. Ennek az oka, hogy a frekvenciákat beosztó hatóságok a WiFi a Bluetooth és a GSM frekvenciákat, a valamikor az 1950es években a lakosság által használható és a mikrohullámú sütők által amúgy is „elektromágnesesen szennyezett" néhány GHz-es frekvenciasávban engedélyezték.

Azt, hogy árt-e ez a frekvenciájú mikrohullám az agynak, az a teljesítménytől függ. Egy biztos, mivel a mikrohullám nem ionizáló sugárzás, mint az UV, a Röntgen és gamma DNS károsodást, azaz mutációt és ezáltal rákot közvetve nem okoz. Mivel viszont közel van a víz melegítésére használt mikrohullámú sütő frekvenciához, ezért hasonló módon hat kölcsön



Milyen mértékben nyeli el az 5, 10 éves gyerek és a felnőtt agya mobiltelefonból származó mikrohullámot.

szervezetünk szöveteivel, mindegy hogy az agy vagy izom. Azaz teljesítményétől függően melegíti.
A fizika törvényei szerint az elektronmágneses hullámok teljesítménye a távolság négyzetével (azaz meredeken) csökken. Tehát ha egy nagy teljesítményű mikrohullám forrás közel van, akkor a kibocsájtott energia nagy része nyelődik el a szövetekben, ha kisebb a teljesítmény, vagy távolabb, akkor kevesebb. De hol van a határ. Lehet, hogy mutáns vagyok, de volt olyan öreg mobiltelefonom és laptopom, amiről meg tudtam mondani, hogy be van–e kapcsolva, mert bizsergett a kezem. Amikor egyszer mobiltelefont cseréltem akkor telefonálás közben fog vagy fejfájásom lett. Egy másik telefonom is kiváltott hasonlót, de csak akkor, amikor meg voltam fázva. Ebből össze lehet rakni, hogy valószínűleg az történt, hogy bizonyos telefonok a teljesítményben a hőterelést kiváltó határon lehetnek. Amikor gyulladás (megfázás) miatt már amúgy is megduzzadtak mondjuk az állkapocsban futó idegek elég volt nekik egy kis hőterhelés ahhoz, hogy megfájduljanak.
Mostanában fejfájásom nem volt, viszont mivel sokat olvasok okostelefonon ebook-okat rettenetesen viszketett a kisujjjam, mindaddig míg rá nem jöttem, hogy ha ez alatt repülőgép üzemódba kapcsolom a telefont akkor ez elmúlik. Nyilván itt is az idegek kapták az ingerlést.
No vége a hipochondriának, biztos furcsának tűnök mindezzel, de ez a szakmám, hogy a dolgok közötti összefüggéseket megfigyeljem.
Vonjunk le egy mérséklt következtetést: igen a mobiltelefonból származó mikrohullám, ha a telefon nagyon közel van, akkor képes irritálni a szöveteket. Nem gondolom, hogy hacsak nem sütjük vele állandóan az agyunkat, ez komoly gondot okozna. De tartós szövet-irritálás gyulladáshoz vezet és az mostanra már bizonyított, hogy a hosszan tartó gyulladások daganatokat okozhatnak, de ehhez nagyon sok telefonálás kellene.
Mindenestere ajánlott kihangosítót vagy fülhallgatót használni, ha hosszasan és sokat telefonálunk. Én úgy gondolom, hogy a fentiek miatt egy kisgyerek kezébe (akinek fejlődő agya vékonyka koponyájában található) nem lenne szabad mobiltelefont adni.



Jóból is megrt a sok, hátmég a megválogatatlanból ...

Másik kérdés persze, mit csinálnak az okos telefonok elménkkel. Persze nem a mikrohullámon, hanem az állandó nyomogatós figyelemelterelés okán. Már komoly pszichológiai vizsgálatok mutatják, hogy a túlzott szocmédia használat önértékelési zavarokat, ADHD-t (figyelem zavar) és a tanuláshoz oly fontos dopamin rendszer érésének zavarát okozza. Ugyanakkor hihetetlen jó tanító programok léteznek, illetve hozzáférhetünk a világ bármely információjához. A lényeg az, hogy megfelelően, önmérséklettel kell hozzáálni. Persze ez igen nehéz! A Silicon Valley software fejlesztői, akik ránk szabadították a Facebook-ot és a Tic-Toc-ot egyértelműen bevallották, hogy nem engedik, gyerekeiknek 18 év alatt, hogy ezeket használják.

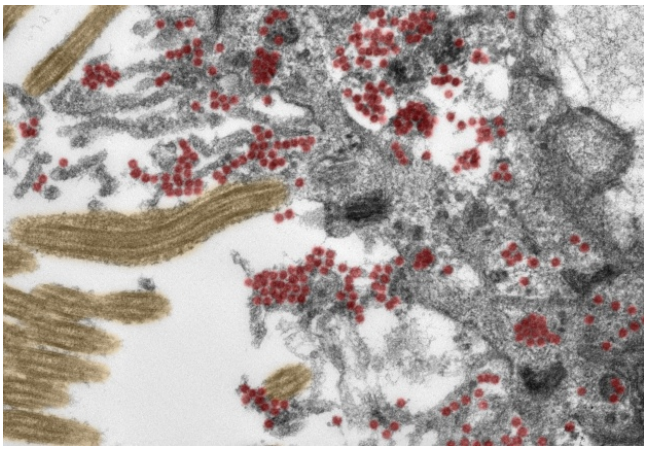
Bár az idegsejtek elektromos jeleket használnak, az idegsejtek jelfeldolgozását a külvilági elektromos és mágneses hatások szerintem nemigen befolyásolják (leszámítva a fenti melegítést). Ezek a jelek ugyanis nem elég erősek. Létezik egy TMS, trans-cranial magnetic stimulation, azaz koponyán keresztüli mágneses ingerlés módszer, amivel a gondolkodás

elemeit lehet kísérleti körülmények között vizsgálni (azáltal, hogy az idegsejtekben a változó mágneses térrel áramokat hozunk létre). Egy ilyen TMS mágneses impulzus képes megzavarni a megcélzott agyterület működését, és ezért arra használják, hogy megnézzék, hogyan változik meg a gondolkodásunk, ha egy agyterületet egy pillanatra kikapcsolunk. Ezzel az adott agyterület funkciója azonosítható. VISZONT, egy ilyen TMS masina folyékony héliumban úszó szupravezető mágneseket tartalmaz és a környezetünkben előforduló mágneses térerősségeknél milliószor erősebb. Szóval attól nem kell tartani, hogy a magasfeszültségű vezeték vagy a Tesla villanymotorja agyi változást okoz. Erre bizonyíték is az a nemrégiben lezárult tanulmány melyben a nagyfeszültségű vezetékek alatt élők egészségügyi statisztikáját hasonlították össze hasonló anyagi helyzetben élő, nem vezeték alatt élő emberekkel. A statisztikák (százezres mintaszám, 30-40 éves időtávon) semmi különbséget nem találtak.



TMS berendezés egy kísérleti alanyon

Milyen káros hatást gyakorol az agyra a COVID vírus?
Lázas állapot során is pusztulnak az idegsejtek?
A bokszban fejre mért ütések mennyire károsítják hosszabb távon az idegrendszert?
Milyen kívülről felvett anyagok károsítják legjobban az idegsejteket ?



Az agyat megfertőző koronavírus részecskék elektronmikroszkópos képe

Az idegsejtek kényes jószágok. Egyrészt nagyon magas fordulatszámon pörög az anyagcseréjük, hogy a jeltovábbításhoz szükséges elektromos feszültséget fent tudják tartani a sejthártyájukon. Másrészt nyúlványrendszerük sérülése memóriavesztéssel jár, mert ugye kapcsolataikban, a szinapszisokban tárolódnak az emléknyomok.
Ha egy idegsejt nem kapja meg a megfelelő mennyiségű tápanyagot (cukrok, rövid szénláncú zsírsavak) vagy oxigént, akkor másodpercek alatt leállnak az ionpumpái és összeomlik a membránpotenciálja. Még ha sikerül is ennek felépülnie a sejt tartósan károsodhat.
Minden élő sejt és pláne a versenyló szerű idegsejt számára van egy optimális hőmérséklet, amin jól működik. Ez a melegvérűeknél egy nagyon szűk ablak, embernél 36.5-37.5. A hőmérséklet növekedésével a kémiai folyamatok gyorsulnak és mivel sejtjeinkben több millió folyamat történik, ha a hőmérséklet nem megfelelő, a folyamatok kiegyensúlyozatlanokká válnak. A másik gond, hogy fehérjéink egy bizonyos hőmérséklet fölött megváltoztatják szerkezetüket, működésképtelenekké válnak, esetleg összecsapódnak egymással. A baktériumok és vírusok ellen immunrendszerünk gyulladásos folyamatokkal, illetve ezek egyikével a lázzal védekezik, mivel sejtjeink egy kicsit jobban bírják a meleget, mint támadó mikrobáink. Azaz a láz egy ideig jó, mondjuk 40 fokig, de utána már veszélyes

lehet, mert a szervezet saját sejtjeit is károsíthatja. Kicsi gyerekekben gyakori a lázgörcs, amikor a magas hőmérséklet hatására az idegsejtek működése kiegyensúlyozatlanná válik és epilepsziás roham alakul ki. Ezt azonnali hűtéssel kell megakadályozni, különben az epilepszia állandósul és hatására egyre több idegsejt pusztul el?

Ugyan én csak egy neurobiológus vagyok, nem neurológus, de körülnézve az eredmények között úgy tűnik a COVID-19 koronavírus fertőzések alatt és után (lassú COVID) az immunrendszer néha több kárt tett, mint hasznot. A vírus valamiért nagyon felhergeli egyes emberek immunrendszerét és a túlzott gyulladásos reakciók -az agyban a mikrogliasejtek aktivációja- átmeneti vagy tartós agyi problémákhoz vezethet. Itt az is fontos, hogy mivel agyunk zárt, kemény koponyánkon belül van, az aktiválódó immunrendszer által okozott gyulladás duzzanata megnöveli a koponyaűri nyomást, ami miatt csökkenhet az agy vérátáramlása, az idegsejtek tápanyag és oxigénellátása, illetve a megnövekedett nyomás miatt is károsodhatnak.



A fejet érő ütéseket okozó sportok maradandó agykárosodást okoznak

Az idegsejtek a fejre mért ütéseket sem tűrik jól. Amikor a fejünket ütés éri agyszövetünkön kicsiben olyan rengéshullámok szaladnak végig, mint egy földrengés során a földben. Nagyban házak dőlnek, kicsiben sejtek szakadnak. Amikor egy idegsejt annál jobban nyúlik meg, mint amit bír, egyrészt bizonyos átvivőanyag receptor fehérjék megnyílnak és a sejtek kórosan aktiválódnak, másrészt, ha egy sejt hártyája megreped nátrium ionok áramlanak be a sejtbe, ami megfelel egy kórosan erős serkentésnek. Ennek hatására megindul a sejtek pusztulása. De mielőtt elpusztulnak, kórósan aktiválhatnak más sejteket epilepsziás rohamok formájában, melyek más területek sejtjei károsítják hasonló módon. Mára már kemény statisztikák támasztják alá, hogy a fejükre ütéseket gyűjtő sportolók között idős korban sokkal gyakoribbak az idegsejtek hosszútávú, lassú pusztulásának betudható neurodegeneratív betegségek, mint az Alzheimer és a Parkinson kór. Az egyik leghíresebb boxoló, Muhamad Ali is súlyos Parkinson kórban szenvedett. Egy Angliában 30 ezer emberen végzett vizsgálat szerint az Alzheimer-kór ötször, a motoneuron-betegség (MND) négyszer, a demencia három és félszer, a Parkinson-kór pedig kétszer nagyobb arányban alakul ki labdarúgóknál, mint az átlagembereknél. Ez nem az időnkénti összeütközésektől, hanem a gyakori fejelésektől van. Gyerek meccseken kezdik is tiltani a fejelést, mert a gyepen is vigyázni kell a fejetekre!

Milyen kívülről felvett anyagok károsítják legjobban az idegsejteket?

Sok anyag, mennyiségétől függően tehet kárt idegrendszerünkben. Szélsőséges esetben még a víztől is lehet agykárosodást kapni. Ha megiszunk mondjuk 6 liter vizet együltő helyünkben, akkor sejtjeink ezt felszívják, megduzzadnak és kezelés nélkül agyi ödémában elpusztulhatunk. De ez nem egy rutinszerűen fenyegető lehetőség.

Ennél valószerűbb esetekben, alkalmilag vagy rendszeres fogyasztott anyagok különböző módokon károsíthatják az idegsejteket és az agyat: 1) az idegsejtek anyagcseréjének megzavarásával, 2) idegsejt mérgeként, illetve 3) az idegrendszer normális kommunikációjának megzavarása útján.

Egy komoly alkoholista például nem fogyaszt kiegyensúlyozott táplálékokat, csak alkoholt. Alkoholból az idegsejtek nem jutnak megfelelő energiához, emiatt károsodnak. De az alkohol úgy is hat, hogy az agyi gátlósejtek hatását erősíti. Ez a magatartás megváltozásához, agresszióhoz vezethet. Egy alkoholista, aki rendszeresen fogyaszt alkoholt, nagy eséllyel epilepsziás lesz, mivel felborult agyában a serkentés és gátlás egyensúlya. Különösen veszélyes, ha egy alkoholistától hirtelen vonják meg az alkoholt, nagy eséllyel epilepsziás rohamot kap.



Tudatmódosító szerek hatásmechanizmusok alapján renszerezve

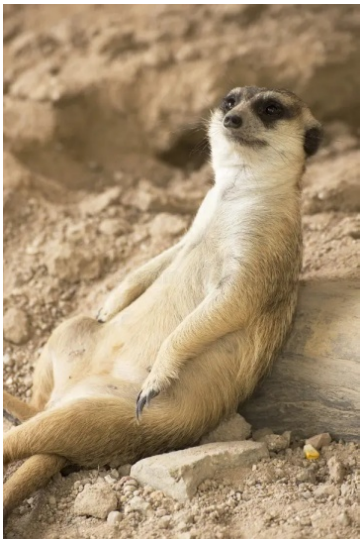
Vannak azután olyan anyagok, amelyek egyenesen idegmérgek, mert úgy gátolják az idegsejtek anyagcseréjének bizonyos lépéseit, hogy a sejtekben felhalmozódó káros anyagok megölik a sejteket. Létezett olyan fekete piacra dobott kábítószer amelyik egyetlen használat után kiirtotta az agy dopamin tartalmú sejtjeit. Akik ezt a drogot fogyasztották Parkinson kórt kaptak már fiatal korukban, irányíthatatlanul remegtek és gondolkozásuk is károsodott életük hátralevő részére, mivel a mozgásszabályozáshoz és a gondolatok tervezéséhez szükség van dopaminra. Senki ne próbálkozzon kábítószerrel, pláne, ha nem járt utána az micsoda és milyen hatásai vannak!

Vannak persze finomabban ható szerek is, amelyek nem okoznak sejtkárosodást, de úgy befolyásolják az agyi hálózatok működését, hogy rövid vagy hosszútávú pszichés károsodást okozhatnak. Az LSD vagy a diszkó drog extasy (MDMA) tartósan megváltoztathatja gondolkodásunk elemeit, személyiségünket. Az elmúlt években a pszichiáterek elkezdték a gyógyításban használni őket, mert képesek például az alkoholizmus vagy a PTSD (post traumatikus stressz disorder, a megrázkódtatásokat követő stresszbetegség) gyógyításában segíteni. De ilyenkor ezeket a szereket orvosi felügyelettel, számos előzetes terápiás beszélgetés után alkalmazzák. Felügyelet nélküli használatuk sok

emberben kiválthatja lappangó mentális problémák (depresszió, pánik, skizofrénia) megjelenését, mert maradandó módon hekkelheti meg tudatuk működését. Ez ugyan nem idegsejt, hanem ideghálózat károsító hatás, de a végeredmény ugyanolyan rossz.

A mai nyüzsgő világ stressze mennyire károsítja az agyat?

Az elmúlt ötezer, de még inkább az elmúlt 50 évben drasztikusan megváltoztak életkörülményeink és életstílusunk ahhoz képest amire szervezetünket a többsejtű lét 800 millió, az emlős lét 150 millió és a Homo lét 2.8 millió éve faragta. Anyagcserénk, izomrendszerünk, vérkeringésünk és agyunk nem arra lett kialakítva, hogy egész nap üljünk egy számítógép előtt, miközben feszülten fókuszálunk. Az embert koplalásra és futásra válogatta az evolúció.



Pihenő szurikáta

Egy természetben élő állat a nap (vagy az éjszaka) jelentős részében békésen üldögél, nem csinál semmit, emészt, gyógyul. Aztán mondjuk naponta 2x20 percet vagy kerget valakit, vagy Őt kergetik. Az idegrendszerben a két működésmód testi vezérlésére kialakult két párhuzamos környéki idegrendszer, a paraszimpatikus és a szimpatikus idegrendszer. Amikor a pihenés és regeneráció során a paraszimpatikus idegrendszer aktiválódik, akkor vérünk a zsigereinkbe tódul, hogy segítse az emésztést, izmaink és testünk növekedik, növekedési hormonjaink felszabadulnak, szívverésünk lassú és nyugodt. Amikor kergetünk vagy kergetnek, akkor minden vérnek az izmokban és az agyban a helye, hogy tudjunk gondolkodni és futni. Ehhez masszívan megemelkedett szívverés és vérnyomás szükséges, a nyugalmi 72 es pulzus felmehet 180-ra, a vérnyomás 80-ról 220-ra. Ez a stressz reakció! Életmentő, amikor kell, de szívünk, ereink, agyunk és egyéb szerveink nem bírják sokáig. A természetben ez nem is szokott sokáig tartani, egy vadászat hamar véget ér így vagy úgy.



Vadász is préda is küzd egy rövid ideig

Ehhez képest a civilizált ember reggel 6-kor felébred, bekerül egy gyenge stresszes állapotba és ott van délután 5-ig, de sokan 10-ig. A figyelés és gondolkodás is gyenge stressz, és a gyenge stressz is stressz. Vérünk egész nap agyunkban és izmainkban kering, nem sok jut zsigereinkbe, hogy emésszünk és gyógyuljunk. Ezt nem bírják zsigereink, de agyunk se. Nem csoda, hogy mindenki refluxos, gyomorfekélyes, Crohn-beteg, magasvérnyomásos, szívbeteg, agyvérzéses, stb. Nagyon gyakoriak az alvászavarok is manapság, ami a hosszan tartó koncentráció és az éjszakába nyúló mesterséges világítás miatti felborult alvás-ébrenlét ciklus eredménye. A kialvatlanságnak pedig memóriapanaszok, figyelmi zavarok és ördögi körként rosszabb stressztűrés az eredménye. De a tartós stressz depressziót is okoz.

Az egész napos gyenge stresszre még csak rátesz egy lapáttal (jó naggyal) az ülőmunka. Ugye a stressz eredeti célja, hogy a felgyorsult szív több vért juttasson az izmokba és az

agyba. Amikor széken ülve gondolkodunk egész nap, a vér kell az agyunknak, de izmaink nem mozognak, nincs szükségük extra vérre. A szív hiába pumpálja a vért, az nem tud az izmokba menni. Olyan mintha bekapcsolnánk a kerti búvárszivattyút és közben befognánk a locsolócső végét. Hallani, hogy küzd a szerencsétlen, de nincs hova nyomnia a vizet. Ugyanez történik az agyunkkal is ülőmunka közben. Manapság az a vélemény, hogy az ülőmunka egészségügyi kockázata megegyezik azzal, mintha valaki napi több mint egy doboz cigarettát elszívna. A lényegből látszik miért. Egyesek azt is mondják az irodai dohányosok egészségesebben élnek, mint a nem dohányosok, mert ők legalább óránként felállnak, kimennek a dohányzó helyre, beszélgetnek, kikapcsolnak.



Az ember felemelkedése és bukása

A tartósan magas vérnyomás az agyi ereket rongálja és a tartósan magas koponyanyomás idegsejt károsító hatású.

Vigyázzunk tehát testünkre és agyunkra! Ha ülőmunkát végzünk óránként álljunk fel, tornázzunk, tartsunk ebédszünetet és ha jól akarunk aludni délután 5 után már ne nézzünk monitort.



Mostanában a civilizációs betegségekkel kapcsolatba hozzák mikrobiomunk megváltozását is. A mikrobiom a bennünk és velünk élő mikrobák összessége, melyeknek jelentős része bélflóránkat alkotja, de testünk minden részén élnek mikrobák. Ezek 99.5%-a nem ellenségünk, hanem szövetségesünk. Itt most ebbe az irányba nem megyek el, mert hosszú lenne, de nagy szükségünk van rájuk, hogy egészségesek legyünk. Megváltozott életstílusunk, táplálkozásunk és a fokozott stressz miatt megváltozik mikrobiomunk is. Gondoljunk bele, egy a stressz miatt rossz vérellátást kapó bélrendszer, amit rendszeresen megküldünk a mikrobáinkat kiirtó antibiotikumokkal és „junk food”-al, szemét kajával, nem képes normális bélflóráját fenntartani, ami pedig elengedhetetlen hogy az elfogyasztott táplálékot hatékonyan tudjuk testünkbe építeni. Egyre több tény mutat arra, hogy bélflóránk állapota és agyunk egészsége között is van összefüggés. Autisták esetében az egészséges emberekhez képest megváltozott bélflórát figyeltek meg. Az, hogy itt most mi okoz mit az még fejlődőben van, de kezdenek gyűlni az eredmények, hogy a táplálkozás megváltoztatása képes javítani az autisták állapotán.

> Ugye itt megint felhívom a figyelmet arra, hogy két dolog közötti összefüggés megállapítása nem egyezik meg az ok-okozat és annak irányának megállapításával. Angolosan correlation <> causality, azaz, hogy a korreláció nem egyenlő az okossággal. Az utóbbi megállapításához meg kell nézni, hogy ha az egyiken változtatunk változik-e a másik.

Megváltozott bélflórát figyeltek meg depressziósokban is, és mivel számos baktérium képes szerotonint (a depresszióval kapcsolatba hozott agyi és bélidegrendszeri ingerületátvivő anyagot) felszabadítani szerepük a depresszióban megalapozott lehet. Nyilván persze ezt korrekt kísérleti és statisztikai módszerekkel kell bizonyítani.

Biztos neked is van kérdésed. Tedd fel!

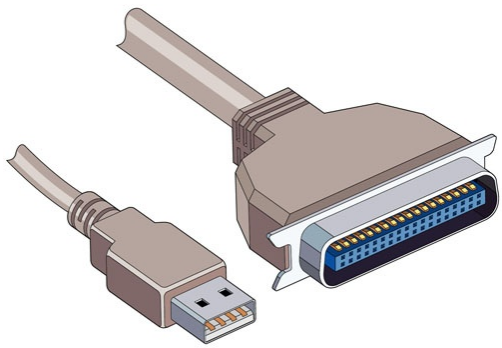
Szerző: **Gulyás Attila**

Soros vs. párhuzamos feldolgozás

Most, hogy átvettük a kétrétegű és a visszacsatolt idegsejt hálózatok működését, tanulási szabályait és hogy mikre képesek, meg kell alapoznunk néhány fontos gondolatot, mert a továbbiakban többször előbukkannak majd és a séta végére, a tudatosság kialakulásának megértésénél szükségünk lesz rájuk.
Az első gondolat, amire fentebb láthattunk példát, hogy egy feladatot többféle, akár teljesen eltérő alapelveken nyugvó módon is megoldhatunk, megoldhat az idegrendszer. Feladata válogatja, hogy melyik esetben melyik megközelítés a hatékonyabb.
A másik, konkrétabb gondolat, hogy a megoldásnak van egy soros és párhuzamos módja.

Mit jelent ez?

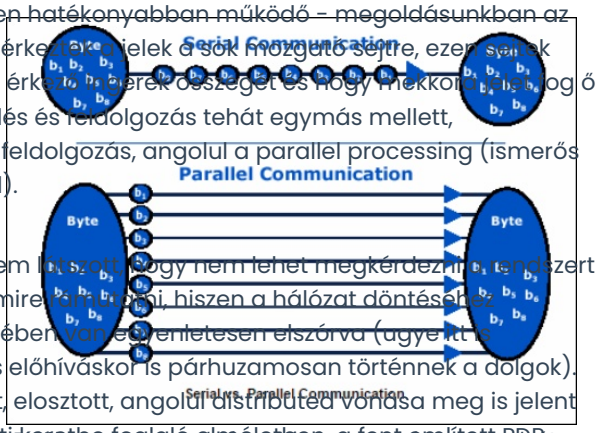
Ha felidézzük a modell örvényféreg fejezetét ott már felbukkant a két megoldás. Amikor először láttunk neki, hogy BASIC-ben klasszikus számítógépes nyelven leprogramozzuk mit is tud egy örvényféreg, a soros megoldást alkalmaztuk, a soronként megírt programot a számítógép soronként, egymás után, SOROSAN hajtotta végre. De ugye itt elvesztünk a labirintusban és felfedeztük, hogy ezt a feladatot egyszerre működő sok idegsejt hogyan képes megoldani PÁRHUZAMOSAN. Értem ez alatta, hogy az érzéksejtektől a jelek egyszerre futottak be a válaszokat kódoló sejtekhez, melyek egyszerre értékelték ki a bemeneteket és egyszerre válaszoltak, azaz a jelek párhuzamosan futottak az axonokon és párhuzamosan kerültek kiértékelésre. Ez jelentősen egyszerűbb megoldás volt és mellesleg gyorsabb is. Azt lehet mondani, hogy a modell idegsejtek számával összefüggésben gyorsul a feldolgozás.



Egy modern USB kábel (bal) és egy dinoszaurusz nyomtató kábel a múlt századból (jobb)

A soros, párhuzamos kifejezések (serial versus parallel) ismerősek lehetnek az idősebbeknek még az USB előtti korból. A nyomtatókat lehetett soros és párhuzamoscsatlakozón keresztül is hozzákötni a számítógéphez. A soros kábel vékony volt és lassan ment rajta az információ, a párhuzamos kábel vastag és meglehetősen sok információt vitt át. A párhuzamos kábelben 16 vagy 32 szál (+2-3) vezeték volt, amin egyszerre (párhuzamosan) mentek át a byteokat alkotó bitek. A soros kábelben meg csak 4 szál drót van, ebből 2-őn mennek az adatok, a biteket ezeken kell egymás után átküldeni. Azaz 16-32-szer lassabban megy át az információ. Az idő közben persze haladt, a technika fejlődött, felgyorsultak az áramkörök és fejlődtek a hibajavító algoritmusok, így ma leggyakrabban a vékonyka USB kábelt lengetjük. Jelentése Universal Serial Bus, azaz Általános Soros Adatátviteli Csatorna (ÁSACS 😊), és mint ebből kiderül ezek is egyenként küldik át a biteket, csak nagyon nagy gyakorisággal (frekvenciáva). No ennyit mára a számítástechnika híreiből. Térjünk vissza az agyra, ott hol van mindez.

A második - a fenti feladatban jelentősen hatékonyabban működő - megoldásunkban az érzékelő idegsejtektől időben egyszerre érkezik a jelek a sok mozgató sejtre, ezen sejtek mindegyike egyszerre számította ki a rá érkezett bérek összeget és hogy mekkora a dolog ő ezek alapján magából kiadni. A jelterjedés és feldolgozás tehát egymás mellett, párhuzamosan futott. Ez a párhuzamos feldolgozás, angolul a parallel processing (ismerős lehet az előző #agyséta bejegyzésekből).



Elül a soros megoldás, a bitek egyenként mennek át a kiszelen, alul pedig a gyorsabb megoldás, amikor sok bit mindegyike egyszerre megy a naki kendelt dióton. Az egy kapcsolatai az utóbbi megoldást alkalmazzák, szemben egy klasszikus Turing-Neumann számítógép központi processzorával.

A dolog hátránya azonban az, bár ott nem lehetett, hogy nem lehet megkérdezni a rendszert miért csinált valamit úgy ahogy! Nincs mire kiadni, hiszen a hálózat döntésében szükséges tudás a szinapszisok erősségében van egyenletesen elszórva (ugye itt is párhuzamos a rendszer, a tanuláskor és előhíváskor is párhuzamosan történnek a dolgok). Az információ ezen egyenletesen elszórt, elosztott, angolul distributed vonása meg is jelent az idegsejthálózatok működését elméleti keretbe foglaló elméletben, a fent említett PDP-ben. Jelentése Parallel Distributed Processing.
Ha a számítógépes programunk alapján viselkedő alkatrákkal nem vagyunk megelégedve akkor hosszas fejvakarás után megtalálhatjuk a kódban mit kell kijavítani, de egy párhuzamos neuronhálózatban már nehezebb rámutatni hol a rossz értékű szinapszis. Legfeljebb a hálózat újra-tanításával érhetünk el változást. Ezekkel a problémákkal szembesülnek is a Deep Learning hálózatokat használó szakemberek, akiket kuncogva egy új szakma az A-pszichológusok képviselőjének tartok.



Logikai kapuk hálózata (ÉS, VAGY, KIZÁRÓ VAGY), mely matematikai műveletek elvégzésére képes. Feynmann hasonló hálózatba szervezte a stadinban ülő embereket, akik közül egyik sem volt tisztában azzal milyen feladat megoldásának részese.

A mindig tréfás és ötletektől sziporkázó Richard Feynman egyik ötlete, melyről a „Tréfál Feynman úr?" című könyvében olvashatunk a Human Computer Project volt az 1950-es években, a Caltech-en (California Institute of Technology). Összeszedett egy stadionra való embert, mindegyiküknek megmondta, hogy a szomszédjaitól kapott 0 vagy 1 információn milyen elemi logikai műveletet végezzen el és kinek adja tovább a végeredményt. Igazából egy számtógép processzorának a chip-jén lévő logikai kapukat alkotta meg emberekből. A stadion egyik végén kettes számrendszerben reprezentálva az emberek kaptak egyeseket és nullákat, a stadion másik végén, hosszú idő után pedig megjelent a művelet eredménye. A dolog azért jön ide, mert, mint ahogy egy neuronhálózatban sem lehet tudni hol, mi történik a feldolgozás alatt, itt se tudta senki, hogy mit csinált, mégis a játék végére megjelent a végeredmény!
A soros / párhuzamos kérdésben van még egy bejegyzésre való. Ezzel folytatjuk legközelebb.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agykutatás Hete 2024, országszerte

Brain Awareness Week mozgalom magyarországi eseményén az Agykutatás Hete keretében Budapesten, Debrecenben, Pécsen és Szegeden várják az érdeklődőket, kisiskolásokat és nagyiskolásokat interaktív programokkal és előadásokkal a kutatók.

Mindnekinek ott a helye, akit érdekel mi ketyeg a fejünkben. Előadások, kísérletezés, kütyük. Családi programnak is megteszi.



Budapesten az az ELTE Természettudományi Karán tartanak előadásokat és bemutatókat március 13. és 14.-én az ELTE, a HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, a Pázmány Péter Katolikus Egyetem és a Semmelweis Egyetem kutatói.

Szerdán és csütörtökön 6-6 előadás, valamint Tudományos Játszóház várja a látogatókat, akik állatkísérleti vizsgálatokat végezhetnek és egyszerű mérésekkel saját reakcióikat elemezhetik. Ingyenesen látogatható lesz a Biológiai és Őslénytani Kiállítás is.

Debrecen: március 11-14 között debreceni gimnáziumokban tartanak előadásokat

Pécs: a PTE Általános Orvostudományi Kar több helyszínén lesznek márc. 11-15 között programok.

Szeged: a Szegedi Biológiai Kutatóközpont a helyszín, itt március 13.-án lesznek programok.

A területi szervezőkkel az alábbi címeken vehetitek fel a kapcsolatot:

Budapest: agykutatashete.budapest@gmail.com

Debrecen: pildiko@anat.med.unideb.hu

Pécs: rappai.erika@pte.hu
Szeged: hoyk.zsofia@brc.hu

Jó szórakozva tanulást!

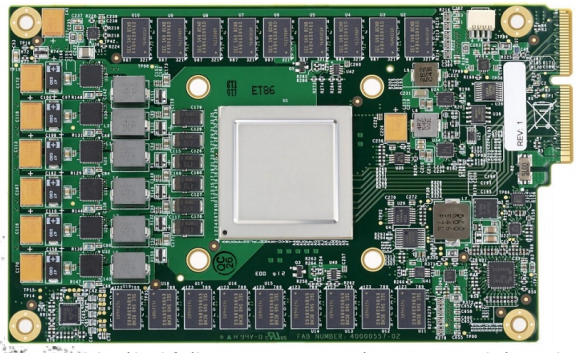
Soros és párhuzamos egymás tükörképei

***„No de hát az örvényféreg esetében a gyors, párhuzamos megoldást végül is sikeresen leprogramoztuk soros feldolgozáson alapuló számítógépes nyelven!"* – mondja a gyors észjárású kötekedő. Igen, ez a harmadik fontos gondolat: a soros és a párhuzamos megoldás átalakítható egymásba. Egy soros feldolgozás megvalósulhat egy párhuzamos rendszeren és fordítva. Agyunk ezt a megoldást használja is majd a logikus, tudatos gondolkozás létrehozásához.**

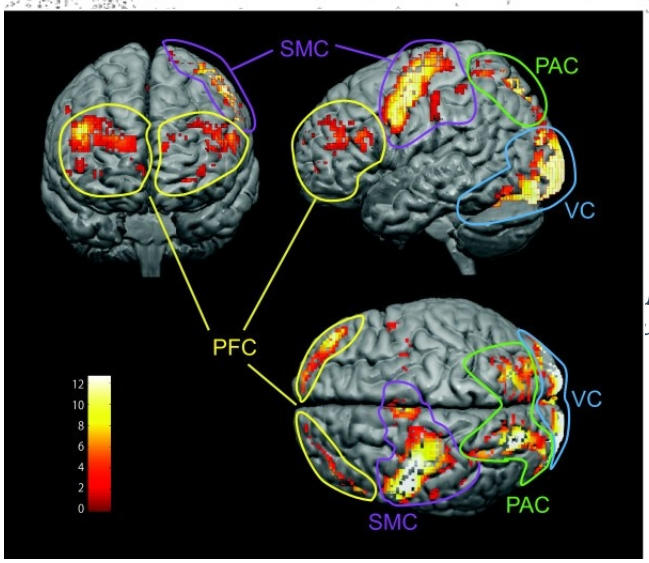
A fenti átalakíthatóságot, ekvivalenciát, Turing bizonyította is, amikor megalkotta a sejtautomatákon alapuló általános számítógépek elméletét. A sejtautomaták bár párhuzamosan működnek, létre lehet rajtuk hozni egy parancsokat sorosan értelmező, programokat és ezáltal logikai kiértékeléseket végrehajtó számítógépet, mely minden feladatot meg tud oldani amire programot lehet írni (aza algoritmizálható).

A két megoldás tehát egyenlő (az már egy másik kérdés, hogy irgalmatlan különbségek vannak a sebességben). Azaz fordítva is igaz az átalakíthatóság, egy sorosan, programokat futtató rendszer is képes párhuzamos rendszereket, például a híres Életjáték sejtautomatát futtatni. Ennek számtalan változata érhető el és telepíthető otthoni számítógépeinkre . Fejlettebb verziói azt is lehetővé teszik, hogy nyilvánosan elérhető szerverekről letöltsünk mások által létrehozott induló sejtmintázatokat és azokat futtassunk. Történetesen valaki vette magának a fáradtságot es egy működő Turing gépet hozott létre az Életjátékban. Ez egy hatalmas szerkezet 36549 sejtből áll és egy 1700x1700-as térben fut. Ennek megfelelően igen lassan futhat, hiszen minden lépéshez ki kell értékelni az 17002 elemet, ami közel három millió kiértékelés, kb. 30 millió feltételvizsgálat. Ez persze már egy kissé réteg ízlés, hogy egy Turing gépen -soros számítógépünkön- futtassunk egy programot, mely az Életjáték párhuzamosan működő sejtjeit szimulálja, amik nekünk majd egy Turing gépet szimulálnak. Egy egyszerű egész szám összeadás, amit számítógépünk CPUja (processzora) 0.38 nanosecundum alatt elvégez a szimulált Turing gép számára becslésem szerint 2-3 napra lenne szüksége (de lehet, hogy ennél több időre). Szóval látszik, hogy bár elméletileg a két megközelítés ekvivalens, gyakorlatilag az időteher miatt mégsem. Ennek ellenére kihasználtuk ezt a SOROS-PÁRHUZAMOS egyenlőséget amikor az örvényféreg program esetében a párhuzamos feldolgozást egy, soros számítógépünkön futó egyszerű kóddal számítottuk ki (egyenlet 1) ami igazán elvégezte a párhuzamosítást. Mivel itt aprócska sejthálózatról volt szó, a kód gyorsan tudott futni.

Nem így van ez a sokrétegű Deep-Learning hálózatok esetében, ahol már nagyon sok sejtet kell modellezni. Egy rutin PCn egy komolyabb tanulóhálózat tanítása igen sokáig tartott. Aztán rájött valaki, hogy a számítógépes játékokhoz fejlesztett videokártyák, amikbe rengeteg viszonylag buta processzort építettek - hogy ezek mindegyike a kép egy részletét számolja, PÁRHUZAMOSAN – remekül használhatók mesterséges neuronhálózatok futtatására. El is kezdték használni őket erre a célra, amire persze rámozdultak a videokártya gyártók és kimondottak mesterséges neuronhálózatok modellezésére alkalmas több száz vagy akár több ezer párhuzamosan dolgozó processzorokat használó kártyákat fejlesztettek, a TPU-kat (Tenzor Processing Unit). Azaz az eredetileg sorosan működő számítógépekben megjelentek párhuzamosan működő elemek.



A Google által fejlesztett mesterséges neuronházatok futtatására alkalmas TPU. Párhuzamosan, rengeteg szálon futnak benne a számítások, mint agyunkban.

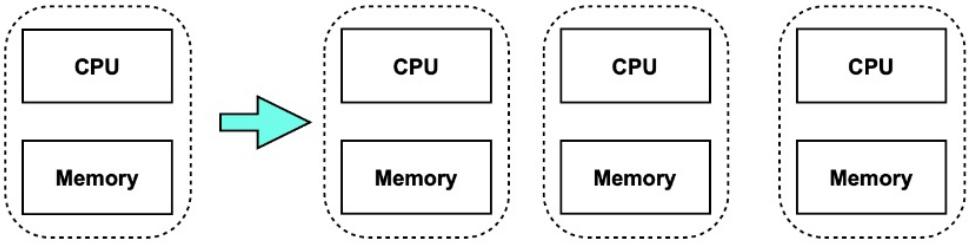


A prefrontális kéreg szervezi a párhuzamosan működő agyi területek kölcsönhatását lépésenként (sorosan) működő feladatmegoldó gondolodássá.

Lassan eljutunk oda, mi miatt is vakartam én a fejemet 30 évig? Amiatt, hogy a konnekcionista hálózatok nagyon szépen leírják az érzékszervekből érkező jelek hatékony és párhuzamos feldolgozását, sokféle tanulást és memória előhívást az agyban, de a tudatosan, lépésenként, algoritmikusan végzett emberi gondolkodás (serial, soros) nem lehet ilyen módszerekkel elképzelni. Ott elvont fogalmakkal végzünk műveleteket, olyanokkal is, amikkel még sosem találkoztunk. Erre pedig a PDP hálózatok nem képesek, hiszen példákból tanulnak és nem képesek szabályokat létrehozni és használni. Mint majd azt a tudatosság kialakulásáról szóló negyedik részben látni fogjuk, az emberi agy prefrontális kérge (homloklebeny) úgy tűnik képes arra, hogy az adódó feladatok függvényében a feladatok megoldása során megfelelő sorrendben összekösse az agykéreg alacsonyabb szintű, párhuzamosan működő területeit, és ezzel egy soros feldolgozást valósítson meg, mely szükséges az algoritmikus, lépésekből álló gondolkodáshoz, az érveléshez és logikához. Azaz, hasonlóan ahhoz ahogy soros számítógépeinkben megjelentek a párhuzamosan dolgozó modulok, az eredetétől fogva párhuzamosan dolgozó agyban is feltűnt egy modul, mely sorban, algoritmikusan képes meghívni a párhuzamosan működő agyi feldolgozó területeket átadva nekik az előző kör eredményeit.

Van még egy fontos különbség a klasszikusan sorosan működő számítógép és a jórészt párhuzamosan működő agy felépítése között. Neil Gershenfeld az MIT professzora azt mondja, Turing és a sokak által a XX. század Einstein után legnagyobb elméjének tartott Neumann János, nagy hibát vétett, amikor a számítógépet megtervezte. A számítógépben

ugyanis a műveleteket végző processzor (CPU) és a memória elkülönül. A számítási idő



Baloldalt egy klasszikus elkülönült számító egységgel (CPU) és memóriával rendelkező számítógép diagramja. A fejlődés a többmagvas processzorok felé haladt, amelyek mindegyike saját memóriával rendelkezik. Ennek a fejlődési sornak a végén állnak az idegsejtek, ahol minden egyes számító elem (sejt) saját memóriával (szinapszisok) rendelkezik.

jelentős részét a processzor azzal tölti, hogy a memóriából vagy a memóriába lapátolja az adatokat. A modern processzorokban az adatmozgatás csökkentésére manapság már gyorsabb cache memóriákat és cache vezérlőket használnak, de a problémát ez csak részben orvosolja. A neuronhálózatok esetében viszont a feldolgozás és a memória együtt történik és ugyanott található. A „műveleteket" az idegsejtek dendritjei és sejtteste végzi, a memória pedig a szinapszisok erősségében tárolódik. Ezáltal még a viszonylag lassúcska idegsejtek is képesek egy gyors agyi feldolgozás megalapozására. És ugye ez is distributed, elosztott feldolgozás, hiszen az adatok a számítási struktúrában vannak elosztva, szétszórva.

Szerző: **Gulyás Attila**

Mérgek, kábítószerek, gyógyszerek: gyógyszerészeti gyorstalpaló I.

Egy fiataloknak, agykutatásról szóló blogban elkerülhetetlen, hogy előbb-utóbb beszéljünk a kábítószerekről. Az elmúlt hónapokban a gimnáziumokban az agyműködés-agykutatás előadásaimat követő beszélgetéseken, vérmérséklet függvényeben egyenesen, vagy csak finoman kerülgetve, számos kérdést kaptam, ami az agyműködést módosító hatóanyagokkal volt kapcsolatos. Ne köntörfalazzunk, a kábítószerekről kérdeztek. Ami jó, mert arra utal, hogy bár érdekli a fiatalokat a téma, nem ész nélkül cselekednek.



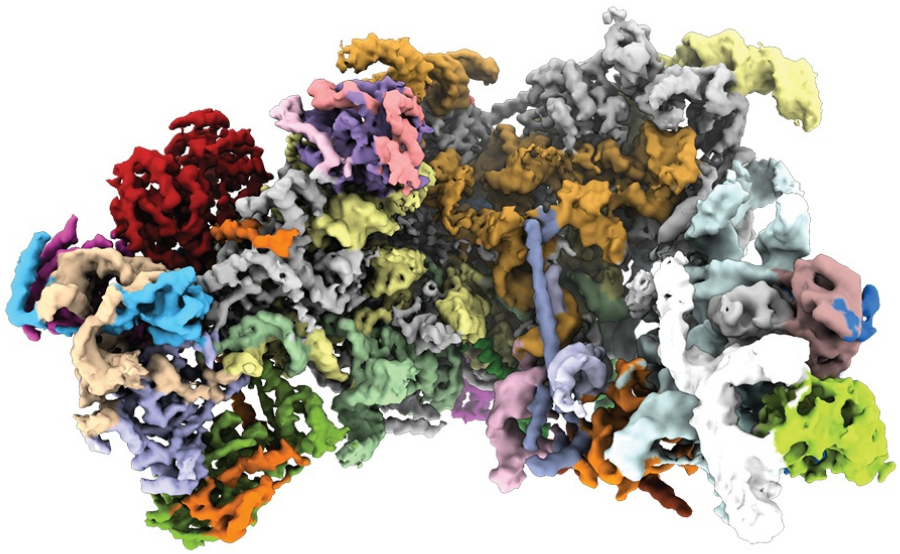
Kényes, sikamlós, átpolitizált a kérdés, ezért megpróbálok biológusként, élettanászként, agykutatóként válaszolni, a jelenlegi tudományos eredmények fényében.

Egy friss kérdés, ami jó kiindulópont a mondandómhoz:
„Csak egy picit olvasgattam utána a neuropszichiátriai gyógyszereknek, de érdekel, hogy (csak elméleti síkon) ezeknek az anyagoknak a segítségével az agy tudatos manipulációjával létrehozhatók-e olyan sajátságos, (de egészséges) állapotok, amelyek olyan elváltozásokat eredményeznek az emberi gondolkodásban és viselkedésben, amik mondjuk "gátolnak" bizonyos olyan elemeket, mint pld az én-fókusz?"

Jó, összetett kérdés, jó összetett válasz adok rá, nem is egy részben. Ehhez a téma a

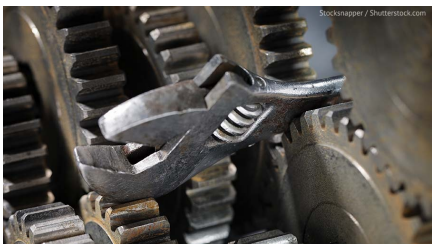
farmakológia, azaz gyógyszertan lesz. Apróbetűsként ki kell jelentsem, hogy biológusként nem tanultam olyan mélységben a gyógyszertant, mint az orvosok. Azaz elnézést kérek az ehhez nagyon értőktől. Persze ha valami téveset írnék jelezzétek a Megjegyzéseknél, javítom.

Induljunk a szerveződési szinteken alulról, a molekulák felől, aztán majd eljutunk a pszichéig is.



Sejtjeink egyik legfontosabb fehérje és RNS molekuláris gépe a fehérjeszintézist végző riboszóma

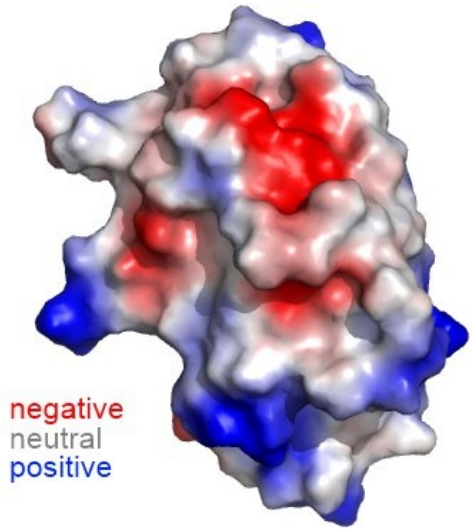
Szervezetünk sejtjei molekulákból állnak. Ezek közül a DNSben kódolt felépítésű fehérjék a legfontosabbak szervezetünk működésében. A zsírok és szénhidrátok inkább építőelemek és energiaraktárak, viszonylag ritkán vesznek részt szabályozási és működtetési folyamatokban. A fehérjéket felfogatjuk molekuláris gépekként, ők az igaz nanotechnológia. Vannak olyan gépek (fehérjék) amelyek kémiai folyamatokat gyorsítanak, irányítanak, ezek az enzimek, vannak olyan fehérjék, amelyek más anyagok jelenlétét érzékelik és ennek függvényében megváltoztatnak sejtfolyamatokat vagy génkifejeződést, ezek a receptorok. És végül vannak olyan fehérjék, elsősorban az idegsejtekben (nem csak, de elsősorban) amelyek ionokat engednek át a sejthártyán és meghatározzák a sejtek felszínén kialakuló elektromos jelek terjedését, ezek az ioncsatornák.



'Homok' a fogaskerekek között. Megváltozik tőle a gép működése.

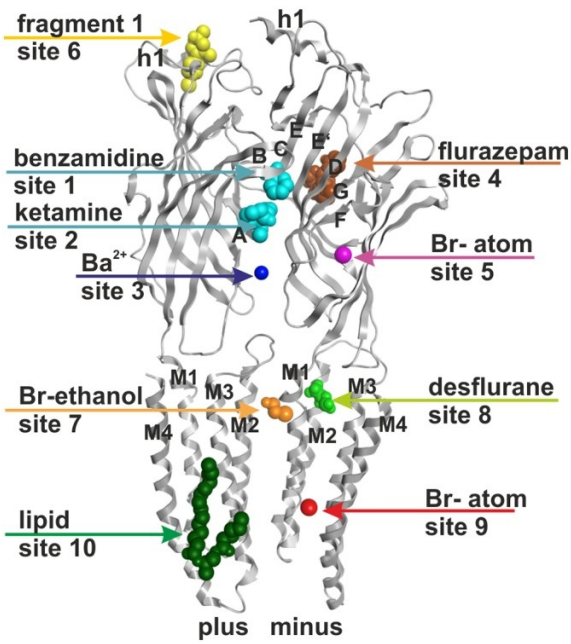
Ha egy gépet megolajozunk vagy behajítunk a fogaskerekek közé egy villáskulcsot, akkor az működhet jobban, egyáltalán nem vagy másképp. A fehérje óriásmolekulákat is lehet olajozni vagy bedobni a villáskulcsot, a csavarhúzót, kisebb-nagyobb molekulákkal a „belsejükbe". A fehérjéknek nagyon bonyolult 3Dszerkezete van, résekkel, lebenyekkel és nagyon finom felszíni töltéseloszlással. A legtöbb fehérjéhez lehet olyan molekulát találni, ami beleillik valamelyik résbe, zugba és elektromos töltéseloszlása miatt erősen a fehérjéhez kapcsolódik, ezzel megváltoztatva a fehérjegép működését. Azt, hogy ez a változás mit okoz, függ a fehérje és a molekula -hívjuk hatóanyagnak – szerkezetétől. Leállíthatja, lassíthatja, gyorsíthatja, esetleg állandó működésre késztetheti a fehérjét, vagy megváltoztathatja működését, akár úgy is, hogy más fehérjékhez való kapcsolódását befolyásolja.

Ami nagyon fontos! Egy fehérjére működését számos molekula befolyásolhatja, akár



Elektromos töltéseloszlás egy fehérjemolekula felszínén. Ez határozza meg milyen kölcsönhatásokba lép egy fehérje.

egyszerre is, gyengíthetik, módosíthatják és erősíthetik egymás hatását. Kb., mint egy kártyás szerepjátékban a képesség módosítók. Ezzel párban, semmilyen természeti törvény nem írja elő, hogy egy anyag csak egyetlen fehérjéhez kapcsolódhat erősen. Ez utóbbi a gyógyszerészek nagy fájdalma. Sok ígéretes hatóanyag bukott meg ott, hogy amikor a kísérletek után élő szervezetekben kezdték el tesztelni őket kiderült, hogy bár remek fájdalomcsillapítók, de például durva fejlődési rendellenességeket okoznak. Az elmúlt évtizedek farmakológiája (gyógyszerkutatása) ott fejlődte a legnagyobbat, hogy sikerült jelentősen válogatósabb (szelektívebb) molekulákat gyártani, melyek hatékonyabban célozzák a célfehérjét és ezáltal kevesebb mellékhatásuk van.



A gátló ingerületátvitelben szerepet játszó GABAa receptor (szürke) számos, működését módosító anyagot képes megkötni.

Egy új hatóanyag előállítása nehéz dolog, mivel nagyon nem egyértelmű, hogy egy molekula melyik fehérje melyik részéhez fog kapcsolódni és ott mit okoz. Korábban ez találgatásos, illetve a népi gyógyászat tapasztalatait felhasználó módon történt. Manapság a mesterséges intelligencia és a fehérjék 3D szerkezetének ismerete már segíti a dolgot. Jelentősen nőtt a hatóanyagtervezés sikere. De a mellékhatásokat így se nagyon lehet megjósolni, hiszen szervezetünk összes fehérjének szerkezetét nem ismerjük, és ha ismernénk is a lehetetlent közelítené tesztelésük.

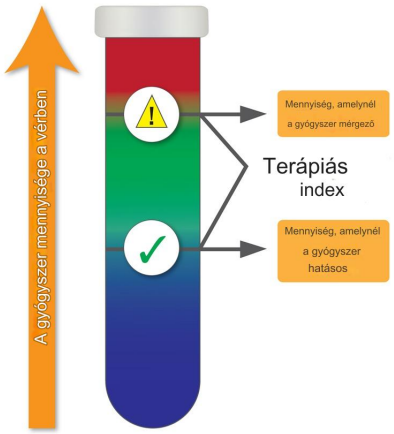
Az persze egy dolog, hogy mi történik a fehérjével a hatóanyag hatására. Egy másik kérdés, hogy mi történik ennek hatására a sejttel, a szervezettel, amibe bejuttattuk. Igazából ennek



A mellékhatásokról kérdezze meg háziorvosát vagy gyógyszerészét!

alapján lesz egy hatóanyagból méreg, kábítószer vagy gyógyszer. A határ, mint azt mindenki tudja, akik elolvasta: *„háziorvosának és gyógyszerészének”* apróbetűit nem éles Egy hatóanyag kis mértékben gyógyszer nagy mértékben méreg is lehet. Van is erre egy szám, a terápiás index. Ez azt jelenti, hogy hatásos dózisnak hányszorosa a halálos (vagy káros) dózis. Ez igen nagy tartományban mozoghat, van olyan gyógyszer, amit nagyon pontosan kell adagolni, van, ami türelmes.

A kérdés egy ideig egyszerű. Méreg, az a hatóanyag, ami tartós károsodást vagy halált okoz. Gyógyszer az, ami az általunk elérni kívánt hatást eléri. Innen lesz bonyolultabb. A különböző hatóanyagok a szervezet több pontján is hatnak. Agykutatás blog és kábítószer tematikában természetesen itt azokról a hatóanyagokról írok, amelyek az idegrendszerre hatnak. Ezen belül is az agyra, a központi idegrendszerre ható anyagokról. Például a bélidegrendszerre ható anyagokról nem.



A terápiás index azt jellemzi mennyire biztonságosan lehet adagolni eggy gyógyszert. Ha a szám nagy a gyógyszer biztonságos.

És itt jutunk el a kábítószerekhez, melyek egy speciális kategória, olyan hatóanyagok, mely az idegrendszerre hatnak, megváltoztatja annak működését, és gyakran, de nem mindig függőséget is okoznak. És hát attól lesz kábítószer, hogy a használója jól érzi magát tőle, mert eufóriát (boldogságot) vagy érdekes mentális folyamatokat vált ki. És persze itt sincs éles határ. Sok kábítószer, elsősorban az újkeletű designer drogok, amik mögött nincs sok tapasztalat, gyakran mérgek. Ugyan néhány alkalommal kellemes hatást váltanak ki, de ezt úgy érik el, hogy kiirtanak bizonyos idegsejteket, hatásuk örökre szól és károsító. Volt olyan piacra dobott designer drog, ami praktikusan idegméreg volt, elölte használója agyában a dopamin tartalmú sejteket és ettől fiatal korától, élete végéig Parkinson kórban szenvedett.


Traumát követő stresszben (PTSD) szenvedő beteg pszichiáterek által felügyelt MDMA terápia közben.

És persze vannak olyan kábítószerek, amik megfelelő kézben (pszichiáter, pszichológus) gyógyszerként működnek (ezekről is lesz szó). Ja és a szerecsendió kis mértékben fűszer, nagymértékben kábítószer, bár nem sok emberről hallottam, aki kétszer próbálta volna, annyira rosszul lehet tőle lenni. Nyilván a növény azért fejlesztette ki ezt a mérget, hogy termését ne egyék meg az állatok. És persze az sem lehet egy érv egy kábítószer mellett, hogy de hát ez nem mesterséges. Biztosíthatok mindenkit, hogy a természetes, növényi anyagok között is van bőven halálos vagy súlyosan károsító. Nem kell messzebb menni mint a pipacs, meg a mák (egy hatalmas pipacs) gubójában található ópium és ennek származékai. Nagyon gyorsan függőséget váltanak is és felettébb hamar halálosan mérgezik szervezetünket számos ponton. Megint ugye az volt

a növény célja, hogy egy arra járó szamár ne egye meg.

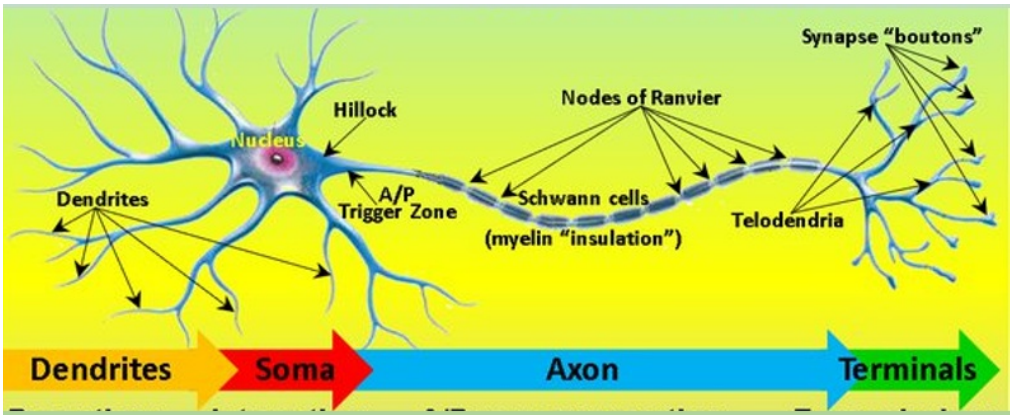
A következő részben azt vesszük át, hogyan és hol hathat egy hatóanyag az agy működésére.

Szerző: **Gulyás Attila**

Gyógyszerészeti gyorstalpaló II: hol és hogyan?

Ugyan nem értünk még végig az agysétán, de azt már tudjátok, hogy az agyműködést érdemes 4 szinten megközelíteni: 1) az idegsejtek, 2) kishálózatok, 3) agyi területek és 4) a területek tér és időbeli kölcsönhatásának szintjén. A különböző hatóanyagok (leggyakrabban) a fehérjék, és ezáltal a sejtek szintjén avatkoznak be. De mondhatjuk azt, hogy vannak sejt és hálózati szintű hatások.

Bizonyos anyagok az ioncsatornák és ionpumpák működését hangolva megváltoztathatják az idegsejtek jelfeldolgozását és ionháztartását. Így a sejtek jelösszegzése, tanulási folyamatai, tüzelési küszöbe vagy akciós potenciál gyakorisága változhat. Ha a hatóanyag az átvivőanyag receptorok és a sejtközötti térben található molekulák forgalmában résztvevő rendszerek működését változtatja, a hálózati kapcsolatok erőssége, időbeli viselkedése, azaz a hálózat működése változhat. Illetve hát a hatóanyagok nem csak az idegsejtekre, hanem pl. a gliasejtek működésének módosítása is hathatnak, amelyek szintén számos sejt és hálózati hatást váltanak ki.



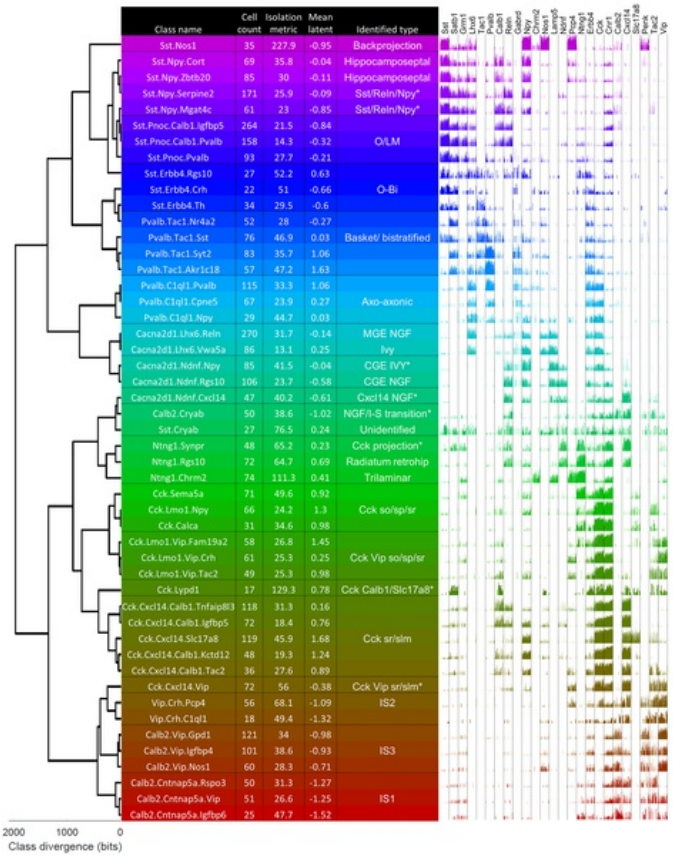
A jelek áramlása az idegsejt különböző részein. A hatóanyagok rájuk jellemző támadáspontokon hatnak. Befolyásolhatják a sejtek jelösszegzését (hatás a dendriteken) akciós potenciál mintázatát (hatás a sejttesten) és a sejtek közötti ingerületátvitel útján a hálózati tulajdonságokat (hatás a szipapszis axon vagy denrit felőli oldalán).

Ha elővesszük az idegsejtek szerkezetéről és jelfeldolgozásáról szóló ábrát akkor a hatóanyagok hatását hozzá lehet rendelni a sejt egy-egy részéhez, annak megfelelően, hol találhatók azok a molekulák, amelyekre hatnak.

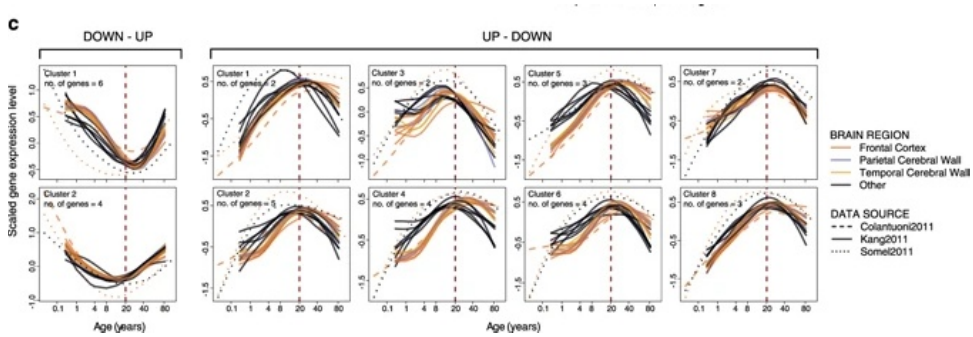
Hogy egy hatóanyagnak milyen erős vagy kifinomult hatása van agyműködésünkre függ attól a 4 szint melyikén és milyen erősen hat. Az altatók például alapvető ingerületátviteli folyamatokba szólnak bele, majd minden sejt szintjén, ezáltal szétkapcsolják az agy működését. Nyilván itt is vannak szintek. Az altaók túladagolásába könnyen bele lehet halni, mert az agy teljesen leállhat. Az anaszteziológusoknak penge élén kell táncolniuk, hogy a beteg ne érezzen fájdalmat, ugyanakkor ne essen kómába. A skála másik végén a tudat finom működését módosító szerek találhatók. Ezek csak bizonyos agyterületeken és ott is bizonyos sejteken, csak apró hatásokat váltanak ki, ezáltal a megváltoztatják az agyi területek közötti pontosan hangolt tér és időbeli kapcsolatokat, melyek fontosak egészséges

tudatunk kialakításában.

Ami fontos még itt, hogy az agyban található több ezer idegsejttípus a DNS-ben kódolt fehérjekészletéből, csak rá jellemző molekulákat gyártja le és épít be. Ettől lesznek ugye képesek arra, hogy szakfeladatukat elvégezzék. Mindenki máshogy szakosodik, mint a mesteremberek a társadalomban, más szerszámokkal mást csinálnak, de egy ház elkészüléséhez mindannyiukra szükség van. Ráadásul egy-egy feladatot betöltő fehérjének több változata is létezhet. Ezek a változatok kicsit eltérő módon működnek és az agy más részein használják őket a sejtek. Mivel kicsit eltérő a 3D szerkezetük, ezért más az elektromos töltéseloszlásuk, eltérő hatóanyagok kötődhetnek hozzájuk. Vannak olyan hatóanyagok amik egy fehérje összes változatához kötődnek és vannak olyanok amelyek csak egyes változatokhoz, az utóbbiakkal jóval célzottabb hatás érhető el. Az epilepszia gyógyszerek az utóbbi évtizedekben például sokat fejlődtek. Az epilepszia az agyi serekentő és gátló folyamatok egyensúlyának megbomlása miatt alakul ki. Ha a gátló idegsejtek hatását erősítjük, bizonyos epilepsziák kialakulása gátolható. Az előző bejegyzésben bemutatott GABAa receptor itt a támadáspont. Bizonyos anyagok hatására (benzodiazepinek), a gátló ingerületátvivő anyaga, a GABA felszabadulásakor hosszabb ideig marad nyitva, azaz a célsejtek erősebben gátlódnak. A korai epilepszia gyógyszerekkel az volt a baj, hogy az agy majd minden pontján fokozták a gátlást. Ezért a beteg igaz epilepsziás nem volt, de nagyon passzívvá, cselekvésképtelenné, álmossá vált. Azáltal, hogy a benzodiazepinek olyan változatait fejlesztették ki, melyek csak az agy bizonyos helyein található GABAa receptorokhoz kötődnek, jelentősen csökkent az epilepszia gyógyszerek „tompító” hatása, ami komoly életminőség javulást hozott az epilepsziások számára.

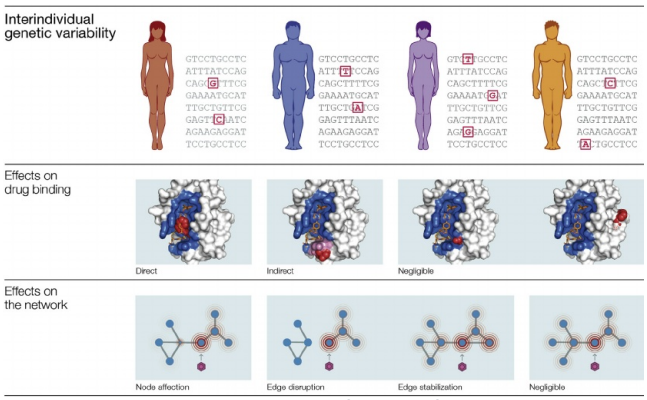


Az ábra a hippokampuszban található gátlósejtek génkifejeződési különbségeit mutatja. A mintavételezett sejtekben megnézték, hogy milyen fehérje kódoló RNSeket fejez ki. Egy sor egy sejttípust és az általa kifejezett fehérjék mennyiségét mutatja. A jobb oszlop mutatja, hogy az egyes sejttíusok, mely fehérjéket és mennyit használnak működésük során. A balo olda a sejteket a felhasznált fehérjék hasonlósága alapján rendezi csoportokba (cluster analízissal).



A gének kifejeződése életkorral változik. A vízszintes tengelyen az életkor a függőlegesen a génkifejeződés mértéke van feltüntetve. Fiatal felnőtt korban sok gén kifejeződése megváltozik. Vannak akiké ilyenkor a legalacsonyabb (bal oldal), de alegtöbb gén ilyenkor kapcsol be.

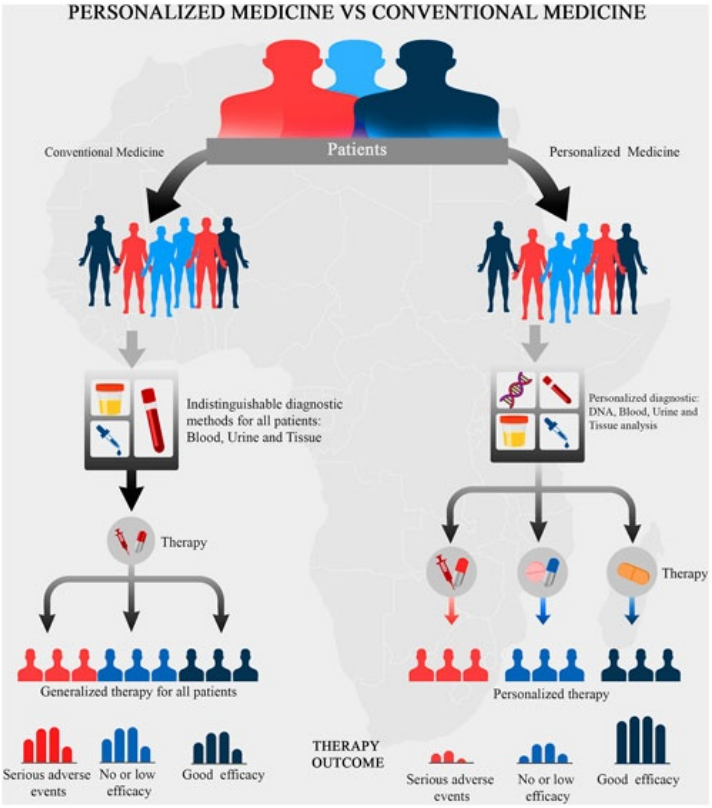
A dolog tovább bonyolódik azzal, hogy egy élőlény élete során gyakran megváltozik, hogy sejtjei milyen fehérjéket fejeznek ki (miből építkeznek). Egy embriónak, egy növekvő álaltkának és egy felnőttnek más feladatokat kell megoldani, ehhez az idegsejteknek más szerszámokat (fehérjéket) kell használniuk. Ezért hat például máshogy egy hatóanyag (vagy nem hat) egy gyerekben, mint egy felnőttben.



Az egyedi genetikai eltérések (felső sor) eltérő fehérjéket eredményeznek (középső), melyek eltérő hatásokat vltanak ki a szabályozó hálózatokban (alsó sor).

Az utolsó, az orvosok számára legfájdalmasabb csavar, hogy a mutációknak köszönhetően a számos fehérjeverziónak is számos változatát örökölhetjük szüleinktől (egyet anyánktól, egyet apánktól). Ebből aztán kijöhet az a kavalkád, hogy míg egy gyógyszer 5000 emberben teszi, amit kell, az 5001-dikben nem hat, vagy ne adj' isten bajokat okoz. Biológusként gyakran intem türelemre ismerőseimet amikor az orvosok hibáiról beszélnek. Könyörgöm, magasan összetett, kiszámíthatatlan biológiai rendszereket próbálnak megjavítani, amelyekben sok minden nem biztos. Még a legjobban képzett leglelkiismeretesebb orvos is belefuthat ilyenekbe. Az egyénekre szabott orvoslás (personalized medicine), mely a genom szekvenálásán és az AI használatán alapul, hatalmas lépésekben fejlődik, és hamarosan sokat segíthet majd az ilyen jellegű problémák kiküszöbölésében. Tudni fogjuk, hogy az adott ember esetében, genetikai hátterének egyedisége miatt, melyik gyógyszer hogyan fog hatni és kölcsönhatni.

És itt megint előjön a kábítószer-biztonság kérdése. Számos, régóta használt és ezért „biztonságosnak" tekintett kábítószer esetében is bejöhetnek rövidebb vagy hosszabb távon megjelenő egyedi hatások, melyeket a genetikai különbségek okozzák. Nem kell messzire menni. Az alkohol a legtöbb emberben feszültségoldó. De vannak, akik érzelgősek, vannak, akik agresszívak és vannak, akik alkoholisták lesznek tőle. Ugyanígy, kevés ember képes heti 2 szál cigarettát elszívni (mert nem válik függővé), a dohányosok zöme, ha egyszer elkezdte nem tudja abbahagyni. És hát ugye mindkettő tudatmódosító szer a maga módján. Hasonló a dolog például az LSD-vel, vannak, akik hihetetlen kreatívak lesznek tőle, negatív mellékhatások nélkül, de sok esetben élthosszig tartó pszichózisokat okozott a felelőtlen



A személyre szabott orvoslás előnyei. A bal oldal mutatja hogy a tömegorvoslásban általános vizsgáatokkal általános betegségeket találnak, melyeket átlagosan gyógyszereznek. Ennek eredményeként rossz a hatékonyság (az alsó sorban alacsonyak a fekete oszlopok) és sok a mellékhatás (magasak a piros oszlopok). Amennyiben megvizsgálják a betegek genetikai hátterét (jobb oldal), pontosan célzott gyógyszereket lehet alkalmazni, ezáltal megnő a kezelés hatékonysága (magas fekete oszlopok alul) és minimalizálhatóak a mellékhatások (alacsony piros oszlopok).

használókban.

A következő bejegyzésben arról lesz szó mitől okoz függőséget egy hatóanyag.

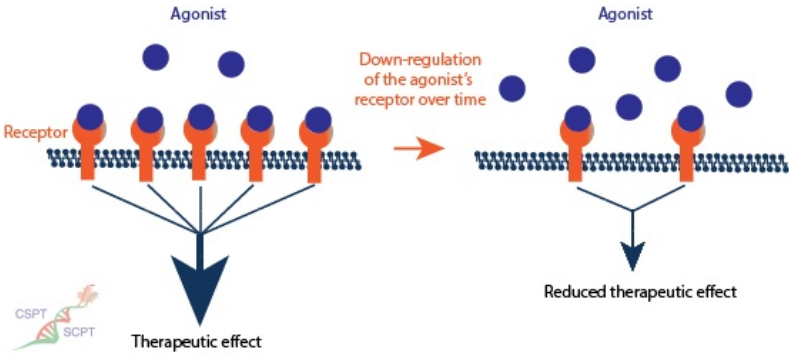
Szerző: **Gulyás Attila**

Gyógyszerészeti gyorstalpaló III: a függőség biológiája

Kezdjük először is azzal, hogy vannak olyan drogok, amik függőséget okoznak, azaz használójuk az egyszeri vagy többszöri használat után azt érzi újra és egyre inkább használnia kell a drogot. Ennek vannak fokozatai, van fizikai és pszichés függőség. A fizikai függőség azt jelenti, hogy a drog hatására megváltozott valami a szervezetben és a drog nélkül a függő nem érzi jól magát vagy szenved.

A pszichés függőség egyszerűen csak annyi, hogy a használó jól érzi magát a drogtól és

ezért máskor is szeretné ezt átélni, vagy szenvedélyévé vált mert agya megtanulta, hogy ezt jó csinálni, de ha nem kapja meg újra nem okoz neki testi panaszokat. Persze a határok itt megint nem élesek, számos esetben a mennyiségtől függ, hogy egy drog okoz-e függőséget, ha igen ez csak pszichés vagy fizikai-e. És itt sincs éles határ a gyógyszerek és kábítószerek között. A sokak által pánikbetegség, álmatlanság vagy idegesség miatt orvosok által felírt és szedett benzodiazepinek is kiválthatnak függőséget, azaz a szorongás elmúltával a gyógyszer abbahagyásakor megjelenik a szorongás, álmatlanság, idegesség.



Ha mesterséges anyagokkal túlingereljük sejtjeinken található receptorainkat (bal oldal), akkor a sejtek, hogy a megfelelő ingert kapják, kevesebb receptort helyeznek a felszínükre. Ezért csökken a hatóanyag, de a természetes ingerületátvivő anyagainak is a hatás (jobb). Elvonva a hatóanyagot a szervezet receptorai alulműködnek és ez mindenféle problémákhoz vezethet.

Ennek oka az, hogy amikor egy hatóanyag növeli vagy csökkenti egy receptor működését, akkor a szervezet a hatást igyekszik kiegyensúlyozni, azaz az erősebb hatás esetén kevesebb, a gyengébb hatás esetén több receptort fog beépíteni a sejtek felszínére. Ez két dolgot okoz, egyrészt, hogy az anyag egyre kevésbé hat, ezért dózisát emelni kell (hozzászokás). Másrészt amikor abbahagyja valaki a hatóanyag (kábítószer vagy gyógyszer) szedését, akkor a szervezete a megváltozott receptorszám miatt rosszul (ellentétesen) reagál. Az ilyen szerek szedését csak fokozatosan szabad abbahagyni. Néhány hét alatt többször kell felezni a mennyiséget. Ha egy epilepsziástól, egy szorongótól egy alkoholistától hirtelen megvonják a (gyógy)szerét, akkor a hatás átcsap, az epilepszias és az alkoholista rohamokat kaphat, a szorongó meg még jobban szorong. Ezt hívják rebound – visszacsapás hatásnak és figyelni kell rá!

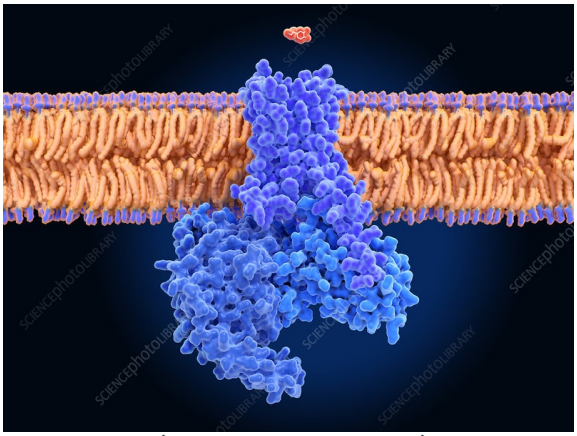
A megvonás a legrosszabb az opiátszármazékokat (ópium, morfin, heroin) használók esetében. Ezek a drogok ugyanis nagyon gyorsan, néhány használat után erős testi függőséget váltanak ki (lásd alant). Alapvető élettani folyamatokba is beleavatkoznak, ezért megvonásuk szörnyű fájdalmakat, akár halált is okozhat (túladagolásuk is). Ezek a legkeményebb NO-NO-NO-k ha drogokról van szó. Épeszű ember a közelükbe se megy.



Alkohol, nyugtatók és bizonyos kábítószerek megvonását követő gyengéb tünetek fejlődése 8 napon keresztül. Ennél sokkal keményebb következményei vannak néhány más kábítószernek.

De mitől okoznak bizonyos hatóanyagok függőséget? A választ a dopamin nevű ingerületátvivő anyagnál kell keresni. Agyunk azért alakult ki az evolúció során, mert

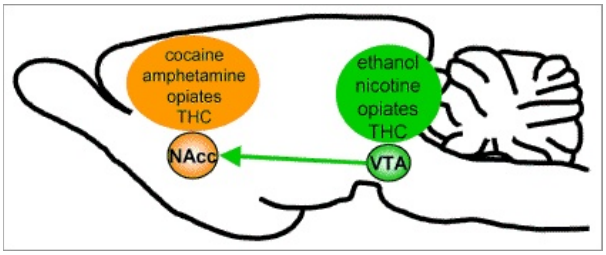
segítette túlélésünket, azáltal, hogy a világot megértette és előre tudta jelezni. Hogy ezt megtehesse, állandóan információt kell gyűjtenie a világról és ami hasznos, fontos azt meg kell tanulnia. Hogy ezt hatékonyan tegye, az agy jelzi saját maga számára, amikor jól csinált valamit, amikor érdemes tanulni. Közben jutalmazza is saját magát, mert sikerült új információt gyűjteni, valami újat tanulni. A tanulás beindítása és a jutalmazás a dopamin nevű moduláló ingerületátvivő anyag feladata.



A dopamin (kicsi sárga molekula fent) és annak a sejthártyába (vízszintes sárga) beépült receptora (kék), abból is a D1 típusú

Amikor megtervezünk egy cselekedetet, ez egyrészt eljut a mozgatókéregbe és végrehajtódik, másrészt egy másik agyterület kiértékeli, hogy a cselekedet megfelelt-e a terveknek. Ha a tervek kudarcba dőltek akkor amit csináltunk nem érdemes megtanulni, mert nem vitt előre. Ha a tervek tökéletesen beváltak akkor jól csináltuk, amit csináltunk, csak így tovább, de ezt már tudjuk, nemigen kell tanulni. Ez kis örömet okoz és picit megerősödnek a korábban már kialakult kapcsolatok. Az igazán hasznos eset az, amikor a tervünk a vártnál sokkal jobban beválik, ez a Heuréka pillanat, a dopamin áradat, ami azt jelzi, hogy ezt most nagyon meg kell tanulni (mert jó eredményt hozott) és boldogok is leszünk tőle (mert ez hajt minket a további tanulásra).

Az agyunk a belé épített ösztön alapján arra törekszik minél több dopamin szabaduljon fel, hiszen normális esetben ez jelzi azt, hogy valamit tanultunk, elértünk, fejlődtünk. Az agy egy információkereső szerv!



Függőséget okozó kábítószerek támadáspontjai az egér jutalom rendszerében

A leg-addiktívabb, erős függőséget kiváltó kábítószerek mind vagy a dopamin hatását utánozzák, vagy azt a rendszert kapcsolják be, ami dopamint szabadít fel. Azaz ezek a kábítószerek közvetve kielégítik az agy dopamin-információ éhségét (hamisan). Ami a dologban ördögi, hogy amikor valaki ilyen szert fogyaszt, akkor, mivel a szervezete megkapja a dopamin jelet, megtanulja, hogy amit csinált az jó, és a továbbiakban is csinálni akarja. Mindezt még akkor is, amikor a szer hatása amúgy már nem kellemes vagy akár kellemetlen. A heroinisták arról számolnak be, hogy már az első injekcióban beadott heroin adag után vágynak a tűszúrásra, mert azzal asszociálódott agyukban az az eufórikus állapot, amit az opiát receptorok bekapcsolása okozott. Kábítószer ügyben érdemes elolvasni a Végállomás gyermekei című könyvet, melyet egy kábítószerfüggőségből felépült lány írt. Megrázó. Azt írja, hogy még hónapokkal, évekkel azután, hogy sikerült szörnyű szenvedések után feladnia a heroin használatát, akkor is hiányzott neki az, hogy azokon a helyeken járjon, ahol annak idején beadta magának a drogot. Ugyanis az agyában véglegesen rögzült, hogy azokat a magatartásokat jó csinálni.

Hogy a dopamin ilyen kiterjedt hatást tudjon kiváltani az utóagyban található Ventral Tegmental Area (VTA) és a Substantia Nigra (SN) nevezetű agyi magvakból 3, jószerivel az egész agyat beidegző dopamin tartalmú pályarendszer ered. Ebből kettő a Dorsal Striátum-ot és a Nucleus Accumbens-t (NAcc), a harmadik az agykéreg jelentős részét idegzi be és

az egyes helyeken eltérő dopamin receptorokon hat. Az agykéreg és striátum dopamin receptorai fontosak a tanulásban, a gondolatok és mozgások tervezésében (a Pakinson kórt bizonyos dopamin tartalmú sejtek pusztulása okozza). A hipotalamikus dopamin receptorok pedig az agyi jutalmazási rendszer részét képezik és aktiválódásuk váltja ki az örömet.

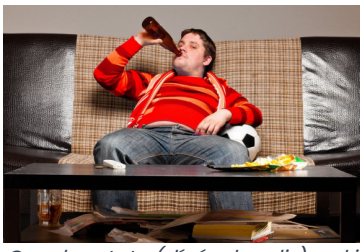


ák és az általuk beidegzett agyterületek funkciója

Magatartási és genetikai vizsgálatok összevetéséből úgy tűnik, hogy erős genetikai meghatározottsága van annak, hogy valaki hajlamos legyen a függőségre. Mindegy az, hogy ez drog (benne foglalva a nikotin és alkohol is), szerencsejáték, számítógép vagy szex, mindegyik mögött hasonló agyi rendszerek állnak. Aki egy dologra függő, nagy eséllyel másra is az lesz, aki ellent tud állni egynek egy másikkal is könnyebben megy dolog.

Újdonságkereső, neki sok kell

A dolog hátterében az áll, hogy milyen dopamin receptor változatot örököltünk szüleinktől. A dopamin egyik receptorának két változata van (durván) az egyik változat kevés dopamin hatására is bekapcsol, akinek ilyen van az könnyen kapja a dopamin jutalmat. A másik változat érzéketlenebb, több dopaminnak kell felszabadulnia ahhoz, hogy akinek ilyen van, jól érezze magát. Egy régi, dopaminról szóló Scientific American cikk azzal kezdődött, hogy kétféle ember van. Az egyik felmászik a Mount Everestre, ejtőernyővel kiugrik a repülőből vagy lefut egy Marathont, a másik ül otthon a díványon sültkrumplit töm magába és nézi ahogy az első típusú ember felmászik... leugrik... fut.A genetikusok kimutatták, hogy azok, akiben mind az anyai mind az apai eredetű dopamin receptor érzékeny, azok akkor is boldogok, ha nem csinálnak semmit. Akikben az egyik példány alacsony érzékenységű újdonságkeresők lesznek, mert sok dopamint kell felszabadítaniuk a jóérzéshez. Akik pedig olyan rosszul jártak, hogy mindkét irányból az érzéketlen receptort kapták, azoknak nagyon kell vigyázniuk magukra, hogy nehogy rákapjanak valamilyen dopamin felszabadulást okozó szenvedélyre: drogra, szerencsejátékra, stb...



Couch potato (díványkrupli :), neki minden jó



Szenvedélyfüggő, neki semmi sem elég

Legközelebb végigmegyünk a drogcsaládokon, hatásukon és veszélyeiken.

Szerző: **Gulyás Attila**

Gyógyszerészeti gyorstalpaló IV: Ki kicsoda, mit csinál és mi bajod lesz tőle

A kábítószereket elsődleges hatásuk alapján 7 csokorba szedik, mi is így mustráljuk őket. Az egyes csoportokba tartozó drogoknak mások a (vélt) pozitív és negatív hatásai, hatásmechanizmusa, függőséget és károsodásokat okozó képessége. A mellékelt ábra felsorolja a 7 különböző típusú hatást kiváltó kábítószereket (sajnos magyar fordítást

nem találtam) és hatásukat.



A kábítószerek csoportosítása hatásmechanimusuk alapján

1) Stimulánsok = serkentők. Legismertebb képviselőik: amfetamin (speed), koffein (kávé), kokain, nikotin (cigaretta). Ezek különböző mértékben boldogságot okoznak, feldobják az embert, magabiztossá teszik, csökkentik az étvágyat, növelik a szexuális vágyat. Izgalmi hatásuk miatt mindeközben jelentősen növelik a vérnyomást, mely károsíthatja az érrendszert és a veséket. Tartós használatuk hangulatingadozást és szorongást vált ki (értelemszerűen eltérő mértékben, kávétól még nemigen csavarodott be senki). Jelentős részük a dopamin rendszer érintésével függőséget vált ki.



Stimulánsok: kávé és kristályos metamphetamine

Kávé-tea / koffein: Fokozza az éberséget és a fókuszálási képességet. Gyenge fizikai függőséget okoz, megvonása álmossághoz, fejfájáshoz vezethet.

Dohányzás / nikotin: az agyban és a környéki idegrendszerben található acetil kolin

receptorokon hat, közvetve adrenalint szabadít fel, növeli a pulzusszámot, a vérnyomást és a vér glükóz-szintjét, illetve szapora légzést okoz. Mivel a nikotin növeli az agy dopaminszintjét, fogyasztása súlyos függőséghez vezet. Mérsékelt adagokban általában javítja a szellemi funkciókat, gyorsítja a reakciókat, csökkenti az álmosságot és az étvágyat. Túladagolása számos kedvezőtlen hatást vált ki, részben a receptorok túlzott ingerlése és ezáltal érzéketlenné válása miatt. Azt fontos megjegyezni, hogy a nikotin önmagában nem rákkeltő.

Kokain: pszichoaktív stimuláns, régen helyi érzéstelenítésre használták. Elnyújtja a dopamin hatását, ezért okoz örömérzetet, legyőzhetetlenséget, eufóriát, használója hiperracionálisnak érzi magát, könnyűek számára a feladatok, „istennek" érzik magukat, de emiatt vált ki erős függőséget. Az igazi manager drog. Gyors függőséget okoz. Tartós használata szorongásos depressziós mellékhatásokat, indulatkitöréseket, agressziót, téveszméket, hallucinációkat okoz. Mivel serkentő emeli a pulzust, növeli a vérnyomást és a légzésszámot, szívrohamhoz, agyvérzéshez vezet.

Amfetamin (speed): A kokainhoz hasonló hatásokat vált ki, szerotonin, dopamin, noradrenalin felszabadulást okoz (ezáltal szimpatikus aktivátor) a szervezetet készültségi állapotban tartja 12 órán keresztül. Étvágycsökkenés, állóképesség növekedése, növekszik a fizikai erő és főleg a szellemi képességek, valamint fokozódik a szexuális vágy. Jellemző továbbá a fokozott légzés, magabiztosság, hiperaktivitás, eufória, izgatottság. A második világháborúkban pilótáknak adott teljesítményfokozó csodaszer volt míg ki nem derült, hogy nem csak ad, hanem el is vesz.
Erős függőséget és elvonási tüneteket vált ki. Hányinger, akaratlan mozgások, bőbeszédűség, viszketés, szívritmuszavar, fejfájás, hasmenés vagy székrekedés jelenik meg. Hamar alakul ki függőség és tolerancia (több szer kell a hatáshoz). Pszichózist, hallucinációkat okoz. A stresszrendszer serkentése miatt agyvérzést, vese és szív károsodást okoz a magas vérnyomás miatt. Az aktív szakasz a fogyasztás mennyiségétől is függ, az amfetamin felezési ideje 12 óra. Az aktív időszak után a szervezet fáradtsággal, levertséggel védekezik a kimerültség ellen és igyekszik feltölteni a készleteit, jellemző a szomjúság és az édességek – szénhidrátok – utáni vágy. Hosszú idejű alkalmazása vagy túladagolása remegést, nyugtalanságot, álmatlanságot, túlzott reflexérzékenységet okoz. Étvágytalanság, bőrproblémák, legyengült immunrendszer, szociális zavarok a hosszútávú amfetaminfogyasztás negatív hatásai. Az izgalmi szakaszokat depresszió, merevedési zavar követheti.



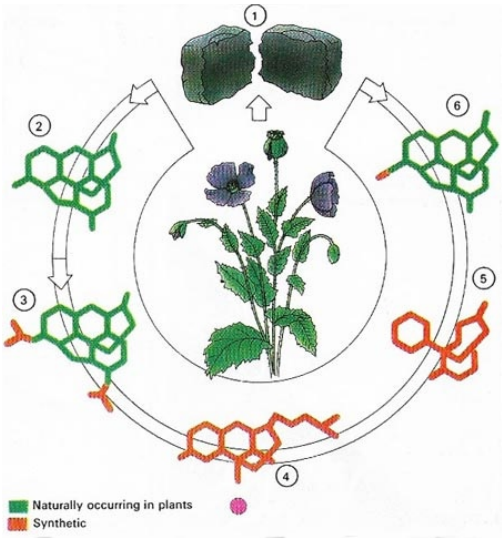
Nyugtatók

2) Depresszánsok = nyugtatók: alkohol, benzodiazepinek (nyugtatók, altatók), GHB (randi drog). Nyugodt, boldog, feldobott érzést váltanak ki. Az idegsejteken található GABA receptor hatását erősíti, ezáltal fokozza az agyban a gátlást. Ezért jó feszültségoldók (anxiolitikumok).
Túl sok rosszullétet, fulladást, hányást, halált okozhat. Tartós használatuk függőséget vált ki és megvonási tünetek alakulnak ki (epilepszia, szorongás).

alkohol: Függőséget, személyiségváltozást és rákot okoz. Az alkohol súlyosan károsítja a májat és az anyagcserét. Nyilván mennyiségtől függően. Ésszerű fogyasztása az európai kultúrkörben elfogadott. A legújabb eredemények szerint az alkoholfogyasztás bélflóránkban is változásokat okoz.

A **benzodiazepineket** lehet kicsit be kell mutatnom. Ide tartozik számos altató és nyugtató (Valium, Seduxen, a Rivotril és a Xanax). Gyakran használják őket epilepszia kezelésére is. Mértékkel, receptre fogyasztva komoly érv nem szól ellenük. Mértéktelen fogyasztásuk viszont komoly gondokhoz vezethet: függőség, májkárosodás, agykárosodás, epilepszia, fulladás. Nem véletlen, hogy a nyugtatók dobozán rajta, van alkohollal ne fogyasszák együtt, mert a két anyag jelentősen felerősíti egymás hatását.

3) **Opioidok = mákszármazékok** (ópium, heroin, metadon, fentanil): ez a legnagyobb NONO, csoport, mert nagyon hamar komoly, életveszélyes függőséget okoz. A fájdalomérző pálya jelátvitelét gátolják ezért erős fájdalomcsillapítók, kéjérzést, boldogságot okoznak. De rögtön sorakoznak a negatív hatások is: székrekedés (leállítja a bélműködést), izzadás, szív és tüdőproblémák, álmosság, légzésbénulás. A szervezetben nem csak a központi és környéki idegrendszerban, hanem az szívben izmokban, vesékben, a májban és a hasnyálmirigyben is megtalálhatók receptorai. Ezért a leghatékonyabb gyilkosok.



Mákszármazékok

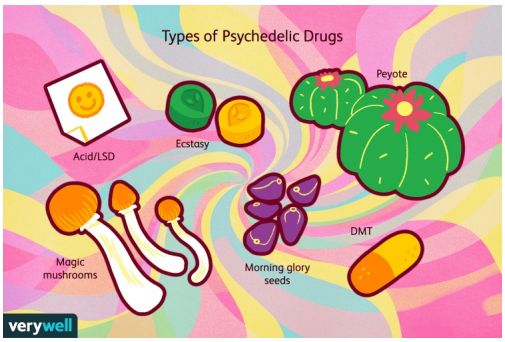
A dopamin felszabadulás gátlásának gátlása útján vált ki dopaminfelszabadulást, ez az amigdalát is lekapcsolja, azaz felszabadultságot okoz és stresszcsökkentő, de emiatt okoz nagyon gyors és nagyon erős fizikai és pszichés függőséget. Székrekedést okoz a bélidegrendszer gátlás miatt. Altat, légzést és szívet bénít. Megvonása levertséget, álmatlanságot, erős (izom)fájdalmakat, a székrekedés ellentétét, folyamatos hányást és hasmenést vált ki, amitől a beteg végletesen kiszáradhat, túl magas lesz a nátrium szintje, amitől szíve megállhat.

Hamarosan folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Gyógyszerészeti gyorstalpaló V: Ki kicsoda, mit csinál és mi bajod lesz tőle II

Folytatjuk a kábítószerek lajstromozását.

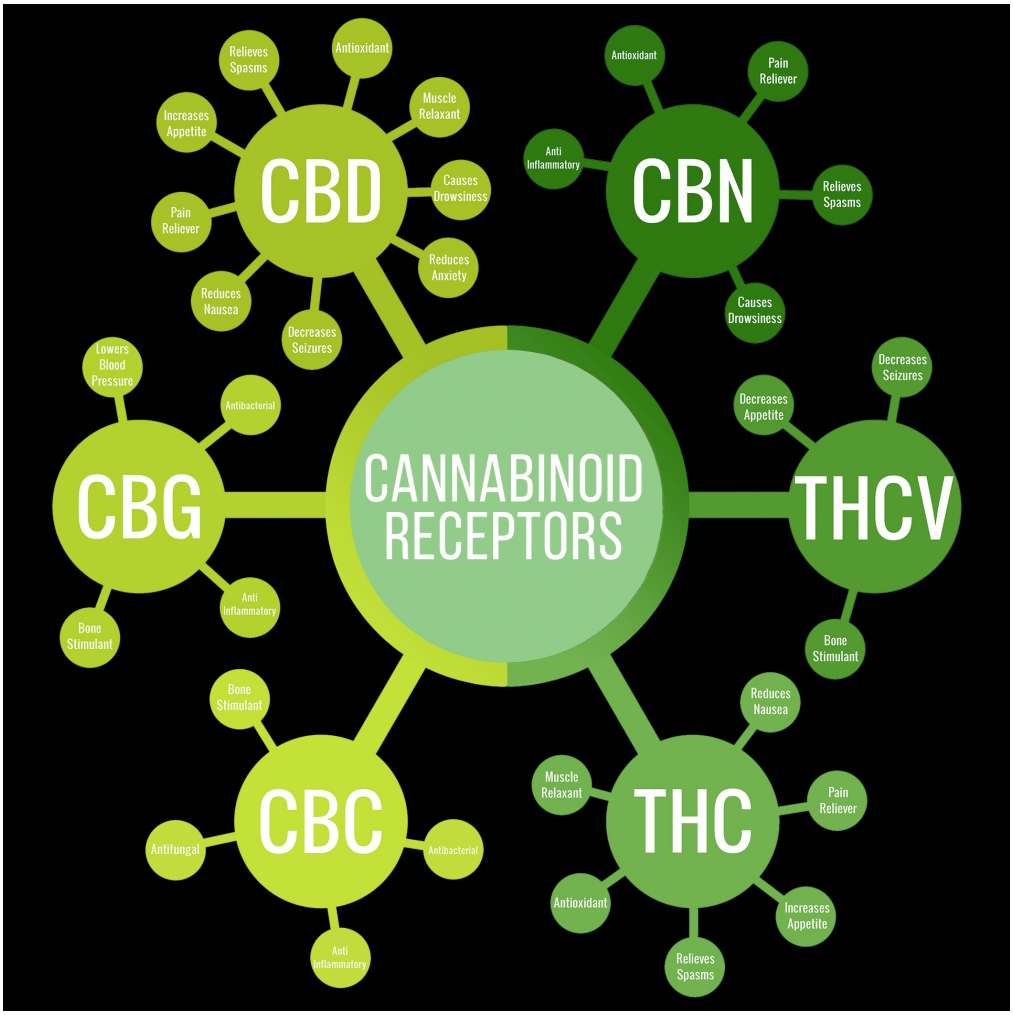


4) **Pszichedelikumok = tudattágítók:** LSD, ayahuasca, psylocibin (varázsgomba), mescalin, peyote: boldogságérzést, hallucinációt, az érzékelés megváltozását, szorongást, pánikot, paranoiát okozhatnak. A szintetikus LSD kivételéve a többi hatóanyagot számos kultúrában használják a sámánok, varázslók vallásos ceremóniákban. A használatot hosszú szellemi felkészülés és böjt előzi meg. Használatukkor a tudat működése megváltozik, az akarat és az észlelés elválik egymástól, erős vizuális élmények érik a használót. Gyakori használatuk pszichés

függőséget okoz, de ez nem tipikus, viszont pszichésen instabil emberekben lappangó pszichózisokat hozhat elő.
Ezek a szerek hatnak talán a legkifinomultabbban az agyra. Bizonyos agyterületeke bizonyos gátlósejtjeinek működését befolyásolják finoman, ezzel a normális tudat működéséhez szükséges pontos tér és időbeli agyi időzítési folyamatokat zavarják meg. Ezek eredményeként a tudat elemeire esik szét. Ez bizonyos emberekben komoly meglátásokhoz, másokban tartós pszichózisokhoz vezethet. Elsősorban, ha az „utazó” nincs felkészülve és nincs felelősségteljes irányító segítője. Olyanok mint a medve! Nem játék!



A sámán ayahuasca használatát komoly testi és lelki felkészülés előzi meg



A kender növényben előforduló természetes kannabinoidok és hatásaik

5) **Kannabinoidok = kenderszármazékok:** vadkender, hasis, szintetikus kannabinoid, CBD olaj. A kannabinoidok nyugalmat, ellazultságot, erős étvágyat, szemvörösséget, szájszárazságot okoznak. A kannabisz receptorai az agy serkentő és gátlósejtjein, valamint az immunrendszer sejtjein találhatók. Az agyban kannabisz hatására csökken a sejtek közötti ingerületátvitel erőssége. Ezért nyugtató, lazító.

Tartós használatuk szorongáshoz, paranoiához, motiváció vesztéshez, tanulási zavarokhoz memória vesztéshez vezet.
Itt fontos az, hogy a növény többféle hatóanyagot termel, melyek eltérő hatásúak. A legfontosabb két komponens a THC és a CBD. Az agy különböző részein található receptorokat a két anyag eltérő erősséggel aktiválja. A negatív hatások zöme (szorongás, paranoia) a THC-nek köszönhető. Sajnos a termesztett vadkendereket az elmúlt évtizedekben a THC szintre szelektálták és ezért meglehetősen veszélyessé váltak. Ezzel szemben a CBD-nek számos jótékony hatása van. Ezért az eurúpai szabályozásban a THC-t nem tartalmazó készítményeket gyógyászati célokra alkalmazzák. Az idegrendszeri hatások miatt szorongásoldó, fájdalom csillapító, az immunrendszerre kifejtett hatása miatt pedig autoimmun betegségek tüneteit és a krónikus gyulladásos folyamatokat csökkenti (ha valaki érzi hogy kerülgeti valami betegség akkor ne szívjon füvet, mert a lenyomja az immunrenszerét és beteg lesz). Rákbetegek életminőségének javítására alkalmas szer, mivel fájdalomcsökkentő, segít feldolgozni a traumát és javítja az étvágyat, mely kemoterápiás kezelés során nem elhanyagolható.
A természetes kenderszármazékok (kannabisz, hasis) az emberek 10%ban okoz függőséget, elsősorban olyanokban, akik fiatal korban kezdik el, túlzott mértében használni.
Megjegyzendő hogy az alkohol és a kokain jelentősen erősebb függőséget okoz.

A kábítószer piacra dobott mindenféle mesterséges cannabinoidok hatásáról egyenlőre sok tapasztalat nem gyűlt össze. Kerülje el az ilyet mindenki.

6) **Disszociatívok = érzéstelenítők, altatók:** dinitrogén oxid (kéjgáz), ketamin, metnoxetamin, phencyclidine: Boldogságérzetet, lebegést, zsibbadást, pánikot, hallucinációkat, hugyhólyag károsodást váltanak ki.



ketamin: fájdalom csillapító, általános érzéstelenítő, a légzést nem lassítja, de nyugtalanságot és hallucinációkat okozhat. A serkentő ingerületátvitelben szerepet játszó NMDA receptorokon, de kisebb mértékben az opiát receptorokon is hat.
Transz szerű állapotot okoz, ahol az érzékelés szétkapcsolódik a tudattól, deperszonalizációt, derealizációt okoz.
Szívritmus zavarokat, hallucinációt, delíriumut, a fogyasztók egyrészénél epilepsziára emlékeztető rohamokat okozhat.
Alacsony a fizikai és közepes a pszichológiai függősége, mivel dopamin felszabadulást okoz.
Idővel tolerancia jelenik meg azaz, magasabb dózisban hatékony csak, ennek megfelelően megvonási tünetek jelennek meg: álmatlanság, depresszió, szorongás.
Bipoláris zavar =mániás-depresszió és alkoholizmus kezelésére használják a gyógyászatban, természetesen pszichiáter segítségével.



dinitrogén-oxid (kéjgáz): hatásmechanizmusa nem pontosan ismert, belélegzése után rövid ideig tartó zsibbadás, felszabadultság, vidámság, tónusvesztés jelentkezik. Az egyik első altatásra használt gáz volt, de komolyabb műtétekre nem alkalmas mivel nincs nagyon erős érzéstelenítő hatása. Rövid ideig tartó hatása miatt függőség nem alakul ki és megvonási tünetei sincsenek. Nehéz annyit használni belőle, hogy veszélyes tüneteket

okozzon, de van rá példa a szakirodalomban. A legújabb eredmények alapján orvosi kezelés során depresszió gyógyításában mutatott igéretes eredményeket.

7) Empatogének: MDMA (extasy), MDA, mephedron, ethylone: pszichoaktív drogok, azaz megváltoztatják a hangulatot, érzékelést, mégpedig egy jellegzetes irányba, fokozzák a szimpátiát, elfogadást, megértést, empátiát, összetartozás érzését, szexuális vágyat. Gyakori vagy magas dózisú használatuk negatív tünetekként izzadást, kiszáradást, hangulathullámzást, fogcsikorgatást, depressziót, impotenciát, hasmenést, szorongást válthat ki. Az MDMA túlzott használata az amfetaminnál (mivel serkenti a stressz rendszert is) megfigyelt akár életveszélyesen magas vérnyomást, kiszáradást okozhat.



MDMA tabletták, hogy mitől más a sárga mint a piros senki ne tudja. Óvatosan mit keverhetnek még bele!

A használat után ellentétes tünetek: álmatlanság, fáradtság, étvágytalanság, boldogtalanság, szorongás/paranoia, depresszió, impulzivitás, memória zavar jelenhet meg.
Tartós használata esetén neuroimmunológiai problémákat, szívbillentyű zavarokat, depressziót, gyenge agyi károsodást figyeltek meg.
A közelmúltban az MDMA-ról kimutatták, hogy pszichiátriai kezelés során hatékony a PTSD (post-traumatic stress disorder) és az autistákra jellemző társas szorongás gyógyításában. Több országban a pszichiátriai kezelések elfogadott hatóanyagaként könyvelték el.

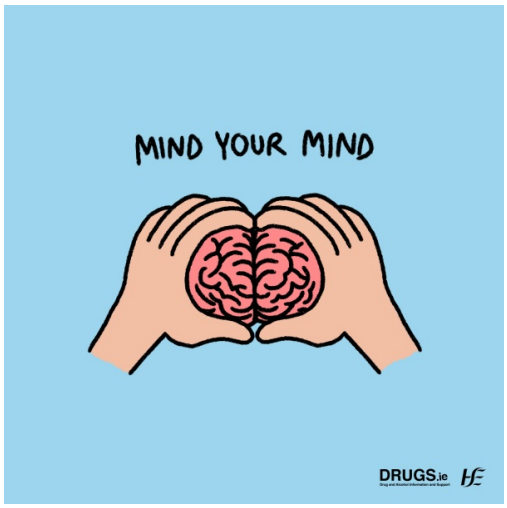
A következő bejegyzésben egy Összefoglalóval zárjuk a gyorstalpalót.

Szerző: **Gulyás Attila**

Gyógyszerészeti gyorstalpaló VI: Összefoglalás

A fentiek elolvasása után remélem mindenkinek világos, hogy a mérgek, kábítószerek és gyógyszerek között nem éles a határ. Nem véletlen, hogy a gyógyszerészek évekig tanulnak az egyetemen.

De összpontosítsunk a kábítószerekre. Hatásukat három irányból nézhetjük:
1) mennyire okoz függőséget
2) mennyire károsítja az agyat és a szervezetet
3) milyen tudatmódosító hatást vált ki



Nyilván, aki kíváncsi a kábítószerekre a 3. pontot kóstolgatja, de mindegyikhez erősebb-gyengébb mértékben az 1. és a 2. is társul.
Amit először kiemelnék. Ha oda jutsz - márpedig előbb utóbb minden fiatal odajut- hogy megkínálják valamivel, vagy kipróbál valamit - akkor előtte olvass, kérdezz, józanul és ne spontánul dönts. Ha

nem tudod mit adnak, hozzá ne nyúlj!
Nem gáz visszakérdezni, mi az, mit okoz?

Magyarul: Vigyázz az agyadra!

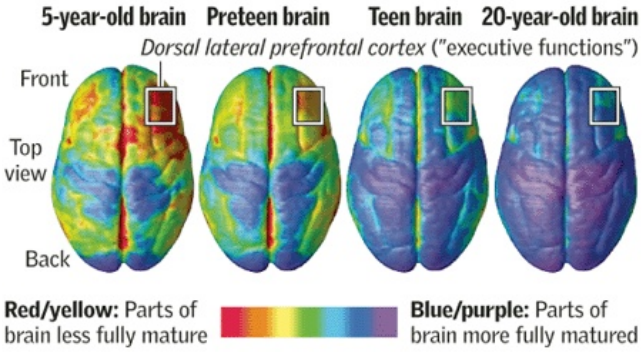


Ne vegyél be mindent!

Mióta használják? Ismersz-e valakit, akinek már tapasztalata van vele és nem magatehetetlen függőként kell a csatornából összeszedni? Mindig legyen „bébicsősz" a csapatban, azaz olyan, aki józan, ha kell megnyugtat vagy orvost hív. Még a relatív biztonságosnak mondott drogok is kiválthatnak testileg vagy lelkileg labilis emberekben nem várt, kellemetlen vagy veszélyes hatásokat. Ilyenkor nem jó egyedül lenni.

Vannak olyan régóta használt, ismert drogok, amikről tudjuk, hogy néhány alkalommal, ésszel használva nem okoznak nagy gondokat. De a törvények kijátszására utcára dobott kémiai gányolás eredményeként, ellenőrizetlenül megjelenő designer drogok hatása nem ismert, beláthatatlan. Az is lehet, hogy egy alkalom után életed végéig kezed-lábad remeg vagy paranoiás leszel. Vagy régóta ismert és használt és mégis halálos drog, mint az ópium. Amit szúrni-orrba szívni kell, az eleve nem jó ötlet. Nincs közöttük olyan, amit érdemes megpróbálni.

Ami nagyon fontos, még, hogy az agy a kamaszkor végéig fejlődik! A hatóanyagok (gyógyszerek, kábítószerek) nem csak a működést, hanem a fejlődést is befolyásolják. Azaz, még ha egy felnőtt a kultúrája és döntéshozói által elfogadott drogot fogyaszthat mértékkel (alkohol, nikotin, kannabisz, ayahuasca, pszilocibe, légyölő galóca) és ez nem okoz neki szellemi, testi károsodást, ez nem jelenti azt, hogy ugyanazok a drogok egy fejlődő agyú fiatalban nem okoznak agyi és személyiségfejlődés zavart. Óvatosan!



Az agy fejlődő területei különböző életkorokban. Melegebb színek jelzik a fejlődő területeket. 20 éves korunk után lassul agyunk fejlődése, bár a homloklebenyben még akkor is történnek váátozások.

És ne maradjon le az első részben felcitált kérdésre se a válasz:

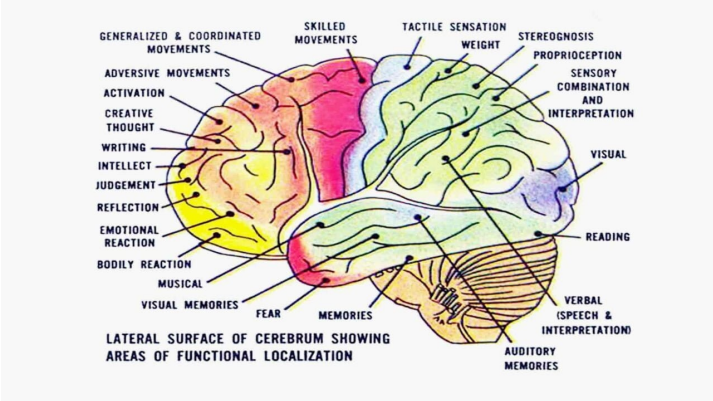
> *„ezeknek az anyagoknak a segítségével az agy tudatos manipulációjával létrehozhatók-e olyan sajátságos, (de egészséges) állapotok, amelyek olyan*

elváltozásokat eredményeznek az emberi gondolkodásban és viselkedésben, amik mondjuk "gátolnak" bizonyos olyan elemeket, mint pld az én-fókusz?"

Ugye mi az egészséges és mi a sajátságos? Ez nézőpont kérdése. Én azt szoktam mondani, hogy mindenki másképp bolond. Azt, hogy én életem jelentős részében heti 6 nap napi 10-11 órát foglalkoztam tudománnyal, vagy hogy rosszul érzem magam, ha nem tölthetek telente 3-4 napot mínusz 25 fokban sátorban egy téli magashegységi túrán, sokan bolondságnak tartják. Én meg azt tartom bolondságnak ha valaki mondjuk gyufacínkét gyűjt.

A nagyöreg pszichológusok (Freud, Young, stb.) elképzelését, miszerint az emberi elme egy nagyon sok elemből összetett sokrétegű struktúra, a modern neuropszichológia funkcionális képalkotó módszerei megerősítették és elkezdték részletekre bontani. Agyunk számtalan (több száz) párhuzamosan és erősen kölcsönható részének működése során alakul ki elménk. Azt, hogy kiben melyik terület milyen erős, és milyen kapcsolatban áll a többi területtel, azt a genetika és valamelyest a nevelkedés határozza meg.

Marvin Minski az MTI mesterséges intelligencia és megismeréstudomány professzora az elmét az agyat alkotó modulok társadalmához, annak parlamenti határozataihoz hasonlította. Minden frakció elmondja a magáét és az adott helyzetben az erővisznyok függvényében döntünk. Vannak kiegyensúlyozatlan parlamentek, melyek beteg társdalmat, beteg elmét alkotnak. Azaz agyunk részei teszik a dolgukat, sokszor ellenkező eredményre jutnak, de tudatállapotainkat mindenkori közös megegyezésük eredménye alkotja. Az egészséges elme működéséhez az szükséges, hogy az egyes modulok közötti kölcsönhatások pontosan és kiegyensúlyozottan történjenek. A kábítószerek, mint láttuk, több szinten hathatnak. Be vagy ki kapcsolnak egyes területeket, csökkentve a szorongást, a fájdalmat (opiátok), növelve a boldogságot vagy az együvé tartozás élményét (MDMA). De hathatnak úgy is, hogy mindenhol kicsit csökkentik az ingerületátvitelt (kannabinoidok) vagy növelik a gátlást (nyugtatók). De okozhatnak egészen finom változásokat is az agyterületek közötti kapcsolatokban vagy a köcsönhatások időzítésében (pszichedelikumok), aminek eredményeként a személyiségünket létrehozó kölcsönhatások megváltoznak és nem tipikus tudatállapotokat élhetünk át. Szétkapcsolódhat énünk tervező és szemlélődő része. Objektív szemlélőként nézhetjük cselekedeteinket, de bele is csavarodhatunk, hogy elvesztettük a kontrollt. Nem éles a határ a között, mi a nem tipikus és mi a kóros? Egy stabil személyiségű ember sokat tanulhat egy ilyen állapotból, de egy labilisabb alkatban maradandó kóros elváltozásokat okozhat. Hasonló megváltozott tudatállapotokat komoly meditációs gyakorlattal is el lehet érni. De itt is megjelenhetnek veszélyek. Nem véletlen, hogy a tibeti és nepáli szerzetesek nem nagyon örülnek amikor a meditációs gyorstalpalón átesett európaiak kopogtatnak az ajtón. Pontosan tudják, hogy agyunk és elménk egy összetett, változásra képes rendszer és nem mindegy erre csavargatjuk. Szakavatott vezetővel messzire lehet jutni, kontárokkal legfeljebb a bolondok házába.



Az agy egyes területeinek funkciója. Ez csak egy durva csoportosítás, ennél jóval több agyterületnek kell pontosan együttműködni az egészséges tudatállapotok kialakításához.

Szerző: **Gulyás Attila**

Halál utáni élmények, a fehér fény és a hasbarúgás esete

Miután a sokadik alkalommal tájékoztam bele ismerőseim kérdésébe a halálközeli élményekről, gondoltam leírok egy bejegyzést írni erről. Aktuálisan erre a cikkre hivatkozok.

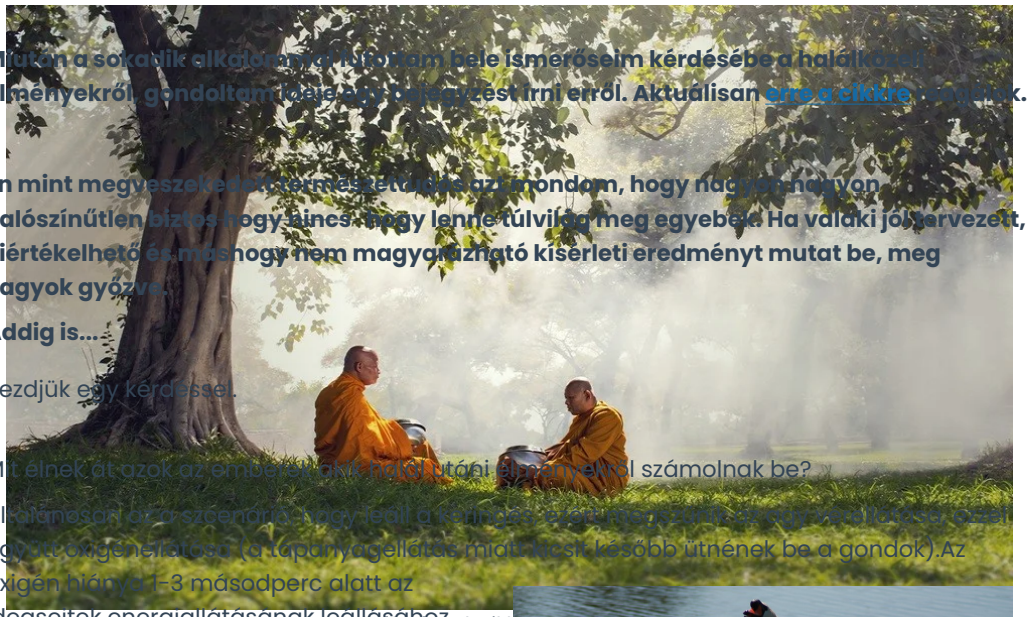
Én mint megveszekedett természettudós azt mondom, hogy nagyon nagyon valószínűtlen biztos hogy lenne túlvilág meg egyebek. Ha valaki jól szervezett, kiértékelhető és másnap nem magyarázható kísérleti eredményt mutat be, meg vagyok győzve.

Addig is...

Kezdjük egy kérdéssel.

Mit élnek át azok az emberek, akik halál utáni élményeikről számolnak be?

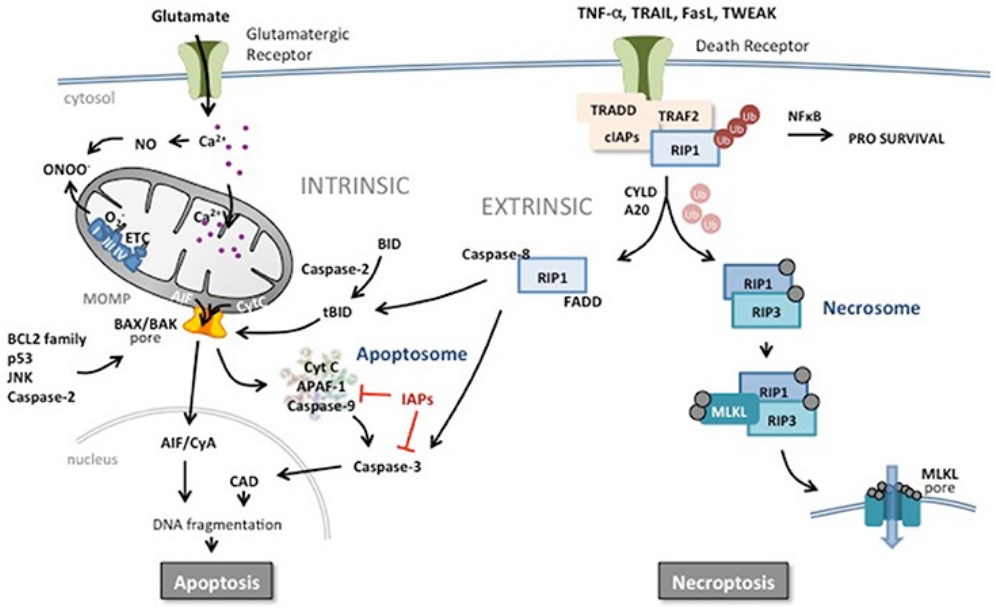
Általánosan az arcszőnyegre nagyjából a szívmegállás után 10 másodperccel, ezzel együtt oxigénellátásuk (a tápanyagellátás miatt kicsit később ütnének be a gondok).Az oxigén hiány 1-3 másodperc alatt az idegsejtek energiaállításának leállásához ezáltal az idegsejtek membránpotenciáljának összeomlásához vezet. Ennek eredményeként az idegsejtek először egy rövid és igen erős aktiváción, működés növekedésen esnek át, majd elhallgatnak. Egyfajta hattyúdalt énekelnek. Ezután beindulnak olyan folyamatok, melyek az idegsejtek pusztulásához vezetnek. Vannak már jó gyógyszeres beavatkozások, melyekkel ezek meggátolhatók, megfordíthatók és ha sikerül a keringést helyreállítani az agy egyre inkább újraéleszthető manapság. Nem véletlen, hogy mahapság a fejsérülteket, baleseti újuktakat azonnal altatják, mert bizonyos alatatók kikapcsolják azokat a sejtkárosító mechanizmusokat, amiket a membránpotenciál összeomlása bekapcsol.



Meditációs technikák

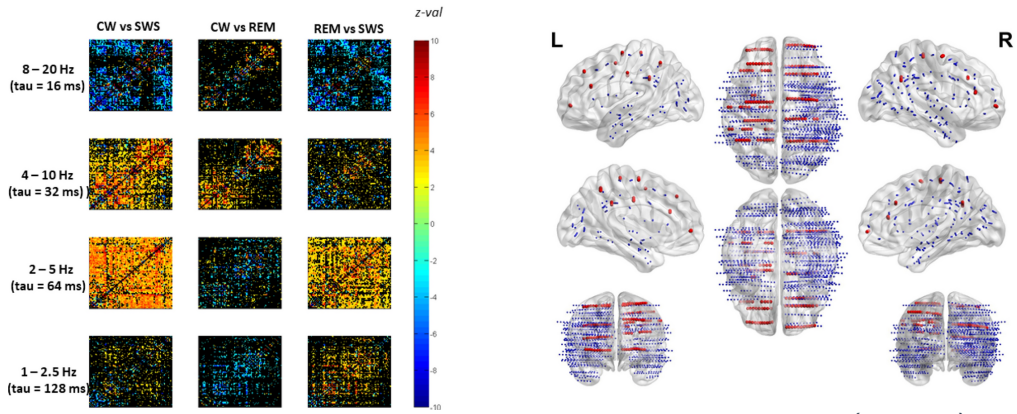


A mitológia szerint a haldokló hattyúú még eg utolsó dalt énekel



Az oxigénhiány által kiváltott idegsejtpusztulás mechanizusai, megfelelő helyeken, megfelelő hatóanyagokkal gátolhatók a folyamatok

Amikor megáll a keringés és az idegsejtek hattyúdalukat éneklik, az nem feltétlenül egyszerre történik meg az agy összes területén, ugyanis például az agykéreg idegsejtjei sokkal érzékenyebbek, mint a nyúltagy és középagy idegsejtjei (ahol történetesen a citált cikken mindenféle szerotonin, meg dopamin hullámzásról számoltak be). A sejtek máskor állnak le az agy működésének összehangolásában zavarok támadnak (mielőtt teljesen leáll).



Az egészséges tudatállapot kialakulásához nagyon pontos időbeli kapcsolatban (bal ábrák) kell lennie agyunk összes részének (jobb oldal). Amennyiben az időzítés elromlik sajátos tudatélmények jelennek meg.

Az egészséges tudatállapothoz az agyi területek működésének hihetetlenül finom tér és időbeli (30-100 msec, azaz a másodperc 1/30-1/10-e) összehangolása kell. Ha ez nem működik, márpedig egy oxigéntől megfosztott agyban nem működik, akkor mindenféle furcsa dolgokról számolunk be. Mivel minderre 1-2 másodperce van a leálló idegsejteknek, ez rövid ideig tart.

Hasonló megváltozott tudatállapotokat okozhatnak bizonyos kábítószerek vagy meditáció, nyilván persze tartósabban, mert ezekben az esetekben nem az oxigénhiány okozza a zavart, hanem megváltozott (drog) vagy megváltoztatott (meditálás) agyi összehangoltság. Én 4 éve meditálok, messze járok attól, hogy profinak tekinthessem magamat, de amikor időnként jól sikerül a meditáció akkor már nekem is volt fehér fény, meg nagy egységérzetem. De egyszer sem gondoltam azt, hogy a túlvilágon vagyok, mindössze megfigyeltem hogyan reagál arra az agyam, amikor 40 perc csendes ülés után az érzékszerveimből szinte semmi információ nem érkeik felé a külvilágból.

Ezeknek az élményeknek a hátterét már viszonylag jól lehet ismerni, többek között meditáló tradíciók követőinek agyi aktivitásmintázat vizsgálatából. Aki kíváncsi a részletekre olvassa el (sajnos csak angolul elérhető) ezt a könyvet: https://www.penguinrandomhouse.com/books/120939/why-god-wont-go-away-by-andrew-newberg-md-eugene-daquili-and-vince-rause/

Szóval én úgy gondolom, hogy mivel az emberek agya hasonlóképpen működik, hasonlóképpen is kapcsol le, hasonló dolgokat fognak átélni, és hasonló dolgokról fognak beszámolni. De ez semmiféle bizonyítékot nem szolgáltat arról, hogy létezik-e túlvilág vagy halál utáni élet és ha létezik akkor ott mi van.

Durva példát mondok. Ha egy embert hasba ütnek-rúgnak, az összegörnyed, öklendezik, könnye csordul és levegőért kapkod, majd nagy eséllyel elterül a földön. Mondhatjuk azt hogy átrúgtuk egy másik dimenzióba, ahol a pokol van és az emberek összegörnyedve,

könnyezve fuldokolnak?



Ütés a hasra: mindnekiből hasonló reakciót vált ki

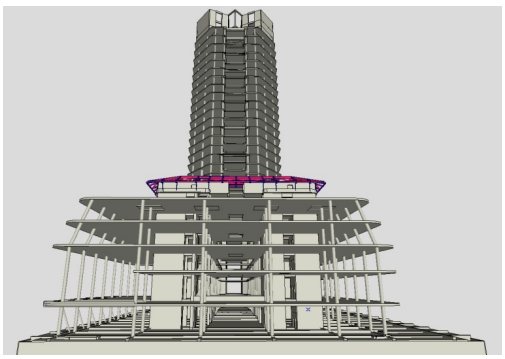
Természetesen mivel mindenki előbb-utóbb meghal és esetleg van esély rá, hogy újraéleszthető, fontos, hogy vizsgálja valaki mi történik az aggyal és hogyan menthető meg hatékonyabban. De szerintem itt a biokémiai és élettani folyamatokra kell koncentrálni. Nem látom sehol annak hasznát túlvilág narratíva ebben hogyan segítene.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az űrhajós meséje: a biológia tervrajz helyett programot használ

Elő a túracipőt, folytatódik az agyséta!

A jelenség, ahogy a látórendszer nagyon egyszerű szabályok alapján felépíti magát a környezetből származó, megbízható ingerek alapján (lásd A macskakölyök meséjét) általános a biológiában. De egy bonyolult szervezetet nem is lehetne másképp előállítani. Az emberi DNSben 3 milliárd bázispár van, ennek információ tartalma bitben számolva $6x10^9$. Ha ezt összehasonlítjuk az emberi agyban található szinapszisok számával, ami 10^{15}, akkor az a teljesen valószínűtlen szám jön ki, hogy egyetlen bit genetikai információ kb. 1 millió szinapszis felépítését kódolná.



A MOL épületének tervrajza, pontosan meghatározott sztruktúra, szabályosan elhelyezett szintekkel.

Nyilván a dolog nem úgy működik, hogy a genom pontosan megmondja mi hova kerüljön, mint egy felépítendő ház esetén a téglák a tervrajzon. Inkább úgy működik, mint amikor a mesternek megmondjuk, hogy egy 2 emeletes házat szeretnénk egy bejárattal és szintenként 4 ablakkal. Ő pedig tapasztalata és józan esze alapján ezt felépíti. Egy műveletsorozatot, egy programot hajt végre. A programok, ha jó bemeneti értékeket kapnak helyesen működnek, ha rosszakat akkor rosszul.
Az 1970-es években Föld körüli pályán súlytalanságban hosszabb időt eltöltő



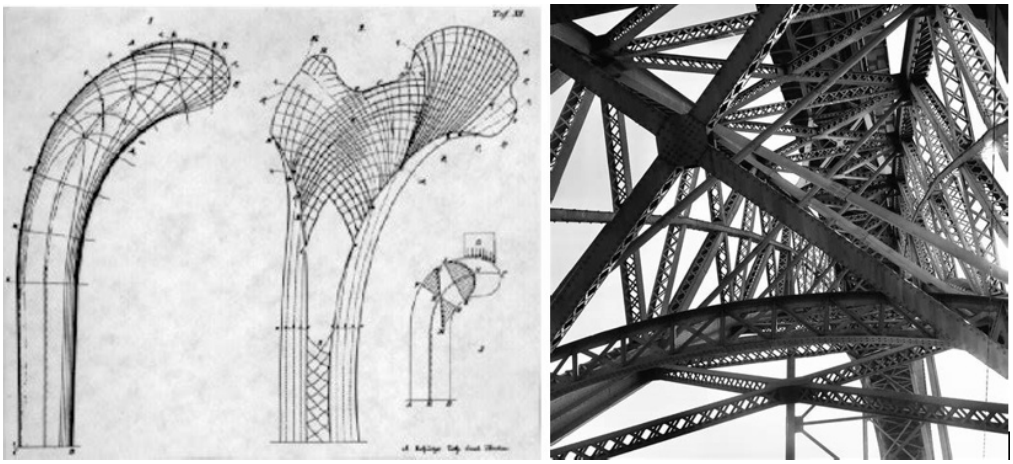
Egy hangyaboly járatrendszerének öntvénye. A hangyák testmérete és az utódnevelés igényei határozzák meg a fokozatosan növekvő struktúra alakját.

űrhajósok története remek bizonyítéka annak, hogy szervezetünk a külvilágból érkező információ alapján (genetikai) programokat használ testünk felépítésére. Amikor az első hosszasabb űrutazások (több mint 1 hét) elkezdődtek, az űrhajósokat igen szigorúan vizsgáló orvosok azt tapasztalták, hogy a súlytalanságból visszatérő utazók izomtömege jelentősen csökkent, és csontjukból nagyon sok kalcium veszett el. Egy hetekig tartó űrutazás után napokba tellett, mire az űrhajósok lábra tudtak állni. De mi is történt a világűrben? A súlytalanság a testsúlyunkat okozó gyorsulás hiánya. Mivel az űrhajósok szabadon esnek a Föld körüli pályán, a testüket nem érik a megszokott erők. Az izmaiknak nem kell megfeszülnie a, csontjaiknak nem kell tartania. Az izmokat és csontokat felépítő programok gyorsan reagálnak, az izmok leépülnek a csontok erőssége csökken. Még csak rossznak sem mondhatók a programok, mert takarékosságra formálta működésüket az evolúció. Az izmok felépítése és a csontok fenntartása drága, fehérjék, ásványi sók kellenek hozzá. Ráadásul nehezek, feleslegesen cipelni őket szintén energiapazarlás. Ezért mindig annyi csontunk és izmunk van amennyit a terhelés alapján a szervezetünk elegendőnek talál. Amikor barátaimmal a hegyekben túráztunk, utoljára mindig az a társunk ért fel a hegyre, aki feleslegesen cipelte magával felfelé 1500 méter szintet, a konditeremben hatalmasra gyúrt, de hegymászásban csak teherként megjelenő kidagadó izmait. A súlytalanságban megszűnik a terhelés, az izmok és a csontok nem érzik szükségét, hogy erősödjenek, elkezdenek tehát leépülni. A kezdeti ijesztő tapasztalatok óta a nemzetközi űrállomáson tartózkodó személyzet minden tagja naponta 2 órát végez tornagyakorlatokat, rugókkal és gumiszalagokkal működő edzőgépeken, és még így is csökken izom és csonttömegük mire visszatérnek a Földre.



90 nap után az űrből visszatérő kínai űrhajósok. Pár napig feküdniük kell, mire szervezetük alkalmazkodik a földi gravitációhoz.

A csontok esetében nem pusztán csak csonttömegről és Ca2+ beépülésről van szó. A csontban osteoblast és osteoclast elnevezésű sejtek találhatók, melyek építik, illetve lebontják a csontszövetet. A terhelés és az erők iránya által szabályozott versengésük eredményeként a csontnak azok a részei erősödnek, ahol a legnagyobb nyomó és húzóerők ébrednek. Valahogy úgy működik a dolog, hogy terheléskor, helyileg, olyan anyagok szabadulnak fel, melyek az építő sejtek működését gyorsítják, a bontókét pedig lassítják. Így, csak oda épül be csont, ahova kell. A combcsont csípőízületében hihetetlen finom hálózatban található csontgerendák (trabekulák) művészi elrendeződését az Eiffel torony szerkezetéhez szokták hasonlítani (helyesen az Eiffel tornyot kellene a csonthoz hasonlítani).



aloldalt a combcsontban a növekedési program által kialakított csontgerendák hálózata. Jobb oldalt a számítások alapján tervrajzba álmodott Eiffel-torony tartóhálózata látszik. Mindkettő légies és minimális anyagfelhasználással maximális erősséget ad.

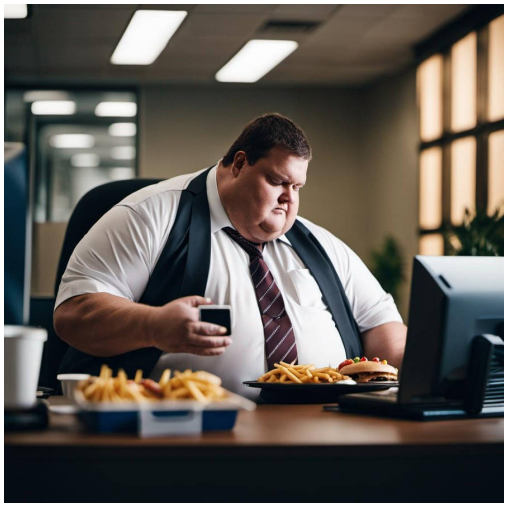
Nem csoda a hasonlóság, hiszen Eiffel is csak azokra a pontokra helyezett tartókat, ahol erők ébredtek. Azt, hogy a csontgerendák az erők hatására alakulnak, jól látszik a fejlődő emberi csontozaton. Amikor a kisbabák kúszásból mászásba, majd onnan járásba váltanak életük első két éve során, a terhelés iránya megváltozik csontjaikban, és ezt követi a csontgerendácskák elrendeződése is. Ez a dinamikus építő-bontó versengés évente csonttömegünk 25%-át lecseréli. Míg az Eiffel torony úgy épült, hogy mind a 18.000 tartóelemnek és az őket összekötő szegecseknek meg volt a helye a tervrajzon, és ebből lépésenként épült fel a torony, mely változatlan formában áll azóta is, addig csontunkban, a két sejtcsoport versengését a bennük futó programok irányítják, a testünkre ható gravitációtól származó információk alapján. Az állandó toronnyal szemben csontozatunk folyamatosan átépül a fellépő erőknek megfelelően, és így új helyzetekhez is alkalmazkodni tud (mint láttuk, a világűrben nem biztos, hogy jól).



A rossz ingereket kapó bennünket alakító programok jó példája a tömeges elhízás. Őseink evolúciójuk alatt kemény körülmények között éltek, ezért minden csepp zsírt, minden nyalás cukrot és minden pehely sót el kellett fogyasztaniuk. Ezért ma is vágyunk a cukor, zsír és só után. Annyit eszünk belőle amennyit tudunk (ez korábban jó stratégiának bizonyult). De mivel ma ezek a dolgok korlátlan mennyiségben kaphatók a boltban, korlátlan mennyiséget fogyasztunk belőle,

Egészséges testalkatú khoisan vadász

melynek eredménye elhízás és cukorbetegség.



A táplálkozási programot rosszul futtató irodai munkás

Hasonló környezeti ingerekre válaszoló programok alakítják talpunk bőrkeményedését, napsütésre barnuló bőrünket és megnövekedett vörösvértest számunkat, amikor egy magas hegyen túrázunk. De elég, ha ránézünk egy fára, aminek szomszédja kidőlt. Az elérhető fényre a fa úgy reagál, hogy abba az irányba gyakrabban ágazik el és az ágak is gyorsabban nőnek. Hamarosan betölti a felszabadult rést, növekedése meglassul.

Összefoglalva: az élőlények tehát kevés, DNS-ben kódolt információt, az evolúció által csiszolt fejlődési programokat, nem pedig tervrajzokat örökölnek őseiktől. Ezek a programok a környezetből származó, állandónak feltételezett ingerek információtartalmát felhasználva alakítják ki összetett szervezetüket. Azonban, mint ahogy egy öröklött tulajdonság is csak a mindenkori környezettel összemérve lehet jó vagy rossz, a genetikai programok is csak a megfelelő környezetben alakítanak ki megfelelő szervezeteket és működést.

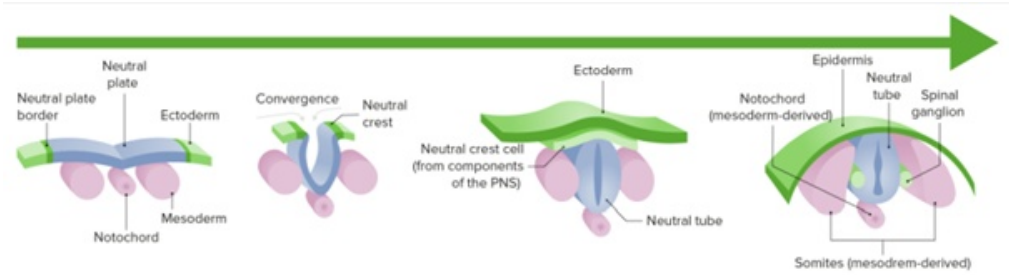
Legközelebb az agyfejlődés esetében mutatjuk meg hogyan is fut a program.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agyfejlődés programja I.: idegsejtfejlődés, kapcsolatépítés

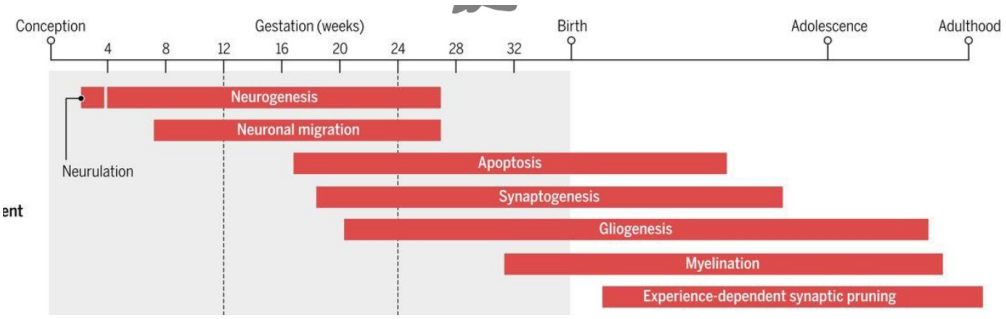
Az agyfejlődés bizonyos elemeiről már beszéltünk korábban. Az agyfejlőd kettő, eltérő program alapján futó fázisra osztható:
1) az idegrendszer felépülése, az agy anatómiai fejlődése a genetikai program alapján, mely felhasználja a test többi részéből érkező kémiai és szomszédsági információkat. Ez elsősorban az embrióban és a magzatban zajlik, de emberben kamaszkorig eltart.
2) a szinaptikus kapcsolatok érése, a tanulás, mely a fejlődő idegrendszer által létrehozott jelek és a külvilágból érkező információ alapján, a Hebb szabályt felhasználva alakítja ki a szinapszisok erősségét, és tünteti el a felesleges kapcsolatokat. Ezek a folyamatok születés után indulnak be igazán és életünk végéig tartanak. A legnagyobb átalakulás kisgyermek és kamaszkorban történik.

Anatómiai fejlődés: Az embrió fejlődésének egyik korai és meghatározó lépése a velőcső lefűződése, ebből alakul az idegrendszer és ez szervezi a test kialakulását is. A kialakult cső feji részén aztán megjelennek az agy tájait kialakító agyhólyagok, melyeknek falában az osztódó sejtek létrehozzák a gliasejteket, majd a neuronokat, melyeknek vándorlását az előbbiek irányítják.



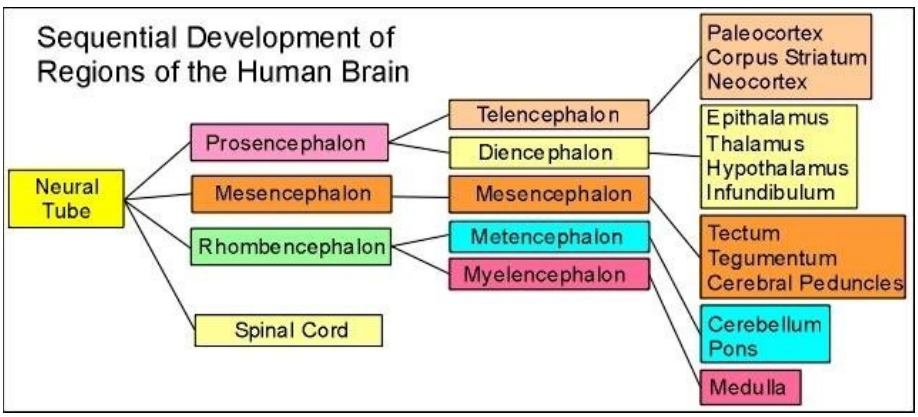
A velőcső lefűződése és a gerinc kialakulása a fejlődő embrióban.Az embrió háti részén a felszínt borító ektoderma (zöld) közepén egy csíkban kialakul a velőcső (lila, első ábra), mely bekerül az embrió belsejébe (2, 3 ábra) és megindítja a gerinc és további szervkezdemények kialakulását (rózsaszínek)

Azt, hogy ez egy program, nem pedig tervrajz szerint történik, az embriológusok ravasz kísérletekkel fedezték fel. Ha a korai velőcső részeit kivágjuk, megcseréljük, esetleg egy másik állatkából vett darab segítségével megkettőzzük, akkor is kifejlődik az idegrendszer, de furcsa szörnyecskéket kapunk. Ezek egy része életképes lehet, csak több lába nő például. Nem ismételném a sejtek kialakulásának és fejlődésének lépéseit, ezek ugye az egyes agyterületeket alakítják ki. Itt a többi folyamatról, elsősorban az agyterületek közötti kapcsolatok kialakulásáról beszélnék.



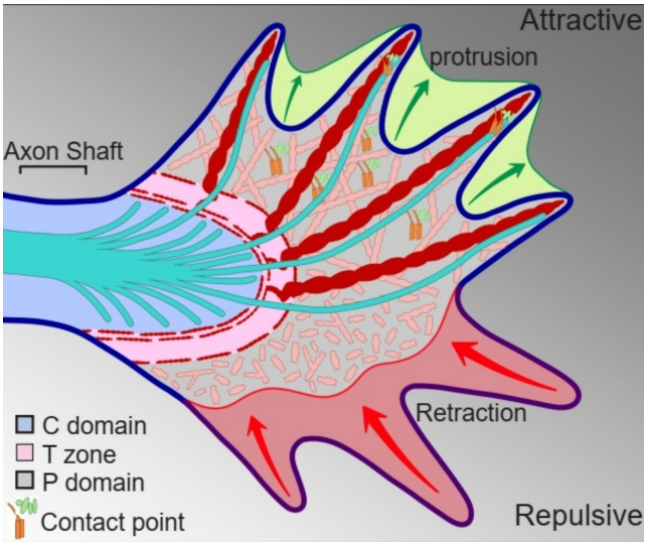
Az idegrendszer fejlődés főbb folyamatainak időzítése. Neurogenezis: idegsejt keletkezés, Neuronal migration: a sejtek vándorlása, Apoptózis: programozott sejthalál, Synaptogenesis: a szinaptikus kapcsolatok kialakulása. Az ábrán külön nem szerepel, de az agyterületek közötti kapcsolatok a az idegsejtvándorlás (migration) periódusa és a korai szinapszis kialakulás ideján történik, emberben a harmadik trimesterben és közvetlen születés után.

A neurogenezis (az idegsejtek kialakulása) és a migráció (amikor az idegsejtek arra a helyre vándorolnak, ahol majd kapcsolatrendszereiket kialakítják) a terhesség hatodik hónapjáig lezajlik. Kialakulnak a jellemző agyterületek és bennük az idegsejtek.



Az agyterületek kialakulásának lépései.

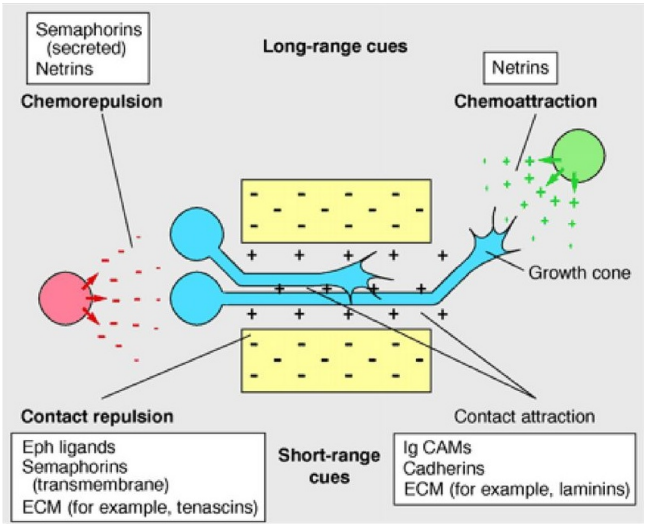
De ekkor még nemigen van az idegsejteknek nyúlványrendszere, azaz az agyterületek nincsenek összekötve egymással. Ez a harmadik, talán a legbonyolultabb mechanizmusú fejlődési fázis, hiszen, ha mondjuk van N agyterületünk az a kombinatorika alapján N alatt a 2 módon kapcsolódhat össze. Ez 10 terület esetében 45 lehetséges kapcsolatfajta, 100 terület esetében 4950. Hasraütve, azt mondanám agyunkban számolhatunk 2-3000 összekötendő területtel, ez kitesz 4.5 millió lehetséges kapcsolatot. Azt, hogy egy idegsejt megtalálja a neki kijelölt célterületen a megfelelő sejtet és dendritjén szinapszisokat alkosson, számtalan sejt és terület specifikusan kifejeződő molekula segíti. A növekvő axonok végén egy növekedési kúp található, mely amőbaként kúszik előre és az amőba őstől örökölt, csak jelentősen továbbfejlesztett molekuláris mechanizmusokat használja ahhoz, hogy kitapogassa a fejlődő agy nyúlványerdőjében merre kanyarodjon.



Az axon növekedési kúpjának szerkezete. Amőbaszerűen tapogat előre. A felszínen elhelyezkedő receptormolekulák tapogatják le a környezetet és határozzák meg melyik irányba terjedjenek ki és honnan húzódjanak vissza a lábacskák.

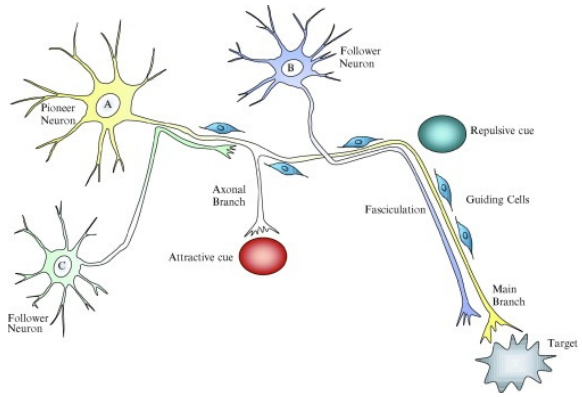
Az útválasztásban 4 féle molekuláris kölcsönhatás segíti. Az egyes kölcsönhatásokban népes fehérjecsaládok vesznek részt. Az emberi genom elemzése során kiderült, hogy ezeknek, az agyi sejtkapcsolódásokat szabályozó molekuláknak a fajtái és száma nőtt meg jelentősen mondjuk az egérhez képest.

Vannak olyan molekulák melyek bizonyos agyterületeken szabadulnak fel, diffundálnak a környezetbe, és taszítják (chemorepulson, piros) vagy vonzzák (chemoattraction, zöld) a növekvő axonokat. Más molekulák az idegrendszer sejtjeinek (gliasejtek, neuronok) felszínén kötve maradnak, vagy a sejt közötti állományba választódnak ki és szintén vonzhatják (+, contact attraction) vagy taszíthatják (-, contact repulsion) a nyúlványokat. A fenti molekulák mellett az axonok növekedésének irányításában még bizonyos gliasejtek is



Az axonnövekedést irányító különböző típusú moekulák. A magyarázatot lásd a szövegben.

segítenek, csatornákat bélelnek körül, amiben az axonok előre tapogathatnak. És persze vannak olyan molekuláris jelek, amiket a célterületen található idegsejtek fejeznek ki, ráadásul nyúlványrendszerük megfelelő részein, mivel nem mindegy, hogy az érkező axonok pontosan hova építik ki a szinapszisokat. Hogy ne kelljen minden idegsejtnek a sötétben tapogatódznia, ezért az evolúció kifejlesztette az úttörő idegsejteket. Először az egyik területről ezek találnak el a másikra, amikor odaértek jelzik a többieknek, hogy most már csak engem kell követni, gyertek. Ezek az idegsejtek aztán gyakran el is pusztulnak és a felnőtt agyban már nincsenek jelen. Ugyanis ők a célterületen már nem feltétlenül végződnek a megfelelő célelemeken, csak odavezetik a később érő sejteket.

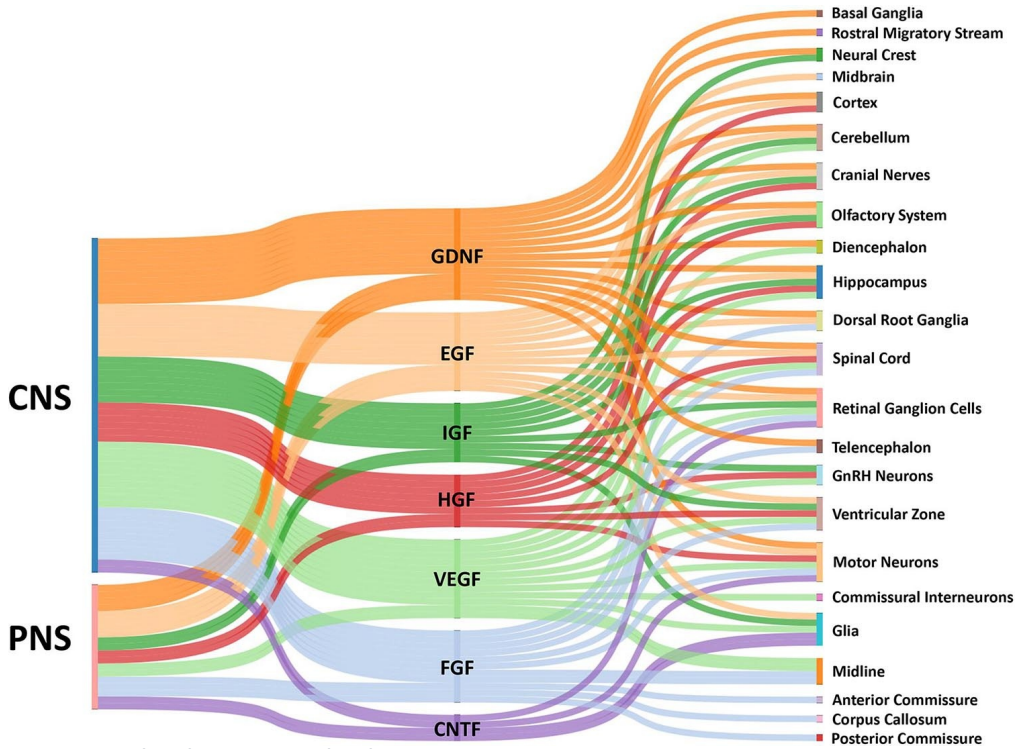


Az axonok növekedését irányító elemek, a jelmolekulák mellett gliasejtek és úttörő idegsejtek is részt vesznek a folyamatban.

Valahogy úgy kell elképzelni az axonok növekedését, mintha különböző módon burkolt utakon (contact jelek), csak különböző járművek haladhatnának, távoli az égre vetített jelek (távoli jelek) alapján. A Pécsre tartó biciklista más útvonalon halad, mint aki autóval vagy vonaton utazik. Pontos haladásukat még útszéli oszlopok és útjelzőtáblák is segítik, mint a gliasejtek a fejlődő idegrendszerben. A célterületek megtalálásának programjában van még egy fontos elem, az idő. Az agy gyakran alkalmazza azt a trükköt, hogy ha az axonok eltaláltak egy területre ott hozzákapcsolódnak a célsejtekhez és a később beérkező axonoknak már nincs hely, ilyenkor tovább mennek, és ahol találnak szabad kötődési helyeket ott csinálnak kapcsolatokat. Ez például az agykéreg zsinórózásánál fontos. Az először kialakuló sejteken végződnek a legkorábban megérkező axonok, melyek a korábban kialakult, evolúciósan ősibb területekről érkeznek. A később kialakuló sejtek, később kialakuló, az evolúció során később megjelenő területekről kapnak bemeneteket.

Például, az egészséges fejlődés során, a megfelelő kémiai és anatómiai jeleket követő, axonok a látó thalamuszból elkezdenek benőni az agykéreg látó részére. Amikor megtalálják a látókérget, ott kapcsolatokat kezdenek alkotni. Ha valamilyen fejlődési rendellenesség miatt vagy egy kísérleti beavatkozás hatására nem alakul ki a szem, akkor a szemből nem érkeznek rostok a látókéregbe, annak sejtjei viszont készek szinapszisok fogadására. Ilyen állatokban azt figyelték meg, hogy az agykéregbe a halló talamusz felől benövő axonok, mielőtt elérnék a hallókérget, a látókéregben is kapcsolatokat alakítanak ki és megindítják annak érését. Ezáltal a látókéreg kapacitása is részt vehet a hallásfeldolgozásban. Ez megmagyarázhatja bizonyos vak emberek kifinomult hallását. Illetve bemutatja, hogy a program szerinti építkezés jobb, mint a tervrajz szerinti építkezés.

Egy kicsit finomítva mi is történik? Amikor egy agyi területen kialakulnak az idegsejtek, akkor a területnek megfelelő géneket kapcsolnak be. Egyrészt elkezdenek termelni olyan molekulákat, amelyek felszabadulnak és vonzanak vagy taszítanak bizonyos axonokat (távoli jelek), másrészt a felszínüket feldíszítik olyan molekulákkal, melyek vonzhatnak vagy taszíthatnak (közeli jelek) máshonnan érkező axonokat. Ezzel egyidőben olyan receptor molekulákat kezdenek beépíteni axonjaik növekedési kúpjába, amelyek segítségével azok megtalálják merre kell menniük, és a célterületen milyen sejteken kell végződniük. Olyan ez, mint amikor az ételfutárok megkapják, hogy melyik étteremből, hova kell elszállítani a kaját. Mindenkinek van egy célja (receptor molekula követi) amit meg kell találnia. Mint az alanti ábra mutatja nem kell minden területnek egyedi molekulákat kifejeznie. A gyakorlati megoldás az, hogy a különböző agyi területek eltérő célzómolekula kombinációkat fejeznek ki és az axonok megtalálják az ízlésüknek megfelelő célmolekula kombinációt kifejező területeket.



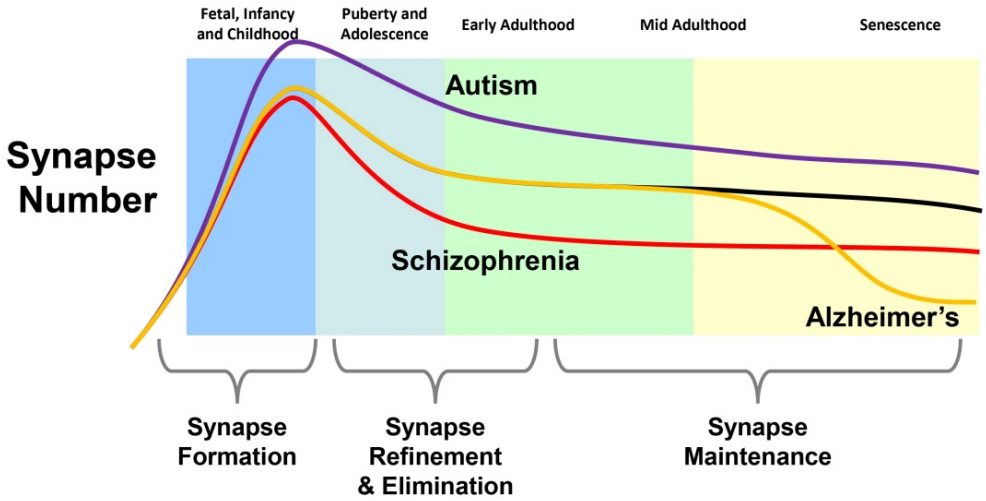
A központi (CNS) és környéki (PNS) idegrendszer összeköttetésrendszereinek irányításában részt vevő növekedési faktorok (középen). Jobboldalt az látható, hogy az egyes célterületek milyen növeedési faktor kombinációval segítik az axonok odatalálását.).

Folyt köv.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agyfejlődés programja II.: túltermelés és térképek az agyban

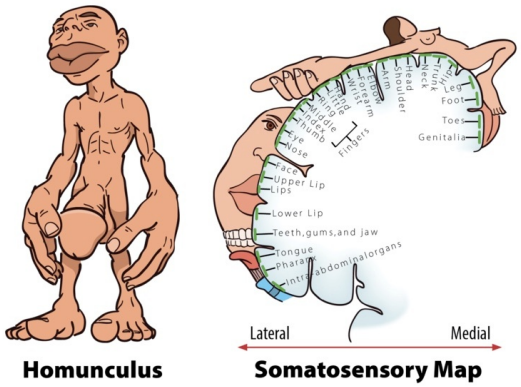
Mielőtt továbblépünk a szinaptikus kapcsolatrendszerek kialakulásának programjára, egy fontos folyamatot meg kell még említeni, mert szükség lesz rá a továbbiakban. Az alanti ábra a szinapszisok számát mutatja a fejlődő agyban. Az ábrán nincs rajta, de az idegsejtek száma is hasonlóan változik (bár korábban kezd nőni mint a szinapszisszám). Az embrionális fejlődés során az idegsejtek, majd ezt követve a szinapszisok száma is meredeken növekszik. Születés előtt a legmagasabb, majd a kamasz korig először gyorsan majd lassabban csökken. Kamasz kor után az idegsejtek száma egészséges esetben nem változik, de a szinapszisok száma lassan csökken. Az ábra azt is mutatja, hogy az autizmusban és a skizofréniában a számok változása jellegzetesen eltér, illetve, hogy Alzheimer kórban erősen csökkenni kezd a szinapszisszám (zöld egészséges, sárga Alzheimeres eset). Tehát először számfeletti idegsejtünk és szinapszisunk alakul ki, hogy a fejlődési programnak legyen miből vágnia. Ezt a sejtpusztulási időszakot az előző bejegyzés második ábráján az Apoptózis (programozott sejthalál) periódusa jelzi.



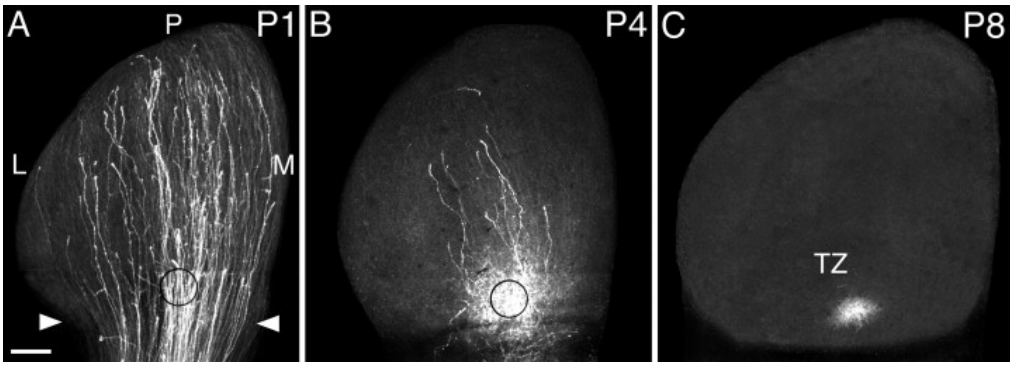
A szinapszisok számának változása az élet során az emberi agyban. Születés előtt tetézik az idegsejtek és szinapszisok száma.

A programozott sejthalál periódusával majdnem le is zárul az agyi területek és kapcsolatrendszereik kialakulása, melyet a másik program bekapcsolása követ, melynek során a szinaptikus kapcsolások finomhangolása történik meg a felnövekvő egyedben, tanulás útján, melyet a Hebb-szabály segít.

Mielőtt erre lépünk, még be kell mutassak egy átmeneti mechanizmust. Ez pedig a terjedő idegsejt aktivitás hullámok. A látó, halló és tapintó rendszerben megfigyelhető, hogy a látószerv (recehártya), a halló szerv (Corti-szerv, hallócsiga) és a testfelszín meghatározott, jól rendezett, térképszerű módon vetül a thalamusba és onnan tovább a megfelelő agykérgekbe. A retina két pontja az elsődleges látókéreg két szomszédos pontjára vetül, egyféle letérképezés történik. Ugyanígy két közeli hangmagasság a hallókéreg két közeli területét ingerli. És hát az iskolában be szokták mutatni a homonkuluszt, a nagy nyelvű, nagy ajkú, nagy kezű, kicsi emberkét, mely testfelszínünk vetületét mutatta be az érző agykéregben. Azt láttuk, hogy mondjuk a látó thalamuszból hogyan találnak el az axonok a látókéregbe. De hogyan alakulnak ki a megfigyelt térkép szerű vetítések? A megfejtést a látórendszer vizsgálata adta. Amikor az axonok elérik a thalamuszban és a látókéregben a célsejteket, akkor a retina véletlenszerű pontjaiból aktivitás hullámok indulnak ki. Mi ennek hatása?



Balra a testtájak agyi reprezentáció szerint megnagyobbított képe a homunkulus 3D modelljén. Jobb oldalt az érző agykéreg felszínére vetített homonkulus, mutatja, hogy az agy felszínén megjelenik a test térképe.



Látoinformációt hordozó axonok fejlődése az agyban. Magyarázat a szövegben

A felső ábrán az egér retinájának egy pontjából eredő axonjainak elágazásrendszere látható az agyban. Az 1 napos egérben az axonok még összevissza futnak mindenfelé. A negyedik napra már körülhatároltabb területen, a nyolcadik napon, pedig pontszerűen végződnek. Amikor a retina egy pontja a megszületett, de még vak kisegérben működésbe lép, akkor erről a pontról, az axonok mentén beterjed a jel az agyba. Amikor az aktivitás a hullámmal kicsit odébb mozdul a beterjedő aktivitás, újabb axonok aktiválódnak az agyban. De csak azok az axonágak fognak megmaradni, amelyek aktiválódása az agyban is egymáshoz közel történt. Néhány nap és több ezer aktivációs hullám után, az axonvégződések úgy rendeződnek át az agyban, hogy a retina közeli pontjairól az agy közeli pontjaira futó axonok maradnak csak meg. Amikor érzéstelenítővel gátolták ezeket a hullámokat a retinában, a kisegérben az axonok olyanok maradtak, mint az A ábrarészen, nem tudott kialakulni a térkép szerű vetítés és az állat nem tanult meg látni.
Ezt a folyamatot azért szúrtam be az agy anatómiai fejlődése és a szinaptikus kapcsolatokat finomító tanulás közé, mert egyrészt részt vesz a kapcsolatrendszer kialakításában, másrészt már a tanulás alapjául szolgáló Hebb-szabályt használja. Azt is bemutatja, hogy az agy a fejlődés során véletlenszerűen sokkal több axont (és idegsejtet) növeszt, mint amire később szükség van. Ugyanis a későbbiekben már nem keletkeznek új idegsejtek (és alapvető pályák, kivéve a kamasz kor agyi átzsinórozódását) és ezért az átalakítás csak ritkítás után oldható meg.
Folyt köv.

Szerző: **Gulyás Attila**

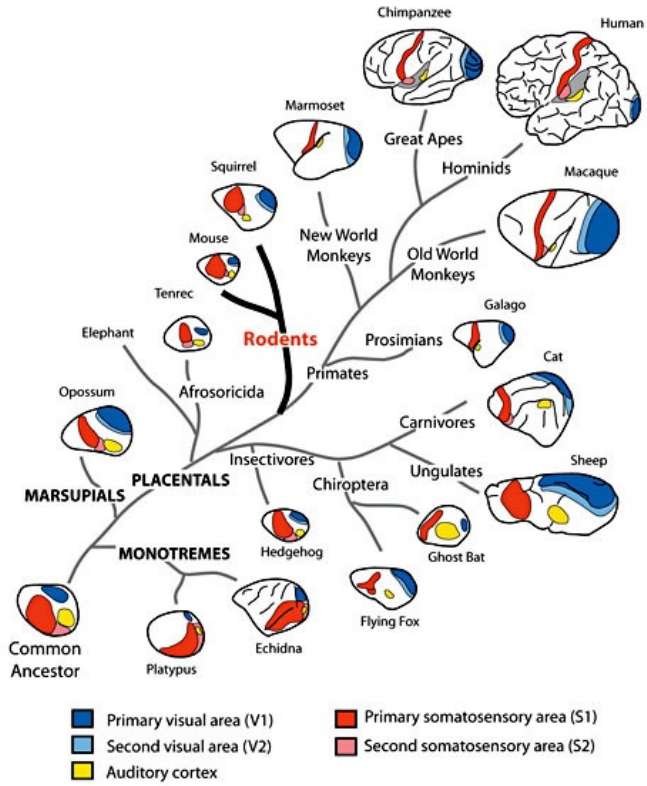
Az agyfejlődés programja III: a második program, a tanulás

És akkor ismételjük át a második agyfejlődési programot a tanulást, hiszen korábban bőven beszéltünk róla.
A tanulás szabálya (Hebb- szabály) azt állítja, hogy ha két idegrendszeri elem egyidejűleg aktív, akkor közöttük a kapcsolat erősödik. Praktikusan, ha egy axon kisül és közben (időben közel) a cél idegsejt is kisül, mert a rá érkező ingerek kellően erősek voltak (azaz részt vesz a reprezentációban), akkor közöttük szinapszis alakul ki, vagy ha már volt megerősödik. És ami fontos, ahol nem alakul ki kapcsolat, ott a korai fejlődés során elhalnak az axonok, sőt azok az idegsejtek is elpusztulnak, amelyeknek nem sikerült elegendő működő bemenetet begyűjteniük, azaz nem vesznek részt reprezentációban.

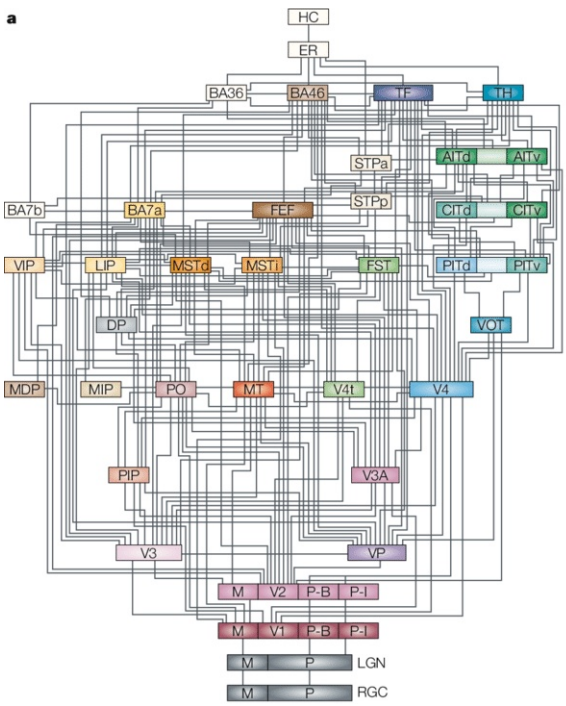
Az idegsejtfejlődés (neurogenezis) és pályafelépülés során azért keletkezik számfeletti sejt és axonág, mert a feleslegből egyszerűbb nyesegetni a tanulás során, mint az axonoknak hosszasan keresgélni (ilyen is van persze), hogy hova kapcsolódjanak.

Van itt még egy fontos dolog. Erről majd később lesz részletesen szó, de az agy evolúciója

során egyre újabb területek alakultak ki az agyban (elsősorban az agykéregben), melyek egyre összetettebb feladatok megoldására voltak képesek. Ezek a területek bonyolult, többszintű (hierarchikus) hálózatban kapcsolódnak információ feldolgozási láncolatokba, mint ahogy a ChatGTPT esetében az egymás utáni rétegek (persze a ChatGPT tervezői ezt az agyszerkezettől tanulták). A makákó majom látórendszere esetében például harmincvalahány agyterület kapcsolódik többszintű hálózatba.
Ugye az egyedfejlődés leköveti a törzsfejlődést. Azaz, az agykérgi területek kialakulása az embrióban hasonló sorrendben történik, mint ahogy azok törzsfejlődés során megjelentek (csak ugye nagyságrendekkel gyorsabban). A feldolgozási lánc elején álló agyterületek korábban alakulnak ki és korábban kezdenek el



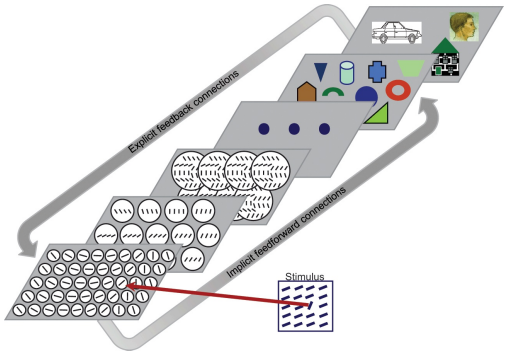
Az emlős agykéreg evolúciója. Kék és világoskék területek az elsődleges és másodlagos látókérget, a sárga a hallókérget, a piros és a rózsaszín pedig az elsődleges és másodlagos érző kérget jeleni. A törzsfa gyökerénél kévő ősemlősben az agykéreg nagy részét ezek a területek tették ki. A fejlődés során ezek mellett újabb, az ingerek összetetteb feldolgozásához és a tervezéshez hozzájáruló területek jelentek meg.



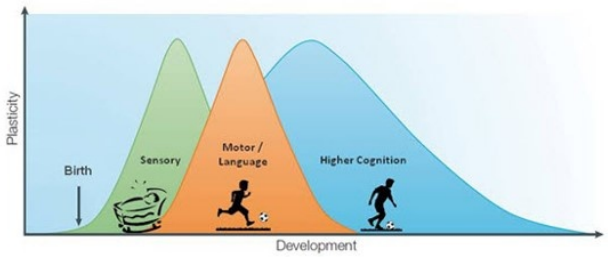
bezsinórozódni, tanulni is. Ennek a fokozatosságnak fontos szerep van az agyi reprezentáció, kódolás kialakításában is.
Először az egyszerűbb feldolgozást végző területeknek kell, hogy kialakuljon a kódja, aztán ha ez megvan kezdhet kialakulni a következő szinté is. Az iskolában is, először megtanuljuk megfogni a ceruzát, aztán egyenes, átlós és görbe vonalakat húzunk, majd betűket, szavakat, mondatokat és a végén fogalmazásokat írunk. A látórendszerben az elsődleges látókéreg vonalak érzékelésével foglalkozik, a magasabb rendű, másodlagos területek sarkokat, szögeket, formákat, tárgyakat azonosítanak. Vannak aztán olyan ún. asszociációs területek, ahol már több eltérő érzékszervből érkező reprezentáció olvad össze például az aktuális szituáció érzékelésére.

A főemlősök és az ember látásfeldolgozásában részt vevő agykérgi területeinek hálózata. Több mint 30 terület kapocslódik egymáshoz és segíti egymás működését előre és vissza irányuló kapcsolatok útján.

Az agyban ennek a hierarchikus, időben eltolt tanulásnak molekuláris lenyomata is van. A Hebb-szabályt molekuláris szinten a serkentő ingerületátvivő anyag a glutamát NMDA receptora valósítja meg. Ennek a receptornak több változata van. Van olyan változat, ami hatékony, gyors szinaptikus tanulást tesz lehetővé és van olyan, ami nem kapcsolja be a tanulási mechanizmusokat. A fejlődés korai szakaszában a feldolgozási lánc korai területein használják a sejtek a gyorsan tanuló változatot, de miután a hálózat megtanulta, amit kellett, a merev formára váltanak és a rugalmas forma a következő szinten jelenik meg. Vannak olyan agyterületek, asszociációs kérgek (a memória tárolásban fontos hippokampusz



A látásfeldolgozás során a magasabb területeken a látvány egyre összetettebb elemei reprezentálódnak. Pontok, csoportok, alakok, tárgyak reprezentációja alakul ki.



A tanulás először az érzékelő területeken indul, innen áttevődik a mozgatóterületekre, végül a döntésben részt vevő asszociációs területeken indul be és marad fent életünk végéig.

és a tudatossághoz, döntésekhez fontos homloklebeny) ahol a tanulásra képes forma életünk végéig megmarad, mert életünk végéig képesnek kell lennünk az összetettebb dolgok tanulására.
Talán mindenki hallott az imprinting-ről, mely folyamatot Konrad Lorenz etológus munkássága tette híressé (bár magát a jelenséget Morus Tamás 1516-ban megjelent utópiájában már leírta). Ugye itt az történik, hogy a tojásból kikelő kiscsirke, kiskacsa életre szólóan követni fogja azt, akit először meglát. Nyilván van a látórendszerében egy nagyon jól időzített tanulási időszak erre, ami akkor működik amikor kikel a tojásból.
Ezek a tanulási összehangolások is programokként futnak, amikor egy terület kialakul elindul a tanulás. Abban kicsit más a program az egyes agyterületeken, hogy a tanulás mikor álljon meg.



Conrad Lorenz és az őt követő ludak

Az agy kapcsolatrendszerét tehát nem a genetikai kód alapján építi fel, hanem a genetikai kód által futtatott programok felhasználják a környezetből származó információt. Ahhoz, hogy az agy hatékonyan tanuljon sok információt kell gyűjtenie. Ezért az evolúció során kialakultak meta-programok is, olyan programok, melyek az agyfejlődés programjait segítik: a kíváncsiság, az utánzás és a játék programjai.

Ezek a programok mind azon a belénk épített mechanizmuson alapulnak, hogy amikor új információt szerzünk meg, akkor az agyunkban dopamin szabadul fel, melyet szerveztünk



Űrhajóst játszó gyerekek. A felnőttek és nagytestvérek utánzásával lehet a leghatákonyabban tanuln. Ha túléljük :)

örömként él meg (lásd a drogokról szóló cikkeket). A kíváncsiság és a belőle fakadó öröm hajtja a kisgyereket (és az élénkebb elméjű felnőtteket) arra, hogy felfedezzenek, kísérletezzenek. Az utánzás ösztöne pedig gyorsítja a tanulást azáltal, hogy nem véletlen szerű felfedezéssel szerzünk információt, hanem megfigyeljük és lekövetjük, amit a felnőttek vagy nagyobb testvéreink csinálnak. Nem csoda, hogy minden kisgyerek manapság az okostelefont akarja nyomogatni, ugyanis azt látja, hogy minden felnőtt azt nyomogatja. így sajnos lassan nem lesz idejük a játékra, ami pedig mindkét dolgot, a felfedezést és az utánzást is egyesíti a gyakorlással.

Szerző: **Gulyás Attila**

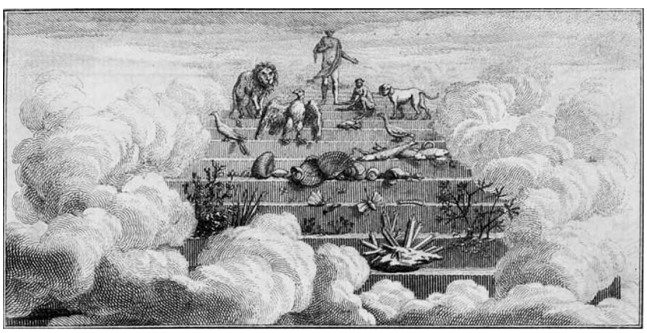
Emlős agy, madár agy: Ki a fejlettebb?

Kaptam egy kérdést: "Azt hallottam, hogy a madarak ép úgy taníthatók, mit az emlősök, a pozitív megerősítésről volt szó. Igaz ez? De hát e madarak evolúciósan, sokkal lentebb vannak. Az agyuk mérete kicsi. Nem is lehet nagy, mert a repülés igen drága mulatság."

Bontsuk elemekre a kérdést:

Ki van fentebb, ki van lentebb...
Agyméret és tanulás...
Mi a drága, a repülés vagy az agy fenntartása...

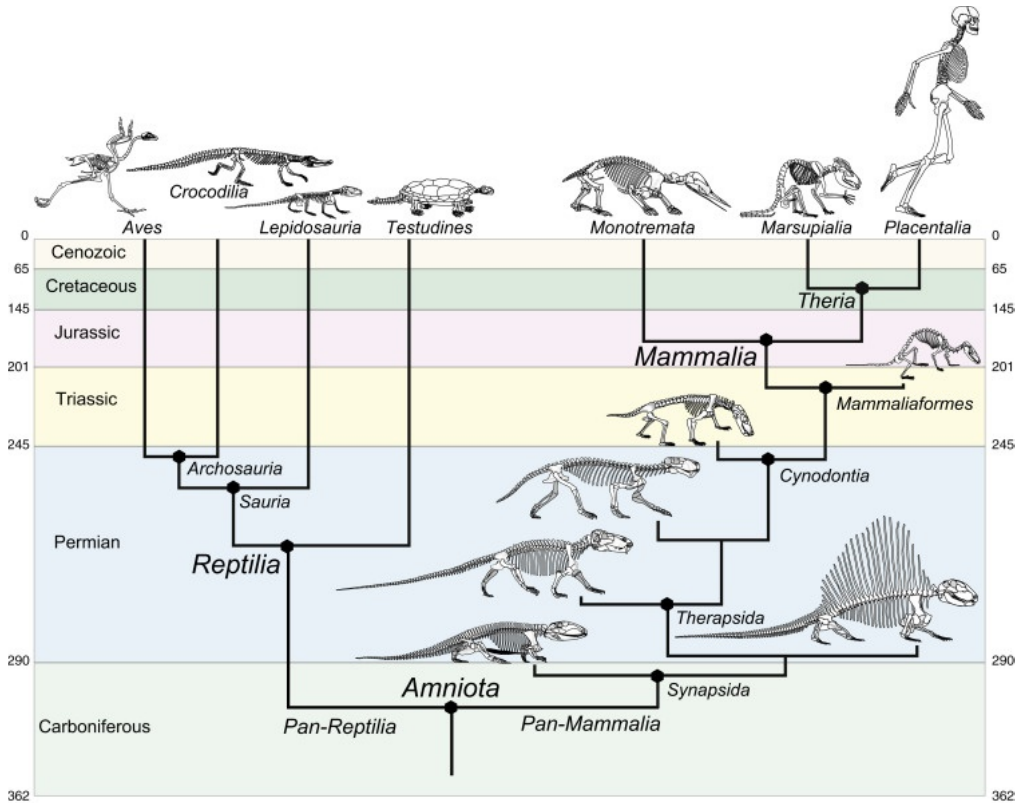
Az iskolában nekem még azt tanították, hogy vannak hasznos állatok és vannak káros állatok. Azt hiszem (remélem) ez a szemléletód kihunyóban van, mióta tudatában kezdünk lenni, hogy az ember nem a teremtés csúcsa és hogy jobban tesszük, ha jóban vagyunk környezetünkkel, azaz figyelünk Földünkre.



A Scala naturae régi elképzelése szerint az lények egyetlen fejlődési sorba rendezhetők, a kristályoktól az emberig.

Darwin óta azt is sejtjük, hogy a „scala nature" azaz az élőlényeknek a kövektől az istenig terjedő létrája bizony nem egyenes, és nem úgy van, ahogy azt egy angol filozófus felvázolta: a majom és az ember között a skót felföldi paraszt áll, aztán jönnek az emberek, majd Sir Isac Newton és végül őt az angyalok választják el Istentől. Sokkal inkább egy fát kell elképzelni, melynek számtalan ága van, melyek újra és újra elágaznak. Aki ebben akar gyönyörködni feltétlenül látogasson el az Élet Fájának oldalára a onezoom.org URL alatt! Itt órák hosszat lehet bogarászni ki kinek rokona.

Azt, hogy ki fejlettebb sem nagyon értelmezhető manapság (már megint Darwin a hunyó). Az evolúció nem abban méri a jóságot, hogy: ki szebb? ki okosabb? ki gyorsabb? ki erősebb? Hanem abban, kinek van több szaporodóképes utódja. Elmerenghetünk azon a kérdésen, hogy az átlag utódszámot tekintve a néhány gyereket felnevelő ember (az utóbbi évszázadban ez a szám 4.5-7-ről 2.4-re csökkent) vagy a néhány nap alatt milliárdokká osztódó baktériumok fejlettebbek-e? Ki fogja megörökölni a Földet? Ugyi...



Az Amnióták (magzatingesek) törzsfája. Baloldalt a hüllők, melyek legsarkán erednek a madarak. Jobboldalt az emlősök, a jobb sarokban a méhlepényesekkel, melyeknek a főemlősök és így az ember is tagjai. A közös ős 300 millió éve élt, tőle örököltük a kiinduló agyfelépítést ami akét ágon más fejlődésen esett át, de úgy tűnik az alapelvek megmaradtak.

A második elemhez, vegyük át a gerincesek evolúciós fáját, majd az agyfejlődés lépéseit. Az általános iskolai Élővilág-terem falán fejlődési sorba rakott kiteregetett szervű gerincesek képeit se úgy rendezik már manapság. Köszönhető ez persze az őslénytan újabb eredményeinek és a genetikai módszereken alapuló molekuláris törzsfák felrajzolásának. Az előbbi számos hiányzó átmeneti élőlény megtalálásával segítette a törzsfa pontosítását, az utóbbi, pedig meglepő rokonságokat tárt fel és helyenként gyökeres ágátültetéseket végzett az Élet fájának főbb ágain, sőt a gyökérzet esetében is. Nem csak az ágak megfelelő helyzetére derült fény, hanem arra is, hogy az egyes élőlénycsoportok mikor ágaztak el egymástól. Ezt a molekuláris óra segítségével lehet megtenni. A DNS-ben található genetikai információ, ugye apróbb hibákkal, mutációkkal adódik át az utódokba. Minden generáció hordozza a korábbiakban felhalmozódott hibákat. Jó okunk van feltételezni, hogy új mutációk megjelenése viszonylag hasonló sebességgel történt az evolúció során, azaz a felhalmozott különbségek mértéke viszonylag pontosan mutatja mikor élhetett a két élőlény közös őse.

No de mit is állapítottak meg ezek alapján az evolúció biológusok. A Jurassic park film óta mindenkinek az él a fejében, hogy amíg a Yucatán félszigetbe csapódó kisbolygó által okozott globális katasztrófa 65 millió ki nem irtotta a dinoszauruszokat, addig nemigen voltak emlősök és csak utána alakultak ki.

Nos az emlősök története 300 millió évnél továbbra nyúlik vissza. Még mielőtt a mai hüllők jelentős ágai (teknősök, gyíkok-kígyók, krokodilok) kialakultak volna a Perm korban (kb 260 millió éve), a Carbon korban elváltak egymástól a hüllők és emlősök ősei. Az sem igaz már, hogy apró pici, üregben élő egérke szerűségekként éltek az ősemlősök. Már a dinoszauruszok Triászban való megjelenése előtt voltak közöttük orrszarvú méretűek is, amik hatalmas legelésző hordákat alkottak. Nekik aztán a dinoszauruszok megjelenése betett, inkább csak az apó emlősök maradtak meg, ők a mi őseink.

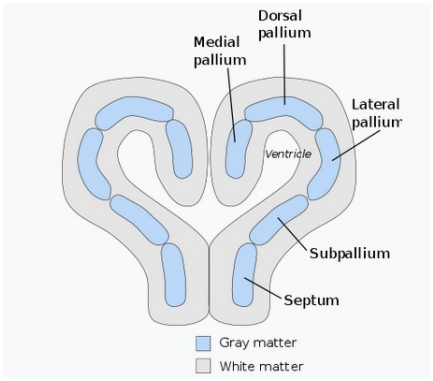
A madarak eredete is átértékelődött az elmúlt 30 évben. Mára, részben a Kínából származó gyönyörű ősmadár kövületek, másrészt a molekuláris törzsfa alapján nyilvánvalóvá vált, hogy, hát a dinoszauruszok bizony nem pusztultak ki teljesen a Kréta kor végén, hanem ma is körülöttünk repkednek vagy a vasárnapi ebédnél rántott csirke formájában képviseltetik magukat. Azaz a madarak a therapoda hüllők leszármazottai, az ő őseik „csak" 250 milli éve váltak el a többi hüllőktől.



130 millió éves ősmadár kövülete. A tollak, sőt még a színek is megőrződtek.

Azt, hogy a madarakkal közös ősünk 300 millió éve élt azt is jelenti, hogy 300 millió éve máshogy fejlődik a két agy. A közös ősben meglevő agyhoz a fejlődés során a két ágon eltérő megoldások, eltérő részek adódtak hozzá.

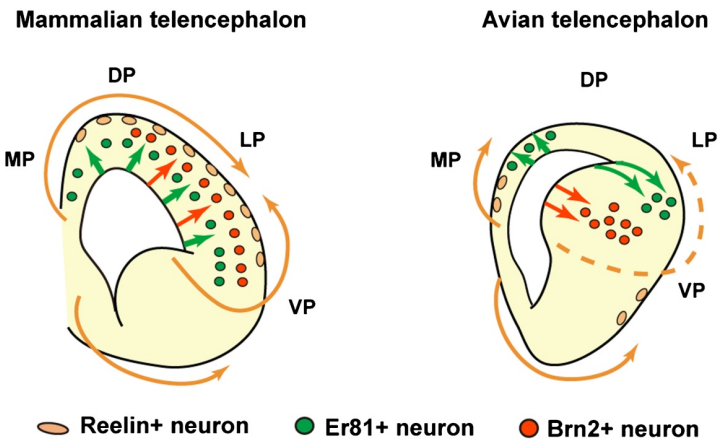
Sokáig azt gondoltuk hogy mivel a madaraknak nincs neocortex-ük (mostanában inkább isocortexnek mondják), modern agykérgük ezért buták. A modern anatómiai és molekuláris biológiai vizsgálatok azonban kiderítették, hogy a madár előagya is ugyanabból, a már halakban megjelenő palliumból fejlődik ki mint az emlős előagya. Az is kiderült, hogy a madár palliumot is egymással masszívan összekapcsolt serkentő és gátlósejtek alkotják mint az emlős agykérget.A különség annyi, hogy míg az agykéregben a sejtek oszlopokba és rétegekbe szerveződnek, addig a madár agyban látszólag össze vannak keveredve. Alaposabb vizsgálattal kiderült, hogy ezen egyenletesnek látszó, összekeveredett szerkezet ellenére is megvannak az agykéreg rétegei és területei között megfigyelhető kapcsolati formák. A magasabb rendű agyműködés szempontjából úgy tűnik nem a területek helyi kapcsolatrendszerének fontos a felépítése, hanem hogy az egyes területek hogyan vannak összekötve egymással. Madarakban is hasonló többlépcsős (hierarchikus) hallás és látás feldolgozó agyi rendszereket találtak, mint az emlősökben. És hát a tanulási rendszerek egy része már a közös ős előtt kialakult. Ugyanazokat az agyi visszacsatolásokat használja az emlős és a madár aga, amikor egy jól elsült dolgot rögzít.



A cápa előagya. Már kialakult a pallium, aminek különböző részei alkotják majd a fejlett gerincesek magasabb funkciókat ellátó agyféltekéit.

Az elme kutatói kétféle tudatosságot különböztetnek meg: az észlelési tudatosságot (perceptual consciousness) és reflektáló tudatosságot (reflective consciousness). Az előbbi

tapasztalainkról alkot egy időben állandó, döntéseinkben meghatározó képet, az utóbbi az önfelismerésben, szándékok tulajdonításában, és annak felismerésében fontos, hogy mások nem ugyanazt tudják mint mi, ezáltal fontos a többlépcsős gondolkodásban.



Az emlős és a madáragy hasonló kiindulási helyzetből más irányba fejlődött. A felépítő sejttípusok viszont ugyanazok.

Az észlelési tudatosság meglétét ravasz kísérletekkel egyértelműen sikerült több madárcsoport esetében bizonyítani. A tudatosság egyik fontos eleme a munkamemória, azaz hogy emlékezünk arra, mi történt a közelmúltban és ez befolyásolja döntéseinket, egy feladatra adott válaszainkat. A kísérletek során varjúkról bebizonyosodott, hogy nem reflex-szerűen viselkednek egy adott helyzetben, hanem döntésüket befolyásolja mit tapasztltak korábban, azaz tudatában vannak mi történik és történt korábban a környezetükben. Ez persze nem feltétlenül jelenit a ön- és én-tudat jelnlétét, bár a varjúfélék esetében erre is számos jel utal.



Holló az én-tudatot vizsgáló tükörtesztben. Átment!

Úgy tűnik sikerült azonosítani madarakban (varjúban) is az emberben a tudatosság kialakulásáért felelős homloklebenynek megfelelő területet, melyet hátsó-oldalsó nidopalliumnak (nidopallium caudolaterale, NCL) neveznek. Itt tallhatók azok az idegsejtek akik hoszabb ideig aktívak maradtak abban az esetben amikor a varjú helyesen, tudatsságot feltételező válaszokat adott.
Az eredmények nem döntenek a két lehetőség között, hogy vajon a tudatosság elemei már a közös madár-emlős ősben meglehettek vagy később mindkét ágon alakultak ki, egymástól függetlenül. Én inkább az utóbbira voksolnék, hiszen az elágazáshoz közelebbi emlősök közül sokan nem mutatnak ilyen viselkedést és ezért feltételezhetően tudatosságot.
Lásd a tengerimalacról írottakat ....

Az a nemrég feltárt, meglepő tény, hogy egy madár agyában sokkal több idegsejt van mint egy ugyanolyan agyméretű emlősében, arra utal, hogy két eltérő úton született megoldás az agy fejlesztésére. A madárban csak akkor férhet el jelentősen több idegset ugyanakkora térfogatban, hogy ha az egyes sejtek nyúlványrendszere kisebb, azaz a sejtek egymás közt kevesebb kapcsolatot alkotnak. A két megoldás tehát: kevesebb sejt több kapcsolattal, illetve több sejt kevesebb kapcsolattal.

Mindenesetre madarak is képesek megerősítéses tanulásra és kifinomult tervezésre. Ennek bizonyítéka a Budapest utcáit elöntő szemét, amit a szemeteseket kfinomult módszerekkel kipakoló varjúk és szarkák okoznak. Láttam már olyat, hogy két varjú ült a kuka peremén, egymással szemben és hogy elérjék a nejlonzacskó alján levő ételmaradékot türelmesen



Guberáló varjúféle. Szarkák, varjak, hollók, mátyásmadarak, mind elég okosak ahhoz, hogy a kukákat fosztogassák.

együttműködtek. Először az egyik nyúlt le és húzta fel a zacskó egyik oldalát, majd a másik nyúlt le és húzta tovább a zacskót. Ezt jól időzítve felváltva ismételték míg a zacskó tartalma az áhított maradékokkal fel nem bukkant. És a tervezés csúcsaként, akkor sem eresztette el mindkét varjú a zacskót, hogy laknározzon (mert akkor az visszaesik), hanem udvariasan beosztották ki eszik és ki tart!

És hát az utolsó észrevétel jogos. Valóban a nagy agy nehéz és sok energiát használ. Ha repülni akarsz könnyűt kell cipelned és spórolnod kell az energiával. De szerintem ez jól látszik a madaraknál: a nagy agyú, okosabb madarak, papagájok és varjúfélék nem a gyors vagy gyönyörű reptű madarak közé tartoznak. A fennséges albatrosz, a kondorkeselyű vagy a kolibri nem tartozik a madárvilág ravasz, feladatmegoldó géniuszai közé.

Szerző: **Gulyás Attila**

A hálózattervezés csúcsa: Az agykéreg I.

Az alapozásnál megbeszéltük, hogy agyunk két szerveződési alapelveiben és funkciójában eltérő részre oszlik. Az ősi, életfontosságú funkciókban meghatározó, merev, egyedi szerkezetű kéreg alatti területekre (nyúltagy, középagy, és az előagy bizonyos részei), valamint a modern, emlősökben hatalmasra nőtt, moduláris, általános feladatok megoldására és tanulásra képes rugalmas agykéregre.
A továbbhaladáshoz szükséges, hogy elmerüljünk az agykéreg szerkezetének felépítésében, mert ez később szükséges lesz az agyműködés finomságainak és a tudatosság kialakulásának megértéséhez.

Az agykéreg eredete, evolúciója

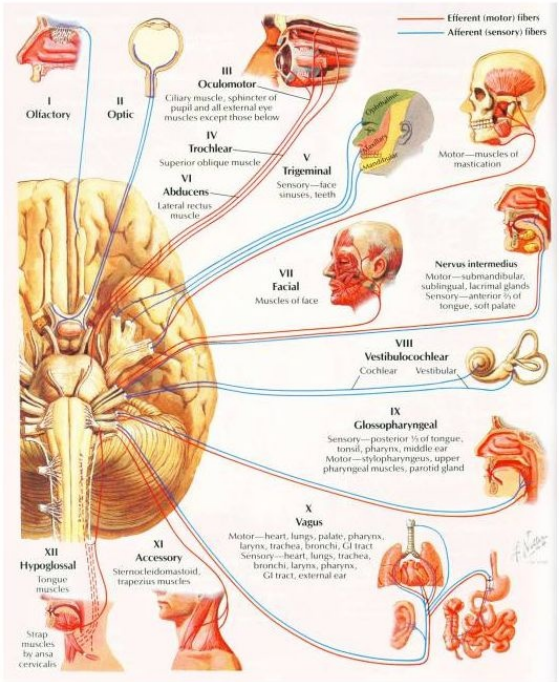
Mint azt Ernst Haeckel (nem teljesen helyesen) mondta: „Az ontogenezis (egyedfejlődés) megismétli a filogenezist (fajfejlődést)”. Azaz egy embrió fejlődése leköveti ősei testének fejlődését az évmilliók során (többé kevésbé). Ez persze nem csoda, mert az egyre bonyolultabb struktúrák a törzsfejlődés során egyre bonyolódó génhálózati kölcsönhatások eredményeként alakulnak ki. A fejlődő embriókban pedig a genetikai program az elejéről fut le. Nehéz lenne elképzelni egy szem kialakulását amikor még gerinc és agy sincs. Az agykéreg viselt dolgainak megértéséhez hasznos, ha részletesebben beszélünk az agykéreg kialakulásáról, mind az evolúció, mind az embrionális fejlődés során.

Korábban volt szó arról, hogy az embrió meghatározó alkotóeleme a velőcső, és hogy ennek a feji végén kialakul három agyhólyag, amiből az elő, közép és utóagy keletkezik. A velőcső és az agyhólyagok fala megvastagszik, belőlük alakul a gerincvelő és a feji részen az agy részei, míg az üregből a gerinccsatorna és az agykamrák alakulnak ki, melyekben a cerebro-spinális folyadék, a liquor vagy magyarul az agyvíz kering. Ez szokott felforrni 😊. Olyan, mint a kürtőskalács, amikor sül megvastagszik, és a lényeg a falában van, nem a lukban a közepén.

Mivel a három agyhólyag mindegyikéhez agyidegek tartoznak, melyek a feji (és mellkasi) szervek felől szállítanak információt és a feji (és mellkasi) izmokat-mirigyeket idegzik be, ezért az egyszerű gerincesekben a három agyrész felelős az egyes modalitások (szaglás, látás, egyensúlyérzés-hallás, testérzet) alapvető feldolgozásáért.



Az agyidegek



I. N. ophtalmicus - szaglóideg

II. N. opticus - látóideg

III. N. occulomotorius - közös szemmozg. ideg

IV. N. trochlearis - sodorideg

V. N. trigeminus - háromosztatú ideg

VI. N. abducens - szemtávolító ideg

VII. N. facialis - arcideg

VIII. N. vestibulocochlearis - halló-egyensúlyozó id.

IX. N. glossopharyngeus - nyelvgarati ideg

X. N. vagus - bolygóideg

XI. N. accessorius - járulékos ideg

XII. N. hypoglossus - nyelvalatti ideg

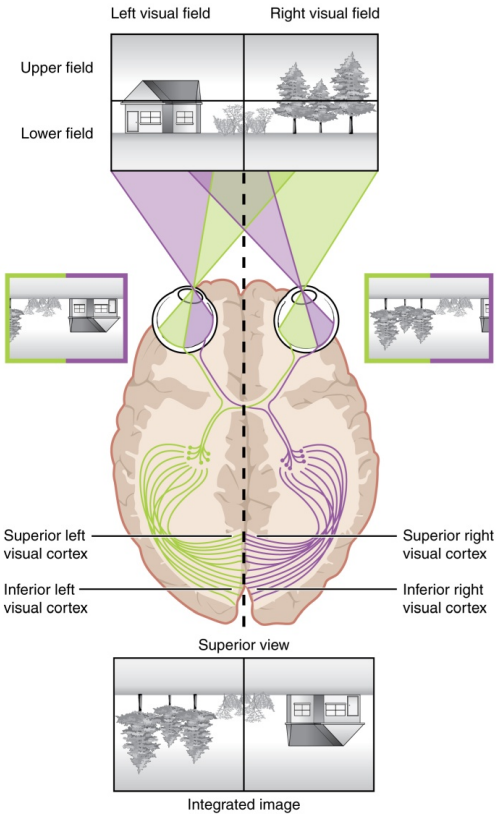
Az egyes agyidekhez tartozó érzékszervek és izmok. Az egyes érzékek feldolgozásával az agynak más területei foglalkoznak. A szaglás az első agyidegen a legelső agyhólyagba lép be.

Az utóagy a hallás-egyensúlyérzés, a középagy a látás, az előagy pedig szaglás elsődleges feldolgozó területe az ősi gerincesekben.
Az egyensúlyérzés azért kötődik össze a hallással, mert a takarékos evolúció a halak testét és fejét behálózó, a vízáramlást, illetve elektromos jeleket érzékelő oldalvonal szervéből fejlesztette a gerincesek egyensúlyérző félkörös ívjáratait és a velük egy csőrendszert alkotó hallócsigát. Egy ideg szolgálja ki és köti az agyhoz.

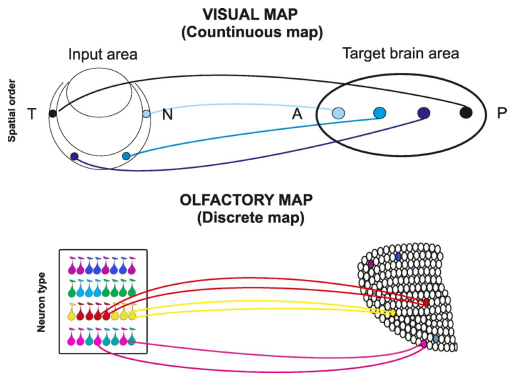
Egy ponton, valahol a kétéltűek környékén aztán történt valami. A szaglást feldolgozó előagyban megjelentek olyan területek, amelyek elkezdtek foglalkozni a hallás, testérzés, látás ingerek összetettebb feldolgozásával. Az emlősökben az eredeti helyeken most már csak előfeldolgozás történik meg, mely megfelel az ősi funkcióknak. Ilyen például a hallás és látás orientációs reflex, melyek kialakításában a colliculus inferior és superior nevű agyterületek felelősek. Ezek a területek a kép és a hang alapján azonosítják, hogy a tér mely pontjáról indult ki a jel, ennek pozícióját sejtaktivitásuk kódolja, majd az állatot abba az irányba fordítják, ahonnan az inger érkezett. A béka ezzel a reflexszel fordul a légyre, majd kapja el kilőtt nyelvével. A látás, hallás és tapintás bonyolultabb feldolgozása, mit látunk, hol látunk, merre mozog stb. már az egyre sokasodó agykérgi területeken történik meg.

Érdekes módon azon a kérdésen, hogy miért pont az előagy vált az agy legabsztraktabb funkcióit elvégző területévé, tudomásom szerint nem sokan elmélkedtek, pedig szerintem egy fontos kérdés. Én azt gondolom (FIGYELEM ez most egy találgatásos rész!), hogy ennek két oka van. Elsőként: az állatok legfontosabb érzékszerve a szaglás. A fejlett szemek és fülek kialakulása előtt, és még sok állatban azóta is, a szagok nyújtják a legtöbb információt a

külvilágról. Mi főemlősök és a ragadozók egy része (macskafélék, menyétfélék) kivételnek számítunk azzal, hogy erősen a látásunkra támaszkodunk.
Amikor távoli ősünk felderítette a környezetét, mindent az elsődleges ingerhez, a szagláshoz kötött. Azaz a bonyolódó agyban megérte, ha a nem-szag információk is eljutottak az előagyba, hogy integrálódjanak. Kevés kép vagy hang tud olyan mély, zsigerből feltörő élményt kiváltani agyunkban, mint egy-egy illat, szag, aroma. Lásd a lecsó illatának hatását Anton Egora, a Lecsó című rajfilmben. Az étel illata visszarepítette gyerekkorába és édesanyja főztjéhez. Ami nem csoda, mert az érzelmeinkért és emlékeinkért felelős limbikus rendszer a szaglóagy köré épült!
De ugye ettől még fordítva is lehetett volna, hogy a szaglás jut el máshova. A második sejtésem megokolhatja ezt a választást. A szaglás teljesen máshogy reprezentálódik - kódolódik mint a hallás, látás, tapintás.
A hallás, látás, tapintás információk olyan érzékszervekből érkeznek, amelyek felszínén egy 2D (vagy a hallás esetén 1D) felszínre rendezve helyezkednek el az érzéksejtek. A retina két pontja, a test felszínének két pontja vagy a hallócsiga két szomszédos frekvenciája egymáshoz közeli dolgokat jelent. Ezek a pontszomszédságok aztán tovább vetülnek a feldolgozási területre. A feldolgozó idegsejtek kapcsolatrendszere erősen megszabott, merev, a szomszédság nagyon fontos, nincsenek szabad, messzire futó véletlen kapcsolatok. Azt mondjuk a vetítések topografikusak (térkép-szerűek). Ha valaki járatos az AI hálózataiban azt mondhatjuk, hogy ezek konvolutív hálók. Az ilyen hálók nagyon érzékenyek térbeli szomszédságok, elmozdulások, élek, frekvencia arányok érzékelésére, a hely meghatározására, ami fontos ezekben a modalitásokban. Ezzel szemben a szaglás egy káosz. 10-20 millió szaglósejtünk a rendelkezésre álló 500-750 szaglóreceptort egyedi kombinációkban használja. A sejtek közötti kapcsolatok kuszák, távoliak, látszólag véletlenek. Míg pl. a látórendszerben a feldolgozás alacsony szintjén két hasonló képet, hasonló sejtmintázatok kódolnak a szaglórendszerben az egyes szagokat



A szemünkbe érkező kép retinánkra vetül, majd innen tovább elsődleges látókérgünkre. A látásfeldolgozás kezdet lépéseiben a térbeli szomszédságok megmaradnak. A kódolás meglehetősen meghatározott.



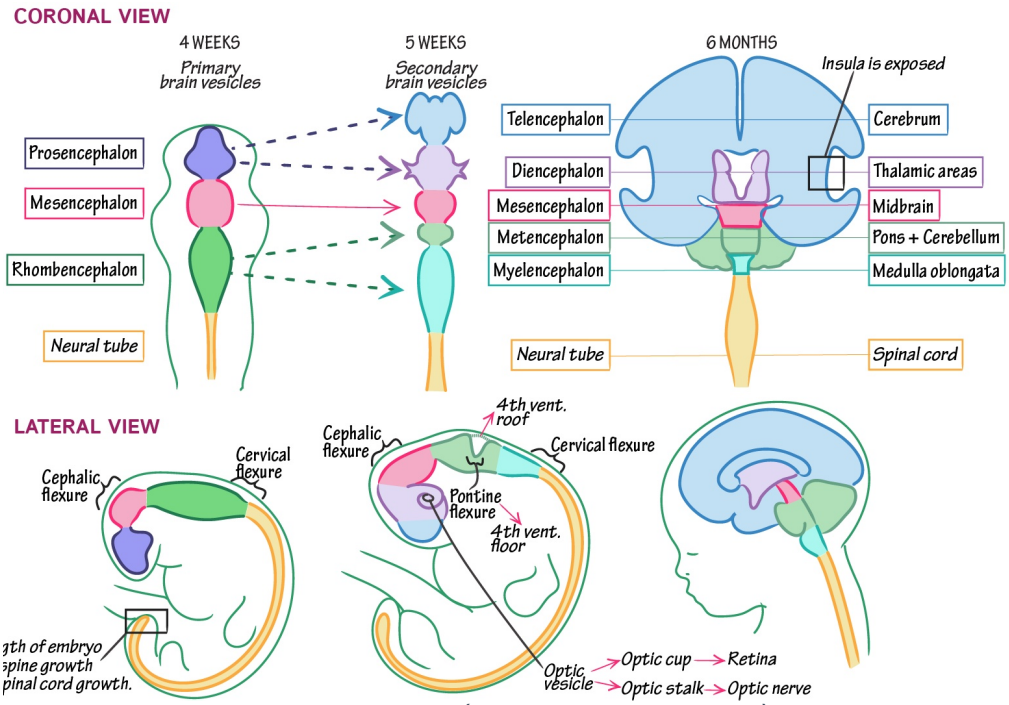
Míg a látópálya vetítésében megjelenik valami folyamatosság, térbeli rend (felül), a

teljesen eltérő mintázatok. Ugye a szagokat nem lehet valamilyen kevés (1-2-3) dimenziós térben egymás mellé rendezni, és ezért rendezetten reprezentálni sem. Szagokat nem nagyon tudunk hasonlításokkal leírni. Mire hasonlít a gyöngyvirág illata?
Amikor a látás, hallás, tapintás feldolgozás komplexitásában megjelent az igény, hogy ne csak azt érzékeljük hol az inger, hanem azt is, hogy az micsoda, a hardware nem volt alkalmas ennek elvégzésére. Azt, hogy almát, körtét, baltát, ragadozót vagy

szaglósejtektől érkező ingerek a szaglókéregben egyedi mintázatokat váltanak ki, melyek nem rendezhetők egymás mellé és a szaglókéregben egyedi sejtmintázatokat aktiválnak (lent).

mumust látunk, nem térképezhető le egy 2D feldolgozásra szakosodott hálózatban. Itt volt viszont a szaglórendszer a maga szabad asszociációival és a többi modalitás elkezdett tőle kölcsönkérni területeket (lásd a gén, funkció és szerv-kettőződéses történetét). Nem beszélve arról, hogy mint az első érvnél írtam, a szagláshoz társítódott minden. Spekuláció zárójele bezárva! Folytatjuk tényekkel.

Ahogy nőtt az előagy szerepe, területe is növekedni kezdett. Az első agyhólyag két oldalán két kitüremkedés jelent meg, két újabb hólyagocska és az agykéreg ezek falaiból kezdett kifejlődni, üregeikből pedig a bal és a jobb agykamra.

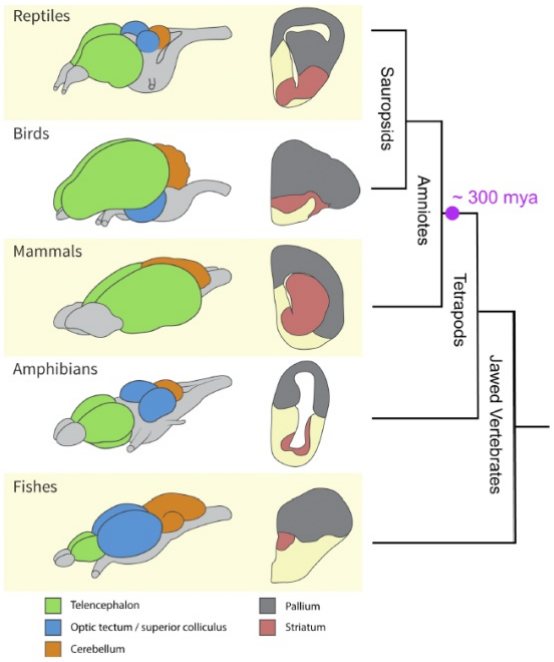


A kezdeti három agyhólyag közül az elsőn (előagy, prosencephalon, kék) megjelent két odalsó agyhólyag, melyekből fejlődtek az agyféltekék, melyek felszínét az agykéreg borítja, tövüknél pedig kialakult a köztiagy (diencephalon, lilás).

Az első azonosíthatóan agykéreg kinézetű dolog a hüllők egy részében, gyíkokban jelenik meg. De az eredetéül szolgáló pallium nevezetű agyterületeket már primitív halakban (körszájúak) meg lehet találni. Számos molekuláris bélyege megegyeznek a későbbi agykérgével. A palliumból a therapoda dinoszauruszok és mai leszármazottaik a madarak agyában egy másik fejlődési úton az emlős agykéreghez hasonló megoldásokat alkalmazó előagyi területek fejlődtek.

Az első kéregterületek kialakulásakor az oldalsó agyhólyagok még kicsik voltak, a hólyagok falából pedig csak egy 1 sejtrétegből + 3 dendritikus rétegből álló egyszerű agykéreg az archicortex alakult ki. Ez a szerveződés még most is megfigyelhető az agykéreg egyik fontos központi területén, a memória kialakulásában fontos szerepet játszó hippokampuszban. Én ezt az agyterületet és a benne található idegsejteket vizsgáltam 35 éven keresztül, mivel egy egyszerűsített változatát mutatja a később kialakult összetetteb 6 rétegű neocortexnek, azaz új-agykéregnek. A később kialakult agykérgi területek a kitüremkedő hólyag középső területére épültek be, így az archicortex, majd az utána kialakuló kicsit összetettebb paleocortex (ami már 2-3 sejtréteggel rendelkezik) az első agyhólyagról leágazó hólyagocskák nyelére, szegélyére (latinul limbus) szorultak. Az agy ezen részeinek rendszere,

elhelyezkedése alapján, a limbikus rendszer nevet kapta, és alapvető szerepe van az érzelmek és memóriák kialakításában. Az evolúció során egyre növekvő neocortex tömege a limbikus rendszerhez, sőt az egész agyhoz képest is egyre nagyobb lett és kialakította a két hatalmas agyféltekét. Az agykéreg fejlődésével egyidőben számos előagyi struktúra is kialakult és létrehozta a köztiagyat, mely az előagyhólyag felső részéből fejlődött. Ezek a területek fontos átkapcsoló állomások a középagy és az agykéreg között, mindkét irányban. Ide tartozik többek között a thalamusz és a striátum.
De hogyan is lesz az agyhólyagból agykéreg? A gliasejtek bejegyzésben érintettük ezt a kérdést. A következő bejegyzésben ezt újra elmesélem, egy kicsit máshogy.



A pallium fejlődése az evolúciós során. Bal oszlopban az agyak 3D nézete, jobb oszlopban keresztmetszet az előagyon keresztül. Zöld az előagyat, előtte a szörke a szaglógumót jelzi. A jobb oszlopban a szürke területek mutatják a palliális struktúrákat, amik az emlősökben az agyérget alkotják.

Szerző: **Gulyás Attila**

A hálózattervezés csúcsa: Az agykéreg II.

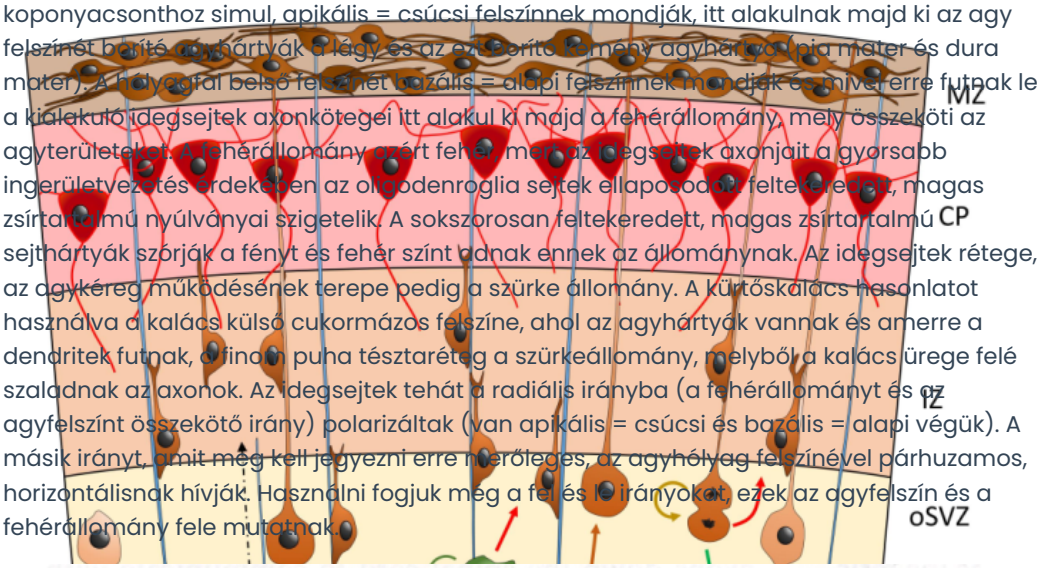
Az agykéreg fejlődése, embriológiája

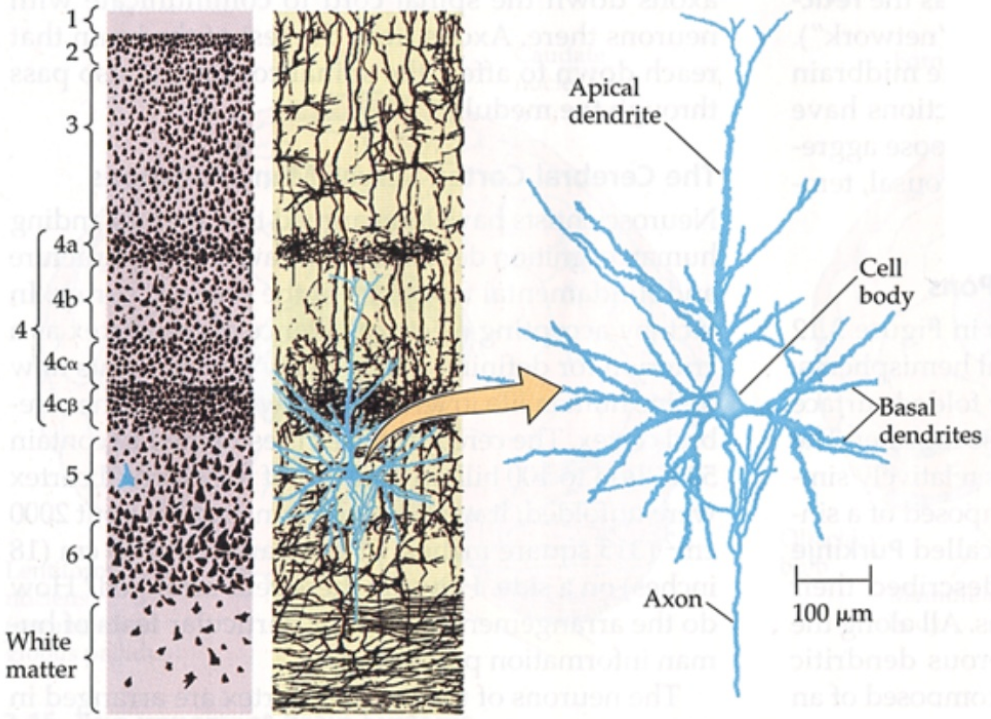
Az első idegrendszeri sejtek, melyek az agyhólyagok falának belső és külső felszínét kötik össze egymással a radiális gliasejtek. Ők az ácsok, akik az agy állványzatát létrehozzák. A radiális latinul sugár-irányút jelent, ez utal arra, hogy ezek a sejtek a hólyag felszínére merőlegesen nyúlnak meg, a középponttól kifelé. Ahogy a hólyag fala idegrendszerré vastagodik, a radiális gliasejtek egyre jobban megnyúlnak és folyamatosan osztódnak (dagad a kürtőskalács). Egy idő után a radiális gliasejtek úgy osztódnak, hogy egyik leánysejtjük megmarad radiális gliasejtnek, másikukból pedig különböző idegrendszeri sejteket kialakító progenitor (előd) sejtek lesznek.

Ők hozzák létre további osztódással fajtájuktól függően az idegsejteket, illetve a gliasejtek két típusát az asztrocitákat (szinonimájuk: asztroglia sejtek) és az oligodendrocitákat (oligodenroglia sejtek).
Az első idegsejtek a hólyag falának belső felszínéhez közel keletkeznek, majd hamarosan elkezdik növeszteni dendritjeiket a hólyag falának külső felszíne felé, axonjaikat pedig a hólyag belső felszíne felé. Ezek a helyben képződött idegsejtek serkentő sejtek, glutamátot használ ingerületátvivő anyagként és az agykéreg területek belső, illetve más területek felé futó kapcsolatrendszerét alkotják axonjaik útján.

Itt álljunk meg egy kicsit megtanulni mi merre van. A hólyagfal külső felszínét, ami majd a

koponyacsonthoz simul, apikális = csúcsi felszínnek mondják, itt alakulnak majd ki az agy felszínét borító agyhártyák (a lágy és az ezt borító kemény agyhártya, a pia mater és dura mater). A hólyagfal belső felszínét bazális = alapi felszínnek mondják és ide felé futnak le a kialakuló idegsejtek axonkötegei itt alakul ki majd a fehérállomány, mely összeköti az agyterületeket. A fehérállomány azért fehér, mert az idegsejtek axonjait a gyorsabb ingerületvezetés érdekében az oligodendroglia sejtek ellaposodott, feltekeredett, magas zsírtartalmú nyúlványai szigetelik. A sokszorosan feltekeredett, magas zsírtartalmú sejthártyák szórják a fényt és fehér színt adnak ennek az állománynak. Az idegsejtek rétege, az agykéreg működésének terepe pedig a szürke állomány. A kürtőskalács hasonlatot használva a kalács külső cukormázos felszíne, ahol az agyhártyák vannak és amerre a dendritek futnak, a finom puha tésztaréteg a szürkeállomány, melyből a kalács ürege felé szaladnak az axonok. Az idegsejtek tehát a radiális irányba (a fehérállományt és az agyfelszínt összekötő irány) polarizáltak (van apikális = csúcsi és bazális = alapi végük). A másik irányt, amit még kell jegyezni erre merőleges, az agyhólyag felszínével párhuzamos, horizontálisnak hívják. Használni fogjuk még a fel és le irányokat, ezek az agyfelszín és a fehérállomány fele mutatnak.

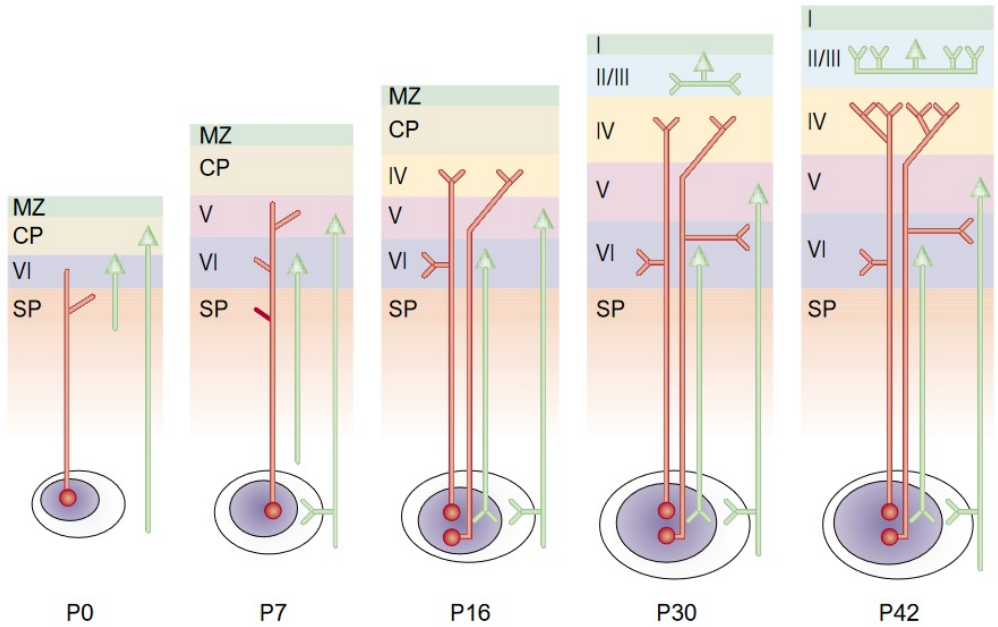




Bal oldalt egy tipikus 6 rétegű agykéreg metszet látható két festéssel. A balabbikon Nissl festés azonosítja a sejttestek eloszlását, a jobbikon Golgi festés mutatja be a sejtek egy részének nyúlványrendszerét. Felfelé található az apikális (csúcsi) irány, lefelé a bazális (alapi) irány amerre a kéregterülteket elhagyó axonok futnak a fehérállomány felé. A kéreg felszínét a pia és dura mater, azaz a lágy és keményagyhártya fedi. A jobb oldalon egy tipikus agykérgi serkentősejt, egy piramissejt látható. Felfelé futó vastag dendritjét apikális dendritnek, le-oldalra futó dendritjeit bazális dendriteknek nevezik. Axonja lefelé, a fehér állomány felé indul. A sejt hossztengelye a radiális irányt jelöli ki, erre merőleges a horizontális, mely párhuzamos a rétegek határával.

Az elsőként keletkezett és az archicortexben az egyetlen idegsejtréteget alkotó (serkentő)sejtek az agyhólyag belső fala közelében maradnak, de elágazó dendritjeiket mind a bazális, mind az apikális irányba küldik, és ezzel a sejtréteg mellett dendritikus rétegeket is alkotnak. Ezek a háztetőkről felfele és a teraszokról lefele kiálló antennák, amelyek a jeleket fogják. Szerepük, hogy a más agyterületekről ide érkező ingereket szállító axonoktól bemeneteket (jeleket) kapjanak. A szürkeállományba (a sejtek közé) belépő axonok a dendritekre merőlegesen, horizontális irányba (az agyfelszínnel párhuzamosan) futnak, így a lehető legtöbb radiális (agyfelszínre merőlegesen futó) dendritet keresztezik és

a lehető legtöbb kapcsolatot alkotják (emlékeztek a mátrix memóriára és a kétrétegű hálózatokban egymást keresztező axonok és dendritek között kialakuló szinaptikus kapcsolatokra?).
Az agykéreg evolúciója során annak felépítése úgy bonyolódott, hogy az agykamra közelében kialakuló idegsejtek további csoportjai az agyfelszín felé vándorolva átléptek a legelső sejtcsoporton és fölöttük újabb rétegeket alakítottak ki. A később megjelenő paleocortexben 2-3, a modern neocortexben 5 sejtréteg alakult ki. A neocortexnek van egy 6. rétege is, az agyfelszín közelben. Ez elsősorban csak dendriteket tartalmaz, ide futnak ki az alsó 5 rétegben található sejtek csúcsi dendritjei.



Az egymás után kialakuló rétegek szerkezete és a kiépülő kapcsolatok célterületei a menyét látókérgében a születést követő 42 napban. Az agykéregbe információt szállító és onnan kapó talamuszt az alul található elliptikus terület mutatja. Az ábra nem mutatja az agyterületek közötti kapcsolatokat..

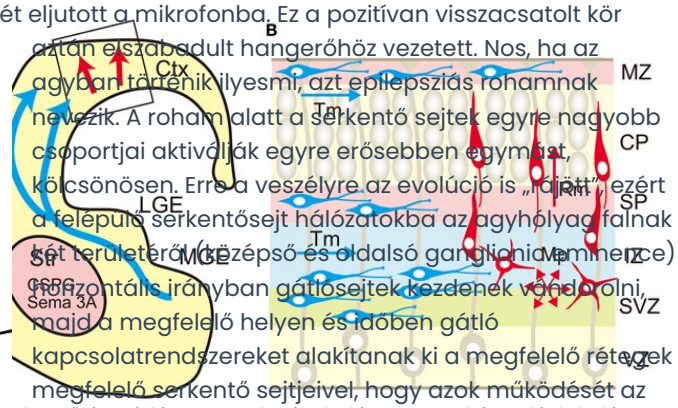
A folyamatot, hogy a sejtek a már korábban lehorgonyzott sejtek fölé az agyfelszín irányában helyezkednek el everziónak hívják. Látszólag értelmetlen, hogy miért nem a már meglevő sejtek alatt állnak meg keletkezésük után, miért vándorolnak föléjük? Ennek mély evolúciós oka van. Mint majd a részletes agykéreg anatómiánál látni fogjuk, a mélyebb rétegi sejtek az agy ősibb területeivel vannak összekötve, a felszínesebben elhelyezkedők, pedig az evolúciósan később kialakult területek felé küldenek axonokat. Ahogy az agy bonyolódott az evolúció során, és egyre újabb területek alakultak ki, az egyes kéregterületeken újabb rétegek jelentek meg a már meglévő és régi területekhez horgonyzottak fölött. Ezek a rétegek alkottak azután kapcsolatokat az újonnan megjelenő területekkel. Ezt az embrionális fejlődés megörökölte őseinktől, és az agykérgi serkentő sejteknek a fejlődés során át kell verekedniük magukat a korábbiakon, akik addigra már bezsinórozták magukat a hálózatba. Hasonlóan, mint amikor egy unalmas de kötelező előadáson először a hátsó sorok telnek meg, majd ahogy egyre többen érkeznek a terem végében levő ajtón, át kell furakodniuk a már letelepedettek között, az elsőbb sorokba.

A kialakult agykéregben a serkentő sejtek mellet gátlósejtek is találhatók. Rájuk azért van szükség, mert egy csak serkentő elemekből álló rendszer nem tud megbízhatóan működni. Biztos volt már mindenkinek olyan élménye, amikor egy koncerten egyszer csak iszonyú gerjedést lehetett hallani. Valamit elrontott a hangmérnök és a túl nagy erősítéstől a hangszóróból erős jel került a mikrofonba, amit az erősítő tovább erősített és a

hangszóróból az erősített jel ismét eljutott a mikrofonba. Ez a pozitívan visszacsatolt kör aztán elszabadult hangerőhöz vezetett. Nos, ha az agyban történik ilyesmi, azt epilepsziás rohamnak nevezik. A roham alatt a serkentő sejtek egyre nagyobb csoportjai aktiválják egyre erősebben egymást, kölcsönösen. Erre a veszélyre az evolúció is „rájött", ezért a felépülő serkentősejt hálózatokba az agyhólyag falnak két területéről (középső és oldalsó ganglionik eminence) horizontális irányban gátlósejtek kezdenek vándorolni, majd a megfelelő helyen és időben gátló kapcsolatrendszereket alakítanak ki a megfelelő rétegek megfelelő serkentő sejtjeivel, hogy azok működését az egészséges tartományban tartsak. Erről meg bőven lesz szó, mivel ezzel kerestem a kenyeremet és ennéz értek igazán. Mire az agykéreg „elkészül", a sejtek 10-20%-a gátlósejt lesz, melyek képesek a működés finom szabályozására. Az evolúció utólagos hekkelése ott is látszik, hogy a fejlettebb agyakban, illetve az agyak később kialakult magasabb rendű feldolgozást végző területein a gátlósejtek aránya inkább a 20%-hoz van közelebb, mint a 10%-hoz.



Túlvezérelt erősítés hatása.



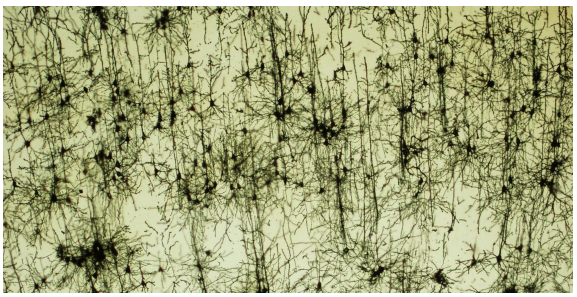
A serkentő és gátló neuronok vándorlása az agykéreg kialakulása során. Bal oldalt a fejlődő agy keresztmetszete. Kék nyilak mutatják a hosszú útvonalat amin keresztül a ganglionik eminence-ben keletkezett gátlósejtek a távoli agykéregbe vándorolnak. A serkentő sejtek az agyhólyag falának alján keletkeznek és csak rövid utat tesznek meg (piros nyilak). Jobboldalt a fejlődő agykéreg rajza. A gátlósejtek (kék) horizontálisan, oldal irányba vándorolnak nagy távolságra az oligodendrociták irányításával. A serkentő sejtek radiálisan, függőleges irányba mozdulnak el a radiális gliák mentén.

Legközelebb tovább cizelláljuk a kérgi kapcsolatrendszerek törvényszerűségeit.

Szerző: **Gulyás Attila**

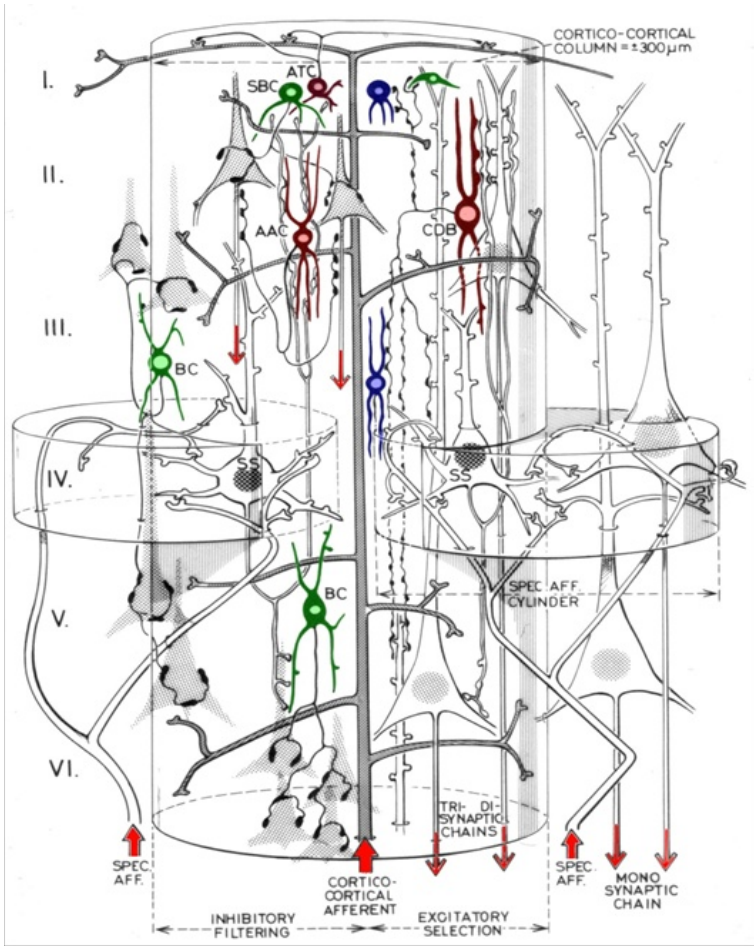
Az agykérgi modulok szerveződési alapelvei

Most, hogy tudjuk hogyan alakult ki az agykéreg és hogyan fejlődik embrionálisan, nézzük meg finomszerkezete milyen alapelvek alapján szerveződik.
A lényeg a két agyfélteke felszínét borító a szürke állományban van, hiszen ott találhatók az idegsejtek és ott zajlik az információ feldolgozása. A szürke állomány (fajtól függően) 1-3 mm vastag és köbmilliméterenként 15-150 ezer idegsejt található. Az ember szürke állománya vastagabb, és az egérnél jelentősen kevesebb, de sokkal kiterjedtebb kapcsolatrendszerrel rendelkező idegsejtet tartalmaz ugyanakkora térfogatban. A szürke állomány alatt található fehérállományban az idegsejtekről eredő, a különböző részfeladatokat megoldó agyterületek között információt továbbító axonkötegek futnak. A fehérállomány az agy kábelkötegeit szigetelő mielinhüvelytől fehér és az agy tényleges térfogatának tetemes részét teszi ki.



Agykéreg Golgi festéssel. A festés a sejtek egy kis részének teljes nyúlványrendszerét kirajzolja. Jól látszanak a serkentő piramissejtek függőlegesen futó csúcsi dendritjei, melyek kirajzolják az agykérgi oszlopokat (kolumnák).

Ha mikroszkóppal megnézünk egy agykérgi területből készült metszetet (természetesen megfelelő anatómiai festés után), azt láthatjuk, hogy az agykéregben a sejtek radiális (függőleges) irányba futó oszlopokba szerveződnek és erre merőlegesen rétegekbe rendeződnek. A sejtoszlopok szerkezete egy kéregterületen belül hasonló, eltérő feladatú agyterületek között kicsit eltérő.
Ha az agykéreg felépítéséről beszélek mindig Szentágothai János akvarelljét mutatom. Ezen jól látszanak a szerveződési alapelvek.

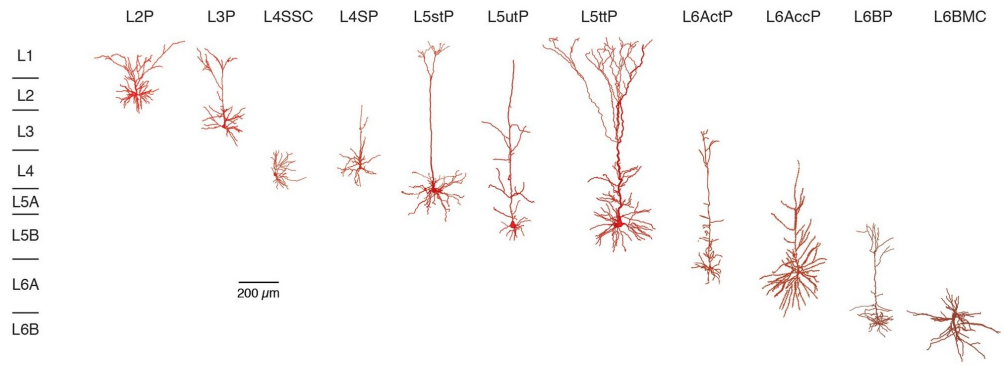


Szentágothai János akvarellje, mely bemutatja az agykérgi oszlopok szerveződését. Az információfeldolgozó serkentő sejtek feketék, a hálózat biztonságos működéséért felelős gátlósejtek színesek. Piros nyilak jelzik a megfelelő rétegekbe érkező és onnan eredő be és kimeneti pályákat.

Az első alapelv - mint kicsit fentebb bemutattuk: **az agykéreg serkentő és gátlósejtekből épül fel**. A neocortex hat rétegéből csak ötben (II-VI. rétegek) találhatók serkentő sejtek. Ezek az agyi idegsejtek 85-90%-át adják, legjellegzetesebb képviselőik a piramis alakú sejttesttel rendelkező piramis sejtek, melyeknek csúcsi dendritje függőlegesen az agykéreg felszíne felé futva több rétegben alkot oldalágat (ezek az apikális dendritek). Többi, a sejt alapjánál található dendritjei pedig ferdén lefelé futnak a fehérállomány felé (bazális dendritek). **A serkentő sejtek alkotják az agykéreg információ feldolgozó állványzatát.** A serkentő sejtek axonjai hozzák létre az agyterületeket összekötő pályákat, de ezek mellett a távoli kapcsolatok mellett jelentős helyi kapcsoltarendszert is alkotnak szomszédos sejteken. Az agykérgi szinapszisok zöme serkentő, mely más serkentő sejteken végződik. Ezek a kapcsolatok a Hebb szabály alapján módosulnak, azaz a serkentő sejtek kapcsolatrendszerében tárolódik a memória és aktivitásuk mintázata, illetve változása kódolja az információt és végzi ennek feldolgozását.

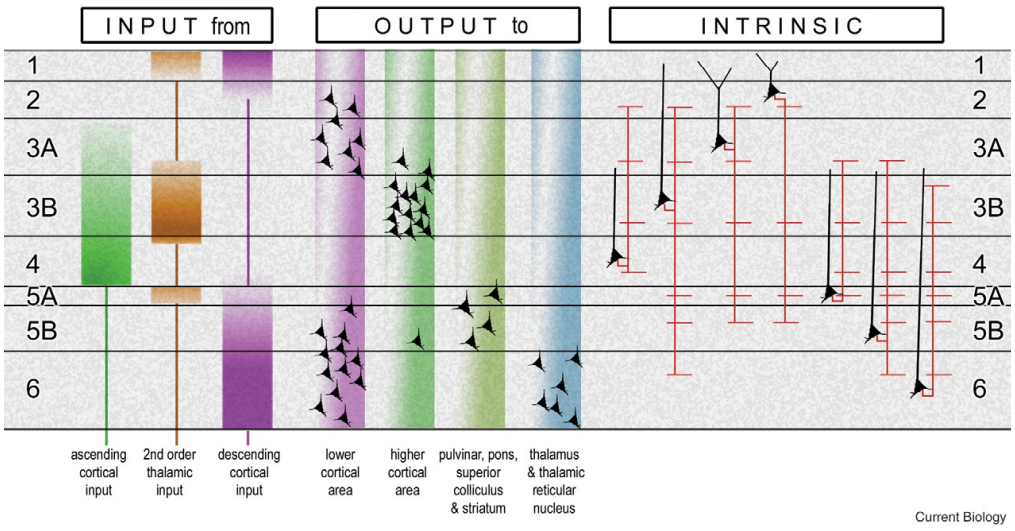
A gátlósejtek a csavarok, melyek a serkentősejtek által alkotott információfeldolgozó vázat biztonságos szerkezetté teszik, azáltal, hogy nem serkentik, hanem gátolják más sejtek működését. Így képesek a hálózat működését az egészséges agyműködéshez szükséges szinten és mintázatban tartani. Számos dologban eltérnek a serkentő sejtektől. Változatos típusokba sorolhatók szerkezetük (anatómia) és működésük (fiziológia és farmakológia) alapján. Anatómiai jellegzetességük, hogy mely rétegekben találhatók, honnan gyűjtik bemenetüket, illetve, működésük szempontjából legfontosabban, hova küldik axonjaikat, a serkentő sejtek felszínén hol végződnek. Csoportosíthatók még annak alapján is, hogy milyen elektrofiziológiai tulajdonságaik vannak, azaz milyen aktivitási mintázatokat mutatnak. Ezzel még nincs vége, neurokémiai és farmakológiai tulajdonságaikban is eltérhetnek, azaz milyen jellegzetes marker (jelölő) molekulákat, moduláló transzmitter receptorokat vagy ioncsatornákat fejeznek ki. Az anatómiai, élettani és farmakológia tulajdonságok gyakran együtt járnak, de vannak olyan sejtcsaládok, ahol ezek többé-kevésbé szabadon kombinálódnak.

A második alapelv, hogy az agykéregben **a sejtek rétegekbe szerveződnek**, melyeket, a bennük található serkentő sejtek sejttestének eloszlása rajzol ki. Az egyes agykérgi területek rétegeiben kicsit más méretű és dendritszerkezetű serkentő sejtek találhatók, eltérő sűrűségben. A IV. rétegben a serkentő sejtek tüskés csillagsejtek, a többi rétegben piramis sejtek. Az eltérő elhelyezkedésű sejtek dendritjei elsősorban saját oszlopukon belül futva érnek el más rétegekbe, ahol sejttípusra jellemző mennyiségű dendritágat adnak. A sejtek axonjai, megint rétegbeli helyzetüktől függően, a sejt oszlopán belül más rétegekbe, szomszédos oszlopok rétegeibe, illetve más agyterületekre küldenek axonokat. Ott is persze a megfelelő rétegekbe. A II-VI. réteg serkentő sejtjei között, illetve az I. rétegben az agykérgi idegsejtek maradék 10-15%-át kitevő gátlósejtek találhatók, melyeknek dendrit és axonág rendszere jelentősen változatosabb, mint a serkentő piramis sejteké.



Egy elsődlege érző agykéreg egyes rétegeiben található serkentő sejtek alakjának listája. A IV. rétegben (L4) tüskés csillagsejtek találhatóók, a többi réteget a jellegzetes agykérgi piramissejtek eltérő méretű és dendritelágazás rendszerű változatai töltik meg.

A harmadik szerveződési alapelv, hogy nem csak a serkentő és gátlósejtek mutatnak réteges elrendeződést, hanem az agykéregbe a különböző területekről érkező **bemenetek is különböző rétegekbe érkeznek** és ágaznak el, illetve **a különböző rétegekben található serkentő sejtek eltérő agyterületekre vetítenek.** A bemenetek rétegzettsége, valamint az a tény, hogy az eltérő rétegekben található serkentő sejtek (legtöbbjük piramis sejt) dendritfája kicsit más sűrűséggel ágazik el az egyes rétegekben, azt eredményezi, hogy az egyes rétegek serkentő sejtjei más arányban mintavételezik a távoli területekről érkező bemeneteket, ezért máshogy összegzett (integrált) információt továbbítanak egyedi célterületeik felé. Másra figyelnek, ezért másról beszélnek. Ahogy a nagypapa és a nagymama is más újságot, más könyvet olvas, a világról alkotott képük is más lesz és másról beszélnek unokáiknak.

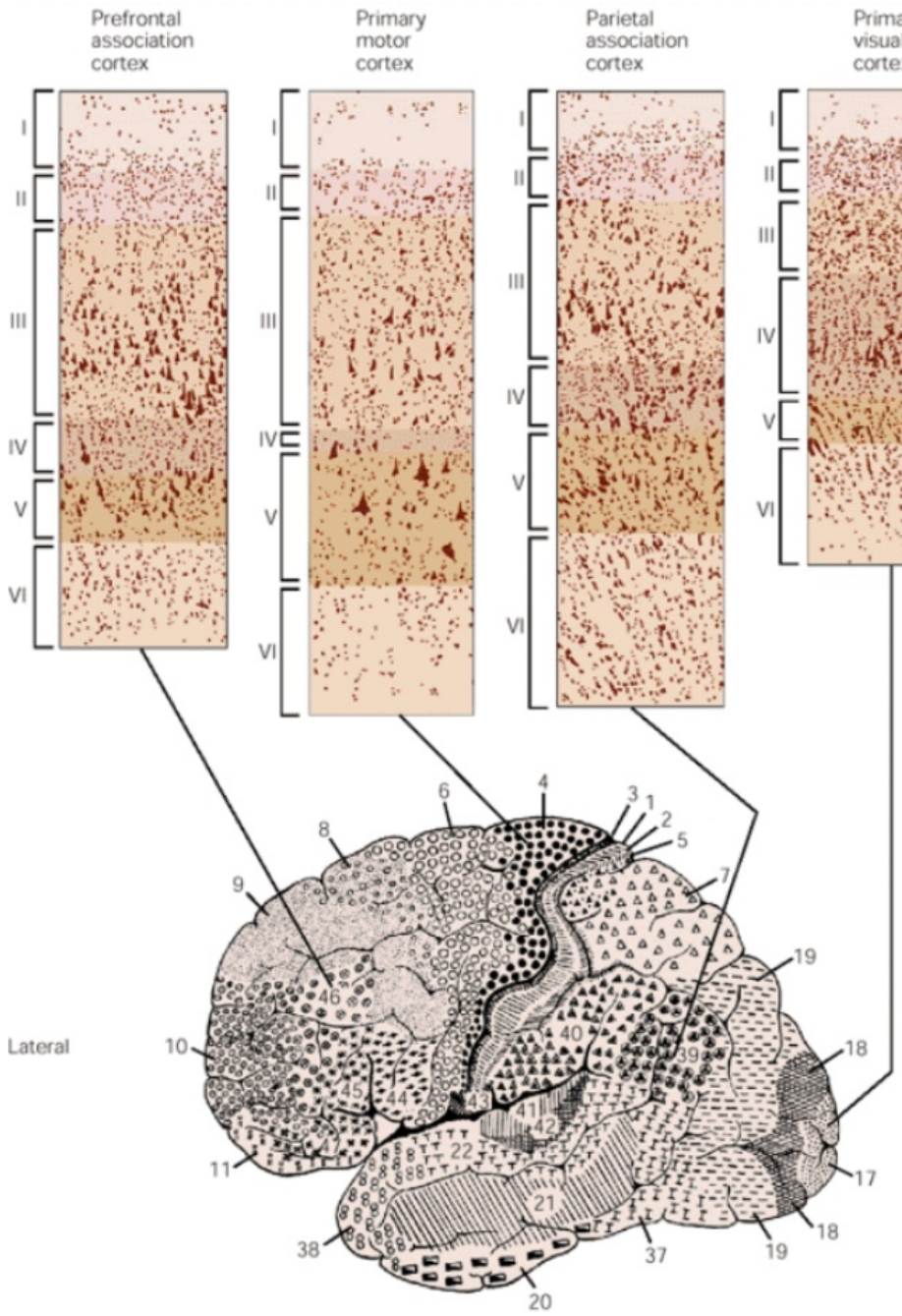


Azt, hogy melyik réteg sejtjei honnan kapnak bemenetet és mely területekre vetítenek viszonylag egyszerű és

A három részből álló ábra bal oldalán a kéreg rétegeibe érkező bemenetek, középen az onnan eredő kimenetek, a jobb oldalon pedig a kérgi oszlop belső kapcsolatrendszere látható.

levezethető az agykérgi rétegek megjelenési sorrendjének logikájából. Majd látni fogjuk, hogy az ingerek feldolgozásában az agykérgek egy hierarchikus, több lépcsős láncolatot alkotnak. A lánc egyes állomásain álló agykérgeknek kicsit más feladatot kell megoldania, mert máshonnan kapják, a máshogy feldolgozott bemeneteket.

Ennek megfelelően eltérő a 6 rétegben található serkentő sejtek mennyisége, és ezért a rétegek vastagsága. A legegyszerűbb láncban egy érzőkéreg egy asszociációs területnek, majd az a mozgató kéregnek továbbítja az információt. Mivel az érző kéreg elsősorban bemenetet kap az érzékszervektől a kéreg alatti területeken keresztül, itt a bemeneti rétegek a legvastagabbak. Történetesen az agykéreg fő bemeneti rétege a IV. réteg, ide érkeznek ugyanis a talamuszból (az agykéreg fő bemenet szállító területéről) a jelek. A mozgató kérgekben a IV. réteg vékony (hiszen nem kap erős talamikus bemenetet), cserébe az V. és kisebb mértékben a VI. réteg vastag, mivel innen indulnak a kéreg alatti területek felé a mozgató pályák. Az információ tervezésben és feldolgozásban legfontosabb asszociációs kérgekben (melyek az emberi agykéreg legnagyobb részét alkotják) a rétegek vastagsága kiegyensúlyozott, hiszen kapnak is meg adnak is jelentős mennyiségű kapcsolatot. Talán a III. réteg kicsit kifejezettebb, mivel ez az a réteg, amiben a más asszociációs területekkel információcserében álló sejtek zöme található.



A feldolgozási láncban eltérő szerepet betöltő agykérgi területek felépítésének hasonlóságai és eltérései. Alul az agy felszínén jelölve vannak a Brodman által megfigyelt, kicsit eltérő felépítésű kérgi területek. A felső sorban a második oszlop az elsődleges mozgató kérget, a negyedik az elsődleges látókérget mutatja be. A mozgató kéreg erős kimenetet ad az V. és VI. rétegből az agy ősibb területei felé. A látókéreg pedig erős bemenetet kap a IV. rétegbe a talamusból. Az első és harmadik két asszociációs kéreg változatot mutat be. Ezeken a területeken a rétegek aránya viszonylag egyenletes. A II-III. réteg kicsit kifejezettebb, mivel ezek az agyterületek erős kapcsolatokat alkotnak más kérgi területekkel.

Folyt köv.

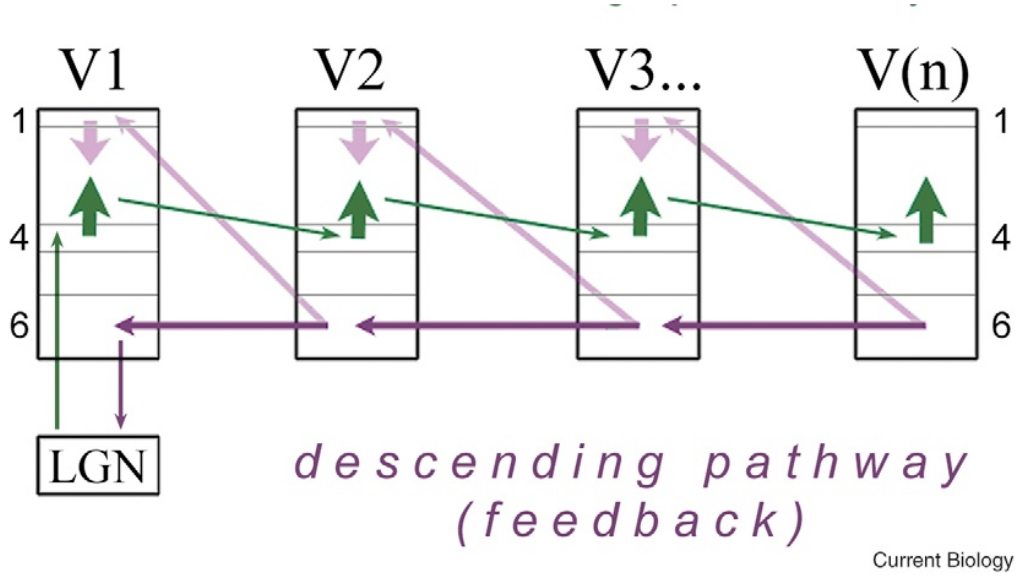
Szerző:
Gulyás Attila

Az agykérgi oszlop finomszerkezete: mit csinálnak az egyes rétegek?

Az agykéreg azért képes bonyolult feladatok rugalmas megoldására, mert számos egyedi feladat elvégzésére képes területből áll, melyek a feladat függvényében képesek kölcsönhatni. Mint azt Brodman megfigyelte, az egyes területek belső felépítése kicsit eltér, agykérgi oszlopaik szerkezete a tipikus oszlopmodell finom

változatait tartalmazza, melynek eredményeként máshogy integrálják a többi agykérgi és kéreg alatti területről érkező jeleket. Az eredményt pedig, a feldolgozási láncban elfoglalt helyük szerint továbbítják más (alacsonyabb vagy magasabb) agykérgi, valamint kéreg alatti területek felé.

A sokféle irányból érkező bemenetek fogadására, illetve az eltérő irányba küldendő kimenetek eredetére az agykéreg különböző rétegei szakosodtak.



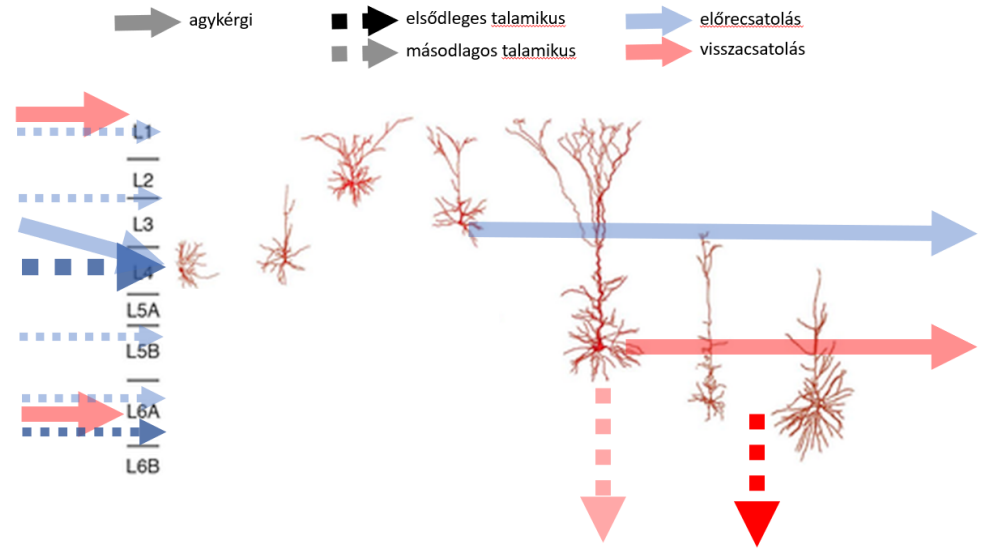
Az információáramlás iránya a különböző agykérgi rétegek között. A magasabb területek IV. rétege kapja a III. rétegből előrecsatolt információt (zöld nyilak). A VI. réteg sejtjei pedig az alacsonyabb területek I. és VI. rétegébe vetítenek vissza (lila nyilak).

Az agykérgi oszlopokban az információ két irányban áramlik. Egyrészt az oszlopon belül, függőlegesen a rétegek között (ez segíti elő a különböző bemenetek kölcsönhatását), másrészt vízszintesen az oszlopok vagy altérő agykérgi területek oszlopai között (ez a finomabb feldolgozást segíti).

Az oszlopok finomszerkezetének megértéséhez két dolgot kell megtárgyaljunk: 1) mi jellemző az egyes rétegekre, 2) hogyan áramlik az információ a rétegek között.

I. réteg (távoli kommunikáció): Itt nem találhatók serkentő sejtek, csak gátlósejtek, viszont a IV. réteg kivételével minden rétegben találhatók olyan piramis sejtek melyeknek csúcsi dendritje felfut ide és kiterül a kéregfelszínnel párhuzamosan. Ebbe a rétegbe érkeznek a szintén a kéregfelszínnel párhuzamosan futó (horizontális), magasabb agykérgi területekről érkező leszálló, visszacsatoló ingerek és a magasabb rendű talamikus magvak bemenetei. Mivel a sejtek csúcsi dendritje hosszasan párhuzamosan fut a sok helyről érkező bemeneti axonokkal ezért ez a réteg felelős a sejtek működésének finomhangolásáért, a figyelem, a kontextus és az aktuális elvárások befolyásoló hatásának integrálásáért. Az itt bejövő információk kicsit olyanok, mint a boltan vagy a kocsma háttérzajában tetszőleges témában hallható pletykák. Nem nagyon fontosak, de jó tudni róluk és befolyásolhatják döntéseinket.
II. réteg (rövidtávú kérgi kapcsolatok): Itt kisméretű piramissejtek találhatók melyek összeköttetésben vannak más II. rétegi sejtekkel az oszlopon belül, illetve a saját agykérgi terület más oszlopaiba vetítenek horizontálisan, azaz oldal irányba. Szerepük a dolgok alapos átbeszélése a hasonszőrűekkel. Afféle helyi klubbot alkotnak, ahol a közösségben előforduló híreket cserélik az emberek.
III. réteg (hosszútávú, előrecsatolt kérgi kapcsolatok): Itt kicsit nagyobb piramissejtek

találhatók, de ők távolabbi agyterületek sejtjeivel és az ellenoldali agyterületekkel alkotnak horizontális, nagyobb távolságú oldal irányú kapcsolatokat. Azokban a kérgi területekben, ahol nincs IV. réteg ide a magasabb rendű talamikus magvakból érkezik erős bemenet. Az agykérgi feldolgozási láncban (hierachiában) a magasabb szintű agyterületek IV. rétegébe (alacsonyabb feldolgozási szintről érkező jelek fogadó rétege) továbbítják a feldolgozott információt. Ők az újságíró irodáknak felelnek meg, melyek távoli híreket kapnak és továbbítják a médiákba.
A II/III. réteg a magasabb rendű talamusz magokból is kap bemenetet, melyek a kéreg - talamusz körben keletkezett, több kérgi terület információjának összeolvasztásából származó információt szállítják.



A kéreg rétegeinek be (baloldal) és kimeneteit (jobboldal): Az alacsonyabb feldolgozási területekről érkező és a magasabb területekre irányuló előrecsatoló be-/ki-meneteket kék, a magasabb területekről érkező, vagy az alacsonyabb területekre induló visszacsatoló be-/ki-meneteket piros nyilak jelölik. Az agykérgi vetítéseket tömör nyilak a talamikus vetítéseket szaggatott nyilak jelölik. Az elsődleges, specifikus (látás, hallás, tapintás) talamusz vetítések erős, a másodlagos, nem specifikus (magasabb rendű kéregterülettel kapcsolatban álló) talamusz vetítéseket halvány nyilak jelölik.

IV. réteg (a bemeneti réteg): Itt csak tüskés csillagsejtek találhatók, piramis sejtek nem. Azaz a dendritjeik legnagyobbrészt ebben a rétegben futnak, hiszen ők fogadják elsősorban az agykéregbe az alacsonyabb területekről (talamusz, a feldolgozási láncban alacsonyabban álló kéregterület) érkező bemeneteket, illetve más tüskés csillagsejtekkel vannak összekötve. Ők leginkább a rendőrségi kihallgatáson jelen levő írnokra hasonlítanak, aki hűségesen lejegyzi mi történik, hogy aztán majd a nyomozók meg a bíróság dolgozhasson belőle.
V. réteg (a kimeneti réteg, visszacsatoló kapcsolatok): Itt nagy piramissejtek találhatók, melyek az agykéreg által feldolgozott információt kéreg alatti területekre (striátum, colliculus superior, agytörzs, gerincvelő) és alacsonyabb feldolgozási szinten álló agykérgek I. és VI. rétegébe küldik vissza. Jelet küldenek még a magasabbrendű talamikus magvakba. Ezáltal fontosak az alacsonyabb területek feldolgozásának segítésében, pontosításában és visszacsatolásos hurkok útján a különböző agyi területekről érkező információk összeolvasztásáért. A mozgatókéregből eredő, a mozgásszabályozásban elsőrendű fontosságú piramispálya az V. réteg sejtjeiből ered. Ők a forgalomirányítók, akik a megrendelések, a forgalomfigyelés és a napszaknak megfelelően irányítják egy csomagszállító flotta futárjait, hogy hatékonyan a megfelelő időben és helyen legyenek.
VI. réteg (kommunikáció a talamusszal): Hasonlóan nagy piramissejtekből épül fel, mint az V. réteg, de ők talamikus bemenetet is kapnak. Kimenetüket szintén lefelé küldik, de ők körülírtan a talamusz alacsonyabb rendű magjaiba, melyek az egyes érző kéregterületek fő

bemeneteit szállítják, ezért fontosak a talamusz-agykéreg információ feldolgozó körében. Az agykérgi vetítések tekintetében a VI. réteg és az V. réteg közötti különbség hasonló a II. és III. réteg közötti különbséghez: a VI. réteg közelebbi agyterületekre és oszlopon belül (illetve meghatározott talamusz magvakba) küld információt, az V. réteg messzebbre és az ellenoldali féltekébe (illetve mélyebb, általánosabb agyi területekre). De ugye míg a II/III. rétegek piramissejtjei a feldolgozási láncban előre, addig az V/VI. rétegek sejtjei a feldolgozási láncban visszafelé küldenek információt. A VI. réteg sejtjeinek szerepe leginkább a főnök titkárnőjére hajaz, segítenek helyben a cégen belül a döntéseket és a visszacsatolásokat eljuttatni a megfelelő helyre, illetve más titkárnőkkel egyeztetni (lásd fókuszált vetítések a talamuszba).
Az V/VI. réteg a magasabb rendű talamikus magokból is kap bemenetet, hasonlóan a II/III. réteghez

Összefoglalva a IV. réteg az elsődleges információ fogadó réteg, ezt a réteget granuláris, szemcsés rétegnek is hívják, mivel nem piramissejteket, hanem kisebb, gömbölyűbb denritfájú tüskés-csillagsejteket tartalmaz. A felette lévő, supragranulárisnak nevezett II. és III. réteg a magasabb feldolgozási szintű kéregterületek felé, az alatta lévő, infragranuláris V. és VI. réteg pedig az alacsonyabb feldolgozási szintű területek felé küld információt.

A következőben a rétegek és oszlopok közötti információáramlásról lesz szó.

Szerző: **Gulyás Attila**

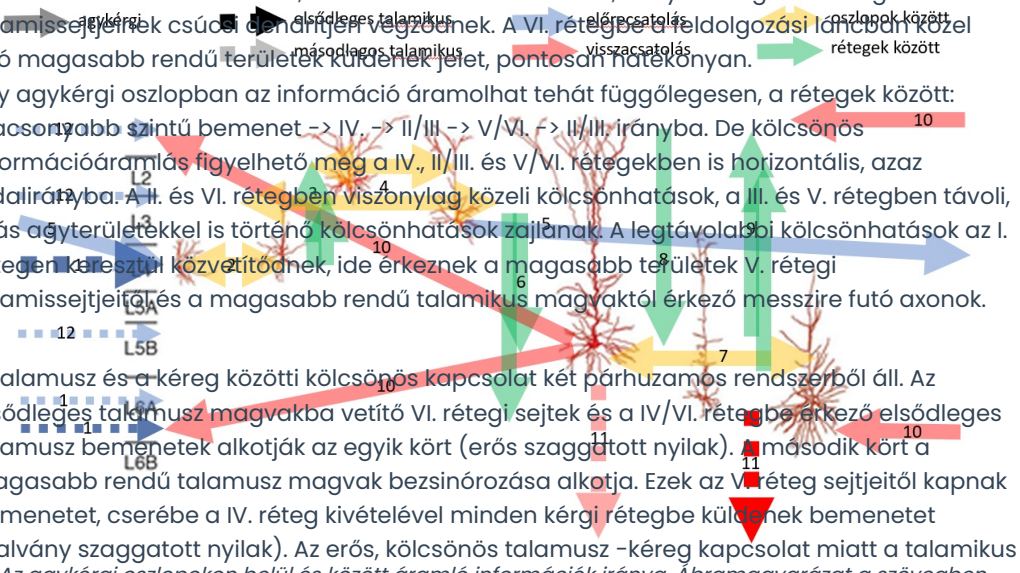
Az agykérgi oszlop finomszerkezete: hogyan áramlik az információ az oszlopokon belül, az oszlopok és az agyterületek között?

Az egyes rétegek külső kapcsolatrendszere után nézzük meg hogyan is áramlanak a jelek egy agykérgi modulban, ezzel egy kicsit az agykéregfejlődés evolúciós lépéseit is visszajátszhatjuk.

Egy kérgi oszlop elsődleges előrecsatolt (a feldolgozási láncban korábbi helyről érkező) bemenet fogadó rétege a IV. réteg (és kisebb mértékben a VI.). Az érző kérgekben ide érkeznek a talamuszból a jelek (1), a magasabb feldolgozási szinten lévő agykérgek pedig ide kapják az alacsonyabb kérgek III. rétegéből érkező előrecsatolt jeleket (5). Az itt elhelyezkedő tüskés csillagsejteknek nincsenek csúcsi dendritjei, csak ebből a rétegből gyűjtenek bemeneteket, majd az egymás közötti kapcsolataik útján a jeleket feldolgozzák (2), majd a II/III. rétegek felé továbbítják (3). Innen további feldolgozás után (4, oszlopok és agyterületek közötti kölcsönhatások) az információt a II/III. réteg sejtjei tovább küldik közeli (II. réteg sejtjei) és magasabb kérgi területek IV. rétegébe (III. réteg sejtjei) (5), illetve a kérgi oszlopon belül leküldik az V/VI. réteg sejtjei felé (6). Ezek a sejtek aztán további feldolgozást végeznek egyrészt egymás között, egymással alkotott axonjaik útján (7), másrészt beolvasztják a felsőbb rétegekbe (elsősorban az I.) érkező információt (8). A feldolgozott információt egyrészt visszaküldik a II/III. rétegek felé (9), másrészt kéreg alatti területekre, magasabb rendű talamikus magokba és alacsonyabb kérgi területek I. és VI. rétegébe (10, V. rétegből), illetve a talamuszba (11, VI.rétegből).

A IV. rétegbe érkező viszonylag precíz, előrecsatolt bemenetek (1) mellett egy agykérgi oszlopba leszálló, visszacsatolt bemenetek is érkeznek az I. és VI. rétegekbe magasabb feldolgozási szinten álló kérgek V. rétegi sejtjeitől (10). Az I. rétegbe számos távoli területről

érkeznek szétszórtan szaladó, információt szállító axonok, melyek a legtöbb réteg piramissejtjének csúcsi dendritjén végződnek. A VI. rétegbe a feldolgozási láncban közel álló magasabb rendű területek küldenek jelet, pontosan hatékonyan.
Egy agykérgi oszlopban az információ áramolhat tehát függőlegesen, a rétegek között: alacsonyabb szintű bemenet -> IV. -> II/III -> V/VI. -> II/III. irányba. De kölcsönös információáramlás figyelhető meg a IV., II/III. és V/VI. rétegekben is horizontális, azaz oldalirányba. A II. és VI. rétegben viszonylag közeli kölcsönhatások, a III. és V. rétegben távoli, más agyterületekkel is történő kölcsönhatások zajlanak. A legtávolabbi kölcsönhatások az I. rétegen keresztül közvetítődnek, ide érkeznek a magasabb területek V. rétegi piramissejtjeitől és a magasabb rendű talamikus magvaktól érkező messzire futó axonok.



Az agykérgi oszlopokon belülés között áramló információk iránya. Ábramagyarázat a szövegben.

A talamusz és a kéreg közötti kölcsönös kapcsolat két párhuzamos rendszerből áll. Az elsődleges talamusz magvakba vetítő VI. rétegi sejtek és a IV/VI. rétegbe érkező elsődleges talamusz bemenetek alkotják az egyik kört (erős szaggatott nyilak). A második kört a magasabb rendű talamusz magvak bezsinórozása alkotja. Ezek az V. réteg sejtjeitől kapnak bemenetet, cserébe a IV. réteg kivételével minden kérgi rétegbe küldenek bemenetet (halvány szaggatott nyilak). Az erős, kölcsönös talamusz -kéreg kapcsolat miatt a talamikus magvakat úgy is lehetne fogni, mint az agykéreg egyik réteget. VII. rétegnek is szokták hívni, de a dolog abban hibádzik, hogy míg a kéreg rétegeiben a sejtek között vannak kapcsolatok, a talamikus serkentő sejtek nem kapcsolódnak egymáshoz.

Ígérem, most egyhamar nem lesz ilyen száraz, agyzsibbasztó leírás, de át kellett esni ezen, hogy mindenki méltányolni tudja mi is ketyeg a fejében. Ugye ehhez azt kell elképzelni, hogy az emberi agykéreg becslések szerint 200-250 kicsit eltérő modulból áll, mindegyikben sejtek . Azt hogy egy modulon belül hány oszlop van azt neház pontosan becsülni. Azt mondják egy oszlop átmérője 0,5 milliméter és 80-100 ezer sejtet tartalmaz. Ezek alapján a 2000 mm^2 méretű látókéregben 200-400 ezer kérgi oszlop lehet. Szóval agykérgünk kemény TPUval rendelkezik, lehet benne 200x300.000 = 60.000.000, aza 60 millió bonyolult információfeldolgozó egység.

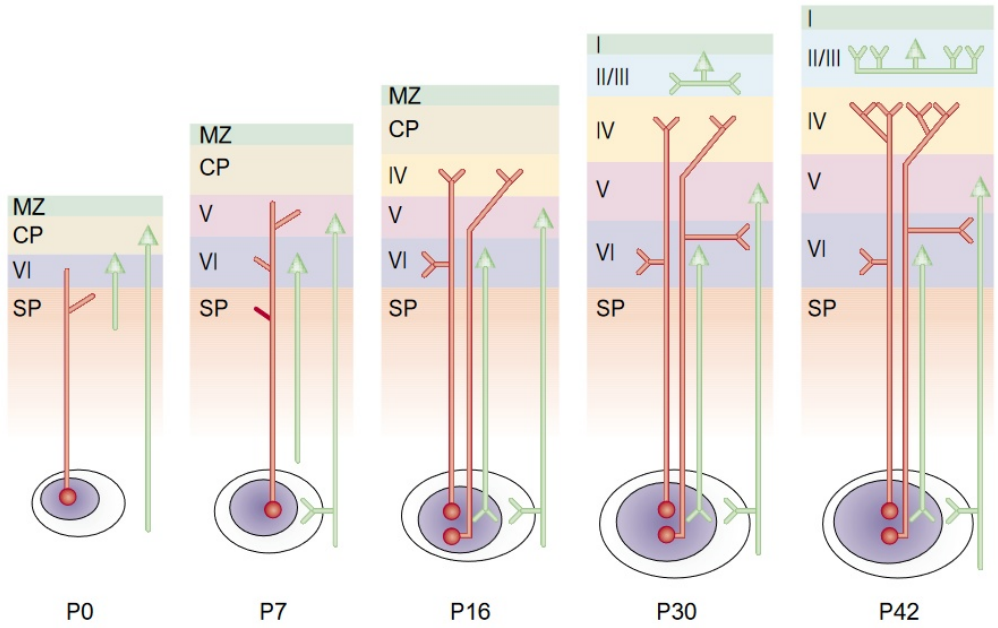
Szerző: **Gulyás Attila**

A kérgi mikroszerkezet evolúciós kontextusban: Hogyan fejlesszünk agykérget?

Az információ áramlás fent részletesett irányaiból, az ősibb kéregterületek (archikortex: hippokampusz) szerkezetéből és a kérgi rétegek everzióval való fejlődésének tényéből, ki lehet bogarászni hogyan bonyolódott az evolúció során az agykéreg. Itt megint egy figyelmeztetéssek kell hogy éljek: egy kicsit spekulatív rész következik, de ha ezt észben tartjuk a spekuláció megengedhető.

A kéregfejlődés első lépcsőjén, amikor az agykéreg még csak besegített az alulról jövő információ hatékonyabb, rugalmasabb, tanulásra jobban képes fedolgozásába, a szürke állomány egyetlen sejtréteg volt, mely alatt és felett a dendritek rétegei helyezkedtek el, ahova a bemenetek érkeztek, például a talamuszból. Így van ez most is, az ősi kéregre hajazó hippokampuszban is. Itt azonban már látszik nyoma, hogy az egyetlen rétegen belül vannak felső és alsó sejtek, ezek felelnek meg a modern agykéreg (neocortex) V. és VI. rétegének, felettük pedig a legfőbb, csak dendriteket tartalmazó bemeneti réteg helyezkedik el, mely az I. rétegnek felel meg. Az ősi kéreg megkapta az információt, majd egyszerű feldolgozás után visszaküldte az alacsonyabb területekre.
A kérgi feldolgozás finomodásaként az I. rétegnek megfelelő dendritikus rétegben megjelentek a tüskés csillagsejtek, melyek a beérkező információt tovább küldik a kimeneti

rétegekbe. Így a korábbi fő bemeneti réteg szétvált és kialakult a neocortex (modern agykéreg) IV. és I. rétegének megfelelő két bemeneti réteg. Plusz megmaradt a VI. réteg alján a dendritikus bemeneti réteg.
Az újabb kérgi területek megjelenésével lehetett párhuzamos a tüskés csillagsejtek feletti kis piramissejtek megjelenése, melyek közelebbi és távolabbi agykérgi területekkel és egymással alkottak kapcsolatot. Ugye ők kezdtek el információt küldeni az újonnan megjelent, a feldolgozási hierarchiába újonnan beépült, majd magasabb szintűvé váló területek felé. Itt egy trükkös evolúciós újításnak (szerencsének) kellett létrejönnie (rögzülnije). Korábban a piramissejtek visszafele vetítettek, ezek az új sejtek pedig a feldolgozási láncban előre vetítenek. De hát az evolúció nagy számokkal és kifogyhatatlan szerencsével próbálkozik.



A menyét látókérgének fejlődése. A fázisok kb megfelelnek annak ahogy az evolúció során a kérgi feldolgozás bonyolódott. A P0 (születéskori állapot) megfelel az ősi 1 sejtréteg + 2 dendritikus rétegű állapotnak. P16 (születés után 16 nappal) felel meg a IV. réteg kialakulásának, a későbbiekben a II/III. réteg bezsinórozása történik.

Ha az everzió logikját követjük, akkor a mostani II. réteg apró, erős oszlopok közötti (inter-kolumnáris) kapcsolatokat alkotó piramissejtjeinek kellett legújabban beépülnie az I. rétegbe, ezáltal új réteget kiharcolva maguknak. Ugye az ő viszonyuk a III. réteg sejtjeihez olyan, mint a VI. rétegi sejteké az V. rétegiekhez, azaz erősebb közeli kapcsolatrendszerrel rendelkeznek, mint a III. rétegi sejtek. Szerepük hasonló lehet, mint a tüskés csillagsejteké, megrágják kicsit az információt mielőtt azt a III. réteg továbbküldi magasabb kéregterületek felé. És persze az új rétegek kilakulásával párhuzmosan előnyösnek bizonyult, hogy kölcsönhatások alakuljanak ki a II/III kérgi előrecsatoló és az V/VI visszacsatoló rétegek között, azaz a két rétegcsoport egymást is beidegzi.
Egyenlőre ennyi réteg van a neocortexben, bár gyanítom, hogy ha megérnek az emlősök vagy későbbi utódaik még néhány tíz millió évet újabb sejtrétegek épülnek majd be egyre nagyobb fejükbe.

Az agyi stabilitás keretei

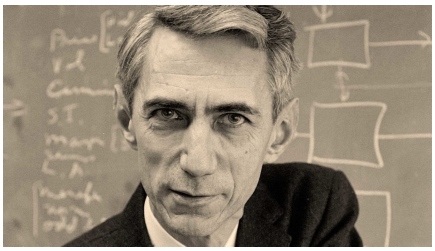
Eddig főleg a serkentő kapcsolatrendszerekről volt szó, hiszen a serkentő sejtek aktivitásmintázata kódolja az információt, kapcsolataikban tárolódik a memória. Egy kicsit meg kell világosítani miért van szükség gátlósejtekre, mi a szerepük.

Említettem fentebb, hogy egy csak serkentő elemekből álló, ráadásul erősen visszacsatolt rendszer egy igen veszélyes rendszer. Nehéz olyan aktivitási szintet beállítani, hogy az aktivitás a visszacsatolás hatására ne nőljön exponenciálisan a végtelenségig.

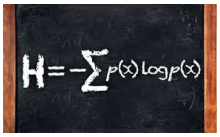


Ez ugye a hangtechnikában a gerjedés az agy esetében pedig az epilepsziás roham.
De nem csak a túlgerjedés veszélye miatt van szükség az agyi aktivitási szint keretek között tartására, hanem a kódolás, információfeldolgozás és asszociatív tanulás jó hatékonysága miatt is. De a másik végletre is igyázni kell, az erős csillapítás az aktivitás elhalásához vezet. Ezt sem akarjuk, mert ilyen a kómás agyban történik.

Claud Shannon a Bell laboratóriumban azt vizsgálta, egy hírvivő csatornán hogy lehet a legtöbb hasznos információt átvinni. Arra jutott, hogy akkor lehet a legtöbb információt átvinni egy csatornán, ha azon a lehetséges jelszintek hasonló arányban fordulnak elő. Nézzük meg ezt digitális esetre, amikor is lehet 0 vagy 1 a jelszint. Ez megfelel az agynak is, hiszen egy idegsejt lehet aktív vagy nem, az axonon fut jel vagy nem. Shannon azt mondta, hogy ha p a valószínűsége az aktív jelszintnek akkor az átvitt információt az egyenlettel számolhatjuk ki. Márpedig ennek a függvénynek akkor a legmagasabb az értéke, ha p=0.5, azaz a csatornán átlagosan az idő felében magas a jelszint.

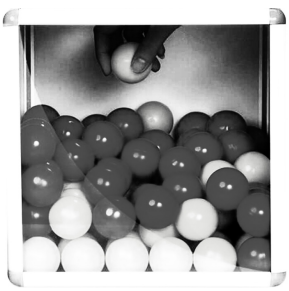


Claud Shannon. Meghatározó volt a számítógépek és a telekommunikáció elméletében. Mellesleg költő és remek zsonglőr is volt.



Az információtartalmat meghatározó egyenlet.

Ezt a kombinatorikában is használt dobozbó húzunk golyót modellel is szemléltethetjük. Vannak fekete és fehér golyóink. Ha beteszünk egy dobozba 10 golyót és megnézzük hányféleképpen rendezhetjük el az egymás után kihúzott golyókat, akkor könnyen belátható, hogy ha a dobozban csak 10 fekete, vagy csak 10 fehér golyó van, akkor csak egyféle mintát kaphatunk, csak egyszínű golyókból álló sorozatot. A lehetséges minták száma akkor lesz a lemagasabb, ha a golyók fele fekete, másik fele fehér.



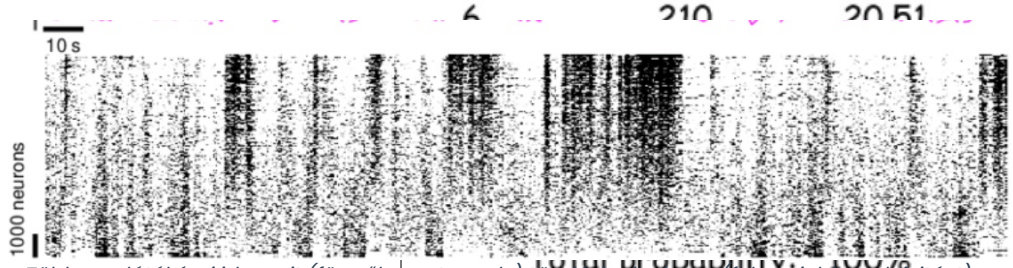
Fekete és fehér golyókat tartalmazó doboz.

Ha az mondjuk, hogy az idegsejtek mintázatában kódolódik az aktivitás, akkor abban az esetben lesz a lehetséges mintázatok száma a legnagyobb, ha egyszerre az idegsejtek fele aktív. E szerint a logika szerint tehát idegsejtjeink felének kellen egy adott pillanatan

működnie.
De van itt egy másik szempont is. Az asszociatív mátrix memória részben bemutattuk azt, hogy egy hálózat akkor tudja a legtöbb mintázat párt összetanulni, asszociálni, ha az egyes mintázatokban egyszerre viszonylag kevés elem aktív. Azaz p egy kis számhoz tart.

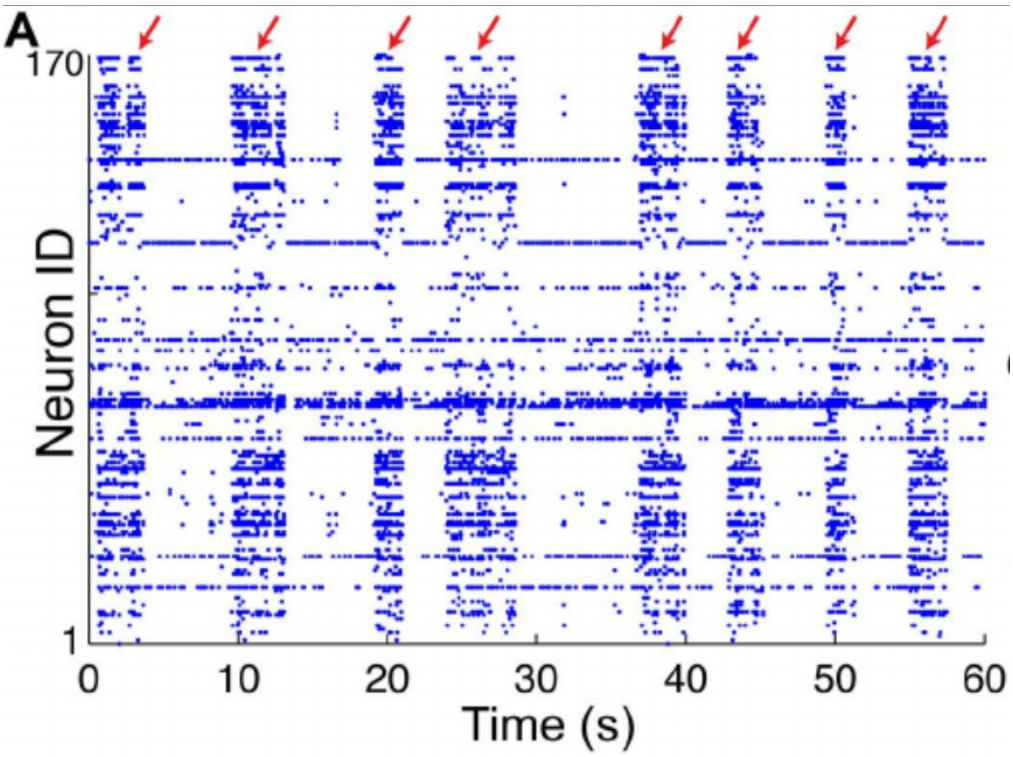
Number of blue marbles	Number of possible arrangements	Probability (%)
0	1	0.10
1	10	0.98
2	45	4.39
3	120	11.72
4	210	20.51
5	252	24.61
6	210	20.51

Ha tehát egy optimálisan reprezentáló és egyanakkor jól tanuló hálózatot akarunk készíteni, akkor az a jó, ha az egyszerre aktív sejtek aránya 0 és 0.5 között van. Legyen mondjuk 0.1, azaz egy időben az idegsejtek 1/10-e legyen aktív. Nos az agy is valahol e körül állapodott meg. Az elsődleges érző területeken ez inkább nagyobb (0.3, azaz 10 sejtből 3 aktív egy adott pillanatban), de a magasabbrendű asszociációs kérgekben inkább kisebb 0.05-0.001, azaz a kódolás nagyon ritka, esetenként sejtek 1/20-a 1/1000-ede sül csak ki.



Többezer látókérgi idegsejt (függőleges tengely) tüzelési mintázata (fekete jelzi az aktivitást) az időben (vízszintes tengely). Az ábrán egy 5 perces időszak látható.

Legyen pl. az adott pillanatban látható golyósorozatok száma akkor lesz a legnagyobb (252) amikor a golyók fele fekete a másik fehér.



Sejtek tüzelési mintázata a hippokampuszban (asszociációs kéreg). Itt egyszerre kevesebb sejt aktív egyszerre, ez a terület egy ritkább kódolást használ, mint az látóingereket feldolgozó elsődleges látókéreg.

Az epilepszia és a kóma között kell tehát az agynak megtalálnia a legtöbb információt kódoló és raktározó aktivitás szintet. De az aktivitási szint megfelelő szinten tartásának van még egy másik, nem elhanyagolható szempontja, hogy az idegrendszerbe nagyon hirtelen változó mennyiségű információ kerülhet be. Ezek mellett a hirtelen változó jelszintek mellett is fontos megtartani a tartósan egyenletes aktivitási szintet, azaz változó sebességű

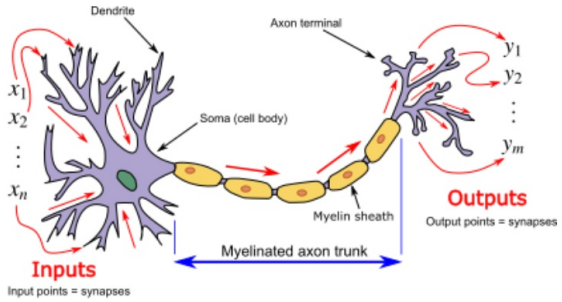
csillapításokra van szükség ahhoz, hogy se túl magas (epilepszia) se túl alacsony (kóma) ne legyen az agy aktivitása. Nem csoda, hogy a serkentés és gátlás egyensúlyának megbomlásakor jelentkező epilepsziát hirtelen ismétlődő ingerek, például villódzó fény válthatja ki az arra fogékony emberekben.

Hogy a gátlósejtek ezt a bonyolult, tér-és időbeli problémát hogyan oldják meg arról lesz szó a következőkben.

Szerző: **Gulyás Attila**

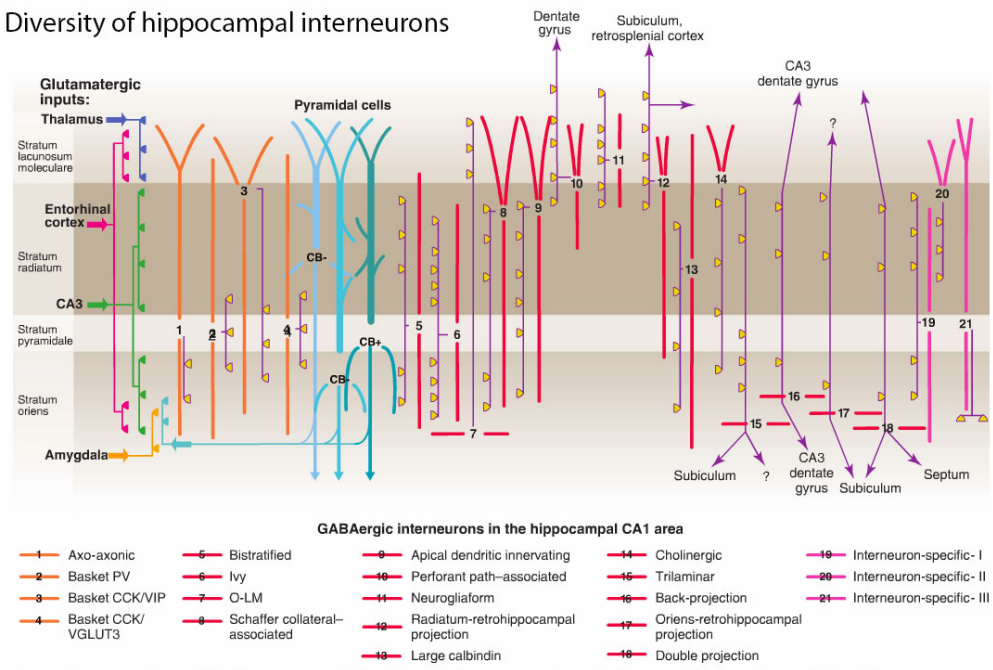
A gátlósejtek szerepe és működése I.

Annak bemutatásához, hogy milyen módokon szabályozzák a gátlósejtek a serkentő sejtek működését, és ezáltal az agykérgi hálózatok stabilitását, ismételjük át gyorsan hogyan is történik az idegsejteken a jelintegráció (alapjaiban ez minden sejttípuson hasonló), azaz, hogyan lesz a sejtekre érkező serkentő és gátló szinaptikus áramok kölcsönhatásából (bemenő jelekből) akciós potenciál (kimenő jel).



Az információ áramlás iránya az idegsejteken. Lásd szöveg.

1) A serkentő axonok végtalpaiból felszabaduló glutamát megnyitja az AMPA és NMDA, a gátlókból felszabaduló GABA a GABAa ionotróp receptorokat.
2) a beáramló Na^+, illetve Cl^- ionok hatására EPSPk és IPSPk, azaz serkentő és gátló posztszinaptikus potenciálok alakulnak ki a sejteken, melyek helyben depolarizálják, pozitívabbá teszik vagy hiperpolarizálják, negatívabbá teszik a dendritek sejthártyáján eső membránpotenciált.
3) A különböző helyekről érkező áramok csillapodva végigterjednek a sejtek dendritfáján, miközben összegződnek. A gátló áramok részben kioltják a serkentő áramokat.
4) Az összegződött áramok által kiváltott potenciálok beterjednek a sejttestre és ha elérik az axondombon a tüzelési küszöböt, akkor akciós potenciál indul az axonon, ami eljut az összes végtalpba, hogy ott ingerületátvivő anyag felszabadulást váltson ki a célsejtekkel alkotott szinapszisokban, azaz jelet adjon át a következő sejtnek (akár 20 ezernek).



Az agykéreg egy ősi, egyszerűbb területén, a hippokampuszban található gátlósejt típusok denrit és axonfájának sematikus rajza. A dendritek határozzák meg milyen bemenetet kapnak a sejtek, az axonok pedig azt hogy a serkentő sejtek mely részeire ad gátlást az adott sejttípus.

Mint említettük a gátlósejtek anatómiailag és élettanilag változatos csapatot alkotnak. A gátlósejtek alakja, morfológiája, azaz, hogy hol helyezkednek el információgyűjtő dendritjeik, és hol gátlást kiváltó axonvégződéseik, két dolgot határoz meg: 1) honnan milyen és mennyi bemeneteket gyűjtenek be, azaz milyen hálózati eseményekre reagálnak és 2) az axonok a többi sejt mely részén végződnek, azaz a célsejtek jelintegrációjának mely szintjén csökkentik azok aktivitását.

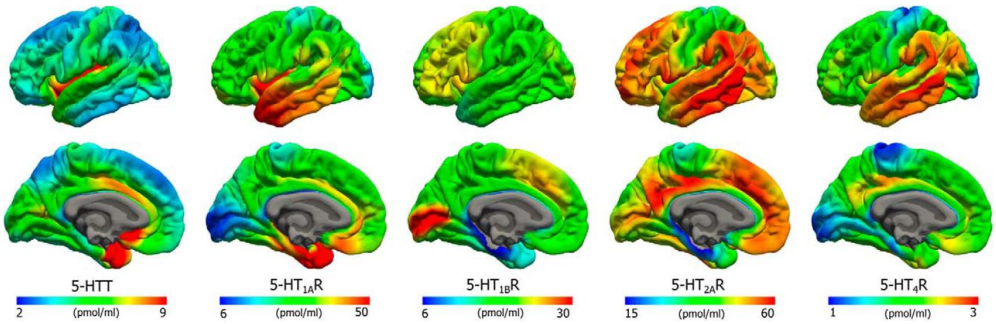
A változatos élettani tulajdonságok lehetővé teszik, hogy a gátlósejt típusok érzékeljék a beérkező jelsorozatok időbeli és térbeli szerkezetét.: bizonyos gátlósejtek csak akkor kapcsoljanak be, ha egyszerre sok bemenetet kapnak, más sejttípusok esetében elég, ha csak egy szélesebb időablakban érkezik be elegendő bemenet. Az aktiválódott sejtek vérmérsékletüknek (a genetikai program alapján, a hálózatban betöltött szerepüknek) megfelelően vagy sok akciós potenciált bocsájtanak ki vagy lassan, lustán szólalnak meg. Ilyen módon a gyors és a lassú aktivitás változásokat is kezelni tudják különböző időablakokban.



Hasonlóan a az agyi aktivitás szabályozásához, a tűzesetek megelőzésének is számos módja van.

A társadalomban és mindennapjainkban is vannak hasonló, eltérő szinteken működő, különböző sebességgel beavatkozó védekezési mechanizmusok. Ha felteszünk megsülni egy adag rántott húst, először is rövidtávon emlékszünk arra, hogy időben vegyük le és zárjuk el gázt, nehogy leégjen a lakás. A biztonság kedvéért az óvatosabbak lakásában van tűzjelző berendezés, amely szól, ha már kialakulóban a baj. Van, aki még poroltót is tart otthon, ha mégis baj van. És persze majdnem mindenkinek van lakásbiztosítása,

mely fedezi a tűzkárt. De társadalmi szinten is több szintje van a védelemnek. Szigorú szabályok szerint lehet egy gáztűzhelyt beszerelni, a tűzoltók megszabják, hogy hogyan kell egy lakásban ezeknek a dolgoknak elhelyezkednie, azért, hogy ne kelljen a legrosszabb esetnek bekövetkeznie, kivonulniuk a szerkocsival a már égő lakást oltani.



Az egyik moduláló ingerületátvivő anyag, a szerotonin eltérő hatású receptorainak eloszlása az agyban. Az egyes agykérgi területeken más hatást fejt ki a szerotonin a sejteken, ezáltal a moduláló anyagok, elsősorban a gátlósejteken keresztül szabályozzák melyik agyterület mikor és milyen működési módba kapcsoljon.

Az anatómiai és élettani tulajdonságaik mellet a gátlósejtek abban is igen változatosak, hogy milyen moduláló ingerületátvivő anyag érzékelésére alkalmas receptor mely fajtáit fejezik ki. Mivel a különböző stabilizáló feladatokat betöltő gátlósejtek más moduláló anyagokra érzékenyek, a felszabaduló moduláló anyagok arányának változására a gátlósejtek áthangolják működésüket és ezáltal az agykérgi hálózatok működése megváltozik. Erről hamarosan részletesebben is lesz szó. Az előbbi példát folytatva vannak ugye olyan időszakok amikor például tűzgyújtási tilalmat rendelnek el az állami szervek és készenlétbe helyezik a tűzoltókat. Nyáron szárazság és hőség idején van erre szükség, de télen nemigen. Hasonlórendszereket tart fent az állam járványok, viharok, árvizek megelőzésére.

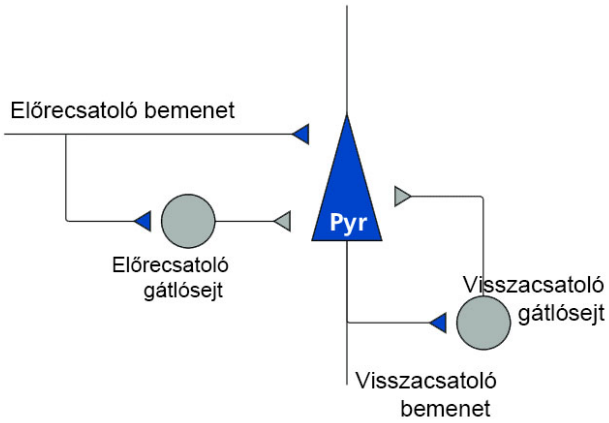
Szerző: **Gulyás Attila**

A gátlósejtek szerepe és működése II: Előrecsatolt és visszacsatolt gátlás

Túl egy nyári pihenésen és egy halott számítógépen és az ezt követő újra-telepítés gyötrelmein, folytatjuk az #agysétát, az agykérgi működés stabilitásának beállításába fontos gátlósejtek viselt dolgainak bemutatásával.

Az első funkcionálisan fontos szempont, ami szerint a gátlásokat csoportosítjuk, az, hogy honnan érkezik a gátlósejtektre a bemenet. Egy másik hálózatból vagy a helyi hálózatból, ezek szerint a gátlás lehet előrecsatolt vagy visszacsatolt. Az agyban nem minden területen van szükség kifinomult előre és visszacsatolt gátlásokra, ugyanis számos agyi területen (főleg a kéreg alatti területeken) csak előrecsatolt serkentő (esetleg gátló vagy moduláló) kapcsolatok vannak, hiányoznak a visszacsatolt serkentő körök, melyekben veszélyes szintre emelkedhetne az aktivitás. Emiatt, gátlás nélkül is megbízható ezen területek működése. Az agykéreg működéséhez azonban elengedhetetlenek a masszív serkentő-serkentő sejt kapcsolatrendszerek, hiszen ezekben a kapcsolatokban tárolódik a memória, és a körkörös kapcsolatok eredménye a feldolgozás, a gondolkodás.

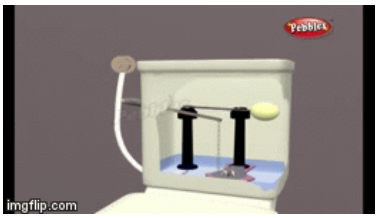
Az agykéregben tehát nagyon fontos a pontosan működő gátlás, ez látszik is abban, hogy az agykérgi idegsejtek 10-15%-a gátlósejt.
A címben megkülönböztetett kétfajta gátlás egyikével, a visszacsatolt gátlással mindenki



Az előre és visszacsatolt gátlást indító pályák diagramja. A Pyr-al jelölt serkentő piramissejten előre és visszacsatotl gátlást is közvetítő gátlósejtek fejtenek ki gátlást.

nyitja a kazán ajtaját és fokozza az égés sebességét, növekvő hőmérsékletre pedig zárja. Ez a rendszer annyival több mint a WC tartály, hogy egy tekerentyűvel beállíthatjuk az elérni kívánt hőmérsékletet. Azért hívják visszacsatolt gátlásnak, mert a rendszer állapota szabja meg, hogy a rendszerbe érkező bemenet mekkora legyen, azaz a kimenetet negatívan visszacsatolják a rendszerre.

naponta legalább egyszer találkozik, miután lehúzta a WC-t. A WC tartály, hacsak nincs baj, lehúzás után megtelik, de nem árad ki. Lehúzáskor, a tartályból kiáramló víz szintjének csökkenésére egy úszó lesüllyed, és kinyit egy szelepet. Ahogy emelkedik a vízszint, a szelep egyre jobban záródik, a víz áramlása a vízszinttel arányosan csökken, végül megáll. Ez egy egyszerű negatív visszacsatolás. Hasonló egy kazán levegőbeáramlását szabályozó szerkezet is, mely csökkenő vízhőmérsékletre



A visszacsatolt gátlás működése a WC tartály esetében. A kiürült tartályban emelkedő víz egy úszó segítségéve elzárja a víz beáramlását, amikor a víz eléri a megfelelő szintet.



Áradáskor feltöltenek egy víztárolót, ohgy később egyenletesen lehessen tartalmát használni. Ez is egy fajta előrecsatolt gátlás, a bemenő víz mennyiségével arányosan tesznek félre.

Előrecsatolt gátlással kicsit ritkábban találkozik az ember, talán azért, mert kicsit babrásabb beállítani, hogy jól működjön. Ugye itt arról van szó, hogy a rendszer bemenete határozza meg, hogy a rendszert mennyire csillapítsuk. Ide nehéz mindennapi példát találni, talán az egy jó hasonlat, hogy ha éppen sok pénzt keresünk (bemenet) akkor érdemes visszafogni költésünket (félretennünk belőle), hogy amikor majd szűkösebb idők jönnek, legyen tartalékunk, amiből meg tudunk élni. Így működik például egy vízierőmű vagy ez víztároló, ami sok eső esetén gyűjti a vizet, hogy majd később legyen miből turbinát hajtani vagy öntözni.

A csatolásoknál egy nagyon fontos elem annak erőssége és sebessége. A túl erős és túl gyors csatolások általában ronda rezonanciákhoz vezetnek, mint például a kezdő vezetők túlkormányzó cikkcakkolása, amikor a sáv egyik széle felé közeledve a másik irányba túlrántják a kormányt, majd a túloldalon az ellentétét teszik. A vezetői tanfolyamon szokták is mondani, hogy ahhoz, hogy egyenesen tudjunk menni messzire kell nézni és apró kormánymozdulatokat kell végezni, azaz lassú és finom legyen a visszacsatolás. Hasonlóan, kötélen való egyensúlyozás során erős oldal vagy fel-le irányú lengések alakulhatnak ki. Kitér a rendszer az egyik irányba, ezt ellensúlyozni akarjuk, de ha nem állítjuk meg az igazítást időben, és túlmegyünk az elvárt ponton, akkor a másik



Fontos a szabályozás sebessége és erőssége. Akkor tudjuk az úton egyenesen tartani az autót, ha egy távoli ontra célzunk és lassan reagálunk. A gátlósejtek is a hálózat átlag ativitását figyelik és különböző időablakokban reagélnak.

irányba követjük el a hibát. A megoldás itt is az, hogy valahova a távolba nézünk és ellazulunk, azaz a visszacsatolást gyengítsük, lassítjuk.

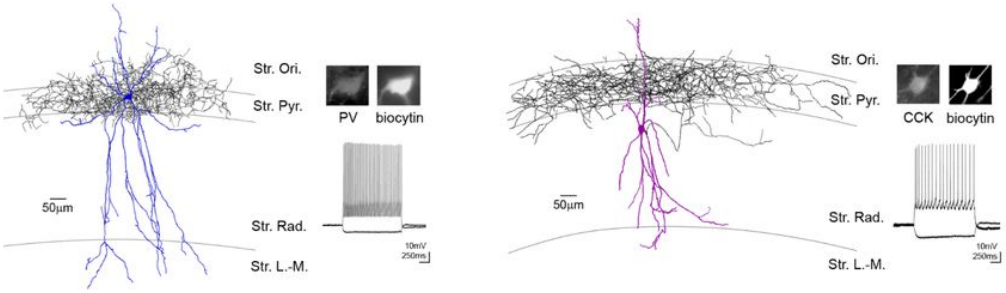
Az



Kötélen való egyensúlyozásnál is a távolba kell nézni és lassan reagálni.

agyban a gátlósejtek anatómiai (milyen jeleket fogadnak és adnak) és élettani (ezeket hogyan dolgozzák fel) tulajdonságaikat tekintve jóval változatosabb társaságot alkotnak, mint a serkentős sejtek. Vannak közöttük izgágák és vannak közöttük lassú, nyugodt, patópálok. A változatosság vezet az agy eltérő bemeneti szintek mellett is megjelenő stabilitásához. Egyes sejtek már alacsony hálózati aktivitás növekedés esetén gátolnak, mások csak magasabb szinteken. Mindkét csoportban vannak lassan és gyorsan reagáló sejtek. Együttes működésükből erősen ugráló bemeneti serkentés esetén is stabil, kiegyensúlyozott működés alakul ki.

Az agykéregben a visszacsatolt gátlás úgy működik, hogy a serkentő sejtek axonvégződéseinek egy része (10-15%-a) nem más serkentő sejteken, hanem a környezetben található gátlósejteken végződik, akik pedig gátlást adnak vissza a környezetükben lévő (gyakran ugyanazon) sejtekre. Amikor elkezd nőni a hálózati aktivitás, a gátlás bekapcsol és megállítja a növekedést. Remek eszköz ez annak beállítására, hogy a hálózati feldolgozás eredményeként a sejtek hányad része legyen aktív, azaz a kódolás mennyire legyen sűrű vagy ritka. Ha csavargatjuk a gátlósejtek küszöbértékét (mert azt is lehet, más gátlósejtek által), akkor meg tudjuk szabni, hogy milyen erős legyen a kimeneti szint.

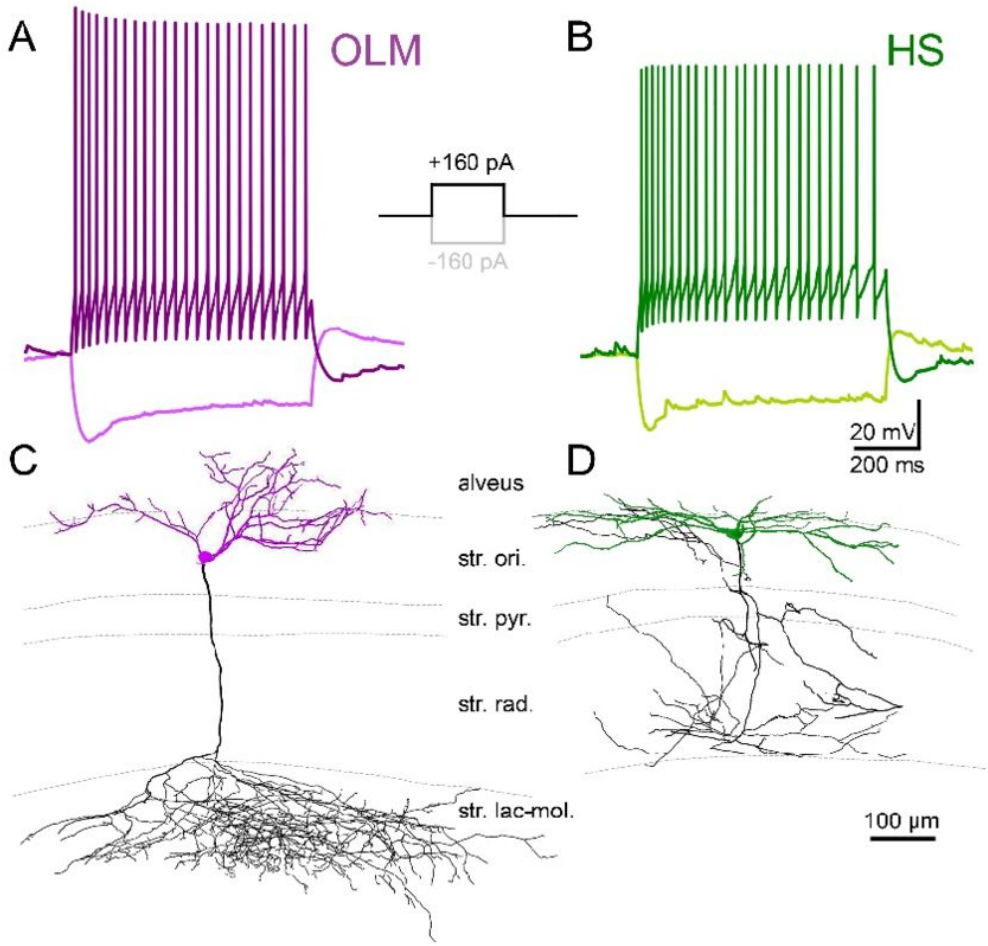


A hippkampuszban található speciális gátlósejtek, a kosársejtek, helyi serkentő sejtektől kapott bemenet alapján ugyanezen sejtek sejttestén fejtenek ki erős visszacsatolt gátlást. Ezeket a sejteket a külső bemenetek előrecsatolt módon is ingrelehetik. Dendritágak színesek, axonfelhő fekete. A sejtektől jobbra ingerlés hatására mutatott, eltérő aktivitásmintzatuk látszi. A baloldali sejt jóval több akciós potenciált generál, mint a 'lustább' jobbolali sejt.

Az idegrendszer a visszacsatolás sebességével is „játszik". Mint majd később látni fogjuk, a visszacsatolás megfelelő sebessége mellett aktivitás hullámzások is kialakulhatnak a sejteken, melynek hatására a sejtek működése összehangolódhat (szinkronizálódhat), ezzel

információ csomagokat állíthat elő a gátlás. Hasonlóan ahhoz, ahogy a színházakban kialakuló vastaps hangosabb, mint a szétszórt, a szinkron működő sejtek is hatékonyabban adják át az információt, mint az összerendezetlenül működők.

A neuronhálózatokban az előrecsatolt gátlás úgy működik, hogy vannak olyan gátlósejt csoportok, amelyeknek dendritjei egy-egy beérkező pálya rétegében futnak, begyűjtik a beérkező jeleket, majd ezek arányában gátolják a serkentő sejtekre érkező beérkező jeleket.



Két sejttípus (OLM, balra és HS jobbra) melynek denritjei a hippokampus oriens réteében helyezkednek el (magenta és zöld vonalak), az ide érkező bemenetek erősségének függvénylben gátolják (előre csetolt módon) a piramissejtekre érkező bemenetek hatékonyságát más rétegekben elhelyezkedő axonjaik útján (fekete vonalak). A sejtek fölött egy serkentő impulzus hatására kiváltott egy-egy akciós pontenciál sorozat látjató. A két sejt vsznylag hasonlóan reagél az ékező beenetre.

Ezen gátlásnak fontos szerepe van a bemeneti jelek hatékonyságának szabályozásában és a jelalakok finomításában, az időzítésben. Előrecsatolt gátlást már használtunk a mátrix memória esetében. A helyes mintázatelőhíváshoz szükség volt arra, hogy a bemeneti aktivitás mennyiségével arányos mennyiségű gátlás vágja le a nem megfelelő mértékben aktiválódó sejtek kimenetét, csak így lehetett pontos a memória előhívása.

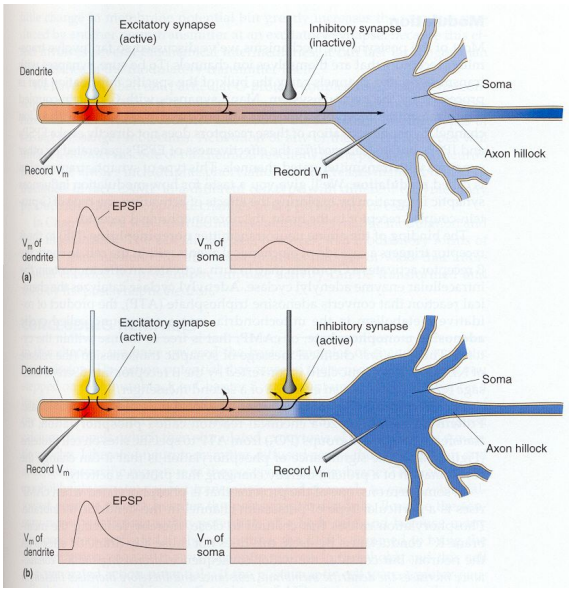
Vannak olyan gátlósejtek, amiket mind a bemeneti jelek, mind a helyi működés befolyásol, ezért mindkét típusú gátlásban részt vesznek. Több, eltérő információt hordozó serkentő bemenet esetén a két bemenet egymásra hatásának szabályozásában is részt vehetnek a gátlósejtek. Az egyik bemenethez kapcsolódó gátlósejt gátolhatja a másik bemenet

hatását, vagy fordítva így az eltérő helyről érkező, eltérő informciól kölcsonhatásba léphetnek.

Szerző: **Gulyás Attila**

A gátlósejtek szerepe és működése IIII: A dendriteken és sejttesten végződő gátlás hatásai

A gátlás másik változója, hogy a gátlósejt axonfelhője (az axon végtalpak és az általuk alkotott szinapszisok) a célsejtek (az esetek 90%-ban serkentő sejtek) mely részeit fedi le, azaz a jelintegráció melyik lépésébe szól bele a gátlás. Kezdjük a jeláramlás irányának elején, a dendriteken.



A gátlás hatása a dendritekre érkező serkentés terjedésében. A felső részen a dendritre érkező serkentés által kiváltott áram hatékonyan terjed be a sejttestre és vált ki választ. Az alsó rész azt mutatja, hogy a sejttesthez közelebb érkező gátlóbemeneten keresztül elszivárog a serkentő áram egy része és ezért nem tudja a sejttestet hatékonyan depolarizálni. A sejtek alatt a két helyen mért serkentő poszt szinaptikus potenciál látszik. Gátló esetben a sejtest közelébe nem jut el a jel.

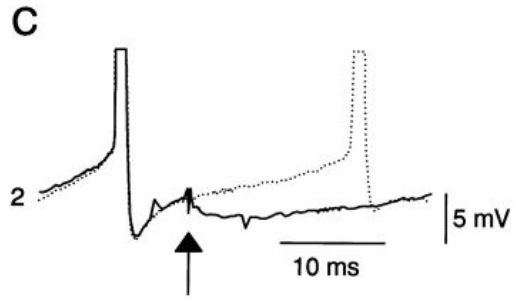
Amikor egy **dendritre gátlás** érkezik, akkor ott leggyakrabban az ionotróp GABAa receptorokat nyitja meg, melyek negatív Cl- ionokat engednek a sejtbe. Ezáltal csökkentik a helyi depolarizációt, a serkentést. A GABAa receptoron keresztül nagyon sok Cl- ion folyhat át, így a GABAa receptorokat felfoghatjuk úgy is mint a sejthártya ellenállását csökkentő csatornákat. Márpedig egy szivárgó membránon rosszul terjednek a jelek, azaz a dendritikus gátlás erősen csökkenti, hogy a dendritre érkező serkentő bemenetek milyen hatékonysággal jutnak le a sejttestre. Képzeljünk el egy kiluggatott locsolócsövet, nem sok víz jut el a célba. A



Egy lukas locsólócső rossz hatékonysággal vezeti s vizet.

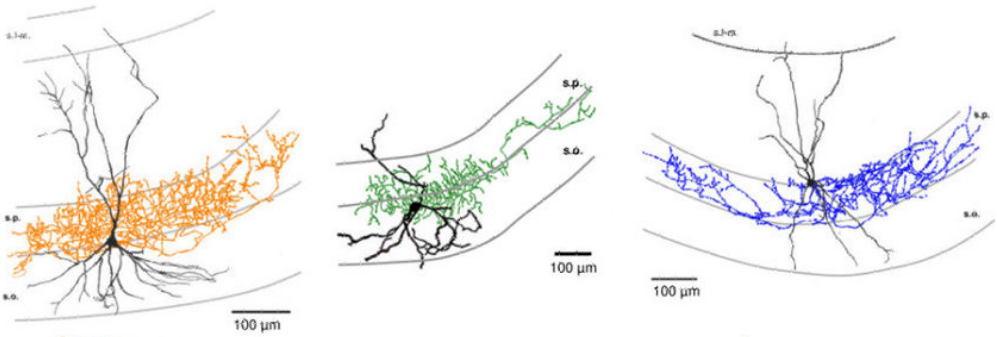
dendritikus gátlás tehát képes arra, hogy az egyes rétegbe eltérő helyekről érkező jelek hatását gyengítse, az eltérő információt hordozó bemenetek hatását megváltoztassa. Elérheti, hogy a sejt bizonyos dolgokra ne „figyeljen”.

Hasonló csillapító hatása van a **sejttestre érkező gátlás**nak is, de itt a gátlás nem a jel terjedését és összegződését befolyásolja, hanem azt, hogy a sejttesten a potenciál eléri-e a tüzelési küszöböt. Az itt elhelyezett gátlás bemeneti csatorna-függetlenül képes a sejt aktivitását csökkenteni vagy gátolni. Nem olyan kifinomultan szabályoz, lepisszegi a sejtet, de egy nagyon erős serkentés még kisütheti azt. A leghatékonyabb gátlást az axon eredésre érkező gátló bemenetek okozzák, melyek az axo-axoniku kandeláber sejtektől származnak. Ha ők működésbe lépnek akkor a sejtet igen nehéz kisütni. Hatásuk azonban csak olyan,



A sejttestre érkező gátlás képes megakadályozni az akciós potenciál kialakulását. Szaggatot vonal a sekentés hatására bekövetkező kettős akciós potenciált mutatja. Megfelelően időzített gátlás megakadlyozza a második akciós potenciál kialakulását (folyamatos vonal).

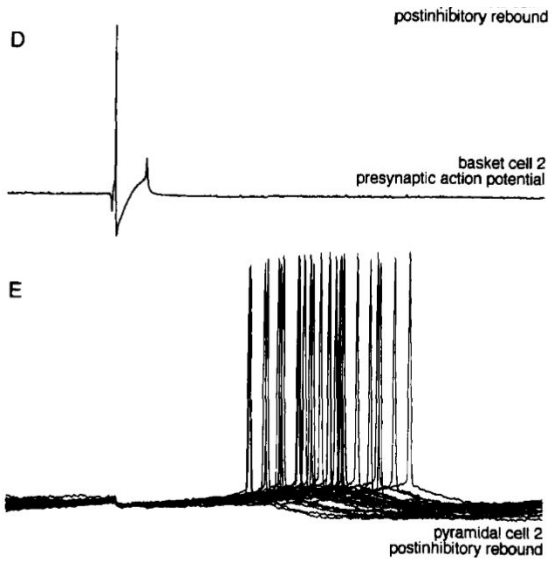
mint egy erős sejttestre érkező gátlás. A serkentő sejtekre érkező gátló bemenetek elsősorban a sejttest körül végződnek, azaz a gátlás erősebben figyel a kimenet szabályozására, mint arra, hogy a bemeneteket hogyan kell súlyozni. Ez érthető, hiszen az elsődleges elvárás a hálózat aktivitási szintjének stabilitása. A különböző irányokból érkező jelek súlyozása (a dendritekre érkező gátlás útján) már csak hab a jó működés tortáján.



A sejttest körül végződő gátlósejtek: jobb és balon ét kosrsejt rajza látható, középen az axon eredésnél végző axo-axonikus vagy kandeláer sejt. Az információ gyűjtő dendriteket feketa az axonfelhőt színes vonalak jelzik.

Van még két, nem teljesen magától értetődő hatása a sejttestre és a dendritekre érkező gátlásnak.

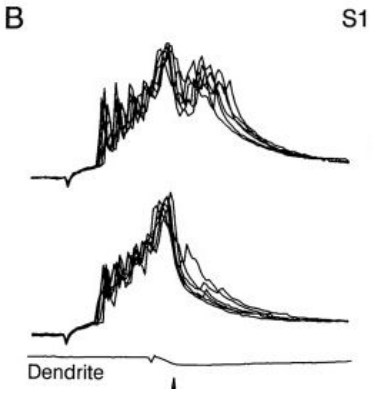
Az első, hogy **gátlással serkenteni és szinkronizálni is lehet.** Amikor egy sejtet, a sejttestre érkező gátlás egy időre hiperpolarizál, megakadályozza a sejtet abban, hogy tüzeljen, a sejten található Na+ és K+ csatornák olyan állapotba kerülnek, hogy amikor a gátlás elmúlik, akkor a sejt tüzelési küszöbe alacsonyabban van, mint a gátlás előtt, azaz a gátlás után a serkentő sejtek hajlamosabbak a tüzelésre. Amikor egy gátlósejt axonfelhőjében található serkentő sejtekről (több ezer) egyszerre múlik el a gátlás, több száz sejt szólalhat meg egyszerre, azaz szinkronizálódnak. Ez egy fontos információ tömörítést lehetővé tevő



Egy sejttestre gátlást adó kosársejtben kiváltott akciós potenciált (felső rész) követően az elvezetett piramis

mechanizmus. Egy dolog kódolásában résztvevő sejtek egyszerre szólalnak meg amikor elmúlik a gátlás. Hasonlóan ahhoz, mint amikor az óra végi kicsengetéskor kitör az osztályban a hangzavar, mert mindenki egyszerre akar beszélni a hosszú csendet igénylő óra után. Bár a példa abból a szempontból sántít, hogy ilyenkor nem túl jó az információ átvitele.

sejtekben megjelenik egy IPSP, majd ennek elmúltával a sejtek kisülnek (alsó rész). Mivel egy gátlósejt több száz serkentő sejtet idegez be, összehangolhatja azok működését.).



A felső ábrán egy serekentő sejt dendritből elvezetett áramok láthatók, melyeket elsősorban Ca beáramlás okoz. Az alsó ábra azt mutatja, hogy megfellelő időben megjelenő gátlás (alsó apró IPSP) lecsökkenti a Ca beáramlás mértékét és így a szinaptikus súlyváltozás esélyét.

A másik hatás a dendriteken jelenik meg. Ennek megértéséhez kicsit bele kell kukucskálnunk az idegsejteken folyó áramok haladó anyagába. Röviden. A dendritek amikor depolarizálódnak megnyílnak rajtuk Ca2+ csatornák is, és Ca2+-ot engednek a dendritbe. A belépő Ca2+-nak sok hatása van (erről hamarosan lesz szó), de ami számunkra itt fontos, hogy a szinaptikus súlymódosuláshoz, a memória kialakulásához a dendritekben megemelkedett Ca2+ szintre van szükség (lásd NMDA receptor és a Hebbi asszociatív tanulás bejegyzést). Amennyiben a dendritekre gátlás érkezik, ez megakadályozza a Ca2+ beáramlást és ennek hiányában a dendriteken nem következik be szinaptikus súly módosulása. A dendritekre érkező gátlás képes tehát a hálózatot egy információ feldolgozó, de nem tanuló állapotba kapcsolni.

Szerző: **Gulyás Attila**

A bonyolult neuron modell I

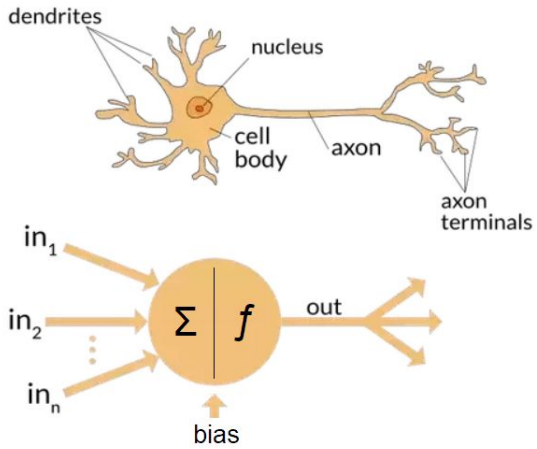
Rossz hírem van. Eljutottunk arra a szintre, ahol a továbbiakhoz a leegyszerűsített idegsejt modell már elégtelen. Egy valós idegsejt összetettsége úgy viszonyul az eddig bemutatottakhoz, mint egy bicikli egy önvezető autóhoz. Az alapelveket a bicikli szépen bemutatja; hogyan kell elindulni, kanyarodni megállni, azaz hasznos jószág, de nem tud egy családot messzire, gyorsan, magától elvinni. Aki fáradtnak érzi magát átugorhatja ezt a részt, nem feltétlenül szükséges, bár jól jön, a továbbiak megértéséhez.



A továbblépéshez többet kell elmondjak a sejteken folyó áramokról és hogy ezek hogyan vesznek részt a jelek integrálásában, a szinaptikus tanulásban, illetve a sejtek és a hálózatok működési módjainak kialakításában. A matematikailag leírt modell neuronnál bemutatott egyszerű egyenletnél jóval bonyolultabb, az egyes ionok mozgását közelítő egyenletrendszerek

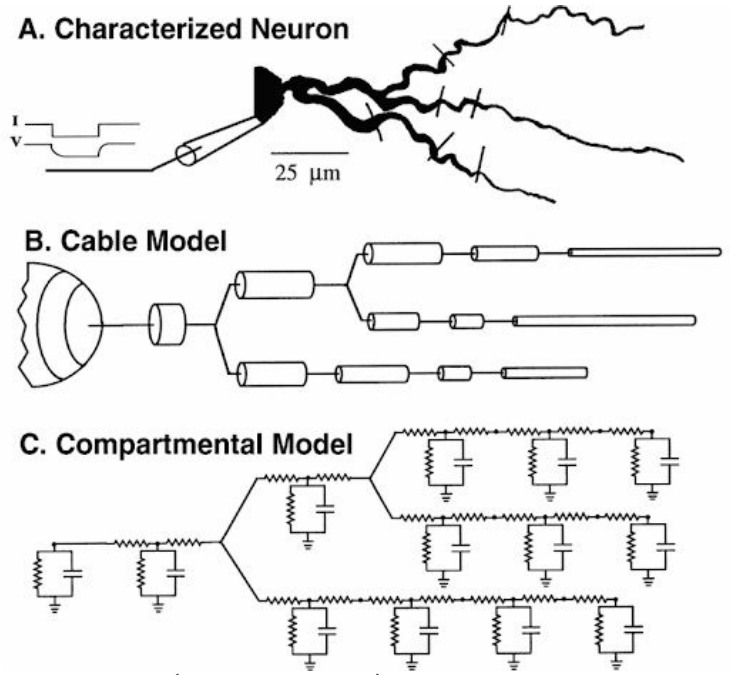
szükségesek a bonyolultabb sejtmodellekhez. Gyakorlatilag fel kell építeni egy idegsejtet darabokból,

A bicikli megy, megáll, kanyarodik, egyszerű, az önvezető autó elvisz minket ahova szeretnénk, de bonyolult.

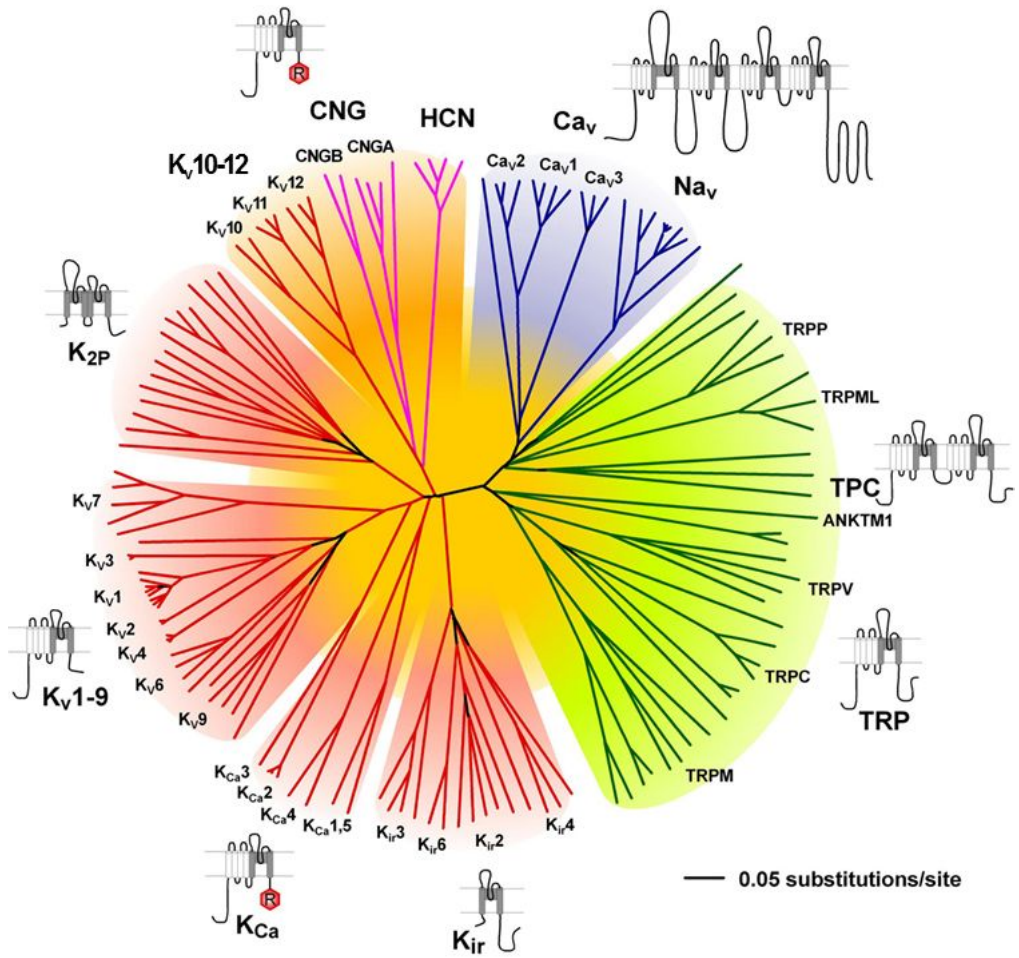


Az egyszerű, összead és tüzel (integrate and fire) idegsejtmodell egyetlen egyenlettel leírható, működése könnyen számolható.

dendrit szakaszokból és minden egyes darabra ki kell számítani az egyenletek alapján az ionok áramlását és az emiatt kialakult membrán potenciál értékeket. Ezt a megközelítést multicompartment model-nek, azaz sok rekeszes modellnek nevezik, mivel a sejt szerkezetét közelítő geometriában összekötött dobozokkal modellezik az ionok áramlását és a jelek terjedését. Az egyes dobozok mérete illeszkedik a dendritfa szakaszok és a sejttest méretéhez, és az adott sejtrésznek megfelelő típusú és mennyiségű ioncsatornát tartalmaz. Egy ilyen modell idegsejt jelintegrációjának számolása 103-105 -szer több számítási kapacitást igényel, mint egy egyszerű összead és tüzel (integrate and fire) modell esetében. Cserébe sokkal pontosabb leírását kapjuk egy idegsejt működésének, és persze jóval bonyolultabb információfeldolgozási képessége van egy ilyen modern neuronnak, mint a deep learning-ben használt egyszerű sejtmodelleknek (igaz azokból jóval több kezelhető). A mesterséges neuronhálózatok, melyek a jelenleg futó deep learning-et használó large language modelleket (LLM, nagy nyelvi modell) használják (ChatGPT és a többiek) sokban fejlődnének, ha ezeket a trükköket is használnák, de még nem tart itt fejlesztésük.



A sokrekeszes (multicompartment) idegsejt modellek esetében egy valós idegsejten mért 3D szerkezet és elektrofiziológiai paraméterek alapján (felső sor), megalkotják a megfelelő geometriában összekötött rekeszeket (kábel modell, középen), majd ezeken számolják az ionok áramlását és az ezáltal kiváltott áramokat és potenciálokat. Egy ilyen modell sejt futtatása sok számítást igényel, viszont szerencsére a feladat jó párhuzamosítható, a GPUk remekül megbirkóznak a feladattal.



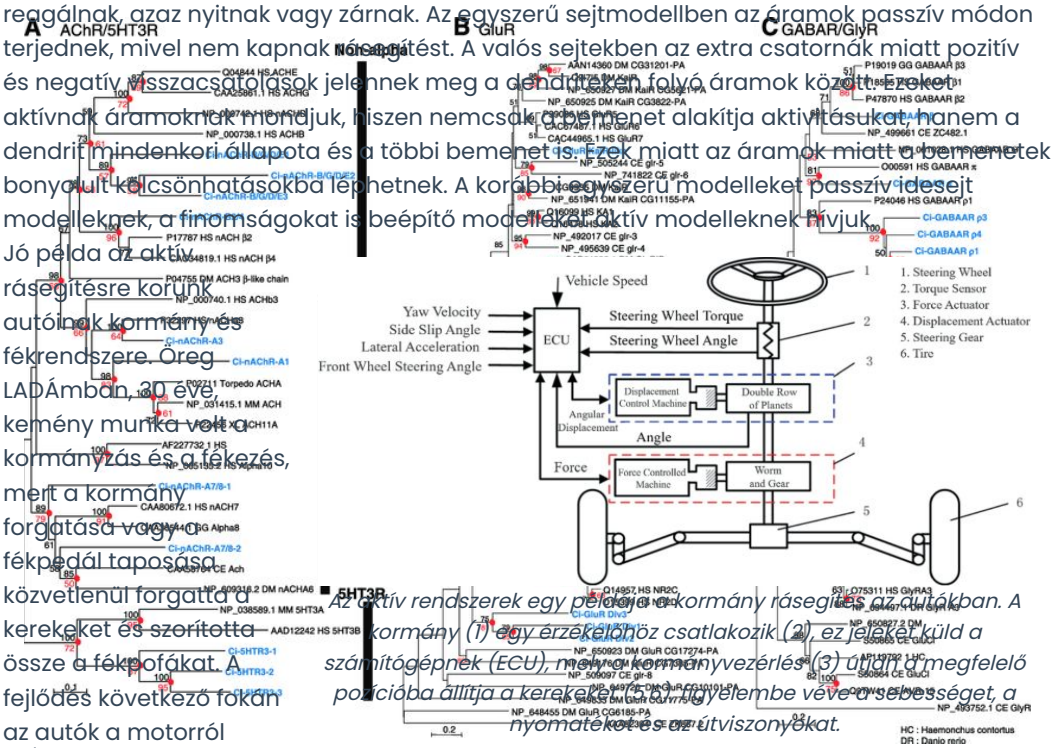
Az ioncsatornák családfája. Narancssárga és pirossal a számtalan K csatorna, kékkel a Ca csatornák, zölddel pedig a többféle iont is átengedő TRP csatornák láthatók, melyek sok membránt érő ingerre reagálnak. Ilyenen hat például a capsaicin, az erőspaprika hatóanyaga.

Miben is bonyolultabbak a valódi idegsejtek?
1) A sejthártyájukban kifejeznek több tucat eltérő tulajdonságú feszültségfüggő Na+, K+ és Ca2+ csatornát, melyek ravasz módokon hatnak kölcsön és befolyásolják a jelterjedést a dendriteken, illetve az akciós potenciálok kialakulásának időbeli mintázatát.
2) Felszínükön számos metabotróp és ionotróp, moduláló transzmitterre érzékeny receptor található (a szokásos lista: acetil-kolin, szerotonin, dopamin, noradrenalin, hisztamin és még sokan mások). Ezen receptorok aktiválódásukkor számos (az előző pontban említett) ioncsatorna működését képesek hangolni, ezáltal átalakítani a sejtek membrán és emiatt jelintegráló tulajdonságait, illetve azt, hogy az axonterminálisból milyen hatékonysággal szabaduljon fel az ingerületátvivő anyag. Azaz képesek mind a jefeldolgozás, mind a hálózat kapcsolatrendszerének működését hangolni.
3) Az egyes sejttípusok szerkezete, geometriája, a dendritek elágazódása, vastagsága és a kifejezett ioncsatornák típusa és mennyisége sejttípusonként változó. Ezek egyedi jelintegrációs tulajdonságokkal ruházzák fel az eltérő sejttípusokat.

A bonyolult csatorna kölcsönhatásoknak és eltérő geometriának számos hatása van az idegsejtek jelfeldolgozására:

Először is jóval összetettebb, nem lineáris jelterjedésre és jelösszegződésre teszik alkalmassá a dendriteket, mivel találhatók rajtuk olyan ioncsatornák, amelyeket nem az átvivőanyagok nyitnak, hanem érzékelik a membránon eső feszültséget vagy más ionok koncentrációjára

reagálnak, azaz nyitnak vagy zárnak. Az egyszerű sejtmodellben az áramok passzív módon terjednek, mivel nem kapnak rásegítést. A valós sejtekben az extra csatornák miatt pozitív és negatív visszacsatolások jelennek meg a dendritekben folyó áramok között. Ezeket aktívnak áramoknak mondjuk, hiszen nemcsak a bemenet alakítja aktivitásukat, hanem a dendrit mindenkori állapota és a többi bemenet is. Ezek miatt az áramok miatt a bemenetek bonyolult kölcsönhatásokba léphetnek. A korábbi egyszerű modelleket passzív idegsejt modelleknek, a finomságokat is beépítő modelleket aktív modelleknek hívjuk. Jó példa az aktív rásegítésre korunk autóinak kormány és fékrendszere. Öreg LADÁmban, 30 éve, kemény munka volt a kormányzás és a fékezés, mert a kormány forgatása vagy a fékpedál taposása közvetlenül forgatta a kerekeket és szorította össze a fékpofákat. A fejlődés következő fokán az autók a motorról lecsippentett energia segítségével segítettek a kerekek irányításában és a fékezésben. Manapság pedig már a kormány és a fékpedál nincs is közvetlenül összekapcsolva a kivitelező mechanikával, hanem érzékelők olvassák mit tekerünk, nyomunk és egy számítógép ad utasításokat a kerék és a fékrendszer megfelelő működtetésére. Ez a megoldás ráadásul adaptív, ha gyorsan megyünk, magasabb sebesség fokozatban vagyunk a kormány mozgatás sokkal finomabb, mint amikor tolatva parkolni próbálunk. A fékrendszerben is működésbe lép az ABS, ha jeges úton próbálunk fékezni. Ehhez hasonlóan adaptív, hogy az idegsejtek aktív jelintegrációja hogyan változik az eltérő feldolgozási állapotok függvényében.



Az aktív rendszerek egy példája a kormány rásegítés az autókban. A kormány (1) egy érzékelőhöz csatlakozik (2), ez jeleket küld a számítógépnek (ECU), mert a kormányvezérlés (3) útján a megfelelő pozícióba állítja a kerekeket (4,5,6), figyelembe véve a sebességet, a nyomatékot és az útviszonyokat.

Ízelítő az átívőanyag receptorok népes családfájából. Eltérő sejttípusok ezen receptorok más-más változatát használják és ezért egyedi módon modulálódik működésük.

Tovább is van. Mondom még, a következő bejegyzésben

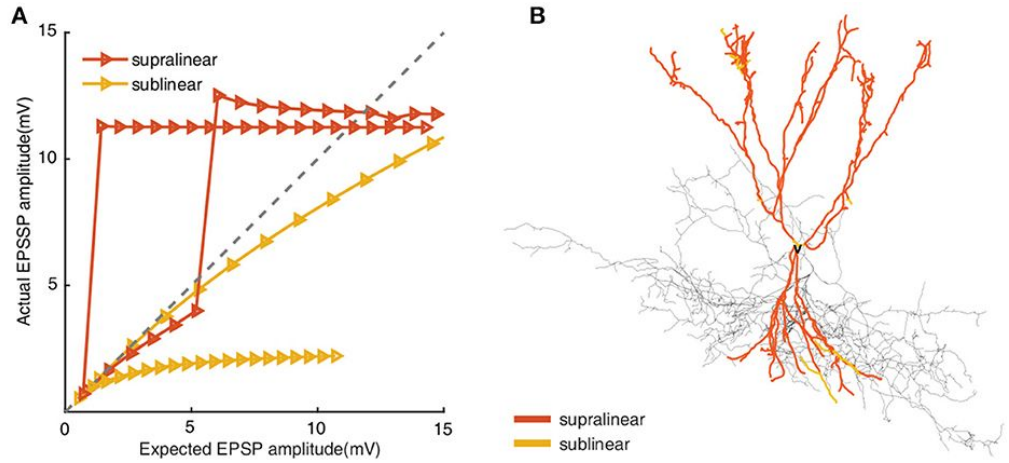
Szerző: **Gulyás Attila**

A bonyolult neuron modell II

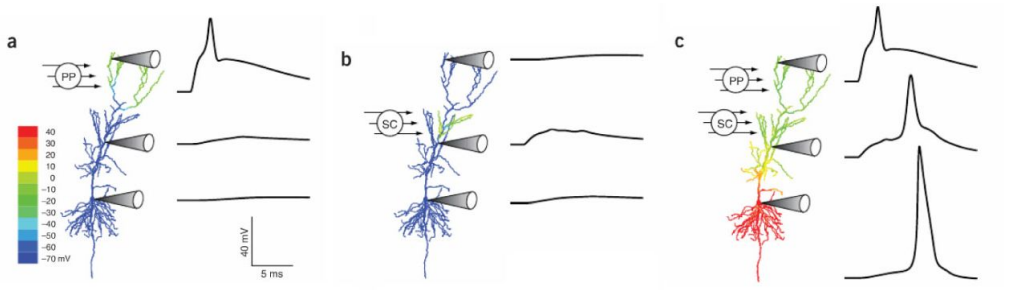
Az előző bejegyzésben bemutatott új szereplők, a további ioncsatornák, a jelterjedésre két ellentétes irányban hathatnak. Amennyiben a serkentés (depolarizáció) hatására további Ca2+ és Na+ csatornák nyílnak meg, akkor ezek felerősítik a serkentés hatását. A beérkező jelek a terjedés során felerősödnek, hatékonyabban aktiválják a sejtet.

Ha egyszerre két bemenetre érkezik serkentés, hatásuk az erősítés miatt nagyobb lesz, mint a két bemenet egyszerű összege, emiatt ezt supra-lineáris összegződésnek nevezik. Olyan is lehetséges, hogy a dendrit egyik részére érkező bemenet csak akkor jut tovább, amikor a sejttesthez közelebbi dendritrészen beindulnak ezek az erősítő rendszerek. Így az egyik agyterületről származó jel csak akkor tud beterjedni, ha egy másik agyterületről megfelelő pillanatban szintén érkezik információ. Ezt az információ kapuzásának nevezik, hiszen az egyik bemenet nyitja meg a kaput a másik számára.

Amennyiben a sejt membránpotenciálját hiperpolarizáló K+ csatornákat kapcsolnak be a



Egy idegsejtre érkező bemenetek az aktív áramok miatt kölcsönhatásba lépnek egymással és a vártnál erősebb (supralineáris) vagy gyengébb (sublineáris) összegzett jelet produkálnak. A bal oldali grafikon vízszintes tengelyén a bemenetek elvárt összege, függőleges tengelyén a valódi, mért összeg látható. Amikor a sejt a narancs görbével jelzett állapotban van gyengén sublineáris, azaz veszteséggel adódnak össze a jelek, amikor a piros görbével jelzett állapotban van erősen supralneáris. Egy bizonyos bemeneti erősség fölött a jelek összege hirtelen felerősödik.

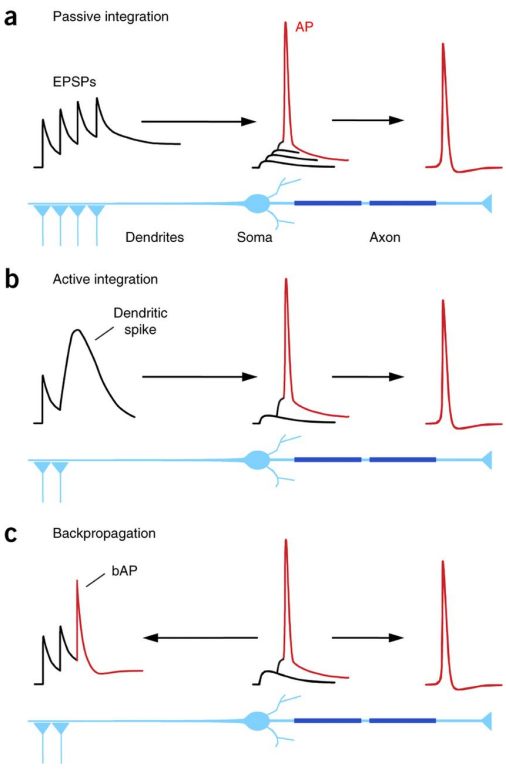


Egy másik aktív mechanizmus: a szinaptikus kapuzás. A bal oldalon a sejt csúcsi dendritjére érkező serkentő bemenetet által kiváltott válasz látható (felső görbe), a serkentés nem terjed hatékonyan a sejttest felé, ott alig vát ki választ (alsó görbe). Középen szintén egy egyedi serkentés érkezik, mely magában nem vált ki jelentős válaszzt se a sejttesten (alsó), se a távoli dendritben (felső görbe). Amennyiben a két bemenet megfelelő időzítésban érkezik (jobb oldalo oszlop) a két áram támogatja egymást és az erős szupralineáris összegződés miatt a sejttesten erős válasz jelnik meg. A közelebbi bemenet lehetővé teszi a távolabbi bemenet eljutását a sejttestre. A színek a sejtek egyes részeinek membránpotenciálját jelölik.

Ca2+ áramok vagy a membrán depolarizációja, akkor a beérkező serkentő bemenetek hatásának összege kisebb lesz, mint két bemenet összege a passzív esetben, ezért ezt sub-lineáris összegződésnek hívjuk.

Hogy a sejtek jelfeldolgozó tulajdonságai még kifinomultabbak legyenek, bizonyos sejtek esetében a dendriteken is ki tudnak alakulni akciós potenciálok (AP), melyek terjedhetnek a dendritágak felől a sejttest felé vagy a sejttestről a dendritek felé. A két irányú terjedésnek eltérő szerepe van az összetett jelintegrációban.
Amikor egy dendritágra elegendő mennyiségű serkentés érkezik ahhoz, hogy elérje a dendritikus akciós potenciál kialakulását, akkor a dendritről egy felerősített jel fut be a sejttestre. Ez lehet olyan erős is, hogy a sejtet is kisüsse. De az is előfordulhat, hogy több ilyen dendritikus akciós potenciálnak kell egyszerre beterjednie a sejtre ahhoz, hogy a sejt kisüljön. Mivel a dendritikus gátlás hatékonyan meg tudja vétózni egy dendriten az akciós potenciálok kialakulását, jelenléte vagy hiánya befolyásolja hogyan integrál egy sejt. A dendrit- és sejttest-gátlással, vagy a csatornák kapcsolgatásával, egyetlen idegsejt működhet úgy, hogy egyetlen dendritre érkező bemenet csoport kisütheti, de úgy is, hogy sok dendritágra sok bemenetnek kell egyszerre érkeznie ahhoz, hogy a sejt kisüljön. A sejt így

állapot függően lehet logikai VAGY vagy ÉS kapu.
A dendriteken kialakuló AP-k gyakran Ca2+ áramoktól erednek. Ugye a Ca2+ szint fontos a szinaptikus súly módosulásánál. Ha egy bemenet Ca2+ akciós potenciált vált ki egy sejtben akkor az egész dendritben megemelkedik a Ca2+ szint és a dendritre érkező összes aktivált szinapszis esetében beindul a szinaptikus súlyok megerősödése.



Passzív és aktív jelterjedési lehetőségek. Fent 4 egymás után érkező serkentő bemenet egyszerűen összeadódik, Így indul egy akciós potenciál, mely a sejttestről az axonra terjed. A középső esetben a dendriten (bal oldal) egy dendritikus akciós potenciál indul, mely a sejttesten klasszikus akciós potneciált vált ki (középen), mely az axonra is kiterjed (jobb). Az alsó esetben egy dendritről érkező serkentés akciós potenciált váltott ki a sejttesten, mely mind a dendritfára (bal) mind az axonra kiterjed (jobb).

Amennyiben a serkentő bemenetek dendritikus AP-t nem váltanak ki, de a sejttesten indítanak AP-t, akkor bizonyos sejttípusokban az AP a dendritekre is visszaterjedhet. Ennek itt megint abban van szerepe, hogy a szinapszisok számára a bekövetkező Ca2+ szint emelkedés jelezze, itt az idő tanulni, hacsak, egy jól elhelyezett gátlás ki nem kapcsolja ezt a visszaterjedő jelet. Az már csak extra csavar, hogy néha az egy vagy több dendritből beterjedő akciós potenciál visszapattan és a fenti módon visszaterjed az összes dendritbe.

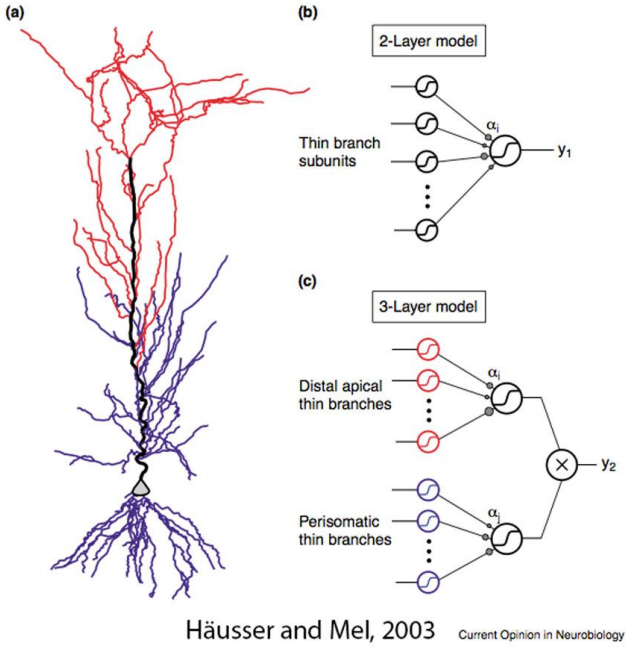
Végezetül léteznek olyan, elsősorban K+ áramok is, melyek lassabban vagy gyorsabban a nyugalmi potenciál irányába igyekeznek húzni a sejtet, vagy akár ez alá húzzák azt. Ha ezek az áramok gyorsak, képesek a dendritekre érkező EPSPket megrövidíteni, ezzel pontosabbá tehetik a jelátvitelt. Lassabb K+ csatornák pedig a sejtek tüzelési küszöbének beállításában fontosak. Ez utóbbiak a rövidtávú memóriában is szerepet játszhatnak, azáltal, hogy a sejtre érkező bemenetek egy időre megváltoztatják a sejt tüzelési küszöbét, és ezek után egy ideig egyes sejtek könnyebben vagy nehezebben tudnak kisülni. Ez a mechanizmus a rövidtávú memóriában játszhat szerepet, egy információt hordozó mintázat sejtjei, aktiválódásuk után egy ideig könnyebben kapcsolnak be, a mintázat rövid ideig fennmarad.

Összefoglalva: a valós, bonyolult idegsejtekben számos olyan ioncsatorna van még jelen, amelyektől a sejtek membránjai aktívvá válnak, mely a jelek jobb vagy rosszabb hatékonyságú összegződését és terjedését eredményezi. A csatornák működésének hangolásával a sejt bemenetei között összetett kölcsönhatások alakulhatnak ki, illetve a szinaptikus tanulás hatékonysága is változhat.

A legfontosabb hatás azonban az, hogy míg az egyszerű idesejt modellekben egy lépcsőben összegződnek a bemenetek és ha ez eléri a küszöböt akkor AP, kimenet keletkezik. Addig a valós, bonyolult idegsejtekben -elsősorban az agykérgi serkentő sejtekben, a piramis sejtekben- többlépcsős jelösszegződés figyelhető meg. Az első lépcsőben, ha megfelelő mennyiségű bemenet érkezik a távoli, vékonyabb, aktív dendritekre, akkor kialakulhat rajtuk dendritikus AP, mely a csúcsi dendrit segítségével a sejttestre terjed. Itt minden egyes dendritág tekinthető úgy, mint egy korábbi egyszerű, passzív idegsejt. A második lépcsőben pedig az egyes dendritágakról beérkező dendritikus AP-k összegződnek és ha elérik a sejttest tüzelési küszöbét, a sejt kisül. De az is lehet, hogy dendritcsoportok

összegződnek csak a második lépcsőben és ezen csoportok eredménye újra összegződik egy harmadik lépésben. A dendritek és a sejttest gátlásával a lépcsők küszöbe állítható, és így elérhető az is, hogy nagyon kevés bemenet kisüssön egy sejtet, de az is, hogy nagyon sok bemenet kelljen ehhez. A visszaterjedő AP-k szabályozásával pedig az előzőektől valamelyest függetlenül kapcsolható a memória kialakulásában szerepet játszó dendritikus Ca2+ szint emelkedés.

Azt, hogy minek a hatására kapcsolódnak a csatornák és a gátlósejtek eltérő információfeldolgozást okozó állapotba a következő bejegyzés szól.



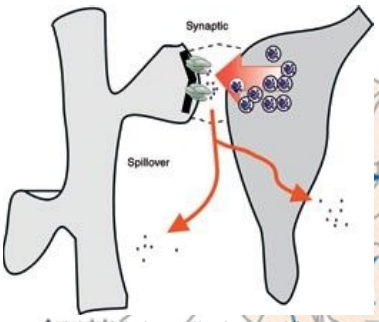
A két és három lépcsős nemlineáris jelösszegződés modellje agykérgi piramis sejtekben. Egy-egy dendritágban is kialakulhatnak dendritikus akciós potenciálok, amennyiben elegendő a serkentés, ezek aztán kölcsönhatnak a sejttesten, vagy más dendritágakkal és így 2 vagy 3 lépcsőben alakul ki a sejt kimenete.

Szerző: **Gulyás Attila**

A gátlósejtek és a hálózatok aktivitásának modulálása

Aki átugrotta az előző bejegyzést, melyben alaposan cikornyáztuk az idegsejtek jelfeldolgozását annak legyen annyi elég, hogy a sejthártyában, az alapvető jeltovábbító és jelintegráló feladatokat ellátó alap Na+, K+, Cl- és Ca2+ csatornákon kívül számtalan, sejttípusokra jellemző, finomabb működést lehetővé tevő csatorna található, melyeket különböző állapotokba kapcsolva megváltoznak a sejtek jelfeldolgozó tulajdonságai és ezáltal a sejtekből alkotott hálózatok számos feldolgozási módba kapcsolhatnak.

Az elmúlt évtized legfontosabb felismerése az volt, hogy az agyterületek megfelelő kölcsönhatásához az egyes területeket pontos időzítéssel kell a megfelelő működési állapotba kapcsolni. Az agy felépítésének bemutatásánál az agyat evolúciós története és felépítése alapján agykéregre és kéreg alatti területekre vágtuk. A kéreg alatti területekről felszálló moduláló (hangoló) pályák alapvető szerepet játszanak az agykérgi területek működésének hangolásában és összehangolásában, az állat viselkedési állapotának függvényében. A kéreg alatti területek a szervezet belső állapotáról, az állat motivációjáró, érzelmi állapotáról gyűjtenek információt, és ennek megfelelően kapcsolják az agykérgi területeket hatékonyan együttműködő feldolgozási állapotokba.
A felszálló szerotonint, hisztamint, dopamint, noradrenalint, acetil-kolint és GABAt felszabadító pályák változatos módokon hatnak az agykéreg serkentő és gátló sejtjeire. A pályakövető és mikroszkópos vizsgálatok megállapították, hogy ezekből a rendszerekből az átvivőanyagok felszabadulhatnak szinapszisok nélkül, nem célzottan, a sejtek közötti térbe,

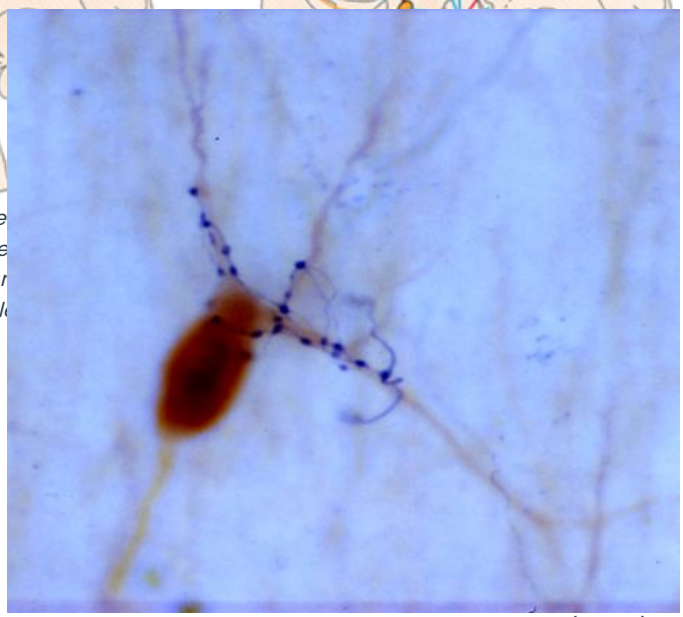


A jobb oldalon elhelyezedő axon végződésből felszabaduló átvivőanyag hathat szinaptikusan egy adott célsejtre vagy elszivároghat a sejtek közé és közvetve, lassan hathat a sejtek működésére.

lassan hatva a sejtekre. De célzottan is felszabadulhatnak szinapszisok útján, eltérő típusú sejtekre hatva, jelentősen gyorsabban. A vizsgálatok szerint számos rendszer kiválogatja magának a gátlósejteket, azokon belül is különböző típusú gátlásokat létrehozó alcsoportjaikat és ezek működésének modulációja útján képes igen hatékonyan a serkentő sejtek jelintegrációját befolyásolni.

A serkentő sejtek jelfeldolgozását a moduláló rendszerek tehát két úton befolyásolják. Egyrészt szinaptikus vagy nem szinaptikus módon a serkentő sejtek felszínén elhelyezkedő ionotróp és metabotróp receptorokra hatva megváltoztatják bizonyos ioncsatornák működését és ezáltal a sejtek jelintegrációs tulajdonságait. Másrészt eltérő gátlósejt csoportokat megcélozva, hasonlóan módosítják azok jelintegrációját, melynek eredményeként megváltozik a serkentő sejtekre érkező gátlás. A két hatás befolyásolja a jelek összegzését, a szinaptikus súly megváltozását vagy a sejt küszöbének rövidebb-hosszabb idejű megváltozását.

Intézetünk kutatói, köztük jómagam eredményei szerint például a mediális szeptumból eredő GABA tartalmú rostok válogatás nélkül az összes agykérgi gátlósejt csoport aktivitását csökkentik és ezért közvetve növelik az serkentő sejtek aktivitását. Ez a pályarendszer lehet abban, hogy amikor az állat felderíti a környezetét, a hippokampusz nevű agyterület felváltva tudjon tervező és információ gyűjtő állapotok között átkapcsolni. Míg egy másik, a szintén általunk vizsgált, szerotonint tartalmazó mediális raphe mag idegsejtjeiből induló pályarendszer az agykéregben csak a dendriteket beidegző gátlósejteken végződik, és feltételezhetőleg a sejtek tanulási rendszerét kapcsolja be vagy ki, a megfelelő magatartási állapotban, amikor tanulásra van szükség.



A mediális szeptumból eredő GABA tartalmúrostok (fekete) körbefonják a hippokampuszban a kosársejteket (barna), ezáltal hatékonyan modulálják azok működését és közetve a serkentő sejtek nagy csoportjainak aktivitását.

Ezek a gátlósejteken keresztül történő hangoló hatások felelősek azért, hogy az agykéreg egyes területei finoman összehangolt időzítéssel különböző EEG hullámokat mutató aktivitási módok között kapcsolgassanak. A figyelemhez társuló gamma, a pihenés alatt megjelenő alfa vagy az alvásra jellemző delta, theta aktivitások mindegyikében más moduláló ingerületátvivő közegben úszik az agy, amelyek hatására a serkentő és gátlósejtek jelintegrációs tulajdonságai az adott feladat elvégzésére alkalmas állapotba kerülnek.

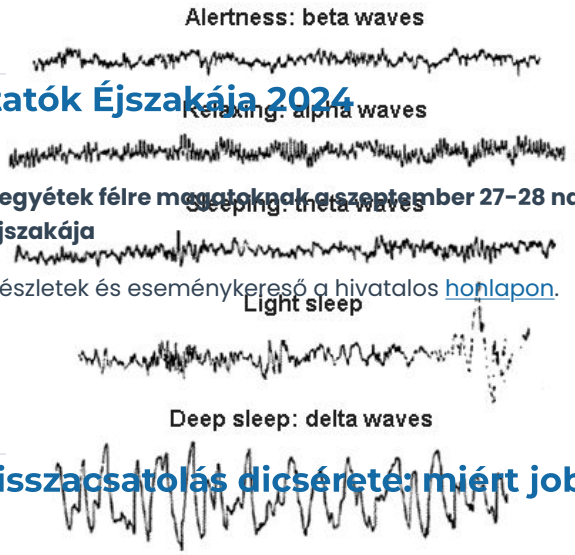
Szerző: **Gulyás Attila**

Kutatók Éjszakája 2024

Tegyétek félre magatoknak a szeptember 27-28 napokat, mert idén is lesz Kutatók Éjszakája

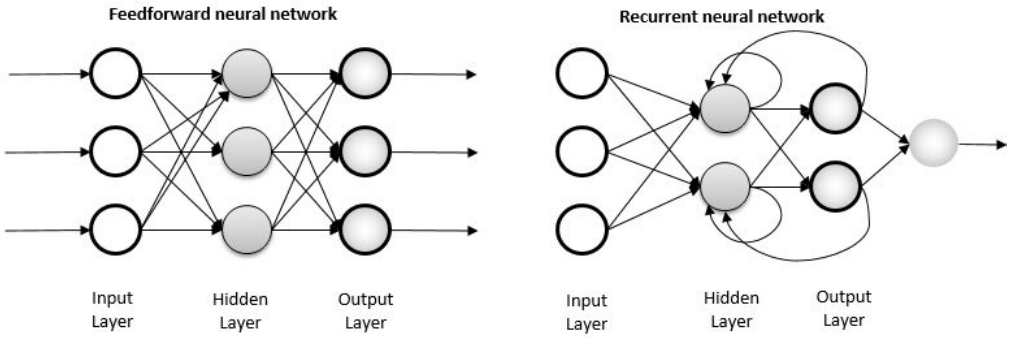
Részletek és eseménykereső a hivatalos honlapon.

A visszacsatolás dicsérete: miért jobbak a visszacsatolt hálózatok?



A különböző éberségi állapotban megfigyelhető EEG jelek más jellemző frekvenciával rendelkeznek.

Alaposan bemutattuk az agykéreg szerkezetét, rétegeit, információ áramlását, illetve, hogy miért van szükség a gátlósejtekre. Többször szerepelt a visszacsatolás kifejezés: „az agykérgi rétegek és sejtek kölcsönös, visszacsatolt kapcsolatokat alkotnak", „a serkentő sejtek visszacsatolt kapcsolatai miatt a hálózatok túlaktiválódhatnak és az epilepszia elkerülésére aktivitásuk szabályozására az agykéregben számos gátlósejt csoport jelent meg", „a visszacsatolt gátlás hatékonyan tartja szinten az idegsejthálózatok aktivitását", stb.
Ez egy annyira fontos hálózati elem, hogy ebben a bejegyzésben alaposan körüljárjuk. Egy nagyon fontos hálózati tulajdonság, a magasabb rendű idegrendszerek működéséhez szükséges egyik alapelem.



Balra egy egyszerű előrecsatolt hálózat: a bemeneti és a kimeneti réteg között egy rejtett réteg található, de minden szint csak előrecsatolt kapcsolatokkal kapcsolódik a következőhöz. Jobboldalt egy igen egyszerű, visszacsatolásokat is tartalmazó hálózat látható. Ennek a példának is 3 rétege van, de a rejtett rétegen belül és a kimeneti rétegből a rejtett rétegbe visszacsatolt kapcsolatok is vannak.

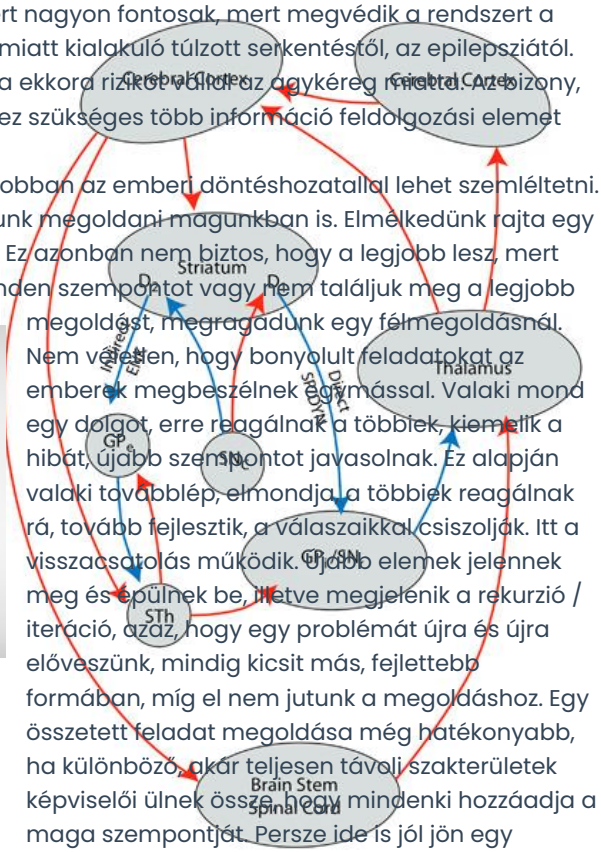
A visszacsatolás, rekurrencia, azt jelenti, hogy a hálózatban körkörös kapcsolatok vannak. Az alapoknál csak előrecsatolt hálózatokról beszéltünk. Itt beérkezik az információ, majd egymás utáni sejtrétegeken keresztül átkapcsolva kilép a hálózatból. A visszacsatolt hálózatokban, mint amilyen például az agykéreg, rétegeken belüli és rétegek közötti oda-vissza kapcsolatokat is látunk. A sejtek vagy sejtek csoportjai nem csak tovább vetítenek más hálózatok felé, hanem az aktuális hálózaton belül is létesítenek (visszacsatolt, serkentő) kapcsolatokat. A következő szinten, a hamarosan terítékre kerülő hierarchikus hálózatokba kapcsolt agykérgi területek esetében is megjelenik majd a visszacsatolás, a hálózatok kapcsolódnak körkörösen vagy kölcsönösen.

A gátlósejtek szerepénél írtuk, hogy azért nagyon fontosak, mert megvédik a rendszert a serkentő sejtek pozitív visszacsatolása miatt kialakuló túlzott serkentéstől, az epilepsziától. Nyilván fontos lehet a visszacsatolás, ha ekkora rizikót vállal az agykéreg miatta. Az bizony, roppant fontos. Az összetett működéshez szükséges több információ feldolgozási elemet valósít meg.

A visszacsatolás fontosságát talán legjobban az emberi döntéshozatallal lehet szemléltetni. Egy bonyolult feladatot megpróbálhatunk megoldani magunkban is. Elmélkedünk rajta egy ideig, majd előállunk egy megoldással. Ez azonban nem biztos, hogy a legjobb lesz, mert nem feltétlenül veszünk figyelembe minden szempontot vagy nem találjuk meg a legjobb megoldást, megragadunk egy félmegoldásnál. Nem vétlen, hogy bonyolult feladatokat az emberek megbeszélnek egymással. Valaki mond egy dolgot, erre reagálnak a többiek, kiemelik a hibát, újabb szempontot javasolnak. Ez alapján valaki továbblép, elmondja, a többiek reagálnak rá, tovább fejlesztik, a válaszaikkal csiszolják. Itt a visszacsatolás működik. Újabb elemek jelennek meg és épülnek be, illetve megjelenik a rekurzió / iteráció, azaz, hogy egy problémát újra és újra előveszünk, mindig kicsit más, fejlettebb formában, míg el nem jutunk a megoldáshoz. Egy összetett feladat megoldása még hatékonyabb, ha különböző, akár teljesen távoli szakterületek képviselői ülnek össze, hogy mindenki hozzáadja a maga szempontját. Persze ide is jól jön egy „gátlás", például egy moderátor vagy vitaelnök személyében, hogy gátat vessen a végtelen vitáknak vagy megfékezzen egy narcisztikus örök beszélőt.



Egy kerekasztal megbeszélésen mindenkinek az ötletét megvitatják, továbbfejlesztik. Jól működik a visszacsatolás.



A motoros tervezésben és gondolkodásban fontos agykéreg-striátum-talamusz-agykéreg hurokban számos visszacsatolás található.

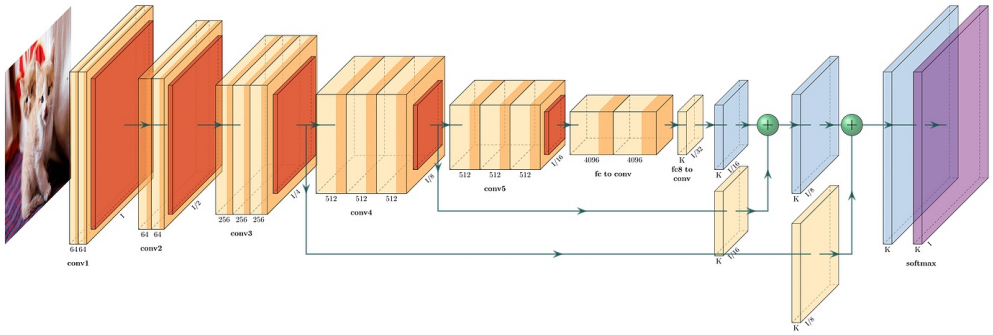
Mi jelentőset ad hozzá a visszacsatolás az agykérgi hálózatok képességeihez?

1) **Iterálás:** egy döntés, gondolatmenet ismételt végrehajtása, kiértékelése. Az eredmény visszakerül a rendszerbe és újra kiértékelődik, míg meg nem születik egy jó megoldás. Ez működhet egy hálózaton (agykéreg modulon) belül, de modulok (részhálózatok) kölcsönhatása során is.

2) **Szupervízió (felügyelet), tanítás, kontextus adás:** a hierarchikus hálózatokban a feldolgozás magasabb szintjein kialakult eredményt a visszacsatolás visszajuttathatja az alacsonyabb szintek felé, ezáltal segítheti egyrészt azok információ feldolgozását, másrészt azok tanulását, azáltal, hogy a helyes megoldás mintázatát bemutatja a tanuló hálózatnak. A figyelem is valahogy így működik, a magasabb rendű, figyelmet vezérlő hálózatok megadják a megfelelő kontextust, fókuszt, ami irányba az alacsonyabb hálózatnak el kell mozdulnia. Amin belül, aminek segítségével a megoldást kell megtalálnia.

3) **Fennmaradó (perzisztens), spontán aktivitás:** a visszacsatolás azt is eredményezi, hogy egy ilyen hálózatba dobott információ (serkentő impulzus) tartós működést okoz, fennmaradó aktivitást vált ki. Ez egyrészt azt eredményezi, hogy aktuális bemenet nélkül is fejlődnek a mintázatok, feldolgozás zajlik és ha a tanulási mechanizmusok is működnek a hálózat fejlődik. Másrészt a fennmaradó aktivitás miatt a hálózatnak múltra emlékező belső állapota is lesz.

Jelenleg a mesterséges intelligencia által használt deep-learning hálózatok ugyan többszintűek, hierarchikusak, de nincs jelen bennük rekurrencia, elsődlegesen előrecsatolt hálózatok. Az egymáshoz kapcsolt hierarchiában jelen lehetnek visszacsatolások, de nem szerves részei ezeknek a modelleknek. Ennek egyik oka az, hogy itt ugye absztrakt idegsejteket használnak és a tanulás nem a hebb szabály, hanem a back-propagation alapján történik. A tanítás során az egyes kapcsolatok erőssége annak alapján változik,



A képfelismerő hálózato és a ChatGPT mélyén lévő deep learning hálózatban nincsenek visszacsatolások, emiatt nincs belső állapota és saját aktivitása, csak a

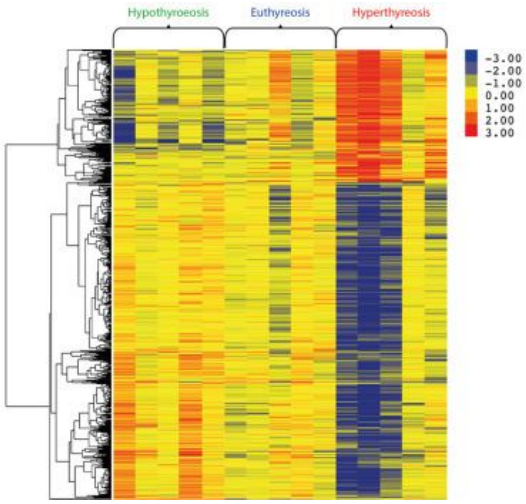
hogy mennyit kell változtatni a súlyokon ahhoz, hogy a kapott és az elvárt bemenet közelítsen egymáshoz. Ez egy visszacsatolt hálózat esetén technikailag nem működik. A visszacsatolás beépítéséhez alapvetően kellene megváltoztatni ezen hálózatok működését, de valószínűleg hatalmas előrelépést okozna az AI hálózatok működésében, hiszen a fenti 3 extrával lennének felszerelve.

Szerző: **Gulyás Attila**

Nyári termés. Kutatóink munkájáról szóló riportok az Intézet oldalán

A nyáron több cikk is megjelent kutatóink tollából kiemelkedő nemzetközi folyóiratokban: kettő az anyagcsere szabályozásában fontos pajzsmirigy hormon hatásáról és annak méréséről, egy pedig az elektrofiziológusk által használt agyszeletekben aktiválódó mikrogliasejtekről. No persze bár a nyáron jelentek meg a cikkek több éves kemény munka áll mögöttük.

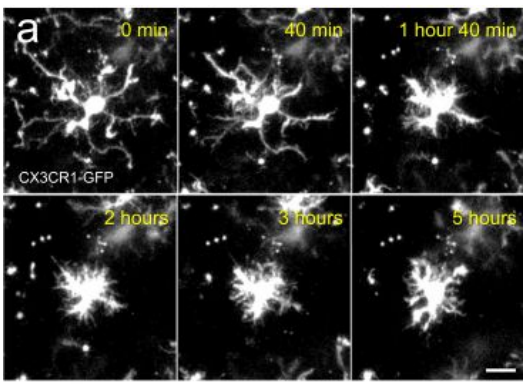
Két kutatócsoportunk együttműködésének gyümölcseként, fiatal kutatónk, Sinkó Richárd elsőszerzőségével megjelent munkáról olvashattok itt. A cikk a pajzsmirigy hormonok (PMH) hatásának egy potosabb mérési módszerét mutatja be. A PMH nagyon fontos a szervezet anyagcseréjének szabályozásában. Minden sejt érzékeli szintjét, mert befolyásolja az alapanyagcserét, a fehérjeszintézist, az idegsejtek érését és a növehedési hormonnal együttműködve a hosszú csontok növekedését. Hatása elengedhetetlen az egészséges fejlődéshez.



A génkifejeződés szintjének megváltozása egészséges (középső kék feliratú kapcsos zárójeles oszlopok), illetve pajzsmirigy alul (zöld felirat, bal oldalt) és túlműködés esetén (piros, jobb oldalt). A színskála a jobboldalon mutatja milyen erősen nőtt meg (piros) vagy csökkent le (kék) egy gén kifejeződése.

Éppen ezért a PMH termelés zavarai komoly betegségeket okoznak. Vannak már jó helyettesítő hormon-gyógyszerek, de ahhoz hogy helyesen alkalmazzák, eddig a PMH szintet kellett mérni a betegekben. A gond azonban ott van, hogy a szövetek szabályozzák, hogy mennyi PMH receptort fejeznek ki. Azaz a PMH szint mérése nem jól mutatja, hogy milyen erős a kiváltott hatás. A kutatók által kidolgozott pontosabb mérési eljárás során egy kitépett hajszál hajhagymájának sejtjeiben mérik meg azoknak a géneknek a kifejeződési szintjét amik a PMH válaszban fontosak. Így pontosabban lehet kalibrálni, hogy a betegnek mennyi hormon pótlásra van szüksége.

Gereben Balázs csoportjának munkája azt vizsgálta, hogy az agyszövetben található asztrogliasejtekre milyen génszabályozási útvonalakon keresztül hat a PMH. Az asztrogliasejtek fontosak az idegsejtek anyagcseréjének támogatásában és agysérülés esetén a regenerációban is részt vesznek, mert szükség esetén őssejt-szerű tulajdonságokat mutatnak. A PMH így közvetve fontos az agyi anyagcserében és regenerációban. A cikk első szerzőjével Mohácsik Petrával olvasható riport a részletekről.



Microgliasejt alakjának változás a sérülést követő 5 órában. A kezdetben kiterült sejt

A harmadik, nemrég megjelent cikk, fiatal kutatónk, Berki Péter doktorandusz elsőszerzőségével, azt vizsgálta, hogyan viselkednek a mikrogliasejtek az elektrofiziológusok egyik alapvető vizsgálati rendszerében, a lassan fél évszázada használt in vitro agyszeletben.

nyúlványrendszere összehúzódik és zámtalan apró, az egyszövetet letapogató nyúlványt növeszt.

A mikrogliasejtek (mint ahogy korábban Írtuk róluk) részt vesznek az agy védekezési folyamatiban és fontosak a szinaptikus kapcsolatok stabilizásálásában. A kutatók kíváncsiak voltak arra hogyan reagálnak a mikrogliasejtek arra a meglehetősen erős traumára, amikor az agyból szeleteket vágnak. Ez egy jó modell lehet annak vizsgálatára mi történik amikor megsérül az agy.

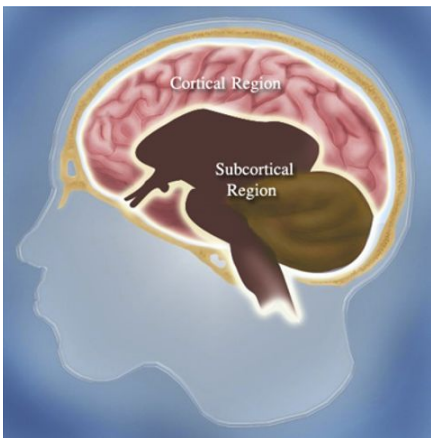
A sérülés helyén a sejtekből felszabaduló ATP a jel a mikrogliáknak hogy baj van. Egyből a sérülés felé mozognak és nyúlványokat kezdenek növelni. Amennyiben gátolták a mikrogliák reakcióját, a sérülést követő szinapszis átrendeződések elmaradtak és a szeletek nem voltak képesek bonyolult elektromos aktivitás mintzatok előállítására, jelezve, hogy a mikrogliasejtek szükségesek a hálózat egészséges működésének helyreállításához. A szerzőkkel készült riport az Intézet weboldalán olvasható.

Szerző: **Gulyás Attila**

Kérdezz bármit III: Az érzelmekről és a szerelemről

Elővettem a tavaszról maradt kérdéseket, hogy ne akadjon el ez a szál se. Rögtön egy visszatérő kérdéspárral kezdeném:

Van-e tudományos magyarázat a szerelemre? Hol keletkeznek az érzelmek? Induljunk az érzelmekkel, aztán szűkítünk a szerelemre. A keretek a szokásosak, agy anatómia és evolúcióbiológia (ami az előbbit meghatározza).

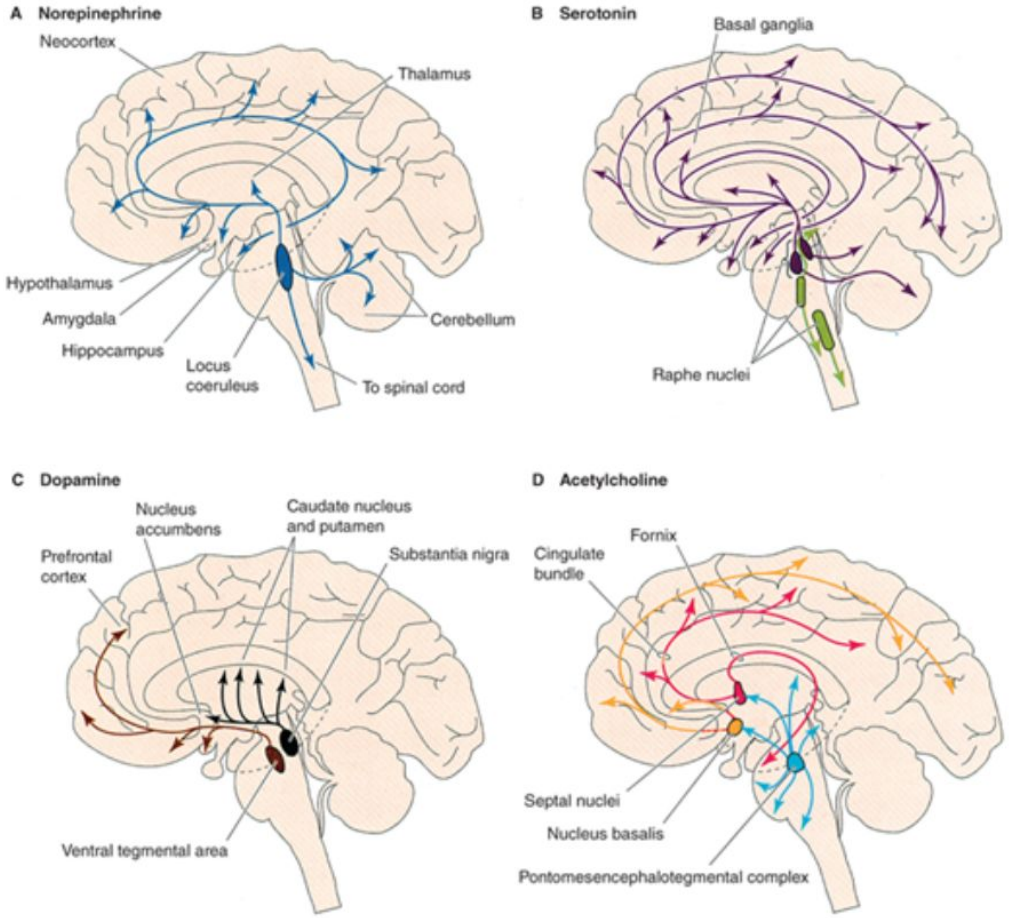


Az agy két felépítésében és funkcionálisan eltérő része, az agykéreg (rózsaszín) és a kéreg alatti területek (barna).

Az agy darabolása: az agykéreg és a kéreg alatti területek funkciója bejegyzésben az agyat két részre osztottuk. Egy evolúciósan ősibb részre, a kéreg alatti területre, melynek részei egyszerű és szorgalmas gépekként a szervezet alapműködésének tudattalan, automatikus biztosításában játszanak szerepet, elsősorban a testből, annak állapotáról érkező jelek alapján. Illetve egy evolúciósan fiatalabb, de jóval összetetteb részre, az agykéregre, mely a környezetből származó ingereket dolgozza fel magas szinten, hogy gazdájának túlélését

növelje. Az agykéreg felettébb fennkölt dolgokra képes, de a túlélés szempontjából nem lenne hatékony, ha figyelmen kívül hagyná a szervezet igényeirt vagy az életveszélyes környezeti eseményeket. Nem engedhetjük meg magunknak, hogy Shakespeare szonetteket olvasgassunk, miközben a fejünk feletti építkezés állványzata hatalmas robajjal ránk omlik, ugrani kell. Éppen ezért, amikor az agykéreg kialakult, a kéreg alatti területek speciális feladatokra szakosodott területei (agyi magvak: raphe magvak, bazális előagy, subtancia nigra, stb.) pályarendszereket növesztettek az agykéregbe, hogy annak működését a szervezet szükségleteinek megfelelő állapotba tudják hangolni. Információt szállítanak a szervezet állapotáról, éhségről, szomjúságról, testhőmérsékletről, fáradtságról, fájdalomról vagy ezek hiányáról, örömről, sikerekről.

Ezek a sokat emlegetett moduláló ingerületátvivő anyagokat (transzmitterek) felszabadító pályák, melyek az agykéreg serkentő és gátló sejtjein végződnek.



Négy felszálló moduláló pályarendszer agyi pályáinak lefutása. Van még több is...

Hogy a „Miben tér el az agykéreg a kéreg alatti területektől?" bejegyzésből idézzek:
„Az egyes transzmitter rendszerek a szervezet működésének eltérő aspektusainak szabályozásáért felelősek.... Az acetil-kolin tartalmú magrendszer az ébrenlét biztosításában, valamint a tanulás és memória szabályozásában fontos... A szerotonin rendszer az alvás-ébrenlét napi ciklusának szabályozásán keresztül a hangulat, emóciók, étvágy és szexuális hajtóerő szabályozásában játszik szerepet.... Az adrenalin és noradrenalin az éberség és figyelem szabályozásában, valamint a készenléti állapot létrehozásában fontos.... A hisztamin szintén fontos az ébrenléthez és a készenléthez.... A dopamin szerepet játszik a motivációban, mozgásszabályozásban és a tanulás szabályozásában, ő a boldogsághormon.... Egy viszonylag későn felfedezett rendszer egy orexin nevezetű átvivőanyagot használ és összehangolja az éberséget, ébrenlétet és a szervezet energiaháztartását. Az endorfinok fájdalomcsillapítók, felszabadulásuk eufóriát okoz..."



Az oroszlánordítás ijesztő...

Ezek a testből érkező jelek értelmezhetők érzelem-csíráknak. Ahogy az agykéreg fejlődött, a túlélés szempontjából hasznosnak találta az evolúció, hogy az agykéreg is adjon információt ezek felé a kéreg alatti agyterületek felé, hiszen a fontos információk közé bekerültek olyanok ingerek is, amiket már csak az agykéreg tudott megfejteni. Ha az ember levelet kap az adóhivataltól, hogy jelentős tartozása van akkor ugyanúgy kiveri a víz, mintha mondjuk oroszlán üvöltést hallana vagy kígyó marta volna meg a lábát. Míg az utóbbi reakciók kiváltásához a kéreg alatti területek feldolgozó kapacitása is elég, az APEH-es levél értelmezéséhez magasfokú látás feldolgozás szükséges. Vissza kell csordogálnia tehát az információnak az agykéregből a megfelelő kéreg alatti területekre.



... de egy levél az adóhivataltól is lehet hasonló hatással.

Az test-kéreg alatti területek-agykéreg-érzelmek kapcsolatrendszerben fura, váratlan visszacsatolásokat is feltártak a pszichlógusok. Egy kísérletben arra kérték az alanyokat, hogy miközben kitöltenek egy hangulat kiértékelő tesztet tartsanak egy ceruzát a szájukba. Azok akiket arra kértek hogy fogaik közt vízszintesen keresztbe tartsák a ceruzát és ezért egy mosolyt varázsoljanak arcukra jelentősen vidámabbnak látták a világot, mint azok akiket arra kértek csücsörítve tartsanak egy ceruzát, összehúzott, morcos szájjal. Szóval a testtartásuk is kihathat az érzelmeinkre ben csak fordítva.

Az alaposan összekötött agykéregben kialakult három terület, mely minden érzékszerv felől kap magasan feldolgozott információt és vizsgálódásainak eredményét leküldi a megfelelő kéreg alatti területnek. A három terület kicsit másra használja a kapott információt. Az ősi amigdala minden ingert megvizsgál és eldönti, egy inger jelent-e veszélyt, ha igen riadót fúj a kéreg alatti területek ingerlésével (akik aztán a megfelelő módon áthangolják az agykéreg működését). A szintén ősi hippokampusz memórianyomokat és életeseményeket szerel össze az információkból, majd megnézi, hogy hasonló memórianyommal vagy eseménnyel találkozott-e már, ha igen és az fontos volt szintén megy a riadó. Végezetül agykérgünk legmodernebb részébe, a homloklebenybe is eljut minden információ, itt összevetődik korábban megszerzett tudásunkkal, mérlegelődik, kétségbe vonódik, megfelel-e szándékainknak, terveinknek? Ha intézkedésre van szükség megint megy hír a kéreg alatti területekre.

Az érzelmekben és azok zabolán tartásában fontos szerepe van az amigdala és a homloklebeny közötti birkózásnak. Az amigdala az ősibb, ezért az egyedfejlúdés során is hamarabb érik, kapcsol be. Míg születésünktől dolgozik a homloklebeny hatása csak csak évekkel később lesz igazán tényező, és 25 éves korunkra érik meg. A gyereknevelés és a szocializáció arról szól hogy a vad és gyanakvó, rögtön ütük amigdala reakciókat a fejlődő gyermek homloklebyenye képes legyen kordában tartani.

Tehát az érzelmek: Egy egyszerű idegrendszerű, kéreg nélküli állatban is jeleznek testi



Az érzelmek A hasonn agyterül szélé rettek rajzolódás film, az Agymanók szereplői.

állapotokat a kéreg alatti területek. De, mint ahogy egy apró idegrendszer nem képes a külvilágot kifinomultan reprezentálni, érzékelni és ezért átérezni, úgy valószínűleg érzelmei sem bonyolultabbak. Ki tudja mennyire éli át őket. Az agykéreg megjelenésével és fejlődésével ezek az alulról jövő, testi jelzések az agykéreg működését is elkezdték befolyásolni. Ezzel párhuzamosan az agykéregben ezeknek az állapotoknak a feldolgozására, színesítésére kialakultak területek és kapcsolatok (elsősorban az amigdala).

És itt jön az evolúcióbiológia és a csoportszelekció. Egy olyan élőlény, akinek tudatállapotát hatékonyan befolyásolja testi állapota, motivációja, hatékonyabban képes az adott helyzetekben feladatot megoldani, és ezért túlélni. Azaz több utódja lesz, ez az elrendezés genetikailag rögzül. De az ember és a többi élőlény esetében az a tény, hogy csoportokban él, még rátesz egy lapáttal.



Bonobó csapat. A csimpánzokkal együtt legközelebbi rokonaink. Bonyolult adok-kapok kapcsolatrendszerben élnek.

Csapatban élni együttműködést, és ezzel együtt gyakran áldozatokat, lemondást, önmérsékletet igényel, bonyolult az adok-kapok viszonyrendszer. Azok, akik csak kapni szeretnek mindaddig jól járnak míg sikerül elhitetniük a társaikkal, hogy ők jó fejek, pl. azáltal, hogy jó fejnek tettetik magukat, vagy hazudnak. Társas agyunkban épen ezért kialakult két új rész, az egyik megjegyzi az egyes egyedeket és értéket rendel hozzájuk (bízom benne / nem bízom benne), a mási rész pedig nagyon érzékeny lesz arra, hogy megérezze a másik igazat mond-e vagy nem. Így elindult egy evolúciós versengés a hazugságok gyártására és ezek észrevételére. Az egyik elmélet szerint erős érzelmeink a ránk kényszerített őszinteség megnyilvánulásai. Haragunk, félelmünk, zavarunk, örömünk mind megnyilvánul automatikus testi reakciókban és belső érzelmekben, mert ezzel is mutatjuk, hogy nem színlelünk. Az egyik kedvenc mondásomat (amit egy Isztambuli turistaszállóban láttam)

idézném itt: „Mindig mondd az igazat! Arra könnyebb emlékezni”. Ősi testállapot jelzéseink így alakultak tehát színes, megrázó érzelmekké agyunk fejlődése és szociális interakcióink során.



Hát ilyen…

És akkor a szerelem: Ugye az is egy érzelem. Meglehetősen erős és tartós. De miért alakult agyunk úgy, hogy a megfelelő személy kiváltson bennünk egy meglehetősen rázós reakciót. Miért vesztjük el józan eszünket? Miért epekedünk? Miért leszünk hihetetlenül kreatívok, ha működik? És miért mélakórosak, levertek, ha nem működik a kapcsolat?

Egy utód felnevelése meglehetősen kemény, erőt és erőforrást igénylő feladat. Egy élőlény életének beteljesedése. Az embergyereké még keményebb. Erre az emberhordák azt a megoldást találták, hogy nem csak az anya, hanem az apa is részt vesz a feladatban. A dolog ráadásul sokáig tart 12-20 év egyede és korszaka válogatja 😊. Azaz a párnak hosszú időre el kell köteleződnie egymás mellett. Amikor az ember párt keres, nem mindegy, hogy ki mellett köteleződik el és mennyire. Egy hűséges megbízható párt kell találnunk és ha ezt megtalálni véltük, bizony sok mindenről le kell mondanunk, félre kell tennünk számos dolgot. Az evolúciónak az a fontos, hogy a gyerekeinket fel is neveljük, együtt valakivel. Ezért, ha agyunk egyes részei elköteleződnek egy kapcsolatban más részeit arra kell kényszeríteniük, hogy ezt az elköteleződést megtartsuk. A fellobbanó szerelemben beindulnak a kötődés mechanizmusai. Ezek félredobnak bizonyos, más agyrészek által kifejezett kételyeket. A szerelem azért vak és dübörgő, mert ezek a mechanizmusok arra kell késztessenek minket, hogy feltétel nélkül kötődjünk és energiákat tudjunk mozgósítani, hogy megmaradjunk egy párkapcsolatban, különben nem tudunk felnevelni egy vagy több gyermeket.



Néha nehéz… vagy gyakran?

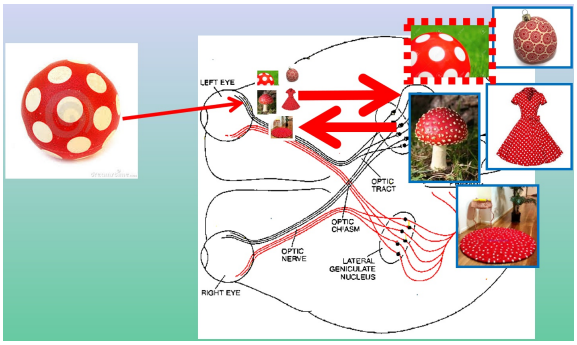
Azt mos nem tudom mi a jobb, ha valaki miközben szerelmes akkor gondol ezekra vagy nem. Bár segíthet neki megérteni a saját és választottja furcsa dolgait.

Szerző: **Gulyás Attila**

Kérdezz bármit IV: Mi fér el a fejünkben?

Hová raktározza az agy az információkat? Összesen mennyi infót tudna eltárolni? Igaz-e, hogy csak kis részét használjuk ki a kapacitásának? Tudjuk-e ezt tágítani? Van-e erre valamilyen eszköz?

Nem tudni hogyan került be a köztudatba, hogy agyunknak csak 10%-át használjuk. Ez egy marhaság. Az ember agya a szociális csatatéren fejlődött, maximális kapacitáson működik, aki nem használta maximálisan, alul maradt azzal szemben, aki maximálisan használta és nem lettek utódai, kihalt. Szóval csak a jól működő agyak hoztak létre utódokat.



Agyunk belső modelleket épít, amik közül a beérkező ingerekhez legjobban illőt kiválasztja. Tanulás során ezeket a modelleket fejlesztjük, rájuk építünk, nem kell mindent elölről kezdeni.

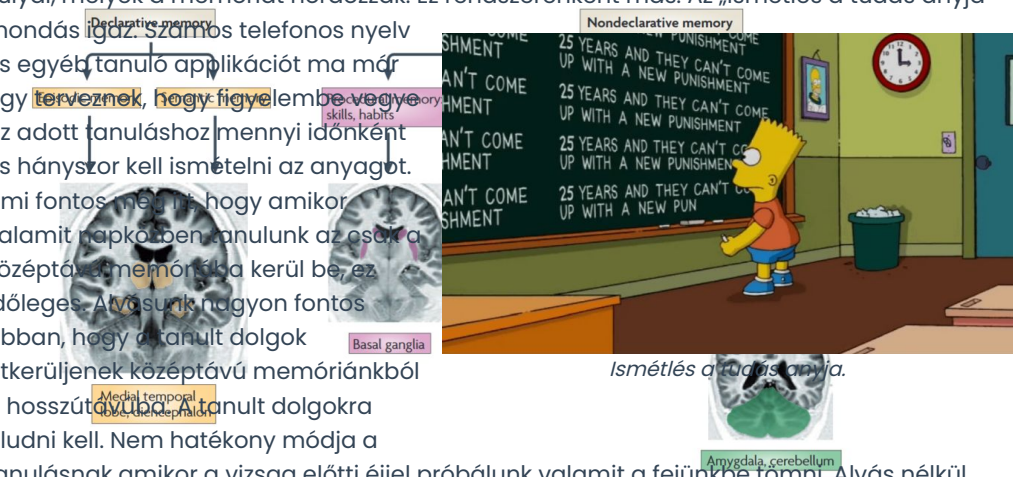
Agyunk igen hatékonyan tárolja az információkat. Írtunk a belső modellek szerepéről a percepció modern elméletében, arról, hogy amikor valami újat látunk nem minden elemét tároljuk, hanem megkeressük hogyan kötődik az agyunk hálózataiban már meglevő tárolt modellekhez, amik hozzáférnek a dologhoz tartozó összes információhoz. Amikor valamit újat tanulunk nem nulláról kezdjük, hanem hozzáillesztjük a belső modellhez. Amikor például megtanuljuk hogyan lehet egy késsel kinyitni egy konzervet, az nem önmagában tárolódik, hogy késsel konzervet lehet nyitni, hanem a konzervnyitás és a kés reprezentációját kötjük össze. A kés modelljébe belekerül, hogy konzervet is tud nyitni és a konzervnyitás módjai közé bekerül egy összeköttetés a kés felé. Minden, amit tanulunk már egy már meglevő dologhoz kötődik, igen hatékonyan. Ezért nem mond semmit a művésznek a harmadfokó egyenlet megoldóképlete és a matematikusnak a kineziológia. Nincs mihez kötniük a fogalmakat. Persze amikor valami újat tanulunk, mivel agyi hálózataink nagyok, de nem végtelenek, el is felejthetünk dolgokat, amiket már régen nem használtunk.



így is lehet konzervet nyitni, anélkül, hogy megölnénk magunkat.

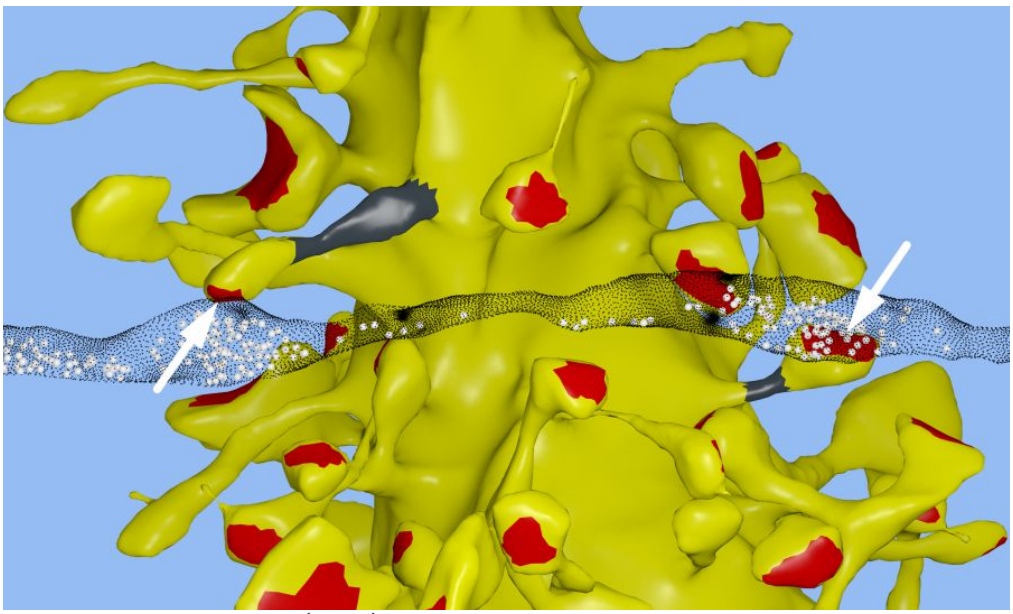
Tudni kell még hogy agyunkban különböző rendszerek vannak különböző típusú dolgok megtanulására. Más területek tanulnak tényeket, eseményeket, hogyan kell egy mozgást végrehajtani. Akkor tanulunk a leghatékonyabban amikor valamit abban a rendszerben (modalitásban) tanulunk, amiben majd használni fogjuk a tanultakat, mert akkor aktiválódnak azok a modellek, amiknek a használata alkalmas lesz majd az előhívásra. A mondás, hogy „Nem lehet könyvből úszni tanulni” nagyon is igaz. Ha könyvből tanulunk úszni akkor agyunknak az a része aktiválódik és abban tanulunk amelyik a szövegfeldolgozásért felelős, nem pedig az a része, ami az úszás mozgáskoordinációjához kell. Sokkal hatékonyabb beugrani a medencébe és csinálni, mint a székben elmélkedni arról hogyan is kell. Sokkal hatékonyabb leülni egy számítógép elő és megszerkeszteni egy szöveget, mint egy könyvből elolvasni mit is kell csinálni. A könyv arra való, hogy annak alapján csináljuk és ha csináljuk testünk mozgásszabályozó rendszere megtanulja hogyan kell csinálni. Az üzenet: abban a modalitásban tanuljunk valamit, amiben használni fogjuk.

A másik üzenet, hogy nem elég valamivel egyszer találkozni. A hatékony tanuláshoz ismétlés kell. Ismétlések során változnak meg hatékonyan a hálózatokban a szinaptikus kapcsolatok súlyai, melyek a memóriát hordozzák. Ez rendszerenként más. Az „Ismétlés a tudás anyja” mondás igaz. Számos telefonos nyelv és egyéb tanuló applikációt ma már úgy tervezünk, hogy figyelembe vegye az adott tanuláshoz mennyi időnként és hányszor kell ismételni az anyagot. Ami fontos még itt, hogy amikor valamit napközben tanulunk az csak a középtávú memóriába kerül be, ez időleges. Alvásunk nagyon fontos abban, hogy a tanult dolgok átkerüljenek középtávú memóriánkból a hosszútávúba. A tanult dolgokra aludni kell. Nem hatékony módja a tanulásnak amikor a vizsga előtti éjjel próbálunk valamit a fejünkbe tömni. Alvás nélkül másnap még valamennyire vissza tudjuk bűvölni a dolgokat a vizsgán, de nem maradnak meg hosszú távon, mert nem tudnak beleépülni a korábbi modellekbe. Az adatbázis kezelő programoknak van egy „rehashing” nevű funkciója. Ha beírunk valamit egy adatbázisba utána le kell futtatni ezt, hogy minden a megfelelő helyre kerüljön. Agyunk ilyen rehashing-ot végez alvás alatt.



Ismétlés a tudás anyja.

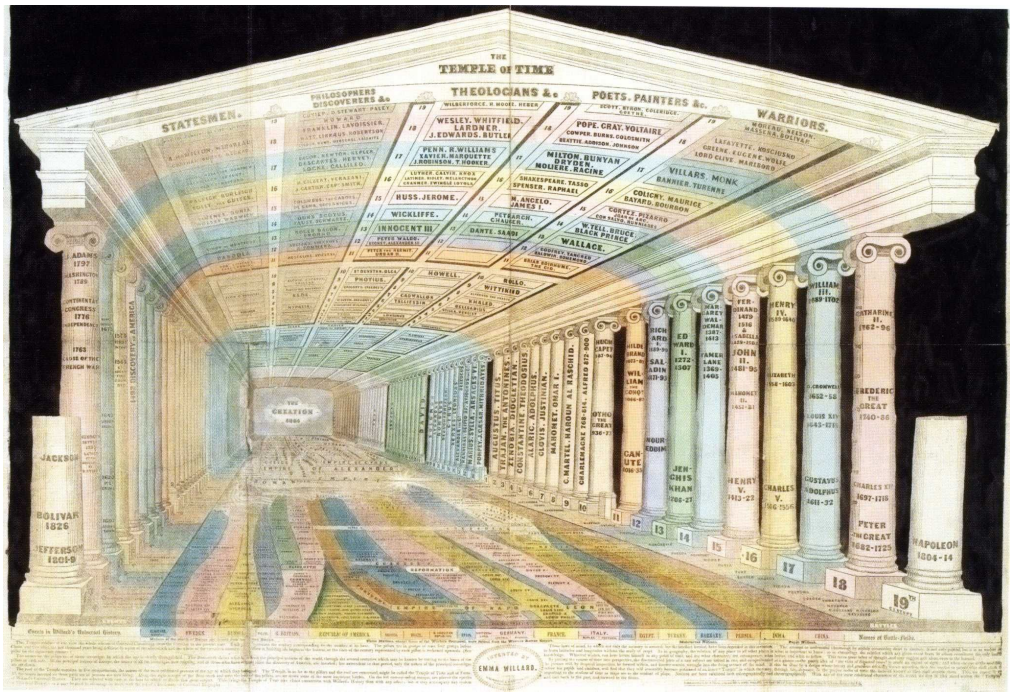
A memóri a fajtái és a hozzjuk tartozó agyterületek. Az egyes memóriafajták más tanulási módokat igényelnek. De mindegyiknél fontos az ismétlés.



Egy serkentő sejt dendrit (sárga) 3D rekonstrukciója. A fekete pöttözéssel jelölt axon a fehér nyilakkal jelzett helyeken két szinapszist (piros foltok) létesít a denriten. Itt egy tucat szinapszis látszik, agyunkban 1 000 000 000 000 000 van belőlük.

És hát mennyi információt tud agyunk tárolni? Jó kérdés, nemigen mérhető. Becsülni lehet abból hány idegsejt van az agyban és egy idegsejt hány szinapszist alkot. Fussunk neki. A két számot összeszorozva megkapjuk hány állítható súlyú szinapszis van az agyban. Egy emberi agyban 10^{11} idegsejt van, sejtenként átlag 15.000 szinapszissal, azaz kb. 10^{15} azaz kvadrillió szinapszis. Valószínűleg egy szinapszis több mint egy bit információt tárol, de ha csak 1 bittel számolunk akkor az agy elméleti maximális kapacitása 10^{15} bit, ez durván megfelel 10^{14} bytenak, azaz 100 TB-nak. Ez az én gyors becslésem. Az interneten ennél 10x 10000x nagyobb számokat is látni. Egy viszonylag korrektnek tűnő forrás szerint 1 PB. Ami csak 10x akkora mit amit én itt a fotelben ülve becsültem. Erre azt állítják megegyezik az internet méretével. Hát szerintem az mára már nagyobb. A nagy lötyögés oka az lehet, hogy

nem számoltunk azzal az igen hatékony tömörítéssel, amit agyunk a belső modellek használatával elér. Nem tudom ettől bárki okosabb lett-e, de ezt tudom mondani.



A memória atléták egyi leggyakrabban használt technikája, hogy egy épület elemeire 'írják fel' a megjegyzendő dolgokat. Itt egy görög oszlopcsanokot használnak történelmi évszámok megjegyzésére.

Tekintettel, hogy agyunk kemény evolúciós versenyben gyúródott, nem gondolom, hogy gyökeresen lehetne javítani az ember agy információ tárolási kapacitásán. De léteznek nagyon hatékony technikák furcsa adathalmazok hatékony megtanulására. Léteznek memória atléták, akik versenyeken bizonyítják milyen hihetetlen képességekkel rendelkeznek. Néhány másodperc alatt memorizálni tudják egy pakli kártyában a lapok sorrendjét, vagy megtanulni egy telefonkönyv tetszőleges oldalát. Ezekre a versenyekre a „sportolók" készülnek. Különböző mnemotechnikai trükkökkel. A leggyakoribb a memória palota. Elképzelnek egy nagy termet, amiben polcok vannak és végigsétálva a polcokon helyezik el a megjegyzendő tételeket, majd innen olvassák vissza. Azzal, hogy térben helyezik el a tételeket az agy hippokampusz nevű területét használják, ami fontos a tanulásban és a térbeli tájékozódásban. Ez egy jól működő trükk, de nem alkalmazható mindenre és az emléknyom tartóssága sem hosszam tartó. És vélhetőleg más dolgok megjegyzésének rovására mehet.

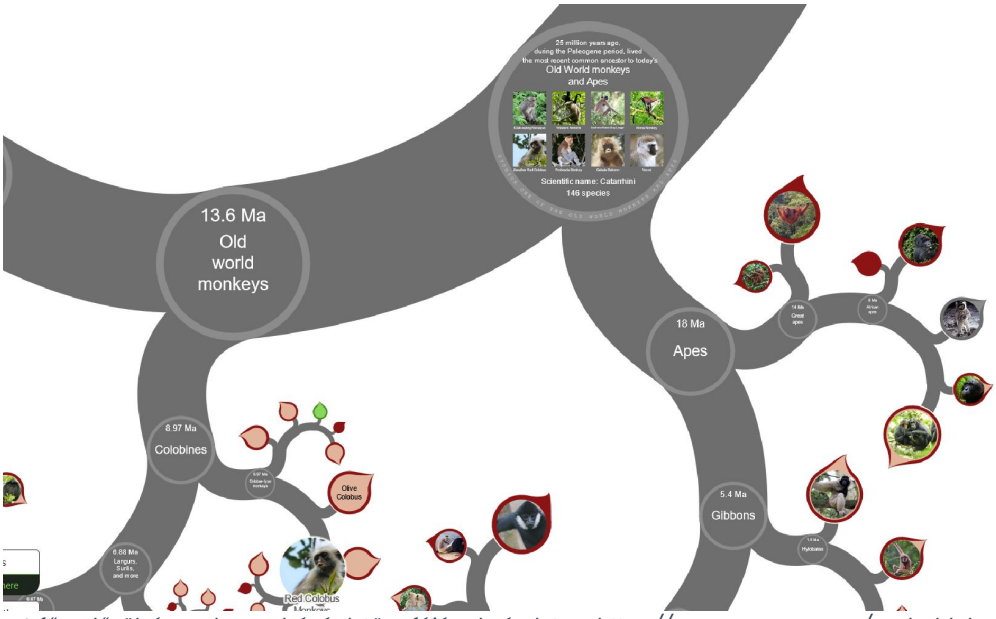
Szerző: **Gulyás Attila**

Miért szaladgál a hideg a hátunkon egy jó zenétől?

A mai kérdés: „A zene és az agy. ... Rengeteget szoktam zenét hallgatni, és ilyenkor bizony van, hogy sok mindent érzek. Pl.: Hidegrázás, ami a fejem búbjából indul, és végigfut a testemen, meg pihentebb leszek, valamint több önbizalom, és a többi. Ez miért van? Meg miért, mi, hogyan épül ki egy sok zenét hallgató agyában, és mi az, ami miatt gyönyört okoz, és elégedettebbé tesz?"

A választ megint azzal kezdeném, hogy nem vagyok járatos a témában. Ugye csak egy neurobiológus vagyok, aki az idegsejtekkel foglalkozott, nem zenepszichológus (a jó kutató jellemzője, hogy elismeri mi mindent nem tud és folyton kételkedik). De azért biológus lévén

erős evolúciós szemléletmódot, etológiát, embertant és egyebeket szívtam magamba. Ha elkezdenénk az irodalomban kutakodni biztos találnánk cikkeket arról, hogy mit lát az fMRI agyban, amikor valaki zenét hallgat, hangszeren játszik (kicsit nehéz lehet egy MRben), sőt mi történik akkor, ha improvizál.



A főemlősök és emberszabásúak törzsfájának részlete a https://www.onezoom.org/ weboldalon

Én az evolúcióbiológia oldaláról indulok el. Az ember és ősei már régóta csapatokban, hordákban, társadalmakban élnek. A https://www.onezoom.org/ evolúciós törzsfa bogarászó program szerint a főemlősök 40 millió éve, az emberszabásúak 18 millió éve, a Homo ősök pedig komolyan szervezett mikrotársadalmakban élnek mondjuk 1 millió éve. Azt is sokszor emlegetem, hogy az emberi agy alakulására az elmúlt időszakban jelentősebb formáló erőt (szelekció nyomást) képviseltek fajtársai, hordatársai, mint a környezet.

Tippem az, hogy a csoport és a szexuális szelekció lehetett itt is a ludas. Az évmilliók és évszázezredek alatt komoly előnyt jelenthetett, ha az ember muzikális volt. Akinek jobban ment a zenélés és a zene átélése könnyebben vált részesévé a hordának, magasabb státusza lett, megkapta a legjobb nőstényeket / nőket, azaz több utódja lett, azaz azokban, akikben a zenével kapcsolatos agyi területek kialakultak annak több utódja lett. Azaz, komoly szelekciós előnyt jelentett a zenével kapcsolatos agyterületek kialakulása.

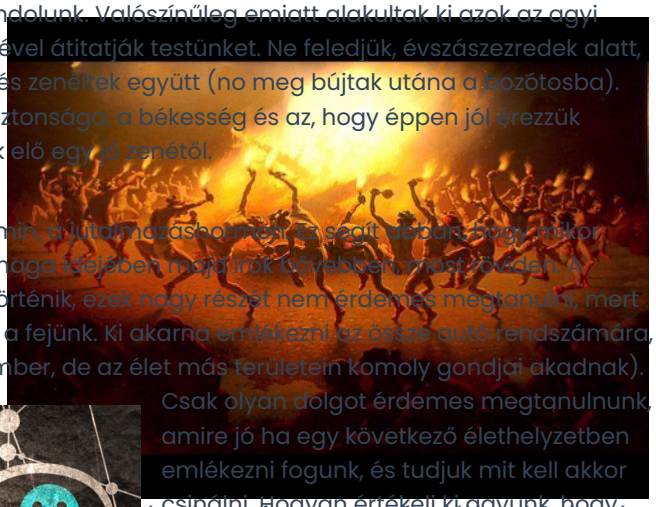
De miért?

A zene és tánc lényege a ritmus, az összhang, a ráhangolódás, az empátia. Az a hordatag, aki ráérzett arra hogyan kell a többiekhez kapcsolódni, bebizonyította, hogy képes az együttműködésre, ami egy csapatban nagyon fontos mérce. A zene ráadásul egy gyors dolog, azonnali és jó mozgáskoordinációt igényel, villámgyors visszacsatolást a reakciókban. A gyors és pontos reakciók jó motoros és kognitív (gondolkodási) képességeket jeleznek. Az ilyen egyed hasznos tagja lesz egy együttműködést igénylő hordának, vadászcsapatnak, és emiatt kívánatos pár utódok létrehozásához. Nem véletlen, hogy az emberi párválasztásban is egy fontos szempont jól tud-e valaki táncolni.

No de miért szaladgál a hideg a hátunkon és indul meg a lábunk a zenétől?

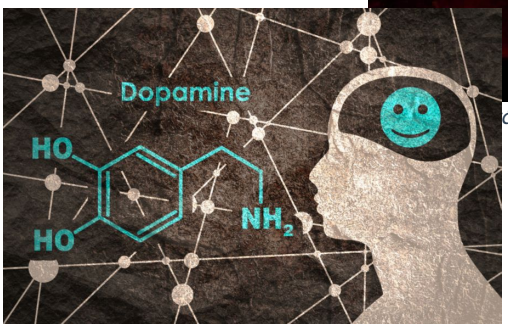
A minapi #agykérdések cikkben az Érzelmekről és a szerelemről, szó volt arról, hogy az emberek nagyon érzékenyek a csalók, a színlelők kiszúrására. A „legegyszerűbb az igazság” jegyében agyunk úgy formálódott, hogy amikor csinálunk valamit, azt át is éljük, érezzük, érzelmeink, tesi állapotaink is hozzá igazodnak, így ugyanis minden porcikánkkal jelezzük,

hogy tényleg azt tesszük amit gondolunk. Valószínűleg emiatt alakultak ki azok az agyi kapcsolatok, amik a zene élményével átitatják testünket. Ne feledjük, évszázezredek alatt, generációk ezrei ültek a tűz körül és zenéltek együtt (no meg bújtak utána a bozótosba). Mindebben benne van a horda biztonsága, a békesség és az, hogy éppen jól érezzük magunkat. Őseink emlékei bújnak elő egy jó zenétől.



Ácolás egy fontos csapatformáló cselekvés már szézezer évek óta.

És van itt még egy dolog, a dopamin, a jutalmazáshormon. Ez segít abban, hogy mikor tanuljunk. A dolgok menetéről a maga idejében majd írok bővebben, most röviden. A környezetünkben számos dolog történik, ezek nagy részét nem érdemes megtanulni, mert csak feleslegesen telne meg vele a fejünk. Ki akarna emlékezni az összes autó rendszámára, ami elment mellette (van ilyen ember, de az élet más területein komoly gondjai akadnak). Csak olyan dolgot érdemes megtanulnunk, amire jó ha egy következő élethelyzetben emlékezni fogunk, és tudjuk mit kell akkor csinálni. Hogyan értékeli ki agyunk, hogy mikor következik be egy ilyen helyzet? Agyunk a világról modelleket alkot, lásd. A modellek alapján egy ingerre megtervezünk egy választ, majd ezt végrehajtjuk. A válasz végrehajtása után történik valami. Három eset lehetséges. 1) Az történt, amit vártunk. Ez jó, de a modellünk megfelelő volt, nem kell változtatni rajta, nem kell tanulni. 2) Teljesen és totálisan más történt, ami semmi támpontot nem ad ahhoz, hogy mit is kellene változtatnunk. Ez rossz, de megint nem érdemes tanulni, mert nem tudjuk mit tanuljunk. 3) A történés jobb kimenettel járt, mint amit elvártunk. Ekkor kb. látjuk mit kellene igazítani a modellen, azaz érdemes igazítani, tanulni. Agyunk számára az elvárt és a bekövetkezett kimenetel közötti különbség mértéke jelzi, mikor kell tanulni, ha ez nulla vagy nagyon nagy, nem kell tanulni, ha közepes akkor igen. Ilyenkor dopamin szabadul fel agyunkban, ami azt jelzi az idegsejtek számára, hogy ami most történt fontos, tessék változtatni a szinaptikus kapcsolatokon, tanulj! A dopamin felszabadulás azért szerez örömöt, hogy agyunkat tanulásra, a modellek pontosítására sarkallja. Agyunk egy összefüggéskereső gép, ha összefüggést talál örül, hajszolja az összefüggéseket.



A dopamin jelzi agyunknak, hogy jól cselekedtünk, jól jósoltuk meg modelljeink alapján mit is kell tenni.

No de hogy jön ide a zene?

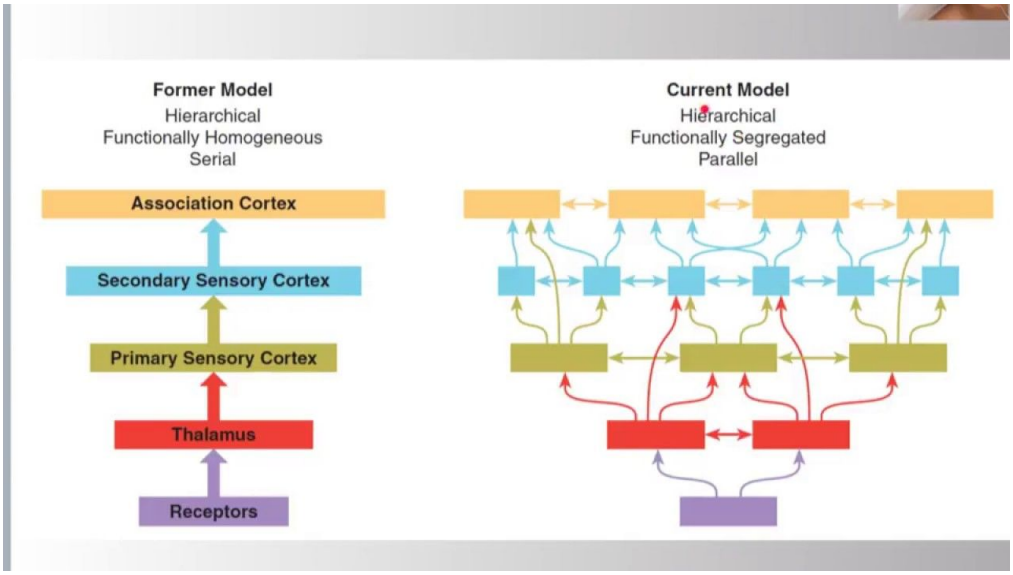
Vizsgáljátok meg hogyan hallgattok zenét! Más gondolati folyamatairól nem tudok nyilatkozni, de amikor én zenét hallgatok, akkor agyam mindig előre ugrik és megpróbálja kitalálni hogyan folytatódhat a zene. Ha egy zene teljesen kiszámítható (az agyam meg tudja jósolni mi jön), akkor az unalmas. Ha teljesen kiszámíthatatlan (nem tudok jósolni), az disszonáns, szörnyű. A jó zene az, amiben van valamilyen fokú, de nem nagyon nagy kiszámíthatatlanság. Ez ugyanis állandó dopaminfelszabadulást okoz, mert öröm, hogy eltaláltam az összefüggést, hogy kb. mi jön, de azért nem teljesen. Tehát a jó zene, függetlenül a szociálisan belénk rakódott örömforrásoktól, önmagában is képes az összefüggés kereső agynak kellemes meglepetést (dopamin felszabadulást) okozni.



Szerző: **Gulyás Attila**

Kérdezz Bármit V.: Van-e tudatalatti?

Tényleg létezik a tudatalatti? Ha igen, ez hogyan lehetséges? Lehet-e befolyásolni? Hogyan hat a hipnózis?
Hát igen. Freudnak (és sokan másnak) az agykutatás mai állása szerint igaza volt a tudatalatti tekintetében (de sok másban nem). Majd, amikor az #agyséta-ban odaérünk (nem hamar), hogy az agyterületek dinamikus kölcsönhatásáról beszéljünk bővebben is felépítjük az érveket.



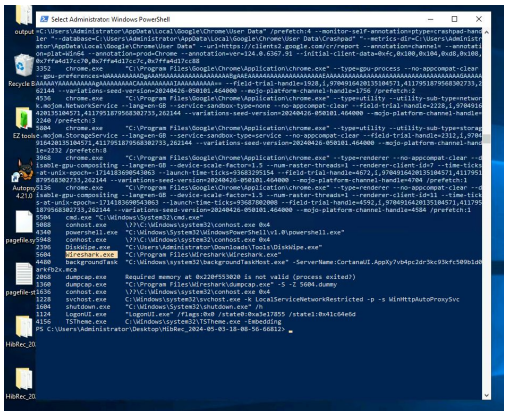
Az agykérgi információfeldolgozás többszintű. De nem egyszerűen csak egyik szintről a másikra adódik az információ, mint a bal oldali régi modellben, hanem számos agykérgi terület lép köcsönös, szétágazó és összetartó kapcsolatba.

Most legyen ennyi elég: Az agykéreg számos, egyedi feldolgozási feladatot elvégző területből áll, melyek több szinten kapcsolódnak egymáshoz egy bonyolult, gyakran visszacsatolt hálózatba. A feldolgozásnak vannak szintjei. Az információ az elsődleges, érzékszervekhez társult kérgi (modális) területekről továbbjut a másodlagos, majd a modális asszociációs területekre. Innen a magasabb szintű, érzékszerv független (intermodális) asszociációs területekre, majd ezek csúcsára a homloklebenybe (prefrontális kéreg) kerül. Csak az az inger tudatosodik mely a szűrőkön keresztül eljut a homloklebenyig, mely hatására a homloklebeny, az adódó élmény vagy feladat feldolgozásához megszólítja azokat a területeket, amelyek szükségesek a helyzet megoldásához. A sok terület összjátékából alakul ki a tudatosság tartalma a tudatosság élménye. Azonban egyrészt akkor is történik feldolgozás, viszonylag alaposabb szintű megértés, amikor a homloklebeny nem aktiválódik, másrészt, amikor kialakul a tudatosság, ahhoz nem feltétlenül járulnak hozzá az alacsonyabb területek, csak a magasabbak, de ennek ellenére „tudattalanul" meghatározzák, befolyásolják tudatunk tartalmát.



Tudatunkba agyi folyamatainknak csak egy része kerül be, hasonlóan ahhoz ahogy a jéghegynek is csak a csúcsa emelkedik a víz fölé.

Azaz tudatunk nem mindenről tud, ami agyunkban történik (ez nem is biztos jó lenne nekünk), viszont ezek a nem tudott dolgok azért befolyásolják viselkedésünket gondolkodásunkat, tudatállapotunkat.



Nagyon kevés ember kíváncsi a számítógép mélyén zajló folyamatokra, pedig befolyásolják annak működését. Agyunk se tájékoztat minket sok mindenről, ezek alkotják a tudat alattit, amelyek meghatározzák agyunk működését, d enem tudunk róluk.

Tudatunk kicsit olyan mint a számítógép képernyőjén megjelenő ablakok. Nemigen tudnánk használni egy számítógépet ha annak minden folyamata nyomot hagyna a képernyőn. Jobb, ha azon csak a számunkra fontos dolgok jelennek meg.

És hát igen, lehet befolyásolni tudatos és tudattalan emlékeinket és azt is, hogy a tudattalan hogyan hasson a tudatosra. Ehhez én nem értek, mert biológus vagyok, nem pszichológus vagy pszichiáter. Mint biológus én úgy látom a dolgot, hogy a pszichoterápia vagy hipnózis, a díványon vagy a fotelben, az agy hackelése. Mint ahogy egy hacker próbálja megtalálni ismert vagy általa kifejlesztett módszerekkel a kiskapukat a támadott rendszerhez, úgy próbál a pszichoterapeuta vagy a pszichológus átjárást találni agyunk tudatos részéből a tudattalanba. Ez persze szakértelmet igényel, mert komoly károkat is lehet okozni. Nem véletlen, hogy hipnotizálni csak orvosi diplomával és megfelelő képesítéssel szabad csak. Bizonyos kábítószerek (LSD, MDMA) is képesek ilyen hackelésre és emiatt nem veszélytelenek, viszont avatott pszichiáter kezében szorongást, traumát követő tartós stresszt (PTSD) és függőségeket lehet a segítségükkel kezelni. Valahogy fellazul a tudat, és be nem járatott utakon juthatunk el és oldhatunk fel konfliktusokat.



A hipnózisnál beszűkül figyelmünk és könyebb bele hackelni agyunk rejtett zugaiba.

Mint mondtam, nem vagyok pszichiáter, tehát a hipnózis működési mechanizmusáról csak jól alátámasztott tippjeim lehetnek (lehet a pszichiátereknek még ennyi se, de nem kell ismerni a négyütemű motor működését, hogy biztonságosan motorozzon valaki). Tudatunk számos olyan agyterület működésének kölcsönhatásából alakul, melyek testünk és a környezet állapotát, aktuális hajtóerőinket, vágyainkat, félelmeinket stb. képviselik. Mint egy jól működő parlamentben, ahol az eltérő politikai érdekeket képviselő frakciók diskurzusából születik meg a döntés. Gyakorlott meditálók vizsgálatánál azt derítették ki, hogy a meditálás során a fókuszálás (egy tárgyra vagy a tudat kiüresítésére koncentrálva) elérheti azt, hogy a külvilágból érkező ingerek áramlása megakadjon, és tudatosságunk felszabaduljon a homloklebeny, elsősorban a bal homloklebeny, magasan szervezett irányítása alól. Vélhetőleg a hipnózis alatt is valami hasonló történik, hiszen a legtöbb hipnózis technika is valami külső fókusz használatán alapul. Így a hipnotizőr egyfajta extra hozzáférést kap a mentális folyamatokhoz és sok helyre eljuthat. Azt persze tudni kell, hogy továbbra is

megmarad agyunk összjátéka és hipnózissal nemigen lehet valakit olyasmire rávenni, amit amúgy morálisan nem tartana elfogadhatónak.

Jöjjenek a további kérdések a szurkeallomany@koki.hu címre.

Adattárak, közösségi tudomány, állampolgár kutatók

Minap jelent meg egy hír a KOKI honlapján, hogy két fiatal kutatónk a HUN-REN ARP tudományos „nagykövete" lett. A hír kifejti mit is jelent ez és beszélget a kutatókkal. Erre nagyon jól rímel, hogy az #agytechnikák rovatban a tudományos együttműködés egyik nagyon fontos új módjáról írjak: az adatok mindenki által elérhető, jól szervezett formában való megosztásáról.



Brahe és Kepler a szem és az agy.

Tycho Brahe a dán királytól kapott támogatásból 1571-ben egy kiemelkedő pontosságú csillagvizsgálót épített Uraniburg szigetén, mert szerette volna nagyon precízen meghatározni a csillagok helyzetét és a bolygók mozgását. Évtizedeken keresztül, naponta pontosan rögzítette a bolygók és csillagok helyzetét, de mint ahogy Smaug a sárkány ült a kincskupacon Tolkien Hobbit-jában, Brahe is úgy ült adatain. Mivel maga egy megfigyelő csillagász volt nem pedig elméleti, szerencsés volt a tudomány, hogy halála előtt egy évvel a cseh királyi udvarban megismerkedett Johannes Keplerrel, aki matematikában járatos, elméleti csillagász volt és a bolygók bonyolult égi táncának törvényeit akarta megfejteni (sok baj volt már addigra az epiciklusokat használó ptolemaioszi világképpel). A két szakértelem találkozásából születtek a Kepler törvények, amik nem sokkal később Newton törvényeihez és a modern fizika kialakulásához vezettek. De a tudománytörténet leírja azt is, hogy Keplernek milyen kemény munkájába került, hogy hozzáférjen az adatokhoz. És ez még jónéhány évszázadig így is maradt, aki megtermelte az adatokat féltve őrzött kincsnek tekintette.


Smaug a sárkány, kincshalmán. Így őrizték a kutatók adataikat.

Az elmúlt évtizedekben a szemléletváltozás és néhány kezdeményezés hatására ez a világkép átalakult. A folyamatban, hogy adatainkat mindenki számára elérhető formában elérhetővé tegyük a meteorológusok (már 1873-ban egy bécsi konferencián megegyeztek az adatmegosztás formájáról), a csillagászok és a fizikusok (CERN, LIGO) jártak az élen (ugye ennek köszönhetjük az internetet is!). A nemzetközi emberi genom projekt és egyéb genom projektek (Drosophil, Coenorhabditis) kapcsán aztán részben a biológusok is csatlakoztak. A genetikusokat az agykutatók követték, akik 3Dben rekonstruált idegsejtjeiket és az agyban ketyegő idegsejtek tüzelési mintázatát osztották meg.

A megosztás mögött persze nem csak az egyetemes altruizmus áll, hanem számos praktikus nyomás. Egyrészt a mai tudomány annyira bonyolult, és annyi speciális tudást

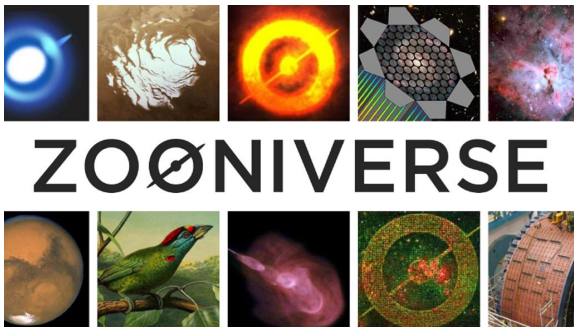
igényel, hogy egyszerre senki sem tud pontos műszereket tervezni, építeni, azokon mérni és a méréseket feldolgozni. Ezért a hatalmas optikai és rádió távcsöveket építő, majd azokból adatokat nyerő csillagászoknak elemi érdeke volt, hogy azokat az adatokat az elméleti szakemberek is megvizsgálják (lásd Brahe és Kepler esetét). De az internet világában egyszerűbb megosztani az adatokat, hogy azt megtalálják és felhasználják az elméleti szakemberek, mint a cseh király udvarában találni valakit. Nincs is már cseh király.



Az idegsejtek szerkezetéről és eloszlásáról elérhető adatokat közzétevő neuromorpho.org oldal nyitóképe.

Természetesen a cikkben társzerzőként mindkét fél megjelenik vagy mostanában az is modell, hogy írnak egy cikket a megfigyelők és ezekre a cikkekre hivatkoznak az elméleszek. Mindenki jól jár. A dolog azért igazán hatékony, mert nem kell a mérő szakembernek egy bizonyos ötletéhez megkeresni az elméleti szakembert, hanem elméleti szakemberek hordái keresgélnek az adatbázisokban, hogy mi érdekeset lehet találni. Vagy ha van egy elméletük bizonyítékot találhatnak rá az adatok elemzésével. A csillagászoknál a gyors égi folyamatok miatt a megosztás olyan fokú, hogyha valaki észlel valami figyelemre méltót, akkor automatikus rendszerek küldik hírét az eseménynek, hogy mindenki a megfelelő helyre fordítsa optikai vagy rádió távcsövét, esetleg röntgen, gamma vagy infravörös űrtávcsövét.

A másik tényező, hogy manapság a tudományt nem a nemesemberek vagy a király pénzeli, hanem nemzeti és nemzetközi szervezetek, az adófizetők pénzéből. Azaz a létrejött adatok köztulajdonban vannak, ezért elérhetővé kell tenni őket mindenki számára. Természetesen itt vannak türelmi idők, a mérést végző kutatók meghatározott idejű moratóriumot hirdethetnek adataikra, hogy munkájuk gyümölcse beérhessen számukra. De miután első közleményeik megjelentek a közösség is keresgélhet bennük összefüggéseket.



A Zooniverse projektben bárki választhat magának olyan kutatást aminek adatfeldolgozásában részt vehet. A baktériumoktól a madarakon keresztül a csillagokig.

És itt jön a harmadik dolog. Az adatokhoz nem csak kutatók, hanem érdeklődő magánemberek is hozzáférhetnek. Hozzá is férnek és sok témában sokukat már nem lehet laikusnak nevezni. A kutatók tudják azt, hogy „Több szem többet lát!” és aktív kezdeményezések formájában vonják be a civileket a kutatásba. Vannak, akik az adatgyűjtésbe (állatok, növények számolása, szupernovák felbukkanása), vannak, akik az adatok elemzésébe vonják be a lelkes civileket. Akár számítógépes játék formájában, mint a fehérjeszerkezet hajtogató Foldit. Akit érdekelnek a lehetőségek annak csak egy egyszerű keresést kell csinálnia és már jönnek az Európai, USA, NASA által felajánlott projektek.

A dolog persze komoly felkészülést és szervezettséget igényel az adatokat előállítók részéről. Az adatokat annotálni, címkézni kell. Pontosan vezetni hogyan mértük, mi van benne, mihez kapcsolódik stb. Egy kutatónak ehhez sok dolgot kell megtanulnia, leszoknia a cetlikre jegyzetelésről, érteni az adatbázisok lelkivilágát. Meg kell tervezni azt is, hogyan a leghatékonyabb tárolni az adatokat. Ezekben ma már segítséget kapnak adatbázisokhoz értő szakemberektől. Ennek az új kutatási kultúrának fontos szereplői a cikkben említett „nagykövetek”, akik az új adatszervezési és megosztási szemlélet fontosságát terjesztik.

Keressen mindenki magának egy citizen science projektet és csapjon bele a kutatásba!

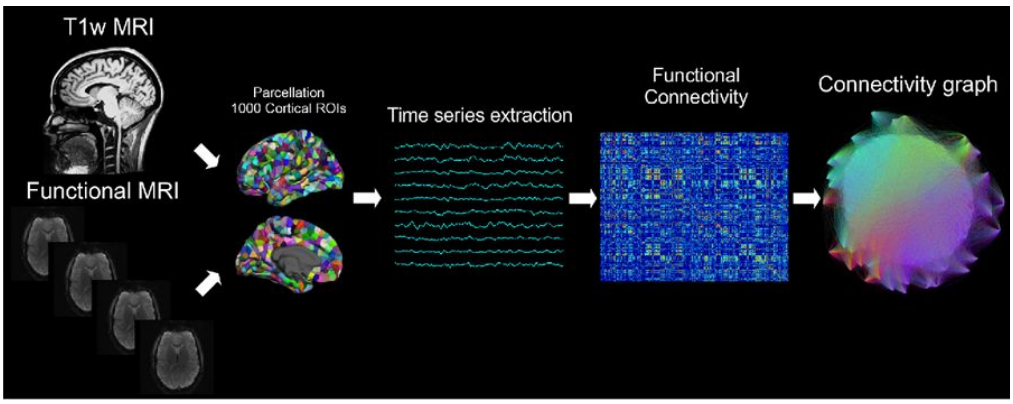
Szerző: Gulyás Attila

Kérdezz Bármit VI.: Agykárosodások és agyműtét

Milyen következményekkel járhat egy ciszta az agyban? Van-e az agyat érintő betegségeknek hatása a személyiségre? Mennyit lehet eltávolítani az agyból úgy, hogy még működőképes maradjon?
Csokorba szedtem ezeket a kérdéseket, mert ugyanaz a felvezetés kell hozzájuk. A korábbiakban többször emlegettem, hogy agyunk, agykérgünk számos, eltérő funkciójú területből áll, melyek egy hierarchikusan felépült hálózatot alkotnak.

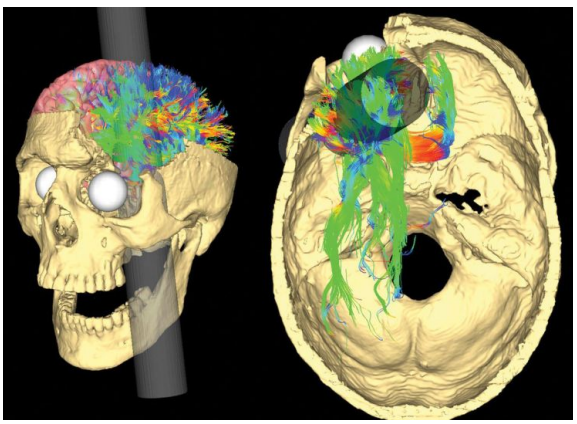


Az adatot szakszerűen kell becsomagolni, hogy célba érjen. Ez komoly extra munka.



Az emberi agykéreg több száz kölcsönható része precíz tér és időbeli mintázatban hat kölcsön. Ha valamelyik terület vagy a kapcsolatuk sérül az agy működésében finomabb-komolyabb zavarok alakulnak ki.

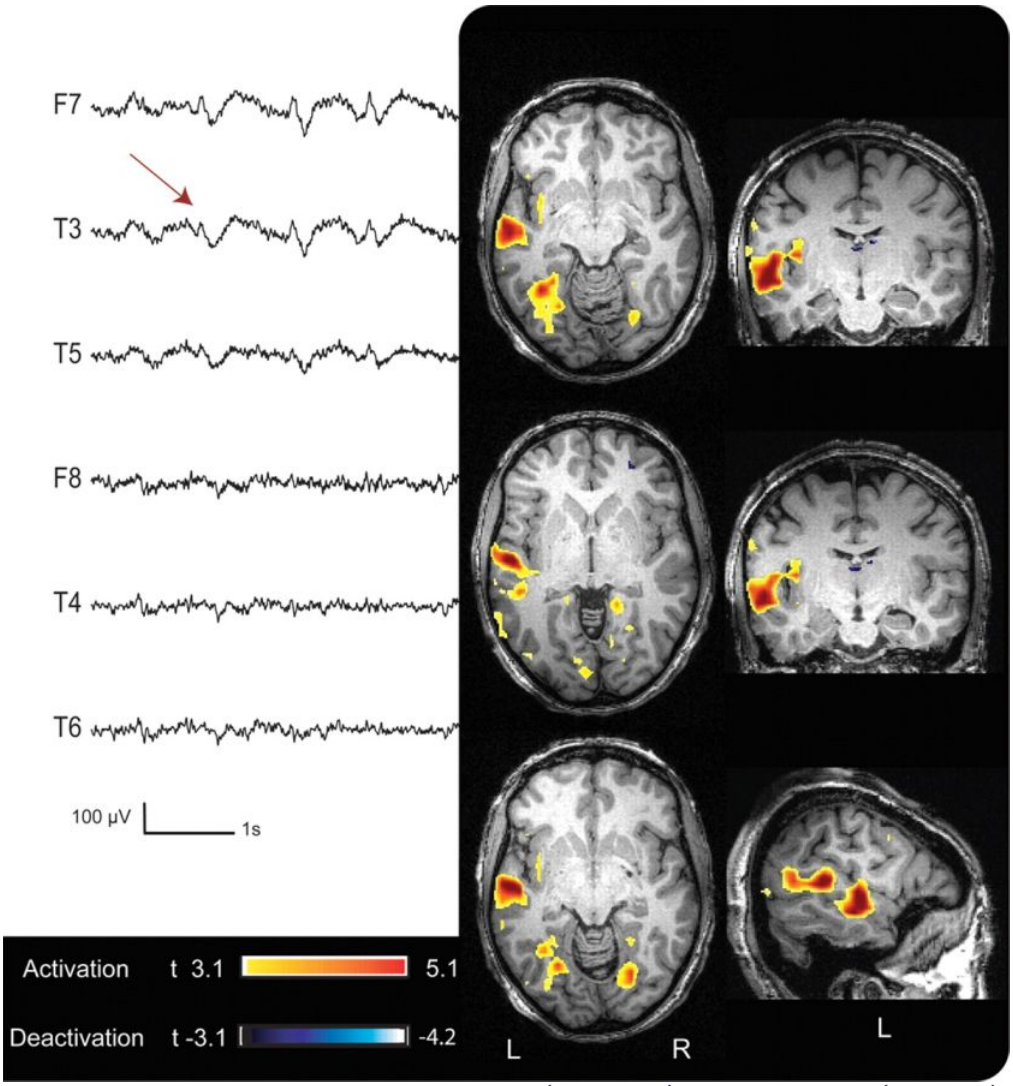
Az egészséges agyműködés pontos, az evolúció által csiszolt kölcsönhatásokat igényel. Ha ebből a hálózatból kiesik egy vagy két terület, vagy károsodik a területek közötti kapcsolat, akkor megváltozik a tudat szerkezete, pszichológiai vagy még inkább pszichiátriai problémák merülhetnek fel. Ezekről hosszasabban írtunk az "Agyi kommunikációs zavarok" minisorozatban.
Mindennek alapján nem mindegy, hogy hol van a ciszta, ami károsíthat egy területet, vagy elvághatja két terület közötti információ áramlását. Egy agyvelőgyulladás, agydaganat, agyérgörcs vagy agyvérzés is okozhat ilyen károsodást. Ha egy ilyen károsodás valamelyik életfontosságú kéreg alatti területen történik a pusztulás az életveszélyes lehet, hiszen ezek a területek felelősek testünk alapvető életfunkcióinak működtetéséért. Ha megáll légzésünk, vérnyomásunk, anyagcserénk szabályozása gyorsan meghalhatunk. Ha a károsodás a magasabb rendű agykéregben következik be, helyzetétől függően lehet átmeneti vagy tartós hatása. Az agykéreg igen rugalmas, a károsodást követően sok esetben újrazsinórozódhat az agy, megfelelő kezelést követően. Agyvérzést követő bénulások, funkció kiesések kemény munkával (gyógytorna, kognitív terápia) gyógyulhatnak. Ha a károsodás az elsődleges és másodlagos, érzékelés feldolgozással vagy mozgástervezéssel kapcsolatos agyterületeken történik érzékkiesés



A pHineas Gage koponyáját átütő vasrúd nyomvonalának és az általa okozott agyterület és pálya károsodások modern számítógépes rekonstrukciója. A rúd a bal homloklebenyt pusztította el és ezáltal Phileas Gage személyisége megváltozott.

(tartós vagy átmeneti) vagy bénulás (tartós vagy átmeneti) lehet az eredmény. Ha a magasabb, asszociációs területek károsodnak, főleg, ha a homloklebeny, akkor a gondolkodásban és a személyiségben következhetnek be változások. Lásd Phineas Gage és a vasrúd esetét. De Oliver Sacks, később filmre vitt könyve is bemutatja néhány furcsa, kis területet érintő agykárosodás hatását.

Mennyit lehet eltávolítani az agyból? És ehhez kapcsolódóan: Hogyan működik egy agyműtét?



Epilepszia fókusz helyének megállapítása EEG jelek (bal oldalon) és funkcionális MRI (jobb oldal) segítségével. A sebész ezek alapján dönti el, hogy a gyógyszeresen nem kezelhető epilepszia fókuszt honnan kell eltávolítani.

Hát attól függ honnan? Van, ahonnan szinte semmit (kéreg alatti területek), van, ahonnan meglehetősen sokat (agykéreg). Ez leggyakrabban egy agydaganat vagy egy gyógyszereknek ellenálló epilepszia góc (fejlődési rendellenesség vagy fejsérülés miatt) eltávolítása során kell, hogy megtörténjen. A műtét előtt MR-el és/vagy sokcsatornás EEG-vel pontosan meghatározzák melyik területen kell megnyitni a koponyát. Mivel az agy nem érez fájdalmat a beteg csak helyi érzéstelenítést és egy kis kábítást kap. Félre húzzák a fejbőrt, ablakot vagy nyílást fúrnak vagy fűrészelnek a koponyára. Ezután felsliccelik a

keményagyhártyát, hogy hozzá lehessen férni az agy felszínéhez, amit nedvesen kell tartani fiziológiás sóoldattal, hogy ne károsodjon. A mélyagyi műtétekhez sztereotaxisnak nevezett célzókészüléket használhatnak, mely segít az MR-ben azonosított célpont megtalálásában. A beteg fejét rögzítik és a koordináták alapján céloznak.

Amikor az agykérget kell bolygatni, a sebész mellett egy pszichológus is jelen van a műtétnél, akinek az a szerepe, hogy míg a sebész elektromosan ingerli az eltávolítandó agykéreg területet és környékét, a pszichológus vizsgálja a beteg reakcióit és megállapítja van-e nagyon fontos agyterület, amit meg kell kímélni (ilyen például a beszéd értő és mozgató terület). Az ő javaslata alapján történik meg aztán a károsodott vagy daganatos terület eltávolítása.



Az agyműtét alatt éber beteg jelezni tudja az orvosnak az agyterület ingerlése milyen reakciót vált ki.

Az agykutatók időnként kutatási céllal együttműködnek a sebészekkel. Egy jó sebész úgy tud eltávolítani egy epilepsziás gócot, hogy utána a kikerülő agyszövet életben tartható és in vitro elektrofiziológiai módszerek vizsgálható, vagy fixálás után anatómusok állapíthatják meg az elváltozás formáját. Olyan eset is előfordul, hogy egy mélyagyi daganathoz csak a fölötte levő egészséges agykéreg eltávolítása után lehet hozzáférni. Ez a betegnek szükséges rossz, viszont a neurobiológusok egészséges agyi mintákhoz is hozzájutnak. Hangsúlyozandó, hogy mindig a sebész dönt mit távolít el, maximálisan figyelembe véve a beteg érdekeit. A műtét után visszazárják a lágy és kemény agyhártyát, majd visszahelyezik a koponyacsontot és a fejbőrt.



Agyműtétből származó hippokampusz in vitro szelet kamrában, mesterségesen életben tartva. Ez a terület gyakran epilepsziás góc, vizsgálata segítheti az epilepszia kialakulásának okait.

Lehet-e agyat átültetni?

Hogy a viccel kezdjük. Agyátültetés esetén ha lehet inkább a donor lennék mint az aki az agyat kapja....

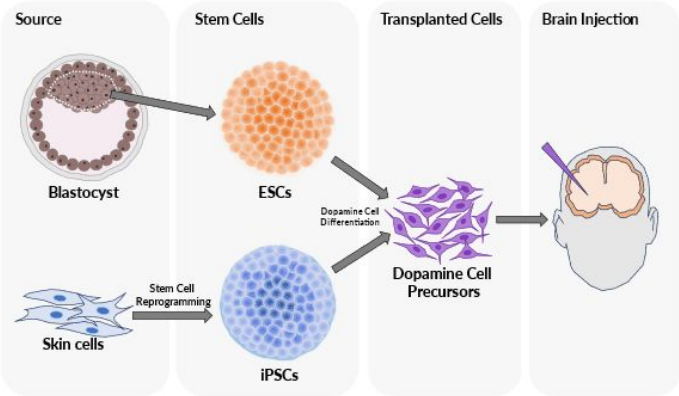
Az agyat alkotó idegsejtek 1-2 perc oxigén és tápanyag utánpótlás elakadás után visszafordíthatatlanul károsodnak. Az alant kifejtettek miatt nem sokan próbálkoztak azzal, hogy megoldják egy eltávolított agy vérellátását és másik rendszerbe kapcsolását. Nyilván ha látnánk értlemét kidolgoznánk a módszereket, mint ahogy a szívátültetés esetében is tettük, bár borítékolhatók a sokkal nehezebb akadályok. Pl. hogyan kötjük be az agyba az érzékszervek idegeit?

És akkor a lényeg: Igen is meg nem is, de a legtöbb esetben nem érdemes.

De miért? Mint a Macskaköjök meséje bejegyzésben a neuronhálózatok tanulásánál bemutattuk, minden neuronhálózat saját kódolást használ, mely a szerkezetét kialakító tanulás során rögzül. Azaz, ha áttennénk egy neuronhálózatot egy másikba, annak nem sok hasznát vesszük. Hosszas újratanulásra lenne szükség, hogy a két hálózat összecsiszolódjon.

De ha rossz összeköttetések alakulnak nagy az esély epilepszia kialakulásának. Fejlődési rendellenességekből eredő epilepsziák gyakori oka, hogy rosszul kötődnek be agykérgi hálózatocskák. Az őssejt őrület tetőpontján, megrendült etikájú országokban végeztek olyan kísérleteket, ahol sérült agyakba őssejteket ültettek annak gyógyítására. Sajnos sok esetben agydaganatot vagy epilepsziát váltottak ki, mert az őssejtek nem álltak meg az osztódással idejében vagy irányítás híján kóros szerkezetű hálózatot alakítottak ki.

Szóval egyelőre felejtsük el azt, hogy egy elhunyt okos ember agyát megkapja egy cégvezető és így jobb döntéseket tud majd hozni.



Embrionális őssejtek differenciálása dopaminerg sejekké, majd ezek beültetése parkinson kóros agyakba ígéretes gyógyítási irány lehet.

De mi az **IGEN** helyzet? Sok példát hirtelenjében nem tudnék hozni. Talán a Parkinson kór gyógyításában lehet ez hasznos. Ez azért működhet, mert a Parkison kór oka a kéreg alatti területeken jelenlevő dopamin tartalmú sejtek pusztulása. A sejtek pusztulásával a róluk eredő és a mozgástervezésben, gondolkodásban résztvevő striátum és agykérgi idegsejteken végződő dopamint felszabadító rostok is eltűnnek. Ígéretes egérkísérletek voltak arra, hogy substancia nigrába, az elpusztultak helyére ültetett embrionális dopamin termelő sejtek belezsinórozhatnak a hálózatba és csökkenthetik a Parkinson kór tüneteit. Bár egyesek véleménye szerint elég a célterület megsértése ahhoz, hogy a regeneráció meginduljon, nem is kellenek a beültetett sejtek. A fentiekkel ellentétben ez azért működhet, mert itt nincs szükség a korábban, tanulás során felépült pontos szinaptikus kapcsolatokra (melyek a memóriát hordozzák), hanem elég csak hogy a dopamin tartalmú axonok véletlenszerűen kb. a megfelelő sejteken végződjenek.

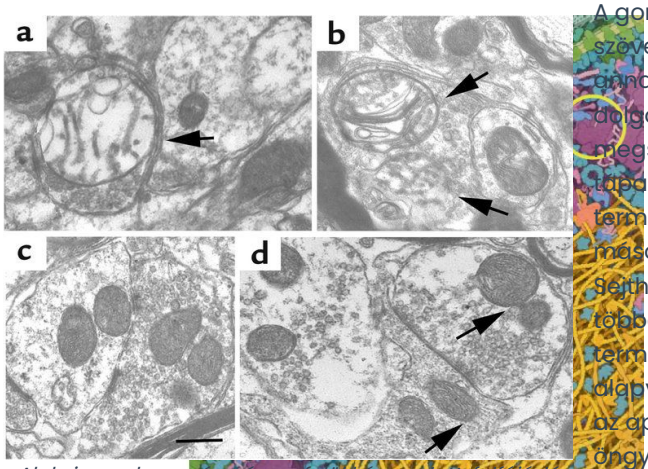
Szerző: **Gulyás Attila**

Az élet mozijának megállítása: hogyan lehet egy biológiai mintát rögzíteni?

Az agy szerkezetvizsgálatának egy fontos lépése kimaradt az #agytechnikák rovatból. Ráadásul az első. Írtunk a festésekről a mikroszkopizálásról, de arról nem hogyan jutunk hozzá a biológiai mintákhoz.

Ennek módja pedig nagyon nem lényegtelen!
Egy biológiai rendszer, egy élőlény, annak szövetei, és azok sejtjei, hihetetlen mennyiségű kölcsönható molekulából állnak. Egy sejtet úgy kell elképzelni, mint egy több millió bonyolult, bár apró gépből álló gyárat, mely gépek több milliárd alkatrészének térben és időben nagyon pontosan kell összekapcsolódnia ahhoz, hogy a sejt, az élet működjön.

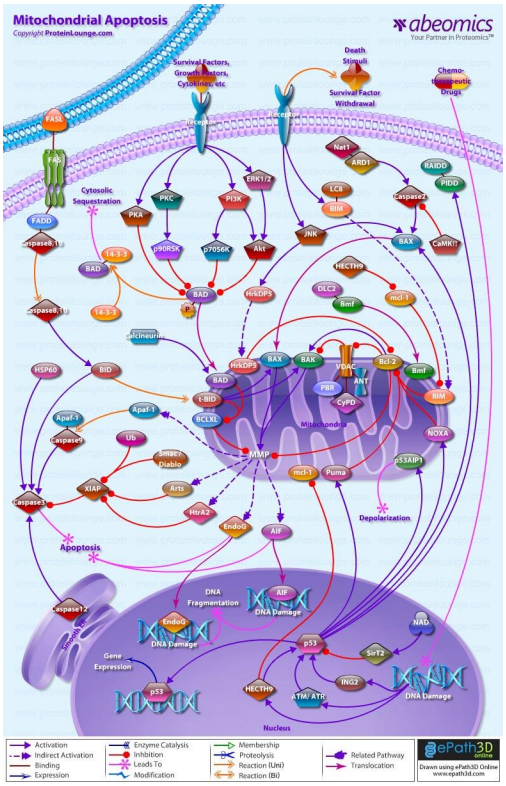
Ha vizsgálni akarjuk mi történik egy sejtben, esetünkben idegsejtben, akkor ezt az élő rendszert minél pontosabban kell a vizsgálatra alkalmas állapotban megtartani. Nyilván a legegyszerűbb, ha életben tartjuk. De ez nem mindig lehetséges, mert pl. egy patkány nemigen fér be egy elektronmikroszkópba. Azaz kisebb darabokat kell olyan állapotba hozni, hogy szerkezetük megmaradjon az élőhöz minél hasonlóbb állapotban.



Alul viszonylag egészséges, felül károsodott, felfújódó mitokonrdriomuk elektronmikroszkópos képe. Itt ugyan pont egy baktérilis sejt látható, de egy sejtmagvas sejt, mint a mienk még bonyolultabb

A gond ott van, hogy amikor egy szövetdarabot eltávolítunk megszűnik annak vérkeringése, lehűl és egyéb dolgok történnek vele. Amikor megszűnik egy sejt oxigén- és tápanyag-ellátása, azt az energia termelését végző mitokondriumok a másodperc tört része alatt megérzik. Sejthártyájukon nem áramlanak többé a protonok és megáll az ATP termelés. Egy sejt számára ez az egyik alapvető jel a programozott sejthalál, az apoptózis beindítására. Ez egy aktív öngyilkosság, egy folyamat, mely az eukarióták (valódi sejtmagvasok, mint mi is) 2 milliárd évesegy evolúciója során alakult ki és a szervezet jól összehangolt működésének biztosításához szükséges. Ez akkor hasznos, ha csak egyes sejtekkel van baj (vírusfertőzés, daganatsejt, hősokk, stb. esetén), de nyilván ha minden sejtet érint akkor nem előnyös, de hát ilyenkor már úgyis mindegy az élőlény szempontjából. De nem a kutató szempontjából.

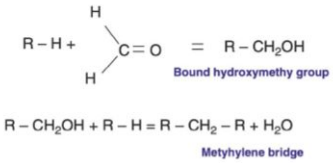
Ugyanis a sejthalál során rengeteg fehérjebontó enzim szabadul fel, pillanatok alatt, hogy a sejt molekuláris gépeit lebontsa. Normál esetben ez arra való, hogy a sejt ilyenkor felszabaduló alapanyagait más, egészséges sejtek felhasználhassák. Azaz, ha minimális mértékben is teketóriázunk, működő sejt helyett egy romhalmazt tudunk csak vizsgálni. A biológus problémája tehát az, hogy hogyan lehet egy élő sejtből mihamarabb egy NAGYON halott (nem haldokló), egyáltalán nem működő, rögzített szerkezetű sejtet kapni.



A mitokondriumok sérülésekor beinduló programozott sejthalál (apoptózis) biokémiai láncolata.

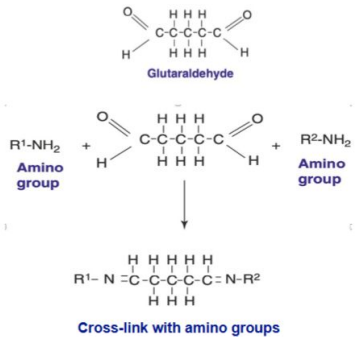
A megoldásra számos próbálkozás született. Amit a (neuro)anatómusok legrégebb óta használnak (nem szükségszerűen a legjobb megoldás) az a szövetek aldehidekkel való rögzítése, a fixálás. Ki nem látott még anatómia múzeumokban formaldehidben úszó végtagokat, embriókat, brrr.

Az aldehidek (formaldehid és paraformaldehid) a fehérjék lizin aminosavához vagy a fehérjék peptidkötéseiben levő -NH- csoport hidrogénjéhez kötnek, hidroxi-metil csoportot, majd ezek összekapcsolódás után metilén hidat képezve. Röviden, keresztkötésekkel rögzítik a fehérjéket, magukon belül és egymás közt. Olyan ez, mintha a finom molekuláris gépekbe



A formaldehid fixálás mechanizmusa

finom molekuláris csavarkulcsokat dobálnánk vagy leöntenénk molekuláris betonnal. Minden befagy, lemerevedik, megállnak a folyamatok. A fixálás előtti agy egy rózsaszín pudingszerű, mállékony anyag, mely a fixálás után egy fehéres-szürkés gumiradír állagú, ha leesik felpattan anyaggá változik. Ez két szempontból jó. Egyrészt fixált, azaz lehet az eredeti állapotot vizsgálni, másrészt keményebb ellenállóbb lesz, lehet belőle például a festésekhez és mikroszkópos vizsgálatokhoz szükséges vékony (40-90 µm-es) metszeteket vágni az erre a célra szolgáló mikrotóm nevű szerkezeten.



A két aldehidcsoportot tartalmazó glutáraldehid keresztkötéseket alakít ki a fehérjék között

Ezzel a megközelítéssel az a baj, hogy ha egy szövetdarabot beledobok aldehidbe akkor az csak diffúzióval jut be a szövetbe, és később ér oda, mint hogy az oxigén elfogy és beindul a sejtpusztító apoptózis. Megoldásnak azt találták ki az anatómusok, hogy elaltatják kísérleti állatukat, majd a szíven keresztül a vérkeringésbe juttatják az aldehideket, melyek a legfinomabb hajszálereken (kapillárisokon) keresztül eljutnak a szervezet minden sejtjéhez. Ezzel a módszerrel 2-3 percre lehet lerövidíteni az átmeneti időt.

Ez jobb, mint a semmi, de sokszor nem elég gyors. Valami olyan módszert kell kitalálni, ami egyszerre egész térfogatában állítja meg a folyamatokat. Erre két irány van, vagy nagyon gyorsan hűteni, vagy nagyon gyorsan melegíteni kell a mintát. A gyors hűtés jégbe fagyasztja a rendszert, azaz minden a helyén marad, leállnak a kémiai folyamatok. A gyors melegítés pedig denaturálja a fehérjéket, működésképtelen alakba (konformációba) csapja ki őket. Értelemszerűen ez nem feltétlenül jó mindig, pl. amikor antitestekkel akarunk immunfestést végezni, hiszen azok a fehérjét szerkezete alapján azonosítják, és ha ez megváltozott akkor nem járunk sikerrel.

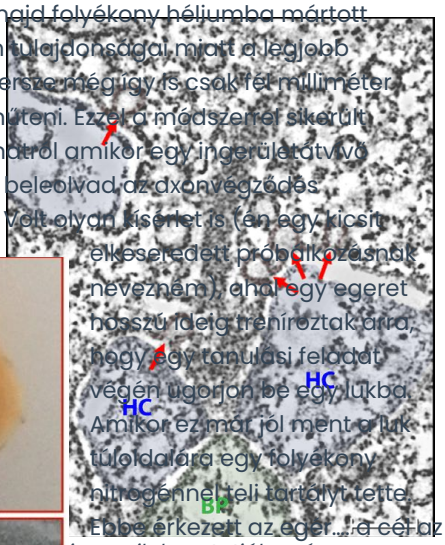


A mintát fagyasztott állapotban vizsgáló elektron mikroszkóp, a cryo-em. Jobboldalt a hűtést végző folyékony nitrogént tartalmazó hőszigetelő edény látható.

Persze a hűtés / melegítés esetében is fennál az a gond, mint ami az aldehidek esetében. Ahogy az aldehidek lassan diffundálnak a hőterjedés is véges sebességű. A melegítés esetében kisebb a gond, mert mikrohullámot használva az anyag belseje is melegíthető. Azaz egy anatómus laborban találhatók erre a célra használt mikrohullámú sütők, amikbe az aldehidben úszó mintákat melegítik a gyorsabb és alaposabb fixálás eléréséhez.

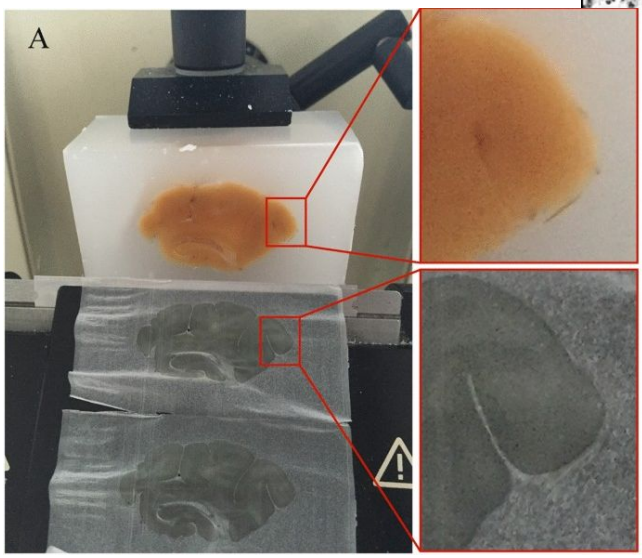
A gyors hűtéshez is kidolgoztak ravasz rendszereket. Az ingerületátvivő anyagok felszabadulásának lépéseit vizsgáló agykutatók hekkeltek egy speciális szerkentyűt, mely az

agyból hihetetlen gyorsan kicsippent egy darabot, majd folyékony héliumba mártott rézlapok közé zárja. A folyékony hélium fura kvantum tulajdonságai miatt a legjobb hővezető anyag, ezért nagyon hatékonyan hűt. De persze még így is csak fél milliméter méretű anyagdarabokat tudnak kellően gyorsan áthűteni. Ezzel a módszerrel sikerült elektron mikroszkópos felvételt készíteni arról a pillanatról amikor egy ingerületátvivő anyagot felszabadító hólyagocska (vezikula) éppen beleolvad az axonvégződés sejthártyájába és a szinaptikus résbe önti tartalmát.



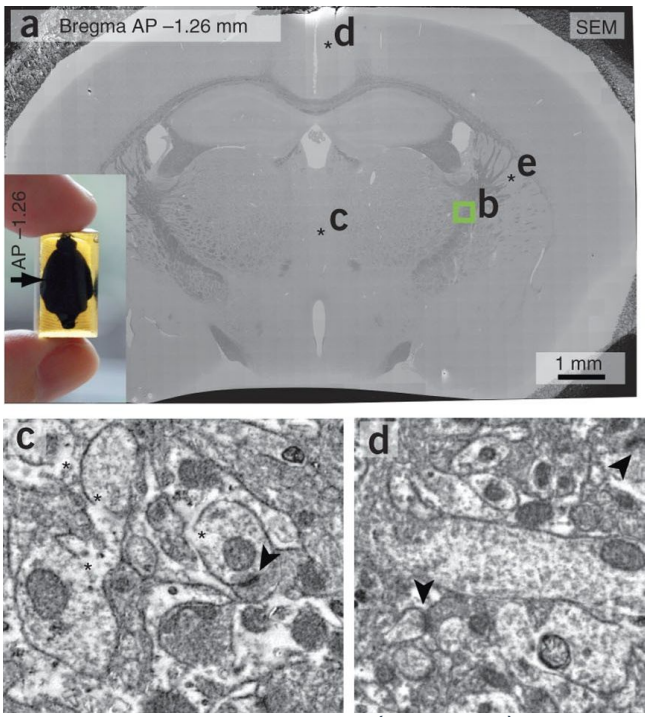
iros nyilak mutatják az éppen a ártyába olvadó vezikulákat. Cryo-elektron mikroszkópos felvétel.

Volt olyan kísérlet is (én egy kicsit elkeseredett próbálkozásnak nevezném), ahol egy egeret hosszú ideig tréningeztek arra, hogy egy tanulási feladat végén ugorjon be egy lukba. Amikor ez már jól ment a lyuk túloldalára egy folyékony nitrogénnel teli tartályt tettek. Ebbe érkezett az egér... a cél az volt, hogy elcsípjék mi történik az egér agyában tanulás közben. Arra már nem emlékszem ez mennyire volt sikeres megközelítés, de a tényből, hogy kevesen használják ezt a módszert, úgy tűnik nem volt sikeres, vagy csak az állatetika bizottság nem ad ilyenre engedélyt.



Paraffintömbbe ágyazott macska agyból, mikrotómmal metszetek készülnek fénymikroszkópos feldolgozásra

A fixálást, vagy rögtön vagy az anatómiai festések elvégzése után, követi egy fontos lépés, melynek során a minta víztartalmát (vagy fagyaszott minta esetében jégtartalmát) több lépésben műgyantára cserélik (régen paraffinba ágyazták a metszeteket). Ennek célja, egyrészt, a minta gyakorlatilag örök életre való megőrzése, másrészt keményítése, hogy az elektron mikroszkópiához szükséges 30-70 nm (a fény hullámhosszával összemérhető) vagy a fénymikroszkópiához szökséges 20-40 mikrométer vastag metszeteket lehessen készíteni. A harmadik cél a minta átlátszóvá tétele, hogy fénymikroszkópban jól vizsgálható legyen.



Műgyantába ágyazott egér agy (bal középen), az ebből letapogató elektronmikroszkóppal (SEM) készült kis nagyítású (felül) és átvilágító elektronmikroszkóppal (TEM) készült nagy nagyítású fénykép.

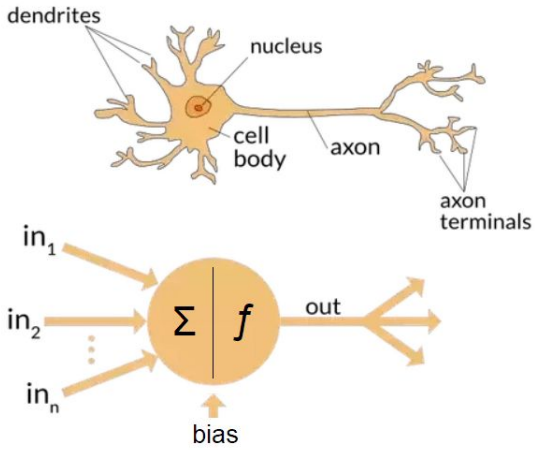
Összefoglalva: A fixálás lényege, hogy az élő rendszert mielőbb hozzuk a vizsgálatra alkalmas, tartósan rögzített állapotba.

Szerző: **Gulyás Attila**

Összefoglalás: Mit tudnak az idegsejthálózatok?

Gratulálok mindnekinek! Elértünk a kicsit hosszúra nyúlt második évad végében. Alant összefoglalom, hogy mit tanultunk a második részben, amiben az idegsejtektől a hálózatok szintjére léptünk és megnéztük milyen emergens tulajdonságok bukkantak fel.

Egy ioncsatornákból felépített idegsejt képes jeleket gyűjteni, összegezni, és jelet kibocsájtani, azaz elemi jelfeldolgozásra képes. Egy ilyen elemekből felépült egyszerű idegrendszer reflexekkel reagál a környezet egyszerű ingereire.



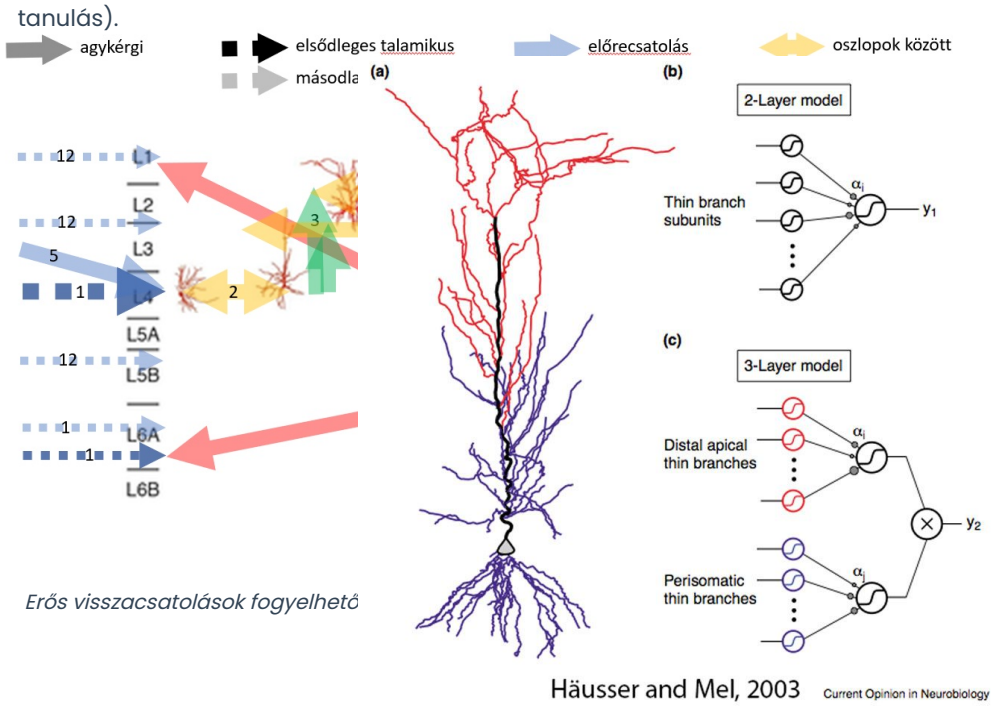
Az egyszerű, összead és tüzel (integrate and fire) idegsejtmodell egyetlen egyenlettel leírható, működése könnyen számolható.

A sok idegsejtből felépülő hálózatok már képesek több bemenet (tényező) alapján döntéseket hozni. A hálózat tudása a sejtek közötti kapcsolatok, a szinapszisok erősségének (súlyának) mintázatában tárolódik. Amennyiben genetikusan meghatározottak a kapcsolaterősségek akkor merev, ösztönös reakciókat valósítanak meg. A fejlődés következő lépcsőjén a sejtek közötti kapcsolatok erőssége a Hebbi asszociatív tanulási szabály szerint módosulhat: aki együtt működött az hosszútávon is együtt fog működni („Fire together, wire together!"). Az ilyen kapcsolatokat tartalmazó hálózatok alkalmazkodnak a környezet kihívásaira, rugalmasan reagálnak, megjelenik a tanulás!

A hálózatok működését az is meghatározza milyen módon vannak a sejtek összekapcsolva. Az egyszerű hálózatok csak előrecsatoltak: a bemeneti réteg sejtjei a kimeneti réteg sejtjein végződnek. Már ezek az előrecsatolt hálózatok is képesek asszociációkat létrehozni, emléknyomokat előhívni, általánosítani vagy csoportokat alkotni.

A következő nagy lépés a hálózatok képességeinek javulásában az volt, amikor a hálózatokban megjelent a visszacsatolás. Ezekben, a sejtek önmagukkal és más saját rétegükben lévő sejtekkel is összekapcsolódhatnak, ezáltal a hálózat működésében lényeges új tulajdonságok jelennek meg:

- képesek lesznek mintázat sorozatok előállítására (pl járási mintázat, madárdal),
- kialakulhat bennük a külvilág kiváltó ingereit nem igénylő, azoktól függetlenül fennmaradó (perzisztens) aktivitás (rövidtávú memória)
- a visszacsatolás miatt ismétlődően (iteratívan) is végrehajthatják, finomíthatják egy feladat megoldását
- megjelennek a belső állapotok, amelyek eredményeképpen egy környezeti ingerre adott válasz függ a korábbi tapasztalatoktól (egyfajta rövidtávú memória, átmeneti



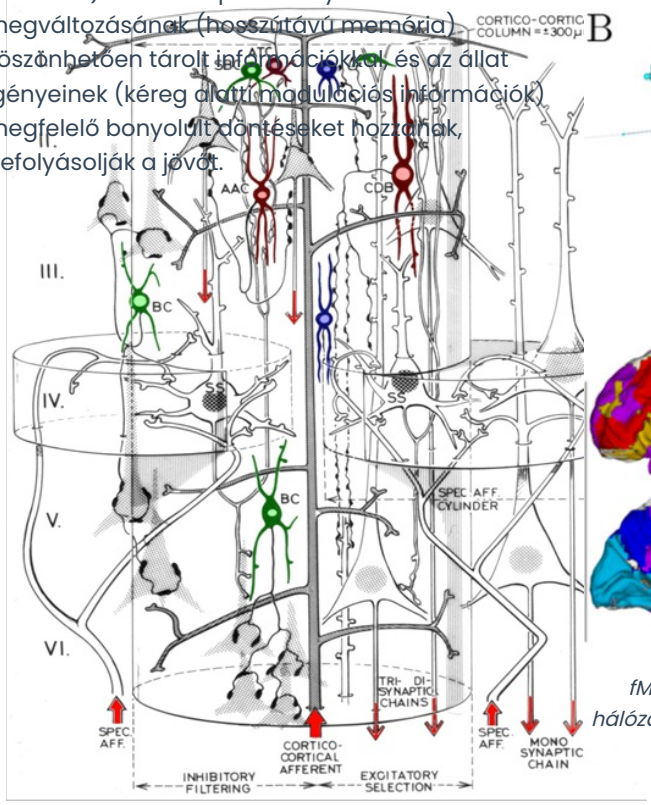
A két és három lépcsős nemlineáris jelösszegződés modellje agykérgi piramis sejtekben. Egy-egy dendritágban is kialakulhatnak dendritikus akciós potenciálok, amennyiben elegendő a serkentés, ezek aztán kölcsönhatnak a sejttesten, vagy más dendritágakkal és így 2 vagy 3 lépcsőben alakul ki a sejt kimenete.

A másik, párhuzamosan fejlődés az idegsejtek jelintegrációs tulajdonságainak finomodása volt, melynek során az egyszerű, „összegzés és tüzelés" szerint működő sejt egy jóval bonyolultabb, aktív elektromos tulajdonságokkal rendelkező sejtté alakult, mely több szintű jelintegrációra vált képessé. Az egyes bemenetek kölcsönhatásba léphetnek, gyengíthetik, erősíthetik egymást, befolyásolhatják egymás tanulását (szinaptikus súlymódosulását). Igaz ez az egyes dendritágakra eltérő típusú információt hordozó jelek kölcsönhatására is. Megjelentek a sejteken olyan receptorok, melyek a kéreg alatti területekről, az állat belső állapotáról információt szállító moduláló (hangoló) típusú ingerületátvivő anyagok hatására, a sejtek jelintegrációját és tanulási képességeit különböző módokba kapcsolják.

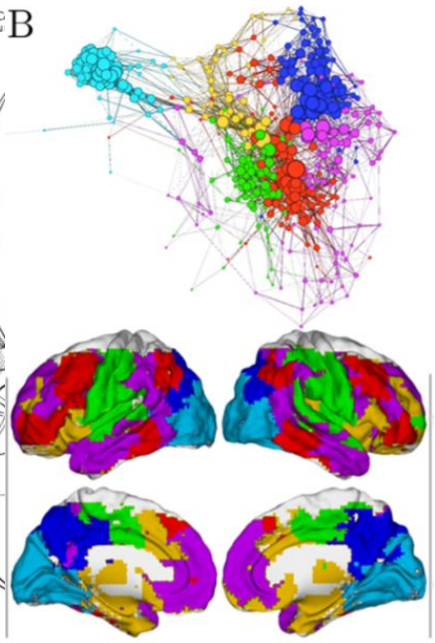
Ezek a fejlett tulajdonságok mind jelen vannak az evolúciós hálózat „tervezés" csúcsában az agykéregben. A 6 rétegű agykéreg oszlopokba szerveződött serkentő sejtjei összegzik az egyes rétegekbe eltérő területekről érkező eltérő információkat. A jelösszegzésben fontosak a sejtrétegek között kialakult visszacsatolt kapcsolatok, illetve, hogy a kéreg alatti területek működésének függvényében a sejtek jelintegrációja és a közöttük lévő kölcsönhatás erőssége a feladat függvényében változik.
Ezáltal képes az agykéreg bonyolult, rugalmas információfeldolgozás végrehajtására. A visszacsatolás miatt az agykéregben a tanulásban és információfeldolgozásban elsőrendű szerepet betöltő serkentő sejtek mellé gátlósejtek is beépültek (mint ahogy számos kéreg alatti területen már jelen voltak), mivel az egészséges hálózatműködéshez a sejtek aktivitási szintjét egy keskeny tartományon belül kell tartani. Egy működő agy esetében a túl alacsony aktivitás kómát, a túl magas epilepsziás rohamot jelent. A gátlósejtek fontos szerepet játszanak abban is, hogy a kéreg alatti területekről, az állat belső állapotáról, információt szállító pályák az agykérgi hálózatok információ feldolgozását, az aktuális feladat megoldásához szükséges módokba kapcsolják. Hangolják és összehangolják az agykérgi hálózatok működését.

Az agykérgi hálózatok tehát képesek arra, hogy összevessék a jelen különböző elemeiről információt szállító pályákon érkező jeleket, a múltról a visszacsatolásnak (rövidtávú

memória) és a szinaptikus súlyok megváltozásának (hosszútávú memória) köszönhetően tárolt információkkal, és az állat igényeinek (kéreg alatti modulációs információk) megfelelő bonyolult döntéseket hozzanak, befolyásolják a jövőt.



A hálózat evolúció csúcsa a 6 rétegű neocortex egy oszlopa, melyben az információt feldolgozó serkentő sejtek működését gátlósejtek ellenőrzik és hangolják.



fMRI-vel megfigyelt kölcsönhatás hálózatok (fent) az agy eltérő működésű területei között.

A harmadik részben azt a szintlépést vizsgáljuk meg, hogy mi történik akkor, amikor az egyszerű hálózatokat egy magasabb szinten hálózatokba kapcsoljuk. Az agykérgi modulokból alkotott agykéreg területeket összekapcsoljuk egymással és a kéreg alatti területekkel, egy következő szintű hálózatba. Mit tud az agyi metahálózat? Valami olyasmire számítsatok, mintha egyetlen gyakorló hegedűs helyett, egy jól működő zenekart hallgatnánk. Az emergencia csodákra képes.

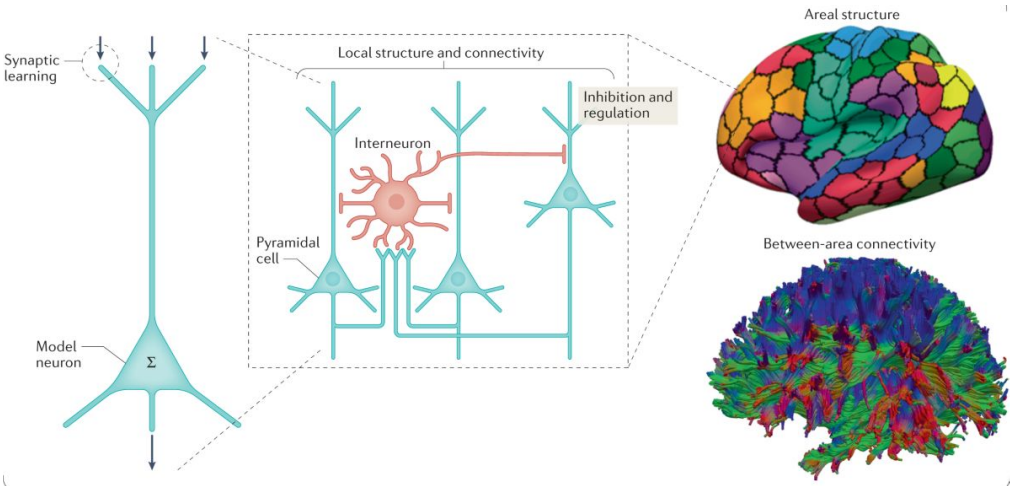
Szerző: **Gulyás Attila**

Harmadik évad: Az agyterületek kölcsönhatása és a belső modellek

Sétánk során elértünk a harmadik szerveződési szintre. Az első részben megismertük egy idegsejt részeit, hogyan alakulnak ki raja az elektromos jelek, hogyan terjednek és hogyan összegzi a sejt azokat. Megtudtuk mi a kémiai átvivő és moduláló molekulák szerepe. Néhány idegsejt összekapcsolásával a legegyszerűbb idegrendszerek már képesek egyszerű reflexek kivitelezére, egy egyszerű ingerre, egy egyszerű ösztönös, merev választ adnak.

A második lépéssel ezekből az idegsejtekből hálózatokat építettünk és bemutattuk hogyan reprezentálja a sejtek működése a külvilágot, hogyan tanulnak a sejtek, és hogyan képesek egyszerű döntéseket hozni ezek az egyszerű hálózatok. Bemutattuk az agykéreg bonyolultabb, számos visszacsatolással rendelkező serkentő és gátlósejtekből álló hálózatát, mely az egyes agykérgi területek moduljainak alapjaiul szolgál.

Itt, a harmadik szakaszban eljutunk majd oda, hogy az agyi területek (elsősorban agykérgi modulok) hogyan kapcsolódnak a következő szinten agyi rendszerekké. Ez a második szintű hálózati kapcsolódás teszi majd lehetővé, hogy agyunk túllépjen az egyszerű döntésen és



Az idegrendszer bonyolódásának három lépése, három szerveződési szintje: az idegsejt, a kishálózat és az agyi hálózatok, mely lépések a reflex, a döntés és a belső modellek által egyre hatékonyabb túlélést tesz lehetővé az élőlény számára.

képes legyen a világ belső modelljének kialakítására, mely jelentősen segíti a megértést, a történések előrejelzését és irányítását, mely a túlélés egy hatékony új eszköze.



Az agy tájképe

Az agy szerveződési szintjein felfelé haladó túránkhoz illően, használjunk földrajzos hasonlatot: eddig megismerkedtünk a domborzat elemeivel, a geológiával, az éghajlattal, az ökoszisztémákkal. Vannak hegyek, völgyek, folyók, fajok, társulások, ezekről megtudtunk alapelveket. Ami most következik az Földünk földrajzának részletes megismeréséhez hasonlítható.
Azt mutatom be, hogy a névvel megnevezett hegységek, völgyek, folyók, síkságok hogyan alkotják Földünk 7 kontinensét, ezeken milyen országok találhatók, milyen a klímájuk, élővilágúk. Azaz, áttekintjük az agy egyes területeit, mi a szerepük és hogyan hatnak kölcsön egymással.

Vágjunk hát bele az agyföldrajzba, az agy tájanatómiájába. A makákóval, pontosabban látórendszerével kezdjük az ismerkedést a következő bejegyzésben.

Szerző: **Gulyás Attila**

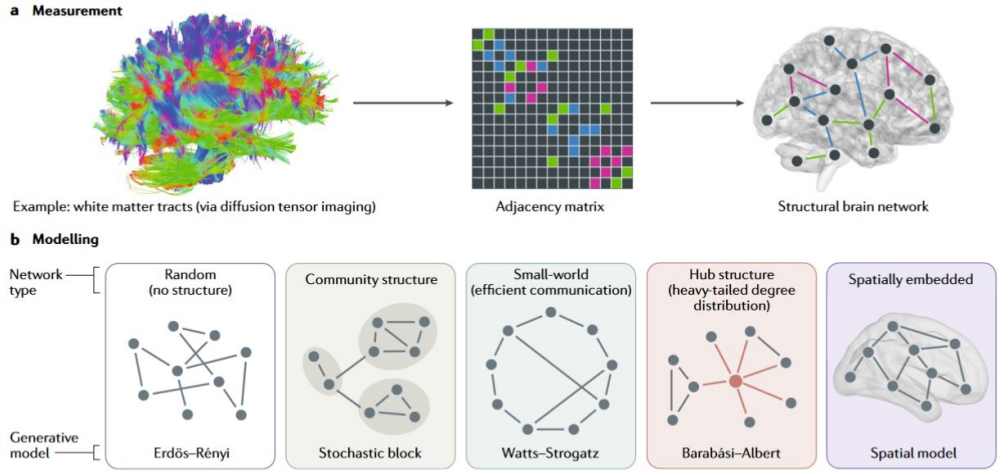
Hálózatok két szinten: nem minden agyi hálózat skálafüggetlen

A megígért makákó előtt még egy kis elméleties kitérő.

Mielőtt továbbmegyünk az #agysétával, üssük bele az orrunkat egy kicsit a manapság igen népszerű és sok mély belátásra vezető hálózatelméletbe, mely Barabási-Albert László munkássága kapcsán került a mindennapi nyelvezetbe. A hálózatelmélet a

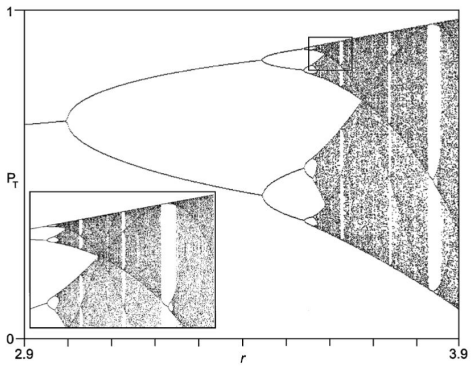
matematika egyik ágának a gráfelméletnek a része.

A gráfelmélet összekapcsolt pontokból álló struktúrák tulajdonságait vizsgálja. Egy gráfot (magyarul hívhatjuk hálózatnak) a matematikusok és a fizikusok (csomó)pontokkal és a pontok között futó kapcsolatokkal (élekkel) írnak le. Ugye az agy idegsejtek hálózata, azaz hálózat, azaz az agy szerkezete is vizsgálható gráfelmélettel és az ennek részét képező hálózatelmélettel. Ezt sokan, elsősorban nem biológusok meg is tették nagy lelkesedéssel.



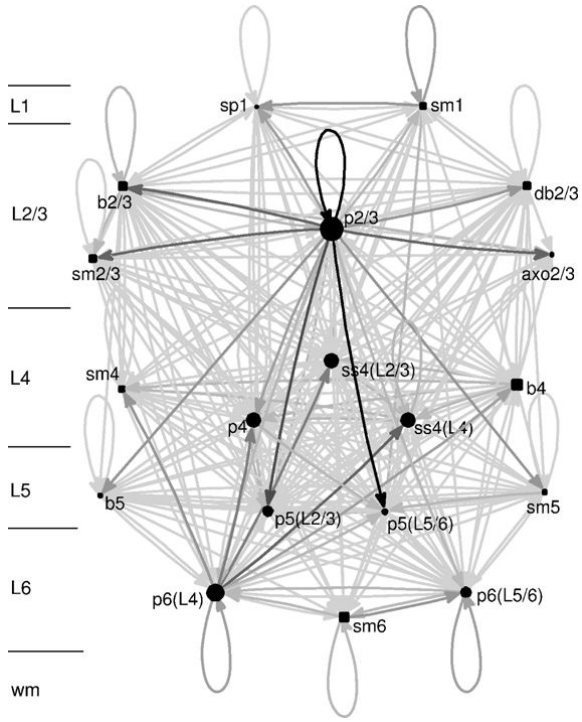
Agyterületek kapcsolatának hálózat-elméleti elemzése. Első lépésben azonosítani kell milyen agyterületek vannak (csomópontok) és ezek közül melyek vannak összekötve egymással (élek). Ezután lehet a hálózatik kapcsolatok sajátságait hálózatalméleti müdszerekkel elemezni.

Itt én most kicsit kotnyeleskedek, de az igazat megvallva a fizikusok/matematikusok is ezt teszik az aggyal. Hasznosak az ilyen határtudományi kotnyeleskedések, de általában finomításra szorulnak a másik oldal részéről. Barabási nyomán, az elmúlt években sokat hallhattunk a skála független hálózatokról (legyen SFH, angolul scale free network). Hasznos idea, sok mindent lehet vele magyarázni, de mint ahogy minden aktuális üdvmódszerrendszert mindenre ráhúznak (a természettudományokban a fizikusok haljanak erre, hiszen ők foglalkoznak a világ struktúráival, voltak már ugye káosz, fraktál és egyéb korszakok), ezt is felületesen ráhúzták az agy működésére, pontosabban az agy összeköttetés rendszerére. Így utólag javítanék egy kicsit, és tisztába tenném hol vannak és hol nem az agy esetében SFH-k.



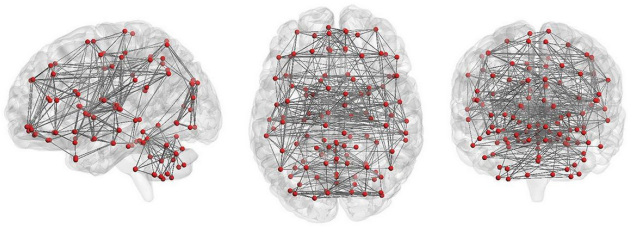
Kordokumentum a 80as évekből: A káoszt és fraktálokat egyaránt bemutató ábra. Egy kaotikus egyenlet lehetséges kimeneteinek ábrázolása. Szerkezete egy fraktált ad. A logisztikus egyenlet bifurkációs diagramja.

Fontos, hogy az agyban két hálózati szint van, a kishálózatok szintje (második lépésünkben érintettük) és az agyi területek hálózatba kapcsolt hálózatainak szintje (harmadik lépésünkben fogjuk érinteni). E két hálózati szint teljesen más hálózati leírást igényel, az SFH leírás nem alkalmazható az alacsonyabb szintre, csak, (részben) a magasabbra.
Az alacsonyabb szinten, a kis hálózatokban viszonylag szigorú szabályok szerint lépnek kapcsolatba a serkentő (S) sejtek, a gátlósejtek (G) és a két csapat egymással. Ezek leírására nemigen használható a SFH megközelítés, mert 1) egy kishálózaton belül két tetszőleges sejt, között hálózatelméleti értelemben kb. ugyanolyan távolság van (ugyanannyi szinaptikus kapcsolaton keresztül éri el egymást két sejt), 2) minden sejt



Egy kishálózat, az agykérgi oszlop kapcsolatrendszerének ábrázolása. Az egyes rétegekben található serkentő (kör) és gátló (négyzetek) sejttípusok elemszámát szimbólum mérete jelzi. A sejttípusok közötti kapcsolatokat szürke színskálás nyilak jelzik. A fekete nagy számú, a szürke kevésbé tömeges kapcsolatokat jelent. Az agykérgi kapcsolatok zöme ~80%-a serkentő-serkentő kapcsolat. Egy agykérgi oszlopban egy-egy sejttípus mindne sejtje hasonló mennyiségű (~7-25 ezer) kapcsolatot alkot.

hasonló mennyiségű másikkal van összekötve, azaz nincsenek, kiemelkedően sok kapcsolattal rendelkező, bennfentes „hub" és marginalizált, magányos sejtek. Agyterülete válogatja, hogy egy sejt hány másikkal kapcsolódik (6-35 ezer között mozog), azaz milyen valószínűséggel lép kapcsolatba tetszőleges másik sejttel. Ezek a valószínűségek kicsit mások a S-S, G-G, G-S és S-G kapcsolatok esetében, de mindenesetre nem mutatják a SFH-ra jellemző jellegzetes eloszlásokat.



Az agyi nagyhálózat szerkezete: A nyugalmi állapotban levő agy területei között funkcionális képalkotó eljárással kimutatott kapcsolatok hálózata. Eltérő feladatok alatt az agyterületek más hálózati struktúrába kapcsolódnak. Ez a hálózat már rendelkezik egy SFH jegyeivel, vannak hub és kissé izolált területek.

A hálózatosság magasabb szintjén, ahol különböző agyterületek kapcsolódnak egymáshoz, már alkalmazható a SFH-k ötlete. Itt ugyanis vannak kevés és sok kapcsolattal rendelkező agyterületek a hierarchia különböző szintjein. A hamarosan sokat emlegetésre kerülő hippokampusz, amigdala és főleg a homloklebeny bizonnyal pályázhat a hub pozíciójára. Bár óvatosnak kell lenni itt is, mert bár az agyban sok agyterület kapcsolódik össze sok másikkal, azaz sok hálózati csomópont és sok összeköttetés (él) van benne, ezek száma azért jóval alacsonyabb, mint a Barabási által tanulmányozott rendszerekben (pl. szociális hálók) ezért nehezebb kapcsolat-eloszlást számolni, mely támogatná a SFH elképzelést.

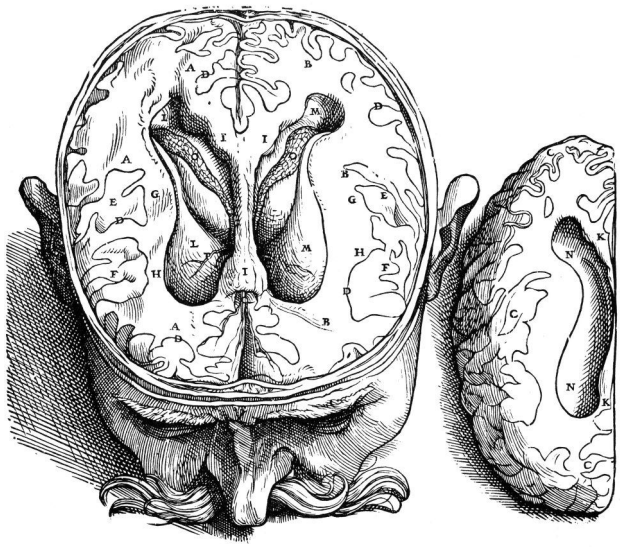
Legközelebb már tényleg a makákó jön.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agy felparcellázása: honnan tudjuk, hogy az agy egyes részei mással foglalkoznak?

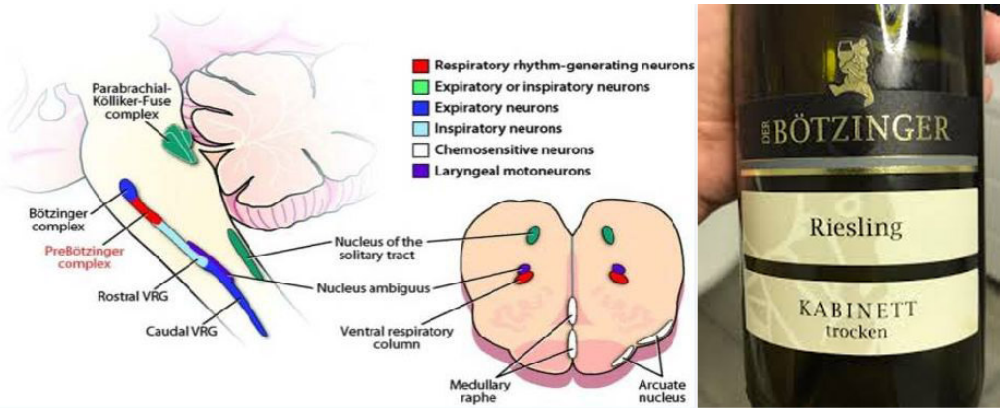
Sétánk a főemlősök látórendszerének bemutatásán keresztül szemléltet majd számos fontos agykéreg szerveződési alapelvet.

De, mint egy Tarantino filmben, a történet egészen máshol és máskor kezdődik. Az agy tájanatómiáját / makroszkópos anatómiáját már a rómaiak kapizsgáltak (Arisztotelész még nem annyira, szerinte az agy a takony elválasztásának szerve volt). De Galénus már az agykamrákba tette a gondolkodást, jelentős előrelépés. Az első alaposabb agyanatómiát a belga Vesalius alkotta meg a 16. században és már ő sem hitt Galenus elképzelésében. Kihagyjuk itt most azt a számtalan lenyűgöző kutatót, akik az agy magjainak és pályáinak leírásában részt vettek és csak a mondanivalónk szempontjából fontosokat említjük.



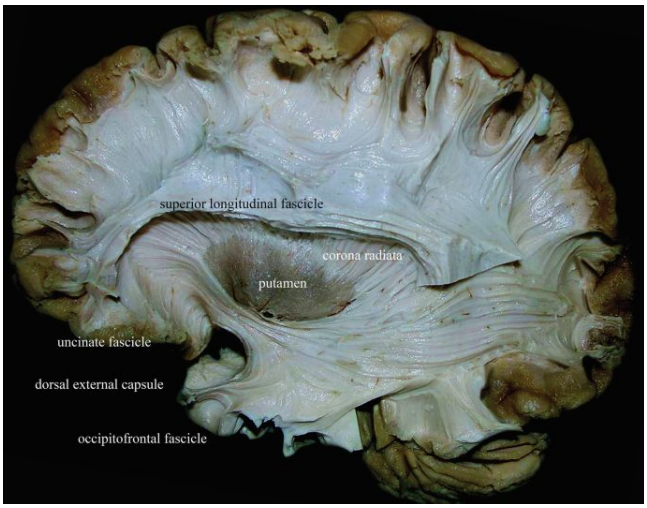
Vesalius ábrája az emberi agy szerkezetéről, kamráiról, ahova Galánus a lelket rakta. Komoly ábra, még a bajuszt is rárajzolták

No egyet azért említünk: a légzésritmus előállításában fontos pre-Bötzinger nevezetű agyi magcsoport elnevezését egy borfajtáról kapta, amit felfedezését követően a kutatók fogyasztottak.



Komolytalan szemelvény az agyterületek elnevezéséről. A ki és belégzés életfontosságú ritmusát adó nyúltagyi agyterületeket (Bötzinger és pre-Bötzinger) korunk jókedvű agykutatói a területek felfedezése után elfogyasztott Bötzinger rizlingről nevezték el.

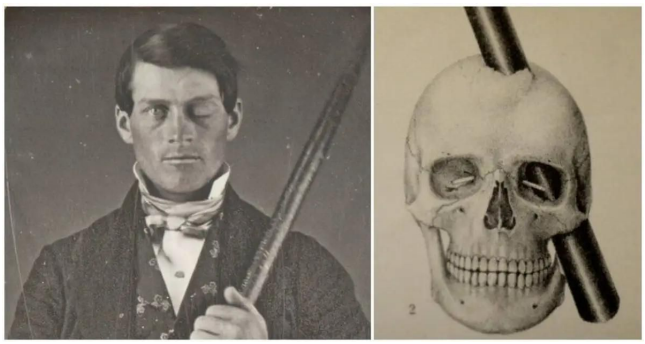
Azt már a makroszkópos (mikroszkóp nélküli, lásd szabad szemmel) leírás feltárta, hogy az előagy két féltekéjének felszínét egy szürkés bevonat az agykéreg alkotja, és ennek egyes területei precízen meghatározott rostkötegekkel vannak egymással, illetve alacsonyabb



Az agy tompa bontásával feltárt fontosabb agyi pályák, melyek a fehérállományt alkotják és az agy felszínén található szürkeállományban (a fixált agyban itt inkább barnás) elhelyezkedő agykérgi területeket kötik össze egymással.

agyterületekkel összekötve. A rostkötegeket egy ügyes anatómus szépen ki tudja preparálni, ugyanis, az amúgy puding állagú agy formalinba helyezve radírgumi állagúvá keményedik, és a benne futó idegpályák rostkötegei mentén szépen hasítható. Ennek mai modern változata az MRIben felvehető „diffusion tensor imaging", mely ugyanezen rostkötegeket mutatja ki csak sokkal Csillagok háborúbbja módon. Ennek megfelelően leírták a két agyféltekét összekötő corpus callosumot (kérges test, majd később a hasított agy kísérleteknél még találkozunk vele) illetve az anterior commissurát (elülső agyköteg), valamint az agykéreg első és hátsó lebenyeit összekötő rostkötegeket és még számtalan másikat.

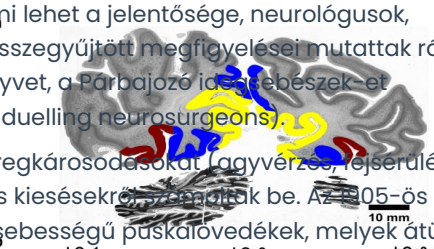
Azt, hogy az agykéreg nem egyegyenletes (homogén) struktúra és egyes agyi funkciókért eltérő agyterületek felelősek, igazán Phineas Gage vasútépítő munkás esetében sejtették meg 1848ban. Robbantómesterként dolgozott, és egy baleset alkalmával egy vasrúd fúrta át a fejét a bal szemétől a jobb koponyatetőig. Az esetet túlélte, de korábbi megbízható, barátságos személyisége eltűnt és egy léhűtő kötekedő emberré vált, cirkuszban mutogatta a fejét átlukasztó vasrudat. A következő megfigyelés az 1860as évekből származik. Két neuroanatómus, neuropatológus Broca és Wernicke agyvérzéses betegek agyát vizsgálva megállapította, hogy az azóta róluk elnevezett agyterületek a beszédértéshez (Wernicke terület) és a beszédhez (Broca terület) szükségesek.



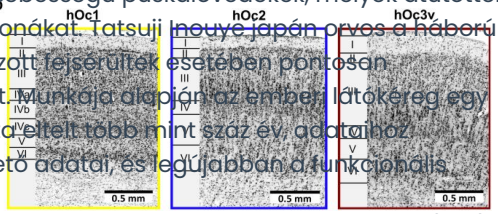
Phineas Gage és híres vasrúdja, valamint annak rekonstrukciója, hogy milyen agyterületeket semmisített meg. A bal prefrontális kéreg pusztulása személyiségének megváltozásához vezetett.

Az agykéreg területeinek feltérképezésében (parcellázásában) a jó minőségű mikroszkópok és anatómiai festések segítettek sokat. Brodman 1909ben megfigyelte, hogy a 6 rétegű agykéreg nem mindenhol néz ki ugyanúgy, hanem eltérő területeken más az egyes rétegek vastagságának aránya. Az egyes agyterületek metszetén a sejtsűrűsödések vonalkód szerű mintázatot mutatnak. Ezeknek az eltéréseknek az alapján 52 eltérő agyterületet térképezett fel.

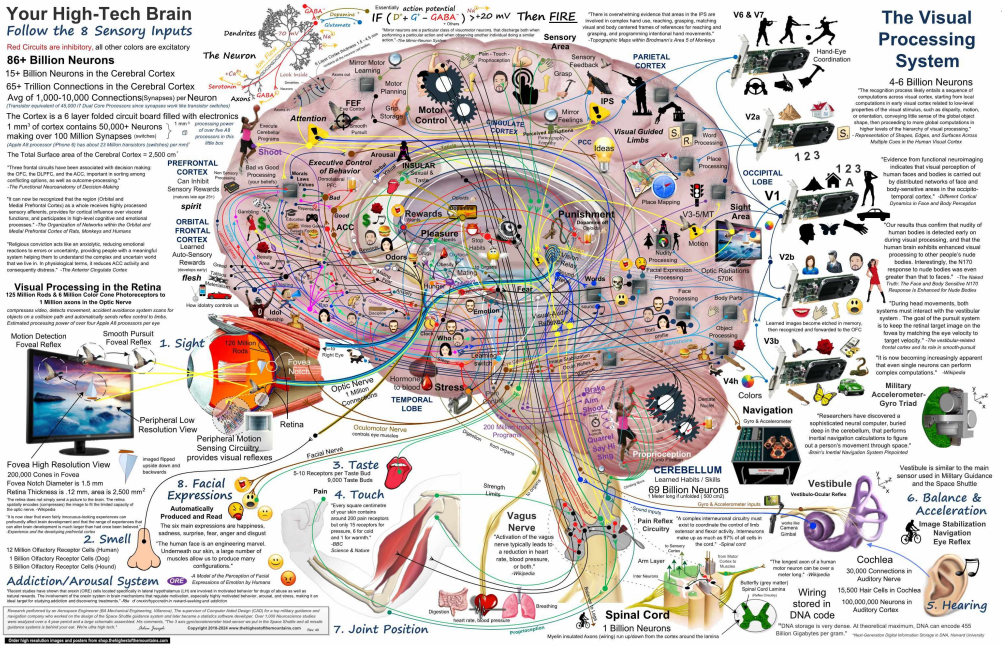
Arra, hogy ezeknek az anatómiai eltéréseknek mi lehet a jelentősége, neurológusok, pszichiáterek és idegsebészek évtizedek alatt összegyűjtött megfigyelései mutattak rá. A témához egy szórakoztatóan olvasmányos könyvet, a Párbajozó idegsebészek-et ajánlanám, sajons magyar fodítása nincs (The duelling neurosurgeons).



Megfigyelték, hogy kis területre kiterjedő agykéregkárosodásokat (agyvérzés, fejsérülés) követően a páciensek igen egyedi agyműködés kieséseket mutattak be. Az 1905-ös orosz-japán háború idején jelentek meg azok a nagysebességű puskalövedékek, melyek átütötték a koponyát, anélkül, hogy megölték volna a katonákat. Tatsuji Inouye japán orvos a háború poklába is próbált értelmet vinni, a gondjára bízott fejsérültek esetében pontosan feljegyezte a golyó útját és a betegek panaszait. Munkája alapján az emberi látókéreg egy igen pontos funkcionális térképe készült el. Azóta eltelt több mint száz év, adatokhoz hozzátevődtek még az állatkísérletek pályakövető adatai, és legújabban a funkcionális képalkotó MR eredmények.



A látókéreg három Brodman féle területe (fent)



Az agy funkcionális területeit bemutató, igen cikornyás rajz. Érdemes letölteni és hosszasan tanulmányozni.

Ennek alapján egyértelművé vált, hogy a Brodman által leírt, anatómiailag eltérő területek élettani funkciója is eltérő, azaz a szerkezet összefügg a funkcióval. Az egyes eltérő szerkezetű agykérgi területeket felfoghatjuk az alap agykéreg terv egyedi funkciókra módosított változatainak. Azt ugye már az agykéreg rétegeinek tárgyalásakor említettük, hogy attól függően, hogy érzékelő, mozgató vagy asszociációs területről van szó az egyes rétegek viszonylagos vastagsága eltér. Az élettani vizsgálatok végül jóval több eltérő szerepű agykérgi területet találtak, mint a Brodman által leírt 52. Ennek két oka is lehet, egyrészt nem biztos, hogy Brodmanminden anatómiai finomságot észrevett, másrészt attól, hogy két agykérgi terület szerkezete hasonló, lehet eltérő a funkciójuk, amennyiben a jelfeldolgozási láncban máshol állnak. Még ha hasonló jelmanipulációt is végeznek is,ha más feldolgozottságú jeleket kapnak, más eredményt adnak tovább.



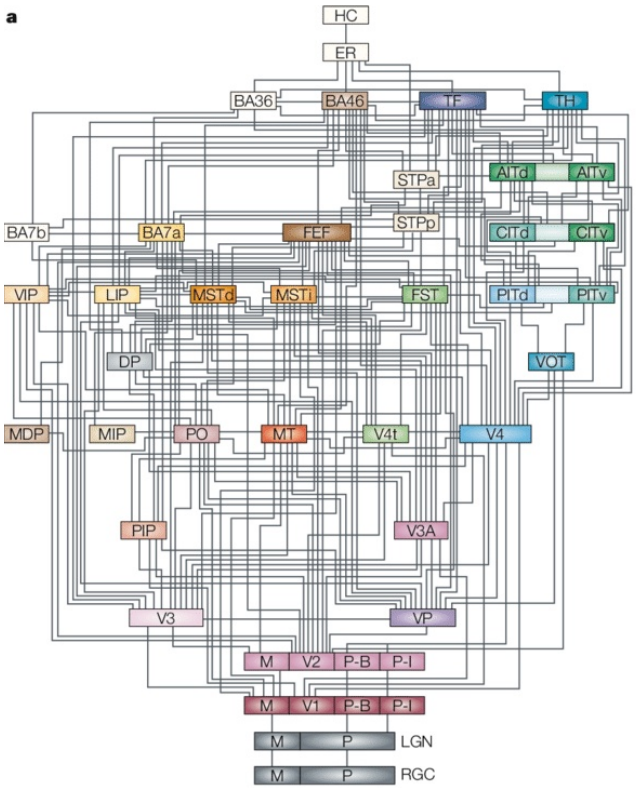
A következő történet hőse.

Mint ahogy egy túra során sem nézünk meg minden fát, itt sem megyünk végig az összes területen, hanem néhány érdekesebb réten megállunk. Az első réten egy Makákóval találkozunk.

Szerző: **Gulyás Attila**

A Makákó meséje: a látórendszer szerveződése

Kezdjük egy makákóval (óvatosan, meglehetősen erős, okos és vad főemlősök). Pontosabban a látórendszerében található anatómiailag és működésileg összekapcsolódó területek tulajdonságaival és kapcsolódási hierarchiájával.

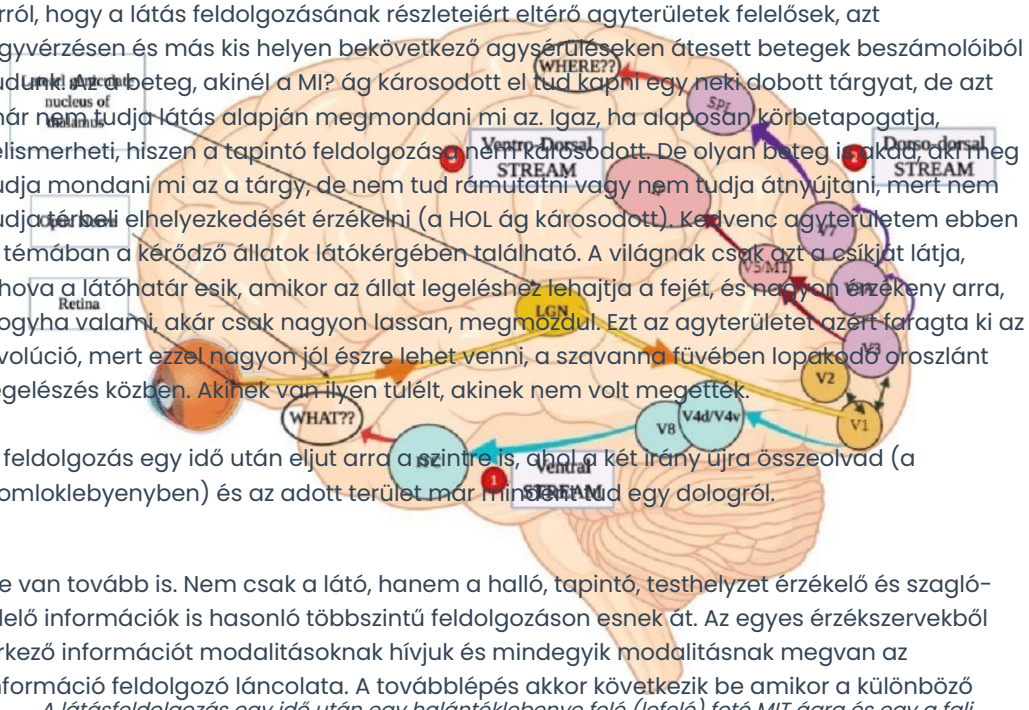


A főemlős látóterületek kapcsolati hálója. Alulról, a retina felől a talamuszon keresztül érkeznek a jelek és a feldolgzási hierarchiában egyre magasabbra kerülnek.

Az ábrán vonalakkal összekötött dobozok a makákó látórendszerének 32 területét szemléltetik. Ezek mindegyike átlagosan 6-10 másikkal van összekötve, összesen kb. 120 összeköttetést alkotva. Ez egy igazi jó gráf, jó kis elemezni való hálózat. Vannak benne előrecsatolások, visszacsatolások, körök, ugrások, szét és összetartó kapcsolatok. A látóinformáció a recehártyáról a talamusz oldalsó térdes test nevezetű magján (LGN) keresztül elsősorban a V1-el jelölt elsődleges látó (vizuális) kéregbe kerül, de jut belőle máshova is (főleg a V2, másodlagos vizuális kéregbe). Innen aztán az egyes kéregterületek adják egyre tovább a feldolgozott, átgyúrt jeleket, reprezentációkat.
Egy agyterület egy másiktól több úton is kaphat információt, azaz a látó információ eltérő elemeit dolgozza össze. „Mi a vihart csinálhat ez a sok terület?" - kérdi az olvasó, joggal. Nos a recehártyában található csapok, az arra a pontra eső fénymennyiséget érzékelik. A talamusz sejtjei az egyes retina pontok és környezetük kontrasztját érzékelik, kiemelik a változásokat, a határokat. Az egyenletes fényerősségű területekről így nem sok jel jön (hiszen nem sok minden történik). A V1 agykéreg vonalakat, a vonalak irányát, helyzetét (durván), a V2 és a következők, sarkokat, forma elemeket érzékelnek.

Egy idő után szétválik az információáramlás két irányba. Az egyik irány mentén a látókérgek arra keresnek választ mit látunk (MI ág)? Ezek a területek a látvány elemeit, például szemet, orrot, szemöldököt azonosítanak, majd magasabb szinten ezek alapján azonosítják állítják össze az eltérő felépítésű arcokat és segítenek abbban kit is látunk pontosan.
A másik irány azt firtatja, hol van, amit látunk, merre mozog, közeledik vagy távolodik (HOL ág)?

Arról, hogy a látás feldolgozásának részleteiért eltérő agyterületek felelősek, azt agyvérzésen és más kis helyen bekövetkező agysérüléseken átesett betegek beszámolóiból tudunk. Az a beteg, akinél a MI? ág károsodott el tud kapni egy neki dobott tárgyat, de azt már nem tudja látás alapján megmondani mi az. Igaz, ha alaposan körbetapogatja, felismerheti, hiszen a tapintó feldolgozás nem károsodott. De olyan beteg is akad, aki meg tudja mondani mi az a tárgy, de nem tud rámutatni vagy nem tudja átnyújtani, mert nem tudja térbeli elhelyezkedését érzékelni (a HOL ág károsodott). Kedvenc agyterületem ebben a témában a kérdező állatok látókérgében található. A világnak csak azt a csíkját látja, ahova a látóhatár esik, amikor az állat legeléshez lehajtja a fejét, és nagyon érzékeny arra, hogyha valami, akár csak nagyon lassan, megmozdul. Ezt az agyterületet azért faragta ki az evolúció, mert ezzel nagyon jól észre lehet venni, a szavanna füvében lopakodó oroszlánt legelészés közben. Akinek van ilyen túlélt, akinek nem volt megették.



A feldolgozás egy idő után eljut arra a szintre is, ahol a két irány újra összeolvad (a homloklebenyben) és az adott terület már mindent tud egy dologról.

A látásfeldolgozás egy idő után egy halántéklebenye felé (lefelé) fotó MIT ágra és egy a fali lebeny (felfelé) futó HOL ágra válik szét.

De van tovább is. Nem csak a látó, hanem a halló, tapintó, testhelyzet érzékelő és szagló-ízlelő információk is hasonló többszintű feldolgozáson esnek át. Az egyes érzékszervekből érkező információt modalitásoknak hívjuk és mindegyik modalitásnak megvan az információ feldolgozó láncolata. A továbblépés akkor következik be amikor a különböző modalitásokból érkező információk is elkezdenek összefutni.

Erről szól a következő bejegyzés.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agykérgi feldolgozás szintjei és kölcsönhatásai: tudja a bal kéz mit csinál a jobb!

Az előző bejegyzésben a látásfeldolgozás egymásra épülő lépéseit és elágazásait mutattuk be. Hasonló lépcsőkben zajlik a többi érzékszerv (modalitás) feldolgozása az elsődleges és másodlagos (unimodális asszociációs) területeken.

De nyilván mindenki belátja, hogy hasznos, ha érzékszerveink segítik egymást, pl. a látásunkat támogatja tapintásunk vagy hallásunk. Az agy is így cselekszik, léteznek olyan agykérgi területek (multimodális asszociációs területek), ahova több érzékszervből (modalitásból) futnak be magasan feldolgozott jelek melyek összefonódnak egymással, asszociálódnak. Pl- egy nagyothalló embernek sokat segít a szájról olvasás, egy gyengén látónak a hallás és a tapintás.

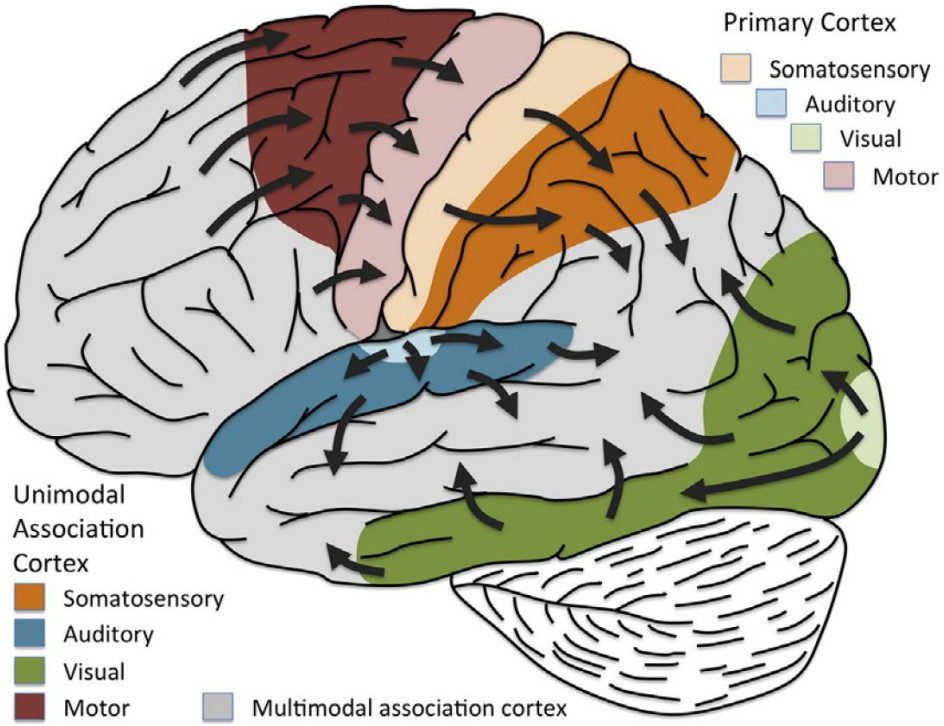


A McGurk effect a látás és hallás kölcsönhatását mutatja be a beszédfeldolgozás esetében. Megrázó.

Egy tudományos konferecián ezt a modalitások közötti (intermodális) hatást megrázóan szemléltette az előadó. Először egy videót láttunk, amin egy ember a pa-pa-pa hangokat majd utána a ga-ga-ga hangokat alkotta. Ezután, csak a két hangot hallottuk a hangszórókból, kép nélkül. A csattanónál, a hangszóróból a ba-ba-ba hangs szólt, de ehhez a videón a ga-ga-ga hangképzését mutatták. Megkérték a hallgatóságot, hogy nyitott majd csukott szemmel

nézze a videót. Megrázó volt. Csukott szemmel ba-ba-ba-t hallottunk, nyitott szemmel pedig nem ga-ga-ga-t, hanem egy új hangot fa-fa-fa. Ahogy szemünket csuktuk, nyitottuk változott a hang amit hallottunk. Ami a szemünkbe és a fülünkbe érkező ellentétes információkból keveredett. Látásunk tehát befolyásolja hallásunkat! Az illúziót bemutató videót érdemes megnézni.

Egyik modalitás a másikat, gazdagítja, alakítja. Amikor egy finom ételt vagy bort kóstolunk nem csak ízlelésünk, hanem szaglásunk is fontos (tán még fontosabb is). Náthásan nem érdemes ínyenc vacsorára menni. A COVID betegek egy részének hosszú időre vagy néha örökre elhaltak orrnyálkahártájában a szaglósejtek. Szegényeknek minden étel úgy tűnt mintha papírt ennének.

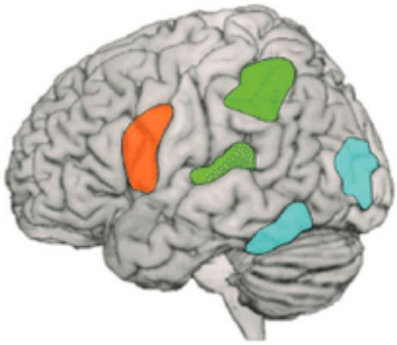


Az agykéri információfeldolgozás és áramlás lépcsői (hierarchiája). Az elsédleges kérgi területeket halvány színek jelzik. A hozzájuk tartozó másodlagos (unimodális asszociációs) területeket erős színek jelzik. Azokat a legmagasabb rendű kéregterületeket ahol több érzékszervből összefutó információ hat kölcsön a rajz szürkével jelöli. Nyilak jelzik az információ áramlás irányát. Míg a zérzékelés oldalán (látás, hallás, tapintás) az információ az elsődleges, másodlagos (unimodális asszociációs) és multimuodális asszociációs irányba terjed, addig a motoros (kimenet, válaszok) oldalon a homloklebeny (legfontosabb multimodális asszociációs terület, az agy elején, itt a bal oldalon), premotor kéreg (barna) és elsődleges mozgató kéreg az irány.

Vegyük át mégegyszer: az agykérgi feldolgozási lépcsők tehát: (1) az egyes modalitásokban, az elsődleges kérgekben elkezdődik a feldolgozás, innen tovább kerül (2) a másodlagos, unimodális asszociációs kérgekbe, innen az információ a multimodális asszociációs kérgekbe kerül (3). Ezek legmagasabbika a homloklebeny, az amigdala és a hipokampusz. Ezekben a kérgekben két dolog történik. Egyrészt a reprezentáció pontosításában (a megfelelő belső modell kiválasztásában) nem csak egy modalitás vesz részt, hanem több is. Például a szürületben pontosabban tudjuk hol van a madár, ha nemcsak azt látjuk, hogy ugrál, hanem halljuk is a neszezését. Vagy ha motyogós ismerősünket nem csak halljuk, hanem a szája mozgását is olvassuk.

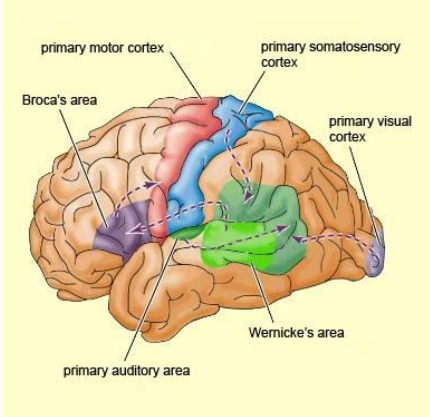
Másik hatásként, megfelelően magas szinten, megjelennek modalitás független reprezentációk is. Azaz pl. van olyan agyterület, ahol megjelenik mondjuk az A absztrakt

fogalma (az „A” modellje aktiválódik), függetlenül attól, hogy az A-t kimondta valaki, énekelte, egy fába vésve látjuk, Braile írással tapogatjuk vagy kalligráfiával van írva, esetleg Morse kóddal elpötyögve, sőt ne adj’ isten hangszeren lejátszva. Máshol az adott pillanat élménye, az adott szituáció "szerelődik össze" belső érzékekből, látásból, tapintásból, hallásból és szaglásból.



Látás és hallás információt kapó agyterületek, melyek a két érzékszervből származó ingerek feldolgozását segítik elő.

Feltérképezve a multimodális területek elhelyezkedését az látható, hogy a legtöbb esetben ezek két csatolódó modalitást feldolgozó területek határán vannak. Ennek oka az, hogy az evolúció (és az általa kialakított agy) nagyon takarékos. A minimális hosszúságú agyi pályákkal ebben az elrendeződésben oldható meg a feladat. Rövidebb pályákhoz kevesebb axont kell építeni, és még a jelátvitel is gyorsabb. Ami az agyterületek pontos szinkronban tartásánál nagyon fontos. Hasonló trükköt használnak az elektronikus tőzsdék kereskedő programjait futtató cégek. A szerverek a tőzsde közelében vannak, mert bolond világunkban még az sem mindegy, hogy a fénysebességgel terjedő elektromos jelek, melyek az adás-vételek utasításait szállítják, milyen gyorsan érnek el a tőzsdére.



Két multimodális terület: a beszédértésben fontos Wernicke terület (világos zöld) és a beszéd előállításában fontos Broca terület (szürkés-lila) a működésükhöz szükséges elsődleges és unimodális asszociációs területek közelében helyezkednek el. A beszédértésben fotnos a hallókéreg (sötétzöld), de a látó (szürke) és testérző (kék) kéregből is érkezik információ. A beszéd tervező Broca terület bemenetet kap a Wernicke területtől és kimenetet ad amozgató kéreg felé.

Röviden ezeken a lépésen keresztül dolgozódnak fel a külvilág információi, az agy bemenetei.

De nefelejtsők, az agyi feldolgozásnak ugye van egy másik ága is, a tervezés, gondolkodás, mozgatás ága, az agy kimenete. Hiszen az idegrendszerek azért fejlődtek, hogy választ adjanak a környezet ingereire, a bementre kimenettel reagáljanak. Az agy ugye a csalánozók egyszerű reflexíveiből fejlődött: az érzéksejt, interneuron, mozgató sejt láncolat bokrosodott meg egy sokkal hatékonyabb döntésre képes aggyá, melyben a fent leírt feldolgozó hierarchia belefut a válasz megtervezésének hierarchiájába. A csúcs fogadó multimodális asszociációs kéreg a homloklebeny (prefrontális kéreg), többféle úton irányítja a mozgás előkészítést végző másodlagos mozgató kéreget, mely az elsődleges mozgatókéreg kimeneti hálózatát bízza meg a mozgás pontos megtervezésével. A kimeneten fordított az információáramlás iránya: multimodális asszociációs, másodlagos (unimodális asszociációs), elsődleges agykéreg a láncolat.

Szerző: **Gulyás Attila**

Még nem késő benevezznetek a Semmelweis Egészségverseny-be



Kicsit későn érkezett a hír, mert már csak holnapig (november 18) lehet nevezni a középiskolások számára szervezett Semmelweis Egészségversenyre, de sok tapasztalatot lehet gyűjteni (azaz: gyűjteni a szürke állományotokat) egy ilyen megmérettetésen

A verseny kiírása:

A Budapesti Orvostanhallgatók Egyesülete a Semmelweis Egyetemen működő non-profit, közhasznú szervezet, amelynek célja a magyar lakosság egészségtudatosságának fejlesztése.



Egészségfejlesztő tevékenységünk egyik kiemelkedő jelentőségű, középiskolás diákoknak szóló Semmelweis Egészségverseny, melyet idén tizedik alkalommal rendezünk meg. A tavalyi évben összesen 4000 diák vett részt a versenyen 800 orvostanhallgató segítségével. A verseny lebonyolításában az Egészségverseny a 2020-as Civil díj legnagyobb hatású projekt kategóriájának döntőse volt.

A **középiskolásoknak szóló tanulmányi verseny** középpontjában az egészségtudatos életmód és a betegségek megelőzése áll. Az érintett témák többek között: egészségtudatos táplálkozás, sport, drog-, alkohol és dohányzás prevenció, reproduktív egészségügy, tumorprevenció, szív-és érrendszeri betegségek megelőzése, védőoltások fontossága, elsősegélynyújtás.

A verseny három online fordulóval veszi kezdetét, a legjobb 36 csapat juthat tovább a döntőbe, amely két napos esemény Budapesten, izgalmas és interaktív állomásokkal. Az első 15 helyezett csapat intézményi felvételi pontot kap, ami szintén a verseny magas színvonalát támasztja alá.

Az összes témakört, a teljes felhívást és a versenyszabályzatot itt találják: http://semmelweis.hu/boe/egeszsegverseny/.

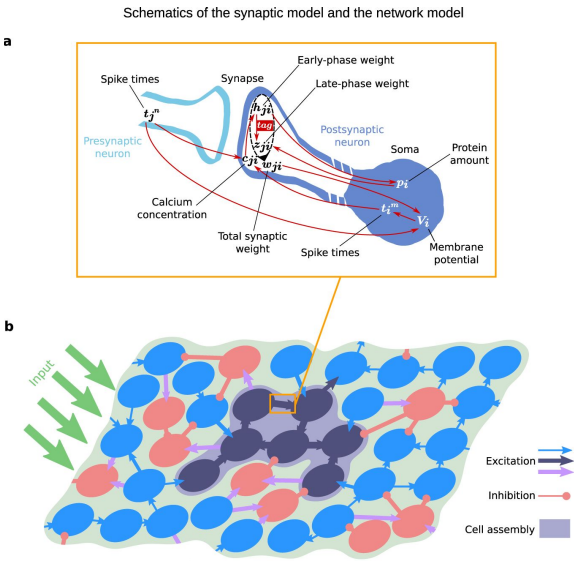
A jelentkezési időszak október 30 – november 19.

Hogyan tanulhatok hatékonyabban? A memóriák fajtái és kölcsönhatásaik.

Ez egy rendszeresen visszatérő kérdés gimnazistáktól, nyilván, mert nagyon húsbavágó probléma. A hír rossz: Nincs csodálatos bogyó vagy üdvmódszerrendszer. Dolgozni kell. De azért, ha néhány dolgot megfogadtok az alantiakból sokat segít.

Zanzásítva:

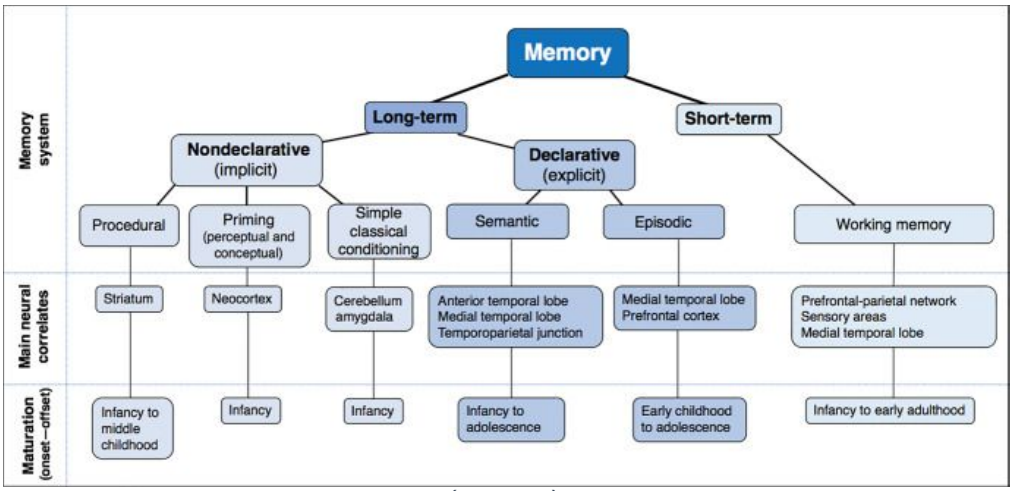
- **Megfelelő módon kell tanulni,**
- **Aludni kell rá**
- **Ismételni kell és aktívan előhívni**



Memóriánk az idegsejtjeink közötti kapcsolatok, a szinapszisok jelátvitelének erősségében tárolódik. A felső ábra egy axon és egy dendrit közötti szinapszis részeit és a tanulás elemi mechanizmusait mutatja. Alul egy sematikus hálózat látható. A tanulás a serkentő sejtek közötti kapcsolatok erősségének megváltozása, ettől megváltozik kölcsönhatásuk és a hálózat viselkedése.

Induljunk ki onnan, hogy agyunk arra fejlődött, hogy segítse túlélésünket. Ahogy végiglépegettünk az evolúció lépcsőin, őseink idegrendszere az egyszerű reflex, majd a döntés képessége után modelleket kezdett építeni a világról, hogy ezek használatával a közeljövőt jósolni tudja, és hatékonyabban éljen túl. A modellépítésnek fontos eleme a tanulás, ami alatt az agyban az idegsejtek közötti kapcsolatok, a szinapszisok erőssége megváltozik (lásd itt). **Minden tudásunk az idegsejtjeink közötti szinapszisok erősségében tárolódik.** Azt, hogy a szinaptikus súlyok megerősítésének mi a leghatékonyabb módja azt az evolúció kísérletezte ki sok halott ős segítségével.

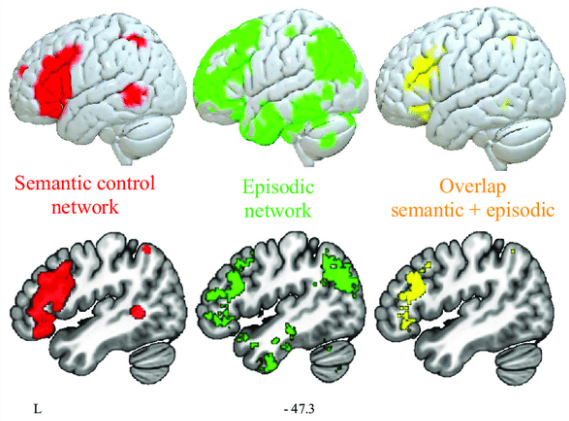
Agyunk irgalmatlan energiazabáló, drága fenntartani. Egy ember 100W-ot fogyaszt, ebből 20-25W-ot az agya. Azaz az evolúciónak a lehető legtakarékosabbra kellett faragni agyunkat. **Memóriánkba csak a lényeges dolgokat tölthetjük bele, mivel nem végtelen. E miatt agyunk csak azt fogja megtanulni, ami fontos, pontosabban, amit fontosnak vél**, és azon az alrendszeren keresztül tanulja, amelyiken keresztül a tudást használni fogja. A második, hogy **ha valami sokszor fordul elő akkor arra érdemesebb emlékezni, mint ami ritkán.**



A tanulás és memóriarendszerek típusai (felső rész), mely agyterületek vesznek részt az egyes memóriatípusok feoldolgozásában (közép) és melyik mikor alakul ki (alul). Részletek a szövegben.

A tanulás és memóriarendszerek bonyolultabbak, mint elsőre tűnik. Először is **agyunknak van rövidtávú, középtávú és hosszútávú memóriája.** Másrészt **a különböző dolgokat agyunk más részeivel dolgozza fel, ezért más részeken tanulunk** más módon dolgokat. A

rövidtávú memória vagy munkamemória a gondolkodáshoz kell, azt tartjuk benne, amivel éppen dolgozunk (homloklebenyben található). Amit fontosnak találunk bekerül a középtávú memóriába (hippokampusz és modális agykérgek) és innen, alvás során megerősödik, feldolgozódik és bekerül a hosszútávó memóriába (megfelelő agykérgi területek). Az fMRI képalkotó módszerével látszik, hogy agyunkban nem egyetlen memória van, hanem attól függően milyen típusú emléket hívunk elő más és más agyterületek csoportja kapcsol be. Attól függően mit tanulunk, a hosszútávú memóriából van nem-deklaratív vagy implicit memória, ilyen pl. a procedurális memória (amikor egy folyamatot, cselekvést tanulunk, pl. biciklizni, fűrészelni, szöveget szerkeszteni (ennek tanulásában a kéreg mellett a striátum és a thalamusz is részt vesz)) valamint a tények tanulásánál fontos memória, a deklaratív vagy explicit memória. Ennek típusai az epizodikus (egy élethelyzet, pillanat memóriája (hippokampusz)) és a szemantikus (tények, jelentések (magasabb rendű asszociációs területek, elsősorban a homloklebeny)) memória.



Az epizodikus (zöld, élethelyzet, esemény) és a szemantikus (piros, jelentés, tények) feldlgozásban és memóriában aktiválódó agyterületek. Van olyan terület (sárga), mely mindkét esetben bekapcsol. A felső sor az agy felszínére, az alsó sor 2D metszetben mutatja az aktív területeket.

Ami nagyon fontos, hogy csak azt fogja agyunk megtanulni, amit fontosnak tart. Pl. mert valami jó vagy rossz történt, ami a memóriához kapcsolódik, azaz valami érzelmi töltéssel rendelkezik. Nyilván nehéz pozitív érzelmeket rendelni pl. egy unalmas gazdaságföldrajzi adathoz (gimnáziumi traumám: hány tonna acélt termeltek 1950-ben Vuhanban?) vagy egy nagy adag dátumhoz a római királyság korszakából, de **érdemes motiváltnak lenni tanulás közben.** Nekem 9 és fél évig kellett oroszul tanulnom az iskolákban, de mivel semmi motivációm nem volt, szinte semmi nem ragadt meg. Amikor egyetemi terepgyakorlatokon voltunk a Szovjetunióban, akkor viszont nagyon sok rögzült, mert motivált voltam, hogy beszéni tudjak vendéglátóinkkal. Sokat segít például az, ha valami már meglévő tudáshoz, élményhez kötjük a dolgokat, mert akkor kölcsönösen erősítii egymást a régi és az új..

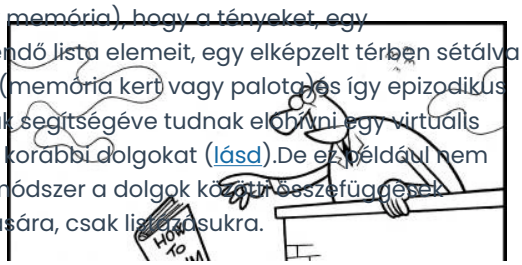
A másik fontos dolog, hogy **ugyanabban a modalitásban kell tanulni, amiben azt majd használni fogjuk**. A „könyvből nem lehet úszni tanulni" mondás nagyon igaz. Az úszástanulás egy a mozgató rendszerhez (motoros rendszer) kapcsolódó procedurális tanulás. Amikor könyvet olvasunk, akkor agyunk más rendszereit használjuk, mint amikor mozgást tanulunk. Hiába tudjuk elméletben mit kéne csinálni, ha azt nem gyakoroltuk mozgató rendszerünkkel, nem fogjuk elsajátítani. Ugyanez igaz mondjuk egy számítógép program használatára. Nem elég elolvasni mondjuk egy szövegszerkesztő használati utasítását, **le kell ülni és** a szöveg alapján **csinálni!** Vagy ha adatokat tanulunk, valamilyen módon aktívan alkossunk vele mondatokat, gondolatokat, mert akkor használódnak, beépülnek, vagy csináljunk belőle dalt, mint a Belga együttes a magyar királyokból.

Egy másik trükk, amit a memória atléták használnak őrült mennyiségű tény tanulására



Memória művész a palotájával.

(deklaratív memória), hogy a tényeket, egy megjegyzendő lista elemeit, egy elképzelt térben sétálva helyezik el (memória kert vagy palota) és így epizodikus memóriájuk segítségével tudnak előhívni egy virtuális séta során korábbi dolgokat (lásd).De ez például nem alkalmas módszer a dolgok közötti összefüggések megtanulására, csak listákra.

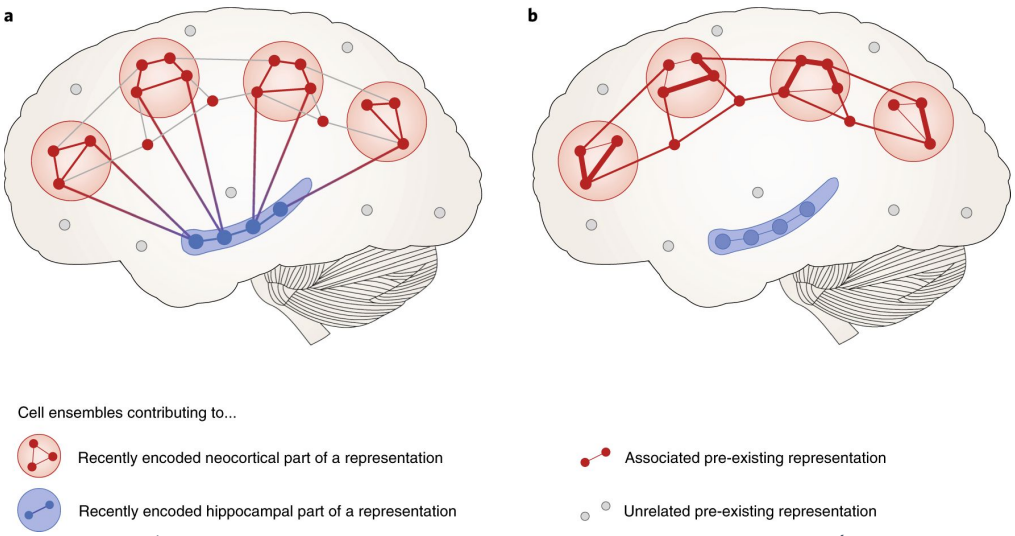


Fontos még hogy ha valamit sikerült is megfelelően motiválva, a korábbiakhoz társítva és a megfelelő modalitásban megtanulnunk, attól az még csak középtávú memóriánkba fog bekerülni.



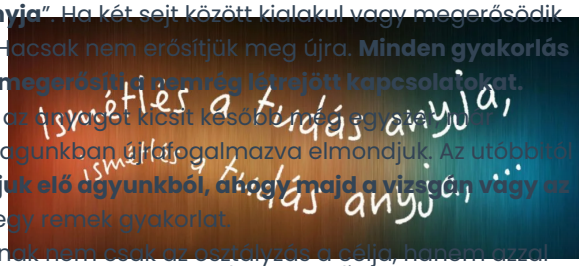
Lakásunkban egy útvonal bejárásával tudjuk dolgok sorrendjét megjegyezni.

Ahhoz, hogy hosszútávon emlékezzünk rá két dolgot kell még megtennünk. Egyrészt **aludni rá egy jót,** mivel az álom egyik funkciója, hogy a nap közben történt, fontosnak tartott dolgokat visszajátssza és korábbi tapasztalatainkhoz építi. **Ha nem alszunk, nem tanulunk.**A vizsga előtti utolsó áttanult éjszaka legfeljebb abban segít, hogy másnap félkómásan még vissza tudunk böfögni dolgokat, de azok biztos nem rögzülnek tartósan. Bár egyeseknél a pánik miatt bedobott adrenalin valamennyi hatással lehet (hiszen érzelmi töltést, a stressz töltését hordozza és ezért jó megerősítő), de nem ez a legjobb módszer, és alvás nélkül nem sok foganatja van. Én a magam részéről a vizsga előtti napon inkább elmentem moziba, evezni vagy túrázni. Többet ért, mint egy átszenvedett éjszaka.



Bal oldal: Ébrenlét alatt agykérgünk eltérő területein átmeneti emléknyomok (új szinaptiku kapcsolatok) alakulnak ki. Az emlékeket szervező hippokampusz (kék) ezeket a középtávú memóriában tartja. Alvás alatt a hippokampusz a fontos dolgokat visszajátssza és irányítja az egyes agykérgi területeken a fontos eókapcsolatok megerősödését. Jobb: Alvás után a megfelelő agykérgi területeken a megerősödött kapcsolatokat (vastag piros vonalak) már a hippokampusz segítsége nélkül is tudjuk használni.

Az utolsó „trükk” az „**ismétlés a tudás anyja**”. Ha két sejt között kialakul vagy megerősödik egy kapcsolat akkor az idővel gyengül. Hacsak nem erősítjük meg újra. **Minden gyakorlás vagy előhívás újra aktiválja és ezáltal megerősíti a nemrégiben jött kapcsolatokat.** Érdemes tehát arra is hagyni időt, hogy az anyagot kicsit később, mégegyszer nagyobb vonalakban átvegyük vagy magunkban újrafogalmazva elmondjuk. Az utóbbitól lesz **aktív a felidézés, olyan módon hívjuk elő agyunkból, ahogy majd a vizsgán vagy az életben kérdezik**. Erre egy puskaírás is egy remek gyakorlat.
Mellesleg azt is elárulom a dolgozatírásnak nem csak az osztályzás a célja, hanem azzal hogy aktívan előhívatják veletek az anyagot, a rögzülését is elősegítik.

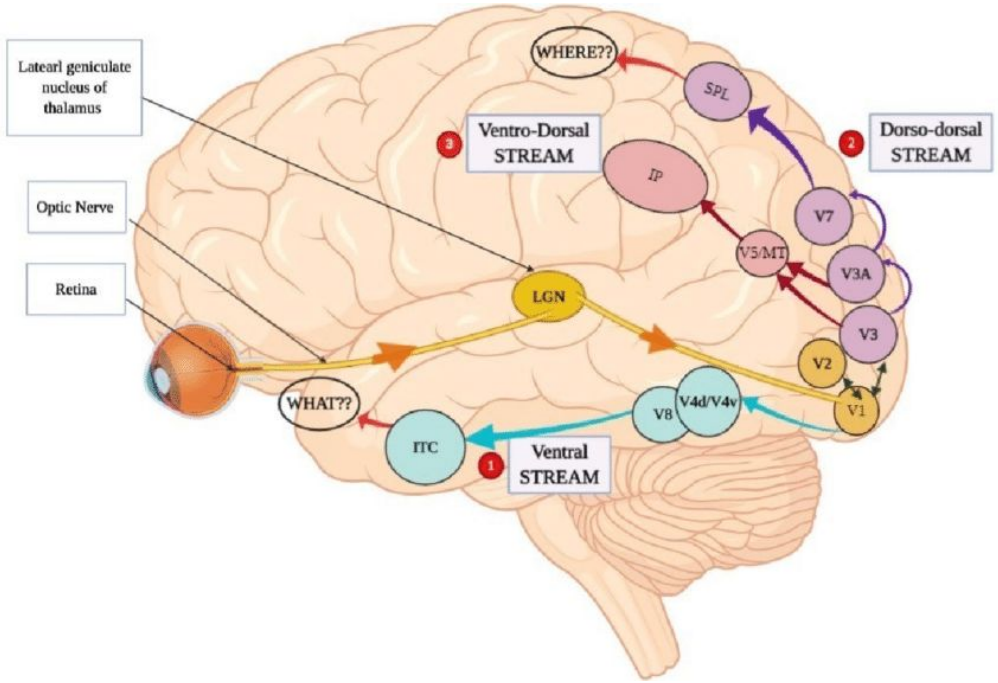


Ahogy mondja...

Szerző: **Gulyás Attila**

Ki-ki mellé telepedik az agykéregben? A modalitások kölcsönhatásai.

A látórendszernél megismertük, hogy a tarkólebenyen leghátul elhelyezkedő, nagyméretű elsődleges látókéreg előtt (V1) számtalan specializált látó terület keletkezett (V2, stb.), melyek a látás értelmezésének különböző feladatait látják el.

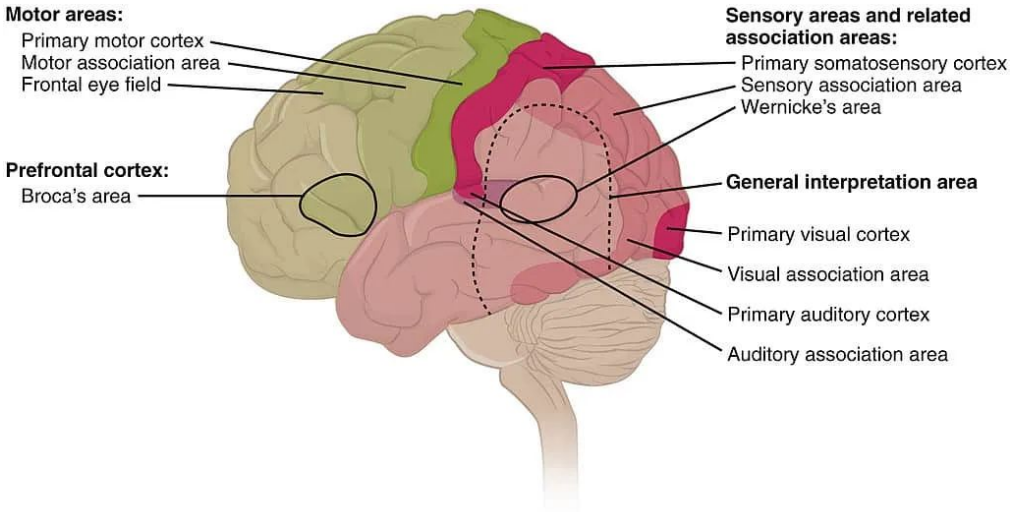


A látásfeldolgozás egy halántéklebenye felé (lefelé) futó MI? ágra és egy a fali lebeny (felfelé) futó HOL? ágra válik szét. A MI ág a halántéklebenyben található és a memóriában fontos hippokampusz közelében fut. A HOL ág pedig a testhelyzet érzékelésében fontos somatosenzoros (testérző) kéreg irányába fut, hiszen ezektől a területektől kapnak járulékos információt.

Szétválik az információ áramlása egy felfelé/előre tartó HOL/HOGYAN? és egy lefelé tartó MI? ágra. Már a két irány szétválása sem véletlen, a felfelé tartó HOL/HOGYAN? ág területei a testérző és mozgató kérgek irányába esnek, hiszen a látott tárgy helyzetének és mozgásának értelmezése kapcsolódik ahhoz, hogyan mozogjunk. Nem mindegy merre van a tárgy, amit meg akarunk fogni, megközelíteni vagy éppen elkerülni. A lefelé/előre tartó MI? ág területei pedig a halántéklebeny felé keletkeztek, hiszen ennek mélyén, többek közt a hippokapmuszban történik meg a dolgok és események azonosítása.

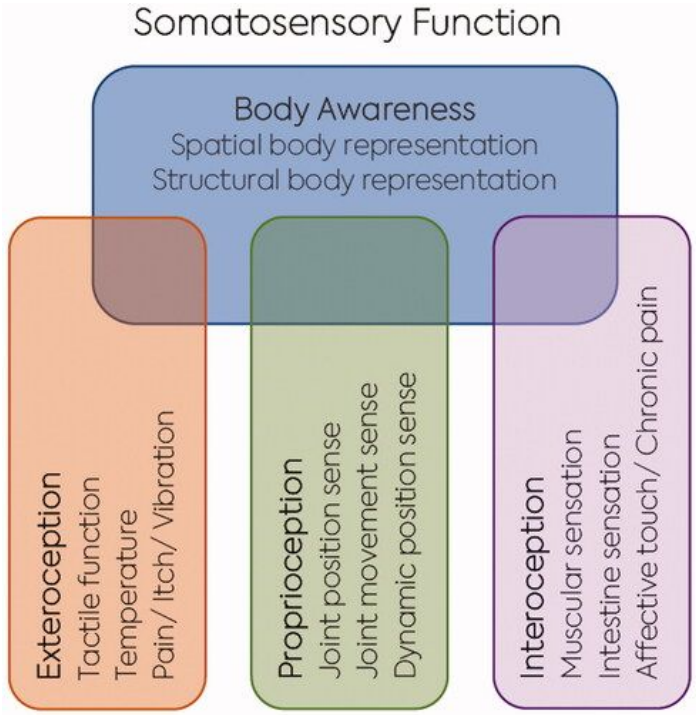
A hallás feldolgozása a halántéklebenyben történik meg, a látáshoz hasonlóan ez is több lépésben (A1, A2, A3 területek). A rézusz majomban 15 hallókérgi területet különböztetnek meg, melyek elsődleges bemenetüket a talamuszból kapják. A hallókéreg feldolgozza a

hangok összetételét (spektrumát), időzítését és elhelyezkedését. Itt is megtalálható a lefelé tartó MI? és a felfelé tartó HOL/HOGYAN? ág. Az utóbbi az emberekben (első sorban a bal oldali) fontos a beszédben és az ajakról olvasásban is, hiszen a szavak jelentését kell azonosítani, illetve előhívni. Ezekhez a feladatokhoz intermodális kapcsolatok alakultak ki a látó és halló feldolgozó agykérgi területek között. A két beszédben fontos terület a Broca és a Wernicke területek a hallókérgek és a fali lebeny között találhatók a bal féltekében. A beszéd kivitelezésében fontos Broca terület a gondolkodásban fontos homloklebeny mögött helyezkedik el, a mozgatókéreg előtt, hiszen oda kell továbbítani a beszédképzéshez szükséges parancsokat. A beszédértésben fontos Wernicke terület a hallókérgek és látókérgek határán (lásd az ajakolvasáshoz is szükséges látás közelsége) a testérző kéreg mögött található. Ezek a területek az írás/olvasásban és a jelnyelv használatában is fontosak.



Az érző (piros) és mozgató (zöld) kérgek elhelyezkedése az emberi agyban . Az elsődleges területek (erős színek) másodlagos területekkel (halványabb színek) vannak körülvéve. A beszédértésben és beszéd létrehozásban fontos multimodális asszociációs érző (Wernicke) és mozgató (Broca) területeket vastag keret jelzi.

A testérző kéreg is hierarchikusan szerveződik és természetesen a talamuszon keresztül kapja elsődleges beenetét. Az elsődleges somato-szenzoros (S1, Brodman 1-3 területek) kéreg nem csak a tapintási ingerek feldolgozásában fontos, hanem a testhelyzet érzékelésében, és a mozgás-testhelyzet fenntartásához szükséges izom erőfeszítés mértékének ismeretében is. Az erős érintéseket és a hőmérséklet érzet feldolgozása is itt történik. A feldolgozás során az érintett tárgyak textúrájának (kemény-puha, érdes-sima, nedves-



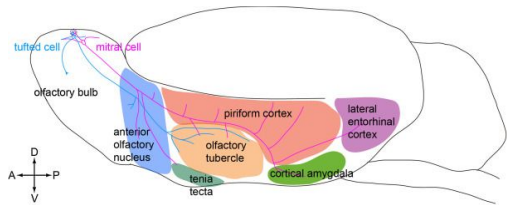
A testérzés elemei (alsó három doboz), melyekből testtudatosságunk áll össze (fent). Exterocepció:a külvilűg

száraz), méretének és alakjának vizsgálatára szakosodott kéreg területek is vannak. A másodlagos

ingereinek érzékelése; propriocepció: ízületeink, izmaink helyzetének érzékelése és Interocepció: zsigereink, és belső érzéseink

érző kéreg (S2) kapcsolatban áll az amigdalával és a hippokampusszal, melyek fontosak az érintési memóriában. dolgozódnak fel finom érintések, a fájdalom és zsigeri ingerek és az érintési figyelem is itt található (merre mászott végig a pók). Magasabb szinten a látás és tapintás összehangolása történik meg. Az agytekervények mélyére temetett insula (sziget) nevű agykéreg pedig fontos testtudatunkban, testhatáraink érzékelésében, az érzéki érintések átélésében és a viszketés kialakításában. A viszketés egy fajt memória, valami történt a bőrünkkel és emlékeztet rá, hogy nézzük meg, szedjük le a bogarat vagy vakarjuk le a rátapadt izgató növényi darabokat. A társas érintkezésben fontos érintésekkel kapcsolatos információt a limbikus rendszer részét képező övtekervény (gyrus cinguli) felé továbbítják a testérző kérgek.

Végezetül a magasabbrendű érző területek a mozgató kéreg felé küldenek visszacsatoló információkat arról hol tartanak mozdulataink, mik a lehetőségeink.



Az egér szaglórendszere. Az egér agyának jelentős része a szaglás feldolgozásával foglalkozik.

A szaglás feldolgozása kicsit máshogy történik, hiszen ez a modalitás az előagy sajátja, a többiek csak gyüttmentek itt, betelepültek, hiszen evolúciósan korai feldolgozásuk nem az előagyban történik. Míg a többi érzékszerv esetében a jelek a talamuszon keresztül érkeznek, a szaglás teljes feldolgozása az előagy két féltekéjében történik (a szaglógumó az előagy kitüremkedése, mint ahogy a szem a középagyé). A szaglókéreg részei a szagló gumók, a piriform (körte alakú) vagy más néven orbitofrontális kéreg, a sokat emlegetett amigdala és a parahippocampális tekervény. Mi emberek már kinőttük a szaglást, mint elsődleges érzékszervet, de egyszerűbb gerincesekben ez az elsődleges érzékszerv és az evolúció során kialakuló agykéreg rendszerei is erre épültek rá. Nem véletlen, hogy az érzelmek kialakításában fontos terület az amigdala, illetve a memória kialakításában fontos terület a hippokampusz az ősi szaglóagy részei, hiszen a kéreg evolúciójának kezdetén a legfontosabb érzékszervünk a szaglás volt. Ennek alapján döntötték el apró, szőrös, üregekben élő, éjszaka mozgó őseink, hogy mitől féljenek, mit lehet biztonságosan megenni és környezetük mely szegletében vannak éppen.

Szerző: **Gulyás Attila**

Tudóspalánták: Mentorálás és MikroProjekt

Ez a cikk a SzürkeÁllomány agykutatás blog #diákélet rovatának egy cikkje:

Rendszeresen járok gimnáziumokba (szerte Magyarországon, sőt még Zentán is jártam a minap) előadni, hogy megosszam azt az élményemet, hogy már valamennyire értjük, mily módon alkotnak az idegsejtek gondolkodó agyat. Illetve, hogy bemutassam az agykutatást, a kutatói életet és ezzel kedvet csináljak a kutatáshoz. Igyekszünk a tanárokkal olyan időpontot választani, hogy az előadásom után az érdeklődőknek legyen ideje kérdezni tőlem és tudjunk beszélgetni. Sok lelkes, érdekes, hosszas gondolkodásra rávilágító kérdést kapok.


Előadás a Zentai Egészségügyi Középiskolában

Ugye a kutató legfontosabb két tulajdonsága közül az első, hogy kérdez. A másik, hogy RÁ-kérdez a válaszára, azaz kételkedik, semmit nem hisz el amíg körbe nem járta. A harmadik fontos tulajdonsága kell hogy legyen, hogy ha a tények ellentmondanak kedves elméletének akkor nem a tényeket, hanem az elméleteket veti el, és a tényekhez igazodó másikat épít. Van is erről egy szubkutúrális vicc: „Mi a közös és mi a különbség a kutató és a paranoid skizofrén között? ..... Mindketten elméleteket alkotnak, csak a kutató el is tudja vetni őket, ha tények annak ellentmondanak."

Zárójel bezárva. Az előadások végén felvetítem az ismerős email címet: szurkeallomany@koki.hu, hogy akit érdekel a kutatás keressen meg. (**Itt szúrom közbe, hogy a fenti email címen tanárok is megkereshetnek, hogy ha szeretnének meghívni egy előadásra. Aki hallja adja át!**)

Jónéhány diák keresett meg, hogy szívesen meglátogatná az intézetet és ha lehet csatlakozna a kutatáshoz. Ezért a HUN-REN KOKIban indítottunk egy mentorálási programot. A diákok hetente egy délután bejöhetnek az Intézetbe (a vidékiek on-line csatlakoznak), ahol az agyról, a kutatásról beszélgetünk. A cél az, hogy akik igazán lelkesek és látszik hajlandók energiát tenni a dologba csatlakozhassanak egy kutatócsoporthoz. Ez ugye nem egyszerű, lásd.



Egy jó kérdéstől az ember megáll és sokáig gondolkodik. Ezért szeretek előadni járni, mert egy-egy jó laikus kérdés után sok dolog összeáll az ember agyában.

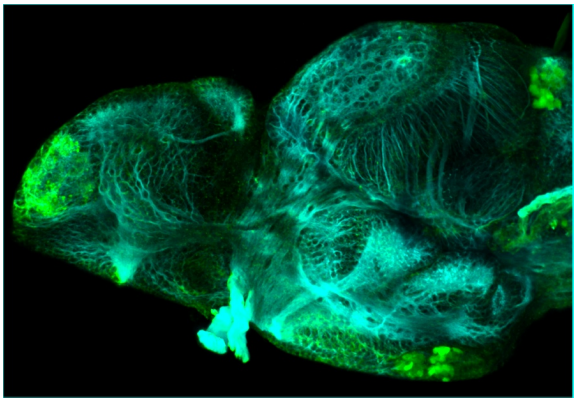
Szép és jó dolog az agyműködésről beszélgetni, de a már jóideje csatlakozott diákokon látszott, hogy viszket a tenyerük valami akcióra. Ezért, az intézet kutatóinak támogatásával szerveztem nekik egy MikroProject-et. Azaz egy olyan apró kutatómunkát, amin egyrészt meg lehet tanulni a labormunka bizonyos alapelemeit, de közben fontos apró téglácskát tesznek hozzá a tudomány épületéhez.

A megismerés lépéseinél láttuk, hogy egy rendszer megértéséhez először az alkotóelemeket kell listába venni, mielőtt működésüket vizsgálnánk. Ezért az agykutatás alapja az anatómia, a szerkezetek vizsgálata. Az anatómiai módszerek ráadásul megengedőbbek, felhasználóbarátabbak, mint a pontos időzítést igénylő, gyakran stresszes élettani módszerek. A túrázást sem a Csomolungma meghódításával kell kezdeni, hanem mondjuk a Nagy-Szénással. Nem fagy le az ember lába, és nagy eséllyel hazaér a végén, szép élményekkel és hasznos tapasztalatokkal gazdagodva.

Intézetünk majd minden laborjában alapvető készségként szükséges, hogy valaki tudjon

egér agyat fixálni, metszeteket készíteni, azokon alapvető festéseket csinálni és a kész metszeteket tárgylemezre helyezni, hogy utána mikroszkópban vizsgálhatók legyenek és tartósan meg lehessen őket őrizni.

Ezeknek az alapvető készségeknek az elsajátítására épült a MikroProjekt (MP). Az intézet állatházában számos a kutatáshoz használt transzgénikus állattörzs található. Ha egy kutatónak szüksége van a kísérleteihez egy új állattörzsre, melyben bizonyos idegsejtek fluoreszcens fehérjét (EGFPt) fejeznek ki, vagy bizonyos sejttípusok kifejeznek vagy épp nem fejeznek ki egyes fehérjéket, akkor vagy előállítjuk ezeket a törzseket, vagy már létező törzseket. Amikor egy ilyen törzs megérkezik az első lépés annak ellenőrzése, hogy a transzgén valóban ott fejeződik-e ki, ahol kell. Amikor autót vásárolunk érdemes ugye azt kipróbálni, nem csak elhinni, amit a fényes szórólapokon írnak.



Parvalbumint tartalmazó idegsejtek és idegpályák a zebradánió agyában. Mi ezt az egér jelentősen nagyobb agyában térképezzük fel.

No és ez az ellenőrzés egy kicsit az üveg szűk nyaka. Általában a törzset behozó kutatócsoport csak a saját vizsgált agyterületén végzi el ezt a vizsgálatot, máshol nem. Pedig hasznos lenne, ha lenne egy adatbázisunk, amiben keresgélve más csoportok is láthatnák, hogy egy adott törzs használható-e az Ő kutatási céljaikra.



Tudóspalánták a HUN-REN KOKI-ban.

Ezt a szűk keresztmetszetet próbáltuk kicsit tágítani a MikroProjekt-el. Kiválasztottunk két egértörzset az állatház repertoárjából, melyekben egy-egy sejttípusban fluoreszcens fehérjék fejeződnek ki. A jel alapján az idegsejtek elhelyezkedését és axonjaik lefutását feltérképeztük az egerek teljes agyában. A mai transzgénikus, immuncitokémiai és mikroszkópos technikákkal ez a projekt egy diák számára is elvégezhető. Korábban egy-egy ilyen rendszer feltérképezése évek munkája volt.

Folyt köv, bemutatjuk a részletes lépéseket.

Szerző: **Gulyás Attila**

MikroProject tervezés és felkészülés: fizsó, puffer, fixáló, jegyzőkönyv

Alapos ember mielőtt nekilát valaminek tervez. A kutató nagyon alapos, ezért alaposan tervez. A MikroProject lépéseit először átgondoltuk, majd megírtuk hozzá a kísérleti

tervet, mely egyben majd jegyzőkönyv is lesz. Vezet minket utunkon és később pedig vissza tudjuk keresni mit hogyan csináltunk, miben tértünk el vagy kellet eltérnünk a tervezettől. A jegyzőkönyvezés nem csak nekünk segít, hanem elvárás is, hiszen munkánk hitelességét később is bizonyítanunk kell.

Mik is a lépések:

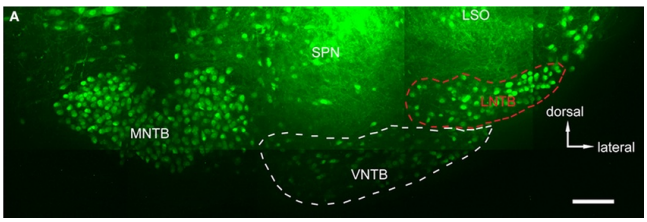


A jobb oldali egér zöld fluoreszcens fehérjét fejez ki izmaiban és idegsejtjei egy részében. A fluoreszcensen gerjesztett fény átdereng bőrén és a recehártyájában is megjelenik.

- Állattörzsek kiválasztása
- Oldatok készítése.
- Egéragyak fixálása
- Metszetek készítése
- Metszetek mosása, festése
- Metszetek tárgylemezre rakás
- Metszetek mikroszkópos vizsgálata, scannelése
- Adatok elemzése

No persze itt mindegyik lépés több részlépésre tagolódik.

A kiválasztott két törzs egyike a BAC-PV EGFP kódot viselte. Ez azt jelenti, hogy olyan transzgén állat, amibe egy BAC, bacterial artificital chromosome (mesterséges bakteriális kromoszóma) van bejuttatva, mely a parvabumin nevezetű kalcium köt fehérje promoterét és utána kötött EGFP kódját (enhanced green fluorescent protein, felerősített zöld fluoreszcens fehérje) hordozza. Az ilyen állatokban minden sejtben mely parvalbumint termel megjelenik a zöld fuoreszcens fehérje. Mivel a parvalbumin az izomsejtekben is jelen van (elősegíti azok gyors összehúzódását) gyakorlatilag UV lámpa alatt az egész állatka világít). Mi azért használtuk ezt a törzset, mert az idegrendszerben a parvalbumin a legerősebb gátlást kifejtő gátlósejteket jeleníti meg. Arra voltunk kíváncsiak a tanszgén állatban valóban ezek a sejtek világítanak-e. Azaz lehet-e őket arra használni hogy világításuk alapján PV tartalmú gátlósejteket tudjunk elcsípni.



GlyT2-t kifejező glicinerg sejtek az egér agytörzsben található

A másik törzs kódja BAC GlyT2 EGFP volt. A GlyT2, a glicin nevű aminosavat vezikulákba töltő transporter fehérje génjének a rövidítése. Azok a sejtek, melyek glicint használnak átvivőanyagként kifejezik ezt az

halló magvakban.

anyagot és a transzgén állatban az EGFPt mely a sejt teljes nyúlványrendszerét kitölti.

A glicin a GABAhoz hasonló hatású gátló ingerületátvivő anyag. Először e gerincvelőben írták le, hogy a glicinrészt vesz az idegi ingerületátvitelben, de később számos agyi pályában is megtalálták. Ha ellenőrzésünk sikerrel jár tudni fogjuk, hogy ebben az állatban a glicint használó idegsejtek és pályák jelülődnek.

Terveink szerint mindkét állattörzsből 2-2 állatból készítünk metszeteket (egy mérés ugye nem mérés, ennél nagyobb elemszámokkal szoktak a kutatók dolgozni, de egy felderítő diák projektnél a 2-2 elfogadható). Ezek egy részét nem festjük csak fluoreszcens mikroszkópban vizsgáljuk a jeleket. Egy-egy sorozaton azonban kettős immunfestést végzünk, egyrészt zöld fluoreszcenciával felerősítjük az EGFP jelet, másrészt a PV állatban PV ellen festve piros fluoreszcenciával megjelöljük a PV tartalmú sejteket, a GlyT2 állatban pedig egy másik kalcium kötő fehérje ellen a Calbindin ellen festünk pirossal. A PV esetében szeretnénk meggyőződni arról, hogy a transzgén kifejeződése helyes-e, azaz csak PV sejtekben van jelen, de azokban mindig. GlyT2 állat esetében azt vizsgáljuk, hogy a Calbindint kifejező gátlósejt csoport mennyire fed át a glicint transzmitterként használó gátlósejt csoporttal.

Hogyan tovább?

Mind 2024.11.23. perfundálva:
1. Bac.-PVAG GFP: jó fixálás, lemetszve: 2024.11.23.
2. Bac.-PVAG GFP: gyenge fixálás, 2024.11.26.-ig fixálóba hagyva
3. Bac.-PVAG GFP: jó fixalás, lemetszve: 2024.11.23.
4. Bac GLYT2 GFP: jó fixalás, lemetszve: 2024.11.24.
5. Bac GLYT2 GFP: jó fixálás, lemetszve: 20224.11.24.

Négy sorozatba metszve:
1. 2024.11.24.-én lemezre feltéve
2. 2024.11.26.-én immunfestés elkezdése
3. Tárolás
4. Tárolás

Metszés 2024.11.24:

100um metszetek, egész agy metszve állatonként 4 fiolába ciklikusan

1. Mosás: 4x10 perc - 0.1M PB-ben - szobahőn

1/1, 3/1, 4/1, 5/1 üvegeket krómzselatinos tárgylemezre húztuk és Mowiol-al lefedtük,

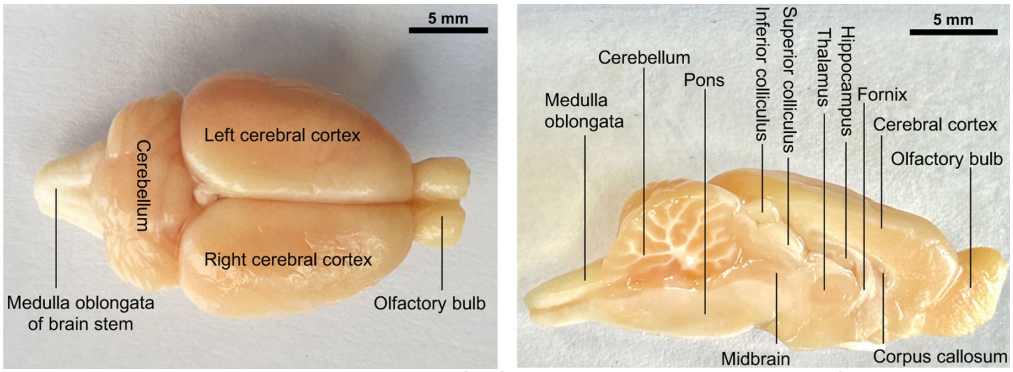
A jegyzőkönyv egy részlete.

Az agyak fixálásához az elaltatott egerek vérkeringését először 4 C fokos fiziológiás sóoldattal, majd 4 C fokos 4% paraformaldehidet tartalmazó 0.1M (mólos) foszfát pufferrel kell átöblíteni. Mint korábban írtuk, a véráramon keresztül lehet az agyba megfelelőn gyorsan eljuttatni a fixálót.

A fentiekhez fiziológiás sóoldatra (röviden fizsó) és 0.2M pH=7.4 PB-re (angolul phosphate buffer, foszfát puffer) és a fent említett fixálóra van szükségünk. Ezeket a kísérlet kezdete előtti napon készítettük el, hogy legyen idejük lehűlni. Annak rendje és módja szerint volt mérőhenger, főzőpohár, köpeny, precíziós mérleg meg minden. Az oldatkészítésről és egyebekről készült jegyzőkönyv itt tekinthető meg.

De miért is kell a fizsó meg a puffer? Azért, mert élő, vagy nemrég élt rendszerrel dolgozunk. A szervezetünket és az egér szervezetét is alkotó fehérjék kényes molekulák, mint Borsószem királykisasszony. Eredeti szerkezetüket és működésüket csak akkor őrzik meg ha megfelelő a környezet ionkoncentrációja, kémhatása (pH-ja) és hőmérséklete. Ezt szervezet ionkoncentrációjával megegyező sótartalmú 0.9% os NaCl (konyhasó) oldat, illetve még pontosabban a 0.1M pH=7.4 PB biztosítja.

Egy hétvégére aztán beköltöztünk az Intézet egyik laborjába (köszönet érte Acsády Lászlónak, Bokor Hajnalkának és Faddi Krisztinának).



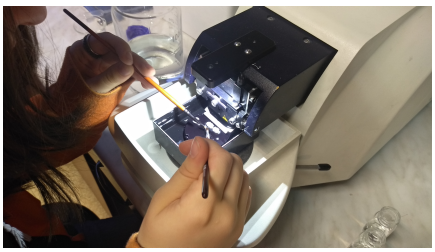
A koponyából eltávolított egéragy felülről (bal) és keresztmetszetben középről (jobb, min nem vágtuk ketté az agyat és koronális síkban metszettük). Balra a nyúltagy, mely a gerincvelőben folytatódik, jobbra a szaglógumó

A fixálást az egerek altatásával kezdtük. Először altatógázzal elkábítottam őket, hogy nyugodtak legyenek és ne érezzen fájdalmat amikor a hasüregükbe adtam az altatót. A mélyen alvó egerek keringési rendszerét azután fizsóval, majd fixálóval öblítettem át. Ez egy 40 peres folyamat, melynek végére az agy radírgumi keménységűvé válik. Ez kell ahhoz, hogy később vékony metszeteket tudjunk vágni az agyból. Az agyakat finom ollók és csipeszek segítségével a fiatal kuatópalánták kivették a koponyából és elkezdtük kimosni belőlül a fixálót többször cserélt 0.1 PBvel. Aki résen van láthatta a szövegből, hogy a diákok csak azután nyúlhattak az állatokhoz miután azok már nem éltek. Az EUban és Magyarországon is szigorú szabályok szerint szabad csak állatkísérleteket végezni. Csak azok dolgozhatnak állatokkal akik megfelelő vizsgával és engedélyekkel rendelkeznek, ismerik azt hogyan kell az állatokkal humánusan, stresszmentesen dolgozni.



Vibratome-on vágtuk a 100mikrométeres metszeteket.

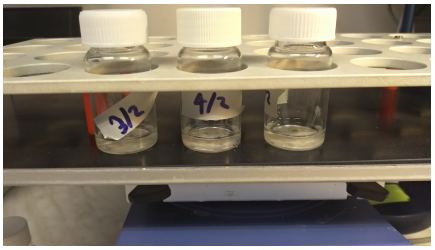
A következő lépés az teljes egér agyak lemetszése volt. Mivel kérdésünk az, hogy az egér teljes agyában hol találhatók meg a PV és GlyT2 sejtek és nyúlványaik, ezért az egész agyat kell metszenünk. Egy egér agy kb 1.5 cm hosszú. Rutinszerűen nem vág az ember vastagabb metszeteket mikroszkópiára, mint 100 mikrométer, mert ha túl vastagok a metszetek a mikroszkópok nem képesek átfókuszálni őket, illetve nehéz a festésük és az optikai tulajdonságaik sem jók. Azaz nekünk egerenként kb. 150darab 100 mikronos metszetet kellett vágnunk. Hogy egy-egy sorozatban kezelhető mennyiségű metszetünk legyen, állatonként 4-4 üvegbe szedtük fel a metszeteket körkörösen. Így egymástól 400 mikronra levő koronális szeletek kerültek egy-egy üvegbe az agy összes részéről.



A metszeteket egy Vibratome nevű szerkentyűn készítettük, melynek asztalkájára kell felragasztani az agyakat és a 100 mikrométeres lépésekben

emelkedő agyak felszínéről egy gyorsan rezgő borotvapenge választja le a metszeteket. Azokat finom ecsettel helyezzük el a pufferrel töltött üvegcsékbe, figyelve a helyes sorrendre. Minden diáknak jutott a mókából és ügyesen, ha elsőre nem is gyorsan lemetszették az agyakat.

Bolhapatkolás. A lehelletvékony metszeteket finom ecsetekkel helyezzük át a mosó pufferbe.



Egy egéragyból készült 3 metszetsorozat mosódik a rázógépen 0.1M foszfát pufferban.

Ezután jött az uncsi rész. Az üvegcsékben úszkáló metszetekről egy Pasteur-pipettával óvatosan leszívjuk a puffert és új, tiszta puffert teszünk rá. Ezt a lépést 10 percenként 4x megismételjük, hogy az immunfestést ne tegye tönkre a metszetekben maradt aldehid.
Folyt köv.

Szerző: **Gulyás Attila**

Immunfestés, ráadásul kétszeres. Szamárvér is lesz a dologoban ...

Az alaposan pufferrel (0.1M PB, pH=7.4) kimosott metszeteknél hagytuk abba a beszámolót. De ez egy olyan lépés, ahol a folyamatot pihentetni lehet, ha úgy jön ki. A metszetekből kimostuk az aldehidet, ülnek a fehérjéknek tetsző pH-n és ionkoncentráción, nem sietnek sehova. Ha hosszabb ideig tervezzük tárolni a metszeteket, mielőtt tovább indulnánk, akkor 0.05%os NaN_3-at, azaz nátrium azidot kell az oldatokhoz adni.

Ez a ciánhoz hasonlóan bekötődik a mitokondriumokban a légzési lánc enzimjeinek oxigén kötő rézébe és ezért remek gomba és egyéb mikroba ellenes szer. A ciánnál kevésbé veszélyes, minimális figyelemmel veszély nélkül használható (nem szabad nagyobb mennyiséget meginni).

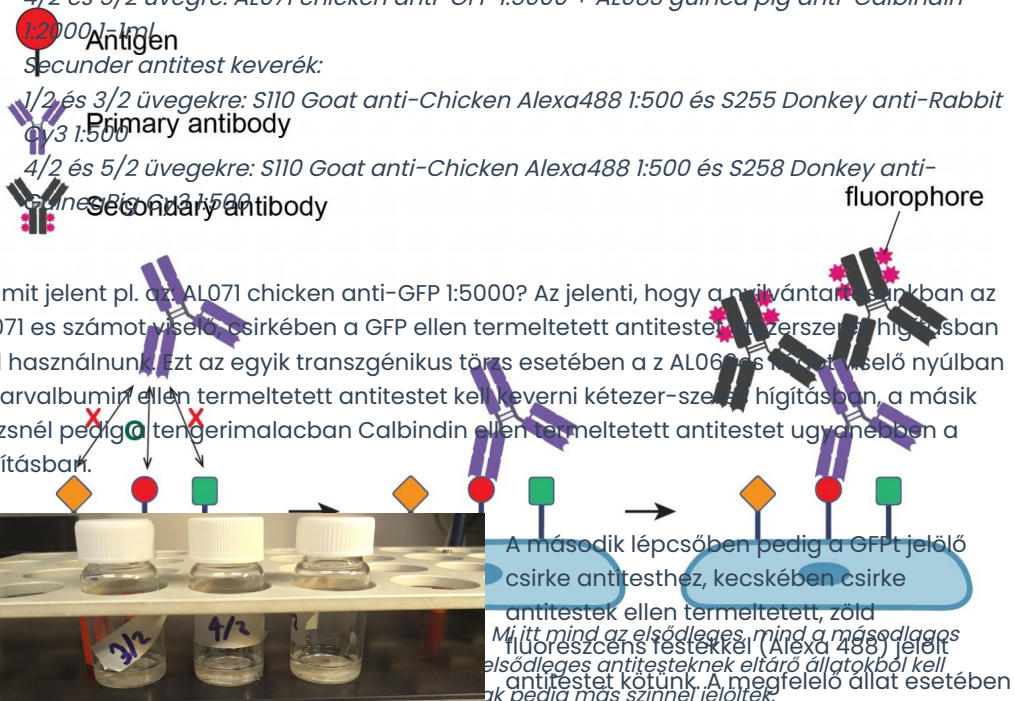
Az állatonkénti 4 üvegből kettővel így is bántunk, eltettük őket tartalékba. A másik két üveg közül az egyikből a metszeteket immunfestés nélkül tárgylemezekre tettük (hamarosan elmondjuk hogyan), hogy megnézhessük milyen a sejtekben a GFP jel. A másik üvegcséket pedig tovább vittük a kettős immunfestére. Azért kettős, mert egyrészt felerősítjük a GFP jelet, hogy minden transzgént kifejező sejtet elcsípjünk, másrészt a két törzs esetében még egy másik anyag ellen is festünk, hogy összevethessük a transzgén jelölés mennyire fed át bizonyos sejtekben található anyagokkal (lásd előző bejegyzés).
Az immunfestés alapjairól már beszéltünk az #agytechnikák rovatban, de itt a részletekbe is belemerülünk, hogy érthetőek legyenek a lépések amiket végrehajtottunk.

Először leültünk és végiggondoltuk, hogy amennyiben a GFP-t, a parvalbumint és a calbndint akarjuk megjeleníteni milyen antitesteket kell használnunk, pontosabban milyen elsődlege és másodlagos antitesteket. Ez egy bonyolult játék, mert a két egyszerre vizsgálni kívánt anyag ellen más-más állatban kell elsődleges antitestet termelni, mert majd ezeknek az állatoknak az az antitestei ellen termeltetett (eltérő színű fluorescens festéket hordozó) másodlagos antitestet kell használnunk.

Így született az abrakadabra ami a jegyzőkönyvben található:

Pimer antitest keverék:
1/2 és 3/2 üvegre: AL071 chicken anti-GFP 1:5000 + AL066 rabbit anti-PV 1:2000 1-1ml

4/2 és 5/2 üvegre: AL071 chicken anti-GFP 1:5000 + AL083 guinea pig anti-Calbindin 1:2000 1-1ml
Secunder antitest keverék:
1/2 és 3/2 üvegekre: S110 Goat anti-Chicken Alexa488 1:500 és S255 Donkey anti-Rabbit Cy3 1:500
4/2 és 5/2 üvegekre: S110 Goat anti-Chicken Alexa488 1:500 és S258 Donkey anti-GuineaPig Cy3 1:500



De mit jelent pl. az AL071 chicken anti-GFP 1:5000? Az jelenti, hogy a nyilvántartásunkban az AL071 es számot viselő csirkében a GFP ellen termeltetett antitestet kétezerszeres hígításban kell használnunk. Ezt az egyik transzgénikus törzs esetében a z AL060as számot viselő nyúlban a Parvalbumin ellen termeltetett antitestet kell keverni kétezer-szeres hígításban, a másik törzsnél pedig a tengerimalacban Calbindin ellen termeltetett antitestet ugyanebben a hígításban.

Az immunfestés ilyen üvegcsékben történik, melyekben pufferben úsznak a 100 mikromáter vastag metszetek.

A második lépcsőben pedig a GFPt jelölő csirke antitesthez, kecskében csirke antitestek ellen termeltetett, zöld fluoreszcens festékkel (Alexa 488) jelölt antitestet kötünk. A megfelelő állat esetében ehhez keverjük a másik antigént felismerő antitestet felismerő pirossal jelölt (Cy3) antitesteket.

Mi itt mind az elsődleges, mind a másodlagos elsődleges antitesteknek eltárő állatokból kell ak pedig más színnel jelöltek.

Nem gyötröm a hallgatóságot tovább, aki követni tudta kitalál melyik állat, stb.

Ez persze nem ilyen egyszerű. Az antitesteknek, mint minden fehérjének megvan az a rossz szokása, hogy kb. bármihez hozzátapad, így az agyszövethez. Ahhoz, hogy az antitestek hibás tapadását lecsökkentsük, a metszeteket az első lépésben tömény fehérjeoldatba áztattuk. Ez esetünkben 10%os szamár vérsavó volt (már megint egy újabb állat). Aki szemfüles láthatta a jegyzőkönyvben, hogy itt még 0.5% Triton-X100 is volt az oldatban. Az meg minek? Nos ezekben a jól fixált agyszeletekben a sejthártyák köszönik jól vannak és megakadályozzák a nagyobb molekulák, mint pl. az antitestek sejtbe jutását. A 0.5% Triton-X100 egy detergens, egy mosószer, melye a zsíros sejthártyákat kilyuggatja. Ezután könnyebben diffundálnak reagenseink és metszetünkben jelentősen mélyebbre jut be az immunfestés. Ezt a keveréket 40 percig hagytuk rajta a metszeteken és utána öntöttük nyakon a megfelelő antitest keverékekkel.

Ezután jön a türelmes anatómus várakozás, mert a diffúzió lassan dolgozik. Legalább 2-3 órát, de inkább egy napot kell hagyni dolgozni a rendszert. Ezalatt, mint a legtöbb fázis alatt a metszeteket rázógépen rázattuk finoman, hogy elősegítsük a diffúziót.
Úgyhogy itt ugrunk egyet másnapra, amikor is fentről ismert 4x10 perces pufferes mosással lemostuk az elsődleges antitesteket és a metszeteket újabb napra nyakon öntöttük a másodlagos antitest keverékkel. Itt már nem kellett magas fehérjeoldattal blokkolni a tapadást, mert azt egyszer már megtettük.

Még egy nap és jött az utolsó 4x10 perces pufferes mosás. Ezután érkezett el az igazság pillanata, a metszetek tárgylemezre helyezése, lefedése és megkukkantása a mikroszkópban.

De ez majd legközelebb...

Szerző: **Gulyás Attila**

A telepátiáról röviden: minden jelenlegi tudásunk arra mutat nem valószínű, hogy létezik

Meglehetősen gyakran bukkan fel beszélgetéseimben a telepátia. Most jött el az ideje, hogy írjak egy bejegyzést, amire majd irányítani tudom a téma iránt érdeklődőket (pedig az elején megígértem erről nem lesz szó). Először is a szokásos mantrát kell elmondanom. Egy jó kutató minden lehetőséget megvizsgál, nem zárkózik el a tények elől. Ha olyan ténnyel találkozik mely az általa elfogadott képnek ellentond, nem a tényt, hanem a képet kell megváltoztatni. A ténynek persze szigorúan szilárdnak kell lennie (megfelelően alátámasztott, azaz épül korábbi tényekre, rendes statisztika, ninc sellentmondó tény). A mantra másik része, hogy egy kutató felettébb ritkán mondhatja azt, hogy valami NEM úgy van vagy NEM LÉTEZIK. Azt állíthatja csak, hogy a jelenleg ismert tények alapján (alapuló modell szerint) ez vagy az a dolog roppant valószínűtlen. Ugye mindig előjöhet egy új tény ami támogat valamit amit eddig számtalan tény nem támogatott vagy ellentmondott neki.

Szóval mindezek alapján a Telepátiáról azt kell mondanom (jelenlegi ismereteink alapján), hogy nagyon valószínűtlen, hogy működne, azaz hogy van.

De miért mondom ezt. Két ok-csoport miatt, egy elméleti és egy kísérleti miatt.

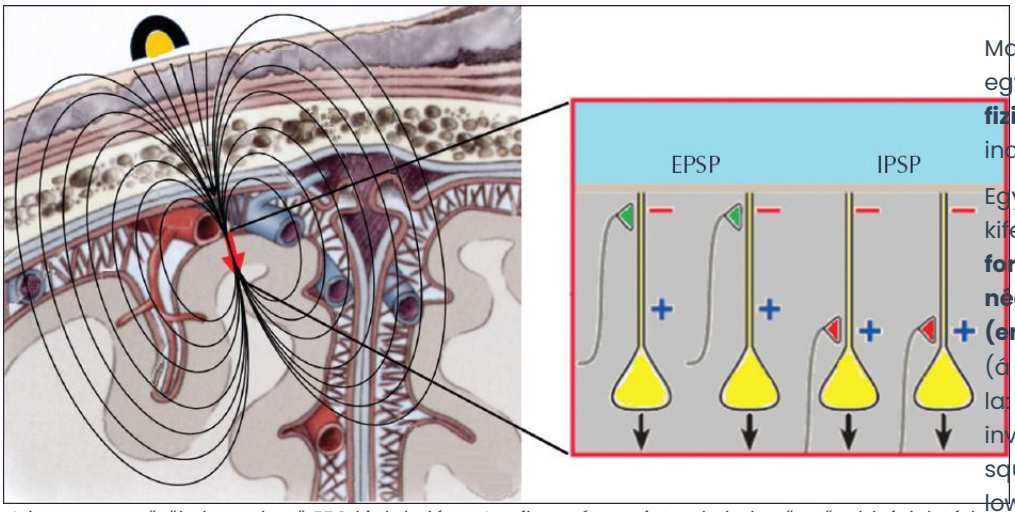
Kezdjük az **elméletiekkel**:

Először egy **biológiai**: Az agy szerkezete és a fizika törvényei ellentmondanak annak, hogy egyik agy a másik agy működését valami általunk nem ismert távolhatás útján közvetlenül befolyásolja. Ismert távolhatásokra ugye ott van a beszéd, a levélírás, a jelnyelv és a tintahalak esetében a test felszínén futó színes-mozgó képi kommunikációs. De ezek mind közvetve az érzékszerveink útján zajlanak. A megérzésekhez is kell közelség, a testnyelv figyelése, meg néhány lapát empátia.

Az agy elektromos jelekkel kommunikál, erről meglehetősen sokat írtam, ami leginkább ide illő az EEG jelek keletkezéséről szóló bejegyzés. Ennek lényge az, hogy bár **az agyban sok zilliárd apró áram áramlik a sejtek között**, a viszonylag mérhető 20-100 mV-os feszültségű elektromos jeleket kiváltva, ezek az áramok, hacsak erősen nincsenek szinkronban (a túl magas szinkronitás pedig nem jó, lásd epilepszia alatti tudatvesztés) akkor erősen lerontják egymást, interferálnak, annihilálnak, stb.

Azaz mire a koponyán átverekedik magukat a sok millivoltos feszültségekből álló jelek néhány mikrovoltként mérhetők és nagyon lelassultak (a koponyacsont erősen aluláteresztő szűrőjével szúrtek), rengeteg információt vesztettek. De nem csak az időbeli információ veszik így el, hanem a térbeli is. A mikronokra levő idegsejt áramok térben is kiátlagolódnak és fejtetőre helyezett elektródákon ezek a különbségek nem látszanak.

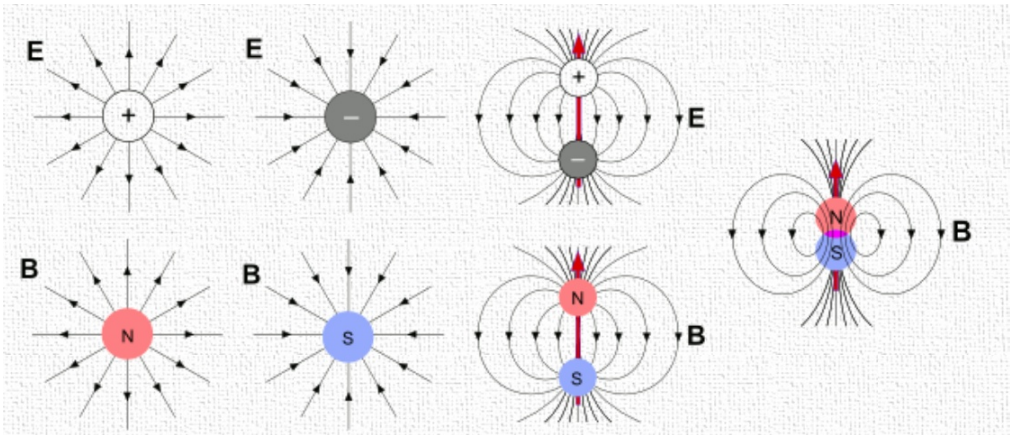
Próbálja meg valaki kihallgatni a focistadion előttről, miről beszél két fociszurkoló a lelátón. Puskamikrofon nem ér, az nem fér bele a telepátia elvárásaiba. Olyanunk amúgy nekünk is van mezőpotenciál elektródának hívják.



A koponyatetőről elvezethető EEG kialakulása. A mikrométer szinten keletkező erősebb jelek térben és időben összegződve kioltják egymást. A koponyán kívülre nagyságrendekkel gyengébb, lassabb, információt vesztett jelek jutnak csak ki.

Majd egy **fizikai** indok: Egyetlen kifejezés: **fordított négyzetes (erő)törvény** (a la inverse square law). Ez azt mondja ki, hogy a megfigyelhető világunkban a kölcsönhatásokat irányító két erő, az elektron-mágneses erő és a gravitációs erő a két kölcsönható elem távolságának négyzetével fordított arányban csökken: $F \sim 1/r^2$. Itt most a két további kölcsönhatásról, a gyenge

és az erős kölcsöhatásról nem beszélünk, mert azok ennél sokkal nagyobb mértékben csökkennek, azaz csak az elemi részek szintjén működnek.



Elekromos (lent) és mágneses töltések (fent) erőtere. A távolság négyzetével csökken. Amint összeálnak párba (dipól) közös eréterők ennél nagyobb mértékben, köbösen csökken (mert a belőlük eredő erővanalk egy része a másik töltésen végződik).)

Az elektromágneses kölcsönhatás esetében is a legjobb eset az $=1/r^2$, mely egyedi töltések esetében működik. Amikor több ellentétes töltés van egymás közelében (dipól) akkor ezek közös tere a távolság köbével csökken. Márpedig agyunkban nagyon sok ilyen dipól hat kölcsön.

Összegezve: Ha összetesszük ezt a két dolgot, akkor abból az jön ki, hogy az agy felszínétől már milliméterekre csak rossz térbeli és időbeli felbontással mérhető mi zajlik az agyon belül! A hangsúly itt a térbeli és időbeli felbontáson van. Mint arról a blogban írunk a reprezentációt az idegsejtek aktivitásának finom felbontása hordozza. Ha ezt nem tudjuk kiolvasni, akkor nem tudju mi van az agyban.

A telepátióhoz arra lenne szükség, hogy egy élőlény idegrendszere közvetve - de legyünk jó fejek engedjük meg az érzékszervek használatát - tudja érzékelni milyen áramok folynak mikromáter szinten 3Dben egy tőle távol levő agyban. No ezt a fizika (legalábbis mai ismereteink szintjén nem teszi lehetővé).

Persze optogenetikával meg sokcsatornás elektródákkal kiolvashatjauk az idegsejtek működését, és befolyásolni tudunk vele dolgokat (lásd gerincbénultak robotkart vezérelnek) de ekkor a mérés helyben történik, műszereket és számítógépeket használunk, azaz nem távolról tesszük, azaz nem kvalifikál telepátiának, távolhatásnak.

Amúgy a gondolatok kiolvasásáshoz legközelebb még az akvaristák igen kényes kedvence az elefánthal áll. Ez a hal zavaros vízekben gyűjti táplálékát, ahol nemigen támaszkodhat látására. Ezért sok más halhoz hasonlóan képes elektromos jelek kibocsájtására és felfogására. Oldalvonal szervei, melyek hosszúra nyúlt cső alakú szájnyúlványát is behálózzak nagyon pontosan 3Dben letapogatják a prédaállat által kibocsájtott elektromos jeleket (ezek elsősorban az izmok elektromos terétől erednek, melyek sokkal erősebbek az agy elektromos terénél). Ehhez pedig nálunk sokkal jobban fel vannak szerelve agyilag. A Mormyroida szupercsaládba tartozó halak agya hatalmas. Testméretükhöz arányosítva vetekedik az emlősökkel. Náluk nem az előagy nőtt meg, hanem a kisagy, mely az elektromos jelek feldolgozásának processzorává vált. De hát ők is csak azt tudják megmondani, hogy hol és mi mászik a jó vezetőképességű homokban, feltéve ha

megmozdul és ezáltal elektromos jeleket bocsájt ki. Mindehhez még hosszú ormányt is faragott nekik az evolúció, hogy legalább centiméterekre megközelítsék a célt.



Az elefánthal elektromosságot érzékelő szerve és hatalmas kisagya lehetővé teszi, hogy a jó vezetőképességű vizben a préda helyzetét izommozgásainak elektromos jelei alapján centiméterekről érzékelje. Ez jelentős teljesítmény, bár legközelebb áll a telepátiához, azért igen messze van. Ezt pedig nem szárnyljuk túl a közeljövőben.

Az elefánthal esete szerintem elég jelentős bemutató a telepátia működése ellen. Ő a kifinomult érzékszervével, az elektromos jeleket jól vezető vízben centiméterekről tud érzékelni, pedig 30 millió év evolúció áll mögötte. És ugye még így is az izommozgást érzékeli.

Képzeljük el, hogy az elektromos jeleket nem vezető levegő, illetve a megfigyelni kívánt alany izommozgásábó eredő, az agyénál több nagyságrenddel hangosabb zaj mit engedne meg!

És akkor most vegyük a **kísérleti eredmények**et, pontosabban **hiányuk**at:

Ebben nem vagyok járatos, de amennyire tudom számos állam hadserege alaposan kísérletezett a telepátiával, a "hátha működik" jelige keretében. Tudomásom szerint több évtized alatt sem született meggyőző bizonyíték, pedig elég őrült dolgokat is megvizsgáltak. (Kérem az összeseküvés elméletesek: "mert tikolják" hozzászólását mellőzni. Amennyiben bármennyire működne nem költetnének milliárdokat drónokra, műholdakra, kiber biztonságra és telefon lehallgatásra. Illetve valami startup már reklmozná). Nem beszélve arról, hogy a telepátia hihetetlen szelekciós előnyt biztosított volna annak az ősünknek a számára, akinél ez megjelent. Ergo nagyon sok gyereke lett volna. Ergo a legtöbb ember az Ő leszármazottja lenne. Mivel nem rendelkezem telepatikus képességekkel (ezt bizton állíthatom, hogy más nem azt nem) feltételezem, hogy nincsenek telepatikus képességű emberek.



Meg nem fogant telepátiával kísérletező

Egy telepátia ellenes komolytalan bizonyítékot azért elmesélek. A 90es évek elején kultusza volt a MicroSoft gyalázásának. Ennek oka a Windows operációs rendszer kezdeti verzióinak teljesen labilis, kék halált produkáló verziói voltak. Ez emberek millióink életét keserítette meg. Az akkor bimbódzó szocmédiában gyűlölet klubbok, woodoo oldalak és egyebek létesültek, hogy a cég

alany a Windows kék halál képernyője előtt. Szignifikáns érv a gondolatátvitel hatása ellen.

főemberét (az azóta az emberiségért sokat tett, volt is miért vezekelnie) Bill Gates-t gyalázzák.

No mármost, ha az átok (vélem a telepátia egyik formája) minimális mértékben is használna, Bill Gates már évtizedek óta halott lenne, hiszen tíz-száz milliók kívánták pusztulását (hetente 2-3 alkalommal). Nem az. Jó egészségnek örvendő nyugdíjas.

Szóval használható, meggyőző eredmények velem még nem jöttek szembe.

Azaz a telepátia működése nagyon-nagyon-nagyon valószínűtlen.

Uff, Én beszéltem.

Szerző: **Gulyás Attila**

Kérdezz bármit: Mi a különbség egy érzelem és egy gondolat között?

Új diák csatlakozott hozzánk és remek kérdéseket hozott magával. Íme az egyik:

"Sosem tudtam pontosan, hogy mi a különbség egy érzelem és egy gondolat között. Ha csak annyi lenne, hogy különböző agyi területekről érkeznek, akkor hogyhogy ennyire mások, más a hatásuk?"

Hú. Ez remek kérdés. Nekem még nem jutott eszembe, de most, hogy valaki megkérdezte elgondolkodtam rajta. Mint sokszor megint csak egy művelt találgatásba kezdek.
Az egy remek kiinduló gondolat, hogy azért, mert „különböző agyi területekről érkeznek".

Ugye azt állítjuk, hogy ami a fejünkben van az idegsejtek aktivitásának mintázata. Mintázat tehát egy gondolat és egy érzelem is. Arról is beszéltünk, hogy a világ külső és testünk belső ingerei számos helyen váltanak ki sejtaktivitást az agyban, mindenhol megjelenik egy mintázat, ami az adott helyen jelent csak valamit. Attól függ melyik agyterület aktiválódik, hogy mi a belső élményünk. Azt gondolom, hogy egy összetett gondolat más agyterületek sejtjeinek aktivitásának az eredménye, mint egy nehezen körülírható érzelem, mely elsősoran testi és homeosztatikus állapotunkat jelzi, azáltal befolyásolt.

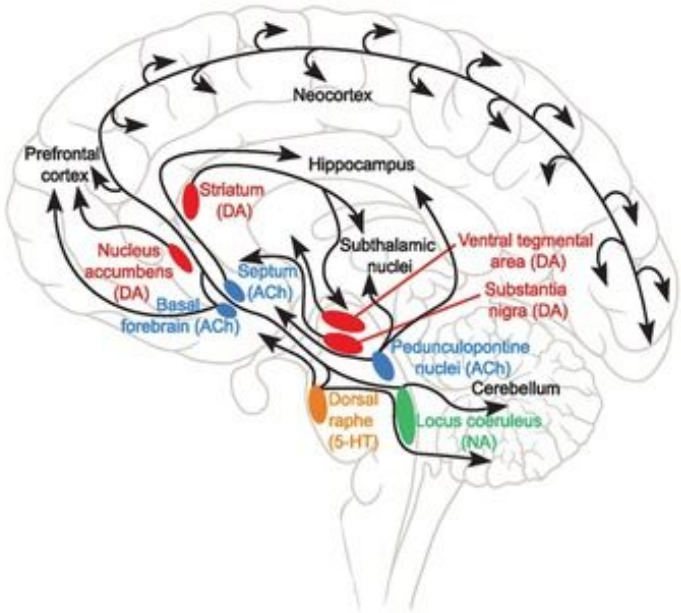
Többször írtunk az érzelmekről. Indulásnak azt a bejegyzést érdemes elolvasni, ahol az agy szerkezetének és működésének kettősségéről írunk, az agykéreg és a kéreg alatti területek evolúciós története és funkciója kapcsán. És itt kifejtettük mi a szerepe az érzelmek kialakításában a két területnek.



Agykérgünk kifinomult idegsejtsejtmintázataiban megjelenített gondolatainkat (melyeket a külvilágból származó igerek formálnak) a kéreg alatti területekről érkező

(belső információt és motivációt hordozó), kevesebb idegsejt mintázatában kódolt érzelmek színezik.

Az érzelmek és a gondolat között szerintem az a különbség, hogy míg egy gondolat, egy adott pillanatban az agykéreg megfelelő területein megjelenő nagyszámú idegsejt összehangolt aktivitás mintázata. Addig az érzelmek, a jelentősen egyszerűbb és kevesebb idegsejtet tartalmazó megfelelő kéreg alatti területek idegsejtjeinek megfelelő mintázatai.



Bár a kéreg alatti területekről érkező pályák viszonylag kevés idegsejt axonját hordozzák, az agykéreg jelentős részét beidegzik és ezáltal alapvető hatást fejtenek ki gondolatainkra.

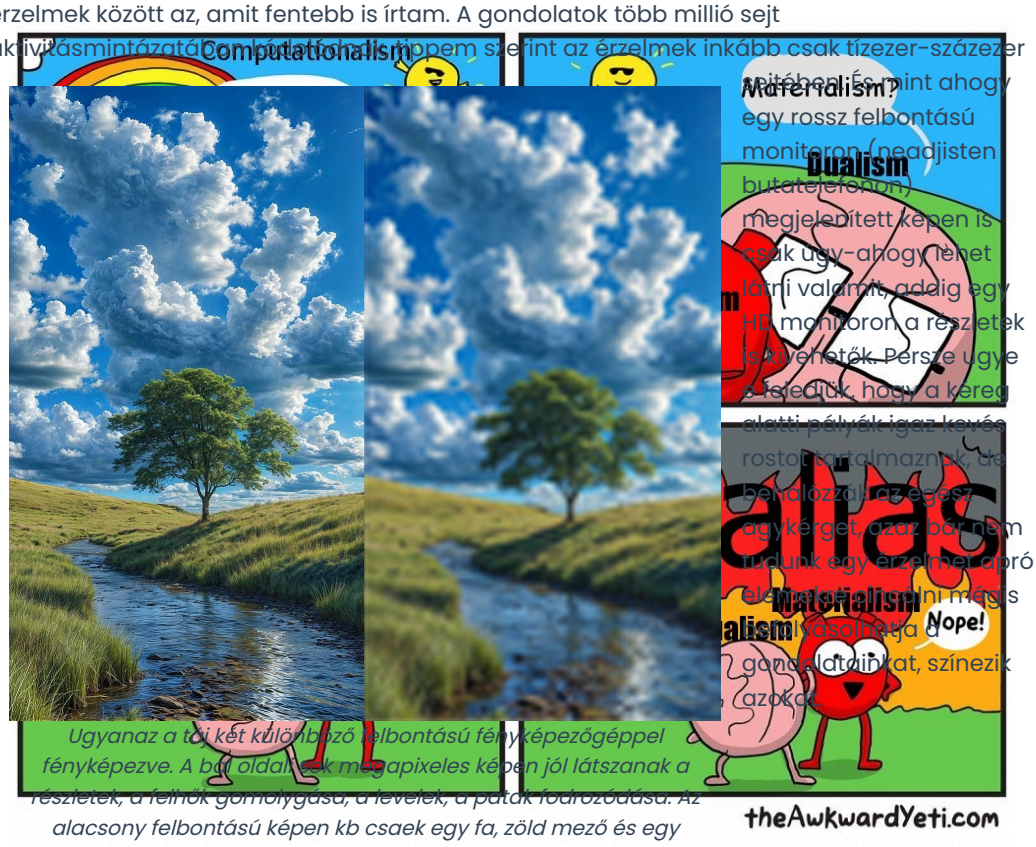
Azt persze írtuk, hogy attól, hogy a kéreg alatti területeken viszonylag egyszerűbb a sejtek mintázata, attól még jelentős hatást fejtenek ki az agykérgi feldolgozás irányára (és ezáltal az agykérgi mintázatokra, gondolatainkra). És persze tovább lehet finomítani. Amikor eljutunk majd az utazás végén a negyedik szintre, ahol az agyi tér és időbeli mintázatokról beszélünk arról, hogy a tudatossághoz az agykérgi aktivitásmintázatoknak finom szerveződésben és időzítésben kell egymáshoz kapcsolódni, az is kiderül majd, hogy nem minden agykérgi terület mintázatai vesznek részt a tudatélmény kialakításában, vagy láthatóak a tudat számára (bár befolyásolják), tehát a számunkra megnyilvánuló gondolatok élményéért csak bizonyos agykérgi területek mintázatai felelősek.

És ne feledjük el az amigdalát, melynek egy része az agykéreghez tartozik és felettébb kifinomult reprezentációra képes. Mint írtuk, az amigdala minden agyunkba került információt megvizsgál és minősít. Jó-e ez nekünk, féljünk-e tőle. Agykérgünk egyik ősi része és ezért sok szempontból félúton van a gondolatok és érzelmek között, a kéreg alatti (testünkből érkező) jeleket összeveti az agykérgi (külvilág) jelekkel. Arra is képes, hogy egy kifinomult, csak agykéreg által értékelhető fenyegetést (pl. hibát az adóbevallásunkban) állati pánikot okozó érzelemmé fordítson le a kéreg alatt területek bevonásával.

Mindenki érzi persze, hogy ez *egy* magyarázat, de nem kielégítő. Mégis: Miért van az, hogy a sejtmintázatokat gondolatokként és érzelmekként éljük át? Eddig tart a hardcore tudomány. Innen kezdődik a „hard problem of consciousness" a kváliák birodalma, amit metafizikailag lehet boncolgatni, de tudományosan nem. Olyan-e az én pirosom, mint tied? Úgy fáj-e nekem, mint neked? Mondjon valaki erre egy kisérletet! Na ugye, nem tud senki mondani, azaz tudományosan nem vizsgálható. Hogyan jelenik meg egy anyagi hordozón a szellemi/lelki/testi élmény? Nem tudjuk. Elhessegetjük azzal, hogy ez egy emergens tulajdonság, hogy mondjuk valami okosat.

De azért óvatosan megpróbálok próbálkozni. Az egyik különbség a gondolatok és az

érzelmek között az, amit fentebb is írtam. A gondolatok több millió sejt aktivitásmintázatából kódolódnak, úgy gondolom szerint az érzelmek inkább csak tízezer-százezer sejtében. És mint ahogy egy rossz felbontású monitoron (neadjisten butatelefonon) megjelenített képen is csak úgy-ahogy lehet látni valamit, addig egy HD monitoron a részletek is láthatóak. Persze ugye a feledik, hogy a kéreg alatti pályák igaz kevés rostot tartalmaznak, de behálózzák az egész agykérget, azaz bár nem tudunk egy érzelmet apró részletekben látni mégis befolyásolják a gondolatainkat, színezik azokat.



Ugyanaz a táj két különböző felbontású fényképezőgéppel fényképezve. A bal oldali 8 megapixeles képen jól látszanak a részletek, a felhők gomolygása, a levelek, a patak fodrozódása. Az alacsony felbontású képen kb csaek egy fa, zöld mező és egy vízfolyás látszik. Az agyban is ugyanez történik a reprezentációval. Aóhatjuk tárgyiasult sokszínű reprezentációját egy gondolat finomabb részletekben éljük át és jobban tudunk vele dolgozni, mint egy kevés sejt működésében kódolt homályos (bár lehet erős) érzelemmel.

kalmatúra, mely bemutatja a különböző filozófiai megközelítéseket kváliákkal kapcsoatban. A dualista úgy érzi, hogy van, de gyakorlati magyarázatot nem kínál. A materialista megközelítés nem foglalkozik vele (nem is tud).

Persze az sem teljesen igaz, hogy nem tudunk egy érzelmet megvizsgálni. Aki meditál, mindfulness gyakorlatokat végez, gyakran dolgozik azzal, hogy megvizsgálja mi van egy érzelem mögött, mit vált ki, mi váltotta ki, mit tartozik hozzá. Azáltal, hogy tudatosan összekapcsoljuk az érzelmeket gondolatainkkal jobban hozzáférhetünk jelentésükhöz és ellenőrizni is tudjuk őket. Itt valószínűleg az történhet, hogy amikor tudatosan megvizsgáljuk érzelmeinket, akkor mivel egyszerre aktiváljuk agykérgi mintázatainkat az érzelmeket kiváltó kéreg alatti mintázatokkal a Hebbi tanulás miatt megerősödhetnek (vagy gyengülhetnek) kapcsolatok. Lásd kognitív terápia.

Szerző: **Gulyás Attila**

Szenzoros depriváció: őrület vagy megvilágosodás?

És még egy remek kérdés, aminek hatására billentytút ragadtam:

"Olvastam, hogy az ember megőrül, ha sokáig nem éri semmilyen inger, vagy akár enyhébb esetben, rosszul érzi magát, ha például sokáig nem beszél semmilyen másik emberrel. Ezzel kapcsolatban merült fel bennem, hogy miért lehet, hogy az agynak szüksége van folyamatosan valamennyi ingerre, hogy egészségesen működjön? Illetve milyen folyamatok indulnak el ilyenkor, amik a „megőrüléshez" vezetnek?"

Honnan is kezdjük?

Először talán nevezzük néven: **szenzoros depriváció**, azaz az érzékeléstől való megfosztás.

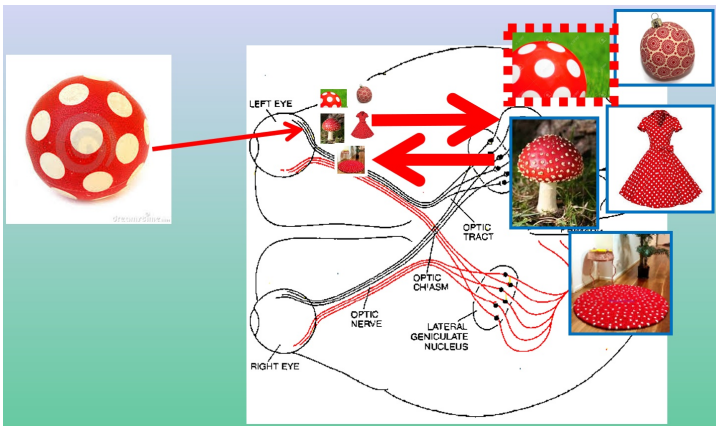
Kegyetlenebb formája a sötétzárka, kevésbé kegyetlen formája a magánzárka, vagy a felpörgött kisgyerek sarokba állítása, kifinomultabb, önkéntes formája az „isolation tank", magyarrá gyömöszölve „izoláló medence". Sok ilyen kísérlet folyt, különösen az 60-70-es évek LSD korszakában, pszichológusok és katonák által, az elme határainak letapogatására. A kísérleti alanyt, pszichonauta utazót, kijelölt katonát, egy testhőmérséklethez közeli, a testsúlyát kiegyensúlyozó sómennyiséget tartalmazó vízzel teli hang és fényszigetelt kádba lebegtetik. Azaz megfosztják a látási, hallási, tapintási, testérzékelés, gravitációs ingerektől és várnak mi történik.



Sötétzárka. Ezúttal kivilágítva. Régóta a legkomolyabb büntetésnek számított. Ágy, fal. Asztal és TV nincs.

De miért ilyen erős egy ilyen élmény?

Az idegrendszer ugye arra fejlődött, hogy a külvilág ingereire reagáljon. A legegyszerűbb állatok (csalánozók, férgek) idegrendszere csak egyszerű reflexláncokból áll, ha inger éri válaszol. De az idegrendszer fejlődése során megjelentek olyan hálózatok, melyek tanulni képesek és belső állapotokkal rendelkeznek, azaz dönteni képesek és a világ modelljét felépíteni. A legmagasabb szinten erős visszacsatolások jelentek meg az idegrendszer/agy területei között, melynek eredményeként az élőlény képes összetetten megérteni és előrejelezni a világot.A



Amikor érzékelünk valamit akkor agyunk a benne levő modellek közül azt aktiválja amelyiket legjobban támogatják az ingerek. Az aktivált modellhez tartozó összes információhoz hozzáférést kap tudatunk. A modellek aktiválásában nagyon fontosak az agyi visszacsatolások.

továbblépéshez először olvassátok el az érzékelés (percepció) modern elméletéről szóló bejegyzést, mely szerint agyunkban a tanulás során modellek alakulnak ki a külvilágról és amikor látunk valamit, akkor az az ahhoz legjobban illő modellt (és a hozzá tartozó összes tudást) veszi elő agyunk és teszi a valóság elemévé.
A fenti kérdés szempontjából tehát a **belső állapot és a visszacsatolás** a lényeges kulcsszavak.

Normális életünkben agyunkat állandóan ingerek érik (a külvilágból és testünkből). De amikor éppen nem érnek erős ingerek vagy nem tanulunk semmit, agyunkban a visszacsatolás miatt akkor sem áll le az idegsejtek egymásra hatása, nem szűnnek meg a mentális folyamatok, hiszen egy adott agyi állapot a kapcsolatok miatt kivált egy következőt (ez ugye felettébb hasznos, hiszen amikor a sarokban mélázunk akkor is tudunk új felismeréseket tenni).
És itt van a kutya elásva. Szenzoros depriváció alatt agyunk nem kapja meg azokat az ingereket, amik a normális irányba terelik működését. A fejünkben hemzsegő modellek és mentális folyamatok közül nem segít választani a környezet. Elindul egy véletlen sodródás gondolatainkban, érzeteinkben. Hasonlóan, mint amikor álmodunk vagy amikor térkép és útjelzések hiányában eltévedünk egy erdőben vagy egy városban.

Már a részleges szenzoros depriváció is megrázó élmény. Túráim során kétszer is jártam olyan helyen, ahol tökéletes csend volt. Az egyik a Kaliforniai Halál Völgye (Death Valley) volt, a másik az Albán Alpok, a montenegrói határ közelében. Ilyen csendekkel még sose találkoztam. Amikor kimegyünk itthon az erdőbe és hallgatjuk a csendet, az élőlények és a szél jelenléte miatt mindig van valami nesz. Susognak a levelek, motoszkálnak az egerek, a rovarok, néha csiripel egy madár vagy csörgedezik egy patak. A Halál Völgye canyonjaiban ottjártunkkor nem mozdult a szellő és a forróságban nem élt meg élőlény. Ugyanez volt az Albán Alpok behavazott (itt hideg), átmenetileg élettelen tájain. A csendet, mint egy nyomást, egy dörömbölést éreztem a fülemben, hallottam a vér zúgását, nyomasztó volt. Egy idő után távoli beszédet, lépteket kezdtem hallucinálni. Erőteljes élmény volt.



A Halál Völgyében teljes a csend. Nem fúj a szél, nem csorgedezik patak és senki nem él és motoszkál. Megrázó szenzoro deprivációt tapasztal az ember.

De miért a halucinációk?

Az agyi stabilitás keretei bejegyzésekben arról írok, hogy az agykérgi hálózatoknak van egy optimális működési szintje, amely mellett a leghatékonyabban tudnak kódolni/feldolgozni, illetve tanulni/memóriát tárolni. Ha az agykéreg aktivitás ez alá esik, az a kóma, ha a visszacsatolások miatt e fölé jut, az az epilepszia. Azaz az agykéreg információfeldolgozó serkentő sejtjeinek aktivitását szűk keretek között kell tartani. Ezt a szabályozást a gátlósejtek végzik, mégpedig úgy, hogy figyelik a hálózat átlag aktivitásának a szintjét, és ha az csökken vagy nő, akkor sejtenként más időablakban csökkentik vagy növelik gátló hatásukat, hogy ezáltal a hálózat működését megfelelő szintre állítsák be. Az agy, mint minden biológiai rendszer szereti a homeosztázist, egy belső alapértékhez való igazodást. Mindennapi életünkben megszoktuk az ingerek általi vezérlést, amikor hirteken megszúnnek az ingerek agyunk fura területekre téved, hog aktivitái szintját fenntartsa.

Az okostelefonok amikor videófelvételeket készítenek hasonló módon állítják be a fényerőt és a hangerőt. Biztos tapasztalta már mindenki (ha nem próbálja ki), hogy amikor egy sötét témáról hirtelen átfordul egy világosra az nagyon túlexponált, kiégett lesz, de másodperceken belül a rendszer korrigál, visszafordulva a sötétre az ellentéte történik. Azt is meg lehet figyelni, hogy ha egy erős lámpa felvillan, a kamera a környezetét lesötétíti, mert a lámpa fényére optimalizál. Talán még szembeötlőbb ugyanez a hangra. Vegyünk fel egy halk beszélgetést, majd egy ponton tapsoljunk a mikrofonhoz közel. Visszahallgatva, a taps utáni felvételen elhalkul a beszélgetés és csak jónéhány másodperc múlva hangosodik érthetővé. A taps hangcsúcsa lejjebb tekerte a mikrofon érzékenységét. Adaptációnak hívják ezt az agyi és



Egy erős fényforráshoz (szembefény) adaptálódó automata kamera képe rosszul exponált.

technológiai jelenséget. Fülünk is produkál hasonlót. Egy hangos koncert első sorában eltöltött csápolás után az ember jóideig nehezebben hall (itt persze nem csak az idegrendszer, hanem a hallórendszer is kompenzál, extrém esetben rövidebb-hosszabb időre károsodik). Vagy amikor hirtelen bemegyünk egy sötét szobába fényadaptált szemünk egy ideig szinte semmit nem lát. Erre volt való a kalózok szemletakarása. A hiedelmekkel ellentétben nem volt minden kalóz félszemű, nem azért takarta le a szemét. Hanem, mert amikor a tengeri csaták során a tűző trópusi napsütésből lerohantak az elfoglalt hajó gyomrába akkor nemigen láttak semmit. A sötéthez adaptált védőknek nagy előnye volt, hogy ők láttak. Ezért a kalózok fél szemüket letakaták (sötét adaptálták), és amikor berohantak a hajóba levették a takarást és legalább fél szemmel láttak. Hasznos.



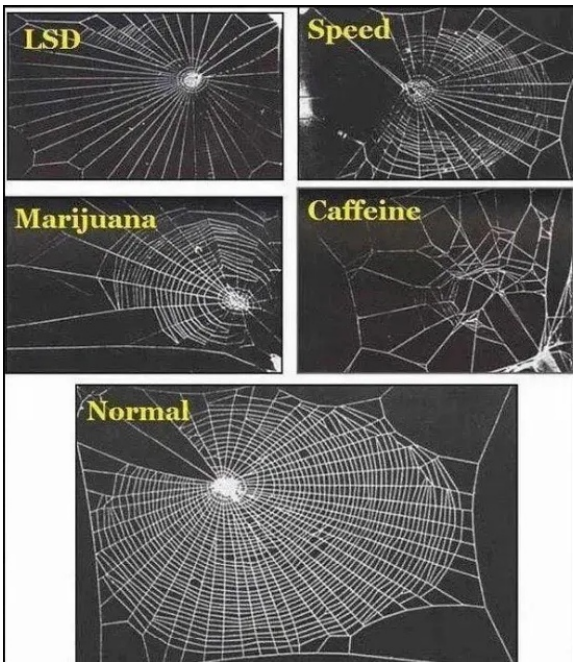
A kalózok fél szemüket letakarták, hogy az sötét adaptálódjon. Ez segítette őket abban, hogy támadáskor a hajófenék sötétjében lássanak.

A szenzoros depriváció alatt egyszercsak megszűnnek az agyi hálózatokat érő ingerek, azaz kiesik a külső bemenet. Ennek hatására a gátlósejtek kicsit visszalépnek és beindulnak a visszacsatolásból származó működések és furcsákat fogunk gondolni, átélni, látni, hallani. Olyan dolgok jönnek elő, amik normális esetben nem, mert agyunk elveszti a vezetést. Csendet, sötétet gyakran tapasztalunk, de olyat, hogy ne érezzük testünket ritkán. Márpedig a testmeleg vízben lebegés megfoszt testhelyzetünk és testhatáraink érzékelésétől. Márpedig egyes agyterületek testhatáraink és testhelyzetünk érzékelésében fontosak és alapvető információkat szállítanak a homloklebenybe, melyek az énkép és a tudatosság kialakulásához elengedhetetlenek. Érthető, hogy elménk pánikba esik amikor egyszercsak azzal szembesül, hogy nincs testünk.



Lebegés terápia. Megfelelő felkészülés után a szenzoros depriváció gyógyító hatásúként vagy csak érdekes élményként élható meg.

Hogy mi történik mindeközben embere válogatja. Az introvertáltabb, sokat elmélkedő, meditáló típusú személyiségeket nem viseli meg egy ilyen élmény. Sőt, „floatation therapy”, azaz lebegés terápia néven az ilyesmi iránt fogékonyak megfelelő pénzért ki is próbálhatják, akár gyógyulási céllal. De a meditálás is egyfajta szenzoros depriváció, mely lehetővé teszi, hogy belső folyamatinkra figyeljünk és megtanuljuk terelgetni őket. Akik azonban sosem néztek alaposabban körbe a fejükben érdekes, akár csúnya meglepetésben részesülnek. Mivel a pszichedelikus kábítószerek (LSD, DMT, Meszkalin, Ayahuasca, Psylocibin) hasonló hatást váltanak ki, mint a szenzoros depriváció, a fenti veszélyek miatt nem legális használatuk. Mert bár mostanában pszichiáterek komoly lelki betegségek gyógyítására használják őket, egy szórakozóhelyen készületlenül bevett szer komoly mentális károkat okozhat egy tapasztalatlan elmében.
Az LSD esetében tudjuk, hogy pontosan hol hat a fent leírt hálózat aktivitás szabályozásában. A szerotonin 5HT-2a receptorára hat. Ezek az agykéreg bizonyos típusú gátlósejtjein a H áramot befolyásolják, aminek hatására a sejtek kicsit lassabban reagálnak, gátló hatásuk egy kicsit késve érkezik. Ennek eredményeként az agykérgi visszacsatolások kicsit erősebbek lesznek (csökken a gyengítésük, mint amikor túl sok reverbet tesznek egy mikrofonra, sokszor visszahalljuk ugyanazt), a hálózatba dobott ingerek nem csillapodnak megfelelően gyorsan és agyunk színes fraktálképeket, száguldó gondolatokat produkál.



Idegrendszere válogatja, hogy melyik drog hogyan hat. Az agykéreg aktivitásának adaptációját befolyásoló LSD például a pókokban nem vált ki nagyon erős hatást. Bezzeg a kávé!

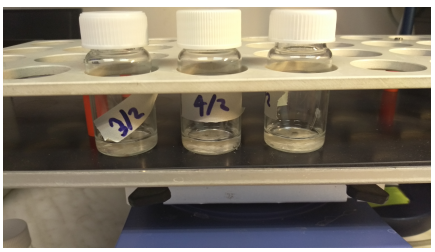
Hogy ezek merre száguldanak persze személyiségünktől, tapasztalatainktól és belső állapotunktól függ. És itt visszautalnék a szöveg elején arra, hogy az egyszerű agykban valószínúleg a szenzoros depriváció és pl. az LSD nem okoz gondot, mivel ott nincs visszacsatolás. Amikor az LSDt felfedezték adtak belőle természetesen patkányoknak, pókoknak. A patkányoknál semmi nem történt, nem váltott ki megfigyelhető hatást a viselkedésükre. A pókok hálója kicsit slendriánabb lett, de a kávétól például a pók sokkal szétesetteb hálót szőtt...

Szóval idegrendszere és személyisége szerint fog valaki, valami reagálni a szenzoros deprivációra.

Szerző: **Gulyás Attila**

Microproject: Mindenre (fluoreszcens) fény derül.

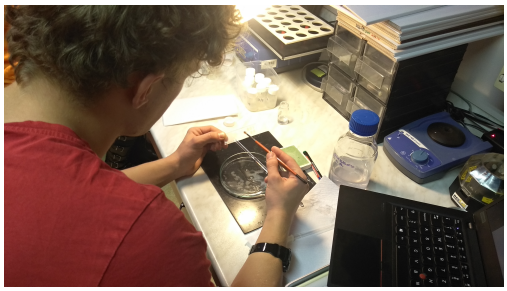
A diákokkal zajló kísérleti kalandok bemutatása kicsit elakadt, de majd most. Ott tartottunk, hogy a metszetek egy részét kettős festettük, hogy megnézzük vajon a két állattörzsben a két promoterrel (Pv és GlyT2) hajtott GFP (zöld fluoreszcens fehérje) tényleg azokat a sejteket jelöli, amelyekre céloztunk. A GFPt zöld fluoreszcens festékkel erősítettük, a keresett sejttípusokat (PV és Calbindin kifejező sejtek) piros festékkel jelöltük. A metszeteket alaposan mostuk, hogy a sejtekhez nem kötődött fluoreszcens festékmaradványok által szórt fénye ne zavarjon a vizsgálatokban.



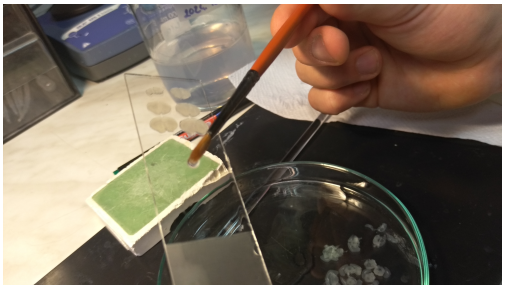
Üvegcsékben, puffer oldatban úszó 100 mikrométer vastag metszetek. A számok a törzset és a festés variációját azonosítják, a jegyzőkönyvben találhatók a részletek.

Egy bolhapatkolós, kézügyességet igénylő lépéssel folytattuk. Az üvegekben úszó metszeteket a szeletek elkészültének (agyban elfoglalt helyzetük) sorrendjébe tárgylemezre kell helyezni. Ehhez a metszeteket Petri csészébe öntöttük, melyben kicsit viszkózus, száradáskor ragadós zselatin oldat volt. Itt először, finom ecsetekkel, az egér agy anatómiai atlaszát használva, megfelelő sorrendbe terelgettük a metszeteket, majd sorrendben felhúztuk a tárgylemezekre. Ez nehezebb, mint hangzik. A metszetek 100 mikron vastagok, nem szabad elszakadniuk és meggyűrődniük. A tudóspalánták ügyesek voltak, mind az atlasz olvasásában mind a szeletek pásztorkodásában, jó sorrendben terültek egymás mellé a metszetek.
Ahhoz, hogy mikroszkóp alatt is megnézhessük a metszeteket először még finom melegítéssel a tárgylemezre kellett szárítani őket, majd amikor ez megvolt egy speciális

lefedő anyaggal fedőlemezt kellett rájuk ragasztani. Az anyagnak két szerepe van. Egyrészt ragasztóként körbeveszi a biológiai mintát és megvédi a baktériumoktól, illetve a fizikai sérüléstől (ettől fogva mintáink praktikusan örök életűek). Másrészt sajnos a fluoreszcens festékeknek megvan az a rossz tulajdonságuk, hogy amikor erős UV fénnyel megvilágítják őket, a magasabb energiaállapotba került festékmolekulák oxigénnel és egyébszabadgyökökkel



A metszetek sorbaterelése az anatómiai atlasz alapján.



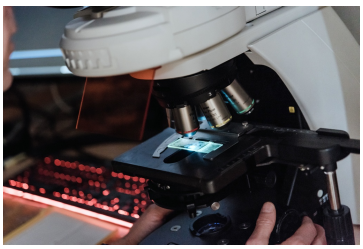
A tárgylemezen egymás alatt kiterített metszetek.

reakcióba lépnek, melynek során elvesztik fluoreszkáló képességüket. A jelenséget quenching-nek, magyarul kioltásnak nevezik és hatására a minták egy idő után elvesztik a jelet. Megfelelő anyagokkal a quenching jelentősen csökkenthető, mert vagy elzárják a szabadgyököket, vagy segítenek a molekulának károsodás nélkül visszatérni az alacsonyabb energiaszintre.



Száradó tárgylemezek lefedés előtt.

Miután lefedtük a metszeteket és egy napot kötött a lefedőanyag, gyorsan meg is néztük egy viszonylag egyszerű fluoreszcens mikroszkópban. Néhány éve még az egész elemzést egy ilyen jószágon végeztük. De a technika fejlődésével Intézetünk mikroszkópos központjában már olyan mikroszkópok is találhatók, melyekbe egyszerre 12 tárgylemez tölthető és megfelelő beállítás után ezeket automatikusan bescanneli. A metszetek ezen digitalizált képét egy nagy filében (1-2GB) azután már arra a számítógépre visszük amelyikre szeretnénk és egy elemző program segítségével később is elemezhetőek eredményeink.



A minták gyors

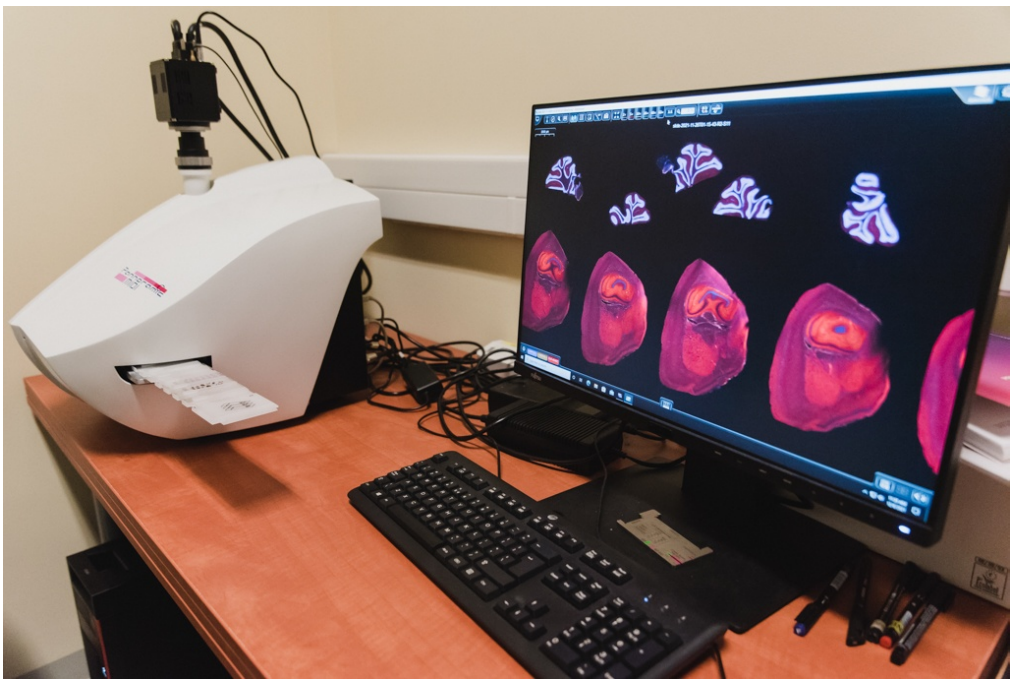
Mit is láttunk elsőre a gyors vizsgálattal (képek a bejegyzés végén a galériában). Először is, hogy PV és GlyT2 állatok festetlen metszeteiben is jól látható sejt, dendrit és axonfelhő jelöléseket kaptunk. A kettősfestésekben is kaptunk jeleket, mind a zöld, mind a piros csatornán. Nem feltétlenül volt életem legszebb immunfestése, de a képfeldolgozó programok csodákra képesek (ugye mivel nem festés mennyiséget, hanem jelenlétet nézünk, korrekt eljárás a jelszinteket igazítani).

A következő részben elemezzük majd azt, hogy a valós és a várt jelek eloszlását hogyan vizsgáljuk és mennyire fed át, mit tudtunk meg a kísérletből.

Szerző: **Gulyás Attila**

Microproject: Merülés a részletekbe

Belevágunk eredményeink elemzésébe. Egy új projektnél, amikor megjelennek az első eredmények, először csak felderítünk. Megnézzük, mi működött, mi nem, mi egyezik az elvárásainkkal, és mi nem (ezek nagyon fontosak, sokszor a korábbiaknak ellentmondó eredmények visznek előre). Kezdünk mintákat, szabályokat és szabálytalanságokat keresni. Először csak kvalitatívan, azaz minőségben. Ha már látunk valami mintát, akkor jön a neheze: a kvantifikálás, azaz a precíz számszerűsítés.



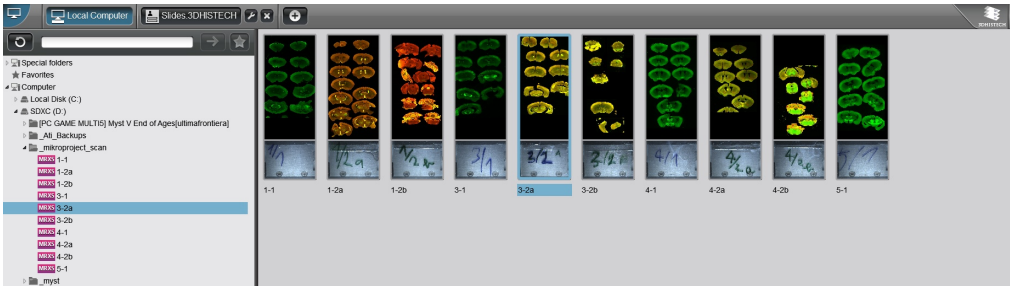
Baloldalt a tárgylemez scanner, jobb oldalon a vezérlő és elemző program kezelőfelülete. Kell hozzá néhány óra tanulás, hogy minden simán menjen.

A high-tech slide-scannerrel tehát, alapos beállítás után, bescanneltük metszeteinket. Egy-egy tárgylemez kalibrálása, a kívánt területek kijelölése, a megfelelő objektívek és fluoreszcens szűrők kiválasztása 5-5 percet vesz igénybe. Ez 12 metszetre kb. 1 óra. Ezután magára hagyjuk a masinát, amely 3-5 óra alatt befejezi a scannelést, és előállítja a tárgylemezenként 1-2 GB-os fájlokat. Ha ez megvan, gondosan lementjük, majd letöröljük az adatokat a közösen használt gépről, mivel egy műhelyben rendnek kell lennie, és egy kutató laboratórium egy műhely.

> Mellékszál, de fontos: Ugye, azért nehéz egy gimnazistának nyakig merülni a kutatásban, mert ott van a suli, ahová járni is kell. És igen, elsődleges, hogy az érettségi és a felvételi jól sikerüljön, csak utána jöhet a kutatás. Aztán, ha már valaki egyetemre jár, nem kell színötösnek lennie. Az egyetem arra való, hogy az ember megtalálja, mit szeretne csinálni, melyik tanszék vagy kutatócsoport munkája érdekli. Nyilván az ösztöndíjak miatt jó, ha az ember négyes szinten van, de nem kell mindenből jelesre vizsgázni. Elárulom, az életben senki nem fogja megnézni a diplomád mellé, milyen jegyeid voltak az indexedben. Azt viszont megkérdezik, hogy miket fedeztél fel vagy írtál le egyetemista korod alatt (mi volt a szakdolgozatodban)?
> Mindezek miatt egy gimnazistának heti kevés órája van arra, hogy mellettünk

sertepertéljen. No persze, ott vannak a szünetek: aki elszánt, az alatt tudja nyomni a kutatást. A microprojectet azzal kezdtük, hogy két napig, napi sok órában, fixáltuk az állatokat, metszettük, majd festettük. Ilyen egybefüggő blokkot nehéz egy gimisnek kifacsarnia, ezért is csináltuk péntek délutántól vasárnap délutánig.

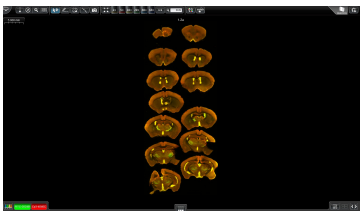
De most, hogy már digitalizált formában vannak a metszeteink, szabad a pálya. Ha van valakinek akár csak fél órája, akkor betöltheti az adatokat, és nekiláthat az elemzésnek. Másnap folytathatja.



A nyitóképernyő a számítógépünkön elérhető tárgylemez scannekkel. A vizsgálni kívánt lemez többcsatornás scannelt képét kiválasztás után betölti a program.

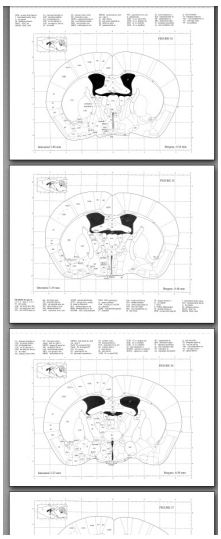
Hogy is láttunk neki? A scannerünk a 3DHISTECH cég gyártmánya. A masina megvásárlásakor kapunk egy adatfelvevő és alapos nézegető programot. De ha csak nézegetni akarunk, az a regisztráció nélküli nézegető programjukkal is megy. Szóval letöltöttük a méretes adatfájlokat, a nézegető programot, meg az egér agyatlasz PDF-es verzióját, és nekiláttunk.

A nézegető program nyitóképernyőjén láthatók az egyes állatok egyes festéseit tartalmazó metszetek. Ezekből a vizsgálni kívántat megnyitjuk, és az egérrel nagyíthatjuk, lépegethetünk.



GFP-PV kettősfestett metszet képe az 1-es számú állatból. Alul és felül a program kezelő felülete látszik.

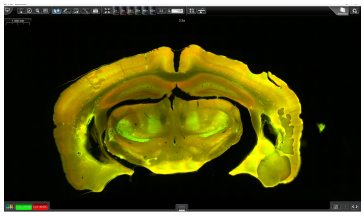
A felső részen válthatunk előre beállított nagyításokat, illetve kiválaszthatunk különböző eszközöket a méréshez és jegyzeteléshez. A bal alsó sarokban azt kapcsolhatjuk, hogy melyik színű csatornát szeretnénk látni (de állítható az egyes csatornák erőssége és kontrasztja is). Ennek segítségével több jelölés egymáshoz való viszonyát nézhetjük.



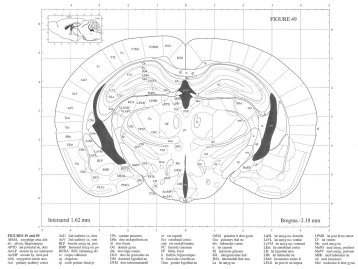
Az egér agy atlaszának egymást követő oldalai.

Ezzel párhuzamosan egy másik ablakban megnyitjuk az egér agyatlaszt, hogy ennek

segítségével találjuk meg, metszetünk az agy mely részéből készült, és hogy az egyes területek pontosan minek is felelnek meg.

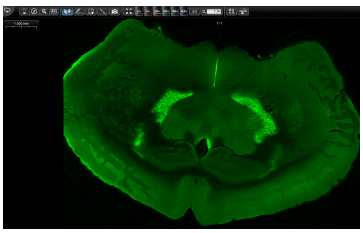


Amikor belenagyítunk egy metszetbe két dolog látszik. Egyrészt az atlasz alapján megtaláljuk, hol járunk. Másrészt a színek alapján láthatjuk, hogy milyen is az átfedés a két jel között.

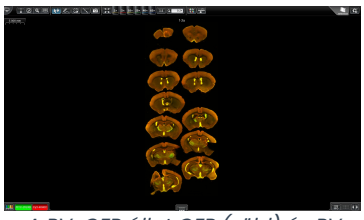


Felül egy kettős festett agyszelet, alatta a megfelelő szintű metszet at egér agy atlaszban. A koponyvarrattól hátra 2.18 milliméterrel készült ez a frontális metszet. Az agykéreg és a hippocampus veszi körül a köztiagyhogy tartozó talamusz magvakat és a hipotalamuszt.

Az is látszik persze, hogy a kivitelezés, vagy az eredmények nem mindig tökéletesek. Van olyan metszet ami fejjel lefelé került a tárgylemezre, de ez bőven megbocsájtható annak aki először rak ki agszeleteket és majd a progiban átforgatjuk a képet. De ugyanitt az is előfordult, hogy a lefedőanyagból nem kentünk eleget a metszetre és az buborékos lett.

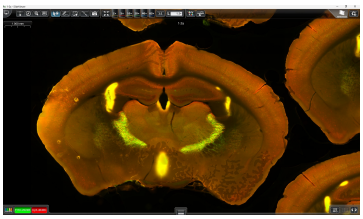


Az orvosi ló metszet. Fejjel lefelé és kicsit buborékos, de elsőre így is remek teljesítmény. Legközelebb már tudjuk mire kell vigyázni. Minden hibát el kell követni egyszer.



A PV-GFP állat GFP (zöld) és PV (piros) ellen festett tárgylemeze

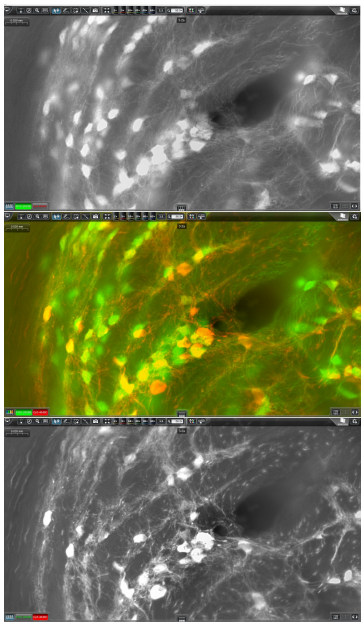
Mi is látszott elsőre. Hát bizony az, hogy a gnetikai szabályozás nem feltétlenül olyan eyszerű, mint ahogy azt gondoljuk. Elvárásaink szerint a PV-GFP állatban a zölddel jelölt GFPnek és a pirossal jelölt PVnek egybe kellene esnie, azaz csak sárga sejteket és nyúlványokat kellene látnunk a kétszínű mintában. De látukn böven zöldet és



pirosat is. Aprogram alkalmas arra, hogy egyenként ki be kapcsoljuk a csatornákat vagy szürke megjelenítésben nézzük meg az egyes csatornákat. így pontosítani lehet, hogy milyen a két jel relatív erőssége.

A PV-GFP állat GFP (zöld) és PV (piros) ellen festett egyetlen metszete nagyobb nagyítással. Jól látszik a 3 szín keveredése.

Az is előfordul hogy az egyik vagy másik jel gyengébb mint a másik, de azért még jelen van. Ezek mérlegelést igényelnek. A hamis pozitív és hamis negatív jel kérdését mindig alaposan körül kell járni.



Középen a köztiagy egy részének két színben látható képe, alatt és felette a piros PV jel és a zöld GFP jel látható. A sárga sejtekben mindkét jel megtalálható, de akadnak csak egyik vagy másik jelre jelölt sejtek. Azaz a transzgén kifejeződése nem tökéletes.

Vannak persze még további technikai csavarok is. Például a két antitest más mértékben hatol a metszetekbe, ezért a metszet felszínétől távolodva eltérően változik a festések erőssége, azaz ha nem vigyázunk tévesen vonhatunk le következtetéseket a két jel együttes előfordulásáról. Kell hozzá rutin, idő még mire az AIr bízhatjuk ezt a munkát. És ugye ezt mindne agyterültre meg kell csinálni.

Mint fentebb írtam az elemzésnek van egy gyors és élvezetes felderítő fázia, amit a megtapasztaltak alapján tervezett alaposabb, hibákat kiszűrő elemzés követ. Ezzel elleszünk egy ideig. Jelentkezünk majd amikor megvilágosodtunk.

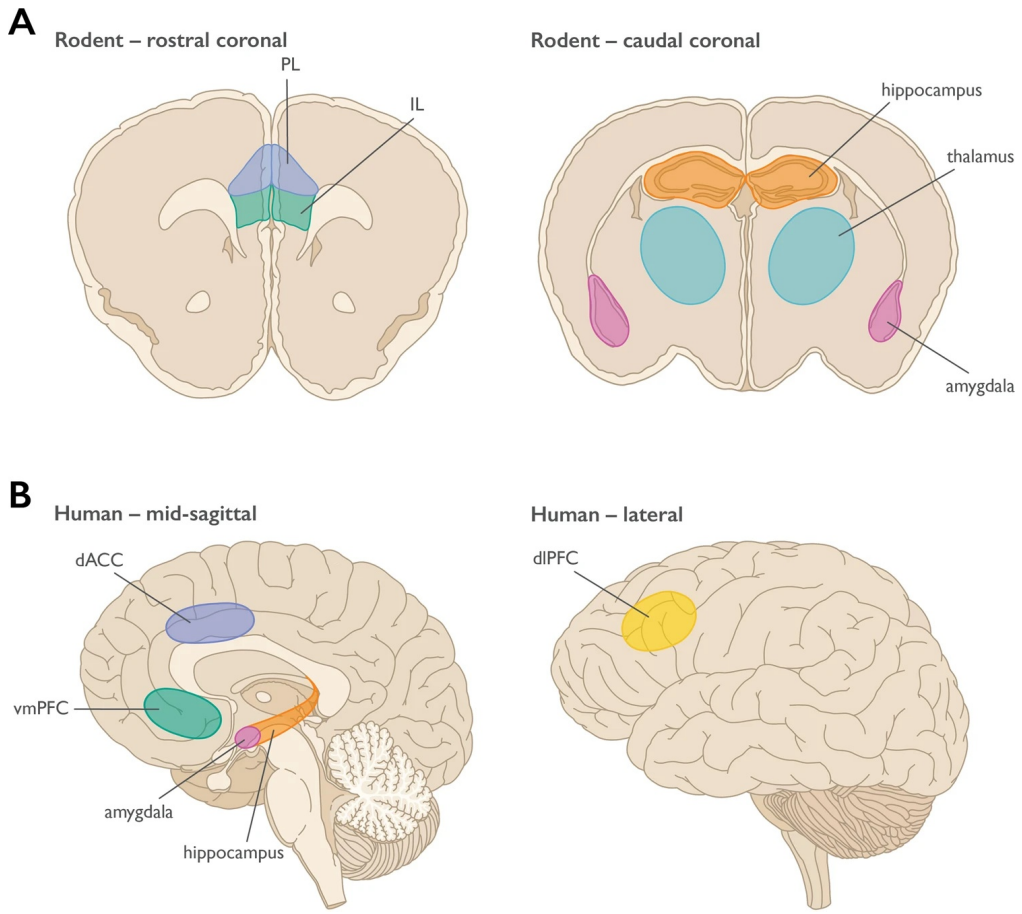
Szerző: **Gulyás Attila**

Multimodális asszociációs területek, ahol az információk összefutnak: a hippokampusz, az amigdala és a homloklebeny

Hosszú szünet után újra indul az agyséta. A harmadik szerveződési szint, az agyi területek kapcsolatának bemutatásához nekem is el kellett olvasnom egy csomó könyvet, ehhez idő kellett.

Megtudtuk ugye, hogy az egyes érzékszervekből érkező ingerek feldolgozása számos lépcsőben történik. Az elsődleges és másodlagos modális kérgekből az információk egy idő után elkezdenek keveredni egymással, hogy az érzékszervek kisegítsék egymást.

Az információ így eljut az asszociációs kérgekbe. Ezek közül soknak egyedi funkciójú van, de most három magasan multimodális, azaz minden érzékszervből magasan feldolgozott információ kapott agykérgi területet fogunk bemutatni. Ezek között két ősibb terület van, **a memória kialakításában alapvető hippokampusz**, valamint **az érzelmek és viszonyulások létrehozásában alapvető amigdala**, illetve egy evolúciósan viszonylag újonnan fejlődő terület, **a magasabb rendű gondolkodásban, döntésekben és az agyterületek kölcsönhatásának szervezésében fontos homloklebeny**.



A multimodális csúcs feldolgozási területek az egér (fent) és ember (lent agyában). Az amigdala (lila), a hippokampusz (narancs) és a homloklebeny (zöld, kék, és az emberben megjelent dlPCC, sárga) az érzékszervi információk más aspektusait dolgozzák fel, de erős kapcsolatrendszerek útján egymás működését is alakítják. PFC: prefrontal cortex, azaz homloklebeny, ACC: anterior cingulate cortex, azaz elülső övtekervény.

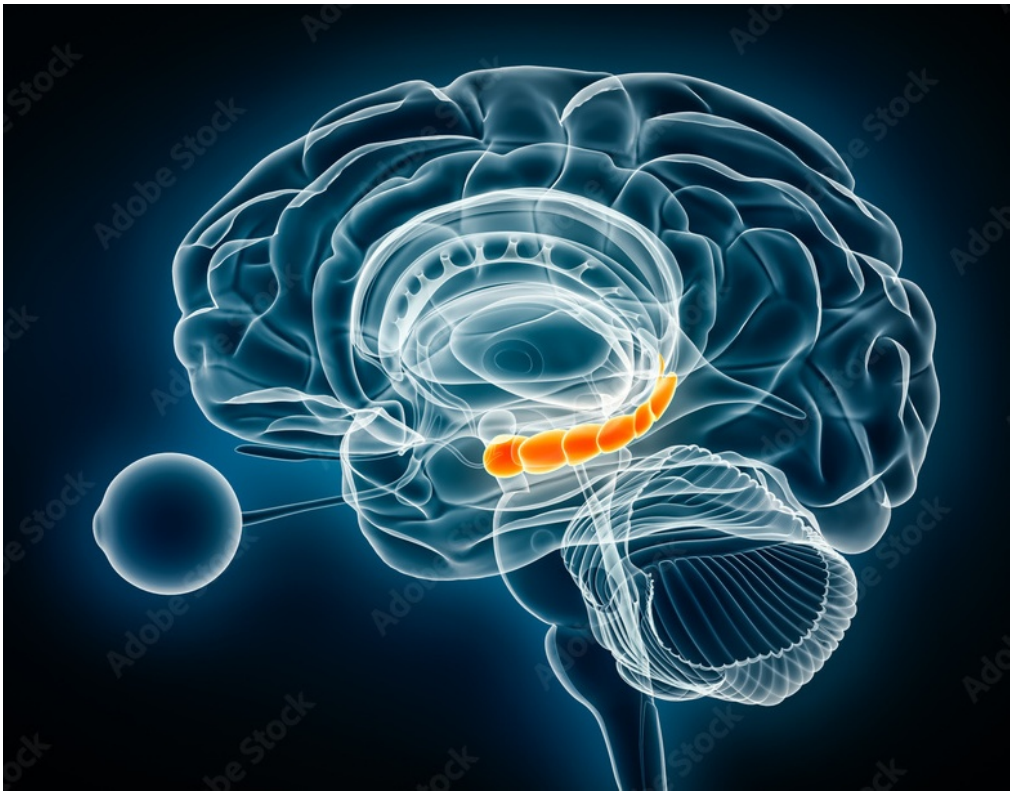
Ez a három terület kicsit másképp feldolgozott módon kapja meg az összes érzékszervi információt, és eltérő szempontból is dolgozza fel, értékeli ki azokat. A három terület masszív, kölcsönös összeköttetésben áll egymással, adnak és kapnak információt ahhoz, hogy mind a hárman tökéletesen működjenek. Kapcsolatuk nem csak támogató, hanem ellentétes is, ha kell gátolják egymás működését, mint egy jól működő államban a megfelelően szétválasztott, hatalmi ágak, a rendőrség, ügyészség és bíróság. Mint majd látjuk

személyiségünk alakulása szempontjából nagyon fontos a gyanakvó amigdala és a józan megfontolást képviselő homloklebeny birkózása. Munka közben azonban mindketten a pártatlan hippokampuszhoz fordulnak a memóriában tárolt információért, mint a főnök a jó titkárnőhöz, aki mindenről tudja, hogy hol kell utána nézni.

A következő bejegyzésben a hippokampusszal fogjuk kezdeni.

Hippokampusz - Az élmény: hogyan éljük át a pillanatot és mit tanuljunk meg I.

A hippokampusz a modern előagy egyik legősibb része, a limbikus rendszerhez tartozik. Az agykéreg fejlődésének egy egyszerű állapotát őrizte meg. Mindennek ellenére agyunk egyik legfontosabb területe.

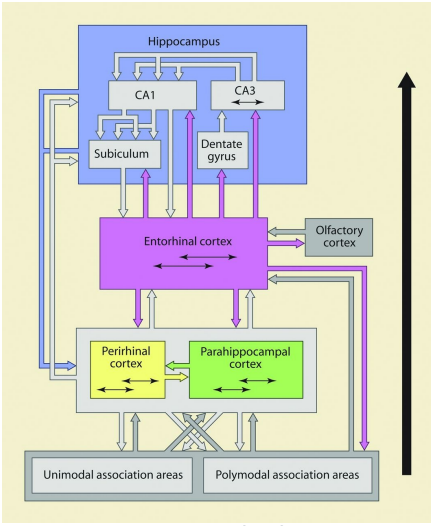


A hippokampusz a halántéklebeny mélyén helyezkedik el. Ammon szarvnak is hívták a régi anatómusok, mert úgy tekeredik az agy oldalkamrái köré mint a kos szarva.

Az alacsonyabb rendű asszociációs agykérgek összefésülik az érékszervek feldolgozott információit és a hippokampuszba továbbítják (az entorhinális kéreg közvetítésével). Így a hippokampusz idegsejtjeinek aktivitása egy-egy pillanat lenyomatát és a pillanatok egymásutánjainak moziját hordozza. Itt alakul ki az ÉLMÉNY. Amikor ezt írom a MÜPA előtt kiakasztott függőágyban ülök (ezt a szövegrészt még nyáron írtam, annyira azért nem vagyok kemény). A pillanatom a hűvös szellőből, a Duna illatából, a felkapcsolt lámpák fényéből, az előadás végére készülő, széktologató pincérek zajaiból, a combomat nyomó függőágy érzéséből, a világító laptopból és egy kicsit korgó gyomorból áll. Tudatában vagyok a környezetemnek és a belső állapotomnak, hippokampuszom tárolja azt is, hogy mi történt a közelmúltban, hogy jutottam ide stb. Hippokampuszomban találhatók olyan idegsejtek és megfigyelhetők olyan sejtaktivitás mintázatok melyek akkor aktívak amikor egy bizonyos helyen vagyok vagy egy bizonyos dolgot csinálok. Hippokampuszom a velem történt dolgok térképét hordozza.
De miért csinálja mindezt? Azért, mert a hippokampusz felelős a memória létrehozásáért.

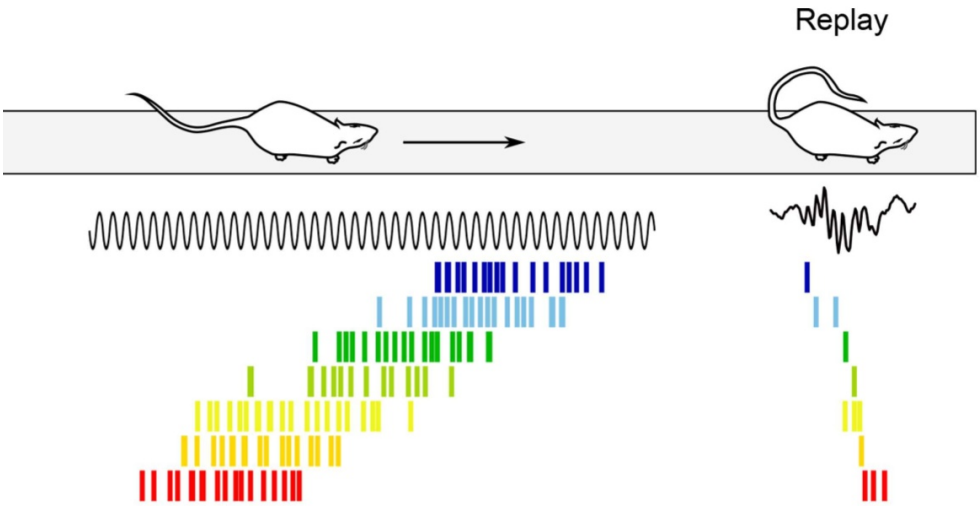


A pillanat élménye látási, hallási, tapintási, szaglási és belső érzékelésünk, állapotunk elemeiből áll össze.



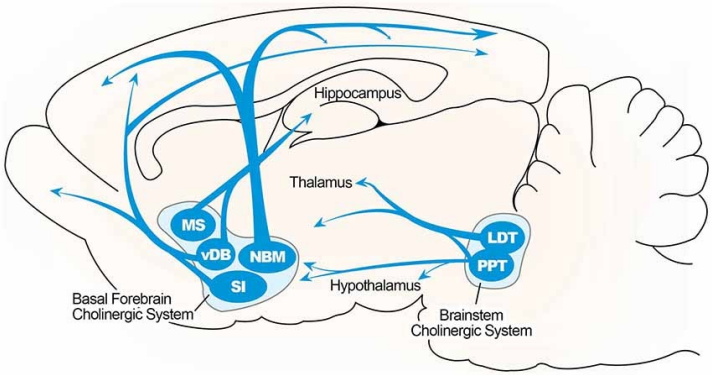
A hippokampuszba (kék) a Perirhinal (sárga) és a Parahippocamal (zöld) és az entorhinális kéreg (lila) közvetítésével jutnak el a különböző érzékszervi információk az uni és multi-modális asszociációs kérgekből (szürke).

Pontosabban a dekalaratív, azaz tény memóriáért, a procedurális, azaz a mozgásmemóriában más agyi rendszerek vesznek részt). A memória ugye azért kell, mert annak alapján vagyunk képesek arra, hogy korábban elkövetett hibáinkat elkerüljük és a jó megoldásokat válasszuk. Ehhez pedig az kell, hogy felismerjük egy helyzetről, hogy ilyenben már voltunk és megkeressük mit csináltunk olyankor. Memóriánk véges, ezért nem mindegy, hogy mit tárolunk el benne. Buzsáki György magyar idegtudós a hippokampusz működésének egyik legismertebb kutatója fogalmazta meg a memória kialakulásának kétlépcsős modelljét.



Az ábra bal oldalán a felderítő patkány hippokampuszának aktivitása látható (fekete görbe, théta hullám). A színes vonalak egy-egy multimodális elemekből összerakódó szituációban bekapcsoló idegsejt tüzelését (aktivitását) mutatják. Amikor valami fontos történik, az állat megáll (jobb oldal) és hippokampuszában egy éleshullám (sharp-wave) nevű aktivitás jelenik meg (fekete görbe). Ez alatt a korábbi szituációkban aktív idegsejtek újra aktiválódnak és a közelmúlt élményei időben tömörítve visszajátszódnak. Ezek a mintázatok eljutnak a különböző asszociációs és modális kérgekbe, hogy mint hossszútávú emlékek rögzüljenek. Hasonló éleshullámok jelennek meg alvás alatt és nagyon fontosak az emlékek megszilárdításában. Tessék aludni!

Miközben a világban teszünk-veszünk, a hippokampuszunk rövidtávú memóriájába folyamatosan „felveszi" az élményeket, amik történnek. Ezeket csak akkor jegyzi meg (teszi át a középtávú memóriába) amikor valami fontos történik (mint a biztonsági kamera, amely csak a közelmúltat menti el, de megőrzi a felvételt, ha valami történt és elmentjük az eseményeket). Azt, hogy fontos történik, más agyi területek jelzik számára (pl. az aggódó



A hippokampusz és az agykéreg működési módjainak szabályozásában fontos sok kéregalatti területről felszálló renszerek egyikének, az acetil kolin tartlamú pályáknak a lefutása. A mediális szeptális területről a hippokampuszba futó pálya tájékoztatja a hippokampuszt arról, hogy valami fontos történik. A pályában nem csak acetil-kolint, hanem GABAt tartalmazó rostok is futnak.

amigdala vagy a mediális szeptum nevezetű terület). Pontosabban nem csak a hippokampusz, hanem az egész agy számára jelzik, hiszen, ha valami fontos történik arra sok helyen kell reagálni. Az ilyen egész agyat érintő események bekövetkeztét a kérgi területek a megfelelő riadó-típusért felelős kéreg alatti területre küldik, akik ezeket kiértékelik és az agykérget behálózó moduláló átvivőanyagokat felszabadító axonvégződéseiken keresztül az agykérget a megfelelő válaszra bírják.

Ha árad a Duna vagy komolyabb szerencsétlenség történik, akkor nem a polgárok rohangálnak (érzékszervek, feldolgozó területek) homokzsákért, mentőért, tűzoltóért, hanem egy központi szervezet, a katasztrófavédelem (kéreg alatti terület) a hozzá befutott információk alapján intézkedik a megfelelő szerveknél (agykérgi területek), hogy cselekedjenek. A különböző kéreg alatti területeket, akik a szervezet állapotának egy-egy paraméterét hivatottak fenntartani tekinthetjük úgy, mint az állam éber szervezeteit, a katasztófavédelmet, ÁNTSZ-t, rendőrséget, pénzügyőrséget.

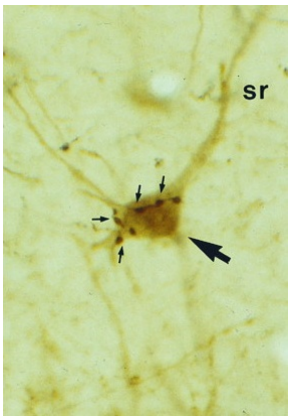
Szerző: **Gulyás Attila**

Hippokampusz - Az élmény: hogyan éljük át a pillanatot és mit tanuljunk meg II

Ott tartottunk, hogy a hippokampusz jeleket kap arról mi a fontos, mi kerüljön a memóriába.

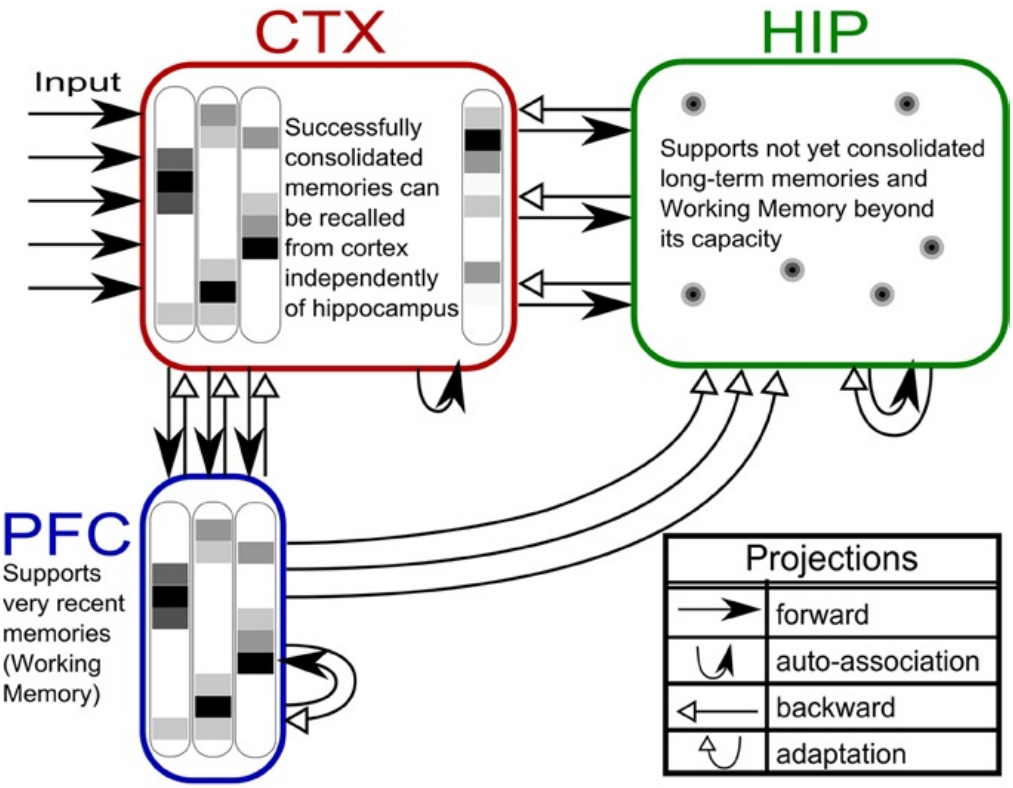
A hippokampusz történetesen a mediális szeptum nevezetű agyterülettől kap híreket arról, hogy most történt valami fontos, most kell tanulni. Erről a területről egy összetett pályarendszer érkezik a hippokampuszba. A rostok egy része GABA, a gátló transzmitter segítségével gátlás alá helyezi a hippokampusz gátlósejtjeit. Ezáltal, a gátlás gátlásával megnöveli a serkentő sejtek aktivitását, akik időben sűrítve, többször is visszajátsszák a közelmúlt fontos történéseit, hogy azok mintázatai (középtávú) memóriaként rögzüljenek az agy különböző területein (lásd előző bejegyzés).

A felvétel és a visszajátszás a két fázisa a memória kialakulásának. A visszajátszás nem csak azonnal az esemény után történik meg, hanem többször az azt követő alvás alatt, ezeket a visszajátszásokat éljük meg álmokként. Ha nem alszunk nem rögzülnek, amiket tapasztaltunk a nap során. Azaz nem sokra megy az ember egy vizsga előtt áttanult éjszakával.
Ami nagyon fontos, ismételnünk kell, hogy nem a hippokampusz tárolja az emléknyomok egyes részleteit, azok a megfelelő modalitású területeken tárolódnak (ezzel is hozzájárulva



Egy barna színnel festett gátlósejt látható a hippokampuszból származó mikroszkópos felvételen. A sejtet feketével jelölt axonvégződések fonják körül, melyek a mediális szeptumból eredenek és GABA-t, gátló ingerületátvivő anyagot szabadítanak fel. A gátlósejtek gátlásával a szeptumból érkező bemenet hatására megnő a hippokampusz serkentő sejtjeinek aktivitása és tanulandó csomagokat küldenek az agykéreg megfelelő részeire.

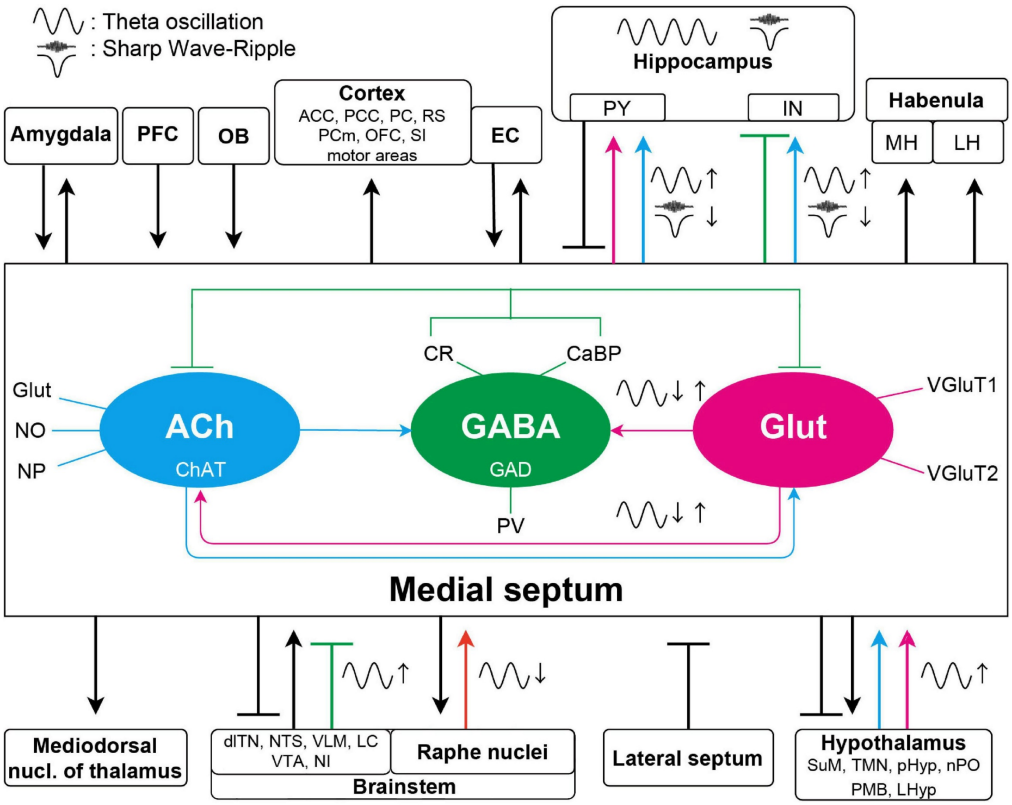
feldolgozás kifinomultságához, ráadásul csak a fontos különbségtételek rögzülnek). A hippokampusz az emléknyomok tárolásának irányításában és megfelelő kontextusban való előhívásában fontos. Maguk a memóriák szerteszét tárolódnak az agyban a megfelelő modalitású agyterületeken.



Többféle időtartamú memória van. A PFC, a prefrontal cortex = homloklebeny rövidtávú, munka-

memóriában tartjja a dolgokat. Amit éppen csinálunk, tapasztalunk, az átkerül a hippokampuszba (HIP) és ha közben fontos történt, akkor a hippokampusz élménnyé szereli össze és tárolja középtávú memóriánkban. Ezeket rögtön, illetve alvás során visszajátssza. Így rögzülnek a fontos dolgok a hosszútávú memérióba, mely szét van szórva a különböző modális kérgekben (CTX). Ezekből is lehet előhívni éke később (már a hippokampusz nélkül is). Innen emeli be a PFC a munkamemóriába amivel llegközelebb dolgozni fog. És a ciklus kezdődik elölről. A ciklisok ugye roppant fontosak!

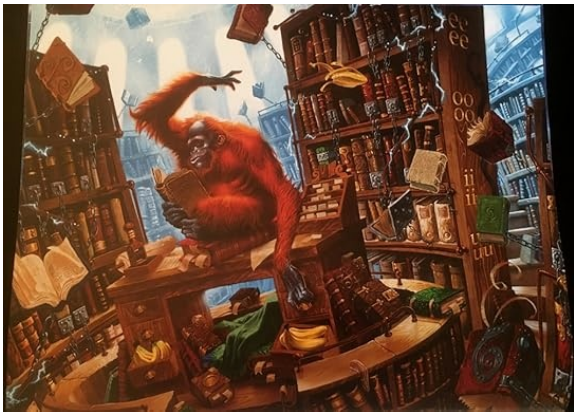
Ezt a tényt a híres beteg H.M. esete mutatta be. H.M. mindkét oldali hippokampuszát el kellett távolítani huszonéves korában, gyógyszeresen kezelhetetlen erős epilepsziája miatt. Az orvosok azt vették észre, hogy H.M. megrekedt abban az életkorban amikor a műtét történt. Évtizedekkel később is, a régi dolgokra tudott emlékezni, de nem tudott újat tanulni. Úgynevezett anterográd (előre haladó) amnézia (emlékezetkiesés) alakult ki nála. Minden nap el kellett neki magyarázni mi történt, és hogy már nem huszonéves. Tudta ki volt az elnök a műtét előtt és amit az iskolában tanult. De a mindennapok eseményeit és tényeit képtelen volt megtanulni. Egy jó természetű, együttműködő páciens volt, a tudomány nagyon sokat köszönhet neki. Nemrég halt meg, sok helyen megemlékeztek róla a kuatók. Bár neki minden vicc új volt, nem lehetett könnyű élete. Azóta nem is távolítják el az epilepsziások mindkét oldali hippokampuszát. Egy idő után kiderült azonban, hogy a tanulás nem minden formáját vesztette el. Érzelmi tanulásra például képes volt, ugyan az Őt nap mint nap meglátogató orvosról nem tudta kicsoda és miért jött, ennek ellenére néhány hónap után már melegen, szívélyesen fogadta. Ennek oka az volt hogy bár hippkampusza és ezzel az élet-események és tények tanulása elpusztult, amigdalája, mely az érzelmi tanulásban játszik szerepet, megmaradt és képes volt felismerni és viszonyulni az orvoshoz.



A mediális szeptum, mely meghatározza azt, hogy mikor kell tanulnunk, bonyolult kapcsolatrendszerrel rendelkezik. Szőmos agyterületről kap hírt arról mikor történik valami fontos és számos agyterületre juttatja el az információt. Olyan mint az őrparancsnok. Az őrök jelentése alapján fújat riadót, amikor is mindenki azt csinálja amit kell.

Kicsit lógva hagytuk, hogy a hippokampusznak jeleket küldő mediális szeptum honnan tudja, hogy mikor kell szólnia, itt az ideje, hogy tanuljunk. Ugye ezek az ingerek lehetnek viszonylag egyszerűek (fájdalom, ijedtség, jóérzés, éhség, jóllakottság, stressz), de lehetnek

összetettek is (humor, siker, kudarc). Mindennek megfelelően a mediális szeptum (és a bazális (alapi) előagy, melynek része a szeptum) több alacsonyabb és magasabb agyterület felől kap információt. A kéreg alatti területek közül a noradrenalin tartalmú locus coeruleus az éberségi szintről; a ventrális tegmentális terület a helyzet újdonságáról és az állat stressz szintjéről; az utó és középagyi szerotonin tartalmú Raphe-magvak jutalom jelenlétéről, a motiváció erősségéről; a hipotalamusz pedig az állat hangulatáról és belső állapotáról (éhség, cirkadián ritmus, stressz) szállít információt a septum számára arról mi a fontos. De számos agykérgi terület is küld információt a mediális szeptumba. A szenzoros kérgek a környezeti változásokról, újdonságokról, az amigdala a dolgok érzelmi jelentőségéről, fontosságáról (lásd következő fejezet), a homloklebeny pedig az elérendő célok megvalósulásáról, a dolgok kifinomultabb szempontból vett fontosságáról tájékoztatja közvetve (a mediális szeptumon keresztül) a hippokampuszt. Mindezek tehát befolyásolják mit tanuljunk meg, minek maradjon minden érzékszervi csatorna adatait tartalmazó emléknyom agyunkban.



Könyvtáros, a Korongvilág sorozat egyik hőse. Ez a hippokampusz dolga is. Tudni mit hol kell keresni.

A hippokampusz, mint egy jó könyvtáros eltesz minden fontos emléket, jót, rosszat, nem minősíti, az az amigdala dolga. Ha kell agyunk a hippokampuszhoz fordul, hogy milyen emléket hol talál meg.

Az amigdala – Az érzelmek: mitől-kitől tartsunk és mitől-kitől ne I

Az amigdala, hasonlóan a hippokampuszhoz, az előagy egyik legősibb rendszerének a szaglás köré telepedett és az érzelmeket feldolgozó limbikus rendszernek a része. Fontos a döntésekben és emocionális reakciókban. Kettőjük összjátékában az amigdala adja az érzelmi töltést (félelem, jutalom), a hippokampusz a kontextust, a helyzetet (hol, mikor, hogyan).



Mint a terminátor szeme, úgy izzik a képen a halántéklebeny végén a hipokampuszhoz tapadt amigdala. És igen a düh és félelem központja, de alapvetően fontos túlélésünkért, hogy megküzdjünk vagy meneküljünk ha kell.

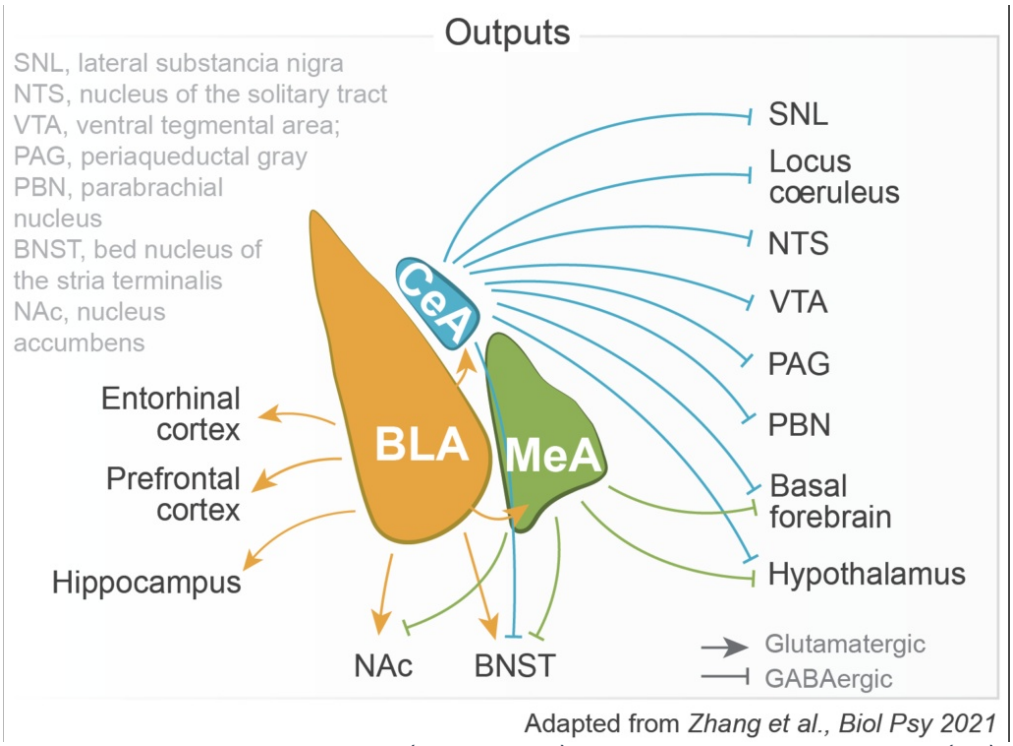
Egy mandula alakú magcsoport, melynek egy része agykérgi, másik része törzsdúci eredetű, részei olyan viszonyban állnak egymással, mint a modern agykéreg és a törzsdúcok (striátum, globus pallidus, substancia nigra), azaz a döntések kidolgozásában együttműködnek. Vannak elsősorban bemenetet kapó és kimenetet adó magjai. A halántéklebeny felől (hasonlóan a hippokampuszhoz) információkat kap az összes érző csatorna asszociációs területeitől, de működését befolyásolják a hippokampusztól megkapott emlékek, és kordában tartják a józan homloklebenyből érkező, döntéseket, terveket, kételyeket és mérlegelések.
A hippokampusszal ellentétben az amigdala nem olyan pártatlanul néz a dolgokra. Az ő szerepe, hogy érzelmeket vigyen a dolgokba, hiszen az érzelmek alapvető jelzések túlélésünk szempontjából. Ami jó, azt csináljuk máskor is, ami rossz azt kerüljük el. Itt is

kialakul egyfajta memória, érzelmi tanulás, mely a hippokampusz által összeszerelt élményeket és helyzeteket színezi meg annak függvényében, hogy amikor azokat átéltük az jó vagy rossz volt nekünk. A legősibb érzékszervünkkel a szaglással, a feromonokkal, történeti okok miatt különösen alaposan foglalkozik. Ezért maradnak meg undort vagy élvezetet keltő szagok nagyon mélyen, és ezért képesek hihetetlenül gazdag érzelmi élményeket kiváltani. Aki látta a Lecsó nevű rajzfilmet, biztos emlékszik arra, amikor a felszolgát Ratatouille illata Anton Ego-t, a kegyetlen kritikust, visszarepítetette gyerekkorába és erős érzést váltott ki benne, mert édesanyja ezzel az étellel vigasztalta egyszer.



Az amigdala ha megfelelő kiváltó ingerrel találkozik, mélyen eltemetett, nagyon erős emlékeket képes előhívni (a hipppokampusz segítségével). Anton Ego-t Remy Ratatouille-ának illata gyerekkorába repítette vissza.

Az agykérgi eredetű bazolaterális amigdala kölcsönös kapcsolatban áll az agykéreg többi részével (pl hippokampusz) és a bemeneteket kap a kéreg alatti területekről. Kulcsszerepet játszik az asszociatív tanulásban, az érzelemfeldolgozásban és a magasabb rendű kognitív funkciókban.
Az amigdala kimenete a törzsdúc eredetű Centrális amigdala magokból ered. Egyrészt, az agytörzs a



Az amigdala kapcsolatai. A bal oldali (narancssárga) kérgi eredetű basolateral amigdala (BLA) kapja a bemeneteket. A feldolgozott jeleket egyrészt tovább küldi (narancssárga nyilak) a kimeneneti magok (kék és zöld, central és medial amigdala), másrészt vissza az agykéreg felé. A kimeneti magok az agy kéreg alatti (magatartás) szabályozó területeire küldenek jeleket (kék és zöld vonalak).

hipotalamusz és a mozgató rendszer felé testi reakciókat és hormonális változásokat előidéző jeleket ad. Ezek miatt áll fel a szőr a hátunkon, pirulunk el, szaladgál a hideg a hátunkon vagy izzadunk le egy pillanat alatt, amikor valami szépet vagy csúnyát tapasztalunk. Másrészt, a magasabb kérgi területek felé is küld jeleket, például a homloklebenybe, melyek hatására döntéseinkbe érzelmeink is beleszólnak. Az amigdala egy másik magpárja (cortical nucleus és medial nucles) hasonló képpen dolgoz fel

információt, de itt elsősorban a szaglórendszer jelei számítanak.
Mindezek eredményeképpen, ha találkozok valakivel-valamivel, az amigdala a korábban hozzá társított érzelmeket váltja ki, címkéz! De fontos az agresszióban (megelőző reakció), a jutalmazás és büntetésen alapuló tanulásban, az implicit (tudattalan) memóriák kialakításában (biciklizés, cipő kötés), szociális kommunikációban, testbeszéd olvasásában, szülői emóciókban, függőséggel kapcsolatos tanult emóciókban. Az amigdala kritikus a félelmi kondicionálásban. Ha egy amigdalába helyezett elektródát keresztül ingereljük annak sejtjeit a legszelídebb kísérleti állat is vaddá válik, nekitámad bárminek ami a környezetében van és sem magát, sem vélt ellenségét nem kíméli.



Feldühödött kutya. Amigdalája aktivitása fenyegető testhelyzetet, szőrborzolást, vicsorgást vált ki. Ha a fenyegetés nem elég támad is ha kell.

Folyt. köv.

Szerző: **Gulyás Attila**

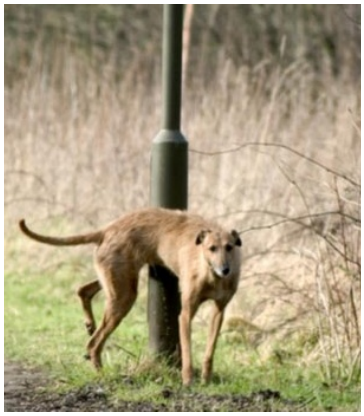
Az amigdala – Az érzelmek: mitől-kitől tartsunk és mitől-kitől ne II

Azzal fejeztük be, hogy az amigdala érzelmeket rendel a helyzetekhez és ezzel segíti túlélésünket. Fontos például a félelmi kondícionálában, amikor megtanuljuk azt, hogy tartsunk egy helyszíntől, történéstől.

Személyes példa arról milyen erős ez. A laborban egyik napról azt tapasztaltuk, hogyha leülünk a mikroszkóp elé és belenézünk, akkor szikra csap az orrunkba, megüt minket a sztatikus elektromosság. Ettől elrántjuk a fejünket és még az orrnyergünket is jól beleütjük a szemlencsébe. Hamar megtanultuk, hogy mielőtt a mikroszkópba nézünk tegyük rá kezünket annak fém keretére, hogy kisüssük a felhalmozódott töltéseket. Egy idő után rájöttünk, hogy a takarítónő új típusú tisztítószert használt felmosáshoz, és ettől a műanyag padló nem vezette el a járáskor felhalmozódott töltéseket. Az orrunk hegyén keresztül távozott, amikor a mikroszkópba néztünk. Ezután még orrnyergünket is beütöttük. Mind a kettő fájdalmas, azaz aktiválja az amigdalát, az jelet küld a szeptumon keresztül a hippokampuszba, hogy figyelj ide! valami kellemetlen történt! mondd meg mi volt a kontextus! A hippokampusz megmondta, hogy épp a mikroszkóphoz ültünk le. Ezek után mindketten tanultak. A hippokampusz megcímkézte, hogy ez egy fontos helyzet és eltárolta a részleteit, az amigdala pedig ehhez a helyzethez hozzácsatolta az orrbacsapást. Ez a félelmi kondícionálás hihetetlenül hatékony. Kísérleti állatokban egyetlen esemény után hosszan tartó emléke maradt annak, hogy pl. ide nem megyünk, ilyet nem csinálunk. Barátom kutyája egyszer lepisilt egy utcai lámpát, ami nagyon megrázta, hiszen a sós vizelet jó vezető. Attól fogva a jószág élete hátralevő részéig nem volt hajlandó 5 méternél közelebb menni egy lámpához. Bennünk is megmaradt a



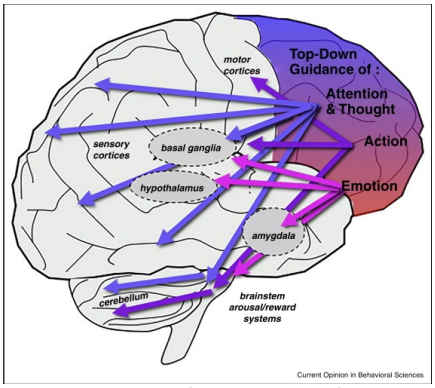
Ha az embert megrázza az áram nagyon emlékezni fog hol történt és mit csinált. A félelmi kondícionálás nagyon hatékony.



Ez a kutya se pisilne mégegyszer lámpaoszlopra, ha megrázná az áram. Amigdalája segítene neki megjegyezni a helyzetet.

„tanítás", a tisztítószer lecserélése megszüntette a szikrákat, de bár több évtized tellt el az eset óta, én még most is mindig megérintem a mikroszkópot mielőtt belenézek.

Ha elromlik az amigdala és a hippokampusz közötti kommunikáció akkor annak komoly következményei vannak: PTSD vagy szorongás-depresszió alakulhat ki. Az előbbinél ártalmatlan helyzetekben is beindulnak a félelmi/agresszió válaszok, az utóbbiban az érzelmi reakciók (negatív) folyamatosan megjelennek.



A homloklebeny (PFC, kékes-lila) számos agyterületre fejt ki hatást. A figyelem, mérlegelés, kétely, önmérséklet elemeit olvasztja be döntéseinkbe. Egyik legfontosabb célterülete az amigdala, mérsékli annak erős érzelmeket okozó hatását.

De az amigdala és a homloklebeny is állandó birkózásban van, melynek eredménye fontos reakcióinkban és döntéseinkben. Az ősi, reakcióinkat alapvetően meghatározó, gyermeki amigdala, az elmúlt, mondjuk 30 millió évben kapott maga fölé egy felnőtten érvelő, összetett, magasabban képzett társat a homloklebeny formájában. A homloklebeny megpróbálja féken tartani az amigdalát, az amigdalának ez persze nem tetszik. Ő is beleszól a homloklebeny döntéseibe, amit a bölcs homloklebeny figyelembe is vesz. Amikor egy gyermek megszületik és elkezdi felépíteni agyát, ebben az amigdalája nagyon sokat segíti, életfontosságú. Mi fáj, mitől féljünk, mit szeressünk, kihez bújjunk? De ezek azért egy kisállatt érzelmei. A bölcsőde, az óvoda és az általános iskola arról szól, hogy sok kicsi, önző és vad, amigdalája által irányított élőlénynek megtanítsuk, hogyan kell társadalomban, empatikusan, figyelmesen és óvatosan élni. Jó, ha Pistike még gyerekkorában megtanulja nem széklábbal kell szétverni Petike fejét, ha az véletlenül ledönti a kockatornyát (vagy akár szándékosan, hiszen neki is még az amigdalája uralkodik). Ebben a fontos tanulásban fejlődő homloklebenye (és az óvónénik, szülők jól elhelyezett dicsérete, szigora) segíti. Mire felnőttek leszünk, sokunk esetében néha sikerül a homloklebenynek az amigdala fölé kerekednie, de nem mindig. A gyermek és a felnőtt kor között ott van ugye a viharos kamaszkor, amikor is agyunk „átalakítás miatt zárva". Mint mikor a hernyó bebábozódi, teste lebomlik és lepke lesz belőle. A kamaszok azért önveszélyesek, mert az amigdalájuk és motivációik hamarabb kezd felnőtté válni, mint a mérsékletet és józanságot adó homloklebeny.



Gyakorlott meditálókban csökken az amigdala aktiválódása. Agyuk felnő.

Talán már máshol is előjött, hogy rendszeresen meditálok. Az alap gyakorlat a mindfulness, tudatos jelenlét. Ennek lényege, hogy megpróbálok a jelenre figyelni, a lélegzésemre, végig pásztázom a testemet vagy figyelek a külső eseményekre. Mindehhez az kell, hogy a zavaró gondolatokat kikapcsoljam. Ez ugye nagyon nehéz, mindig bejön valami gondolat, ami elvonja a figyelmemet. Azt mondják a bölcsek, hogy nem elkergetni, ellenállni kell egy gondolatnak, hanem megfigyelni, hogy ébred, megvizsgálni tartalmát, majd hagyni, hogy tovább álljon. Nos szerintem ez a meditálás lényege, hogy megvizsgáljuk a gondolatainkat, képesek legyünk tudatában lenni annak, amikor egy gondolat felmerül. A meditálás egyik célja, hogy midig képesek legyünk a megjelenő gondolatokat kívülről, érzelmek nélkül megvizsgálni. Kellő gyakorlás után az ember képes arra, hogy egy környezetéből érkező ingert megvizsgáljon mielőtt beengedi tudatába. Tudomásul veszi, de nem vált ki benne érzelmeket. Én ezt úgy fogalmaztam meg, hogy egy tűzfalat építek a külvilág és az elmém közé. Csak azt engedem be, amit szeretnék. A tippem az volt, hogy valószínűleg a meditációs gyakorlatok alatt megtanuljuk, hogy a homloklebenyünk kikapcsolja az amigdalát. Mivel ezt csak művelt találgatásnak tartottam utánanéztem a szakirodalomban, és valóban gyakorlott meditálók esetében meditálás alatt (de kisebb mértékben a mindennapokban is) az amigdala aktivitása csökken. BINGO!.

Mondhatjuk talán azt, hogy amigdala vezérelt gyermeki agyunk akkor lesz igazán felnőtt, amikor meditálni kezdünk és az amigdala hatását mind jobban visszaszorítjuk.

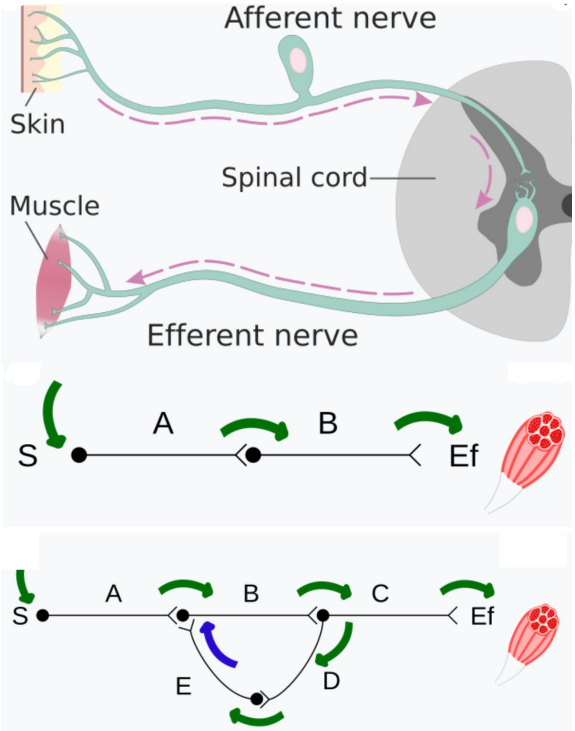
A következőkben majd a Rongy Elek a példakép, tökéletes homloklebenyről is lesz szó, de előtte még fel kell vázolnunk, hogyan is alakult ki a gondolkodás, tervezés, hiszen eddig csak az érzékelésről beszéltünk.

Szerző: **Gulyás Attila**

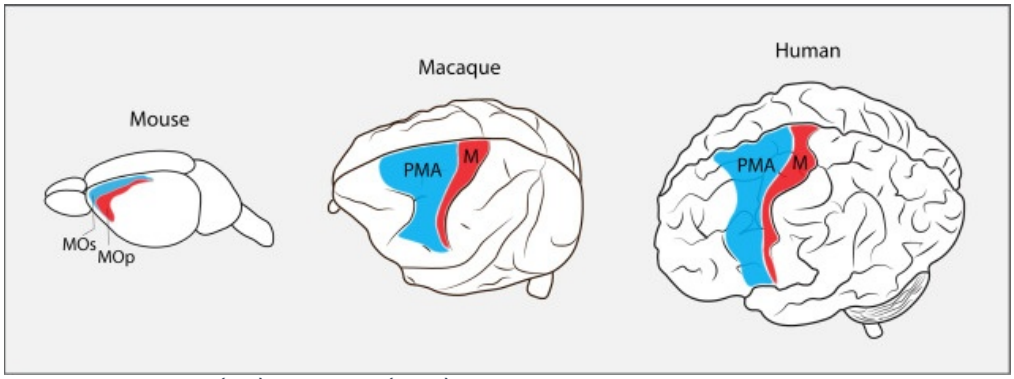
A válasz megtervezésének hierarchiája: A jelfeldolgozás és a válasz kapcsolódása

Ezidáig az érzékelésről, az ingerfeldolgozásról beszéltünk. A fent vázolt lépéseken (elsődleges, másodlagos modális, multimodális asszociációs kérgek) keresztül dolgozódnak fel a külvilág információi, az agy bemenetei. De az agyi feldolgozásnak ugye van egy másik ága is, a válasz, a mozgatás, tervezés, és gondolkodás ága, az agy kimenete.

Hiszen az idegrendszerek azért fejlődtek, hogy választ adjanak a környezet ingereire, a bementre kimenettel reagáljanak és elősegítség az élőlény túlélését. Az agy a csalánozók egyszerű reflexíveiből fejlődött: az érzéksejt, interneuron, mozgató sejt láncolat bokrosodott meg egy sokkal hatékonyabb döntésre képes aggyá, melyben az érző ág fent leírt feldolgozó hierarchiája belefut a mozgató ágba, a válasz megtervezésének hierarchiájába. Az egyszerűbb agyakban, például a rágcsálókban, a választ adó mozgató kéreg közvetlenül az érző kéreg mellett van. Ahogy finomodott az érzékszervi ingerek feldolgozása a másodlagos és asszociációs érző területek kialakulásával a válasz kidolgozása is finomodott. Mint ahogy az elsődleges látókéreg mellett megjelentek további látás feldolgozó kérgek, az elsődleges mozgató kéregtől előre megjelent a másodlagos, majd a járulékos (supplementary) motor kéreg is. Később ezek előtt kialakult a homloklebeny, amire mi emberek oly büszkék vagyunk, mert csak nekünk van, és ettől nem csapott a homlokunk.



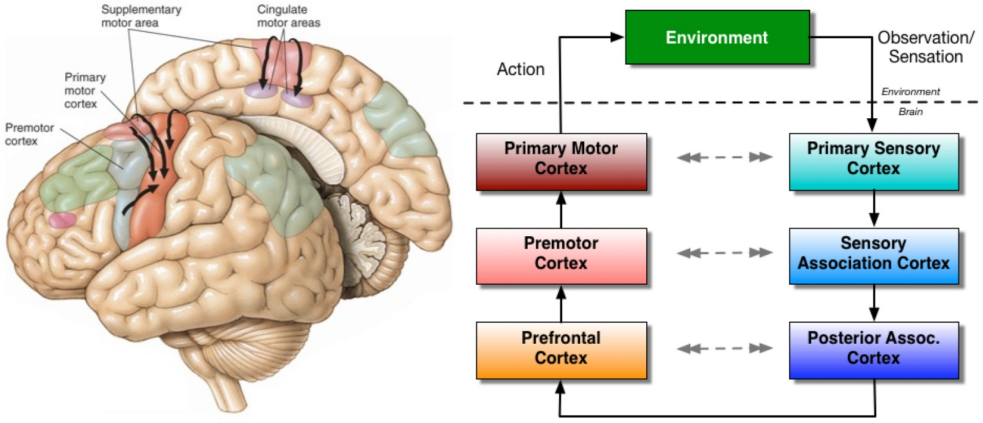
Az ábra felső részén legegyszerűbb reflexívünk látszik. A reflex érző ágán beérkező inger átkapcsol a gerincvelőben és a mozató ág útján mozgást vált ki. Középen ugyanennek az ívnek a sémás rajza látható (S: sensory, érző ág, Ef: effector: végrehajtó ág). Az A idegsejt átadja a jelet a B-nek. Itt még egy ösztönös merev válasz lehetséges csak, mely mindig ugyanúgy zajlik le. Alul egy összetetteb reflexív látszik, ahol az A és C sejt közé B, D és E sejtek épültek be, az interneuronok. Az agy karrierje során a sejtek és a rétegek száma nőtt meg robbanás szerűen. Az egyes feldolgozó lépések, elsődleges, másodlagos és asszociációs agykérgi területek tekinthetők egymásra épült interneuronok (tkapcsoló sejtek) halmazainak.



Az egér agyában (bal) a motoros (piros) és a kicsit bonyolultabb tervezést ellátó premotoros (kék) kéreg található csak a tesstérző kéreg előtt. A főemlősükben (középen), majd az emberben (jobb) egyre több tervezésre specializálódott kéregterület jelenik meg ezek előtt. Homlokunk a legmagassab szintű tervezésért felelős homloklebeny kialakulása miatt domború.

A fejlettebb agyakban, ahogy az érzékelés hierarchiája a multimodális asszociációs kérgekben végződik (érzőág), úgy a magasabb rendű válasz tervezés hierarchiája is a

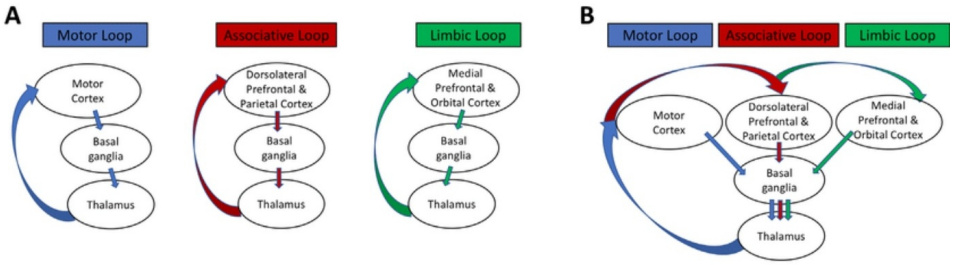
magasabb rendű asszociációs kérgekből indul ki (mozgató ág). Elsősorban a homloklebenyből, de egyszerűbb, gyors beavatkozást igénylő esetekben például az amigdalából.



Baloldalt az emberi motors kérgek láthatók, tőlük balra (előre) található a legmagasabb tervező terület a homloklebeny (nincs színezve). Jobb oldalt az érző-motoros feldolgozás hierarhiája látható sematikus formában.

Miközben kialakultak az elvontabb reprezentációkat használó absztraktabb tervezéseket végző kérgi területek ezek már nem csak mozdulatokat, hanem szándékokat, gondolatokat is elkezdtek tervezni. Nagyon fontos! Gondolataink mozdulataink absztrakciói. Gondolkodásunk ugyanazokra az agyi tervező rendszerekre épült rá, amelyek a mozgás megtervezését végezték (erről hamarosan részletesen).

> Egy személyes történet döbbentett rá erre. Legkisebb fiam amikor megszületett, az izmai, egész teste merev volt, feszült mindene. Napokon belül elvittem egy gyógytornász ismerősömhöz, aki megvizsgálta és azt mondta, hogy azonnal, heti kétszer masszázst és gyógytornát kell kapjon féléves koráig. Miközben az apróságot a Dévény módszer néha igen kellemetlen fogásaival ingerelte, gyúrta, sokat beszélgettünk. Mondta, hogy milyen jó, hogy ilyen kis korban észrevettük ezt, mert a merev gyerekeken elmaradnak a természet mozgásfejlődés lépcsői, a kúszás, a mászás, a bal-jobb oldal alternált mozgás kialakulása, az oldalak függetlenedése. Emiatt rosszul érik az idegrendszerük és ez később kognitív problémákat okoz. A merev gyerekek később gyakran dislexiások lehetnek például. A tornával és a masszázzsal a be nem indult reflexet indította és a megrekedteket leépítette.



A) A mozgástervezés (bal), a gondolkodás (közép) és az érzelmi reakciók (jobb) tervezési hurkai. Ugyanazokat az agyi rendszereket használják. B) A három ág egy ábrán ábrázolva.

Ekkor a homlokomra csaptam, hogy hát persze!!!! Homloklebenyünk a gondolkodás során ugyanazokat a striátum-talamusz-kisagy köröket használja, mint a emotoros rendszer mozgástervezése. Ugye az agyban minden sejtaktivitás mintázatok fejlődése egy mozdulatot ugyanúgy tervezünk meg, mint egy szándékot, egy tervet, egy matematikai feladatot. Összevetjük a lehetőségeket és kiválasztjuk, amit a jelenlegi

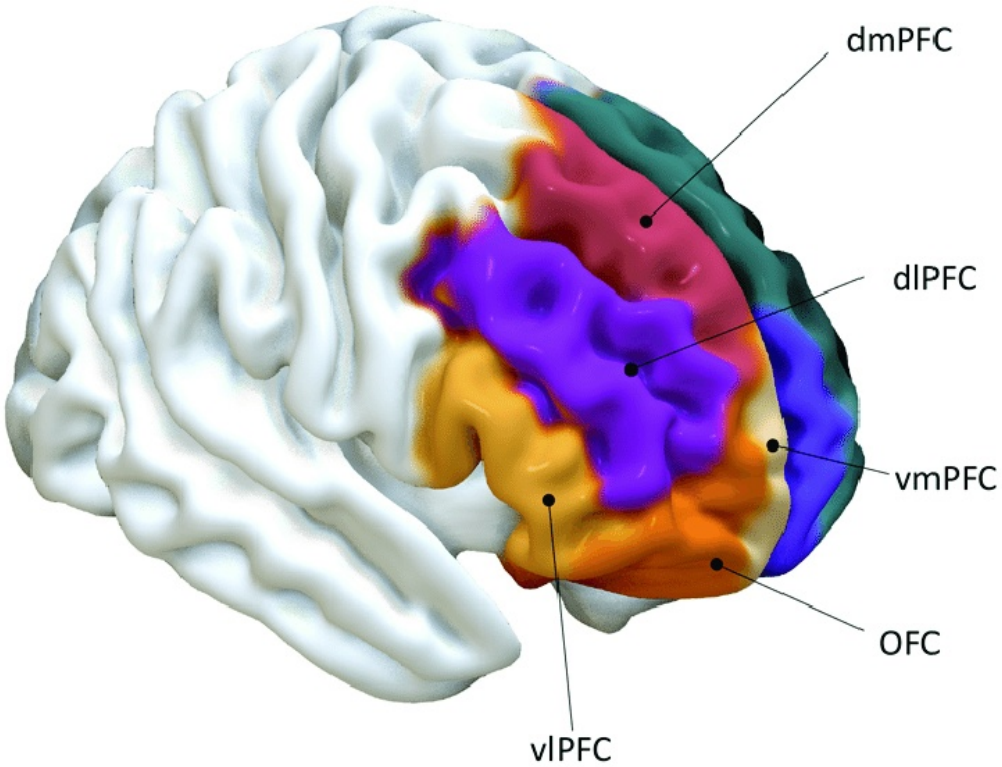
belső és külső állapot megenged. Ha a gyermekben elmarad az agykéreg-striátum-talamusz kör helyes felépülése, akkor a gondolkodásával is bajok lesznek. A dolog jól végződött a fejlesztésnek hála a fiatalember mostanra már kiváló sportoló, elsőosztályú jégkorong játékos.
Később az is leesett, hogy életünk másik végén, idős korunkban hasonló összefüggés van a mozgás tervezés és a gondolatok között. Az idős kori Parkinson kór az agyi dopamin sejtek pusztulásának következménye. Ennek hatására a striátumba nem érkezik meg az a dopamin jel, ami szükséges a mozgástervezéshez. A Parkinson kóros azért remeg, majd később merev, mert agya nem tudja kiválasztani a sok mozgásterv közül azt amelyiket végre kellene hajtania. Az egyszerre induló, gyakran ellentétes mozgások, remegésként jelennek meg. Amikor aztán nagyon sok mozgás verseng egyszerre a beteg merev lesz. Kicsit olyan ez, mint amikor a macska ráfekszik a számítógép billentyűzetre, vagy ráülünk a TV távirányítójára. Eszement értelmezhetetlen villogások az eredmény. Sajnos az idős korú döntéshozók között gyakran vannak Parkinson kórban szenvedők. A dologban az a megrázó, hogy egy Parkinson kórosnak nem csak a keze, de a gondolatai is remegnek!

A mozgástervezés részleteiről majd beszélünk még. A következő bejegyzésben azt nézzük meg, mit is csinál az evolúciósan legújabb és a tudatosságot erősen meghatározó legmagasabb szintű multimodális kéreg a homloklebeny.

Szerző: **Gulyás Attila**

A homloklebeny funkciói

A harmadiknak tárgyalásra kerülő multimodális asszociációs terület, a homloklebeny, agyunk legújabb szerzeménye, mint tárgyaltuk az egyre absztraktabb mozgástervezést végző mozgató kérgekből, azoktól előre fele fejődött. Alapvető jelentőségű új, elsősorban az emberre jellemző képességeket adott nekünk.

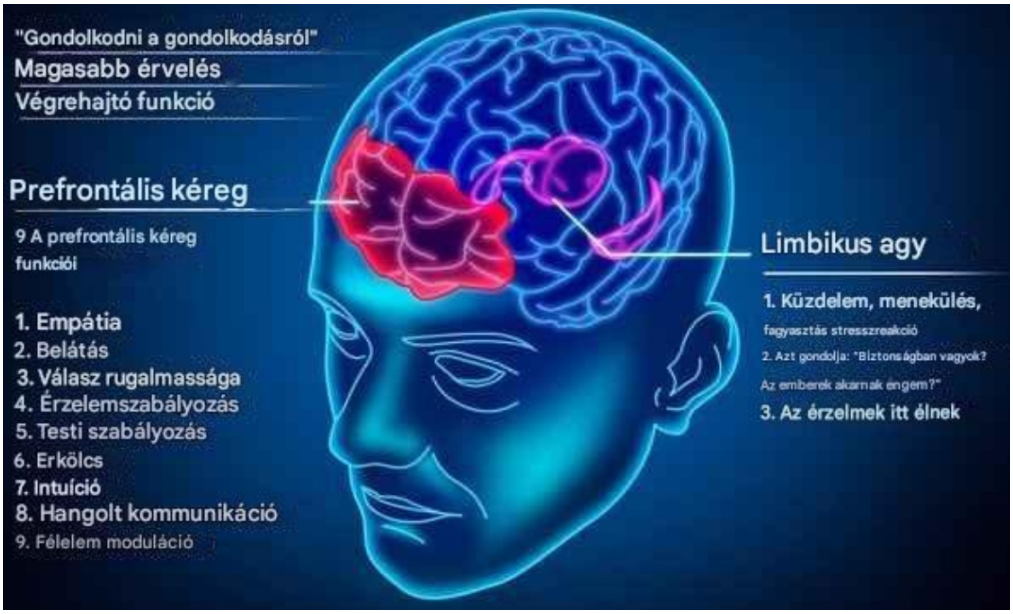


A homloklebeny, prefrontal cortex (PFC) területei.

Az agykéreg eddig tárgyalt, érzékszervekhez kapcsolódó részei, passzívak, a külvilág ingereit dolgozzák fel és reagálnak rájuk, működésük a reflexre hasonlít. Inger – válasz. Csak a jelen határozza meg működésüket, csak a jelen létezik számukra. A homloklebeny azáltal, hogy magasabb szintre emelte az absztrakciót - a mozgató kéreg mozdulat tervezésből gondolkodás lett - függetlenítette a válasz megtervezését az aktuális ingerektől. Homloklebenyünk mintázatai a külvilággal egyenértékű ingereknek számítanak a feladatmegoldás során. Ezért nem feltétlenül csak akkor teszünk valamit, amikor külső inger ér minket, hanem agyunk belső állapota is indíthat feldolgozást, majd esetenként cselekvést (ez persze valamilyen szinten már megvolt korábban is, hiszen tavasszal a hormonok hatására az állatok fészket kezdenek rakni és párt keresni, de ezek még bezsinórozott ösztönök, bizonyos programok futtatódnak). **A homloklebeny** ezen belső állapotai, késztetései **miatt megjelent gondolkodásunkban a jövő, és a múlt, korábbi tapasztalatinkat felhasználva tervezünk, megvalósítjuk belső motivációinkat.** Ehhez homloklebenyünk szabályokat tanul és alkalmaz, mérlegel, kételkedik.



A homloklebeny végrehajtó funkciói (executive functions). Gyengécske magyar fordításban, de itt tart még az AI.

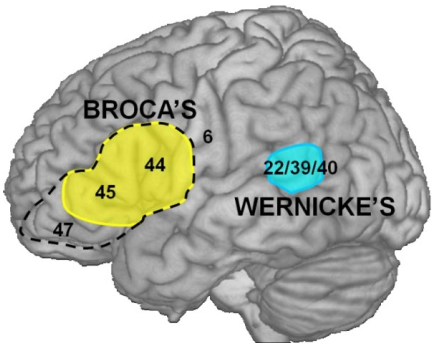


A homloklebeny funkciói, kicsit suta AI fordításban. A homloklebeny, mivel meghatározó a viselkedés tervezésében értelem szerűen erősen kapcsolódik a limbikus rendszerhez. Az övtekervény (gyrus cinguli) elülsé területeinek (ACC) szerepét a homloklebeny többi részének működésével szokták együtt tárgyalni, mert szorosan együttműködnek.

A homloklebeny felelős a **végrehajtó funkciók**ért (executive functions), melyek: **tervezés és célkitűzés, problémamegoldás, rugalmas gondolkodás, figyelem és munkamemória szabályozása, döntéshozatal.** Ezen kívül fontos a mozgás irányításban: az elsődleges motoros kérget (M1) irányítva a tudatos mozgások kivitelezéséért felelős, a premotoros kéreg és a kiegészítő motoros területet irányítva a mozgástervezést és a komplex mozdulatsorok kivitelezését segítik. De részt vesz a viselkedésszabályozásban és az impulzus kontrollban is, azaz: gátolja a szociálisan nem megfelelő viselkedéseket (amigdalát csitítgatja), **fontos az önszabályozában és az érzelmek ellenőrzésében, a**

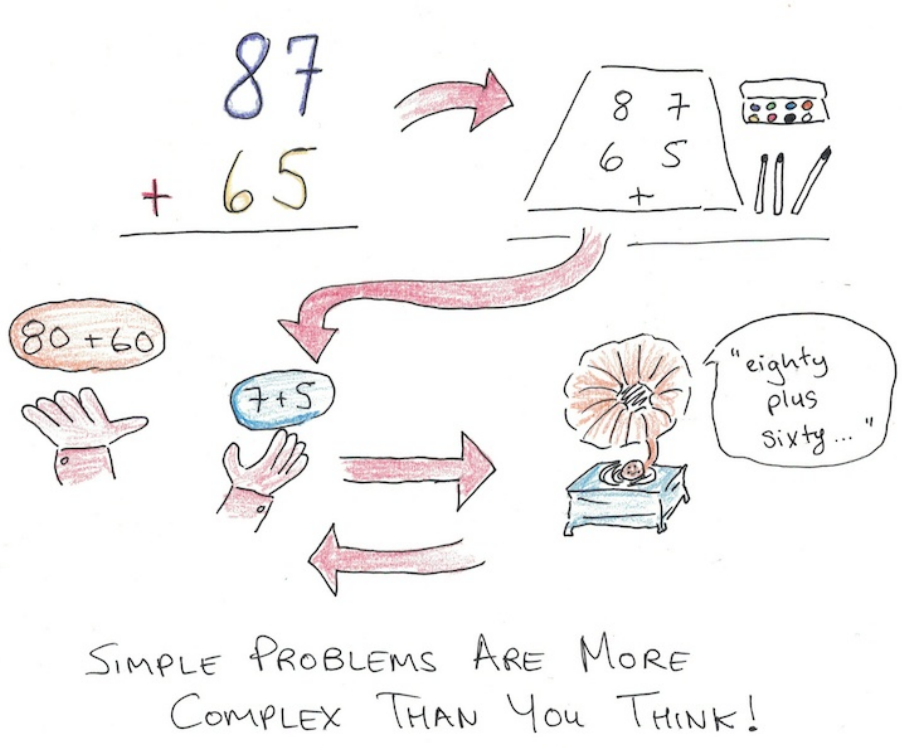
döntések hosszú távú következményeinek mérlegelésében (megfontolt). Feladata még a szociális és érzelmi feldolgozás: **empátia és társas viselkedés szabályozása, érzelmek felismerése és kezelése.** A limbikus rendszerrel (pl. amigdala) való kapcsolat révén **az érzelmi válaszokat finomítja.**

És nem utolsó sorban, az absztrakció képessége miatt fontos a **nyelvi funkciókban: a Broca-terület** (mely a bal homloklebenyben található) a beszédhez szükséges, fontos a szavak megtalálásában és a nyelvtani szerkezetek kialakításában.



A beszéd előállításában fontos Broca területet homloklebeny bal 44 és 45 Brodman féle területei alkotják.

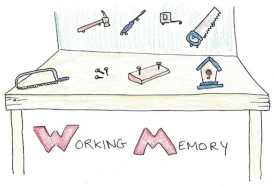
Legkifinomultabb funkciója, hogy az **ellentmondásos gondolatok összevetésében** és feloldásában fontos, **mérlegel** mi a jó a rossz, a jobb és a rosszabb, mi ugyanaz vagy különböző, mi lesz a jövőbeli következménye jelenlegi cselekedeteinknek (ezt azért valljuk be soka nem gondolják át), **kiértékeli a kockázatokat,** mit várunk el egy-egy lehetséges cselekedetünkre, megnézi hogyan érünk el egy távoli célt (**tervezés**), hogyan kell társas helyzetekben viselkedni.



A homloklebeny elemi lépésekre bont fel egy feladatot (algoritmust készít) és ezeket átadja megoldásra az egyes szakosodott feladatmegoldó agykérgeknek.

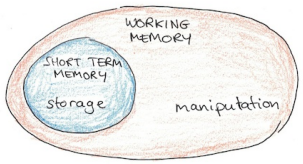
Végül úgy tűnik itt székel, amire oly büszkék vagyunk, a **logikus gondolkodás,** melynek során egymás utáni elemekre bontja a problémát és az elemi feladatokat elküldi az egyes

agyterületeknek feldolgozásra.



A munkamemóriába kerülek egy feladat megoldásához szükséges elemek. Ezekkel végez azután műveleteket a homloklebeny. Mint ahogy az asztalos elhelyezi munkapadján az összeállítandó tárgyakat. Nagyobb asztalon bonyolultabb dolgokat lehet összerakni.

A homloklebeny egyik legfontosabb újítása a munkamemória megjelenése volt, mely lehetővé teszi, hogy ne csak az aktuális beérkező ingerekre válaszoljunk rutin-szerűen, hanem számos tényezőt figyeleme véve mérlegeljünk, kételkedjünk, szándékaink és tartós motivációink legyenek. **A munkamemóriába kerülő fogalmakkal vagyunk képesek dolgozni, azokon szabályokat alkalmazni, összevetni elemeit, hogy összeáll-e belőlük egy újabb megoldás, vagy esetleg a tények ellentmondanak egymásnak.** Számítástechnikában járatosak számára: a munkamemória olyan, mint a processzor regiszterei, melyekben elhelyezett adatokkal a processzor műveleteket tud végezni. Kevésbé rétegízlés példával, hasonló az asztalos munkapadjához, amin a felhelyezett bútor alkatrészek kerülnek összeszerelésre a mester által, a megfelelő szerszámokat (szabályokat) használva. Minél több rekeszes munkamemóriánk, minél több „tárgyat" tud a mester manipulálni, annál bonyolultabb dolgokat tudunk végiggondolni, bonyolultabb tárgyakat összeszerelni. Úgy tűnik a munkamemória mérete (rekeszeinek száma) erősen meghatározza az intelligenciát. Az IQ tesztek leginkább azt nézik milyen módon és hány elemet tudunk kombinálni és milyen kombinációs szabályok között tudunk váltani. Nagyobb munkapadon bonyolultabb dolgokat lehet összeszerelni, még ha ugyanazokat a szerszámokat is használjuk.



A munkamemóia és a tároló memória viszonya.

A munkamemória és rövidtávú memória között időnként elmossák a különbséget, de ez nem teljesen helyes. A munkamemóriának egy eleme a rövidtávú tároló memória. Maga a munkamemória a tároló és műveleteket (manipuációkat) végző részek együttese. A munkamemóriával kapcsolatban jön elő a sokat emlegetett 7-es szám. Egy átlagember ennyi dolgot tud megjegyezni és azokkal műveleteket végezni (sorba rendezni, visszafele visszamondani, megkeresni a kakukktojást). .

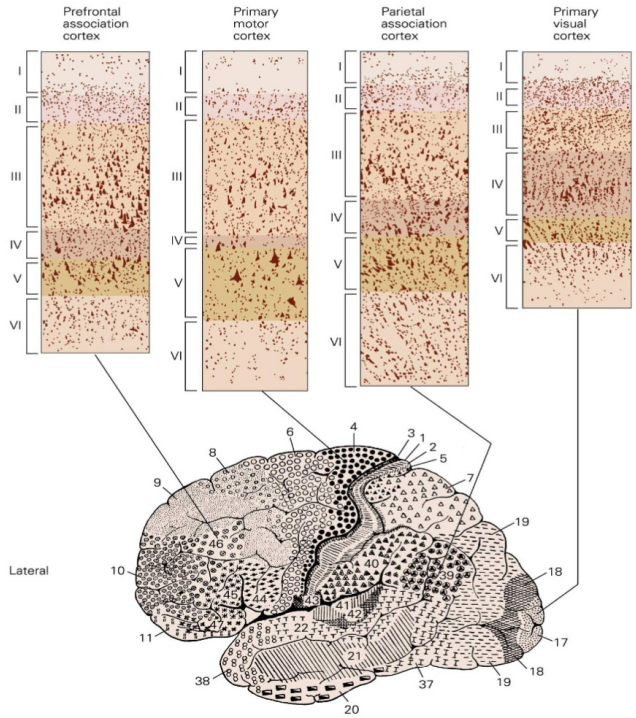
Folyt. köv., arról, hogy hol mi történik a homloklebenyben.

Szerző: **Gulyás Attila**

A homloklebeny szerveződése

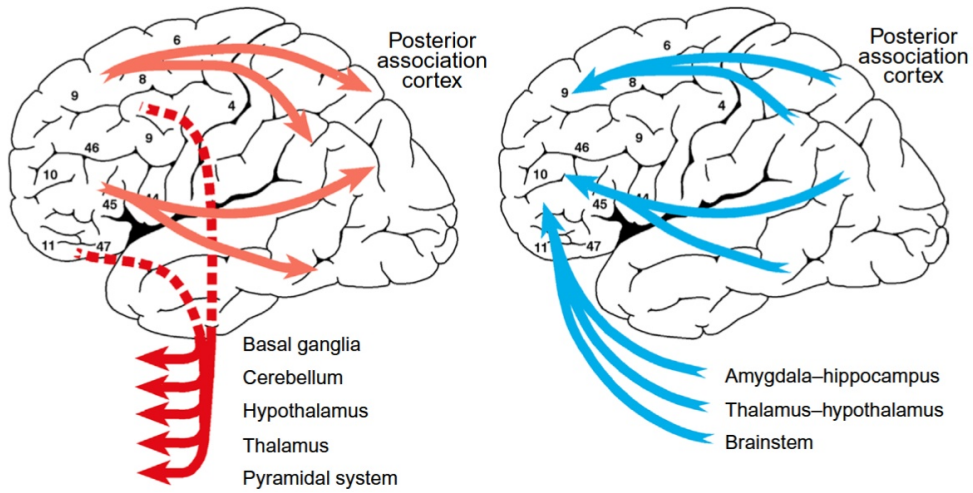
Alant vegyük át kicsit részletesebben a homloklebeny, a prefrontális cortex (PFC) anatómiáját és felosztását, mert egyes területei más-más feladatok ellátására specializálódtak

Annak ellenére, hogy a mozgató kéregből fejlődött meghatározó jellegzetessége, hogy jelen



A homloklebeny asszociációs kéreg típusba tartozó területének (bal) sejtrétegei. Az érző kérgekhez hasonlóan itt is megtalálható a talamusz felől bemeneteket fogadó IV. réteg, de itt a III. réteg a legvastagabb, mely az agykérgi területek közötti információcsere rétege.

van benne a szemcsés IV. réteg, mely az érző kérgekben a kéreg alulról jövő bemeneteit fogadó réteg (ami ugye a kimenetet adó motoros kérgekben nincs jelen, ott az V.-VI. réteg vastagodott meg). Meghatározó kapcsolatrendszere még, hogy a mediodorsal (középső hátsó) talamusz maggal van kapcsolatban. Elkülönítő jellegzetessége, hogy ingerlése nem vált ki mozgásokat (hiszen csak közvetett kapcsolatban áll a mozgató kéreggel).

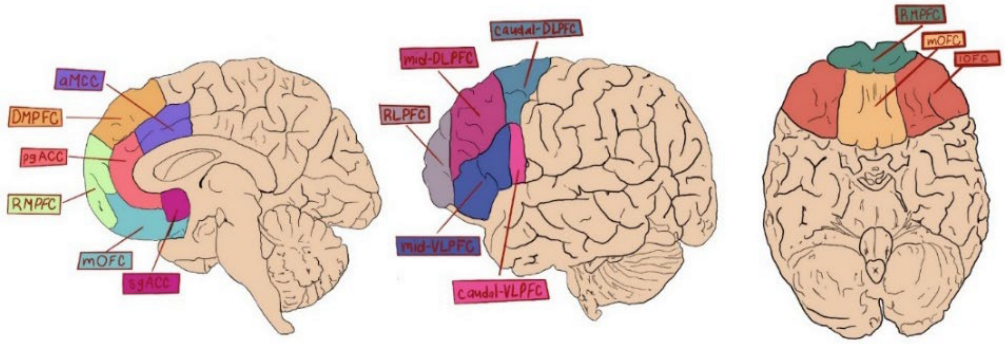


A PFC ki (bal) és bemeneti (jobb) agyterületei. Nagyon sok agyterülettel áll kapcsolatban, ám ezek nem feltétlenül kétirányúak, mint az érző feldolgozó hierarchia esetében.

A PFC gazdag kapcsolatrendszert alakít ki más agykérgi, kéreg alatti és agytörzsi területekkel. Ellentétben az érző és alacsonyabb asszociációs területekkel, kapcsolatai gyakran egyirányúak, nem kölcsönösek, úgy tűnik itt nincs szükség visszacsatolási hurkokra. Jeleket kap az agytörzsi ébresztő (arousal) rendszertől, melyen keresztül éberségi szintünk befolyásolja mentális állapotunkat. Fontos kapcsolata van az amigdalával, melynek aktivitását képes gátolni. A homloklebeny károsodása, kísérleti állatokban fokozott félelmet okoz, ragadozóktól, idegen helyzetektől, mivel amigdalájuk aktivitása megnő.

A homloklebenyt elsődleges felosztásban oldalsó (lateral) és középső-alsó részre (ventromedial) osztják, mely részeket felső (dorsolateral) és alsó (ventrolateral), illetve középső (medial) és alsó (ventral részekre osztanak). A táblázatban felül a számok az egyes alterületekre eső Brodman területek kódjai, melyek a kicsit eltérő anatómiai szerkezetükre utalnak.

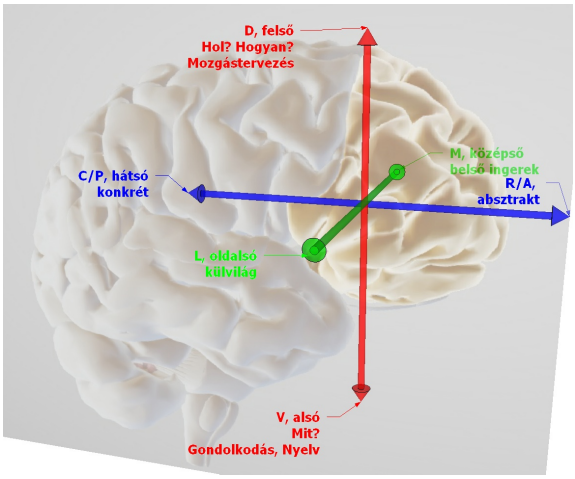
8	9	10	46	45	47	44	12	25	32	33	24	11	13	14
lateral							ventromedial							
dorsolateral			ventrolateral				medial				ventral			



A bal oldalon a középsíkban elvágott agy a középső irányba (medialis) néző PFC területeket mutatja. A középső rajz az oldalra (lateralis) a koponyatető felé néző területeket, a jobb oldali, pedig alulról mutatja az alsó (ventralis) felszínen a PFC alterületeket. Oldalra néz a DLPF és VLPFC, a felső-oldalsó (dorso-lateral) és az alsó oldalsó (ventro-lateral) PFC. Középre a felső-középső (dorso-medial) DMPFC. További tagolásban használják még a rostral (R), azaz orr irányú, első és a caudal, azaz farok irányú, hátsó előtagokat is. OFC orbito-frontal coretexet, azaz a szemgolyó fölötti elülső kérget jelenti. Az ACC pedig az anterior cyngulate cortex, azaz a limbikus rendszerhez tartozó övtekervény első részének rövidítése.

A homloklebeny oldalsó, az agy **felszíne felé néző területei a külvilágra fókuszáló** feladatokat oldanak meg, mint például: figyelem, feladat megoldás, célirányos viselkedés. **A két agyfélteke közötti (mediális) és alsó (ventrális) területei belső feladatokra,** az önvizsgálatra, érzelmekre és társadalmi viszonyulásokra figyelnek.

A fenti tagolás két tengelye mellett (függőleges: felső versus alsó és vízszintes: oldalsó versus-középső) mellet egy harmadik tengely mentén is (első versus hátsó) is megjelennek funkcionális eltérések. Azaz 8 kicsit eltérő feldolgozási területe bontható, mely más módon végez magasabb absztrakciójú műveleteket.

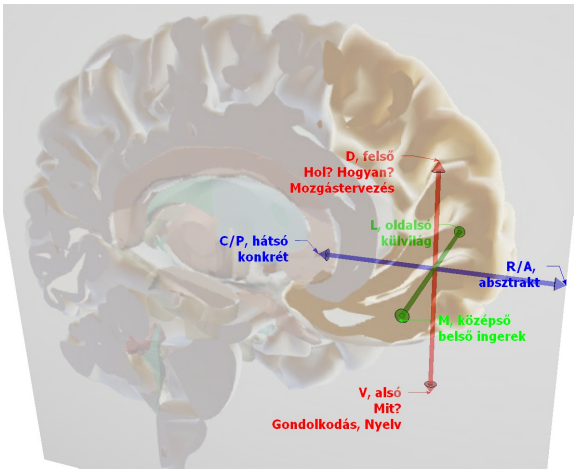


A jobb PFC és tagolása a koponya felszíne felől nézve.

Első tengely (D-V): A látó és hallórendszerhez hasonlóan itt is felbukkan a **dorzális (felső) és ventrális (alsó) feldolgozási ág, azaz a Where?/Hol? (vagy máshogy fogalmazva How?/Hogyan?) és a What?/Mit? feldolgozásának elválása.** A dorsal, felső területek elsősorban térbeli információkat dolgoznak fel (hol?) és a mozgás tervezésében vesznek rész (Hogyan?), mivel közelebb vannak az érző kérgekhez. A ventrális (alsó) területek (mit?) a hippokampuszhoz, a ténybeli memóriához, az emlékekhez, kategóriákhoz, tényekhez vannak közelebb, így a homloklebeny ezen része az érzelmi és gondolkodási tervezésben vesz részt.

Második tengely (L-M): A laterális, oldalsó, az agy felszínén lévő területek, jobban

kapcsolódnak az érzékeléshez, a külvilágból származó ingerekhez és a **hideg (cold)**, érzelem mentes feldolgozásban, gondolkodásban, beszédben jeleskednek. Míg a medial, középső, az agyféltekék találkozása felé néző területek erősebben kapcsolódnak a belső világ ingereihez. A kéreg alatti és a limbikus rendszerhez kapcsolódva, feldolgozzák az érzelmeket, a viszonyulásokat, motivációs állapotokat. Azaz a **hot (meleg)** feldolgozás a szakterületük.



A bal PFC és tagolása a jobb félteke felől nézve.

A harmadik tengely (A-P/R-C): Emlékezzünk rá, hogy a PFC a motoros kéreg előtt alakult ki lépésenként és az egyre absztraktabb feldolgozást végző területek egyre előrébb (anterior, A vagy rostral, R) helyezkednek el. Ennek megfelően az **első területek absztraktabb, a hátsóbb** (posterior, P vagy caudal, C) **területek konkrétabb dolgokkal dolgoznak.** A gondolat, elképzelés, absztarkció fokozatai vagy szabály összetettsége előre fele nő, egyre szélesebb kategóriákkal dolgozik a PFC: téglavörös, piros, szín, és egyre elvontabb fizikai tárgyakkal: naplemente - szép. A szabály összetettség esetében az növekszik, hogy hány összetevő kell a szabály alkalmazásához. Ez a bonyolódás párhuzamosan zajlik a felső (Hol?, Hogyan) és az alsó (Mit?) ágon, a DLPFC-ben, ahol a szabályok bonyolódnak és az alsó, VLPFCben ahol az absztrakció mélyül.

Szerző: **Gulyás Attila**

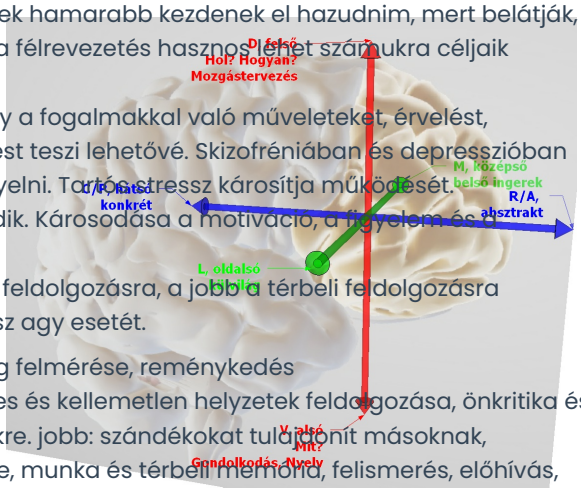
Hol mi történik a homloklebenyben

Nézzük meg a fenti 3 tengely alapján működésében szakosodott homloklebeny területek mit csinálnak?

A cold, hideg, külső ingerek által meghatározott területek:

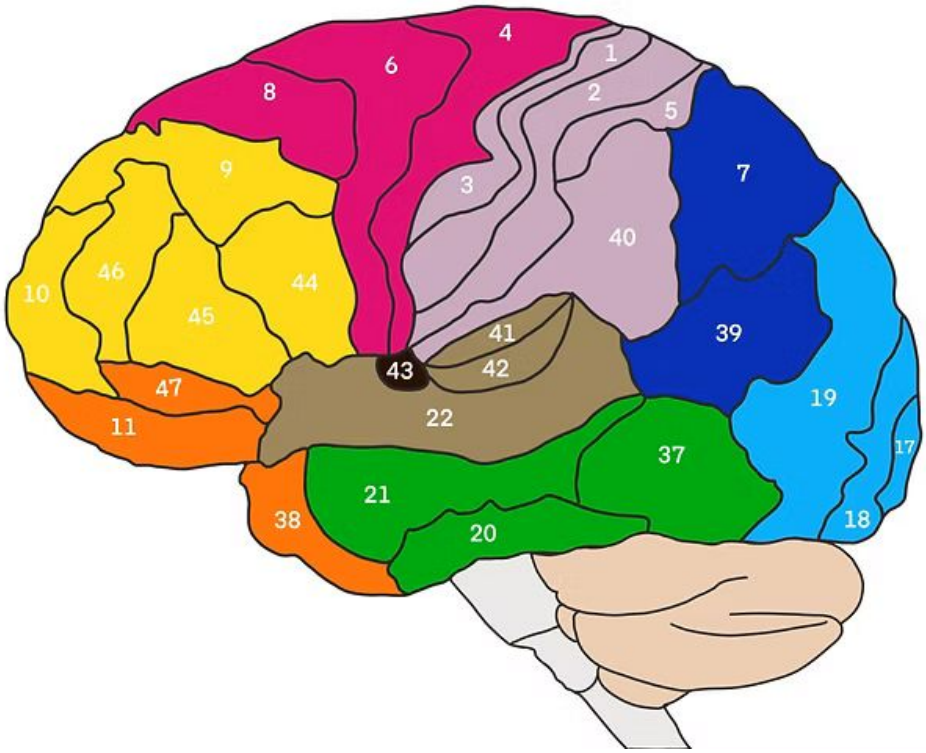
DLPFC (BA8,9,10,46): Az emberi agy legmodernebb része, fejlődése felnőtt korig tart. A felső (dorsal) feldolgozási ág végpontja és így a legmagasabb szintű motoros, viselkedés tervezésének, a végrehajtó funkciók központja, a gondolkodási folyamatokat vezérli. Számítógépes hasonlattal Ő agyunk operációs rendszerének a kernelje, a magja, a task manager, mely a feladatokat kiosztja az agy többi része számára.
Fontos a feladatok közötti váltásban, tervezésben és absztrakt érvelésben. A kockázatbecslésben, költség-haszon mérlegelésben, morális döntésekben játszik szerepet. Innen ered az önmérséklet, azaz annak mérséklése, hogy feltétlenül mindenáron személyes haszonra tegyünk szert másokkal szemben. De a csalásra és hazugságra is ez a terület tesz képessé minket. Erős az összefüggés a DLPFC működése és az intelligencia között.

Megfigyelték, hogy az intelligens gyerekek hamarabb kezdenek el hazudnim, mert belátják, hogy mások nem azt tudják amit ők és a félrevezetés hasznos lehet számukra céljaik elérésében.
Itt helyezkedik el a munkamemória, mely a fogalmakkal való műveleteket, érvelést, összehasonlítást, mérlegelést, kételkedést teszi lehetővé. Skizofréniában és depresszióban csökkent DLPFC működést lehet megfigyelni. Tartós stressz károsítja működését.
Meglepő módon alvás alatt nem működik. Károsodása a motiváció, a figyelem és a spontán akciók elvesztéséhez vezet.
A baloldali DLPFC a verbális (gondolati) feldolgozásra, a jobb a térbeli feldolgozásra szakosodott. Lásd a tudós versus művész agy esetét.



A 3 funkcionális tengely a

- BA8: szemmozgatás, bizonytalanság felmérése, reménykedés
- BA9: bal: empátia, idiómák, élvezetes és kellemetlen helyzetek feldolgozása, önkritika és figyelem negatív és pozitív érzelmekre. jobb: szándékokat tulajdonít másoknak, elmeteória, a szomorúság legyőzése, munka és térbeli memória, felismerés, előhívás, mások érzelmeinek felismerése, tervezés, számolás, válásosság
- BA10: viszonylag kevésbé értett a funkciója, úgy tűnik több párhuzamosan zajló feladat esetében a feladatváltásokat irányítja és az épp nem futó feladatokat őrzi meg. Számítógépeseknek: task manager és swap terület. Talán evolúciósan nem véletlen, hogy legelöl van, azaz legutóbbi szerzeményünk, hiszen itt van a feladatkiosztás a feladata.
- BA46: figyelem fenntartása, munkamemória, önmérséklet, azon kevés agyterületek egyike, ahol REM alvásban az aktivitás csökken.



A koponya felszíne felé néző agyterületek Brodman beosztása. Balra néz az agy eleje, a homloklebennyel, a hideg oldal.

VLPFC (BA44,45,47): a ventrális, Mit? ág vége, a hippokampuszhoz és memória rendszerez kapcsolódik erősen. Erős a bal-jobb szétválás. Itt találhatók a Brodman 44 és 45 területek. A baloldali B44 fontos a hierarchikus feldolgozásban, magasab szintű agyi funkciókban, szemantikus feladatokban, a zene élvezetében. A bal BA44 és BA45 alkotja a Broca terület, mely a beszédképző kérget alkotja. De itt találhatók meg a híres tükör idegsejtek is, melyek ugyanúgy aktiválódnak amikor én csinálok valamit vagy látom, hogy mást csinál valami ugyanolyat. Ez arra utal, hogy a beszéd a gesztusok utánzásából fejlődhetett.

A jobb oldal fontos a helyzetben nem megfelelő motoros válaszok gátlásában és módosításában. No ez mi lehet? Hát például egy fogadáson megindul a kezed, hogy valami méretes fikát szedj ki az orrodból, de félúton megáll és végigsimítod a hajadat 😊. De ez az oldal hívja fel a figyelmünket arra az eseményre is, ami éppen aktuális figyelmünkön kívül van.

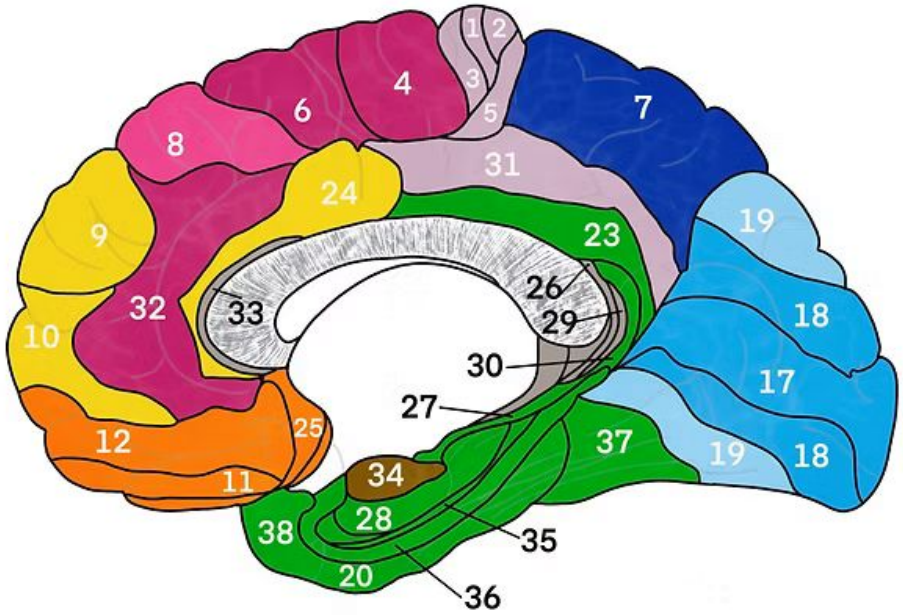
- A BA45 fontos még a tudatos felülről irányított memória előhívásban, az érvelésben, különösen a logikus-analitikus érvelésben.
- BA44: Broca terület része, a beszéd motoros részében fontos, de részt vesz szemantikus, azaz a jelentéssel kapcsolatos feldolgozásban is.
- BA45: szintén Broca terület, az adott helyzetben odaillő szemantikus memória (jelentés) előhívásában segíti a BA44et. Kicsit általánosítva keretek között tartja az éppen megoldandó feladatokat, választ a lehetséges forgatókönyvek közül. Károsodása a beszéd képességének (de az értés marad) elvesztésével jár, vagy a beszéd „távirati stílusú" lesz, azaz a fontosabb szavak megmaradnak, de nincsenek nyelvtani szerkezetekbe kötve.
- BA47: beszédfeldolgozás, beszédértés (azaz nem csak a Wernicke terület felelős a beszédértésért), a szemantika, jelentés értésében fontos. Azonosítja a szavakat. Fontos a jelnyelvek megértésében is és a zene élvezetében. A félelem, harag és undor érzelmek feldolgozása is itt történik.

A hot, meleg, belső ingerek (érzelmek, motiváció) által meghatározott területek:

DMPFC (B12,24,25,32,33): A térbeli ághoz és a belső ingerekhez való kapcsolódása miatt fontos személyiségtudatunk kialakulásában, önazonosságunk kialakításában, társas kapcsolataink során szerzett benyomásaink feldolgozásában. Részt vesz morális döntésekben, empátiát és altruizmust vált ki. A félelem és szorongás is aktiválja. Szintén képes gátolni a motoros kéreg válaszait nem megfelelő helyzetekben.

- BA12: látó és íz információk értékét méri fel
- BA24,25: a limbikus rendszerhez kapcsolódó övtekervény (cingalte cortex) részei. Keveset tudunk róluk, kapcsolatai alapján úgy tűnik a bioreguláció, testérzet-testkontrol és az érelmek feldolgozásában fontosak. Lehet miatta vagyunk hisztisek, ha fáj a fejünk, csikar a hasunk. A depresszióval is kapcsolatba hozzák, melyben a negatív érzete erősödnek és a pozitív érzetek gyengülnek.
- BA32: érzékeli és értékeli a szociális, társas helyzeteket, összetett racionális döntésekben vesz részt
  BA33: az emóciókat, elsősorban a boldogsággal apcsolatos érzéseket dolgozza fel

VMPFC (B11,13,14): Itt dolgozzuk fel a kockázatokat és félelmeket, melynek eredményeként amigdalánkat tudjuk kordában tartani. Az amigdala könnyen mondja valamire, hogy félni kell tőle, de a bölcsebb PFC ezt felül tudja bírálni. Gyerekkorunkban azt tanultuk a felnőttektől, hogy a póktól, kígyótól félni kell, gyermeki amigdalánk ezt súlykolja, hacsak felnőtt PFCnk felül nem bírálja. Ez a teület is fontos az önmérsékletben, erkölcsben, abban, hogy hibáinkból tanulunk, kiértékeli tervezett cselekedeteink esetleges jövőbeli következményeit és segít megérteni a társas közösség elfogadott szabályit.
A két terület együtt vesz részt a társas kapcsolatokban fontos elmeteória (Theory of Mind) alkalmazásában. Ez a képesség, lehetővé teszi, hogy megértsük és feltételezzük más emberek mást tudnak, mást gondolnak, mint mi, saját mentális állapottal rendelkeznek, más a céljuk mint nekünk. Ezáltal kitalálhatjuk gondolataikat, érzéseiket, szándékaikat és hiedelmeiket. Ez segít abban, hogy előre jelezzük mások viselkedését, együttérzést tanúsítsunk, rajtakapjuk őket egy hazugságon és hatékonyan kommunikáljunk velük.
Fejlődése már kisgyermekkorban elkezdődik, és körülbelül 4-5 éves korra alakul ki teljesen, amikor a gyermekek már megértik, hogy mások másképp gondolkodhatnak, mint ők. Az autizmus spektrumzavarban szenvedő embereknél a mentáliselmélet gyakran sérült vagy



Az agyféltekék belső oldala. Baloldalt a homloklebeny területei, a meleg oldal.

eltérően működik. Többen úgy gondolják fontos volt a modern gondolkodáshoz szükséges tranzitív, több lépcsős, közvetett gondolati láncolatok használatának kialakulásához. Lásd a klasszikus esetet: Én tudom, hogy te tudod, hogy Béla tudja rólad, hogy te mit gondolsz rólam. Ember a talpán, aki ezt végig tudja gondolni. És hát legtöbbük, igen, tudja, így lettünk felegyenesedett emberek a talpunkon.

- BA11: hasonlóan a B12-höz, a látó és íz információk értékét méri fel, döntésekben, a jutalom feldolgozásában és az új információk hosszútávú memóriában való rögzítéséért felelős
- BA13: a döntésekben és a mozgás szabályozásában vesz részt
- BA14: a zsigeri érzetek és a szaglás feldolgozásában fontos, a szervezetből érkező, belső információkat olvasztja össze

A BA11 és 13 alkotja az orbitofrontálils (szemüreg fölött-elöl) kérget, ami fontos a tervezésben, a gondolati láncok kialakításában, melynek során korábbi egyenkénti asszociációkból, asszociációs láncokat épít. Mivel előre „lát" fontos egy feladatra adott válasz elvárt sikerének becslsében (így fontos be,enete a jutalmazási rendszernek is).

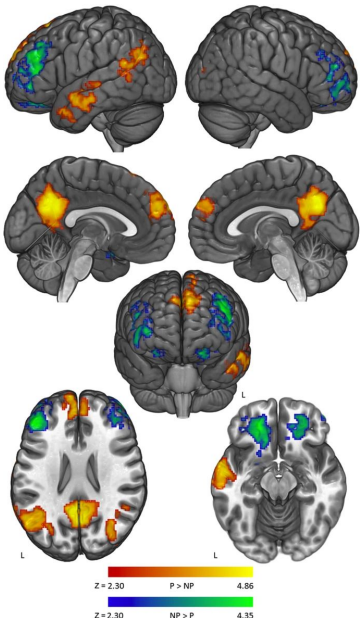
Bizonyára az alapos olvasónak feltűnt, hogy több funkció több helyhez is társult. Ez azért van, mert egy-egy feladat megoldásánál több PFC terület is aktiválódik, más-más arányokban és kapcsolatokban, kicsit más irányból nézek rá a problémára és kidolgoznak egy közös álláspontot.
A bal homloklebeny pozitív érzelmekkel, nyelvi feldolgozással, a céltárgy felé közeledéssel és a nyelvvel foglalkozik, míg a jobb, a negatív érzelmekkel, figyelem irányítással és a távolodási visszahúzódási reakciókkal.

> Egyik kedvenc, érdekes tényem a PFCvel kapcsolatban. 2009-ben az ifjabb Bush második megválasztása előtt jelent meg egy érdekes és provokatív cikk a Nature



Politikai hovatartozásunk meglátszik agyunkon, illetve az okság inkább fordítva van, agyunk működése meghatározza milyen érvrendszert fogadunk el.

folyóiratban, mely a legkomolyabb tudományos eredményeket teszi közzé. A kutatók funkcionális MR vizsgálatokban azt vizsgálták, hogy hogyan aktiválódik a kísérleti alanyok agya abban az esetben amikor több, egymásnak ellentmondó, kétséget ébresztő adatot kellett mérlegelniük egy döntéshez. Azt találták, hogy alapjában kétféle ember van. Vannak, akik egyszerűen nem veszik figyelembe az ellentmondó, a dolgokat finoman árnyaló híreket és általuk elfogadott normák vagy az általuk elfogadott megmondóember állítása alapján döntenek.És vannak olyanok, akik elgondolkodnak, kételyeket fogalmaznak meg és igyekeznek a tények alapján mérlegelni. Az utóbbiak esetében erősebb PFC aktiválódást figyeltek meg. Ezekben az emberekben az ellentmondó tények komoly kognitív disszonanciát váltottak ki, hosszasabban elmélkedtek a dolgok helyességéről. A cikk végén a kutatók megjegyezték, hogy úgy tűnik összefüggés figyelhető meg a PFC aktiválódásának szintje és a kísérleti alanyok pártpreferenciája, politikai beállítódása között. A konzervatív, republikánus szavazók nem sok PFC aktivitást mutattak döntéshelyzetben, míg a liberálisabb, demokrata szavazók hosszasabban gondolkodtak a problémákon.



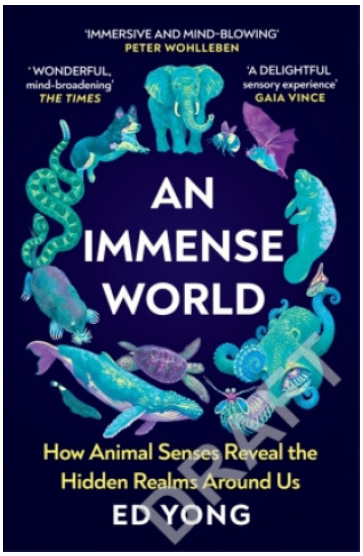
Egy kicsit komolyabb ábra. A nehéz politikai (sárga) és nem-politikai (zöld) döntések agyunk más területein történek. És persze embere válogatja ki mennyi agyi energiát használ döntéseihez.

Ezzel egyenlóre végére is értünk a PFC viselt dolgainak. Használja mindenki eglszséggel! Mármint a PFCjét!

Szerző: **Gulyás Attila**

Jobb és bal félteke: miben mások

Nem hagyhatjuk oda a homloklebeny tárgyalását anélkül, hogy a bal-jobb agyféltekei különbségekről ne beszélnénk.
Miközben a homloklebeny viselt dolgai után kutattam, cikkeket és könyveket olvasva, forgattam egy másik könyvet is: Ed Young, Pulitzer díjas tudománynépszerűsítő könyvét, melynek címe „An Immense World", azaz, Hatalmas világ.



A könyv azt járta körbe, hogy a különböző élőlényeknek mennyire mások az érzékszervei, mint nekünk, főemlős embereknek. Az érzékeny orrokról, a testük egészét borító szemeket hordozó tengeri csillagokról, az elektromosságot érzékelő halakról, az ultrahanggal látó cetekről és denevérekről ír. A mi világunkat elsősorban látásunk, és ezen belül is előre néző, 3Dben látó szemeink határozzák meg. Nem is tudjuk elképzelni hogyan érzik a világot teljesen más érzékszervekkel rendelkező állatok. A látásról szóló fejezetben azt írta, hogy a madarak nagy része (kivéve a baglyokat), akiknek a fejük két oldalál vannak a szemei, teljesen körbe látnak, 360 fokos a látómezőjük. Viszont mivel a két látótér nem fed át, ezért nem látnak 3Dben, nem érzik a dolgok távolságát. Ráadásul a két szemük precíz látásért felelős területei (az embernél a fovea, sárga folt) ellentétes irányba néz. Tehát, ha valamit pontosabban meg akarnak nézni, akkor egyik szemükkel oda kell fordulniuk, hogy a vizsgált tárgy képe a szemük közepén elhelyezkedő éleslátás területre essen. Ismerős ugye, ahogy a galamb és a csirke fél szemmel nézi meg mit csipked fel. A kutatók azt találták, hogy a csirkék általában a jobb szemükkel és emiatt a bal agyukkal nézik meg azt, amit precízen meg akarnak szemlélni. Mindeközben, szükségszerűen, a bal szemük és a jobb agyuk a másik irányba néz, a külvilágba, és észreveszi, ha ragadozó közeleg. Azaz, a két agyféltekében van egy munkamegosztás abban, hogy mit dolgozzanak fel. A bal fókuszál, tervez, a jobb átlát, védekezik. Mivel épp a bal és jobb homloklebeny munkamegosztásáról írtam, összeállt a kép (ötlet, nyilván ez még nem tudomány, ennek utána kell járni). Lehet, hogy a mi féltekei különbségeink is innen erednek! Hiszen nálunk is a bal félteke az analitikus, a mérnöki gondolkodó, a jobb pedig a szintetikus, a térbeli a világot befogadó.



A csirkék jobb szemükkel nézik meg közelebbről a dolgokat. Ezalatt bal szemük a külvilág fele néz és észreveszi ha menekülni kell. Lehet ez az alapja a féltekék információ feldolgozás belis szakosodásának?

Elképzelhető, hogy ez a közös ősünkben, valami gyíkfélében kezdett el kialakulni. Igaz azóta nálunk a szemek a térbeli látást igénylő fán ugrálás miatt fejünk elejére kerültek és a két látótér jelentősen átfed, de agyunk megőriztük ezt a funkcionális szétválást. Ugye jobb, ha rendszereink szakosodnak egy-egy feladat tökéletes ellátására, ahelyett, hogy mindkettőt kb. jól megcsinálnák. Szóval lehet ez a bal-jobb féltekei eltérés eredete. Az persze valószínűleg teljesen esetleges, hogy a bal vagy a jobb félteke lett az analitikus vagy szintetikus, de hogy elváljon az kb. törvényszerű volt a fentiek alapján.

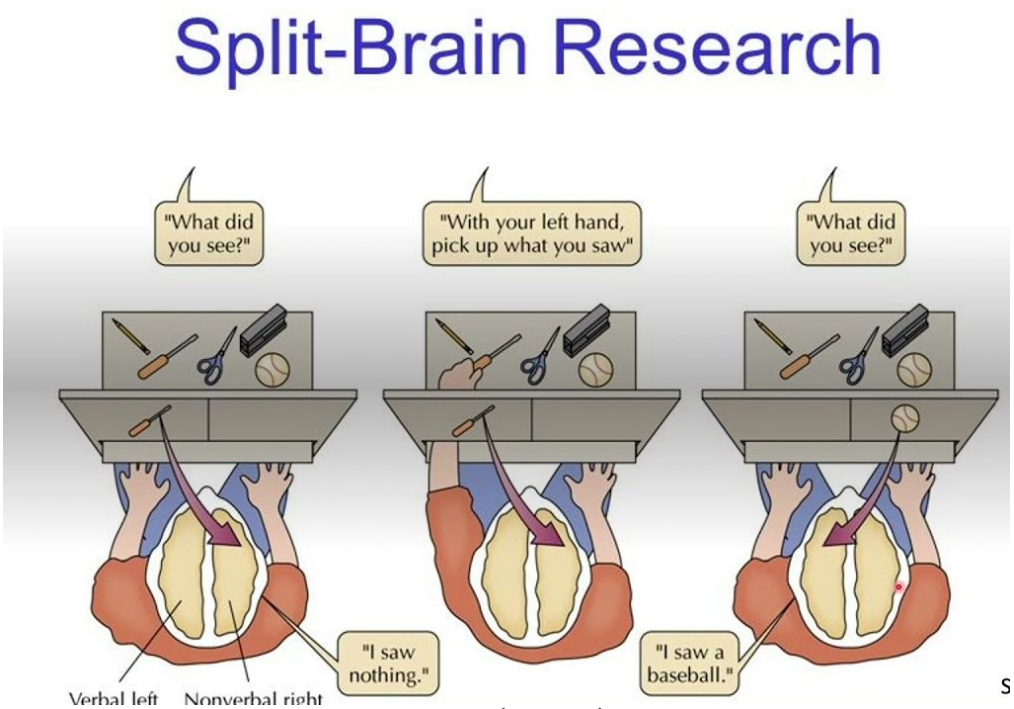


Jobbról közelíts :) !

Mi ebből az életre szóló tanulság? Ha az ember madarat, ebédre való csirkét akar fogni, akkor érdemes azt jobb oldala felől becserkészni, mert ezen az oldalon valószínűleg rosszabb a reakcióideje 😊

Komolyra fordítva a szót. Az evolúcióbiológiai felvezetés után vegyük át, mire szakosodott a jobb és a bal agyfelünk.

Roger Sperry és Michael Gazzaniga az 1960as években olyan betegeket vizsgált, akikben elvágták a két agyféltekét összekötő tekintélyes rosthálózatot a corpus callosumot (kérges test), hogy megakadályozzák epilepsziás rohamaik terjedését. Ennek eredményeként a két agyfélteke kölcsönhatása jelentősen csökken (akadnak még kereszteződő rostok máshol is). Emlékeztek ugye szegény HM-re, akinek mindkét oldali hippokampuszát vették ki hasonló céllal, amitől élete hátra levő részére nem tudott új emlékeket szerezni és tényeket tanulni. No a hasított agyú (split brain) betegek kicsit jobban jártak, de érdekes dolgokat lehetet náluk megfigyelni.



A hasított agyú betegekben a jobb agyfélteke (bal szem) nem tudja megnevezni amit látott, de képes megtalálni. A bal félteke (jobb szem) pedig meg udja nevezni, d enem találja meg.

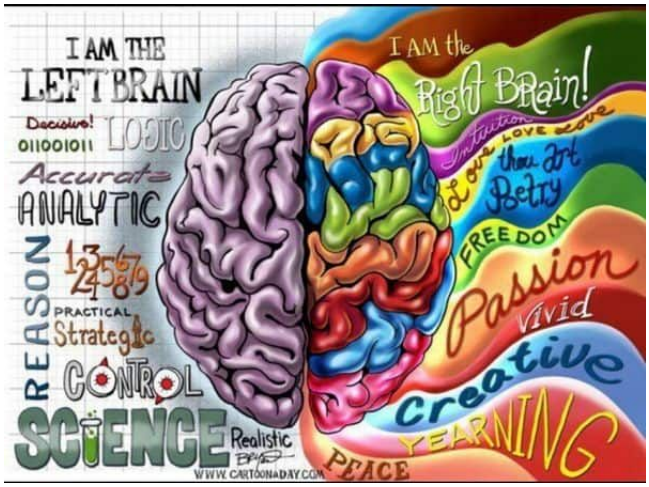
A vizsgálatokban azt a tényt használták ki, hogy az agyba belépő érzőidegek (kivéve a szaglást) kereszteződnek. Így pl. a jobb látótérbe eső dolgok képe a bal agyféltekében dolgozódik fel, és fordítva. Hasított agyú betegekben tehát elérhető, hogy csak az egyik vagy a másik agyfélteke feldolgozását vizsgáljuk azzal, hogy hova helyezünk egy tárgyat. Mivel a két félteke nem tudott kommunikálni egymással, a válaszokból következtetni lehetett, melyik félteke milyen feladatokban vesz részt.

A következőket figyelték meg:
Ha egy tárgyat a bal látómezőbe vetítettek (tehát a jobb agyféltekébe jutott), a beteg nem tudta megnevezni, hogy mit látott. De ha a kezével (bal kéz – jobb félteke) kellett kiválasztani a tárgyat, akkor pontosan rámutatott. Ez azt igazolta, hogy a **nyelvi központok főként a bal agyféltekében** helyezkednek el, de a **térbeli azonosítást a jobb félteke** tudta elvégezni. A jobb agyfélteke képes volt felismerni tárgyakat és azok funkcióját, de nem tudta „elmondani" – csak „megmutatni". Azaz: Nyelv és beszéd-bal agyfélteke; Tárgyfelismerés - jobb agyfélteke

Kézhasználat és motoros kontroll: A bal kéz (jobb agyfélteke irányítása alatt) képes volt kirakni egyszerű formákat vagy kirakósokat, míg a jobb kéz (bal agyfélteke) nehezebben teljesítette azokat.
Érzelmek és vizuális felismerés: Ha egy arcot csak a jobb agyfélteke látott, a beteg érzelmileg reagált (pl. mosolygott), de nem tudta megmagyarázni, hogy miért.

Évtizedek alatt a következő feladatmegosztást rendelték az egyes féltekékhez:

Bal agyfélteke (Racionális, logikus), A Mérnök
Nyelvi feldolgozás: Beszéd, írás, olvasás, nyelvtani szabályok.
Logika és analízis: Problémamegoldás, matematikai számítások.
Számok és sorrendiség: Időérzék, adatok rendszerezése.
Részletekre való fókusz: Pontosság, strukturált gondolkodás.
Analitikus gondolkodás: Ok-okozati kapcsolatok felismerése.



Az agyféltekék különbsége: Bal - mérnök, Jobb - művész. D emint az a következő bejegyzésben látjuk majd, normális emberben együttműködnek és közösen dolgozzák ki a kétoldlaról körbejárt problémára adott választ.

Jobb agyfélteke (Kreatív, intuitív), A Művész
Vizuális és térbeli feldolgozás: Arcok, formák, minták felismerése.
Kreativitás és művészet: Zene, rajzolás, festészet.
Intuíció és érzelmek: Hangulatok felismerése, empátia.
Egészleges gondolkodás: Az összkép, a „nagy kép” látása.
Nem verbális jelek értelmezése: Testbeszéd, hanghordozás.

Tovább is van. Legközelebb...

Szerző: **Gulyás Attila**

Jobb és bal félteke: kiegészítik egymást

Az előzőekben a hasított agyú betegek jobb és bal féltekéjének különbözőségeit mutattuk be.

De egészséges, mindennapi esetben a két félteke együttműködik, kiegészítik egymás szakértelmét. A két agyfélteke között a kérgestest (corpus callosum) biztosítja a kommunikációt, lehetővé téve az információk folyamatos áramlását. Ennek köszönhető, hogy például a nyelvi központ (bal félteke) együttműködik a beszédhangok érzelmi árnyalatait érzékelő jobb féltekével.

Egy matematikai feladat megoldásakor a bal félteke logikai lépésekre koncentrál, míg a jobb félteke segíthet a minta felismerésében és az általános irányok betartásában. Egy zenei előadás során a jobb félteke az érzelmi tartalmat érzékeli, míg a bal félteke a dalszövegre és a ritmusra figyel.

A bal-jobb szétválás alapján az a nézet terjedt el, hogy vannak emberek, akik az egyik, mások a másik féltekéjüket használják, és ez meghatározza miben lesznek jók. A helyzet ennél árnyaltabb, hiszen egészséges esetben a féltekék kölcsönhatnak, szakosodásuk csak a hasított agyuk betegekben látszik. Funkcionális MR vizsgálatokban nem is találtak félteke aktiválódás különbséget különböző gondolkodású emberekben.

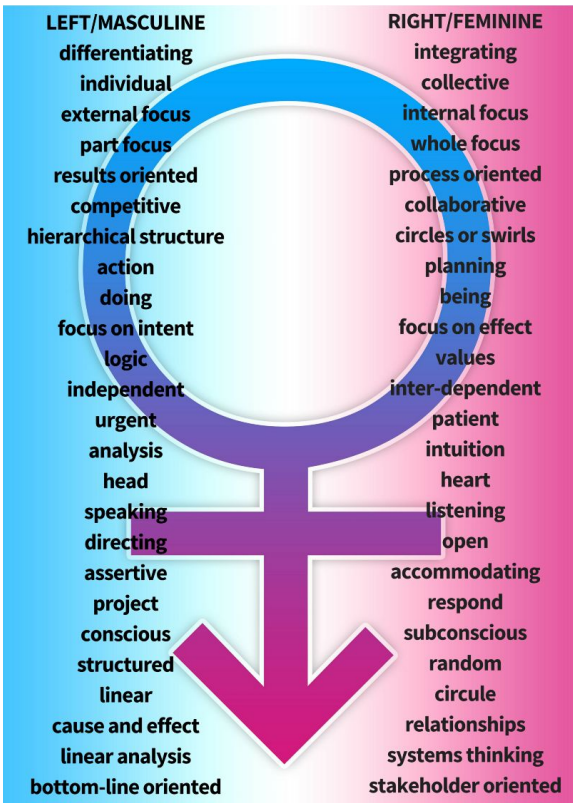
Együttműködés hiányában a split-brain páciensek néha úgy tapasztalták, hogy a bal kezük

(jobb félteke irányítása alatt) „önálló életet” él (mint Dr. Strangelove esetében), például gombokat kapcsolgatott vagy ruhát cibált – ezt „idegen kéz szindrómának” nevezik. Ez kicsit azt is jelzi, mintha a bal félteke-jobb oldal cselekdetei kicsit közelebb lennének tudatosságunkhoz, a jobb félteke-bal oldal pedig távolabb. Majd a következő részben látni fogjuk, hogy miért van ez.



A híres Kubrick filmben Dr Strangelove keze időnként önálló életre kelt. Bár ahogy elnézem a filmben elrontották, mert a jobb kéz rosszalkodott, pedig a hasadtagyú páciensek a szubdominns, azaz a bal kezükre panaszkodtak. Dr Strangelove-ot Werner von Braun-ról mintázta a film a rakétatudósról, az aApolló program zsenjéről, aki korábban a náci rakéta programot vezette.

Ami fontos mg, hogy a bal és a jobb agyféltekében részben elkülönül a pozitív és negatív érzelmek feldolgozása, bár a folyamat összetett és mint láttuk a két félteke szorosan együttműködik. Közösen mérlegelik a pozitív és negatív összetevőket. A bal félteke inkább a pozitív érzelmekért és a „közelítő” viselkedésekért felelős. Ez azt jelenti, hogy akkor aktívabb, amikor valami kívánatos vagy örömteli felé közeledünk. Máshogy fogalmazva akkor közelítünk, ha a bal félteke érvei a meggyőzőbbek az adott helyzetben. Örömet, lelkesedést, reményt vagy büszkeséget érzünk. Ezért fontos a célorientált magatartásban, problémamegoldásban és motivációban. A jobb félteke inkább a negatív érzelmek feldolgozásában és az „elkerülő” viselkedésekben játszik szerepet. Akkor aktiválódik, amikor fenyegetést, veszélyt vagy fájdalmat érzékelünk. Szomorúságot, félelemet, szorongást vagy haragot érzünk. Ezért fontos a stresszreakciókban, a veszély érzékelésében és a túlélési ösztön vezetésében. Ismerős ez a csirkétől? Jobb szemmel, bal aggyal nézi a magot, amihez közelít és közben bal szeme, jobb agya figyeli a külvilágot, amitől menekülhetnie kell. Mindezek miatt stroke vagy sérülés a bal féltekében gyakran depressziós tünetekhez vezet. Stroke vagy sérülés a jobb féltekében eufóriát vagy érzelmi közönyt okozhat.



Olyan ábrát is találtam, ahol a bal-jobb féltekék különbséget hasonlítják a dolgok iránti férfi-női megközeltítési módokkal. Ez is egy nézőpont és van benne igazság. De persze mint írtuk, a két félteke együttműködik, azaz, az biztos nem igaz, hogy a férfiak a balt a nők meg a jobb féltekéjüket használják. De elképzelhető, hogy más súllyal szólnak bele a döntéseikbe. És ne felejtsük, a férfiak vakon belemennek helyzetekbe, a nők óvatosabbak, azaz bal és jobb homloklebenyből eredő pozitív közelítő és negatív távolító érzelmek megcsíphetők a két

magatartásban.

Mint egy bejegyzésben már pedzegettük úgy tűnik a bal, logikus félteke domináns a jobb felett, kicsit elnyomja. Mindennapi életünket a bal homloklebenyben található hajcsár uralja, aki állandóan feladatokat oszt, mérlegel, kételkedik és nem hagyja, hogy a jobb félteke mindent elfogadó, megértő, szintetizáló gondtalan boldogságában éljünk. Gyakorlott meditálók vizsgálata során azt találták, hogy a meditáló képes elcsendesíteni bal homloklebenyét és ezért kicsit több látszik a jobb félteke szociális, világot befogadó életélményéből.

A dominancia kapcsán még egy dolgot rendbe kell tenni. Annak ellenére, hogy az emberek 10%-a balkezes ez nem azt jelenti, hogy mindannyiuknál a jobb oldal lenne a domináns, ott lenne a beszédközpont. 70%-ukban, mint a jobbkezeseknél, a bal oldalon van a nyelvi központ, az a domináns félteke. Ami viszont megfigyelhető, hogy a balkezesek nagyobb része mutat szimmetrikusabb vagy kevésbé tipikus agyi dominanciát, ami például művészi vagy kreatív képességekben nyilvánulhat meg.



A született balkezes. No ez persze nem én vagyok.

Régen ugye rossznak tartották, ha valaki balkezes. Ezért engem is valószínűleg átszoktattak a jobbkezes írásra, rajzolásra az óvodában. Ezt onnan sejtem, hogy míg írni, rajzolni csak jobb kézzel tudok, a fogamat kizárólag bal kézzel tudom mosni, jobbal teljesen reménytelen vagyok. Vélem, a fogmosást még az óvoda előtt tanultam, amikor természetes volt számomra, hogy a bal kezemet használjam. Azt mondják az átszoktatás később okozhat gondokat. Saját esetemben nehéz kideríteni a furcsaságaim ettől vannak-e? Bár hozzá kell tegyem igen rondán írok. 😊 Mindenesetre az az előnye megvan a dolognak, hogy egyformán ügyesen tudok fűrészt, vésőt, csavarhúzót és kalapácsot használni mindkét kezemmel Ez különösen fűrészelésnél fontos. Amikor elfárad az egyik kezem, váltok.

Hát ennyit a homloklebenyről.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agykutatás Hete - Agykutatás Napjai Budapesten 2025 március 13-14

Idén is lesz Agykutatás Hete (március 10-14). Az országos programok elvileg majd itt lesznek láthatóak: https://agykutatashete.hu/.

Budapesten az ELTE TTK (Pázmány Péter sétány 1/C. Budapest, Hungary 1117) szervez március 13-14 re programot, az ezzel kapcsolatos hírek már elérhetők a FaceBook-on és az Instagram-on.

Legyetek résen. Akadnak olyan programok amikre regisztrálni kell.

Az előadások mellett, lesz kísérletező játszóház, hazugságvizsgálat és gondolatokkal vezérelt számítógép... Több, mint 20 interaktív állomáson, mindkét napon 10:00 és 18:00 óra között

folyamatosan várják az érdeklődőket! Az állomáson segítők felügyeletével a látogatók saját magukon is kipróbálhatnak különböző vizsgálati módszereket, vagy megfigyelhetik a kísérleti állatok viselkedését. Lehetőség nyílik az agykutatásban használt módszerek megértésére és kipróbálására is.

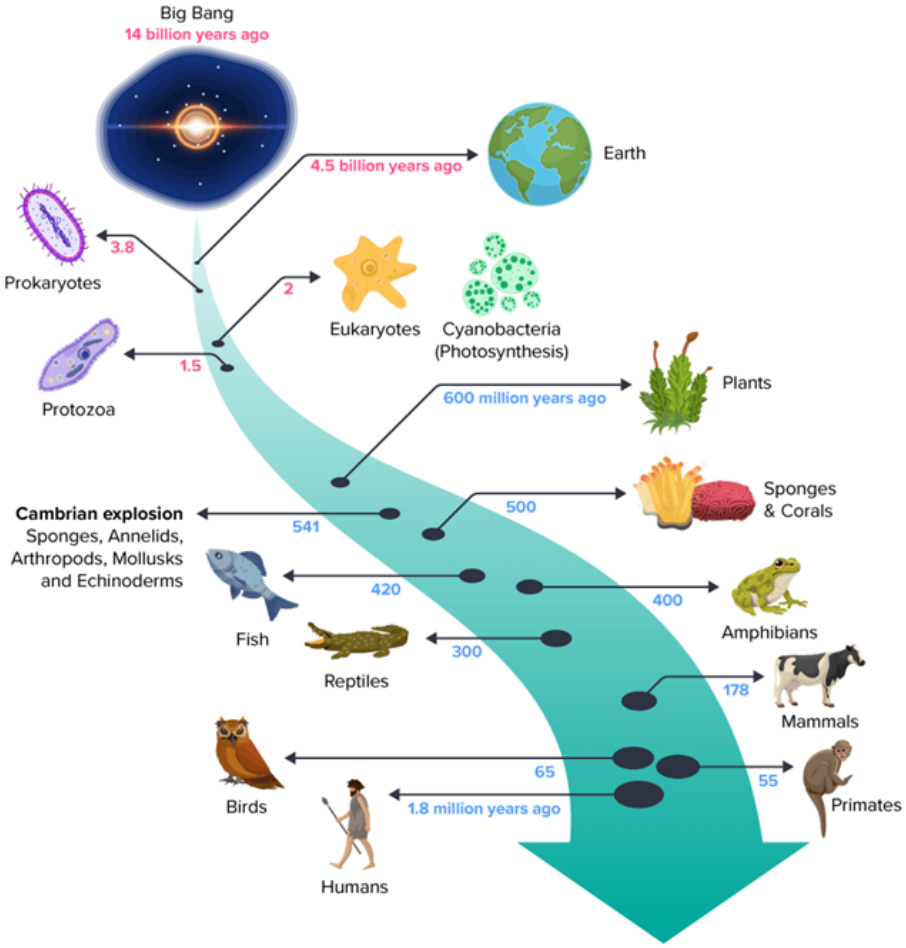
Intézetünk a HUN-REN KOKI kutatói és önkéntesei is részt vesznek a programokban és a lebonyolításban. 14.én, pénteken 15 órakor a SzürkeÁllomány agykutatás-agyműködés blog is bemutatkozik egy előadás keretében.

Kapcsolat: agykutatashete.budapest@gmail.com

Miért fontos aludni?

A Magyar Alvás Szövetség a 2025 március 13.án az Akadémián tartotta az Alvás Világnapjához kapcsolódó szimpóziumát, ugyanis minden évben a tavaszi napéjegyenlőség környékére eső hétvégén van az Alvás Világnapja. A nemzetközi esemény az alvás fontosságára igyekszik felhívni a figyelmet.
Meghívtak, hogy tartsak egy rövid alapozó előadást arról mit mond a biológia arról, miért fontos az alvás és mitől alszunk jól/rosszul. Az eseményről készült felvétel a youtubeon megtalálható. De alant írásban is megosztom.

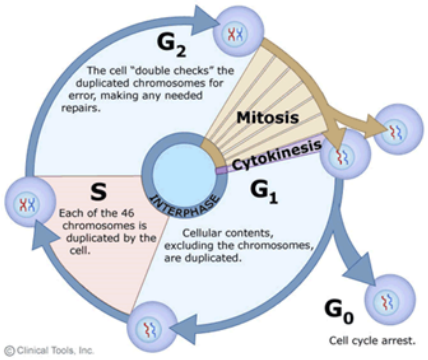
Hogyan kezdtünk el aludni?
Mint azt már sokszor hangsúlyoztam, ha testünk és agyunk szerkezetét, működését akarjuk megérteni, figyelembe kell vennünk, hogy testünk, agyunk egy 3.8 milliárd éves evolúció terméke. Nem pedig egy mérnök tervezte a múlt héten. Azaz tele van tökéletlen, nem feltétlenül hatékony dolgokkal, mechanizmusokkal, melyeknek a kialakulásáért felelős genetikai kódot évmilliók óta hurcoljuk magunkkal. Lehet, hogy valamelyik ősünknek hasznára vált pl. a bölcsességfog, de megnövekedett koponyánk miatt nekünk inkább hátrány, mint előny.
Az alanti ábrán az alvás fejlődésében fontos evolúciós lépcsőket emelem ki:



- Az Élet (baktériumok) kialakulása: 3.8 milliárd éve. Az első lépés, akkor alakult ki az anyagcsere, a genetikai kód és a sejtnövekedé/osztódás ciklusa a sejtciklus.
- A fotoszintézis kialakulása: 2.5 milliárd éve. Az oxigén megjelenése lehetővé tette az anyagcsere felgyorsulását, hatékonyabb, gyorsabb anyagcseréjű életformák kialakulását.
- Az Eukarióták (sejtmagvasok) kialakulása 1.52 milliárd éve lehetővé tette a bonyolult genom, bonyolult genetikai szabályozás, és ezért összetett sejtek kialakulását.
- A többsejtűség megjelenése: 1.3 milliárd éve, melynek során az élőlények sejtjei elkezdtek specializálódni és többsejtű, munkamegosztásban élő kolóniákban egyedeket kialakítani.
- Az állatok robbanásszerű fejlődése: 600 millió éve következett be. Megjelent a túlélést elősegítő idegrendszer. Bonyolult szervezetű és viselkedésű szervezetek jelentek meg testtel, érzékszervekkel és agyakkal.
- Az alvás történetében fontos utolsó lépés, nagy szünet után 300 ezer éve történt, amikor megjelent a túl sokat gondolkodó Homo sapiens, fejlett, tanulásra és tervezésre alkalmas aggyal.

Miért alszunk?

Szervezetünknek, és ős-ős-őseink szervezetének is vannak belső ciklusai. Sejtjeink rendszeres osztódáson esnek át, melyben sejtépítő, DNS másoló és osztódó szakaszok váltakoznak. Egy fejlett élőlény esetében megjelentek az életfázisok: embrionális fejlődés / gyermek / serdülő / felnőtt / idős kor, melyek alatt szervezetünknek más feladatai vannak. De a külvilág is ciklikus. A napi ciklus során a fény és sötét váltakozása miatt aktív és nyugalmi időszakokra kényszerülünk. Az évi ciklus során például a hideg / meleg vagy száraz / nedves évszakok váltakoznak, melyek során szervezetünk felélő és raktározó



Az eukarióta sejtciklus fázisai során a sejt növekedését (G1 fázis) a DNS/ kromoszómák kettőződése (S) követi. Mely után egy hibaellenőrző tovább növekedő fázis (G2) előzi meg a sejtosztódást.



A nap során változik az állatok aktivitása. A pihenés és táplálékszerzés periódusa váltja egymást.

állapotok között vált.
Szervezetünknek, sejtjeinknek egymásnak fizikailag ellentmondó folyamatokat kell megoldania. A sejtciklus egyes fázisaiban, egymással nem összeférő biokémiai folyamatok zajlanak. Az egyes életfázisokban szervezetünk és agyunk eltérő, ismételten nem összeférő feladatokat lát el.

- *Sejt:* amikor növekszik nem tud osztódni vagy DNSt szintetizálni
- *Test:* amikor aktív, nem tud építeni, regenerálni, ehhez ellazult, mozdulatlan test kell
- *Agy:* amikor gyorsan és hatékonyan kell dönteni és cselekedni, nem tud memóriát kialakítani és új megoldásokon töprengeni



Szükségszerűen kialakult a fázisok szétválása és a feladatok csoportosítása. Hatékonyabb, ha a belső és a külső ciklusok szinkronban vannak. Egyszerű a példa. Kátyús a Margit híd. Vagy javítom a kátyút vagy halad a közlekedés. Mikor kell kátyúzni? a nap egy bizonyos szakában, praktikusan este, a nyugalmi periódusban. Ha sündisznók lennénk, persze nappal kellene kátyúzni, hiszen akkor aludnánk.

Az alvás funkciói

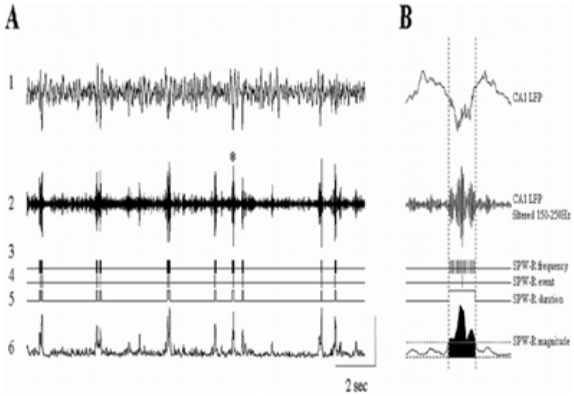
Az ellentmondó folyamatok és a természet napi ciklusa tehát arra hajtotta az evolúciót, hogy az élőlényeknek legyen egy nyugalmi időszaka, aludjanak. Mire is való az alvás?



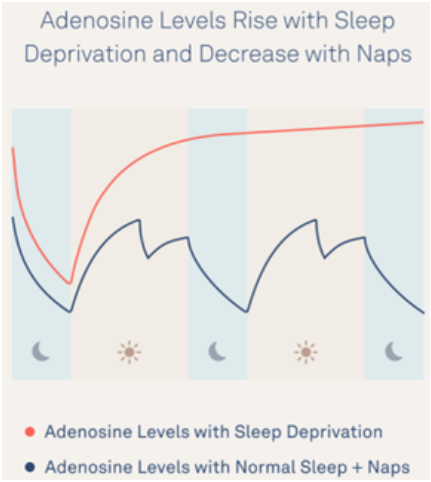
Biztonságot adó vackában alvó kisemlős. A mozdulatlan testet lehet jól regenerálni.

- 1) Elrejtőzés: a veszélyes periódusban az állatok védett helyre vonulnak
- 2) A szervezet építése, regenerálása: az ellazult, mozdulatlan izmok és ízületek tudnak növekedni, gyógyulni. Alvás közben szabadulnak fel a növekedési hormonok.
- 3) A memória kialakítása és az agy „regenerálása”:

- a. Memórianyomok rögzülése: a napközben tapasztalt fontos élmények átkerülnek a rövidtávú memóriából a középtávú memóriába (hippokampusz). Innen az álmodás során visszajátszódó idegsejt aktivitás mintázatok rögzítik ezeket a hosszútávú memóriában.
- b. Az agy homeosztázisának (egyensúlyának) visszaállítása: tanulás során a sejtek közötti kapcsolatok (szinapszisok) erőssége megnő. Ettől a neuronhálózatok viselkedése kiegyensúlyozatlanná válhat (elmozdul az epilepszia felé). Ennek ellensúlyozására adenozin halmozódik fel a nap során az agyban, mely csökkenti a sejtek közötti ingerületátvitelt (álmosak és „hisztisek" leszünk). Míg az alvás során a szinapszisok súlyaiban tárolt emléknyomok beépülnek, a gliasejtek eltávolítják az adenozint, és ezzel visszaáll a rendszer egyensúlya.



Az EEG elvezetésen kis (bal oldal) és nagy (jobb oldal) időfelbontással látszanak a hippokampuszban alvás alatt megjelenő éles-hullámok, melyek a napközben tanult eseményeket visszajátszák, hogy azok rögzülni tudjanak a hossszútávú memóriában.an



Az adenozin agyi koncentrációjának változása a nap során. Normális esetben (kék görbe) koncentrációja reggel a legalacsonyabb, a nap során lassan nő. Egy délutáni szunyókálás részlegesen csökkentheti szintjét. Estére a legmagasabb, ezért leszünk álmosak. A pihenető alvás alatt szintje leesik. Alvásmegvonásban (piros görbe), szintje magasra nő, melytől agyunk működése zavarttá válik,

Folyt köv azzal, hogy miért alszunk rosszul és mit lehet ez ellen csinálni.

Mitől alszunk rosszul?

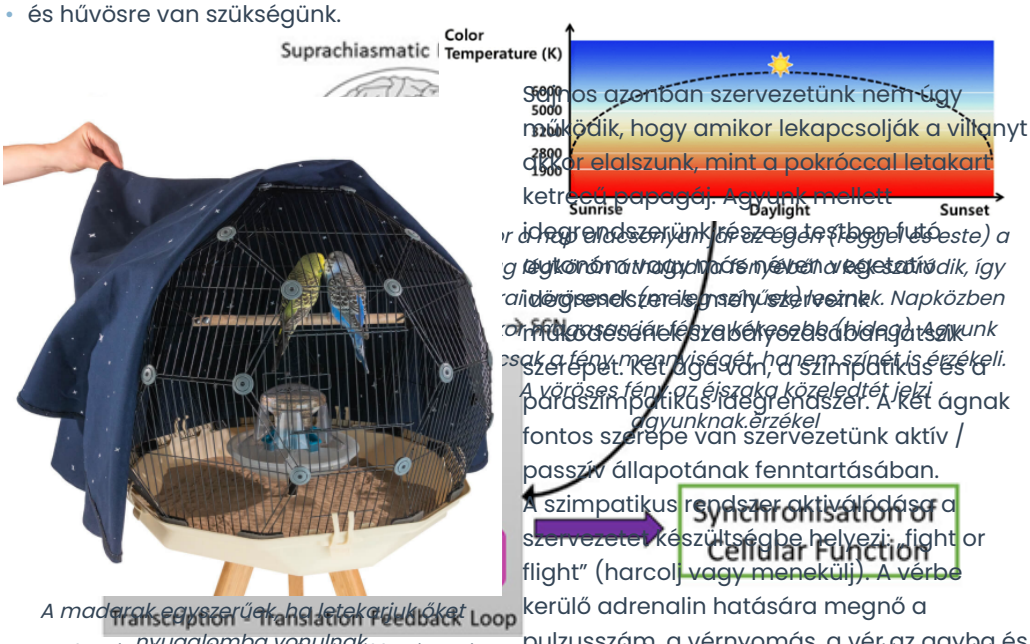
Mi kell az alváshoz?

A szervezet ciklusait az idegrendszer hangolja a külvilág ciklusaihoz az onnan érkező jelek alapján. A külső ingerek segítenek a ciklusok és igények összehangolásában. Agyunkban (hipothalamusz) számos ritmusvezérlő rendszer van, melyeket a külvilág ingerei szinkronizálják.

- fény / sötét (színhőmérséklet)
- meleg / hideg
- ingergazdag / ingerszegény

- Sok állat a védelem vagy a környezet miatt éjszaka aktív, de az ember ősei áttértek a nappali aktivitásra. Mindezért nekünk az alváshoz:
- sötétre (lefekvés előtt meleg fény)
- nyugalomra

- és hűvösre van szükségünk.



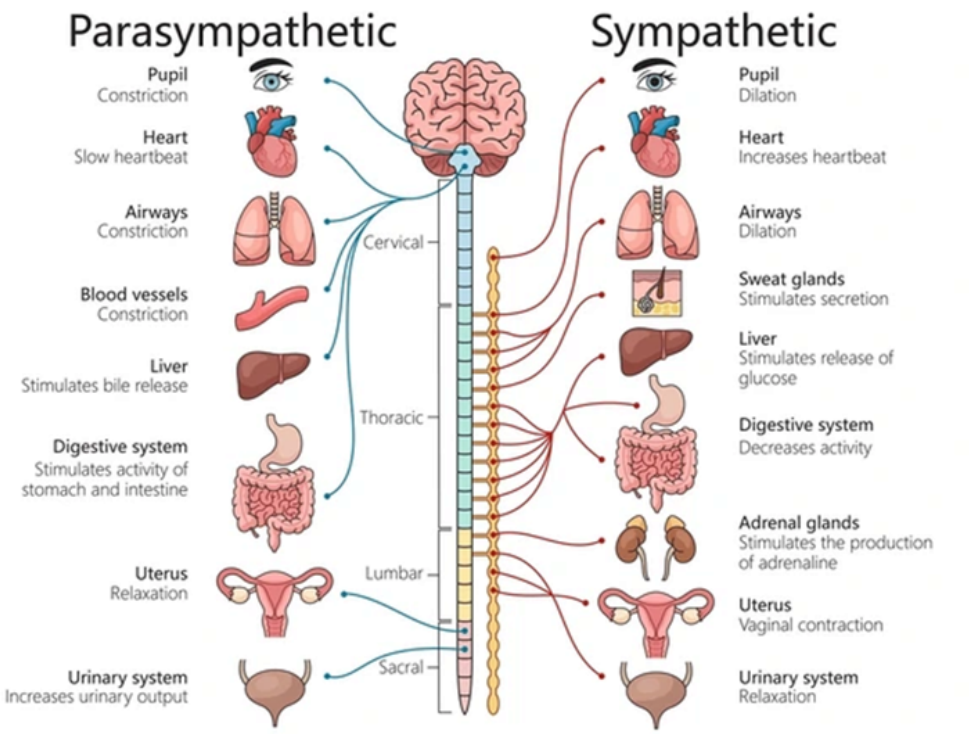
A madarak egyszerűek, ha letekerjük őket nyugalomba vonulnak.

Agyunk számára a fény, a hőmérséklet és az ingerek mennyisége szolgáltat információt a külvilág ciklusairól, amihez viselkedésünknek igazodnia kellene.

Sajnos azonban szervezetünk nem úgy működik, hogy amikor lekapcsolják a villanyt akkor elalszunk, mint a pokróccal letakart ketreců papagáj. Agyunk mellett idegrendszerünk része a testben futó legkorona vagy ha fényeket a kéksztódik, így idegrendszer is a fény szerveink működésének szabályozásábangátszik szerepet. Két ága van, a szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszer. A két ágnak fontos szerepe van szervezetünk aktív / passzív állapotának fenntartásában.

A szimpatikus rendszer aktiválódása a szervezetet készültségbe helyezi: „fight or flight" (harcolj vagy menekülj). A vérbe kerülő adrenalin hatására megnő a pulzusszám, a vérnyomás, a vér az agyba és izmokba áramlik, hogy hatékonyabban tudjunk dönteni és a döntést kivitelezni keményen dolgozó izmainkkal. Ebben az állapotban feléljük elraktározott erőforrásainkat és nem tudunk építeni, gyógyulni.

A paraszimpatikus rendszer aktiválódása a szervezetet nyugalmi, építkező állapotba kapcsolja. A vérnyomás és pulzusszám esik, a vér a zsigerekbe áramlik, hogy emésszünk, fejlődjünk, gyógyuljunk.



A bal oldal a paraszimpatikus, a job oldal a szimpatikus idegrendszer ágainak lefutását és a beidegzett szerveket mutatja. Az előbbi testünket regeneráló, építő állapotba kapcsolja nyugalom idején. Az utóbbi stresszheyzetben energiafelhasználásra, menekülésre vagy támadásra serenti testünket.

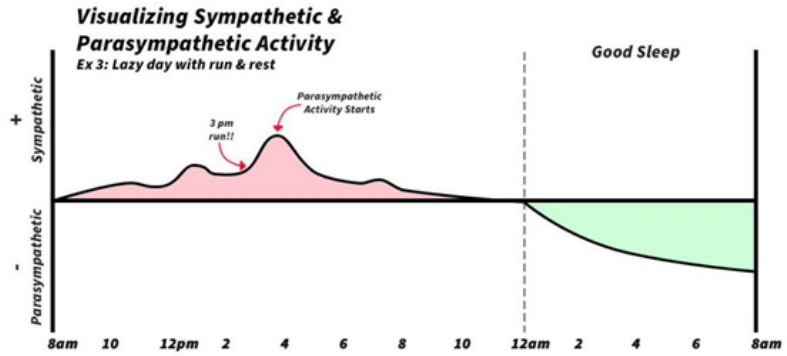
A két rendszer egymás ellen dolgozik. Az evolúció során szervezetünk arra optimalizálódott,

ahhoz szokott hozzá, hogy a nap nagy részét nyugalmi, testfejlesztő állapotban töltjük. Az oroszlán hever, a gazella kérődzik, a majmok kurkásszák egymást, az ősi életmódot folytató halász-vadász népek, pl. a khoi-k és san-ok a nap nagy részében beszélgetnek, szocializálnak. Az állatok a nap nagy részét tehát szimpatikus állapotban töltik, és időnként, naponta 10-10 percet aztán vagy ők kergetnek valakit vagy őket kergetik. Utána, ha túlélték, újra pihi.

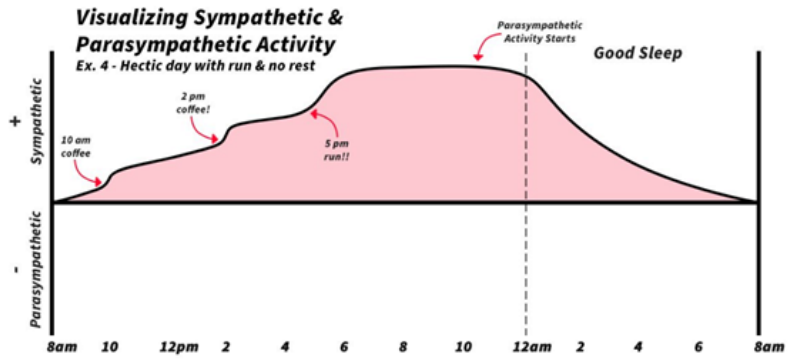


Pihenő oroszlán faágon. Egészen sokáig tudja ezt csinálni. Jó neki.

Bár stresszhelyzet esetén a szimpatikus rendszer gyorsan tud aktiválódni, hatása tartós, lassan tér vissza a szimpatikus tónus. A szimpatikus rendszer hatása elnyúltan (az ábrán felfelé, piros mező) gátolja az alvást, a paraszimpatikus (lefelé, zöld mező) segíti az alvást.



Ezért tartós és/vagy erős stressz után nehezebb a pihenés és regenerálás.

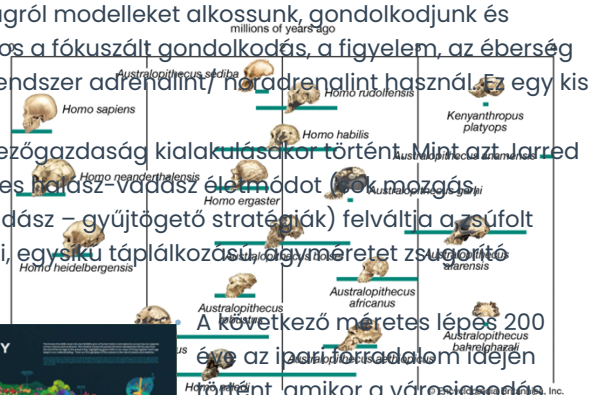


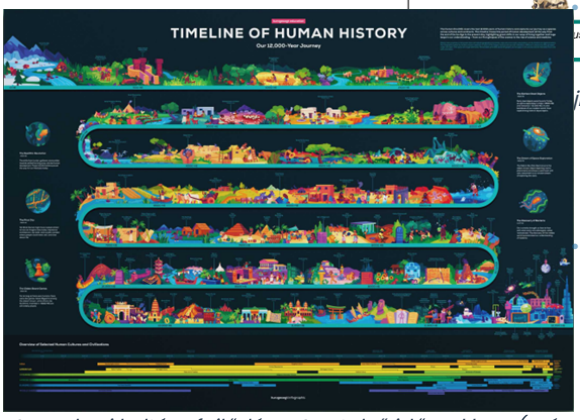
Hogyan kezdtünk el rosszul aludni?

- A Homo sapiens 300 ezer éve jelent meg. Egyik sajátossága a fejlett homloklebeny, mely

képessé tesz minket arra, hogy a világról modelleket alkossunk, gondolkodjunk és valamennyire tervezzük a jövőt. Sajnos a fókuszált gondolkodás, a figyelem, az éberség édestestvére a stressznek. Mindkét rendszer adrenalint/ noradrenalint használ. Ez egy kis lépés volt a rossz alvás felé.

- Az első nagy lépés 8-6 ezer éve a mezőgazdaság kialakulásakor történt. Mint azt Jarred Diamond hangsúlyozza az egészséges halász-vadász életmódot (sok mozgás, változatos táplálkozás, változatos vadász – gyűjtögető stratégiák) felváltja a zsúfolt falvakba tömörült, betegségekkel teli, egysíku táplálkozású, egyméretet zsugorító földművelés.



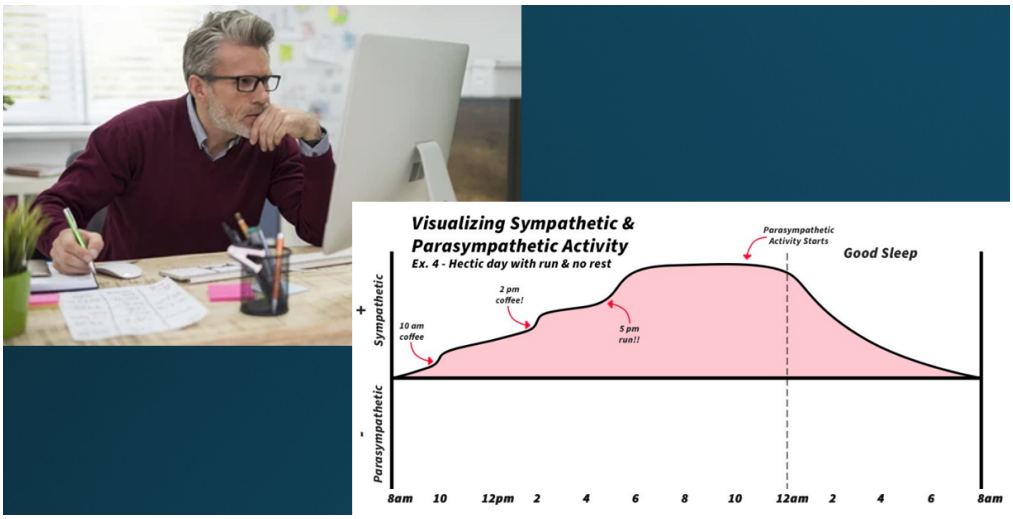


Az emberi kultúra fejlődése. Az utolsó időszakban (száz éves nagyságrend) nagyon felgyorsutak a változások, melyet évmilliók alatt fejlődőtt szervezetünk nem tud követni.

- A következő méretes lépés 200 éve az ipari forradalom idején történt, amikor a városiasodás során mindenkinek elérhetővé vált az éjjeli világítás, mesterségesen meghosszabbítottuk nappalainkat, és ezzel a stresszt.
- Azán jött még egy lépés, a modern ipari társadalom, 80-40 éve. Megjelent a szabott munkaidő, az iskola, a tömegtájékoztatás/agymosás (TV, rádió) és állandósult a stressz. Aztán 10-15 éve megjelentek a számítógépek az okostelefonok és az internet, ami odaköt minket a világító monitor elé.

Miért alszunk rosszul?

Mindez az ébrenlét alvás görbét nagyon elrontotta:

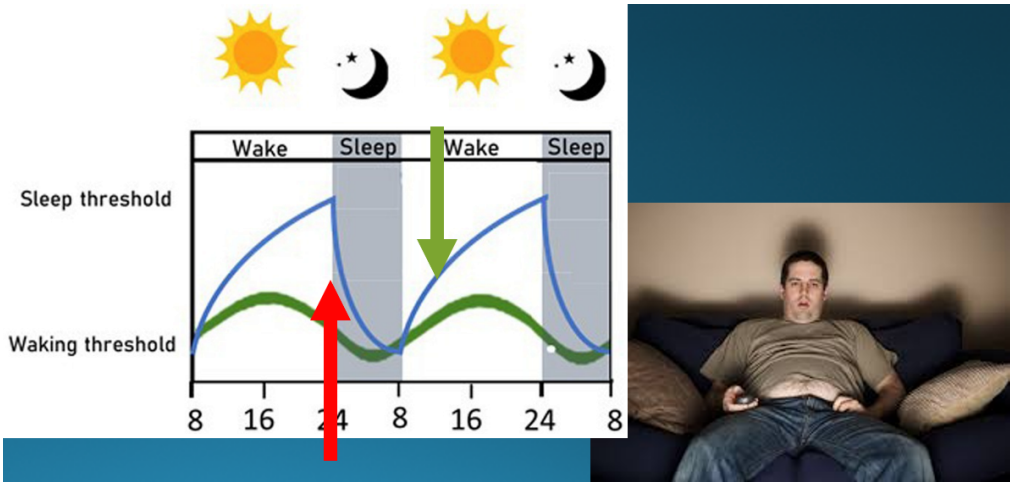


6:00-19:00: folyamatos gyenge stressz a koncentrálás miatt



16:00-22:00: erős hideg fény (világítás, számítógép, okostelefon)

Az ülőmunka miatt, a napközbeni fizikai tevékenység hiánya tovább fokozza a stressz alvásgörbére kifejtett hatását. Agyunk és szervezetünk nem erre evolválódott! Nem tudunk nyugodtan elaludni.



Az alvás-ébrenlét ciklusának belső órái a belső (stressz) és külső (fény) ingerek megváltozása miatt rosszul kezdenek el működni. Vissza kell állítani ezeket a jeleket!

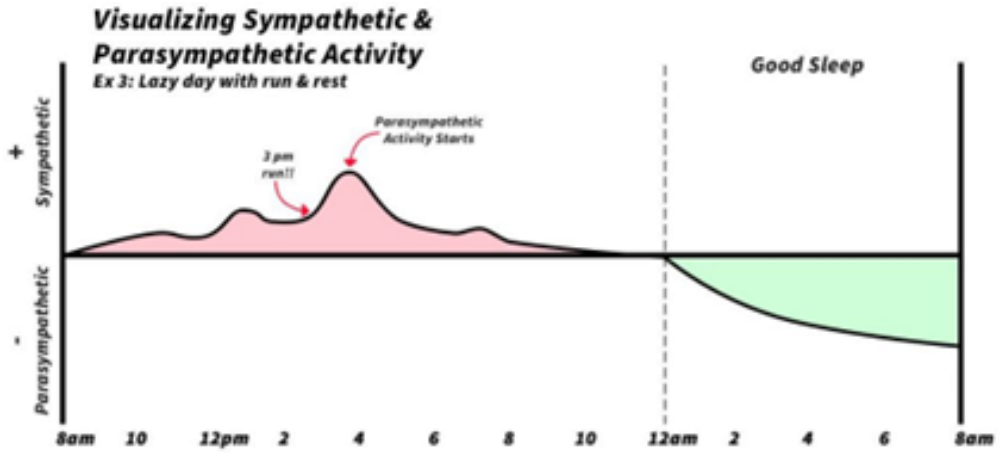


Összetörtük belső óráinkat!

Mi kell a jó alváshoz?

Ahhoz, hogy jól aludjunk segítenünk kell szervezetünk belső óráit.

- Tarts napi ritmust!
  - kelj a nappal, feküdj a nappal
  - mozogj az aktív periódusban
  - iktass be pihenési időket
  - eressz le délután (elsősorban szellemileg, sport még jöhet)
  - késő délutántól ne használj monitort!



Tartsd a ritmust. Pihenj napközben.



Mozogj aktívan a nap során!

-
- 5 után már ne egyél! Az emésztés éjszaka történik és arra is fel kell készülnie a szervezetnek.
- Figyelj a világítás erősségére és színhőmérsékletére (meleg fény – hideg fény): reggel, de főleg este meleg (vörösebb) és gyengébb fényt használj. Napközben erős, hideg (kékes) fényt. Ez követi a szervezet által megszokott (evolúció) fényeloszlást, ami a napból jön. Használj állítható színhőmérsékletű világítást! Telepíts ezeket állító programokat a számítógépedre és okostelefonodra!



Este használj gyenge, meleg fényeket!

- Csavard le estére a lakás hőmérsékletét. Alvás közen

csökken a testhőmérséklet, ha ezt elősegíted jobban alszol (és még energiát is megtakarítasz). Én még télen is nyitott ablaknál, jól betakaródzva alszom.
- Mivel kamaszkorban az agy átszerveződik, sokat kell tanulnia, a kamaszoknak nagy az alvásigénye. Sok országban jó eredményekkel bevezették, hogy az iskola 9-kor kezdődik.

Ennyit az alvásról. Jó éjszakákat mindenkinek!

Most már így is eléred és olvashatod a SzürkeÁllományt..

ÚJ! dolgok

Egyrészt: az #agyséta: rovatot már offline is olvashatod. Letölthető egy ZIP file, melyet kicsomagolva fejezetenként vagy egyetlen dokumentumként olvashatod, nyomtathatod! Óvatosan viszonylag sok adat! A legújabb cikkek időnként még nincsenek benne, türelem, vagy jelezzétek a szurkeallomany@koki.hu email címen, ha frissítést kértetek, mert egyenlőre kézzel kell csinálni.

Másrészt: Rezonálva a nemzetközi trendekre az X/Twitter mellé (később helyet) @szurkeallomany.bsky.social néven indítottunk egy Bluesky megjelenést is. Ugye a Bluesky esetében jobban megválogathatod mi kerül a szervezetedbe, nem annyira az algoritmusok tömik beléd a reklámot és a zajt (egyenlőre).

Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: lajstrom és kiváltó okok

Tanár ismerősömtől érkezett a kérdés:

"Örülnék, ha lennének olyan bejegyzések, amik a közismertebb neurológiai betegségekkel, azok okaival, megelőzési lehetőségeivel, kezelésével foglalkozik, mint pl. a szklerózis multiplex, alzheimer, stroke, parkinson, epilepszia, migrén.. stb. Aztán a pszichés problémák (pl. szorongás, depresszió, skizofrénia, bipolaritás...stb.) idegrendszeri háttere is érdekli a gyerekeket,..."
Jó sok kérdést kaptam. Kemény munka lesz válaszolni rá. Többkötetes könyvekből, évekig tanulják az orvostanhallgatók a témát. De nekiveselkedek.

Először is biológus vagyok nem orvos. Egy biológus azt kérdezi, „Hogyan működik egy rendszer? Hogyan alakult ki?", és nem emberekkel, hanem egerekkel dolgozik, akiken lehet kísérletezni. Az orvosok azt kérdezik „Mi romlott el? Hogyan lehet megjavítani?", mivel embereket gyógyítanak igen beszűkült a tér amin belül kísérletezhetnek. Inkább megfigyelnek,

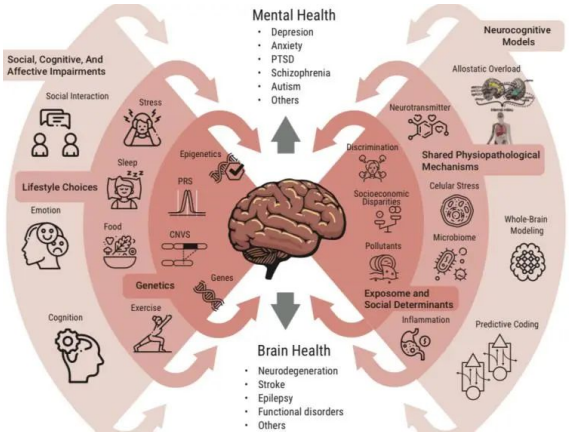


Az orvosok 6-8 évig tanulnak és szakosodnak.

leírnak és protokollokat dolgoznak ki. No ehhez én nem értek, mert nem tanultam.

Azt kérdezik: 'hogyan gyógyítható meg a beteg?' A biológusok 5 évig + 3 év PhD tanulnak és arra kíváncsiak 'hogyan működik egy rendszer és hogyan romlik el.'

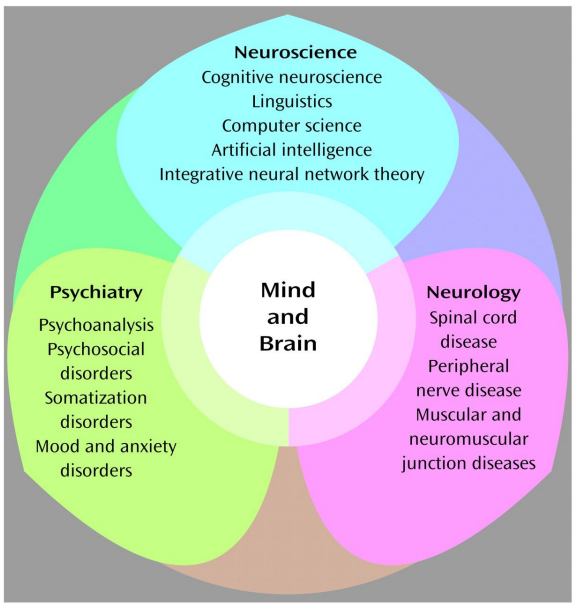
Ennek alapján, jó amerikai módra jön a FIGYELMEZTETÉS! Ezek alapján senki ne próbálja magát vagy szeretteit gyógyítani, ez a szakemberek dolga.



Az agy betegségei a szervitől a mentálisig húzódnak és bonyolultan összefüggenek okokban, kezelésben. Szakemberek széles skálája foglalkozik velük.

Szóval itt az én művelt találgatásom: Az agy és a személyiség betegségeinek okai széles skálán mozognak, a sérüléstől egészen a rossz élményekig. A skála minden szintjének megvannak a szakemberei. A neurológus elsősorban olyan betegségekkel foglalkozik, melynek eredete szervi, fizikai. A pszichológus pedig lelki, elmebeli dolgokkal. Valahol a kettő között helyezkedik el a pszichiáter, aki olyan lelki, elmebeli gondokat orvosol, melyeknek több-kevesebb szervi alapja is van. A pszichiáter, ha kell a neurológushoz küldi páciensét, ha kell a pszichológushoz. A neurológus sem mindig vág vagy gyógyszerez, hanem egy pszichiáterhez is irányíthatja betegeit. Ugyanúgy egy pszichológus is, ha nem látja elégségesnek a terápiát kérheti pszichiáter segítségét, aki felírja a megfelelő gyógyszereket.

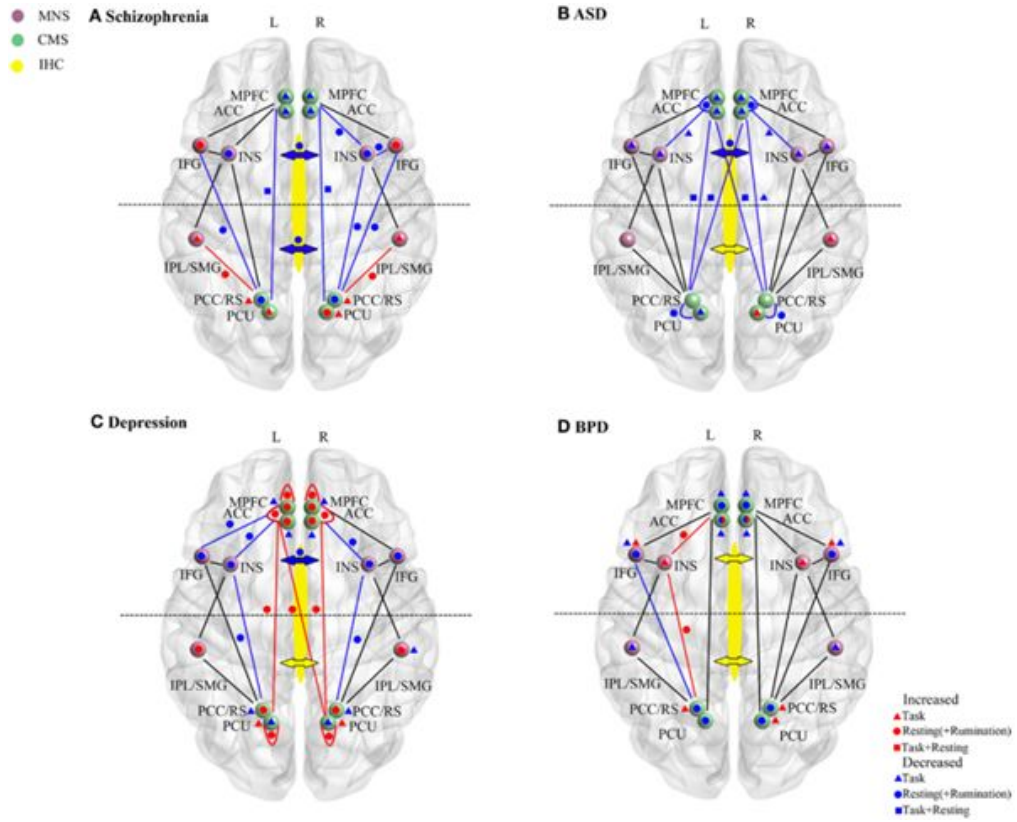
Persze manapság, az érzékeny képalkotó és genetikai módszerek eredményeképpen (lásd neuropszichológia) az a nézet erősödik, hogy a lelki és a fizikai kölcsönhatásban vannak, azaz mindkét irányból érdemes gyógyítani a skála közepén lévő dolgokat. Nyilvánvalóan egy agysérülésre vagy daganatra nemigen hat a kognitív terápia, de sok más esetben a kognitív és a gyógyszeres beavatkozás együtt hatékonyabb.



A modern gyógyításban a pszichológus / pszichiáter együttműködik a neurológussal és a neuropszichológussal.

Biológusként az idegrendszer betegségeit kialakulásuk mechanizmusa alapján

csoportosítanám. Ez a csoportosítás nem szükségszerűen fed át az orvosi csooprtosítással, mert az orvosok a tünetek és a kezelés felől egy biológus pedig a kiváltó okok felől közelít. Számos olyan betegség van, ami több kategóriába is betehető, mert vegyes okai lehetnek. Arról érdemes közelíteni a dolgot, hogy az agyműkédés és a tudat / személyiség számtalan, az evolúció során kialakult eltérő feladatok megoldására alkalmas agyterület kölcsönhatása során alakul ki. Ha ezek nincsenek összhangban, mert egyes területek fejletlenek / sérültek vagy a területek közötti kapcsolatok fejletlenek / sérültek / nincsenek egyensúlyban, akkor számtalan, részben hasonló, normálistól való eltérés jelenhet meg. Ezeket nem lehet egyértelműen és nem átfedően csoportosítani.



Az egészséges agyműködéshez az agy több száz területének megfelelő egyensúlyban kell együtt működnie. Ha az agyterületek mérete vagy a közöttük lévő kapcsolat eltér a normálistól (sérülés, genetikai vagy fejlődési okokból) változatos betegségek jelennek meg.

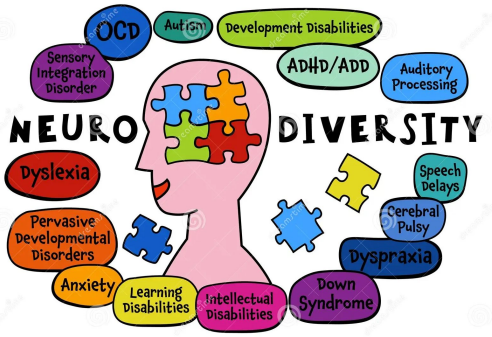
Az agy (és kb. a szervezet bármely része) tehát működhet rosszul attól, hogy:

- 1. -károsodás érte:
  - a. fizikai (stroke, agyérgörcs, baleset (kisbalta, ütés, fulladás))
  - b. kémiai (kábítószerek, ezek közül a leggyakoribb az alkohol)
  - c. autoimmun betegségek (pl. scelorsis multiplex)
  - d. daganatok
  - e. fertőzések, mérgezések (veszettség, CJD, COVID, agyvelőgyulladás, nemi betegség)
- 2. -fejlődési rendellenesség alakul ki (akár károsodás, például vírusfertőzés, vagy az anya drogfogyasztásának hatására), de fiatalkorú droghasználat is vezethet az agy kóros fejlődéséhez
- 3. -genetikai okai vannak (öröklött betegség vagy hajlam), ezek lehetnek egész életre szólóak vagy meghatározott életkorban megjelenők (epilepszia, skizofrénia, Huntington betegség)
- 4. -a környezet és társas kapcsolatok hatására (stressz, trauma, kudarc) kialakuló viselkedési problémák (PTSD, depresszió). Erős hatása van itt az emberiség

megváltozott életmódja miatt kialakult fokozott stressznek és rossz táplálkozásnak is (pl. megváltoztatja a bélflórát, ami kihat az idegrendszer működésére).

Sok esetben egy-egy betegség kialakulásának többféle oka is lehet. Különböző típusú epilepsziákat okozhat az 1-3 lehetőség bármelyike. De sokszor van az, hogy önmagában betegséget még nem okozó genetikai eltérés hajlamosít valamilyen agyi betegség kialakulására, a többi (1,2,4) hatás eredményeként.

Egyre több eredmény mutatja azt, hogy a szüleinktől kapott génjeink sokkal erősebben határozzák meg gondolkodásunkat, személyiségünket és lehetséges betegségeinket, mint azok a minták, amit a nevelés során kaptunk tőlük. Én úgy szoktam mondani, hogy „mindenki másképp bolond". Nem vagyunk egyformák, de hát a változatosság gyönyörködtet. Van persze olyan, akinek annyi változatosság jut, hogy sokat szenved tőle életében.



Mindenki kicsit más aggyal születik és mást tapasztal. Ezért agya egyedileg fejlődik. A változatosság gyönyörködtet és egy jobban működ társadalmat eredményez, hiszen ugyanarra a problémára máshogy nézünk rá.

Sajnos persze attól, hogy tudjuk valami mitől romlott el, nem jelenti azt, hogy meg is tudjuk javítani. Ugye vannak visszafordítható változások, amikor az agy valamelyik része elhangolódott, de vannak visszafordíthatatlanok, amikor valami elpusztult vagy „beakadt". Az utóbbi esetben segíthet, ha egy pótlólagos/ más megoldást találunk, de ezek nem mindig elegendőek az eredeti helyzet visszaállítására, csak javítanak (sokszor már az is elég). Ilyenre tipikus eset egy agyvérzést követő felépülés. Itt ugye agyterületek vagy agyi kapcsolatok pusztulhatnak el, de megfelelő gyógytornával, kognitív terápiával, gyakorlással, kerülő utakat lehet kiépíteni az agyban. Egy kezdeti bénulást kemény munkával, kerülőutak kiépítésével gyakran jól lehet gyógyítani. Lásd a könyvajánlóban ajánlott „Mennybe döngölve" esetét.

A következő részben folytatjuk a gyakoribb, fizikai okú betegségekkel, majd a továbbiakban az elme, a psziché betegségeivel.

Szerző: **Gulyás Attila**

Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: az agy sérüléseiből adódó betegségek

Az agyi rendszerek károsodásából fakadó, viszonylag egyszerű fizikai okokból fakadó betegségekkel folytatjuk.

Epilepszia: vele kezdjük, mert a legösszetetteb, annyi oka lehet, mint a ráknak. Gyakorlatilag az 1-3 alap okok bármelyike, vagy azok kombinációja is vezethet epilepszia kialakulásához. Esete válogatja milyen típusú az epilepszia és hogyan gyógyítható. Az

epilepsziákban a közös ok az, hogy felborul a serkentés és gátlás egyensúlya az agyban, és az idegsejtek kórosan, egészen rohamok kialakulásáig serkentik egymást (vagy magukat). Vannak genetikus eredetű epilepsziák, amiket kinő a gyerek, de olyan is van, ami csak felnőttkorban jelenik meg. Számos epilepszia típus jól gyógyszerezhető, de vannak olyanok, ahol csak az epilepsziás góc műtéti eltávolítása segít. Majd egyszer írok az epilepsziról is bővebben.

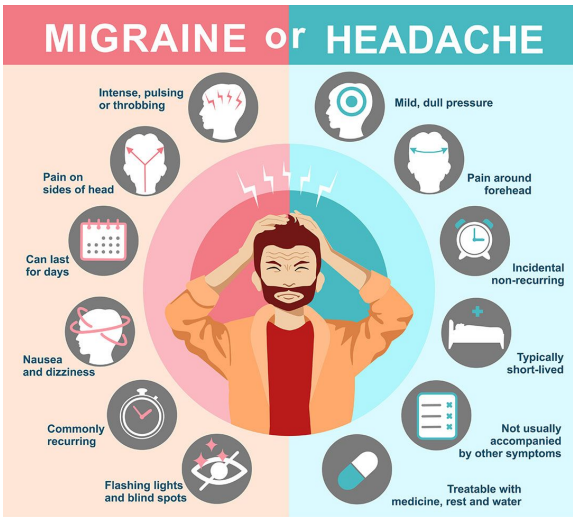


Számtalan epilepszia típus létezik, melyek kiváltó oka az agyban máshol keresendő. Mindegyiket az agy egyedir rendszereiben felépülő, a gátlás sérülése miatt felépülő túlzottan visszacsatolt serkentés okozza.



Az egyes életkorokban jellemző típusú epilepsziák alakulhatnak ki, melyek kiváltó okai eltérőek.

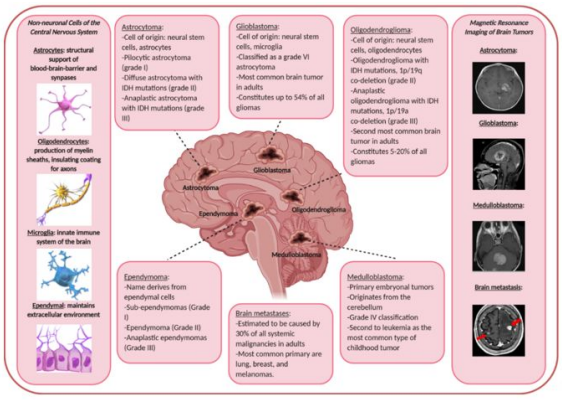
Migrén: A pontos oka nem teljesen ismert, de feltételezik a trigeminovaszkuláris rendszer aktivációját. Magyarul, az arcot és az agyi ereket beidegző V. agyideg (háromosztatú ideg, nervus trigeminus) túlzott működése, gyulladása miatt bekövetkező agyérgörcs. Az ideg túlzott aktivitása gyulladásos anyagokat szabadít fel, amelyek értágulatot és fájdalmat okoznak. De részt vehet benne a szerotonin szint váltakozása is. A szerotonin (5-HT) csökkenése is kiválthatja az agyi erek tágulását, ami migrénes rohamhoz vezethet. A migrén családi halmozódást mutat: ha az egyik szülő migrénes, kb. 40% az esély, hogy a gyermek is az lesz. Bizonyos génmutációk (pl. CACNA1A) kapcsolatba hozhatók a migrénes érzékenységgel. A migrénes emberben a rohamok külső tényezők válthatják ki: étel és ital (csokoládé, sajt, koffein, alkohol (főleg vörösbor)), stressz (fizikai vagy érzelmi stressz után gyakran jelentkezik migrén), alvásproblémák (túl kevés vagy túl sok alvás is kiválthatja), hormonális változások (pl. menstruáció alatt vagy terhesség során, ezért van az hogy a nőkben jóval gyakoribb), időjárás (légnyomásváltozás, hőség, páratartalom-ingadozás), fény és zaj (erős fények, villogó fények, hangos zajok) kiválthatnak mikgrénes rohamokat. Gyógyszeresen kezelhető, akutan a rohamok tüneteinek enyhítésével vagy megelőző



A migrén nem ugyanaz mint a fejfájás. Napokig tarthat, visszatérő és az V. agyideg gulladás vagy megváltozott szerotonin szint által okozott agyi érgörcsök hatására alakul ki.

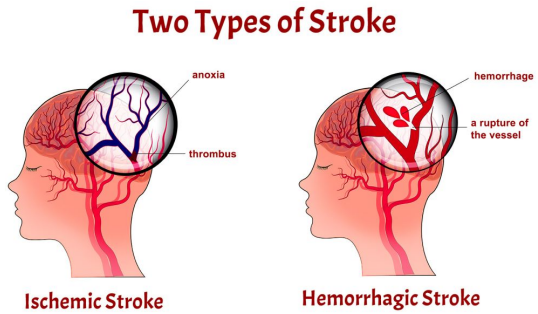
kezeléssel. De hatékony lehet az életmódváltás is, kiváltó ingerek elkerülése: pl. stresszcsökkentés, étrendi változtatások, megfelelő alvás és rendszeres testmozgás, valamint relaxációs technikák (jóga, mindfulness).

Agydaganatok: Sajnos mivel az agyból ki van tiltva az immunrendszer, hogy szerkezete állandó maradjon, nagyon sok kemoterápiára visszahúzódó daganat végül az agyban talál menedékre. Az agyba a véragy gát miatt nehezen jutnak be a gyógyszerek és sugárterápiával sem illik kezelni. Ezért a rosszindulatú agydaganatok sajnos kemény diónak bizonyulnak. Van néhány jóindulatú agydaganat típus, mely csak egy helyen nő és ha sikerül idejében műtéttel eltávolítani jól gyógyul. Tünetei attól függenek mely agyterület károsodott.



Mint a daganatoknak, az agydaganatoknak is számos fajtája létezik, mely más sejttípusok elburjánzásáól ered, más módon és eltérő sikerekel gyógyítható. A tünetek a daganat agyban való elhelyezkedésétől függenek.

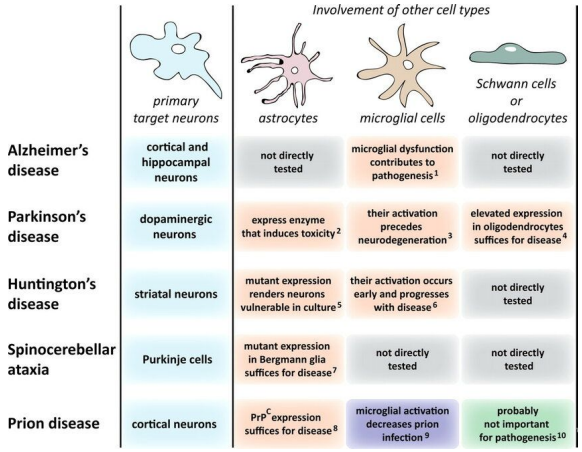
Stroke, agyi érkatasztrófa, avagy szélütés: Az idegegsejtek csak másodperceket bírnak ki oxigén és cukor nélkül. Ha egy agyterület vérkeringése időlegesen vagy hosszasan károsodik az ott lévő idegsejtek időlegesen károsodnak vagy elpusztulnak. A stroke-nak alapjában 2 változata van a) vérzéses stroke (agyvérzés), b) ischémiás stroke (véráramlás elakadása). Az első esetben az érfal megreped (magas vérnyomás, fejsérülés) és egyrészt nem jut el a vér a megfelelő területre, de ami még károsabb a kiömlő vér nyomást fejt ki helyileg, illetve az egész agyra (koponyánk ugye egy csontüreg, nem tud tágulni, ha plusz vér kerül bele megnő benne a nyomás). Komolyabb esetek sürgős operációt igényelnek a nyomás csökkentésére. A második esetben alvadt vérrög vagy érelmeszesedés levált plakkja zárhat el röviden vagy tartósan az ereket. Ha a stroke oka egy elzáródott ér (iszkémiás stroke), akkor egy speciális vérrögoldó gyógyszer, például az altepláz (tPA) vagy a tenekteplaz, segíthet feloldani a vérrögöt. Ez a kezelés azonban csak akkor hatékony, ha a tünetek kezdete után 4,5 órán belül alkalmazzák. Ha a vérrög egy nagyobb agyi érben található (például az arteria cerebri media elzáródása), akkor egy katéteres beavatkozással eltávolítható. Ezt az eljárást mechanikus thrombectomiának nevezik, és általában a tünetek jelentkezésétől számított 6-24 órán belül végezhető el. Előfordulhat még agyérgörcs is, melynek hatására rövidebb ideig megáll a véráramlás.



A stroke-ot az agyi erek vérzése vagy a véráramlás valamilyen akadály miatt megállása okozhatja.

Az agyvérzés, érelzáródás hatása attól függ, mely területen és mennyi ideig jelentkezik. Jelentkezhet a szürkeállományban amikor egy agyterület pusztul el, de károsíthatja a fehér állományt is, amikor az agyterületek közötti információ áramlás sérül. Ha a nyúltagy, középagy területén jelentkezik, hatásai komolyak, akár halálosak, hiszen itt vannak az alapvető életfenntartó agyi területek. Ha az agy magasabb része károsodik, akkor átmeneti

vagy tartós funkció kiesések (bénulás, beszédkészség elvesztése, személyiség megváltozása) következhetnek be. Sok esetben, a kiesett funkciókat fizikoterápiával (gyógytorna, kognitív fejlesztés) vissza lehet részben vagy egészében állítani. Az agy ugyanis rugalmas, még a felnőtt agy is képes egy elpusztult agykérgi terület vagy kapcsolat helyett ügyes fejlesztéssel kerülőutakat és másodlagos agyterületeket használatba vonni.

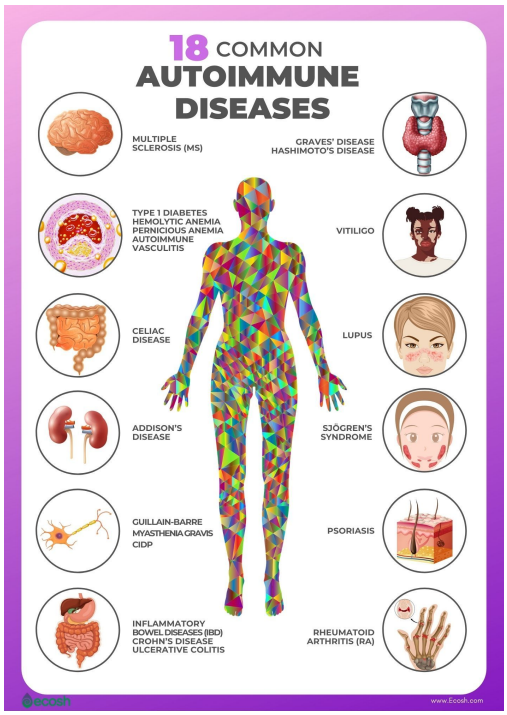


	primary target neurons	Involvement of other cell types: astrocytes	microglial cells	Schwann cells or oligodendrocytes
Alzheimer's disease	cortical and hippocampal neurons	not directly tested	microglial dysfunction contributes to pathogenesis[1]	not directly tested
Parkinson's disease	dopaminergic neurons	express enzyme that induces toxicity[2]	their activation precedes neurodegeneration[3]	elevated expression in oligodendrocytes suffices for disease[4]
Huntington's disease	striatal neurons	mutant expression renders neurons vulnerable in culture[5]	their activation occurs early and progresses with disease[6]	not directly tested
Spinocerebellar ataxia	Purkinje cells	mutant expression in Bergmann glia suffices for disease[7]	not directly tested	not directly tested
Prion disease	cortical neurons	PrP^{C} expression suffices for disease[8]	microglial activation decreases prion infection[9]	probably not important for pathogenesis[10]

A neurodegeneratív betegsgekben eltérő agyterületeken eltérő típusó sejtek pusztulnak el, genetikai vagy környezeti (mérgezés, fejsérülés) okoból.

Neurodegeneratív betegségek: Alzheimer, Parkinson-kór. Ezek bizonyos idegsejt típusok pusztulásától alakulnak ki. A kiváltó okokra évtizedenként újabb elméletek születnek és buknak el (mérgezés, genetikai okok). Az mindenesetre már bizonyított, hogy a gyakori gyenge fejsérülések (focisták fejelése, boxolók KO-ja) egyértelműen vezethetnek idős korra a fenti betegségek kialakulsáshoz. Ne hagyjátok barátaitokat, gyerekeiteket fejelni! A baj ott van, hogyha egyszer elpusztult valami, akkor azt nemigen lehet pótolni. Az Alzheimer kórral nem állunk valami fényesen. A dolgok jelenlegi állása szerint jelentősen lassítani lehet előrehaladását sok mozgással, a gondolkodást serkentő feladatokkal, de messze áll még a gyógyítható betegségtől. A Parkinson kór az agyi dopamin sejtek pusztulása miatt van. Voltak próbálkozások ezek pótlására (őssejt terápia) illetve a dopamin előanyagainak gyógyszer formában való bejuttatásával, illetve a dopamin tartalmú idegsejtek eleketromos ingerlésével (deep brain stimulation = mély agyi ingerlés), de amennyire én tudom itt sincs még áttörő siker.

Autoimmun betegségek: A sclerosis multiplex esetében az immunrendszer az idegsejteken található mielin hüvely (az axonok szigetelése) ellen kezd el ellenanyagokat termelni és ennek hatására a fehérvérsejtek megtámadják és károsítják az idegeket. Eredményeként zsibbadás, bénulás alakul ki. Lassan fejlődő betegség, néha tünetmentes, majd újra támad. Van, akinél egyszercsak megszűnik (több esetről hallottam, hogy terhesség után eltűnt az SM, a mi nem meglepő, mert a terhesség alaposan átprogramozza az anya immunrendszerét. De FIGYELEM, nem tudom ez mennyire anekdotális és mennyire statisztikával alátámasztható jelenség). Hogy miért alakul ki ez, és egyéb más szerveket támadó autoimmun betegségek pontosan még nem tudni. Egyre több érv szól amellett, hogy a túl sok antibiotikum használat és a feleslegesen steril életmód megzavarja immunrendszerünk és a bennünk élő, szervezetünket támogató

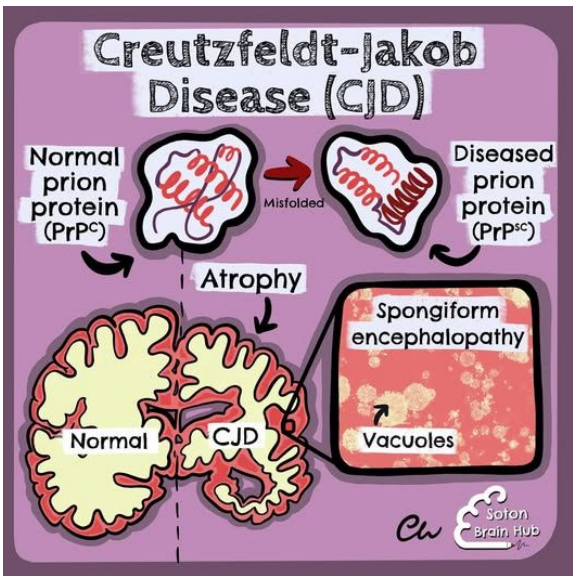


A különböző autoimmun betegségek során az immunrendszer a szervezet különböző

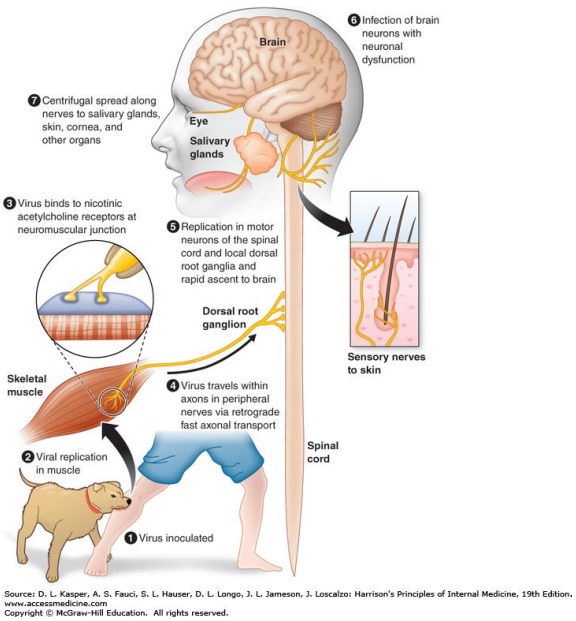
mikrobák kényes kölcsönhatását, mely az immunrendszer hibás reakcióihoz vezet. Sok ígéretes eredménnyel állnak elő az immunológusok mostanában, de nem tudom itt mi a dolgok állása. Jelenleg krónikus gyulladáscsökkentőkkel (szteroidok) próbálkoznak, de ezeknek is megvannak a maguk veszélyei.

sejttípusait támadja. A sclerosis multiplex esetén az idegsejtek axonjának szigetelését, a mielin hüvelyt távolítják el az immunsejtek, ezzel komoly idegrendszeri károsodást és tüneteket okozva.

Fertőző betegségek: veszettség, herpesz, Creutzfeld-Jacob kór (kuru, kergemarha kór), COVID: A veszettség mára már viszonylag nagy eséllyel gyógyítható. A veszettség vírusa megfertőzi a test érző és mozgató idegeit és szinapszisról szinapszisra ugorva eljut a központi idegrendszerbe, ahol hónapok alatt leépíti az agyat. Ha időben felismerik védőoltás sorozattal felhergelhető ellene az immunrendszer és hatékonyan gyógyítható. A Crteutzfeld-Jacob kórt egy fertőző fehérje okozza. Ez kerülhet a szervezetbe kívülről (amikor a kannibálok megették áldozatuk agyát), de mutáció hatására is kialakulhat, azaz öröklődő. Idősebb korban jelenik meg és egy-két év alatt az idegrendszer végzetes leépülését okozza. Antitestekkel próbálják megkötni a bajt okozó fehérjéket, de sajnos, mint a daganatoknál írtuk, a véragygát miatt ezek nemigen jutnak be az agyba. Szóval egyelőre itt sem állunk fényesen. A COVID szövődményei között is megfigyeltek különböző idegrendszeri károsodásokat. Ez egyénenként más lehet. A COVID vírus felhergeli az immunrendszert, túl erős választ vált ki, mely még az agyba is begyűrűző gyulladást okoz. Ez sejt és kapcsolat károsodásokat okozva vált ki elváltozásokat. Ezek egy része időszakos, de sok betegnél tartós fáradtság, gondolkodási nehézségek maradnak meg a fertőzést követően.



A Creutzfeld-Jacob betegségben, szivacsos agyvelő gyulladás alakul ki, mert a kóros prion fehérjék az egészséges fehérjék kórossá alakulását váltják ki.



A veszett állat harapásával a szervezetbe kerülő vírus először az érzőidegeket fertőzi meg. Innen a gerincvelőn kersztül, idegsejtről idegsejtre ugrálva eljut az agyba és fokozatosan elpusztítja annak idegsejtjeit. Lassú, de kíméletlenül haladó betegség.

A következőkben a mentális zavarokkal vagy más néven pszichiátriai rendellenességek folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Az elme betegségei

A következőkben az elme betegségeit, a mentális zavarok vagy pszichiátriai rendellenességek tárgyaljuk. Itt sok esetben nem az agy egyértelmű fizikai károsodása a kiváltó ok, hanem, mint azt már korábban írtuk, a magasabb rendű gondolkodás, az egészséges tudat szerkezete sérül.

Ezeket a rendellenességeket tüneteik és agyi okaik alapján

1) Neuropszichiátriai és pszichotikus zavarokra (Skizofrénia, Deluzionális zavar, Schizoaffektív zavar)

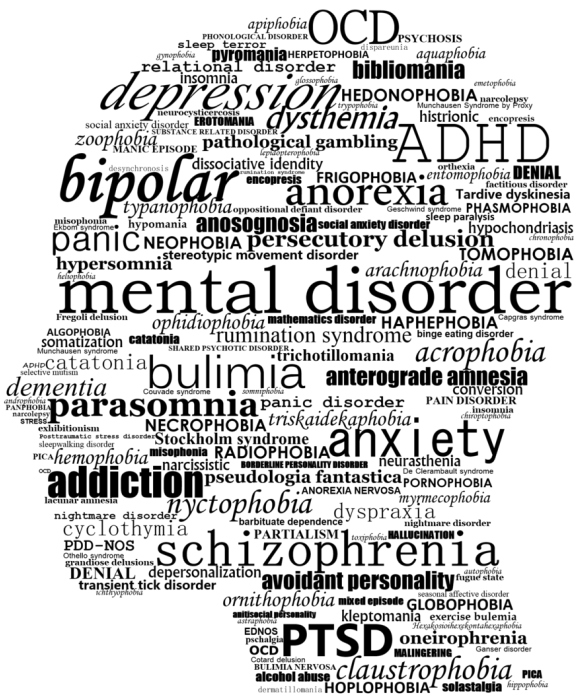
2) Hangulati (affektív) zavarokra (Depresszió (Major Depressive Disorder – MDD), Bipoláris zavar (Bipolar I, II),

3) Szorongásos és stresszhez köthető zavarokra (Generalizált szorongásos zavar (GAD)/ Szorongás, Pánikzavar, Fóbiák (pl. szociális fóbia, agorafóbia), Poszttraumás stressz zavar (PTSD), Akut stressz zavar), Obszesszív-kompulzív zavar (OCD)

4) Személyiségzavarokokra (A csoport (excentrikus, furcsa viselkedés): Paranoid személyiségzavar, Schizoid személyiségzavar, Schizotípiás személyiségzavar, B csoport (drámai, érzelmileg labilis): Nárcisztikus személyiségzavar (NPD), Antiszociális személyiségzavar (pszichopátia, szociopátia), Borderline személyiségzavar (BPD), C csoport (szorongó, félénk): Elkerülő személyiségzavar, Dependens személyiségzavar, Kényszeres személyiségzavar)

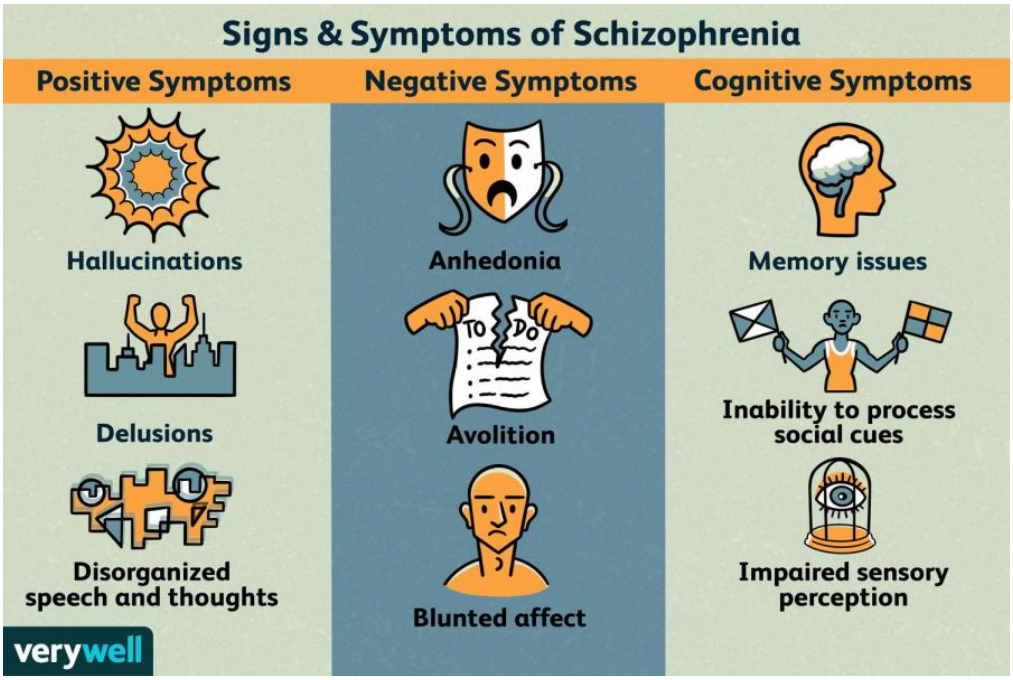
5) Neurodevelopmentális zavarokra (Autizmus spektrum zavar (ASD, beleértve az Asperger-szindrómát), ADHD (figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar)) és

6) Egyéb pszichiátriai kategóriákra (Disszociatív zavarok (pl. disszociatív identitászavar), osztják.


OCD
depression
ADHD
bipolar
anorexia
mental disorder
panic
bulimia
parasomnia
anxiety
addiction
schizophrenia
PTSD
dysthemia
pathological gambling
persecutory delusion
dissociative identity
anterograde amnesia
bibliomania
pyromania
HEDONOPHOBIA
ANOREXIA NERVOSA
claustrophobia
avoidant personality
dysmorphia
rumination syndrome
acrophobia
dementia
nyctophobia
ornithophobia
oneirophrenia
HOPLOPHOBIA
alcohol abuse
anosognosia
hypochondriasis
TOMOPHOBIA
HAPHEPHOBIA
PHASMOPHOBIA
FRIGOPHOBIA
DENIAL
Tardive dyskinesia
PAIN DISORDER
panic disorder
NECROPHOBIA
RADIOPHOBIA
Stockholm syndrome
pseudologia fantastica
PORNOPHOBIA
neurasthenia
dyspraxia
cyclothymia
PARTIALISM
HALLUCINATION
DENIAL
depersonalization
transient tick disorder
GLOBOPHOBIA
kleptomania
EDNOS
OCD
BULIMIA NERVOSA
PICA
sofastalgia
catatonia
somatization
trichotillomania
conversion
insomnia
narcissistic
hemophobia
PDD-NOS
DENIAL
apiphobia
PSYCHOSIS
HERPETOPHOBIA
aquaphobia
relational disorder
insomnia
histrionic
zoophobia
typanophobia
hypomania
hypersomnia
arachnophobia
ophidiophobia
mathematics disorder
triskaidekaphobia
myrmecophobia
nightmare disorder
barbituate dependence
grandiose delusions
Othello syndrome
lacunar amnesia
exhibitionism
sleepwalking disorder
ALGOPHOBIA
somatization
binge eating disorder
Capgras syndrome
Fregoli delusion
Cotard delusion
fugue state
mixed episode
oneirophrenia
MALINGERING
claustrophobia
PICA
sofastalgia
HOPLOPHOBIA
alcohol abuse
BULIMIA NERVOSA
dermatillomania
OCD
EDNOS
psychalgia
antisocial personality
seasonal affective disorder
GLOBOPHOBIA
exercise bulemia
Ganser disorder
MALINGERING
PICA
sofastalgia
hippophobia
fugue state
autophobia
ornithophobia
mixed episode
kleptomania
antisocial personality
seasonal affective disorder
GLOBOPHOBIA
exercise bulemia
oneirophrenia
Ganser disorder
MALINGERING
claustrophobia
PICA
sofastalgia
hippophobia
HOPLOPHOBIA
alcohol abuse
BULIMIA NERVOSA
Cotard delusion
dermatillomania
EDNOS
psychalgia
OCD
PTSD
schizophrenia
addiction
parasomnia
anxiety
bulimia
panic
dementia
catatonia
somatization
trichotillomania
rumination syndrome
acrophobia
anterograde amnesia
conversion
insomnia
PAIN DISORDER
panic disorder
triskaidekaphobia
myrmecophobia
nightmare disorder
barbituate dependence
PARTIALISM
HALLUCINATION
DENIAL
depersonalization
transient tick disorder
avoidant personality
dysmorphia
ornithophobia
kleptomania

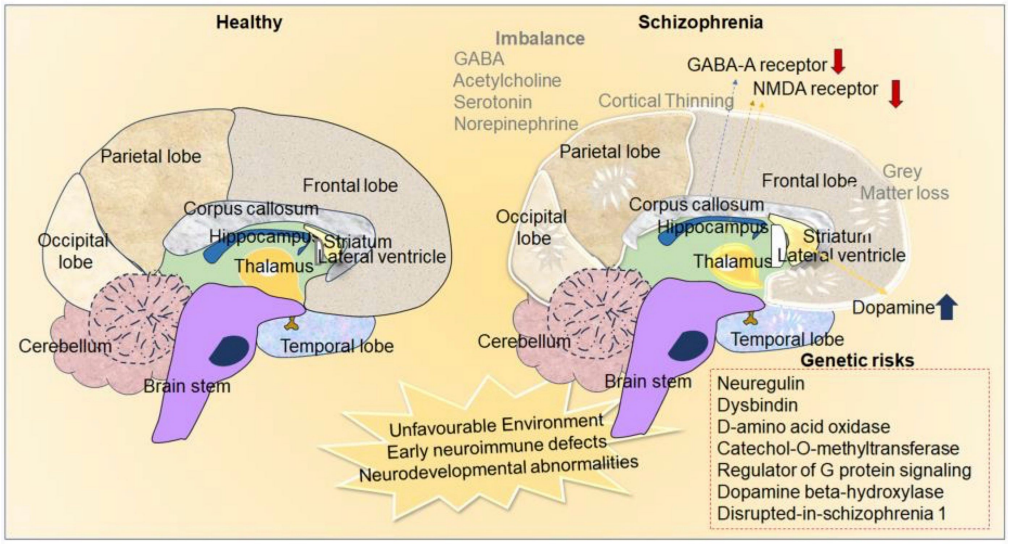
A neuropszichiátriai és pszichotikus zavarok közé tartozik a Skizofrénia, a Deluzionális zavar és a Schizoaffektív zavar.

A Skizofréniáról, mint az agyi hálózatok kommunikációs betegségéről korábban már írtuk a „hálózati betegségek" bejegyzésben. Ezekben a számtalan feladat megoldására kialakult agyi területek normális munkamegosztása romlik el, vagy azért, mert egyes területek károsodnak (nem alakulnak ki) vagy a közöttük levő, összehangoló kapcsolatok hiányoznak (ismét sérülés vagy genetikai okok miatt), így az egészséges, jól működő elme megbicsaklik, eltolódnak a súlyok a gondolkodás elemeiben.



A skizofrénia időszakosan vagy ciklikusan megjelenő pozitív, negatív és egyéb tünetei. Itt a pozitív és negatív nem a jót vagy rosszat, hanem a felerősödött és elgyengült agyi funkciókat jelenti.

A skizofrénia egy krónikus, súlyos mentális betegség, amely a gondolkodást, az érzelmeket és a viselkedést érinti. Tünetei három fő csoportra oszthatók: 1) Pozitív tünetek (túlzott vagy torzult működés): hallucinációk (legtöbbször hanghallások), téveszmék (pl. üldöztetés, nagyzási hiedelmek), gondolkodási és beszédzavarok (összefüggéstelen beszéd, zavart gondolatok), mozgászavarok (bizarr mozdulatok vagy katatónia). 2) Negatív tünetek (csökkent működés, érzelmi elsivárosodás): érzelmi tompultság (kevésbé reagál érzelmekre), szociális visszahúzódás (kerüli az embereket, elszigetelődik), motiváció hiánya (nem érdekli semmi, nem kezdeményez), beszéd és gondolkodás lelassulása. 3) kognitív tünetek (gondolkodási és figyelmi problémák), koncentrációs nehézségek, memóriaproblémák, zavart gondolkodás (nehézségek a logikus gondolkodásban).
Erős az öröklletessége. Ha egyik szülő skizofrén, kb. 10%-os esély van a betegségre, egypetéjű ikreknél 50%-os hogy ha egyik az, a másik is az lesz. Több száz génmutáció kapcsolódhat hozzá, különösen a dopamin- és glutamátrendszert érintő gének. Elváltozások figyelhetők meg a dopamin rendszerben: túlzott dopaminaktivitás bizonyos területeken (pozitív tünetek), míg más területeken dopaminhiány (negatív tünetek). A glutamátrendszer zavara szerepet játszhat a kognitív tünetekben. A Hippocampus és a homloklebeny térfogatcsökkenése memória- és gondolkodási problémákhoz vezet. De környezeti tényezők is részt vehetnek kialakulásában, mint terhesség alatti komplikációk (pl. oxigénhiány, vírusfertőzések), korai gyermekkorban elszenvedett trauma vagy stressz és a kábítószer-használat (pl. THC, LSD) fokozhatja a betegség kockázatát.

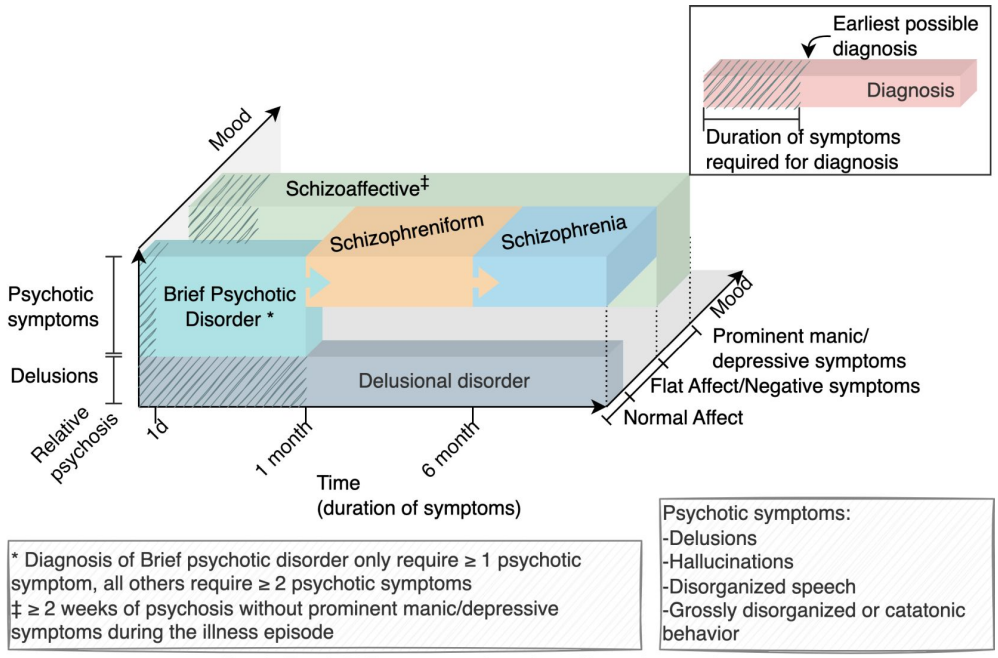


Változások egy skizofréniás agyban: a homloklebenyben megváltozik a serkentő (glutamát, NMDA receptor) és gátló (GABA) rendszerekben az ingerületátvivő anyag receptorok mennyisége, gondolkodási problémákat okozva. A moduláló átvivőanyagok közül egyes helyeken a dopamin hatása nő, máshol csökken, de a többi rendszer (serotonin, noradrenalin, aceti-kolin) is kiesik egyensúlyából. Ezeknek a hatására következnek be a hangulatingadozások és impulzív cslekedetek.

Kezelési lehetőségek: 1) Antipszichotikumok (neuroleptikumok). Az első generációs (klasszikus) pl. haloperidol, chlorpromazin főleg a pozitív tüneteket csökkentik, de sok mellékhatásuk van (pl. izommerevség, remegés). A második generációs (újabb) pl. riszperidon, olanzapin, klozapin, kevesebb mozgászavaros mellékhatás, de hízás, cukorbetegség kockázata nőhet. Kísérleti fázisban vannak a dopamin és glutamát egyensúlyt szabályozó szerek. 2) Pszichoterápia és rehabilitáció: Kognitív viselkedésterápia (CBT) segít a téveszmék és hallucinációk kezelésében, a szociális tréning támogatja az önálló életvezetést, a családterápia pedig csökkentheti a visszaesés kockázatát. 3) Terápiának ellenálló esetekben Elektrokonvulzív terápia (ECT), magyarul elektrosokk. Ez egyfajta megnyomom a reset gombot, hiszen a nagy áram hatására az agyban kb. minden idegsejt kisül, mint neurobiológus komolyan el kellene gondolkodnom, hogy mondjak rá valami okosat mi történik ilyenkor. A tipp: mindneféle moduláló átvivőanyagok szabadulnak fel (dopamin, szerotonin) nagy mennyiségben és ez lehet bizonyos receptorok mennyiségét megváltoztatja, B tipp: az agykérgi glutamát tartalmú hálózatokban hangolódik át valami.

A skizofrén betegek kb. 20%-a teljesen felépül, 40%-uk javul, de visszaesések lehetnek. Korai felismeréssel és megfelelő gyógyszeres és pszichoszociális kezeléssel az életminőség jelentősen javítható. Stressz és drogok kerülése kulcsfontosságú a visszaesés megelőzésében.

Ebbe a csapatba tartozik még a Delúzív és Skizoaffektív zavar is, melyek hasonló, de egyedi jellegzetességekkel rendelkeznek és egymással, illetve Skizofréniával kombinálva is megjelenhetnek. A skizofréniánál kevésbé drasztikus tüneteket okoznak, a betegek csak az élet egy-egy szeletében mutatnak normálistól eltérő gondolkodást. Példák: Skizofrénia - Egy beteg azt mondja, hogy az űrlények az agyába ültettek egy chipet, és hallja a hangjukat. Deluzionális zavar - Egy személy meg van győződve arról, hogy egy híres színész titokban szerelmes belé, és ennek ellenére évekig normális életet él. Paranoid személyiségzavar - Valaki folyamatosan azt gondolja, hogy a kollégái összeesküdtek ellene, de nincs erre semmilyen konkrét bizonyítéka, csak állandó gyanakvás. A tünetek alapján elkülöníthetők: Ha a paranoia és a bizalmatlanság egy stabil személyiségjegy, akkor Paranoid személyiségzavar. Ha a téveszmék túlzottak, de az illető élete viszonylag normális marad,



A betegségcsoportba tartozó betegségek átmenetet alkotnak és kombinálódnak. Az egyes fázisok időtartalma és tünetei (pozitív / negatív / hangulati változás) alapján különíthetők el. Eltérő kezelést igényelnek.

akkor Deluzív zavar. Ha a tünetek széles skáláján van téveszme, hallucináció és kognitív károsodás, akkor Skizofrénia. Kezelésük eltérő. Skizofréniában antipszichotikumokat (pl. riszperidon, olanzapin) és pszichoterápiát javasolnak. Deluzív zavarban antipszichotikumok alacsony dózisban és pszichoterápia (ha a beteg elfogadja). Paranoid személyiségzavar esetén a pszichoterápia az elsődleges, gyógyszer csak társult tünetek esetén (pl. szorongás) használatos.

A következőkben a hangulat betegségeit vizsgáljuk meg.

Szerző: **Gulyás Attila**

Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: A hangulat betegségei

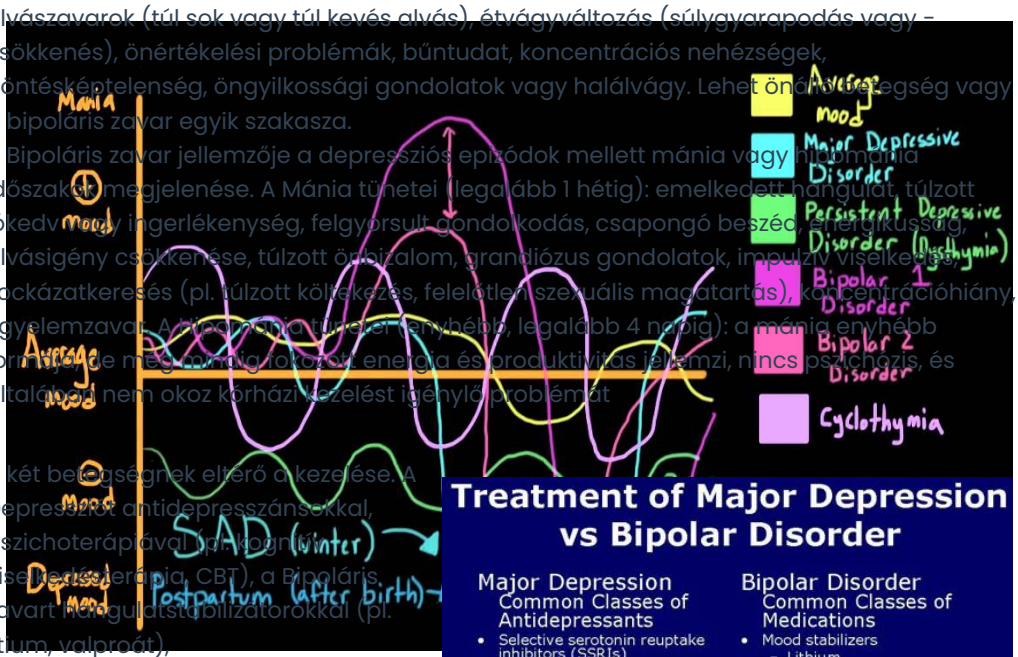
A lajstromban a következő a hangulat betegségei. Itt az agykéreg összehangolt működése azért romlik el, mert elsődlegesen valamelyik kéreg alatti moduláló átvivőanyag rendszerben (szerotonin, noradrenalin, dopamin) támadt gond. Emiatt a szervezet belső állapotának jelzései rosszul jutnak el az agykéregbe. Másodlagosan a az amigdala és a homloklebeny kölcsönhatása is elhangolódhat és kognitív problémákat okozha. Ilyen betegségek a depresszió (major depression) vagy a bipoláris zavar (mániákus depresszió).

A két betegség között a legfőbb különbség az, hogy míg a depresszió főként tartósan negatív hangulattal jár, addig a bipoláris zavar szélsőséges hangulatingadozásokat (mánia és depresszió) foglal magában.

A Depresszió jellemzője hosszan tartó levertség, örömtelenség és energiahiány. Legalább 2 hétig tartó tünetei: tartós szomorúság vagy ürességérzés, érdeklődés elvesztése olyan tevékenységek iránt, amelyek korábban örömet okoztak, fáradtság, energiahiány,

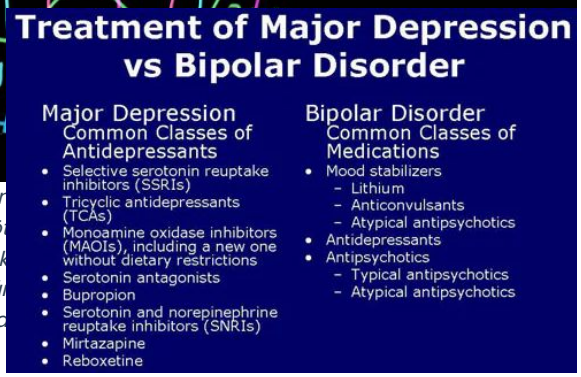
alvászavarok (túl sok vagy túl kevés alvás), étvágyváltozás (súlygyarapodás vagy -csökkenés), önértékelési problémák, bűntudat, koncentrációs nehézségek, döntésképtelenség, öngyilkossági gondolatok vagy halálvágy. Lehet önálló betegség vagy a bipoláris zavar egyik szakasza.

A Bipoláris zavar jellemzője a depressziós epizódok mellett mánia vagy hipománia időszakok megjelenése. A Mánia tünetei (legalább 1 hétig): emelkedett hangulat, túlzott jókedv, mely ingerlékenység, felgyorsult gondolkodás, csapongó beszéd, energikusság, alvásigény csökkenése, túlzott önbizalom, grandiózus gondolatok, impulzív viselkedés, kockázatkeresés (pl. túlzott költekezés, felelőtlen szexuális magatartás), koncentrációhiány, figyelemzavar. A hipománia tünetei enyhébb, legalább 4 napig): a mánia enyhébb formája, de még mindig fokozott energia és produktivitás jellemzi, nincs pszichózis, és általában nem okoz kórházi kezelést igénylő problémát.



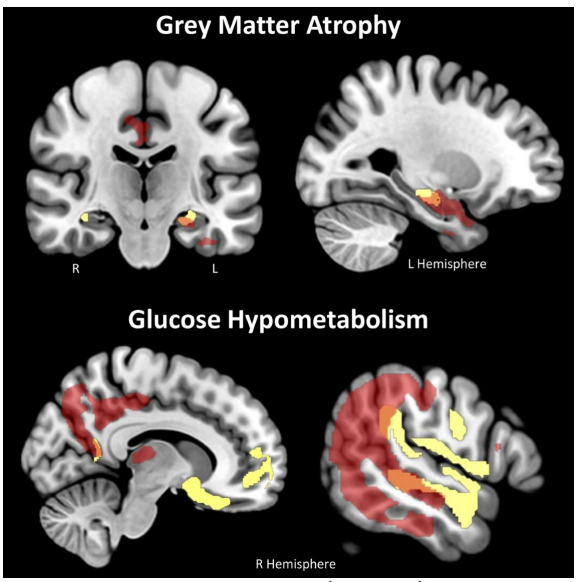
A hangulat betegségeinek számos form
normális (sárga) és a lehangolt közö
hipomániás és mániás (feldobott) szak
csúcsainak erőssége és ritmusa alapjá
tartós depresszió) betegségre oszlana

A két betegségnek eltérő a kezelése. A Depressziót antidepresszánsokkal, pszichoterápiával (pl. kognitív viselkedésterápia, CBT), a Bipoláris zavart hangulatstabilizátorokkal (pl. lítium, valproát), antipszichotikumokkal (lásd Skizofrénia) és pszichoterápiával kezelik. Fontos, hogy a bipoláris zavart nem szabad kizárólag antidepresszánsokkal kezelni, mert azok mánia kialakulását idézhetik elő.



Míg a depressziót antidepresszánsokkal kezelik a bipoáris betegek esetében ezekkel üvatosan kell bánni, nehogy mániákus szakaszt okozzanak. Nekik inkább hangulat stabilizátotokat írnak fel.

A depresszióban és bipoláris zavarban változás következik be az agyi ingerületétvivő anyagok szintjében és agyi elváltozások is megfigyelhetők. Csökkent aktivitás figyelhető meg a serotonin, noradrenalin és dopamin rendszerekben, mely felelős lehet a hangulati csökkenésért, motivációs zavarokért és szorongásért. A dopamin alacsony aktivitása hozzájárulhat az anhedóniához (a korábban örömet okozó tevékenységek elvesztett élvezete), amely jellemző a depresszióra. A bipoláris zavarban a neurotranszmitterek rendszere szintén szerepet játszik, a betegség kifejezett hangulati ingadozásaiban van szerepe. A mániás fázisban magas dopamin- és noradrenalin-szint figyelhető meg, ami a hiperaktivitás, agresszió, grandiózus gondolatok és impulzivitás hátterében áll. A depressziós fázisban viszont csökkent serotonin és dopamin szint jellemzi a beteg állapotát.

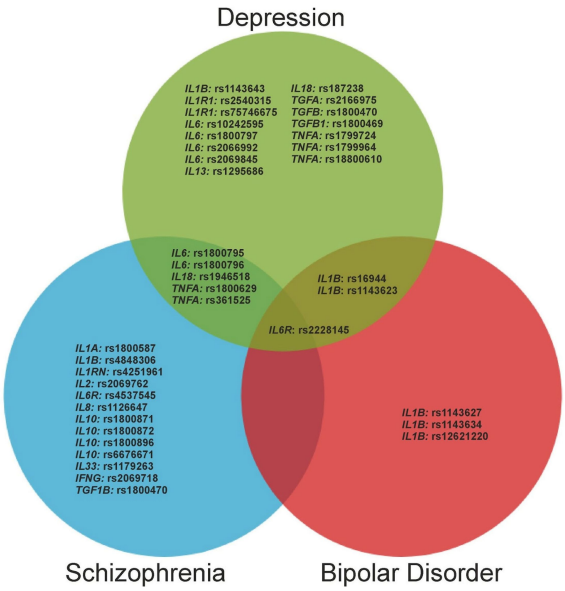


A szürkeállomány károsodása (felső sor), illetve az agyi aktivitás csökkenése (alsó sor) figyelhető meg mind a depressiósok (sárga), mind az Alzheimer kórosok

A depresszióval élő személyek agyában gyakran csökkent szürkeállomány-aktiválódás figyelhető meg a homloklebenyben, amely a döntéshozatalt, gondolkodást és érzelemszabályozást irányítja. A hipokampusz (a memória és érzelemszabályozás központja) zsugorodhat, különösen a krónikus vagy súlyos depresszióban. Ez hozzájárulhat a kognitív funkciók

csökkenéséhez. A limbikus rendszer (különösen az amigdala) aktívabbá válik, ami az érzelmi reakciók fokozódásához vezethet, és hozzájárulhat a szorongás és szomorúság érzéséhez. Bipoláris zavarban szenvedőkben szintén észlelhetőek eltérő agyszerkezeti elváltozások a betegség különböző fázisaiban. A prefrontális kéreg aktivitásának csökkenése a depressziós fázisban és fokozódása a mániás fázisban figyelhető meg. A hipokampusz szürkeállományának csökkenése és a szimmetrikus agyi struktúrák változásai, különösen a limbikus rendszerben és az amigdala területén, hozzájárulhatnak az érzelmi és kognitív diszfunkciókhoz. A hipotalamusz és a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása is szerepet játszhat az érzelmi zűrzavarokban és a szimpatikus reakciókban (például az impulzivitás és a hiperaktivitás).

(piros) agyában. A mindkét betegség által érintett területeket narancssárga jelöli. Depresszióban károsodás (fent) figyelhető meg a hippokampuszban, aktivitás csökkenés (lent) a homloklebenyben és a halántéklebenyben.



Részben átfedő genetikai eltérések és egyedi mutációk depressziós, bipolársi és skizofrén betegekben. Mivel más a háttér, az ok, eltérő kezelések hatásosak.

A genetikai tényezők szerepe a depresszió esetében jelentős, mivel a betegség gyakran családi halmozódást mutat. De tartós stressz vagy kudarc (például trauma, családi problémák, munkahelyi stressz) is vezethet a betegség kialakulásához. A depresszió állatkísérletes modellje a „tanult tehetetlenség". Ennek kiváltására az állatot bármit is csinál, gyenge áramütéssel büntetik, melynek hatására tartósan egy „inkább nem csinálok semmit, akkor nem bántanak" állapotba kerül. Az elszigeteltség, szociális kapcsolatok hiánya és a negatív életesemények is mind hozzájárulhatnak a depresszió kialakulásához. Bizonyos gének, például azok, amelyek a szerotonin transzportert (a szerotonint a sejthártyákon átmozgató enzim) kódolják, kockázati tényezők lehetnek. A genetikai hajlam a bipoláris zavar esetében is nagyon fontos szerepet játszik, és a betegséget különösen a szorosabb családi környezetben élő egyének esetében figyelték meg. A mellékvese- és dopamin-rendszerek is szerepet játszanak. A bipoláris zavar erősebb genetikai alapú, és a betegség gyakran előfordul más családtagoknál is, különösen az elsőfokú rokonok esetében. De a stressz és traumatikus események provokálhatják a bipoláris zavar mániás vagy depressziós epizódjait. Az alvásritmus megváltozása (például alváshiány vagy alvászavarok) különösen a mániás fázis kialakulásában kulcsszerepet játszhat.

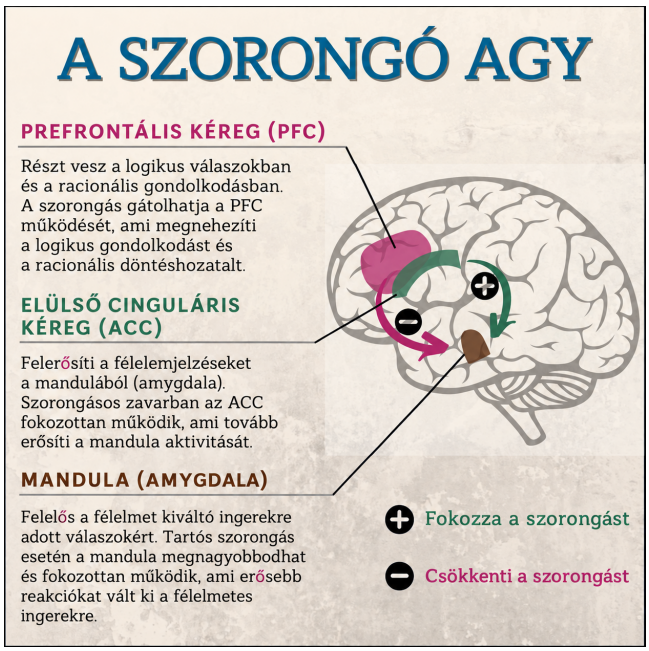
A szorongásos és stresszhez kapcsolódó mentális zavarokkal folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Szorongásos és stresszhez kapcsolódó zavarok

A szorongás és stressz csoportba tartozik a generalizált szorongás, a kényszerbetegség,

a pánik, és a PTSD. Ezekben a betegségben sok közös van, mind tüneteikben, mind valószínűleg agyi mechanizmusaikban. Kiváltó okaikban viszont nem azonosak. A közös okok, valahol a szorongást kiváltó agyi rendszerek (amigdala, ACC (elülső övtekervény), homloklebeny) kapcsolatainak elhangolódásában keresendők. Emlékezzetek arra, hogy számtalan helyen írtam személyiségünk egyik alap eleme, az ősi, aggódó, védő, paranoid amigdala és a modern, tervező, mérlegelő, csitítgató homloklebeny közötti birkózás. No ezekben az esetekben az amigdala áll nyerésre, mert aggódását az ACC felerősíti.



A homloklebeny csitítgatja az amigdalát, az elülső övtekervény (ACC) pedig hergeli. Ha itt megbomlik az egyensúly többféle szorogásos állapot alakulhat ki

Ha valaki bizonyos eseteken szorong az normális, evolúciósan adaptív. Segíti túlélésünket, ha óvatosak vagyunk, tartunk valamitől. Sajnos azonban vannak olyanok, akik nagyon sokszor, állandóan szoronganak. Gyakran még akkor is szoronganak, amikor tudják, hogy nem is lenne miért szoronganiuk. A tartós szorongás kialakulásának gyakran nincsenek kiváltó okai. Sokan vannak, akik ilyennek születtek, valószínűleg genetikai háttere van a dolognak. Például valamelyik átvivő anyag receptornak rossz változatát örökölték és ezért a szorongás kiváltásáért felelős agyterületeken magasabb az aktivitás, mint az normális. Gyógyszeresen és kognitív terápiával (rávezetik a beteget, hogy ismerje fel a helyzetet és segítenek elkerülő magatartásokat, kontrollokat fejleszteni) kezelhető. Szorongást okozhat tartós nyugtatók (alkohol is) használatának abbahagyása, kábítószer fogyasztása. A mesterségesen bevitt szerek elállítják a gátlórendszer receptorainak alapértékét és megvonásukkor a gátlás gyengébb, mint normális esetben, ez (lassan elmúló) szorongást okoz.

A pánikbetegségben a szorongások és az ezáltal kiváltott erős pánikreakciók időszakosan, rohamszerűen jelentkeznek. A rohamok alatt a félelmet és a stresszt kísérő tünetek nagyon erősen jelennek meg. Meglepő módon traumatikus esemény ritkán alakíthatja ki a pánikbetegséget. Sajnos a pánikos beteg egy idő után szorongani is kezd, mert nem tudja mikor következik be következő rohama. Gyógyszeresen, kognitív és viselkedés terápiával kezelhető.

A PTSD (post-traumatic stress disorder) - traumát követő szorongásos zavar, általában jól meghatározható, akár egyetlen, nagyon megrázó eseményre vezethető vissza. Baleset,



A PTSD tünetei.

erőszak, háború, természeti katasztrófát követően a betegek rettegve élik le életük hátralevő részét, rémálmaikban újra megélik az eseményt, rosszul reagálnak mindennapi helyzetekben és érzelmileg elhidegednek (valószínűleg ez az agy egyik védekező mechanizmusa). A betegség oka, hogy a traumatikus esemény egy nagyon erős amigdala aktivációt okozott, amely fennmaradt és könnyen, indokolatlanul aktiválódik. Pszicho és kognitív terápiával, kemény munkával gyógyítható. A legújabb fejlemény, hogy az MDMA nevű pszichedelikus empatogén (Ecstasy néven ismert a droghasználók körében) pszichiátriai kezelés során alkalmazva nagyon hatékonynak bizonyult a PTSD kezelésében. A kezdeti terápiás beszélgetéseket követően a pszichoterapeuta jelenlétében veszi be a beteg néhány alkalommal az MDMA-t. Hatása alatt a traumák feloldása sokkal hatékonyabban történik meg. Valószínűleg mert a terapeuta és a beteg a tudatosságba be nem kerülő (el nem érhető) dolgokkal is tud dolgozni.

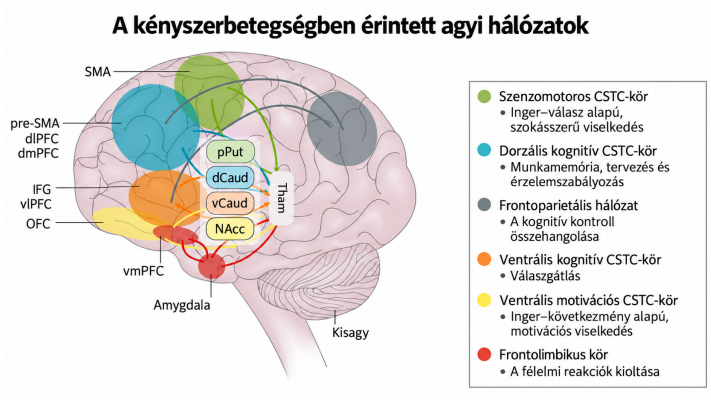
A kényszerbetegséget (OCD – Obsessive-Compulsive Disorder) ismétlődő, tolakodó gondolatok (obszessziók) és/vagy kényszeres cselekedetek (kompulziók) jellemeznek. Az OCD-ben szenvedők gyakran érzik úgy, hogy ezek a gondolatok vagy cselekedetek elkerülhetetlenek, még akkor is, ha tudják, hogy irracionálisak. Két fő komponensből áll: 1) Obszessziók (kényszergondolatok): visszatérő, nem kívánt és nyomasztó gondolatok, képek vagy késztetések, amelyeket az érintett nem tud kontrollálni. Például fertőzésektől való félelem (baktériumok, kosz, betegségek), károsítás vagy agresszió (attól való félelem, hogy valaki mást vagy saját magát bántaná), rend és szimmetria kényszere (tárgyaknak „pontosan" kell állniuk), tabu vagy tiltott gondolatok (vallási, szexuális vagy erőszakos képek) és babonás gondolkodás („ha nem végzem el ezt a rituálét, valami rossz történik"). 2) Kompulziók (kényszercselekedetek): Ismétlődő cselekvések vagy rituálék, amelyeket az érintett azért végez, hogy enyhítse a szorongását. Ilyenek: túlzott kézmosás, takarítás, tárgyak ismételt ellenőrzése (pl. ajtózár, tűzhely), számlálás, szavak vagy mondatok



A kényszeres betegeket visszatérő gondolatok és visszatérő, gyakran ötletszerű cselekedetek kínozzák.

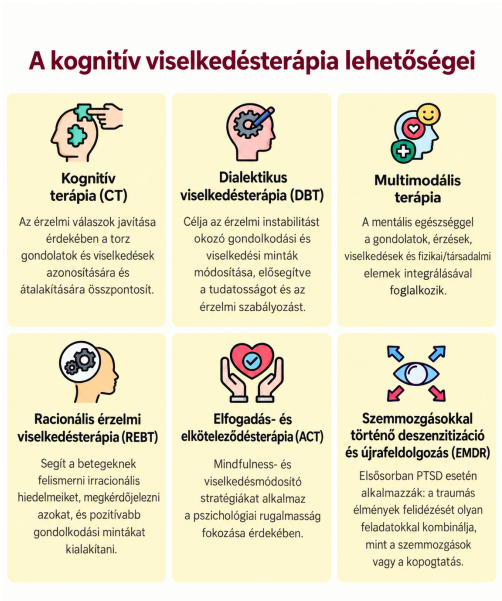
ismételgetése „megelőzésként”, tárgyak rendezgetése egy adott szabály szerint, illetve mentális rituálék (pl. „védő” gondolatok ismételgetése a „rossz” gondolatok ellen).

Mind az OCD-re, mind a szorongásos zavarra jellemző a túlzott aggódás, de OCD esetén konkrét obszessziók és kompulziók is jelen vannak. Az OCD gyakran együtt jár depresszióval, mert az állandó kényszergondolatok és rituálék érzelmi kimerültséget okoznak. De az Autizmussal és skizofréniával is mutat átfedést. Az autizmusban és az OCD-ben is előfordulhat ismétlődő viselkedés, de OCD esetén ezek szorongásból fakadnak, míg az autizmusban inkább rutinokhoz kötődnek. Az OCD-ben az érintettek tisztában vannak azzal, hogy gondolataik irracionálisak, míg a skizofréniában téveszmék alakulhatnak ki, amelyeket valósnak tartanak.



A kényszerbetegségben érintett területek. Számos agykérgi terület mellett a striátum (középső, világos kerettel kiemelt) is érintett. Ugye az agykéreg-striátum kör felelés a mozgások tervezéséért, az adott helyzetben nem megfelelő tervek elvetéséért.

Az OCD pontos oka nem ismert, de biológiai, genetikai és környezeti tényezők kombinációja áll a hátterében. Az OCD erős családi halmozódást mutat, az érintettek közeli rokonai között gyakoribb. Bizonyos gének (pl. a szerotonin szabályozásában szerepet játszó gének) érintettek lehetnek. Megfigyelhetők agyi eltérések (homloklebeny-striátum hálózat diszfunkciói: az OCD-ben szenvedők agyi „fékmechanizmusai” nem működnek megfelelően, ezért a tolakodó gondolatokat nem tudják elengedni, az impulzuskontroll sérült), illetve a szerotonin egyensúly zavara (az OCD-ben a szerotoninszint alacsonyabb, ami hozzájárul a szorongáshoz és a kényszeres viselkedéshez). Gyermekkori trauma vagy erős stressz OCD-t provokálhat. De fertőzések (pl. a streptococcus-fertőzés utáni PANDAS szindróma) is kiválthatnak OCD-szerű tüneteket.



A kognitív viselkedés terápia lehetőségei.

Kezelésében elsődleges a pszichoterápia, a kognitív viselkedésterápia (CBT), azon belül is az expozíciós (az érintettet fokozatosan kiteszik a kényszergondolatoknak, miközben megtanulja, hogy ne végezze el a kompulziókat) és válaszgátlásos terápia (ERP) a leghatékonyabb OCD-kezelés. De működnek a gyógyszeres kezelések is. Alternatív kezelések, mint pl. transzkraniális mágneses stimuláció (TMS amelyben erős mágneses térrel ingerlik az agy bizonyos részeit) vagy súlyos, gyógyszereknek ellenálló esetekben a mélységi agyi stimuláció (DBS, a megfelelő agyterületekbe ültetett elektródákon keresztül ingerlik az agyat) is hatékony lehet.

A személyiségzavarokról beszélünk legközelebb.

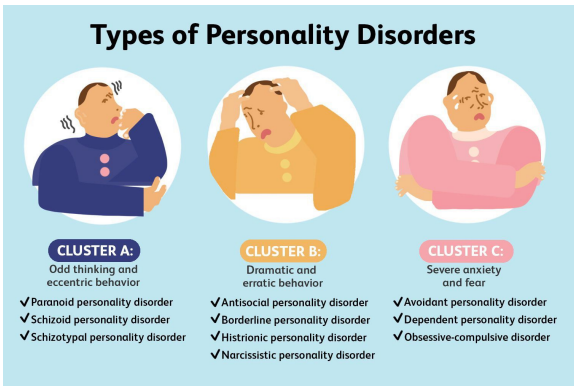
Szerző: **Gulyás Attila**

Idegrendszeri betegségek a biológus szemével: Személyiségzavarok

Hasonlóan a pszichotikus zavarokhoz itt is az egyes feladatok megoldásában és összehangolásában fontos agyterületek viszonylagos fejlettségében és kapcsolataik erősségében vannak egyéni eltérések. Ugye ezek nem a tudat, hanem a személyiség, a társas interakciók betegségei. Azt szoktam mondani, mindenki másképp bolond, hiszen mindenki egy kicsit másképp felépített és zsinórozott aggyal születik.

A személyiség zavarait 3 csoportba osztják.

A csoport: Különc vagy excentrikus személyiségzavarok. Főként a társas kapcsolatok zavarában nyilvánulnak meg. Ide tartoznak:
Paranoid személyiségzavar (PPD): kóros bizalmatlanság és gyanakvás másokkal szemben, ártó szándékot tulajdonítanak ártalmatlan helyzeteknek is, hajlamosak a haragtartásra és érzékenyek a kritikára, ritkán bíznak meg másokban, kerülik a közeli kapcsolatokat.
Skizoid személyiségzavar (SPD): érzelmi hidegség, távolságtartás,



A személyiségzavarok a gondolkodás és társas viszonyulás finomabb vagy durvább eltérései a normálistól.

közöny a társas kapcsolatok iránt, nem vágyik szoros kapcsolatokra, még a családjával sem, kevés vagy semmilyen érzelemkifejezés, visszahúzódó életmód, magányos tevékenységeket részesít előnyben.
Schizotípiás személyiségzavar (STPD): szokatlan gondolkodás, különc viselkedés és beszéd, gyanakvás, de nem olyan súlyos, mint a paranoid személyiségzavarnál, torzult és mágikus gondolkodás (pl. babonák, telepátia, különleges erők), szociális szorongás, nehezen alakítanak ki kapcsolatokat.
Különbségek:
PPD: Kóros gyanakvás, de a valóságot érzékeli.
SPD: Hideg, érzelemmentes, nem érdekli a társas élet.
STPD: Furcsa gondolkodás, mágikus hiedelmek, különc viselkedés.
Nem keverendők össze a Skizofrénia, Paranoia esetével (lásd lejjebb), amik sokkal súlyosabb, betegségek, hallucinációkkal téveszmékkel járnak.

B csoport: Drámai, érzelmileg intenzív vagy impulzív személyiségzavarok. Jellemző rájuk a szélsőséges érzelmi megnyilvánulás, az instabil kapcsolatok és az impulzív viselkedés.

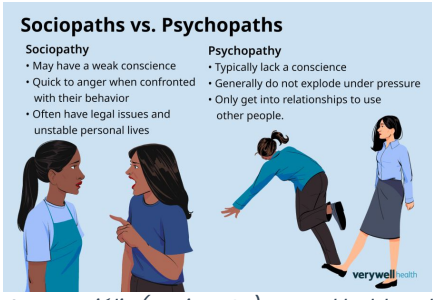


A nárcisztikusnak egy dolog fontos a világon, önmaga. Hiányzik belőle az együttérzés, fontosnak és csodálni valónak tartja magát.

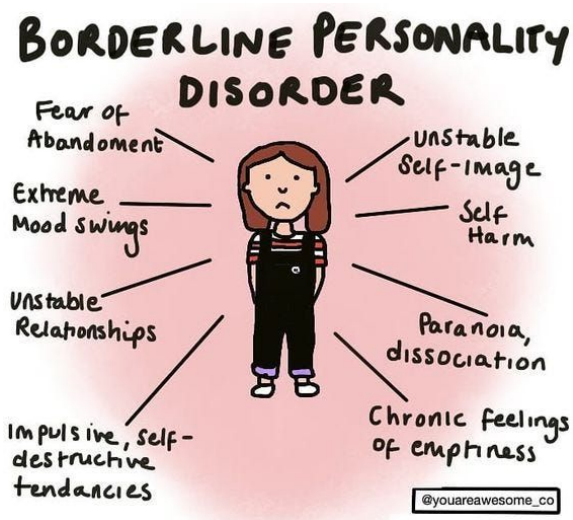
Nárcisztikus személyiségzavar (NPD): felfokozott önértékelés, felsőbbrendűség érzése, a betegnek folyamatos csodálatra és elismerésre van szüksége. Hiányzik belőlük az empátia, mások érzései nem igazán érdeklik. Manipulatív, kihasználó magatartást tanúsít, ha érdeke úgy kívánja. Kritikára érzékeny, de ezt arroganciával vagy haraggal álcázza. Az alant következő antiszociális személyiségzavartól abban tér el, hogy a nárcisztikus ember fő célja az elismerés és csodálat, míg az antiszociális személyiségzavaros egyén manipulatívan vagy agresszívan kihasznál másokat, hogy elérje célját.

Antiszociális személyiségzavar (ASPD, pszichopátia és szociopátia): Empátia és bűntudat teljes hiánya, manipulatív, megtévesztő, szabályszegő viselkedés, impulzív, felelőtlen, gyakran törvénybe ütköző cselekedetek. Képtelenek stabil kapcsolatok fenntartására, de másokat könnyen kihasználnak. Agresszív vagy domináns viselkedést mutatnak, ha érdekei úgy kívánják. A Pszichopata (manapság már inkább antiszociális személyiségzavarnak nevezik) hideg, számító, jól álcázott, intelligens, tervező, míg a Szociopata (aszociális személyiségzavar a korszerű megnevezése) impulzívabb, agresszívabb, kevésbé kontrollált. A Pszichopaták a társadalomra nagyon veszélyesek, mert morális korlátok nélkül valósítják meg céljaikat magas intelligenciájukkal. Gyakran ölnek céljaik elérése érdekében, hideg fejjel, nincsenek morális gátjaik. Tapasztalatok szerint a terápia nem javít a viselkedésükön, mert nem érzik magukat betegnek. Gyakori, hogy terápia után arról számolnak be, köszönik

a terápiát, mert már jobban értik az embereket, és emiatt majd jobban tudják őket a jövőben befolyásolni. Amíg kisközösségekben éltünk nem voltak nagyon veszélyesek, mert mindenki tudta róluk a faluban, hogy mire számítson és gyakran kiközösítették őket. Manapság a nagyvárosi létben virágzanak, hiszen senki nem ismer senkit, gyakran kerülünk ismeretlen emberekkel kapcsolatba és függésbe. A nagy cégvezetők között számos ilyen vonású ember található.
Míg a nárcisztikus személy hidegebb, de keresni akarja a csodálatot, az antiszociális inkább a kontrollt és hatalmat keresi, nem törődik mások véleményével, manipulatív és gátlástalanul kihasznál másokat, veszélyes másokra.
Borderline személyiségzavar (BPD): Extrém érzelmi instabilitás (pillanatok alatt változó hangulatok),



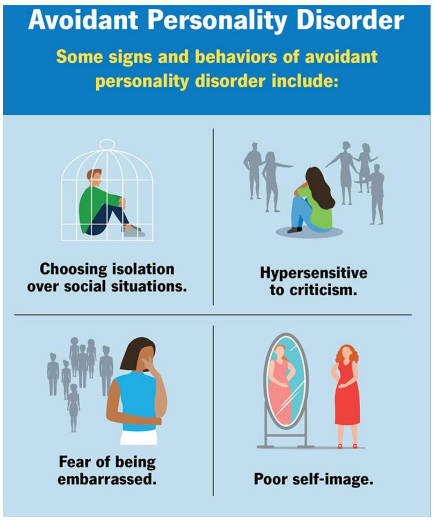
Az aszociális (sociopata) rosszul boldogul másokkal, agresszív, kiszámíthatatlan. Az antiszociális (pszichopata) gyakran nagyon intelligensen használ ki másokat, hogy boldoguljon, nincsenek erkölcsi gátlásai, ügyesen és veszélyesen manipulál. Terápiájuk nehéz, mert nem érzik magukat betegnek.



A borderline betegek szenvednek, leginkább magukban tesznek kárt mint másokban.

intenzív, kaotikus kapcsolatok, idealizálás és elutasítás ciklusai, önértékelési problémák, állandó belső üresség érzése, impulzivitás (pl. önkárosítás, szenvedélybetegségek, hirtelen döntések) jellemzi. Gyakori az elhagyatástól való félelem, még akkor is, ha nincs valós veszélye. A BPD-s érzelmileg intenzív és kiszámíthatatlan, inkább magában tesz kárt, mint másokban.

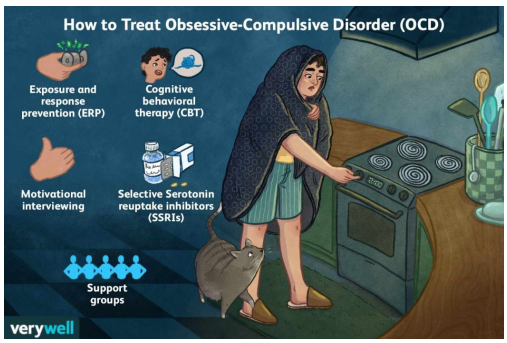
C csoport: Szorongó vagy félelemmel teli személyiségzavarok, az önértékelési problémákban, túlzott kontrollvágyban vagy függőségben nyilvánulnak meg.
Elkerülő személyiségzavar (AVPD): extrém szociális szorongás és önbizalomhiány, kerüli a társas helyzeteket, mert fél az elutasítástól és a kritikától, szeretne kapcsolatokat, de túlzottan fél a megszégyenüléstől, gyakran túlérzékeny a visszajelzésekre és elutasításokra.
Dependens személyiségzavar (DPD): extrém mértékű függőség másoktól, önálló döntések meghozatalára képtelenség, fél az egyedülléttől, és mások támogatására, jóváhagyására van szüksége, nehezen vállal felelősséget, inkább másokra bízza magát, hajlamos a behódoló viselkedésre, akár rossz kapcsolatokban is. A dependens személy kapcsolatokra vágyik, míg az elkerülő inkább fél tőlük.
Kényszeres személyiségzavar (OCPD): extrém perfekcionizmus, merev szabályokhoz ragaszkodás, rugalmatlan, kontrollmániás gondolkodás és viselkedés, hajlamos az érzelmek elfojtására, túlzottan munkaközpontú, nehezen bízik másokban, mert úgy érzi, csak ő tudja „jól" csinálni. Az OCD-ben kényszeres gondolatok és ismétlődő rituálék vannak, míg az



Az elkerülő sszemélyiségzavar kísérői.

OCPD-ben a túlzott perfekcionizmus és rigiditás dominál.

Az



A kényszeresek kezelésében a kognitív és viselkedés terápiák fontosak.

okok között mindhárom csoportban szerepelnek genetikai tényezők. Bizonyos örökölt temperamentumok (pl. introvertáltság, bizalmatlanság) növelhetik a kockázatot.
Az agyi dopaminrendszer eltérései, valamint a félelemmel és gyanakvással kapcsolatos agyi struktúrák (pl. amygdala, prefrontális kéreg) eltérő fejlődése és kommunikációja vezethet kialakulásukhoz. A környezeti tényezők között gyermekkori trauma, elhanyagolás vagy bántalmazás növelheti a paranoid és schizotípiás személyiségzavar kialakulásának esélyét. Társas izoláció gyermekkorban hozzájárulhat a schizoid személyiségzavar kifejlődéséhez. Folyamatos stressz vagy kiszámíthatatlan szülői viselkedés fokozhatja a bizalmatlanságot és az excentrikus gondolkodásmódot. Túlzottan megengedő vagy figyelemhiányos nevelés esetében növekedhet a kockázat. Társadalmi hatások (pl. sikerorientált vagy individualista kultúra) meghatározó lehetnek. Szociális elutasítás vagy bullying (gyermekkori társak általi folyamatos zaklatás) AVPD-hez vezethet.

Pszichoterápia és viselkedés terápiák az elsődleges kezelési módok, feltéve ha az érintett elfogadja hogy szüksége van rá, ez sokszor nem így van. Kognitív viselkedésterápia (CBT) segíthet a bizalmatlanság és gyanakvás enyhítésében. Türelmes, támogató terápiás kapcsolat elengedhetetlen, mert a betegek hajlamosak ellenségesen viszonyulni a terapeutához. Interperszonális terápia vagy szociális készségfejlesztés hasznos lehet, de a betegek gyakran nem motiváltak a terápiára. Csoportterápia bizonyos esetekben nem ajánlott, mert a szociális távolságtartás miatt diszkomfortot okozhat. Kognitív terápia segíthet a furcsa hiedelmek és paranoid gondolatok enyhítésében. Szociális tréning támogathatja az alkalmazkodóképesség növelését. Pszichodinamikus terápia segíthet a rejtett bizonytalanság és önértékelési problémák feldolgozásában.
Használhat még az életmódbeli változások és az önsegítés. Stresszkezelési stratégiák (pl. relaxáció, mindfulness) segíthetnek csökkenteni a szorongást. Szociális készségfejlesztés hasznos lehet a schizotípiás és schizoid személyiségzavarban. Támogató környezet fontos, mivel ezek az egyének gyakran elszigetelődnek. Érzelemszabályozási technikák (pl. mindfulness) segíthetnek BPD-ben. Konfliktuskezelési stratégiák hasznosak lehetnek NPD és ASPD esetén. Támogató csoportok segíthetnek a szociális kapcsolatok fejlesztésében. Fizikai aktivitás és strukturált napi rutin csökkentheti az impulzivitást és hangulati ingadozásokat.

Személyiségzavarokra nincs specifikus gyógyszer (hiszen bizonyos agyterületek közötti kölcsönhatások erősségét kellen megváltoztatni), de a tünetek enyhítésére alkalmazhatók: a) szorongáscsökkentők (pl. SSRI-k, SNRI-k), esetén segíthet. b) antidepresszánsok (SSRI-k, pl. fluoxetin, sertralin), OCPD esetén csökkentheti a kényszeres vonásokat. c) benzodiazepinek (pl. alprazolam) átmeneti szorongáscsökkentésre, de hosszú távon nem ajánlott függőségveszély miatt. d) ha túlzott szorongás vagy agresszió jelentkezik, kis dózisú antipszichotikumok (pl. riszperidon) segíthetnek.

A soroztot az agykéreg fejlődésének fejlődési zavaraiból fakadó betegségekkel zárjuk.



Szerző: Gulyás Attila

Idegrendszeri betegségek a biológiás szemével: Neurodevelopmentális zavarok

Neurodevelopmentális zavarok
A neurodevelopmentális, azaz idegrendszer fejlődési zavarok közül az Autizmus-Asperger spektrum zavart (ASD) és az ADHD-t (figyelemzavar-hiperaktív zavar) részletezem. Úgy gondoljuk ezeket az idegrendszer fejlődésében bekövetkező zavarok (vírusfertőzés, genetikai hajlam) okozzák, azzal, hogy a normális agyi kapcsolatrendszertől eltérőt alakítanak ki. Ezek hatására az elme kialakításában az egyes agyterületek más súllyal szólnak bele. Gyakran kiesnek összetevők, pl az ASDben a társas kapcsolatok értelmezésének integrálása. Igazából a Skizofrénia bizonyos eseteit is ide lehetne csapni, hiszen erős ott is a genetikai meghatározottság. A fent említett „hálózati betegségek" cikkek ezekre is vonatkoznak. Számos betegséget sorolnak még ide, de ezekről nincs kapacitásom részletesen írni: Rett-szindróma, Szelektív mutizmus, Fragilis X-szindróma, Smith-Magenis szindróma, Williams-szindróma

A személyiségzavarokban hatékonyabban terápiával gyógyíthatók. Feltéve ha a beteg ennek szükségességét elfogadja. Az egyes zavarokat eltérő megközelítésekkel a leghatékonyabb gyógyítani.

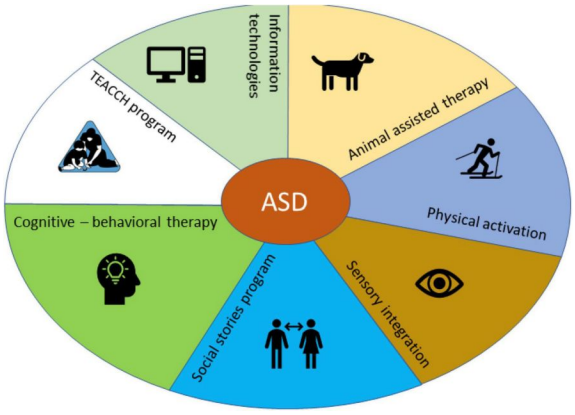
Autizmus spektrum zavar (ASD)
Egy neurodevelopmentális rendellenesség, amely hatással van a szociális interakciókra, a kommunikációra és a viselkedés-életvitel szervezésére. Az Asperger-szindróma korábban külön kategória volt, de ma már az autizmus spektrumon belül értelmezik, a spektrum enyhébb végén.
Fő jellemzők és tünetek: 1. Szociális interakció és kommunikáció nehézségei (nehezen olvassák mások érzelmeit és szándékait, kevés szemkontaktus vagy testbeszéd, szokatlan beszédstílus (pl. monotónia, túlzott formalitás)), nehezen értik a humort, szarkazmust, átvitt értelmű kifejezéseket), 2. Ismétlődő viselkedések és speciális érdeklődési körök (rutinokhoz való ragaszkodás (pl. mindig ugyanazon az útvonalon közlekedés), erősen fókuszált érdeklődés egy adott téma iránt (pl. vonatok, térképek, csillagászat), szenzoros érzékenység (pl. hangokra, fényekre, érintésre való túlzott vagy csökkent reakció)), 3. Nagy változatosság a kognitív profilban és az intelligenciában (lehet átlagos, kiemelkedő vagy alacsony intelligencia), nehezen váltanak a gondolkodási stratégiák között (rigid gondolkodás).



Az Autizmus spektrum zavar tünetei

AZ ASD gyengébb formájába tartozik az Asperger-szindróma, mely jó beszédkészséggel, de szociális nehézségekkel és speciális érdeklődéssel társul.
Az ASD nagy részben öröklött, kb. 80-90%-ban genetikai eredetű. Több száz génmutációval

hozzák összefüggésbe, főleg az idegi kapcsolatok kialakulásában szerepet játszó génekkel, melynek következményeként az agyterületek közötti információáramlás csökkent vagy nincs. Eltérések figyelhetők meg a a prefrontális kéregben (döntéshozatal), az amigdalában (érzelmek feldolgozása), a tükörneuron-rendszerben (empátia zavarok, mások viselkedésének nem megértése, nehézség a társas helyzetek értelmezésében), illetve a szenzoros feldolgozásért felelős területekben (érzékszervi ingerek feldolgozása, túl- vagy alulműködés). Kezelési lehetőségei között a: a pozitív megerősítésen alapuló viselkedésterápia (ABA - Applied Behavior Analysis), szociális készségfejlesztés (szociális helyzetek megértése, kommunikáció javítása), szenzoros terápia (túlérzékenység vagy alulérzékenység kezelése), beszédterápia, és gyógyszeres kezelés (ritkán, csak tünetekre, pl. szorongásra, hiperaktivitásra) szerepel. Sajnos jelenleg az autizmus nem gyógyítható, de megfelelő fejlesztéssel az életminőség jelentősen javítható.



Az ASD kezelésében sok féle nem gyógyszeres terápia szerepel. A betegség jelenleg nem gyógyítható, a betegek beilleszkedésében és a tünetek enyhítésében segítenek a különböző megközelítések.

ADHD

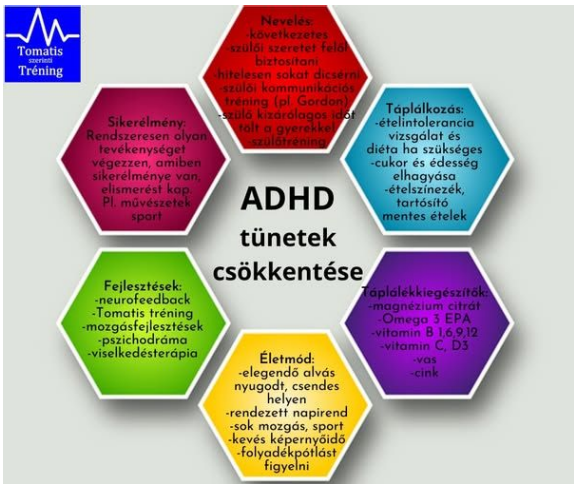


Az ADHD tünetei

A figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD – Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder) egy neurodevelopmentális rendellenesség, amelyet figyelemzavar, impulzivitás (hirtelen, átgondolatlan döntések, cselekedetek, reakciók) és/vagy hiperaktivitás jellemez. Gyermekkorban kezdődik, de gyakran felnőttkorban is fennáll. Az ADHD nem egyszerűen „rossz viselkedés" vagy „figyelmetlenség", hanem az agyműködés eltérő fejlődésének következménye.
Az ADHD három fő altípusba sorolható, az egyén tüneteinek dominanciája alapján: 1. Figyelemhiányos típus (ADD – Attention Deficit Disorder): könnyen elterelődő figyelem, nehézség a koncentráció fenntartásában, feladatok befejezésének problémája, gyenge szervezőképesség és feledékenység, lassú információfeldolgozás és döntéshozatal, valamint „Álmodozás", elkalandozó gondolatok. 2. Hiperaktív-impulzív típus: mozgásigény, „nem tud egyhelyben ülni", folyamatos beszéd, türelmetlenség, impulzív döntéshozatal, a következmények mérlegelése nélkül, mások félbeszakítása, valamint sorban állás nehézsége. 3. Kombinált típus: Mindkét fenti csoport tünetei együttesen jelen vannak.

Az ADHD többtényezős eredetű betegség, amelyben genetikai, neurobiológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak, a családi halmozódása gyakori. Több gén (pl. dopamin D4 és D5 receptorok) is kapcsolatba hozható az ADHD-val. Okozhatja Korai születés, alacsony születési súly, az anya terhesség alatti dohányzása, alkohol- és drogfogyasztása, illetve gyermekkori trauma, stressz vagy toxikus környezet.
A homloklebeny (prefrontális kéreg) alulműködésének eredményeként gyengék végrehajtó

funkciók (tervezés, szervezés, impulzuskontroll). Dopamin- és noradrenalin hiány miatt figyelemzavar és motivációs problémák jelentkeznek. A bazális ganglionok és a kisagy eltérései mozgáskontroll és impulzivitás problémákat okoznak.
Gyógyszeres kezelése a dopamin és noradrenalin szintjének szabályozását célozza, hogy javuljon a figyelem és az impulzuskontroll: stimuláns gyógyszerek (pl. metilfenidát – Ritalin, Concerta; amfetamin – Adderall) vagy nem stimuláns gyógyszerek (pl. atomoxetin – Strattera; guanfacin) Hatékony lehet a kognitív viselkedésterápia (CBT) az impulzivitás és szervezettség fejlesztésére, viselkedésterápia a jutalmazási rendszerek bevonásával napi rutin kialakításában, illetve Mindfulness és figyelemtréning a koncentrációs képesség javítására. Életmódbeli változások: strukturált napi rutin kialakítása, sport és mozgás (segít levezetni a felesleges energiát és fokozza a dopamintermelést), valamint egészséges étrend (megfelelő fehérje- és omega-3 bevitel) is segíthet.



A dopamin rendszerre ható gyógyszeek mellett az ADHDs betegek segítésében hatékonyak a különböző viselkedésterápiák és életmód változások.

Manapság az ADHD "divat lett". 2000 óta 180%-al nőtt meg a diagnosztizált ADHDsok száma. Kérdezné az ember: de miért? Az intelligens találgatásom az volna, hogy két lehetséges összetevőjű a dolog.

Az egyik az, hogy igazából nincs is több ADHDs, csak jobban feltűnnek az ilyen viselkedésű gyerekek. Régen azt mondták rá hogy szeleburdi, hebehurgya, izgő-mozgó. És régen, faluhelyen, 100 éve a városban ez nem is volt gond, hiszen sokkal egyszerűbb volt ez élet. Az emberek kimentek a mezőre, gondozták az állatokat, kinyitották a boltot. Talán kovács vagy egyéb nagy szakértelmet igénylő mesterember nem lett egy akkori szeleburdi, de az élet legtöbb területén nem volt komoly hátránya. Ezt gyanítom még az ASD esetében is el lehet mondani bizonyos szintig.

Mai, tudás alapú, magasan képzett szakembereket és emiatt hosszas tanulást igénylő világunkban nehezebben találják meg a helyüket. Az is egy szempont, hogy régen egy sokgyerekes, többgenerációs nagycsaládban nem tűnt fel egy ilyen gyerek. A kölkök kint játszottak a gazdaságban vagy kószáltak a mezőn, utána pedig már kiskamasz korukban befogták őket, hogy segítsenek a mezőn. Ma az atomizált, 1-2 gyerekes családokban ahol a szülők rettenetesen figyelnek, hogy gyermekeik a megfelelő oktatást kapják, komoly gondot okoz a figyelemzavar.

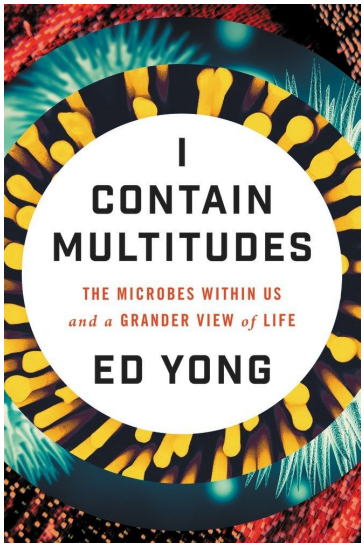
A másik gondolatom, de ez már lassan tény, hogy a multimédia, elsősorban az okostelefonokon állandóan elérhető szocmédia folyamatosan arra trenírozza a fiatal agyakat, hogy megosszák, váltsák a figyelmüket, ugorjanak az egyi 5 másodperces videóról a következőre, nyomogassanak. Nem csoda hogy agyuk ezt tnulja meg normálisnak és képtelenné válik arra, hogy valamit kitartóan kövessen, megoldjon és ez jól essen.

Ezzel zárjuk is az agyi betegségekről szóló cikksorozatot. Ha valakinek további kérdése akad. Kérdezze meg bátran a Hozzászólásban vagy a szurkeallomany@koki.hu email címen

Szerző: **Gulyás Attila**

Utazások a belsőnkben és más élőlények világában: Ed Yong könyvei I.

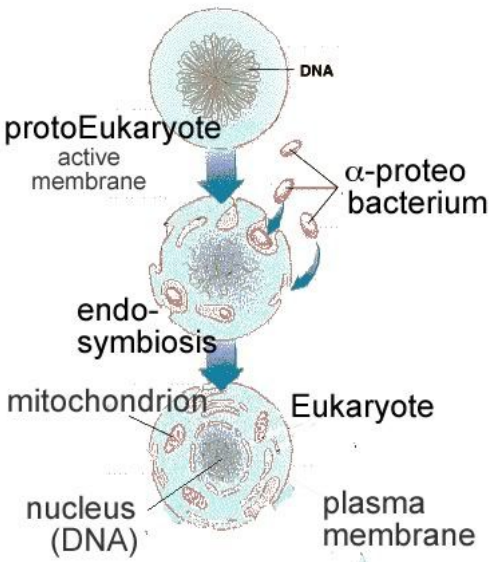
Két könyvet mutatok be. Igaz egyik sem az agyról szól és sajnos magyar fordításuk sincs, de mindkettő hihetetlenül olvasmányos és szemléletformáló, humoros, élvezetes. Szerzőjük Ed Yong, Malajziában született, angol-amerikai tudományos újságíró. Nemrég Pulitzer díjat érdemelt ki COVID-ról írt könyvével (azt még nem olvastam, így nem is írok róla).



Öt éve olvastam „I contain multitudes" című remekművét és amikor megtudtam, hogy újabb könyve jelent meg „An Immense world" címmel, azonnal lecsaptam rá. Mindkét könyv a tudományos írás gyöngyszeme, szerzőjük éveket töltött a témák körüljárásával, megértésével, könyvei megírásához szakembereik tucatjait kereste fel.

Az „I contain multitudes", címe saját fordításban: „Sokaságból vagyok", azt mutatja be, milyen fontosak a bennünk élő mikrobák. Szerencsére lassan az orvostudomány is kezdi elfogadni, hogy nem csak rossz baktériumok vannak, sőt azok vannak kisebbségben. Lassan közhely, hogy testtömegünk 10%-a baktérium, vírus és egyéb mikrobák. Ha sejtszámra nézzük (bár a vírusok ugye nem sejtek) akkor jelentősen többen vannak, mint testi sejtjeink és, nagyon fontosak szervezetünk egészséges működése szempontjából.

A könyv annak megvilágításával kezdődik, hogy mióta kialakultak a többsejtű szervezetek, azok sejtjei mindig is együtt éltek mikrobákkal, akik részt vettek testük felépítésében, fejlődésének alakításában, és az anyagcsere elengedhetetlen lépéseit bonyolítják. Arról ugye ne is beszéljünk, hogy az Eukarióta, valódi sejtmagvas sejtek is egy szimbiózis eredményeként alakultak ki. Összeállt egy archebaktérium egy proteobaktériummal és kialakult a sejtmagvas sejt, benne az energiát adó mitokondriumokkal. A növényi sejt esetében még egy cyanobaktérium (kékeszöld alga) is beszállt a buliba, belőlük lettek a zöld színtestek. De ezeket a dolgokat már több évtizede tudjuk.



Már testünk sejtjeinek kialakulásában is egy szimbiózis játszott alapvető szerepet. A valódi sejtmagvas sejtek (eukarióták: növények, állatok

gombák) 2 milliárd éve alakultak ki, amikor egy archebaktériu és egy proteobaktérium szimbiózisba lépett.

Endoszimbiontáink, mikroflóránk, egysejtű segítőink az immunrendszer kialakulása óta, meghatározóak az immunrendszer működésében is, annak tanításában és féken tartásában. Nem csoda, hogyha feleslegesen (nátha, megfázás esetén) antibiotikumokkal szőnyegbombázzuk mikrobáinkat, a fékek nélküli tanácstalan immunrendszer allergiákkal és autoimmun betegségekkel rombolja testünket.
Rövidség okán, csak néhány érdekes tényt említek a könyvből, mely rávilágít arra, hogy mikrobáink nélkül nem élhetnénk.



Az újszülöttet nyálkás magzatmáz borítja, mely többek között hordozza azokat a mikrobákat amik a szülőcsatornán való áthaladáskor anyja mikrobiomjából tapadtak bele. Ez a 'csomag' segíti majd az újszülöttet egészséges bőr és bélflórájának kialakításában.

Kezdjük a születéssel. A magzatburok és a méhlepény viszonylag sterilen tartja a magzatot fejlődése alatt. Ahhoz hogy a túléléshez szükséges bélflórája kialakuljon, a szülés alatt az anyja szülőcsatornáját borító váladékban élő baktériumokat „nyalja fel". Azok oltják be tápcsatornáját. Később már nehezen szerezné meg a mikrobákat, mert az első néhány szoptatás után beindul gyomrában a sósavtermelés, melynek célja kettős: egyrészt a savanyú közeg segít a tejfehérjék lebontásában, másrészt a savval teli gyomor megakadályozza, hogy a külvilágból „ellenőrizetlen", veszélyes mikrobák telepedjenek meg tápcsatornájában. Vannak arra mutató eredmények, hogy a manapság divatos császármetszéssel született csecsemők bélflórája kevésbé ellenálló, mert születésükkor nem kapták meg az anyai „csomagot".

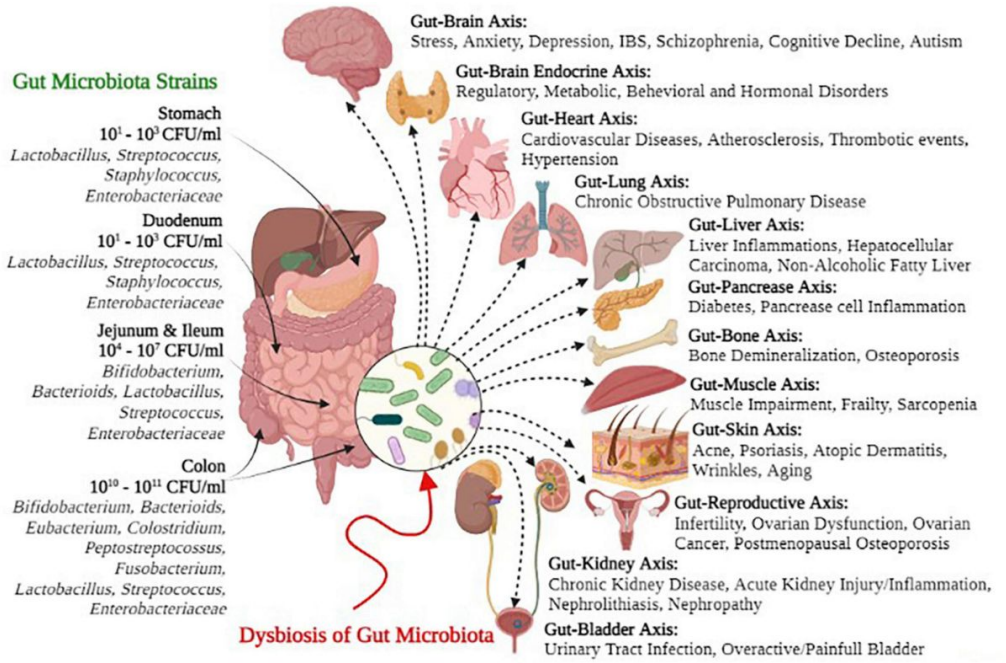


Az anyatej nem csak a csecsemőt táplálja, hanem a bélflóráját alkotó baktériuokat is. Az anyatejben többszáz olyan cukor van, amit csak a baktériumok tudnak megemészteni.

De a gyermek korai életében is meglepő dolgokra bukkantak. Az anyatej számtalan olyan cukorfajtát tartalmaz amik nem a csecsemőt, hanem bélbaktériumait táplálják. Az ember a sokféle cukormolekula közül csak néhányat tud felvenni és feldolgozni: glükóz, fruktóz, szaharóz, laktóz (no ezt már pl. nem tudja sok felnőtt). Az anyatejben a tejcukor mellett közel 200 féle cukor van még, egyszerű cukrok, di és oligo-szaharidok (kettő vagy több különböző cukormolekulából álló összetett cukrok). Minden baktériumfaj egy anyagcsere bűvész, egy vagy több kémiai anyag felhasználásával képes sejtjeit építeni és hulladékként számtalan, szervezetünk számára fontos anyagot szabadít fel (rövid szénláncú zsírsavak, B vitaminok,

stb.). Az anyatej cukorkoktélja elősegíti a csecsemő számára fontos bélbaktériumok virágzását és a betegséget okozók visszaszorulását.

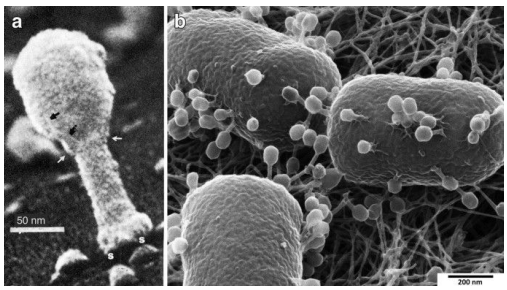
A felnőttekben is fontos a gazdag, ellenálló bélflóra. Ugyanis a táplálékunkban jelen levő anyagoknak csak nagyon kis részét tudják bélfalunk sejtjei felvenni. Számos molekulát meg kell emészteni, át kell alakítani. Saját emésztőnedveink csak a táplálékmolekulák elenyésző részét tudják lebontani felvehető alkotóelemekre.Az emésztés és átalakítás oroszlánrészét endoszimbiontáink végzik. Ha bélflóránk szegényes, bizonyos tápanyagok rossz irányba indulnak el a lebontás útján és pl. metán, kénhidrogén keletkezik, magyarul felfújódunk és rettentően büdöseket pukizunk.



Tápcsatornánk eltérő szakaszain más típusú baktériuok élnek (bal oldal). Ha felbomlik belünk ökoszisztémája, gyakorlatilag összes szervünket érintő betegségek alakulhatnak ki, ugyanis szervezetünk nem kapja meg azokat a tápanyagokat, amiket csak bizonyos bakteriális segítőink tudnak előállítani.

Gazdag bélflórát pedig gazdag táplálkozással lehet kialakítani. De mi a gazdag? A változatos! Az egyes növényfajok másféle cukrokat és zsírokat-olajokat tartalmaznak, azaz minél többféle növényt eszünk annál ellenállóbb lesz bélflóránk. Azt mondják egy nap együnk legalább 20 féle növényt. Ez soknak hangzik, de nem az: retek, uborka, saláta, csicsóka, cékla, dió, mogyoró, zabpehely, rizs, krumpli, édesburgonya, kenyér, lassan meg is van.

A könyv mesél még arról is, hogy milyen fontos szerepe van a baktériumoknak az immunrendszer kiegyensúlyozott fejlődésében. Vannak olyan baktériumok amik például megtaníthatják immunrendszerünket arra, hogy nem kell a földimogyoróra anafilaxiás sokkal reagálni, csak nyugi. De a kedvencem a takonyról szóló történet. A takony bonyolultabb mint látszik. A nyálkás trutyit poliszacharidok alkotják, sok-sok cukormolekula egymáshoz kapcsolva. Ezek vizet kötnek meg és kialakítanak egy védőbevonatot



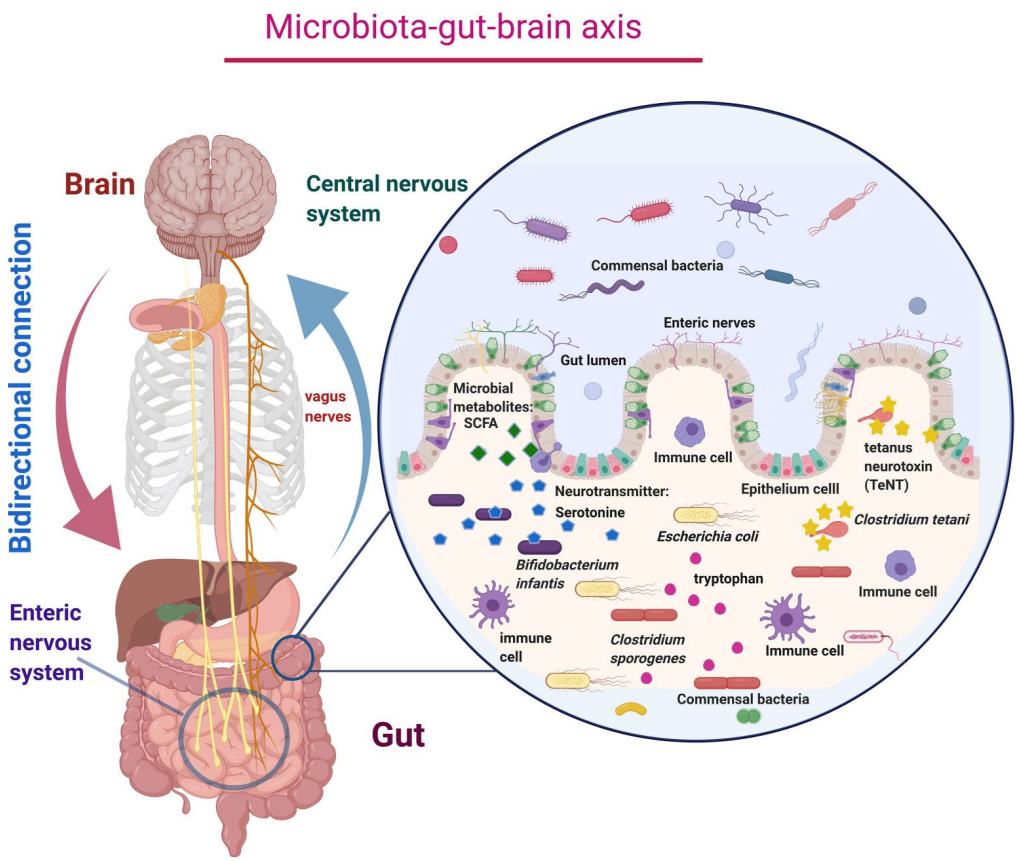
Orrváladékunk apró ninja-kat, bakteriogágokat tartalmaz, melyek megtámadják a kórokozó baktériumokat. Bal oldalt egy bakteriofág (latin jelentése baktériu-evő) pásztázó

elektronmikroszkópos képe. Jobboldalt fágok által megtámadott baktériumok.

nyálkahártyáinkon, hogy a kórokozó vírusok és baktériumok ne jussanak be sejtjeinkbe. Ugyanis hozzátapadnak ezekhez a cukrokhoz. De a takony szolgáltat még számura egy meglepetést, apró bérgyilkosokat. Orrváladékunk tele van bakteriofágokkal, olyan vírusokkal amik baktériumokra vadásznak. A poliszaharid nyálkában várakoznak, hogy a külvilágból érkező, a nyálkában megakadó baktériumokat megtámadják. Hoppá! Nem csak rossz vírusok vannak, hanem számunkra hadrafoghatók is.

No még egyet. A kutatók már egy ideje pedzegetik, hogy táplálkozásunk, emiatt bélflóránk összetétele valamint idegrendszerünk állapota összefügg egymással. Azt találták például hogy az autisták bélflórája eltér az egészséges emberekétől. Előkerül itt a szokásos mantrám, hogy a korrelációt, az összefüggést nem illik összekeverni az oksággal a kauzalitással. Attól hogy A együtt jár B vel még nem fakad, hogy A okozza B-t vagy fordítva. Lehet akár közös okuk is (lásd a hibásan elterjedt őrület, hogy az oltás autizmust okoz, a közös ok itt, hogy a gyerek 2 éves lett, akkor kapja az oltást és az autizmus akkor kezd láthatóvá válni, az oltástól függetlenül). Az autizmus és a bélflóra esetében még nem teljesen világos van-e okság, de úgy tűnik igen, ráadásul kölcsönös.

Jóideig úgy gondoltuk, hogy ha idegesek vagyunk, stresszesek megváltozik bélrendszerünk ritmusa, vérellátása és emiatt bélflóránk, lásd pl. a stresszel együtt járó tápcsatorna betegségeket (fekélyek, divertikulózis, székrekedés, stb.). Kezdenek azonban olyan adatok is felhalmozódni, miszerint bélflóránk összetétele is kihathat kedélyállapotunkra. Egyrész



Központi és bélidegrendszerünk között kétirányú a kapcsolat. Lelkiállapotunk befolyásolja zsigereink működését, ami kihat a bélflóra összetételére. Jobb oldalon fent a testünkben, alul a beleinkben található baktériumok láthatók. A kettő között a bélfal, melynek felszínét a bélbolyhok növelik. Bélbaktériumaink a sok hasznos tápanyag (zöld rombusz, piros kör) előállítása mellett, ingerületátvivő anyagokat is előállítanak (kék ötszög, szerotonin), melyek a bélidegrendszerre és a központi idegrendszerre is hatnak. Fertőzés esetén a kórokozók neurotoxinokat, idegmérgeket, mint például tetanust toxint (sárga ötágú csillag) szabadítanak fel.

bizonyos diéták javítanak pl. az Autisták állapotán, másrészt számos baktériumtörzsről kiderült, hogy szerotonint szabadítanak fel a bélben és ezzel befolyásolják kedélyállapotunkat. Még az is kiderült ravasz kis szimbiontáinkról, hogy ha ízlik nekik egy kaja, akkor több szerotonint szabadítanak fel, azaz bizonyos ételektől (ami nekik ízlik) boldogabbak leszünk és legközelebb is szívesen fogyasztjuk. Most akkor a farok csóválja a kutyát?

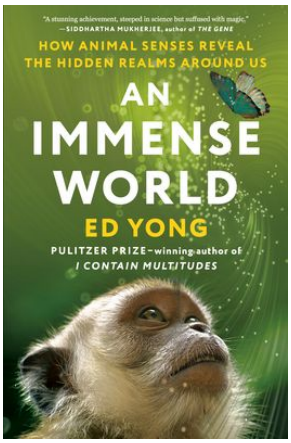
Számos érdekes és meghökkentő szálon fut még a könyv. Mire végére érünk nem ÉN-ként nézünk magunkra, hanem együttműködő szervezetek univerzumára.

Folytatjuk... Yong következő könyvvével.

Szerző: **Gulyás Attila**

Utazások a belsőnkben és más élőlények világában: Ed Yong könyvei II.

Nézzük Ed Yong másik remek könyvét, az „Immense World”-öt, a „Hatalmas Világot”. A könyv világa azért hatalmas, mert végigvezet minket azokon a világokon amit tőlünk jelentősen eltérő érzékszervekkel rendelkező élőlények élnek meg.



A főemlősök, az ember is, igen fejlett látórendszerre tettek szert az elmúlt 40-50 millió év evolúciója során. Hasraütéses becsléseink szerint érzékelésünket 80%-ban látásunk uralja, hallásunk, tapintásunk, ízérzékelésünk és szaglásunk szerepe eltörpül a látásé mellett. De a legtöbb élőlényben ez nem így van. Teljesen más arányokban és teljesen más módokon érzékelik és ezért élik meg a világot. Mit érez egy kutya, egy denevér, egy delfin, egy csillagorrú vakond, egy polip, egy pók, egy elektromos hal? Mindegyiknek másból áll a világ. Evolúciós léptékben nézve a szaglás és a jelentősen egyszerűbb ízlelés, együtt a kemorecepció, a legősibb és legfontosabb érzékszerv. Már az egysejtűek viselkedését is befolyásolja az, hogy sejtfelszíni receptoraikkal érzik a tápanyagokat és egyéb molekulákat.



Az elszaladó állat lassan oszló, sodródó molekulafelhőt, illatnyomot hagy maga után. A jó szaglású állatok, mint például a kutyák ezt követni tudják. Számukra a világ lassan oszló nyomokból áll.

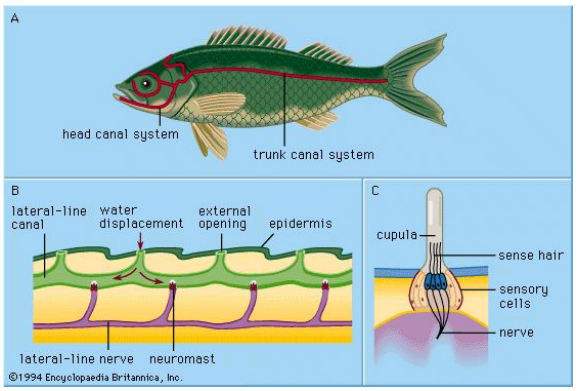
A könyv a szagló világ bemutatásával kezd. Ami nem véletlen, hiszen a szaglás (kémiai érzékelés) a legősibb érzék. Mi emberek a fény útján azonnal látjuk a dolgokat, de csak azokat amikre rálátásunk van, és csak akkor amikor éppen ott vannak. Egy kutya például azt is orrolja, ami fél órája, 10 perce történt a környéken és azt is kiszagolja akár ami a ház túloldalán történt. A világa egy lassan folyó, lassan zajló világ. Amikor a reggeli sétán megáll minden bokornál, olyan neki mint mikor mi újságot olvasunk. Ki és mikor, milyen sorrendben járt itt, merről jött? Egészséges volt? beteg? mit evett? tüzel-e éppen? Szemét csak akkor használja amikor gyorsan el kell kapnia valamit, de oda még orra vezeti. Vagy képzeljük el

azt, hogy a sáskáknak, hangyáknak az szag és ízérzékelése a csápjukon és a lábaikon van. Amikor rálépnek valamire vagy csápjukkal megérintik, nem csak tapintják azt, hanem ízlelik is. Nehéz elképzelni azt, hogy a tárgyaknak nem csak az alakját és tapintását érzékeljük, hanem azonnal az ízét is. Bár lehet ha emlékeznénk csecsemő korunkra amikor még mindent a szájunkkal tapogattunk le, beugrana ez az érzés.



A csillagorrú vakond 2x11 tapogatócsápjával érzékeli a föld rezgéseit, melyek elárulják hol lapul zsákmánya. Tapintása beterjed a föld alá.

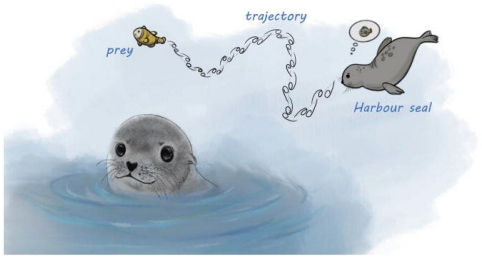
A könyv egyik legérdekesebb szereplője a csillagorrú vakond. Az orrán mint a napsugarak, körben nyúlvány található, melyek tele vannak tapintó készülékekkel. De ez egy olyan tapintás, amely nem csak a közvetlen közelt érzékeli, hanem a föld alatt terjedő rezgéseket, a turkálás által keltett visszhangokat. Állatunk tapintása akár arasznyira is ellát, érzi hol mozognak a férgek a földben.



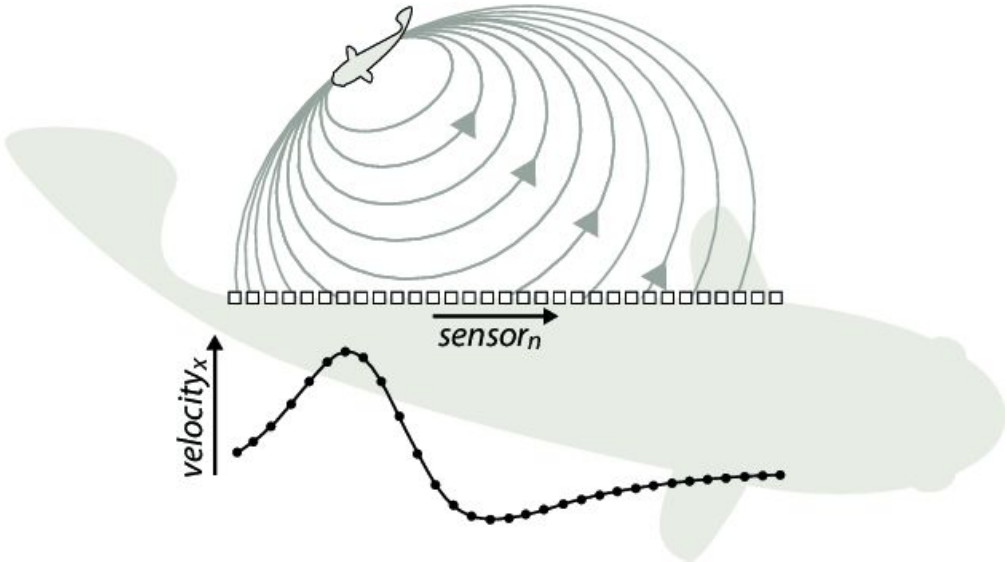
A halak oldalvonalszerve egy csatornarendszer az oldalukon és a fejükön. A csatorna kapcsolatban van a vízzel. A vízben terjedő nyomáshullámok hatására a csatornába áramló víz érzéksejteket hajlít meg. Ezek alapján a halak érzékelik a vízben terjedő rezgések forrásának helyzetét és ezáltal környezetük térbeli szerkezetét. Az oldalvonal szervből fejlődött a gerincesek halló és egyensúlyozószeve, illetve bizonyos halakban az elektromos tér érzékelésére is képes. Képzeljük el, hogy ezek a halak testfelszínükön egyszerre és összefonódva érzékelik a vízramlást és az elektromos teret. Érzik a környezet geometriáját, a mozgásokat és a mozgó élőlényeket.

A kiterjesztett tapintás egy másik formája a vízi állatokban figyelhető meg. Egy hal oldalvonal szerve (amiből majd a többi gerinces halló és egyensúlyozó szerve és az elektromos halak elektromos érzékszerve fejlődik), egy fóka vagy egy rozmár bajsza érzékeli a vízben terjedő rezgéseket, örvényeket. Ha egy fókának lefedik a szemét továbbra is ügyesen elkapja a halakat.A halak úszás közben örvényeket keltenek, melyek akár percekig is megmaradnak. Egy fóka a bajszával érzi amikor átúszik egy hal „kondenz csíkján", azt is tudja merről jött, merre megy. Addig követi míg utol nem éri. Azt is tudja mekkora a hal és milyen gyors. Ha viszont a bajszát lekötik, pusztán a látására hagyatkozva nem sokra megy. A halak hasonlóan éreznek oldalvonal szervükkel. Érzékelik a saját vagy a víz áramlása által keltett lökéshullámok visszaverődését, elhajlását és ezáltal

a környezetben lévő akadályokat, prédát, ragadozót.

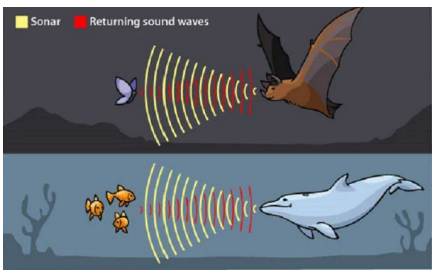


A fókák bajszukkal megérzik a halak által keltett örvényeket és akár percek múlva is követni tudják őket.



A ragadozó hal (szürke, alul) oldalán elhelyezkedő oldalvonal érzékelő sora által észlelt áramlás eloszlás (grafikon) alapján meg tudja határozni a zsákmány, helyzetét (irány, távolság), méretét és mozgását.

És persze itt vannak az ekholokáló, hangradarral érzékelő állatok. A levegőben a denevérek, a vízben a cetek (fogascetek). A két közegnek mások a tulajdonságai, ezért kicsit másképp is zajlanak a dolgok. De mindkét esetben az állatok nagyfrekvenciás hanghullámokat bocsájtanak ki és a visszaverődő hangok alapján alakítanak ki egy 3D képet a világról. De nem csak azt látják, hogy hol van valami és merre mozog, hanem azt is hogy mekkora és milyen az állaga. A kemény, puha, kerek és szögletes dolgokat más hang „színűnek" látják. A delfinek, mivel a víz jobban és gyorsabban vezeti a hangot mint a levegő, a tárgyak belsejébe is belelátnak, mint az orvos az ultrahanggal a várandós anya pocakjába. Kísérletekben meg tudtak különböztetni egymástól két egyforma méretű fémgömböt, amiknek a falvastagsága a milliméter tized részével tért csak el. És mivel a delfineknek, a denevérekével szemben viszonylag jó a látása, amit egyszer hanggal letapogattak szemmel is felismerik. Azaz vizuális és akusztikus (látó és halló) világuk egymásba fonódik.



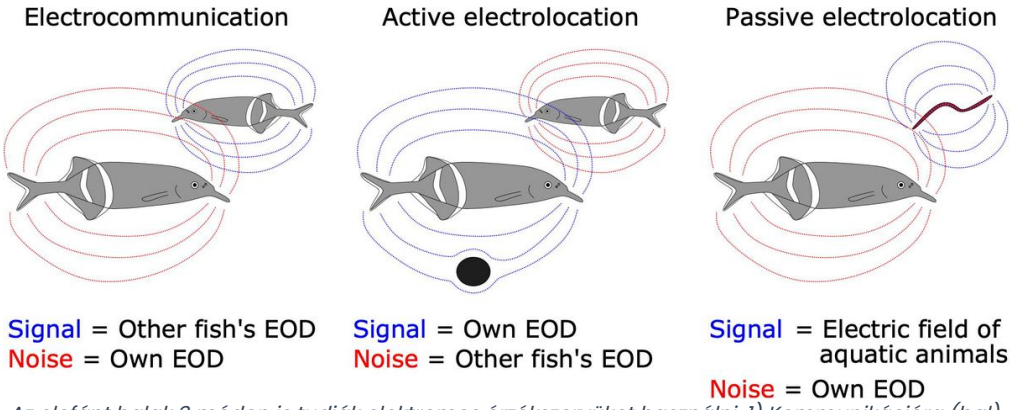
A denevér és a delfin levegőben és vízben kibocsájtott ultrahangja (sárga hullámok) visszaverődik a tárgyakról (piros hullámok), melyek helyzetét, távolságát, mozgását és még anyagát is lehet a visszaverődések alapján érzékelni.

De ekholokálni emberek is tudnak. Több fiatalon megvakult ember kezével vagy nyelvével



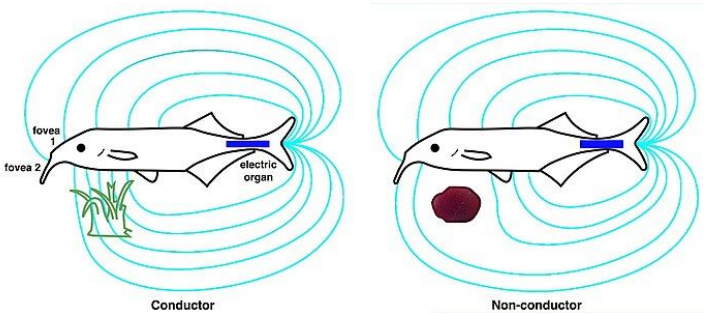
Daniel Kish kora gyerekkorában vakult meg. Olyan jól megtanulta a csettintések visszhangján alapuló ekholokációt, hogy még biciklivel is tud közlekedni. Daniel más vakoknak is megtanítja ezt a módszert. A visszhangfeldolgozás agyának látásra nem használt részében történik.

csettint, botjával kopogtat és a visszhangok alapján képes tájékozódni. Van aki olyan hatékonyan, hogy kerékpározik is. És akkor egy kis agykutatás: megvizsgálva ezeket az embereket kiderült, hogy ekholokáció alatt a látókérgük aktiválódik, részt vesz a halló információ térbeli feldolgozásában. Elvesztett látásuk miatt a látókéreg parlagon maradt, amit a hallórendszerből érkező ingerek kitöltöttek és építkeztek a látókéregnek arra a képességére, hogy térbeli információkat is képes feldolgozni.



Az elefánt halak 3 módon is tudják elektromos érzékszervüket használni. 1) Kommunikációra (bal), fajtársaik aktív elektromos terét (kék) érzékelik (piros). 2) Aktívan érzékelnek (közép): a maguk által gerjeszetett elektromos tér (kék) torzulásait érzékelik. 3) Passzívan érzékelnek (jobb): Más állatok által gerjesztett (kék) mezőt érzékelnek (piros).

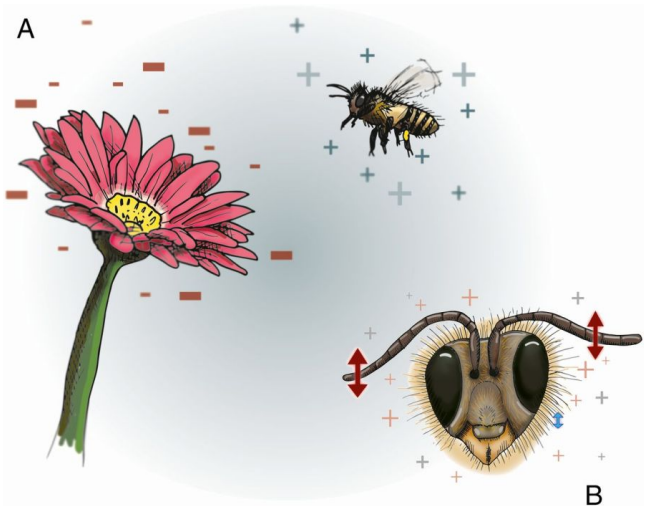
Mi is van még. Ja persze, hát az elektromos érzékszervek. Mindenki hallott már az elektromos angolnáról vagy rájáról, melyek 6-800 V-os áramütéseikkel egy lovat is le tudnak teríteni. Az elektromos halaknak azonban 3 vállfaja van. 1) akik elektromos impulzusokat tudnak kelteni, de nem érzékelnek (lásd a fentiek), 2) elektromos mezőt tudnak érzékelni és ezzel érzékelik a környezetüket (passzív érzékelés), valamint, 3) saját elektromos mezőt keltenek, és ennek alapján tapogatják le környezetüket (aktív érzékelés) és bizonyos esetben még vadászni is tudnak mezejükkel. Egy passzív érzékelő a más állatok által, izommozgás közben kibocsájtott elektromos mezőket érzékeli. Ez hasonlít a csillagorrú vakond kiterjesztett tapintására, mert ezek a mezők jónéhány centire terjednek ki. Nyilván a



Az elefánthal a teste végén elhelyezkedő elektromos szerve által

keltett erőtérrel tapogatja le a környezetét. A tárgyak vezetőképességük függvényében torzítják ezt a mezőt, mely torzulásokat a hal az oldalvonalszervből fejlődött elektromos érzékelőkkel érzékel. így érzékeli környezetének szerkezetét.

látással szemben sötétben, zavaros vízben, vagy a vízfenékben elrejtőző zsákmány észlelésében előnyös. Ily módon találják meg a kisebb cápák és ráják, a homokban rejtőző halakat, rákokat, férgeket. És bizony a kacsacsőrű emlős kacsacsőre is egy ilyen érzékszerv, ezzel kutat csigák és férgek után, igaz az nem a halak oldalvonalszervéből, hanem szőrtüszőkből fejlődött.
A finom és kevésbé finom elektromos mezők előállítására képes halak, például az akvaristák kedvencei, a hatalmas agyú elefánthalak három féle dolgot is érzékelnek. Egyrészt passzívan a zsákmányok izmai által előállított teret, ami alapján megtalálják prédájukat, másrészt fajtársaik kommunikációs jeleit, harmadrészt pedig a saját maguk által előállított elektromos tér torzulásait, melyet környezetük, a víznél jobb vagy rosszabb vezetőképességű elemei állítanak elő. Ezzel érzékelnek akadályokat, illetve még az álcázásként mozdulatlanná merevedett zsákmányt is. Ráadásul ha összeállnak csapatba akkor közös elektromos mezőjük segítségével közös észlelésük még pontosabb lesz!



A földből negatív töltéssel feltöltött virágokhoz közelítve a levegőben repülő, pozitív töltési méhet a virág gyengén vonzani fogja. Ettől csápjára és szőrszálai erő hat, amitől azok finoman elmozdulnak. így a méhek mozgás-érzékelőikkel elektromos teret is tudnak érzékelni. Már távolról meg tudják mondani mikor járt utoljára egy másik méh egy virágon. Mert a látogatás után a virág töltése kisebb.

Nemrég arra is fény derült, hogy a rovarok is képesek elektromos erőterek érzékelésére. A légkörben töltészétválás figyelhető meg, a Föld negatív a levegő pozitív. Mivel a virágok nedvesek, jó vezetők, azaz a virágok is negatívak. A levegőben repülő poszméh pedig pozitív. Amikor egy virához közeledik érzi annak negatív töltését, mivel az elkezdi vonzani és elhajlítani a testén található pozitív töltésű szőrszálakat. Kicsit, de érezhetően. Amikor egy méh a virágra száll, egyrészt az elektromos vonzás miatt rátapadnak a negatív töltésű virágporszemcsék, másrészt kisüti a virágot. Annak töltése csökken. Így egy nemrég meglátogatott virág töltésén érezni, hogy most nem sok nektár van benne. A méhnek le se kell szállnia ahhoz, hogy érezze ezt a virágot majd csak később érdemes meglátogatni.

Biztos sok minden van még amit kihagytam az elemi érzékszervekről, de azt nem hagyom ki, hogy a könyv vége fele azt is tárgyalja Yong, hogy mindezt nem úgy kell elképzelni, hogy ezek az érzékek önmagukban alkotnak egy képet a világról, hanem egymásba fonódnak, mint a delfinnél a látás és az ultrahang radar képe vagy ahogy mi élünk át egy pillnatot: a szagokat, fényeket, hőmérsékletet és testünk helyzetét..

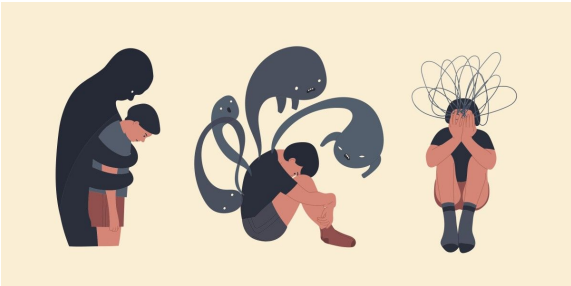
De az érzékelés úgy is lehet más mint a polip esetében. Akinek nem egy központi idegrendszere van mint nekünk, hanem 9 agya, 1-1 minden karjában és még egy a fejében. A karok gyakorlatilag elkülönülten megoldják az érzékelést és a cselekvést. Ráadásul a polip karjai nem csak tapintanak, hanem ízlelnek is, egy íz-tapintás világban élnek. Aztán valamit megbeszélnek a fejben levő aggyal, ami elsősorban a polipok fejlett szeméből kap igen jó minőségű képet. Ez az agy valamennyire összehangoló szerepet tölt be a látás és az egyes



A polip mindne karja kicsit külön gondolkodik (8 kar 8 agy), de a központi agy (+1 agy), mely a szemekkel van elsődleges kapcsolatban, néha ötleteket ad nekik. Itt egy rákot látott meg a befőttesüvegben. A karoknak nem lesz gond ezt meszerezni.

karok között. Lehet, hogy felhívja valamelyik kar figyelmét arra, hogy ott látok valami érdekeset, indulj el abba az irányba és tedd amit jónak látsz. A polip elméje lehet hogy kicsit olyan mint egy hasadt tudató emberé, az elme egyes területei saját életet élnek. Csak valószínűleg a polip ezt megszokta egy hasadt tudatú ember meg nem. Bár mint az „Egy csodálatos elme" című filmben láthattuk, kognitív terápiával lehet segíteni abban, hogy valaki ezzel a zavarral éljen.

És ha már skizofrénia, megint agyműködés. Az érzékelés egyik alapvető problémájáról is ír a könyv: Hogyan tudja megkülönböztetni egy élőlény, hogy amikor hozzá ér valami az azért van, mert Ő nyomja neki valaminek, vagy azért, mert valaki hozzáért? A giliszta például ha megérintjük, azonnal visszahúzódik, pedig kisebb inger éri bőrét, mint amikor maga fúrja bele magát a földbe. Vagy egy hal honnan különbözteti meg a saját mozgása által keltett vízhullámokat egy közeledő ragadozó vízhullámaitól. A válasz ott van, hogy amikor egy állat valami akciót tervez, erről az érzékelő rendszerét is értesíti, küld egy másolatot a tervről (corollary discharge-nak hívják ezt angolul), melyet „kivon" az idegrendszere az érzékelt jelekből. Ha mi mozogtunk ezt levonjuk az érzékeltekből, ha nem marad semmi akkor nincs érzékelés magasabb szinten, ha marad, vagy nem mozogtunk és nincs mit levonni akkor érzetként tapasztaljuk. Innen ered ugye, hogy pl. nem tudjuk magunkat megcsiklandozni, mert agyunk tudja, hogy az inger tőlük származik. Mindezek alapján azt veti fel a könyv, hogy a skizofrének hallucinációi esetleg onnan erednek, hogy agyukból hiányzik ez az átcsatolás, és emiatt nem tudják eldönteni, hogy amikor agyuk érző területén megjelenik egy aktivitás, az most egy belső monológ (gondolatok) vagy egy valós külső beszéd eredménye-e. Hibásan azt hiszik, hogy gondolataik, kívülről származó hangok, amiket valakik sugallanak. A felvetés helyességét támogatják azok a megfigyelések, melyek szerint a skizofrének egy része (elsősorban a pozitív tüneteket mutatók) saját érintésüket is érezhetik külső eredetűnek, akár csiklandozásnak is.



Az érzékelés egyik alapproblémája, hogy amikor egy inger ér arról az érzékszerv nem tudja eldönteni a külvilág okozta, vagy mi okoztuk azzal, hogy valamit csináltunk. Ezért az agyban az érzékelő területek megkapják a mozgató területekről származó terveket is, majd azokat kivonják az érzékelésből. így derül ki az inger honnan származik. Skizofréniában, melyet tudathasadásnak is neveznek, a betegek azért hallucinálnak, hallanak hangokat és éreznek dolgokat, mert ugyan saját agyuk tervez valamit, de erről nem értesíti az érzékszerveket. Amikor egy beteg gondol valamire, belső beszélgetést folytat, de mivel ennek ténye nem jut el a magasabb rendő hallásfeldolgozás területére ezeket a külvilágból érkező hangoknak, sugallatoknak gondolja.

Hát ennyit a remek Ed Yong könyvekről, drukkoljunk magyar fordításuk is megjelenjen.
Az jutott még az eszembe, hogy írok egy filmajánlót amelyben a különböző idegrendszeri betegségekben szenvedő emberek történetét bemutató filmeket lajstromozom (Rainman,

Ébredések és társaik).

Szerző: **Gulyás Attila**

Ideges vagy? Szedjél hangyát! Vagy méginkább: sétálj egyet az erdőben!

Most már hivatalos! Eddig is sokan sejtettük, hogy egy séta a természetben nyugtató, de most már papírunk is van róla.
Ássunk bele a Molecular Psychiatry nevű újságban megjelent cikkbe. A kutatók azzal kezdik, hogy arról már korábban is voltak eredmények, miszerint a városi lét együtt jár számos lelki betegséggel. A szorongás, depresszió és skizofrénia másfélszer olyan gyakori városlakókban, mint vidéki rokonaikban. Alapos statisztikai elemzések azt sugallják, hogy elsősorban a zsúfoltság okozta szociális (társas) stressz vezet a fenti betegségek kialakulásához.

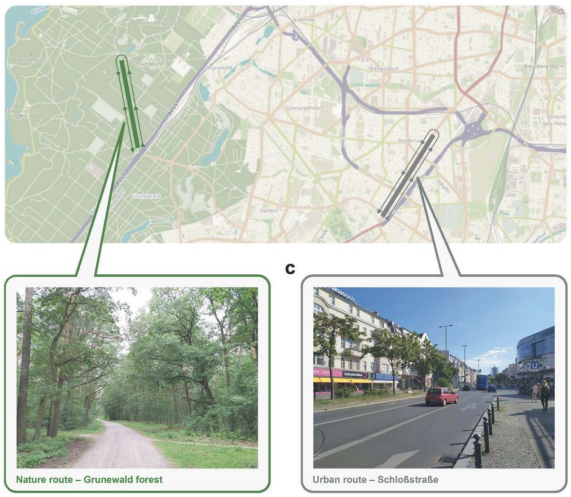


Az evolúciós jelen és a múlt. A két élettér kontrasztja.

A városi emberekben ugyanaz a kísérleti stresszhatás erősebb amigdala aktiválódást okoz, mint a vidékiekben. Akik már olvasták az amigdala szerepéről szóló bejegyzéseket, tudják, hogy az amigdala agyunk azon viszonylag ősi része, ahova az összes érzékszervünktől magasan feldolgozott információ jut el, és az a szerepe, hogy egy-egy helyzetről eldöntse, az számunkra jelent-e valami veszélyt. Ő az aggódógép, aki állandóan parázik. Azaz aktivitásának erőssége jól mutatja mennyire aggódik valaki.

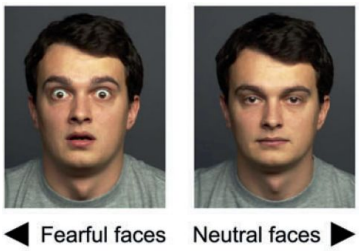
A lelki jelenségeket tekintve, természetes környezet hatására javul a munkamemória, a célzott figyelem és gyengülnek a negatív érzelmek és stressz. De a testi jelenségekre is hatása van a természetes környezetnek: csökken a pulzusszám, a vérnyomás, és a stresszhatást közvetítő kortizol szint. De bár ismerjük ezeket a hatásokat, nem volt adat arról rövid távon mit okoz a természetes környezet.

A német (nem brit) kutatók kimutatták, hogy egy órás erdei sétát követően, kísérletesen kiváltott stressz hatására az amigdala kevésbé kapcsol be, mint egy városi séta után. Bár hozzáteszem ismerek jónéhány embert akinek egy kávéház nyújt hasonló élményt, a természetben pedig ideges lesz, de ők a kivételek.
Hogyan is csinálták ezt? Funkcionális MR-el 63 kísérleti személy agyműködését vizsgálták,



Ábra a cikkből. A kísérleti alanyok egyik csoportjának erdőben, a másiknak városban kelett sétálni (Berlin). No ki volt nyugodtabb?

miközben szociális (társas) stresszhelyzetekbe hozták őket. Két tesztben mérték hogyan aktiválódik az agyuk szociális stresszhelyzetben.



Ilyen fotókkal ijesztgették a résztvevőket :) A baloldali, ijedtséget bemutató arc erősebb amigdala működést okoz, mint a jobboldali nyugodt arc. Az erdei sétát követően az ijedt arc, kisebb amigdala működést okozott.

Vagy ijedt emberi arcokat mutogattak nekik, vagy túl rövid idő alatt kellett bonyolult feladatokat megoldaniuk, melynek megoldása után az mondták nekik, hogy ők az átlagnál rosszabbul teljesítenek. Az első esetben ugye más ijedtsége jelez egy esetleg veszélyes helyzetet, a második esetben pedig stresszt okoz, hogy rosszabbul teljesítünk mint mások.
Mindkét esetben azt tapasztalták, hogy az amigdala aktiválódott. Ezután az alanyokat elküldték egy órára sétálni, egyeseket egy erdőbe, másokat egy városi utcára. A séta után újra elvégezték a teszteket. Azt találták, hogy míg az erdei séta csökkentette az amigdala reakcióját (mely félelmi helyzetként értelmezhető) a városi séta nem csökkentette.

Cikküket azzal zárják, hogy mivel az emberiség egyre nagyobb része él városokban (2050-re az embere 2/3-a városokban fog élni), fontosnak tartják, hogy a városi környezetek megtervezésénél a fenti eredményt figyelembe kell majd venni! A kitekintésben azért azt írják, hogy nem mindegy milyen természetben és kit sétáltatsz, mert a kulturális háttér nem mindegy. Lásd az én megjegyzésemet arról, hogy ismerek olyat, aki pont a természetben lesz stresszes.

Én azért belekötnék az eredmények értelmezésébe. Feje tetejére állítanám, és a konklúziót máshogy fogalmaznám meg. Evolúciós kontextusban kell nézni a dolgokat. Testünknek és agyunk jelentős részének a természetben élés a természetes, mivel evolúciónk a természetben zajlott le és annak ingerei alakították agyunk fejlődését. Az a természetellenes, hogy kb. 10 ezer éve elkezdtünk városokba telepedni, ahol sok embernek kellett kapcsolatba lépnie. Szóval én nem azt mondanám, hogy a séta a természetben csökkenti az amigdala aktiválódást, hanem hogy a városi séta, a városi létezés magasan tartja. Ha ebből kilépünk egy kicsit (belépés



A Trainspotting című film ikonikus jelenete. A városi kocsmatöltelék fiatalok elhatározzák, hogy kimennek a természetbe. Amikor jelentős mennyiségű sörrel leszállnak a vonatról egyikük felkiált: 'Hát ez természetellenes!' Pakolnak, mennek vissza. Kinek mi a természetes?

az erdőbe) akkor megszűnik egy időre a stressz szint emelkedése és csökken stresszhelyzetre az amigdala aktiválódása.

Arra a kérdésre persze nem válaszoltak miért stressz a városi környezet. Számítsuk le az üvöltő szirénákat, csikorgó fékeket és ordítozó angol turistákat. Marad a sok ember és a rengeteg inger. Márpedig minden ember egy potenciális ingerforrás, időnként veszélyforrás.



Csoportos agresszió egy csimpánzcsapatban. Az elöregedő alfa hímet buktatják épp meg. Itt is a társak jelentik a veszélyt, nem az erdő.

Amikor Csányi Vilmos professzortól etológiát tanultunk az egyetemen mindig hangsúlyozta, hogy az ember milyen hihetetlenül szelíd állat. Próbálnánk ugyanennyi csimpánzt, kutyát, macskát vagy lovat bezárni egy akkora térbe, mint az egyetemi előadóterem. Vér folyna pillanatok alatt. Bár békések vagyunk és szükségünk van csoporttársaink közelségére, biztos van egy olyan rekesze agyunknak amelyik szól az amigdalának, hogy te figyelj, már megint itt van valaki, jó lesz résen lenni (ez valószínleg a homloklebeny mediális részén lehet, hiszen mint azt a homloklebeny boncolgatásánál írtuk ez foglalkozik a társas kapcsolatok kiértékelésével). Ezek nem is tudatosodnak bennünk, de szervezetünk, zsigereink, lelkünk bizony megérzi. Nem az erdő nyugtató tehát, hanem a városi lét stresszes, de mivel zömünk ott nőtt fel, ez az alap, a norma és az eltérés tűnik fel.

Záráskent Erlend Loe norvég író, humoros, szatirikus, szívmelengető Doppler trilógiáját ajánlanám, mely remekül rímel a fenti tudományos munkára. Nagyon kicsit spoilerezek: a szorgos, jó családapa, Doppler, a mókuskerék után ki szokott menni az erdőbe biciklizni. Egy alkalommal beakad a kereke két kő közé, nagyot esik fejjel egy kőre. Egy délután fekszik kicsavarodva a hangásban, csak az eget és a leveleket látja és nagyon boldog. Másnap összepakol és kiköltözik az erdőbe…

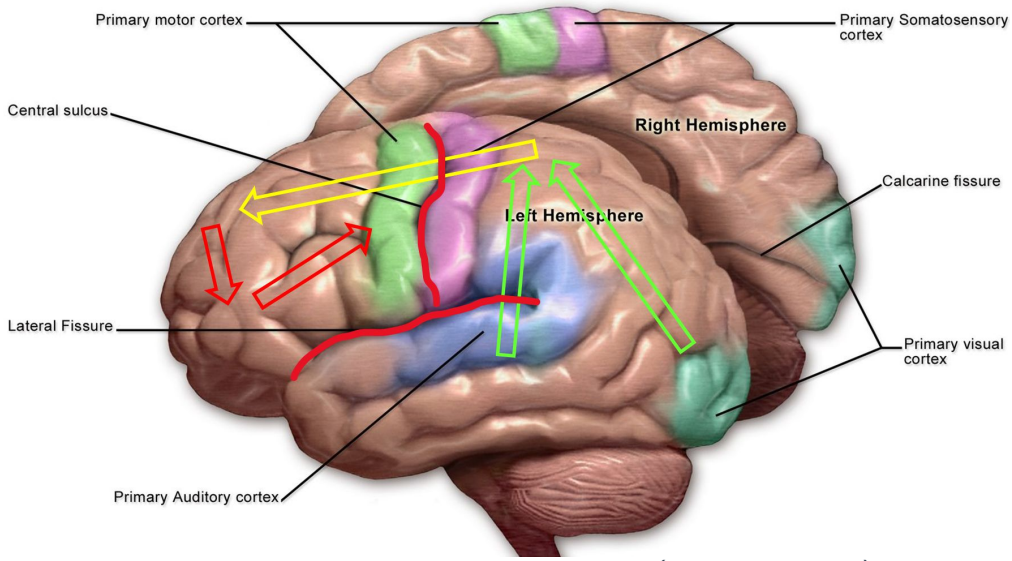


Sétájatok sokat, utána jobban megy a gondolkodás!

A visszacsatolás dícsérete III.: A mozgástervezés és a gondolkodás hurkai

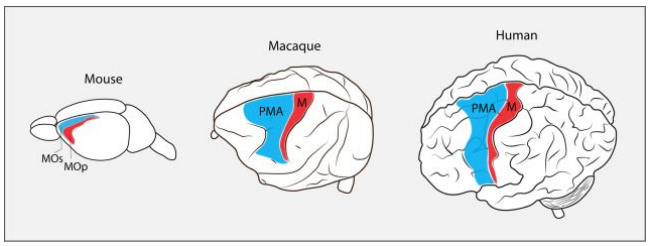
Az agysétét valahol a homloklebenynél hagytuk el. A most induló minisorozat azt járja körbe, emberi agyunk hogyan tervezi meg a mozgásokat és ehhez hasonlóan hogyan

gondolkodik.
A válasz megtervezésének lépéseinél láttuk, hogy az érzékszervi ingerek összefonódó lépcsőkben dolgozódnak fel, egybeolvadnak az egyes modalitások és kialakul belső állapotuknak és a világnak egy elvont, összetett agyi reperezentációja, mely eljut többek között a homloklebenybe, ahol a jelen és a múlt alapján megfogalmazódnak a szándékok, a jövő.



Az információ áramlása az agyban. Az agyat két nagy árok (sulcus, fissure piros) tagolja. A centrális sulcus előtt találhatók a mozgató kéregek, előttük a homloklebeny, mögötte, pedig az érző területek. A lateral fissure a halántéklebenyt választja le, itt atlálható a hallókéreg. Az érző kérgekben több lépcsőben feldolgozódik az információ (zöld nyilak), mely innen a homloklebenybe kerül (sárga nyilak). A homloklebeny több lépcsőben feldolgozza az össze érzékszervből érkező (multimodális) információt (piros nyilak) és a terveket eljuttatja a motoros kérgeknek.

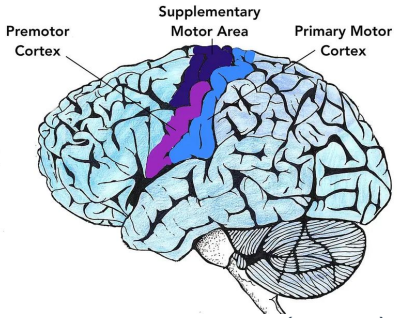
Az agykéregben az információáramlás iránya durván hátulról-alulról a tarkó és halántéklebenyektől előre-fölfelé a fali és homloklebenyek felé történik. A nagy határvonalak a centrális sulcus (központi árok), mely a falilebeny közepén fölülről-lefelé húzódik, valamint a halántéklebeny nagy árka, mely majdnem vízszintesen választja el a halántéklebenyt a falilebenytől. Az emlős agyakban hátul van a látókéreg, előtte a testérzékelő kéreg (a centrális sulcus mögött, erre szokták rárajzolni az érzékelő homonculust a nagy nyelvével, kezeivel és ivarszerveivel), a halántéklebenyben pedig a hallás feldolgozása található. A centrális sulcus előtt, és a halántéklebeny nagy árka fölött található a mozgató kéreg. Egyszerű lényekben ennyi (ott még árkok és tekervények sincsenek): az érzékelő kérgek előtt van a mozgató kéreg. Az evolúciós fejlődés során az egyes agyterületek megsokszorozódnak és az információ soklépcsős feldolgozására szakosodnak. Kialakultak a másodlagos (modális) érző és mozgató kérgek, majd később az intermodális asszociációs területek. Ez megtörténik mind az érző, mind a mozgató területeken. Mint ahogy a földművelés kialakulásánál a falvakba telepedő emberiség első mestereit az ácsokat (akik



A mozgató kérgek és a belőlük fejlődő homloklebeny evolúciója. Az egérben (bal) az elsődleges (MOp, piros) és a másodlagos (MOs, kék) mozgató kérgek végzik a tervezést. Ők találhatók az agy elején. A makákó (középen) agyában a két területenek megfelelő agyterületet PMA (premotor area =PMC) és M1 nek nevezik, de már elkezdtek kialakulni előttük a holoklebeny területei. Az emberben (jobb) a holoklebeny

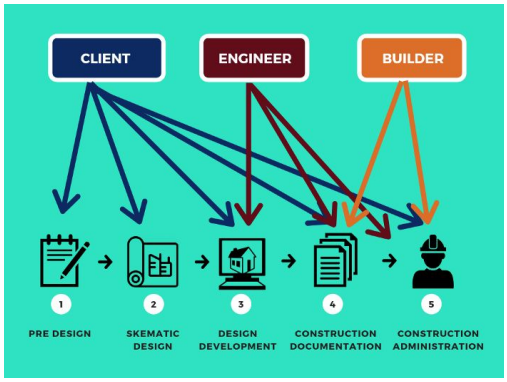
a rönkökből házakat építettek) követték a szakosodottabb mesterségek, a kovácsok, az asztalosok, a tetőfedők, stb. Ők már egymásnak adták tovább és alakították a dolgokat.

mérete tovább nőtt, számos új, szakosodott terület jelent meg.



Az emberi agy mozgató (motoros) területei. Az SMA (supplementary motor are, = SMC), átadja az információt a premotor kéregnek (PMC), mely azt további feldolgozás után az elsődleges motoros kéregbe (primary motor cortex, M1) továbbítja. Innen indulnak majd a parancsok az izmok felé.

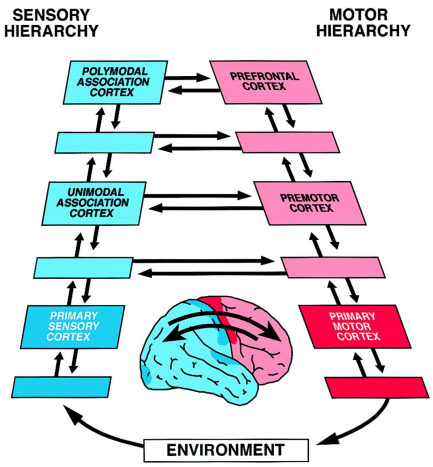
Az elsődleges mozgató kéreg (M1) előtt megjelentek a másodlagos (premotor, PMC) és a járulékos (supplementary, SMC) motoros kérgek, amelyek már nem egyszerű izommozgató parancsokat dolgoznak ki, hanem bonyolultabb mozgásokat terveznek és adnak át az elsődleges mozgató kéregnek kivitelezésre. Hasonlóan ahhoz,



A homloklebeny és a motoros kérgek hasonlóan sokszintű módon tervezik meg a mozdulatokat és a szándékokat, mint ahogy megrendelők, építészek, mérnökök és kivitelezők kapcsolódnak egy tervezési és kivitelezési láncba.

mint ahogy az építészek átadják a terveket a statikusoknak és épületgépészeknek, akik kidolgozzák az épület részletes terveit, melynek alapján a kivitelező az építkezésen a munkásokkal megépítteti az épületet.

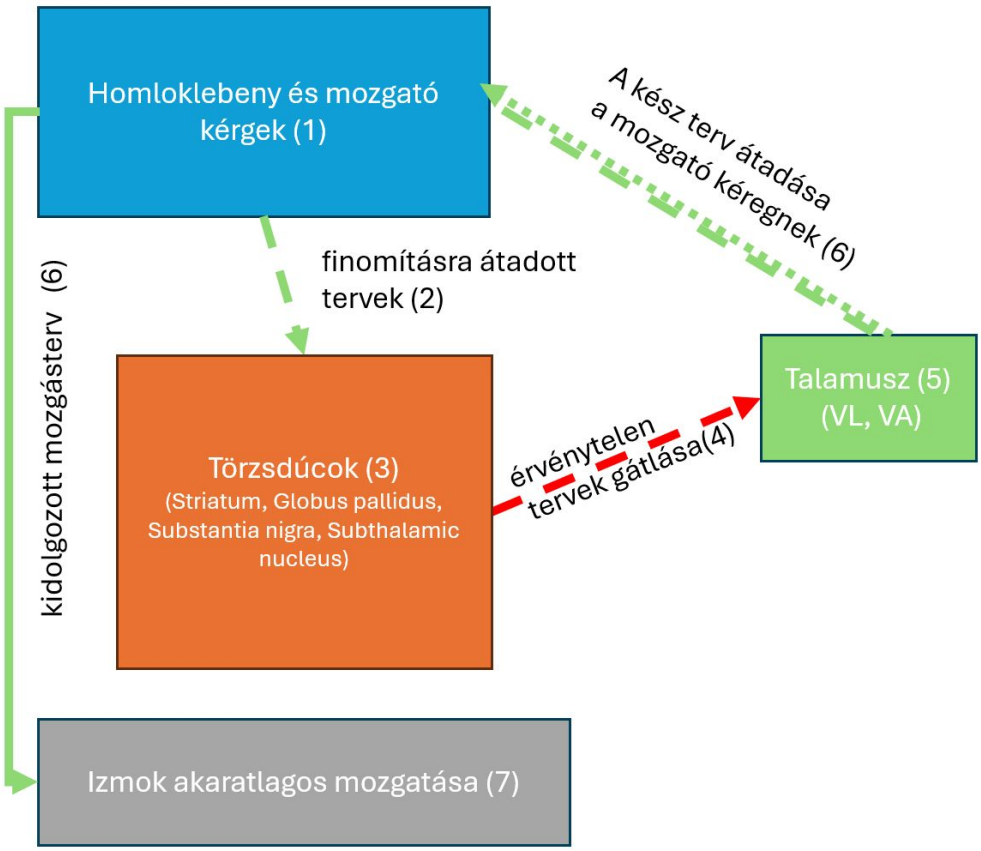
Kezdetben egy egyszerű emlős csak mozdulatokat tervezett, de aztán a mozgástervező magasabb rendű motoros kérgek elé újabb kéregterületek specializálódtak. Elkezdett kialakulni a gondolkodásunkhoz és személyiségünkhöz oly fontos homloklebeny (a prefrontális cortex). Nem csoda, hogy ide került, hiszen a gondolatok tervezése hasonlít a mozdulatok tervezéséhez, csak egy-két absztrakció szinttel feljebb van.



Az érzékelés-rakció hierarchiája. A csúcson a homloklebeny áll.

A mozgató kérgek előtt megjelent homloklebenynek (PFC) köszönhetően az emberi gondolkodás annyival több, mondjuk a tengeri malacénál (annak mozgástervezésénél), hogy nem impulzívak vagyunk, azaz nem csak az éppen jelen levő ingerekre reagálunk, hanem belső állapotaink (szándékaink, hangulatunk, terveink) befolyásolják és indítják a cselekedeteinket. Ahogy megjelentek az egyre absztraktabb reprezentációkra képes agyterületek, a mozdulatok is elvonttá, gondolatokká, szándékokká váltak.Ne feledjük, hogy **az agyban miden mintázat és annak átalakulása. Az agynak mindegy, hogy egy izommozgás sorozatot vagy egy matematika feladatot old meg.** Hasonló rendszereket használ. A továbbiakban a mozgás tervezésének hurkait járjuk körbe, melyek aztán rávilágítanak a

gondolkodás hurkaira is.



A mozgás tervezésének egyszerűsített vázlata. A homloklebenyben kidolgozott tervek közül a törzsdúcok kiszűrik a nem megvalósíthatókat. A maradék tervek az elsődleges mozgató kéregben véglegesítődnek és végrehajtásra kerülnek az izmokban.

Nagyon röviden: A homloklebenyben megfogalmazódott számos lehetséges mozgási szándék a mozgatókéregből a törzsdúcok-talamusz, valamint a kisagy-talamusz információ áramlási hurkaiban faragódik egyetlen megvalósítható, kivitelezett mozdulattá, akár több körben is.

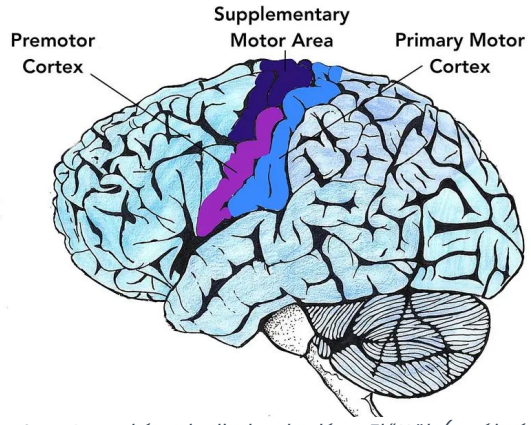
A fenti folyamatnak két szakasza van. Az elsőben a kérgek kidolgozzák a lehetséges terveket, a másodikban a törzsdúcok (striátum, globus pallidus, substantia nigra, subthalmic nucleus) gátló rendszerei lefaragják az aktuális helyzetben kivitelezhetetlen terveket (mozgás, gondolat). A végső terveket pedig az agykéreg eljuttatja a gerincvelőbe az izmokon végződő mozgató idegsejtekhez.

Akár ennyi is elég lehetne, de aki alaposan meg akarja érteni a részleteket és trükköket, annak most jönnek a részletek. Először mint egy eposzban, kezdjük a szereplők ismertetésével, a rendszer anatómiájával (ez nem lesz teljesen új a korábbiak alapján), majd jön a cselekmény.

Szerző: **Gulyás Attila**

A mozgástervezés hurkainak anatómiája

Egy hálózatot ugye csomópontok és élek határoznak meg. A mozgás (és gondolat) tervezés hálózatának ismertetését kezdjük a csomópontokkal, jelen esetben a mozgástervezésben résztvevő agyterületekkel.
Maradjunk a korábban bevált felosztásnál. Kezdjük az agykéreggel és onnan induljunk lefelé. Hagyjuk most a jól ismert érző ágat, kezdjük a csúcson a homloklebenynél. Ugye ennek számos alterülete van, melyek megfogalmazzák a célokat és szándékokat.



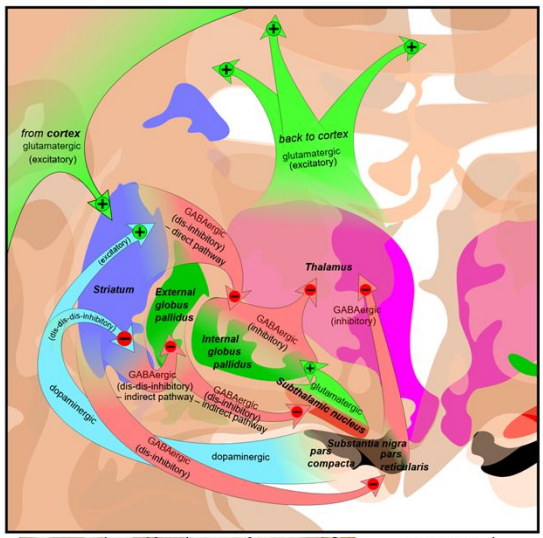
A motoros kérgek elhelyezkedése. Előttük (az ábrán balra) találhatóak a homloklebeny változatos funkciójú területei, melyektől a terveket kapják (a törzsdúc és kisagykör jóváhagyását követően).

A homloklebenyben fényesre csiszolt tervek a járulékos (SMC) és másodlagos motoros (PMC) kérgen keresztül az elsődleges motoros kéregbe (M1) kerülnek. A gimnáziumi tananyagban is benne van, hogy innen egyrészt indul egy közvetlen pálya a gerincvelői motoneuronokig, az idegsejtekig, akik az izmokat vezérlik. Másrészt egy közvetett pálya, ami a középagyban és nyúltagyban átkapcsolva jut el ugyanezekre a mozgató idegsejtekre. Az első pályát piramis pályának hívjuk, jellegzetes agyfelszíni lefutása miatt, és a tudatosan irányított finom mozgások irányításában fontos. A másodikat, extra-piramidális pályának (piramis pályán kívüli) nevezik. Ezen keresztül a tudatosságot kevésbé igénylő, automatikusabb mozgások, mint pl. a testtartás, egyensúly, tónus irányítódik.
De, mint látjuk majd hamarosan, ennyi nem elég a mozgástervezéshez. A színen megjelennek az agykéreg alatti területek, a törzsdúcok (basal ganglia), a kisagy és a talamusz.

A törzsdúcok a striátumból, globus pallidusból (GP), subtantia nigrából (SN) és a subthalamic nucleusból (STN) állnak, melyek az előagy két féltekéjében az agykéreg felszíne alatt helyezkednek el. Hogy az élet bonyolultabb legyen, a striátum caudate nucleusra (CN, farkos mag) és putamenre (P) tagolódik, a globus pallidusnak van externa (GPe, külső) és interna (GPi, belső) része, illetve a substantia nigra is feloszlik pars compacta (SNpC, tömör) és pars reticulata (SNpR, hálózatos) részre. Ezeket a felosztásokat azért hánytorgatom fel, mert az egyes részeknek más a kapcsolatrendszere és ezáltal a szerepe a tervezés irányításában.

A törzsdúcok inkább egy funkcionális fogalom, mint anatómiai. A striátum és a GP az előagy (telencephalon) része, az STN a köztiagy (diencephalon), a SN pedig a középagy (mesencephalon) része. Az egyes területeken eltérő átvivőanyagokat felszabadító és ezáltal eltérő hatásokat kifejtő sejtek találhatók. A striátum sejtjei GABAt szabadítanak fel, ezért gátlóak, az STN sejtjei glutamáttal serkentenek, az SNpC sejtjei dopamint, az SNpR sejtjei pedig GABAt szabadítanak fel.
A kisagy és a hozzákapcsolódó többlépcsős bemeneti és kimeneti rendszerek finomságaiba itt most nem megyünk bele. Legyen annyi elég, hogy a kisagy kimenetét gátlósejtek alkotják.

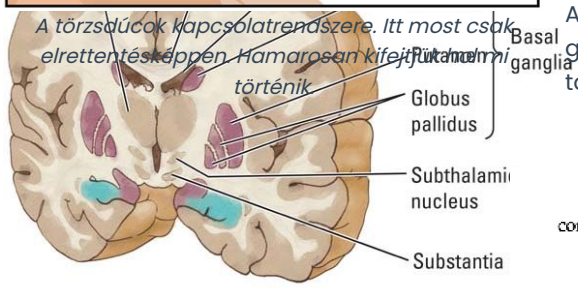
A hálózatleírás második elemeként jöjjenek a kapcsolatok, a pályák, melyek egy meglehetősen bonyolult rendszert alkotnak.
Az agykéregből (5. réteg) serkentés érkezik a striátumba. A magasabb területek (homloklebeny) a CN-ba, az alacsonyabb rendű mozgatókérgek a P-be vetítenek.
A striátumból 3 irányba indul gátlás: a GPe-ba (indirekt pálya), a GPi-ba (direkt pálya), valamint a SN-be.



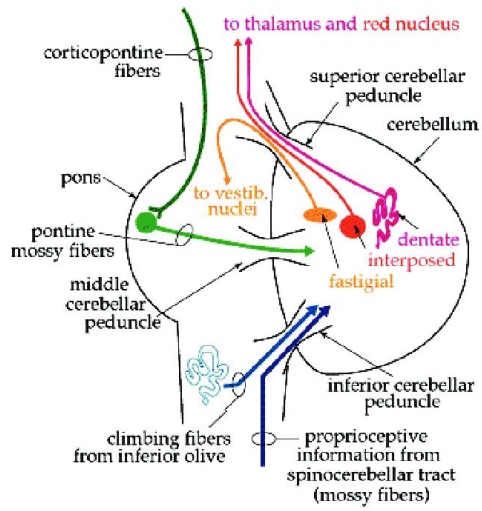
A törzsdúcok kapcsolatrendszere. Itt most csak elrettentésképpen. Hamarosan kifejtjük hol mi történik.

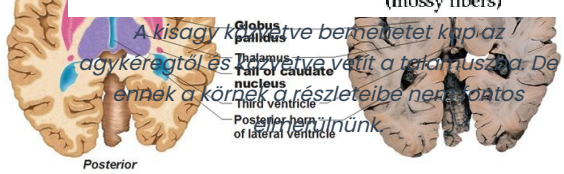
A SNpC adja a striatum felé a tanulásban és jutalmazásan oly fontos dopaminerg pályát, mely az innen induló direkt pálya sejtjeit serkenti, az indirekt pálya sejtjeit pedig gátolja.
A GPe gátolja az STN-t, mely serkenti a GPi-t.
A GPi és a SNpR adja a törzsdúcok gátló kimenetét a talamusz felé (VL, VA magok), mely serkentő információt küld a kéreg felé, ezzel bezárul a kéreg-törzsdúcok-talamusz kör.

A kisagyból érkező gátló kimenetek az előző hurokhoz képest szintén a talamusz VL és VA magjain végződnek. Azaz a törzsdúc és a kisagy körből érkező gátlás az agykéregbe serkentést küldő talamusz sejteken fut össze.



A törzsdúcok függőleges irányú metszete. A félte borító agykéreg alatt, szinte rétegesen borul egyr a striátum (caudate nucleus és putamen) valan globus pallidus. A subthalamic nucleus és a subt nigra mélyebben a köztiagyban és a középagy, találhatók.





A kisagy kiszivetve bemenetet kap az agykéregtől és kiszivetve vetít a talamuszba. De ennek a körnek a részleteibe nem fontos elmerülnünk.

A törzsdúcok az agy vízszintes metszetében (felülről nézve).

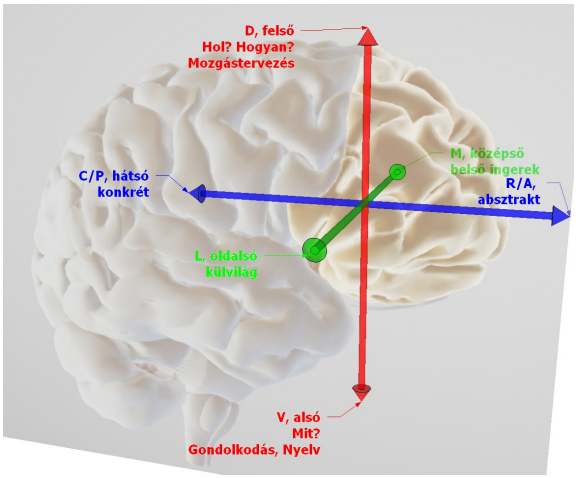
Nos a kemény anatómiai alapozás megvolt. Jöjjön most a tervezés két lépése: 1) hogyan állít elő terveket a kéreg és, 2) hogyan horgonyozza le a valósághoz a terveket a törzsdúci és a kisagyi kör azzal, hogy a nem működő agykérgi terveket gátolja.

Szerző: **Gulyás Attila**

A tervezés lépései a homloklebenyben és a mozgató kéregben

Mint azt írtuk a homloklebeny (PFC), kulcsszerepet játszik a döntéshozatalban, a

feladatok kiválasztásában és a megoldásukban. A folyamat során az agy több tényezőt mérlegel, hogy eldöntse, melyik feladatra összpontosítson. Az egyes területek a lehetséges tervek kidolgozásának eltérő szempontjait veszik figyelembe és a végén ezeket összegezve adják majd át végleges kidolgozásra a járulékos, másodlagos, majd elsődleges mozgató kérgeknek.



A 3 funkcionális tengely a homloklebeny szerveződésében. A homloklebeny egyes területei más bemenetek alapján más típusú feladatokat oldanak meg.

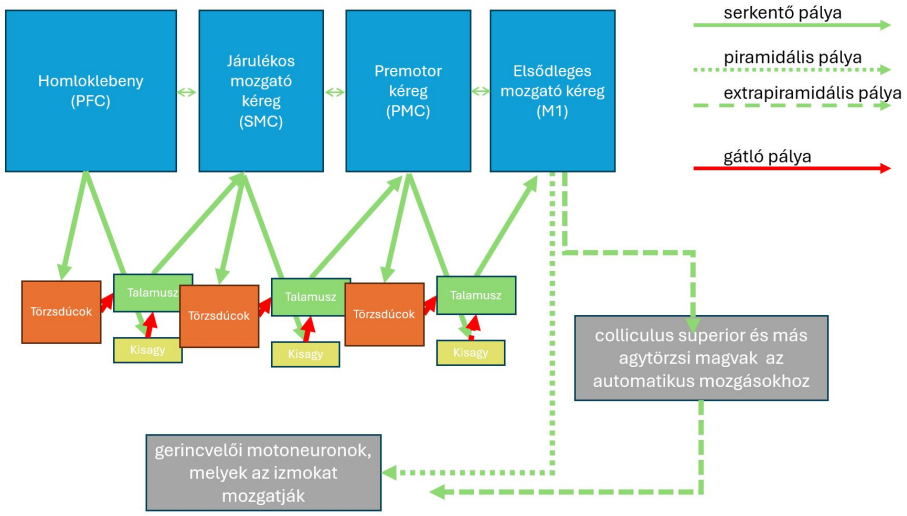
1) **Célok és prioritások meghatározása**
A dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) elemzi a hosszú távú célokat és összehasonlítja a feladatokat az aktuális szándékokkal.
A ventromediális prefrontális kéreg (VMPFC) értékeli az érzelmi és jutalommal kapcsolatos tényezőket.
Jutalom és veszteség kiértékelése
Az orbitofrontális kéreg (OFC) összehasonlítja a lehetséges jutalmakat és kockázatokat.
Ha egy feladat nagyobb jutalomértékkel (pl. pénz, sikerélmény, társadalmi elismerés) bír, előnyben részesülhet.

2) **Végrehajtási kontroll és konfliktuskezelés**
Az anterior cinguláris kéreg (ACC) figyeli a konfliktusokat és segít a megfelelő választásban. Például, ha két feladat verseng a figyelmünkért, az ACC segít kiválasztani azt, amelyik jobban illeszkedik az aktuális állapotunkhoz vagy céljainkhoz.

3) **Kognitív rugalmasság és figyelmi váltás**
A dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) segít váltani a különböző feladatok között, ha a környezet megváltozik. Ha például egy új probléma sürgősebbnek tűnik, az agy dinamikusan átrendezheti a prioritásokat.

4) **Motiváció és érzelmi állapot szerepe**
A PFC limbikus rendszerrel (pl. amigdala, hippocampus) alkotott kapcsolata befolyásolja, hogy melyik feladat tűnik fontosabbnak. Stresszes helyzetben a homloklebeny inkább a rövid távú, azonnali eredményt hozó döntéseket preferálja.

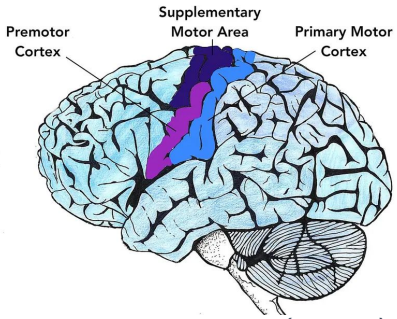
A homloklebeny tehát tudatos célkitűzés, jutalomelemzés és végrehajtási kontroll alapján dönti el, hogy melyik feladatot oldja meg először. Egyfajta „kognitív menedzserként" működik, amely a környezeti ingerek, a belső állapot és a célok alapján optimalizálja a döntéshozatalt.



A tervek kidolgozásának során az egyes kérgi területek a törzsdúc/kisagy-talamusz körökön keresztül adják át a megszűrt információt egymásnak. A végső mozgásterv az M1 kéregből a piramidális (direkt, finom, akaratlagos mozgások) és az extrapiramidális (indireket, automatikus, durvább mozgások) pályákon keresztül jut el a gerincvelői mozgató idegsejtekhez.

A feldolgozás lépcsői során az egyes kérgi területek elsősorban nem egymásnak adják tovább a lehetséges terveket, hanem azokat megfuttatják a kéreg-törzsdúc-talamusz és a kéreg-kisagy talamusz körökön is, melyek gátlás útján „kidobálják" az aktuális helyzetben nem működő megoldásokat és a megmaradtakat továbbküldik a mozgástervezési hierarchiában következő kéregterületnek. Ami fontos itt, hogy az egyes átadás-lépcsők nem ugyanazon az anatómiai körön futnak, hanem párhuzamosan az egykérgek által beidegzett, egymással nem átfedő területeken. Azaz pl. a PFC a striátumon belül a CN-be, a mozgató kérgek a P-be vetítenek tovább. Azaz a CN és a P, az absztraktabb Mit? és a konkrétabb Hogyan? kidolgozásában vesznek részt.

Nézzük mit csinálnak a motoros (mozgató) kérgek a homloklebenyből érkező, a törzsdúcok és kisagy által szűrt információval (amiket majd ők is ezen körök felhasználásával küldenek tovább egymásnak):
Járulékos motor cx (SMC): A PFC az összetett motoros akciók összehangolásának terveit küldi ide, a mozgások indításában és sorba rendezésében fontos, a belsőleg generált akaratlagos mozgások tervezésében játszik szerepet, a korábban tanult mozgássorozatok itt tárolódnak és innen hívódnak elő.
Premotor cx (PMC): A PFC magas rendű célokat és akcióterveket küld ide, a mozgások tervezésében és az azokra való felkészülésben, külső ingereket fogad (látás, térbeli helyzet) és ezeket beledolgozza a mozdulatokba.
Elsődleges motor cx (M1): izommozgás sorozatokra bontja a feladatokat, végrehajtja az akaratlagos mozgásokat
Az SMC -> PMC -> M1 feldolgozási lánc mellett egy közvetlen SMC -> M1 kapcsolat is működik.



Az emberi agy mozgató (motoros) területei. Az SMA (supplementary motor are, = SMC), átadja az információt a premotor kéregnek (PMC), mely azt további feldolgozás után az elsődleges motoros kéregbe (primary motor cortex, M1) továbbítja. Innen indulnak majd a parancsok az izmok felé.

A mozgatókérgek bármely pontja nagyobb területre kiterjedő izomcsoportok mozgását irányíthatja. A feldolgozási láncban előre haladva ezek a területek kisebbek lesznek.
Az SMCben egyes idegsejtek sok izmot, egész testtájakat, sőt a test mindkét oldalán

található izmokat mozgatnak. Akkor aktívak amikor valami szándék alapján korábban begyakorolt mozgássorozatokat tervezünk használni. A PMC működési alapon négy alterületre osztható. A PMDc a dolgok megragadását irányítja, PMDr fontos a válasz szabályok megtanulásában, az észlelt ingereket és a hozzájuk tartozó helyes válaszokat tárolja, PMVc a testünk körülötti, általunk elért teret figyeli és segít a térben elhelyezkedő ingerekre adott válaszokban, fontos a test védelmében, ehhez látó és halló információt is kap. PMVr: a kéztartás és a kéz-száj koordinációban fontos.

De még az M1 terület sejtjei is viszonylag sok izmot vezérelnek, illetve egy izom több területről is kaphat vezérlést. Egy izom gyakran több, ugyanahhoz az ízülethez tartozó más izmokkal kap közös vezérlést. Az M1 ingerlése összetett mozgásokat vált ki: kéznyitás, zárás, arckifejezések...

Egy példa a motoros tervezés lépcsőire.
Álmosak vagyunk, de még sokat kell dolgoznunk, de nincs kedvünk elmenni egy kávézóba. A homloklebenyünk kitalálja, hogy kávét kell csinálnunk (ehhez igénybe veszi a kéreg-törzsdúcok kört, többször is). Megszűr egy pár tervet és oda jut, hogy Nescafét csinálunk, forró vízzel (igénytelen, de ne felejtsük sok a meló). A megmaradt verziót elküldi a SMCbe, hogy dolgozza ki a kávéfőzést. Jön a hurok, és a PMC elemekre bontja a mozdulatokat. Megint jön a hurok, amiben a törzsdúcok kiválasztják a legmegfelelőbb mozdulattervet, a kisagy pedig pontosságra hangolja azt. Végül az M1 a gerincvelői mozgató idegsejteknek megmondja milyen mozdulatokhoz melyik izmokat mikor és hogyan mozgassák.



Kávét többféle módon és eltérő lépésekben lehet csinálni. Hogy milyet csinálunk az függ a hangulatunktól, a motivációnktól és a lehetőségeinktől. Ezeket a homloklebeny és a mozgató kéreg mérlegeli és dolgozza ki a mozdulatokat.

A következőkben a nem kivitelezhető terveket gátló hurkok működését járjuk körbe.

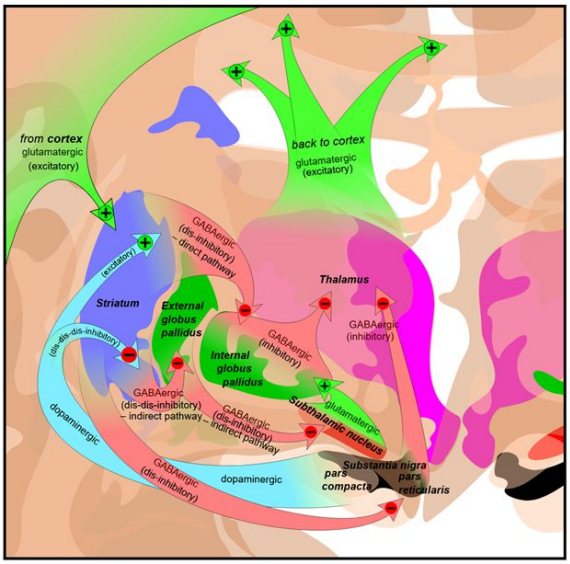
Szerző: **Gulyás Attila**

A törzsdúc- és a kisagy-kör működése I.

A terveket kidolgozó homloklebeny/motoros kérgek elsősorban nem egymásnak adják tovább a terveket közvetlenül, hanem a fejezetcímben szereplő agyi körökkel azokat minősíttetik is és csak az elfogadott terveket viszik tovább. Az eddigiekben csak egyszerű, ismétlődő dobozok láncolataként ábrázoltuk ezeket a rendszereket. Most belebújunk a dobozok ijesztő részleteibe, hogy megpróbáljuk megérteni, a bennük elbújtatott, akár többszörös gátlások, hogyan faragják a lehetőségeket.

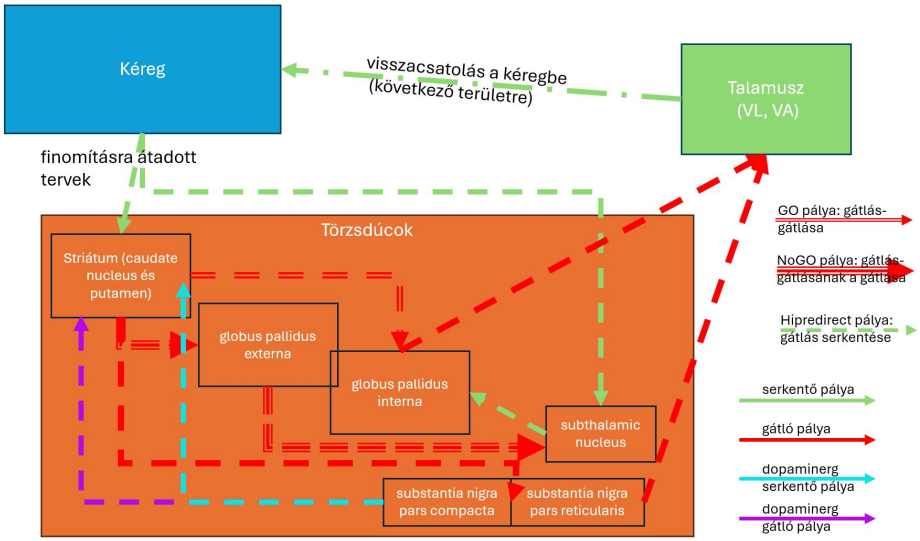
A törzsdúc hurok és a kisagy hurok véleményét párhuzamosan kérdezik meg az agykérgek, akik a megfelelő talamusz mag gátlásával szűrik meg a tervet. A törzsdúc kör a tervek finomításában a kisagy kör pedig a precizitás és az időzítés kidolgozásában játszik fontos szerepet.

A megfelelő szintű agykéreg serkentő kapcsolatok útján másolatokat küld a kidolgozott tervekről a striátum (CN és P) megfelelő területeire.



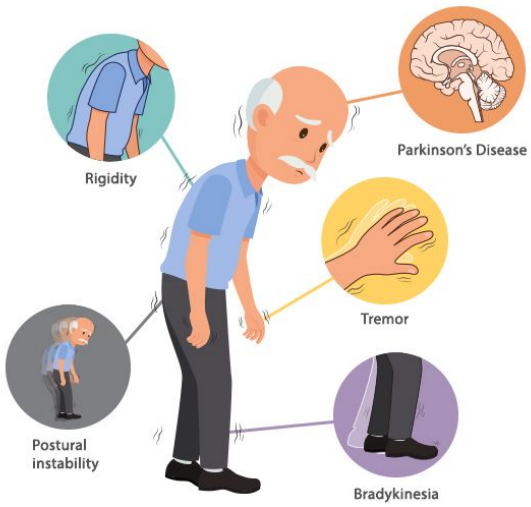
Ismétlésnek a törzsdúcok elhelyezkedése és igen bonyolult kapcsolatrendszere. Míg a kéreg fősejtjei serkentőek, a striátum és pallidum fősejtjei gátlósejtek.

A striátumból két pálya indul tovább. Az egyik, a közvetett vagy indirekt pálya gátló. NoGo, azaz NemMehet pályának is mondják. Ez gátolja a GPe-t ami a GPi gátlásának gátlását (serkentését) okozza, és mivel ez egy gátló mag, gátolni fogja a talamuszban a tervet. Mivel a GPe gátlása felszabadítja az STN-t, aki serkenti a gátló GPi-t párhuzamosan szintén gátolja a talamuszt. A másik pálya, a közvetlen vagy direkt pálya. Go, azaz Mehet pályának is hívják. Ez a pálya gátolja a GPi-t és ezáltal megengedi a talamusz aktiválódását. Az SNpC-ből eredő dopamin tartamú bemenet serkenti a direkt (Go) pályát és gátolja az indirekt (NoGo) pályát, azaz a dopamin felszabadulása támogatja egy-egy terv megvalósulását.



A törzsdúcok belső kapcsolatrendszere. Egy adott kéregterületről érkező terveket megszűrik és a feldolgozási láncban következő kéregterületnek továbbítják. A magok közötti bonyolult gátló-gátló, gátló-serkentő útvonalakon 3 úton haladhat az információ a GO, a NoGo és a hiperdirekt pályákon, melyek más aspektudból vizsgálják és vétózzák vagy hagyják jóvá a terveket. Részeletek a szövegben.

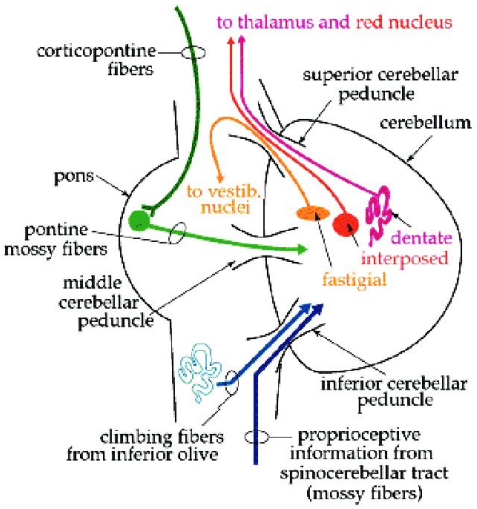
A spontán (reaktív, inger kiváltott), illetve a célirányos (szándék, tervezés) viselkedések során, a direkt és az indirekt pálya idegsejtjei egyszerre támogatják és nyomják el a viselkedés egyes elemeit. Az a viselkedés nyer aki a legtöbb támogatást és legkevesebb gátlást kapja.
És van itt még egy útvonal a rendszerben, melynek fontos eleme az STN. Ezt hiperdirekt pályának hívják, mivel az STN közvetlenül kap terveket, serkentő bemeneteket a motoros kérgekből (elsősorban a PMC és M1 régiókból) és serkentő kimeneteivel hajtja a GPi gátlását, ezzel gyorsan befolyásolja, hogy a mozgás megvalósul-e vagy elnyomódik. Gyakorlati jelentősége hirtelen, nem kívánt mozgások gyors gátlása (pl. hirtelen megállás, "vészfék"), ha például új környezeti inger ezt indokolja. De az STN nem csak motoros, hanem kognitív és limbikus hurkokban is részt vesz, pl. döntéshozatalnál, impulzuskontrollnál.



Parkinson kórban a dopaminerg rendszer pusztulása a striátimból induló GO és NoGO pályák közötti egyensúly felbomlása miatt a mozgás részleges vagy teljes gátlását eredményezi.

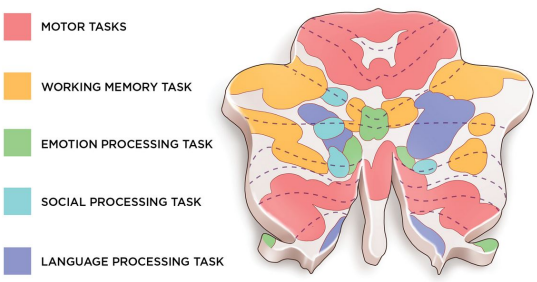
Parkinson-kórban, dopaminhiány miatt egyrészt csökken az indirekt (NoGO) pálya gátlása, másrészt a direkt (Go) pálya serkentése, harmadikként az STN túl aktívvá válik, mely fokozza a GPiből eredő gátlást. Ezek mind csökkent mozgást és motivációt eredményeznek. Mivel a dopaminerg rendszer a tervezés minden lépcsőjében fontos - mint azt a Mozgástervezés hierarchiája részben említettük- Parkinson-kórban nem csak a mozgástervezés, hanem a dolgok végiggondolásának menete is zavarokat szenved.

A kisagy környél hasonlóan serkentő tervmásolatok kerülnek be a rendszerbe és kimenetként gátló mintázatok érkeznek ugyanazokra a talamusz sejtekre ahova a törzsdúc kör gátló kimenete is érkezik. A finomításhoz a kisagy nem csak a kéregtől érkező terveket kapja, hanem a testérző rendszertől megkapja az izmok, ízületek helyzetét, az egyensúlyozó rendszerből pedig térbeli helyzetünket, melyek alapján pontosítja és időzíti mozgásainkat. Jeleket kap még az agy készenléti rendszerétől a retikuláris formációtól is, mely az éberségről, tónusról és motivációról szolgáltat adatokat. Ezeket integrálva hagyja jóvá mit, milyen sorrendben és pontosan milyen időzítéssel tehetünk.



A kisagy az agykéregből érkező tervek mellett az egyensúly rendszertől és a gerincvelőből is kap információt a test helyzetéről.

Kedvenc példám a szabad akarat létezése ellen. Ülj fel a biciklire, indulj el majd határozd el hogy elesel. „Valami érthetetlen erő" ezt nem fogja hagyni, nem leszel képes akaratlagosan elesni. Nos ez a valami a kisagy.



A kisagyról először azt gondolták, hogy csak a mozgástervezésben játszik szerepet, ugyanis károsodása pontatlan, rosszul időzített mozgásokat okoz. De finomabb vizsgálatok (pl. funkcionális MR) kiderítették, hogy a gondolkodás során is bekapcsol. Fontos szerepe van még a beszédben is, mind az értésben, mind a képzésben. Egy

A kisagy nem csak a mozgástervezésben vesz részt, hanem a homloklebenynek és a limbikus kérgeknek is besegít. A kisagy kiterített felszínén színek jelölik az egyes területek minek a feldolgozásában vesznek részt. A mozgásfeldolgozás mellett (piros) a kisagy a memória (sárga), az érzelmek (zöld), a társas kapcsolatok (szürke) és a nyelv feldolgozásban is segíti az agykérget.

elhangzó mondat megértésének már a kezdetén megkeresi, hogy az milyen szerkezet lehet és hogyan folytatódhat, beszéd esetén pedig a mondatok helyes szórendjének (szintaxis) összeállításában fontos. Mivel az igék fontosabb szerepet töltenek be ebben, mint a főnevek, az igék helyes használatát segíti elő (a főnevek jelentésének értelmezését a bal homloklebeny végzi). Részt vesz az igeidők, módok és személyek értelmezésében. A kisagy károsodása esetén a beszédképzésben elsősorban igékkel kapcsolatos problémák merülnek fel.

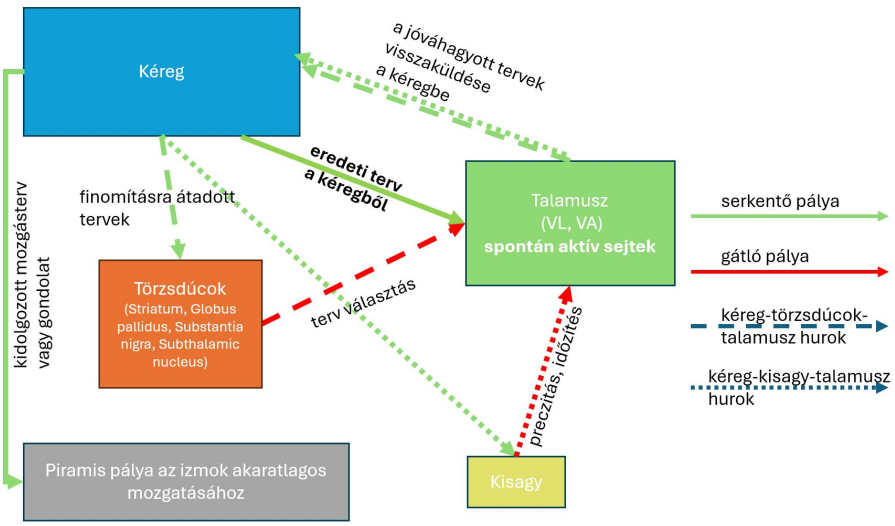
Szerző: **Gulyás Attila**

A törzsdúc- és a kisagy-kör működése II.

A körök utolsó lépéseként a párhuzamosan érkező gátló törzsdúci és kisagyi hatások (melyek a tervek finomítását és a mozgások precízebbé, pontosabbá csiszolását okozzák), a talamusz (VL/VA) szintjén hatnak kölcsön az agyi tervekkel, majd innen egy serkentő pályán továbbítódnak a feldolgozásban következő agyterületekre.

No de honnan ered a talamikus magok (VL/VA) kéreg felé induló aktivitása, mitől sülnek ki a sejtek? Ha csak gátlást kapnak ezek a magok, akkor mitől aktívak?

Egyrészt nem csak gátlást kapnak, hanem serkentést is a kérgi területektől, másrészt a talamusz sejtjei, hajlamosak a spontán kisülésre. Ha nem gátolják őket maguktól is aktiválódhatnak és jeleket küldenek a kéregbe. Ebben a rendszerben tehát a gátlás kikapcsolódása vezet aktiválódáshoz, de erre még rásegíthet a kéregből érkező serkentés.

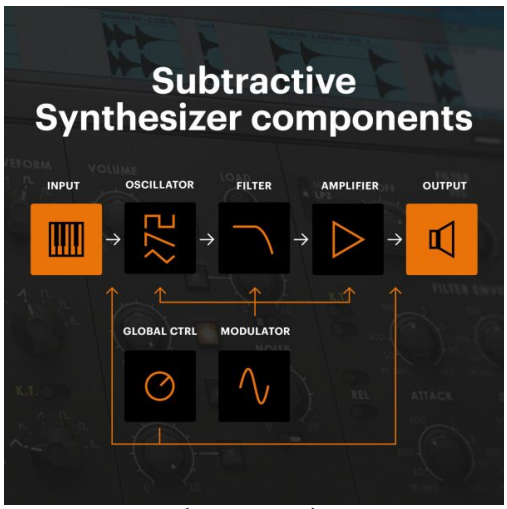


A jóváhagyó körök kicsit finomított ábrája. A talamusz magok (VL/VA) egyrészt serkentő bemenetként (zöld nyíl) megkapják a terveket a kéregből, másrészt a talamusz sejtjei maguktól is hajlamosak kisülni. A körökből jövő gátlások elhallgattatják azokat a sejteket akik a rossz tervekben vesznek részt. Megmaradnak azok a sejtmintázatok (tervek) amelyeket nem gátolnak a törzsdúcok és a kisagy mintázatai.

A dolog valahogy úgy működhet, hogy az egyes lehetséges tervek megvalósítását kódoló sejtek kapnak egy agykérgi serkentést, de csak azok (Mit?) és akkor (Hogyan? Mikor?)

tudnak megszólalni akikről leesik a gátlás. Azok a sejtek akik azokban a tervekben vesznek részt amelyek nem jók, gátlást kapnak a törzsdúc és a kisagy körökből. Amikor ez megtörténik a megfelelő megoldás eljut a kéregbe, hogy aztán a piramidális és extrapiramidális pályán keresztül eljusson a motoneuronokon keresztül az izmokhoz.

Szentágothai János Funkcionális Anatómia könyvében használta azt a hasonlatot, hogy a kisagy (és a törzsdúcok is) úgy működik, mintha egy fordítva működő orgonán játszanánk. Alaphelyzetben az orgona minden hangja szól. Egy dallamot úgy tudunk előállítani, hogy minden hangot gátlunk (lenyomjuk a megfelelő, fordítva működő billentyűt), kivéve azokat amelyeket meg akarunk szólaltatni. No persze ehhez 10 ujj nem lenne elég. A gépi beszéd szintetizátorok és elektronikus zenék is használják ezt a szubsztraktív (kivonó) technikát. Kiindulnak egy fehér zajból vagy egy hullámgenerátor jeléből, mely minden (vagy sok) frekvenciát tartalmaz, és különböző szűrőkkel eltávolítanak belőle frekvenciákat, ezzel „faragják" a hangot, mint ahogy egy szobrásznak is „csak" le kell faragnia a felesleges követ a szoborról, hogy elkészüljön a mű.

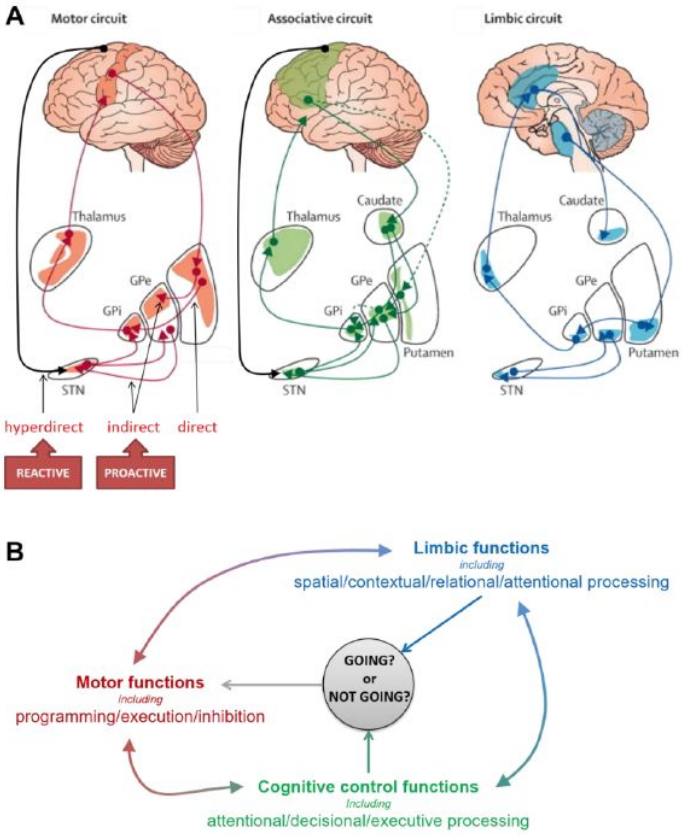


A kivonásos (subsztraktív) hangszintézis folamatábrája. A zenész azt vezérli, hogy egy minden hangot tartalmazó fehér zajból vagy hullámgenerátorokból származó hangból a digitális hangszer szűrői mely hangokat és milyen mintában távolítsanak el, a megmaradó hangokat adja ki a hangszer. Hasonlít mozgástervezésünkhöz, ahol az agykéreg által felajánlott lehetőségekből a szabályozó körök meghagyják a működőképes lehetőségeket.

A rendszer párhuzamosságában benne van még egy dimenzió. Többféle dolgot tervezünk. A tervek a fent leírt lépcsőkön keresztül alakulnak ki és jutnak el a megvalósításig, de terveinknek mások a kiindulási pontjai, ingerei, gyökerei. Mint láttuk a homloklebeny darabolásánál, eltérő területek eltérő forrásból származó ingereket dolgoznak fel, eltérő szempontok szerint. A pszichológusok 4 párhuzamos csatornát írtak le. Van az akaratlagos mozgástervezés (1): ez az SMCt, PMCt, és az M1 útvonalon zajlik. De például szemmozgásaink tervezésére (2) van egy külön hasonló csatorna, mely a frontális szem mezőből indul. Van aztán egy gondolkodási csatorna (3), mely a dorsolaterális (felső-oldalsó) homloklebenyből indul és fontos a döntéshozatalban és a munkamemóriában. Végül van egy limbikus (érzelmi, 4) csatorna is, mely az ACC-ből (elülső övtekervény) és az orbitofrontal kéregből indul, és az érzelmek, motivációk és jutalom-alapú tanulás csatornája. Az utóbbi két csatorna eredménye aztán persze rácsatolódhat a mozgástervezés csatornájára. Az egyes csatornák (mint korábban pedzegettük) a törzsdúcok eltérő részein „futnak".

A hangszintézis példánál jutott eszembe egy párhuzam, mely összefoglalásnak jó lehet. A modern gyártási technológiákban megjelentek az additív és szubsztraktív, azaz hozzáadó és elvevő technológiák. Additív a 3D nyomtatás, ahol számítógép vezérelt módon mozgó adagolófejből kerül az anyag a kívánt helyre. Szubsztraktív egy CNC maró vagy egy lézervágó, ahol a meglévő anyagból forgácsolással vagy lézerrel távolítják el a nem szükséges részeket. Manapság sok esetben a két technológia egymást követi.Így jelentősen kevesebb anyag és energiafelhasználással, egyetlen geometriailag jóval bonyolultabb, számítógéppel, akár evolúciós algoritmusokkal tervezett alkatrészt is elő lehet állítani. No a mozgástervezésben az agyban is először egy hozzáadó (additív) lépés történik az agykéregben és ezt egy kivonó (szubsztraktív) lépés követi.

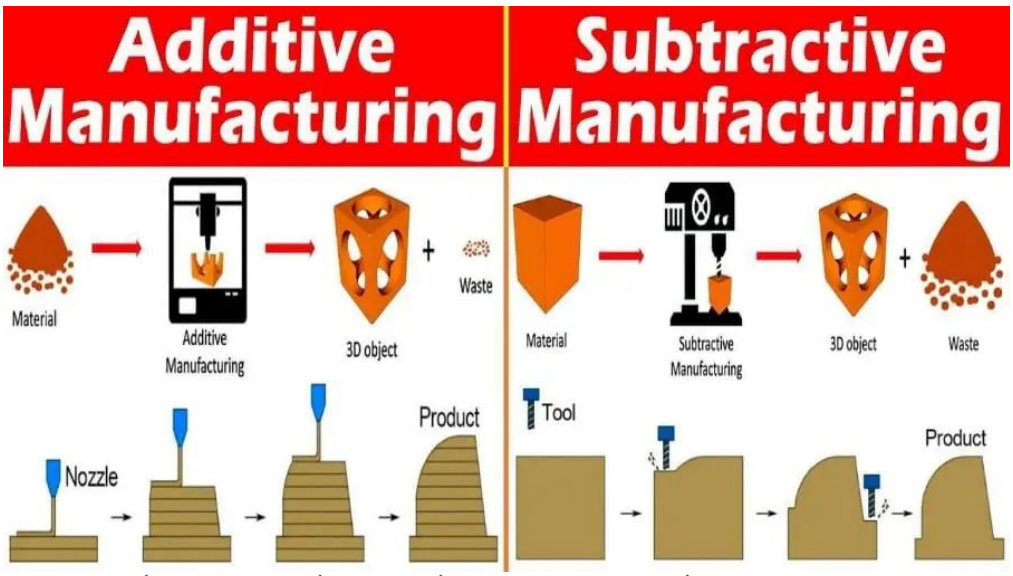
És ha már a visszacsatolás dícséretéről szólt ez a fejezet. Hol is voltak itt visszacsatolások?



A kéreg-törzsdúcok hurkok 3 párhuzamos szála, melyek a mozgások, gondolatok és érzelmek szabályozásában játszanak szerepet. A szövegben említett 4. szál a szemmozgás szabályozása itt nincs feltüntetve. A szálak más kéreg és törzsdúc területeken futnak végig, de a fent vázolt alapelveket figyelembe véve.

Egyrészt ugye még kishálózat szinten az egyes agykérgi területeken található oszlopok rétegei között. Azután vannak ugye a kéreg-tözsdúcok/kisagy-talamusz körök (amikben mellesleg csak előrecsatolt hálózatok vannak). És hát visszacsatolás létezik a kérgi területeke között is. Visszacsatolások nélkül nem tudnánk finomítani döntéseinket és nem lennének belső állapotaink, csak a külvilág ingerei váltanának ki egyszerű válaszokat.

Huhh. Hát az egyik legbonyolultabb rendszerrel megvagyunk. Azért van még. A következőkben a memóriákról és a tanulás köreiről lesz szó.



A hozzáadó (bal oldal, additív) és kivonó (jobb oldal, szubsztraktív) gyártási technológiák például a 3D nyomtató és a CNC maró, mely anyagot ad hozzá vagy távolít el a munkadarabból. Így igen bonyolult alkatrészek állíthatók elő anyag és energiatakarékosan.

Szerző: **Gulyás Attila**

A visszacsatolás dícsérete IV.: A tanulás hurkai



A SpaceX raptor hajtóművek evolúciója (melyet a 3D nyomtatás tett lehetővé. A bal oldalon látható több ezer alkatrészt tartalmazó rakétahajtóművet a 3D nyomtatás felhasználásával súlyban, összetettségben, teljesítményben és előállítási költségekben jelentősen kedvezőbb megoldás váltotta fel (jobb oldal).

Az elmúlt hetekben az agyi hálózatok talán egyik legbonyolultabbjának, a tanulási rendszernek a viselt dolgait szedtem össze. Belekés punk egy sorozatba, mely bemutatja hogyan tanul agyunk.

Történetünk veleje, hogy az agy egy több szerveződési szintet magában foglaló többszörösen összetett alaposan visszacsatolt hálózat.

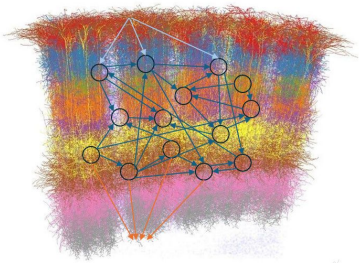
Az eddigiek során megbeszéltük hogyan működnek az idegsejtek, hogyan és milyen tulajdonságokkal rendelkező hálózatokat alkotnak. A PDP alapállításai szerint (lásd a galériát a cikk végén):

1) a jelen az idegsejtek mindenkori aktivitás mintázata, ezzel reprezentáljuk, kódoljuk a világ történéseit,

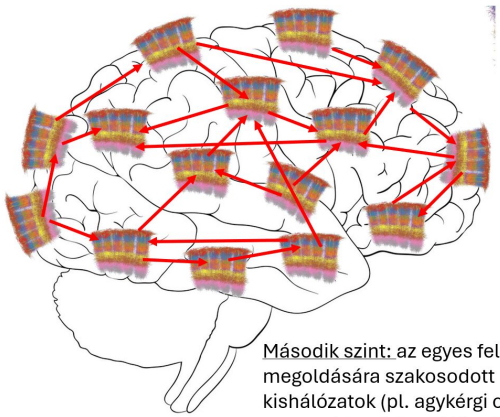
2) a múltat, a memóriát, a tudást, a sejtek közötti kapcsolatok, a szinapszisok erőssége tárolja,

3) a hálózat aktivitásának fejlődését, következő állapotát, a jövőt (információ feldolgozása, a gondolkodás) az határozza meg, hogy az éppen aktív idegsejtek (jelen) szinaptikus kapcsolataik alapján (múlt) mely más idegsejteket aktiválnak (jövő, tervek) és végül,

4) a tanulás, új memórianyomok kialakulása, a szinaptikus súlyok megváltozása az asszociatív Hebb szabály alapján. A kishálózatok szintjén ez egyszerű, ha két idegsejt egyszerre aktív akkor a közöttük levő kapcsolatok megerősödnek.



Első szint: az agyi kishálózatok (pl. egy agykérgi oszlop) erősen összekötött, visszacsatolt, belső kapcsolatrendszerrel rendelkeznek, de kapcsolatban állnak más hálózatokkal is. Az agyban több száz, eltérő feladat megoldására fejlődött kishálózat (agyi terület) található.

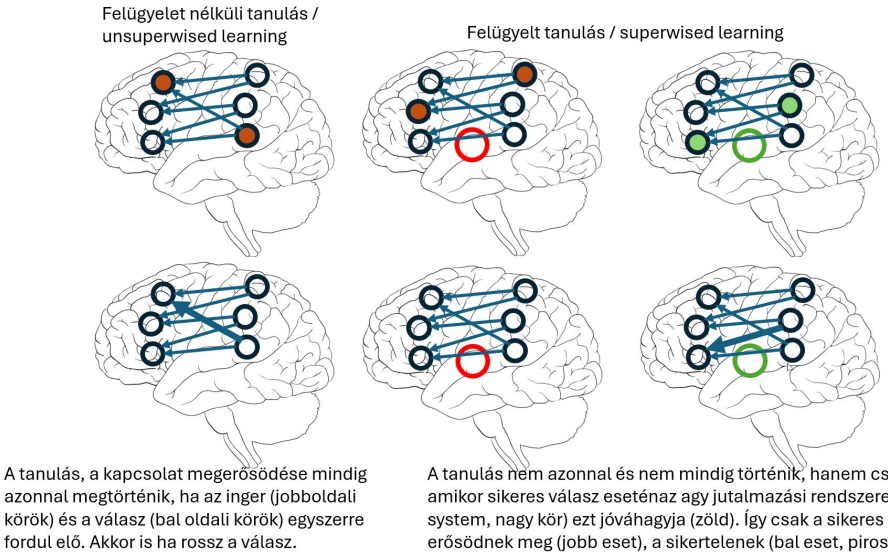


Második szint: az egyes feladatok megoldására szakosodott kishálózatok (pl. agykérgi oszlopok) magasabb szinten többszörösen összetett, többszintű, visszacsatolt, magasszintű információfeldolgozó meta-hálózatot alkotnak.

Az egész agyat tekintve a tanulás és a memória azonban ennél jelentősen bonyolultabb. Mint kifejtettük, az első szintű hálózatok, melyek az egyes agyi magvakat és agykérgi területeket felépítő kérgi oszlopokat alkotják, egy magasabb szintű, másodlagos hálózatba szerveződnek: az agyi területek hierarchkusan összekapcsolt meta-hálózatába. Az egyes kishálózatok egy-egy feladat megoldására szakosodtak és kölcsönhatásukból áll az információ magas szintű feldolgozása, a cselekvési tervek kovácsolása és a magasabb szintű mentális folyamatok. Láttuk azt, hogy mindkét szinten nagyon fontosak a visszacsatolások, mert káprázatos új képességek megjelenését teszik lehetővé.

Nos, a kishálózatokon működő „egyszerű" tanulásnak is van egy, a meta-hálózatokon működő, a visszacsatolás előnyeit kihasználó meta változata, az agy tanulási rendszere. Ezt a cikornyát mesélem most el.

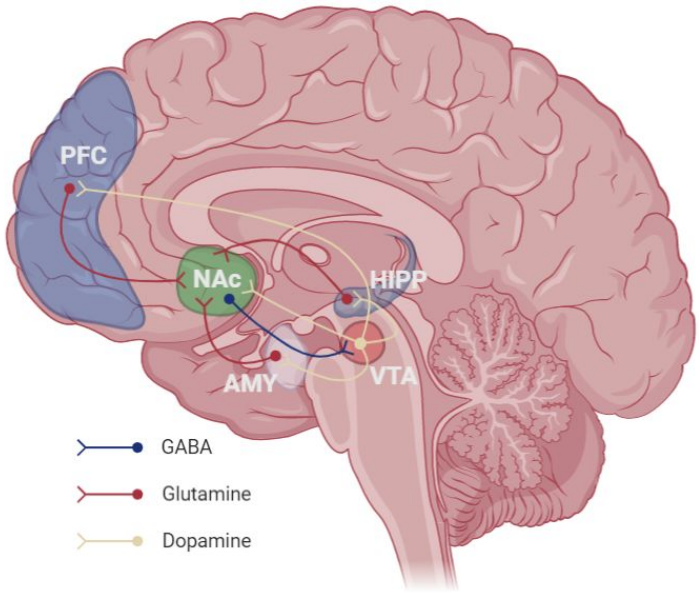
De miért is kellet kialakulni egy második, összetett tanulási rendszernek az agyban? A kishálózatokban működő Hebbi tanulás mindössze annyit vizsgál, hogy van-e összefüggés a sejtek aktivitása között? Ha van erősítjük, ha nincs, gyengítjük a közöttük lévő kapcsolatokat. Ez egy tanító nélküli tanulás (unsupervised learning), és mint ahogy a tanár nélküli osztályban se mennek túl hatékonyan a dolgok, úgy egy ilyen hálózatokból felépült agy sem tanul a leghatékonyabban. Miért? Mert mindig tanul, mert nem tudja mikor kell tanulni és mikor nem! Azt is megtanulná, amikor a hálózat valami butasággal áll elő megoldásként.
A híres orosz neuropszichológusnak Alexander Romanovics Lurijának (számos olvasmányos könyve jelent meg magyarul, ajánlom mindenkinek őket) volt egy betege, aki mindenre emlékezett. Emlékezett az utcán minden házra, minden ablakra, hány alma volt a zöldséges ládájában, milyen színű lovak húzták a szekeret az utcán. Ez egy hasznos tulajdonságnak tűnik. De nem az, mert a beteg életének lényeges élményei megfulladtak a sok apró tény között, életképtelen volt. Nem tudta a fontosat a lényegtelentől megkülönböztetni, mert valahol valami rosszul volt kapcsolva az agyában.



A felügyelet nélküli és a felügyelt tanulás összehasonlítása.

A hatékony tanuláshoz szükség van tehát egy rendszerre, ami képes a tanulást ki vagy bekapcsolni (a dolgok jelentőségét súlyozni), annak alapján, hogy ami éppen történt az jó vagy rossz, pontosabban, jobb-e vagy kevésbé rossz, mint korábban. Mert ha a megoldással jó irányba mozdultunk, akkor azt nagyon érdemes megjegyezni, ha nem akkor inkább felejtsük el. Ha teljesen lényegtelen nincs mit tanulni, közömbös.

Mi kell mindehhez? Először is fel kell ismernünk, hogy jobb lett-e valami? Ehhez tudnunk kell mi volt korábban és mi van most. Azaz emlékeznünk kell, szükséges egy (vagy több) memória. Ezután össze kell hasonlítanunk a múltat a jelennel, hogy tudjuk a változás irányát. Majd ha jóra fordultak a dolgok, akkor az agy kishálózatainak meg kell mondani, hogy „tessék megjegyezni azt amit éppen csináltál”! Ehhez összehasonlításokra és visszacsatolásokra van szükség, de mint láttuk ez akad bőven az agyban. Az ilyen kiértékelésen és visszacsatoláson alapuló tanítást hívják felügyelt tanulásnak, azaz supervised learning-nek. Ez az amit az agy bonyolult meta-tanuló rendszere megvalósít.
A továbbiakban először röviden összefoglalom a dolgok menetét, majd aprólékosan is végig megyünk a rendszereken. Kicsit nehéz a helyes sorrendet felépíteni, mert alaposan összefonódnak a dolgok. Ugyanis a memóriatípusok, a tanulási módok és a jutalom rendszer alaposan egymásba gabalyodik, ráadásul még a döntés/gondolkodás (az előzőekben leírtak) sem válnak el a kiértékelő/jutalmazó rendszertől és a memória kialakulásától.



A jutalmazási rendszerben résztvevő területek. A VTA (ventral tegmental area) dopaminerg sejtjei jelzik menyire sikeres a próbálkozásunk. A dopamin a homloklebenyben, a hippokampuszban, az amigdalában és a NAc (nucleus accumbens) területén hatva, sikeres esetben, beindítja a tanulást, örömet és sikerélményt vált ki.

A memóriák típusaival és időbeli felbontásukkal kezdjük. Merthogy nem egyféle memória van az agyban, hanem többféle, a bonyolult feldolgozási és tervezési hierarchia minden szintjéhez társulnak különböző típusú memóriák.

Utána megnézzük pontosan milyen típusú tanulások vannak, ezek mely memóriarendszerekben zajlanak. Ezután tárgyaljuk talán a legbonyolultabb részrendszert, a jutalmazási rendszert. Ez a rendszer dönti el mikor és mit tanuljunk és mit nem. Ebben számos agyterület hat kölcsön. Agyunknak ki kell számolnia, hogy egy ingerre vagy cselekedetre adott válasz eredménye jó vagy rossz eredménnyel járt-e, pontosabban, hogy jobb lett-e az eredmény mint amit vártunk. Össze kell vetni cselekedeteink eredményét az elvárttal. Azaz, korábbi tapasztalataink alapján (memória, múlt) egy bonyolult jóslatot kell tenni, majd el kell döntenünk, hogy ez jobb-e vagy roszabb mint amit tapasztaltunk (érzékelés, jelen). Ha jobb, akkor a jutalmazási rendszer dopamint szabadít fel az agy számos részén. Agyunk ezzel adja áldását a tanulásra, és egyúttal azt is jelzi, hogy örüljünk, remek tudásra tettünk szert, érdemes volt próbálkozni, mert a próba sikeres volt. Az utolsó részben azt mutatjuk be, hogy a jutalmazási rendszer dopamin pecsétje által jóváhagyott dolgok hogyan rögzülnek végül a memóriában. Hogyan történik meg a Hebbi társításos tanulás az érintett memória rendszerekben az egyes agyterületeken.

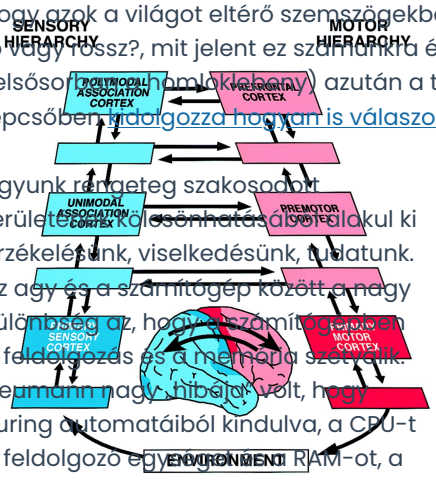
Szerző: **Gulyás Attila**

Az emlékezés labirintusa: a memória fajtái

Mint láttuk, agyunk nagy hálózata megfelelően összekapcsolt, információfeldolgozásra szakosodott kishálózatokból (agykérgi területek) épül fel több szintben, visszacsatoltan.

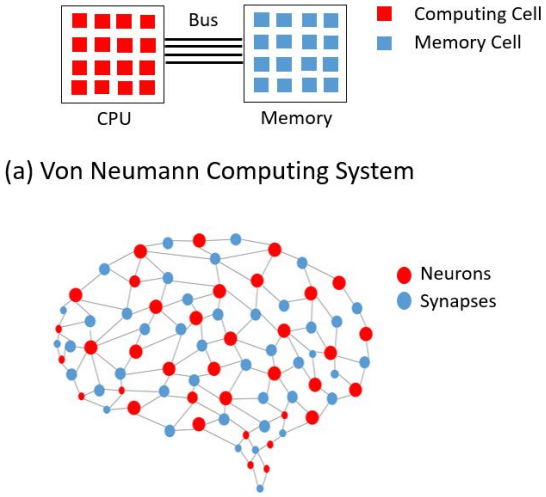
Bemutattuk, hogyan épülnek egymásra a különböző modalitásokat (érzékszervi csatornákat) feldolgozó elsődleges, másodlagos és asszociációs kérgek, melyek a világot egyre absztraktabban képezik le (reprezentálják), hogyan futnak össze az érzetek egy multimodális reprezentációba a hippokampuszban, az amigalában és a homloklebenyben,

hogy azok a világot eltérő szemszögekből megvizsgálják (milyen szituációban vagyunk?, ez jó vagy rossz?, mit jelent ez számunkra és mi lehet a megoldás?). Ezen három terület (elsősorban homloklebeny) azután a törzsdúc és a kisagykör segítségével megint több lépcsőben kidolgozza hogyan is válaszoljunk a világ kihívásaira.



Az érzékelés-válasz hierarchiája. A csúcson a homloklebeny áll.

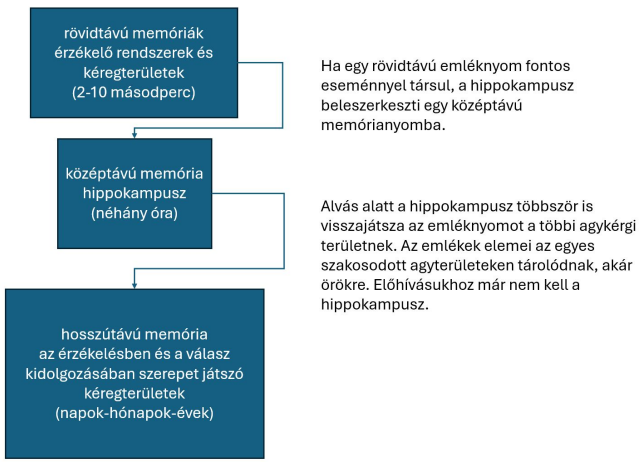
Agyunk rengeteg szakosodott területének kölcsönhatásából alakul ki érzékelésünk, viselkedésünk, tudatunk. Az agy és a számítógép között a nagy különbség az, hogy a számítógépben a feldolgozás és a memória szétválik. Neumann nagy hibája volt, hogy Turing automatáiból kindulva, a CPU-t a feldolgozó egységnek, a RAM-ot, a memóriát szétválasztotta amikor megalkotta az első digitális számítógépet. Nos az agy, mivel egy idegsejt hálózat (lásd Konnekcionizmus), a feldolgozás és a memória nem válik el egymástól. A feldolgozás maga az, hogy egy idegsejtmintázat a szinaptikus súlyoknak megfelelően egy másik mintázatot vált ki. Tehát az agy a különböző feladatok megoldásához alapul szolgáló memóriát helyben tartja. Ennek következménye, hogy minden agyterület egyben egy memória is.



A Neumann féle számítógépekben (amiket naponta használunk) a feldolgozás és a memória külön áramkörökben zajlik. Az agyban a feldolgozás és a memória nem válik el. A következményeket lásd a szövegben.

> Sok más előnye is van az elosztott architektúrának. Egyrészt a neuronhálóknak nem kell adatért messzire rohangálniuk, másrészt, mivel a feldolgozás szétszórtan történik, ezért mindenhol párhuzamosan zajlik. Bár az egyedi idegsejtek sebessége jelentősen lassabb mint a számítógépben a logikai kapuké, az erős párhuzamosság miatt az agy információ feldolgozása nagyon gyors. Nem kell várni az adatokra, és sokmillió párhuzamos számítás folyik az agykérgi oszlopokban.

Ezeknek a memóriáknak a felsorolása lesz majd az első.



A memória rögzülésének fázisai.

De a memóriáknak van egy másik vonása is: különböző időablakokban működnek. Van rövid, közép és hosszútávú memória, amelyek megfelelő körülmények esetében egymásnak adják a fontosnak talált és tárolandó információt. Erről lesz szó másodszorra.

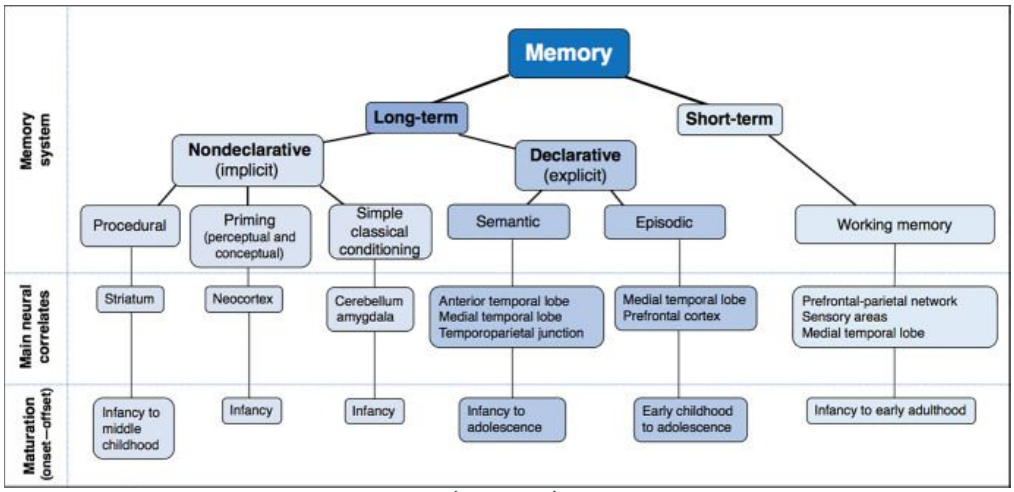
Az emberi memória ráadásul bonyolultabb is mint az egyszerűbb lényeké (pl. tengerimalac), mivel többféle agykérgi területünk van. Az emberben a homloklebeny

megjelenésével kialakult a rövid időtávon működő, de az összetett, tervező gondolkodás képességét adó munkamemória és a hosszútávú memóriákban is magasabb szervezettségben tárolódnak a dolgok.

Szerző: **Gulyás Attila**

A memória típusai

A pszichológusok az első vágást hosszútávú memóriákon annak mentén teszik, hogy tudjuk-e, el tudjuk-e magyarázni amit tanulunk vagy pedig reflex, készség szintem tanulunk és nem tudjuk elmagyarázni, legfeljebb megmutatni.

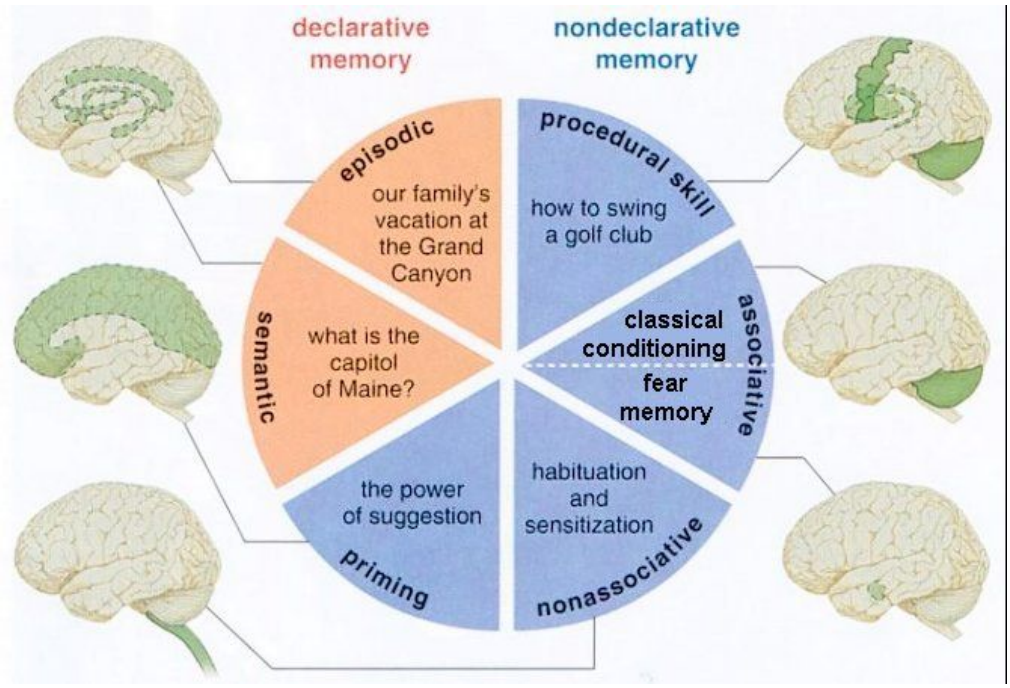


A tanulás és memóriarendszerek típusai (felső rész), mely agyterületek vesznek részt az egyes memóriatípusok feoldolgozásában (közép) és melyik mikor alakul ki (alul). Részletek a szövegben.

1. Nem-deklaratív (implicit) memória

Ez nem tudatos tanuláson alapul, és a viselkedésben tükröződik anélkül, hogy az egyén tudná vagy meg tudná fogalmazni, mit tanult meg. Automatikus, gyakran ingervezérelt. Jellemzően tapasztalásból származik, nem utasításból. Alapja gyakran megerősítés vagy ismétlés, nem egyszeri alkalommal rögzül.

Altípusai:
1. Procedurális memória: Motoros és kognitív készségek, szokások. Pl.: biciklizés, zongorázás, vakon gépelés. A striatum, a motoros kéreg és a kisagy vesz részt ebben a tanulási típusban.
2. Priming (előfeszítés): Egy inger feldolgozása megkönnyíti egy másik későbbi inger feldolgozását. Pl.: Egy szót gyorsabban ismerünk fel, ha korábban láttuk. Az érző és asszociációs kérgek vesznek benne részt.
3. Klasszikus kondicionálás: Egy semleges inger összekapcsolódik egy reflexes válasszal: csengőszó nyálelválasztást vált ki. Az amigdala (félelem) és a kisagy cerebellum (motoros válasz) vesz benne részt.
4. Habituáció (hozzászokás), szenzitizáció (érzékenyítés): Egyetlen ingerre adott válasz módosulása. Részt vesznek benne a reflexívek, az agytörzs és a gerincvelő
5. Affektív tanulás / érzelmi kondicionálás: Érzelmi jelentőség asszociálódik semleges ingerekhez. Például egy színhez félelem társul, ha mindig büntetés követi. Az amigdala és a hipotalamusz vesz benne részt.
6. Szemantikus procedurális szokások: Válaszminták, amit nem tudunk megindokolni, de működnek. Gyakran használt szófordulatok, nyelvtani sémák. A törzsdúcok és a bal premotor kéreg felelős érte.



A nem deklaratív és deklaratív memóriák és az értük felelős agyterületek.

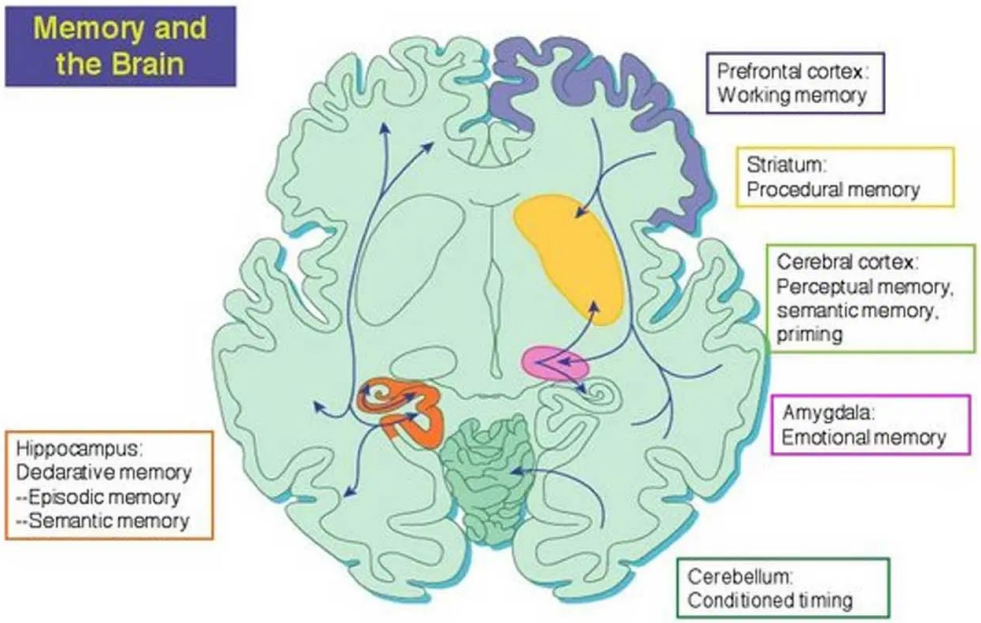
2. Deklaratív (explicit) memória

Az a memóriaforma, amelynek tartalma tudatosan felidézhető, el tudjuk magyarázni, és gyakran egy adott időponthoz vagy kontextushoz köthető. Ezt a memóriát használjuk, amikor emlékszünk valamire, szemben a nem-deklaratívval, ahol csak tudunk valamit csinálni. Asszociációs jellegű – tartalom, idő és kontextus összekapcsolása, a pillanat élményének emléke. Hippokampusz-függő (különösen a kezdeti szakaszban). Sérülhet amnéziás állapotokban (pl. anterográd amnézia).

Altípusai:
1. Epizodikus memória: Személyes események emlékezete, idő-tér kontextussal. Pl.: Tegnap találkoztam a barátommal a kávézóban. A hippokampusz, a mediális temporális (középső halánték) lebeny, és a homloklebeny fontos ennek tárolásában.
2. Szemantikus memória: Tények, fogalmak, általános tudás, nyelv. Pl.: a Duna Európa második leghosszabb folyója. Helye a laterális temporális (oldalsó halánték) lebeny, inferior parietális (alsó fali) lebeny, homloklebeny.
3. Autobiografikus memória: Személyes múlt és általános tudás keveréke. Hol születtem, milyen volt az iskolám? A hippokampusz és a szemantikus hálózatok (homloklebeny részei).
4. Forrásmemória: Annak emlékezete, honnan tudunk valamit. Pl.: „Ezt a hírt egy cikkben olvastam, nem a rádióban hallottam". Homloklebeny, hippokampusz.
5. Kontextusmemória: Környezeti részletekhez kötődő emlékezet. Pl.: Milyen színű volt a szoba, ahol tanultam. A parahippokampális kéreg és a hippokamusz fontos ehhez.

A korábban bemutatott HM esete jól szemlélteti a kétfajta memória szétválását. Bár hippokampuszának eltávolítása miatt anterográd amnéziában szenvedett, azaz semmilyen új tényt, adatot, személyt nem volt képes megtanulni, megismerni, viszont nem voltak problémái új készségek elsajátításával, sőt ha lassan is, de az amigdalához köthető érzelmi memóriája is képes volt tanulni.

Vegyük át miért is felelősek az egyes agyterületek.
Hippokampusz: Epizodikus memória formálása, új emlékek megalkotása és tárolása
Mediális temporális (középső halánték) lebeny (entorhinális, parahippokampális, perirhinális kéreg): Információ integráció, emlékezeti hálózat
Homloklebeny: Emlékek előhívása, forrás- és kontextusellenőrzés, szelektív figyelem



Az egyes memóriatípusokért felelős agyterületek.

Laterális temporális (oldalsó halánték) és parietális (fali) lebeny: Szemantikus tudás (jelentés) tárolása és előhívása
Default mode network (DMN) Belső figyelem, múltidézés, jövőelképzelés
A DMN az agy egyik legfontosabb funkcionális hálózata, és kiemelt szerepe van a belső mentális folyamatokban, különösen a deklaratív memória működésében. Egy olyan, funkcionálisan összekapcsolt agyterületekből álló hálózat, amely akkor aktív, amikor nem vagyunk célzott külső feladathelyzetben – például: amikor álmodozunk, emlékeket idézünk fel, a jövőn gondolkodunk, vagy önmagunkkal kapcsolatos mentális tartalmakat forgatunk.

Főbb részei és szerepük:
Medialis prefrontális kéreg (mPFC): Önéletrajzi emlékezés, önreferenciális gondolkodás
Posterior cinguláris kéreg (PCC) / precuneus: Emlékek integrációja, tudatosság fenntartása
Inferior parietális lebeny (IPL): Képzeleti szimuláció, kontextuskezelés
Medialis temporális lebeny (hippokampusz, entorhinális kéreg): Epizodikus emlékezet, mentális időutazás
Oldalsó temporális kéreg: Szemantikus tudás, nyelvi tartalmak integrálása
A hippokampusz–PCC kapcsolat az emlékek újrajátszásához szükséges. Felidézéskor a hálózat a tér és idő kontextust is rekonstruálja. A DMN támogatja azt a képességünket, hogy az emlékek „sajátként" való átélését biztosítsa (autonoézis). Ez fontos az önéletrajzi emlékezet és a jövő elképzelése során is.
A múltbeli tapasztalatok alapján a DMN képes alternatív jövőbeli események szimulálására. Ez a funkció különösen a model-based tanulás során fontos.

Ezzel meg is volnának a memória fiókok, most nézzük meg hogyan töltődnek meg.

Szerző: **Gulyás Attila**

Brain Bar Jövőfesztivál 2025

Egy izgalmas nyár-utáni programot ajánlunk jóelőre. A Brain Bar Jövőfesztivál 2025-ös eseményét, mely

szeptember 18-19.-én kerül megrendezésre a Magyar Zene Házában.

Kedvcsinálónak idézet a Brain Bar bemutatkozójából:

"

Szenvedélyünk a jövő

A Brain Bar Európa legnagyobb jövőfesztiválja, ahol a közönség tudósok, üzletemberek, politikusok és kulturális személyiségek részvételével vitatja meg a 21. század legfontosabb kérdéseit. Fesztiválunkon 2015 óta olyan világhírű előadók fordultak meg, mint **Ted Chiang** sci-fi vizionárius, **Peter Thiel**, a PayPal alapítója, **Massimo Bottura**, a világ legtöbbet díjazott séfje, **Mariana Mazzucato** világhírű közgazdász, **Chris Hadfield** asztronauta, a Nemzetközi Űrállomás parancsnoka, vagy éppen **Sophia**, a bolygó legismertebb humanoid robotja. A Brain Bar-t évente **sok ezer diák és pedagógus látogatja, akik ingyenesen regisztrálhatnak az eseményre.** Közönségünk soraiban emellett a világ minden pontjáról ott vannak azok a kíváncsi és fejlődni akaró szakemberek, akik tudatosan tesznek azért, hogy frissen tartsák az elméjüket.

"



Összefoglaló videók:
https://youtu.be/23Jq2rMdNvk?feature=shared
https://youtu.be/-c5I3h8UptU?feature=shared

Néhány ízelítő előadást az elmúlt évekből:
https://youtu.be/lo6xuGmS5pM?feature=shared
https://youtu.be/CG2FJQm25i4?feature=shared

Minden diák és tanár számára ingyenesen hozzáférhető a jegy, melyet egy hosszas regisztráció előz meg. Regisztráció után érkeznie kell egy visszaigazoló e-mailnek, a jegyek azonban 1 hónapon belül kerülnek kiküldésre, ha minden rendben volt a regisztráció során.

Az eseményre egyénileg ezen a linken tudtok regisztrálni:
https://brainbar.com/ingyenes-regisztracio-diakoknak-es-tanaroknak

Vagy akár osztályként/hallgatói vagy egyéb csoportként is tudnak regisztrálni:
https://brainbar.com/regisztracio-osztalyoknak

Nemrég kaptuk a hírt, hogy már 8500 jelentkező van, így lehet, hogy hamarabb le kell, hogy zárják a regisztrációt, mint szeptember eleje, a hatóságok és a Magyar Zene Háza engedélyezéseinek függvényében.

Az előadók egy része már látható ezen a felületen:
https://brainbar.com/eloadok-2025

Ebben az alkalmazásban pedig a programokat láthatják majd, amint már aktuálisak lesznek:
https://play.google.com/store/apps/details?id=com.guidebook.apps.brainbar.android

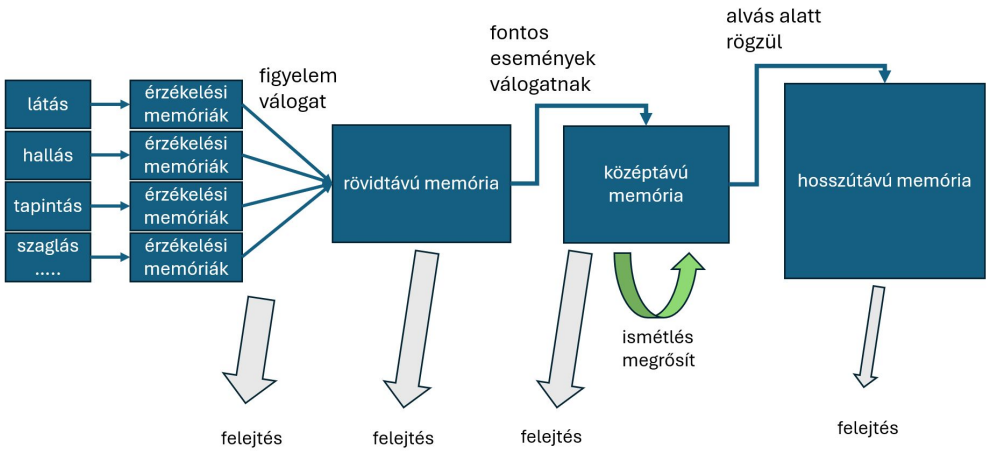
A programok valószínűleg csak online felületen fognak megjelenni a tavalyi évből kiindulva. A programok meglétét jelezni fogom Önöknek!

Kérdés esetén keressétek bizalommal Bakó Benjamint (+36305919807), aki a program Diák Nagykövete és részt vesz a HUN-REN KOKI diák mentorálás programjában is.!

A Szervezők szeretettel várnak minden kedves érdeklődő tanárt és diákot/hallgatót!

A memória időbelisége, memórialánc és megerősödés

A mindennapi hatékony túléléshez a dolgokra különböző ideig kell emlékeznünk. Van amire csak egy rövid ideig (Mit hozzak a boltból? Hova tettem a bringa zárjának a kulcsát? Mik voltak a fizika feladatban a megadott értékek és mi a kérdés?), van amire örökre kell / kellene emlékezni (születési helyem, anyukám neve, a mohácsi vész időpontja). Egy eseményről, vagy egy terv eredményének sikeréről gyakran csak utólag dől el fontos-e, érdemes-e emlékezni rá. Ezért az agy eltérő részein kialakultak különböző időtartalmú memóriák, melyek azután, hogy az információ hasznosnak bizonyult, a rövidtávú memóriákból átkerülnek a hosszabbtávú memóriákba. (korábbi cikkünk a memóriáról)



A memóriák fajtái.

Kezdjük a legillékonyabbaktól:

Érzékelési memória (sensory register):

Ezt nem mindenki különbözteti meg. Van ahol a rövidtávú memória részének tekintik, de hasznos elkülöníteni. Ez az egyes érzelmi modalitásokhoz tartozik és az éppen érzékelt dolgok részleteit tárolja. Ebből a figyelem válogatja, hogy mit használjon a rövidtávú memória.

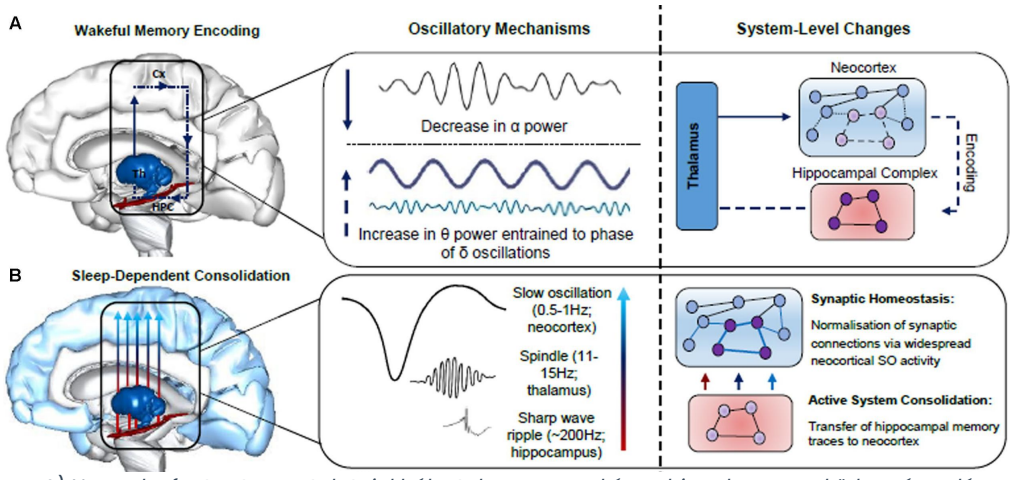
Rövidtávú és munkamemória:

Néha keverik, de a kettő nem ugyanaz. Ugyan a munkamemória is rövidtávú memória, de más a szerepük. A rövidtávú memórián azt értjük, hogy egy rövid ideig emlékszünk valamire, néhány másodpercig, amíg használjuk. Másodpercektől néhány tíz másodpercig tart, kapacitása korlátozott (klasszikusan 7±2 elem) és tudatos figyelem kell hozzá. Rövidtávú memóriák számos agyterületen találhatók: "miről van szó?" (dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) – fenntartja az információt a munkamemória részeként), "milyen volt a színe annak amit láttunk?" (szenzoros asszociációs területek, pl. látókéreg), "hol volt?" (poszterior parietális kéreg – téri információ), "a létra melyik irányban billeg?" (kisagy). Ha ezek közül valami fontosnak bizonyul, mert a jutalmazási rendszer aktiválódott, akkor átkerülhetnek majd a középtávú memóriába. Példa: Megjegyzel egy telefonszámot pár másodpercig, amíg beírod, ha fontosnak bizonyul akár meg is jegyzed majd.

A munkamemória ennél jóval speciálisabb, a homloklebenyhez kapcsolódik, azok a (gyakran összetett) dolgok vannak benne, amelyek egy döntésben, egy feladat megoldásban fontosak, kiinduló pontok. A homloklebeny a munkamemóriában levő dolgokkal tud műveleteket végezni. Sok eredmény mutat abba az irányba, hogy a mérhető intelligencia, az IQ, és a munkamemória mérete között összefüggés áll fenn. Ez lehet nem véletlen, hanem arra utal, hogy attól lehet valaki intelligensebb, mert több, a munkamemóriában tartott dolgot képes kombinálni egymással. Példa: Elvégzel egy fejszámolást fejben, miközben megtartod az átmeneti számokat.

A munkamemória is szétszórva helyezkedik el: dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) – vezérlés, manipuláció; poszterior parietális kéreg – térbeli információk fenntartása; anterior cinguláris kéreg – figyelmi konfliktuskezelés.

Középtávú memória és kialakulása (encoding):
Ha egy ingert vagy egy cselekedetet követően aktiválódik a jutalom rendszer (fontosnak ítéltetett meg ami történt, erről lejjebb), akkor a cselekedettel összefüggő rövidtávú memórianyomokat és a szituáció elemeit a hippokampusz középtávú memórianyomokba szereli össze. Ezek már modalitás függetlenek, az elemek összefonódnak. Ezt a folyamatot hívják memória kódolásnak (memory encoding). A hippokampuszban gyűlnek a nap során az újonnan tanult dolgok. Perc–órás skálán működik, fontos a megerősítés a megtartásában. A tanult anyag már nem csak prefrontálisan raktározódik, de még hippokampusz-függő.
Példa: A reggel tanult anyagra délután még emlékszel, de estére elfelejted, ha nem ismétled át.

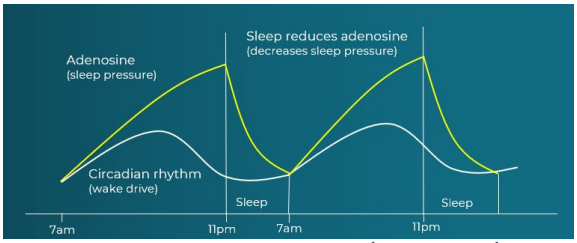


A) Nappal a fontos tapasztalatainkból a talamusz, agykéreg, hippokampusz körben áramló információból kialakulnak a tárolandó emléknyomok, a hippokampuszhoz köthető középtávú memóriában. B) Alvás alatt a hippokampuszban tárolt emléknyomok visszajátszódnak és elemeik az egyes agykérgi területekhez tartozó hosszútávú memóriákban rögzülnek. Bal oszlop: az információ áramlása az agyban. Középső oszlop: az egyes információ áramlásokat elősegítő EEG ritmusok. Jobb oszlop: Az információ áramlások sémája.

A hosszútávú memória és rögzülése (consolidation):

Napoktól évtizedekig terjedő időskálán működik, stabil, tartós nyomok. A felidézéshez nem kell a hippokampusz, mert különböző agykérgi területeken tárolódik, de a hippokampusz kell az explicit memórianyomok kialakulásához. Magába foglalja az epizodikus, szemantikus, procedurális stb. memóriákat. Példa: Emlékszel egy tíz évvel ezelőtti utazásra, hogy ki írta a Hamletet vagy hogyan kell biciklizni.

Napközben, a megerősítések hatására, egyre újabb középtávú memóriaelemet gyűjtünk. Az agy számos részén erősödik a serkentő szinapszisok erőssége, melynek eredményeként az agy működése kiegyensúlyozatlanná válhat, közeledik a veszélyes epilepszia felé. Ennek elkerülésére az agyban adenozin szabadul fel, mely csökkenti a szinaptikus átvitel hatékonyságát, tompák, álmosak leszünk. Agyunknak szüksége van egy külső ingertől mentes időszakra, hogy újrarendezze kapcsolatait és felkészüljön új középtávú memória tárolására. Ez az alvás egyik szerepe. Alvás alatt a külvilágból az agykéregbe áramló ingerek feldolgozása javarészt megszűnik, az agynak egy, az ébrenléttől eltérő, máshogy szervezett belső aktivitása indul meg. (korábbi cikkünk az alvásról)

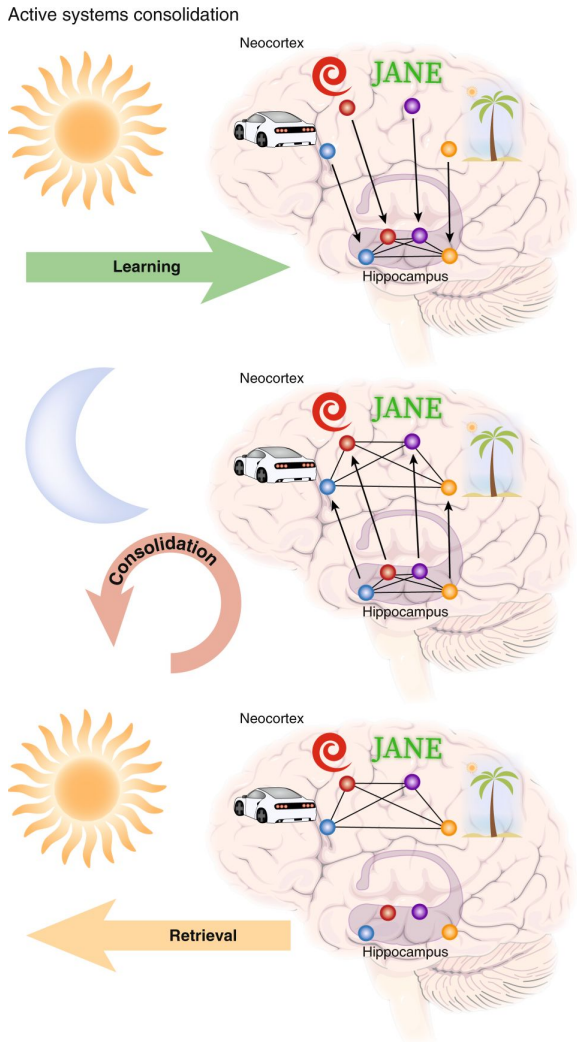


Az alvás-ébrenléti ciklus során (fehér görbe), az adenozin szintje (sárga görbe) változik. Napközben emelkedik, hogy védje agyunkat, alvás alatt pedig visszaesik eredeti szintjére. Magas szintje miatt leszünk estére fáradtak, az adenozin is hozzájárul ahhoz hogy elaludjunk.

Az alvás eltérő fázisaiban a hippokampuszban visszajátszódnak a középtávú memóriában lappangó elemek, újraszerveződnek és a megfelelő agyterületeken beleíródnak a hosszútávú memóriába. A visszajátszások eredményeként az éber tudatot felváltó, módosult tudatállapotban éljük át a napközbeni élményeket, álmokként. Az álmainkra általában azért nem emlékszünk, mert ilyenkor az emlékek feldolgozásáról van szó és nem az álmodás alatt zajló történetek megjegyzéséről. A memóriát vagy olvassuk vagy írjuk 😊. Az alvás ráadásul nemcsak tárol, hanem átszervez, válogat– így segíti az általánosítást és a kreatív problémamegoldást is.

Az alvás alatt zajló folyamatok tér és időbeli mintázatának vizsgálatából úgy tűnik, az alvás egymást követő szakaszaiban eltérő típusú memórianyomok rögzülése történik meg, más agyterületeken.
Az Explicit (deklaratív) memória: Pl. epizodikus események, tények, tanult szavak elsősorban a lassú hullámú alvásban (SWS) rögzül. A hippokampuszban kezdetben tárolt emlékeket a kéreg felé „átmenti" a rendszer. Példa: egy előző nap megtanult lista másnap pontosabb felidézése jó alvás után.
Az Implicit (procedurális) memória: Pl. motoros tanulás (zongorázás, gépírás), perceptuális készségek főként a REM-alvás és a S2 (Stage 2 NREM) alvás alatt rögzülnek (az utóbbiban történik a motoros tanulás korai fázisának rögzülése). A mozgató és érző kérgek kapcsolata erősödik ilyenkor a kisagy és törzsdúc körökkel. Példa: egy új motoros feladat (újfajta fogás, zsonglőrködés) gyakorlása után az alvás segíti a teljesítmény javulását. Ebben az alvási fázisban a homlok és a falilebeny működése gátolt, ezért a tudatos hozzáférés is, hiszen ezek nem kellenek a procedurális memóriában.
Az Emocionális memória: érzelemmel telített emlékek (pozitív vagy negatív) főként a REM-fázisban őrződnek meg, ilyenkor az amigdala és a prefrontális kéreg közti kapcsolat módosul.

A fontos az, hogy az emléknyomok a feldolgozási hierarchia számos pontján több kéregterületen a saját reprezentációs szintjükön rögzülnek párhuzamosan és kapcsolatok alakulnak ki közöttük. Egy tárgy képéből a struktúra és a funkció a magasabb szintű



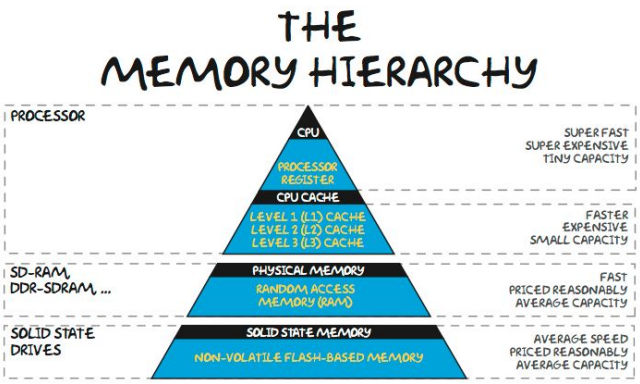
A memória kialakulásának 3 fázisa. A fontos dolgok a középtávú memóriába kerülnek. Ilyenkor az információ feldolgozó agykérgi területekről áramlik információ a hippokampusz felé, ahol az emléknyomok összeszerelődnek (encoding). Alvás közben a hippokampuszból az agykéreg felé áramlik az összeszerelt információ, hogy annak elemei az egyes területeken rögzüljenek és a közöttük levő kapcsolat megmaradjon. A kialakult memóriák az agykéregben elosztva tárolódnak, innen hívódnak elő, ehhez már nem kell a hippokampusz.

kérgekben tárolódik, az alak, a szín alacsonyabb szinten. Az alacsonyabb szinteken a tanulás kevésbé tudatos, automatikus, a magasabb szinteken tudatos, odafigyelést igényel.

Ezekről lesz majd szó a következő fejezetben.

De előtte még vegyük elő újra a CPU/memória szétválás kapcsán felhánytorgatott számítógépet. Itt is vannak egymásra épülő memória típusok, melyek feladata a CPU felé és felől gyorsabban lapátolni az adatokat. A leglassúbb és legnagyobb kapacitású a RAM, ami megfeleltethető az ember hosszútávú memóriáinak. Vannak aztán különböző szintű cache memóriák, ezeket hívhatjuk akár középtávú memóriának. Magának a CPU-nak is vannak kisméretű, nagyon gyors memóriái, melyek az aktuális feladatmorzsa adatait tartalmazzák, ezt mondhatjuk rövidtávú memóriának, ami egy-egy pillanatot rögzít. És végül vannak még a processzornak műveleti regiszterei, az ezekben található értékeken végez műveletet a

CPU, ez kb. megfeleltethető az ember munkamemóriájának. Hasonlóan az emberhez, minél több a regiszter, annál bonyolultabb és gyorsabb műveleteket képes a processzor végrehajtani.



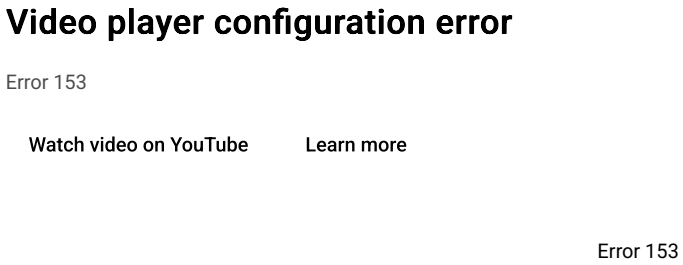
A számítógép memória szintjei. A processzor (CPU) regiszterei az ember munkamemóriájának felelnek meg. A gép az ebben található adatokkal végez műveleteket. Ennek mérete kicsi és csak nagyon rövid ideig vannak benne adatok. A processzorhoz több szintű cache memóriák tartoznak, melyek célja, hogy a számításhoz szükséges adatok gyorsan renelkezésre álljanak. Ezek gyors memóriák és viszonylag nagy kapacitásúak. Az ember rövidtávú és középtávú memóriájának feleltethetők meg. Végül a RAM, SDRAM és SSD memóriákban tárolódnak hosszútávon az adatok, ezek lassabban működnek, de nagy a kapacitásuk és tartósak. Ezek feleltethetők meg az agy hosszútávú memóriájának.

Szerző: **Gulyás Attila**

Agyséta tömörítve: Agyműködésről szóló előadás az interneten

Az MTA Alumni program keretében meghívtak Veszprémbe a Vetési Albert Gimnáziumba, hogy beszéljek az agyműködésről és agykutatásról. Az előadást az MTA által megbízott profi csapata rögzítette és megvágta.

Nem vagyok egy nárcisztikus típus , de arra gondoltam megosztom az MTA YouTube oldalán közzétett előadást, és a hozzá tartozó -a gimnáziumot és a közönséget is bemutató rövid videót.



Így „személyesen” is találkozhattok velem. Ha emészthetőnek, motiválónak találjátok az előadást javasoljátok az agyműködés iránt érdeklődő barátaitoknak, könnyű vagy nehéz nyáresti programként. Ha pedig nem, akkor írjátok meg legyetek szívesek, hol nehéz, mit lehetne javítanom rajta.
Én is megnéztem már, hogy lássam mi jó és rossz. Azt sajnos tudom, hogy meglehetősen

sokat „Ő”-zök, de ez valahol nagyon mélyen van rögzülve, tán a striátumomban vagy a kisagyamban (mert ugye automatikus, nem tudatosul).

Ugyan a tanulás rendszereiről írok épp most, de arra még nem jöttem rá hogyan lehetne ezt abbahagyatni az agyammal. Nyilván egy büntetéses tanulás segítene, de furcsán menne az előadás, ha valaki minden „Ő”-zésre egy gyenge elektromos sokkal büntetne. Pedig sejtem ez visszacsatolás nélkül nem megy. Ugye a felügyelt tanulás csodákra képes. Ha az olvasók között van aki ért ehhez, ne kíméljen és írja meg van-e megoldás.



További szép nyarat mindenkinek!



Szerző: **Gulyás Attila**

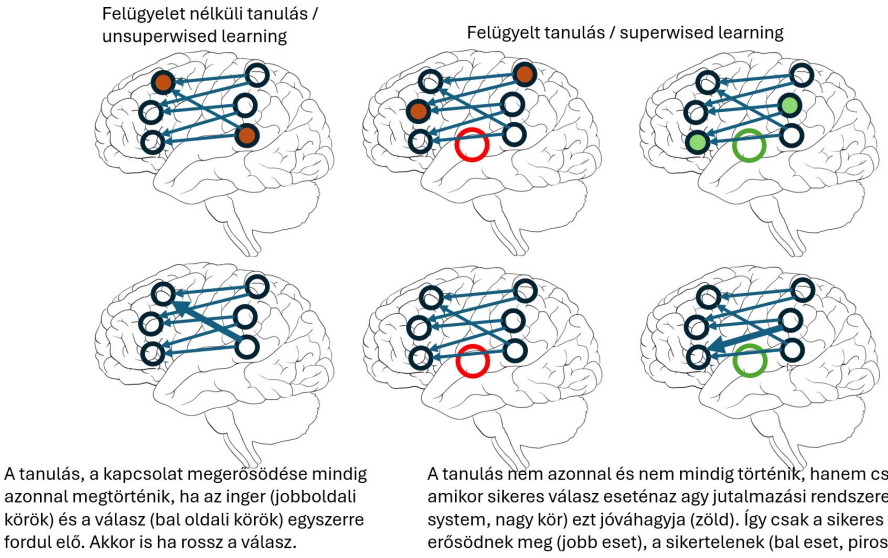
A tanulás típusai

A tanulás alapja a szinaptikus súlyok megváltozása. A neuronhálózatoknál bemutattuk a memória alapjául szolgáló sejtszintű, társításos (asszociatív) tanulást, mely a Hebb szabályt használva alakítja a szinaptikus súlyokat, és ezért a hálózat információfeldolgozó képességét. Ez ugye a (kis)hálózat szintű tanulást írja le, ami azonnali és mindig bekövekezik, ha megvan az egyidejűség.

Mint a felvezetőben láttuk nem kell azonban mindent megtanulni, hanem csak bizonyos dolgokat, aminek eldöntéséhez és végrehajtásához egy összetett, egész agyat átölelő rendszer kell. Ezenkívül az agyi tanulás egy többlépcsős folyamat: különböző típusú emléknyomok keletkeznek, különböző feldolgozást végző agyi hálózatokban. Az egyszerű, szinte reflexes tanulástól, a kondicionálástól az összetett problémamegoldásig, az agy

különböző tanulási módszereket és rendszereket alkalmaz.

Itt most a következő szinten, az agy szintjén járjuk körbe a tanulás típusait és mechanizmusait. Igazodjunk az elme működését vagy az állatok viselkedését vizsgáló pszichológusokhoz, akik számos módon csoportosították a tanulások fajtáit.



A felügyelet nélküli és a felügyelt tanulás különbségei. Ezek agyhálózat szintjén erősen átfednek a nem asszociatív és asszociatív, jutalmazásos tanulással.

Az első megkülönböztetés, hogy vajon a tanulás asszociatív vagy nem-asszociatív, azaz **társításos vagy társítás nélküli**-e.

Kezdjük a társítás-nélküli tanulással. Az egyszerűbb, a legősibb tanulási forma, amelyben nincs kapcsolat két inger vagy inger és válasz között. Azaz nincs megerősítés, működéséhez nem szükséges jutalom vagy büntetés, felügyelet nélkül is működik. A szervezet egyszerűen a környezeti inger ismétlődésének hatására módosítja viselkedését. Ez a típusú tanulás kishálózatokon belül történik, nem szükségesek hozzá a nagy agyi tanuló rendszerek. A társítás nélküli tanulás egyszerű idegrendszerekben is megfigyelhetők (pl. örvényféreg, tengeri csiga, muslica).

Fő típusai:
-Habituáció (megszokás): az inger ismétlődése csökkenti a válasz erősségét (pl. nem veszed észre a háttérzajt egy idő után). Ez akkor hasznos amikor az inger nem okoz se, jót se rosszat, érdemes figyelmen kívül hagyni, hogy agyunk a lényeges dolgokra tudjon figyelni.
-Szenzitizáció (érzékenyedés): az inger ismétlődése fokozza a válasz erősségét (pl. fájdalmas ingerre nő az érzékenység). Ugye itt egy jó vagy rossz hatású ingerre kezdünk alaposabban odafigyelni.
-A kódolás-reprezentáció kialakulása, a hálózatok betanulása:- Ide tartozik igazából az a tanulás, ami a fejlődő érző kérgekben történik, miközben kialakulnak a sejtek receptív mezői (lásd a Kismacska meséjét), a különböző szintű reprezentációk. Kicsit zavaró lehet, hogy ezt is a társítás nélküli tanuláshoz tesszük, pedig az asszociatív, azaz társításos Hebb szabályt alkalmazza. Azt viszont sejt szinten, nem pedig az agyterületek között (nincs inger-válasz kiértékelés). A kishálózatok sejtjeinek szintjén társítás történik, de egy szinttel feljebb, az agyterületek között nem.

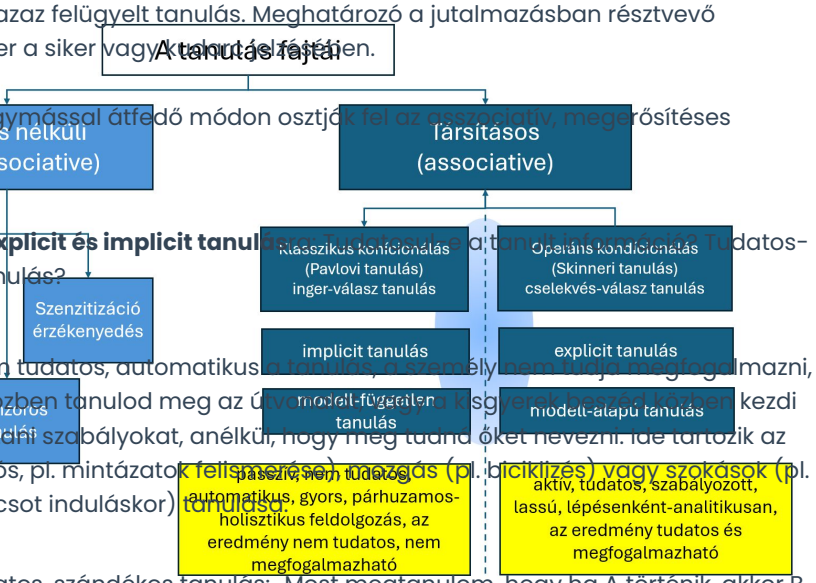
Az asszociatív, társításos tanulás jóval sokszínűbb és többre képes. Itt kapcsolat alakul ki két inger, vagy egy inger és egy válasz között. Az érző agyterületek és a mozgató/tervező agyterületek közötti kapcsolatok módosulnak, a tanulás gyakran jutalomhoz vagy

büntetéshez kötött, azaz felügyelt tanulás. Meghatározó a jutalmazásban résztvevő dopaminerg rendszer a siker vagy kudarc feldolgozásában.

Többféle, részben egymással átfedő módon osztják fel az asszociatív, megerősítéses tanulást.

Elsőként felosztják **explicit és implicit tanulásra**. Tudatos-e a tudás vagy a tanulás?

Implicit tanulás: Nem tudatos, automatikus a tanulás, a személy nem tudja megfogalmazni, mit tanult. Pl. séta közben tanulod meg az útvonalat, a kisgyerek beszéd közben kezdi el használni a nyelvtani szabályokat, anélkül, hogy még tudná őket nevezni. Ide tartozik az érzékelés (percepciós, pl. mintázatok felismerése), mozgás (pl. biciklizés) vagy szokások (pl. zsebre tesszük a kulcsot induláskor) tanulása.



A tanulás fajtái. A társításos tanulást többféleképpen is fel lehet osztani. Lásd a jobboldali három sorát. A bal és a jobb oszlopban található tanulási felosztások jelentős, de nem teljes átfedést mutathatnak (erre utal az elmosódott, a tanulásokat magába foglaló ellipszis). A nem átfedő esetekre a példákat lásd a szövegben. A sárga dobozok a két fő kategória tulajdonságait mutatják.

Explicit tanulás: Tudatos, szándékos tanulás: „Most megtanulom, hogy ha A történik, akkor B következik.” Jellemző a hippokampusz-függő epizodikus és deklaratív memóriában. Szóban kifejezhető, kontrollálható. El tudom mesélni mit tanultam.



Az implicit (készség, bal) és explicit (tények, jobb) tanulás máshogy, más rendszerekben történik.

Annak alapján is meg lehet különböztetni eltérő tanulási formákat (**modell független/ modell alapú**) hogy csak ingert társítunk válasszal vagy egy belső modellt használunk és ezzel vetjük össze a kimenetelt.

Modell-független tanulás: olyan tanulás, amely csak a múltbeli jutalmak és hibák alapján alakítja a viselkedést, nincs mentális modell a környezetről. „Ha A, akkor nyereményt kaptam, tehát ismétlem A-t.” Szokásalapú, gyors, de kevéssé rugalmas. Elsősorban a törzsdúc rendszerben (striátum) történik ez a típusú tanulás.

Modellen alapuló tanulás: Az agy belső reprezentációt (modellt) épít a környezet struktúrájáról (pl. mi következik miből) és következtet a jövőbeli következményekre. Következményeket mérlegel, előrelátó, célorientált. „Ha ezt csinálom, akkor az fog történni. Próbáljuk meg!” Lassabb, de alkalmazkadó és rugalmas. Elsősorban a homloklebeny és a hippokampusz vesz részt benne.

A mindennapi életben a két tanulási mód együttműködik: az egyik rugalmas és adaptív a másik gyors és energiatakarékos. Gyakran először modellen alapulva, tudatosan tanulunk, aztán egy idő után a helyes megoldások rögzülnek modell-független, automatikus módon. Lásd amikor a munkába járás metróval vagy a gépírás egy idő után készséggé válik. „Lemegy gerincvelőbe”, mondják, de igazából pontosabban a striátumba megy le. A tudatos feldolgozás sokkal több agymunkát és ezáltal energiát igényel. Az evolúció takarékos, ha már tudunk valamit, azt agyunk átteszi a modell-független rendszerbe, így gazdaságosabb használni.

A modell-független / modell-alapú és az explicit / implicit tanulás két eltérő dimenzióját írja

le a tanulásnak, erős az átfedés köztük, de vannak nem átfedő esetek is.
Azaz a modell-független rendszer legtöbbször implicit, de lehet explicit is (pl. amikor valaki megtanul egy sémát, de nem épít modellt). A modell-alapú rendszer legtöbbször explicit, de lehet implicit is, ha pl. a belső modell nem tudatosul (pl. összetett környezeti megoldások a viselkedésben, de nem tudjuk megfogalmazni miért úgy teszünk, ahogy, bevált).

A lehetőségek:
Modell-független & implicit Reflexes, szokásalapú, gyors Leggyakoribb (pl. szokások, addikciók). A striátum vesz benne részt.
Modell-alapú & explicit Rugalmas, célorientált, tudatos Problémamegoldás, döntéshozás. A homloklebeny és a hippokampusz vesz benne részt.
Modell-alapú & implicit Tapasztalati modellalkotás tudatos verbalizáció nélkül Ritkább, rejtett stratégiai tanulás.
Modell-független & explicit Rituálészerű tanulás, szabály ismétlése modell nélkül Lehetséges, de ritkább.

Hogy a dolog még bonyolultabb legyen csoportosítják úgy is a tanulást, hogy a tanulás egy ingerre adott válasz vagy egy akcióra adott válasz után következik-e be?

Stimulus-outcome és az action-outcome tanulás:

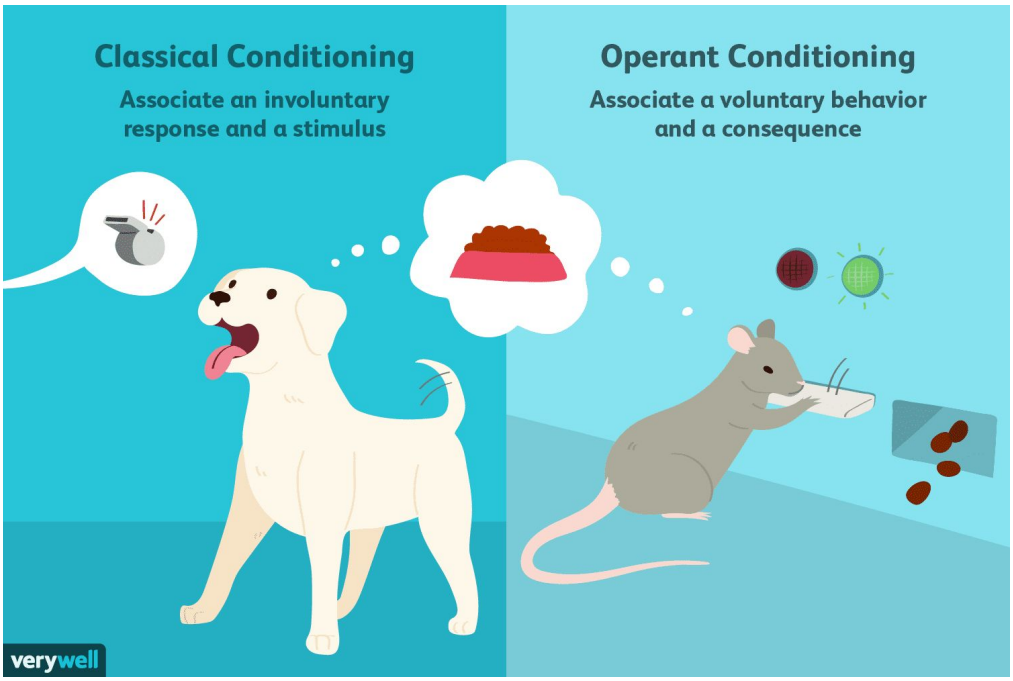
Stimulus–Outcome (inger - válasz) tanulás: Gyakran passzív, nincs szükség döntésre vagy cselekvésre. A tanulás automatikusan bekövetkezik az inger és a jutalom társításával. A szervezet nem számolja ki, „mi lenne, ha" – egyszerűen megtanulja, hogy az adott ingerhez kellemes vagy kellemetlen következmény tartozik. Ez hasonlít a modell-független/ implicit tanulásra, ahol értékalapú tanulás történik, nem szabályszerűségek alapján. Ez felel meg leginkább a klasszikus kondícionálásnak, Pavlovi tanulás, hiszen itt is egy ingert társítanak egy válaszhoz.



A tanulás mechanizmusainak két kutatója, Pavlov és Skinner. A klasszikus és az operáns kondícionálás tanulási modellek kidolgozói.

Action–Outcome (cselekvés - válasz) tanulás: A szervezet megtanulja, mely cselekvés vezet egy adott kimenetelhez. Ehhez gyakran szükség van arra, hogy a szervezet elképzelje: „ha most ezt csinálom, akkor X fog történni". Ez már mentális modell használatát igényli, és ezért közel áll a modell-alapú/explicit tanuláshoz. Ilyenkor a jövőbeli következményeket mérlegelve történik a választás. Ez az operáns kondícionálás (Skinneri vagy instrumentális tanulás) kezdeti szakaszával egyezik meg, hiszen itt egy tev, egy cselekedet erősödik meg, ha jutalmat kapott rá az állat. A tanulás végére, amikor aztán már sokat gyakorolta és automatikussá válik, akkor már igazából inger-válasz reakcióvá válik.

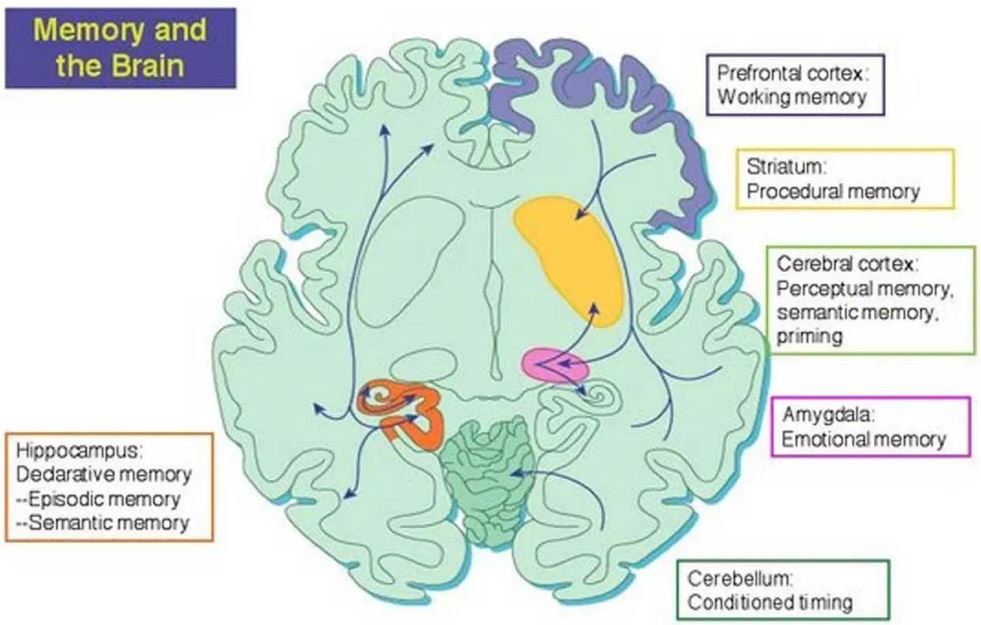
Az utóbbi felosztás részben megfeleltethető a korábbiaknak, de nem teljesen, mert létezik 4 kombináció. A Stimulus–Outcome tanulás megjelenhet modell-alapú/explicit rendszerben is, ha az inger a mentális modell része (pl. kontextus vagy helyzet mint input). Ugyanakkor az Action–Outcome tanulás lehet modell-független is, ha a szervezet csak szokásalapúan választ, anélkül, hogy újraértékelné az összefüggéseket (pl. „eddig ez működött, most is ezt



A kétfajta tanulás eltérő dolgokat társít. A Pavlovi, egy ingert társít egy cselekedethez, a Skinneri egy viselkedést rögzít jutalmazással.

csinálom").

Ami fontos, hogy a 4 kombináció más agyi rendszereket használ:
modell-független: Dorzolaterális striátum, dopaminerg projekciók. Automatizált értéktanulás, Klasszikus: szokások, motoros készségek, (ritka, de lehet pl. szabály memorizálása).
modell-alapú: Dorzomediális striátum, prefrontális kéreg (PFC), orbitofrontális kéreg, hippokampusz. Tervezés, következmények értékelése.
inger–válasz tanulás: Amigdala, orbitofrontális kéreg, ventrális striátum. Asszociáció tanulás
cselekvés–válasz tanulás: Dorzomediális striátum, prefrontális kéreg (PFC). Döntésorientált tanulás



A különböző tanulásokban résztvevő agyi rendszerek.

A tanulási típusokat összevethetjük a fentebb tárgyalt memória típusokkal is. Az implicit/modell-független/inger-választ tanulás leginkább a procedurális memóriába kerül, míg az explicit/modell-alapú/akció-válasz leginkább a szemantikus memóriába.

A tanulási módok után folytassuk a jutalmazási rendszer leírásával.

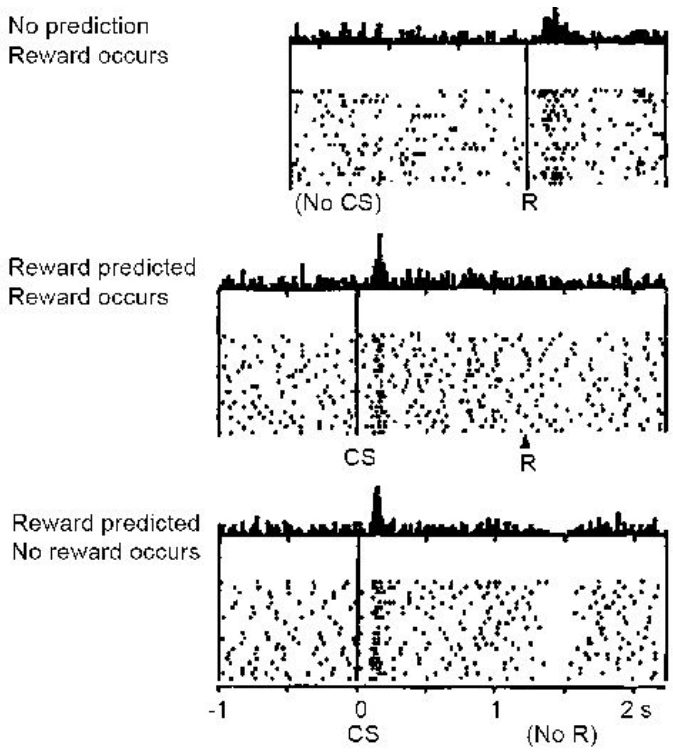
Szerző: **Gulyás Attila**

A jutalmazási rendszer:

Most hogy átvettük a memóriák és a tanulás fajtáit, jön a legcikornyásabb rész, a jutalmazási rendszer (reward system) felépítésének és működésének bemutatása. A jutalmazási rendszer az agy egyik legfontosabb motivációs és tanulási rendszere, amely lehetővé teszi, hogy egy szervezet súlyozza (priorizálja), megtanulja és előnyben részesítse azokat a viselkedéseket, amelyek kellemes vagy hasznos kimenetelhez vezetnek és elkerülje azokat amik nem. A különböző típusú tanulások másként használják ezt a rendszert.

A jutalmazási rendszer állapítja meg mikor és hol kell tanulni. Ez a visszacsatolás teszi lehetővé hogy ingerekre egyre jobb válaszokat adjunk vagy egyre hatékonyabb terveket kovácsoljunk, annak alapján, hogy a jobb-sikeresebb válaszhoz vezető cselekedetek rögzülnek.

A jutalmazás megértéséhez be kell vezetni egy fogalmat, a reward prediction errort (RPE), a jutalom jóslás hibáját. Ez egy érték, az elvárt és a bekövetkezett jutalom közötti különbség. RPE=bekövetkezett jutalom értéke – az elvárt jutalom értéke. Ahhoz hogy jobban válaszoljunk nem azt kell megnéznünk, hogy a kimenetel jó-e, hanem hogy jobb-e, mint korábban. Ha ugyanolyan jó akkor nem kell tanulni, hiszen már tudjuk a választ. Ezért kell a jelenlegi kimenetel és a korábbi kimenetel jóságának különbségét venni. Ha az érték pozitív, azaz a bekövetkezett jutalom nagyobb mint az elvárt, az jó, érdemes tanulni. Ha negatív, azaz a bekövetkezett jutalom kisebb mint a várt, az nem jó, ilyenkor nem szabad tanulni (jobb törölni a balsikerű megoldást), mert nem akarunk roszabbat mint volt. Ha nulla, azaz azt kaptuk amit elvártunk, akkor nem kell tanulni, hiszen már tudjuk a tutit.

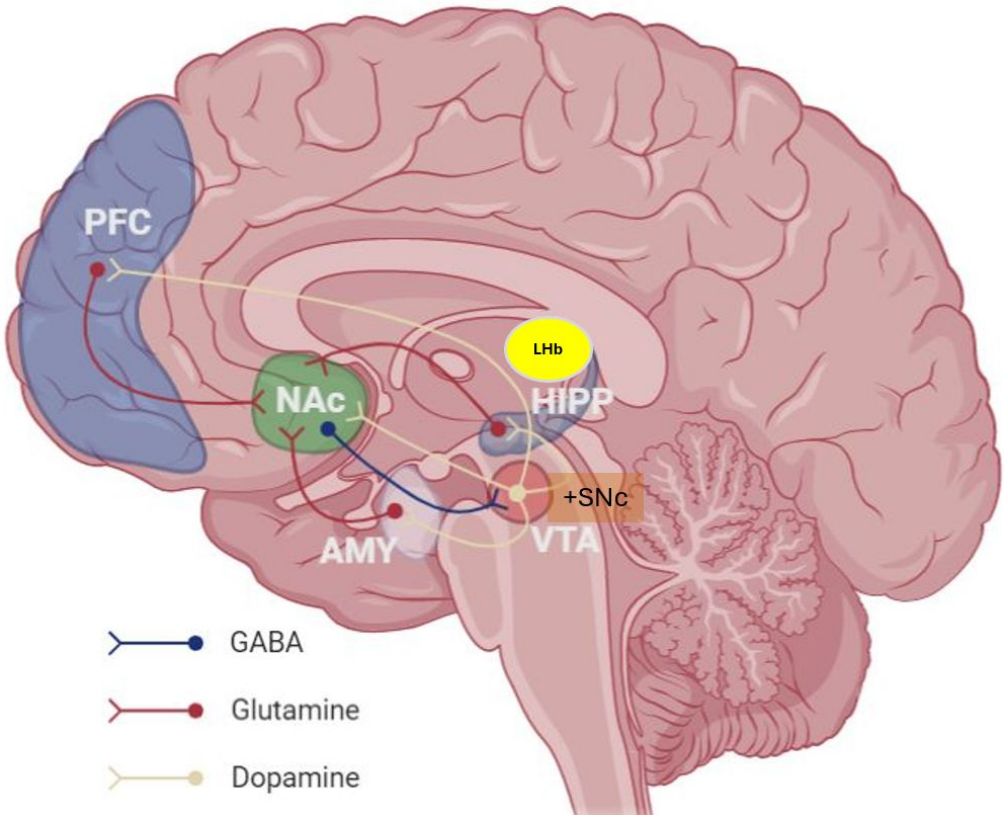


A Jutalom Jóslás Hibáját (Reward Prediction Error, RPE) jelző dopamin sejt aktivitása a ventrális tegmentális területen (VTA). Felül egy váratlan jutalom érkezik (R), ezért a sejt aktív lesz és

utasítja az agyat, hogy jegyezze meg ami történt, mert jutalomra vezet. Középen egy ismert ingerre (CS) gyengén reagál a sejt, amikor a jutalom (R) megérkezik, mert már számított a jutalmazási rendszer a jutalomra. Jól válaszoltunk, nem kell tanulni. Alul a korábbi ígéretes ingerre (CS) gyenge a válasz. Mivel nem érkezett jutalom (NoR), a dopamin sejt tüzelésének felfüggesztésével jelzi a negatív RPE-t, azaz hogy felejtsük el amit tanultunk, mert csalódást okozott. Dopamin ugye kétszer szabadul fel, először az ingerrel kapcsolatban jelzi mire számíthatunk, majd a jutalommal kapcsolatban jelzi, mennyivel több mint amire számítottunk.

Az RPE kiértékelésében a VTA és kisebb mértékben a substantia nigra pars compacta része (SNc) vesz rész (részletesebben hamarosan). Ha jól cselekedtünk ezen területek dopaminerg sejtjei dopamint öntenek a megfelelő agyterületekre. Pozitív RPE sok dopamin, nulla RPE kis mennyiségű dopamin, negatív RPE semennyi dopamin felszabadulásával sem jár.

A második lépés, hogy dopamin hatására egyrészt bekövetkezik a tanulás a megfelelő területeken (erről is hamarosan). Másrészt a felszabaduló dopamin örömet és a siker élményét okozza, illetve motivációt vált ki a megfelelő agyterületeken keresztül a cselekvés irányába (természetesen ezt is kifejtem).
Nézzünk itt egy listát a jutalmazási rendszerben résztvevő agyterületkről, majd merüljünk el a részletekben



A jutalmazási rendszer elemeinek elhelyezkedése az agyban. A részletek a szövegben.

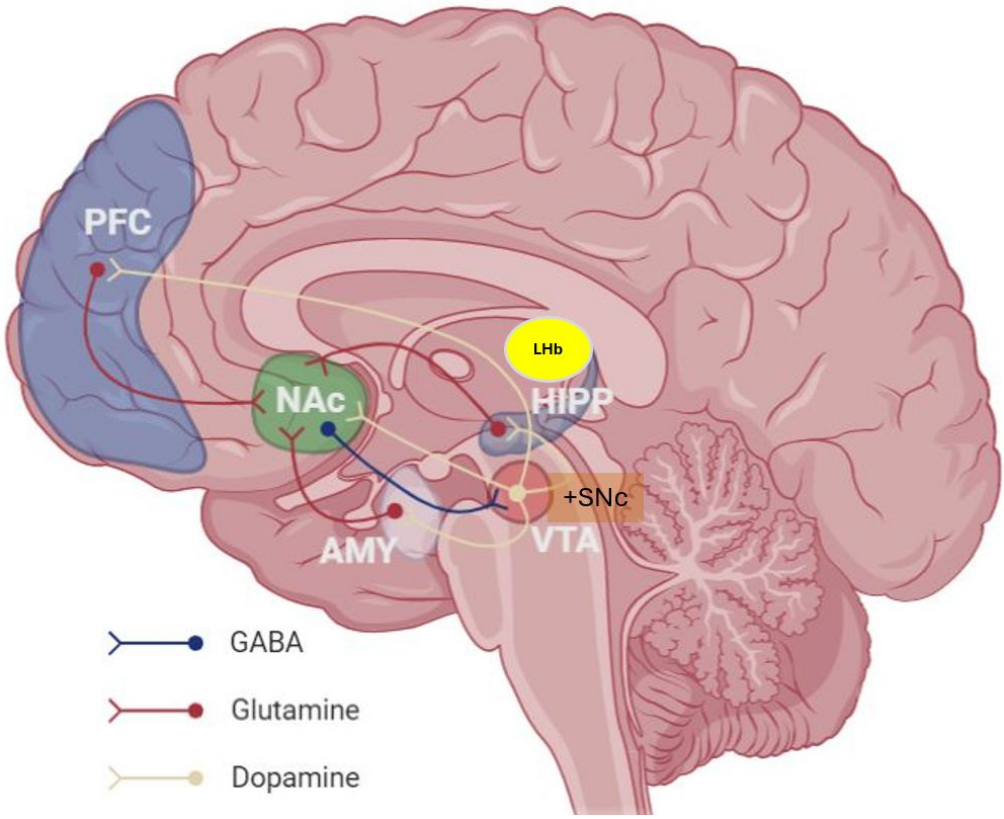
Ventralis tegmentalis area (VTA): Dopamint termel, kulcsszereplő a jutalomjelzésben
Substantia nigra pars compacta (SNc): Főként a motoros tanulással kapcsolatos dopaminjelet biztosítja.
Nucleus accumbens (NAc, ventrális striatum): Siker esetén fontos a megerősítésben, illetve

a jutalom előrejelzésében és ezáltal a motivációban.
Laterális habenula (LHb): negatív ingerek esetében aktiválódik és közvetíti ezek hatását a VTA felé.
Prefrontális kéreg (vmPFC, OFC): kiszámolja a várt jutalom értékét, részt vesz a döntéshozásban, illetve a modell-alapú, explicit tanulásban és memóriában.
Amigdala (AMY): Az ingerekhez érzelmeket rendel, illetve megtanulja legközelebb egy ingerhez milyen érzelmet rendeljen.
Hippokampusz (HIPP): Kontextust és epizodikus emlékeket társít a jutalomhoz.

Szerző: **Gulyás Attila**

A jutalmazási folyamat első lépése, az RPE kiszámítása

A dopaminfelszabadulás –a jutalom-predikciós hiba (RPE, reward prediction error) kódolása összetett agyi rendszerek összehangolt működése nyomán jön létre. Ezek a rendszerek érzékelik, összevetik és értékelik a várt és a bekövetkezett kimeneteleket, és ennek alapján határozzák meg, hogy felszabadul-e dopamin, milyen mennyiségben, és mely agyterületeken. Ami fontos, hogy nem a jutalom értéke számít itt, hanem a jutalom változása és váratlansága. Ez tanít minket a legjobban, hibáinkból és sikereinkből tanulunk a legjobban, nem a kb. jó rutinszerűen megcsinált dolgokból.

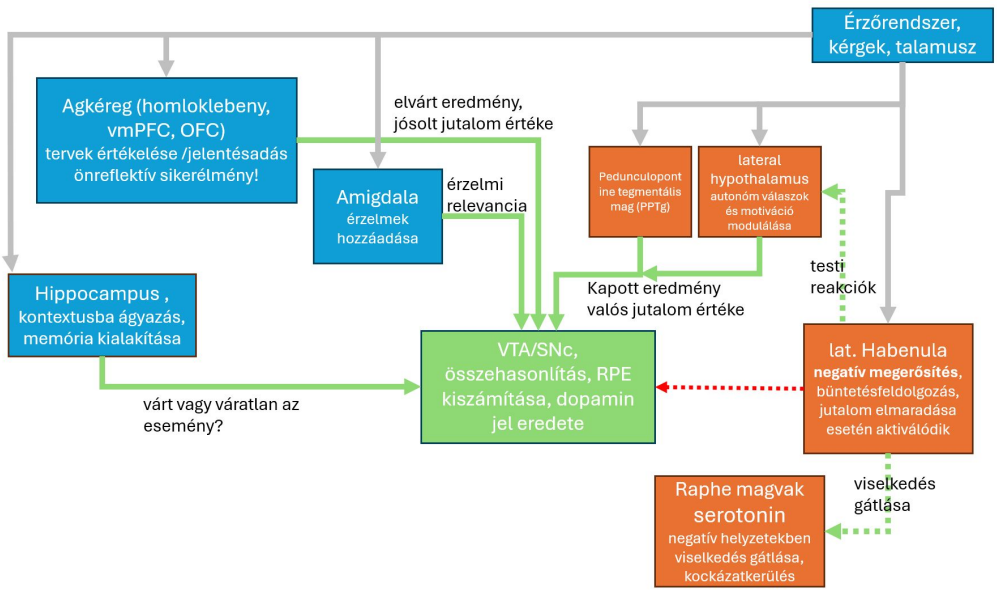


A jutalmazási rendszer elemeinek elhelyezkedése az agyban. A részletek a szövegben.

A következő területek vesznek részt ebben a folyamatban:
1. Prefrontális kéreg (vmPFC, OFC) – Elvárások kiszámítása
A ventromediális prefrontális kéreg és az orbitofrontális kéreg (OFC) a korábban tanultak alapján kiszámítja a várható jutalom értékét („ezt várom"), és ezt a jóslást eljuttatja a dopamin sejtek felé (elsősorban közvetve).
2. Pedunculopontine tegmentális mag (PPTg) és a laterális hypotalamusz – Valós kimenetel

érzékelése
Ezek a területek az érzékszervek felől érkező tényleges jutalom, „ezt kaptam” értékét juttatják el a dopamin sejteknek, melyek ezt összevetik az előző értékkel.
3. Laterális habenula (LHb) – Negatív kimenetelek jelzése
A laterális habenula (LHb) kulcsszereplő a negatív predikciós hiba feldolgozásában. Ha büntetést kapunk vagy egy várt jutalom elmarad, az LHb aktiválódik és gátló hatást fejt ki a ventrális tegmentális terület (VTA) dopaminerg sejtjeire. Az LHb tehát gátolja a dopamin-felszabadulást negatív tapasztalatok esetén, ezzel értesíti a tanulást a „nem érdemes” viselkedésekről. Megalapozza az elkerülő viselkedések tanulását. Fontos a NoGo típusú válaszok erősítésében, például amikor „ne nyúlj a tűzhöz” típusú szabályok tanulása történik. De az LHb modulálja a szerotonerg rendszert is, serkenti a median raphe és dorsal raphe aktivitását és ezáltal növeli a szerotoninszintet, különösen elkerülendő (averzív) vagy frusztráló helyzetekben. A szerotonin így szerepet kap a viselkedés gátlásában, kockázatkerülésben és a negatív megerősítés hosszabb távú tanulásában. Végül az LHb, a laterális hypotalamusz és a középagy befolyásolásával hangolja az autonóm (ösztönös testi reakciók, izzadás, szívritmus) és motivációs válaszokat is. Az LHb ingerlése elkerülő viselkedést vált ki és dopaminszint-csökkenést okoz. Krónikus LHb túlműködés állatmodellekben depresszióhoz hasonló viselkedést eredményez (anhedonia, motivációhiány).
4. Hippokampusz – Kimenetel kontextusának értékelése
A hippokampusz téri és epizodikus információt szolgáltat arról, milyen környezetben (kontextusban) történt egy válasz vagy esemény. Ez információval látja el a VTA-t, segít eldönteni, hogy egy esemény várt vagy váratlan volt-e. A hippokampusz tehát nem közvetlenül dönti el, hogy kell-e dopamin, de kontextualizálja a válasz sikerességét.
5. Amigdala – Érzelmi értékelés és jutalom fontosság
A bazolaterális amigdala (BLA) értékeli, hogy egy inger vagy kimenetel mennyire releváns érzelmileg. Az érzelmileg hangsúlyos események (pl. erős pozitív vagy negatív jelentésűek) nagyobb súlyt kapnak, megnő vagy gátlódik a dopamin-felszabadulása.

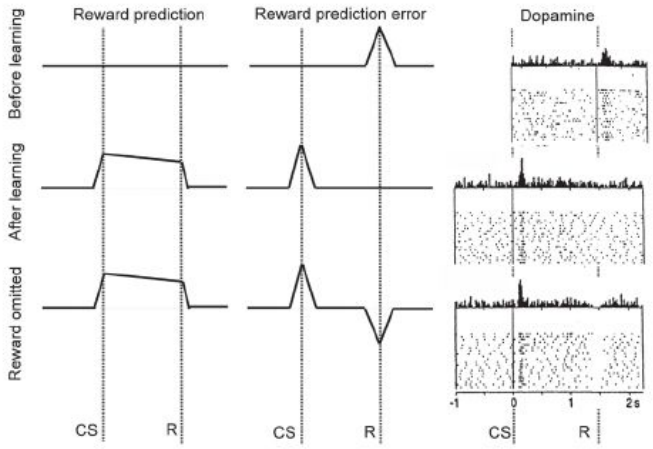
Mindezeket összevetve alakul ki a jóslási (predikciós) hiba, azaz, hogy mennyi dopamin szabaduljon fel.



Az RPE kiszámítása a VTAban: Az érzékelő és tervező rendszer jeleket szállít számos agyterület felé (szürke nyilak). Ezek alapján a prefrontális kéreg (homloklebeny) kiszámítja a várható jutalmat, a PPTg és a laterális hypothalamus pedig a valós jutalmat. Az amigdala és a hippokampusz érzelmi töltést és kontextust ad a számításhoz. A laterális habenula (LHab) negatív esetekben aktiválódik. Az információk eljutnak a VTA dopamin sejtjeire (zöld nyilak). A LHab gátlást fejt ki a VTA-ra, de jeleket küld a raphe magvakba és a hipotalamuszba is (szaggatott nyilak). Ezen jelek összegzése váltja ki a VTA a dopamin sejtek megfelelő mértékű tüzelését.

Összegezve: hogyan születik meg a dopaminfelszabadulás?

- Predikció kialakul (OFC, vmPFC, amigdala, hippokampusz)
- Tényleges kimenetel észlelése (szenzoros rendszerek, talamusz)
- Predikciós hiba kiszámítása (összehasonlítás: PFC ↔ LHb ↔ VTA)
- Dopaminerg sejtek válasza (VTA, subsztancia nigra kompakt része (SNc))



Dopaminfelszabadulás +, 0 és - RPE hatására. A dopaminsejtek alapállapota, hogy kicsit aktívak. Ez lehetővé teszi, hogy felfelé és lefelé is módosulhasson a felszabaduló dopamin mennyisége. A három sor a 3 lehetséges RPE forgatókönyvet mutatja. A bal oszlop a jutalom jóslás értékét, a középső, a hibát, azaz a kapott mínusz elvárt értéket mutatja (ennek felel meg a dopamin sejtek működése, a dopaminfelszabadulás mértéke). A jobb oszlop pedig a dopaminsejtek aktivitását mutatja a 3 esetben. Egymás alatt a sejtek kisülése van felpöttyözve 10-15 kísérletből, felül pedig a kisülések összege. Látni, hogy két alkalommal szabadulhat fel dopamin. Először az inger megérkezésekor, jelezve annak korábban megtanult értékét, másodszor az akcióra kapott jutalom bekövetkeztekor. Tanulás előtt (első sor), ugye még hiányik az első felszabadulás, mert nem tudjuk mire számítsunk. A második csúcs jelen van, mert váratlan jutalom érkezett. A felszabaduló dopamin jelzi az agynak, hogy tanulja meg ami kicsit korábban történt, bármi is az, mert jóra vezetett. Sikeres megerősítéskor (második sor) a második csúcs elmarad, hiszen már nem kell tanulni, mert tudjuk a választ. Amikor a jutalom elmarad (harmadik sor) az első felszabadulás a jóslát jelenti, de itt elmarad a jutalom és így a második alkalommal negatív lesz az RPE, kikapcsolnak a dopamin sejtek. Ez jelzi majd, hogy felejtsük el ezt a választ, mert nem jó.

A dopaminerg sejtek kisülési gyakorisága a bemeneti aktivitás függvényében változik. Pozitív RPE (jutalom vártnál nagyobb vagy váratlan): serkenti a VTA dopaminsejteket, mely fokozott dopaminfelszabadulást vált ki. Ennek következményei tanulás, megerősítés, szinapszisok megerősödése a megfelelő, az adott típusú tanulásban résztvevő agyterületeken. Negatív RPE (jutalom elmaradása vagy kisebb a vártnál): LHb aktiválódik és gátló neuronokon keresztül gátolja a VTA-t. Ennek eredményeként a dopaminfelszabadulás csökken vagy teljesen elmarad, melynek viselkedési következménye a tanulás a hibából, kioltás. Semleges RPE (várt = kapott jutalom): dopaminaktivitás nem változik jelentősen, ilyenkor nincs megerősítés.

Szerző: **Gulyás Attila**

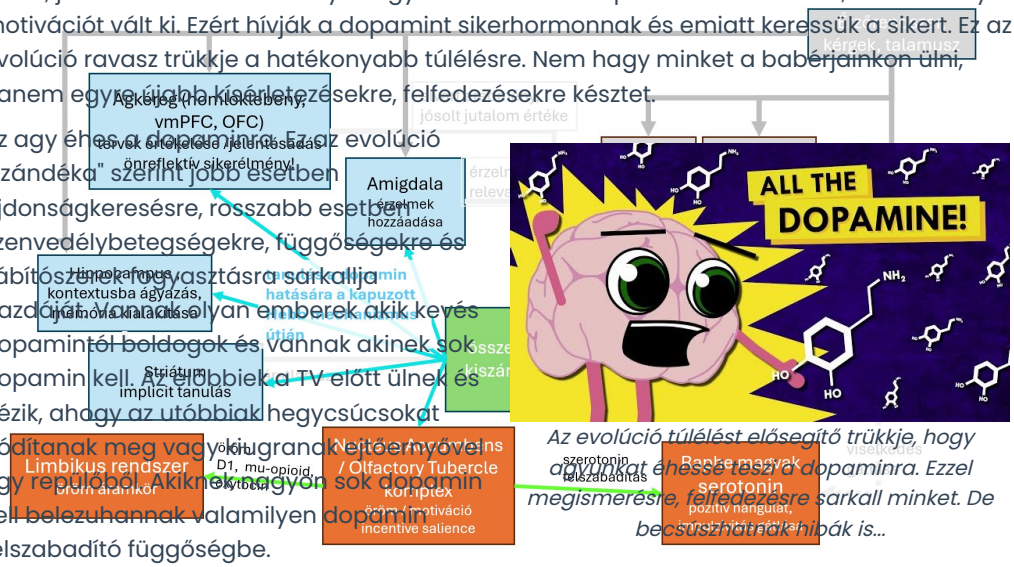
A jutalmazás folyamat második lépése, a dopaminfelszabadulás többszörös hatása

Eljutottunk végre oda, hogy kiértékeltük a válasz sikerét és kaptunk egy pozitív, egy nulla vagy egy negatív reward prediction error-t (RPE). Ennek megfelelően sok dopamin szabadul fel, kevés dopamin szabadul fel vagy nem szabadul fel dopamin. Ez lesz a jel arra, hogy kell-e tanulni, a szinaptikus kapcsolatok megerősödjenek, ne változzanak vagy gyengüljenek.

A dopaminnak nem csak a tanulásra van hatása. Arról is tájékoztatja az agyat, hogy tessék

örülni, jó amit csináltunk. Bizonyos agyi rendszerek bekapcsolásával örömöt, sikerélményt és motivációt vált ki. Ezért hívják a dopamint sikerhormonnak és emiatt keressük a sikert. Ez az evolúció ravasz trükkje a hatékonyabb túlélésre. Nem hagy minket a babérjainkon ülni, hanem egyre újabb kísérletezésekre, felfedezésekre késztet.

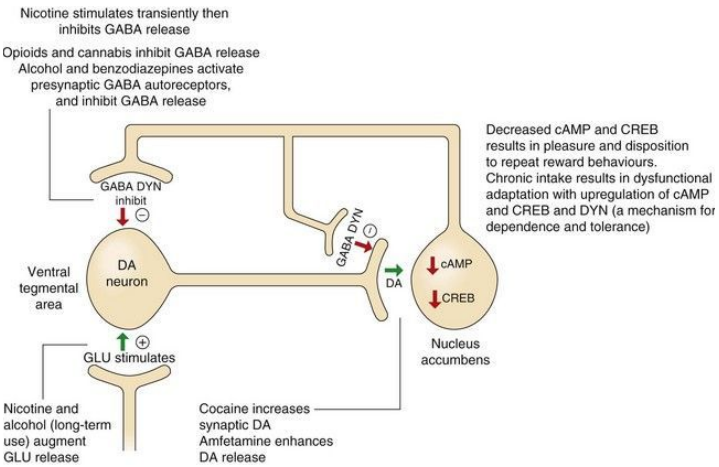
Az agy éhes a dopaminra. Ez az evolúció "szándéka" szerint jobb esetben újdonságkeresésre, rosszabb esetben szenvedélybetegségekre, függőségekre és kábítószerek rabszolgasztására sarkallja gazdáját. Vannak olyan emberek akik kevés dopamintól boldogok és vannak akinek sok dopamin kell. Az előbbiek a TV előtt ülnek és nézik, ahogy az utóbbiak hegycsúcsokat hódítanak meg vagy ugranak ejtőernyővel egy repülőből. Akiknek nagyon sok dopamin kell belezuhannak valamilyen dopamin felszabadító függőségbe.



Az evolúció túlélést elősegítő trükkje, hogy agyunkat éhessé teszi a dopaminra. Ezzel megismerésre, felfedezésre sarkall minket. De becsusszanhat hibák is...

A jutalmazási folyamat második fázisa, a dopamin kettős hatása. Az első hatás, hogy a világoskék nyilakkal jelzett pályákon keresztül dopamin szabadul fel különböző kérgi területeken, hogy ott tanulást váltson ki. A másik hatás, hogy a ventrális tegmentális area (VTA) aktiválja a nucleus accumbenst, mely a világoskék nyilakkal jelzett útvonalakon örömöt és sikerélményt, megerősítéseket vált ki. Részletek a szövegben.

Gyakorlatilag az összes kábítószer közvetve vagy közvetlenül belekontárkodik a dopamin rendszerbe. Sokuk direktben a dopamin hatását utánozza, azaz hogy a dopamin receptoraihoz kötődik vagy dopaminfelszabadulást vált ki (amfetamin, MDMA, kokain), míg mások valami kerülőúton hatnak. Dopaminfelszabaduláshoz vezetnek (heroin, morfin, fentanyl, THC, nikotin, alkohol, kisebb mértékben LSD). Ennek összetett következményei vannak. Egyrészt a dopamin majd alant ismertetett hatásai miatt sikert, örömet érzünk, másrészt amit éppen csináltunk azt a dopaminfelszabadulás miatt „remek” dolognak tartja agyunk és megtanulja. Rögzül benne a cselekedet. Ennek az a rettenetes következménye van, hogy amikor a droghasználó már kellemetlennek, rettenetesnek találja a drog hatását, még akkor is arra sarkallja agya, hogy csinálja azt a cselekvéssorozatot ami a drog beszedéséhez vezet. Hiába vonul be valaki elvonókúrára és lesz „tiszta”, élete hátralevő részében epekedni fog a drog után, mert agya arra kényszeríti.



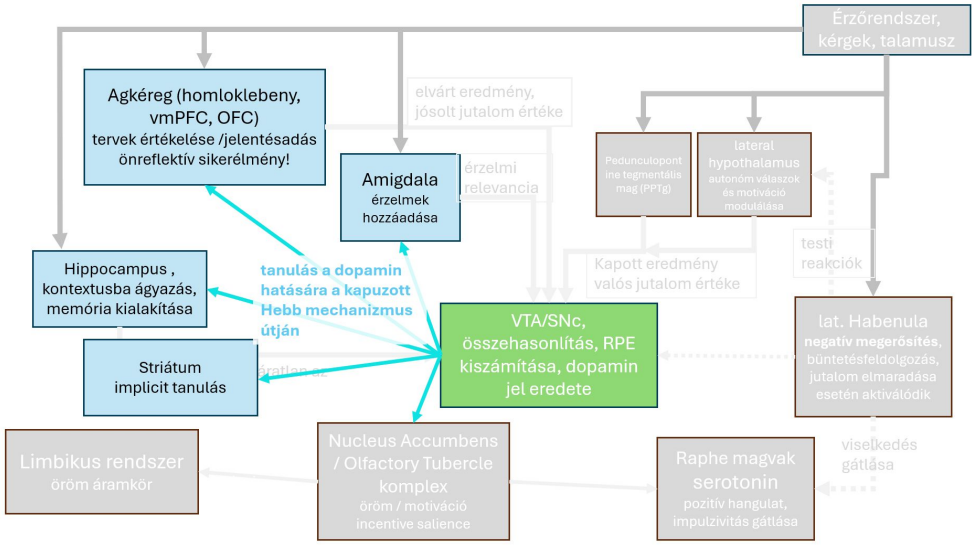
A kábítószerek számos helyen hatva képesek növelni a dopamin felszabadulást. Serkenthetik a VTA sejtjeit, vagy csökkenthetik a rájuk érkező gátlást. Mivel a dopamin rendszer droghasználatkor aktiválódik, az agy megtanulja, hogy ez jó dolog és a jövőben is csinálni akarja.

A következőkben részletesen is megnézzük az összetett hatás elemeit, hogyan tanulunk és miért örülünk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Hogyan és hol vált ki a dopamin tanulást?

Annak a bemutatásával folytatjuk hogyan szabályozza a dopamin a tanulást?



A dopamin a striátumban és különböző kérgi területeken felszabadulva engedélyezi a tanulást (világoskék nyilak).

Van itt azonban néhány bökkenő. Korábban azt tanultuk, hogy ha két sejt egyidejűleg aktív, akkor a közöttük lévő szinapszis megerősödik. Viszont a felügyelt tanulásban a jel a sikerről csak később érkezik.

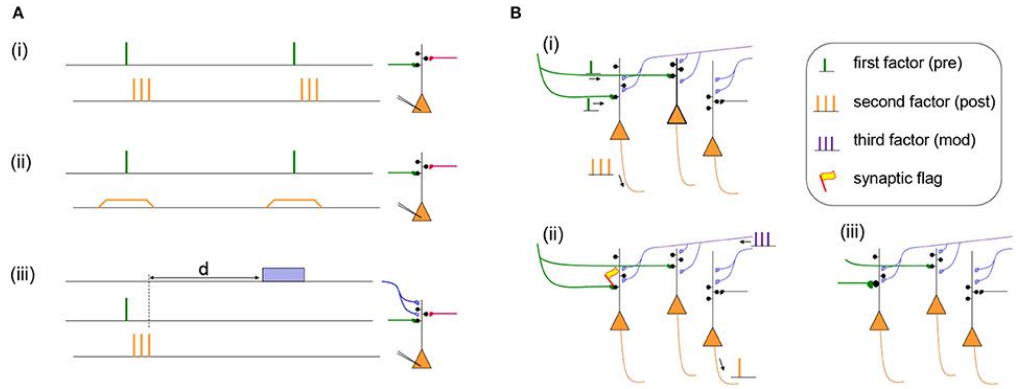
Vegyük végig mi is történik amikor egy ingerre vagy egy problémára válaszolunk:

1) inger érkezik vagy megoldandó feladat merül fel
2) az érzékelő ágon az agykérgi hierarchia ezt feldolgozza, vagy a homloklebeny értelmezi a feladatot
3) ezután jönnek a tervezés hurkai (lásd feljebb), melynek során a kéreg-törzsdúcok/ kisagy-talamusz körökben kiválasztásra kerül a legjobb megoldás (ugye már itt is felszabadul dopamin)
4) a megoldást a motoros rendszer végrehajtja
5) erre történik valami a környezetben, megkapjuk vagy nem kapjuk meg a büntetést vagy a jutalmat
6) agyunk a jutalmazási rendszer segítségével kiértékeli a dolgokat és az RPE-nek megfelelő mennyiségű dopamin (második alkalommal szabadul fel) tájékoztatja az agyat arról, hogy most tanuljon vagy ne, boldog legyen vagy ne.

Az első bökkenő az, hogy a jel arra hogy tanulni kell, jóval később (akár másodpercek) érkezik, mint amikor a válasz kidolgozásakor a tervezés hurkaiban az idegsejtek működnek és a Hebbi társítás kialakulására alkalmas idegsejt együtt aktiválódások bekövetkeznek. Pedig ugye ezeknek a kapcsolatoknak kellene megtanulniuk mi a helyes válasz. Azaz a Hebbi társításhoz már nincs meg a tervezőrendszerben az idegsejtek közötti aktivitás egybeesése, amikor a tanulási jel megérkezik. Ha a szinapszisok módosítása a megoldás kidolgozásakor történik, az eredménytől függetlenül, mindent megtanulunk, a rossz megoldást is, ez nem jó.

Azaz az evolúciónak meg kellett oldania azt, hogy ne akkor történjen a szinapszisok módosulása, amikor a sejtek együtt tüzelnek, hanem amikor a dopamin megérkezik. De megoldotta ezt is. Kicsit hekkelte a szinapszisok megerősödéséhez vezető molekuláris

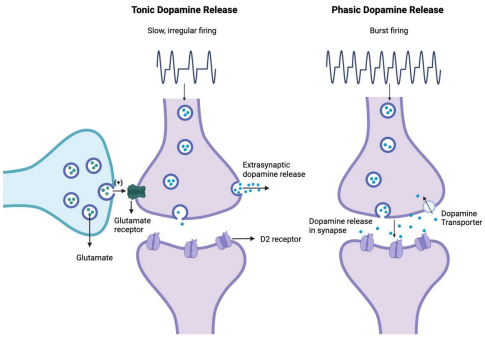
hatásláncon. Előállt a „synaptic eligibility trace", a szinaptikus „jogosultsági nyom" címke bevezetésével. Amikor a feladat kidolgozása során megszületik az eredmény, a Hebb



A dopamin által kapuzott Hebb szabály működése, mely lehetővé teszi a késleltetett, felügyelt tanulást: A) A preszinaptikus axon aktivációja kombinálva a posztszinaptikus sejt tüzelésével (i) vagy annak depolarizációjával (ii) a klasszikus esetben elég az LTP beindulásához, a szinaptikus súly megnövekedéséhez. A kapuzott tanulásnál azonban csak akkor történik súlymódosulás, ha a bemeneti és a sejtaktivitás egybeesését meghatározott időn belül dopaminfelszabadulás követi (iii). B) A kapuzott tanuls lépései: (i) A zöld pályán érkező akciós potenciálok a bal oldali sejtben egybeesnek a sejt tüzelésével. Ennek a sejtnek erre a szinapszisára egy címke kerül (kis zászló a ii. ábrán). A középső sejt ugyen kap bemenetet, de nem aktív, a jobboldali még bemenetet sem kap, ezért egyikük szinapszisai sem kapnak címkét. Amikor a jutamazási rendszer döntése alapján dopamin szabadul fel a kék axonokból (iii) a sejt megjelőlt szinapszisának erősség emegnő (nagyobb fekete kör).

szabálynak eleget tevő szinapszisok kapnak egy molekuláris címkét, mely néhány másodperig érvényes, de a súly megerősödése még nem történik meg. Amikor beérkezik a kiértékelés eredménye -a pozitív RPE miatt felszabaduló nagy mennyiségű dopamin- akkor a megcímkézett szinapszisokban megindulnak a korábban vázolt molekuláris folyamatok, melynek eredményeképpen több AMPA receptor épül be a szinapszisokba (LTP), és annak súlya megnő. Ezt hívják „gated Hebbian mechanism"-nak, azaz kapuzott Hebbi tanulásnak. Ha az RPE nulla, egy kevéske dopamin szabadul fel, akkor a címkézett szinapszissal nem történik semmi. Ha viszont az RPE negatív, rossz lóra tettünk, akkor a szinapszisok gyengülnek (LTD). Ezeknek a molekuláris részleteibe nem mennék bele, mert nem kell a megértéshez. Egy érthetőbb példa: Képzeljük el, hogy a szinapszis olyan, mint egy ajtó, amely csak akkor nyílik ki (változik meg), ha előbb kopogtál rajta (aktiválódott), és aztán érkezik egy jelszó (dopamin). A kopogás után az ajtó pár másodpercig „figyel", várja a jelszót. Ha megkapja, kinyílik (megerősödik a kapcsolat). Ha nem, bezárul.

A másik bökkenő az, hogy a folyamatban kétszer is van dopamin felszabadulás (3. és 6. lépés). Mint azt a tervezés hurkai részben írtuk, először a helyes megoldás kiválasztásánál szabadul fel dopamin. Ezután ismét felszabadul dopamin (vagy nem), amikor a válasz kiértékelése megérkezik, fél-egy másodperccel később. Az első esetben nem történik tanulás, a dopamin a helyesnek vélt megoldást serketi vagy gátolja, a Go vagy NoGo pálya kapuzásával. A második esetben a dopamin a helyes vagy helytelen Go vagy NoGo kapcsolatokat erősíti vagy gyengíti. Az evolúció megoldotta, hogy az agy és a szinapszisok tudják, az első vagy a második felszabadulásról van szó, és ennek megfelelően reagáljanak.
Akció kiválasztása előtt / közben: a dopamin elősegíti mit válasszunk. Ilyenkor, elsősorban az SNc ből származó dopamin lassan, egyenletesen szabadul fel (tónikus dopaminszint), vagy korábbról maradt a szinapszisok közelében. A törzsdúcok direkt és indirekt pályái (D1- és D2-receptoros sejtek) a dopamin jelenlétében könnyebben engedik át vagy erősebben vétózzák a kérgi terveket. Ez a „kapuzó" hatás. Ha megfelelő a dopaminszint, a striatum elősegíti a kiválasztott viselkedést. Ez nem tanulás, hanem állapotmoduláció – pl. motivált vagy, energikus vagy, nagyobb eséllyel hajtasz végre akciót.
Az akció következményének értékelése után (RPE= jutalom, hiba, váratlanság), a VTA



A dopamin két felszabadulási módja a tervezés és a kiértékelés fázisaiban. A tervezés alatt a dopamin sejtek lassan tüzelnek (bal), melynek hatására a dopamint tartalmazó szinaptikus hólyagocskák nem a szinaptikus résbe, hanem az axonvégződések oldalán szabadulnak fel. Ennek hatása, hogy a dopamin lassan és sokáig hat. Itt a rendszerben van még egy csavar. A dopamin terminálisok közelében lévő serkentő végződésekből felszabaduló glutamát hangolni tudja, hogy mennyi dopamin szabaduljon fel. A megerősítés fázisában, pozitív RPE esetén a dopamin sejtek gyors kisüléssorozatokban aktívak (jobb), melynek hatására a dopamin a szinaptikus résbe ürül, erős, rövid ideig tartó és ezért pontosan időzített hatást fejtve ki.

dopaminsejtjei tüzelnek, de nem egyenletesen, hanem burst-ökben, gyors kisüléssorozatokban (fázisos, szakaszos dopaminszint) és ilyen mintázatban szabadítanak fel dopamint. A tüzeléssorozat erőssége a predikciós hiba nagyságától függően változik. Ez a fázisos aktivitás megérkezik a striatumba (és az agykéregbe), ahol módosítja a szinaptikus hatékonyságot, azáltal, hogy a tervezés során címkézett (tagelt) szinapszisokban jutalom esetén megerősíti az adott kéreg–striátum (kéreg-kéreg) kapcsolatokat, ellenkező esetben gyengíti. Ez a „tanuló” hatás, mely nem az akció végrehajtását segíti, hanem a jövőbeli döntések tanulását.

Szerző: **Gulyás Attila**

Hogyan vált ki a dopaminfelszabadulás örömet és sikerélményt

Nézzük akkor a dopamin második hatását. Ugyanis a pozitív RPE (sok dopamin)– vagyis amikor a kapott jutalom nagyobb vagy váratlanabb, mint amit előre vártunk – nemcsak tanulási jelet, hanem szubjektív élményt is kivált: örömöt, elégedettséget, "sikerérzést".

Ez egy fontos visszajelzés agyunknak, mert ezzel felderítésre, próbálkozásra, kíváncsiságra serkent minket, motivál. A dopamin tesz minket hatékony, felderítő, kíváncsi lényekké. Az élmény kialakulása nem szűkíthető le egyetlen agyi területre, hanem egy széles hálózatban keletkezik. Nézzük részletesen, hogyan jön létre ez az érzet.

Amikor egy vártnál nagyobb jutalom történik (pl. váratlan dicséret, nyeremény, sikeres válasz) a ventralis tegmentális area (VTA) dopaminsejtjei fokozott kisüléssel reagálnak (burst firing). Ez a dopaminjel különböző célterületekre terjed szét.
Az örömöt, a motivációt a nucleus accumbens (ventrális striátum) aktivációja váltja ki. A nucleus accumbens aktivációja összetettt neurokémiai változásokat vált ki.

1) aktiválódik egy örömre specializált limbikus áramkör (a limbikus rendszer ugye nagyon fontos az érzelmek és a tudatosság kialakításában),

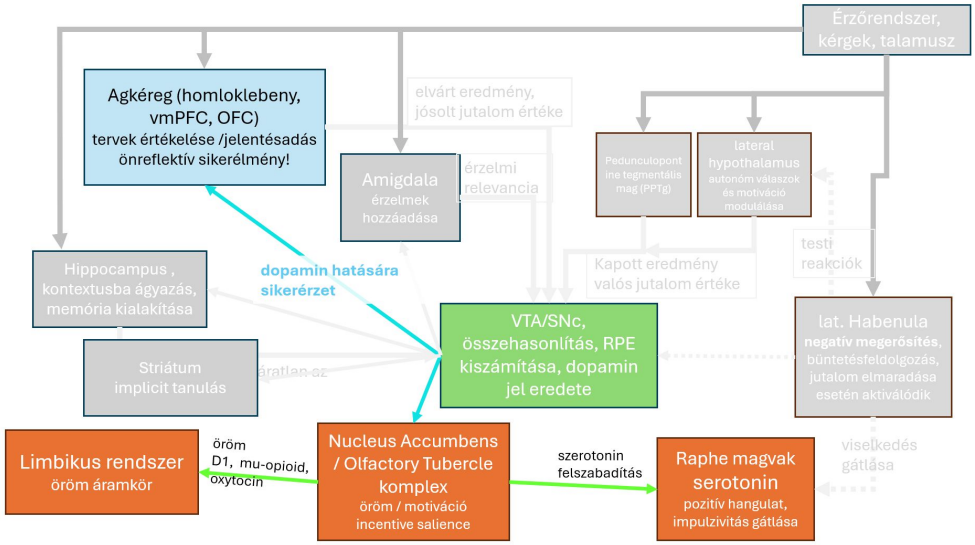
2) Aktiválódik az opioid rendszer, mely az agyban elszórt μ-opioid receptorokon keresztül az örömélményt fokozza,

3) oxytocin, a boldogsághormon szabadul fel, mely erősíti a társas kapcsolatokat és

4) szerotonin szabadul fel, mely stabilizálja a pozitív hangulatot és csökkenti impulzivitást.

Mindeközben a ventromediális prefrontális kéreg (vmPFC) és az orbitofrontális kéreg (OFC)

összeveti a várakozást és a kimenetelt, és jelentést ad a történteknek, kialakul az önreflektív, tudatos sikerélmény. Ez az, ami miatt tudatában leszünk, hogy „Tudom, hogy jól csináltam valamit". Végül a hippokampusz kontextusba helyezi (hol, mikor, mi történt), és tárolja a sikeres helyzetet a memóriában, melyhez az amigdala pozitív érzelmeket rendel. Ha legközelebb hasonló helyzetbe kerülünk jól érezzük magunkat, ezért törekszünk ilyen helyzetbe kerülni.



A jutalmazási folyamat során a tanulás mellett a dopamin másik hatása, hogy jutalomélményt vált ki. A vmPFC és az OFC kérgekben a pozitív RPE hatására kialakul a sikerélmény. Ugyanakkor a dopamin aktiválja a nucleus accumbenst is, mely a világoszöld nyilakkal jelzett útvonalakon örömérzetet vált ki. Részletek a szövegben.

A nucleus accumbens a döntési-tanulási folyamat mindkét fázisában fontos szerepet játszik. Nem csak a siker reklámozásában van szerepe sikeres cselekedetet követően, hanem a döntésekben is fontos. Amikor döntünk akkor a nucleus accumbens segít abban, hogy melyik lehetőség mekkora jutalmat igér. Ilyenkor nem a konkrét motoros parancsokat hozza meg, hanem súlyozza és serkenti azokat a mentális reprezentációkat (célok, várakozások), amelyek jutalomhoz vezethetnek. Azaz, segít eldönteni, melyik tervet vagy választási lehetőséget érdemes végrehajtani. Ha a környezet megváltozik, a NAc segít újrasúlyozni az alternatívák értékét és elősegíti a rugalmas döntéshozatalt.
A tanulási fázisban a dopamin a NAc-ben átírja az elvárható jutalom váratlanságát vagy annak hiányát (reward prediction error – RPE). Ez lehetővé teszi, hogy a szervezet megtanulja, milyen környezeti ingerek vagy cselekvések vezetnek pozitív kimenethez. Különösen fontos a stimulus–outcome asszociációk tanulásában (pl. egy hang → étel). Megtanulja, hogy egy inger vagy cselekvés „érdemes"-e végrehajtani.

A döntés-tanulás-döntés visszacsatolt körök eredményeként, korábbi akcióink hatása alapján a tanulás során újraértékelődik a jutalom és legközelebbi ígéretének nagysága is.

Kutatók Éjszakája 2025

Idén szeptember 26-27-én kerül megrendezésre a Kutatók Éjszakája 2025, melyhez a KOKI is csatlakozik előadásokkal és laboratórium látogatásokkal.

A program még alakulóban, idejekorán itt megjelentetjük.

Egyenlőre ennyit tudunk:

Események: *2025. szeptember 26 - 27.*
Intézményi regisztráció kezdete: *2025. június 23.*
Látogatói regisztráció kezdete: *2025. szeptember 02.*

FIGYELEM! A programok csak előzetes regisztrációval látogathatók.

Regisztrálni a Kutatók Éjszakája központi weboldalán lehetséges majd a megadott időpontoktól. A programok szeptember 2-ától lehet jelentkezni.

Egyszer hopp, máskor kopp: A jutalmazási rendszer és a tanulás működése különböző esetekben

Most hogy átvészeltük a jutalmazási rendszer irányításával működő felügyelt tanulás rendszerét és módszereit, nézzünk példákat is a működésére. Egy ingerre vagy egy cselekedetre adott válasz, vagy annak hiánya többféle kimenetellel (jutalom, büntetés, vagy ezek elmaradása) járhat, és ennek megfelelően eltérő módokon tanulnak az érintett agyi területek.

Válaszunk jó: jutalmat kaptunk rá vagy elmarad egy kellemetlen következmény.
RPE>0
Ezt a két kimenetet hívjuk pozitív és negatív megerősítésnek. Mindkettő esetben érdemes tanulni. mert az RPE pozitív (a végkifejlet jobb vagy kevésbé rossz, mínusz x mínusz= plusz). A pozitív megerősítéses tanulás (jutalmazásos tanulás) lényege, hogy egy cselekvés vagy inger következtében pozitív kimenetel (jutalom) történik, melyet követően növelni kell a viselkedés valószínűségét. A második esetet azért hívjuk negatív megerősítésnek (nem pedig „büntetés”-nek), mert megerősítésről van szó, hiszen cselekedetünkkel jobb eredményt értünk el (elmaradt a büntetés), de nem pozitívan, egy jutalommal, hanem negatívan, a büntetés elmaradása útján értesülünk a sikerről. Ilyenkor is növelni kell a viselkedés valószínűségét, hiszen sikeresen kerültünk el egy büntetést.



'Nyalhat!' Jutalmazás a tanítógépben az Éretlenek című francia filmből.

Agyi mechanizmusok:
Dopamin szabadul fel főként a VTA-ból, és eljut:
-a dorzális striátumba – cselekvési tanulás és szokásformálás,
-a prefrontális kéregbe (PFC) – döntéshozás és előrejelzés fejlesztése.

-amigdala – negatív inger előjelzése,
-hippokampusz – kontextus tanulása,
-a ventrális striátumba (nucleus accumbens) – motivációs jelentőség növelése,
A dopamin D1-receptorokon keresztül szinaptikus megerősítést vált ki, különösen a kéreg-striátum kapcsolatban, de a PFCben is. Ez segíti a stimulus–outcome vagy action–outcome kapcsolat megerősítését.

Ide tartozik az a kicsit nehezen végiggondolható eset is, hogy valamit nem csináltunk és emiatt jártunk jobban. Ugye ebben az esetben vagy a pozitív végkifejlet vagy a negatív elmaradása miatt (pozitív RPE) a nemcselekvés választása a helyes, ilyenkor a striátumban a NoGo pálya erősödik.

Válaszunk nem jó, büntetést kaptunk rá vagy elmaradt a jutalom.
RPE<0

Büntetés vagy a jutalom elmaradása (mínusz x plusz = mínusz)
A büntetéses tanulás (pozitív vagy negatív punishment) lényege, hogy egy válasz negatív következménnyel jár (pl. fájdalom, vagy jutalom elmaradása), negatíve RPE-t eredményez.
A dopaminfelszabadulás csökken és ettől később csökken a válasz valószínűsége.



Büntetés a tanítógépben az Éretlenek című filmben.

Agyi mechanizmusok:
-kellemetlen a kimenetel: laterális habenula aktiválódik és gátolja a VTA-t, melytől a dopamin-szint csökken.
-a várt jutalom elmarad: negatív predikciós hiba,
Szerepet kap:
-amigdala – félelem, elkerülés tanulása
-insula – averzív jelek feldolgozása,
-PFC – szabálykövetés, cselekedet gátlása.

Itt is van egy kicsit nehezen átgondolható eset: Valamit nem csináltunk és emiatt rosszabbul jártunk. Ilyenkor a NoGo pálya gyengül, ez az üdvözítő megoldás.

Egy korábban jutalommal járó válasz már nem kap jutalmat
RPE<=0

Ezt a választ nem érdemes ismételnünk. Ekkor következik be a kioltás.
1. Pozitív megerősítés kioltása: Ha egy korábban jutalomhoz vezető inger vagy cselekvés többé nem jár jutalommal, akkor a dopaminsejtek nem aktiválódnak, nincs pozitív megerősítés, a válasz fokozatosan gyengül.
2. Negatív megerősítés kioltása: Ha az elkerülő viselkedés már nem előzi meg a negatív kimenetelt, akkor az elkerülő


Hát ez üres!

válasz kihunyhat.
3. Büntetés kioltása: Ha egy válasz többé nem jár büntetéssel, a viselkedés visszatérhet. Ez érzékenyebb a környezeti kontextusra (hippokampusz és PFC szerepe).

A várt választ kapjuk
RPE=0
Ilyenkor valamennyi dopamin felszabadul, hogy megtartsa a helyesen beállított szinaptikus súlyokat. Ugye módosítani nem kell, hiszen azt kaptuk amit vártunk

Tipp: Aki még nem látta nézze meg az Éretlenek című filmet. Jelentős mennyiségű oxitocin és endorfin felszabadulással jár. Magyrul, sokat lehet nevetni.

Szerző: **Gulyás Attila**

Megindult az regisztráció a Kutatók Éjszakája 2025ös rendezvényeire

Az eselményen Intézetünk szeptember 26.-án a következő előadásokkal és laborlátogatásokkal vesz részt.

(a programk részlete és időpontja a központi oldalon található):

- Utazás a Nanovilágba: Láss rá agyad rejtett csodáira SZUPERFELBONTÁSSAL!
- Agyi struktúrák felderítése színek segítségével
- Az idegsejtek kommunikációja
- GPS az agyban - hogyan is tájékozódtunk az okostelefonok előtt?
- Rejtett világok az elektronmikroszkópban
- Hogyan működnek a hippokampusz idegsejtjei?
- Emlékeink nyomában: Hogyan rögzülnek az emlékeink agyunkban, és hogyan lehet ezt

FIGYELEM! A programok csak előzetes regisztrációval látogathatók.

Már lehet regisztrálni a Kutatók Éjszakája központi weboldalán. Ha a keresésnél a Budapest VIII kerületre és az Orvostudományi kifejezésre szűrtők, megkapjátok a HUN-REN KOKI programjait.

Részletek:

Hol?

A Klinikák metrómegálló melletti 10 szintes épület.
földszint emelet Előadó
Megközelítés: bejárattól balra
Turnus helyszín: Előadó

Kinek ajánljuk?
általános iskola - felsős, középiskolás, egyetemista, felnőtt

Tudományág
orvostudomány, természettudomány

Programtípus
Előadás

Hogyan lehet 5 lépésben Nobel díjat szerezni?

Hamarosan indul a Kutatók Éjszakája (szeptember 26-27). Kedvcsinálónak megnézhetitek a HUN-REN KOKI YouTube csatornáján a korábbi évek előadásait, melyek a különböző országos rendezvények keretében az Intézet kutatóinak munkáját mutatják be, közérthető módon.



A Nobel Prize Might Lower a Scientist's Impact - The New York Times

Kedvcsinálónak nézzétek meg, milyen tippeket ad egy YouTube shortban, Pósfai Balázs, Intézetün fiatal kutatója, arra hogyan kell Nobel díjat szerezni :)

Spoiler: Az utolsó lépés kicsit hasonlít Gorcsev Iván megoldásához.

Az agyi (meta)hálózatok összefoglalása: Visszatekintés – kitekintés

Az AgySétában eljutottunk a harmadik rész, a harmadik szerveződési szintlépés bemutatásának végére. Foglaljuk össze mit is tanultunk, mi újat tudnak a második szintű agyi (meta)hálózatok az idegsejtekhez (első rész) és (kis)hálózatokhoz (második rész) képest.

1. Az idegsejtek képesek jeleket integrálni és azokat akciós potenciálok formájában

digitálisan továbbítani. Az idegsejt hálózatok képesek mintázatokat párosítani (asszociálni, tanulni) egymással, melynek eredményeként egy mintázat előhív, kiegészít egy másikat vagy kategóriákba csoportosít, esetleg általánosít. A mintázatok előhívása automatikus, gyors, nem igényel keresgélést, a neuronhálózatok párhuzamos természetéből fakadóan.



Az agyban az első szintű, agyterületeket alkotó kishálózatok (agykérgi oszlopok), egy második szintű hierarchikus, visszacsatolásokat tartalmazó meta-hálózatba kapcsolódnak.

2. A kishálózatokból felépült agykérgi területek egy bonyolult, többszintű rendszerben előre és visszacsatolt (hierahikus) meta hálózatba kapcsolódnak. Az egymással lokális területek (csomópontok) különböző absztrakciós szinten értelmezik a tapasztalható világot
3. A külső és belső ingerek feldolgozása az érzékelő (szenzoros) kérgeken történik. Az elsődleges agykérgek a másodlagos, majd asszociációs területek továbbítják az egyre absztraktabbul feldolgozott információt.
4. A magasabb szintű asszociációs területeken: hippokampusz, amigdala, homloklebeny, kiértékelődnek az ingerek, összeszerelődik a MOST, a jelen élménye, és elkezdődik a válaszok, tervek kidolgozása
5. A tervezés köreiben az asszociációs kéregterületek, a törzsdúcok, a kisagy és a talamusz kölcsönhatásában kialakulnak és megszűrődnek a tervek, majd a mozgató kérgi hierarchián keresztül végrehajtásra kerülnek
6. A cselekedetek, gondolatok eredményét a jutalmazási rendszer körei kiértékelik. Ha egy terv alapján végrehajtott cselekvés, vagy elvont gondolat közelebb vitt a helyes megoldáshoz, akkor azt rögzítjük, tanulunk. Ellenkező esetben agyunk megtanulja gátolni vagy elfelejteni a hibás megoldást.
7. És ami fontos még: a fejlettebb élőlények (gerincesek) agya nem csak egy inger értelmező-válaszoló gép, mely a jelenben él (pl. rovarok), hanem a jutalmazási rendszer folyományaként motivációkkal, vágyakkal, fóbiákkal, azaz összetett belső hajtóerőkkel, viszonyulásokkal is rendelkezik, melyek hatékonyabb túlélést, a múlt és a jövő megélését hozza létre.



Rodin: A gondolkodó

A tudatosság felé vezető út jelentős részét megtette idáig az evolúció, mi is megtettük vele ezt a távot. Hova is jutottunk? Mi tudtunk meg arról hogyan éli meg az agy a világot?

Ez lesz a következőkben.

Szerző: **Gulyás Attila**

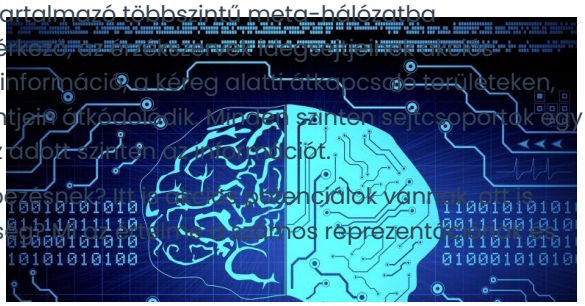
A világ többszintű megjelenése az agyban és a számítógépben.

Fussunk még egy kört a mintázatok, a kódolás és a reprezentációs szintek fogalmaival. A korábbiakban, amikor az idegsejtekről volt szó, a recehártyát, a szem fényérzékeny rétegét a CCD-chiphez, a telefonok és digitális fényképezőgépek képrögzítő egységéhez hasonlítottam. Ahogy a CCD kamera, úgy a szemben található idegsejtek is digitalizálják a világot, alacsony és magas jelszintek által kódolt számokká alakítják, majd ezekkel végeznek műveletet.

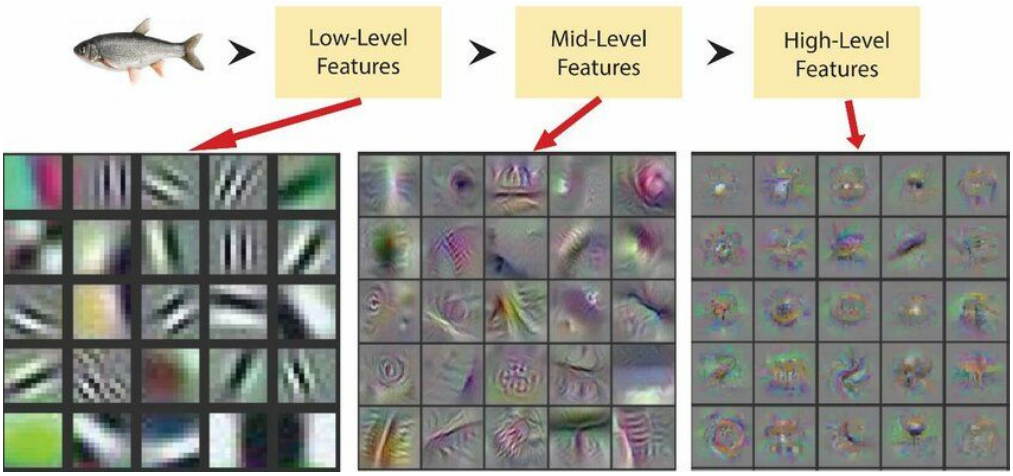
Mondhatjuk azt, tehát, hogy nem csak számítógépeink, hanem agyunk is digitálisan működik. Digitális formában jelentősen könyebb a jelek manipulációja, ezért minden mintázat, az agyban is és a számítógépben is.

Legutoljára azt jártuk körül, hogy a kis hálózatokból álló agykérgi területek egy második

szintű, visszacsatolásokat és köröket is tartalmazó többszintű meta-hálózatba kapcsolódnak. Mint láttuk a külvilágból é potenciál kisülési mintázataiban kódolt i majd az agykéreg egyre magasabb szint mintázata aktiválódik, és ez hordozza az



De mi értelme ennek a többszörös leképe akciós potenciálok vannak. Mi a különbs reprezentációs szintnek?



A reprezentáció szintjei egy képfelismerő deep-learning hálózatban. Balról jobbra haladva egyre összetettebb az elem amiket az egyes sejtek felismernek. A látórendszerben is ez történik, csak onnan nehezebb kiolvasni, mint egy mesterséges neuronhálózatból.

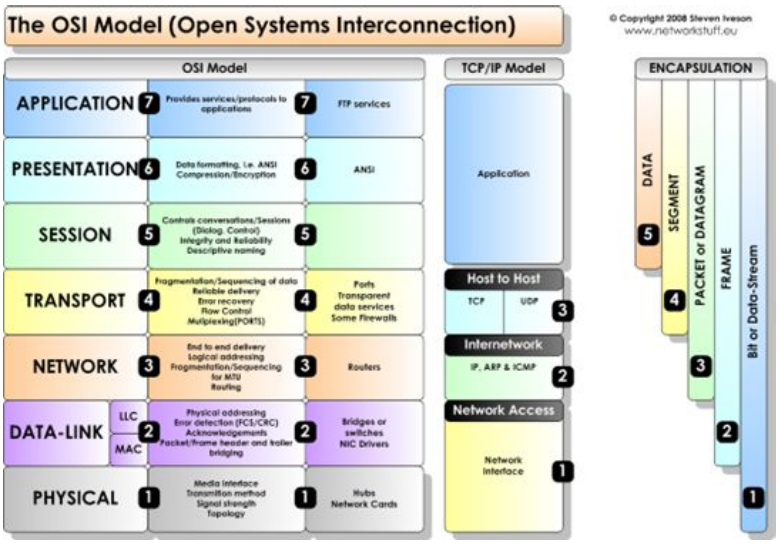
A látókéregnél láttuk, hogy az egyes feldolgozási lépések a recehártyán kialakult képből más típusú információkat vonnak ki, más jellegzetességet kódolnak (vonalak, szögek, irányok, mit látunk?, hol van?, merre mozog?).

Továbbhaladva, az asszociációs területek mintázatai azt hordozzák: hogyan viszonyuljunk a dologhoz?, mire lehet használni?, mit tudtunk meg korábban róla? Azaz az egyes lépésekben (egymás utáni agyterületeken) az eredeti információ más vonását hordozzák az akciós potenciál mintázatok.

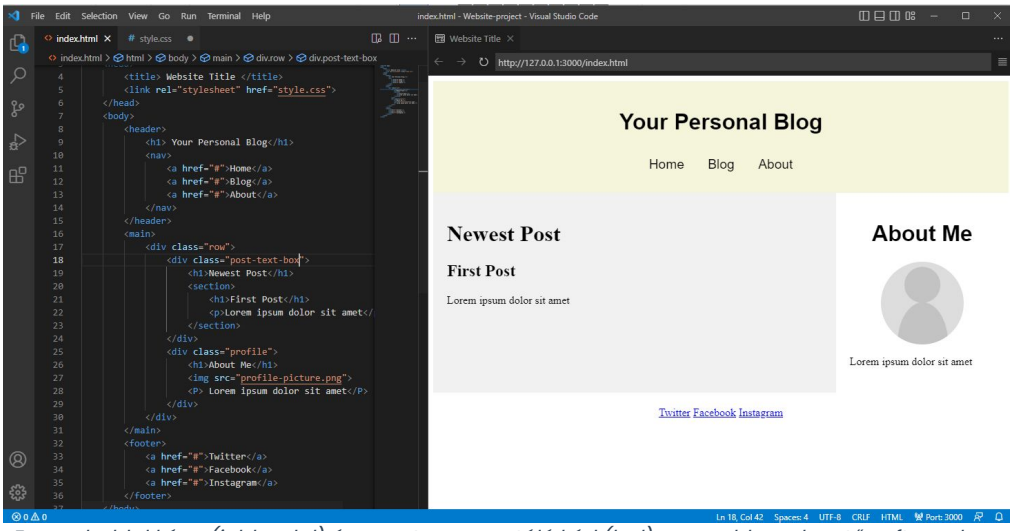
Vegyük elő és építsük tovább az agy-számítógép összehasonlítást, melyet Neuman elkezdett. Újabb hasonlóságokra bukkanunk, melyek segíthetnek megérteni a többszintű reprezentáció értelmét. Egy internetes oldal megjelenítése egy igen szemléletes példája annak, hogy ugyanaz az információ sokféle módon reprezentálható, máshogy kódolható és máshogy használjuk. A reprezentáció a latin "*re-presentare*", újra, máshogy, más helyett-bemutatni kapcsolatból ered és azt jelenti, hogy valamit egy más módon mutatunk be, más jellegzetességeit kódoljuk.

Amikor számítógépünkön egy weboldalt nézegetünk, az egy hozzánk közel álló, ám a számítógép számára nehezen érthető reprezentáció (szöveg és kép ízléses elrendezése a képernyőn). Egy weboldalt, mielőtt böngészőnk kirajzolná nekünk, egy HTML típusú (hipertext markup language) adatállományban (és a hozzá kapcsolódó képfilékben) kapja meg. Ez egy kicsit elvontabb megjelenítése ugyanannak. Ember által is olvasható, számítógép nyelven van leírva, hogy mi a tartalom (szöveg, kép) és ezt hogyan kell majd elrendezni az oldalon. Ennek (ezeknek) az adatállomány(ok)nak (file/k) azonban valahogy el kell jutnia a szolgáltató számítógéptől a mi gépünkre.A gépek erre egy egyezményes eljárást a http-t (hipertext transfer protocol) használják. Biztos mindnekinek ismerős a http://wikipedia.com cím. No ez azt mondja meg a szolgáltató gépnek, hogy én egy http eljárás szerinti ilyen és ilyen adatállományt kérek. Ahhoz, hogy ez eljusson hozzánk a kérést és a visszaérkező

adatot is el kell küldeni a két gépnek egymáshoz.

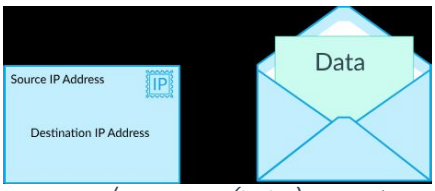


A reprezentáció szintjei egy számítógépben.



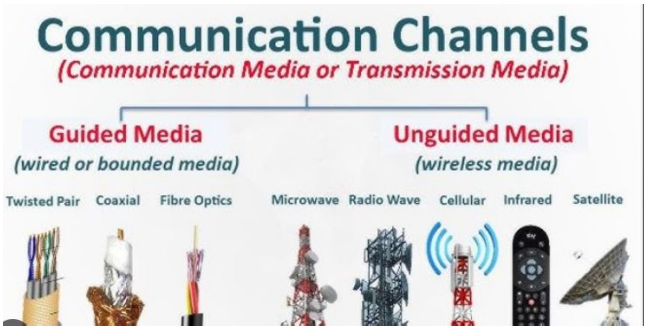
Egy weboldal képe (jobb odal) és az azt reprezentáló kód (bal) egy webszerkesztő softwareben.

Mint ahogy a lassan kihaló csigaposta esetében levelünket borítékba kellett tennünk, majd a borítékot a címzett és a feladó nevével ellátnunk, hogy eltaláljon a címzetthez, és az tudja kinek kell válaszolni, a HTTP protokol a HTML filét is begyömöszöli egy csomagba. Ennek formáját a TCP/IP protokoll (transfer control protocol/ internet protocol) szabja meg. Ezek a csomagok gépünk hálózati kapcsolatán keresztül jönnek-mennek. Azután attól függően, hogy milyen ez a kapcsolat: üvegszál, ethernet kábel vagy WiFi, gépünknek először fel kell vágnia egymással összetartozó kisebb csomagokra és azokat kell továbbküldenie. Ugye egy elkészült házat se igen szállítanak egyben, hanem a szállítás módjától függően kisebb vagy nagyobb egységeke csomagolják. Mivel a fenti kapcsolatok mindegyike digitális, azaz 1-esek és 0-ák mehetnek csak, a csomagot még át kell alakítani bitekké, és ezeket kell elküldeni a csatornán. Az üvegszálba egy ki be-kapcsolódó lézer küld 0/1 impulzusokat. Az ethernet kábel rézdrótján 0 és 5 volt között ugrál a jelszint, míg a WiFi különböző frekvenciákon bonyolult módon elrendezett rádióhullámokat használ. A pontosság kedvéért meg kell jegyezzem, hogy itt néhány közbeeső reprezentációs szintet



Egy TCP/IP csomag (balra) ugyanúgy tartalmazza a feladót, a címzettet és az adatot, mint egy csigaposta boríték (jobb).

nem mentünk végig, hogy a példa ne legyen feleslegesen hosszadalmas.



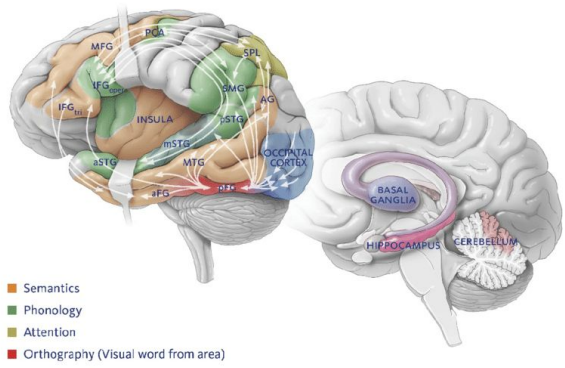
A legalacsonyabb szintű reprezentáció továbbítására alkalmas fizikai rendszerek. Feszütségszintek, fényfelvillanások vagy rádióhullámok viszik a 01 sorozatokat.

Tehát a weboldal, amit látunk, több szinten reprezentálódik: képként a monitoron, HTML fileként, HTTP üzenetként, TCP/IP csomagoként, fény, feszültség vagy rádióhullám formájában. A jel fizikai hordozója a számítógépben mindeközben az integrált áramkörökben szaladgáló alacsony vagy magas feszültségszint (az átvitelre használt fényimpulzusokat vagy a rádióhullámokat leszámítva).
Azaz, ha a számítógép memóriájában ránézünk a megfelelő programok által kezelt reprezentációkra akkor mindenhol csak nullákat és egyeket látunk. Ráadásul az eltérő helyeken ugyanazt a dolgot máshogy reprezentáló 0-1 mintázatokat látunk. Egy tetszőleges 01 sorozat, csak a megfelelő helyen értelmeződik megfelelő módon.
Folyt. köv. hogyan működik a többszörös reprezentáció az agyban

Szerző: **Gulyás Attila**

A világ többszintű megjelenése az agyban és a számítógépben II.

Az előző bejegyésben bemutatott többszintű reprezentáció megtalálható az agyban is. Az elsődleges érző kérgektől az érzékszerv-független asszociációs területekig az információ sejtcsoportok akciós potenciál mintázatában hordozódik, de területenként más a jelentése (a reprezentáció módja).



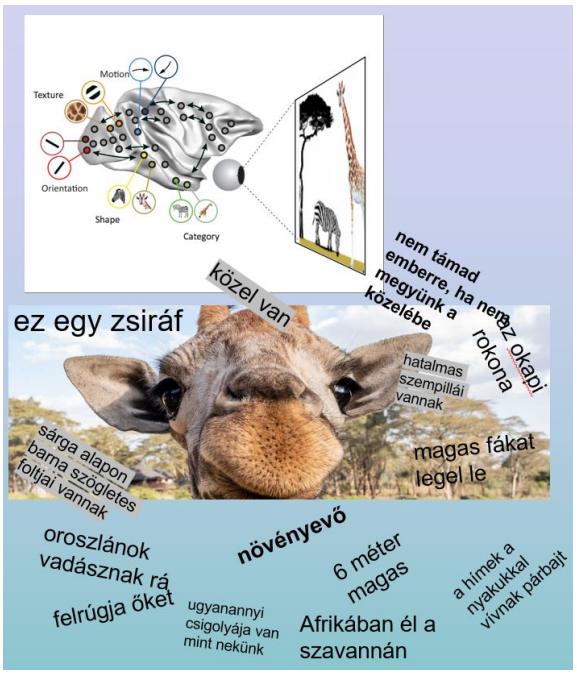
A beszédértés feldolgozásának agyi hálózta. Egy tucat terület kapcsolódik több szinten és visszacsatolva egymáshoz. Mindegyik szint saját reprezentációt használ, melyek összekapcsolódnak a többi terület reprezentációjával.

Az fontos itt, hogy az egymás után kapcsolódó feldolgozási (és mint láttuk ugyanakkor memória) szintek nem egy egyenes láncba, hanem egy erősen visszacsatolt, köröket és elágazásokat is tartalmazó meta-hálózatba kapcsolódnak. Amikor felfelé halad a feldolgozás akkor az egyszerűbb reprezentációk mintázataihoz összetetteb reprezentációk asszociálódnak. Pontok alkotnak egy vonalat, azok szögeket, az egy A alakot, az egy „A" betűt. Ugyanez megtörténik mondjuk a hangokkal is, kialakul az „A" hang reprezentációja (két értelemben is a zenei és a fonetikai A-é), majd magasabb szinten az „A" fogalma.
A visszacsatolások komoly extrákat adnak a feldolgozáshoz. Ha hallunk egy A hangot, fel tudjuk idézni az A leírt képét is, mivel az asszociációk a hálózatok között kétirányúak. Egy magasabb terület mintázata az alacsonyabb területen kiváltja a hozzá tartozó mintázatot,

mely tovább terjed lefelé. A különböző területeken összefonódó mintázatok alkotják egy-egy tárgy, esemény modelljét, azáltal, hogy agyunkban automatikusan bekapcsolnak a korábbi asszociációk eredményeként összetartozó mintázatok.



'A': lehet nyomtatva, rajzolva, vésve, valaki kiejtheti vagy megszólaltathatja egy hangszeren. Számos agyterületen reprezentálódik, de valahol a homloklebenyben létezik egy absztrakt, modalitás független A reprezentációja, mely képes előhívni az alacsonyabb szintek reprezentációit.



A többlépcsős feldolgozás során az agyterületek összekapcsolt jelfeldolgozásának eredményeként a magasabb területeken kialakulnak a tárgyakat és jelenségeket leíró modellek, melyek tartalmazzák az információt a dolog összes eleméről. Azt is amit épp nem érzékelünk. A feldolgozási lépcső minden agyterülete hozzájárul az aktiválódott modell elemeinek összerakásához.

Ha meglátunk az állatkertben egy zsiráfot, vagy látunk róla egy fényképet, neadjisten kapunk egy plüss zsiráfot, akkor az alakja és mintázata alapján előhívjuk a zsiráf modellt, és a különböző agyi területeken hozzá tartozó mintázatokat. Az egyes területek az összképhez hozzáteszik mindazt a tudást, amit az aktiválódó mintázatok hordoznak a különböző szintű, eltérő reprezentációkkal rendelkező agyterületeken. Látókérgünk tudja, hogy sárga alapon barna sokszögek tarkítják, kicsit magasabb szintem azt is látjuk vagy tudjuk, hogy hatalmas, szép szeme van és lila a nyelve, nagy állat, alapjában nem kell tőle félni (amigdala), mert növényevő, bár ha az oroszlánok megtámadják jól felrúgja őket. Hippokampuszunk és homloklebenyünk tudja, hogy magas fák levelét legeli, a szavannán él és a hímek nyakukkal vívnak párbajokat. Azt is magunk elé tudjuk vetíteni Afrika térképén, mely területeken él. Egy hierarchikus modell elemei tehát számos szinten, azonnal sok mindent előhívnak az összetett, párhuzamos, de eltérő szintű reprezentációkból. Amikor érzékelünk valamit agyunkban, megelevenedik a hozzá tartozó tudás, megjelenik egy gazdag belső kép. Ez egy elég jó első lépés a tudat

élményéhez.



A hallucinációk és sugallatok egy beteg agy számára a valóságot jelentik. Nem tud különbséget tenni hogy egy agyi modellt egy belső folyamat vagy egy külső inger aktiválta.

De a gazdag sokszintű reprezentációkból bajok is származhatnak, skizofrénia, téveszmék, hallucinációk vagy csak álmok, rémálmok formájában. Ilyen esetekben az érintettek számára az aktiválódott belső modellek valóságnak tűnnek, azonban nem, vagy rosszul működnek azok az agyi ellenőrző körök, amelyek jelzik, hogy mi a külső és mi a belső világ által aktivált modell. Amikor egy skizofrén arról számol be, hogy valaki parancsokat ad neki, akkor tényleg megjelennek hallókérgében a hallásfeldolgozásra jellemző mintázatok. Aktiválódik az elsődleges és másodlagos hallókéreg, a Broca terület és az anterior cingulate terület (AAC). Számára ez a fura módon aktiválódott modell, mintázat a valóság és azt valóságnak éli meg, hallja.

Két gondolatmorzsa még, amit a téma belső modellje agyam valamelyik rekeszéből előhívott:
Egyrészt, míg a számítógépnél szigorú szabványok szerint kialakított műveletek alakítják a biteket, addig az agy esetében a tanulási történet alapján meghatározott egyedi kódolások alakulnak ki minden egyes területen (a neuromorf depp-learning AI hálózatokban (pl LLM-ek, ChatGPT, etc.) is így van). Mint amikor az erdőben elveszett két gyerek egy saját nyelvet alakít ki. Ahogy csak ők értik egymást, az agykéreg kódok is egyediek és csak egymás között értelmezhetők. Ezért mondhatjuk azt bátran, a Kismacska meséje alapján, hogy ha valakinek az agyából egy darabot átültetnének az enyémbe semmi hasznát nem venném. Idegsejtjeim nem értenék azokat a jeleket, amelyeket a beültetett agydarab küldene. Az már egy másik kérdés, hogy lehet idővel összetanulnának.

Másrészt, kitekintésként egy érdekes párhuzam. Bár a könyv témája távol áll a keleti (klasszikus indiai, buddhista) és nyugatiasított keleti (a 19. század teozófiája) filozófiától és félreértés ne essék, nem akarom a manapság oly divatos módon belekeverni a buddhizmussal fűszerezett kvantummechanikát a tudat megértésébe, az ilyenektől hideglelésem van, de, ezek az eszmerendszerek megpróbáltak egy modellt alkotni a világról és annak strukturált leírását adni. Attól függetlenül, hogy a rigorózus tudomány kísérleteken és megfigyeléseken alapuló próbáját nem állták ki, még hordoznak érdemes gondolatokat.
Az összekapcsolódó jóga és meditációs gyakorlatok gyakran dolgoznak a csakrák fogalmával. A fenti tradíciók szerint testünk-szellemünk 3-5-7 (gúnák, kóshák, csakrák) létszinten nyilvánul meg, a fizikaitól, a tudatoson át, az isteniig. Minden egyes szintnek megfelel a 7 csakra egyike, alulról felfelé haladva. A modern tudomány ugyan nem talált a csakráknak megfelelő képződményeket, de szimbólikus elemekként jó fogódzó pontot adnak jóga és meditálás közben a figyelem irányításához, és a fentiekhez hasonlóan egyfajta szerveződési és reprezentációs szinteket jelképeznek. És persze itt is vannak lefelé és felfelé terjedő hatások.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az emberi gondolkodás plusszai: belső állapotok és többlépcsős gondolkodás

Amit a fentiekben összefoglaltunk, az megfelel egy közepesen fejlett emlősállat érzékelésének, tervezésének, döntéseinek, tanulásának és az azokban résztvevő visszacsatolásoknak. Az emberi agy evolúciója során azonban megjelent egy nagyon fontos új visszacsatolás a homloklebeny továbbfejlődése során.

Az egyszerű elmék reaktívak, ha történik valami a környezetükben reagálnak. Ezzel szemben az emberek (és egyéb fejletteb tudatú állatok: elefántok, cetek, papagájok, varjúfélék, lábasfejűek) nem csak ingerekre reagálnak (stimulus-outcome) vagy egyszerű akciókat hajtanak végre (action-outcome), hanem:



Az egyszerű elmék reaktívak, azaz a környezet ingerei hajtják őket. Az összetettebb elmék működését belső állapotaik, emlékeik, céljaik is hajtják.

-egyrészt rendelkeznek bonyolult belső késztetésekkel (memóriában tárolt feladatok, hosszútávú célok), melyekre válaszokat dolgoznak ki belső késztetésre,

-másrészt, egy-egy ilyen megoldás kidolgozása több, egymás után kapcsolt tervezés-akció-kiértékelés-tanulás lépésből áll.

Egy agyunkban felmerült feladatra megszületett (rész)megoldás nem vált ki szükségszerűen azonnal egy mozgásban megnyilvánuló választ, hanem a megoldás és az abból fakadó szempontok, lehetőségek, visszakerülnek ugyanebbe a tervező rendszerbe és a megoldás tovább csiszolódik (az ingerre kapott válasz új ingerként ismét bekerül a rendszerbe). Számtalan körön keresztül, iteratív módon jutunk el a megoldásig, gondolkodunk, gondolatmeneteink vannak! Ugye, már megint a visszacsatolások amik új dolgokra tesznek képessé minket.

2025-ben az AI szakirodalom is felismerte az emberi gondolkodásnak ezt a fontos elemét, és CoT, azaz „Chain of Thought", gondolati lánc, néven kezdte el alkalmazni az érvelések finomításához.

Ezek az extra körök, persze extra elemenként járulnak hozzá tudatosságunkhoz. Nem teljesen a jelenben és csak az ingerekbűvöletében élünk, hanem ÉNünk, tudatunk, céljainkat, gondolatmenetünket, emlékeinket is magában foglalja.

Hogyan is történik mindez?

Ne felejtsük, az agy idegsejtjei mintázatokkal dolgoznak. Számukra egy elvont feladat kiindulópontja ugyanúgy mintázat, mint egy külvilági inger. Ugyanígy, a megszületett megoldás idegsejt mintázata lehet egy mozgást kiváltó mintázat, de lehet egy olyan mintázat is, amely aztán kiindulópontként szolgál a következő tervezési-kiértékelési kör számára.

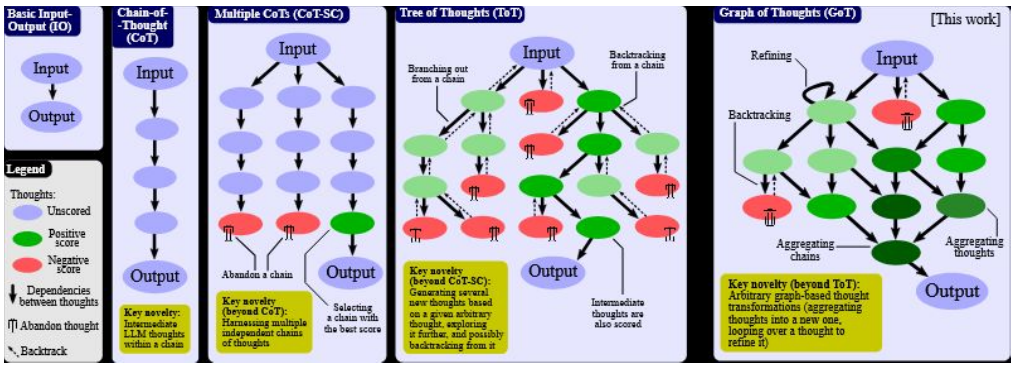
Elevenítsük fel az alap mozgástervezési kört:

1. inger érkezik vagy megoldandó feladat merül fel
2. az érzékelő ágon az agykérgi hierarchia ezt feldolgozza, vagy a homloklebeny értelmezi a feladatot
3. ezután jönnek a tervezés hurkai (lásd feljebb), melynek során a kéreg-törzsdúcok/

kisagy-talamusz körökben kiválasztásra kerül a legjobb megoldás
4. a megoldást a motoros rendszer végrehajtja
5. erre történik valami a környezetben, megkapjuk vagy nem kapjuk meg a büntetést vagy a jutalmat
6. agyunk a jutalmazási rendszer segítségével kiértékeli a dolgokat és az RPE-nek megfelelő mennyiségű dopamin tájékoztatja az agyat arról, hogy most tanuljon vagy ne, boldog legyen vagy ne

Ezt a többlépéses gondolkodáshoz -anélkül, hogy a lényege és lépései megváltoznának – újra kell fogalmazni:

1. **megoldandó feladat merül fel, kerül elő a memóriából, vagy egy részmegoldásból indulunk ki**
2. a homloklebeny értelmezi a feladatot
3. ezután jönnek a tervezés hurkai (lásd feljebb), melynek során a kéreg-törzsdúcok/ kisagy-talamusz körökben kiválasztásra kerül a legjobb megoldás
4. **a megoldás nem kerül a motoros rendszerbe, hanem a kidolgozásától részben független homloklebeny terület (orbitofrontális kéreg, OFC) értékeli mennyire jó és az értékelést átadja**
5. a jutalmazási rendszernek, majd az RPE-nek megfelelő mennyiségű dopamin tájékoztatja az agyat arról, hogy most tanuljon vagy ne, boldog legyen vagy ne
6. ha a megoldás közelített a célhoz **visszakerülhet további csiszolásra** (prelimbikus kéreg, PLC) és mellesleg a jutalmazási rendszer aktiválódik, hogy az rögzüljön, ha nem, visszalépünk és egy másik megoldást próbál agyunk kidolgozni.



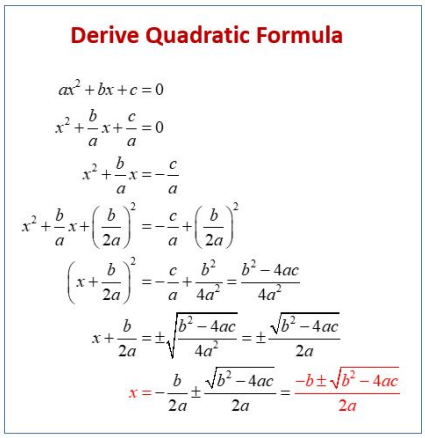
Ezt az ábrát az AI szakirodalomban leltem, de jól bemutatja a többlépcsős gondolkodás esszenciáját és lehetőségeit. A baloldali kétlépcsős gondolati lánc az egyszerű, reaktív érvelést mutatja be. A második oszlop a többlépcsős érvelést. A 3. oszlop azt mutatja be amikor párhuzamosan indítunk gondolati láncokat, melyek közül egyesek elhalnak. A 4. oszlop egyfajta Darwinista, szelekciós megközelítést mutat be, ahol a gondolatok elágaznak (replikáció és mutáció), egyesek ágak elhalnak (szelekció) és a működő ágak ágaznak el újra. Az 5. oszlop azt mutatja, hogy a gondolatok egymásba is olvadhatnak, ekkor nem faként, hanem gráfként tekinthetónk az érvelés folyamatára. Forrás: https://arxiv.org/pdf/2308.09687

Ezt a visszalépést, újra próbálást, akár egyfajta Darwini természetes kiválasztódáshoz is hasonlíthatnánk. Ugyan nincs egyszerre sok „utód gondolat”, mindig egy szálon halad a továbblépés, de ugye itt is van mutáció (tovább gondolás) és szelekció (értékelés), mely több lépésben jobban túlélő (az feladat elvárásait teljesítő) megoldáshoz vezet.

Ami fontos még, hogy egy jól sikerült gondolat is képes a jutalmazási rendszert elindítani, azaz az agy saját magát is tudja jutalmazni. Ugye itt nem az érzékszervek felől jön a megerősítés, hanem a homloklebeny felől, hiszen azt kell felmérni, hogy a megoldás mennyire illeszkedik a lehetőségekhez, mennyire új, és hogy közelebb visz-e a célhoz. Ezután, mint korábban láttuk, nem csak megtanuljuk a helyes részlépést és több körön keresztül az

érvelési láncot, hanem sikerélményünk is lesz és boldogok leszünk (a NAc közbenjárásával). Ha a soklépéses megoldás bevált és többször is használjuk a Nucleus Accumbenr (NAc) részvételével egylépésessé redukálódik. Itt is működik ugye a Hebb szabály, az első és az utolsó lépés együtt (időben közel) fordul elő, ezért az eredeti bemenet képes kiváltani a soklépcsősen kidolgozott választ.

A másodfokú egyenlet megoldóképletének levezetésére már nem feltétlenül emlékszünk, de tudjuk használni. Egy bonyolult csomó megkötésénél eleinte még odafigyelünk arra, hogy a kötélnek hol kell átbújnia, de egy idő után már értelmezés nélkül, rutinból kötjük.



Ki emlészik már a másodfokú egyelet megoldóképletének levezetésére (fekete)? Csak a végét jegyeztük meg (piros). Agyunk a kérdés és a válasz közötti lépésekre egy idő után nem emlékszik, rövidíti a kacskaringókat, hogy hatékonyabban működjön, mást is tudjon tanulni.

A jelenlegi AI-ból pont ezek a belső állapotok, késztetések és visszacsatolások hiányzanak. Többek között azért, mert a deep learningben használt back-propagation, visszaterjedéses tanulás nehezen tűri a visszacsatolásokat. De ebbe mélyebben itt most nem mennék bele.

Nyilván éveken belül ezeket is beépítik majd az AI fejlesztők akik, mint korábban neurobiológusoktól kérnek tanácsokat.

És akkor ezzel le is zárjuk a harmadik szintlépést. Jöhet a negyedik rész, mely a tudatosság dinamikájáról és annak következményeiről szól majd.

Szerző: **Gulyás Attila**

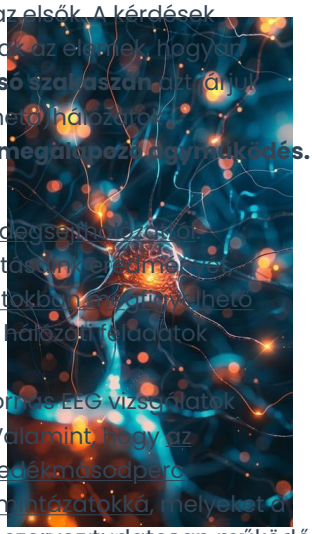
Beköszöntő a SzürkeÁllomány negyedik évadához

Elértünk az #agyséta utolsó szakaszához. Az idegsejtek, a hálózatok, az agyi metahálózatok után továbbhaladunk és megnézzük hogy az agyterületek pillanatonként változó kölcsönhatásából hogyan áll össze a tudatosság, az Én, a világ átélése, hogyan táncolnak a gondolatok és hogyan csillognak az agyi mintázatok.

Az előző részben az agyterületek szakosodásáról és egymásra épülő, hurkokat is tartalmazó feldolgozási láncolatáról beszéltünk.

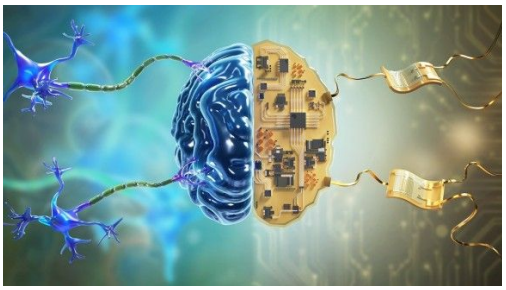
Elsősorban a struktúrával, **a hardwarrel, azaz az anatómiával foglalkoztunk**, azzal, hogy milyen területek, hogyan kapcsolódnak egymáshoz, és milyen feladatokat oldanak meg. Amikor a séta elején egy összetett rendszer megértésének lépéseit vettük át, a strukturális,

szerkezeti kérdések (mi, mennyi, hogyan van összekötve) voltak az elsők. A kérdések második felét a működési, élettani kérdések tették ki (mit csinálnak az elemek, hogyan hatnak kölcsön, ebből milyen működés fakad). Az #agyséta **utolsó szakaszán** ezt tárjuk a körbe, hogy az agykérgi és agyi területekből álló magasrendű (meta) hálózatok kölcsönhatásából **hogyan alakul ki a dinamikus, tudatosságot megalapozó agyműködés. Milyen a software és hogyan fut a hardwaren?**



Csillogó idegsejtek, csillogó agyat alkotnak

- Elsőként, átismételjük miket is várunk el elméleti alapon egy idegsejthálózattól.
- Ezek után, „A tengericsikó meséjében" bemutatom saját kutatásainkat, amelyek megvizsgálták hogyan alakulnak ki az idegsejthálózatokban megfigyelhető aktivitásminták, melyek alkalmasak lehetnek az eltérő típusú hálózati feladatok megoldására.
- Ezt követi majd annak áttekintése, hogy az fMRI és a sokcsatornás EEG vizsgálatok alapján mit tudtunk meg az agyterületek kölcsönhatásáról. Valamint, hogy az agyterületek működése hogyan hangolódik milliméter és töredékmásodperc felbontással, térben és időben állandóan változó dinamikus mintázatokká, melyeket a homloklebeny a kéreg alatti moduláló területek segítségével szervez tudatosan működő aggyá.
- A sétát majd néhány filozófia kitekintéssel és az agy-számítógép-AI párhuzamok megvizsgálásával zárjuk. De mint már korábban is írtam, a tudat kemény problémájával, a kváliák, az átélés élményének kialakulásával nem foglalkozunk, mert nem lehet a tudományos módszer igényeinek megfelelő módon vizsgálni.





Mielőtt belevágunk, kérem az olvasók türelmét, ugyanis mielőtt a SzürkeÁllomány negyedik évadát elkezdjük, elmegyek egy rövid szabadságra. Érdemes lesz várni 😊, most kerül fel a hab az agy sokrétegű tortájára.

Szerző: **Gulyás Attila**

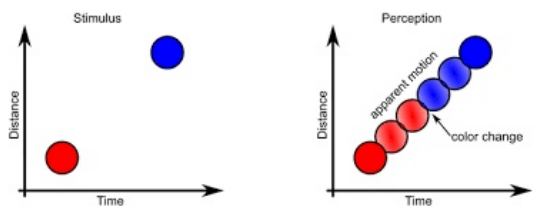
Az agy játszik az (én)tudattal

Viktor nevű olvasónk keresett meg két igen jó kérdéssel. A két kérdésre ebben és a következő bejegyzésben válaszolok. Külön, mert mindkettő összetett és mély, hoszabb választ igényel. Ráadásul mindkettő nagyon jól illik a negyedik évad témájához, mely a tudatosság kialakulásáról és viselt dolgairól szól.

„Több forrásban is találkoztam egy érdekes jelenséggel: van amikor az agy felülírja a valóságot - ebben az esetben megváltoztatja az események sorrendjét az éntudat felé: vészhelyzetben, amikor gyorsabban kell dönteni, mint a feldolgozási sebesség: amikor pl. sikeresen kerültem el, hogy elüssek valakit, mert „fúú de gyors voltam". A gyakorlatban az történt, hogy a szem érzékelte, agyi mechanizmusok döntöttek (félrerántottam a kormányt), majd utána tudatosult - de már úgy, hogy én voltam, aki döntött. :) Ezt a jelenséget ön egészen biztosan ismeri, és még jobban tudja szemléltetni. Részemről ez szerint az agy az éntudat felett áll - elhiteti az éntudatot, az énképet a személlyel. Kíváncsi lennék, mit mond erről a tudós. (Egy társaságban felmerült, talán a telepátiára is ez a válasz, a „gondolok rá, és felhív", „Jéé, éppen gondoltam rád": az agy „játszik" az éntudattal (akár csak „így jön ki", ahogy az álmok véletlenszerűsége.))".

A válasz spoilerezés, lelő néhány későbbi poént, de remek felvezetés a 4. évadhoz, melyben a gondolatmenet lépésenkénti felépítése során majd részletesen és követhetően végijárjuk hogyan épül fel a tudat.

A kérdés magja az, hogy ha finom időbeli felbontással megvizsgáljuk egy tudatosodott esemény részleteit, akkor fura időbeli keveredések bukkannak fel. Ezek feloldására át kell alakítanunk azt az elképzelésünket, hogy az objektív valóságot látjuk, és le kell cserélni egy modellre, mely szerint agyunk a korábbi tapasztalatinkba illő (koherens) káprázatot mutat nekünk.
Daniel Dennett (elme)filozófus nagyratörő című, 1991-es: „Consciousness explained" (A megmagyarázott tudat) könyvében hasonló esetet elemez.

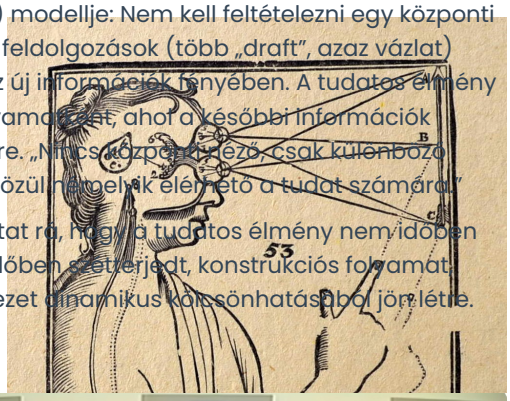


A color phi jelenség. A részleteket lásd a szövegben.

A Color phi jelenséget: Ez egy mozgás- és színillúzió, amit először Paul Kolers és Michael von Grünau (1976) írtak le, és Dennett filozófiai példaként használja.
A kísérlet: Egy képernyőn először megjelenik egy piros pont a bal oldalon. Rövid szünet után (kb. 100 ms) a jobb oldalon zöld pont jelenik meg. A két felvillanás külön-külön történik, nem mozognak, csak két fix helyen jelennek meg.
A szubjektív élmény: A legtöbb megfigyelő folyamatos mozgást lát a két pont között, mintha egy pont átsuhanna balról jobbra, és útközben megváltoztatná a színét pirosról zöldre — valahol a középen. Pedig a középen se mozgás, se színátmenet, se fény nem volt! Dennett ezzel a példával támadja az ún. „Cartesian Theatre" (Descartes-i színház) elképzelést, vagyis azt a feltételezést, hogy van az agyban egy „hely" vagy „időpillanat", ahol minden érzékszervi információ összeér, és ahol „a tudat" mint néző ül, és ezeket megéli. Dennett szerint ilyen központi színpad nincs. Az agy elosztott feldolgozó rendszer, amely különböző időben és helyen érkező információkat utólag integrál. Az élmény, hogy „láttuk a mozgást és a színváltást", rekonstrukció, nem közvetlen esemény.

Dennett több lehetséges magyarázatot ütköztet:
1. Rejtett utólagos feldolgozás (a „retrospektív szerkesztés" modell): Az agy nem azonnal alakítja ki a tudatos élményt a piros pontról, hanem megvárja a második (zöld) pont megjelenését, és utólag „újracsomagolja" az időbeli eseményeket, hogy azok folytonosnak és értelmesnek tűnjenek. A tudatos élmény tehát időben eltolva jön létre.

2. Dennett „Multiple Drafts” (többszörös vázlat) modellje: Nem kell feltételezni egy központi újraszerkesztést sem. Az agyban párhuzamos feldolgozások (több „draft”, azaz vázlat) futnak, amelyek folyamatosan módosulnak az új információk fényében. A tudatos élmény nem egyetlen pillanatban születik, hanem folyamatként, ahol a későbbi információk visszahatnak a korábbi érzékelés értelmezésére. „Nincs központi nézőpont, csak különböző időben készülő feldolgozási vázlatok, melyek közül mindegyik elérhető a tudat számára.”



A lényegi tanulság: A color phi illúzió arra mutat rá, hogy a tudatos élmény nem időben pontos másolata az eseményeknek, hanem időben szétterjedt, konstrukciós folyamat, amely az érzékleti észlelés, figyelem és emlékezet dinamikus kölcsönhatásából jön létre.



A láthatatlan gorilla kísérlet

Van egy másik kísérlet is, ami azt mutatja be hogy tudatunk nem hűségesen jeleníti meg számunkra a világot. Hanem cenzúráz, csak bizonyos dolgokat mutat meg nekünk, a fontosakat igen, az éppen nem fontosakat nem. Simons & Chabris 1999-es **kísérletében,** mely „Invisible gorilla” (Láthatatlan gorilla) néven ismert a résztvevők egy videót néznek, amelyen két csapat kosárlabdázik. Az egyik csapat fehér, a másik fekete ruhában. A feladat az, hogy számolják meg, hány alkalommal passzolják egymásnak a labdát a fehér ruhás játékosok. A csavar, hogy a feladat közben, kb. félidőben, egy gorillajelmezbe öltözött személy besétál a képbe, megáll, ütögeti a mellét, majd kisétál. A jelenet kb. 9 másodpercig tart, jól láthatóan a kép közepén. **A meglepő eredmény** az, hogy a résztvevők kb. fele (!) nem veszi észre a gorillát, meglepődve reagálnak, amikor később visszanézik a videót. Ez a jelenség az ún. figyelmi vakság (inattentional blindness). Amikor a figyelmünk szűk fókuszban van (jelen esetben a labdapasszokra), akkor minden más, még feltűnő eseményt is képesek vagyunk teljesen figyelmen kívül hagyni. Ebben az esetben a tudatos élmény nem a látórendszer teljes kimenetét tartalmazza, hanem csak azt a szeletét, amit az aktuális figyelmi rendszer éppen feldolgoz.

Dennett (és mások, pl. Dehaene vagy Koch) ezt a kísérletet úgy értelmezik, mint bizonyítékot arra, hogy a tudat nem egy „kamera”, ami mindent rögzít, hanem egy szelektív narratíva, amelyet az agy utólag összerak, értelmez és kitölt. A „láttam” érzése nem azonos azzal, hogy a látórendszer valóban feldolgozott egy ingert, hanem hogy a feldolgozás eredménye integrálódik-e az agban, bekerül-e a tudatba. A tudatos reprezentáció tehát nem folyamatos, hanem eseményszerű, és sokszor utólag konstruált. Az agy utólag szerkeszti meg a tudatos élményt, hogy az koherens és értelmes legyen — még akkor is, ha ez a „koherencia” csak illúzió.

Akik szorgalmasan végirágták magukat az #agyséta 3. évadjának blogbejegyzésein (Az agykéreg szerveződése (területek, hierarchiák), Multimodális asszociációs területek I (az érzékelés végállomásai: a Hippokampusz és az Amigdala), Multimodális asszociációs területek II (a tervezés kiindulópontja: Homloklebeny), A mozgástervezés és problémamegoldás rendszerei (az agykéreg-striátum/kisagy-talamusz kör), A tanulás rendszerei az agyban (a jtalmazási rendszer: VTA, nucleus accumbens, laterális habenula)), melyek az agy meta-hálózataiban zajló többszintű és párhuzamos információfeldolgozást mutatják be, valószínűleg egyre kevésbé lepődnek meg a fenti állításokon.

Emlékeztek? „A visszacsatolás dícsérete: a percepció modern elmélete” bejegyzésben azt mutattuk be, hogy agyunkban belső modellek épülnek. „A világ többszintű megjelenése az agyban és a számítógépben II” bejegyzésben, pedig azt, modelljeink, amit látunk, tapasztalunk, ami tudatunk tartalma; számos agyterületből eredő, eltérő feldolgozottsági szintű, de összetartozó információ elemből állnak össze. Ha valamit fontosnak talál agyunk, beemeli tudatunkba és megmutatja a korábban tanultak alapján – ha nem is mindig pontosan és hiven – kiegészíti, megformálja.



Tudatunk egy hallucináció, egy káprázat. Majdnem ezt ugye már Buddha is mondta 2600 évvel ezelőtt („éntudatunk egy illúzióra hasonlít”) 😊. De mostanra ránk a neuropszichológusok is látják gépeikkel.

Tudatunk egy illúzió, melyet agyunk a valószínűségek alapján a legjobbra igyekszik faragni.

Van itt még egy nagy kérdés. Miért van szükség a tudatos élményre? Az evolúcióbiológusok azt mondják, hogy az az agy amelyikben vannak kitérődt és részletes tudatállapotok hatékonyabb, mint amiben nincsenek, hiszen egy dolgot így sokkal hatékonyabban tudunk megvizsgálni, átélni és ezáltal megtanulni rá. Ha valami adaptív, akkor az evolúció meg bizony kifaragja. Azt, hogy maga az élmény milyen (lásd fenn) a fentebb említett folyamatok eredményeként jelenik meg arról lövésünk sincs.

Mára ennyi a spoilerezésből, de ki tudja, annak majd a részleket is felépítjük ebben az évadban.

A többlépcsős feldolgozás során az agyterületek összekapcsolt jelfeldolgozásának eredményeként a magasabb területeken kialakulnak a tárgyakat és jelenségeket leíró modellek, melyek tartalmazzák az információt a dolog összes eleméről. Azt is amit épp nem érzékelünk. A feldolgozási lépcső minden agyterülete hozzájárul az aktiválódott modell elemeinek összes információ.

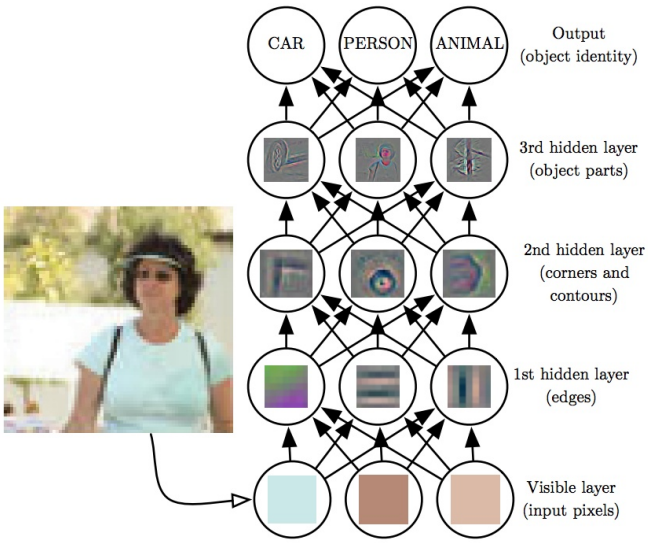
Szerző: **Gulyás Attila**

Kinek fantázia, kinek afantázia: a belső kép kialakulása

Viktor másik kérdése is a tudat furcsaságaira kérdez rá:
„Sajnos későn, már ötven után értesültem véletlenül egy cikkből, hogy vannak, akik látnak agy által „vetített képet”. Afantáziának nevezik ennek hiányát, első nekifutásban ez a fantázia hiányát sugallja. Nem tudom megkülönböztetni, milyen lenne, ha látnék „vetített” képet, ezzel a fantáziám mennyivel lenne jobb. (Egyesek személyes beszámolóiból tudom, hogy pl. elképzelnek egy „hülyeséget” és ezt látják maguk előtt megtörténni, és hangosan hahotáznak ezen. Sajnálom, hogy ez nekem kimarad - minden bizonnyal vidámabban telnének a mindennapok. „Hülye” jelenetet is ki tudok találni, csak nem látom „kivetítve”.) Szerintem az afantáziások agya nem másmilyen, feltételezem, minden ember fizikai felépítése megegyezik. Mint érintett, pl. ugyanúgy vissza tudok idézni egy tárgyat, jelenetet, mint akinek az agya segítségképpen „kivetít”. Szerintem az afantáziás agy ugyanúgy működik, ugyanabból a „tárolóból” idézi vissza az információt, csak az „én” nem látja. Kíváncsi lennék, mit mond erről a tudós, a szakember.”

Már elhangzott, és még néhányszor el fog hangzani: Tudatélményünk egy irányított hallucináció.

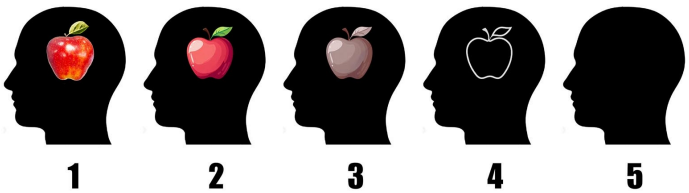
Miért is?



A látásfeldolgozás hierarchiája. Alacsonyabb területeken a kép egyszerűbb elemei reprezentálódnak, egyre magasabban egyre összetettebb, absztaktabb elemek, végül fogalmak. De nem csak az érzékszervek felől hívhatunk elő modelleket, hanem egy fogalom is aktiválhatja az alacsonyabb területen a kép különböző szintű elemeit. Az agyból ezt viszonylag nehéz kibogarászni, de az AI mesterséges Deep Learning hálózatainak rétegeiből ezt könnyű kiolvasni. Az ábrán ezt mutatjuk be. A manapság taroló AI generált képek irányított hallucinációk. Egy képfelismerésre tanított hálózaton az elvárt kép visszaterjed és a legalacsonyabb rétegben előáll a kép.

Megint a percepció modern, rekurrens elméletét és a belső modellek felépülését bemutató bejegyzéseket kell elővenni. Röviden: az agyban több száz területen dolgozódik fel az információ, hierarchikusan, számtalan előre és visszacsatolással. Amikor érzékelünk, az érzékszervből származó jelekből lépésenként egyre magasabb szintű reprezentációk alakulnak ki az egyes agyterületeken. Pontosabban, a korábban tanultak alapján az egyes szinteken eltérő bonyolultságú és részletességű modellek aktiválódnak. Ha sárga alapon barna sokszögeket látok, melyek egy hosszúkás felületen helyezkednek el, agyam megállapítja, hogy ez egy zsiráf nyaka, a zsiráf emlős állat, stb. a részletek itt.

De mint írtam, agyunk nem pusztán inger-vezérelt, hanem visszacsatolásainak és memóriájának köszönhetően belső állapotai is vannak. Azaz, inger hiányában is képes aktivitást mutatni, belső modelleket aktiválni, előhívni. Mivel az előbb említett információ feldolgozási lánc tele van visszacsatolásokkal, nemcsak egy alacsony szintű reprezentáció aktiválhat magasabb szintűeket, hanem a magasabb szintű modellek is aktiválhatják a modellhez tartozó alacsonyab szinten reprezentálódó részleteket. Ha mondjuk a zsiráfokról olvasok, aktiválódik egy magasabb szintű, absztraktabb reprezentáció, de ez tudja, hogy az alacsonyabb szinteken hogyan lehet előhívni a hozzá tartozó elemeket. Ha a zsiráfra gondolok felsejlik az alakja, a színe, hatalas szempillái, lenyűgöző furcsa hajószerű járása. A magam részéről nem mondanám azt, hogyha lecsukom a szemem akkor látom is, de kép nélkül is el tudom képzelni, körbe tudom járni a zsiráfot.



Eltérünk abban, milyen részletesen és milyen vizuálisan tudunk valamit elképzelni.

Vannak akik szinte látják a zsiráfot és vannak akik még csak el se tudják képzelni. Itt a szakember azt mondja, hogy bizony az emberek agya nem egyforma. Agyunk hálózat, egy hálózatot pedig csomópontokkal

és élekkel írunk le. Agyunk több száz modulból épül fel, melyek a csomópontok. Ezek között több ezer összeköttetés található. Az embrionális és valamelyest az egyedfejlődés során, elsősorban genetikailag, másodsorban a tanulás eredményeként dől el kinek az agyában mely modulok milyen erősen fejlettek, és ezek modulok melyikkel mennyire erősen vannak összekötve. Én azt szoktam mondani: „mindenki másképp beteg". Erre manapság a PC megnevezés a "neurodiverzitás". Sokféle agyunk változatossága gyönyörködtet. Vannak zsenik, együgyűek és tipikusak. De mindenki valamiben zseni és valamiben együgyű. Ezért vannak mérnökök, jogászok, művészek. Társadalmunk akkor működik jó és egészségesen, ha mindenkiből van benne. A genetikai adottságok ugyan dolgoznak, de az agy egy tanulásra képes hálózat, azaz tanulással, gyakorlással valamelyest módosítható a területek közötti kapcsolat erőssége. Vannak olyan meditációs gyakorlatok akik például tárgyakat kell képzeletünkben részletesen felépíteni, azért, hogy agyunk tudatos folyamatait jobban tudjuk irányítani. Bizonyára van akinek ez gyerekjáték és van aki megszenved vele. Szóval, „gyárilag" vannak olyanok, akik ha egy zsiráfra gondolnak akkor csak a legmagasabb reprezentációért felelős agyterületek aktiválódnak, ők csak egy absztrakt zsiráfot tudnak elképzelni, a részleteket nem tudják előhívni. Vannak, akiknél a zsiráf modelljének alacsonyabb szinten elhelyezkedő modellei is aktiválódnak, ezek már érzik a zsiráf modelljének részleteit. Vannak, akik ha lehunyják a szemüket, akkor is látják maguk előtt a zsiráfot. És aztán vannak, akik ha akarnak, ha nem, időnként zsiráfot látnak, vagy egyéb rettenetet. Ebből most mi a normális és mi nem? Mint a biológiában mindenhol: haranggörbe. A közepén sokan vannak, az a tipikus, a szélein kevesen, az a kóros, fantáziában vagy a halucinálóban. Csak az összes normális változatot ismételni, az evolúció - a szelekciós nyomás - kifaragja mi a normális. Egy összetett, jól működő, túlélésre képes elménk nyilván jó, ha rendekezik valamekkora fantáziával, hiszen fejben is le tudja játszani a világ dolgait. De ha ez a fantázia annyira erős, hogy megzavarja a valóság helyes észlelését, akkor az nem adaptív. Aki zsiráfnak néz egy oroszlánt, vagy hidat hallucinál a szakadék fölé, az bizony kihal.



Te milyen zsiráfot látsz? Az se baj, ha semmilyet. Valami másban biztos jó vagy! Ha nem látod, az nem kóros, ilyen vagy. Akkor van baj, ha a valódi és a képzelt zsiráfot nem tudod megkülönböztetni.

Mindenkit bátorítok, hogy tegyen fel hasonlóan jó kérdéseket! Egy jó kérdés megválaszolása sokat segít új megoldások végiggondolásában. Ide írjatok: szurkeallomany@koki.hu!

Szerző: **Gulyás Attila**

Mit várunk el egy hálózattól? Az agykérgi területek működésének időosztásos működése (multiplexelése)

A második rész (Az idegsejthálózatok működése) fejezeteiben bemutattuk azt, hogy egy idegsejtekből szerveződő hálózat lehet előrecsatolt és visszacsatolt. Szerkezetétől

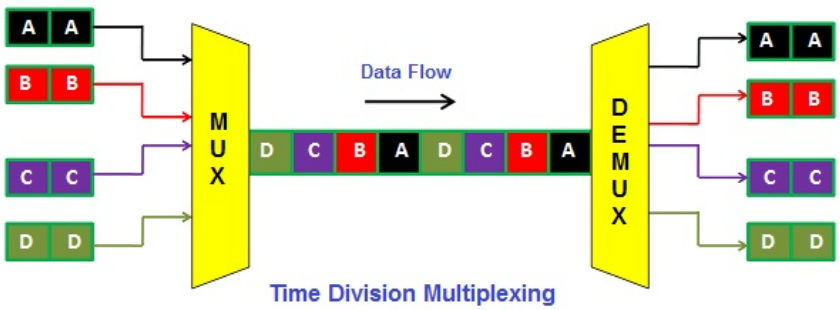
függően képes egyszerű döntésekre, vagy tanulás útján a döntéseket módosítani. A mátrixmemóriánál megtudtuk, hogy egy hálózat képes lehet 1) információt előhívni, 2) információt tárolni 3) információt feldolgozni, manipulálni. Azaz asszociációkat, társításokat végezni, melynek eredményeként képes a) mintázatokat átalakítani, egy mintázathoz egy másikat rendelni, b) mintázatokat előhívni, c) mintázatsorozatokat előállítani, d) mintázatokat kiegészíteni, e) elválasztani (kategorizálni, ortogonalizálni); esetleg ennek ellentéteként f) éppenséggel mintázatokat általánosítani (több mintázatot is ugyanabba a csoportba sorolni).



A visszacsatolt neuronhálózatok működését domborzati hasonlattal bemutató ábra. Részleteket a hivakozott bejegyzésben.

> A visszacsatolt hálózatok esetében azt a megközelítést is bemutattuk, amikor a hálózat aktivitásának alakulását egyfajta energia (potenciál) tájképen, a domborzat szerint a völgyek vagy a hegycsúcsok felé folydogálással, felmászással írtuk le. Az, hogy egy hálózat milyen eredményre jut (milyen mintázat lesz a kimenet) két dologtól függ, egyrészt, hogy a korábbi tanulás során beállított szinaptikus súlyok milyen domborzatot (attraktorokat) határoznak meg, másrészt, hogy a tájkép mely pontjáról indul a megoldás keresése. Hogy a tájképen merre haladunk, hogyan fejlődnek az idegsejt mintázatok, azt a feladat és a kiindulási állapot szabja meg, a tájképen többféle képpen lehet keresgélni, mehetünk a völgyekbe lefelé vagy a hegycsúcsokra fölfelé. Ebben a megközelítésben is megjelennek eltérő típusú feladatok.

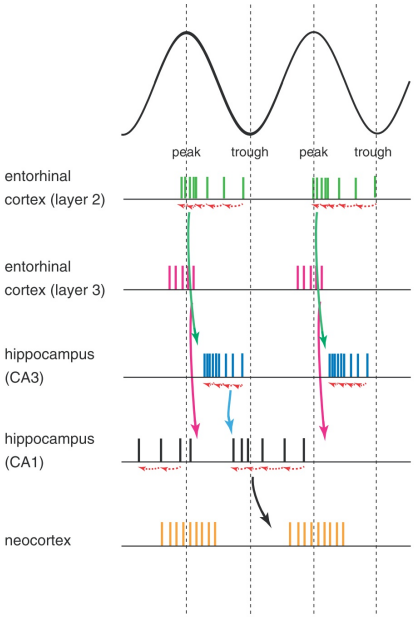
A fenti feladatlista meglehetősen hosszú és úgy tűnik az agykéreg serkentő és gátlósejtekből álló hálózata nem is tudja mindet egyszerre tökéletesen elvégezni. Amikor tárolunk, nem hívunk elő jól, amikor kategorizálunk nem tudunk éppenséggel jól általánosítani, hiszen pont ennek ellentéte a célunk.



Az időosztásos feldolgozás lényege, hogy a feladatokat nem egyszerre végezzül el, vagy egy információs csatornán a jeleket nem egyszerre küldjük át, hanem gyors egymásutánban.

Mindezek alapján a hálózatoknak egymásnak ellentmondó működési állapotaik vannak. Ahhoz, hogy egy hálózat az információ fogadás, tanulás, feldolgozás egymásnak ellentmondó feladatait helyesen tudja megoldani, az állapotok között időben gyorsan kell váltania. A híradástechnikában, számítástechnikában sok feladat egymás utáni megoldásának szervezését **időbeli multiplexelésnek** (**időosztásos feldolgozásnak**, time-division processing) hívják. Ilyenkor egy információ átvivő csatornán (Wi-Fi csatorna,

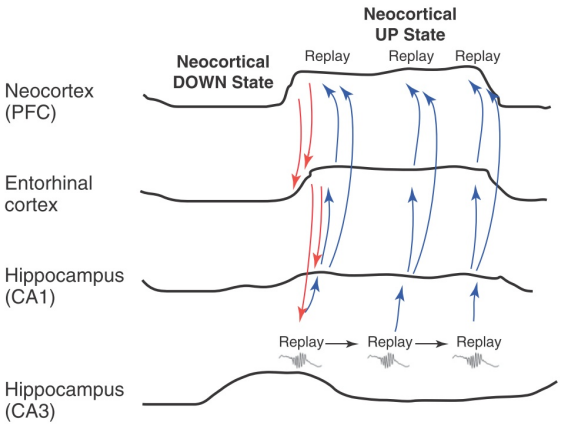
optikai kábel, telefondrót) gyors egymásutánban eltérő címzetteknek szóló információcsomagokat küldenek rövid, egymás utáni időszakokban (időosztásban). Hasonlóan, egy operációs rendszer a futó programoknak gyors egymásutánban, rövid időkre, felváltva adja oda a processzor (CPU) feldolgozási kapacitását. Sorban (serial) történnek a dolgok, egyenként, de a sebesség miatt egyidejűnek, párhuzamosnak (parallel) tűnnek.



A felderítő viselkedést mutató állatban megfigyelhető theta oszcilláció alatt a hippokampusz bemenetéül szolgáló entorhinális kéreg és a hippokampusz egyes részei, illetve a neocortex egymástól időben eltolva, pontos időzítéssel működnek.

Erős érvek szólnak amellett, hogy az agyban is ilyen multiplexelés történik, valamint, hogy az egyes feldolgozási állapotok közötti váltakozás hozza létre az eltérő EEG mintázatokat.
Az agy működését agyi aktivitásszintek (fMRI) és EEG mintázatok váltakozásának finom összehangoltsága jellemzi. Az egyes állapotok alatt, az agyterületeken a serkentő és gátló idegsejtek aktivitásának szintje és mintázata eltér. Mint az EEG kialakulásának részleteinél láttuk, az EEG jelek millónyi sejt sokezer nyúlványán folyó viszonylag erős áramainak tér és időbeli átlagából megmaradt finom kis feszültségek. Egy idegsejt hálózatban a gátlósejtek, valamint a sejtek felszínén elszórt moduláló transzmitter receptorokon ható moduláló transzmitterek szabályozzák, hogy a serkentő sejtek dendritfájának és sejttestének mely részein milyen áramok milyen összehangoltságban folynak. Az egyes eltérő aktivitási szintű és szinkronitású állapotokban a neuronhálózatok tömegét adó serkentő sejtek egyes részeinek potenciálja a feldolgozási feladathoz igazodóan eltérő. Az EEG elektródokkal az állapotváltozásokat jellemző potenciálváltozásokat, periódikus változások esetén hullámokat figyelhetünk meg.

A sokcsatornás elvezetések (EEG és fMRI) elemzése alapján a kutatók feltételezik, hogy amikor az egyik hálózat (agyterület) elkészül a feldolgozással és az eredményt elkezdi továbbküldeni, akkor egy másiknak (vagy többnek) fogadó, majd információ feldolgozó vagy az ezzel ellentétes tanuló állapotba kell kapcsolnia megfelelő időzítéssel, mielőtt a keletkezett kimenetet továbbküldi (szintén pontos időzítéssel). Ezek az átkapcsolások nyilvánulnak meg pontosan időzített EEG jelek formájában.



Az agykéreg és a hippokampusz aktivitásának kölcsönhatása lassú-hullámú alvás alatt. A nyilak az információáramlás irányát mutatják a feldolgozási módok között átkapcsoló (és ezért EEG jel-átmenetet mutató) agyterületek között. Az egyes területek prcíz időbeli viszonyban kapcsolnak be.

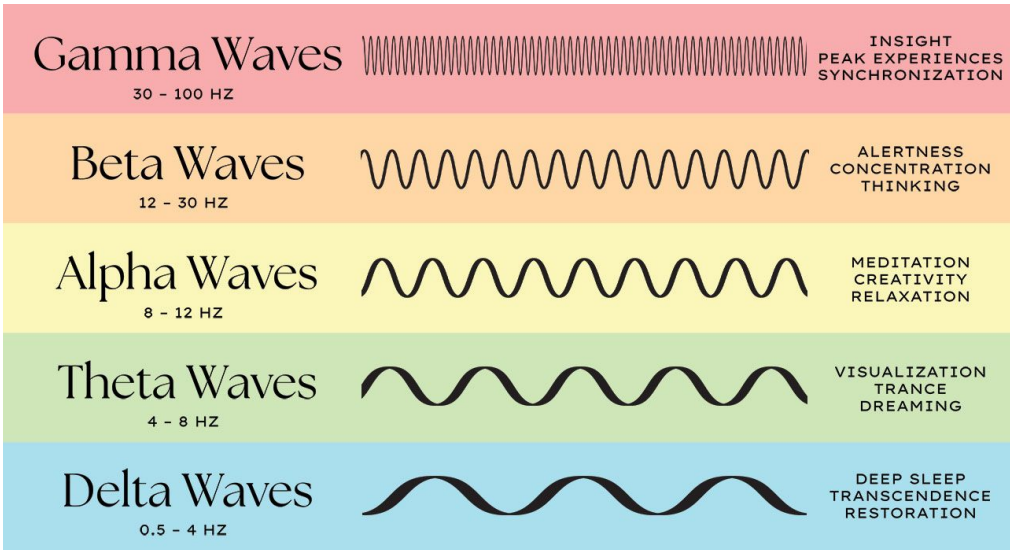
A következőkben azt próbálom meg körüljárni - a hippokampusz nevezetű ősi agykérgi terület működésének vizsgálata során tanultak alapján - hogyan történhet meg a multiplexelés, az állapotok közötti átkapcsolás egy valós idegsejthálózatban, az agyban. Ennek fontos elemei lesznek a serkentő és gátló agykérgi idegsejtkölcsönhatások, valamint, a kéreg alatti területekről származó, moduláló ingerületátvivő anyagokat (acetil-kolin, szerotonin, dopamin, etc.) felszabadító pályák. Arra is fényderül, hogy miért alakulnak ki a különböző típusú EEG jelek.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az EEG és a viselkedés összefüggése I.

Elsőként nézzük meg milyen EEG aktivitás mintázatokat lehet az agyban megfigyelni, mikor és hol fordulnak elő.

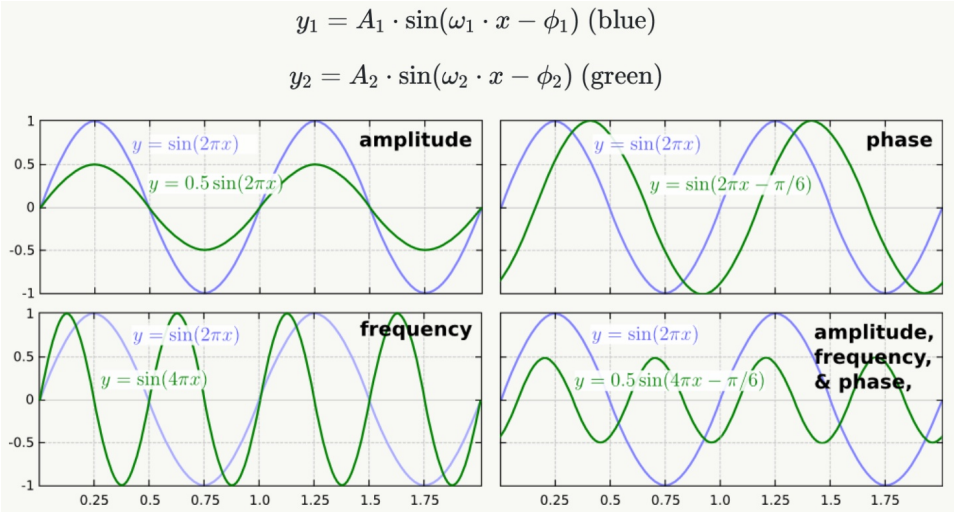
Hans Berger 1924ben írta le, hogy az agy elektromos aktivitást mutat. Ekkortájt fejlődött odáig az elektronika, hogy megfelelő erősítőkkel, az idegsejtek működésének eredményeként a koponya felszínén megjelenő igen kis feszültségeket (20-100 µV) viszonylag nagy sebességgel mérni lehessen. Az első általa megfigyelt *E*lectro*e*ncephalo*g*ráfiás, azaz EEG mintázatot alfának nevezte el.



Az agyból elvezethető szabályos EEG hullámok lajstroma és előfordulások ideje. Vannak nem periodikus EEG jelek is. Azokról a következő bejegyzésben szólunk.

A klasszikusan leírt EEG mintázatok frekvenciái az 1-30Hz-es tartományba estek és azt találták, hogy megjelenésük összefügg a megfigyelt személy vagy állat viselkedésével. Kezdetben ugye még nem voltak nagy sebességű elektromos erősítők és a hullámokat egy kormozott papírlapon ugráló lomha mágneses tű karcolta a koromba. A modern elektronika, az oszcilloszkópok, majd a számítógépek megjelenése lehetővé tette a magasabb frekvenciák vizsgálatát, illetve hogy egyszerre sok agyterületről vezethessünk el EEG jeleket. Így kiderült, hogy az EEG hullámok frekvenciái 30Hz-en túl nyúlnak, epilepszia alatt akár 400Hz-es hullámok is megjelenthetnek, illetve hogy az agy különböző részeiről frekvenciában és fázisban eltérő EEG aktivitás vezethető el, mely a viselkedéssel (feladatmegoldás, alvás-ébrenlét) összefüggően agyterületenként változik.

A fizikusok **egy hullámformát három változóval** írnak le: **frekvencia**- milyen gyorsan változik a hullám, **amplitúdó** -mekkora a hullám és **fázis** – meylik részén tartunk egy hullámnak. Ahhoz hogy két hullámot azonosnak tekintsünk mindhárom értéknek meg kell egyeznie. Ha két hullám frekvenciája és amplitudója megegyezik, de fázisa nem, akkor eltérőek. A sinus és a cosinus hullám abban tér el egymással, hogy a frekvencia egy-negydével el vannak tolva egymáshoz képest. Amikor mondjuk két agyterület gamma aktivitásáról beszélünk eltérhet ennak frekvenciája és/vagy annak fázisa. A



Egy hullámot annak amplitudója, frekvenciája és fázisa jellemez. Ha két hullám bármalyikben eltér akkor nem egyeznek meg. Az EEG jelek elemzésénél két területről elvezetett hullám fázisa sokat mond arról milyen időzítésben kommunikálnak az agyterületek. Az ábrák fülötti egyenletekben A, omega és fi jelöli a 3 komponenst.

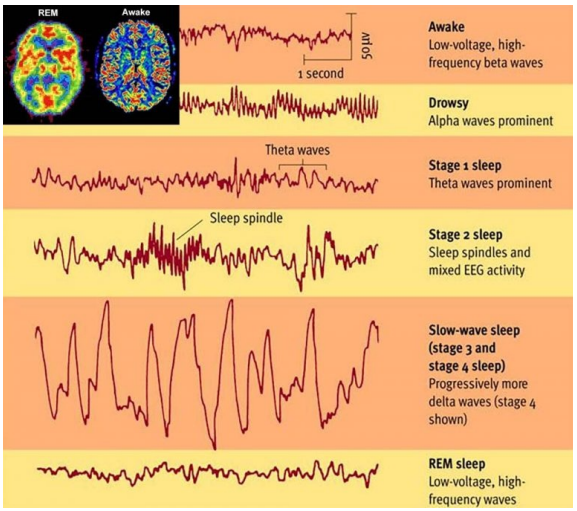
frekvencia eltérés arra utal, hogy kicsit más sebességgel vált a sejtek aktivitása, a fázis sltérése pedig arra, hogy az egyik területen hamarabb vagy később kerülnek a sejtek ugyanabba az állapotba a másikhoz képest. Tehát ha pontosan meg akarjuk érteni mi történik, akkor nem csak a frekvenciát, hanem a fázist is figyelembe kell venni. Fizikai példa: ha két hullám ugyanolyan frekvenciájú és ugyanolyan fázisú, akkor összeadódnak, amplitudójuk növekszik. Ha a két hullám fázisa eltér egymásétól, akkor amikor az egyik maximumon van a másik lehet akár éppen minimumon is. Ilyenkor nem erősítik, hanem módosítják, akár ki is oltják egymást. Ezt interferenciának hívják No az agyban ennél azért bonyolultabbak a dolgok nem egyszerű interferenciákról van szó és itt csak a hullámok is látszólagosak, a sejtek elektromos állapotai változnak a működési módok között. De ennek ellenére a frekvenci és a fázis fontos információkat ad arról kölcsönhatásban lehetnek-e az egyes agyterületek és milyen módon.

Az elsőkét leírt, 8-13 Hz közé eső alfa aktivitást nyugodt éberség (csukott szem) alatt mutatja agyunk, elsősorban a tarkó és falilebenyben, de bizonyos látást nem igénylő nehéz mentális feladatok alatt is megjelenik. Ebből azt a következtetést vonták le, hogy gátolja az éppen nem használt agyterületek működését és fontos lehet az agyterületek összehangolásában és információ áramlásában. A kéreg, a talamusz és a striátum közötti információ áramlást jelzi. Meditálás során felerősödik.

Ha egy lehunyt szemű, ellazult embert megkérünk nyissa ki a szemét, akkor a fali lebeny feletti alfa hullámokat béta váltja fel. Vélem azért látta elsőkén Berger az alfa hullámokat, mert a kezdeteknél, a bonyolult szerkezetek beállítása időigényes volt és kísérleti alanyai türelmesen vártak. Aztán amikor elkezdődtek a megfigyelések és kinyitották szemüket, hogy belevágjanak egy-egy feladat megoldásába megjelentek a másodiknak leírt (felfedezett) béta hullámok 😊

A béta hullámok (13-30 Hz) figyelmi állapotban, erős szellemi tevékenység alatt jelennek meg. Több eltérő frekvenciájú béta aktivitás létezhet egyszerre, az ezekhez társuló magasabb frekvenciájú (40-70 és 70-100 Hz) hullámokat alacsony és magas gamma aktivitásnak nevezik (ezeket Berger még nem láthatta, mivel ezeket a magas frekvenciákat lassú műszerei „lenyelték", nem tudták érzékelni, kirajzolni). A béta és gamma aktivitást a kérgi gátlórendszer (GABA tartalmú gátlósejtek) ritmikus bekapcsolódásának tulajdonítják. A gamma hullámokról azt gondolják az agykérgi területeken megjelenő reprezentációkat kapcsolják össze, fontosak a percepcióban, a figyelemben és a tudatosság kialakulásában.

Van még. A lassúbb delta (0.5–4 Hz) és théta (4-7 Hz) hullámokat fejtetői elvezetéssel egészséges éber agyban nem lehet látni. Egészséges emberben elalvás és alvás során jelennek meg. Álmos, szundikáló emberben théta hullámok jelennek meg, melyeket az alvás mélyülése során a lassúbb delta hullámok váltják fel. A görög betűk felhasználásában a kutatók valószínűleg akkor jutottak ide, amikor alanyaik elfáradtak és elkezdtek elszundikálni 😊. A nagy amplitúdójú delta hullámok mély alvásban jelennek meg, frontális és centrális agyterületek fölött, de az egész agyra is kiterjedhetnek. Illetve nagyon fáradt éber



Az alvás egyes fázisaihoz társuló EEG hullámok. Elálmosodás, elalvás és alvás alatt az EEG aktivitás lassul.

emberekben is megjelenhet. Miattuk kapta az alvás ezen szakasza a lassú hullámú alvás elnevezést. A kéreg-talamusz visszacsatolt hálózatban alakulnak ki. Úgy tűnik fontos a memória rögzülésében, ezen aktivitások alatt kerülnek át a memórianyomok a hippokampuszból az agykéregbe.

A théta hullámoknak előbukkanhatnak még a homloklebeny területén figyelmi feladatokban vagy meditálás alatt. Egy másik típusuk a hippokampuszban figyelhető meg miközben az állat felderíti környezetét, aktív mozgást végez. A különböző helyeken keletkező théta hullámok keletkezési mechanizmusa és funkciója más, mindössze az az azonosság, hogy hasonló gyakorisággal váltanak állapotot az agyi területek.

A következő bejegyzésben folytatjuk a magatartás és az EEG hullámok közötti összefüggések bemutatását.

Szerző: **Gulyás Attila**

A Magyar Tudomány Ünnepe 2025 a KOKI-ban

A Magyar Tudományos Akadémia idén is megünnepli a tudást. Intézetünk rendezvényére 2025. november 10-én kerül sor a Magyar Tudomány Ünnepének keretében.

A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE

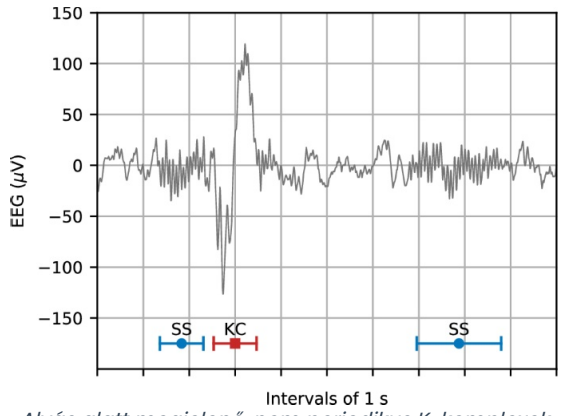
Ezen a napon intézetünkből öt előadást lehet majd online követni. Az előadások egy kis késéssel az intézet YouTube csatornáján élőben is követhetők, és később visszanézhetők.

Az emberi és állati intelligencia különbségéről, az érzelmek kialakulásáról, az idegsejtek működésének finomszerkezetét vizsgáló kétfoton mikroszkópiáról, valamint a bél-mikrobiom és az idegrendszer kapcsolatáról beszélnek munkatársaink.

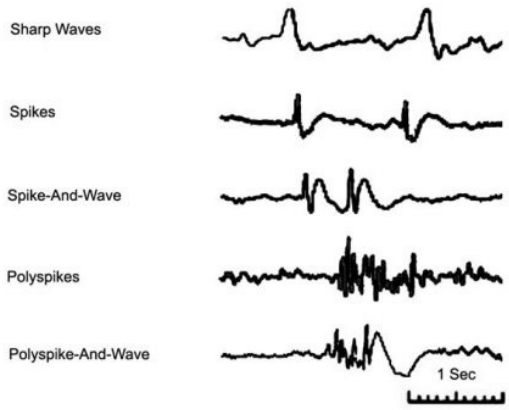
A részleteket és az online közvetítés linkjét az intézet weblapján találjátok.

Az EEG és a viselkedés összefüggése II.

Az előző bejegyzésben a szabályos EEG mintázatok ismertetésével fejeztük be. Az EEG-ben megfigyelhetők nem szabályos jelalakok is, mint például a delta hullámok mellett megjelenő K komplexek, illetve a hippokampuszból elvezethető éles-hullámok, vagy az epilepsziás rohamok során megfigyelhető tüskék.



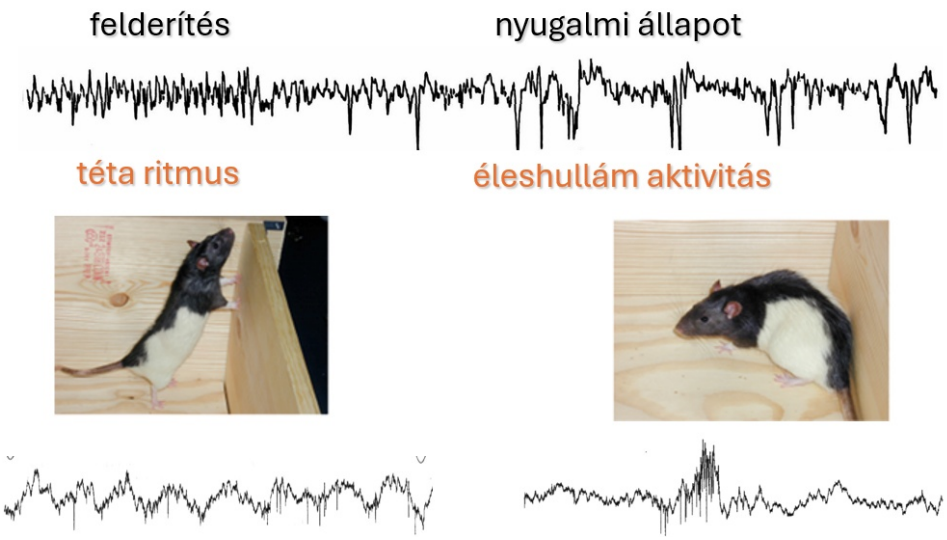
Alvás alatt megjelenő, nem periodikus K-komplexek (piros vonal) és a környezetükben rövid időre megjelenő alvási orsók (piros vonalak).



Különböző alakú rövid epilepsziás kisülések. Az idegsejtek rövid ideig tartó erős, összehangolt kisülését jelzik.

Ezek szabálytalan időközönként megjelenő, rövid elektromos jelformák. A szabályos hullámokhoz hasonlóan az agy egy-egy információ feldolgozó állapotát jelzik. *Pontosítva, az epilepsziás kisülések során a sejtek nagy része aktiválódik, így az agy nem tud értelmes mintázatokat hordozni, azaz információt sem tud feldolgozni.*

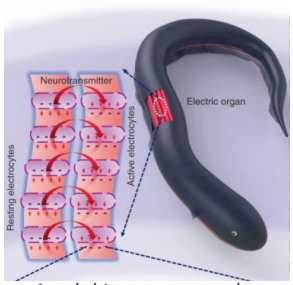
Az EEG aktivitás és a magatartás közötti összefüggés egyik jól ismert és alaposan kutatott példája, hogy amíg egy állat felderíti környezetét addig szabályos hulámformájú théta oszcillációt lehet megfigyelni a hippokampusában, de amikor valami fontos dolog történik, pl. megijesztik vagy valami kellemes élmény éri, akkor az EEG-je kisimul és szabálytalan időközökben nagy amplitúdójú rövid éles-hullám-fodor aktivitás jelenik meg. Erről az átmanetről hamarosan sokat beszélek majd.



Miközben a patkány felderíti környezetét, hippokampuszából periodikus theta aktivitás vezethető el. Amikor valamilyen fontos inger (jó vagy rossz) éri, hippokampuszában a lecsendesedő EEG

alapon rövid ideig tartó éles-hullám-fodor kisülések jelennek meg.

A felfedezésük óta eltelt 100 évben sikerült sok mindent megérteni az EEG hullámokról. Messze állunk még attól hogy tudjuk melyik mit jelent, mi a szerepük és funkciójuk, de azt már kapizsgáljuk honnan erednek. Az idegsejtek ugye elektromos jeleket használnak. Egy akciós potenciál 80 mV amplitúdójú, egy szinaptikus potenciál 1-3 mV. Miért van akkor mégis, hogy a koponyára helyezett elektródákkal csak néhány 10 µV-os potenciálokat, ennek tízezredét tudjuk mérni? Azért, mert egy idegsejt felszínén több ezer pozitív és negatív áramocska folyik minden pillanatban, melyek összekeverednek több tízezer ugyanott elhelyezkedő idegsejt pillanatonként változó áramaival, és az esetek nagy részében kioltják egymást. Úgy mint amikor bedobunk a hangyák közé egy kenyérmorzsát és azok véletlenül minden irányból elkezdik azt cibálni, a morzsa nemigen mozdul el, mert bár egyetlen hangya el tudná vinni, ha mindannyin cibálják az ellentétes irányú erők kioltják egymást. Értékelhető EEG jelet csak abban az esetben kapunk, ha van valamilyen összhang az áramok között, illetve ha az idegsejtek szabályosan, egymás mellé rendezetten helyezkednek el .



Az elektromos angolna elektromos szervében módosult izomsejtek találhatók, melyek rendezetten helyezkednek el. Az izomsejtek az idegsejtekhez hasonló elektromos jeleket hoznak létre, de ellentétben az aggyal ahol a sejtek nyúlványrendszere összefonódik és az áramok lerontják egymást, az angolna elektrocitáinak elektromos tere összeadódik.

Történesen szabályosan rendezett elektromos sejtek hatalmas feszültségeket képesek előállítani. Az elektromos angolnák és harcsák akár egy lovat is leterítő áramütéseiket módosított izomkötegeikkel állítják elő, amelyekben az idegsejtekhez hasonló, 80-100mV-os membránpotenciállal rendelkező izomsejtek rendezett és irányított sorokban helyezkednek el. Ennek hatására feszültségük összeadódik. Az agyban ez nem így van, a rendezetlenség miatt a jelek nem erősítik, hanem lerontják egymást.

Azonban ha még így keletkezne is valami nem teljesen kioltott jel, annak még át kell jutnia a magas ellenállású lágy és keményagyhártyán, a koponyacsonton és a fejbőrön.

Ezért EEG-vel kb. annyi információt nyerhetünk az agyi idegsejtek elektromos aktivitásából, mintha egy focistadionból kiszűrődő morajlás alapján próbálnánk megérteni miről beszélgetnek az egyes szurkolók. Amíg a lelátón ülünk a szurkolók között, hallhatjuk azok mit mondanak. De ha lemegyünk szotyit venni a büfébe vagy kimegyünk a stadion elé, az egyedi emberek hangja elmosódik és csak azt fogjuk hallani, amikor felhördül a tömeg, mert pl. felrúgtak valakit vagy gól van. Csak az erősen egyidejű, szinkron, korrelált (összefüggő) hangok erősítik egymást, az egyes beszélgetések kioltják.

Az EEG tehát nem tudja megmondani pontosan milyen információfeldolgozás történik az agyban, csak azt, hogy mikor melyik helyen és milyen ritmusban működnek együtt az idegsejtek.

A következő bejegyzésekben saját kutatásaimat bemutatva írok arról, hogyan lehet megfejteni az EEG hullámok kialakulását és hogy mit jelenthetnek?



Szerző: **Gulyás Attila**

Hova földelünk, mikor agyi jeleket mérünk?

Az EEG és a viselkedés összefüggése I. bejegyzésünkre érkezett egy kérdés, amire inkább egy külön #agykérdések bejegyzésben válaszolok.

" Hol van a mérő áramkör földje? Miféle áram folyik? == > Mennyi legyen a mérőáram ellenállása? Biztos vagyok benne hogy ezt öntől tudom a legjobban megkérdezni. "

Nos a földelés kérdése meglehetősen bonyolult, mint azt a Mézga család rajzfimsorozatból is megtudtuk, ahol a legjobb földet Blöki füle adta.

Ahogy távolo
egyre ink
stadionban
ember, de as
sok hang át
millió ideg
leg

Hogy Köbükievel zavartalan legyen a kapcsolat a csodarádiót földelni kellett, mégpedig Blöki füléhez!

Az első fontos dolog amit tudni kell, hogy potenciált csak két pont között tudunk mérni. Ha a potenciál mérőnk egyik végét bedugjuk valahova, a másik vége meg lóg a levegőben, akkor semmilyen értelmes eredményt nem tudunk kapni. MIndig csak potenciál különbséget lehet mérni, a különbséghez meg két helyen kell mérni. Azaz két elektródát két helyre...

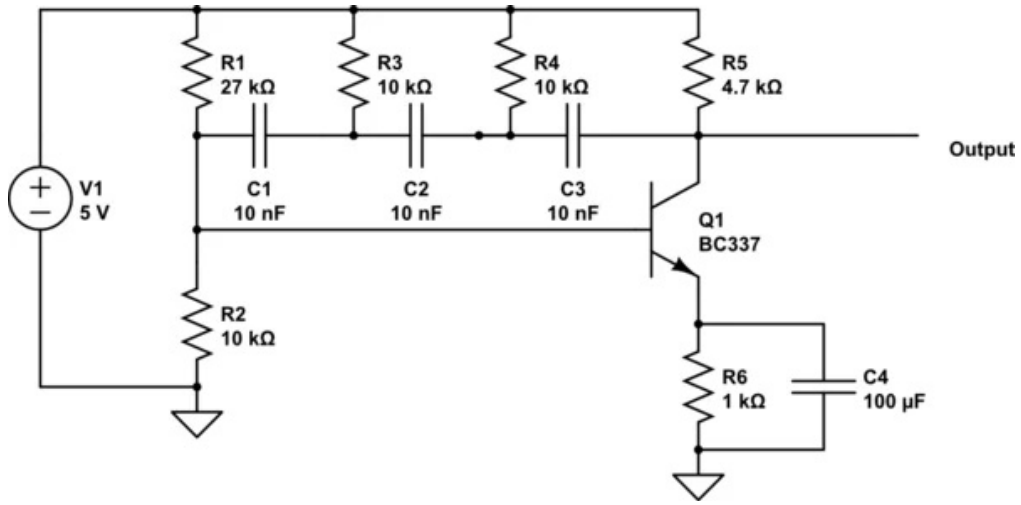
Ettől egyszerűbb is meg bonyolultabb is lesz az életünk egyszerre. Egyszerűbb, mert ha jó helyre tesszük az egyik elektródánkat (akit kikiáltunk földnek, hogy mi az. lásd iziben), akkor sok kellemetlen elektromos zajtól megszabadulhatunk. Bonyolultabb pedig azárt, mert sosem abszolút potenciál értéket mérünk, hanem mindig valakihez viszonyítunk. Ha a viszonyítási pontunk (feszültségünk) mozog, akkor nehéz értelmezni mit látunk.

Ha két elektrofiziológus találkozik, nagy eséllyel arról fognak beszélgetni órák hosszat, kinek mi a földelési technikája, és hogy az épp most működik-e, vagy nem? Hasonlóan a kismamákhoz, akik gyermekük székletéről és hihetetlen szellemi képességeiről tudnak vég nélkül beszélgetni.

Világosodjunk meg először is abban a témban, hogy mi az a föld, a földelés? Ha egy egyszerű rendszer, pl egy elem feszültségét akarjuk megmérni, akkor viszonylag egyszerű

két mérési pontot választani, az elem két pólusát. De mi van ha rendszerünk bonyolult, tele van elágazásokkal és elektronius elemekkel. A mérnökök arra jutottak, hogy ki kell választani egy pontot, és ehhez kell viszonyítani a mért feszültségeket. Praktikus, ha a rendszert tápláló, feszültséget adó elem, táp, stb. negatív pólusát tekintjük ennek a hivatkozási pontnak, mert akkor ami ennél pozitívabb ott pozitívat, ami ennél negatívabb ott negatívat fogunk mérni. Egy kapcsolási rajzot rajzolhatunk úgy, hogy alul fut a negatív drót és attól felfelé fut a pozitív, a kettő között pedig az elektronikai elemek. Az alsó a földhöz közelebb van, legyen ez a föld :)

De nem csak ezért hívják földvezetéknek az egyik drótot. Ha azt karjuk, hogy két elektromos szerkezet jól é biztonságosan tudjon együttműködni, akkor biztosítani kell, hogy közös potenciál-nyelven beszéljenek. Ezt úgy lehet elérni, hogy mindkettőnek az alapját, megegyezés szerint a negatív potenciálú drótját, összekötjük, mert ettől kezdve ezek közös potenciálon lesznek és a rendszerek pozitív elemeinek értelmezhető lesz az értéke.



Kapcsolási rajz: alul a háromszögek jelölik a földelést, balra a kör feszültség forrás, mely +5V ra emeli a potenciált. Az áram az elektronikus elemken a föld felé folyik.. (ugye tudjuk hogy az elektronok a negatívtól a pozitív fele mozognak, de amikor mindezt kitalálták még nem tudták hogy negatív töltések hordozzák az áramot).

Ha sok kütyünk van kicsit bonyolult mindnekit egymáshoz kötni (bár egy elektrofiziológiai labor vagy egy számítógép szerverszoba mutatja, hogy lehetséges), jóval egyszerűbb ha mindnekit egy nagy közös, könnyen elérhető ponthoz, a Földhöz kötünk! Ezt hívjuk referencia földnek és nem keverendő össze a védő földeléssel, aminek más a szerepe.



Különböző számtech kábelek. Az ethernet kábel kivételével mindegyiknek egy határozott földelés képezi a külső részét. Az ethernet kábelnek erre incs szüksége, az ravaszul összefont érpárokkal oldja meg a zaj szűrését és van benne 4 földvezeték is.

Amikor két elektromos kütyüt összekötünk, pl HDMI, USB vagy RCA kábellel akkor a dugók külső részé na legmasszívabb fémköpenhez van kötve a föld, ahhoz képest mennek a jelek a többi dróton.

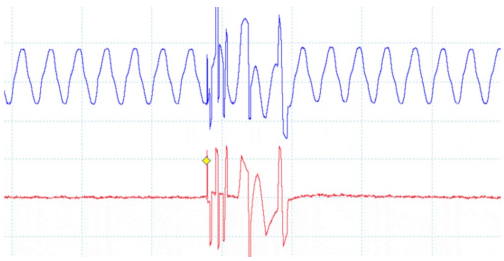
A Föld persze csak akkor jó föld, ha jó a vezetőképessége, azaz a felépülő feszültségek kis ellenálláson keresztül jól el tudnak folyni és ezéltal a földelt dolgok gyorsan azonos potenciálokra kerülnek. Egy komoly referencia föld elkészítése alapos meló, sokba kerül. Le kell ásni egy fémhálót a földbe jó mélyen, hogy érintkezzen a talajvízzel ami jól vezeti az áramot. Mindeközben arra is vigyázni kell milyen fémekből állnak a vezetékek, mert csatlakozásuknál galván elemek képződhetnek, amik belekavarnak az egészbe. Érzékeny elektronikai rendszereket használó intézményekben külön, precízen leföldelt földhálózatot építenek ki.



A Macskajajban a főhősnő gavallérjával locsoltatja meg a villanypóznát, hogy az anyja jobban tudjon telefonálni. Vicces, de igaz!

A Macska-jaj című korszakalkotó filmalkotásban volt egy jelente, amikor meg kellett locsolni a vilanypóznát, hogy jó legyen a telefonvonal. Ez nem vicc, valóban komoly, fizikán alapuló észrevétel. Ha a föld vizes jobba vezeti az áramot és a föld felé jobban földelődik a jel.

Az agyi jeleket mérő elektrofiziológusoknak jobb esetben millivoltokat (egész sejt intracelluláris elvezetés), rosszabb esetben mikrovoltokat (koponyatetői EEG, mezőpotenciál elvezetés, single unit elvezetés) kell mérnie. Sajnos a nagyfeszültségű elektromos hálózat (anyira azért nem nagy, 240V), ami épületeinket behálózza és műyzereinket eteti komoly zajforrás. A drótokban rezonáló 50Hz-es áram, 52Hz es elektromágneses hullámokat bocsájt ki, ami egy vezetőben (pl. egy mérőműszer drótja) 50Hz-es feszültségingadozást kelt. Ami ugyan nem nagy, de összemérhető a biológiai jelek méretével és ezért egy elektrofiziológus számára nagyon zavaró. De az elektromos zajoknak más fajtái is vannak. Egy kapcsoló átbillentésekor keletkező szikra, egy fénycső bekapcsolása, vagy egy LED fényforrás nagy frekvenciájú (nekünk láthatatlan) ki-be kapcsolása mind eltérő zajokat produkál.



50Hz es zajjal szennyezett elektrofiziológás elvezetés (kék), rossz földelés miatt. A periódikus zajokat sáváteresztő szűrővel el lehet távolítani (piros). De ez a megoldás a jelből is eltávolítja az esetleg előforduló 50Hz-es összetevőket. Szóval jobb jól földelni.

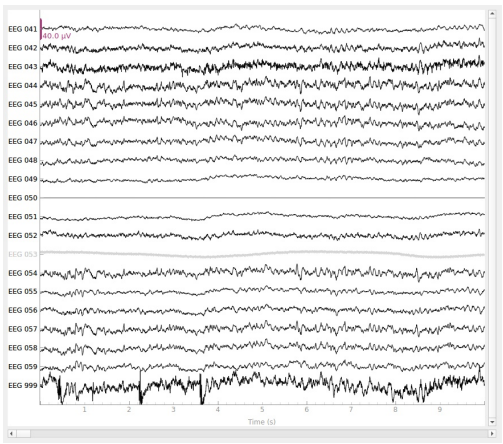
Ha rosszul helyezzük a két feszültségmérő végpontot akkor ezek bizony mind látszani fognak méréseinkben és találgathatunk mi a jel és mi a zaj. A periodikus 50Hz-es zajt viszonylag egyszerű utólag kiszűrni, de a szabálytalan zajokkal nehéz boldogulni.

Mi a megoldás?

Ha a külső zajoktól meg akarunk szabadulni, akkor érdemes a mért rendszer földelését és a mérő elektródát egymáshoz közel tenni, mert a külső zajok erőssége és alakja a tér egymáshoz közeli potjain egyforma, távoli pontjain pedig eltér egymástól. Ha közel a két pont, akkor mindkettőn egyszerre változik a zaj és mivel különbséget számolunk, bármekkora is a zaj, ha értékük közeli, különbségük közel zérus. Azaz, ha egy túlélő szeletpreparátumból mérünk, akkor a szeletfenntartó kamra tápoldatába teszünk egy földelő elektródát, és ehhez képest mérjük az idegsejtek vagy a mezőpotenciál jeleit. Ha élő állatból vezetünk el, akkor általában a koponyacsontba erősített csavarra földelünk, ehhez képest mérjük a potenciálokat. De pl. ilyenkor ha az állat elkezd rágcsálni, a rágóizmok elektromos potenciáljai nem egyformán kerülnek rá a földelésre és a mérő elektródára (mivel a közelből erednek és térben gyakran változnak) és az izompotenciálok belekeverednek a mért jelbe.

Ugye valami olyan pontra kell tenni a földelést, amitől nem várjuk el, hogy saját jelet produkál, hiszen ez vonódik ki a mérőelektróda jeléből. Ezért választjuk a koponyacsontot vagy tápoldatot, nem pedig egy agyterületet vagy egy idegsejtetet a szeletben. Mert ha a referencia elektródánk az egyik idegsejtben van a méró meg egy másikban akkor mért különbségből nem tudjuk eldönteni melyik idegsejtből származik a jel.

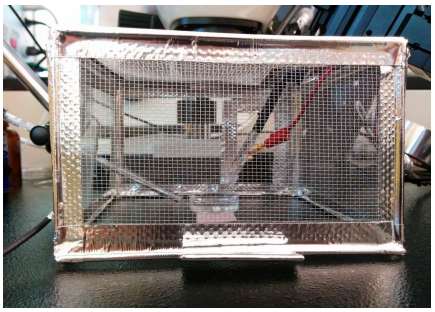
Ha jó helyen van a referencia elektródánk akkor aztán tetszőleges számú mérőelektródát viszonyíthatunk hozzá.



Jól megválasztott referencia ponthoz viszonyítva értékes jeleket olvashatuk ki sokcsatornás EEGvel.

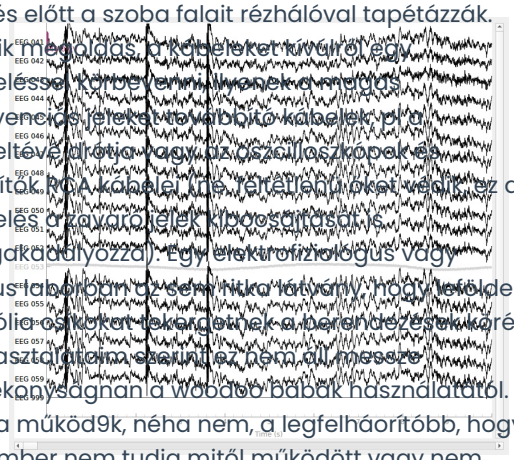
Az emberi agyat vizsgáló EEG elvezetések esetében még ennél is bonyolultabb a helyzet. Egyrészt nem illik a vizsgált személy koponyájába csavarokat hajtani, hogy arra, mint indifferens pontra földeljünk, másrészt a vastag emberi koponyán és hajon keresztül már csak mikrovoltok szivárognak ki. Azaz a sokcsatornás emberi, klasszikusan klinikai EEG vizsgálatok esetében azt a megoldást választották, hogy az egyik elektródát tekintik referencia pontnak és a többit ehhez számítják. Ez az EEG masinákon állítható és az EEG elvezetésekre rávezetik, hogy melyik elektródát használták referencia pontnak. Ennek az előnye az hogy viszonylag jól el lehet tüntetni a külső zajokat. Hátránya, hogy beavatott tudás kell az EEG eredmények kiértékeléséhez, hiszen minden csatorna jeléhez negatív előjellel hozzáadódik a referencia csatorna jele. A helyes referenciapont kiválasztásának külön tudományága és művészete van és még ezt elsajátítva is rutin és évek kellenek ahhoz, hogy valaki helyesen értékeljen egy klinikai EEG-t. Képzeljük el valaki epilepsziás gócot keres, ami egy elektróda alatt ad jelet. Ha történetesen ez a referencia elektródánk alatt van, akkor az epilepsziás jel minden csatornán megjelenik. Ezt persze egy rutinos elektrofiziológus észreveszi, de azért egy csomó jel értelmezése meglehetősen nehézkes. Itt egy példa látható mi történik ha rossz referencia elektródát választunk.

Vannak még más megoldások is zajtalanításra. Például a mérőrendszert egy Faraday-kalitkába kell helyezni, azaz körül kell venni egy földelt fémhálóval, mert az nem engedi át az elektromágneses hullámokat. Klinikai EEG szobákba "gyárilag" építenek ilyet. Glettelés és



Egy egészen esztétikusra sikeredett földelési megoldás: Faraday kalitka dróthálóból és alufóliából.

festés előtt a szoba falait rézhálóval tapétázzák. Másik megoldás, a kábeleket kívülről egy földelésre kötött vezető hálóval vonják körbe. Ez a frekvenciás jeleket továbbító kábelek (pl. a kábeltévé drótja) vagy az összes készülék és erősítők (A kábelek árnyékolására vigyázni kell, ez a földelés árnyékolási jelek kiszűrésére is megakadályozza.) Egy elektrofiziológus vagy fizikus talán arra is gondolna, hogy a földelt alufólia ostobán tekergetése a berendezések köré. Tapasztalatom szerint ez nem áll messze hatékonyságban a vodoo babák használatától. Néha működ9k, néha nem, a legfelháorítóbb, hogy az ember nem tudja mitől működött vagy nem.



Ugyanaz az elvezetés mint az előbb, de ha rosszul választunk referencia elektródát, akkor az összes csatornán megjelenik ugyanaz a jel és nem sok mindent értünk meg.

Szerző: **Gulyás Attila**

A tengericsikó meséje I: A hippokampusz kapcsolatrendszere és működési módjai

Hogy kerül ide a tengericsikó? Hát úgy, hogy az agykéreg legősibb, legegyszerűbb szerkezetű része keresztmetszetben egy olyan dupla kanyart alkot, ami a régi anatómusokat a tengericsikóra emlékeztette, ezért annak latin neve után hippokampusznak nevezték el.



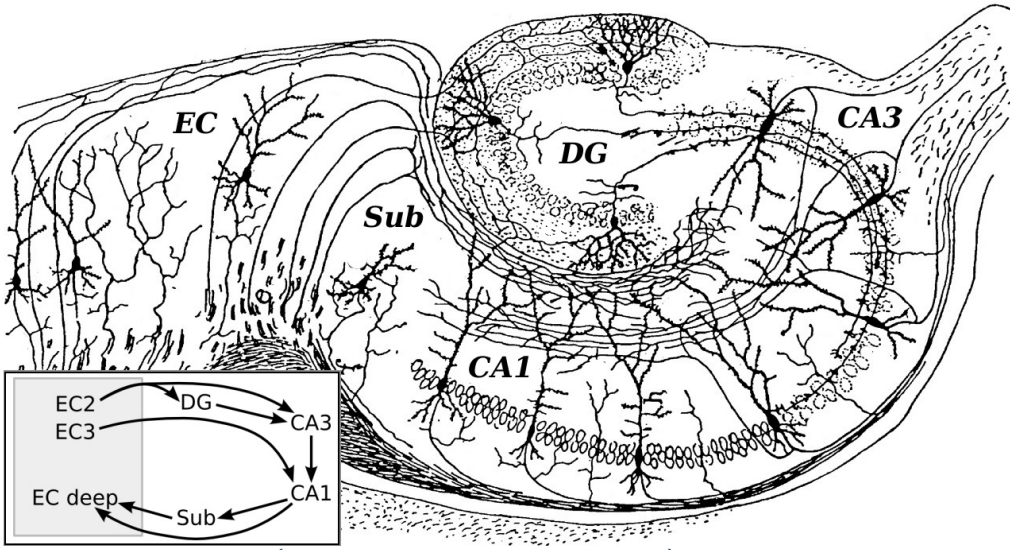
Az emberi hippokampusz dupla kanyarulatával (bal) a tengericsikóra (latinul hippocampus) emlékeztette az anatómusokat.

Az agykutatók kedvenc agyterülete. Egyrészt, mert bár szerveződési alapelvei megegyeznek a modern 6 rétegű neocortexével, csak egy rétegben vannak benne serkentősejtek (3, helyenként 4 denritikus réteget alkotva), és ezért egy remek egyszerűsítette modellje annak. Másrészt, számos idegrendszeri betegségben, mint például az Alzheimer kór és halántéklebenyi epilepszia érintett. Mindkét fenti érv alapjául szolgált annak, hogy kutatásaim során miért a hippokampusszal foglalkoztam. A vizsgálódásaimat vezető kérdésem az volt, hogy:

"A serkentő és gátlósejtek kölcsönhatásából hogyan alakulnak ki a hippokampuszban megfigyelhető aktivitás mintázatok?"

Először anatómusként azt vizsgáltam, milyen gátlósejt típusok találhatók a hippokampuszban, ezek milyen szabályok szerint kapcsolódnak a hálózatba, majd élettanászként azt, hogy ezek hogyan befolyásolják a serkentősejtek működését, valamint a serkentő-gátló kölcsönhatások, hogyan vezetnek az agyműködés közben megjelenő egyes (eltérő magatartási állapotokban eltérő feladatokat megoldó) aktivitásmintázatok kialakulásához.

A hippokampusznak, durván, 3 alterülete van, melyek egymásnak továbbítják az információt: a gyrus dentatus nevű részébe érkeznek be, elsődlegesen az entorhinális kéregen keresztül, az egyes érző agykérgek felől a magasan feldolgozott jelek. Ezek itt a szemcsesejteken végződnek, melyek aztán az információt továbbküldik a CA3-al jelölt terület piramissejtjei felé, akik feldolgozás után az információt tovább pattintják a CA1

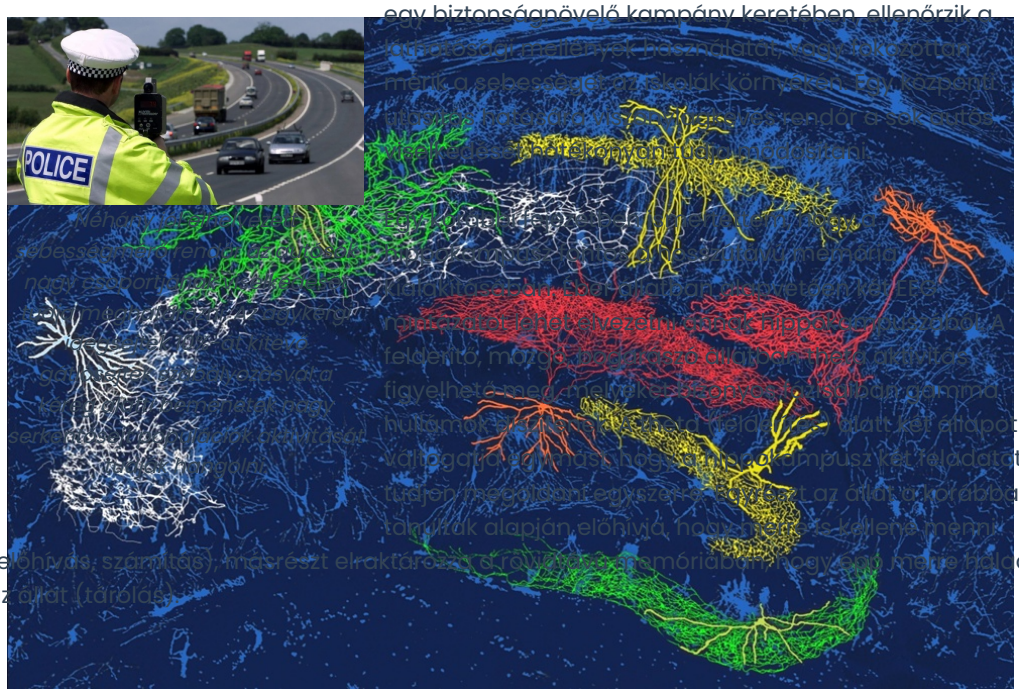


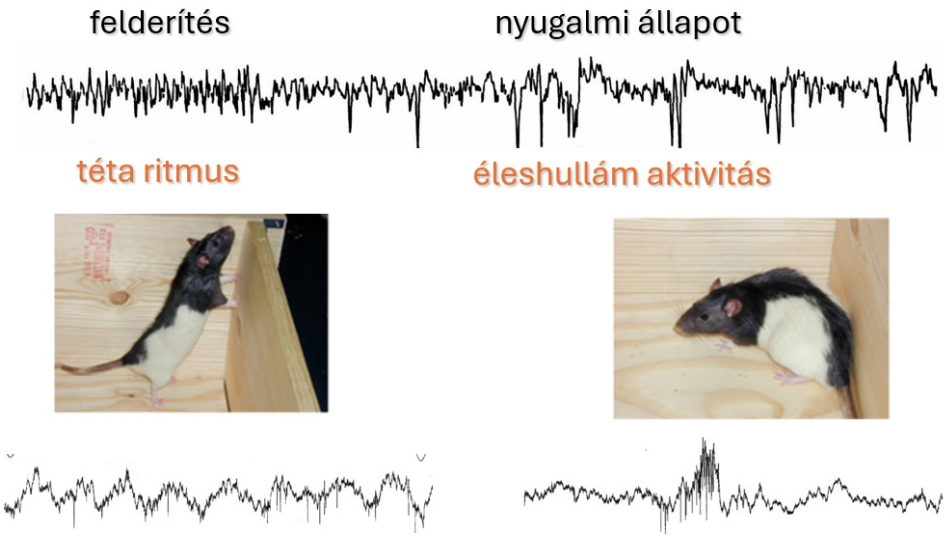
Santiago Ramon y Cajal (a neuroanatómia egyik megalapítója) Golgi festett metszetek alapján készített tusrajza, mely a hippokampusz területeit és kapcsolatrendszereit mutatja be. A gyrus dentatus (DG) szemcsesejtjei az entorhinális kéregből (EC) kapnak bemeneteket, melyeket a CA3 terület piramissejtjeire küldenek tovább. Ezek a sejtek Schaffer-kollaterálisaik útján továbbítják az információt a CA1 terület piramissejtjei felé, akik ezt integrálják az EC-ből érkező közvetlen bemenet információjával. A bal alsó sarokban a triszinaptikusos, három-szinapszisos kéreg-hippokampusz-kéreg kör kapcsolatai láthatók. Fontos! Se a rajz, se az ábra nem hangsúlyozza a CA3 terület piramissejtjei között megfigyelt igen erős serkentő visszacsatolást. Ennek fontos szerepe van a hippokampusz aktivitásmintáinak kialakulásában.

terület piramissejtjeinek, akik végül a hippokampusz kimenetét adják. Ezt hívják tri-szinaptikus huroknak, három-szinapszisos körnek, hiszen a kéregből érkező információ 3 hippokampális átkapcsolás után, feldolgozva visszakerül a kéregbe.
A szemcse és piramissejtek serkentősejtek, kapcsolataik a Hebb szabály szerint módosulnak, tanulnak. Ez idáig egy egyszerű 3 rétegű előrecsatolt hálózat lenne, de a dolog ennél bonyolultabb. Egyrészt mind a CA3 mind a CA1 sejtek közvetlenül is kapnak bemenetet az entorhinális kéreg felől, távoli denrtiágaikra, így a közvetlen és már előfeldolgozott érző információkat integrálják. Másrészt, a CA3 terület sajátossága, hogy serkentő sejtjei között az agykéregben egyedülállóan erős kölcsönös kapcsolat, visszacsatolás figyelhető meg. Ez lehetővé tesz bizonyos fajta visszacsatolt feldolgozást, de sajnos ezáltal a hippokampuszt hajlamossá teszi az aktivitás túlgerjedésére. Nem véletlen hogy a temporális (halánték) lebenyből ered az epilepsziák jelentős része. Ennek elkerülésére, mint az agykéreg más részein is, a serkentősejtek közé 10-15% gátló sejt keveredik. Fentebb részleteztük, hogy ezek egy része, a sejttesten végződő gátlósejtek (kosár és axo-axonikus sejtek), a sejek tüzelési küszöbének szabályozásában, illetve a sejek működésének összehangolásában fontosak. Másik részük, a dendritekre érkező számos gátlósejttípus, pedig a dendritikus jelek integrációjában, az eltérő bemenetek súlyozásában és a szinaptikus plaszticitás (tanulás) hatékonyságának szabályozásában fontos.

Azt hogy melyik gátlósejt mikor és hogyan működik, nem csak a bemenetek és a serentő sejtaktivitás erőssége, hanem a kéreg alatti területekről érkező moduláló bemenetek is szabályozzák. Ezek a bemenetek azáltal befolyásolják igen hatékonyan a hálózatok feldolgozási módját, hogy a több ezer serkentősejtet ellenőrző gátlósejt csoportok működését hangolják.

Egy szemléltető párhuzam erre, a forgalmi rendőrök munkája. Alapesetben figyelnek a gyorshajtókra, ellenőrzik a forgalmi engedélyt és hogy van-e nálunk láthatóság mellény. Alkalmanként, például húsvétkor, azt mondja a főnökük (kéreg alatti terület), hogy most aztán igen alaposan figyeljenek az ittas vezetőkre (serkentősejtek), tartsan rendszeres szondás ellenőrzést. Ezzel aztán sok autós viselkedését tudják befolyásolni. Máskor, mondjuk





Miközben a patkány felderíti környezetét, hippokampuszából periodikus theta aktivitás vezethető el. Amikor valamilyen fontos inger (jó vagy rossz) éri, hippokampuszában a lecsendesedő EEG alapon rövid ideig tartó éles-hullám-fodor kisülések jelennek meg.

Amikor az állatot valami fontos inger éri, a mediális szeptum nevezetű területről induló moduláló pálya működése megváltozik, melynek hatására a hippokampusz aktivitása átkapcsol és a theta hullámokat éles-hullám-fodor aktivitás (sharp-wave ripple, SWR) váltja fel. Ezek szabálytalan időközönként megjelenő gyors, összehangolt sejtkisülésekből erednek, mely kisülések alatt a sejtek magas frekvencián (160Hz) együtt sülnek ki (ezek és a szinkronitást okozó gátlás okozza a fodor (ripple)) aktivitást az EEGben. Az éles hullámok alatt időben tömörítve visszajátszódnak azok a serkentő sejt aktivitás mintázatok, amik a megelőző theta ciklusok alatt megtörténtek. A közelmúlt rövidtávú memóriája összeáll egy eseménysorozattá, és visszajátszódik, hogy bekerüljön a hosszútávó memóriába. Lásd: autó biztonsági kamerája ami folyamatosan felveszi az úton történteket, hogy azokat szükség esetén elmenthessük és visszajátszhassuk.

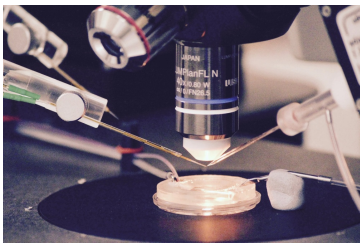
No de felmerül a kérdés, hogy: Hogyan tud ugyanaz a hippokampáis idegsejthálózat több különböző aktivitásmintázatot előállítani?

Szerző: **Gulyás Attila**

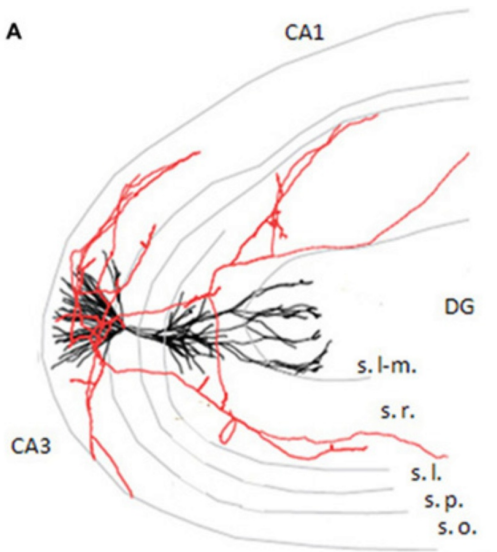
A tengericsikó meséje II: A gamma és az éleshullám aktivitás keletkezése

Ezzel a kérdéssel fejeztük be: "Hogyan tud ugyanaz a hippokampáis idegsejthálózat több különböző aktivitásmintázatot előállítani?"
Ezt a kérdést vizsgáltuk majd egy évtizedig. Megválaszolásához az in vitro agyszelet technikát használtuk. A hippokampuszból 600 µm (0.6mm) vastag agyszeleteket lehet készítni, melyekben több tízezer sejt őrzi meg kapcsolatrendszerét, és megfelelő körülmények biztosítása esetén működését.

Az ilyen szeletek lehetővé teszik, hogy mikroszkóp alatt 1-2 vagy 3 elektródával elvezessük egyrészt a hálózat csoportos (populációs) aktivitását mutató EEG jeleket, másrészt egyedi idegsejtek aktivitását. Hájos Norbert kollegám kidolgozott egy olyan szeletfenntartó kamrát, amelyben a kis hippokampusz darabok, a fenntartó oldathoz adagolt kéreg alatti átvivő anyag analóg (charbachol, mely az acetil-kolin hatását utánozza) jelenlétében gamma aktivitást, annak hiányában SWR-ket állítottak elő. Megvolt tehát egy modell rendszerünk arra, hogy azt vizsgáljuk, hogyan áll elő a hippokampusz serkentő és gátló sejtjeinek kölcsönhatásából a két aktivitásmintázat.

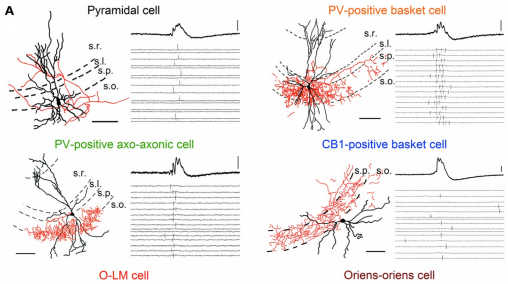


Agyszelet fenntaró kamra mikroszkóp alatt. Jobbról és balról két üvegelektród közelíti meg a szeletet, melyekkel mezőpotenciált és egy sejt aktivitást lehet elvezetni.

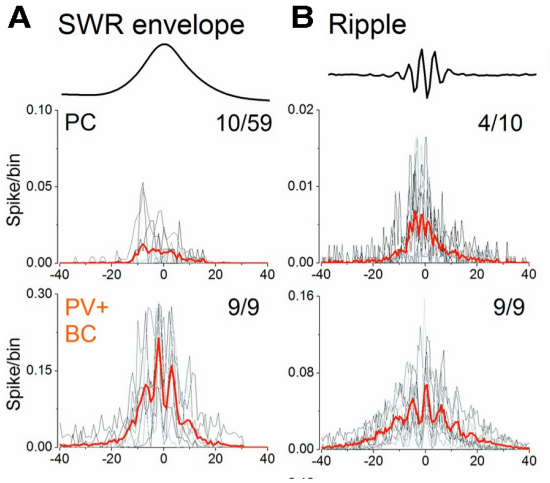


Egy festékanyaggal feltöltött és rekonstruált CA3 piramis sejt (serkentő sejt) elágazás rendszerének részlete (mivel szeletben töltötték az elágazásrendszer jelentős része elveszett). A pirossal jelölt axonok dúsan elágaznak a CA3 területen belül, mielőtt átlépnek a CA1 területre. A helyi axonágak miatt erős, visszacsatolt kapcsolatrendszer alakul ki a CA3 terület serkentő sejtjei között.

Hogy a részleteket bemutathassuk, el kell merülnünk egy kicsit a CA3 terület anatómiájában, ugyanis itt dolgoztunk, mert élő állatokból származó EEG kísérletek alapján, ez a terület a kiindulópontja mind a gamma, mind az éleshullám aktivitásnak. Mint írtuk, ennek a területnek a jellemzője az, hogy két tetszőleges serkentő sejtje viszonylag nagy valószínűséggel van összekötve, azaz a CA3 hálózat erősen visszacsatolt, rekurrens. Míg ez a valószínűség a hippokampusz CA1 rétegében 0.1%, azaz 1:1000, addig ez a CA3-ban 2-3%, azaz 1:30-1:50. Ezenkívül hasonlóan erős kapcsolat található a serkentő sejtekről a gátlósejtek felé. Ennél még erősebb a gátlósejtekről a serkentő sejtekre érkező gátlás. Ennak valószínűsége 100%, azaz egy gátlósejt a környezetében található összes serkentő sejtet beidegzi. Ráadásul korábbi munkáink alapján többszörös kapcsolattal. Igaz ez a sejttesten végződő kosársejtekre és a dendriteken végződő sejtekre is. A CA3 tehát tartalmaz egy erősen visszacsatolt serkentő hálózatot, melyet szerencsére egy igen hatékonyan csatolt gátlórendszer tart ellenőrzése alatt.



Eltérő sejttípusok aktivitása éles-hullám-fodor (SWR) alatt. Több sejttípus tüzelését vizsgáltuk meg, miközben elvezettük a SWR aktivitást az agyszeletekből. A bal felső egy CA serkentő sejt, egy piramissejt. A többi sejt eltérő típusú gátlósejt, melyek közül a PV tartalmú kosársejtek bizonyultak a legfontosabbnak a SWR kialakításban. Mindegyik panelen bal oldalt látható az azonosított sejtek rajza. Jobbra fent egy átlagos SWR, azaza a hálózat populációs aktivitása. Alatta számos SWR alatt a sejt akciós potenciáljai.



A sejtek tüzelésének időzítése a SWR burkolójához (bal) és a fodor (ripple) oszcillációhoz (jobb) képest. Csak a piramis sejtek (PC) és a parvalbumin kosársejek (PV) eredményeit mutatjuk. A PV sejtek jelentősen többet és pontosabban tüzeltek, ők adják a ritmust amihez a PC-k igazodnak.

Hogyan is álltunk neki? Először is megnéztük azt, hogy a CA3 serkentő piramissejtjei és számos eltérő gátlósejt csoportja a háttér (gamma és SWR) aktivitás mely fázisaiban tüzel. Ehhez sok száz szelet sok száz anatómiailag azonosított sejtjéből kellett jeleket elvezetni, és összehasonlítani a hálózat EEG aktivitásával, mind gamma ,mind SWR aktivitás alatt. Ebből megtudtuk azt, hogy az eltérő sejtek időben hogyan aktiválódnak, ki-ki előtt és után tüzel, azaz a serkentősejtek milyen gátlósejteket serkentenek és milyen gátlósejtek mikor fejtik ki gátlásukat, mely a serkentősejtek jelintegrációját befolyásolja.

Kicsit olyan mint a szociológus munkája, aki mondjuk a metró bejáratánál ül és különböző napszakokban megkérdezi az arrajárókat, hogy mi a munkájuk. Kora hajnalban pékeket és buszvezetőket fog fogni, akik munkájukba igyekeznek. Reggel van a legnagyobb forgalom, ilyenkor járnak a nappali műszakosok munkába. Délelőtt nyugi van, de a délutáni csúcsba a hazatérők mellé keverednek az esti műszakosok, portások, biztonsági őrök, takarítók. És így tovább. Ebből aztán ha még nem értené, összerakhatná, hogy a munkát a pékek és buszvezetők indítják és az éjjeli őrök meg takarítók zárják, a többiek középen szorgoskodnak.

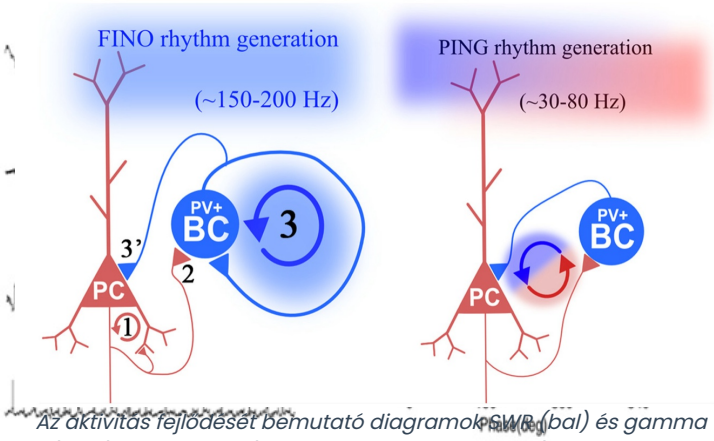


Ha sok embert egyenként megkérdezünk szokásairól, következtetéseket tudunk levoni a társadalom működéséről is.

Mit tudtunk meg mindebből? A gamma és az SWR alatt más a sejtek kölcsönhatása, máshogy működnek ugyanazok a sejttípusok, pedig összeköttetés-hálózatuk szerkezete nem változik meg .

A gamma aktivitás ciklusa azzal kezdődik, hogy a serkentősejtek elkezdenek tüzelni. Amikor aktivitásuk elér egy bizonyos szintet, a parvalbumin (PV) tartalmú kosársejtek, melyek a sejttesten fejtik ki gátlásukat és ezért a leghatékonyabb gátlást -a tüzelés megállítását- okozzák, elkezdenek viszonylag egyszerre kisülni és megállítják a serkentősejtek tüzelését. Amikor aztán elmúlik a gátlás hatása (4-8 msec) a serkentősejtek elkezdenek újra tüzelni. Ez a hintázás másodpercenként 40-szer megimétlődik (25 msec-enként) és az összehangolt

gátló áramok adják az EEG-ben megfigyelhető gamma hullámokat (melyek 40Hz el érkeznek).
SWR-k alatt egészen más történik (hogy miért arról hamarosan). Ilyenkor az agyszeletek átlagban jelentősen csendesebbek, mint gamma aktivitás alatt. Néha 1-2 másodpercig néhány piramis sejt kivételével alig szólal meg valaki. Aztán egyszercsak körülbelül 1/10-ed másodperc alatt a serkentősejtek aktivitása elkezd meredeken nőni, egyenlőre még nem egymáshoz rendezve. Ez eredményezi az éles hullám lassú burkoló görbéjét. Amikor aztán a serkentő hálózatban az aktivitás elér egy küszöböt (mint a gammánál), a PV tartalmú kosársejtek elkezdenek kisülni, de ilyenkor a gyorsan felépülő erős serkentés miatt egymáshoz hangoltan, nagy frekvenciával ismételten sülnek ki. Ez az összehangolt gátlás a serkentősejteket is összehangolt kisülésre készteti. A két sejttípus kisülése és a gyors gátló áramok adják az éleshullám csúcsán a 160Hz-es fodor (ripple) oszcillációt. 4-8 összehangolt kisülés után aztán a serkentősejtek kifáradnak, az SWR elhal, és hosszú ideig csend honol a szeletben, mindaddig míg a kipihent serkentősejtek egy újabb serkentő sejt kisülés lavinát, újabb SWR-t indítanak el.



Az aktivitás fejlődését bemutató diagramok SWR (bal) és gamma (jobb) alatt. A FINO (fast-interneuron-oscillation) modell szerint először a serkentő sejtek rekurrens kapcsolatrendszerében kezd felépülni a serkentő aktivitás (1). Amikor ez kellően erős lesz, elkezdi serkenteni a gátlósejteket (2), akik kölcsönös gátlásuk miatt egy nagyfrekvenciájú oszcilláló gátlást adnak egymásra és a serkentő sejtekre (3 és 3'). Egy idő után a serkentő sejtek elnémulnak és az aktivitás elhal. A PING (piramidal-interneuron gamma) modell szerint gamma alatt az aktiválódó piramissejtek beindítják a gátósejteket, akik elhallgattatják őket. A gátlás elmúltával a serkentő sejtek újra megszólalnak.

A serkentő piramissejtek (bal felső) és PV tartalmú gátlósejtek (bal alul) tüzelési mintázata (spikeok az EEG alatt) a megfigyelt gamma oszcillációhoz viszonyítva. Jobb oldalt a sejtek aktivitásának ráadása eloszlása látható a gamma oszcillációhoz képest (LFP-vel jelölt pont-vonal). A vastag fekete vonallal jelölt, alacsony frekvenciával tüzelő serkentő sejtek (PC) korábban kisülnek, mint a piros vonallal jelölt kosár és axo-axonikus sejek (BC/AAC), melyek hatékony gátlással elhallgattatják a serkentő sejteket. A ciklus kisvártatva újra indul, másodpercenként 40-szer.

Szerző: **Gulyás Attila**

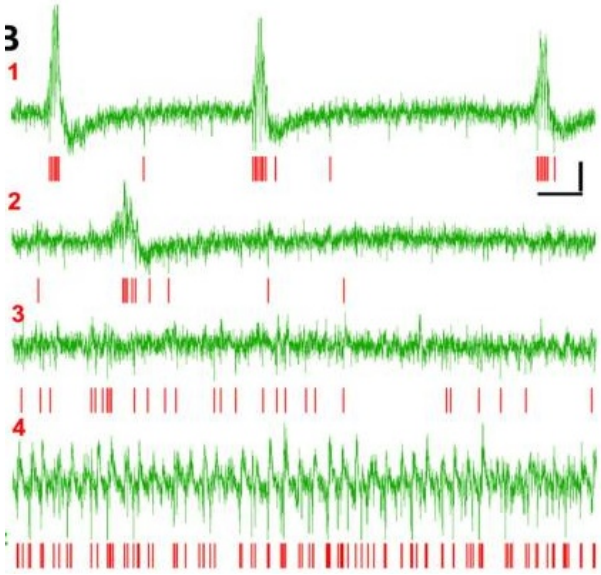
A tengericsikó meséje III: A sejtek és a szinaptikus átvitel tulajdonságainak hangolása vált a hálózati működési módok között

Idáig eljutottunk oda, hogy megmutattuk a két állapotban milyen időzítésben történnek a dolgok egymás után, de azt hogy miért, azt még nem értettük. Ugye hálózatot vizsgálunk, a hálózatoknak pedig vannak csomópontjai és élei, sejtjei és szinapszisai.

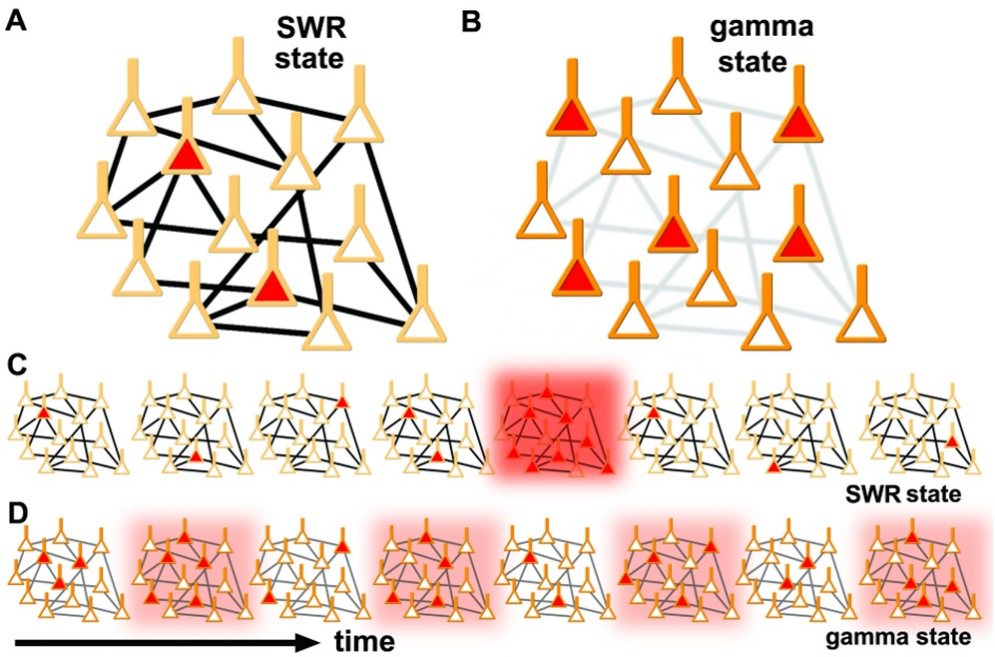
A váltás megértéséhez meg kellett vizsgálnunk, milyen hatása van az aktivitás átkapcsolást okozó charbacolnak (az acetil-kolin hatását utánzó hatóanyagnak) a serkentő és gátlósejtek tulajdonságaira (csomópontok), illetve szinaptikus kapcsolataik erősségére (élek). Ugye egy hálózatnak vannak anatómiai és élettani tulajdonságai. Az összeköttetés-rendszer (anatómia) adott, de azt hogy milyen erősen hatnak kölcsön a sejtek és hogyan összegzik bemenetüket (élettan) az könnyen változhat.

Alaphelyzetben (kolinerg hatás nélkül) a hippokampusz CA3 serkentő sejtjeinek ingerelhetősége alacsony, ritkán szólalnak meg. Ugyanakkor a sejtek közötti serkentő és gátló szinapszisok hatékonysága magas, azaz ha egy sejt kisül, ingerülete hatékonyan terjed tovább vagy a gátlás hatékonyan csendesíti. Amikor a szeletekhez carbachol-t

adtunk, azt tapasztaltuk, hogy annak kettős hatása van. Egyrészt, hatására mind a serkentő mind a gátlósejtek depolarizálódnak, membránpotenciáljuk pozitívabb lesz, azaz serkenthetőbbé válnak, könnyebben szólalnak meg. Másrészt carbachol hatására jelentősen csökken a serkentő és kisebb mértékben a gátló szinaptikus potenciálok mérete, azaz csökken a sejtek egymás közötti jelátadásának hatékonysága.



Az agyszelet állapotváltását bemutató ábra. Egy 20 perces kísérlet eltérő fázisaiból mutatunk be 2 másodperces szakaszokat. A zöld vonal mutatja a mezőpotenciált (helyi EEG), azaz ahálózat működését, a piros vonalak pedig, hogy egy serkentő sejt mikor tüzel minezek alatt. Az 1-es időpontban látszik, hogy a sejtek nem szólalnak meg az SWR-ek között, de alattuk erősen. A carbachol szeltre mosásával az SWR-ek eltűnnek, de az átlag sejtaktivitás elkezd megnőni (2-3). A kialakult gamma oszcilláció alatt (4) a sejtek gyakran aktívak, de egy-egy gamma ciklus rövid és az aktivitás nem nő olyan magasra, mint az SWR-ek csúcsán..



A bal felső ábra a CA3 hálózatot mutatja alacsony kolinerg tónus mellett. Ilyenkor a sejtek serkenthetősége alacsony (világos narancs sejtek), melynek hatására egyszerre viszonylag kevés sejt aktiválódik. Viszont, ahogy a vastag fekete összeköttetések jelzik, a sejtek hatékonyan kommunikálnak. A jobboldalon a hálózat tulajdonságai látszanak acetil kolin jelenlétében. Ilyenkor a sejtek könnyen aktiválódnak (erős narancs körvonalak) aminek hatására sok sejt aktiválódhat

egyszerre. De ugyanekkor a sejtek közötti kapcsolatok erőssége csökken (szürke vonalak). A C panel azt mutatja, hogy SWR állaotban ugyan ritkán aktiválódik a hálózat, de mivel erősek a kapcsolatok az aktivitás magas szintre gerjed. A D panel a gamma aktivitás alatti dinamikát mutatja. Ilyenkor a sejtek gyakran beindítják a hálózatot, vuszont az aktivitás lassan épül fel és a felépülő gátlás leállítja, mielőtt magas szintre jutna.

De miért viselkedik ezek miatt a hálózat két különböző módon?

SWR állapotban (alacsony kolinerg tónus) a sejtek lusták, ritkán szólnak, viszont hatékonyan tudnak egyással kommunikálni. Gamma állapotban (magas kolinerg tónus) a sejtek izgágák, beszédesek, de rosszul kommunikálnak egymással. A hippokampusz CA3 területére ugye jellemző, hogy a sejtek között erős a visszacsatolás, egymás serkentése. Ez a kapcsolat fontos az aktivitás kialakulásában.
SWR állapotban idönként megszólal egy-egy serkentő sejt, de mivel erősen össze vannak kapcsolva, ha egy kritikus időablakon belül elegendő sejt szólal meg (akár véletlenszerűen), akkor elkezdik egymást serkenteni, és a hatékonyan kapcsolt hálózatban megindul a serkentő aktivitás felépülése, megindul egy aktivitás lavina. Mivel a sejtek lusták, ritkán indul be egy lavina. De ugyanakkor a kapcsolatok erősek, ha egyszer beindult egy lavina sokáig és nagyra fejlődik, sok sejt lesz aktív. Ezért van az hogy az SWRek ritkán és szabálytalanul jelennek meg, de magas és hosszú ideig tartó sejtaktivációval járnak.
A magas kolinerg tónusú Gamma állapotban a sejtek izgágák, könnyen tüzelnek, de a kommunikációjuk gyengécske. Az izgágaság miatt a hálózatban gyakran indul meg az aktivitás felépülése, de mivel a kommunikáció nem jó az elinduló gyakori lavinák csak rövid ideig tartanak és viszonylag kevés sejt vesz bennük részt, mielőtt a gátlás megállítja őket (aztán az izgágaság újraindul).



A filozófusok ritkán szólnak, de akkor alaposan megbeszélnek egy témát.

A két aktivitás alakulása hasonlítható ahhoz, mint amikor egy teremben komoly szótlan filozófusok beszélgetnek valamiről, vagy egy csapat óvodás civakodik. A filozófusok ritkán szólnak, de alkalmanként felmerül egy téma, ami aztán hatékonyan terjed és hosszan tartó, mindnekit magával ragadó beszélgetésbe torkollik. A csacsogó óvodások közt ezzel szemben gyakran tör ki civakodás, de ez nem terjed hatékonyan, hamar elhal, azonban hamarosan egy másik kezdődik.

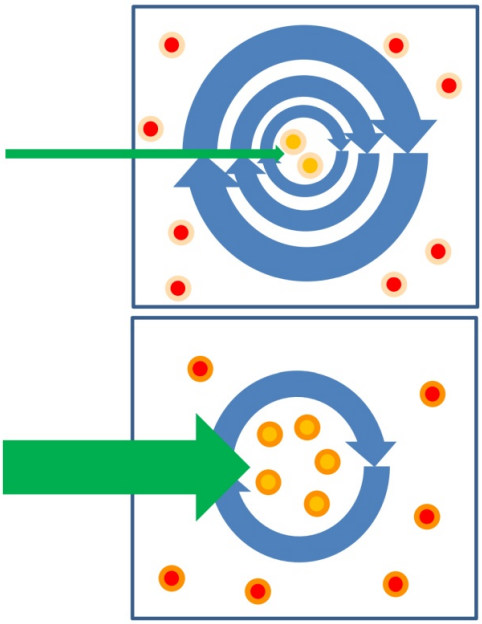


Egy gyerekcsapatban gyakran és gyorsan változnak a témák.

Most már látjuk, hogy a sejt és hálózati paraméterek hangolása hogyan okozhat eltérő hálózat aktivitási mintázatokat. De mire jó ez? Mit tudhat mást a hálózat az egyik vagy a másik állapotban?

Erre is vannak tippeim, de míg eddig szigorúan és tényeken alapuló következtetésekre alapoztam a gondolatmenetet, innen feltételezések következnek, melyek bizonytásához még hiányoznak kísérletek.

A két állapot között az a különbség, hogy a gamma alatt az aktivitás számos sejtből indul és



SWR állapotban (fent) a hálózat gyenge bemenetet kap és kevés sejtből indul az aktivitás, viszont az erős kapcsolatok miatt sokáig tart a rekurrens kapcsolatrendszerben az aktivitás. Gamma állapotban (lent) az erősn hajtott hálózatban sok sejt aktiválódik, de a gyenge kapcsolatok miatt hamar elhal az aktivitás, a rekurrens feldolgozás nem tart sokáig.

viszonylag gyengén terjed a serkentősejtek között, a visszacsatolt hálózatban csak néhány körig fejlődhet az aktivitás, mielőtt a felépülő gátlás megállítja azt. Az SWR-ek alatt kevés sejtből indul és viszonylag hosszú idő alatt épül fel a visszacsatolt hálózatban egy sok sejtet magába foglaló aktivitás, mely számtalanszor megjárhatja a visszacsatolt hálózatot. Eközben a PV sejtektől származó gyors gátló oszcilláció keskeny időszakokba szorítja mikor tüzelhetnek a sejtek, mielőtt az aktivitás elhal. Ha visszaemlékszünk a a visszacsatolt hálózatok viselkedésénél az attraktorokra és a hegyek-völgyek képre, akkor abban a képben is benne volt, hogy egy hálózat esetében az aktivitás fejődését két dolog határozza meg. Milyen a szinaptikus súlyok által meghatározott domborzat, merre fejlődik az aktivitás, illetve hogy mely pontból indultunk el, mi volt a kezdeti sejtaktivitás mintázat. A szinapszisok súlyai ugye a múltat, a korábban tanultakat hordozzák, az indító sejtaktivitás mintázatok pedig a jelent, mi történik éppen (mi a hálózat bemenete). Gamma alatt az indító aktivitást nagyobb számú sejt határozza meg mind SWR-ek alatt, viszont az utóbbiban jelentősen tovább fejlődik, a szinaptikus súlyok által meghatározott aktivitás. Azaz a gamma aktivitás alatt a sejtek végállapotát erősebben határozza meg a jelen, mint a múlt, mint az SWRek alatt, ahol az aktivitás, a korábban tanultak alapján sokáig fejlődik. A két állapot tehát máshogy dolgozza fel az információkat. A theta alatt történő gamma szakaszok a felderítés alatt valószínúleg valamiféle gyors jelintegrációt jelenthetnek, segítenek előhívni a környezeti ingerek alapján a tárolt információkat. A SWR-ek alatt pedig a theta alatt tárolt egymás után bekövetkező szituációkból áll össze egy összetett „történet", mely a memóriában rögzül.

A fenti példa a hippokampusz és a kolinerg hangolás esetében szemléltette, hogyan tudja ugyanaz a hálózat időosztásos (multiplexelt) módon különbözőképpen feldolgozni a kapott információkat. A többi moduláló hatású ingerületátvivő anyag (szerotonin, dopamin, hisztamin, noradrenalin) hatását még nem vizsgáltuk ilyen részletesen, nem tudjuk mi történik amikor azok aktívak. De azt például tudjuk, hogy a hippokampuszban a szerotonin tartalmú rostok hatékonyan modulálják a dendritikus gátlósejtek működését. Róluk pedig tudjuk, hogy hatékonyan befolyásolják a serkentősejtek dendritfájában a Ca^{2+} áramok erősségét. A Ca^{2+} áramok pedig képesek befolyásolni hogyan integráljanak a sejtek, és milyen erősen működjenek a szinaptikus tanulás mechanizmusai. Feltételezhető tehát, hogy a szerotonin képes befolyásolni mikor tanuljon a hálózat és mikor ne. De ennek bizonyítására még kísérleteket kell végezni, sokat.

Az túra következő szakaszán azt járjuk körbe hogyan vizsgálható a hálózatok állapotváltása és a metahálózatok kölcsönhatása.

Szerző: **Gulyás Attila**

Semmelweis Egyetem Kerpel Tehetségnapjára érkező középiskolások

látogatása az intézetben

Semmelweis Egyetem Kerpel Tehetséggondozó Program keretében megrendezett Tehetséggondozó Nap keretében november 19-én és 20-án az SE 530 diákot fogadott. Ebből, a korábbi évekhez hasonlóan a kutatás iránt érdeklődő középiskolások csoportja ellátogatott Intézetünkbe .

Az egyetem korábbi professzoráról, Kerpel-Fronius Ödönről elnevezett tehetséggondozó programot 2007-ben indította el a Semmelweis Egyetem. A Tehetséggondozó Program elsődleges célja, hogy az egyetemre érkező, illetve az itt tanuló tehetséges diákokat felkutassa és gondozza, segítse őket. A program részleteiről és hogy hogyan lehet hozzá csatlakozni itt olvashattok.

Kerpel-Fronius Ödön Tehetséggondozó Program
Semmelweis Egyetem

A fényképek minőségéért előre is elnézést kérek, de a szűk, műszerekkel teli, ráadásul még a mikroszkópok miatt sötétben is tartott laborokban nehéz World Press Fotó minőségű képeket készíteni.

Az Intézetbe érkező diákok először Dr. Nyíri Gábor előadását hallgatták meg a memóriáról.



Dr. Nyíri Gábor előadása a memóriáról

Mit is lehetett megtanulni az előadásból?

1) az aktív idegsejtek mintázata hordozza az emléknyomot, a reprezentációt
2) ugyanazokkal a sejtekkel tanulunk mint amivel emlékezünk, ezért egy emléknyom felidézésekor a sejtek megint aktiválódnak, mindezek következtében a memória sérülékeny, mert átíródhatnak az emléknyomok. Ez nagyon fontos pl. a kriminalisztikában, mert rosszul kérdezve hamis emléknyomokat ültethetünk a tanúk agyába.

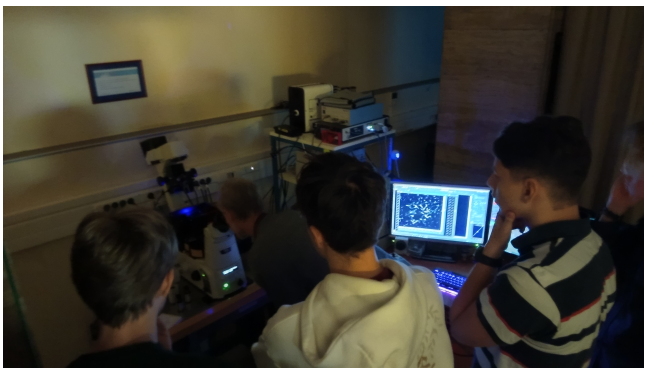
3) többféle memória van: explicit, implicit (tények versus cselekedetek (proceduráis memória)), ezek más agyi rendszerekben tárlódnak. Gábor felidézte HM esetét, aki hippokampuszának eltávolítása miatt elvesztette az explicit tanulás képességét. Nem volt képes új tényeket, életrajzi adatokat megtanulni, csak régieket előhívni. Mindeközben mozgásokat tudott tanulni és az érzelmi memóriája is ép maradt.

4) a mintázatot hordozó sejtek kísérletesen megjeleníthetők, serkenthetők, gátolhatók. Gátolható, kioltható egy kellemetlen emlékkép, persze csak kisérleti állatokban, mivel ehhez egyenlőre génmódosított egerek szükségesek.

5) a legtöbb dolog amit tanulunk, asszociálódik térbeli helyzetünkkel, mivel a hippkampusz részt vesz a térbeli helyzet reprezentálásában és ehhez köti emlékeinket.

6) az agynak, mivel véges a kapacitása, az a jó, hogy csak a fontos (jó vagy rossz) dolgokat tanulja meg, erős, releváns inger és a motiváció növeli a tanulás esélyét.

7) végezetül a diákok kaptak néhány tippet, hogyan lehet hatékonyabban tanulni, mi fontos a tanuláshoz: társítás, ismétlés, rendszerezés, vizualizáció, alvás és motiváció. Az is elhangzott, hogy negatív élményeken ne kattogjunk sokat, mert akkor minduntalan felidézzük az élményt, aktiváljuk az emléknyomban résztvevő sejteket, és ezáltal megerősítjük az emléknyomot.



Diákok a fénymikroszkópos központban egy konfokális mikroszkóp működését ismerik meg.

Az előadás után rotációs csoportokban 3 helyszínen 3 eltérő vizsgálati módszer műszereit és módszereit mutattuk be:

A Fénymikroszkóp centrumban az intézetben használt fény, fluoreszcens, konfokális, két foton és szuperreszolúciós mikroszkópokkal ismerkedtek meg. Ezek a mikroszkópok az agyi pályák lefutásától egészen a molekulák sejteken belüli eloszlásáig képesek több nagyságrendben vizsgálni az agyat.

Az Elektronmikroszkópos centrumban kiderült hogyan kell EM felvételeket készíteni, 3D-ben nyúlványrenszert és kapcsolatokat rekonstruálni, valamint ezeket az adatokat hogyan lehet elemezni.

Az egyik elektrofiziológiai laborban bemutattuk, hogy hogyan lehet szabadon mozgó, viselkedő egérből agyi jeleket elvezetni, miközben egy lézerrel megvilágítva a megfelelő optogenetikailag módosított agyterületet befolyásoljuk az egér viselkedését.

Aki el akar merülni a részletekben és a lehetőségekben, az vessen egy pillantást az #agytechikák rovatra, ugyanis abban részletesen írunk a meglátogatott módszerekről, illetve az #agyséta rovatban a memóriáról.

Szerző: **Gulyás Attila**

Molekuláris-genetikai módszerek az agykutatásban: Bevezető

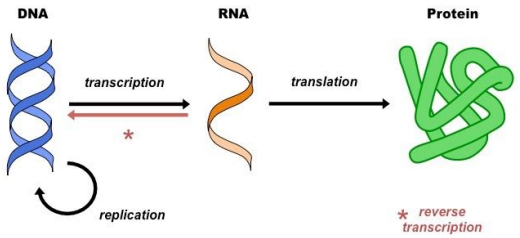
Az #agytecnikák rovatban, meglehetősen régen, körbejártuk az anatómia és fiziológia módszereit. Itt az ideje, hogy a molekuláris/genetikai módszereket is bemutassam. Jó nagy falat. A régi, klasszikus technikáktól indulok, és eljutok a legmodernebb, 2020–2025 között megjelent eljárásokig. Hatalmas a fejlődés, számos régi anatómiai és elektrofiziológiai módszert is leváltanak már ezek a technikák. Először egy kicsit ámokfutás szerű lajstrom következik a technikákról, majd részletesebben is elmerülünk a fontosabb módszerek működésében és lehetőségeiben.

Kezdjük azzal, hogy miért is van szükség molekuláris-genetikai technikákra, mire is használjuk őket, mit tudhatunk meg segítségükkel.

Az idegrendszer idegsejtekből és gliasejtekből áll. Lévén sejtek, a bennük lévő DNS információ tartalma határozza meg működésüket. A kisebb-nagyobb, sejtosztódáskor bekövetkező másolódási hibákból eredő, mutációkat leszámítva, minden egyes sejtünkben ugyanazt az infomációt hordozza DNS-ünk. Mégis szervezetünkben rengeteg eltérő működésű sejttípus alkot különböző szöveteket.
Akkor most ez hogy is van? Ugyanaz az információ, mégis más a működés?

A megoldás az, hogy a sejtekben nem csak genetika, hanem epigenetika is működik. Azt hogy egy sejtben milyen gének lesznek bekapcsolva a **genetikus és epigenetikus faktorok** együtt határozzák meg.

Amikor egyetemre jártam (régen), akkor azt tanultuk, hogy a biológia centrális dogmája ez:



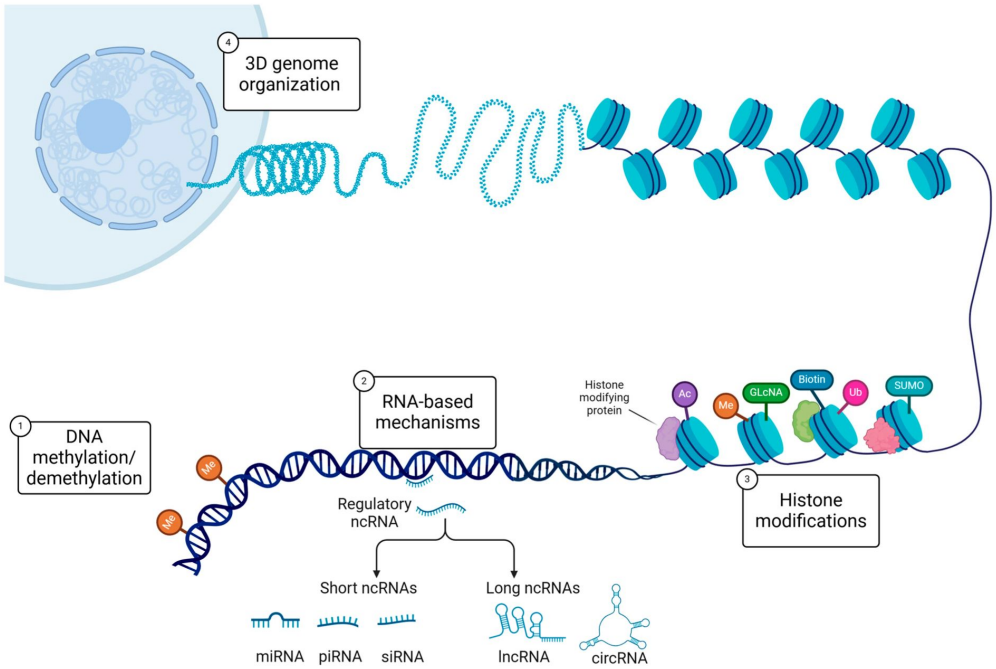
A biológia központi dogmája: A DNSről RNS íródik át, arról fehérje szintetizálódik. Mint látjuk akadnak kivételek..

DNS-->RNS-->fehérje

Azaz, a DNS-ről a transzkripció során mRNS keletkezik, amiről a transzláció során fehérjék készülnek. No ez az elképzelés időközben rengeteg extra szabályozással és csavarral gazdagodott.

Kezdetben úgy gondoltuk a minden sejtünkben ugyanazt az információt hordozó DNS különböző szakaszairól csak akkor íródik át információ, ha az adott szakaszok (gének) szabályozó régióihoz a megfelelő **transzkripciós faktorok** kötődnek vagy nem kötődnek (mert hogy van pozitív meg negatív szabályozás is). Aztán kiderült hogy vannk epigenetikai mechanizmusok is, melyek olyan sejten belüli szabályozások, amelyek nem változtatják

meg a DNS szekvenciáját, mégis tartósan befolyásolják, hogy mely gének aktívak és melyek hallgatnak. Ide tartozik a **DNS-metiláció**, amely kémiai jelölésekkel „lezárhat" génszakaszokat, valamint a **hisztonmódosítások**, amelyek meghatározzák, mennyire hozzáférhető a DNS a leolvasó fehérjék számára. Fontos szerepet játszanak **a kromatin szerkezeti átrendeződései** is: a DNS térbeli csomagolása eldönti, hogy egy gén fizikailag elérhető-e az átíráshoz. Emellett különböző **nem-kódoló RNS-ek** is képesek finoman



A sejtek szabályozásához a DNS információ tartalmán kívül információt tároló epigenetikai mechanizmusok is hozzájárulnak: a DNS-metiláció, a hisztonmódosítások, a kromatin szerkezeti átrendeződései nem-kódoló RNS-ek képesek finoman szabályozni a génkifejeződést.

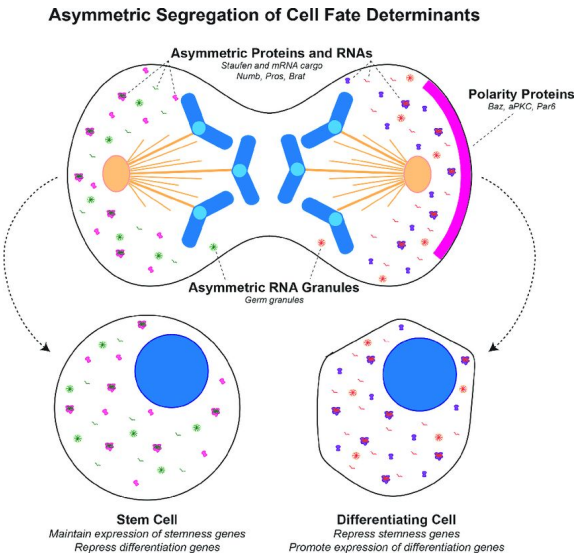
szabályozni a génkifejeződést azáltal, hogy gátolják vagy irányítják az RNS-ek sorsát. Ezek az epigenetikai jelölések információt hordoznak a sejt múltjáról – például fejlődési döntésekről, környezeti hatásokról vagy stresszről –, és sejtosztódáskor részben továbböröklődnek, így stabil sejtazonosságot biztosítanak.
Egy sejt működését, funkcióját, tehát az határozza meg, hogy citoplazmájában, de leginkább sejtmagjában milyen transzkripciós faktorok vannak, hanem hogy milyen volt korábbi sorsa, milyen ingerek érték.



96 éves nagymama hagyatéka. A szakácskönyvek tele vannak jegyzetekkel, azaz egyedi információt hordoznak és eltérnek a többi kiadott példányól.

Kicsit olyan, mint egy szakácskönyv és a szakács által benne hagyott cetlik és jegyzetek, valamint a spájz tartalma közötti összefüggés az ebéd meghatározásában. Sok háztartásban meglehet ugyanaz a szakácskönyv, ugyanazokkal a receptekkel, de az egyik helyen a Narancsos kacsa és Gyömbéres körtés nyúlgerinc mellett vannak a szamárfülek, meg a saját változatokat leíró jegyzetek, a másik családban pedig a Pacalpörkölt és a Vesevelő mellett. És ehhez jön még, hogy a spájzban miből válogathatunk az ebéd elkészítéséhez.

Amikor egy sejt osztódik leánysejtjeinek átadja transzkripciós faktorait és epigenetikusan módosított genomját, mint ahogy a nagymama a szakácskönyvet az unokájának a saját jegyzeteivel. Osztódáskor a faktorok átadása gyakran aszimmetrikus, azaz a két leánysejt más faktorokat visz magával és emiatt szakosodik (specializálódik) más feladatok megoldására. A leánysejtekben ezért eltérő DNS szakaszokról íródnak át mRNS-ek, melyek aztán eltérő feladatú fehérjék íródnak át. Ezek egy része valamilyen anyagcserében, vagy sejtalkotó részek felépítésében szerepet játszó fehérje, más részük transzkripciós faktor.



Egyes sejtosztódásokkor a leánysejtek nem ugyanazokat a transzkripciós faktorokat viszik magukkal, így idővel eltérő típusú sejtté válnak.

Ha egy sejt működését akarjuk megérteni, akkor nem DNS-ét, hanem a sejtekben az adott állapotban található fehérjéket kell megvizsgálnunk. A fehérjék azonosítása azonban nem egy egyszerű feladat (erről szól a proteomika). Ennél sokkal egyszerűbb a sejtben az adott pillanatban átíródó fehérjéket kódoló mRNS-ek vizsgálata, ezért ezt is teszik a kutatók. Ennek oka, egyrészt, hogy míg a fehérjékben 24 aminosav van, addig az RNS-ben csak 4 bázispár (könnyebb az alkotóelem sorozat meghatározása), a másik, hogy a DNS és RNS molekulák funkciójukból (és felépítésükből) fakadóan (információ másolás és továbbítás) könnyen sokszorosíthatók és ezáltal az egyes sejtekből kinyerhető nagyon kevés mennyiségű fehérjénél könnyebb dolgozni a kevés mennyiségű, később megsokszorozott RNS mintákkal. De mint láttuk nem csak az mRNS készlet befolyásolja milyen fehérjék kellenek, hanem az epigenetikus faktorok is.

A nagy előrelépés ami az elmút 5 évben történt, hogy a legújabb módszerek az összes szabályozó elem, akár együttes, vizsgálatára alkalmasak .

Az ámokfutást a Klasszikus módszerek lajstromozásával kezdjük:

Klasszikus (több évtizede használt módszerek)

analitikus és manipulatív módszerek:

a) a DNS vizsgálatával megmutatják hogy az adott sejt vagy szövet milyen genetika információt hordoz, vannak-e mutációk;

b) az átírt RNS vizsgálatával az aktuális működést és szabályozást vizsgálják (milyen gének vannak bekapcsolva és hol);

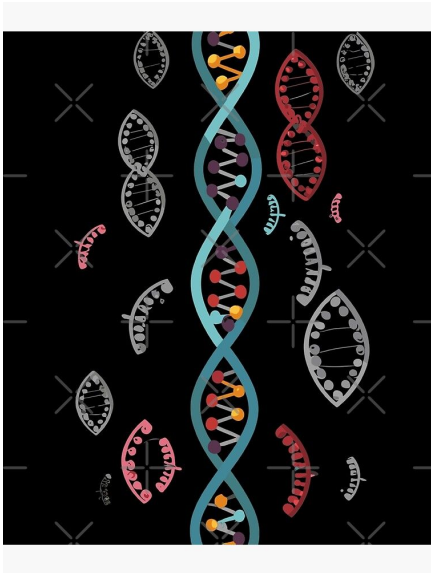
c) a fehérjék elemzésével pedig megnézik valóban mi történik az egyes sejtekben, szövetekben.;

d) genetikai módosításokkal ki-be kapcsolnak géneket, reporter (jelző) géneket használnak, melyek megmutatják hol és mikor kapcsol be egy gén és annak mi a hatása.

I. Molekuláris analitikus módszerek:

1. PCR és qPCR: RNS alapú, génexpresszió mennyiségi mérésére, splice variánsok, mutációk kimutatására alkalmas

2. In situ hibridizáció (ISH): RNS lokalizációja szövetben, neuron- és gliasejt-típusok meghatározása



DNS művészi felfogásban

3. Southern és Northern blot: ma már ritkább, de alapvető eljárások génvariációk (DNS) és kifejezett RNS-analíziséhez
4. Western blot: fehérjék kimutatása, foszforiláció és más módosítások elemzése

II. Génexpresszió és fehérjeexpresszió manipulálása:

megváltoztatják a gének kifejeződését, ki-be kapcsolható gének, illetve létrehozhatók új géneket kifejező sejtek, élőlények, ezek lehetnek csak jelző (reporter) gének, fehérjék, de funkciót is megváltoztathatnak vagy betegségmodellként használhatók.
5. Expressziós technikák: génbeültetés plazmidokkal, promóter analízis, reportergének (GFP, LacZ)
6. Transzgénikus állatok (régi módszer, de aktív): random integráció, neuron-specifikus promóterek (CamKII, Synapsin)
7. Knock-out és knock-in modellek (pre-CRISPR): homolog rekombinációval ES sejtekben, időigényes, de ma is létező megközelítés bizonyos célokra
8. RNA interference – siRNA, shRNA: géncsendesítés sejtkultúrában és in vivo, vírusvektorral vagy elektroporációval
9. Antisense oligonukleotidok (ASO-k): specifikus génlehallgatás, klinikumban is (SMA kezelés)

A következő bejegyzésben az utóbbi 5 évben kifejlesztett, szerintem lenyűgöző trükköket alkalmazó módszerek listázását folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

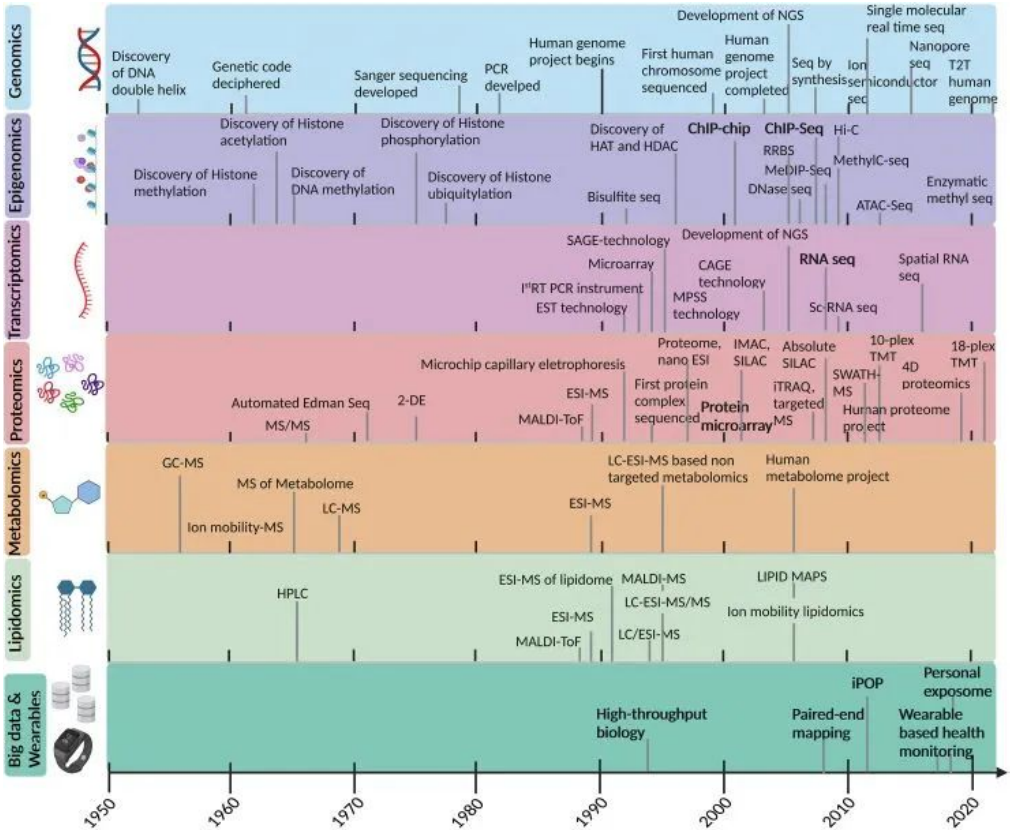
2015-2025 között fejlesztett molekuláris genetikai módszerek

Az előző bejegyzésben lajstromozott technikákhoz képest számos területen történt jelentős fejlődés:

- **a) célzottan, pontosan, sejttípusokat megcélozva lehet géneket változtatni, javítani, akár nagy méretű transzgéneket bevinni;**
- **b) külső behatással, fénnyel, vegyületekkel lehet géneket, receptorokat vagy ioncsatornákat időlegesen vagy tartósan ki-be kapcsolni;**
- c) az „omics" technikák lehetővé teszik teljes rendszerek összefüggéseinek megértését;
- d) térbeli térképezési technikákkal teljes aktiválódó gén és fehérje kifejeződés-térképek készíthetők;
- e) a sejtvonalak és agyterületek fejlődését tudjuk befolyásolni;
- f) a nukleinsav és fehérje kölcsönhatások vizsgálatával a genetikai szabályozó

hálózatok deríthetők fel;

- g) a genetikailag kódolt optikai érzékelő és ingerlő fehérjék lehetőségei jelentősen fejlődtek (erről már írtunk és még fogunk írni korábban)és végezetül
- h) az extrém multiomics, ahol számos nagy áteresztő képességű módszert kombinálnak teljes szabályozórendszerek vizsgálatára.



A molekuláris-genetikai módszerek multiomics-ig tartó evolúciója. A vízszintes tengelyen a módszerek megjelenésének éve, a függőlegesen a vizsgált biológiai tartományok vannak feltüntetve.

Azaz, képesek vagyunk hatalmas mennyiségű adatot gyűjteni 3D-ben, egész szervezetek, agyak, funkcionális állapotáról, szabályozó rendszereiről vagy megbetegedések esetén a változásokról. Színes, szagos, multimédiás vizsgálatok lettek elérhetők. Ezekhez persze komoly adatfeldolgozó háttér is kell, megfelelő softwarek és adatanalízis módszerek.

És akkor a meglehetősen hosszú lista, melyből a legelterjedtebb módszereket részletesen is bemutatjuk majd az elkövetkező blogbejegyzésekben.

III. Modern genetikai szerkesztés és génbeviteli technikák: lehetővé teszik genetikai információ **célzott bejuttatás**át sejtekbe, egyedekbe, **pontos genetikai beavatkozások**at tesznek lehetővé, pl. mutációk kijavítását vagy betegségmodellek elkészítését.

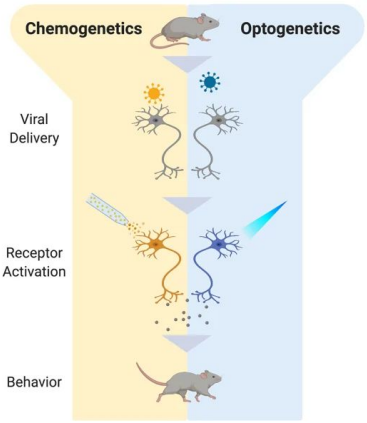


A genetikai kód célzott javítására alkalmas módszerekkel a genom kódja úgy szerkeszthető, mint egy szöveg a

szövegszerkesztőben.

- 10. CRISPR-Cas9 / Cas12 / Cas13 rendszerek: génkiütés, pontmutáció, javítás betegségmodellek létrehozása, in vivo génterápia alapja
- 11. Base editorok (A→G, C→T átírás): DNS kettős-törés nélkül precíz pontmutációk beépítése, idegrendszeri betegségek modellezése
- 12. Prime editing: „molekuláris szövegszerkesztő", akár több bázis cseréje / beszúrása / törlése is lehetséges, sejttoxicitás alacsony
- 13. Cre-loxP, Flp-FRT rekombinációs rendszerek: feltételes (conditional) kiütés, sejttípus-, életkor- vagy agyterület-specifikus genetikai módosítás, neurobiológia egyik alapeszköze
- 14. AAV, lentivírus, rabies vírusvektorok: génbevitel célzott sejtekbe transz-szinaptikus tracerek (RV, HSV), optogenetikai fehérjék expressziója
- 15. Transzpozáz alapú génbevitel (Sleeping Beauty, PiggyBac): stabil integráció, nagy méretű transzgén egyszerű bevitele

IV. Sejttípus- és környezet-specifikus génmanipuláció: gének kifejeződésének vagy fehérjék működésének **célzott, időzített ki vagy bekapcsolás**át teszik lehetővé. Az agy embriológiai folyamatai és hálózatok működés vizsgálható ezekkel.



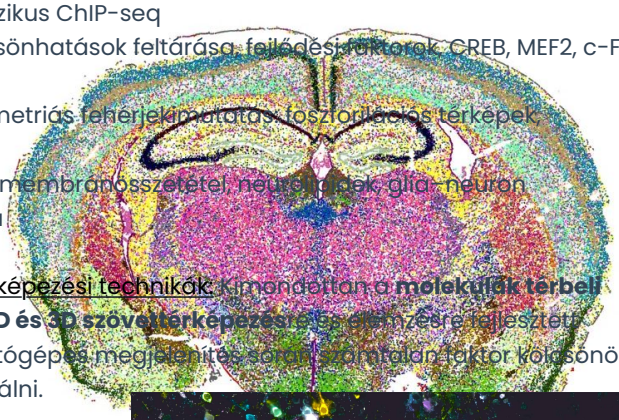
Vírusbevitelell célzottan fejezhetünk ki kémiailag vagy fénnyel aktiválható ioncsatornákat, melyek rövid vagy hoszabb távon be vagy ki-kapcsolnak idegsejteket.

- 16. DREADD rendszer (chemogenetika): Gi, Gq, Gs jelátviteli utak mesterséges aktiválása, viselkedési és hálózatszintű vizsgálatok
- 17. Optogenetika (Channelrhodopsin, Halorhodopsin, Chrimson, stb.) fényvezérelt aktiváció/gátlás: neuronhálózatok dinamikájának feltárása
- 18. Tet-On/Tet-Off rendszerek: időzített génexpresszió, krónikus vs. akut hatások elkülönítése
-

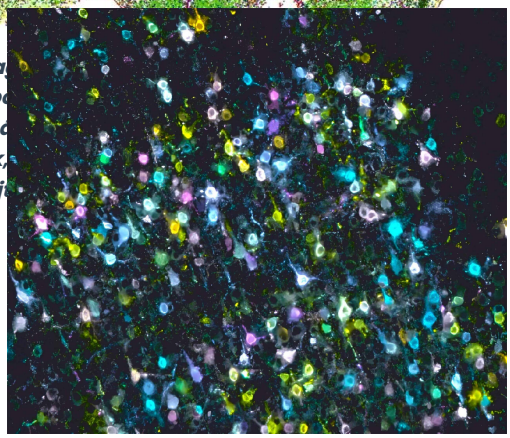
V. Nagy áteresztőképességű molekuláris profilalkotás (**omics**): Ezekkel a módszerekkel sejtek vagy agyterületek teljes RNS-, fehérje-, transzkripciós faktor- kifejeződését, epigenetikus-, metabolikus- állapotát lehet meghatározni, gyakran térképszerű, térbeli lokalizációval. Hihetetlenül felgyorsítják a sejttípusok felfedezését és lokalizációját valamint funkcionális és fejlődési sajátságaik felderítését. Lehetővé teszik a fejlődés során a génkifejeződés és genetikai szabályozás mintázatainak felderítését. **Nem megcélzott dolgokra kérdeznek rá, hanem mindent azonosítanak és a mérést követő elemzés során bukkannak fel fontos új összefüggések, mechanizmusok.**

- 19. Bulk RNA-seq: agyterületek átlagos génexpressziója, fejlődési és betegségi különbségek vizsgálata
- 20. Single-cell RNA-seq: egyedi neuronok transzkriptomja, új sejttípusok felfedezése (pl. SOM, VIP alcsoportok)
- 21. Spatial transcriptomics: lokális génexpressziós térképek agyszeletekben, sejttípus,

réteg és funkcionális környezet összekapcsolása
- 22. ATAC-seq, single-cell ATAC-seq: kromatin hozzáférhetősége: mely gének „nyitottak”, epigenetikai állapotok stresszre, tanulásra, drogokra
- 23. CUT&RUN / CUT&Tag: transzkripciós faktorok és epigenetikai markerek kötődése, sokkal érzékenyebb, mint klasszikus ChIP-seq
- 24. ChIP-seq: fehérje–DNS kölcsönhatások feltárása: fejlődési faktorok, CREB, MEF2, c-Fos stb.
- 25. Proteomika: tömegspektrometriás fehérjekimutatás, foszforilációs térképek, szinaptikus proteomika
- 26. Lipidomika, metabolomika: membránösszetétel, neurotranszmitterek, glia–neuron interakciók metabolikus profilja



VI. Molekuláris anatómiai és sejttérképezési technikák: Kimondottan a **molekulák térbeli elhelyezkedésé**nek vizsgálatára, **2D és 3D szövettérképezésre** kifejlesztett módszerek. A mérést követő számítógépes megjelenítés során számtalan faktor kölcsönös előfordulását lehet velük megvizsgálni.

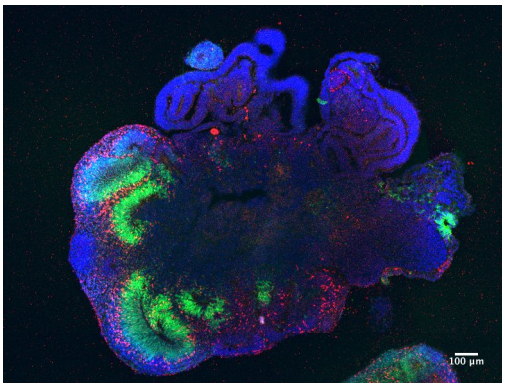


Az egér a… csop… előfordulás… vizsgálták, sej…

RNS címkékkel jelölt idegsejtek az agykéregben. Az egyes sejtekre jellemző címkék azok összes axonágában megtalálhatók, így azonosítható mely idegsejt hova vetít.

- 27. RNAscope: ultraspecifikus RNS in situ hibridizáció, ritka transzkriptumok kimutatása egyetlen sejten belül
- 28. CLARITY, iDISCO, uDISCO: átlátszóvá tett agyak, 3D immunfestés és génexpresszió vizsgálat
- 29. Multiplex immunhisztokémia: több tucat fehérje vizsgálata egyetlen agyszeleten, sejttípusok és szinaptikus mintázatok azonosítása
- 30. BARseq, MAPseq: molekuláris vonalkóddal ellátott projekciós térképezés axonális célpontok DNS-alapú kódolása

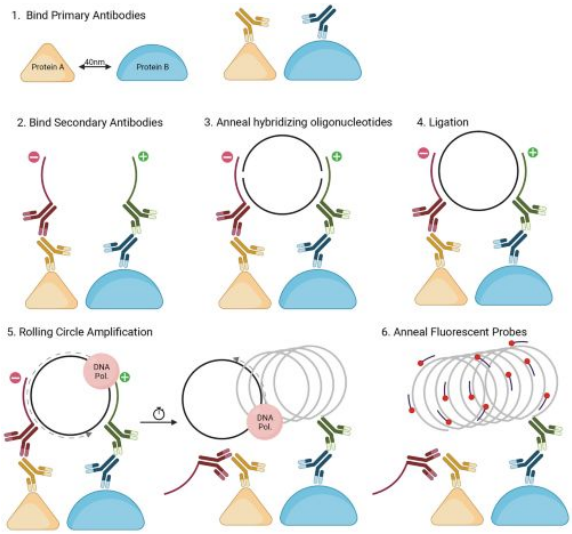
VII. Molekuláris manipuláció és sejt-sors befolyásolása: **Idegsejt és agyfejlődést vizsgáló** eljárások. Hogyan fejlődnek a sejtvonalak és alakulnak ki az egyes agyterületek.



Egy cerebral organoid: mesterségesen növesztett sejtcsoportosulás, melynek felépítése hasonló az agykérgéhez.

- 31. Lineage tracing (sejtvonal-követés): fejlődés során merre vándorolnak a neuronok, CRISPR-vonalkódolás (homing CRISPR barcoding) modern változatban
- 32. iPSC technológia: humán bőrsejtekből idegsejtek, asztrociták, oligodendrociták előállítása, betegspecifikus modellek
- 33. Organoidok (mini-agyak): 3D agyi szövetmodellek, fejlődés, betegségek, droghatások vizsgálata
- 34. In utero elektroporáció: fejlődő egérmagzat agyába juttatott DNS, réteg- és sejttípus-specifikus expresszió

VIII. Nukleinsav- és fehérjeinterakciók feltárása: A genetkai **szabályozó hálózatok** vizsgálhatók.



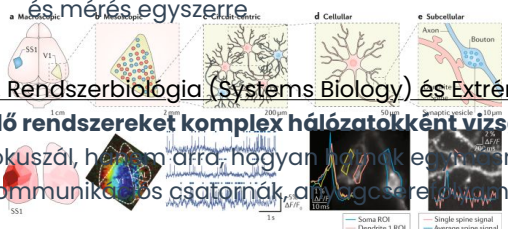
A proximity ligation assay működési elve: ha két molekula kellően közel van egymáshoz akkor a két molekulát felismerő antitestekhez kötött rövid, egyszálú DNS szakaszok kölcsönhatásba lépnek és egy erősítési folyamat után festékmolekulákat képesek kötni. Csak ott lesz jel, ahol a vizsgált fehérjék kölcsönhatnak.

- 35. RNA-bindig protein mapping (CLIP-seq, HITS-CLIP, iCLIP), mely fehérjék milyen RNS-t kötnek, poszttranszkripciós szabályozás
- 36. Proximity ligation assays (BioID, APEX): fehérje–fehérje és fehérje–RNS közelítő interakciók térképei, sejten belüli mikrodomének feltárása (axon, dendrit, spine)
- 37. Ribosome profiling (Ribo-seq): mely mRNS-eket fordít le a riboszóma → valódi fehérjetermelés

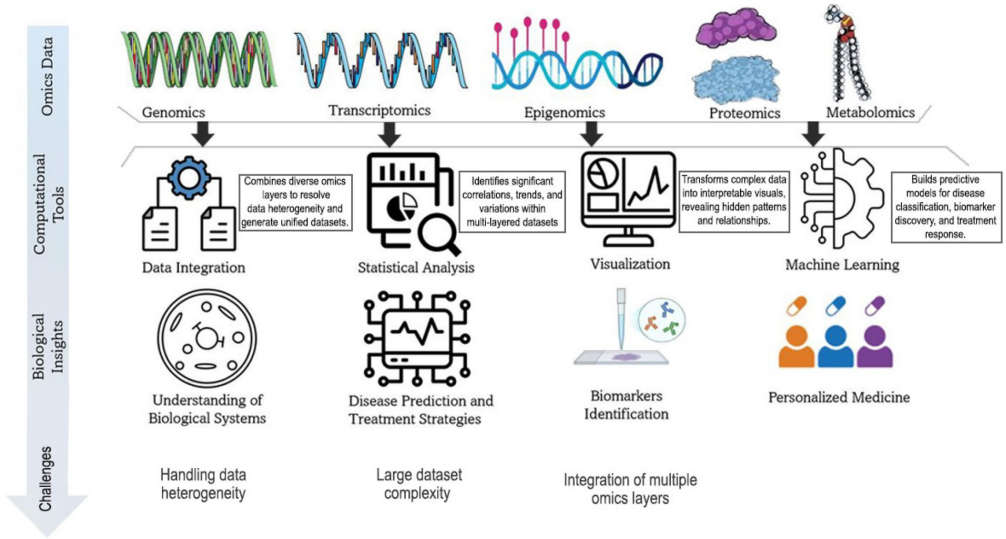
IX. Optogenetikai módszerek és optikai szenzorok: Transzgénikus technológiákkal előállított feszültség, Ca, inegületátvivő anyag, metabolikus állapot, lipidanyagcsere-érzékelő molekulák, illetve serkentő és gátló opszinok. Ezek kombinációjával **egyszerre lehet mérni és befolyásolni az agyi degsejt jelintegrációját és a hálózatokműködését**. Illetve vizsgálni az ingerüetátvjvő anyagok felszabadulását és a sejtek anyagcsere állapotát. Az utóbbiakró hamarosan részletesen írunk.

- 38. Kódolt Ca^{2+}-szenzorok (GCaMP-verziók): neuronpopulációk működésének optikai követése
- 39. Kódolt feszültségszenzorok (GEVI-k): dendritikus integráció és AP-dinamika vizsgálata
- 40. All-optical physiology: optogenetika + Ca/voltage imaging kombinációja stimuláció

és mérés egyszerre.



X. Rendszerbiológia (Systems Biology) és Extrém modern multiomics: A rendszerbiológia **az élő rendszereket komplex hálózatokként vizsgálja**. Nem egyetlen génre vagy fehérjére fókuszál, hanem arra, hogyan működnek együtt: génhálózatok, jelátviteli utak, sejt-sejt kommunikációs csatornák, anyagcsere-folyamatok.



A multiomics mérések integrációjának lépései és lehetőségei. A számos szinten mért rengeteg adatot együtt dolgozzák fel big-data módszerekkel. Ennek alapján következtetéseket lehet levonni a biológiai rendszerek működéséről, betegség felderítő és gyógyító stragtégiákról és egyéni orvoslási lehetőségekről.

Az alapelv: **a rendszer több, mint az alkotórészek összege**. Az idegtudományban ez azt jelenti, hogy például a stressz, a tanulás, vagy a drogok hatásait nem egy-egy molekula szintjén vizsgáljuk, hanem az egész sejtprogram és hálózat változásait elemezzük.
Itt számos nagy áteresztőképességű módszert kombinálnak, hogy egyetlen sejtben nézzék a szabályozó rendszerek összefüggéseit vagy egyes gének működésének megzavarását követő tovább gyűrűző változásokat figyelve szabályozó (jelátviteli, genetikus)- és anyagcsere hálózatokat derítsenek fel.

- 41. Multiomics single-cell megközelítések: scRNA-seq + scATAC-seq kombináció génexpresszió + epigenetika egyetlen sejten
- 42. Spatial multiomics: térbeli RNS, fehérje és epigenetikai rétegek összeolvasztása, agyszelet „molekuláris térképe”
- 43. CRISPR interference (CRISPRi) és CRISPR activation (CRISPRa): géncsendesítés vagy aktiválás DNS-vágás nélkül, stabil, finomhangolt génszabályozás neuronokban
- 44. Perturb-seq: CRISPR-alapú génzavarás + single-cell RNA-seq, funkcionális genomikai hálózatok feltárása
- 45. Mosaic analysis (MADM, MARCM): sejtspecifikus genetikai mozaikok létrehozása, fejlődés és funkció összekapcsolása

És ígérem itt az ámokfutás vége. Kiemelünk jónéhány sziporkázó technikát és elmerülünk részleteikben!

Szerző: **Gulyás Attila**

Klasszikus molekuláris-genetikai mérő módszerek

Southern, Northern és Western blot: a molekuláris információ három lépésének

klasszikus vizsgálati módszerei

Mindhárom klasszikus laboratóriumi módszer, amelyek mind ugyanarra az alapelvre épülnek: egy bonyolult keverékből kiválasztani és azonosítani egy meghatározott biomolekulát.

Vegyünk egy csapat gyereket. A feladat az, hogy válogassuk ki azokat akik olvasni szeretenek, és azokat akik monjuk focizni. A megoldás egyszerű, engedjük be őket egy terembe, melynek egyik végén labdák, másik végén könyvek vannak, majd startjelre hagyjuk őket futni, amerre szeretnének. Hamarost a terem egyik végén a focisták, a másik végén a könyvmolyok, a közepén meg a sánták, mélabúsak és álmosak maradnak. No a molekulákat is iyen "ösztönzőkkel" válogatják szét.

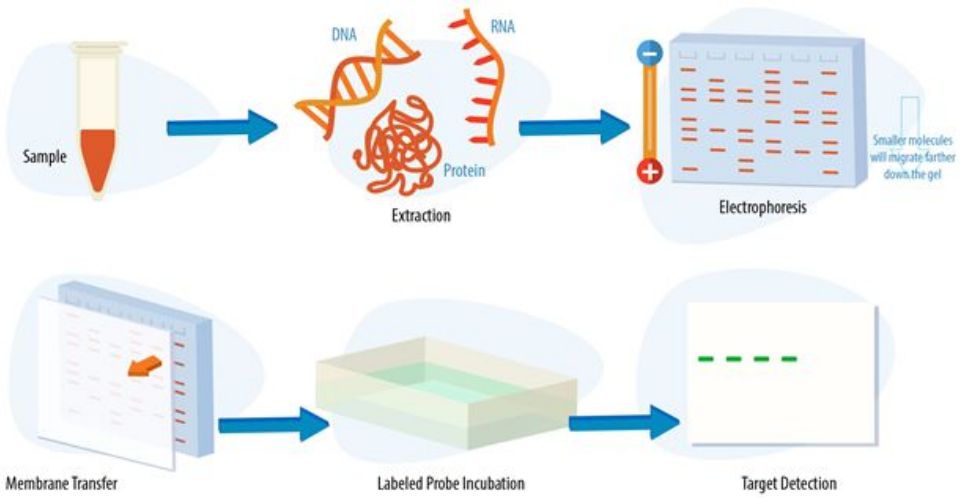


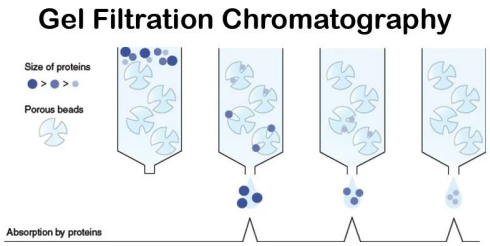
Figure 1: Gel electrophoresis, transfer, incubation, and detection.

A módszerek lépései: méret szerinti válogatás, membránra rögzítés, megfelelő probe-al detektálás.

A különbség köztük az, hogy melyik molekulatípust vizsgálják: a Southern blot a **DNS**-t, Northern blot az **RNS**-t, a Western blot pedig a **fehérjéket** méri. Mindhárom technika úgy működik, hogy a mintát először molekulaméret szerint szétválasztják, általában gélelektroforézissel, majd a molekulákat egy membránra viszik át, ahol egy specifikus próba vagy antitest segítségével kimutatják a keresett célt.

> Ha precízek akarunk lenni több féle módon is lehet molekulákat méret alapján szétválogatni. Elektroforézissel és gél szűréssel.
>
> Az elsőt a technikai nyelvben futtatásnak hívják. Egy gél-lap egyik végére kicsi üregekbe töltik a molekulakeveréket, majd a gél két végére feszültségkülönbséget kapcsolnak. Mivel minden biológiai molekulának van töltése, ezért elkezdenek a megfelelő irányba vándorolni. A géleket alkotó molekulahálózatban a kis molekulák gyorsabban „futnak" és ezért messzebbre mozognak, a nagyobbak lemaradnak. Kicsit olyan, mintha egy galagonya-bozótosban vagy őserdőben rendeznénk futóversenyt, az apró termetű versenyzők kevesebb ágba akadnak be és gyorsabban haladnak, a termetesebbek lelassulnak és kevesebb távot tesznek meg ugyanannyi idő alatt.
>
> A gélszűrésnél kicsit más a helyzet és a kimenetel. Itt egy gélgyöngyöket tartalmazó oszlop tetejére öntik molekulakeveréket, majd átáramló oldószerrel elkezdik a gélen átmosni őket. A használt géleket alkotó molekulák térhálót alkotnak. A gél előállításainak körülménytől függően a térhálóban vannak különböző méretű üregek. Azok a molekulák akik kissebbek belefférnek egy-egy ilyen üregbe és megakadnak, a nagyobbak ezért gyorsabban haladnak előre. A végeredmény fordítottja lesz az előző módzserének, itt a nagy molekulák érnek át először és a kicsik lemaradnak. Ezt a

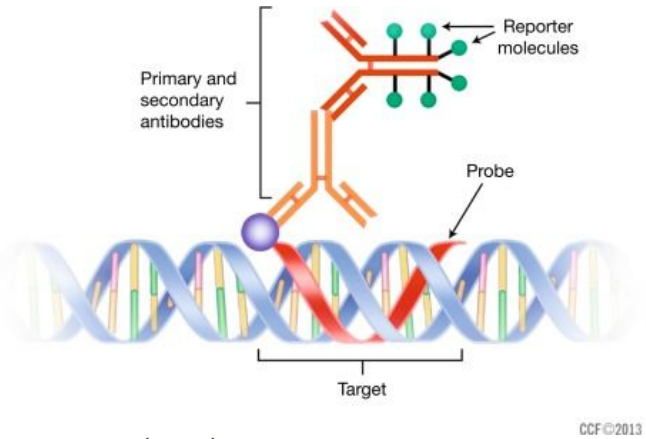
módszer ti lehet gyerekekkel szemléltetni. Van egy gyerekcsapat, akikben vannak már nagyon jóllakot pocakosak, kicsit jóllakott, kicsit könyebbek, és éhes, vékony gyerekek. Engedjük be őket egy terembe aminek a másik végén knyelmes fotelekben remek filmeket lehet nézni. De! a terem hosszában helyezzünk el egy csomó asztalt, amire mondenféle finomságokat helyezünk el. Mi lesz az eredmény? A terem túlsó végére a legnagyobb, már jóllakott csimoták lrnek át először, aztán a részben jóllakottak, akik csak egy picit álltak meg csipegetni. Legvégül a legsoványabb, legéhesebbek érkeznek, mert ők sok asztalnál megálltak, hogy jóllakassák magukat. Az ismertetett technikákban az első módszert, az elektroforézist használják, hiszen az válogat térben, a másoik inkább időben, mikor mosódik le egy molekula.



A gélszűrő oszlop ettejére öntött molekulakeverék átmosásakor a nagy molekulák érnek át először, mert a kicsik elakadnak a gél gyöngyök apró üregeiben.

A Southern blot Edwin Southern találmánya, és a DNS-szekvenciák felismerésére szolgál. A DNS-t olyan enzimekkel darabolják, melyek jellegzetes helyeken vágnak és az információtartalomra jellemző méretű darabokra szabdalják a DNS-t. A különböző méretű DNS darabokat gélen szétfuttatják, majd az innen membránra átmosott darabokat egy jelölt, komplementer DNS- vagy RNS-szakasz (probe) segítségével hibridizálják. Ez a próba csak ahhoz a DNS-régióhoz köt, amelynek a szekvenciája illeszkedik, így megmutatja, hogy a kérdéses gén vagy mutáció jelen van-e a mintában, és milyen méretű fragmentumban található. A Southern blotot ma főként genetikai állapotok megerősítésére vagy genomiális átrendeződések kimutatására használják.

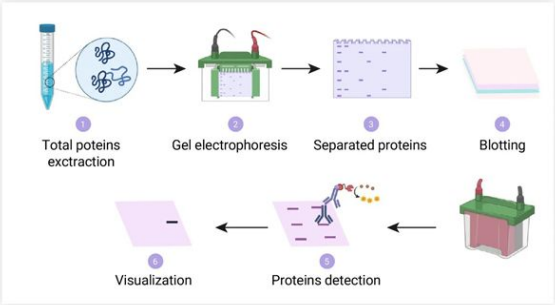
És még egy blokk, a probe-okról. Watson és Crick óta mindenki tudja hogy a DNS kettős szálú. Ennek azért örültek annakidején annyira, mert egy másolódási mechanizmust is adott. Ugye a G kapcsolódik C-hez és a T az A-hoz. A két DNS szál egymást kiegészíti, komplementerek. No ezt használjuk a probe-okban is. Ha keresünk egy jellegzetes DNS szakaszt, mondjuk GATTACA (egy film címe is), akkor annak komplementere CTAATGT, helyett TGTAATC, mert a két szál iránya ellentétes, azaz meg kell fordítani. No ha csinálunk egy ilyen DNS szekvenciát és a végére biggyesztünk egy festékmolekulát vagy egy színes reakciót katalizáló enzimet, akkor probe-jainkkal, szondáinkkal meg tudjuk keresni és megjelölni a keresett DNS és RNS szekvenciákat. Ha fehérjékre vadászunk, akkor antitesteket kell használni és jelölni (bővebben itt).



Egy szonda (probe) rendelkezik a felismerni kívánt DNS vags RNS szakasz komplementer szekvenciájával, ami a célzéshoz kell, illetve egy horgonyzó hellyel, amit az ez ellen termelt antitestek felismernek. Inn ekezdve az immunhistokémiában alkalmazott festési eljárásokkal lehet (többszörös erősítéssel) megjeleníteni a keresett szekvencia helyét.

A Northern blot ugyanilyen elven működik, de az mRNS-ek kimutatására szolgál. Neve szójáték, a Southern (déli) blot után ezt Northern (északi) blotnak nevezték. Itt a teljes RNS-mintát választják szét gélen, majd a membránra vitt RNS-eket egy jelölt, komplementer

próba segítségével detektálják. Mivel a módszer a transzkriptumok méretét is megmutatja, alkalmas alternatív splicing vizsgálatára, génexpressziós különbségek kimutatására vagy arra, hogy egy adott gén mely fejlesztési vagy fiziológiai állapotban aktív. Bár ma az RNA-seq váltotta fel a legtöbb területen, a Northern blot továbbra is rendkívül megbízható és robusztus technika.



A Western-blotban a méretük szerint szétválogatott fehérjék kimutatásához antitesteket használnak.

A Western blot (a fenti szójáték továbbvitele, nyugati, lehet tippeket adni mit hívhatnánk Eastern, azaz keleti blot-nak) a fehérjék analógiája: a fehérjéket SDS-PAGE segítségével méret szerint szétválasztják, majd membránra viszik, és a célfehérjét egy specifikus elsődleges antitesttel ismerik fel. A jel erősítésére egy másodlagos, enzimmel vagy fluoreszcens jelöléssel ellátott antitestet használnak, így a kívánt fehérje mennyisége és mérete jól láthatóvá válik. A Western blot a mai napig a fehérjekifejeződés és poszttranszlációs módosítások (az elkészült fehérje utólagos módosítása, pl. foszforiláció, gliko-proteinek) egyik legfontosabb vizsgálati módszere, mert nagy specificitást és viszonylag egyszerű kivitelezést biztosít.

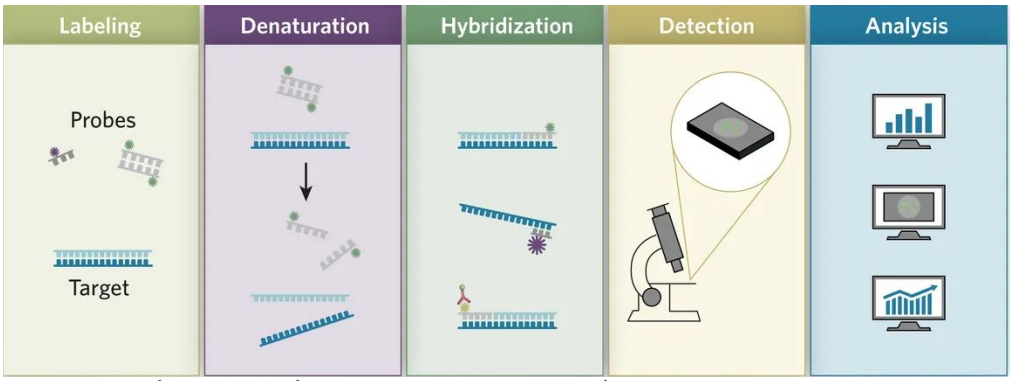
Összefoglalva: mindhárom blot technika ugyanarra a logikára épül – szétválasztás, átvitel, célzott kimutatás –, de más-más molekulát céloz. A Southern a DNS-t, a Northern az RNS-t, a Western pedig a fehérjéket teszi láthatóvá, és mindhárom módszer fontos mérföldkő volt a modern molekuláris biológia kialakulásában. Az elsővel a mutációkat láthatjuk, a másodikkal, hogy egy adott szövetben, egy adott pillanatban milyen gének aktívak, azaz íródok át róluk mRNS, a harmadikkal pedig azt látjuk milyen és mennyi fehérje keletkezett, illetve, hogy ezek utólagos módosításra kerültek-e.

In situ hibridizáció: génkifejeződés térképezés

Itt a feladat az, hogy helyben mutassuk ki van-e ott valami. A fenti gyerekes példát használva, ha például azt szeretnénk tudni hol vannak egy réten mondjuk ürgelukak, akkor vegyünk egy nagy csapat gyereket, mindegyiknek adjunk egy lámpát és kérjük meg, hogy azt tegye le egy ürgeuk mellé. Ezután várjuk meg míg leszáll az est és egy drónról fényképezzük le milyen mintában vigítanak a lámpák a réten. Mi kellett ehhhez? Két dolog: egy feladat mit kell keresni és egy jelölés, a lámpa.

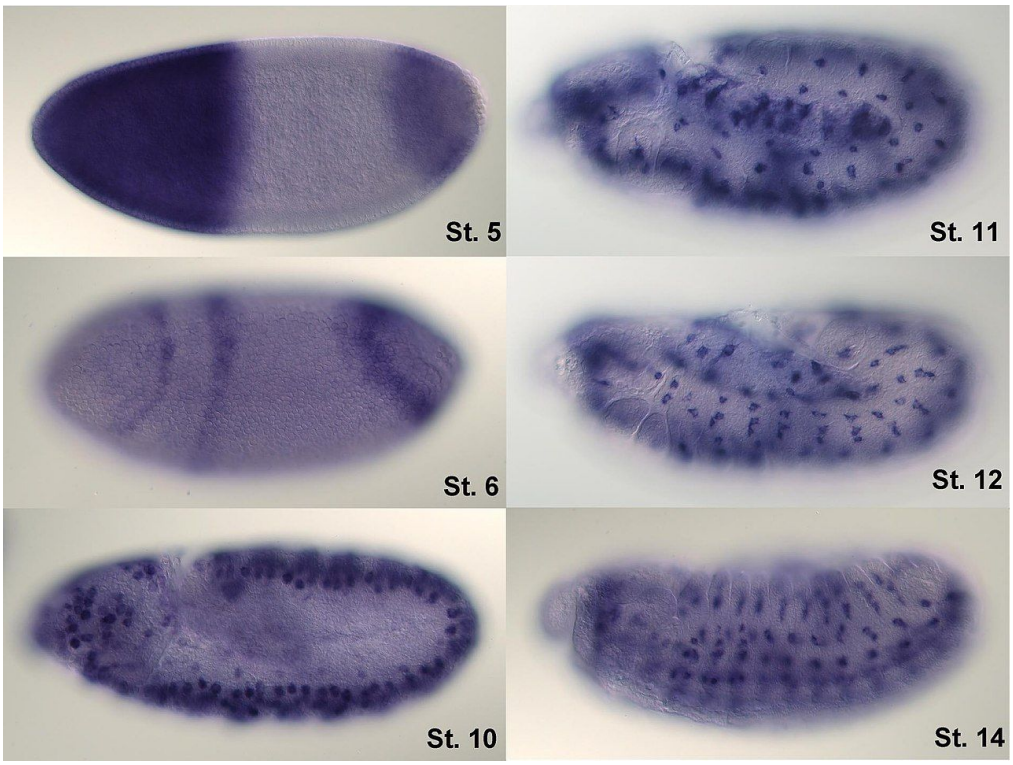
Az in situ hibridizáció olyan technika, amellyel meg lehet mutatni, képszerűen, mely sejtekben fordul elő egy (mutáns) DNS szakasz vagy kifejeződik egy adott gén mRNS-e, miközben a szövet térbeli szerkezete érintetlen marad. A módszer lényege, hogy a szövetszeletre vagy sejtmintára egy jelölt, komplementer DNS- vagy RNS-próbát visznek fel, amely csak ahhoz a DNS/mRNS-hez köt, amelynek a szekvenciája pontosan illeszkedik.

A kötődést különböző detektálási megoldások (radioaktív, fluoreszcens vagy enzimes jelölések) teszik láthatóvá, így kirajzolódik, mely sejtek aktívak a vizsgált gén szempontjából. A technika nagy előnye, hogy sejtszintű felbontással dolgozik, vagyis pontosan megmutatja, mely sejtek fejezik ki az adott gént egy bonyolult szövetben – ez különösen fontos az agy heterogén sejttípusainál. A módszer alkalmas fejlődési folyamatok, sejtvándorlási mintázatok és génexpressziós különbségek vizsgálatára is. Az in situ hibridizáció tehát egy olyan térképező eljárás, amely a génexpressziót nemcsak mennyiségileg, hanem térben és



Az in situ (azaz helyben) hibridizációs jelölés lépései: 1) a fixált szövetszeletre az egy vagy kettősszálú, festékkel vagy kis molekulával jelölt nukleinsav probe-okat visznek fel. 2) melegítéssel a vizsgálandó kétszálú DNS-t denaturálják, ezáltal 3) a probe-ok hozzá tudnak kötni (hibrdizálni). 4) ha kell erősítik a jelet, majd mikroszkóban megvizsgálják és 5) az adatokat feldolgozzák

sejttípusok szerint is feltárja.



A molekuláris-genetika és az ebriológia egyik legikonikusabb in situ hibridizációs festése: fejlődő musclinca (Drosophila) embrióban mutatják ki a különböző embrionális fejlődést szabályozó gének kifejeződését. Itt a 'Hunchback' gén kifejeződése látható a fejlődés 5,6,10,11,12,14-dik stádiumában.

Egyenlőre még maradunk a klasszikusoknál. A következőkben a klasszikus genetikai beavatkozó módszereket tekintjük át.

Szerző: **Gulyás Attila**

Már-már klasszikusnak számító genetikai módosító módszerek

Az előző bejegyzésben olyan molekuláris genetikai módszereket mutattunk be, melyek a

sejtek és szövetek állapotának megvizsgálására voltak alkalmasak. Ha valamit megvizsgálunk, ismereteket szerzünk róla, összefüggéseket tárunk fel. De, mint azt már sokszor emlegettem, ha szigorúan tudományosak akarunk lenni, akkor meg kell különböztetni az összefüggést az okságtól. Azaz, nem elég azt látnunk, hogy A és B együtt fordul elő, azt is meg kell vizsgáljuk, hogy A okozza B-t, fordítva, közös okuk van, vagy véletlen az összefüggés. Ezt ugye úgy tehetjük meg, hogy egy kísérlet során megváltoztatunk valamit, és ennek következményeit vizsgáljuk, nem csak megfigyelünk. A mai bejegyzésben azt mutatom be hogyan működnek azok a célzott és kifinomult genetikai beavatkozó módszerek, amiket már lassan rutinszerűen használunk.

Cre-Lox és Flp-FRT rekombinációs rendszerek: Ide a rozsdás genetikai bökőt!

A fentiek olyan helyspecifikus rekombinációs technikák, amelyeket arra fejlesztettek ki, hogy a genetikai módosításokat csak meghatározott sejtekben vagy adott időpontban lehessen végrehajtani. Mindkét módszer egy rekombináz enzimre épül: a Cre a LoxP, a Flp pedig az FRT szekvenciákat ismeri fel, és ezek között végez kivágást, beillesztést vagy inverziót, a két szekvencia egymáshoz viszonyított orientációjától függően.

Már másodszor jönnek elő azok az enzimek amik a DNS-t egy meghatározott helyen, szekvenciánál vágják. Először ugye a Southern blottingnál, ahol a méret szerinti szétválasztáshoz a DNS-t először jellegzetes mintázatban fel kellett darabolni. Ezeket az enzimeket **restrikciós enzimeknek** és **rekombináz enzimeknek** hívják, és mindkettőnek természetes, biológiai eredete van.
A restrikciós enzimek baktériumokból származnak, és az eredeti feladatuk az, hogy megvédjék a baktériumot a vírusoktól. Ha egy baktériumot megtámad egy vírus, annak DNS-e bekerül a sejtbe, és a restrikciós enzim felismeri benne a „nem saját” DNS-szakaszokat, majd szétvágja a vírus DNS-ét, mielőtt az kárt okozhatna. A restrikciós enzimek általában 4–8 bázispár hosszú, meghatározott DNS-szekvenciát ismernek fel. Nagyon gyakran ezek a szekvenciák palindromok, vagyis mindkét DNS-szálon „ugyanúgy olvashatók”.

Például EcoRI itt vág:
5′ – G | AATTC – 3′ (a vágás helyét a | karakter jelzi)
3′ – CTTAA | G – 5′ (a vágás 'ragadós' véget hoz létre, melyet könnyű összekapcsolni más DNS darabokkal)

Mivel egy 6 bázispár hosszú szekvencia átlagosan kb. $4^6 \approx 4000$ bázisonként fordul elő, a genom jósolható méretű darabokra esik szét. A kutatók ezt a tulajdonságot használják ki a Southern blotban: a DNS-t pontos helyeken feldarabolják, hogy méret szerint szét lehessen választani.
A Cre enzim ezzel szemben egy rekombináz, amely eredetileg egy baktériumvírusból (bakteriofágból) származik. A természetben a feladata az, hogy a vírus saját DNS-ét átrendezze vagy kivágja a baktérium genetikai állományából, amikor a vírus életciklusa ezt megkívánja. A Cre pontosan felismeri a LoxP nevű DNS-szakaszokat, és csak ezek között hajt végre vágást és újraösszekapcsolást.

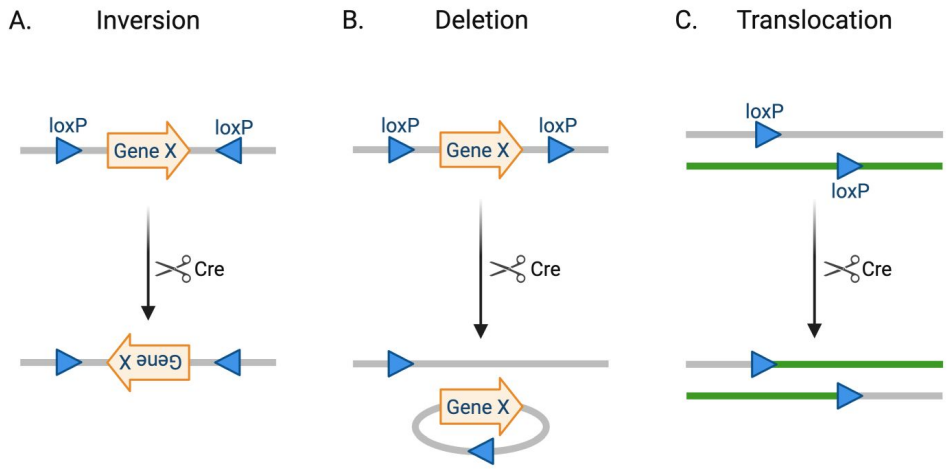
A Cre nem sok helyen, hanem nagyon ritkán előforduló -a mi esetünkben mesterségesen beépített szekvenciákat- ismer fel.
LoxP szekvencia – 34 bázispár
ATAACTTCGTATA | GCATACAT | TATACGAAGTTAT
Felépítése: 13 bp – felismerő rész, 8 bp – középső „irányjelző”, 13 bp – felismerő rész. A Cre nem egyszerűen feldarabolja a DNS-t, hanem kivágja a közte lévő szakaszt, vagy megfordítja, vagy áthelyezi, attól függően, hogyan állnak a LoxP helyek. A vágás a középső 8 bázispárnál történik, majd a DNS újra össze is kapcsolódik.

A kutatók ezt a „precíz ollót” használják fel arra, hogy élő szervezetekben szándékosan ki- vagy bekapcsoljanak géneket.

Összefoglalva: ezek az enzimek eredetileg mikrobák túlélését szolgálták, a kutatók

pedig megtanulták őket „kölcsönvenni”, hogy a DNS-t ugyanilyen pontosan és megbízhatóan tudják vizsgálni vagy módosítani a laborban.

Ha a rekombinázt egy sejttípus-specifikus promóter irányítja, akkor a genetikai változás kizárólag abban a sejtcsoportban következik be, amely ezt a promótert kifejezi – így lehet célzottan módosítani például csak a gátló idegsejteket vagy csak a dopaminerg sejteket. A technika időben is szabályozható: a Cre-ERT2 és Flp-ERT2 változatok csak akkor lépnek működésbe, ha a kutató tamoxifent ad (lásd alant), így a rekombináció akár egy fejlődési szakaszban vagy egy kísérlet előtt indítható el.



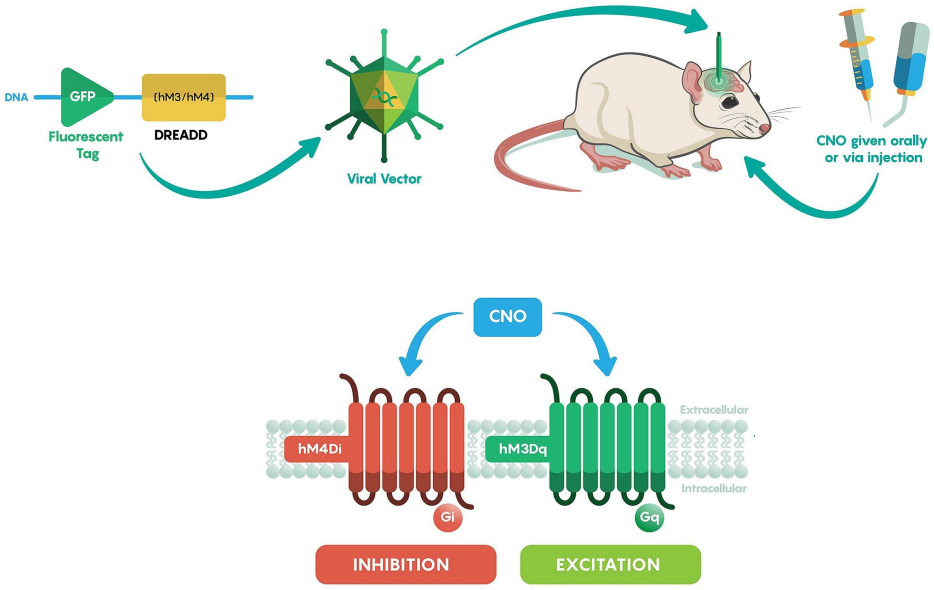
A Cre-Lox rendszer három használati módja. Működése attól függ, hogyan helyezzük el az irányított loxP szakaszokat. Inverzióval (átfordítás) egy gént lehet ki vagy bekapcsolni. A DNS két szála ellentétes irányban fut. Egy gén csak az értelmezhető promoter utáni szálról íródik át. Ha a promoter utáni kódoló szakaszt megfordítjuk, a gén kikapcsol. Vagy ha egy fordíva beszerkesztett DNS szakaszt visszafordítunk, akkor bekapcsolunk egy gént. De kiüthetünk egy gént delécióval is, amikor két egyirányba beszúrt loxP szakasz vesz körül egy DNS szakaszt, akkor a Cre enzim azt egy gyűrűs DNS formájában kivágja. Transzlokációval (áthelyezés) nagyobb DNS szakaszokat cserélhetünk meg és így a genetikai szabályozó rendszerekbe avatkozhatunk bele.

A Cre-Lox klasszikusan a génkiütés (knockout) és génaktiváció (knock-in) eszköze, de bonyolultabb műveletekre is használható, például gének cseréjére vagy a fluoreszcens jelzések (reporterek) aktiválására különböző sejtcsoportokban. A Flp-FRT rendszer ugyanígy működik, de másik enzim–célhely párost alkalmaz, és gyakran használják kettős rekombinációs logikai kapuk kialakítására: például csak azok a sejtek aktiválódnak, amelyek egyszerre expresszálják a Cre-t és a Flp-et, vagy csak azok, amelyek egyik rekombinázt expresszálják, a másikat nem. Ez különösen akkor hasznos, ha egy bonyolult agyterületen belül szeretnénk nagyon finom alcsoportokat megcélozni.
A két rendszer stabil, öröklődő változásokat hoz létre, így transzgénikus egértörzsek százai épülnek rájuk, a modern idegtudomány egyik legfontosabb genetikai alapját képezve. Segítségükkel pontosan meghatározható, mely sejtek milyen szerepet játszanak egy viselkedésben, egy tanulási folyamatban vagy egy neurológiai betegség kialakulásában.

DREADD technika: A piros vagy a kék tablettát választod?

A DREADD technika olyan módszer, amellyel a kutatók tartósan befolyásolni tudják idegsejtek működését. A DREADD-ek (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) olyan genetikailag módosított receptorok, amelyeket a sejtek normál körülmények között nem használnak, és amelyeket a természetben elő nem forduló, hatóanyagok aktiválnak. Ez azt jelenti, hogy a kutató pontosan oda juttatja be a receptort – például vírusvektorral – ahol sejteket szeretne befolyásolni. Ezután egy tabletta, injekció vagy oldat formájában adható vegyülettel „kapcsolja be” vagy „kapcsolja ki” ezeket a sejteket. A DREADD-ek két fő típusa létezik: az egyik a másodlagos hírvivő rendszereket használva

serkenti, a másik gátolja a célzott neuronokat. Ha serkentő DREADD-et fejeztetnek ki, az adott agyterület neuronjai aktívabbá válnak a hatóanyag beadásakor, így meg lehet vizsgálni, milyen viselkedést vagy élettani folyamatot indítanak el. Ha gátló DREADD-et használnak, akkor a sejtek „elcsendesednek”, és kiderül, milyen funkció esik ki vagy módosul ennek hatására. Ez különösen hasznos a bonyolult agyi hálózatok megértésében, mert megmutatja, mely sejtcsoportok felelnek egy adott viselkedési mintáért, emlékért vagy érzékelési folyamatért.



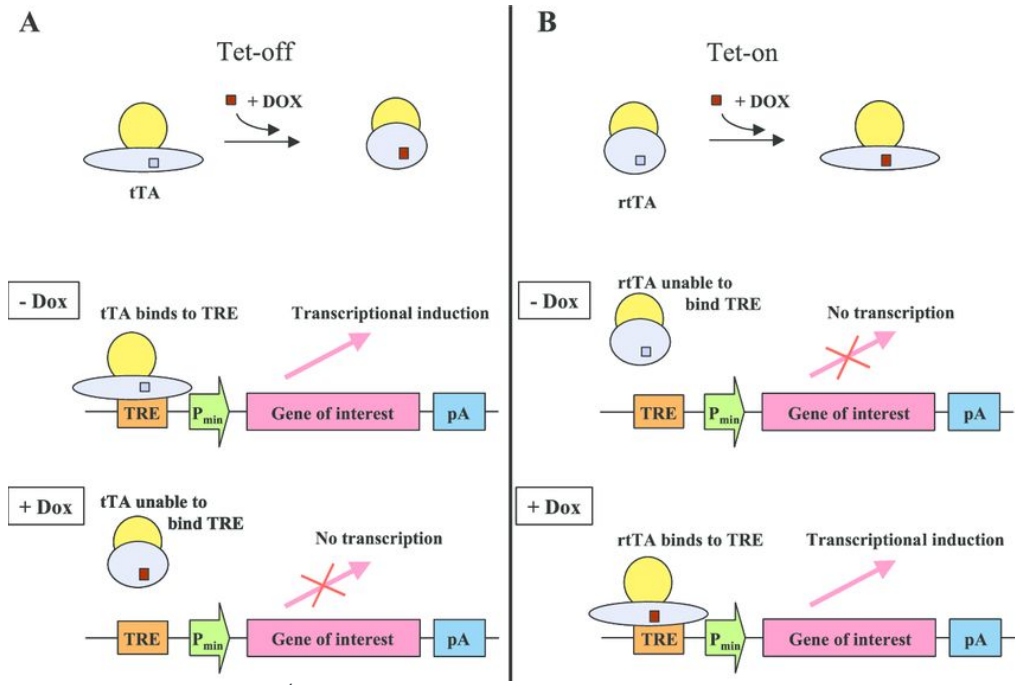
A DREADD receptorok egy CNO nevű hatóanyag hatására aktiválódnak. A sejtek működésére lehetnek gátló-inhibition-Gi vagy serkentő-excitation-Gq hatásúak.

A módszer előnye, hogy nagyon célzott és kíméletes: az agyba csak egyszer kell bevinni a receptort, és ezt követően a sejtek működése akár hetekig vagy hónapokig szabályozható egy egyszerűen adható anyaggal. A DREADD aktiváló molekulák önmagukban hatástalanok az agy többi részére, így a manipuláció szinte mellékhatások nélküli. Emiatt a technikát széles körben használják olyan kérdések vizsgálatában, mint például hogy mely idegsejtek szabályozzák a szorongást, hogyan működnek a memóriahálózatok, vagy milyen sejtek tartják fenn a napi ritmust. A DREADD tehát egy olyan finom „távirányító” az idegsejtek felett, amellyel a kutatók biztonságosan, visszafordíthatóan és nagyon pontosan tudják manipulálni az agy működését.

Tet-On/Tet-Off rendszerek: Ezt vedd be, ettől máshogy leszel!

A Tet-On/Tet-Off rendszerek olyan kapcsolható génexpressziós technikák, amelyek lehetővé teszik, hogy egy tetszőleges gént időben szabályozhatóan kapcsoljunk be vagy ki sejtekben vagy élő állatokban. A módszer alapja egy módosított bakteriális szabályozófehérje (tTA vagy rtTA) és egy hozzá tartozó mesterséges promoter (tetO/TRE). A Tet-Off rendszerben a tTA fehérje normál esetben aktiválja a gént, de ha a kutató tetraciklint vagy doxiciklint ad, akkor a fehérje elveszíti kötőképességét, és a gén kikapcsol. A Tet-On rendszer ennek fordítottja: a gén csak akkor kapcsol be, ha jelen van a doxiciklin, mert a módosított rtTA fehérje csak ekkor képes a promoterhez kötni.

A rendszer nagy előnye, hogy a gének expressziója tetszőleges időpontban vezérelhető, ami kritikus például fejlődési folyamatok, agyi átrendeződések vagy viselkedési kísérletek vizsgálatánál. Megnézhetjük például, hogy egy adott géntermék mikor és milyen szerepet játszik az embrionális fejlődésben. Emellett dózisfüggő: minél több doxiciklin kerül a szervezetbe, annál erősebb a gén aktivációja, így finoman hangolható a kifejeződés mértéke. A technika jól kombinálható sejttípus-specifikus promóterekkel és vírusvektorokkal,



A Tet-On/Tet-Off rendszerek működése. Részletek a szövegben.

így a vizsgálat céljától függően akár csak egyetlen sejttípusban, például gátló interneuronokban vagy dopaminerg sejtekben kapcsolható be egy transzgén.

Transzgénikus Tet-On/Tet-Off egérvonalak széles skálája létezik, melyekkel például riportergének, opszinok vagy patológiás fehérjék időzített expressziója tanulmányozható. A módszer különösen nagy értéke, hogy reverzibilis: ha a kutató abbahagyja a doxiciklin adagolását, a gén kifejeződése leáll, így ugyanazon állaton belül vizsgálható egy gén funkciójának megjelenése és eltűnése. Összességében a Tet-On/Tet-Off rendszerek a modern idegtudomány egyik legfontosabb genetikai „kapcsolótábláját" jelentik, amelyekkel pontosan és megbízhatóan szabályozható a gének működése.

A következő passzusokban az újkeletű technikákat bemutató korábbi ámokfutást lassú szemlélődő sétával heverjük ki.

Szerző: **Gulyás Attila**

Újkeletű molekuláris-genetikai mérő módszerek: Ezt most mind mutasd meg, de gyorsan!

És akkor most lassú nyugalmas tempóban vágjunk bele az utóbbi években kidolgozott mérési és kísérleti módszerekbe. Megnézzük részleteikben hogyan működnek és mire használhatók.

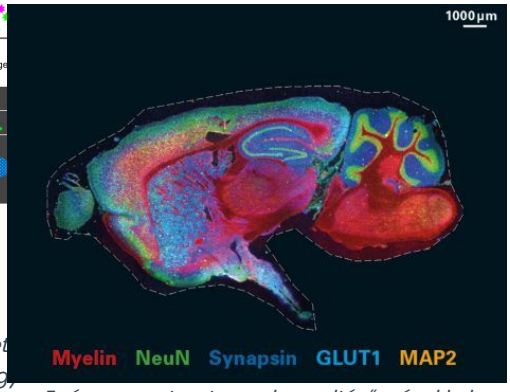
Multiplex immunhisztokémia

Ez szigorúan véve nem genetikai technika, hiszen nukleinsav manipulációt nem alkalmaz. De, mint jelentős, 2025ben új módszert, itt érdemes bemutatni. A többszörös fluoreszens immunfestés extrém felturbózott alakja, alapelvei is hasonlóak.
Nem egyetlen fehérjét, hanem 5–20 (új technikáknál akár több tucat) molekula elhelyezkedését vizsgáljuk ugyanazon a szövetszelvényen.

Két fő stratégia létezik: (1) Spektrális multiplexelés - Minden ellenanyag különböző színű festékkel (fluoroforral) kap. A mikroszkóp spektrális felbontással külön választja a jeleket. (2) Ciklikus eljárások - Egy körben 2–4 marker festése → kép készítése, majd fluorofór inaktiválása/elvonása. Újabb 2–4 marker festése → kép készítése. Végül a képeket algoritmus rendezi egyetlen multiplex képpé.

A módszer különösen hasznos az agykutatásban, mert megmutatja, hogyan helyezkednek el egymáshoz képest a különböző neuronok, gliasejtek vagy szinaptikus fehérjék, illetve hogyan változik a sejtek összetétele betegségekben. A multiplex immunhisztokémia terület egy olyan „többrétegű szövettérkép”, amely egyszerre mutatja meg a szövet szerkezetét és molekuláris sokszínűségét.

A multiplex immunhisztokémia menete. Festhet egyszerre (festékkel konjugált A-t) vagy párhuzamosan több színnel egyszerre (és ezt is többször lehet ismételni). Utána tetszőleges csatornákat és kölcsönhatásaikat vizsgálhatjuk.

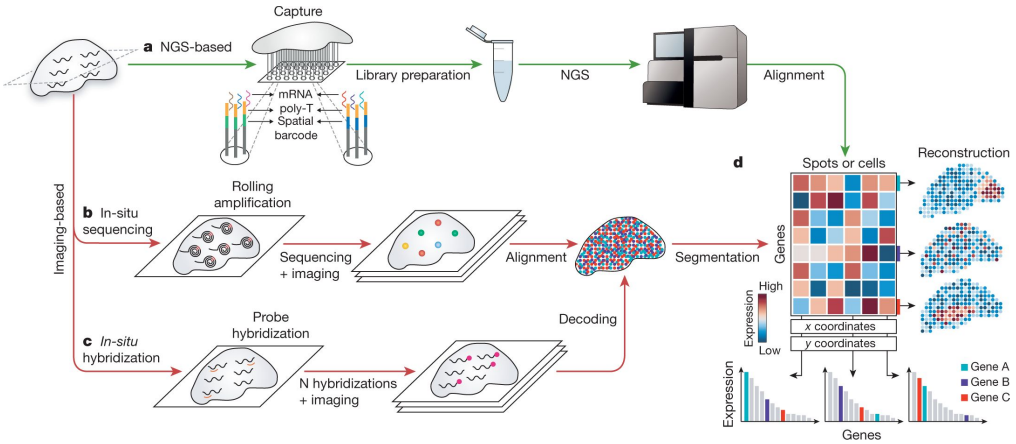


Egéragy metszete, melyen eltérő színekkel festették a rostok lefutását jelző myelint (piros), az idegsejtek sejtmagját (zöld), a szinapszisokat (sötétkék), az idegsejtek dendritjeit (sárga), valamint a gliasejteket és agyi kapillárisokat (világoskék).

Spatial transcriptomics: Hogyan lesz térkép a a gének kifejeződéséből.

A spatial (térbeli) transcriptomics lényege, hogy nemcsak azt tudjuk meg, milyen gének aktívak egy szövetben (milyen mRNS-eket találunk), hanem azt is, hogy hol aktívak. Ez azért forradalmi, mert a rétegekből, magokból és területekből álló agyban a génexpresszió sejtekre és rétegkre jellemző mintázatai sokszor csak térbeli elhelyezkedésüket figyelembe véve érthetők meg igazán. Megint előrángatva a szociológusokat. Annál az adatnál, hogy milyen a fizetések és az iskolai végzettségek eloszlása, sokkal többet mond, ha felrajzoljuk, hogy a különböző végzettségű és keresetű emberek, hol laknak Budapesten. Ebből például már megtudhatjuk, mely városrészekben milyen típusú feladatokat kell megoldani.

Ehhez nem elég tudni azt, hogy egy agyterületen ilyen és ilyen molekulák találhatók a sejtekben, hanem azt is kell látni, hogy a terület mely részének (mag, réteg), mely sejtjeiben, milyen molekulák fejeződnek ki együtt. A technika trükkje egyszerű elv köré épül. Minden mRNS-t „megjelölünk” a keletkezési helye alapján, majd ez a jelölés végig „rajta marad” a feldolgozás során.



A térbeli transcriptomika munkamenete.

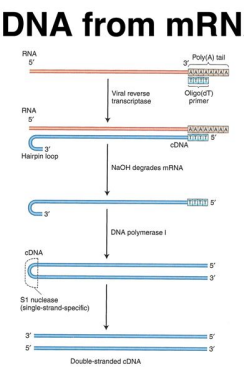
1. Lépés: Az agyszövetet gyorsan lefagyasztják (hogy az mRNS-eket megőrizzék), majd 5–10 µm vastag szeleteket vágnak. Ezeket ráhelyezik egy speciális tárgylemezre, amelyre korábban apró, láthatatlan RNS pozíciókód szekvenciákat nyomtattak („boltban" lehet ilyen lemezeket vásárolni). Ezek a mikroszkopikus kódmezők a térbeli információ kulcsa.

2. Lépés: A tárgylemez felülete mikroszkopikus rács, amelynek minden pontja tartalmaz egy egyedi térbeli vonalkód szekvenciát (barcode) és egy hozzá kapcsolt oligo(dT) szakaszt. Ez köti majd meg az mRNSek poli-A farkát. Ez a rács valójában több ezer minilabor, minden egyes pont egyedi azonosítót hordoz. Mintha a szövetet egy olyan papírra tennénk, amely négyzetrácsos, és minden négyzet más-más QR-kódot tartalmaz.

3. Lépés: Az mRNS-ek „ráfolynak" a kódokra. A szövetet fixálják és átjárhatóvá teszik. Ez azt jelenti: a sejtek kinyílnak, az mRNS-ek kiszabadulnak, és belefolynak a tárgylemez alatti mikropontokba. A kiszabadult mRNS-ek ott kötődnek meg, ahol épp „leszálltak" – vagyis azon a pixelhelyen, amely alatt a sejt volt. Ezzel a térbeli információ át is adódott, minden mRNS megkapja annak a pixelnek a vonalkódját, amely alatt volt.

4. Lépés: Az mRNS-ekről cDNS készül, amelybe beépül a térbeli vonalkód is, tehát a cDNS két információt tartalmaz: MELYIK génhez tartozik (szekvenciából tudjuk) és hogy HONNAN származik a szövetben (barcode alapján). Ez a kettős jelölés teszi lehetővé a térképezést.

Itt egy kis magyarázó kitérő. Mi az a cDNS és a reverse transcription? A biológiai rendszerek legtöbbjében (kivéve néhány vírust) a genetikai információt az RNS-nél ellenállóbb DNS hordozza. Erről íródnak át aztán a különböző RNS-ek, melyek vagy a fehérjeszintézishez szállítanak információt vagy pl. riboszóma alkatrészek lesznek. Ezért ugye a sejtekben a DNS replikálódik, az RNS nem. Tehát a sejtek enzimrendszere, amit mi is használunk a molekuláris biológiában, alapjában véve DNS manipulációra van „fejlesztve". Ezért amikor RNS-információval szeretnénk dolgozni, annak információ tartalmát először átmásoljuk DNS-be, majd azzal dolgozunk. Az RNS -> DNS információ áramlási irány nem szokványos a biológiában, de néhány retrovírus rendelkezik olyan enzimekkel, amik ezt a másolást meg tudják csinálni, ez a reverse transcriptáz. A retrovírusok pontosan erről az akcióról kapták a nevüket. Alapjában véve RNS-t használó vírusok, de szaporodásukhoz először DNS-be másolják kódjukat, sőt ez beépül a genomba is, ahonnan évek múlva is újra előbújhatnak (ilyen az AIDS vírus is).



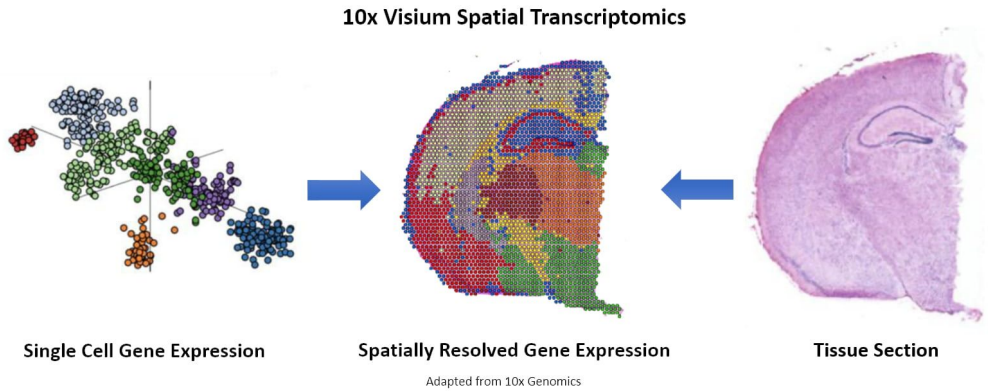
A cDNS átírás lépései. A hozzádatott vonalkódok oligo dT farka hozzátapad az RNS, hez. A vírusból izolált reverse transcriptáz átírja a kiegészítő DNS szálra az mRNS információját. Ezután az mRNS-t elbontják, majd a szálat kiegészítik kettős szálúra. A továbbiakban a kettősszálú DNS-eket már PCR-al hatékonyan lehet sokszorozni, végül szekvenálni.

5. Lépés: A cDNS-ek összegyűjtése és szekvenálása (bázissorendjének, azaz információtartalmának meghatározása). A térbeli kódolt cDNS-eket leválasztják a tárgylemezről, majd nagymélységű szekvenálást végeznek (RNA-seq).
Az eredmény egy hatalmas lista:

Pixel (térbeli kód)	Gén neve	Hányszor jelent meg
A14	Gad1	57
A14	Slc17a7	0
B03	Slc17a7	112

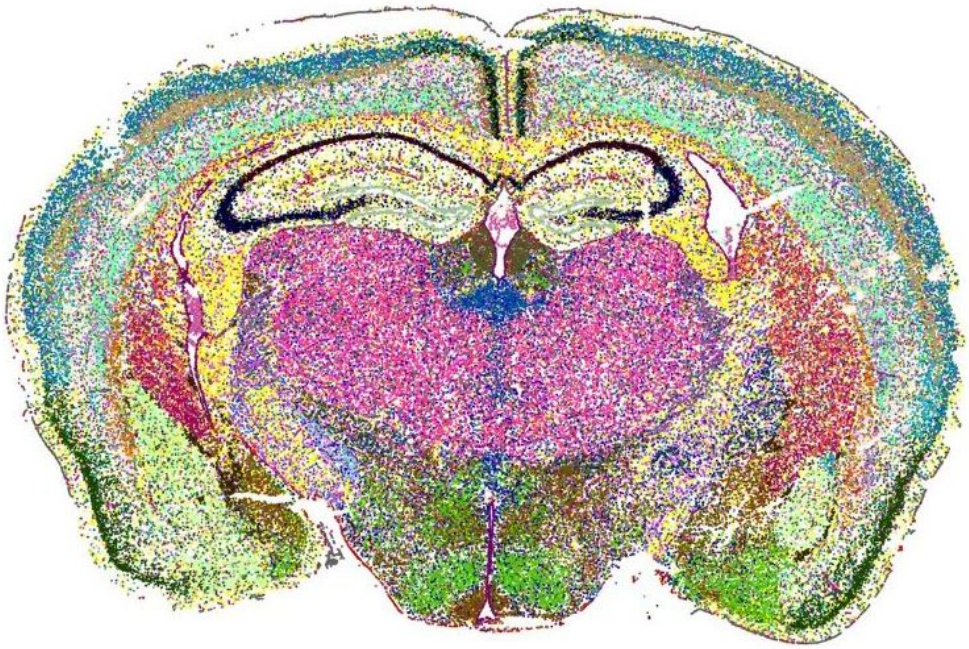
Ez lényegében egy számítógépes puzzle, de minden darab (mRNS) megmondja, melyik

négyzetből származik.



Klaszterezési technikákkal csoportosítják a sejteket az általuk jellemzően kifejezett gének alapján (bal), majd a sejteket a vonalkódok alapján ráhelyezik az agyszelet térképére (jobb). Ezután vizsgálható a pozíció (agyi struktúra) és a kifejezett gének viszonya (közép).

6. Lépés: Térképpé alakítás. A bioinformatika rekonstruálja a rács szerkezetét, melyik pixelben milyen mértékben fejeződött ki adott gén, hogyan különülnek el a sejttípusok térben, mely gének aktívak együtt egy-egy rétegben, magban, agyterületen. Az eredmény egy olyan hőtérkép, amely megmutatja, hol milyen gének „világítanak" a szövetben. Ez vizuálisan nagyon hasonlít az agyi aktivitást mutató fMRI térképekre – de itt nem véráramot, hanem konkrét gének működését látjuk. Ábrázolhatunk színekkel egyszerre több gént, de akár arányokat, összefüggéseket is megjeleníthetünk.
7. Lépés: Sejttípusok és anatómiai rétegek rekonstruálása.
Mivel egy pixelbe több sejt is eshet, a modern algoritmusok mért génkombinációk alapján sejttípusokat következtetnek és térbeli csoportosítást végeznek, a térkép rétegeit és határait automatikusan felismerik. Az eredményeket integrálják más adatbázisokkal (Allen Brain Atlas, Cell Types Database). Így megkapjuk mely rétegekben vannak pl. GABAerg sejtek, hol vannak serkentő projekciós neuronok, melyek a gliasejtek gyűjtőzónái, hogyan változik mindez betegség, fejlődés vagy stressz hatására.



500 gén kifejeződésének elemzése után kapott sejttípus eloszlás mintázat egér agy térképére rajzolva. Jól látszik, hogy az egyes területek rétegeiben más kombinációban fejeznek ki géneket a sejtek. Ezek egyrészt sejtvonal-fejlődési, másrészt funkcionális különbségeket jeleznek.

Röviden összefoglalva
A spatial transcriptomics kulcsa, hogy a szövetet egy kódolt rácsra helyezzük. Minden rácspont egyedi vonalkódot tartalmaz. A sejtekből „kiszabaduló" mRNS-ek megkapják ezt a kódot. A kód beépül a cDNS-be. A szekvenálás után minden molekuláról tudjuk, hogy melyik helyen volt. A génkifejeződés így térképpé válik.
Ez a módszer egyfajta molekuláris GPS az agyszövetben, megmutatja, hol vannak az egyes sejttípusok, milyen génhálózatok aktívak, és hogyan szerveződnek térben.

Nyilván ezt még lehet azzal barokkozni, hogy mondjuk az embrionális fejlődés során egyre későbbi időpontokban végezzük el ezt a térképezést, vagy például összehasonlítunk egy egészséges és egy beteg agyat. Így felderíthetjük a fejlődést mozgató térbeli kölcsönhatásokat vagy hogy egy-egy betegség mely sejtek változásából ered.

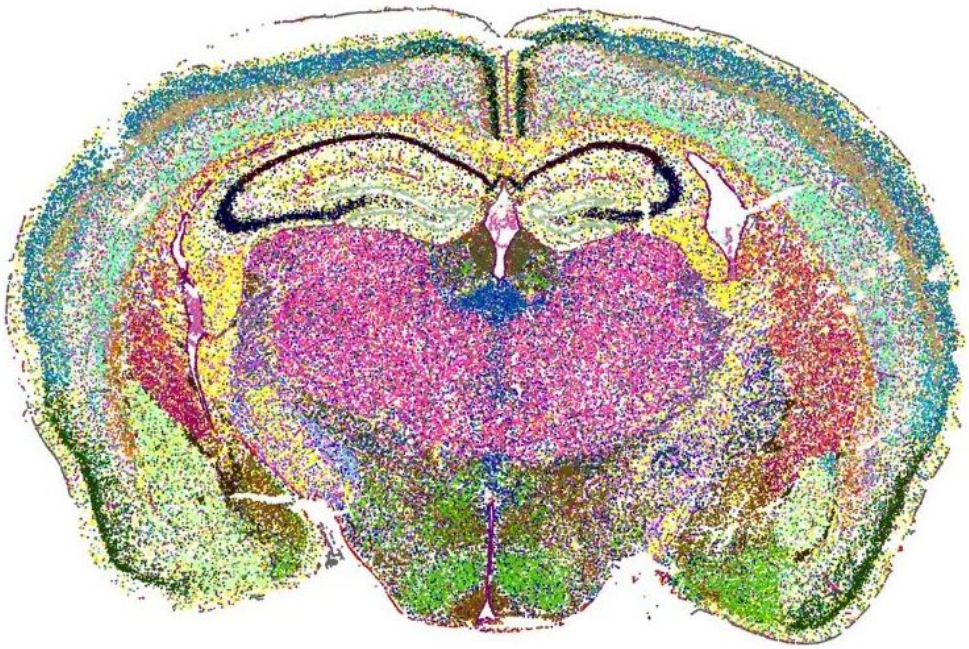
Szerző: **Gulyás Attila**

Nyugodt, Békés Ünnepeket kívánunk minden olvasónknak!

Kedves olvasók!

Végre sikerült behozni a lemaradásomat és igaz csöppnyit késve, de mindenkinek sok jó könyvet, békességet és nyugalmat kívánok az idei év hátralevő napjaira és a jövő évre.

Karácsonyfa kép helyett az előző bejegyzés színes génkifejeződés térképét mutatom be újra.



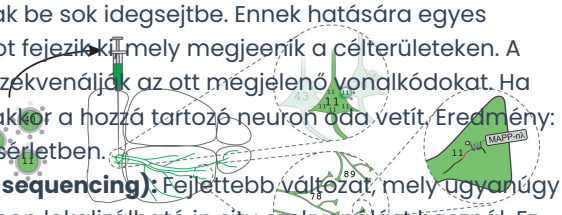
Szerző: **Gulyás Attila**

MAPseq és BARseq, molekuláris projekció térképezés: ki-kivel van az agyban?

Emlékeztek még arra, a hőskorban hogyan néztük meg mely agyterület van összeköttetésben egy másikkal? Nyomkövető anyagokat, vagy kicsit később vírusokat adtunk be egy-egy agyterületre, majd immunfestéssel kimutattuk, hogy egyes sejtek hova küldik axonjaikat. Ezekkel a módszerekkel egyedi kísérletekkel lehetett felderíteni, hogy egy terület hova vetít (anterográd jelölés), vagy mely területek vetítenek egy helyre (retrográd jelölés). Az agyban azonban sok terület van, és a kombinatorikus robbanás miatt ezeket rengeteg lehetséges pálya kötheti össze. Arról nem is beszélve, hogy tapasztalatink szerint, egy agyterület különböző sejtcsoportjai más célterületre vetíthetnek. Szükség volt tehát olyan módszerekre, melyek egy menetben rengeteg vetítést derítenek fel, és még a kiinduló sejtek típusát is meghatározzák.

A bemutatandó két módszer kidolgozása erre az igényre adott megoldást. Mindkettő DNS-alapú módszer, amelyekkel axonpályákat lehet nagy felbontással követni, sok sejtre egyszerre.
MAPseq (Multiplexed Analysis of Projections by sequencing): Vírusvektorral egyedi

nukleinsav-barkódot (vonalkódot) juttatnak be sok idegsejtbe. Ennek hatására egyes idegsejtek axonágai ugyanazt a vonalkódot fejezik ki, mely megjeenik a célterületeken. A célterületek szövetmintáit felszeletelik, és szekvenálják az ott megjelenő vonalkódokat. Ha egy vonalkód X agyterületen jelenik meg, akkor a hozzá tartozó neuron oda vetít. Eredmény: több ezres projekciós mintázat egyetlen kísérletben.

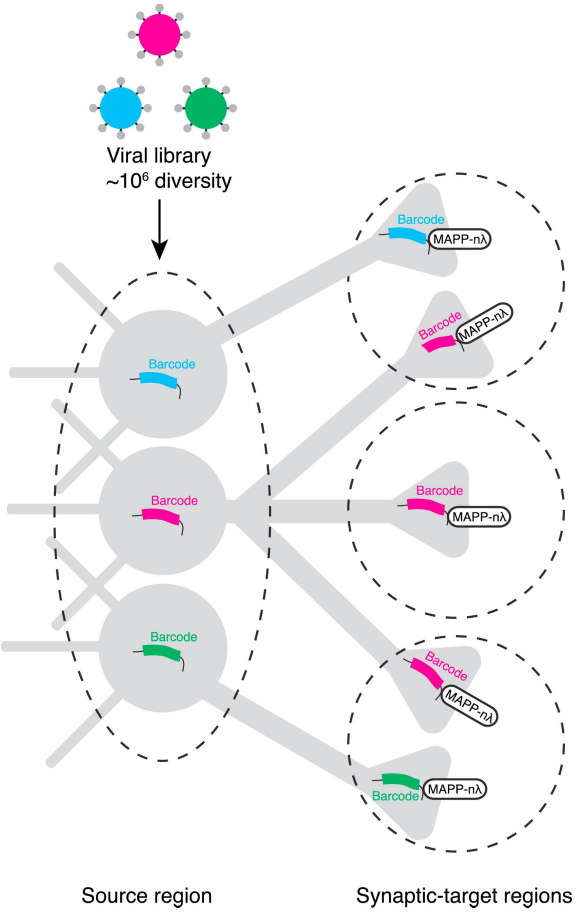


A mintázatok létrehozásához szükséges vonalkódok bejuttatása a célterületre vonalkódot hordozó vírusrészecskék készítése, majd injekcióban az agyba, majd a várakozási idő eltelte után a különböző agyterületeken található vonalkódok azonosítása.

BARseq (Barcoded Anatomy Resolved by sequencing): Fejlettebb változat, mely ugyanúgy vonalkódolt vírusokat ad be, de ezután térben lokalizálható in situ szekvenálást használ. Ez lehetővé teszi, hogy: megőrizzük a sejtek anatómiai helyét, és mégis több ezer kapcsolatot deríthessünk fel, így a teljes agy projekciós architektúrájának feltérképezésére alkalmas. Új sejttípusok – különösen vetítő neuronok – osztályozására, hálózati modellek ellenőrzésére (pl. PFC–talamusz–striátum kör információszerkezetének feldolgozására) használható.

A dolgok menete:
1. A kutatók előre elkészítenek egy vírusbankot (library-t), mely sok-sok (tízezres–százezres) különböző, véletlen nukleinsav-szekvenciát tartalmazó vírusrészecske-keveréke. Mindegyik barcode egy rövid (~30–100 bázis) random DNS-sor, így minden vírusrészecske egyedi kódot hordoz.
2. A víruskeveréket (AAV- vagy lentivírus) injekcióban egy adott agyterületre adják be (pl. V1, piriform cortex, hippokampusz CA1 stb.). A terület nagyságától és sejtszámától függően lehetőség szerint úgy hígítják a vírust, hogy egy sejtet átlagosan csak 1 virion fertőzzön meg.
3. A vírus bejut a neuronba, és kifejezi a barcode RNS-t. Ez az axonba is eljut, így a célterületeken lévő axonterminálisokban is kimutatható lesz a kód. Ezért tudják szekvenálni a célterületből az axonvetítések mintázatát. BARseq-ben a barcode DNS vagy RNS in situ kerül szekvenálásra, ezért térinformatikailag is megmarad a sejt és a vetítés helye és identitása.

Számos kérdésre kaphatunk így választ:
1. Vajon ugyanabból az agyterületből a különböző sejtek eltérő célterületekre vetítenek-e? Példák: V1 vizuális kéreg rétegeinek sejtjei -> külön projekciós „típusok” (superior colliculus, lateralis geniculatus, másodlagos kéregmezők)
Piriform kéreg -> szétszórt, diffúz projekciók egyedi mintázatokkal
Prefrontális kéreg -> striatum és talamusz alterületeinek összeköttetése



2. Elágaznak-e a sejtek axonjai?
Ha egy sejt axonja több célterületre is vetít, akkor ugyanaz a molekuláris kód jelenik meg több különböző szöveti mintában. Ennek feltérképezése korábban rendkívül nehéz volt, mert hagyományos nyomkövető anyagokkal vagy teljesen töltötted a sejtet (de akkor egyetlen sejtről volt adat), vagy tömeges jelölést alapján kellett sejt-populációk vetítését átlagolni.

3. Mekkora az átfedés az egyes sejtek

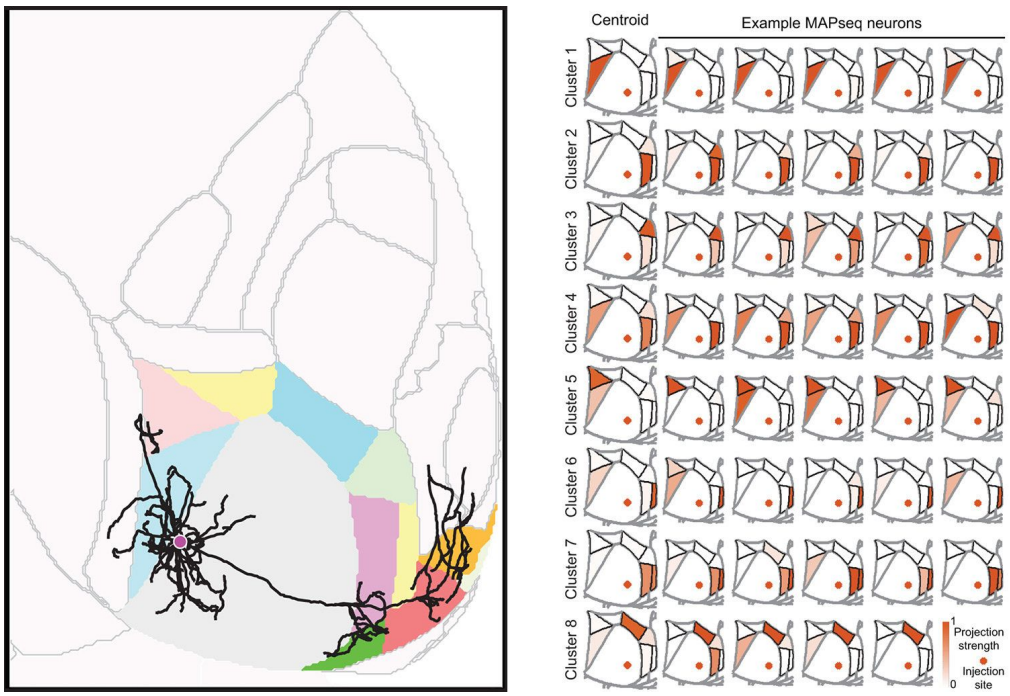
vetítése között?
A MAPseq/BARseq adatstruktúra természeténél fogva minden neuron egy vektor, amelynek dimenziói a célterületek, a vektor komponensei a barcode-felbukkanások aránya az adott területeken. Ez alapján mérhető két sejt mennyire vetít ugyanoda, mennyire különböznek a mintázatok, vannak-e jól elkülönült alcsoportok, gradiensek vagy folyamatos átmenetek? Az egyik nagy felismerés az volt, hogy sok agyterület nem homogén projekciós egység, hanem belül több sejtcsoport finoman eltérő vetítő mintázatot mutat. Ezt a hagyományos anatómia nem látta.

Felderíthető, hogy egy terület különböző sejtjei mely területekre vetítenek, vannak-e elágazó axonágaik, illetve hogy egy terület kap-e bemeneteket eltérő sejttípusoktól.

4. Sejttípusok összeköthetők projekciómintázatokkal. A BARseq in situ olvasása miatt, a sejt anatómiai helye, molekuláris profilja és projekciós mintázata összekapcsolható. Tehát megmondható például, hogy a felső V1 (elsődleges látókéreg) rétegek mely neuronjai vetítenek a superior colliculusba, és melyek a talamuszba, hogy piriform cortexben milyen molekuláris alcsoport milyen projekciós mintázattal jár, hogy a prefrontális kéreg mely alcsoportjai vetítenek a dorsalis vs. ventralis striatumba. Ez funkcionális-anatómiai „sejttípus × hálózat" mátrixot ad.

5. A teljes agyon belül térképezhető egyetlen axon jelenléte. MAPseq esetében bármely agyterület, amelybe az injektált populáció vetít, „felvillan". Akár távoli vagy nagyon gyenge projekciókat is megtalál. Ez sokszor olyan célterületeket is kimutat, amelyeket klasszikus pályakövető technikák nem láttak vagy vitatottak voltak a gyenge jel miatt.

6. Nagyszámú sejt vetítésének vizsgálata statisztikai alapú hálózati elemzést tesz lehetővé. Projekciós csoportokat, funkcionális modulokat, hálózati hierarchiákat (pl. PFC -> talamusz -> striatum rendszer) lehet precízen feltérképezni. Ez alapvető változást hozott a „connectomics" területére, mert sejtszinten, nem csupán rostkötegekkel dolgozik. Radásul a tömeges connectome eredményeket nyújtó DTI-MRI-vel ellentétben a vetítések irányáról is beszámol.



Bal: Egyetlen idegsejt axonfájának elágazása az egér agyában. A kutatócsoportnak 3 évébe telt 31 ilyen idegsejt axonfa feltérképezése. Jobb: A MAPseq módszerrel ezzel szemben 3 hét alatt, a költségek töredékéért, 591 idegsejt célterületeit azonosították az egér elsődleges látókérgében. A vetítési mintázatokra vonatkozóan hasonló következtetésekre jutottak. A „kiolvasás" azonban drámaian többet mond. 8 vetülési „motívumot" azonosítottak a kutatók (8 klaszter, vízszintesen olvasva), ahol a magasabb rendű látókérgi területekkel fennálló kapcsolatmintázatokat és azok

erősségét színintenzitás jelzi.

A MAPseq és BARseq segítségével tehát meg lehet mondani:
- ✔ hogy egy régió különböző neuronjai hova vetítenek
- ✔ hogy egy axon elágazik-e és hány célterülete van
- ✔ hogy mennyire fedik át egymást a neuronok projekciós célpontjai
- ✔ hogy a projekciók erőssége milyen mintázatot követ
- ✔ hogy a projekciók összekapcsolhatók-e molekuláris sejttípusokkal
- ✔ hogy teljes agyon belül „hol bukkan fel" egy adott neuron axonja

Tehát a módszerek nem csak azt mondják meg, hova megy egy axon, hanem a projekciós logika mögötti sejttípus- és hálózatszerveződést is feltárják.

A következőkben a hasonlóan nagy áteresztőképességű „omics" technikákkal folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Herpesz-állás: avagy miért bújnak a vírusok az idegsejtekbe?

Abban a felemelő Karácsonyi-Újévi élménben volt részem, hogy talán a sok beiglitől, elindultak bennem a Herpes zoster vírusok, és egy meglehetősen fájdalmas, nyaki-felkar-váll-hát övsömör formájában lecsaptak rám. Akinek még nem volt leírom a tüneteket, akinek volt, már ismerős.



A Herpes zoster vírus által okozott övsömör egy mellkasi dermatómát rajzol ki a háton. Nekem a jobb kar, váll dermatómában volt a fertőzés.

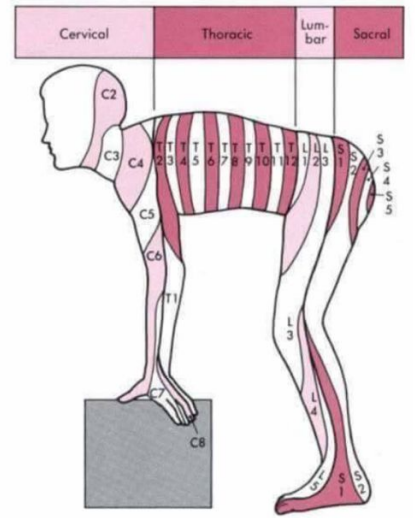
A dolog azzal kezdődött, hogy a karomban-vállamon fokozott bőrérzékenység alakult ki, mintha foltokban kicsit megégettem volna. Helyenként meglehetősen viszketett is. Emellett a fülemben furcsa eldugulást és érdekes visszhangokat kezdtem hallani, melyek 2-3 nap után elmúltak. A java csak a 3-4. napnál kezdődött. A nyakamban, a gerincem jobb oldalán, megjelent egy feszítő, izzó fájdalom, majd ezek után nem sokkal a jellegzetes herpesz vírusokra jellemző piros bőrpír, duzzanat és hólyagok a korábban érzékeny területeken. A dologban az a kemény, hogy a nyaki fájdalom éjszaka a legrosszabb és ha lefekszem (vízszintesbe kerülök), valami olyan geometriai-mechanikai helyzet alakul ki, hogy még jobban fáj, ráadásul a klasszikus fájdalomcsillapítók sem hatnak. Beszedtem én a fiókban található egész spektrumot, de ez semmi eredménnyel nem járt. Hogy miért alant elmagyarázom.
No szóval most tartok a 3. éjszakánál, melyet ébren, fel alá mászkálással, furcsa testhelyzetben megpróbálok aludni, de sikertelenül vergődéssel töltöttem. Mindeközben fejemet a nyakamon úgy hordom, mint egy parázsló izzó karóra tűzött kissé meglottyant sütőtököt.

Mindezt nem azért írtam le, hogy bárki is sajnáljon, hanem meg szeretném osztani azt a sok érdekes dolgot, amit az álmatlan éjszakákon, főleg ChatGPT kényszerbarátomtól tanultam.

Hogyan jön az övsömör egy agykutatásról szóló blogba? Van valakinek tippje?
Hát úgy, hogy a ravasz Herpes zoster vírus az érzőidegsejtekben bújik el és alkalmanként innen támad. Az övsömört ugyanaz a vírus okozza, mint a bárányhimlőt. Aki nem volt gyerekkorában bárányhimlős az nagyon szenved, ha felnőtt korában kell átesnie rajta. Aki volt, annak is lehet (bal)szerencséje hozzá, hogy övsömör formájában visszatér. Hát nekem ez a második alkalom, az első vagy 35 éve volt. Most sajnos sokkal kellemetlenebb volt, mert a nyaki C3-as dermatómámban jelentkezett.

És itt jön az idegrendszer. **Mi az a dermatóma?**
A szótárban az áll:

> Dermatóma = a bőrnek az a szegmentális területe, amelynek érző beidegzését egyetlen gerincvelői ideg (vagy agyideg) látja el.



A dermatómk szabályos elhelyezkedése igazán jól egy előre hajolt emberen látszik, hiszen a végtagok a sezgmensek lefelé nyúló meghosszabbításai.

Mi az a szegmentális terület? Nos hát igazából még mindig őrizzük féreg őseink emlékét. Gerincünk szegmentális, csigolyákból áll (lábaink, karjaink csak lelógnak ezekről), néhány szegemsen bordák fityegnek. Minden két csigolya között, a háti oldalon belép egy érző idegköteg, a hasi oldalon pedig kilép egy mozgató idegköteg. Ezek a kötegek a férgekben egy- egy gyűrűt idegeztek be, érzékeltek és mozgattak. Amikor hallá váltunk, majd kimászva a szárazföldre a frissen fejlesztett végtagokkal, azok a szegmensek, amin a végtagok lógtak megnövekedtek, de továbbra is az ahhoz a szegmenshez tartozó idegek látják el őket. Nagyobb szegmenseken nagyobb területet idegeznek be az idegek.

A herpesz vírusok H. zoster (bárányhimlő, övsömör) és a H. simplex (pl. ajakherpesz) az érző idegeket fertőzik meg és ott lappanganak évtizedekig. Máig sem teljesen tisztázott körülmények között időnként aktiválódnak és betegségtüneteket váltanak ki. Szegmentálisan, azaz egy szegmentális érző idegben kezdenek el szaporodni és fájdalmas, hólyagos bőrtüneteket kiváltani (övsömör, szájherpesz). A herpeszes embertől nem kell tartani, „nem kapod el", mert már gyerekkorodban elkaptad (praktikusan mindenki elkapja), csak ha szerencsés vagy nem jön ki rajtad.

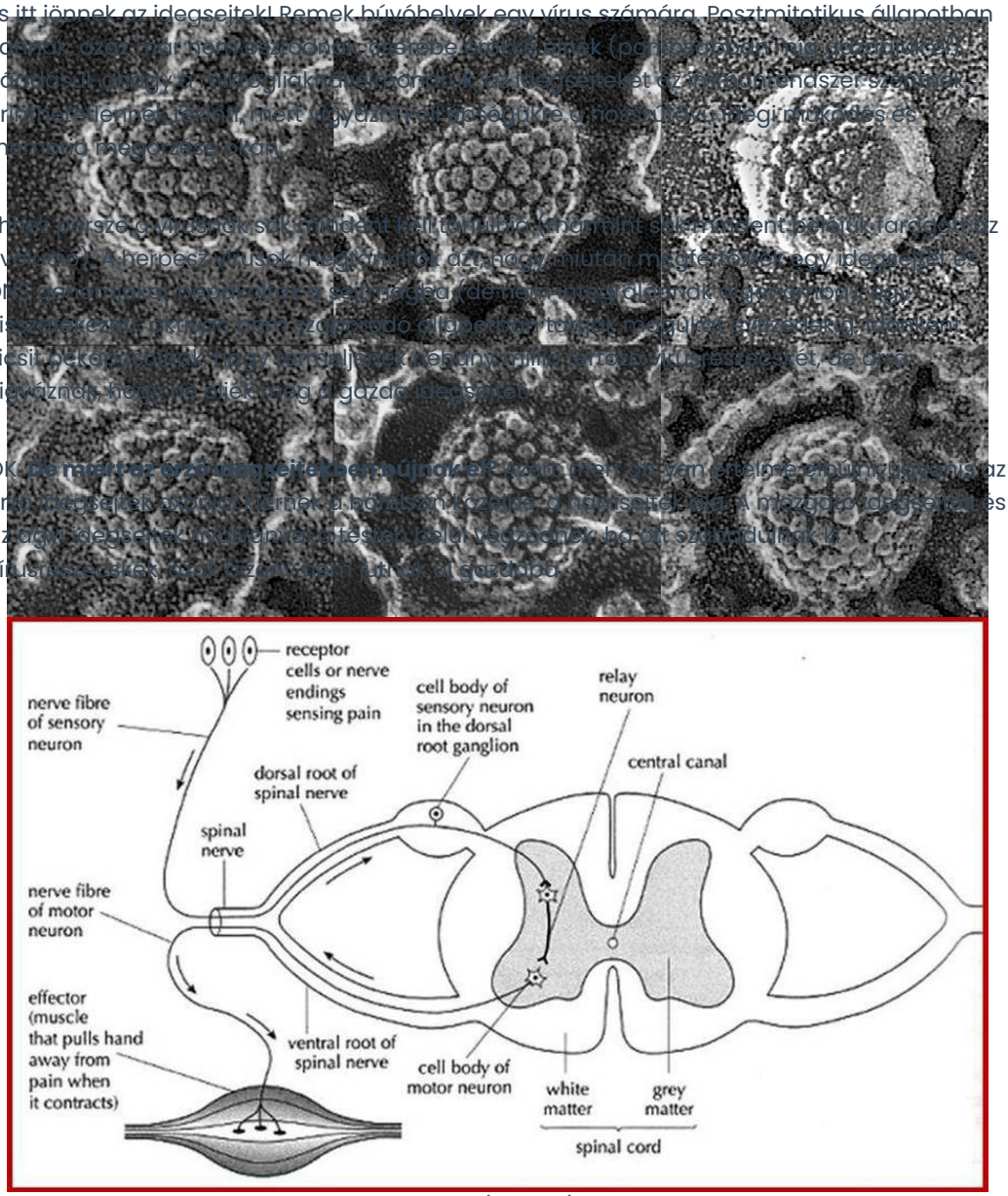
> Ez is olyan, mint a lábgomba. Mindenhol ott van, és hogy kijön-e rajtad vagy nem immunrendszered állapotától és egyéb faktoroktól függ. Sokan hordanak papucsot az uszodában, hogy ne legyen gombás a lábuk. A papucs megvéd attól, hogy elcsússzunk vagy belelépjünk valamibe, de lábgomba ellen teljesen felesleges, mert az minden vízcseppben ott van. Sőt, ha állandóan hordjuk és ezért tovább nedves a lábunk még árthat is 😊.

Miért költözködik be e a herpesz vírus az idegsejtekbe és mit csinál ott?
Amikor kitört a SARS-COVID járvány és meglehetősen magas volt a halálozási arány, a virológusok mondták, hogy majd megszelídül. Mi az, hogy megszelídül? Egy vírusnak, ha hatékonyan akar terjedni és sokáig fennmaradni, akkor jobban jár, ha vigyáz a gazdára, nem öli meg, hanem sokáig együttél vele, és időnként kicsit szaporodik és tejed. Megtanul együtt élni a környezetével és vigyázni rá. Hát sajnos ezt az emberiség nem tanulta meg és kezdi az elpusztulás közelébe taszítani gazdáját, a Földet. Szóval nincs igaza agent Smith-nek a Mátrixban, amikor a megbilincselt Morpheusnak azt mondja, hogy: „Ti emberek olyanok vagytok mint a vírusok, mindenhol elszaporodtok és elpusztítotok mindent!" Mert a vírusok gyakran ennél okosabbak, csak néhány új, buzgó vírus halálos, a vírusok 99%-a jelentősen békésebb.

És itt jönnek az idegsejtek! Remek búvóhelyek egy vírus számára. Posztmitotikus állapotban vannak, azaz már nem osztódnak, tulajdonképpen [illegible] (pontosabban nincs [illegible]). Ráadásul, ahogy a fentebb említettük, elszigetelik az idegsejteket az immunrendszer szemei elől, érintkezésbe lépni [illegible], mert [illegible] a [illegible] a normális idegi működés és a memória megőrzése [illegible].

Ehhez persze a vírusnak sok mindent kell tudnia. Ahogy sok mindent [illegible] az evolúció). A herpesz vírusok megtanulták azt, hogy miután megfertőzték az idegsejtet, [illegible] DNS-ének [illegible] az sem [illegible] (de nem [illegible] a [illegible] viszonylagos [illegible] a [illegible] kicsit [illegible] [illegible] vigyázni, hogy ne [illegible] a gazda idegsejtet.

OK, de miért az érző idegsejtekben [illegible]? Azért, mert ott nem [illegible] az érző idegsejtek [illegible] a bőrfelszín közelében [illegible] a mozgató idegsejtek és az agy idegsejtjei [illegible] festen belül [illegible] a vírusrészecskék [illegible] a gazdára.



A reflexív rajzán látszik, hogy a gerincvelő háti (dorzális) részén léponek be a testfelszínről jeleket szállító érzőidegek, melyek sejtestjei a hátsó gyöki ganglioban helyezkedne el. A refleekre választ adó mozgató idegek az alsó (ventrális) gyökön keresztül távoznak és a test belsejében elhelyezedő izmokat idegzik be.

Miért csak időnként jelentkezik az övsömör és szájherpesz, mi történik ilyenkor? Hogy miért durran be a herpesz azt még nem értjük igazán. Tippjeink vannak rá. Ugye egy sejtben levő vírus, még ha az idegsejtben is van, felhívja magára az immunrendszer figyelmét, azaz az immunrendszer kordában tartja a herpesz vírusokat. Az egyik tipp szerint, ha kicsit meggyengül az immunrendszer akkor jön elő az övsömör. A zoster el kezd szaporodni az érző idegsejtek sejttestjeiben, amik a gerincvelő hátsó gyökerének ganglionjaiban találhatók (no ez a fájdalmasan izzó csomó az én nyakamban) és axonágaikon vírusrészecskéket juttatnak a bőrbe. Az idegsejtekből kiszabadult vírus aztán már nem finomkodik, nem fogja vissza magát, hanem masszív, lizáló (feloldó) vírustámadásba lendül, megöli a hámsejteket és a hólyagokból a környezetbe szabadul, hogy fertőzzön. Ennek eredményeként alakulnak ki a bőrön a piros, duzzadt, hólyagos sömörök. A simplex, amelyik az ajakherpeszt okozza, mivel az arcot beidegző háromosztatú agyidegben lakik, még rejtélyesebb hatásokra indul. Van, akinek attól, ha undort okozó ételt kell ennie, van, akinek attól, ha fogorvoshoz megy, esetleg vizsgadrukkja van. Mindegyik esetben aktiválódik az agy érzelmi rendszere és egyfajta stresszt jelez az agyideg számára, amitől a vírus

beindul. A dolog annyira bizarr, hogy akár tanult is lehet a reakció, nem is kell az eredeti kiváltó inger, akár a helyzet gondolata is kiválthatja.

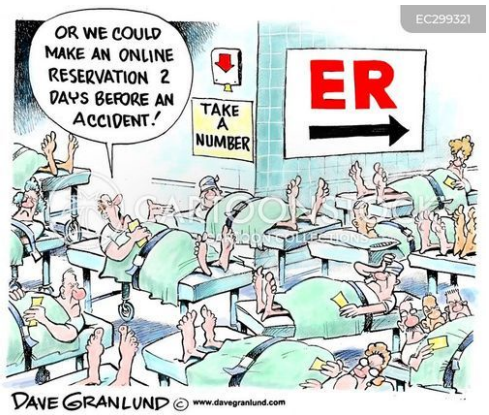
Lapozzatok a bejegyzés elejére és olvassátok el alaposan önsajnálkozásomat. Azért ilyen hosszadalmas, mert le akartam írni a fázisokat, hogy most itt összevethessem a fertőzés és a fájdalom lefutásával.



A csigolyák közt belépő idegek iedegsejtjei a hátsó gyöki dúcban vannak, beszorítva a csigolyák nyúlványai közé. Amikor gyulladástól megduzzadnak fájdalmas nyomás alakul i bennük.

A herpesz fertőzés két ok miatt fáj. Egyrészt mert van egy hámszöveti károsodás (ez a kevésbé fájdalmas) és van egy idegsejti hatás, ami felettébb fájdalmas. Az érző idegsejtek mindenféle stresszre (gyulladás, sérülés, fertőzés) azzal válaszolnak hogy felcsavarják érzékenységüket, több Na csatornát, kevesebb K csatornát és megváltozott Ca csatornákat fejeznek ki, hogy depolarizáltabbak legyenek. Ennek célja, hogy jelezzék az adott területen valami gond van, vigyázni kell rá, óvni kell, ne állj rá, stb… Amikor a vírus elkezd beindulni, ezt az idegsejtek érzik és gyanakvóan érzékenyek lesznek. Igaz, a zoster belülről jön nem a külvilágból, de az érzékenység ugyanúgy megnő, Ezért van az első fázisban a bőrérzékenység. Később a vírus aktívabbra kapcsol és ez feltűnik az immunrendszerek. Fehérvérsejtek, citokinek áramlanak a hátsó (ideg)gyök ganglionja köré, melyek a csigolyák közé a gerinc mellé vannak beékelve. A ganglion környezete megduzzad és elkezdni nyomni, a már amúgy is érzékennyé vált dűcot és az abban lévő sejteket. Megjelenik az izzó, feszülő parázs a megfelelő dermatóma dúca helyén. Nekem nem volt szerencsém ezúttal, mert a C3-as szegmensem indult be. Ez a nyaki szegmens adja a kar egy részének és a vállnak a beidegzését, emiatt jelentősen nagyobb, mint mondjuk a bordák szegmenseinek dúcai, jobban duzzad és erősebben fáj. Aki emlékszik a tüneteimre az rákérdez: És a furcsa kezdeti hallási tünetek honnan eredtek? Hát onnan, hogy a C3-as dúcból a vírus aktiválás hatására kiszabaduló citokinek (az immunrendszer üzenetei) a nem messze található halló átkapcsoló pálya dúcait is megzavarták egy kicsit, de szerencsére ez nem tartott sokáig. A fertőzés következő fázisában, amikor a vírus megtámadja a hámsejteket megjelennek a sömörök. A fájdalom marad és erősödik.
No itt tartottam, amikor elkezdtem aggódni, és utánajárni a dolgoknak, mert hallottam már olyan herpesz vírusokról, amik maradandó agykárosodást okoznak. Szerencsére hamar kiderült, hogy a zoster nem ilyen, de azért érdemes meglehetősen hamar orvoshoz menni és elkezdeni a kezelést, mert ha a fertőzés elhúzódik az érző idegsejtek beragadhatnak ebbe a túlérzékeny állapotba (megtanulják) és a fertőzés lezajlása után hónapokig tartó neuropátiás fájdalom alakulhat ki. Ezt érthető okok miatt nem szeretném.

Úgyhogy összeszedtem a bátorságomat, sok olvasnivalót, és felkerekedtem, hogy bevessem magamat a minősíthetetlen állapotú magyar egészségügy örvényébe. 7 és fél óra várakozás után le is zajlott a 2 perces vizsgálat. Emelje fel az ingét, igen övsömör, felírok gyógyszert. Felírtak egy antivirális szert (acyclovir, hamarosan bővebben), mely megállítja a vírus szaporodását és ezáltal lassan a dúc feszítését, persze csak napok alatt. Ahhoz, hogy átvészeljem ezeket a napokat fájdalomcsillapítóra volt még szükségem. De

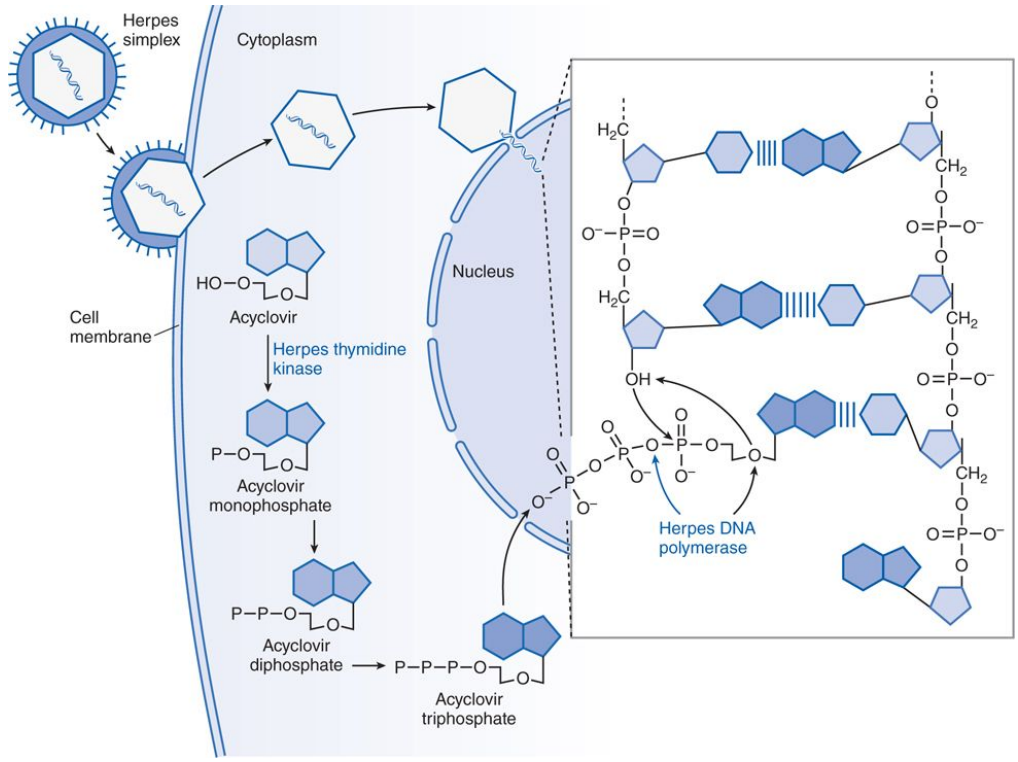


A sürgősségi osztály betegeinek van ideje gondolkodni. A karikatúra felirata: Lehet hogy onlone kellene regisztrálnunk a baleset előtt 2 nappal?

mivel ugye itt nem a károsodott szövetek fájnak, hanem az idegek, a klasszikus fájdalom (és gyulladás) csillapítók nem használnak, mert azok azt a jelátviteli útvonalat támadják, amely a károsodott szövetekből a pánikjelet juttatja el az idegvégződésekig. Másra volt szükségem, amit persze a 7 és fél óra után ellátó orvosnak nem volt engedélye, hogy felírja. Éljen a magyar egészségügy! Szerencsére családtag tudott ilyen gyógyszert felírni. Egész pontosan egy **GABApentin** nevezetű szert, melynek neve ellenére semmi köze nincs a GABAerg gátló rendszer tekergetéséhez, hanem a hátsó gyökér idegsejtek felhergelődött Ca csatornáira hat. Sajnos ez se túl gyorsan, szóval lesz még néhány kialvatlan éjszakám. A GABApentin igazából tehát nem egy gyors fájdalomcsillapító, hanem a fenyegető, elhúzódó neuropátiás fájdalom kialakulásának esélyét csökkenti.

Éjszakai olvasmányaimból azt is megtudtam, hogy éjszaka nem szubjektíven fáj jobban a rendszer, hanem objektívan, valóban. Ugyanis éjszakára, alvásra felkészülve átrendeződik a moduláló neurotranszmitterek szintje és az agyi szabályozás (csökken az érző neuronokra érkező leszálló gátlás, kevesebb noradrenalin, kevesebb szerotonin).

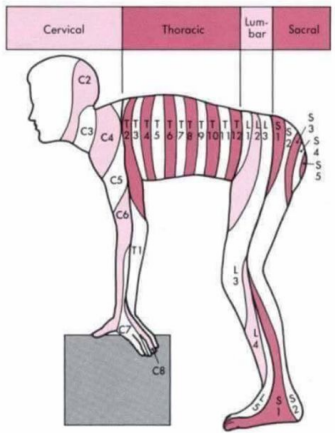
Na és akkor nézzük meg **mit csinál az acyvlovir.**



Az acyclovir hatásmechanizmusának lépései. A szövegben leírt eseményláncban két virális enzim vesz részt amit az ábrán kék szöveggel jeleznek.

A köztudatban az él, hogy a vírusfertőzéssel nemigen lehet csinálni semmit, mert egyrészt a vírusok szaporodáshoz az emberi sejteket használják, azaz itt nem támadhatók (azzal saját sejtjeinket is támadnánk), másrészt az antibiotikumok csak a baktériumokra hatnak. Azaz, ki kell várni mi történik. Ezt finomítani kell. A vírusok az élet kialakulásának őskáoszában születtek, és meglehetően vegyes társaság szaporodási trükkjeiket tekintve. Szerencsére a herpesz vírusokban van néhány rájuk jellemző enzim, amelyek kihasználhatók és támadhatók egyedi szerekkel. A gyógyszer hatóanyaga egy aciklouanozin molekula, mely a DNS-ben található guanin bázishoz hasonló, de nem engedi meg a DNS cukorfoszfát gerincének rendes kialalkulását. Maga a molekula nem hatékony, sejtjeinket nem bántja. Csak a vírusfertőzött sejtekben teszi aktívvá a herpesz vírusok egyik fontos saját anyagcsere enzime a timidinkináz. Zseniális nem? Csak ott hat, ahol a vírus van. A fertőzött sejtekben

jelenlévő vírus-timidinkinázok az aciklovirt aciclovir-monofoszfáttá foszforilálják. Celluláris enzimek átalakítják az aciklovir-monofoszfátot a tulajdonképpeni virosztatikummá, az aciklovir-trifoszfáttá. Szerencsére a vírus DNS-e szaporításához saját enzimet használ, melyhez az aciklovir-trifoszfátnak 10-30-szor erősebb a kötődése, mint sejtjeink saját DNS-polimerázának, s ezzel szelektíven elrontja a virális enzimek működését. A vírus DNS-polimeráza beépíti az aciklovirt a vírus DNS-be, melynek következménye láncszakadások történnek a DNS szintézisében. Ezek a lépések összességében a vírusprodukció erőteljes csökkenéséhez vezetnek. Sajnos ez egy elhúzódó folyamat, nem azonnali.



Azegyes gerincszakaszokból kilépő idegek által beidegzett területek.

Egy dolgot még nem beszéltünk meg. **Miért övsömör az övsömör?** Miért csak jellegzetes övekben jelenik meg a testen? A csíkok ugye a dermatómák miatt vannak, mert az egy-egy dermatómát beidegző érzőidegekből szabadulnak ki a vírusrészecskék és okoznak hámpusztulást. De miért nem indul be az összes dermatómában az összes vírus. Mert a herpesz viszonylag jól viselkedik, nem agresszív és kis valószínűséggel indul el. Ha elindul egy dúcban, az aktiválódás nem terjed át más dúcokba, mert két idegdúc között sok más szövet van, ahol, idegsejtek nem lévén, az immunrendszer nagyon szigorú.

Hát, „a próbáljuk meg hasznosra fordítani a rosszat” jegyében ennyi okosat tanultam a herpesz vírusról és az idegekről. Mindenkinek csodálatos, nyavajáktól mentes Új Évet Kívánok!

Szerző: **Gulyás Attila**

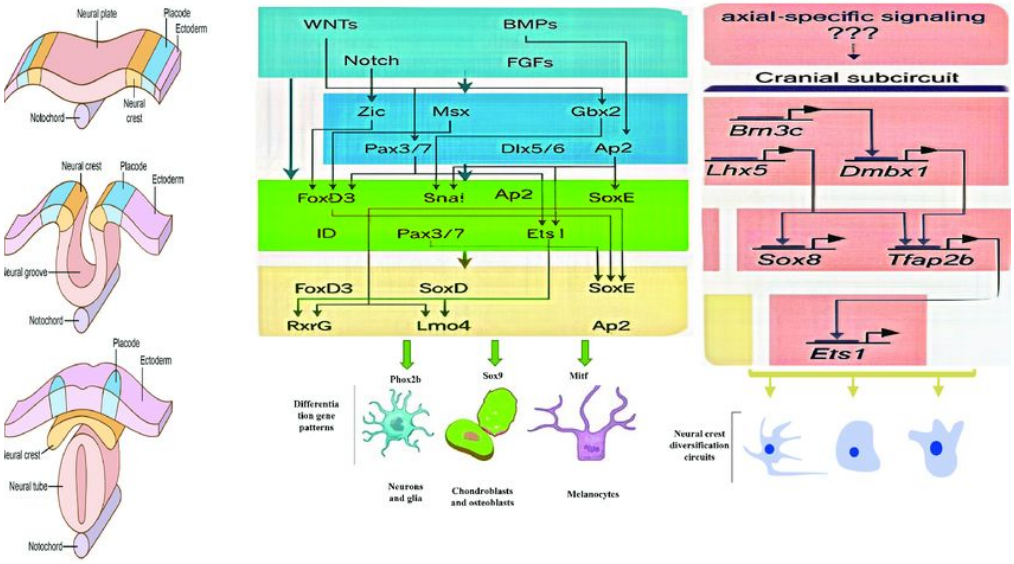
Omics technikák: mérjünk mindent egyszerre

Az „omics” gyűjtőfogalom olyan módszerekre, amelyek egyszerre több ezer komponenst mérnek. Nagy áteresztőképességű molekuláris térképezés, mely előbb üt, aztán kérdez. Azaz rengeteg adatot gyűjt be, majd utána big-data elemzésekkel feltárja az összefüggéseket.

- **genomika – teljes DNS**
- **transzkriptomika – összes mRNS**
- **proteomika – összes fehérje**
- **metabolomika – anyagcsere-molekulák**
- **lipidomika – lipidfajták profilja**
- **epigenomika – kromatinállapot, DNS-reguláció**

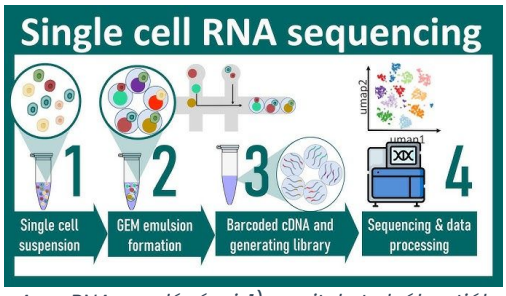
Miért fontosak az omics technikák az idegtudományban?
A klasszikus módszerekkel csak egy-egy génre vagy fehérjére tudtunk fókuszálni.
Az agy azonban nem így működik: rendszerek, hálózatok, sejtprogramok állnak össze a viselkedés mögött. A modern omics és multiomics technikák lehetővé teszik, hogy:

egyetlen sejtről több száz vagy ezer adatot kapjunk, az anatómiai helyzettel összevethető molekuláris térképeket készítsünk, a környezeti hatások (stressz, drogok, traumák, tanulás) okozta változásokat, szabályozómechanizmusok szintjén értsük meg.



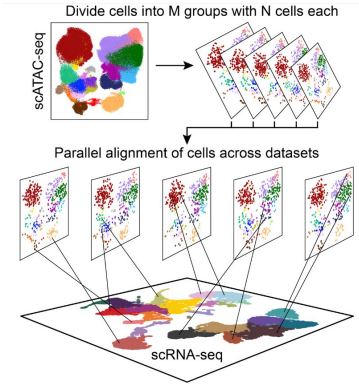
Az embrió szervezésében és az idegrendszer kialakulásában fontos első lépcső, a velőcső kialakulásának génszabályozó hálózata (GRN). Az embrionális fejlődés során különböző induktív jelek formázzák az embrionális ektodermát (külső sejtréteg), és kiváltják a neurális lemez határát meghatározó gének kifejeződését. Ezek a gének együttműködve kijelölik a neurális lemez határterületét, és egyúttal elősegítik az idegléc specifikációját, az idegrendszer tájainak (gerincvelő, agyhólyagok) kialakulását a neural crest specifier gének aktiválásán keresztül. Ez az idegléc-specifikációs program az EMT (epitheliális–mezenchimális átmenet) működésbe lépéséhez vezet, amely lehetővé teszi, hogy az ideglécsejtek vándorlóvá váljanak. A vándorló ideglécsejtek olyan specifikus szabályozókat fejeznek ki, amelyek biztosítják számukra a mozgékonyságot és azt a képességet, hogy különböző differenciációs programokat indítsanak el.

Bulk és egysejt-transzkriptomika (scRNA-seq)



Az scRNA-seq lépései: 1) a sejteket elválasztják (pl. agyi tumor sejtek), 2) egyedileg megjelölik (vonalkód), 3) egyszerre az összes sejtből származó RNS-t szekvenálják, majd 4) génkifejeződési csoportokat keresnek és a vonalkód alapján azonosítják ezen belül az egyes sejtek mintázata hova esik.

Ennek a tébeli felbontása ez előzőnél finomabb. A technikával egyedi sejtek génexpressziós mintázatát tudjuk meghatározni. Nincs többé „átlagos molekuláris jel" egy agyterületből, helyette minden sejt külön molekuláris ujjlenyomatot kap. Különböző neuron- és gliasejttípusokat azonosíthatunk, megtudjuk fejlődési vonalaikat, érési folyamataikat. Megnézhetjük, hogy a tanulás, stressz, drogok hogyan módosítják az egyedi sejttípusok génaktivációját. Kereshetünk kóros sejttípusokat pl. epilepsziában, neurodegenerációban. A scRNA-seq lett az elmúlt 10 év legfontosabb sejtbiológiai technikája. A módszert bemutató YouTube videó (angolul).

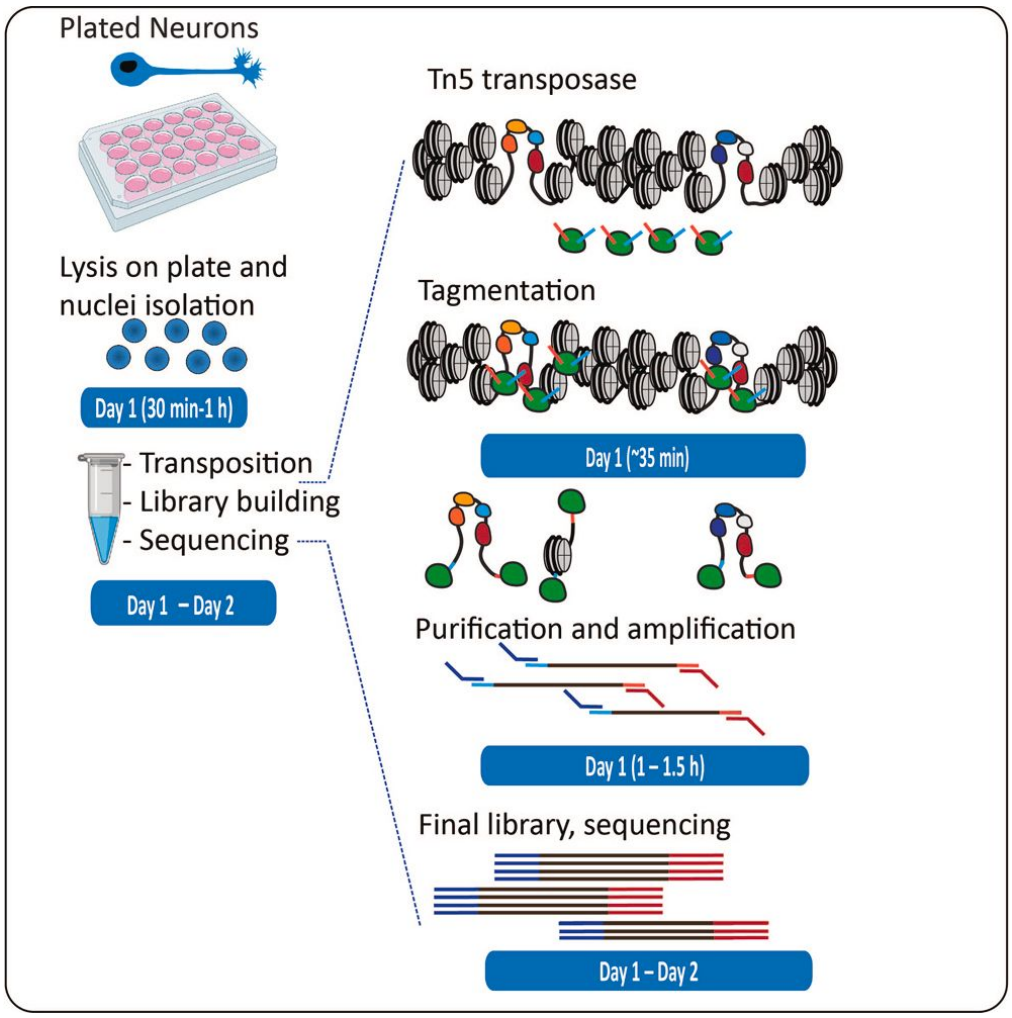


A teljes génkifejeződési csoportokon belül azonosítható, hogy az egyes sejtek hova esnek. Melyik milyen genetikai állapotban van és a kifejeződés különböző

elemei hogyan függenek össze.

ATAC-seq – A kromatin nyitottságának mérése

Az ATAC-seq azt mutatja meg, mennyire hozzáférhető a DNS a szabályozó fehérjék számára. Ez a génaktiváció alapja, ugyanis a génátíráshoz a DNS bizonyos szakaszainak ki kell tekeredni (nyitott kromatin). A zárt, csomagolt régiók nem olvashatók – ezek inaktívak. Az ATAC-seq tehát egyfajta epigenetikai feltérképezés, ami megmutatja: mely gének potenciálisan bekapcsolhatók, hol vannak enhancer vagy promoter régiók aktív állapotban, hogyan változik a kromatin stressz, tanulás vagy drogok hatására.



Az ATAC-seq menete. A sejtek magjait izolálják, majd megfelelő enzimrendszerrel a kromatint a felnyílt szakaszain (ahonnan gének tudnak átíródni) elvágják és ezeket a darabokat szekvenálva megállapítják mely gének íródhatnak át éppen a sejtben. Ez ugye még nem feltétlenül jelenti azt, hogy át is íródnak, hiszen ahhoz aktiválódniuk is kell. Az átírt géneket az előző módszerrel lehet elcsípni.

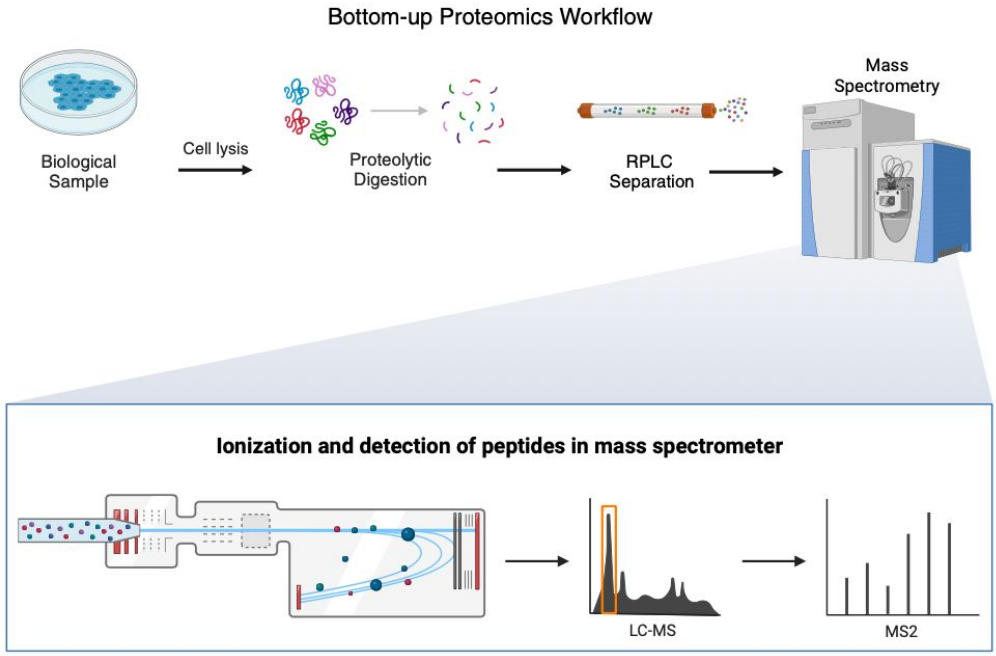
scRNA-seq + ATAC-seq kombinációja: Génexpresszió és epigenetika egyszerre

Ez az irány gyakran „multiomics single-cell profiling" néven fut.
A scRNA-seq (single cell, egysejt szekvenálás) megmondja milyen gének aktívak egy sejtben, az ATAC-seq pedig hozzáteszi miért aktívak (milyen epigenetikai állapot teszi lehetővé). Így a génexpressziós változások okai is vizsgálhatók, a környezeti hatások (stressz, droghasználat, tanulás) által kiváltott változások molekuláris mechanizmusa feltárható, a sejtállapotok precízen kategorizálhatók. Ez a módszer jelenleg a legmélyebb betekintést

adja a komplex idegrendszeri adaptációkba.

Proteomika – az összes fehérje mérése

Az ATAC-seq azt mutatja meg a genom mely része írható át, a transzkriptom azt mutatja, milyen mRNS van jelen (azaz valóban mi jródhat át), a proteomika azt, hogy ebből milyen fehérje keletkezik ténylegesen. Mivel az mRNS-ek átirásának is vannak szabályozó rendszerei, ezért fontos tudni mely mRNSkből lesz az adott állapotban fehérje, az igazi végrehajtó molekula. A kettő között gyakran nagy a különbség, ezért fontosak a proteomikai mérések. A mérések során a mintát először tripszinnel megemésztik aminek hatására a fehérjék jellegzetes polipetid darabokra esnek szét. Minden fehérjére jellemző egy polipeptid mintázat. Ezeket a darabokat két lépcsős tömeg spektrometriával elezik, melynek során a peptideket súlyuk és elektromos töltésük arányának nagyon finom eltérései alapján azonosítják. Utána adatbázis feldolgozó módszerekkel azonosítják, hogy a peptid darab eloszlás alapján milyen eredeti fehérjék azonosíthatók.
Modern irányok: térbeli proteomika – hol vannak a fehérjék a szövetben, időbeli proteomika – hogyan változnak gyors folyamatok alatt.



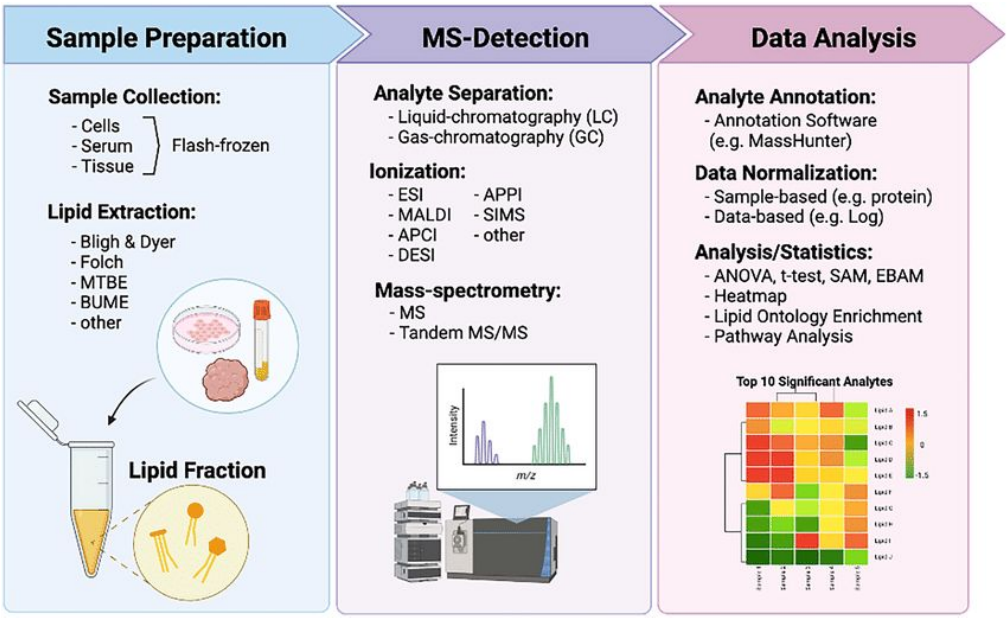
A sejtekben található fehérjekészlet mérése. A sejtek fehérjéit fehérjebontó enzimekkel kisebb darabokra (polipeptidek) vágják. A darabokat méret szerint válogatják, majd tömegspektrométerrel megmérik az egyes darabok tömeg/töltés arányát. Ez alapján megállapítható milyen aminosav sorrendű darabokból áll a minta. Adatbázisok használatával, a darabok eloszlásából megállapítható az egyes fehérjék előfordulása és viszonylagos mennyisége.

Lipidomika – a sejt zsírkomponenseinek mérése

A lipidek (zsírok) nem csak energiatárolók, hanem:

- sejthártya építőkövei,
- jelátviteli molekulák,
- neuromodulátorok,
- gyulladásos válaszok kulcselemei.

A lipidomika az agyban különösen fontos, mert a membránok összetétele szabályozza a receptorok működését, az axonok szigetelésében fontos mielinhüvely zsírokban gazdag, neurodegenerációban a lipidanyagcsere zavara korai jel. A legújabb módszerek már térben is képesek lipidfajtákat lokalizálni, azaz nem csak azt mondják meg, hogy egyfajta zsír előfordul, hanem azt is hol.



A lipidomika lépései: 1) lipidek kivonása, 2) szétválasztása kromatokgráfiával és mérése tömegspektrométerrrel, 3) adatelemzés

Ezekkel a módszerekkel az idegtudomány egy új korszakba lépett. Az agy működését már nem csak elektromosan vagy anatómiailag, hanem molekuláris hálózatokként is tudjuk vizsgálni.

Szerző: **Gulyás Attila**

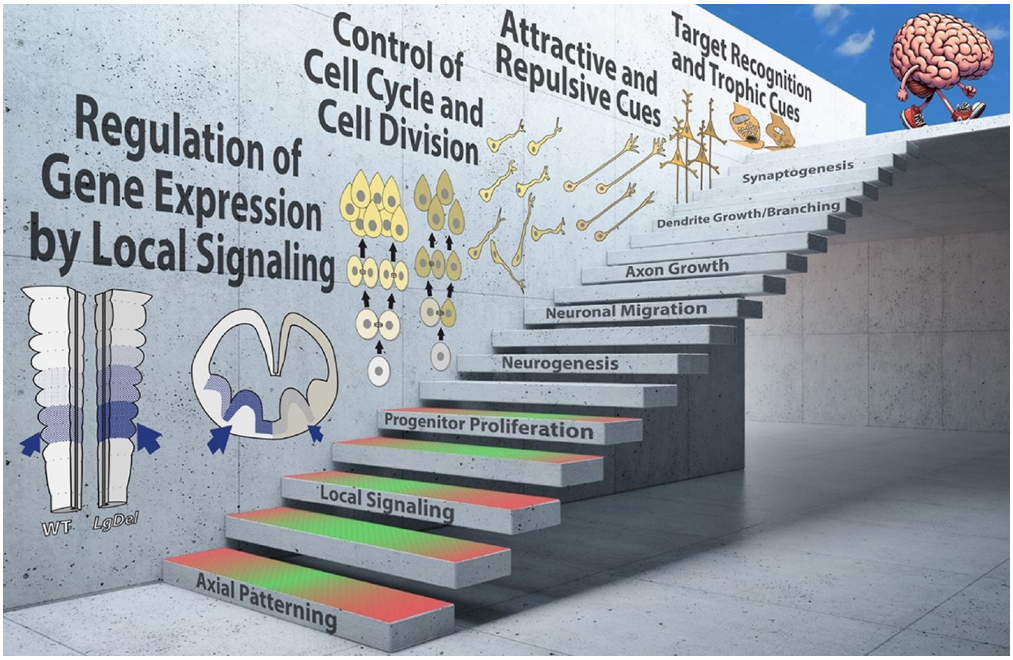
Sok kicsi sokra megy, sajnos a rossz irányba is: poligénes idegrendszeri betegségek

Az idegrendszeri betegségek nagy része nem egyetlen hibás gén miatt alakul ki, hanem sok száz vagy ezer, önmagában betegséget nem okozó apró genetikai variáns szerencsétlen kombinációja miatt. Ezért hívjuk őket poligénes (sokgénes) betegségeknek. Ide tartozik például: skizofrénia, major depresszió, bipoláris zavar, autizmus spektrum zavar, ADHD, Alzheimer-kór korai rizikóvariánsai, szorongásos zavarok és az addikciók genetikai hajlama.

A poligénes betegségeket okozó gének keresésénél a gond az, hogy a génvariánsok nagyon kis egyedi hatással bírnak, csak kombinációban okoznak betegséget. Évtizedekig nem lehetett megmondani, hogy a hibás gének hogyan és mely sejttípusokban fejtik ki hatásukat, mely agyterületekben érvényesülnek és milyen biológiai mechanizmuson keresztül vezetnek betegséghez.

Az utóbbi időben, a korábban bemutatott nagy áteresztőképességű módszereknek és a keletkezett adatok hatalmas adatbázisokba rendezésének és közzétételének eredményeként, a genomika adatmennyisége robbanásszerűen nőtt. A hatalmas emberi genetikai adatbázisok (UK Biobank, All of Us, FinnGen, biobankok Ázsiában, stb.) jelenleg milliós populációk adatait tartalmazzák: egészgenom-szintű variánsok, diagnózisok, életmódfaktorok, képalkotó adatok, transzkriptomikai és epigenetikai kiegészítő információk. A megfelelő statisztikai módszerekkel (GWAS, fine-mapping, polygenic risk score, gene regulatory mapping, causal inference, LD-score regression, eQTL-analízis stb.), a hatalmas adathalmaz feldolgozásával nagyon ritka betegségeket és nagyon ritka gén-kombinációkat is megtalálhatunk. Már nemcsak azt tudjuk meg, melyik gén vagy terület érintett, hanem azt is, hogy mely sejttípusokban aktívak ezek a gének, milyen jelátviteli vagy

fejlődési útvonalak módosulnak, és mely agyterületek különösen érzékenyek.



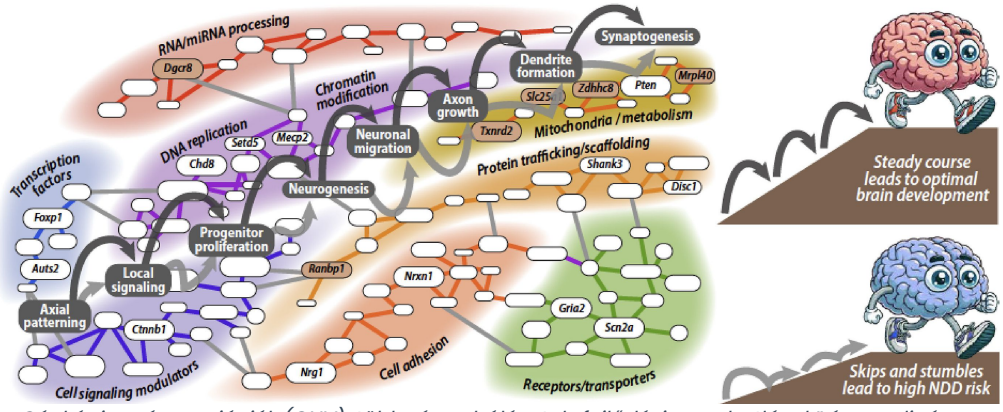
A poligénes hálózat fejlődés lépcsői. Minden egyes lépcsőfokot optimálisan is „meg lehet mászni" (például az adott fok zöld tartományában maradva), vagy szuboptimálisan, „megbotolva" a piros zónákban. Az egyes lépcsőfokokon az optimális tartományában való haladás az alapvető normális sejtbiológiai mechanizmusok hatékony működését tükrözi, melynek során a falon feltüntetett agyfejlődési fázisokon halad végig a rendszer. Minden ilyen mechanizmust összetett többgénes hálózatok szabályoznak, amelyek a genom nagy hányadát mozgósítják. A tető elérése: ha minden lépcsőfokon az optimális tartományban maradunk, megbotlások nélkül haladunk, az eredmény egy maximálisan adaptív agy, amely készen áll az egész életen át tartó, egészséges viselkedésszabályozásra. Ha azonban egy vagy több — akár sok — lépcsőfokon és az azokhoz kapcsolódó sejtbiológiai mechanizmusok szintjén „megbotlások" történnek, ezek olyan agyi állapothoz vezetnek, amely kevésbé differenciált a viselkedés élethosszig tartó, maximálisan adaptív szabályozására. Ez alapvető kockázatot teremt az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásában.

Kiderült, hogy a poligénes rizikó nem egyformán hat minden idegsejtre, bizonyos neurontípusok sokkal érzékenyebbek genetikai variánsokra, az idegrendszer fejlődése alatt fellépő kockázatok sejtspecifikusak, illetve, különböző betegségekben más-más sejttípusok dominálják a rizikót. Sok poligénes variáns nem a sejtek kisülésére hat, hanem a sejtekre érkező szinaptikus jelek összegzésére. A rizikóvariánsok aránytalanul gyakran változtatják meg a gátlósejtek, különösen a somatostatin tartalmú (SOM) sejtek génhálózatait.

> Ezt a képet azért kicsit finomítanám. Valószínűleg nem csak a gátlósejtek génmódosulatai fontosak a helyes/hibás agyműködés kialakulásában, hanem a serkentő sejtekéi is. De, míg a serkentő sejtek az alapvető jelfeldolgozást végzik (reprezentáció, komputáció, tanulás, lásd itt), addig a gátlósejtek a rendszer finomhangolásában és működési módjai közötti átkapcsolásan fontosak. Ezek miatt, ha a serkentő sejtek kialakításában fontos gének mutálnak, akkor nem „finom" hibákat, hanem durva, halálos, embrionálisan spontán vetéléshez vezető elváltozásokat kapunk (epilepszia, elakadt agyfejlődés), melyet nincs alkalmunk később alaposabban vizsgálgatni. És hát bármily szomorú is, lássuk be, hogy a fenti komoly betegségek (skizofrénia…) esetében az agy 98%-ban jól működik, tudunk tanulni, emlékezni, gondolkodni, csak egy kicsit másképp. Valószínűleg ez a kicsit másképp a rosszul hangolt gátlósejtek miatt van, akik miatt a jelfeldolgozás finomságai nem pontosan úgy történnek, ahogy az normális.

Ezeket a sejteket vizsgálták meg Duncan és munkatársai 2025-ös Nature Neuroscience

cikkükben. Mivel ezek a gátlósejtek a serkentősejtek dendritjére adnak gátlást, kulcsfontosságúak a serkentősejtek jelintegrációjának finomhangolásában, szerepük van a ritmusgenerálásban (theta, gamma) és viselkedés szinten meghatározzák, hogyan épülnek be az agy működésébe a környezetből érkező információk. A poligénes variánsok gyakran szabályozó, nem pedig kódoló DNS szakaszokon vannak. Mivel fejlődési génhálózataik érzékenyek a transzkripciós szabályozás apró módosulásaira, a SOM interneuronok erősen bevonódnak a skizofréniához kapcsolt transzkripciós hálózatokba, affektív zavarok rizikóútvonalaiba, stressz-adaptációba és az agykérgi plaszticitás modulációjába.
A transzkriptomikai térképek (pl. Allen Brain Atlas, 10x Visium datasetek) szerint a poligénes rizikóvariánsok célpontjai térben tömörülnek, elsősorban éppen ott, ahol a SOM-sejtek előfordulnak.



Génkópia szám variációk (CNV), többgénes hálózatok, fejlődési „megbotlások" és a poligénes neurális áramkörök - azok a többgénes hálózatok, amelyek biztosítják az alapvető sejtbiológiai mechanizmusok optimális működését, és ezáltal lehetővé teszik a „poligénes áramkör" felépítéséhez szükséges, egymást követő lépések kivitelezését. Minden egyes lépés sikeres, „megbotlások" nélküli lezajlása — az egyes többgénes hálózatok optimális működése vagy az optimális variabilitási tartomány alapján — maximálisan adaptív neurális áramkörökhöz vezet. Ezzel szemben a hálózatokban szétszórtan elhelyezkedő többes egyedi kockázati gének okozta, illetve a hálózatokon hasonló módon eloszló CNV-gének megváltozott dózisa miatti „megbotlások" az áramkör fejlődését eltérő kimenet felé terelhetik, amely idegrendszeri fejlődési rendellenességre hajlamosít.

A poligénes eredmények tehát nem géneket néznek külön-külön, hanem a teljes rizikóvariáns-készletet vetítik sejttípusokra, agyi rétegekre, fejlődési időablakokra. Az eredmények feloldják a „gén -> funkció" kérdést.

> Az egy gén-egy funkció képet mindig végtelenül egyszerűnek tartottam. Az evolúció nem mérnök, egy felmerülő feladatot nem egy újabb kütyüvel fog megoldani. Abból dolgozik, ami van, azokat tesz egymás mellé, ami együtt tud valamit csinálni. Egy gén számos funkció megvalósításában játszhat szerepet és egy funkcióhoz számtalan génre van szükség. Szemel láthatólag a poligénes elemzések végre alkalmasak lesznek ennek az összetett kölcsönhatás és szemlélet láncolatnak a megalapozására. Persze ne csodálkozzunk a kezdeti, naiv hozzáálláson, hiszen amikor csak egy gént és egy funkciót lehetett csak mérni egyszerűbb volt az egy gén/egy sejttípus – egy funkció keretek között gondolkodni.

A feltárt mechanizmus most így néz ki:

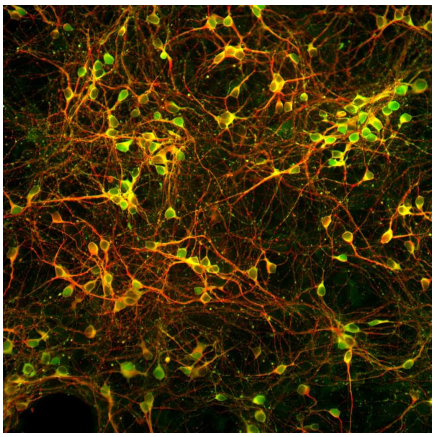
Rizikóvariáns -> a szabályozó rendszer módosul -> SOM-sejt génhálózata megváltozik -> dendritikus jelintegráció károsodik -> kognitív működés / viselkedés eltolódik
Ez sokkal érthetőbb oksági térképet ad, mint a korábbi statisztikai asszociációk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Organoidok: a jó, a rossz és a gyönyörű

Mik azok az organoidok és mire jók? Nevük organ-oid, magyarul szerv-szerű, azt jelenti, hogy olyan tenyésztett, összetett szövetképződmények, melyek igazi szervekre hasonlító felépítést mutatnak.

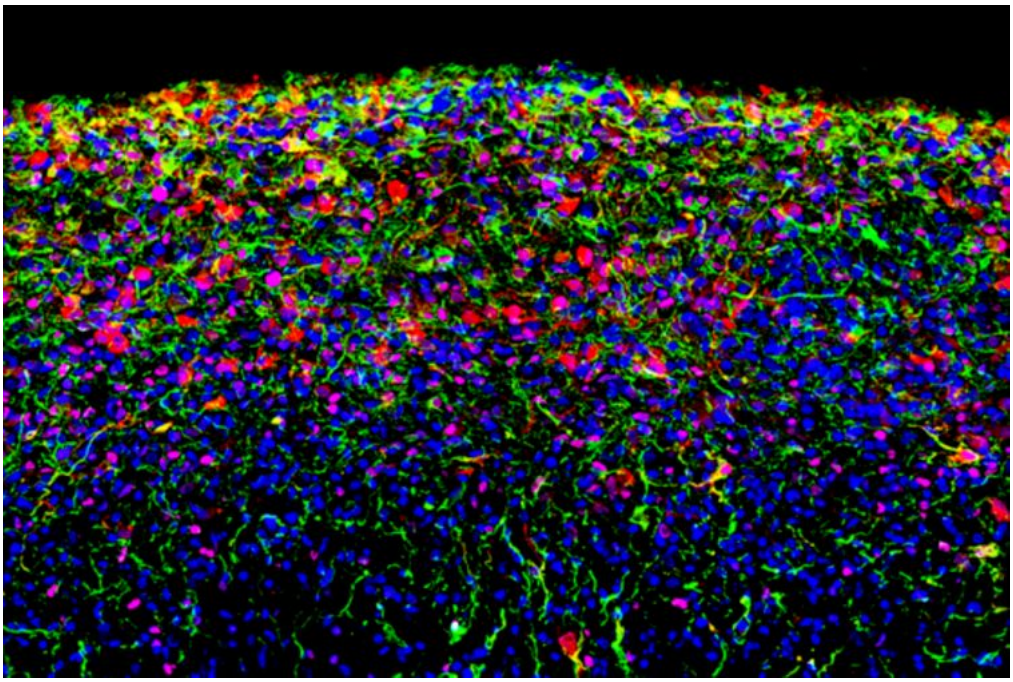
> Rángassuk elő a szerveződési szinteket. Onnan, hogy **sejt, szövet, szerv, szervrendszer.** Ugye hasonló szerkezetű és működésű sejtek meghatározott funkciójú szövetet alkotnak (izomszövet, hámszövet, kötőszövet), több szövet szervet alkot, mivel egy szerv működéséhez eltérő tulajdonságú szövetekre van szükség (pl. a szív izomszövetből, hámszövetből, idegszövetből áll). A szervek szervrendszerekké állnak össze (pl. vérkeringés a szívből, az artériákból, a vénákból és a vérképző szervekből áll). Mindezek alapján **az organoid különböző, megfelelő módon egymáshoz kapcsolódó sejttípusokból, szövetekből épül fel.**



Idegsejtek és gliasejtek klasszikus tenyészete. A sejtek kapcsolatrendszere véletlen, mivel nem irányították fejlődési lépcsők és kölcsönhatások.

Különböző **sejttípusokat már lassan egy évszázada tenyésztenek egyedül vagy más sejttípusokkal együtt,** hogy működésüket és gyógyszerek hatását vizsgálják. Összeszámolhatatlanul sok eredmény született használatukkal. De **a magukban tenyésztett sejtek nem teljesen úgy viselkednek és fejlődnek, mintha egy szövet részei lennének,** mert hiányoznak a környezetükből a más sejttípusoktól eredő mechanikai és kémiai jelek, melyek helyes fejlődésüket irányítanák. Hogy számos összetett biológiai problémát megtámadhassunk **szükség volt egy, az élő rendszerekhez jobban hasonlító kísérleti modellrendszerre.** Mik ezek a kérdések: A biológia egyik legizgalmasabb területe a fejlődésbiológia, vagyis annak megértése, **hogyan alakul egy élőlény a zigótától, az embrión át a felnőtt állapotig.** Egyes szervezeteknél – például a zebradániónál (a fejlődésbiológusok egyik modellállatánál) – ez könnyen megfigyelhető mikroszkóp alatt, hiszen a milliméteres átlátszó halembrió erre remek objektum. Másoknál, mint az ember, a fejlődés rejtve zajlik. Bár emberi sejtekkel dolgozni nem új keletű dolog (gondoljunk a HeLa-sejtekre), az organoidok valódi újdonsága abban rejlik, hogy **emberi szövetek háromdimenziós, hosszú távon fenntartható modelljeit adják.** A 3D növekedés lehetővé teszi, hogy a sejtek hasonló módon szerveződjenek, mint a testben. Ez különösen fontos, mert – bármennyire hasznosak is – az egerek nem emberek, és sok betegség nem modellezhető jól állatokban.
És itt jön a második terület, ahol az organoidok hasznosak: a betegségek és a gyógyszerek. Számos gyógyszer a szabadon álló sejteken hat, de pl. egy összetett szövetben, az érfalak és más szövetek miatt, nem képes eljutni a célterületre, vagy míg bizonyos sejtekre hatásosan hat, más sejttípusokat károsít. Az organoidok tehát **alkalmasak lehetne gyógyszerek hatékonyságának és veszélyeinek tesztelésére és ezáltal állatkísérleteket válthatnak ki.**

Organoidokat az **egyénre szabott orvoslásban** is ígéretesen lehet használni. Mutációk okozta betegségek **kezelési stratégiáit lehet kidolgozni** a betegből származó szövetmintából előállított organoidokon, melyek hordozzák a kezelendő személy egyéni variációit. Különösen hasznosak lehetnek **daganatterápiában.** A daganatos sejtek ugyanis egyedi mutációk következtében kezdenek el fékevesztetten osztódni. A megfelelő **kemoterápia megtalálásához** tudni kell a kialakult rák mögött milyen mutációk állnak, megválasztani a kezelésre használt megfelelő citosztatikumot vagy citosztatikum keveréket. Hatékonyabb, biztonságosabb és főleg olcsóbb, ha előbb **a daganatos sejtekből**

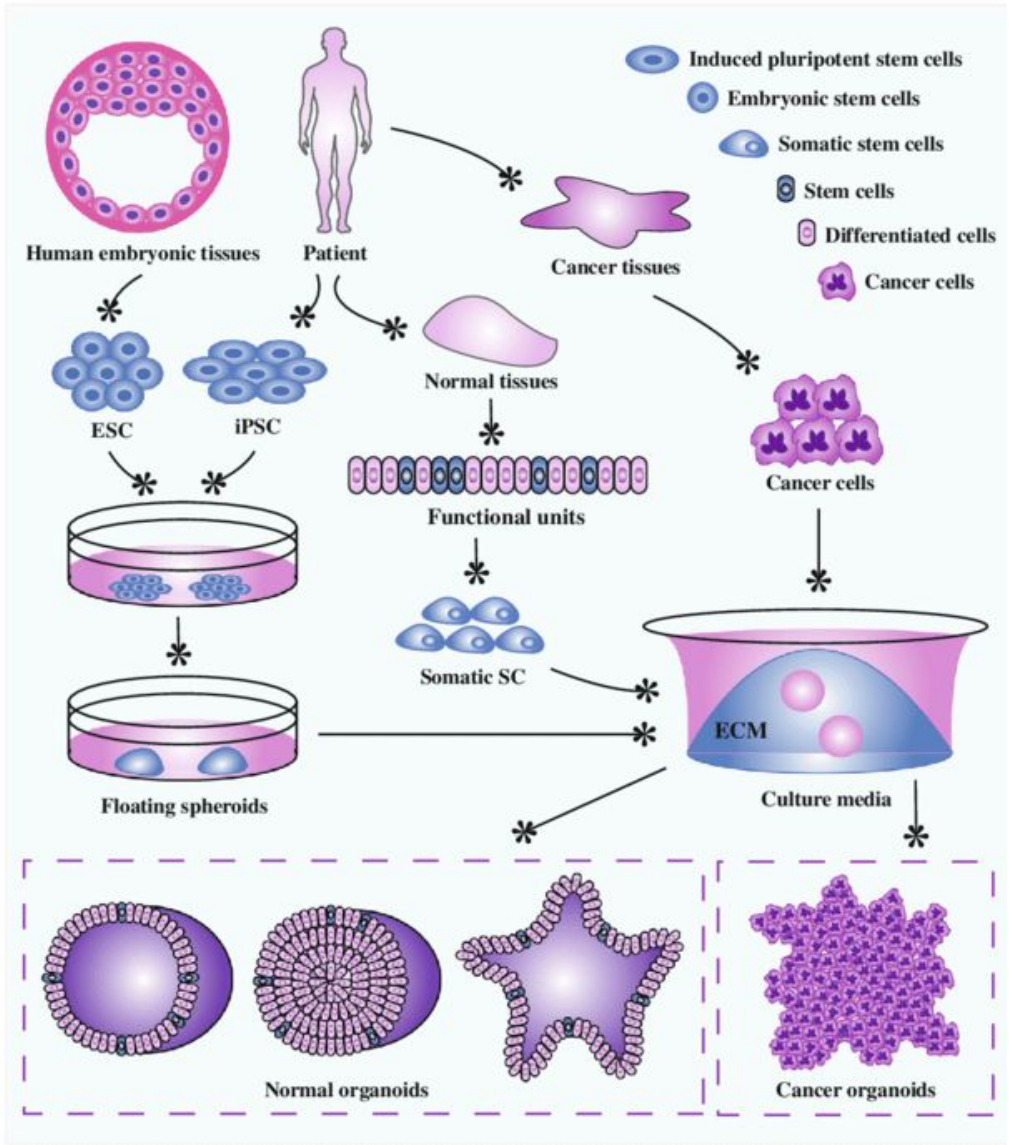


Egy emberi indukált pluripotens őssejtvonalból származtatott agyorganoid, amelyet 180 napig tenyésztettek in vitro, magas fokú sejttípus-diverzitást mutat, többek között radiális gliasejteket (magenta) és asztrocitákat (zöld és vörös). A sejtmagok kék színnel vannak jelölve.

növesztett organoidokon tesztelik a különböző keverékeket és csak miután hatékonynak bizonyultak vetik azt be a betegen. A citosztatikumok jelentős része hihetetlenül ritka molekula, előállítások nagyon drága. Ha organoidon tesztelünk, akkor több nagyságrenddel kevesebb anyagot kell használni, mint ha egy emberen próbálkoznánk. Nem beszélve egy rosszul választott citosztatikum veszélyeiről.

> Van egy intim **összefüggés az embrionális fejlődés, a regeneráció, a rák és az organoidok között.** Az embrió egy megtermékenyített petesejtből, a **zigótából** fejlődik. Ő az **igazi őssejt,** hiszen egy egész egyed őse lesz. Totipotens (mindenre-képes), képes arra, hogy osztódjon és **eltérő tulajdonságú szöveteket létrehozó sejtekre differenciálódjon.** Ehhez az kell, hogy genetikai szabályozó hálózata alapállapotból induljon és fejlődés közben a keletkező leánysejtekben a genetikai szabályozó hálózat egyedi irányokba szűkítse be a sejtek működését. Specializálódnak, tudnak ravasz dolgokat, de közben elvesztik totipotenciájukat és osztódó képességüket. A szervezetben több helyen találhatók őssejtek, illetve **sérülés esetén bizonyos sejtek képesek genetikai szabályozó rendszereiket kicsit visszahangolni az őssejt állapot felé, hogy újra tudjanak osztódni,** majd regenerálódni. De ez egy kétélű fegyver. **A regeneráció ára az időnként előforduló rákos sejtek** megjelenése. Daganatok gyakran sérülések, tartós gyulladások helyén alakulnak ki. Ugyanis, ha a regeneráció jegyében megjelenő őssejtek hordoznak bizonyos mutációkat, amelyek a sejtosztódás szabályozását érintik, a meginduló osztódást nem hagyják abba, elárasztják az egész szervezetet, rák alakul ki. **Az egyszerűbb gerincesek még viszonylag jól tudnak regenerálni.** Egy gyík képes farkát, elvesztett végtagját újra növeszteni, de egy **emlős erre már nem képes.** Valószínűleg azért, mert egy melegvérű, gyors anyagcseréjű állatban **veszélyes, ha a sejtek könnyen visszaléphetnek őssejtté,** hogy osztódással regenerációt végezzenek, mert **ezzel a rákosodás esélye drasztikusan nő.** Az evolúció megoldása erre az volt, hogy szigorúbb szabályokat épített be összetett szervezetünk védelmére, cserébe elvesztettük azt a képességet, hogy levágott karunkat újra növesszük. Az organoidok előállításához olyan állapotú sejtekre van szükségünk, melyeket a specializált állapotból egy beavatkozással (genetikai szabályozó hálózatok hangolásával) visszamozdítunk az őssejtek felé. Innen indulva tud a fejlődő organoidban elindulni az osztódás és differenciálódás folyamata, összetett

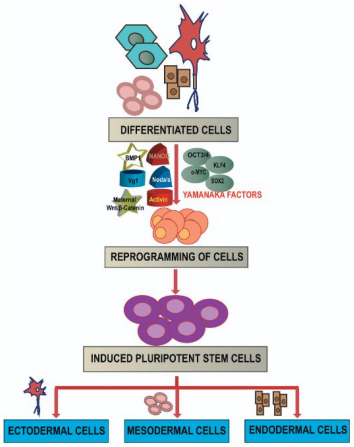
szövetkapcsolatok kialakulása. Nyilván kényes a határ egy organoid és egy rák között, bár néhány kivétellel a rákos daganatokban nem alakulnak ki specializált szövetek. A kivételt a teratómák (tera- szörny, -toma-daganat) képeznek, amikor pluripotens ősejtek indulnak meg hibásan. Gyakran az iversejteket képző herében alakul ki ilyen. A teratóma egy olyan csírasejtes daganat, amelyben különböző szövetek és szervkezdemények torz, rendezetlen formában jelennek meg. Azért különleges (és sokszor megdöbbentő), mert egyetlen daganaton belül több csíralemezből származó szövetek is megtalálhatók egyszerre, fogak, porcok, mirigyek.



Organoidok létrehozása ősejtekből és daganatsejtekből. Az emberi embrionális szövetekből származó embrionális ősejtek, valamint a felnőtt szövetekből előállított indukált pluripotens ősejtek először irányított differenciáción mennek keresztül, lebegő szferoidokat hoznak létre, majd extracelluláris mátrixra ültetik őket speciális táptalajban az organoidtenyésztés elindításához. A daganatos szövetekből izolált tumorsejtek szintén képesek tumoroidokat létrehozni jól meghatározott, háromdimenziós tenyésztési körülmények között.

Az organoid fogalmát nagyjából tíz éve alkotta meg **Hans Clevers** Hollandiában. Azóta az organoidkutatás világszerte robbanásszerű fejlődésen ment keresztül, különösen az utrechti Hubrecht Intézetben, amely ma a fejlődésbiológia egyik központja. Az organoidok **kis mennyiségű anyagból – például biopsziából (szövetminta) – indíthatók,** és gyakorlatilag korlátlanul fenntarthatók. Már sikerült organoidokat létrehozni többek között bélből, gyomorból, emlőből, hasnyálmirigyből, prosztatából, petefészekből, tüdőből, májból – sőt

még az agyból is.

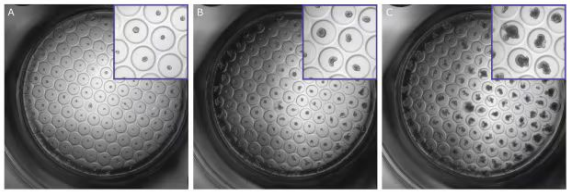


Differenciált, szöveti sejteket Yamanaka faktorok bevitelével (vírusok útján) pluripotnes sejtekké lehet dediffrenciálni és innen különböző organoidokat differenciálni.

Az **organoidok** előállítása általában **őssejtekből indul,** amelyek lehetnek felnőtt szövetből származó őssejtek vagy **indukált pluripotens őssejtek** (iPSC-k). Az iPSC-ket úgy hozzák létre, hogy egy kifejlett testi sejtbe – például bőr- vagy vérsejtbe – **átprogramozó géneket, az ún. Yamanaka-faktorokat, juttatnak be.** A Yamanaka-faktorok olyan transzkripciós faktorok (fehérjék, melyek a gének átíródását szabályozzák)– Oct4, Sox2, Klf4 és c-Myc –, amelyek képesek egy kifejlett testi sejtet visszaprogramozni pluripotens őssejt-állapotba. Amikor ezeket a géneket mesterségesen bejuttatják egy sejtbe, átalakítják a sejt genetikai szabályozási hálózatát: **bekapcsolják az embrionális géneket, miközben elnémítják a differenciált sejttípusra jellemző programokat.** A faktorok együttműködve átrendezik a kromatin szerkezetét, megváltoztatják a DNS-metilációt és a hisztonmódosításokat, így a génállomány újra „nyitottá" válik az őssejtekre jellemző szabályozás számára. Ennek eredményeként **a sejt elveszíti korábbi identitását, és képessé válik arra, hogy szinte bármilyen sejttípussá differenciálódjon.** Ezeket az őssejteket ezután egy **háromdimenziós támasztó közegbe** (például Matrigelbe) helyezik, amely lehetővé teszi a térbeli növekedést és az önszerveződést. Végül **időben adagolt növekedési faktorokkal és jelátviteli molekulákkal** irányítják a differenciálódást, így a sejtek maguktól kialakítják az adott szervre jellemző szerkezetet és sejttípusokat, létrehozva az organoidot.

A jó

Az organoidok óriási potenciállal bírnak az **emberi egészséggel kapcsolatos kutatásokban.** Regeneratív orvoslási szempontból különösen értékesek, mert egy apró mintából nagy mennyiségű, **lefagyasztható és újraéleszthető szövet állítható elő.** Ennek alapja az, hogy az organoidok **felnőtt őssejteket tartalmaznak.** Ezek az őssejtek normálisan is jelen vannak a szerveinkben, és sérülés esetén segítenek a regenerációban. Bár az ember regenerációs képessége korlátozott (szemben például a zebradánióval), minden szervben találhatók ilyen sejtek, amelyek megfelelő körülmények között egy **miniatűr szervet képesek létrehozni.** Ha ez nem működik, a sejtek akár iPSC-kké (indukált pluripotens őssejtekké) is visszaprogramozhatók.
Az organoidok a **gyógyszerfejlesztésben** is kulcsszerepet kaphatnak. Egy új gyógyszer kifejlesztése rendkívül drága, részben azért, mert az állatmodellek gyakran nem jelzik előre az emberi toxicitást. Bár az organoidok fenntartása munkaigényesebb, hosszú távon pontosabb előrejelzést adhatnak, és akár csökkenthetik az állatkísérletek számát.



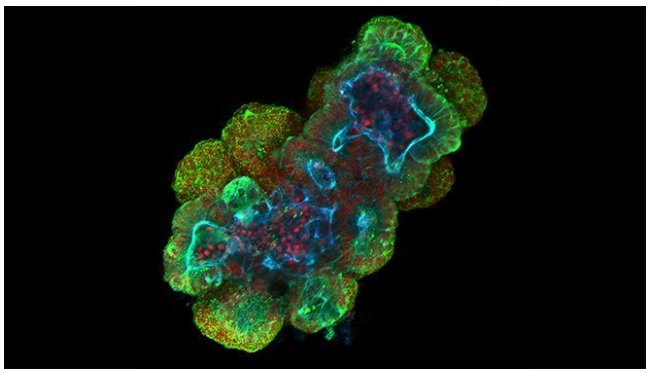
Sokkamrás tenyésztő edényekben fejlődő organoidok. Számos hatóanyag tesztelhető rajtuk.

Mivel gyorsan nőnek és kisméretűek, **egyetlen lemezen akár több száz gyógyszer hatása is tesztelhető.**
Klinikai alkalmazásra eddig leginkább a **cisztás fibrózis** esetében került sor. Ennél a

betegségnél egyetlen gén, a CFTR hibás, így az organoidok jól használhatók annak megjóslására, hogy **egy adott gyógyszer hatékony lesz-e egy adott betegnél.** Ha a betegből származó organoidok a gyógyszer hatására megduzzadnak, az azt jelzi, hogy a kezelés működni fog. Ez már ma is segít a személyre szabott terápiás döntésekben.
A **rák** esetében a helyzet bonyolultabb, de ígéretes. Friss eredmények szerint a vastagbélrákból származó organoidok **megbízhatóan előrejelzik a kemoterápiás válaszokat,** így elkerülhető lehet a felesleges, súlyos mellékhatásokkal járó kezelés azoknál, akiknél nem lenne hatásos.

A rossz

Az organoidoknak természetesen vannak korlátaik. Bár tartalmazzák egy szerv legtöbb sejttípusát és hasonló szerveződésűek, **hiányzik belőlük az érhálózat, az immunrendszer és az idegi beidegzés.** Emellett növekedésükhöz gyakran **a sejtek vándorlását biztosító hálózatra, Matrigelre van szükség,** amely egy egérdaganatból származó, biológiai eredetű hordozó alap (mátrix). Ennek összetétele tételenként változhat, ami kísérleti variabilitást okoz. Az **organoidok mérete is eltérő lehet,** még azonos környezetben is, ami további kihívásokat jelent. Bár fejlesztés alatt állnak szintetikus alternatívák, jelenleg a Matrigel még mindig a legelterjedtebb megoldás.



Vékonybél organoid.

A gyönyörű

Az organoidok nemcsak hasznosak, hanem lenyűgözően szépek is. Kis méretük miatt **teljes egészükben leképezhetők** nagy felbontásban, akár szuperrezolúciós mikroszkópiával. Így olyan részletességgel vizsgálhatók sejten belüli struktúrák, ami hagyományos szövettani módszerekkel szinte elképzelhetetlen. A biológia ritkán mutatja meg magát ennyire látványosan: mini belek és mini vastagbelek, tökéletesen szervezett sejtrétegekkel.

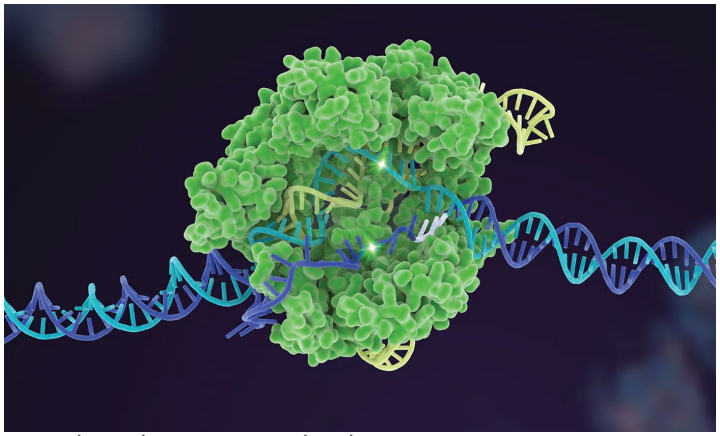
Ma már világos, hogy a **szervek nem csak az embrióban nőhetnek.** A laborban is létrehozhatók, és az organoidok révén megismerhetjük bennük a jó, a rossz és a gyönyörű oldalát is.

Szerző: **Gulyás Attila**

A genom irányított javítása CRISPR

A genetikai módosítás régen hosszú, drága és kiszámíthatatlan folyamat volt, mert a zigóta sejtmagjába injektált, vagy vírusokkal bevitt DNS darabok véletlenszerűen épültek be a genomba. A legjobb esetben szépen működött, amit terveztünk, mellékhatások nélkül. Leggyakrabban nem kaptunk génkifejeződést. De igen sokszor az is előfordult, hogy a génkifejeződés megtörtént, de a bevitt konstrukció a véletlen beépülés miatt, egy

másik génbe szúródott be, ezzel megváltoztatva szabályozását, vagy tönkretéve a gén strukturális részét. Ezzel a transzgénikus állatnak egyéb tulajdonságai is megváltoztak. Nem árt, ha az ember tisztában van ezzel a lehetőséggel, amikor transzgénikus állatot használ. Csak olyat érdemes, ami alaposan tesztelve volt (az persze egy filozófiai kérdés, lehet-e minden, akár ismeretlen változásra is tesztelni).



gRNS (sárga) - Cas9 enzim (zöld) komplex az elvágandó DNs szálon.

A CRISPR-technológia olyan pontos DNS-szerkesztő ollót adott a kutatók kezébe, amellyel célzottan, mellékhatások nélkül: géneket lehet kiütni, mutációkat lehet javítani vagy beépíteni, élő sejtekben, sőt állatokban lehet megváltoztatni egyetlen betűt a genom szövegében. Segítségével emberi genetikai betegségek hátterében álló pontmutációk állatmodelljei rutinszerűen elkészíthetőek, és meggyógyíthatunk vele mutációkból adódó betegségeket.

Mi is az a CRISPR?

A CRISPR egy baktériumokból származó ún. adaptív immunrendszer. A lényege, hogy a baktériumok elmentik a vírusok DNS-darabjait a genomjukban. Ha ugyanaz a vírus újra támad, egy vezető RNS (guide RNA, gRNA) segítségével a Cas9 nevű fehérje felismeri és elvágja annak DNS-ét. Ez egyfajta bakteriális körözés, a WANTED plakátok alapján kapják el a bűnözőket.
A kutatók ezt a mechanizmust „átprogramozták": a gRNA-t úgy tervezik meg, hogy a Cas9 ott vágjon, ahol mi szeretnénk a genomot módosítani. Jól tervezett gRNA-val nagyon pontosan, akár egyetlen bázispár is célozható, javítható, cserélhető.

Hogyan történik a CRISPR-szerkesztés?

A kutató kiválasztja azt a DNS-szakaszt, amelyet módosítani akar: pl. egy pontmutációt, amely emberi betegséget okoz (Huntington, SMA, epilepszia, autizmushoz köthető génhibák, stb.). Ennek alapján megtervezi a gNRS szekvenciáját, mely a DNS-en belül a kiválasztott helyre vezeti a Cas9 enzimet. A sejtbe többféleképpen juttathatók be a rendszer elemei: vírusvektorral (AAV), lipid-nanorészecskével (mint az mRNS vakcinák), elektroporációval (pl. zigótákba). A gRNS lényegében egy GPS ami egy adott koordinát keres a genomban. A Cas9 egy „molekuláris olló", mely a DNS-t a megfelelő helyen elvágja, ez egy célzott kettős szálú DNS törést hoz létre. A vágás után a sejt kijavítja a törést – itt történik a szerkesztés. Két út lehetséges:
a) A sejt gyorsan, de pontatlanul ragasztja vissza a DNS-t -> kis törlések/beszúrások (insertion). Hibás kijavítás -> génkiütés. Ez kikapcsolja (knock-out) az adott gént.
b) Pontos javítás -> génjavítás / mutáció beépítés. Ehhez egy javítósablont is kell adnunk (donor DNS-t), a javításhoz a sejt ezt használja fel, és pontosan azt a mutációt építi be, amit kérünk: -> új pontmutáció bevitele pl. betegségek állatmodelljeinek előállítására), -> hibás gén javítása (gyógyítás).

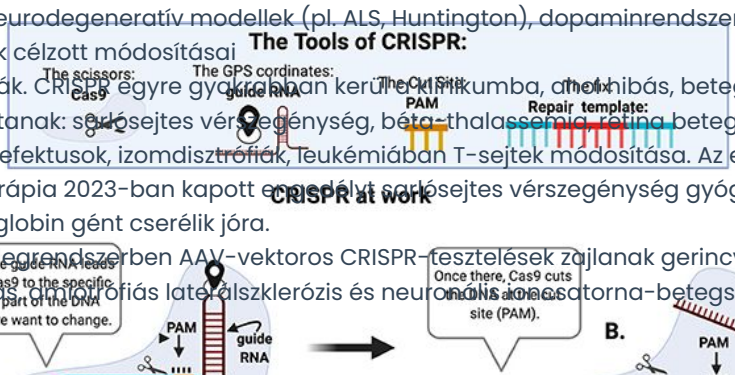
Miért forradalmi ez idegtudományban?

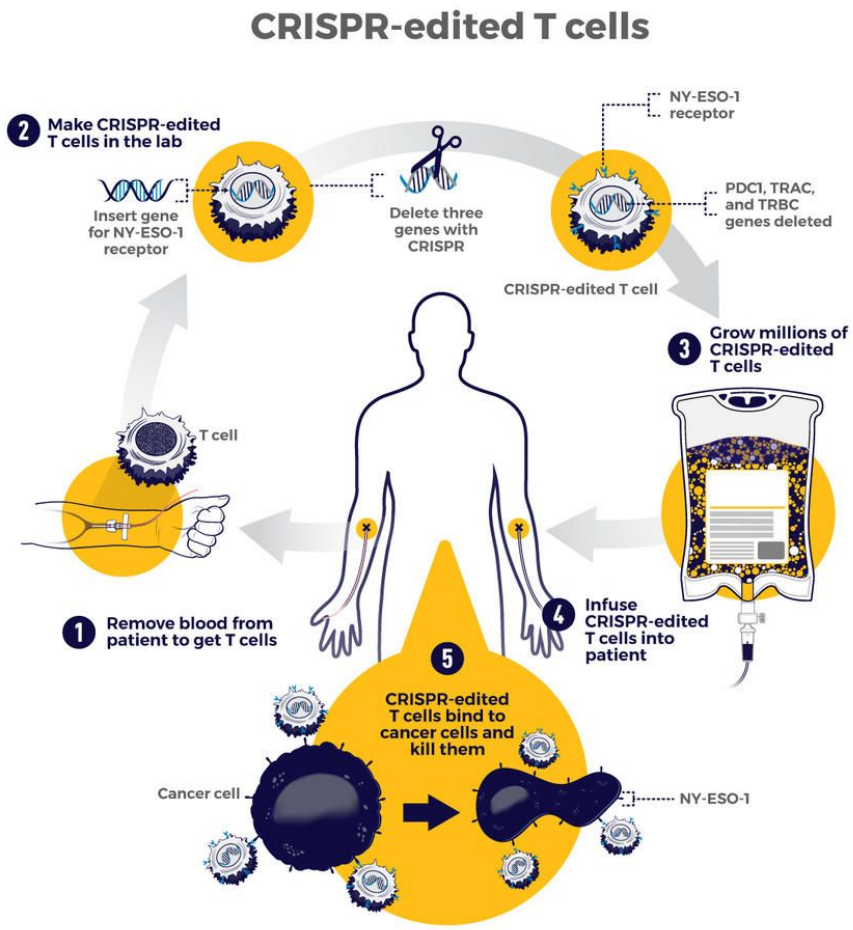
1. Pontmutációs állatmodellek készíthetők évek helyett, hetek alatt. Régen generációk kellettek egy transzgénikus állathoz. CRISPR-rel egyetlen egér zigótát megvágunk, beépítjük a kívánt mutációt, a született állat már hordozza a génhibát.
Ma rutinszerűen készülnek: autizmushoz kötött SHANK3 mutációk, epilepsziás SCN1A/SCN2A

variánsok, neurodegeneratív modellek (pl. ALS, Huntington), dopaminrendszer vagy ioncsatornák célzott módosításai

2. Génterápiák. CRISPR egyre gyakrabban kerül a klinikumba, amely hibás, betegséget okozó géneket javítanak: szikósejtes vérszegénység, béta-thalassemia, retina betegségek, májenzim-defektusok, izomdisztrófiák, leukémiában T-sejtek módosítása. Az első CRISPR-alapú génterápia 2023-ban kapott engedélyt szikósejtes vérszegénység gyógyítására, a hibás hemoglobin gént cserélik jóra.

A központi idegrendszerben AAV-vektoros CRISPR-tesztelések zajlanak gerincvelői izomsorvadás, amiotrófiás lateralszklerózis és neuronális ioncsatorna-betegségek kezelésére.





Egy példa a CRISPR rendszer terápiás használatára. Rákos betegből kivont fehérvérsejtek (T-cells) genomját úgy módosítják, hogy a beteg ráksejtjei által kifejezett fehérjéket és ezáltal a rákos sejteket támadják.

Röviden: A CRISPR úgy működik, mint egy szövegszerkesztő a genomban: a gRNA a kurzor, a Cas9 az olló. A sejt javító rendszere a „helyesírás-ellenőrző". A kutató dönt arról, hogy törlünk, átírunk vagy beszúrunk egy betűt.

Szerző: **Gulyás Attila**

200 éve lendületben a tudomány

Még mindig robog az MTA 200 programsorozata, amivel a 200 éves fennállását ünneplő Magyar Tudományos Akadémia emlékezik meg megalapításáról. Ajánlom mindenkinek

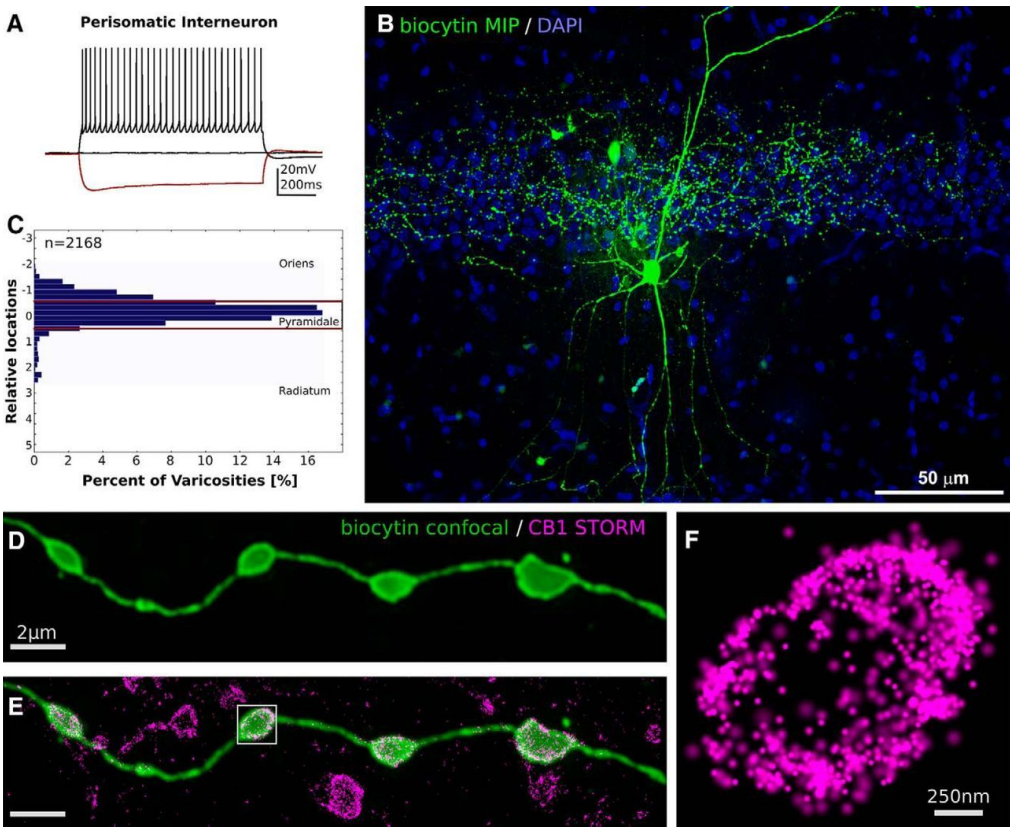
időnként vessen egy pillantást a programokra.

Itt például egy kisfilm az Akadémia első 200 évéről.

Jelenlegi hírünk arról szól, hogy az MTA Lendület programja 15 évvel ezelőtt indult. A program eddig 247 fiatal kutatót támogatott abban, hogy kutatásaikat magasabb fokozatba kapcsolhassák, saját kutatócsoportot hozhassanak létre. Az Akadémia most egy interjú sorozatban mutatja be a programot és annak eredményeit.

A sorozat indításaként Katona István neurobiológussal, Intézetünk Molekuláris Neurobiológiai Kutatócsoportjának vezetőjével (aki 15 éve volt fiatal) beszélgetnek arról, milyen segítséget jelentett a Lendület a „beszélgető idegsejtek" kutatásában."

István azért tartja különösen jelentősnek a Lendület-pályázatot, mert az akadémiai támogatás elnyerése idején indult el a szuperrezolúciós mikroszkópia és ez a támogatás segítette abban, hogy ezt a modern technológiát a molekuláris neurobiológia egyik meghatározó fegyverévé fejlessze. Mint korábban írtuk, szuperreszolúciós mikroszkópokkal a molekulák pontos elhelyekedését lehet vizsgálni. István csoportjával arra keresett és kapott választ, hogy a szinapszisokban hogyan kapcsolódnak egymáshoz a jelátvitelben fontos molekulák.



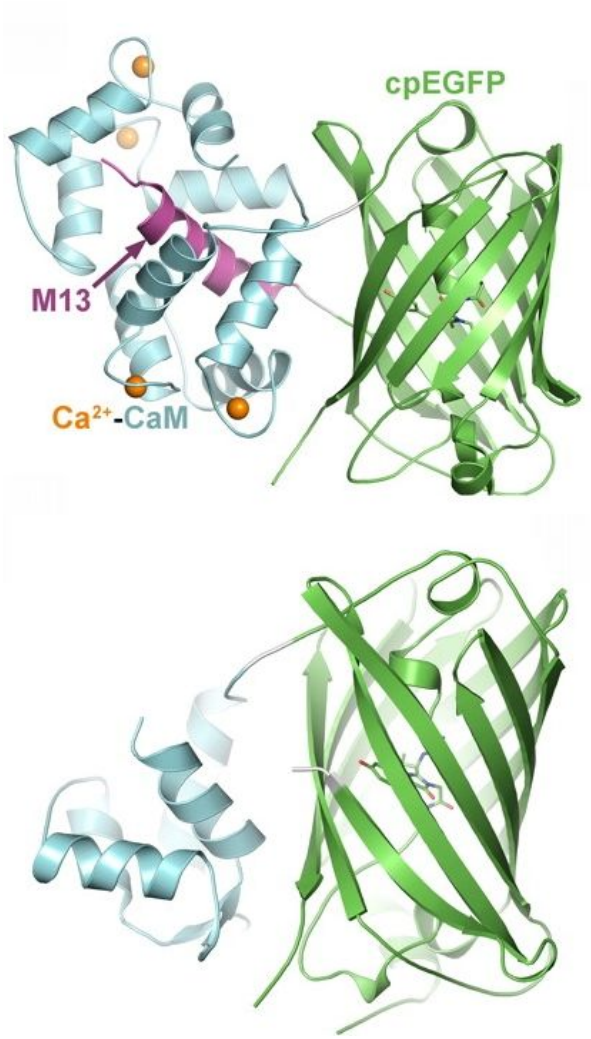
Katona István csoportja azonosította hogy a Cannabinoid recepeptorok 1-es típusa, a CB1 receptorok bizonyos hippokampális gátlósejtek axonterminálisan helyzkednek el és részt vesznek a gátlás hangolásában.

Az interjú az MTA YouTube csatornáján is megtekinthető.

A sejt és hálózati aktivitás mérésére alkalmas optikai érzékelő rendszerek

A fiziológiai módszerek lajstromozása környékén bemutattam a transzgenikus technológiával sejtekben kifejezhető Ca érzékelő molekulákat (szenzorok, GCaMP család), melyek lehetővé teszik nagy sejtpopulációk aktivitásának, illetve egyedi sejtek jelintegrációs folyamatainak mérését. Azonban számos más optikai szenzor-molekula család létezik. Ezeket mutatjuk be ebben a bejegyzésben. Az optikai szenzorok erőssége, hogy képalkotó eljárásokkal, fénysugarakat rögzítő kamerákkal gyorsan, 2 vagy 3D képet lehet nyerni egy nagy terület, pl. egy agykérgi terület vagy kisebb állatok esetében az egész agy aktivitásáról.

Az elektromos jelek méréséhez képest ezek a szenzorok sokkal több „csatornát” (pixelt) engednek meg, az elektromos zajokra nem érzékenyek, és ha kívánjuk kiválasztott sejtcsoportokban fejezhetők ki.



A Ca érzékelő kiméra molekula, GCamp Ca ionokat kötött (fent) és nem kötött (lent) konformációja. A molekulát úgy tervezték, hogy összeszerelték egy Ca érzékelő Calmodulin (CaM) génjének megfelelő szakaszát egy fluoreszcens EGFP molekula génjének megfelelő szakaszával. Amikor a CaM fél Ca-t köt megváltoztatja

Amikor egy indikátor molekula az általa érzékelt anyagot megköti, megváltoztatja elektronszerkezetét vagy konformációját, 3D szerkezetét (elcsavarodik). Ezek következtében fényelnyelési és fénykibocsájtási spektruma megváltozik, azaz más színben vagy mennyiségben bocsájt ki fényt gerjesztés hatására, máshogy fluoreszkál. A szenzorok lehetnek: a) kémiailag szintetizált molekulák, b) fluoreszcens fehérjék, vagy ezek kimérái más fehérjékkel, c) olyan fehérjék, amelyek kémiai szintetikus molekulákat kötnek. A b esetben gyakran egy kiméra (két eltérő fehérjéből összeszerkesztett) fehérjét készítenek, melynek egyik része felelős az érzékelendő anyag kötéséért, a másik pedig a fény kibocsájtásért. A fehérjéket úgy szerkesztik egymáshoz, hogy amikor a kötő rész anyagot köt, térszerkezete megváltozik (megcsavarodik) és megtekeri a fényt kibocsájtó molekulát, mely ennek hatására megváltoztatja fluoreszcens tulajdonságait. Ez a moduláris megközelítés lehetővé teszi különböző szenzorok és eltérő színű fluoreszkáló fehérjék kapcsolását. Az ingerületátvivőanyag és metabolikus érzékelők esetében olyan megoldás is létezik, hogy egy enzim hatású fehérje reagál a

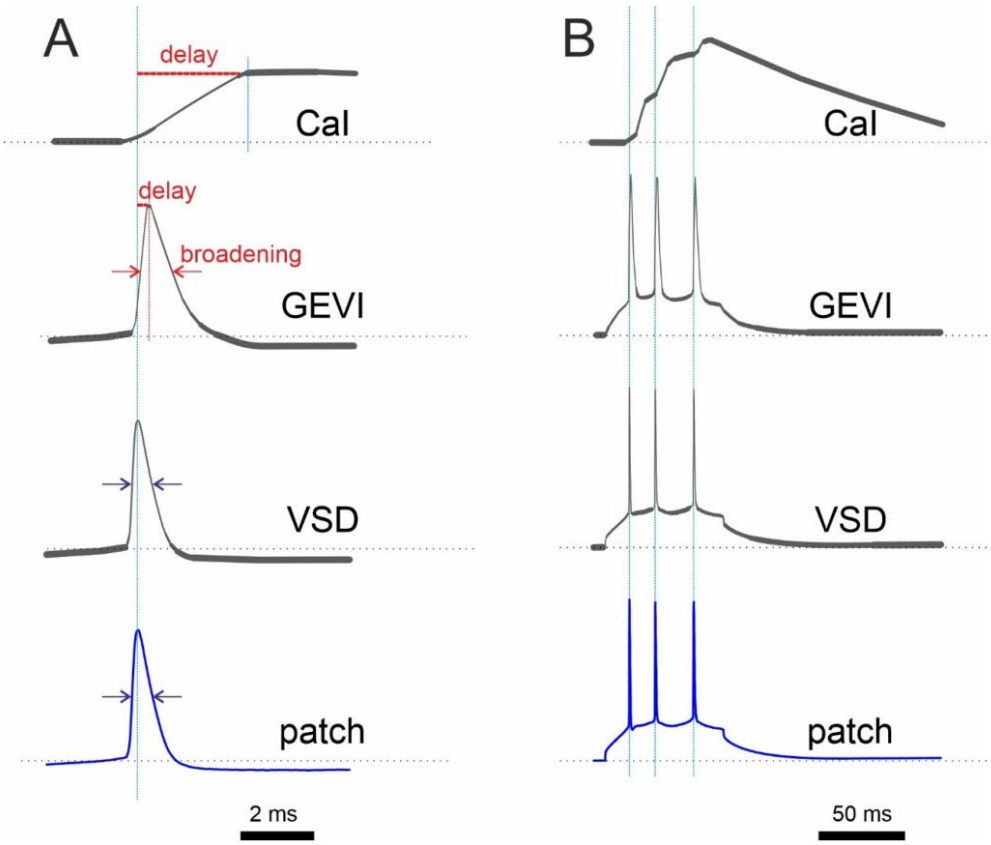
szerkezetét és elcsavarja az EGFP molekulát. Az alakváltozás hatására az EGFP molekula fluoreszcens tulajdonságai megváltoznak..

vizsgált anyaggal és a reakciótermék bocsájt ki fényjelet.

Nézzük milyen optikai szenzorokat ismerünk. Kezdjük a legismertebbel.

A. Kalcium-érzékelő szenzorok (Ca-imaging)

Mit mérnek?
Az idegsejtekbe depolarizációját (aktiválódás) követő Ca^{2+}-ion beáramlást érzékelik. Ez egy késleltetett, de nagy amplitúdójú jel. Két fő típusuk van: kémiai Ca-festékek (pl. Fura-2, Fluo-4) és genetikailag kódolt Ca-indikátorok (pl. GCaMP6, jGCaMP7, GCaMP8). Fő előnyeik:
-Nagy jelváltozás (ΔF/F=az intenzitás változása/összes intenzitás, gyakran 100% fölött), ezért jó jel/zaj viszonyt adnak.
-Könnyen alkalmazhatók in vivo is, célzottan expresszálhatók adott sejttípusokban.
Korlátaik:
-Lassú kinetika (több 10–100 ms-be és kikapcsolás), mivel a Ca^{2+}-ionoknak be kell jutnia a sejtbe és hozzákötődnie a festékhez. Ezért az akciós potenciál időzítését pontatlanul követik, illetve a sejt Ca^{2+} szintje és az akciós potenciál közöttibonyolult összefüggés miatt nem is teljesen egyértelmű milyen viszonyban áll az akciós potenciállal, azaz mennyire jól jelzi a sejt kisülését.



Egy calcium szenzor érzékelési sebességének összehasonlítása egy genetikusan kódolt feszültség szenzorral (GEVI), egy feszültség érzékeny festékkel (VSD) és elektromos elvezetéssel (patch). Baloldalt egyetlen akciós potenciálra, jobboldalt egy kisüléssorozatra adott válasz látható. A feszültség érzékeny indikátorok majdnem olyan sebességgel követik a membránpotenciált, mintha elektródával mérnénk azt. A Calcium jel sokkal lassabb.

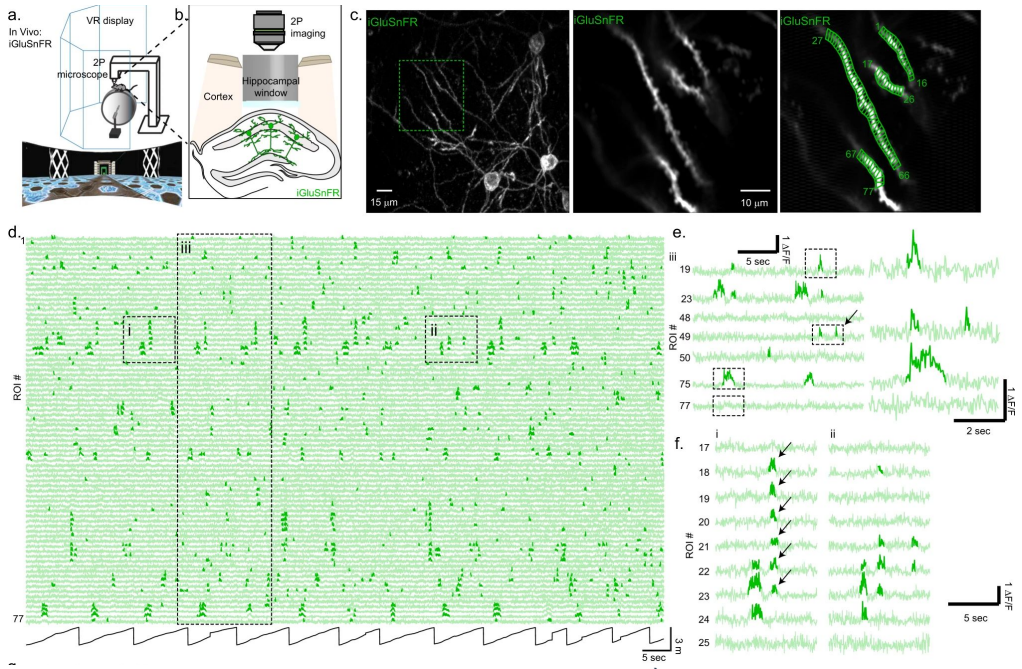
B. Feszültség-érzékeny optikai szenzorok (Voltage Imaging)

Közvetlenül a membránfeszültséget mérik, elméletben milliszekundumos pontossággal. A Ca szenzorokhoz hasonlóan két fő kategóriájuk van: 1) feszültség-érzékeny festékek (VSD-k,

pl. ANEPPS, RH-1691, Di-4-ANEPPS), melyek membránba épülő kis molekulák, amelyek fluoreszcenciája változik a transzmembrán elektromos térrel. 2) genetikailag kódolt feszültségindikátorok (GEVI-k, pl. ASAP1–5, Ace2N, ArcLight, QuasAr, SomArchon, Voltron). Ezek fehérjék, amelyeket adott sejtekben expresszálunk, és a membránfeszültség módosítja a fénykibocsájtásukat.
Időbeli felbontásuk elérheti vagy meghaladhatja a patch-clamp elektródákkal mért elektromos jelek sebességét. Sajnos azonban egészen mostanáig sok gyakorlati probléma adódott velük, ezért maradt el 10 évvel a használatuk a Ca indikátoroktól. Nagyon kicsi jelváltozást mutattak (ΔF/F gyakran 1–5%), emiatt nehéz volt jelüket a zajból kibogarászni. Ráadásul gyors reakciójukat nem tudták követni a korábbi képalkotó sebesség rendszerek. Az elmút 5 évben nagy fejlődés történt ezen a területen, erről a következő bejegyzésben számolunk be.

C. Neurotranszmitter-érzékelő indikátorok

Nem elektromos aktivitást, hanem kémiai hírvivők felszabadulását mérik, jelzik, gyorsak.
Típusaik:
Glutamát-érzékelők: iGluSnFR, SF-iGluSnFR, iGluu
GABA-érzékelők: iGABASnFR
Dopamin-érzékelők: dLight1, GRAB-DA
Acetilkolin-érzékelő: GACh



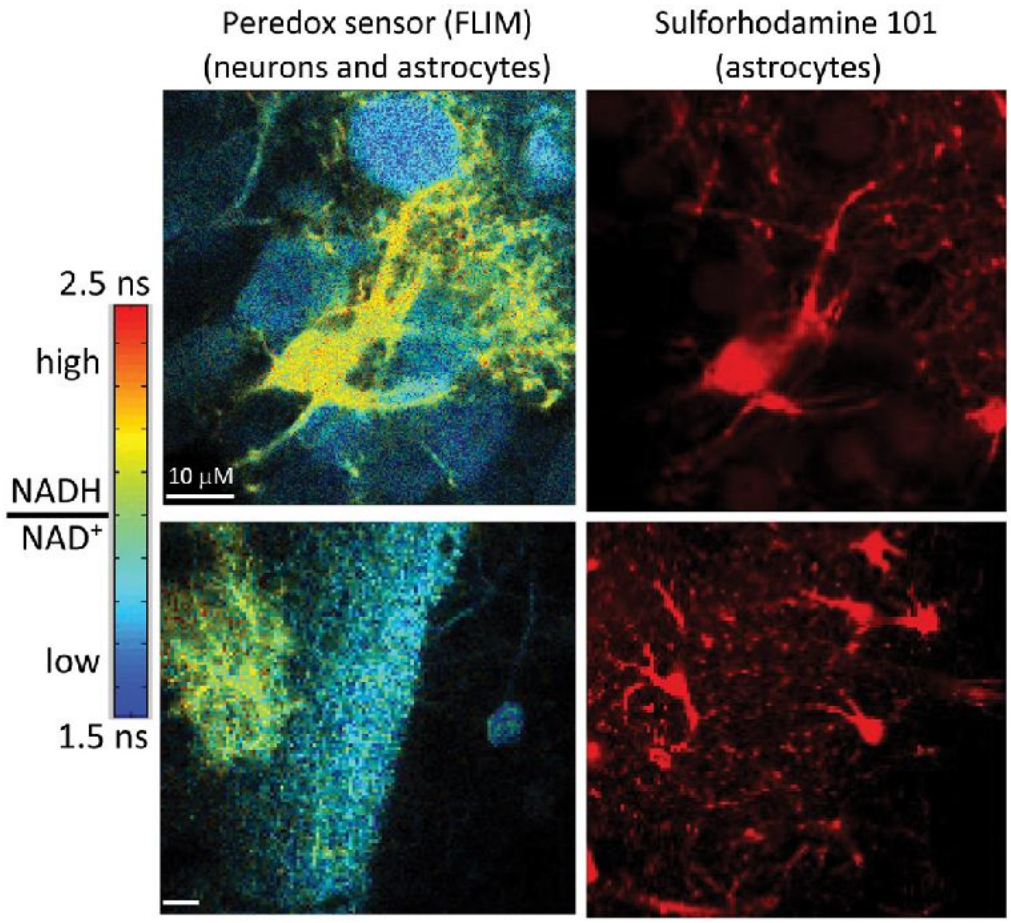
Glutamát szenzor használata szabadon mozgó állatban. a) A fejrögzített állat egy virtuális valóság labirintusban szaladgál, miközben a koponyatetőn elhelyezett üvegablakon át 2-foton mikroszkópiával 3Dben mérik, hogy az idegsejtek dendritjeire mikor szabadul fel a serkentő neurotranszmitter glutamát. b) A hippkampuszban a szenzort kifejező serkentő sejtek sematikus rajza. c) egyre nagyobb nagyításban láthatók a mért dendritek. A jobboldalon a bejelölt mérési területek láthatók. d) az egyes területekről elvezetett glutamát felszabadulást jelző optikai jelek. Itt 77 helyről mértek jeleket. e,f) a sokcsatornás jelek összehasonlításával a neuronális kódolásról lehet információt szerezni.

Szemléletes térképet adnak mind a jelfeldolgozásban fontos gyors transzmitterek (Glutamát, GABA), mind a modulációban fontos, kicsit lasabban ható (Dopamin, ACh) transzmitterek szinaptikus aktivitásáról. Nem közvetlenül a neuron tüzelését mérik, hanem a felszabadult ingerület átvivő anyag jelenlétét. De ez nem feltétlenül hiba, hiszen a hatást a felszabadult transzmitter váltja ki és erre vagyunk kíváncsiak.

D. Metabolikus és pH-érzékelő szenzorok

Az idegsejtek anyagcsere folyamatiról (energiaszint) adnak képet (pHluorin, Peredox-NADH/NAD+ arány) a genetikai metabolikus bioszenzorok

Az idegsejteknek a hálózati aktivitás függvényében hirtelen nagyon sok energiára lehet szükségük az akciós potenciálok és a membránpotenciál fenntartásához. Elsődleges tápanyagok a glükóz lebontása két lépésből áll a glikolízisből, a cukor elemekre bontásából és a sejtlégzésből, ahol is az elemeket a mitokondriumok elégetik és a keletkező NADH-n keresztül ATP-ben tárolja az energiát, amivel aztán fizetnek a drága membrán potenciál fenntartó folyamatokért. A glikolízis egy lassú folyamat, azaz meghatározza azt, hogy az idegsejt mennyi energiát tud időegység alatt termelni. Szerencsére sürgős esetekben az asztrociták (gliasejtek) segítenek a neuronoknak. Ők sok glükózt képesek felvenni és az türelmesen elkezdik lebontani glikolízissel, többek között tejsavvá (laktát). Amikor az idegsejtek aktívvá válnak, glutamátot (a serkentő átvivő-anyagot) és K+ ionokat bocsájtanak a sejtközötti térbe. Mindkét anyagot érzékelik a gliasejtek és elkezdenek az idegsejteknek tejsavat átadni, amit ők mitokondriumaik segítségével gyorsan tudnak égetni és feltölteni ATP készletüket. De a gliák az idegsejtek NADH és ATP szintjét is figyelik, hogy mikor kell segíteni.



A NADH/NAD⁺ redoxállapot metabolikus képalkotása a Peredox bioszenzorral, amelyet akut hippokampális szelet neuronjai és asztrocitái fejeznek ki. Bal: a bioszenzor pszeudoszínezett képei, amelyek a magas NADH/NAD⁺ arányt megnövekedett fluoreszcencia-élettartamként jelzik. Jobb: szulforodamin 101 ellenfestés, amely specifikusan jelöli az asztrocitákat, és megmutatja, hogy a bal oldali képeken ők rendelkeznek emelkedett NADH/NAD⁺ szintekkel, míg a neuronokban alacsonyabbak ezek az értékek. Nem minden sejt fejezi ki a szeletben a genetikailag kódolt bioszenzort, mivel azt virális vektorral juttatták be.

A metabolikus optikai szenzorok tehát azt teszik lehetővé, hogy valós időben lássuk egy idegsejt energia- és redoxállapotát. A NADH/NADPH-érzékelők megmutatják, mennyire aktív a mitokondrium, a sejtek elsődleges erőműve. Tud-e elegendő energiát adni a sejtlégzés

vagy megnőtt-e az oxidatív terhelés. Az ATP- és laktát (tejsav)-szenzorok feltárják, hogyan oszlik meg az energia a neuronok és a glia között: mikor fogy el az ATP egy szinapszisban, és mikor segít be az asztrocita laktáttal.

Ezek a szenzorok összességében nem egy-egy molekulát mérnek, hanem a sejtműködés mögött álló energetikai és kémiai folyamatokat: azt, hogy a neuron és a glia hogyan osztják be az energiát, mikor alakul ki energiahiány, és hogyan támogatják egymás működését.

A pH-érzékeny mutatók jelzik a szinaptikus és egyéb szállító vezikulák állapotát és a sejt metabolikus váltásait, így közvetlenül követhető az exocitózis és a sejt kémiai környezetének változása. A dolog hátterében az áll, hogy egy szinaptikus vezikula belseje savas, meg van töltve H+ ionokkal, ugyanis ezek kiáramlása hajtja azokat a pumpákat, amik a transzmittereket csomagolják a vezikulákba. Amikor egy vezikula kiürül, a H+ ionok kiáramlanak, azaz tartalma lúgosabbá váli, a pH nő. Amikor endocitózissal újra alakul, pH-ja ismét esik. Azaz, a pH mérésével a vezikulák aktivitása és ciklusa mérhető.

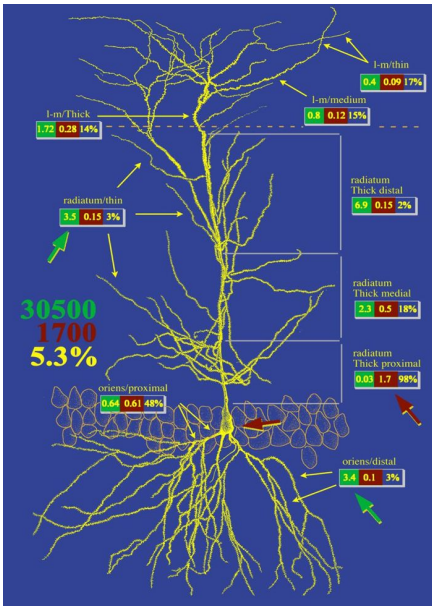
Azzal folytatjuk, hogy milyen fejlődés történt a közelmúltban, az idegrendszer kutatásában használt optikai érzékelők Szent-Grálja, a feszültségérzékeny szenzorok terén.

Szerző: **Gulyás Attila**

VIP idegsejt mozi: feszültség érzékeny szenzorokkal láthatók az idegsejteken szaladgáló jelek

Egy idegsejtre másodpercenként sokezer serkentő és gátló szinaptikus áram érkezik, melyek bonyolult módon hatnak kölcsön. Az áramok a dendriteken terjedés közben erősödhetnek, gyengülhetnek, gyakran kalcium tüskéket váltanak ki.

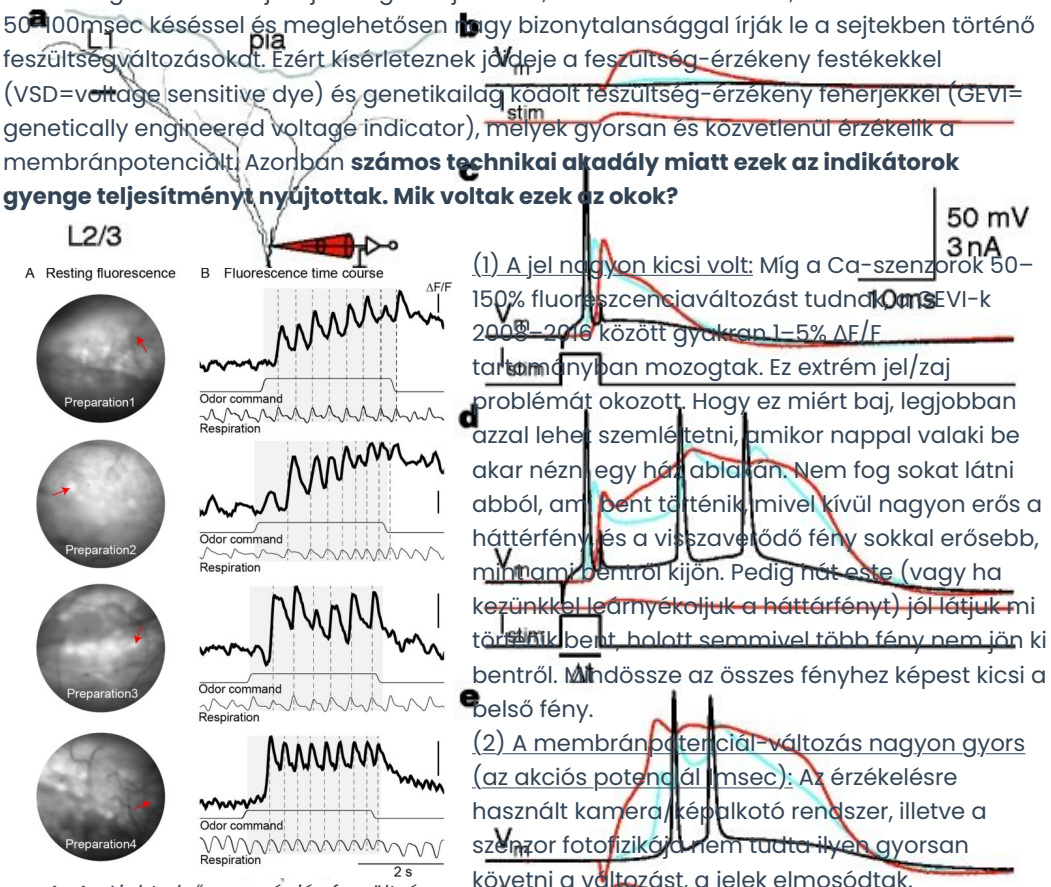
Mindezek eredményeként kellően serkentett esetben akciós potenciálok vagy kisüléssorozatok (burst-ök) keletkeznek az axon iniciális szegmentumon. A hab a tortán, hogy az állat viselkedésével összefüggésben felszabaduló moduláló ingerületátvivő anyagok hatására (acetil-kolin, szerotonin, dopamin, noradrenalin, etc.), az idegsejtek eltérő ingerfeldolgozási módokba kapcsolnak, azaz állapotonként máshogy terjednek és összegződnek a szinaptikus áramok.
A jelfeldolgozás megértéséhez, hagyományosan elektródákkal (hegyes, patch-clamp) mérik a sejtek és dendritek potenciálját, és a rajtuk folyó áramokat — de ezekkel egyszerre csak egy vagy kevés ponton tudunk mérni. Ráadásul ezek a módszerek érzékenyek az állat vagy preparátum mozgására, emiatt nehezen használhatók, mivel az 1-20 µm átmérőjű sejteket és dendriteket nehéz megtartani az ehhez képest hatalmas elektród végén.



Egyetlen hippokampális piramissejtre érkező serkentő és gátló bemenetek eloszlása, mennyisége és aránya.

Képzeljük el milyen jó lenne, ha ahelyett, hogy elektródákat kellene szurkálnunk idegsejtekbe vagy agyterületekre, csak ránéznénk egy idegsejtre, és látnánk hogyan terjednek és összegződnek rajta az elektromos jelek, vagy látnánk az agyi hálózatokban csillogó mintázatokat. Erre ugye történt kísérlet a kalcium szenzorok terén, melyek használatával

sokat megtudtunk a sejtek jelintegrációjáról. De, mint korábban írtam, ezek a szenzorok 50–100msec késéssel és meglehetősen nagy bizonytalansággal írják le a sejtekben történő feszültségváltozásokat. Ezért kísérleteznek jóideje a feszültség-érzékeny festékekkel (VSD=voltage sensitive dye) és genetikailag kódolt feszültség-érzékeny fehérjékkel (GEVI= genetically engineered voltage indicator), melyek gyorsan és közvetlenül érzékelik a membránpotenciált. Azonban **számos technikai akadály miatt ezek az indikátorok gyenge teljesítményt nyújtottak. Mik voltak ezek az okok?**



Az ArcLight első generációs feszültség szenzor még csak nagy mennyiségű ingerület esetén volt képes érzékelni. Az elvezetés a szaglóhagyma eltérő szagokra adott válaszának jelintegrációs tulajdonságairól. a) Egy festékkel feltöltött piramissejt rekonstrukciója, a regisztráló pipettát helyzetének szimbolikus jelölésével (a sejttestet 7% µm-re pirossal, 300 µm-re fekkel, valamint egy a szómán szürkével). A kérgi rétegekben található határokat is feltüntettem. Méretsáv: 200 µm. b) A távoli pipettán (piros jel, alul) alkalmazott küszöbértékű áraminjekció a sejttestben pontosan egy AP-t váltott ki. c) Az áraminjekció (fekete, /stim jelölésű görbe) kombinációja, 5 ms- és időközzel (t) elválasztva, akciós potenciál-burstot váltott ki a dísztális dendritban. Kiértékelő ablak: AP-kezdetet követően (t: az egyes impulzusok kezdetei közötti idő.)

(1) A jel nagyon kicsi volt: Míg a Ca-szenzorok 50–150% fluoreszcenciaváltozást tudnak adni, a GEVI-k 2008–2016 között gyakran 1–5% ΔF/F tartományban mozogtak. Ez extrém jel/zaj problémát okozott. Hogy ez miért baj, legjobban azzal lehet szemléltetni, amikor nappal valaki be akar nézni egy ház ablakán. Nem fog sokat látni abból, ami bent történik, mivel kívül nagyon erős a háttérfény, és a visszaverődő fény sokkal erősebb, mintsem ami bentről kijön. Pedig hát este (vagy ha kezünkkel leárnyékoljuk a háttérfényt) jól látjuk mi történik bent, holott semmivel több fény nem jön ki bentről. Mindössze az összes fényhez képest kicsi a belső fény.

(2) A membránpotenciál-változás nagyon gyors (az akciós potenciál 1msec): Az érzékelésre használt kamera/képalkotó rendszer, illetve a szenzor fotofizikája nem tudta ilyen gyorsan követni a változást, a jelek elmosódtak.

(3) A festékek vagy nem voltak stabilak, vagy mérgezőek voltak: A szintetikus VSD-k egy része fototoxikus volt, megvilágítás hatására sejtkárosító szabadgyököket szabadított fel. A GEVI-k membráncélzása instabil/gyenge volt. Sok esetben a festék nem jutott megfelelően a membránba, vagy bár jutott, de valamiért nem működött megfelelően. Például a fehérje egy részét a sejt lebontotta, vagy a fehérje egy része nem volt képes a membránban megfelelően elhelyezkedni, vagy a fehérje egy részét a sejt nem tudta a membránba szállítani, vagy a fehérje egy részét a sejt nem tudta a membránban megtartani, vagy a fehérje egy részét a sejt nem tudta a membránban megfelelően működtetni

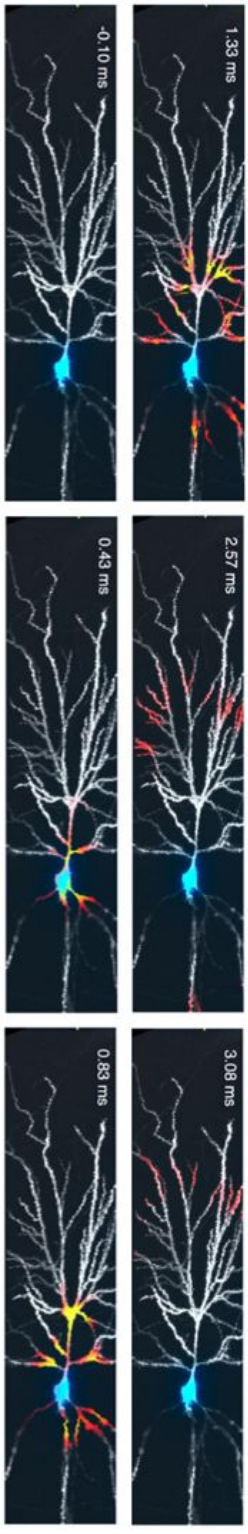
(1) Jel/zaj drámai javulása: ΔF/F növelés és abszolút fényerő növelése.
(2) Sebesség: a kinetika ma már elég gyors, a szenzorok időállandója ~1 ms környékén van, tehát AP-ket torzítás nélkül követnek. Ráadásul küszöb alatti membránfeszültség ingadozásokat is mérnek (amit Ca-imaging nem tud) és így nagyot léphetünk előre a sejtek jelintegrációs tulajdonságainak megértésében. Ami nagyon fontos a finom kölcsönhatásokat is láthatjuk, nem csak az APket. Mondhatjuk azt, hogy a tömegben nem csak mérges kiabálást halljuk, hanem a halk beszélgetéseket is, amelyek gyakran többet mondanak.
(3) A membráncélzás és kifejeződés stabilitása javult: a festékek és fehérjék membrán-horgonyzó területeinek optimalizálásával (pl. Kv2.1 targeting) hatékonyabban épülnek be a sejtmembránba, illetve új fluorofórokat (fénykibocsájtó részeket: xGreen, mNeonGreen, mRuby3 variánsok) fejlesztettek. Ezek eredményeképpen nagyon egyenletes membránjelet, stabil hetekig jelen levő expressziót, és csökkenő fototoxicitást értek el. Azt se felejtsük el, hogy a genetikus módszerekkel el lehet érni, hogy a feszültség érzékelők csak egyes sejtekben fejeződjenek ki (bár ezt már a Ca indikátorok is tudták).
(4) Hibrid rendszereket fejlesztettek, melyekben egy fehérje specifikusan köt egy festéket (pl. Voltron). Ezekben a GEVI egy fehérjeváz, amelyhez kémiai fluorofór kötődik, így kombinálódik a szintetikus festékek fényereje a genetikai célzás pontosságával. Ez kétszeres-háromszoros jel/zaj erősödést hozott.
(5) A sebességnövekedést a képalkotó technológiák is követték. Megjelentek a nagy sebességű kamerák (sCMOS -> neurolight CMOS), a feszültség-leképezéshez (voltage-imaging) optimalizált LED-gerjesztő rendszerek, vörös-eltolt GEVI-k (635–660 nm), melyeket lehetővé teszik az agy mélyebb rétegeinek vizsgálatát.

Ennek eredményeképpen 2019–2024 között több tanulmány jelent meg, amelyek viselkedő egérben mutatja be egyetlen sejt feszültségváltozásait. Az agykéregben oszlop-szintű aktivitást térképeznek, küszöb alatt dendritikus jeleket mérnek a mélyen fekvő hippokampusz, agykéreg, talamusz és striátum területein.

A voltage-imaging végre elkezdte megmutatni, egyszerre egész hálózatokban és sok sejten azt, amit az elektrofiziológia eddig nehezen, körülményesen és évtizedek alatt a kulcslyukon keresztül meglesett: az akciós potenciál pontos időpontját és kialakulásának helyét, a küszöb alatti dendritikus jeleket, a sejtek közötti szinkronitást, a hálózati állapotok gyors váltásait. A kalcium-imaging továbbra is hasznos: több száz vagy ezer sejt aktivitását láthatjuk egyszerre vele. A két módszer nem versenyez, hanem kiegészíti egymást.

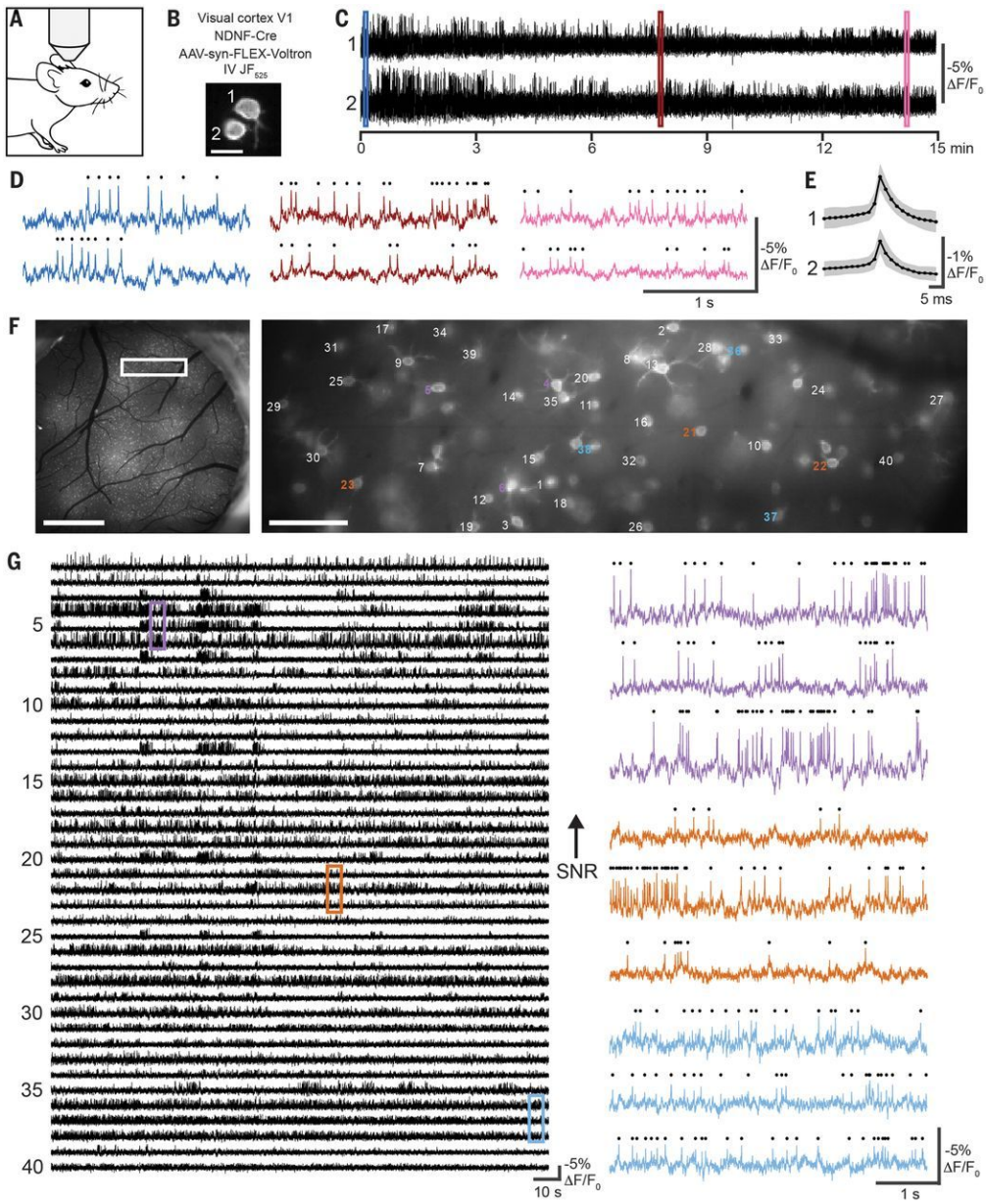
Mit jelent mindez laikus nyelven?

A feszültség-leképezés korábban olyan volt, mintha nagyon gyors eseményeket akartunk volna lefotózni egy régi mobiltelefonnal a sötétben. Mostanra viszont a kamera gyorsabb és fényérzékenyebb lett, a festék sokkal fényesebben világít, és célzottan oda tudjuk vinni, ahol történik az akció. Ezért történik az, hogy a 2020-as években a voltage imaging végre megbízható,



Egy sejttesten kialakult akciós potenciál dendritágakon való visszaterjedésének optikai mérése Voltron GEVI segítségével. Az első első és az utolsó ábra között 3 millisecundum !!!! telt el. A módszer ennyire gyors és ilyen jó a

gyors, élő állatban is működik, és olyan információt ad, amit Ca-imaging nem tud (pl. szinaptikus áramok terjedését és *térbeli felbontása is.*



A Voltron (GEVI) festék lehetővé teszi, hogy viselkedő állat látókérgében millisecundumos felbontással mérhessük több tucat idegsejt membránfeszültségét. A küszöb alatti változásokat és az akciós potenciálokat is detektálni lehet. Az F részábrán látható 40 sejt jeleit mutatja a G rész, jobboldalt néhány csatorna kinagyítva.

kölcsönhatását láthatjuk dendriteken, az AP-k időzítését msec pontossággal).

Egyenlőre ezzel zárjuk is az #agytecnikák mondern módszerekről szóló sorozatát.

Szerző: **Gulyás Attila**

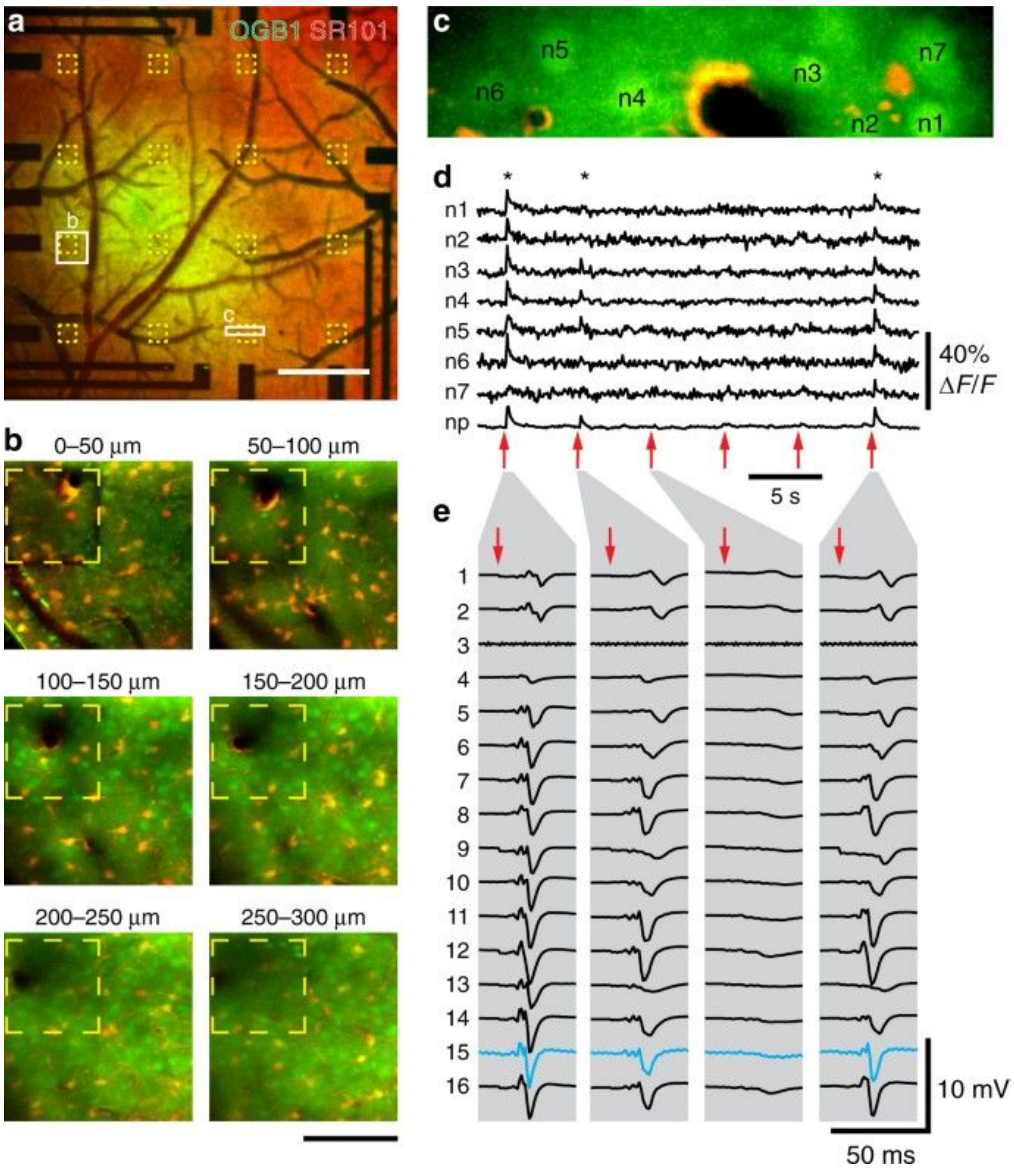
Az idegsejtek suttogásának meglesése IV: Hogyan vizsgálható az idegsejtek működése és a tudatállapotok közötti összefüggés?

Ez lesz egy időre az utolsó #agytechnikák bejegyzés, de erre még szükség van ahhoz,

hogy visszatérhessünk az #agyséta rovat megakadt gondolatmenetéhez, amiben az agykérgi területek (meta-hálózatok) dinamikáját mutatjuk be.

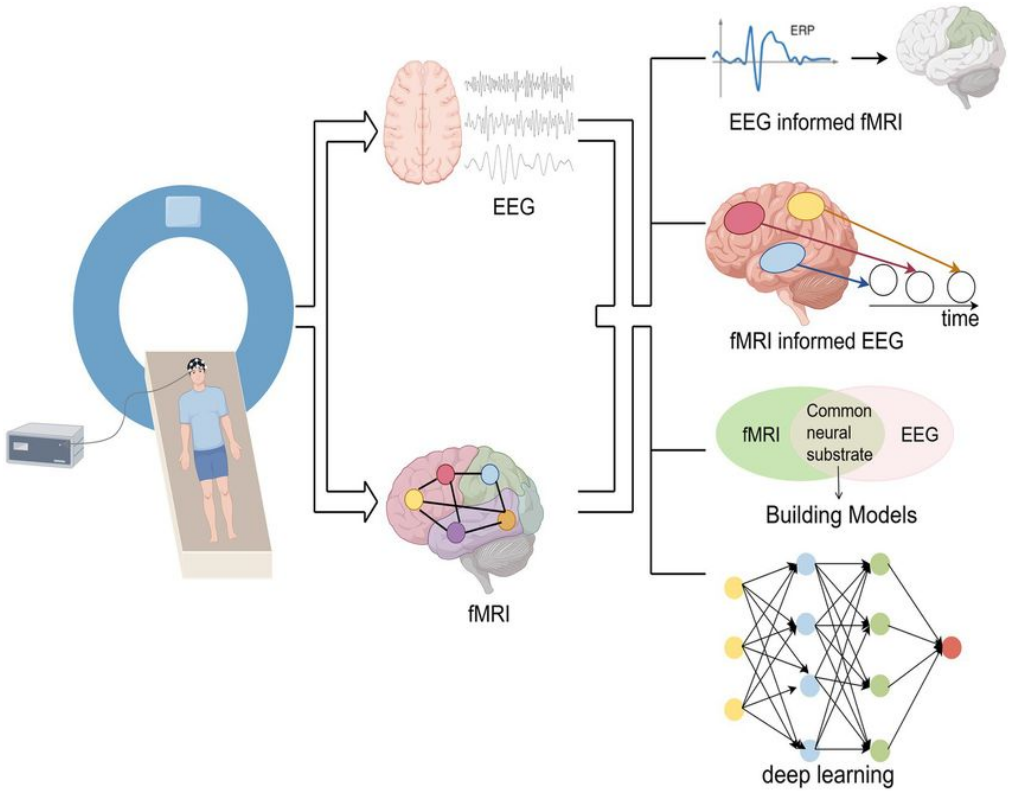
Itt az ideje, hogy beszéljünk arról, hogy az elmúlt másfél évtizedben mi volt az a technikai fejlődés, ami lehetővé tette a neuropszichológia számára, hogy az idegsejtek működése, valamint a gondolkodás, a döntés, a tudatosság folyamatai között megtalálhassuk a kapcsolatot.
Az előző #agyséta bejegyzésekben, ahol a hippokampusz működését és állapot-átkapcsolásait mutattuk be, elsősorban olyan elektrofiziológiai módszereket használtunk, melyek fél évszázada elérhetőek: egyedi sejtek és a kishálózatok működését mértük intracelluláris (egyedi sejtekbe szúrt) és EEG elektródákkal (melyek a hálózat kollektív aktivitását mérik). Ezáltal megismertük az összefüggést a hálózat és a sejtek működése között.

Elsősorban a számítási kapacitás hihetetlen megnövekedése miatt, a közelmúltban megjelentek olyan új módszerek: 1) az **optogenetikával kombinált két-foton mikroszópia**, 2) a nagyon **sok csatornás EEG és sejt elvezetések**, valamint 3) a **funkcionális magmágneses rezonanciás képalkotás** (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI), melyek lehetővé teszik, hogy egyszerre több ezer idegsejt és több száz agyterület működését figyeljük meg, akár szabadon mozgó, feladatokat végző állatokban -vagy a nem invazív módszerek (fejtetői EEG és fMRI) esetében- emberekben.



A fenti módszerek kombinációjával az egyes módszerek hiányosságait a kiegészítő módszer pótolja. Grafénből készült áttetsző elektródák használatával a sokcsatornás mezőpotenciál elvezetést és a 2-foton képalkotást kombinálni lehet. Az optikai módszer térbeli felbontását kiegészíti az elektromos módszer időbeli felbontása. Így részleteiben vizsgálható az idegsejtekből álló kishálózatok (agyterületek) működése. a) az elektródák elhelyezkedése a leképezett területen belük. b) kinagyított területek aktív sejtekkel. d-e) kis és nagy időbeli felbontású elektromos jelek a c-n bemutatott elektródákról.a

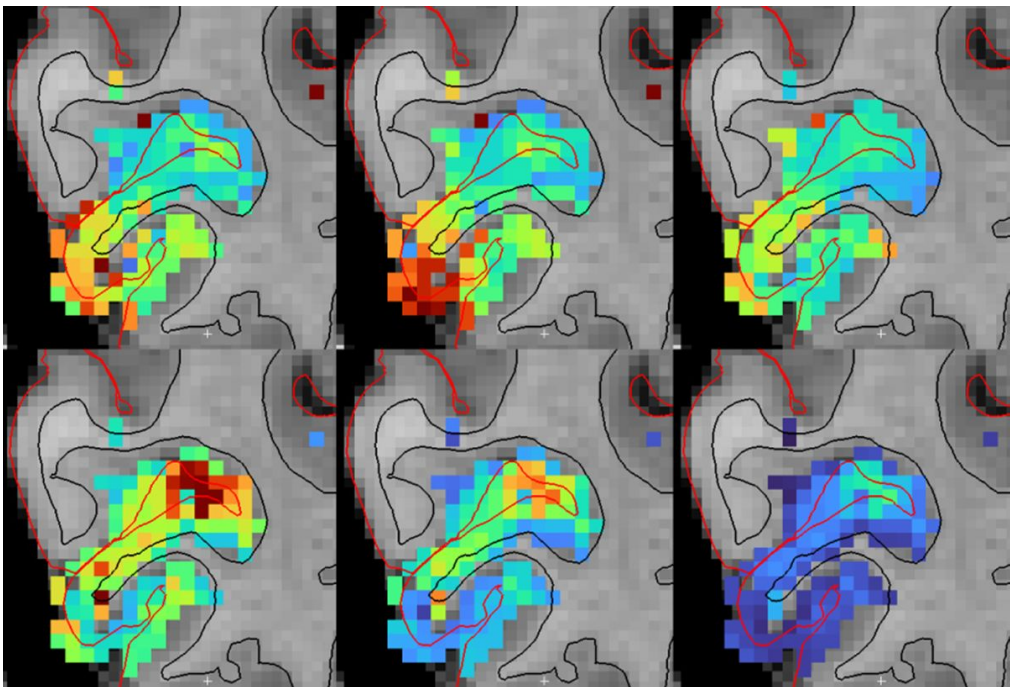
Kezdjük a sejtek és kishálózatok felől, és haladjunk az agyi területek működésének vizsgálata felé. A molekuláris biológusok által fejlesztett optogenetika lehetővé teszi, hogy az idegsejtek DNS-ébe olyan géneket építsünk be, melyeket kifejezve az idegsejtek vagy fényt bocsájtanak ki, amikor működésbe lépnek (erős leegyszerűsítés de a célunknak megfelel), vagy fény hatására működésük nő avagy csökken. Két-foton mikroszkópokkal, a működő agyban készíthetők mozik arról melyik pillanatban mely idegsejtek kapcsolódnak be. Ezeket a módszereket részletesebben bemutattuk jónéhány #agytechnikák bejegyzésben (kalcium és voltage imaging). Használatukkal tizedmásodperces felbontással vizsgálhatjuk több ezer idegsejt működését. Emlékeztek? Az idegsejtek aktivitásmintázata hordozza az információt, azaz ezzel a módszerrel kiolvashatjuk az agy kódját, információ tartalmát, és annak változását pillanatról pillanatra.
A másik módszer, mely alkalmas több száz idegsejt működésének meglesésére, az a szilikonból félvezető technikákkal készült elektróda fésűk alkalmazása. Egy-egy ilyen összetett elektróda több ezer elektromos érzékelő végződést hordoz, melyekkel a közelükben levő sejtek működése mérhető. Ennek a módszernek a térbeli felbontása nem olyan jó, mint az optogenetikai módszeré, viszont az időbeli sokkal jobb, a másodperc ezredrésze alatt zajló folyamatokat képes megfigyelni. Ezekről is írtunk már bővebben. Mivel ezekhez a módszerekhez az agyat meg kell bolygatni, vagy azért, hogy transzgénikus fehérjéket fejezzünk ki, vagy azért, hogy elekródákat juttassunk a sejtek közelébe, értelemszerűen ezek a kísérletek emberek esetében nem végezhetők el. De mivel az emberi és állati agyak felépítési alapelvei jelentősen megegyeznek, már így is nagyon sokat tanultunk az agy információfeldolgozásának alapelveiről.



A jó térbeli felbontású fMRI-t már kombinálják a jó időbeli felbontású sokcsatronás EEG-vel. Ezzel

az egész agy működésének mintázatát, a meta-hálózatok működését lehet jó tér és időbeli felbontással vizsgálni. Az adatelemzés deep-learning hálózatok segítik.

Míg ezek a módszerek finom térbeli felbontásúak és alkalmasak a kishálózatok működési törvényszerűségeinek feltárására, nem képesek egész agy méretben működni (apró agyak -mint például zebrahal vagy fonálféreg- esetében igen). Szerencsére léteznek komplementer módszerek, mint a sokcsatornás EEG és az fMRI, melyek alkalmasak akár egy egész emberi agy vizsgálatára. A **sokcsatornás EEG** vizsgálatok során több száz EEG elektródát helyeznek el a koponyatetőn, melyek **milliszekundumos időbeli felbontással** mérik, hogy mi történik a különböző agykérgi területeken, miközben a kísérleti alany valamilyen feladatot végez. Míg ennek a módszernek (hasonlóan az előző elektrofiziológiai módszerekhez) nagyon jó az időbeli felbontása, addig a térbeli felbontása csak centiméteres szinten mozog, és csak az agykéreg működésének vizsgálatára alkalmas, mert az agy mélyéről nem érkeznek értékelhető elektromos jelek a koponya felszínre.



Egy modern fMRI felbontóképessége: látási feladatban képezték le egy önkéntes látókérgét, 100msec-undumonként és 500 mikrométeres felbontással.

Az **fMRI** ezzel szemben nagyon **jó térbeli felbontással** rendelkezik. A legújabb 9.5 vagy akár 11.7 Tesla erősségű mágnessel felszerelt gépek térbeli felbontása milliméter alatti, megközelíti az agykérgi oszlopok méretét. Sajnos cserébe időbeli felbontásuk nem olyan jó, mivel nem közvetlenül az idegsejtek aktivitását, hanem az aktív idegsejtek oxigénfelvétele miatt megváltozott véroxigén szintet mérik, mely 1-2 másodperc késéssel követi a sejtek aktiválódását. Az időbeli felbontást a nagyon erős mágnesek sem tudják javítani.

Szerencsére a kishálózatok (sejt szint) és ameta-hálózatok (agyterületek) működését mérő elektromos és képalkotó módszerek kiegészítik egymást a tér és az időbeli felbontásban. Ráadásul az fMRI felbontása egybeesik azzal a léptékkel, amiben optogenetikai módszerekkel tudjuk egyszerre akár többezer sejt aktivitását mérni.

Azaz felépült a híd az agyműködés sejt- és viselkedés-szintű vizsgálata között. Meg tudjuk nézni, hogy egy bonyolult döntési folyamatban mely agyterületek idegsejtjei vesznek részt, és hogyan működnek a döntés különböző fázisaiban. A megismerés alagútját két irányból ásó diszciplínák képviselői, **a neurobiológusok és a pszichológusok - 200 év után -** középen

összeértek, és megerősödött a neuropszichológia diszciplínája.

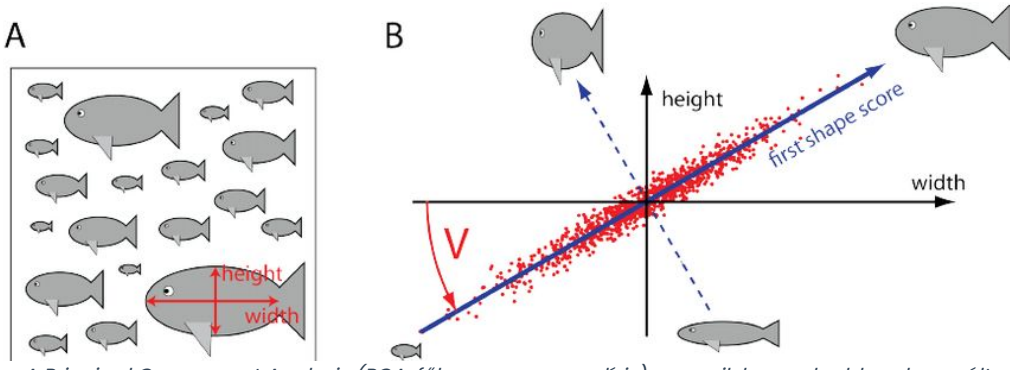
Azt, hogy a hatalmas mennyiségű mért adatból hogyan értjük meg az agyműködés szabályait, a következő bejegyzésben mutatja be.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az idegsejtek suttogásának meglesése IV: Hogyan értelmezzük amit mértünk?

Hogy az előző bejegyzésben bemutatott mérések alapján megértsük, hogyan hangolódnak egymáshoz az egyterületek az agyműködés során, egy meglehetősen bonyolult rejtvény kell megfejteni: az egy-egy kísérlet során keletkező hatalmas adatmennyiséget (naponta akár több TB) zajmentesíteni, majd értelmezni is kell. Ebben matematikusok és fizikusok által fejlesztett összetett statisztikai módszerek és modellek segítenek.

A nagyszámú csatornán idősorokat rögzítünk. Azaz, hogy egyes időpotkban hogyan változika a jelek erőssége (EEG: feszültség, fMRI: vérátáramlás). A rögzített idegi aktivitás elemzése rendszerint azzal kezdődik, hogy a kutató kezelhető formára alakítja az adatokat. A több száz vagy ezer párhuzamos jelben rengeteg az átfedő információ, ezért **első lépésként** gyakran **dimenziócsökkentő eljárásokat alkalmaznak.**



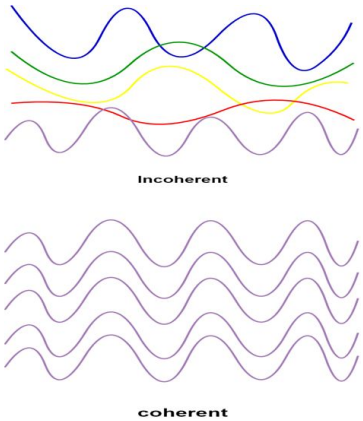
A Principal Component Analysis (PCA, főkomponens analízis) az egyik leggyakrabban használt dimenzió redukciós eljárás. Egy összetett adatszerkezetben megpróbálja megtalálni a legjellemzőbb összefüggéseket. A példa azt mutatja be hogyan lehet a halak alakeloszlásának főbb vonásait megtalálni. Ha minden egyes hal esetében elhelyezünk egy pontot egy 2D grafikonon, melynek koordinátáit a hal hossza és magassága szabja meg, kapunk egy pontfelhőt. Általában a hoszabb halak magasabbak is, ezért egy átlósan ferde pontfelhőt kapunk, mely azért nem tömör, mert a halak viszonylagos magassága variál. A PCA megkeresi, mely irányban variál legjobban a pontfelhő. Az első főkomponens ez lesz, ezt forgatjuk be egy új ábra vízszintes tengelyébe, ennek jelentése mondjuk, hogy mennyire masszív egy hal. A második főkomponens a halak tömzsisége lesz. Ez ugye még nem dimenzió redukció, csak máshogy értelmezés. De ha több mért adatunk van, lesznek olyan komponensek, amik mentén nemigen van változatosság, ezeket kiejthetjük. Kevesebb dimenzióban könyebben megtaláltuk a fontosabb összefüggéseket.

Ilyenkor olyan matematikai módszerek, mint a főkomponens-analízis (PCA), faktor analízis, vagy különféle látens változós modellek segítenek megtalálni azokat a **rejtett mintázatokat, amelyek az idegsejt populációk, agykérgi területek közös működését adják.** Ez nem magyarázat, inkább térkép: megmutatja, merre érdemes tovább keresni.

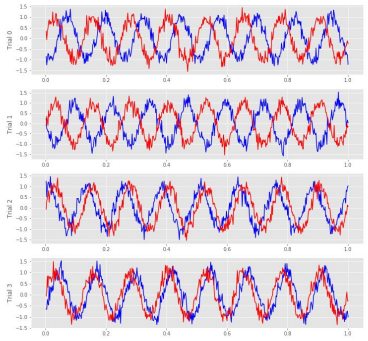
Ha már látjuk, hogyan mozog együtt a rendszer, **a következő kérdés az időbeliség.** Idősorelemző eszközökkel vizsgálható, hogy egy aktivitás mennyire függ a saját múltjától, illetve, hogy különböző csatornák között milyen összefüggésben jelennek meg hasonló

változás. A spektrális, Fourier és wavelet elemzések, **feltárják egy-egy csatornán belül a ritmusokat és oszcillációkat,** míg a koherencia azt mutatja meg, hogy az egyes csatornák (agyterületek működése) **mennyire összehangoltak.**

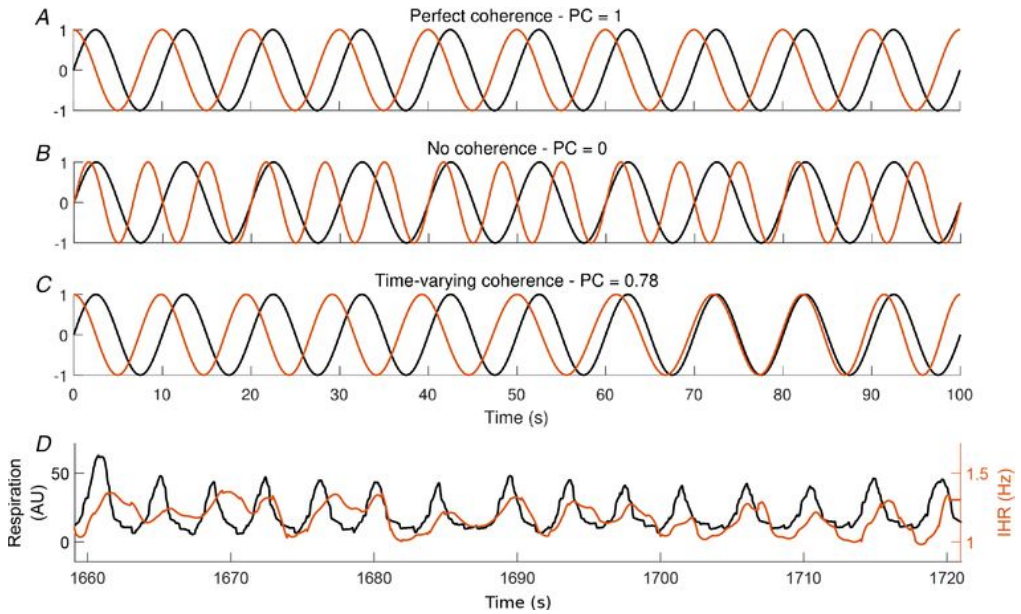
> A fizikusok a jelek együttmozgását a koherenciával jellemzik. Két jel akkor koherens ha a csatornákon hasonló frekvenciák, hasonló fázisokban jelennek meg.



A felső részen eltérő színű, eltérő frekvenciájú fényhullámok láthatók, ilyen a fehér fény, ami nem koherens. Ha a fényhullámok egyforma frekvenciájúak és fázisban is megegyeznek (alul) a fény koherens, ilyen a lézerfény.

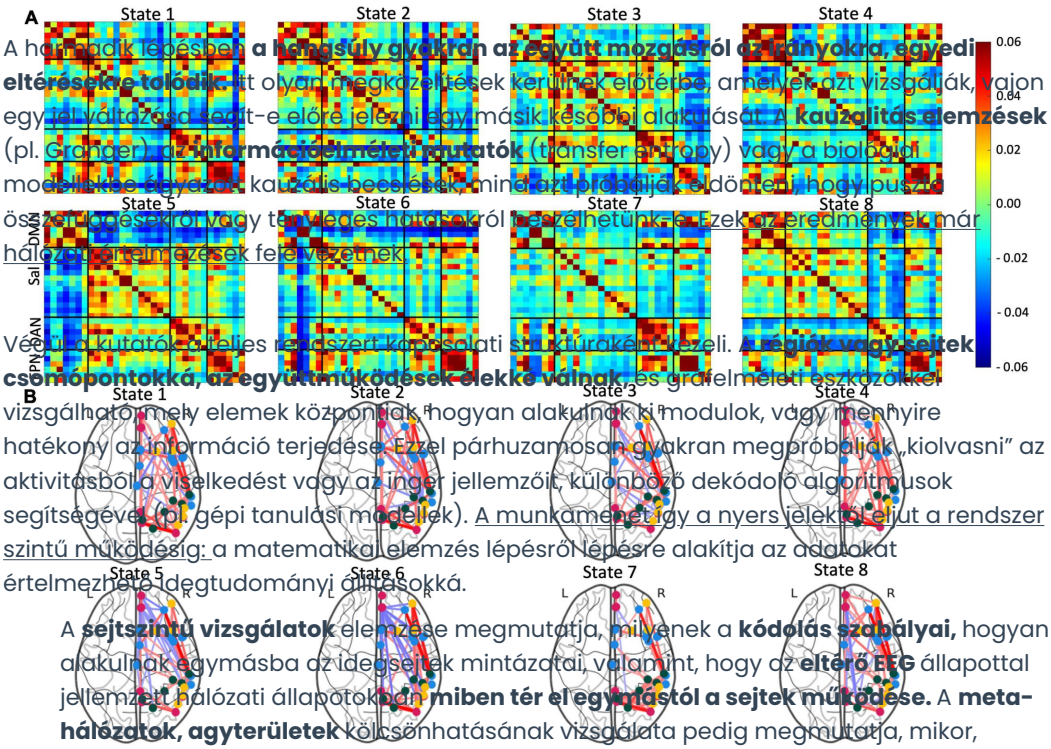


Két jel akkor is lehet koherens ha fázisaik nem csak frekvenciáik egyeznek meg. A lényeg az, hogy az idővel egyforma mértékben legyen az egyik jel előbb vagy hátrébb. Ez egy öszehanglódást jelent a két jel között, Ami összefüggésre utalhat.



Az A-C sorok egy teljesen koherens, egy nem koherens, és egy időben változó koherenciájú jelpárt mutatnak. Az alsó a szívverésfrekvencia (narancs) és a lélegzés (fekete) összefüggését mutatja, melynél a koherencia időben változik. A PC érték a két csatorna koherenciájának erősségét mutató szám. Ezeket az értékeket ábrázolják az összes csatorna-pár esetében és használják később az összefüggések erősségének kiszámolására.

Ha sok csatornánk van (márpedig az fMRI és sokcsatornás EEG esetében igen). Akkor páronként ki lehet számolni a csatornák közötti koherenciák összefüggéseit és egy ábrán megjeleníteni. Ezen mintázatok alapján lehet kiszámítani, hogy egyes időpillanatokban mely agyterületek működnek együtt.



fMRI mérésekon alapuló 8 agyi állapotról készült 8 korrelációs mátrix alapján 8 eltérő agyi kapcsolati hálózat rajzolható. Ismerve az egyes agytarületek funkcióját, megtudhatjuk mely funkcionális területek kapcsolódnak össze egy feladatmegoldás fázisai során.

A negyedik szerveződési szint (tudatosság dinamikája) megértéséhez fontos, hogy elmerüljünk az agyterületek pillanatról pillanatra változó (dinamikus) kölcsönhatásainak tér és időbeli összefüggéseiben. A **sokcsatornás EEG és az fMRI mérések elemzése** alapján a kutatók azt találták, hogy nem csak az **agyterületek** aktivitása változik egy feladat során, hanem az is, hogy **mennyire vannak összehangolva, mennyire együtt változnak.** Ezeknek az összefügéseknek az ismeretében hálózatelemzési módszereket használva felrajzolták azt, hogy **egy adott pillanatban milyen agyterületek lépnek kapcsolatba egymással, és ezek a kölcsönhatások hogyan változnak.** Rávetítve ezt az állandóan változó hálózatot (gráfot, mely csomópontokból és kapcsolatokból áll) az agyterületek korábban megismert, eltérő feladatokat ellátó területeinek térképére, megérthetjük milyen típusú feldolgozás történik egy-egy pillanatban. Fontos kiemelni, hogy itt tized-század másodpercek alatt változik az egymással kapcsolatban levő területek kapcsolatrendszere egy feladat elvégzésének eltérő fázisaiban.

Ezekből a vizsgálatából kiderült, hogy **az agynak feldolgozási állapotai vannak.** Gyors egymásutánban, **a környezetből vagy a szervezetből érkező információ függvényében kapcsol** az agy működési módok között, amelyekben az agyterületek eltérő hálózatokba kapcsolódnak. Az eltérő időben, eltérő feladatokat megoldó, időlegesen összekapcsolt hálózatok lehetnek részben átfedőek, de elkülönültek is. Hasonlóan ahhoz, ahogy például egy asztalosműhelyben különböző feladatok megoldásához más szerszámokat és műveleteket használunk. De akadnak olyan szerszámok vagy műveletek is, amiket sok esetben gyakran együtt használunk, és olyan esetek is, amikor eltérő szerszámkészletekkel eltérő műveleteket végzünk.

A következőkben ezeket a funkcionális hálózatokat nézzük meg részletesebben.

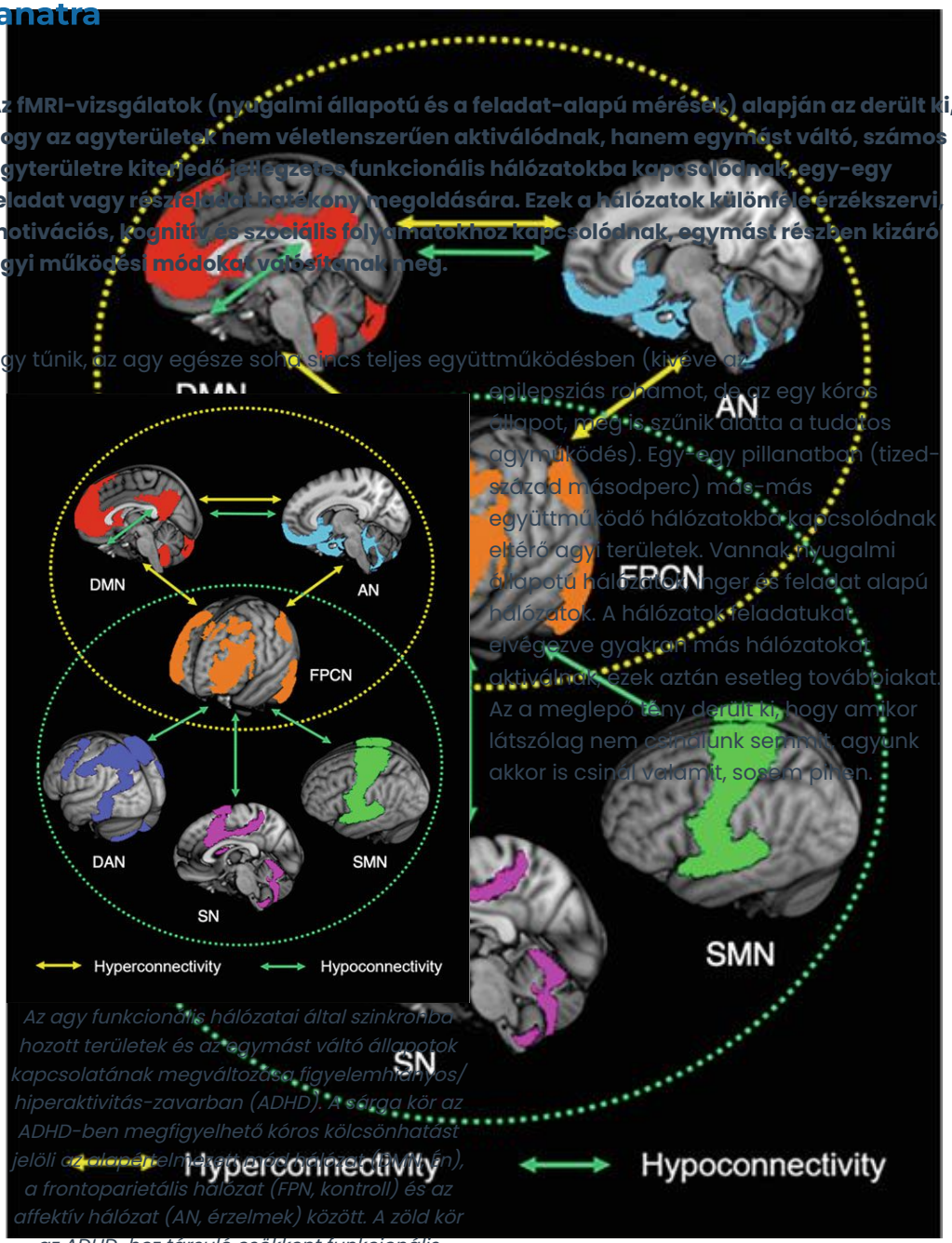
Szerző: **Gulyás Attila**

Az agy funkcionálisan azonosított hálózatai I: Miért vált az agy pillanatról-

pillanatra

Az fMRI-vizsgálatok (nyugalmi állapotú és a feladat-alapú mérések) alapján az derült ki, hogy az agyterületek nem véletlenszerűen aktiválódnak, hanem egymást váltó, számos agyterületre kiterjedő jellegzetes funkcionális hálózatokba kapcsolódnak, egy-egy feladat vagy részfeladat hatékony megoldására. Ezek a hálózatok különféle érzékszervi, motivációs, kognitív és szociális folyamatokhoz kapcsolódnak, egymást részben kizáró agyi működési módokat valósítanak meg.

Úgy tűnik, az agy egésze sohasincs teljes együttműködésben (kivéve az epilepsziás rohamot, de az egy kóros állapot, még is szűnik alatta a tudatos agyműködés). Egy-egy pillanatban (tized-század másodperc) más-más együttműködő hálózatokba kapcsolódnak eltérő agyi területek. Vannak nyugalmi állapotú hálózatok, ingerek és feladat alapú hálózatok. A hálózatok feladatukat elvégezve gyakran más hálózatokat aktiválnak, ezek aztán esetleg továbbiakat. Az a meglepő tény derült ki, hogy amikor látszólag nem csinálunk semmit, agyunk akkor is csinál valamit, sosem pihen.



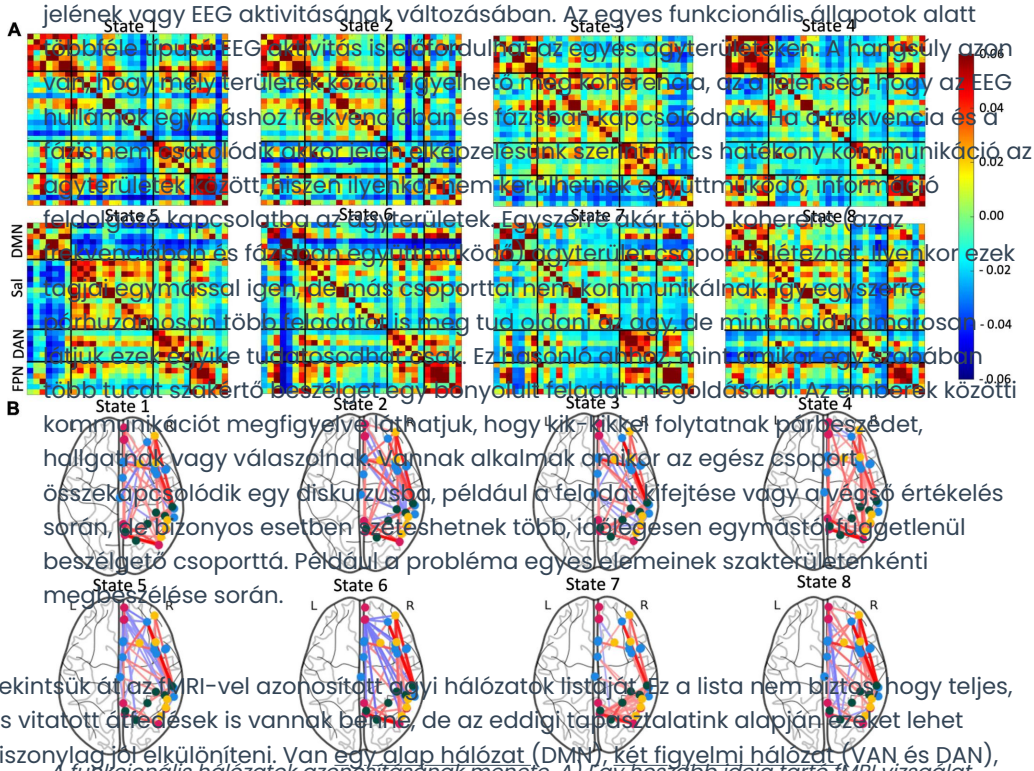
A fenti módszerekkel azonosított néhány alapvető agyi funkcionális hálózat, melyek a külső ingerek és belső késztetések hatására követik egymást. Ezekről lesz szó a továbbiakban.

Az agy funkcionális hálózatai által szinkronba hozott területek és az egymást váltó állapotok kapcsolatának megváltozása figyelemhiányos/hiperaktivitás-zavarban (ADHD). A sárga kör az ADHD-ben megfigyelhető kóros kölcsönhatást jelöli az alapértelmezett mód hálózat (DMN-en), a frontoparietális hálózat (FPN, kontroll) és az affektív hálózat (AN, érzelmek) között. A zöld kör az ADHD-hez társuló csökkent funkcionális kapcsolódást mutatja a frontoparietális hálózat (FPN), valamint a dorzális figyelmi hálózat (DAN), a ventrális figyelmi hálózat (VAN) és a szomatoszenzoros hálózat (SSN) között. A sárga nyilak erősödő, a zöld nyilak gyengülő kölcsönhatásokat jelölnek. A mintázatok átfedése arra utal, hogy a frontoparietális kontroll hálózat (FPN) az ADHD patofiziológiájának egyik érintett hálózata.

Jelenleg, ezen hálózatok vizsgálata egy friss, forrongó tudományterület, naponta változó elméletekkel és új adatokkal. Amit én itt most összefoglalok, az évek múlva már finomodhat, esetleg elvetésre kerül. Mindenesetre megpróbálom a korábbiakkal összhangban összefoglalni, amit jelenleg (2026 eleje) tudunk.

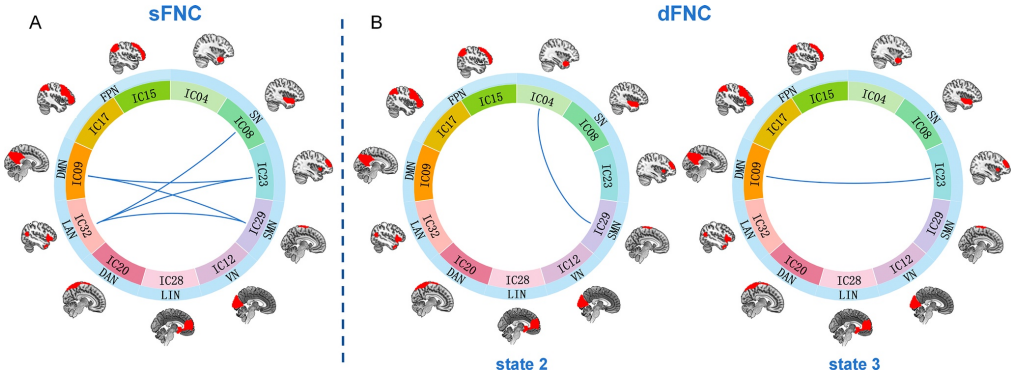
> Egy fontos megjegyzés: Ezeket a funkcionális hálózatokat annak alapján azonosították, hogy egyes időpillanatokban milyen összefüggést lehet kimutatni az agyterületek fMRI

jelének vagy EEG aktivitásának változásában. Az egyes funkcionális állapotok alatt többféle típusú EEG aktivitás is elkülöníthető az egyes agyterületeken. A hangsúly azon van, hogy helyterületek között figyelhető meg koherencia, az a jelenség, hogy az EEG hullámok egymáshoz frekvenciában és fázisban kapcsolódnak. Ha a frekvencia és a fázis nem egyezik akkor jelen elképzelésünk szerint nincs hatékony kommunikáció az agyterületek között, tiszán ilyenkor nem kerülhetnek együttműködő információ feldolgozás kapcsolatba az agyterületek. Egyszerre akár több koherens (azaz frekvenciában és fázisban együttműködő) agyterület-csoport is létezhet. Ilyenkor ezek tagjai egymással igen, de más csoporttal nem kommunikálnak. Így egyszerre párhuzamosan több feladatot is meg tud oldani az agy, de mint majd hamarosan látjuk ezek száma korlátozott. Ez hasonló ahhoz, mint amikor egy szobában több tucat szakértő beszélget egy bonyolult feladat megoldásáról. Az emberek közötti kommunikációt megfigyelve láthatjuk, hogy kik-kikkel folytatnak párbeszédet, hallgatnak vagy válaszolnak. Vannak alkalmak amikor az egész csoport összekapcsolódik egy diskurzusba, például a feladat kifejtése vagy a végső értékelés során, de bizonyos esetben szétesheznek több, időlegesen egymástól függetlenül beszélgető csoporttá. Például a probléma egyes elemeinek szakterületenkénti megbeszélése során.



Tekintsük át az fMRI-vel azonosított agyi hálózatok listáját. Ez a lista nem biztos, hogy teljes, és vitatott állítások is vannak benne, de az eddigi tapasztalatink alapján ezeket lehet viszonylag jól elkülöníteni. Van egy alap hálózat (DMN), két figyelmi hálózat (VAN és DAN), két kontroll hálózat (FPCN és SN) és jónéhány feladatmegoldó hálózat.

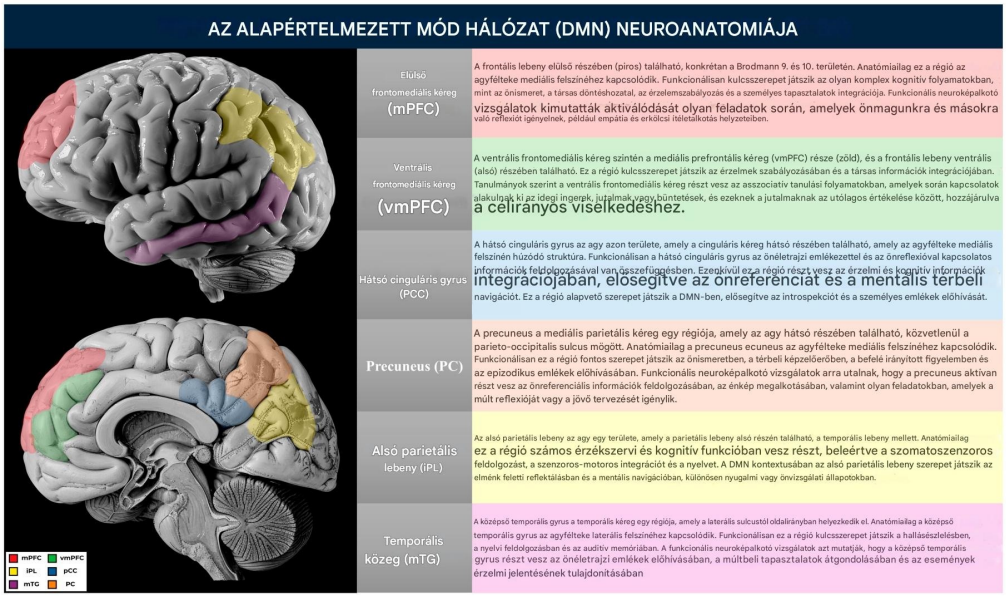
A funkcionális hálózatok azonosításának menete. A) Egy hosszabb ideig tartó fMRI vizsgálat eredménye az egyes agyterületek aktivitása közötti koherencia (együtt mozgás) alapján felbontható időszakaszokra, amiken belül hasonló módon működnek együtt az agyterületek. Az egyes állapotokban (state 1-8) a területek közötti koherencia más mintázatot mutat. B)



A funkcionális hálózatok egészséges emberben jellegzetes mintázatban váltják egymást. A tudatot érintő megbetegedések során a mintázatok váltakozása megváltozik. Az ábra azt mutatja, hogy késői megjelenésű depresszóban hogyan változik meg a funkcionális hálózatok kölcsönhatása. A) sFNC (static functional connectivity) azt mutatja meg, hogy egy depressziósban mely hálózatok közötti kölcsönhatások gyengülnek (kék vonalak) úgy általában. B) a dFNC azt mutatja, hogy eltérő rövidebb időszakok, agyi állapotok alatt mely kapcsolatok gyengülnek. Abbreviations: IC: independent component X (egymástól független működésű agyterületek, melyek a funkcionális hálózatokat alkotják); DMN: default mode network (Én); FPN: frontoparietális hálózat (tervezés); SN: salience network (jelentőség észlelés); SMN: szenzorimotoros hálózat; VN, látó hálózat; LIN: limbikus (érzelmi) hálózat; DAN: dorsal attention network; LAN: nyelvi hálózat

A Default Mode Network (DMN), azaz alapértelmezett működési hálózat az, amit leggyakrabban használ az agy. Akkor működik, amikor a kísérleti alanyok látszólag éppen nem csinálnak semmit, nem fókuszáltak, de éberek, egy feladat kezdetére várakoznak, vagy már befejeztek egy feladatot és nincs külső vagy belső inger. Kezdetben feladat-negatív hálózatnak is nevezték, de ezt később elvetették, mivel számos kognitív feladatban is aktív. Potenciálisan ez az ÉN neurobiológiai alapja, mivel aktív, amikor az egyén önmagára vagy másokra gondol, emlékszik a múltra és tervezi a jövőt. Koherens "belső narratívát" hoz létre az énérzés felépítéséhez. Szemmel láthatólag amikor nincs éppen megoldandó külső

feladat, magunkkal kezdünk el foglalkozni. Nagyon úgy tűnik ez tesz minket emberré.



A DMNben résztvevő agyterületek. Elnézést a suta fordításért.

Milyen esetekben aktív?

- Önéletrajzi elemek: Emlékek, eseményekről, tényekről és önmagunkról
- Önhivatkozás: Önmagunk tulajdonságaira és leírásaira való hivatkozás
- Önérzelem: Reflektálás a saját érzelmi állapotunkról
- Másokra gondolva
- Mások gondolataira gondolva, és arra, hogy mit tudnak vagy nem tudnak: Elmeelmélet (Theory of Mind)
- Mások érzelmeinek megértése és érzéseik átérzése
- Erkölcsi érvelés: Egy cselekedet igazságos és igazságtalan eredményének meghatározása
- Társadalmi értékelések: Jó-rossz attitűdítéletek a társadalmi fogalmakról
- Társadalmi kategóriák: Egy csoport fontos társadalmi jellemzőinek és státuszának reflektálása
- Társadalmi elszigeteltség: A társadalmi interakció észlelt hiánya
- Emlékezés a múltra és a jövőre való gondolás
- A múltban történt események felidézése
- A jövő elképzelése: A jövőben esetlegesen bekövetkező események elképzelése
- Epizodikus memória: Részletes emlékezet, amely az idő konkrét eseményeihez kapcsolódik
- Történet megértése: Egy narratíva megértése és emlékezése
- Visszajátszás: Nemrégiben szerzett memórianyomok konszolidálása

Funkció: Belső gondolkodás, önreflexió, múltidézés, jövőelképzelés, mentális szimuláció
Aktív: Nyugalmi állapotban, amikor nem külső feladatra figyelünk
Főbb régiók: medialis prefrontális kéreg, posterior cinguláris kéreg, precuneus, angularis gyrus (inferior parietális lebeny), hippokampusz (memória)

A következő bejegyzésben a belső és külső ingerekre aktiválódott hálózatokat vesszük át.

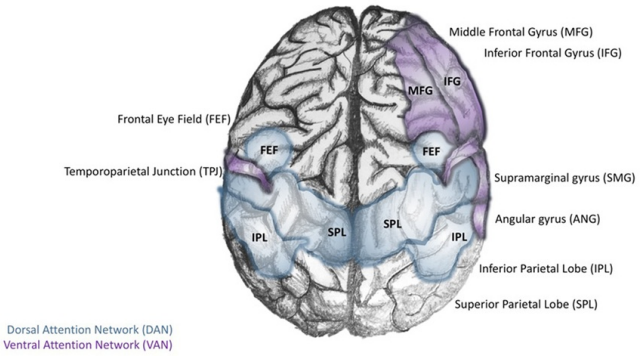
Szerző: **Gulyás Attila**

Az agy funkcionálisan azonosított hálózatai II: Ki mikor kapcsol be és mit

csinál?

Akkor nézzük a belső és külső ingerekre aktiválódó hálózatokat, melyek a DMN helyére lépnek amikor „helyzet van”.
A két figyelmi hálózatból, egyik a külvilágra, a másik belső történésekre figyel:

Ventral Attention Network (VAN), alsó figyelmi hálózat, melyet inkább a külvilág ingerei hajtanak, bottom-up figyelem, akkor kapcsolódik be amikor valami megszakítja a fókuszt.
Funkció: Váratlan ingerek, figyelem elterelése, egy inger jelentőségének megállapítása
Aktív: Ha valami hirtelen vagy szokatlan történik.



A dorzális és ventrális figyelmi hálózatok agykérgi területei. A DAN (kék) a hátsó parietális lebeny (dPPL) és a dorzális frontális kéreg [dPFC – frontális tekintésmező (FEF)] közötti kölcsönös kapcsolatrendszer által definiált. A bal oldali dPPL aktivitása az inger–válasz feladatok előkészítő lépésének tekinthető; a feladathoz fontos ingerekre irányuló szelektív figyelem kognitív jelzőingerek kialakulásához vezet. Ezzel párhuzamosan a dorzális prefrontális kéreg–frontális tekintésmező (dPFC–FEF) aktivitása összehangolja a feladat szempontjából fontos ingerhez kapcsolódó motoros válaszokat. A VAN (lila) a jobb temporoparietális lebenyben (TPL) és a ventrális frontális kéregben (vPFC; amely az alsó és középső frontális tekervényből, valamint a frontális operculumból áll) helyezkedik el.

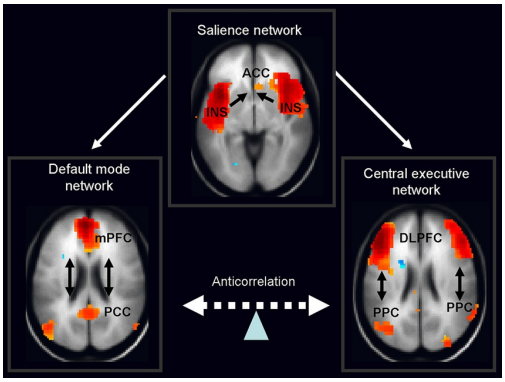
Főbb területek: temporoparietális junkció (TPJ), inferior frontális gyrus

Dorsal Attention Network (DAN), felső figyelmi hálózat, mely elsősorban belső késztetésből vezérelt, top-down figyelmet okozza, folyamatosan aktív míg fókuszálunk. Ezt a hálózatot feladat-pozitív hálózatnak is nevezték, hogy szembeállítsák a DMN hálózattal. Ez a dichotómia azonban ma már félrevezetőnek tekinthető, mert a DMN hálózat aktív lehet bizonyos kognitív feladatokban is.
Funkció: Célirányos figyelem, elsősorban térbeli (főleg vizuális) figyelem, keresés, szemmozgások irányítása
Aktív: Amikor tudatosan irányítjuk a figyelmünket
Főbb régiók: intraparietális sulcus, dorsolateralis prefrontális kéreg, frontális szemmezők, kisagy

A két vezérlő (control) hálózat, a megfelelő pillanatokban a fenti figyelmi hálózatokat kapcsolják be.

Frontoparietal Control Network (FPCN) vagy Executive Control Network (ECN), azaz első falilebeny hálózat vagy végrehajtó funkció hálózat. Elsősorban projekt vezérelt. Elengedhetetlen a szabályalapú problémamegoldáshoz, a munkamemóriában lévő információk aktív karbantartásához és manipulálásához, valamint a célorientált viselkedés

keretében történő döntéshozatalhoz.
Funkció: Végrehajtó kontroll, stratégiai döntések, feladat-váltás, rugalmas szabályozás, szabályozza a DMN és DAN/VAN kapcsolást, mikor mit aktiváljunk. Eldönti, hogy a VAN által behozott külső ingerre tényleg át kell-e váltani a figyelmet, vagy inkább maradni kell a DAN által fenntartott fókuszon.



A 3 meghatározó hálózat elhelyezkedése és kölcsönhatása. Az SN ad súlyt annak, hogy az ingerek függvényében az FPCN/ECN vagy a DMN legyen aktív. A két terület aktivitása kizárja egymást

Főbb régiók: dorsolaterális prefrontális kéreg, inferior parietális lebeny, néha kapcsolódik: dorsális ACC, anterior insula.

Salience Network (SN), feltűnőség/ jelentőség hálózat. Elsősorban inger vezérelt. Az érzékszervi, érzelmi és kognitív információk integrálásával a SN számos összetett funkcióhoz járul hozzá, beleértve a kommunikációt, a szociális viselkedést és az önreflexiót. "Észreveszi" amikor válaszolnunk kell, vagy változtatnunk a viselkedésünkön. pl. társas helyzetben.
Funkció: gyors figyelmi váltások kezdeményezése a fontos ingerek alapján, motivációs jelentőség észlelése (jutalom/ büntetés), belső állapotokra való figyelem. Jelzi az FPCN-nek, hogy mikor kell váltani a DMN és a DAN/VAN között (a tapasztalatok szerint agyunk rendszeresen vált a belső és a külső figyelem között, ebben is van szerepe), de közvetlenül is bekapcsolhatja a VANt.
Főbb régiók: anterior insula, anterior cinguláris kéreg (ACC), amigdala, hipotalamusz (alkalmanként)

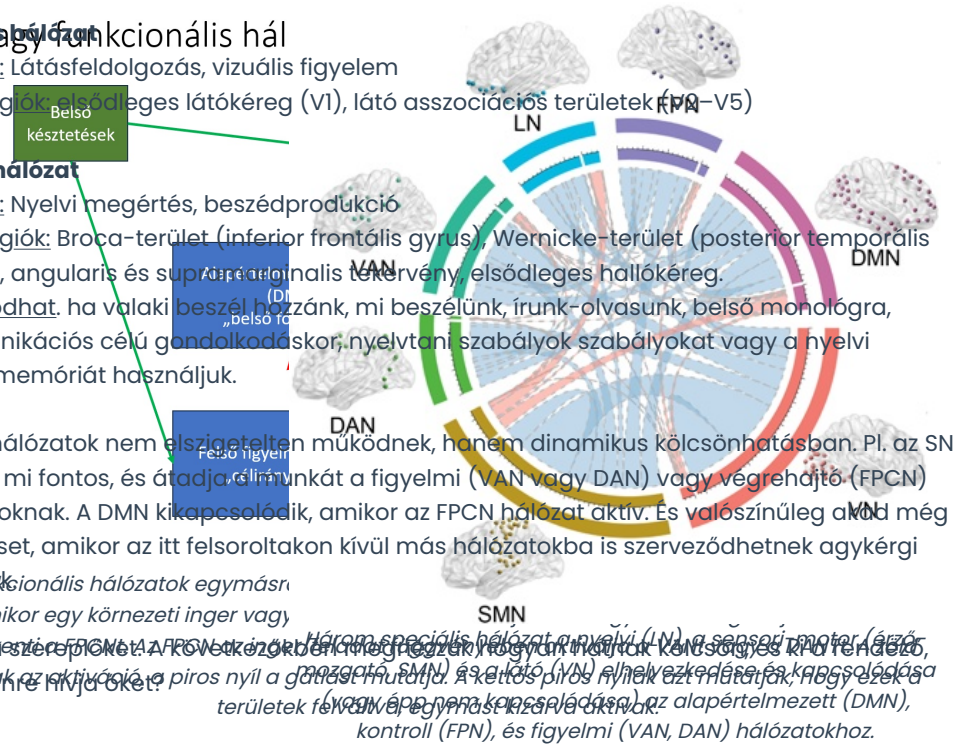
Mindkét utóbbi hálózat szerepet játszik a váltásokban. De míg az FPCN lassan, tudatosan aktiválódik és fontos a célvezérelt, tervezett viselkedés szervezésében, szabálytartásban, feladatra irányuló figyelemben, addig az SN gyorsan, hirtelen ingerekre kapcsol be, szorosan összefonódik az autonóm idegrendszer válaszaival, azaz érzelmi és testi állapotainkkal.

Például, amikor egy tesztet írsz, és a feladatokra koncentrálsz, akkor az FPCN aktiválja a DANt. Ha azonban hirtelen felvillan a tűzjelző, vagy megemelkedik a pulzusod, azonnal elterelődik a figyelmed, mert az SN aktiválódik és rövid időre bekapcsolja a VANt. A SN ezt követően „szólhat" az FPCN-nek, hogy váltson feladatot vagy fókuszt. A hosszútávú, tervezett és hirtelen felbukkanó, nem tervezett feladatokat megoldó szakemberek szerepének eltérése hasonlít ehhez. A mérnökök igyekeznek úgy megtervezni egy házat, hogy abban ne üssön ki tűz (FPCN és DAN), de ha kiüt (SN észreveszi), nem rájuk van szükség, hanem a katasztrófaelhárítókra és mentősökre (VAN).

Vannak aztán hálózatok, melyeket bizonyos határozott ingerek vagy mentális állapotok kapcsolnak be. Ezek között lehetnek kölcsönhatások, aktiválódhatnak egyszerre is. Például egy érzelmileg színezett látvány egyszerre kapcsolhatja be a vizuális és a limbikus hálózatot is.

Limbikus hálózat
Funkció: Érzelemfeldolgozás, memória, motiváció
Főbb struktúrák: amigdala, hippokampusz, orbitofrontális kéreg, anterior cinguláris kéreg

Sensorimotor hálózat
Funkció: Szenzoros feldolgozás, mozgástervezés és kivitelezés
Főbb régiók: elsődleges motoros kéreg (M1), elsődleges szenzoros kéreg (S1), premotoros kéreg



Vizuális hálózat
Funkció: Látásfeldolgozás, vizuális figyelem
Főbb régiók: elsődleges látókéreg (V1), látó asszociációs területek (V2–V5)

Nyelvi hálózat
Funkció: Nyelvi megértés, beszédprodukció
Főbb régiók: Broca-terület (inferior frontális gyrus), Wernicke-terület (posterior temporális lebeny), angularis és supramarginalis tekervény, elsődleges hallókéreg.
Aktiválódhat. ha valaki beszél hozzánk, mi beszélünk, írunk-olvasunk, belső monológra, kommunikációs célú gondolkodáskor, nyelvtani szabályok szabályokat vagy a nyelvi munkamemóriát használjuk.

Ezek a hálózatok nem elszigetelten működnek, hanem dinamikus kölcsönhatásban. Pl. az SN érzékeli mi fontos, és átadja a munkát a figyelmi (VAN vagy DAN) vagy végrehajtó (FPCN) hálózatoknak. A DMN kikapcsolódik, amikor az FPCN hálózat aktív. És valószínűleg akad még olyan eset, amikor az itt felsoroltakon kívül más hálózatokba is szerveződhetnek agykérgi területek.

Láttuk a szereplőket. A következőkben megnézzük hogyan hatnak kölcsönhatnak a rendező, aki a színre hívja őket?

A funkcionális hálózatok egymásr
Amikor egy környezeti inger vagy
serkenti a FPCN-t. A FPCN-t az inger
nyilak az aktivációs a piros nyíl a gátlást mutatja. A kettős piros nyilak azt mutatják, hogy ezek a
területek felváltva, egymást kizárva aktívak.

Három speciális hálózat a nyelvi (LN), a sensori motor (érzőmozgató, SMN) és a látó (VN) elhelyezkedése és kapcsolódása (vagy épp nem kapcsolódása) az alapértelmezett (DMN), kontroll (FPN), és figyelmi (VAN, DAN) hálózatokhoz.

Mitől lehetünk boldogok?

A blog olvasóitól érkezett a kérdés: Hogyan lehetne boldogabbá tenni az embert a mai társadalom keretei között? Mit mondhat erről az agykutatás, az agy szerkezetének ismerete?

Elsőnek az jutott az eszembe, hogy valószínűleg közismertek azok a szociológiai eredmények (Gallup, World Values Survey, Diener-féle SWB kutatások), amelyek szerint – **függetlenül attól, hogy a világ mely részén, milyen anyagi körülmények között élő társadalmi csoportot kérdezték – az emberek egy része boldognak mondja magát, egy része boldogtalannak, a többség pedig valahol a kettő között helyezkedik el**. Az eredmény statisztikailag gyakran egy haranggörbére, azaz közel normál eloszlásra emlékeztet. Ez arra utal, hogy **a háttérben valamilyen „biológiai komponens" is működhet**. Ikerkutatások például azt sugallják, hogy a szubjektív jóllétnek jelentős genetikai komponense van. Könnyen elképzelhető, hogy több gén – például a dopaminrendszer receptorait vagy transzportereit érintő variánsok – együtt határozzák meg azt, hogy ki mennyire hajlamos pozitív vagy negatív hangulatokra.

> A bejegyzés végére majd az is látszik, hogy miért lehet az, hogy a gazdag emberek gyakran boldogtalanabbak mint a szegények. Az igazság lehet fordított, nem azért boldogtalan, mert gazdag, hanem azért gazdag, mert mindig is boldogtalan volt. Azaz mindig többet akart és ezért megdolgozott. Sajnos ekkor sem érte el a boldogságot.

Mint sok más kérdést, ezt is érdemes az evolúció felől megközelíteni. **A természetes szelekció nem a boldogság maximalizálására optimalizálta az idegrendszert, hanem arra, hogy az élőlény „hatékonyan alkalmazkodjon és szaporodjon"**.

Ez rögtön **két következményt** sugall.

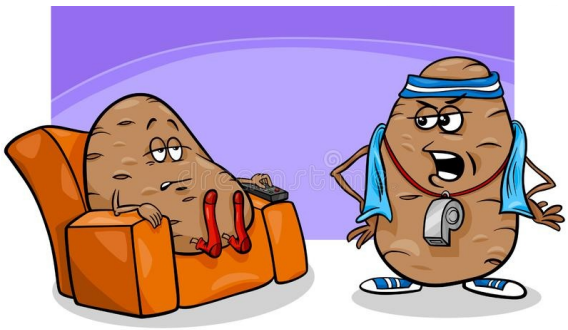
Az első, hogy ahhoz, hogy egy élőlény hatékonyan alkalmazkodjon, ahhoz tanulnia kell és ehhez valamilyen módon **jutalmazni kell a sikeres döntéseket**. Az agy jutalmazó rendszere

– amelynek fontos elemei a ventrális tegmentális terület dopaminneurjei és a nucleus accumbens – pontosan ezt teszi. Amikor egy viselkedés sikeresnek bizonyul, **dopamin szabadul fel, ami egyrészt tanulási jelként működik, másrészt pozitív érzelmi élményt is kelt**. Ez az élmény **motivál** arra, hogy hasonló helyzetekben újra megpróbáljuk ugyanazt a stratégiát. Fontos azonban, hogy ez a rendszer nem elsősorban a „boldogságot”, hanem a tanulást és a motivációt szolgálja. A dopamin inkább a „vágyakozás” vagy „akarás” jelzése, amely a viselkedést a jutalom felé irányítja. A kellemes élmények érzete több más rendszer – például az agy opioid rendszere vagy az oxitocin által közvetített társas kötődés – működéséhez is kapcsolódik.

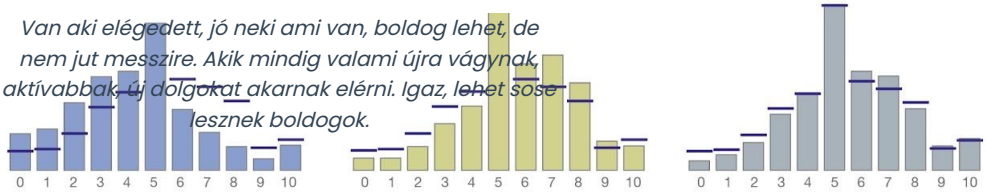


Ha valami sikerül, agyunk megjegyzi és megjutalmaz érte, hogy máskor is próbálkozzunk.

A második evolúciós következmény talán még érdekesebb. **Az az élőlény, amely teljesen elégedett a jelenlegi állapotával, kevésbé fog új lehetőségeket keresni.** Az a rendszer viszont, amely folyamatosan egy kicsit többet szeretne – több erőforrást, jobb helyzetet, magasabb státuszt – evolúciós értelemben versenyelőnybe kerülhet. Az idegrendszer jutalmazó mechanizmusai ezért úgy alakultak, hogy gyorsan „hozzászokjanak a megszerzett jutalmakhoz”. Ami tegnap örömöt okozott, ma már természetes állapotnak tűnik. Ez az úgynevezett „hedonikus adaptáció”: a pozitív élmények hatása gyorsan csökken, és az ember visszatér egy viszonylag stabil „hangulati alapállapothoz”.



Van aki elégedett, jó neki ami van, boldog lehet, de nem jut messzire. Akik mindig valami újra vágynak, aktívabbak, új dolgokat akarnak elérni. Igaz, lehet sose lesznek boldogok.



A boldog és nem boldog emberek eloszlása hasonló a világ minden részén.

Ha ezt a mechanizmust leegyszerűsítve fogalmazzuk meg: **az idegrendszer úgy van felépítve, hogy rövid távon tudjunk örülni a sikernek, de hosszú távon boldogtalanok legyünk, hogy új célokat keressünk.** A jutalmazó rendszer folyamatosan új ingereket és új kihívásokat keres.

Az, hogy egyes emberek optimistábbak vagy pesszimistábbak, valószínűleg részben genetikai variációk, részben pedig a fejlődés során kialakuló ideghálózati mintázatok következménye. A hangulat és az önértékelés szabályozásában például fontos szerepet játszik a prefrontális kéreg, a limbikus struktúrák és a default mode network (DMN), amely többek között az önmagunkról és a jövőről való gondolkodásban vesz részt. Ezeknek a hálózatoknak a működése határozza meg, hogy mennyire hajlamos valaki rágódni a problémákon, illetve mennyire képes pozitív jövőképet fenntartani. Így tehát könnyen elképzelhető, hogy **a boldogságra való hajlam egy olyan több gén által befolyásolt, sok agyi hálózat együttműködésén alapuló tulajdonság, amely természetes módon mutat populációs variabilitást.**

Ha ez így van, akkor adódik a kérdés: mit lehet ezzel kezdeni? Hogyan lehet egy evolúciósan kialakult rendszert úgy „hackelni”, hogy az emberek tartósabban jól érezzék magukat?

Nyilván, a történelmileg bevetett cinikus népbutító programok (főzzél otthon pálinkát, nézzél valóságsót, termessz kendert, „majd a túlvilágon jobb lesz”, stb.), melyek valamilyen módon a jutalmazó vagy a reménykeltő rendszereket célozzák, manapság már nem feltétlenül állják meg a helyüket.



A hamis és a valós boldogság forrásai. A kicsit suta fordításban a görgetés, a szocmédia szemét pörgetését takarja.

A kérdés az, hogy léteznek-e ennél fenntarthatóbb, biológiailag is értelmezhető stratégiák arra, hogy az emberi idegrendszer hosszabb távon kiegyensúlyozottabb állapotban működjön?

Ez, első pillantásra filozófiai vagy kulturális kérdésnek tűnhet. Az utóbbi évtizedek pszichológiai és idegtudományi kutatásai azonban azt mutatják, hogy bizonyos tényezők meglepően stabilan jelennek meg a jóllét kutatásában, függetlenül attól, hogy milyen társadalomban vagy kultúrában vizsgálják őket. A mai kép szerint a boldogság nem egyetlen „boldogságközpont” működéséből fakad az agyban. Sokkal inkább arról van szó, hogy több nagy idegrendszeri rendszer – **a jutalmazás, a társas kötődés, az önreflexió és a stresszszabályozás – együttműködése határozza meg, hogy valaki mennyire érzi tartósan jól magát.**

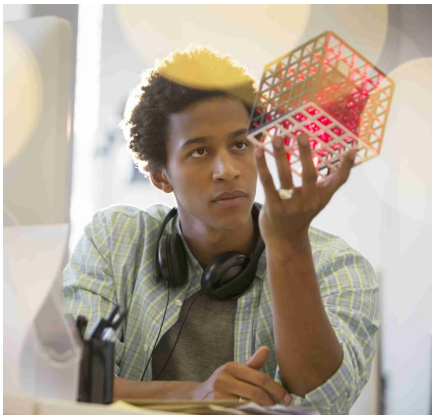


A társas kapcsolat örömet okoz.

1- Az egyik legerősebb és legkövetkezetesebb eredmény a boldogságkutatásban **a társas kapcsolatok szerepe**. A több mint nyolcvan éve futó Harvard Adult Development Study például azt mutatta, hogy a hosszú távú jóllét és egészség legerősebb előrejelzője nem a jövedelem, nem a társadalmi státusz, hanem a **stabil és biztonságos emberi kapcsolatok minősége**. Idegrendszeri szempontból ez nem különösebben meglepő, hiszen az ember alapvetően társas faj. Az agy több rendszere is érzékenyen reagál a társas jelzésekre. A ventrális striatum például jutalomként kódolja a pozitív társas interakciókat, a ventromediális prefrontális kéreg a társas helyzetek értékelésében játszik szerepet, az insula az empátiához és a belső állapotok érzékeléséhez kapcsolódik, míg az oxytocin rendszer a kötődés és a bizalom kialakulásában fontos. A társas izoláció ezzel szemben gyakran a fenyegetés rendszereit aktiválja, például az amygdalát és a stresszválaszhoz kapcsolódó idegi mechanizmusokat.

2- Egy másik jól dokumentált tényező **a függetlenség és az irányítás lehetőségének érzése**. A pszichológiai kutatások régóta kimutatták, hogy az emberek akkor érzik magukat a legjobban, ha úgy érzik, **képesek befolyásolni saját életük alakulását**. A Self-Determination Theory szerint a pszichológiai jóllét három alapvető szükséglethez kapcsolódik: az autonómiához, a kompetencia érzéséhez és a társas kapcsolatokhoz. Ha az ember tartósan azt tapasztalja, hogy **nincs irányítása a körülményei felett**, az a **tanult tehetetlenség állapotához vezethet** (depresszió). Idegrendszeri szinten ilyenkor csökken a jutalmazó rendszerek aktivitása, miközben a stresszreakciók erősödnek. A folyamatban több agyi terület is szerepet játszik, például az anterior cinguláris kéreg, amely a konfliktusok és hibák monitorozásában fontos, az insula, amely a belső állapotok érzékelésében vesz részt, valamint a ventromediális prefrontális kéreg, amely a döntések értékeléséhez kapcsolódik.

3- A jóllét szempontjából fontos az is, hogy **az embernek legyenek céljai, és érzékelje az ezek felé való haladást**. Az idegrendszer jutalmazó rendszere nem egyszerűen a jutalmakra reagál, hanem különösen érzékeny a vártnál jobb kimenetelekre. A dopamin neuronok működésének klasszikus modellje, a reward prediction error elve szerint az idegrendszer akkor aktiválódik legerősebben, amikor egy esemény pozitívabb a vártnál . Ez azt jelenti, hogy **az agy számára a haladás élménye gyakran fontosabb, mint maga a végső jutalom**. Ez a mechanizmus részben magyarázza a **flow élményt** is, amikor **egy feladat egyszerre jelent kihívást és mégis kezelhető marad**. A folyamatban a ventrális striatum, az orbitofrontális kéreg és a fronto-striatal hurkok vesznek részt.



Az alkotás örömet okoz.

4- A jóllét egy kevésbé intuitív, de fontos eleme az, hogy **az ember képes legyen saját életét értelmes történetként értelmezni**. Az agyban ennek egyik fontos idegrendszeri alapja a default mode network, amely az önreflexióban, az autobiografikus emlékezetben és a jövő elképzelésében játszik szerepet. Ez a hálózat segít abban, hogy az élet eseményeit egy koherens narratívába rendezzük. A pszichológiai kutatások szerint azok az emberek, **akik képesek életük történéseit értelmes történetté szervezni, általában magasabb jóllétről számolnak** be. A trauma vagy a krónikus stressz ezzel szemben gyakran a narratív feldolgozás szétesésével jár, ami fokozhatja a ruminációt (fájdalmas gondolatok ismételgetését) és a szorongást.

5- A jóllétet természetesen **erősen befolyásolja a stresszrendszer működése** is. Az evolúció során az idegrendszer különösen érzékennyé vált a veszélyek felismerésére. A fenyegetés feldolgozásában kulcsszerepet játszik az amygdala, a locus coeruleus és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely. A krónikus stressz számos mechanizmuson keresztül csökkenti a jóllétet: rontja a jutalmazó rendszerek működését, torzítja a jövő értékelését



Az alvás, a sport, a meditálás, a természet csökkenti a stersszt és hozzájárul a boldogságérzethez.

és fokozza a negatív érzelmi feldolgozást. Nem véletlen, hogy olyan egyszerű tényezők, mint **a rendszeres mozgás, a megfelelő alvás, a természetben töltött idő vagy bizonyos meditációs gyakorlatok sok vizsgálatban javítják a hangulatot és a mentális egészséget**.

Az utóbbi években egy újabb perspektíva is megjelent az idegtudományban. Egyre több kutatás utal arra, hogy a jóllét szempontjából **nemcsak az egyes rendszerek aktivitása fontos, hanem az is, hogy az agy nagy léptékű hálózatai mennyire rugalmasan váltanak egymás között**. Különösen három rendszer interakciója tűnik fontosnak: a default mode network (DMN), amely az önreflexióhoz és a belső gondolkodáshoz kapcsolódik; a figyelmi hálózatok (DAN és VAN), amelyek a külvilág felé irányítják a figyelmet; valamint a salience network (SN), amely eldönti, hogy egy adott pillanatban mi a legfontosabb inger (Menon, 2011). A salience hálózat, különösen az insula és az anterior cinguláris kéreg, kulcsszerepet játszik abban, hogy az agy mikor vált a belső gondolkodás és a külső feladatok feldolgozása között. Több vizsgálat arra utal, hogy **azoknál az embereknél, akik magasabb jóllétről számolnak be, ezek a hálózatok rugalmasabban és hatékonyabban koordinálják egymás működését** (Spreng és mtsai., 2013).



A boldogság kulcsai

Összességében tehát a jelenlegi idegtudományi kép szerint a boldogság nem egyetlen agyi struktúra működéséből fakad. Sokkal inkább több idegrendszeri rendszer egyensúlya határozza meg. **A tartós jóllét általában akkor jelenik meg, amikor stabil társas kapcsolatok, autonómia és kompetenciaérzés, értelmes célok, koherens élettörténeti narratíva és jól szabályozott stresszrendszer együtt vannak jelen.** Az emberi idegrendszer nem a boldogság maximalizálására, hanem az alkalmazkodásra optimalizált. A jóllét sokszor inkább annak a melléktermékе, hogy ezek az alapvető rendszerek harmonikusan működnek együtt.

A témához kapcsolódó cikk itt olvasható.

Szerző: **Gulyás Attila**

Neurobiológiai előadások az MTA 200 alkalmából

A 200 éves MTA minden tudományterületen rengeteg programot szervez. Az idegtudománnyal kapcsolatos szimpózium Április 8-án du 2-kor lesz az MTA II. emeleti Nagytermében. Nézzétek meg a programot, nagyon izgalmasra sikeredett mindenkit szeretettel várunk.

REGISZTRÁCIÓ!
Az eseményen a részvétel ingyenes, viszont regisztrálni kell rá. A regisztráció korlátozott számú.
https://mta.hu/esemenynaptar/2026-04-08-neurobiologiai-kutatasok-felfedezesektol-az-idegrendszeri-betegsegek-gyogyitasaig-6113

Sajnos a Dísztermet épp felújítják, így csak a Nagyteremben tartják meg, ahova alig 200-an férnek be. Akinek tetszik az ötlet hamar klikkeljen.

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA BIOLÓGIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK ÜNNEPI RENDEZVÉNYE NEUROBIOLÓGIAI KUTATÁSOK: FELFEDEZÉSEKTŐL AZ IDEGRENDSZERI BETEGSÉGEK GYÓGYÍTÁSÁIG

A rendezvény időpontja: **2026. április 8. (szerda) 14.00 óra**
A rendezvény helyszíne: **MTA Székház, Nagyterem**
1051 Budapest, Széchenyi István tér 9

Levezető elnökök: Acsády László és Dénes Ádám
14.00–14.30 Soltész Iván (Standford University, USA): Új neurotechnológiák a szinapszisoktól a vi
selkedésig
14.30–15.00 Nyíri Gábor (HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóközpont): Az agytörzs szerepe az érzelmi és memória folyamatokban
15.00–15.30 Kökönyei Gyöngyi (Eötvös Loránd Tudományegyetem): A rágódás idegrendszeri mechanizmusai és az egyéni különbségek vizsgálata fMRI segítségével

15.30–16.00 Kávészünet

16.00–16.30 Kamondi Anita (Semmelweis Egyetem; Nyírő Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet): Az Alzheimer kórral kapcsolatos diagnosztikai és terápiás kihívások
16.30–17.00 Dénes Ádám (HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóközpont): Gyulladás és idegrendszeri betegségek kapcsolata a stroke-tól a COVID-19-cel társuló neurológiai tünetekig

Ünnepeljen velünk!

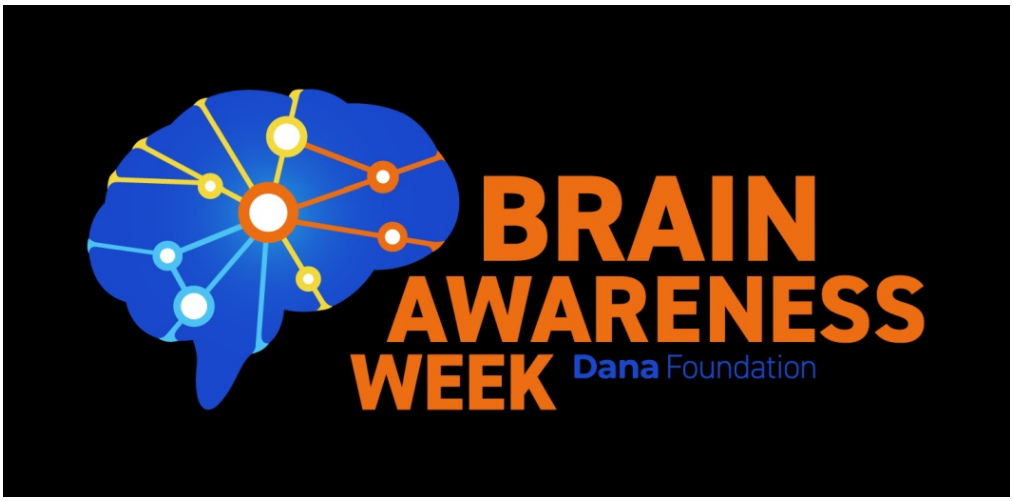
Az eseményen a részvétel ingyenes, de reigsztrációhoz kötött:
https://mta.hu/esemenynaptar/2026-04-08-neurobiologiai-kutatasok-felfedezesektol-az-idegrendszeri-betegsegek-gyogyitasaig-6113

A rendezvényről kép- és hangfelvétel készül, részvételével egyben hozzájárul nyilvános publikálásukhoz. A felvétel megtekinthető lesz az MTA YouTube csatornáján.

Az agykutatás művészete

A 2026-os Agykutatás Hete program keretében Budapesten, Debrecenben, Pécsen és Szegeden is tartanak rendezvényeket. Az esemény linkjén megtaláljátok az egyes városokban szervezett programokat.

Az ELTE-n a címben szereplő mottóval szervezik az Agykutatás Napjai programsorozatot. Csütörtökön (márc 19) én is képviselem ott a SzürkeÁllományt és válaszolok a ravasz kérdésekre. Hozzon mindneki egy szatyorral!



Az előadásokkal, bemutatókkal és kísérleteket színesített eseményt ajánlom minden olvasónak!

Kedvcsinálónak a szervezők felhívásából:

> *Az "Agykutatás Hete" országos programsorozat minden évben különleges betekintést ad az emberi agy működésébe.*
>
> *Az idei mottónk – Az agykutatás művészete – jól tükrözi, hogy a rendezvény idén a tudomány mellé művészeti, irodalmi, filmes és képzőművészeti programokat is tartalmaz, hogy megmutassa: a tudomány és a művészet nem egymástól távoli világok, hanem egymást erősítve képesek új perspektívákat nyitni.*
>
> *Szeretettel várunk az ELTE TTK-n mindenkit, aki*
> *érdeklődik a biológia, pszichológia, egészségtudomány vagy orvostudomány iránt, szeretné megérteni, hogyan gondolkodik, tanul, érzékel és dönt az emberi agy, részt venne interaktív előadásokon, laborbemutatókon vagy kísérletekben.*

A gazdag programban kutatók beszélnek utatásaikról, művészek alkotásaikról, de lehet például:

- agy és idegsejt modellt készíteni
- kutatókkal beszégetni Enyedi Ildikó: Csendes barát című filmjéről
- beszélgetésen részt venni a fantasy és sci-fi irodalom világáról

- előadásokat hallgatni kutyákról, gyerekekről, idősekről, agyi implantáttumokról, gyógyszerfejlesztésről, ősemberekről, kísérleteket a tudás-szerelhező

Érezze magát fól mindenki!

Szerző: Gulyás Attila

Jobb együtt, mint egyedül: Miért és hogyan okoznak a társas kapcsolatok örömet?



Agykutatás napjai 2025

Az előző #agykérdések hejegyzésben, ami a boldogságról szólt ott hagyták abba, hogy (nem?) meglehő „módon a pénz nem boldogít". Pszichológusok és szociológusok azt találták, hogy a jól működő társas kapcsolatok a legfontosabb jelzőraz életminőségnek. De miért is?
Az ember hajlamos úgy gondolni magára, mint olyan élőlényre, amely elsősorban a természeti környezetnek a kalmazkodott: hideghez, éhezéshez, ragadozókhoz, betegségekhez. Ez persze igaz, de a hominidák (emberősök) evolúciójában volt egy másik, legalább ilyen erős – sőt talán még erősebb a szelekciós nyomás is: a többi ember.

Előadás a Természetrajzi Múzeumban | Eötvös Loránd Tudományegyetem

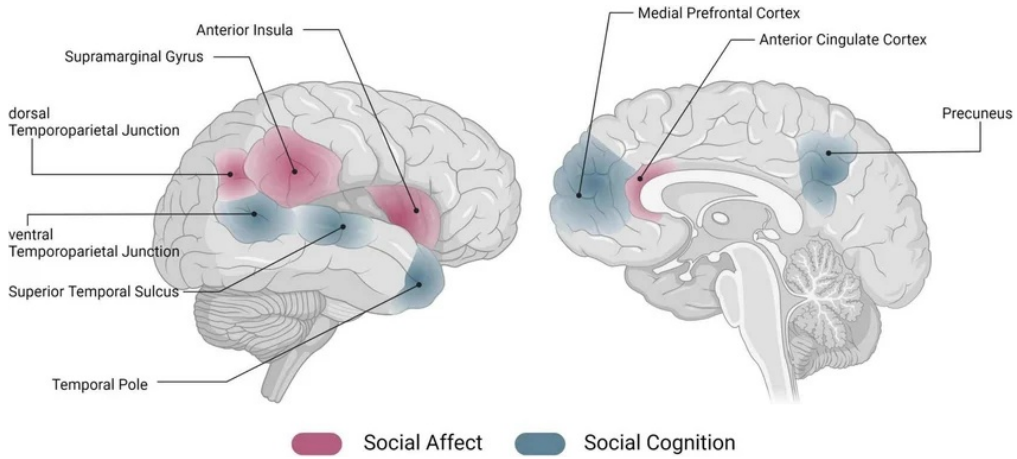


Tudom, hogy Béla tudja, hogy Jolán tudja, hogy én tudom honnan szerezte azt a finom kövér pondrót. A szociális agy egyik szerepe, hogy megértsük mit gondol a másik és mire számítsak vele kapcsolatban.

Őseink számára a túlélés és a szaporodási siker nemcsak attól függött, hogy ki tud-e kerülni egy ragadozót vagy talál-e elegendő táplálékot, hanem attól is, hogy képes-e eligazodni a csoporton belüli viszonyokban. Ki kinek a szövetségese? Ki megbízható? Ki sértődött meg? Kinek a támogatását érdemes keresni? Ki milyen státuszú? Kitől várható segítség, és kitől fenyegetés? Könnyen lehet, hogy a főemlősök, különösen pedig az emberfélék világában a társas környezet gyakran bonyolultabb és kiszámíthatatlanabb kihívást jelentett, mint maga a fizikai környezet. Az evolúció pedig ott dolgozik a legerősebben, ahol megjelenik egy szelekciós nyomás. Márpedig itt megjelent arra, hogy egy társas kapcsolatokat megértő, fel és kihasználó „**szociális agy**at" faragjon belénk. Akinek barátai voltak és/vagy jól tudott másokat manipulálni, annak több utóda lett, akik ezeket a tulajdonságokat örökölték. A

nagy dumás vagy a megbízható több utódra tett szert, mint a suta, félénk, kapcsolatokat kiépíteni alkalmatlan.
Ha ez így van, nem meglepő, hogy az emberi agy jelentős része valójában társas információk feldolgozására specializálódott. A „szociális agy" kifejezés nem egyetlen központot jelöl, hanem több, részben átfedő agyterületből álló hálózatot. Ezek együtt teszik lehetővé, hogy felismerjük a társas jeleket, értelmezzük mások viselkedését, beleérezzük magunkat érzelmi állapotaikba, és gyorsan eldöntsük, hogy egy helyzet biztonságos, fenyegető, együttműködő vagy jutalmazó.

A folyamat a társas ingerek észlelésével kezdődik. Az agy bizonyos kérgi területei kifejezetten érzékenyek azokra a jelekre, amelyek társas helyzetekben különösen fontosak. Az arcok felismerésében például nagy szerepet játszik a fusiform face area, míg a superior temporal sulcus a tekintet irányát, a biológiai mozgást és más finom viselkedési jelzéseket követi. Ezek a rendszerek teszik lehetővé, hogy nagyon gyorsan észrevegyük: valaki ránk néz, felénk fordul, fenyeget, érdeklődik, vagy éppen együttműködést kínál.
Az észlelés azonban önmagában kevés. A társas világban nemcsak azt kell látnunk, hogy mit csinál a másik, hanem azt is meg kell sejtenünk, hogy mi járhat a fejében. Ebben fontos szerepe van a temporoparietális junctiónak, a TPJ-nek, amely különösen akkor aktiválódik, amikor mások hiedelmeit, szándékait vagy tudását próbáljuk modellezni. Ez az úgynevezett mentalizáció egyik központi eleme. Ha valaki furcsán viselkedik, a TPJ segít abban, hogy ne pusztán a mozdulatot lássuk, hanem mögé képzeljünk egy lehetséges szándékot vagy mentális állapotot. Hasonlóan fontos a mediális prefrontális kéreg, amely a saját és mások mentális állapotainak reprezentációjában vesz részt. Ez a régió akkor is működik, amikor magunkról gondolkodunk, és akkor is, amikor mások jellemére, motivációira vagy várható reakcióira próbálunk következtetni. Tulajdonképpen ez a hálózat segít felépíteni azt a belső modellt, amellyel a társas világban tájékozódunk.

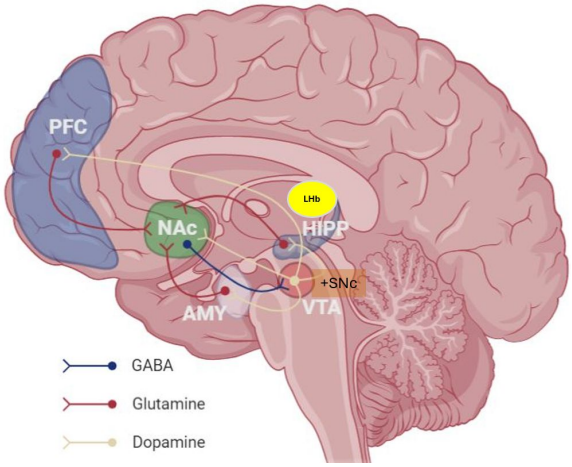


A 'társas agy' fontosabb területei. A társas helyzetek értékelése és a kapcsolatok modellje nem egyetlen agyterületen található, hanem számos eltérő feladatot ellátó agyterület kölcsönhatása során alakul ki. Piros a szociális érzékelés, kék a szociális gondolkodás területeit jelöli.

A társas kapcsolatok azonban nemcsak értelmezési feladatot jelentenek, hanem erősen érzelmi természetűek is. Ebben az amigdala, az insula és az anterior cinguláris kéreg játszanak kulcsszerepet. Az amigdala különösen érzékeny az arcokra, a tekintetre és az érzelmi kifejezésekre, és gyorsan jelzi, ha egy inger társas szempontból fontos. Bár sokáig főként a félelem központjaként emlegették, ma inkább úgy látjuk, hogy általánosabban a társas jelentőségű és biológiailag fontos ingerek gyors értelmezésében vesz részt. Az insula részben a saját testi állapotaink leképezésével foglalkozik, de ugyanakkor az empátiában is fontos szerepet játszik: amikor látjuk, hogy valaki szenved, az insula bizonyos régiói úgy aktiválódnak, mintha részben „belülről" is modelleznénk a másik állapotát. Az anterior cinguláris kéreg ehhez kapcsolódva az érzelmi fájdalom, a konfliktus és a társas kirekesztés feldolgozását adja hozzá. Nem véletlen, hogy a társas elutasítás valóban „fáj".

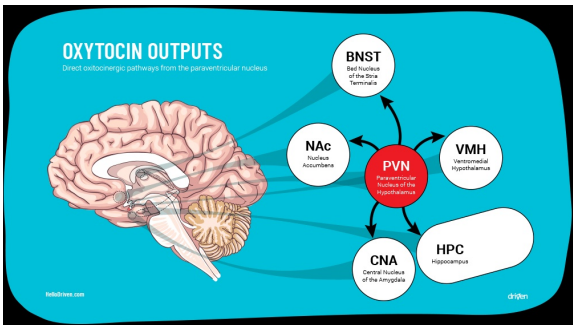
Eddig azonban csak arról beszéltünk, hogyan érzékeli és elemzi az agy a társas világot. A kérdés szempontjából legalább ennyire fontos, hogy miért lesznek a pozitív társas kapcsolatok ennyire erős jóllétforrások. Itt kapcsolódik a szociális agy a jutalmazó rendszerhez.

Az emberi idegrendszerben a társas interakciók nem pusztán semleges események. Ha egy találkozás biztonságos, támogató vagy elismerő, akkor az agy gyakran valódi jutalomként kezeli. Ebben a klasszikus jutalmazó hálózat fontos eleme a ventrális striatum, különösen a nucleus accumbens játszik szerepet. Ez a rendszer nemcsak ételre, pénzre vagy más primer jutalmakra reagál, hanem társas jutalmakra is: elismerésre, bizalomra, közös sikerre, csoporthoz tartozásra. Ahogy az evolúció során egyre absztraktabb dolgok feldolgozására alkalmas agyterületek alakultak ki (például a társas kapcsolatok értékelésére), ezek kapcsolódtak a tervező és jutalmazó rendszerhez. Így amikor valaki pozitív társas visszajelzést kap, a korábban az egyszerűbb jutalmak érzékelésében résztvevő nucleus accumbens aktiválódhat, mintha az agy azt mondaná: ezt is érdemes keresni, ezt is érdemes újra átélni.



A jutalmazási rendszer elemeinek elhelyezkedése az agyban. A részletek a fentebb linkelt blogbejegyzésekben..

A nucleus accumbens dopaminerg bemenetet kap a ventrális tegmentális területről, a VTA-ból. A dopamin itt elsősorban nem a puszta öröm „molekulája", hanem a motiváció, a jutalom-előrejelzés és a tanulás egyik legfontosabb neuromodulátora. Ha egy társas helyzet váratlanul jól alakul – valaki elfogad, megdicsér, segít, vagy viszonozza a bizalmat –, a dopaminrendszer erősen aktiválódhat. Ez megerősíti az adott interakció értékét, és hozzájárul ahhoz, hogy a jövőben is keressük a hasonló helyzeteket. A társas világ tehát nemcsak értelmezési probléma, hanem tanulási tér is: az agy folyamatosan frissíti, hogy mely kapcsolatok, mely emberek és mely helyzetek ígéretesek.



A hypothalamus paraventriculáris magjából felszabaduló oxytocin az agy számos részén hat. Részletek a szövegben.

Ehhez a rendszerhez kapcsolódik hozzá a hipotalamusz oxytocin rendszere. Az oxytocint elsősorban a hipotalamusz paraventricularis és supraopticus magjainak neuronjai termelik. Klasszikus élettani szerepét sokáig főként a szüléshez és a szoptatáshoz kötötték, de mára világossá vált, hogy az oxytocin az agyban a társas viselkedés egyik kulcsfontosságú modulátora is. A társas jelek feldolgozása során az amigdala, a prefrontális kéreg és más limbikus régiók bemenetet adnak a hipotalamusznak, amely ennek hatására oxytocint szabadíthat fel központi idegrendszeri célterületeken.

Az oxytocin különösen érdekessé attól válik, hogy receptorai jelentős számban megtalálhatók azokban a régiókban, amelyek a társas viselkedés és a jutalmazás metszetében helyezkednek el: az amygdalában, a prefrontális kéreg bizonyos részeiben,

valamint a ventrális striatumban, így a nucleus accumbensben is. Ez azt jelenti, hogy az oxytocin nem önmagában „boldogsághormon”, hanem olyan modulátor, amely felerősítheti a bizalom, a kötődés és a társas közelség jutalmazó értékét.Ha egy társas interakció pozitív kimenetelű, az oxytocin és a dopamin rendszerek együttműködése hozzájárulhat ahhoz, hogy az élmény biztonságosnak, megerősítőnek és újrakeresendőnek tűnjön. Leegyszerűsítve: a szociális agy felismeri és kiértékeli a társas helyzetet, az oxytocin rendszer ráhangolja az agyat a kötődésre és a bizalomra, a dopamin rendszer pedig megtanítja, hogy ez jó volt, ezt érdemes megismételni.



Az oxytocin receptorainak mennyisége határozza meg hogy egy préripocok faj tartós párkapcsolatban él-e vagy pedig nem.

A préripocok fajok jó példát adnak arra, hogy az oxytocin rendszer milyen mértékben képes meghatározni a szociális viselkedést. A monogám préripocok fajban az oxytocin receptorok nagy sűrűségben vannak jelen a jutalmazó rendszer kulcsterületein, például a nucleus accumbensben, és ez lehetővé teszi a tartós párkötődés kialakulását. Ezzel szemben a közeli, de nem monogám fajokban ezeknek a receptoroknak az eloszlása eltér, és nem alakulnak ki állandó párkapcsolatok. Kísérletes beavatkozással azt is megmutatták, hogy az oxytocin receptorok mennyiségének vagy eloszlásának megváltoztatása önmagában képes módosítani a társas viselkedést, ami erős oksági bizonyíték a rendszer szerepére a kötődésben.

Így zárul össze a kör. Az evolúció során azért vált ennyire fontossá a társas világ, mert őseink számára a többiek jelentették az egyik legfőbb lehetőséget és az egyik legfőbb veszélyt is. Ennek hatására kialakult egy bonyolult szociális agy, amely képes felismerni a társas jeleket, modellezni mások elméjét, értékelni a kapcsolatok érzelmi jelentőségét, és gyorsan alkalmazkodni a csoportviszonyokhoz. Ez a hálózat pedig több ponton össze van kötve a jutalmazó rendszerrel. Ennek köszönhető, hogy a bizalom, a kötődés, az együttműködés vagy az elismerés nemcsak elvont társadalmi fogalmak, hanem szó szerint jó érzéssel járó, megerősítő idegrendszeri események. Valószínűleg ez az egyik fő oka annak, hogy a stabil társas kapcsolatok az emberi életminőség és jóllét egyik legerősebb meghatározói.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agyi területek összhangjának és működési módjainak összehangolása I: a homloklebeny, mint a tudatosság központja

Visszatérünk az agysétához, amiben legutóbb az agy pillanatról-pillanatra változó funkcionális hálózatait mutattuk be, melyekben a feladat függvényében, más-más összekapcsolt agyterületek vesznek részt.

Felmerül a kérdés: De mi szervezi meg, hogy egy-egy esetben, egy inger érkezésekor, egy feladat megoldásakor, a különböző agyi területek más-más hálózatokban és megfelelő időzítésben működjenek együtt?
Minden jel arra mutat ebben a homloklebenynek, a kéreg alatti területeknek, illetve ezek

együttműködésének van szerepe.

Két dolgot kell megszervezniük:

1) mely agyterületek legyenek bekapcsolva, és

2) milyen időzítésben váltsanak a működési módok között, hogy hatékonyan tudjanak kommunikálni. Erről szól az elkövetkező néhány bejegyzés.

Az agyműködés szervezésének megértésében számomra Stanislas Dehaene francia neuropszichológus kísérleti eredményeinek megismerése megvilágosodás-szerű élményt nyújtott. Úgy éreztem az idegsejtektől a tudatosságig vezető útvonal hiányzó viaduktját állította fel. Összekötötte az általam tanulmányozott és valamelyest ismert idegsejt-kishálózatok szintjét a meta-hálózatok (agykérgi területek) dinamikájával. Többek között ennek az élménynek a hatására kezdtem el írni a blogot, hogy el tudjam mesélni az érdeklődőknek, hogyan alkotnak az idegsejtek gondolkodó agyat.



Az agy szerveződési szintjeit összekötő viaduktot megfelelően promptolt AI-val rajzoltattam. A bal parton a bottom-up megközelítés idegsejtjei és kishálózatai, a jobb parton a top-down megközeljtés funkcionális agyi hálózatai és a tudat dinamikája tűnik fel. Ilyenkor kié a copyright? Az enyém vagy az AI-jé?

Dehaene az „inattentonal blindness”, azaz a „figyelemi vakság” jelenségét vizsgálta munkatársaival: **Miért nem látunk gyakran egyértelmű, szemünk előtt levő dolgokat?**

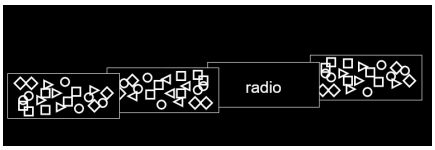


A kép közepén jól kivehető egy gorilla jelmezbe öltözött alak. A kísérleti alanyok még sem vették észre, mert épp rettenetesen figyeltek arra hanyadszor passzolnak a fehér ruhások.

A jelenségre egy jól ismert példa a „láthatatlan gorilla esete”. Ez egy híres 1999-es kísérlet, mely a YouTube-on is megtalálható. És itt lehet róla bővebben olvasni. A kísérletben a kutatók egy rövid, kosárlabdázó emberekről készült videofelvételt vetítettek le a résztvevőknek. A feladat az volt, hogy számolják össze, hány passzt hajtanak végre a fehér ruhába öltözött játékosok. A felvétel felénél egy gorillajelmezbe öltözött alak vonult át a játéktéren, és még egy rövid táncot is lejtett. Amikor a videó után megkérdezték az embereket láttak-e valami furcsát, a résztvevőknek több mint fele nem vett észre semmit. A gorillát észre sem vették, annyira a számolásra koncentráltak. Amikor újra megnézették velük a videót megdöbbenve vették észre a gorillát. Az első alkalommal figyelmük teljesen más irányba irányította észlelésüket és tudatukat.

Dehaeneék „inattentional blindeness”-t vizsgáló kísérlete érthetően egyszerű, bár komoly technológia szükséges hozzá (fMRI és/vagy sokcsatornás EEG). Arra voltak kíváncsiak, **mi a különbség az agy működéseben akkor, amikor egy inger tudatosodik, szemben azzal amikor nem tudatosodik?** Létezik egy jelenség, ami könnyen előidézhető. Ha valakinek mutatunk egy tárgyat, meg tudja mondani mi az. Ha egyre rövidebb időre villantunk fel neki valamit, akkor eljön az a pillanat, hogy nem biztos, hogy meg tudja mondani mit látott. Dehaene erre a jelenségre alapuló kísérlete a következőképpen zajlott. Kísérleti alanyokat,

akiknek az agyműködését fMRI-vel vagy sokcsatornás EEG-vel mérte, leültetett egy monitor elé, amelyen nem látszott semmi (csak fehér képernyő vagy zaj). Kis várakozás után egy rövid időre felvillantott egy képet, majd újra az üres képernyőre kapcsolt. Ha a kísérleti alany látni vélt valamit, akkor meg kellett nyomnia egy gombot. A felvillantás idejét változtatva elérhető, hogy minden alany az esetek felében lássa a tárgyat, felében ne.



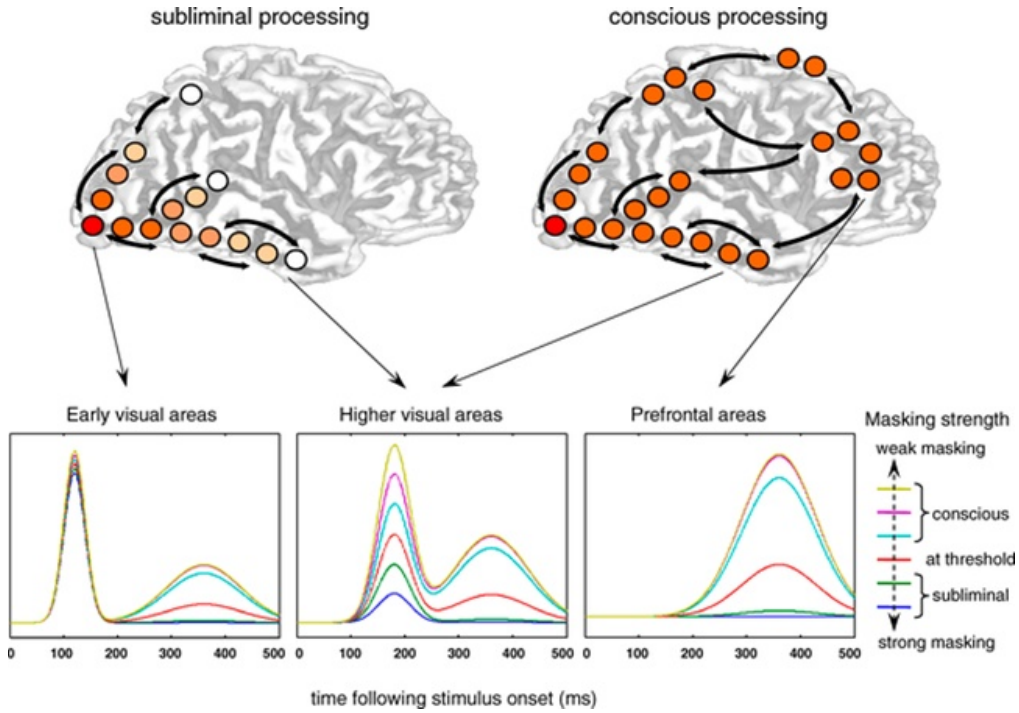
A kísérlet során gyors egymásutánban felvillantott képek. Két gyors zajos képet követ, itt egy szó, melyet gyorsan eltakar egy újabb zajos kép.

A kérdés itt: Mi az, hogy látja?

Fizikailag minden esetben megjelent a kép, de agyában annak látványa nem mindig tudatosodott. Jónéhány ismétlés után a kutatók összeátlagolták az agyműködés alakulását a látta és a nem látta esetekben. Erre ugye azért van szükség, mert pl. az fMRI viszonylag lassú, másrészt -mint épp most, a funkcionális hálózatoknál írtuk- az agynak vannak belső, a felvillant képektől független állapotváltozásai is. Ezek zavaró hatását sok kísérlet átlagolásával el lehet tüntetni.

Mi volt az az érdekes jelenség, amit Dehaene-ék láttak?

Azt mérték, hogy függetlenül attól, hogy az alany látta-e a képet vagy nem, a felvillantást követően az elsődleges látókéregben elkezdett felépülni egy aktivitás, mely tovaterjedt a látórendszeren, követve azt az agykéreg területről agykéreg területre ugráló hierarchikus feldolgozási láncot, amit a percepcióról szóló bejegyzésekben bemutattam. Az első 300msec-ben (a másodperc harmada) a feldolgozás már viszonylag magas szinten állt, aktiválódtak a Hol? és a Micsoda? feldolgozására szakosodott másodlagos és látó asszociációs területek.



A Dehaene kísérlet eredménye. A felső bal és jobb ábra azt mutatja meddig jut el az információ feldolgozása a kérgi hierarchián a nem-tudatosodó és tudatosodó állapotokban. Nem tudatosodó esetben csak a látókérgi feldolgozási láncon szalad végig, majd elhal. Tudatosodó esetben eljut a homloklebenybe és felerősödik. Alul a különböző agyterületek aktivitásának (bal: korai látó, közép: magasabb látó, jobb: homloklebeny területek) fejlődése látható. Kék és zöld görbék az erősen maszkolt, azaz nem tudatosodó, a többi szín a gyengén maszkolt, azaz tudatosodó eseteket mutatják. Az elsődleges területeken mindig ugyanolyan aktivitás figyelhető meg. A homloklebeny aktivitása viszont csak a tudatosodó esetekben aktív. A látó asszociációs területeken az elsődleges csúcsot egy másodlagos követi, mely homloklebenyből érkező

visszacsatolt aktiváció hatására jelenik meg.

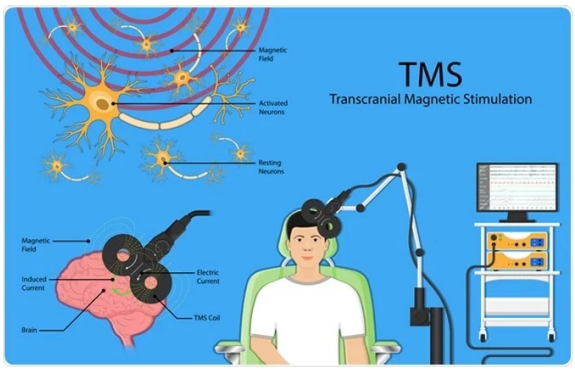
Viszont! 300msec-nél több idő eltelte után a két esetben teljesen eltérő módon változott tovább az agy aktivitása. Amikor az alany nem érzékelte a képet, az nem tudatosodott, az agyi aktivitás elkezdett csökkeni, majd elhalt. Abban az esetben amikor tudatosodott benne, hogy lát valamit, az agyi aktivitás még további 300-500msec-ig (összesen közel egy másodperc) tovább növekedett. Egyrészt, tovább terjedt a feldolgozási láncon előre a (fronto-parietális) multimodális asszociációs kérgi területek, majd a homloklebeny felé. Másrészt, a homloklebeny aktivációját követően megerősödött az aktivitás a feldolgozási lánc alacsonyabb lépcsőin, valamint újabb, magasabb rendű agyterületek kapcsoltak be és hangolódtak össze a többi agyterülettel. Beindultak a top-down hatású visszacsatolások, melyek a látott dolog megfelelő szintű modelljeit aktiválták szerte az agykéregben.

Hasonlíthatjuk ezt egy pletyka vagy egy hír terjedéséhez. A nem túl érdekes pletyka elkezd terjedni, de nem lesz sikeres és elhal. Egy keményebb hír már hatékonyabban terjed, eljut sok emberhez, és eközben új információk és más terjedési módok is hozzájárulnak viralitásához. Akár hatóságok is bekapcsolódnak a hír hatásának kezelésébe. Bekerül a társadalom tudatosságába.



A rosszul és jól terjedő pletyka esete bemutatja a 'gyújtás' jelenségét, mely fontos a tudatosodásban..

Úgy tűnik, összefüggés van a között, hogy a kísérleti alanyok tudatos érzékelésről számoltak be, valamint, a homloklebeny aktiválódását követő bonyolult agyi összhang között. De, mint tudjuk, nagyon nagy hiba összekeverni az összefüggést (korreláció) az okossággal (kauzalitás). Ha két dolog együtt változik, annak lehet akár közös oka is, nem pedig ok-okozati összefüggés a két dolog között. Nos ennek is utánajártak az alapos kutatók.



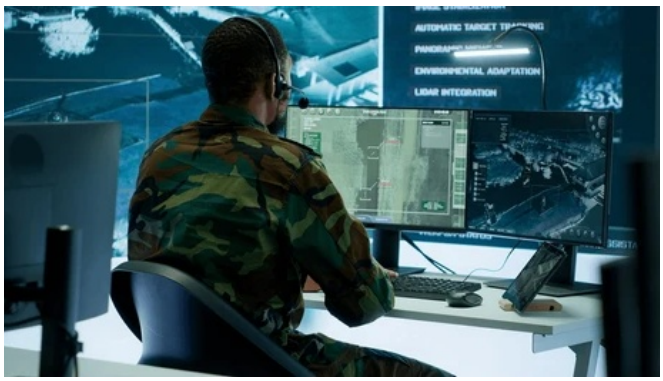
A Transcranial Magnetic Stimulation módszer esetében a koponya felszínén létrehozott gyorsan változó mágneses tér áramot indukál az idegsejtekben, és ezzel megzavarja azok működését. Megfelelő helyen elhelyezett mágnessel pontos időzítéssel kapcsolhatók ki célzott agyterületek.

Létezik egy módszer: TMS-nek, Transcranial Magnetic Stimulation-nek, azaz Koponyán Keresztüli Mágneses Ingerlésnek hívják. Itt egy igen erős elektromágnest helyeznek el a koponya felszínén, a vizsgálni kívánt agykérgi terület fölé. Ha a mágnest egy pillanatra bekapcsolják, annak változó mágneses tere áramokat kelt az idegsejtekben, ezzel megzavarja az agykéreg információfeldolgozását és így pontos időzítéssel ki lehet kapcsolni egyes agyterületeket. Nos a kutatók egy ilyen mágnest helyeztek el a kísérleti alanyok homloklebenye fölé. Ha 300msec-el a kép felvillantása után bekapcsolták a mágnest, akkor képesek voltak

megakadályozni, hogy a kísérleti alanyok agyában tudatosodjon, amit láttak és nem alakult ki további növekedett és összehangolt aktivitás. Máskor használva a mágnest nem figyeltek meg ilyen hatást. Tehát, ha a megfelelő pillanatban kiiktatták a homloklebenyt, akkor a 300msec-et követő időben nem fejlődött tovább az agy aktivitása, és nem kapcsolódtak be további területek az inger feldolgozásába, az inger nem tudatosodott. Ez már az okság bizonyítéka, a homloklebeny felelős a tovább növekedő, összehangolt aktivitásért.

A kísérletből több, meglehetősen nagyhatású, talán merésznek tekinthető következtetést lehet levonni:

1) **A homloklebeny működése szükséges a tudatosság kialakulásához.** A homloklebeny irányítja, hogy a megfelelő agyterületek működése pontosan, pillanatról pillanatra legyen összehangolva.
2) **Viszonylag bonyolult feldolgozás történik még akkor is, amikor az inger nem tudatosodik.** Úgy tűnik Freudnak igaza volt, létezik tudat alatti, olyan agyi folyamat, mely nem tudatosodik, de befolyásolja döntéseinket. Bár a pontosság kedvéért meg kell jegyezzük, a Freudi tudatalatti nem teljesen fedi a nem-tudatosodó agyi folyamatokat, amikről itt beszéltünk.
3) Ennek aztán komoly filozófiai és jogi vonzatai lehetnek. Lásd a „szabad akarat" és a „felelősek vagyunk-e a tetteinkért?" kérdésköröket. Ezekbe majd később megpróbálom beleütni az orromat.

> A tudattalan, de gyors feldolgozást kihasználó technológia használatával kísérletezett az amerikai hadsereg (Neuro-adaptive image triage avagy EEG-alapú gyors képfeldolgozás), még mielőtt Dehaene elvégezte volna kísérleteit vagy az AI forradalom megindult volna. A robotrepülőkről és műholdakról hatalmas mennyiségű fénykép érkezett, melyeket szakembereknek kellet feldolgozna, látszik-e rajtuk valami katonailag fontos dolog. A képernyők előtt ülő szakembereknek több ezer képet kellett megnézniük naponta. Ez egy lassú folyamat. Rájöttek arra, hogy amikor valami keresett dolog van a képen, akkor már a látásfeldolgozás viszonylag alacsony szintjén álló, gyorsan aktiválódó agyterületekről elvezethető egy EEG jel, mely potenciális találatot jelez. Az ezt használó módszer lényege, hogy gyakorlatilag észlelhetetlen sebességgel pergetik a képeket a szakembereknek, és amikor az EEG mutat egy találatot, akkor azt a képet megállítják és megvárják, hogy a tudatos feldolgozás is megtörténjen, tényleg valami fontos van-e a képen. Így jelentősen lehet gyorsítani a képek böngészését. Bár, hogy őszinte legyek nem lennék ilyen kísérleti nyúl. Ki tudja mekkora fejfájást kaphat valaki, ha órák hosszat nagy sebességgel látszólag értelmezhetetlen képek pörögnek a szeme előtt.
>
> 
>
> *Katonai szakértő drón és műhold képeken keresi a váratlan dolgokat. Ma már ezt valószínűleg AI csinálja. Ha tetszik, ha nem.*

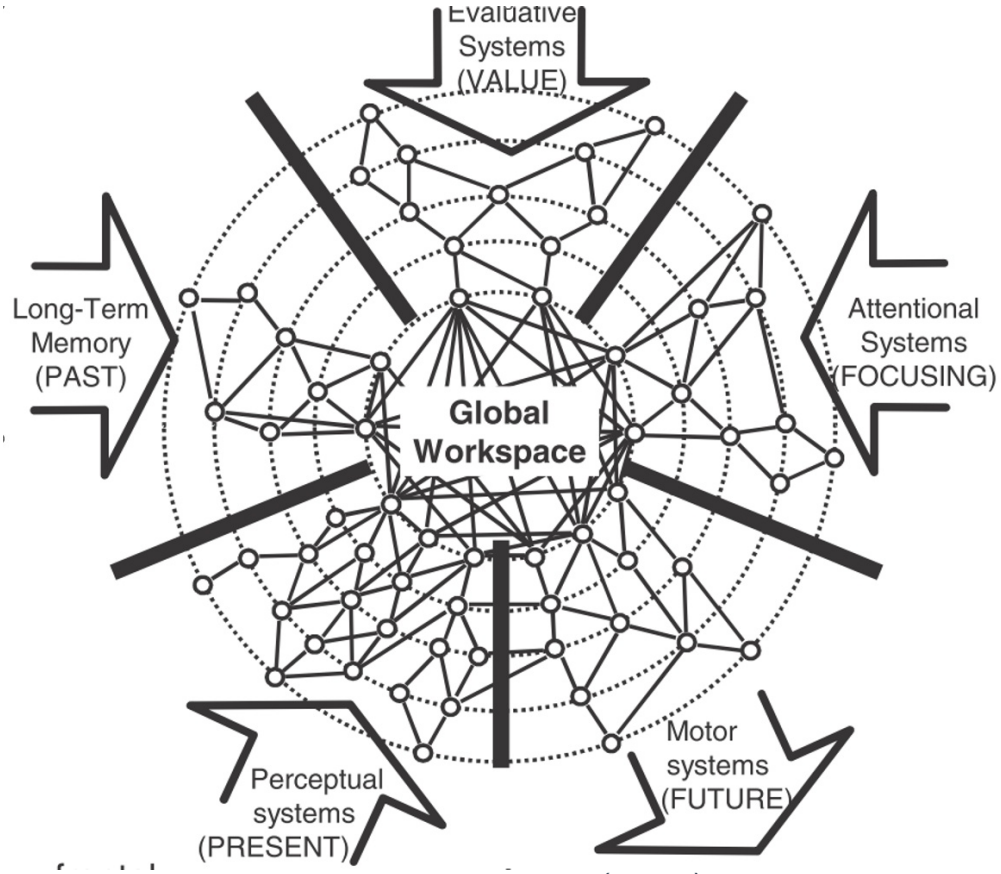
Hogy a kísérlet eredményeiről milyen következtetéseket lehet levonni a tudat kialakulásával kapcsolatban, azt a következő bejegyzés mutatja be.

Szerző: **Gulyás Attila**

A tudatosság kialakulásának egyik modellje: a Global Neuronal Workspace

Theory

Mit adtak hozzá az előző bejegyzésben tárgyalt eredmények a tudatelmélethez? Kísérleti eredményei alapján Dehaene, mentorával Jean-Pierre Changeux-vel módosította Bernard Baars megismeréskutató 1988-as Global Workspace Theory modelljét és megalkották a tudatosság Global Neuronal Worspace (Általános Idegi Munkatér, GNW) modelljével.



A GNWbe kapcsolódó agyi rendszerek. A perceptuális (érzékelő) rendszerek és a kiértékelő rendszerek a JELENRŐL szolgáltatnak információt, a figyelmi rendszerek fókuszt adnak, a memória rendszerek a MÚLT tapasztalatait (mit tudok, ki vagyok) adják hozzá a tudatállapothoz és ennek alapján a motoros/tervező rendszer a fenti megfelelő kontextusban dönt, határozza meg a JÖVŐt.

Ez azt mondja ki, hogy bár az **agy moduljaiban automatikusan megtörténik egy viszonylag magasszintű, párhuzamos feldolgozás, ahhoz, hogy valami tudatosodjon, szükség van arra, hogy a homloklebeny együttműködő hálózatba szervezze az aktuális helyzet vagy feladat megoldásához szükséges agyterületeket.** A homloklebeny kialakítja a GNW-t, amire minden bevont terület eljuttatja a maga információját (az aktuális objektum belső modelljének elemeit) és mindenki - aki részt vesz az együttműködésben - hozzáfér ehhez.

Meg kell jegyezzem, hogy léteznek más tudatmodellek is, mint például az Integrated Information Theory (IIT). Mostanában épp komoly viták folytak, vajon az IIT-t vagy a GNW teóriát támasztják alá jobban kísérleti eredmények. 2025 nyarán épp az IIT állt nyerésre, de míg a GNW-t inkább megismeréskutatók alapozták meg, addig az IIT-t fizikusok.

$$\mathrm{ii}(s, \tilde{s}) = p(\tilde{s} \mid s) \log_2 \left(\frac{p(\tilde{s} \mid s)}{p(\tilde{s})} \right)$$

A tudat fizikus módra.

A magam részéről nem sikerült az IIT gondolatmenetét és matematikáját megértenem,

viszont a GNW részletei szépen simulnak bele abba a keretbe, amit én ismerek, és valamelyest értek. Más kutatók (Koch, Tononi) a Posterior hot zone, azaz hátsó forró zóna elképzelést részesítik előnyben. Ugyanis vannak olyan homloklebeny léziós betegek, akiknek a perceptuális tudata megmarad. Amit biztonsággal mondhatunk, hogy a tudatos percepció gyakran együtt jár egy kiterjedt fronto-parietális hálózat aktivációval, amely valószínűleg az információ globális hozzáférhetőségét és viselkedéses felhasználását segíti.

Én itt most a továbbiakban a GNW-t és annak folyományait boncolgatom, mert jól bemutatja hogyan szerveződik a tudatosság az agyi rendszerek dinamikus kapcsolódása során. De felhívom az olvasók figyelmét, hogy ne hagyjanak figyelmen kívül más lehetséges elméletet sem.

Mit állít a GNW és mik az állítások folyományai?

A GNW azt próbálja megmagyarázni, hogyan válik egy mentális tartalom tudatossá az agyban. Lényege egyszerűen: Az agy számos modulja (látás, hallás, emlékezet stb.) párhuzamosan dolgozik, de ezek legtöbbször nem alkotnak tudatos élményt. Amikor egy adott információ elég erőssé, érdekessé, meglepővé válik, hogy aktiválja a globális „munkateret" (GNW), akkor széles körben hozzáférhetővé válik más agyterületek számára is, hozzáfér egy alaposabb, kiterjedtebb feldolgozáshoz, így tudatossá válik. Ez a „globális munkatér" tehát egyfajta információs elosztó központ, ami lehetővé teszi, hogy egy adott mentális reprezentációt sokféle más rendszer (figyelem, emlékezet, beszéd, döntéshozás) is elérjen és használjon. Hasonlíthatnánk egy a pénz kialakulása előtti vásárhoz, ahova mindenki elvitte a termékeit, mert hatékonyabban lehet csereberélni, mint amikor kettesével találkoznak az emberek.



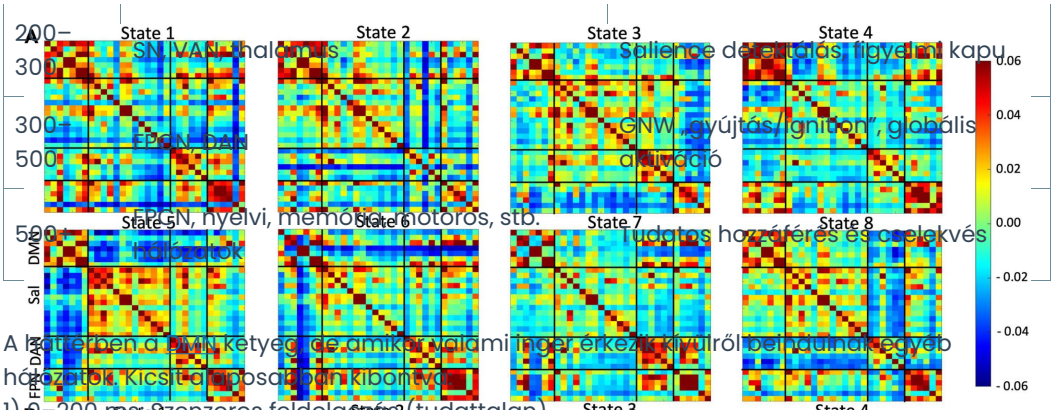
A pénz használata előtti időkben a piacon összegyűlt mindenki, elhozta amije van, és azt csereberélgették egymással. Búzáért kocsikereket, húsért agyagedényt lehetett szerezni. A GNW-be is bedobja a feledatmegoldásban fontos összes agyterület amit tud, és ebből alakul ki egy megolás.

Fő elvei és kulcselemei:

- Moduláris feldolgozás: Az agy és agykéreg alsóbb rendszerei (pl. vizuális kérgek, hallókérgek, testérző kérgek és ezek multimodális változatai) sok információt dolgoznak fel viszonylag magas szinten tudattalanul.
- A tudatossá válás feltétele: Az információ „áttör" a GNW-be, ha figyelmet kap, erős, konzisztens és jelentős. Ezt a pillanatot hívják gyújtásnak (ignition).
- Globális elosztás: A GNW aktiválódása után az információ hirtelen elérhető lesz a bevont területek számára. A hierarchikus, különböző agykérgi területeken kialakult modellek összeadják, amit tudnak a dologról.
- Legfontosabb ebben a fronto-parietális hálózat: A GNW fizikai alapját főként a dorsolaterális prefrontális kéreg, az anterior cinguláris kéreg, a parietális lebeny és a talamusz adja.
- A tudatos tartalom összehangolja a különböző agyi rendszereket, lehetővé téve a döntéshozást, tervezést, verbalizációt (nyelvi megfogalmazást-beszédet), stb..

Nézhetjük az eseményeket az agyi funkcionális hálózatok aktiválódásának keretében is:

Idő (ms)	Domináns hálózatok	Funkció
0–200	Szenzoros hálózatok	Automatikus feldolgozás



200–300 SN, VAN, thalamus

300–500 FPCN, DAN

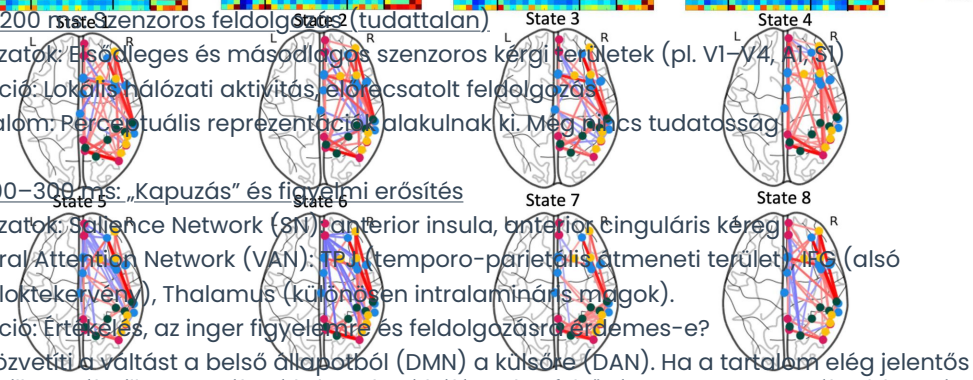
500+ FPCN, nyelvi, memória, motoros, stb. Hálózatok

Salience detektálás, figyelmi kapu

GNW „gyújtás/ignition", globális aktiváció

Tudatos hozzáférés és cselekvés

A Hatterben a DMN kétyegi de amikor valami inger érkezik kívülről beindulnak egyéb hálózatok. Kicsit alaposabban kibontva:



1) 0–200 ms: szenzoros feldolgozás (tudattalan)
Hálózatok: Elsődleges és másodlagos szenzoros kérgi területek (pl. V1–V4, A1, S1)
Funkció: Lokális hálózati aktivitás, előrecsatolt feldolgozás
Tartalom: Perceptuális reprezentációk alakulnak ki. Még nincs tudatosság

2) 200–300 ms: „Kapuzás" és figyelmi erősítés
Hálózatok: Salience Network (SN): anterior insula, anterior cinguláris kéreg
Ventral Attention Network (VAN): TPJ (temporo-parietális átmeneti terület), IFG (alsó homloktekervény), Thalamus (különösen intralamináris magok).
Funkció: Értékelés, az inger figyelemre és feldolgozásra érdemes-e?
SN közvetíti a váltást a belső állapotból (DMN) a külsőre (DAN). Ha a tartalom elég jelentős (pl. motivációs, újszerű), akkor jöhet a „GNW ignition"

Pillanatról-pillanatra változó kölcsönható hálózatok. A felső rész az egyes agyteróletek közötti kapcsolatok erősségét ábrázolja korrelációs mtrikban. Alul az erős kapcsolatok rávetítve az agykéreg feldolgozási területeire.

3) 300-500 ms: GNW „gyújtás" (ignition)
Hálózatok: Fronto-Parietális Kontrolhálózat (FPCN): dorsolaterális prefrontális kéreg (dlPFC), inferior parietális kéreg, DAN is részt vesz (célorientált figyelem)
Funkció: Globális hozzáférés (a modellek hozzáférhetővé válnak és aktiválódnak), a reprezentáció tudatosul, bekerül a munkamemóriába és más rendszerek is elérik: memória, beszéd, döntéshozás, cselekvés.

4) 500+ ms: Tudatos feldolgozás és hozzáférés más rendszerekhez
Hálózatok: FPCN tovább aktív, Nyelvi hálózat, munkamemória rendszer, premotor/motoros kérgek, hippocampus (ha konszolidáció/memória kialakulás indul).
Funkció: Verbális kimondás, döntés, tudatos munkamemória, emlékezés, cselekvés előkészítés
Különbség: Ha nincs GNW-aktiváció az inger „elhal", nincs emlék, nincs tudatosság

Mi történik, ha nincs szikra (ignition)?
Ha az inger gyenge, zavaró ingerekkel versenyez, vagy nem kap figyelmet, akkor csak a korai szenzoros aktivitás (és valamilyen szintű automatikus, készségszerű nem tudatos feldolgozás) jelenik meg, az inger tudattalan marad, nem tárolódik, nem megfogalmazható.

A GNW a tudattal kapcsolatos számos jelenségre próbál magyarázatot adni:
- Miért tudunk néhány dolgot tudatosan megtartani, míg másokat nem?
- Miért egy dolgot tudunk hatékonyan tudatosítani?
- Miért korlátozott a tudatosság kapacitása?
- Miért fontos a figyelem és munkamemória a tudatosság kialakulásához?

De miért is?
Az agyunkban folyó folyamatok versengenek egymással, hogy az GNW-be (tudatosságba) kerüljenek. Csak azok kerülnek be, amik kellően jelentősek, fontosak (salient). Azáltal, hogy bekerülnek (a SN aktiválja a FPCN-t), az agy feldolgozása arra az egy irányra fókuszál. A probléma megoldásához GNW lehetőséget biztosít az összes elérhető erőforráshoz való hozzáféréshez. Lásd a harmadik rész végén bemutatott zsiráfos példát: a zsiráf képe számos

agyterületen aktiválja a hozzá kapcsolódó eltérő szintű modelleket, amik mindent bedobnak amit tudukn a zsiráfról. Azonban amikor valami a GNW-be kerül, más problémák feldolgozásának helyben és elszigetelten kell maradni, nem férnek hozzá az agy nagy területeihez és erőforrásaihoz, vagy akár fel sem dolgozza őket az agy.
Éppen ezért az GNW-be kerülni luxus! Az agynak jól meg kell válogatnia, mit enged oda be, mert ha valami fontosat kizár, annak komoly következményei lesznek. Amit beengedtünk megmarad, de mással nem tudunk ilyen részletekben foglalkozni. Van, amit nem engedünk be, azt észre se vesszük, mert elbukott a figyelemért folyó versenyben (mint a gorillaruhás ember a passzok számolása miatt).
De mik azok az erőforrások, amikhez hozzáfér a GNW-be került inger/feladat/gondolat? Az érzékszervek feldolgozott információi bemutatják a JELENt. A hosszútávú memóriából a MÚLTban tanultak csatlakoznak hozzá. A kiértékelő rendszerek jelentik a dolog ÉRTÉKét, fontosságát. A FIGYELEM pedig kiválasztja melyik irányba fókuszáljunk. Ezek összegzéséből születik meg az aktiválódott modellek segítségével a GNW-ben a terv, a mozgás, a válasz, azaz a JÖVŐ.

Mindezek alapján (egy bátor lépéssel) egyenlőséget tehetünk a GWN tartalma és a tudatos tartalom között. Aki már meditált és rendszeresen megfigyeli tudattartalmát, az tapasztalhatta, hogy az pillanatról pillanatra változik (lásd a funkcionális hálózatok váltakozását). A körülöttünk és bennünk történő dolgokat, rövid időtávon sosem teljességében éljük át, hanem tudattartalmunk pillanatról pillanatra változik, figyelmünkkel együtt vándorol, hogy belülre, kívülre vagy egy problémára figyelünk. Attól függően éppen mi kerül be GNW-nkbe.



A gyakorló meditáló meg tudja figyelni tudatának pillanatról-pillanatra változó tartalmát. Nem csak a meditáció alatt, hanem a mindennapi életben is. Nem egy 'rocket science', egy kis gyakorlással te is megfigyelhete épp mi zalik a fejedben és terelgetheted a jó irányba.

Azért felmerül egy praktikus mérnöki probléma. Milyen módon éri el a homloklebeny, hogy a megfelelő agyterületek összekapcsolódjanak egymással? Erről lesz szó a továbbiakban.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az agyi területek működési módjainak összehangolása II: a kéreg alatti modulációs központok szerepe

A GNW kísérleti megalapozását már áttekintettük, és nagyjából értjük a tudattartalmak dinamikáját. A kérdés azonban továbbra is nyitott: Hogyan képes a homloklebeny más agyterületeket — elsősorban az agykérget — összehangolt működésű hálózatokba szervezni?
Az anatómiai kapcsolatok alapján legalább három lehetséges „meghívó" útvonal rajzolódik ki:

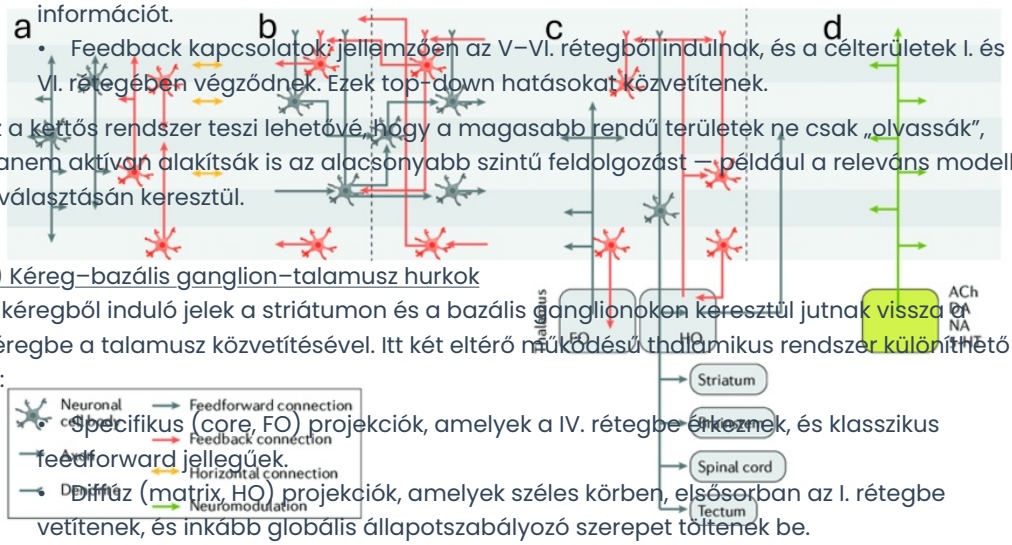
1) Kéreg–kéreg (cortico-corticalis) kapcsolatok
Az agykérgi területek között kiterjedt, hosszú távú serkentő pályák futnak, melyek nagy mennyiségű információt továbbítanak. Ezek két alapvető irányt követnek:

- Feedforward kapcsolatok: főként a II–III. rétegből indulnak, és a célterületek IV.

rétegében végződnek. Ezek közvetítik az alacsonyabb szintről magasabb szintre haladó információt.

- Feedback kapcsolatok: jellemzően az V–VI. rétegből indulnak, és a célterületek I. és VI. rétegében végződnek. Ezek top-down hatásokat közvetítenek.

Ez a kettős rendszer teszi lehetővé, hogy a magasabb rendű területek ne csak „olvassák”, hanem aktívan alakítsák is az alacsonyabb szintű feldolgozást — például a releváns modell kiválasztásán keresztül.



Előre- és visszacsatoló kapcsolatok, valamint neuromodulációs bemenetek az agykéregben. Az

2) Kéreg–bazális ganglion–talamusz hurkok

A kéregből induló jelek a striátumon és a bazális ganglionokon keresztül jutnak vissza a kéregbe a talamusz közvetítésével. Itt két eltérő működésű thalamikus rendszer különíthető el:

- Specifikus (core, FO) projekciók, amelyek a IV. rétegbe érkeznek, és klasszikus feedforward jellegűek.
- Diffúz (matrix, HO) projekciók, amelyek széles körben, elsősorban az I. rétegbe vetítenek, és inkább globális állapotszabályozó szerepet töltenek be.

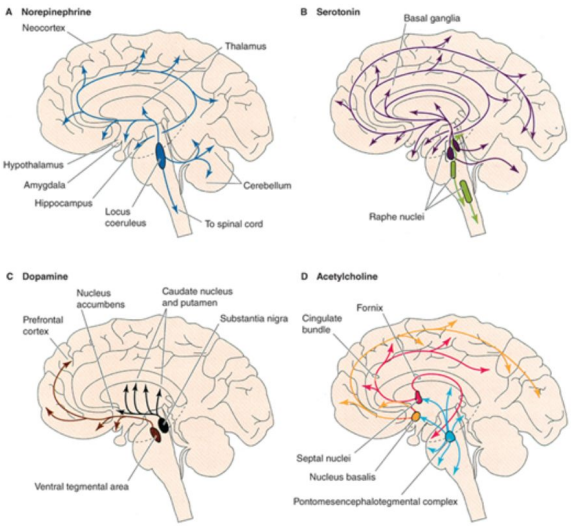
Ez a rendszer nem csupán információt továbbít, hanem szelekciót is végez: eldönti, hogy mely kérgi aktivitásmintázatok erősödjenek meg és kerüljenek visszacsatolásra a kéregbe.

3) Kéreg alatti moduláló rendszerek

A harmadik útvonal minőségileg eltér az előző kettőtől. Az agytörzsi és bazális előagyi modulátor rendszerek a gyors szinaptikus transzmisszióban szerepet játszó serkentő glutamát és gátló GABA mellett egyedi transzmittereket használnak, melyek felszabadulása hangolja a többi agyterület sejtjeinek aktivitását, így nem elsősorban konkrét információt, hanem állapotot közvetítenek. A mediális szeptum és bazális előagy acetil-kolint, a raphe magvak szerotonint, a locus coeruleus noradrenalint, a substancia nigra és ventral tegmentális terület dopamint, a tuberomamilláris mag pedig hisztamint használ, hogy:

- szabályozzák a neuronok ingerlékenységét,
- befolyásolják a jel–zaj viszonyt,
- módosítják a szinaptikus hatékonyságot,
- és kulcsszerepet játszanak a tanulásban.

Fontos hangsúlyozni, hogy nem pusztán lassú, diffúz hatásokról van szó. A modulátor rendszerek tonikus és fázisos komponensekkel is működnek: képesek gyors, időben pontos jelzésekre (például dopamin alapú predikciós hibák), miközben hosszabb időskálán is hangolják az agyi állapotokat. Károsodásuk súlyos tudatzavarhoz vezethet (csökkent, beszűkült tudatállapot, tudatvesztés), ami arra utal, hogy ezek a rendszerek szükséges feltételei a tudatos működésnek — még ha a konkrét tartalmat nem is ők hozzák létre.



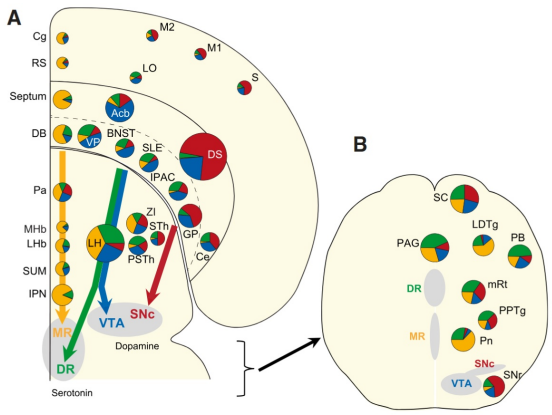
A négy legfontosabb kéreg alatti moduláló központ elhelyezkedése és vetítési mintázatai. Az egyedi ingerületátviú anyagokat használó területek az egész agykérget behálózzák és hangolják annak működését.

Ezek a moduláló központok (MK a továbbiakban) az evolúció során korán kialakult ősi agyterületeken találhatók, és a kezdetektől részt vettek a szervezet belső állapotai által meghatározott igények alapján az agyműködés hangolásában. Ahogy kialakult és bonyolódott az agykéreg, az MK-k kérgi vetítéseik útján

rajta tartották a kezüket, hogy működését a szervezet és a környezet igényeinek megfelelően hangolják, ne hagyják a fellegekben szárnyalni, mert abba bele lehet halni. Így meghatározóvá váltak a külső környezet és a belső állapotok változását követő állapotátmentek hangolásában, a figyelemben, az éberségben, az alvás-ébrenléti ciklus szabályozásába és a motivációban.

De miért és hogyan meghatározók az MK-k a tudathoz szükséges dinamikus agykérgi hálózati kölcsönhatások kialakításában?

Korábban amellett érveltem, hogy egy idegi hálózat nem képes egyszerre minden feladatot optimálisan ellátni. Egy agykérgi területnek időben váltogatnia kell különböző működési módokat — például információ fogadása, feldolgozása és továbbítása között. Amikor több terület működik együtt, ezeknek a váltásoknak időben összehangoltnak kell lenniük: a küldő területnek „kimeneti" állapotba kell kerülnie, a fogadónak pedig ezzel szinkronban „bemeneti" állapotba. Többek között kutatócsoportunk munkái mutatták ki (lásd a Tengericsikó meséjét), hogy a moduláló ingerületátvivő anyagokat felszabadító MK-k fontosak az agyi feldolgozási módok, és ezért az EEG állapotok közötti átkapcsolásban. Ha az MK-kból érkező jelek nem egyszerűen aktiválnak, hanem időben és térben finoman strukturált mintázatokban hangolják a kérgi területek működési módját, összerendezhetik a kéregterületeket közötti információ áramlását. Ez a gyorsan változó hangolás nyilvánul meg az EEGben összehangolt gamma, béta, theta oszcillációként. Ehhez persze az kell, hogy a moduláló bemenet az egyes célterületeket ne egyszerre kapcsolják ugyanolyan állapotba, hanem egy finom, változó mintázatban.



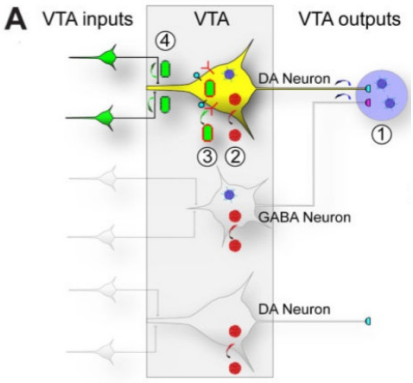
Az egyes agyi területek más arányban küldenek információt az eltérő szerepet betöltő MK-kba. Az egyes 'pite diagramok' azt moutatják, hogy egy adott agyterület milyen arányban és mennyi (méret) információt küld a szerotonerg median (MR, sárga) és dorsal (DR, zöld) raphéba, illetve a dopaminerg VTA (kék) és SNc (piros) magvakba. A) az agy felülnézeti, B) a középagy elönézeti képén mutatja be a küldő területek célarányait.

Ezt a lehetőséget támogatják a legújabb eredmények. Korábban az volt az uralkodó nézet, hogy ezek a rendszerek szétszórtan, nem specifikusan árasztják el az agyat. Az újabb eredmények ezt a képet jelentősen finomították. Ma már tudjuk, hogy: egy-egy modulátor magon belül több sejttípus létezik, ezek eltérő bemeneteket kapnak és gyakran jól körülhatárolt célterületekre vetítenek. Például a dopaminerg rendszerben a VTA egyedi neuronjai specifikus kérgi és striátális célpontokat érnek el. Hasonló szerveződés figyelhető meg a kolinerg és szerotonerg rendszerekben is. Ez a strukturáltság teszi lehetővé, hogy a különböző kérgi területek ne egyszerre, hanem finoman eltolva, mintázatban váltsanak működési módot.

Viszont amit idáig leírtunk, az egy kéreg-alatti -> agykéreg információ áramlási irány. Mindaddig, amíg a kéreg alatti területeknek csak a külvilágból és a belső testi dolgokról érkező ingerekre kell reagálni, ezzel az egyirányúsággal nem is lenne gond. De a fejlettebb agyú állatokban, ahol a cselekvés nem modell-független, hanem egy összetett belső modell irányítja (emlősök, bizonyára a madarak és valószínűleg néhány puhatestű és rák) az agykéreg (vagy az annak megfelelő terület) működését és területeinek összehangoltságát absztraktabb, csak az agykéregben (vagy azzal ekvivalens struktúrákban) kiértékelhető információk is befolyásolják.

De hogyan kerül le ez a kifinomult agykérgi információ a kéreg alatti területekre?

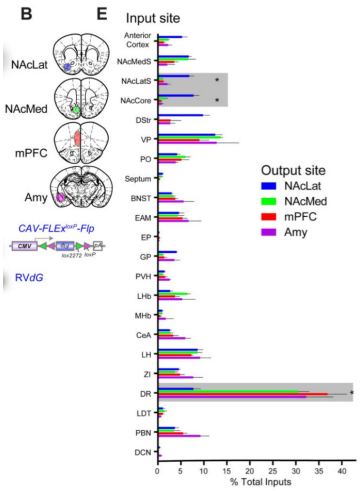
Ezt csak mostanában kezdték el megkérdezni a kutatók. A téma napjaink egyik forrongó



A tanulásban fontos VTA sejtjeibe adott vírus a sejtre érkező szinapszisokon visszfele (retrograde) terjedve megjeleníti a sejtekre bemenetet adó agyterületeken lévő sejteket. Ugyanezeket a VTA sejtek lehetséges célterületeikről szintén megfertőzhetők egy másik vírussal. Így feltérképezhető egyes sejtek esetében honnan kapnak bemenetet és hova vetítenek.

kutatási irányává vált, melyet az tett lehetővé, hogy transzgénikus és vírus jelölési technikákat használva, lehetséges egyedi idegsejtek bemeneteinek és kimeneteinek feltérképezése. Meg tudjuk nézni azt, hogy pl. egy-egy VTA dopamin sejt, vagy a raphe magvak egyes szerotonint tartalmazó sejtjei honnan kapnak bemeneteket és hova küldik a dopamint és a szerotonint. Az agykéreg mellett, nagy erősségű (7T) fMRI -t használva elkezdték a kéreg alatti, középagyi és agytörzsi aktivitást is megvizsgálni. Itt is találtak bonyolult mintázatokat, melyek összefüggenek az agyi funkcionális hálózatok aktiválódásával.

Az eredmények szerint, a magasan absztrakt mintázatokat feldolgozó homloklebeny különböző területeiről finoman mintázott vetítéseken keresztül nagy mennyiségű információ vetül a dopaminerg (VTA), a noradrenerg (LC), és a szerotonerg (raphe) rendszerek felé. Sok MK sejtet összevetve kiderült, hogy nagy különbség van az egyedi sejtek összeköttetés rendszerében. Az, hogy mely kéregterületről kap egy sejt információt, meghatározza, hogy mely területet modulál vetítései útján. A homloklebeny tehát az MK-k, pontosabban finoman kiválasztott MK sejtek útján közvetve befolyásolni képes más agykérgi területek térbeli és időbeli kölcsönhatását, információ feldolgozó módjuk időzített átkapcsolását, azaz funkcionális hálózatok időleges kialakulását.



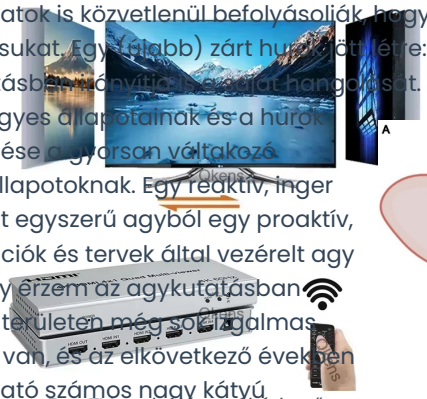
A vírusjelöléses kísérletek kimutatták, hogy az egyes agyi területekről (grafikon bal oldalán felsorolva) bemeneteket kapó VTA dopamin sejtek más arányban adnak kimeneteket különböző agyterületekre. Az egyes területeket színessel az ábra bal oldala mutatja. Az egyes agyterületekre történő vetítések arányát a színes grafikon vonalak mutatják.

Fontos még megjegyezni, hogy a fenti három lehetséges „meghívó" útvonal nem kizárja egymást, hanem együttműködik. A reprezentációban fontos serkentő sejt mintázatok (aktiválódott modellek) az első és második útvonalon jutnak el más területekre, de ahhoz, hogy ezek a megfelelő pillanatban induljanak és érkezzenek a harmadik útvonal modulátoros hatása kapcsolja a szükséges állapotokba az aktuális funkcionális hálózatban résztvevő agyterületeket. Így jön létre a GNW-nek egy-egy pillanatnyi állapota, hálózata. Amikor egy aktuális hálózatban megszületik a megoldás, a homloklebeny annak függvényében, hogy az mi, egy újabb együttműködő hálózatot alakít ki a 3 lehetséges csatornát használva.

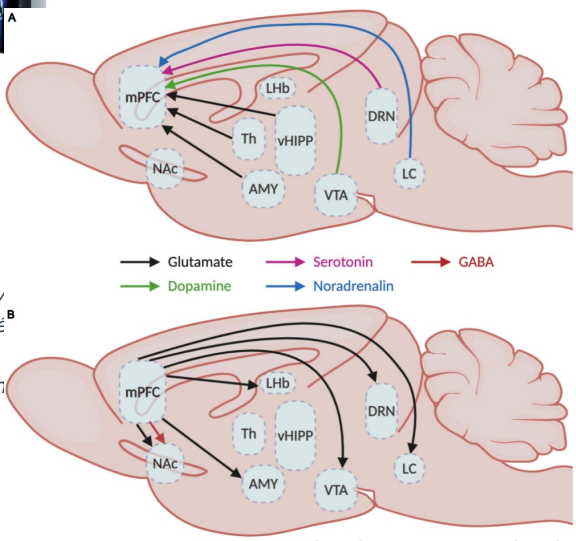
> Az agykérgi serkentő kapcsolatok magas információtartalmának és a moduláló központok átkapcsoló jeleinek szerepét jól lehet egy TV példájával szemléltetni. A hálózati, HDMI, és egyéb kábeleken érkezik az a rengeteg információ, hogy melyik műsort lehet megjeleníteni, de hogy be van-e kapcsolva a TV, melyik csatorna szól, és milyen hangosan, azt már a távirányítóból érkező viszonylag csekély mennyiségű információt hordozó jelek befolyásolják.

A modern agyevolúció során tehát a homloklebeny „rátalált" az MK-kra és segítségül hívta őket az agyműködés szabályozásához. A moduláló rendszerek így már nem csak a test és a

külvilág felől kapnak irányító bemeneteket, hanem a belső modellek, célok és döntési folyamatok is közvetlenül befolyásolják, hogy az MK-k mikor, hol és milyen mintázatban fejtik ki hatásukat. Egy (talán) zárt hurok jött létre: a kéreg nemcsak használja, hanem finom felbontásban módosítja is a saját hangolását. Ennek a huroknak a ciklusai felelnek meg a GNW egyes állapotainak és a hurok működése a gyorsan váltakozó tudatállapotoknak. Egy reaktív, inger vezérelt egyszerű agyból egy proaktív, motivációk és tervek által vezérelt agy lett. Úgy érzem az agykutatásban ezen a területen még sok izgalmas kérdés van, és az elkövetkező években itt várható számos nagy kátyú betömése.



Egy TVn a hálózatról érkező nagy mennyiségű információ megjelenítése egy viszonylag kis információmennyiséget leadó távirr 'modulálja'.



A homloklebeny bemenetei (fent) és kimenetei (lent) az MK-k felől/felé. Rövidítések: mPFC: mediális prefrontalcortex (homloklebeny, tervezés), NAc: nuceleus accumbens (tanulás, megerősítés), Th: talamusz (információ átkapcsolás), AMY: amigdala (érzelmek), LHb: laterális Habenula (jutalom értékelés), vHIPP: ventrális hippokampusz (memória), VTA: ventrális tegmentális terület (dopamin, tanulás), DRN: dorasal raphe mag (szerotonin), LC: locus coeruleus (noradrenalin, figyelem)

Ezzel végére is értünk az utolsó meredek kaptatónak mely a negyedik, az agyi meta-hálózatok dinamikájáról szóló részhez tartozott. Gratulálok mindenkinek, aki felkapaszkodott idáig. Viszont nem fejezzük még be az #agysétát, mert sok megbeszélni és finomítani valónk van. Mostantól kezdve kevesebb tény, több elmélkedés, azaz egy laposabb terep következik. Egy elméleti kitekintéssel folytatjuk, hamarosan.

Szerző: **Gulyás Attila**

Elméleti kitérő: a párhuzamos-soros probléma feloldása I.

Emlékszik még rá valaki? A második évadban, amikor a kishálózatok tulajdonságait tárgyaltuk, a konnekcionizmus és a PDP keretében, a soros és párhuzamos feldolgozás különbségeit és ellentmondásait is tárgyaltuk. Egy 3 évtizeden átnyúló fejtörésem az volt: Hogyan tud az alapjában párhuzamosan működő idegsejthálózatokból álló, és ezért példákból tanuló és általánosítani nem képes agy algoritmikusan, lépésről lépésre, sorosan, algoritmikusan gondolkodni?

Hiszen azt tanultuk, a PDP hálózatok nem tudnak tetszőleges mintázattal manipulációt végezni, csak azzal, amivel már találkoztak és megtanulták. Nem tudnak olyat, mint egy függvény, egy matematikai formula vagy egy számítógépes szubrutin, hogy tetszőleges számokat, adatokat beletéve, műveleteket végezzenek ezekkel. Első osztályban mi is csak azt tanuljuk, hogy 1+1=1, 1+2=3, 2+2=4. Kérdezz meg egy elsőst mennyi 8+8, csak ha nagyon

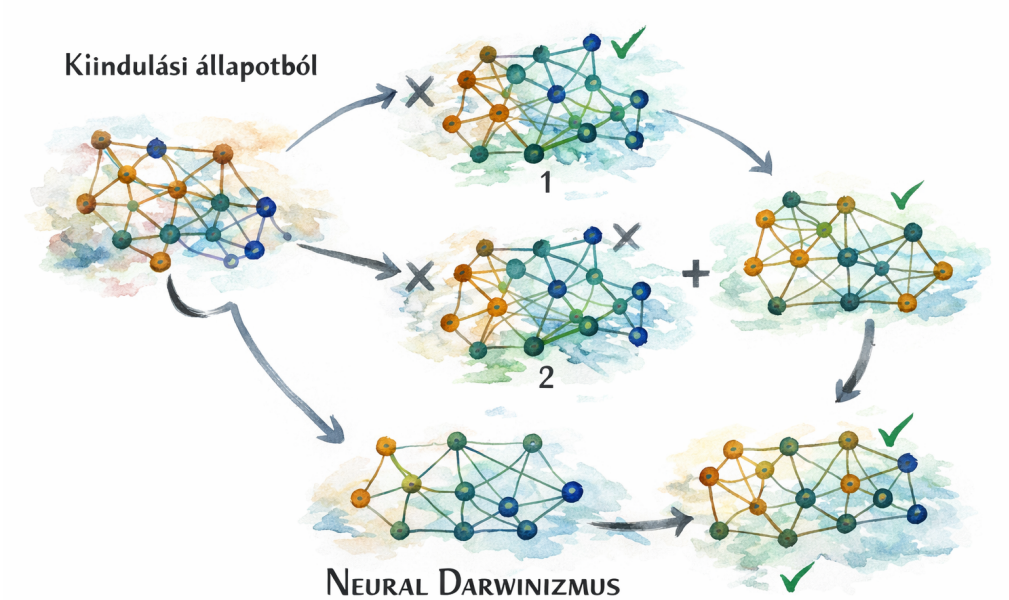
okos jön rá, hogy 16 (vagy leveszi a cipőjét is, hogy addig elszámoljon egyesével). Aztán később persze megtanuljuk az algoritmusokat és szabályokat.



Az 1+1 az 2, 2+1 az 3 rutinjára képesek a párhuzamos konnekcionista hálók, de ahhoz, hogy összetetten tudjunk gondolkodni az agy meta-hálózatainak meg kell tanulniuk algoritmikusan, lépésenként gondolkodni. Ellenkező esetben vehetjük le a cipőnket, hogy elszámoljunk 16-ig.

De hogyan alkalmazzuk ezeket?

Dehaene kísérlete és a GNW megoldást kínál erre a problémára. A homloklebeny a meta-hálózatokban rekurrenciát, több körös visszacsatolást használva, képes lépésenként gondolkodni, a párhuzamos architektúrájú kishálózatokat használva. Amikor adódik egy feladat, a PFC meghív számos agyterületet a GNW-be, és kiosztja a feladatokat, pontosabban a feladat megoldásának első lépéseit. Az agyterületek egyenként vagy együttműködve, gyorsan visszaadják az eredményt, amit a korábban tanultak rutinja kínál. Ezeket a PFC megint megvizsgálja és a következő lépésben kiküldi az eredményt további feldolgozásra, esetleg kicsit más agyterületeknek, hogy párhuzamosan és rutinból mondjanak rá valamit. Ahogy a GNW-be kerül egy részlépés, tudatunkba is bekerül egy újabb gondolkodási lépés. Gyakran egy megoldási ág sikertelen, ekkor visszalépünk, pontosabban a PFC lép vissza, és más irányban újrakezdi a gondolatláncot.



Gondolkodásunkban is működik a kiválasztódás. Egy gondolatcsíra fejlődik, változik, elhal és új formákban bukkan fel, míg eljutunk a megoldásig. Sőt még két sikertelen megoldás kombinálásából (1 és 2 az ábrán) születhet egy job megoldás, mely a gondolat további változataival ötvöződik.

Itt azért el van dugva egy kis Darwinizmus, természetes kiválasztódás (angolul neural Darwinism vagy mental evolution néven ismert a megközelítés). Ez a visszacsatolt, belső állapotokkal is rendelkező rendszer, a feladatok megoldására alkalmazza a replikáció-mutáció-szelekció mechanizmust. Elindul egy kiindulási állapotból, eljut valahova, ha nem jó, jön a szelekció, visszalép egy előző közelítésre és próbál egy másik „mutációt". Sőt, itt még akár rekombináció is lehet, két közepesen sikeres megoldás elemeiből jöhet egy sokkal jobb. Persze itt ugye nem párhuzamosan folyik az evolúció, mint mondjuk a természetben, hanem itt is egy serializálás, sorosítás történik. Nem egyszerre értékelődnek ki a megoldások, hanem egymás után. Pontosabban, mélyebbre, a meta-hálózatok alá nézve vegyes a dolog. A tervezés hurkai részben bemutattuk a kéreg-striátum-talamusz kört. Itt a kishálózatok szintjén a mintázatok között valószínűleg történik párhuzamos verseny és szelekció, de erre jön rá a meta-hálózatok magasabb ciklusának, homloklebeny-GNW soros megoldása.



A párhuzamosan működő kishálózatok meta-hálózatokba szerveződnek. Az ezen a magasabbrendű hálózaton kialakuló GNW-be a ciklikusan 'meghívott' kishálózatok beadják tudásukat. Ebből alakul ki a soros feldolgozás, a tudatosság élménye. A képet egy sokrétegű hálózat a ChatGPT készítette a párizsi Hölgy és az Egyszarvú reneszánsz stílusában.

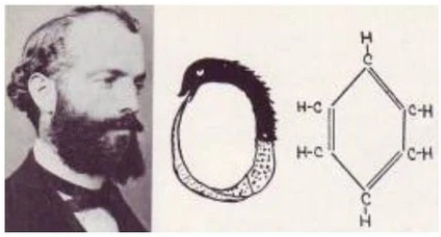
A GNW egyes területein lehetnek megoldási sémák, amik közül választ, vagy sémát vált, amikor egy irány sikertelennek bizonyult (ugye erre is kell és bizonyára van is memória, merre jártunk már, mi nem működött). Ráadásul a sémákat is tanulja, ha valami hatékony új sémára bukkan a megoldás során, akkor a striatális, nucleus accumbens körök segedelmével beemeli a repertoárba. Ez a többlépéses, visszacsatolt iteráció teheti képessé a párhuzamos architektúrájú agyat egyféle algoritmikus, soros gondolkodásra, sémák használatára és alakítja ki tudatunkban a soros, algoritmikus gondolkodás élményét és képességét.

Aki használja Nagy Nyelvi Modelleket (ChatGPT, DeppSeek) a mindennapokban és résen van láthatja, hogy ezekben a párhuzamos hálózatokban is megjelenik a lépésenkénti feladatmegoldás. Egy feladat elvégzésekor, ha megfelelően van beállítva

kiírja, hogy éppen milyen gondolkodási lépéseken megy keresztül, hol akad el, milyen más irányokat próbál.

- Kiinduló feltevés: X.
- Ezt ellenőrzöm: Y.
- Itt gond van: az adat inkább Z felé mutat.
- Emiatt visszalépek, és másik megközelítést választok.
- Új szempont: ...
- Következtetés: ...

Ugyan a visszacsatolás fontossága fejezetben azt írtam, hogy az LLM-ekben nincs visszacsatolás, annyit azért fejlődtek, hogy míg a sokszáz előrecsatolt rétegben nincs rekurzió, a feladat időleges megoldását egy következő ciklusban hozzácsapják a korábbi prompthoz és újra beadják a rendszernek. Így ezzel a részleges rekurzióval már képesek többlépcsős, iteratív gondolkodásra.



A tudománytörténet egyik híres esete, amikor a benzol (C6H6) szerkezetén töprengő Friedrich August Kekulé álmában a farkába harapó Ouroboros kígyót és egymás kezét fogó, körben táncoló majmokat látott. Ez vezette arra gondolatra, hogy a benzol egy gyűrű alakú molekula. Agya dolgozott a megoldáson, csak ennek lépései nem tudatosodtak.

Biztos mindenkinek volt már olyan élménye (és a tudománytörténet is beszámol számos ilyen esetről), hogy egy kérdésre, amin régóta rágódik, egyszercsak megálmodta a választ, vagy egyszer csak az felbukkant a „semmiből". Nyilván ilyenkor is sokat dolgoznak agyi rendszereink a problémán, csak ez a folyamat nem lép be teljes egészébe a GNW-be (mert akadnak égetőbb feladatok is), és ezért nem tudatosodik bennünk mi történik. Ilyenkor ugye nem is tudjuk hogyan jutottunk el a megoldáshoz, nem emlékszünk lépésire, hiszen nem a GNW-ben keletkeztek. Ezért a lépések nem verbalizálódtak (akár csak gondolati szinten) és nem kerültek a munka, majd a végleges memóriába.

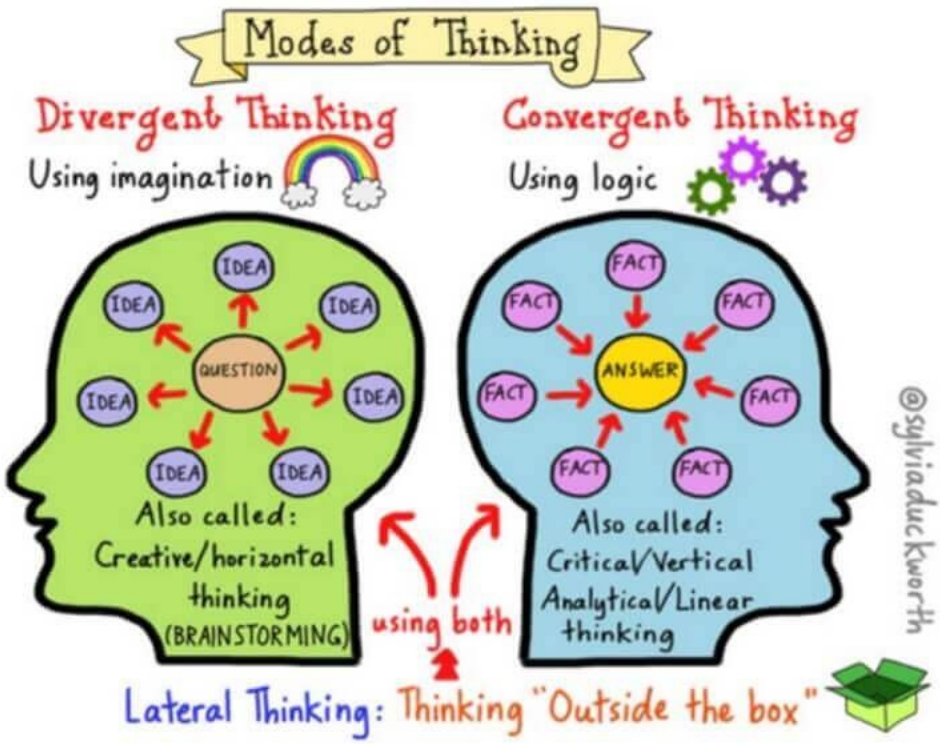
Meglátásunkat az intuitív gondolkodás csodájának tartjuk, pedig csak nem voltunk tudatában a lépéseknek, amiket agyunk rendszerei megtettek.
Egy meglehetősen személyes élményem szemléletesen mutatja be a tudatos és intuitív gondolkodás közötti keskeny határt.

Életem egy problémás szakaszában komoly álmatlanságban szenvedtem. A csúcsponton volt egy hónap, amikor gyakran napokig nem aludtam. Az alvás-ébrenlét hullámzó görbéje kisimult. Nappal pontosan annyira voltam éber, mint amikor este megpróbáltam aludni. Az extrém alvásmegvonás eredményeként tudatosságom teljesen megváltozott. Rövidtávú memóriám gyakorlatilag megszűnt. Egy tudományos cikk olvasásakor, mire a mondat végére értem, nem emlékeztem a mondat elejére, általában sokadik olvasásra feladtam és mentem tovább. Amikor egy kollegám egy problémát próbált velem megbeszélni, hallottam, hogy beszél, láttam, hogy mozog a szája, de semmit nem értettem abból, amit mondott. A szavakat kb. értettem, de a mondatokat és mondandója nagyléptékű tartalmát nem. Mindennek ellenére, a megrázó élményem az volt, hogy amikor kollegám befejezte mondandóját és kérdését, akkor én arra egy teljesen használható, kreatív választ adtam. Ezen persze én is igencsak meglepődtem. Válaszom tartalmával csak akkor szembesültem, amikor azt kimondtam. Az volt az élményem, hogy míg a logikus gondolkodásom gyakorlatilag eltűnt, az intuitív megerősödött. Egy másik példa ebből az időből. Nemigen szoktam rejtvényújságból rejtvényeket fejteni, mert bőven van másról gondolkodnom. De valahogy az asztalomra került egy rejtvényújság, amelyben volt egy szókirakós feladat. Egy verset beleírtak egy 9x9-es táblázatba, majd ezt felvágták 3x3-as darabokra és összekeverték. Normális esetben én ezt próbálkozással oldanám meg, logikusan,

lépésről-lépésre. Az akkori bamba-marha állapotomban kómásan néztem a darabokat 1-2 percig, majd próbálkozás nélkül, „intuitívan" ripsz-ropsz kiraktam elsőre a helyes megoldást.

Mit tanultam mindebből?

Ugye eltűnt a rövidtávú memóriám, és ezzel egyidőben nehezen tudatosodtak bennem dolgok, valamint még a logikus, lépésenkénti, érvelő gondolkodásom is eltűnt. Fel kell tételeznem (és persze az agykutatás eredményei is ezt mutatják), hogy a 3 dolog erősen összefügg. Az alvásmegvonás miatt nyilván teljesen felborultak a moduláló átvivőanyag rendszereim, melynek eredményeként agyam koordinációja lapátra került, nehezen aktiválódott a GNW. De két dolog figyelemre méltó volt. Egyrészt, hogy a rövidtávú, munkamemória milyen érzékeny egy ilyen állapotra, másrészt, hogy a nem tudatos feladatmegoldásom működött. Vélhetőleg azért, mert az egyedi agykéreg területek még a megtépázott kölcsönhatások ellenére is tették a dolgukat. Számomra az intuitív feladatmegoldás ezek alapján tehát azt jelenti, hogy az érvelési lépések lezajlanak, de mivel azok nem kerülnek be a GNW-be, a tudatosságba, ezért nem lépésenkénti, érvelő, logikus feladatmegoldásként, hanem kimondásukkor vagy végrehajtásukkor „Isteni szikraként" éljük meg azokat.



Többféle gondolkodási mód létezik agyunkban. Mint mindig, középen lehet az igazság. Ha váltogatunk a módok között messzebbre juthatunk. Bár azt hiszem az intuitív gondolkodást nem lehet erőltetni, inkább adottság, mint szerzett képesség.

Az intuitív versus logikus gondolkodás képességeit sokan körbejárták. Úgy tűnik annak is meg vannak az előnyei, amikor valami nem tudatosodik, nem algoritmikus. Lehetséges, az "out of the box" gondolkodáshoz pont arra van szükség, hogy a potenciális megoldások ne legyenek nagyon szigorúan körüljárva, legyenek benne őrültségek. De talán az igazság megint középen van a kettő vegyes használata az igazi. Ezt "lateral thinking"-nek, oldalirányú gondolkodásnak nevezik hívei.

Mellesleg megjegyzem, hogy egy később következő, operációs rendszerekről szóló bejegyzés még most kristályosodik az agyamban, vár az Isteni szikrára. Megírásához összeszedtem a gondolataimat, de azok egyenlőre, túl soknak bizonyultak, hogy

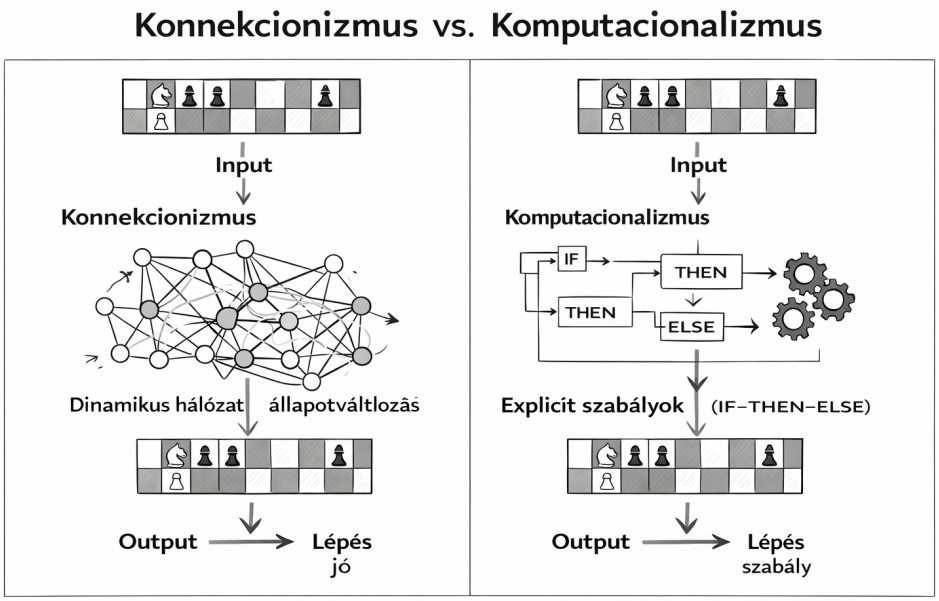
megfelelő sorrendbe tudjam kötni őket. Egy idő után otthagytam a feladatot és elkezdtem ezt a passzust írni, esélyt adva az ülepedésnek. Egy bonyolult gondolatmenetet nem feltétlenül egyenes időfonalban írja, aki írja. De mivel nem akartam Tarantino Ponyvaregénye módjára cikcakkban felfűzni a dolgokat, és így még tovább nehezíteni az Olvasóim dolgát, nem keletkezési időrendben, hanem egy gondolatmenetben közlöm őket. Én még nem tudom, de aki majd olvassa a fejezetet, majd tudja mire jutottam 😊.

Itt még nincs vége. További megemésztendő fogalompárok feldolgozásával folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Elméleti kitérő: a párhuzamos-soros probléma feloldása II.

Ez előzően tárgyalt párhuzamos–soros működés mellett a konnekcionizmus körül két további „rejtett ellentétpár" is megjelenik. Ezek első ránézésre hasonlónak tűnnek, de valójában külön kérdésekre adnak eltérő válaszokat. Az egyik kérdés az: Hogy hogyan történik a számítás? A másik az: Hogyan van ábrázolva a tudás? Ez a kettő gyakran összekeveredik – innen a zavar.



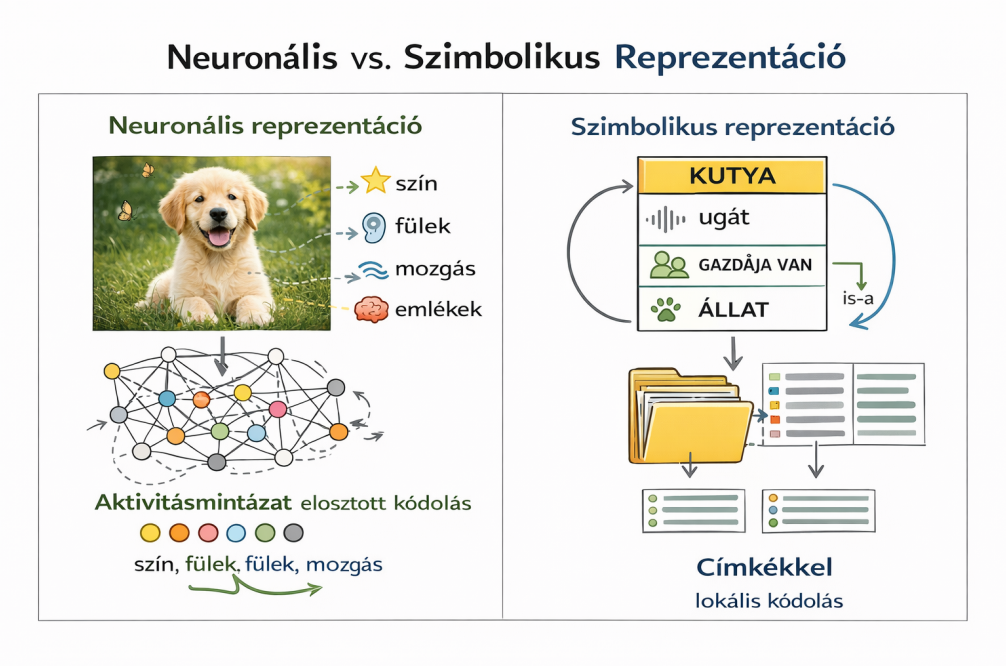
A két megközelítés a feldolgozás módjának különbségeit hangsúlyozza. A konnekcionalista elosztott, páruzamos, intuitív módon végzi a feladatot, nem látszanak a szabályok. A komputacionalista szabályokat alkalmaz és lépésenként működik. A szabályok a rendszer felépítésében vannak.

1. Konnekcionizmus vs. komputacionalizmus (K-K) – hogyan számol a rendszer?
A konnekcionista megközelítés szerint az agy nem szabályokat hajt végre, hanem egy hálózat állapota folyamatosan alakul. A „számítás" itt nem lépések sorozata, hanem egy dinamikus folyamat: az egységek egymásra hatnak, és végül kialakul egy stabil mintázat. A tanulás azt jelenti, hogy a kapcsolatok erőssége megváltozik. Ezzel szemben a klasszikus komputacionalista szemlélet úgy tekint a gondolkodásra, mint egy program futására: vannak jól elkülöníthető elemek (szimbólumok), és ezekre explicit szabályok vonatkoznak. Egy egyszerű példa:

- komputacionalista rendszer - mint az IBM által több mint egy évtizede fejlesztett DeepBlue sakkprogram, amely szabályok alapján lép („ha ez történik, akkor azt lépd").

- konnekcionista rendszer - mint egy neurális háló, amely rengeteg játszma után „ráérez” a jó lépésekre, anélkül hogy expliciten le tudná írni a szabályokat. A Go világbajnokot legyőző AlphaGo AI hálózat már így működik.

A feszültség itt az, hogy a hálózatok jól tanulnak és robusztusak, de nehéz bennük „megmutatni”, hogy pontosan milyen szabályt használnak, a szabályalapú rendszerek átláthatók, de nehéz őket tanulóvá és rugalmasan általánosítóvá tenni.



A két megközelítés máshogy kódolja, reprezentálj a z állapotot. A Neuronálisban elszórt csomópont mintázatok jelentenek valamit és a mintázatok közötti kapcsolatok a szabály. Nehéz kiolvasni mind a jelentést, mind a szabályt, viszont könnyen tanul. A Szimbolikus hálóban a jelentést egyedi pontok hordozzák és a kapcsolatok relációkat jelentenek. Értheő mi történik, de nehéz tanítani.

2. Neuronális vs. szimbolikus (N-SZ) – hogyan van kódolva a jelentés?

Ez a második különbség már nem a működésről szól, hanem arról, hogy hol van a jelentés. A neuronális (hálózati) nézet szerint egy fogalom nem egyetlen helyen van eltárolva. Például a „kutya” nem egy címke, hanem sok neuron aktivitásának mintázata: színek, formák, mozgás, emlékek együttese. A szimbolikus nézet ezzel szemben azt mondja: van egy jól azonosítható egység („kutya”), és ehhez relációk kapcsolódnak („ugat”, „állat”, „gazdája van”).

Egy hétköznapi analógia:

1. neuronális reprezentáció - mint egy fénykép, a jelentés a teljes kép mintázatában van.
2. szimbolikus reprezentáció - mint egy adatbázis, külön mezők és kapcsolatok írják le az objektumot.

A probléma itt az, hogy a hálózati rendszerek nehezen kezelnek pontos, szabályszerű szerkezeteket (pl. változókat: „X szereti Y-t”), a szimbolikus rendszerek viszont nehezen tanulnak zajos, hiányos adatokból.

A két dichotómia gyakran keveredik, mert a gyakorlatban gyakran együtt jelennek meg. A konnekcionista modellek többnyire neuronális (elosztott) reprezentációt használnak, a komputacionalista modellek többnyire szimbolikus reprezentációval dolgoznak. De ez nem szükségszerű. Elvileg lehetne neurális háló, amely szimbolikus struktúrákat tanul, vagy szabályalapú rendszer, amely elosztott reprezentációkat használ.

Ha gráfként képzeljük el a rendszereket, a különbség még kézzelfoghatóbb.
A konnekcionista / neuronális hálóban a csomópontok egyszerű egységek (mint neuronok),

az élek csak azt mondják meg, hogy egyik mennyire hat a másikra, a jelentés nem egy helyen van, hanem a teljes aktivitásmintázatban jelenik meg. Ez olyan, mint egy tömeg: az egyes emberek nem „jelentenek" semmit külön, de együtt kirajzolnak egy alakzatot. A szimbolikus / komputacionalista hálóban a csomópontok konkrét dolgokat jelentenek („kutya", „gazda"), az élek típusa is jelentést hordoz („tulajdonosa", „része", „oka"), a struktúra maga írja le a tudást. Ez inkább egy térképhez hasonlít, ahol minden pont és kapcsolat fel van címkézve.

A két világ közti legfontosabb eltérés így foglalható össze: a konnekcionista rendszerekben a jelentés a mintázatban van, a szimbolikus rendszerekben a jelentés a szerkezetben van. Ezért az első esetben a „mit jelent ez?" kérdésre csak a teljes rendszer állapotát nézve tudunk válaszolni, míg a másodikban elég „leolvasni" a struktúrát.

Mit igazít ezeken a dichotómiákon mindaz, amit megtudtunk a tudatosság dinamikájáról és kialakulásáról?

Azt gondolom, hogy az a megállapítás – miszerint az agyat meta-hálózatokba szerveződő kis-hálózatoknak tekinthetjük, melyek létrehozzák a GNW-t – bár nem törli el a K-K és N-SZ kettősségeket, de értelmezési keretet ad azoknak. Rámutat arra, hogy igazából nem ellentmondások, hanem rosszul feltett kérdések. A K-K eset a könnyebb. A modern kép azzal helyesbít, hogy nem VAGY a két értelmezés viszonya, hanem ÉS. A lokális modulok (kishálózatok) konnekcionistán működnek (elosztott reprezentációk, asszociatív tanulás, statisztikus általánosítás, nincsenek szabályok – példák vannak), míg a meta-hálózatokon realizálódó homloklebeny dinamika eredménye a komputacionalisa algoritmusok, lépések, rekurziók, állapotátmenetek képe. A N-SZ probléma lényege ugye, hogy a neuronális nézőpont szerint a reprezentáció elosztott, a feldolgozás „intuitív", a szimbólikus nézőpont szerint pedig a reprezentáció egyértelmű egységekben történik és a feldolgozás szabályvezérelt. A GNW nem állítja, hogy a szimbólumok valódi, lokális objektumok lennének az agyban (ennek kis-hálózataiban). Ehelyett: a „szimbólum" egy stabilizált, globálisan hozzáférhető neurális mintázat (a meta-hálózatokban), amely elég hosszú ideig fennmarad, elég sok modulhoz eljut, és egymás után rekurzívan újra beírható a workspace-be. A „szimbólum" tehát itt nem egy különálló, önmagában létező dolog az agyban, hanem egy átmenetileg stabil működési állapot, amely úgy viselkedik, mintha szimbólum lenne. Praktikusan pl. nincs „HA-AKKOR" idegsejt, hanem HA-AKKOR-szerű dinamikus állapot van. Ez nem megoldás az N-SZ vitára, hanem átkeretezi, feleslegessé teszi: **a szimbolikus viselkedés emergens tulajdonság, nem alapegység, a neuronális aktivitás feletti meta-mintázatok szintjén értelmezhető.**



Az agy kétszintű (kishálózatok / meta-hálózatok) felépítése orvosolja a kettősségek feszültségét. Az agyterületek konnekcionista-neuronális, a tudatosság, a GNWbe meghívott meta-hálózat, pedig szimbolikus-komputacionalista feldolgozást valósítanak meg. Egymás mellett (felett).

Ezzel néhány probléma kipipálva. Mindjárt megemésztünk egy következőt: a nyelv és a tudat viszonyát.

Szerző: **Gulyás Attila**

MTA200: 50 éve lett az MTA elnöke Szentágothai János

Gyorshír:

2026. április 29. 10.30-12.30 óra között

az MTA Dísztermében kiállításmegnyitóval egybekötött megemlékezést tartanak Szentágothai Jánosról.

A blog olvasói, ha nem is tudják, már biztos találkoztak Szentágothai János munkásságával. Ha máshol nem, az agykéreg szerkezetét leíró bejegyzésekben, amiben az Ő rajza mutatja be az agykéreg moduláris, oszlopos szerkezetét.

Szentágothai János igazi reneszánsz tudós volt. Minden érdekelte. A 20. századi

idegtudomány egyik kiemelkedő, iskolateremtő alakja, az akadémia elnöke, országgyűlési képviselő. Nem pusztán leíró anatómus volt: az anatómiai struktúrákat mindig működésük (funkciójuk) felől értelmezte. Ez a megközelítés ma alapvetés az idegtudományban, de az ő idejében még nem volt magától értetődő. Szemléletmódját a 3 kötetes Funkcionális anatómia könyve mutatja be.

Az elsők között volt, aki az agy anatómiájának leírásához elektron mikroszkópot is használt. Alapvető felfedezéseket tett az agykéreg és a kisagy szerkezetéről. Az elsők között mutatta meg részletesen, hogy a hipotalamusz idegsejtjei közvetlenül szabályozzák a hipofízist — vagyis idegi és hormonális szabályozás itt valójában egyetlen integrált rendszer.



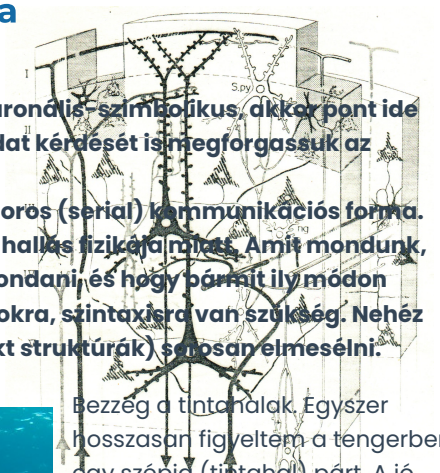
Remek tanár volt. A 1970–80-as években a Magyar Televízió műsorában tartott több részes tudományos előadássorozatokat az "Emberi test" és „Az idegrendszer működése” címekkel. Ez egy klasszikus, táblás előadás-sorozat volt. Krétával rajzolt élőben, gondolkodott a néző előtt, lépésről lépésre építette fel az idegrendszer működésének modelljét, közérthetően, de nem leegyszerűsítve. Emlékszem én is lelkesen néztem a TVben előadásait. Lehet ezért lettem agykutató? Az általa vezetett laboratóriumban kezdtem a kutatásaimat és az agykérgi modulokat bemutató rajzai meghatározóak voltak szemléletmódom fejlődésében.

Kutató és tanár mellett művész is volt. Az agykéreg és a kisagy mikroszerkezetéről feltárt alapvető eredményeit rajzokban, akvarellekben is bemutatta. A megemlékezésen a családja által az akadémiának ajándékozott 9 akvarell is megtekinthető.

Akit érdekel az agy regisztrációval látogathatja az eseményt.

Szerző: **Gulyás Attila**

A beszéd és a tudatosság kapcsolata



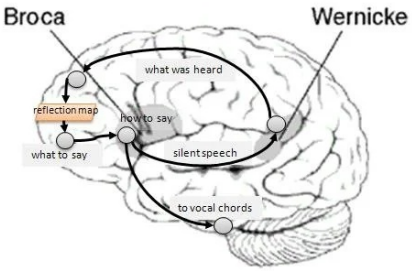
És ha már soros-párhuzamos, intuitív-logikus, neuronális-szimbolikus, akkor pont ide illik, hogy a nyelv, a beszéd, a gondolkodás és a tudat kérdését is megforgassuk az elménkben.
Először is kezdjük azzal, hogy az emberi nyelv egy soros (serial) kommunikációs forma. Gyaníthatóan a hanghullámok, a hangképzés és a hallás fizikája miatt. Amit mondunk, azt csak időben egymás után rendezve tudjuk elmondani, és hogy párhuzamosan egyértelműen tudjunk rendezni, bonyolult szabályokra, szintaxisra van szükség. Nehéz párhuzamos dolgokat (érzelmek, érzések, absztrakt struktúrák) sorosan elmesélni.



Együtt vadászó tintahalak a testükön végigszaladó színes hullámokkal kommunikálnak.

Bezzeg a tintahalak. Egyszer hosszasan figyeltem a tengerben egy szépiá (tintahal) párt. A jó másfél araszos lábasfejűek egymástól jó néhány méterre tökéletes szinkronban úszva vadásztak, miközben testükön folyamatosan színes hullámok, minták futottak. Egyértelmű volt, hogy a fejlett látású állatok testüket képernyőként használva jeleztek egymásnak. Egy ilyen „beszéd", lehet, hogy sokkal párhuzamosabb, intuitívabb, mint a mi soros beszédünk, hiszen 3D mintázatokban (2D a testfelszínen + 1D az időben) zajlik. Az emberi kultúrák között is van hasonló különbség. Egy európai gyerek 1 év alatt megtanulja azt a 20-30 betűt, amit nyelve használ, és máris tud írni, olvasni. Egy kínai vagy egy japán iskolásnak 6-8 év kell ahhoz, hogy megtanulja a (kép)írásuk alapjaként szolgáló 1500-2000 karaktert (kanjit), és olvasni tudjon valamennyire. 12-14 év kell ahhoz, hogy a 4-6000 karaktert használó szakszövegeket is tudja olvasni, de akkor is csak a saját területén. Egy új kifejezés karakterét meg kell keresnie a szakszótárban. Viszont! Ha egy japán vagy kínai ember elé odatesznek egy írott lapot, akkor azonnal látja, hogy nagyjából miről szól. Ugyanis egy képet lát, mint Cipher a Mátrixban, aki látta mi történik a lehulló zöld karaktereket nézegetve. Persze a részletes olvasáshoz végig kell majd sorosan olvasnia és lépésenként értelmeznie a szöveget. Mindenesetre a képírás bár babrás, jelentősen párhuzamosabb és ezért gyorsabb kommunikációs forma, mint a betűírás.

Magától adódó kérdés, hogy a nyelv és a tudat miképpen határozza meg egymást? Bizonyára mindenkinek élménye a fejében zümmögő narratíva, amikor gondolkodik (bár ugye vannak a tudat alól is felbukkanó, látszólag hirtelen szikrák is). Ez utalhat arra, hogy gondolkodásunk alapjában nyelvi és nyelvünk határozza meg a tudatunkat. De mi van azzal, aki nem tud beszélni? Kérdezzünk még egyet. Hogyan és miért nem tud beszélni? Mert süket, vagy nem tud hangokat képezni? Ettől még sokan megtanulják a jelnyelveket, amiknek ugyanolyan bonyolult nyelvi szabályai (jelentés, struktúra stb.) vannak mit egy beszélt nyelvnek. Szóval még az is lehet a tudat határozza meg a nyelvet.
Ennek megfelelően a tudat-filozófusok között akad, aki az egyik vagy a másik megoldást támogatja. De, ahogy a Buddhizmus is mondja, a középút a legjobb. A modern kutatások is inkább egy mérsékeltebb álláspontot támogatnak: a nyelv valóban hatással van bizonyos kognitív folyamatokra, például a kategorizációra vagy az emlékezeti stratégiákra, de a gondolkodás alapvető mechanizmusai nem kizárólag nyelvi természetűek. Azaz, a nyelv és a tudat egymás mellett létezik, de szorosan összefonódnak és befolyásolják egymást.
Számomra is ez a legemészthetőbb, ami nem meglepő, hiszen annyit beszéltünk már a visszacsatolásokról.

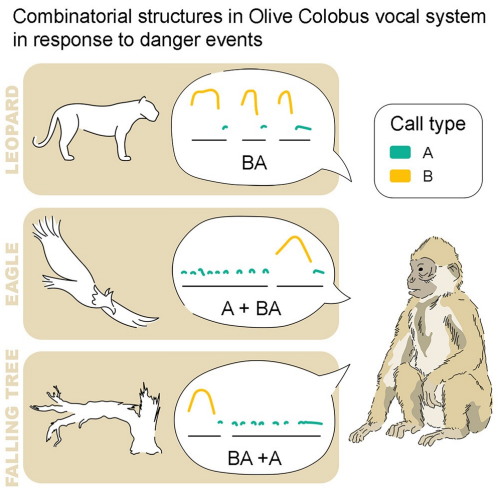


A beszédképzésben fontos Broca területet és a beszédértsben fontos Wernicke területet egy erős pályaredszer köti össze, így verbalizlt gondolatinkat kimondás nélkül is 'halljuk'.'



Gondolatink belső monológként is megjelennek tudatunkban. Ha csak ezt nézzük, azt gondolhatjuk a nyelv az elsődleges és ez határozza meg a tudatunkat. Összevetve a tudat és a nyelv jelenlétét az állatvilág többi tagjával, úgy tűnik az emberi nyelv csak egy újabb visszacsatolás, melytől önreflektív tudatunk összetettebbé válik.

Mint fentebb spekuláltunk, egy gondolatfolyam, egy tudatfolyam, a homloklebeny által összerendezett agykérgi funkcionális részhálók egymást követő kapcsolódása. Beszédképző rendszerünk (Broca terület, premotor kéreg stb.) szerepe, hogy belső gondolatainkat közlésre alkalmas formába alakítsa. Vélhetőleg, mint az újságírók egy sajtótájékoztatón, minden infót megkapnak és közzé is teszik. Hozzászoktak, hogy bármi történik, arról egy monológot készítenek. Ha ez a kapcsolat kétirányú, akkor nehéz kibogozni mi az elsődleges, mi minek az oka. Nézhetjük úgy is, a verbalitás határozza meg a gondolkodást, vagy fordítva, hogy a gondolkodásról számol be a verbalitás. Mint biológus, a gondolkodás és a tudat elsődlegessége mellett érvelek. Megint evolúciós alapokon. Elsősorban azzal, hogy az állati egyszerű és az összetett emberi tudat között nincs éles határ, számos tudatverzió létezik. Ettől független az ember fejlett nyelvi képessége. A nyelvhasználat rudimentális szintjeit különböző közösségekben élő állatoknál kimutatták . De még a csimpánzok, cetek és papagájok sem igazán képesek arra, amire az ember, hogy gyakorlatilag bármit elmondjanak (pedig meglehetősen sokat próbálkoztak ezzel a kutatók).



A Colobus majmok 3 különféle vészjelzést adnak, attól függően hogy földi, légi ragadozót látnak vagy valamilyen egyéb veszélyt észlelnek. Ez

Fontos hangsúlyozni, hogy azt nem tekintjük nyelvnek amikor egy állat pl. vészjelzéssel figyelmezteti társait. Ez mindössze kommunikáció. A sokat emlegetett példa, hogy valamelyik majomfaj 3 különböző hangot ad a levegőből, a földről érkező ragadozó, valamint a kígyó jelzésére, nem nyelvet mutat be. A nyelv attól nyelv, hogy elemeinek szabad kombinálásával rugalmasan lehet, gyakorlatilag bármit kifejezni. A hangjelzések és az azokra adott válasz egyszerű asszociációval kialakulhat. Praktikusan a pavlovi második jelzőrendszer, amikor egy dolgot egy másik reprezentál. Ennek megértéséhez nem kell fejlett tudat és mondatszerkezeti elemzés.

még nem beszéd, csak jelzés. Nem képesek tetszőleges infomráció közlésére.

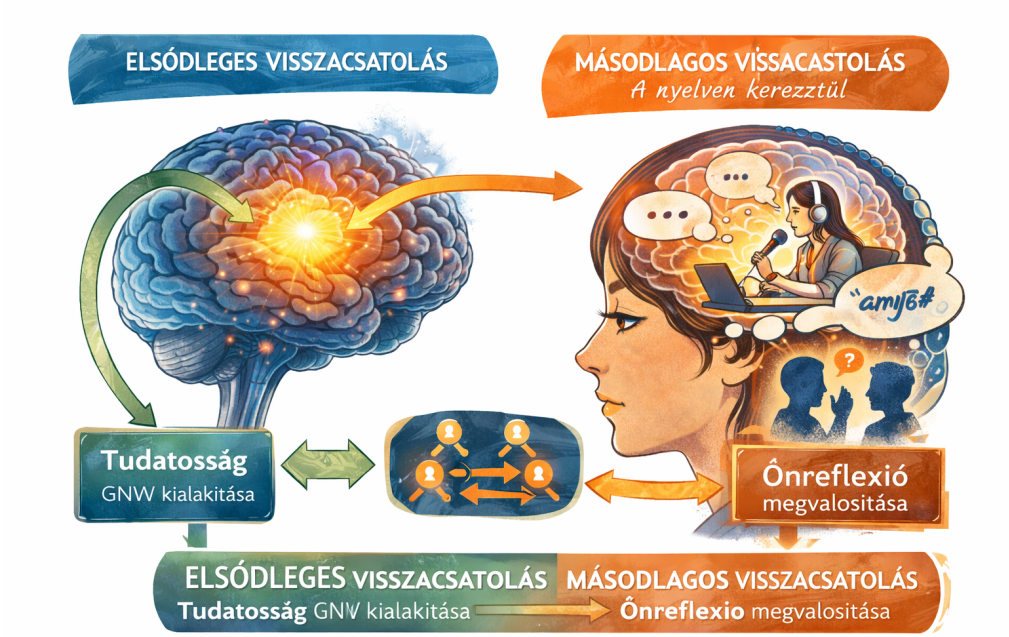
Egy csimpánz tudatossága sok mindenben marad el az emberétől, de tagadhatatlan, hogy tudatos. Azaz nem marad más, mint a tudat elsődlegessége. Erre számos empirikus példa is utal. A csecsemők jóval azelőtt képesek komplex problémamegoldásra és világmodellek kialakítására, hogy megtanulnának beszélni. Az állatok szintén képesek tervezésre, eszközhasználatra és tanulásra, miközben nyelvi képességeik erősen korlátozottak. Mindez arra utal, hogy a gondolkodás alapvető formái nem a nyelvből származnak, hanem attól független idegrendszeri folyamatokból. Az idegtudományi vizsgálatok is hasonló következtetésre jutnak. A nyelvfeldolgozás kulcsfontosságú területei — például a bal oldali frontális lebenyben található Broca-terület és a temporális kéreg egyes részei — elsősorban a beszédprodukció és a nyelvtani szerkezetek feldolgozásában játszanak szerepet. Ugyanakkor számos afáziás beteg, aki súlyos nyelvi zavarokkal küzd, továbbra is képes összetett problémák megoldására, célirányos cselekvésre és a környezet értelmezésére. Ez arra utal, hogy a tudatos gondolkodás és a nyelv idegrendszeri alapjai csak részben fedik egymást.
Ez persze nem jelenti azt, hogy az emberi tudatban nem meghatározó a nyelv. A nyelv, a belső monológ kialakulása egy újabb nagyon hasznos visszacsatolást jelent agyunk számára. Lásd az intuitív-tudatos gondolkodás tárgyalásánál említett személyes élményemet: akkor szembesültem tudatosan először saját döntésem eredményével, amikor azt először kimondtam. A nyelv által képesek vagyunk elvontabb verbális gondolatmenetekre, GNW-nk még hatékonyabban foglal magában dolgokat, tudatosságunk kap egy nagy segítséget (még egy globális visszacsatolás). Az orosz pszichológus Lev Vygotsky klasszikus elmélete szerint a belső beszéd valójában a társas kommunikáció internalizált formája: az a mechanizmus, amely eredetileg másokkal való kommunikációra szolgált, később saját gondolataink szervezésének eszközévé válik.



Vygotsky szerint a nyelv kialakulásakor az, elsősorban az emberősök közötti komunikációra szolgált. A kialakult nyelvértés és beszédközpontok közötti kapcsolat megerősödésével internalizálódhatott, elősegítve az önreflexív tudat kialakulását. Ez is egy elképzelés, akár így is lehetett.

Ebből a nézőpontból a nyelv és a tudat viszonya nem hierarchikus, hanem kölcsönös. A gondolkodás alapvető formái valószínűleg nyelv nélkül is léteznek, de a nyelv rendkívül hatékony eszközt ad az agynak arra, hogy saját mentális folyamatait strukturálja, stabilizálja és reflektálja. A belső beszéd így egyfajta globális visszacsatolási hurkot hoz létre az agyban: a gondolat nyelvi formát ölt, majd ez a nyelvi reprezentáció visszahat a gondolkodási folyamatokra.

Ebben az értelemben **a nyelv nem a tudat alapja, hanem annak egyik legerősebb erősítő mechanizmusa. Az emberi tudat különlegessége talán éppen abban rejlik, hogy az agy képes saját működéséről narratívát alkotni — és ez a narratíva a nyelv segítségével válik stabil, megosztható és reflektálható gondolatfolyammá.**



Az agy számtalan visszacsatolása teszi lehetővé a tudatosság kialakulását a GNW-n. A beszéd megjelenésével, majd internalizációjával egy újabb visszacsatolás jelent meg, mely lehetővé teszi az önmagunkra reflektálást és ezzel egy összetettebb tudatállapot kialakulását teszi lehetővé. Elnézést kérek a ChatGPT nevében a helyesírási hibákért.

Összefoglalva:
1. A nyelv nem azonos a tudattal. Létezik nem-nyelvi tudatos tapasztalás: az észlelés, az érzelem, a szándék nem igényli a nyelvet. A nyelv inkább a reprezentáció és kommunikáció eszköze, mintsem maga a gondolkodás hordozója.
2. A nyelv kulcs az „önmagára irányuló tudathoz" — a meta-tudathoz, mely így nyelvi közvetítéshez kötött.

Tehát, a nyelv nem feltétele a tudatnak, de feltétele a nyelvileg szervezett, önreflexív tudatnak.

Szerző: **Gulyás Attila**

A tudatállapotok bozótósa

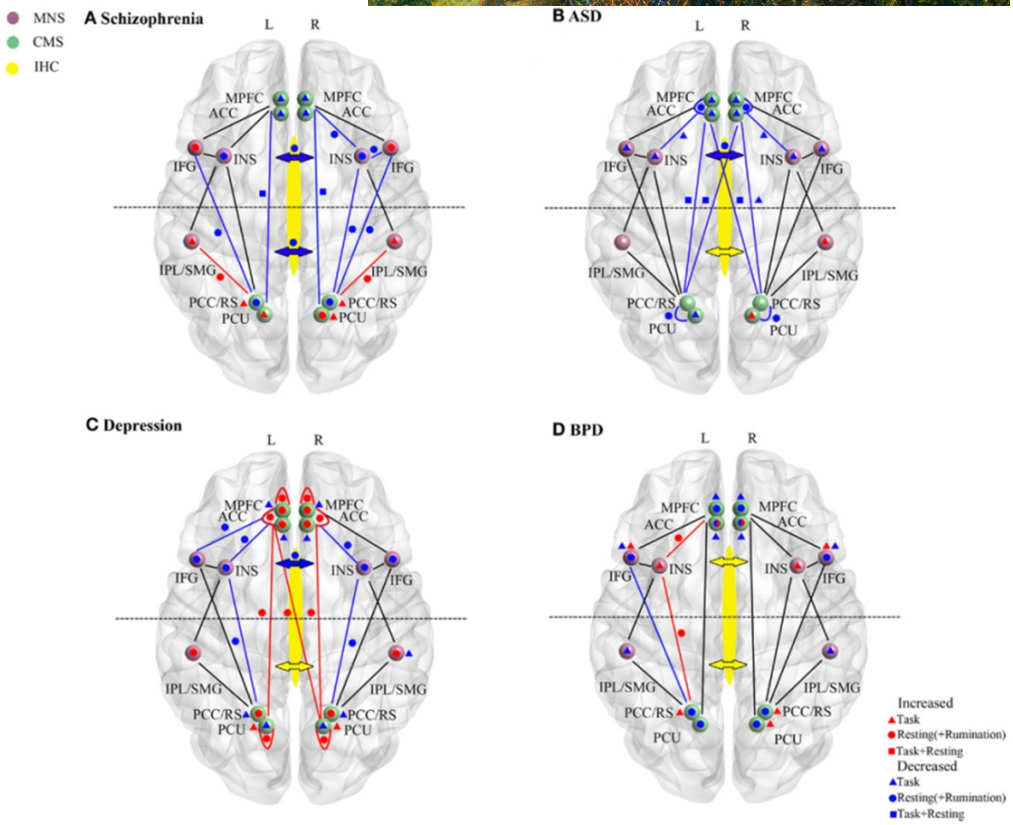
A nyelv és a tudat viszonyának tisztázása után egy minisorozatban azt beszéljük meg, hogy a tudat nem szilárd, hanem változékony, illékony. Először a „tudatállapotok szivárványa" címet akartam adni ennek minisorozatnak, de a szivárványban van egyfajta kéktől- vörösig egyirányú haladás.

Azonban a tudatállapotok sokfélék, elágaznak, összefonódhatnak, szóval amibe belemászunk az leginkább egy bozótosra hasonlít. Egy bozótosban pedig magunkon kívül lehet még madarakkal, csigákkal, pockokkal, gilisztákkal és ritkán vadmacskával vagy borzzal találkozni. Ezeknek a lényeknek bátran tulajdoníthatunk rájuk jellemző sajátos tudatot és tudatállapotokat. Régen túlléptünk azon az vallásos, imperialista, patriarchális nézeten, hogy tudata csak az embernek, a fehér embernek, azon belül is csak a férfiaknak van. Nem sorolnám az érveket mind, hiszen elég csak ránézni egy kutyára, egy madárra és látszik lakik bent valaki.

Messzelátó a bozótoshoz

Vegyük elő még egyszer az agyi képalkotó módszereket, a sokcsatornás EEG-t és az fMRI-t. Ezekkel tárjuk ugye fel milyen tér é[illegible] hálózatok gondolkodásuk során. A[illegible] szabályosan kapcsolódnak és válto[illegible] kiderült, hogy nemcsak az akutan [illegible] csúszó tudatállapotokat (neurode[illegible] kiszúrni. Egy Alzheimer-kór, bipolar[illegible] elmozduló agy működési ritmusa [illegible]





Az egészséges agyra jellemző funkcionális hálózatszerkezetek és váltakozásuk mintázata megváltozik pszichiátriai zavarokban. Az ábra piros és kék jelekkel jelzi, hogy az egészségeshez képest hol nőtt és csökkent az aktivitás erőssége 4 zavar esetében. A körök a DMN aktivációja alatti, a háromszögek a feladathelyzetben, a négyzetek pedig a mindkét esetben megváltozó agyterület aktivációkat jelzik (nő vagy csökken a színek szerint). De ugye egy hálózatban nem csak a csomópontok, hanem az élek is változhatnak. A megváltozott kölcsönhatás erősségeket is a piros-kék vonalak jelzik. ASD: Asperger spektrum, BPD: bipoláris depresszió.

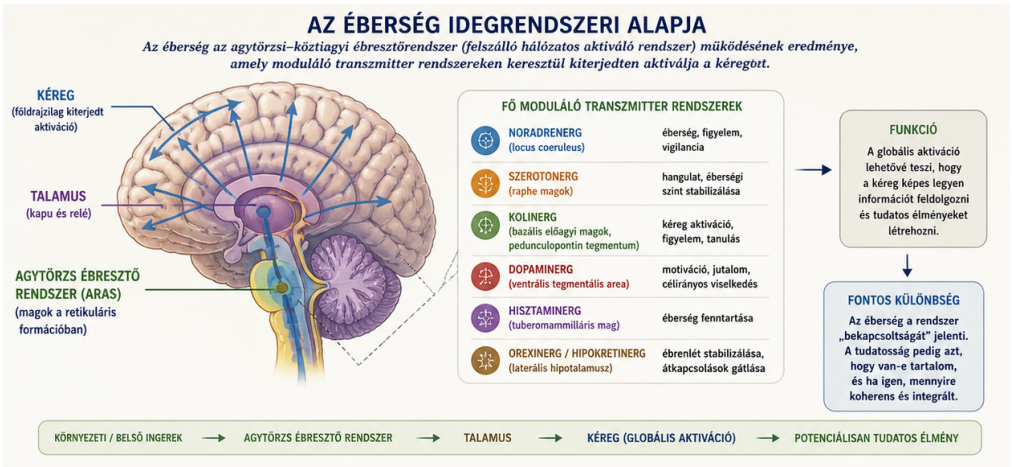
funkcionális hálózatok aktivációja a normálistól eltérő mintázatot követ. A tapasztalatok szerint már jóval a viselkedési tünetek előtt megindulnak ezek a mérhető változások. Így ezek a módszerek lehetővé teszik a fenti betegségek korai diagnosztizálását, és ezáltal reménytelibb kezelését. Nem kell megvárni míg egy agy elkezd sántítani, már a finom bicegést is észre lehet venni, és terápiát javasolni. Nézzük meg mit tudtunk meg ezekkel módszerekkel a különböző tudatállapotokról.
Először az egészséges, majd a megváltozott és kóros tudatállapotokat fogjuk boncolgatni. Ezeket követi majd az állati tudatszintek és tudatmódok méltányolása. A minisorozatot a gyermekből felnőtté váló kamasz agy metamorfózisának leírásával zárjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az emberi tudatállapotok I.

Azt már tisztáztuk, hogy a törzsfejlődés során a tudat nem „nulla vagy semmi". De most az is kiderül, még csak nem is egy egyenes mentén elhelyezhető jelenség. Nem egyetlen kapcsoló állása határozza meg, hanem egy többdimenziós állapottér, amelyben az agy különböző funkcionális rendszerei eltérő kölcsönható állapotokba rendeződnek.

A hétköznapi nyelv hajlamos a tudatot az éberséggel azonosítani, holott az idegtudomány szempontjából az éberség csak egy változó, a tudattartalom gazdagsága, az önélmény stabilitása, a kognitív kontroll és az időbeli integráció részben független változói mellett. Egy tudatállapot attól válik „egészségessé", „megváltozottá" vagy „patológiássá", hogy ezek a dimenziók mennyire összefüggő, alkalmazkodó módon működnek együtt.



Az éberség és a tudatosság nem azonos. Az egészséges tudatállapotokhoz megfelelő éberségre van szükség. Az éberséget a kéreg alatti felszálló aktiváló rendszerek hozzák létre.

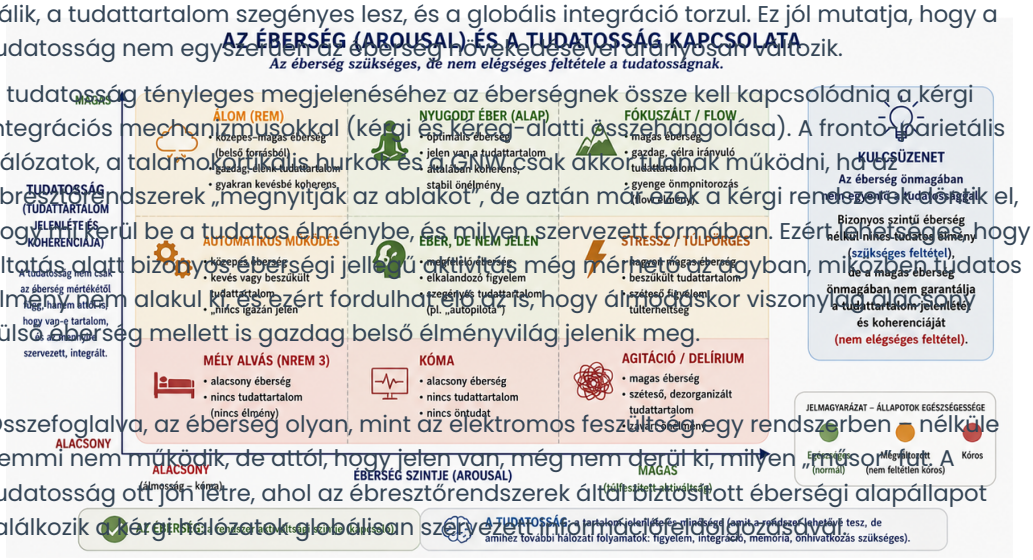
Mielőtt rátérnénk a tudatállapotokra, rágjuk meg egy kicsit az első dimenzió, az éberség szintje és a tudatosság közötti kapcsolatot. Röviden összefoglalva: az éberség szükséges, de nem elégséges feltétele a tudatosságnak. Bizonyos szintű éberség nélkül nincs tudatos élmény, de önmagában a magas éberség még nem garantálja sem a tudattartalom jelenlétét, sem annak koherenciáját. Ez a különbség kulcsfontosságú, mert segít megérteni, miért lehet valaki éber, mégis „nincs igazán jelen", és miért nem azonos a tudat a puszta aktiváltsággal. Az éberség szabályozásának idegrendszeri alapja az agytörzsi–köztiagyi ébresztőrendszer, amelyet klasszikusan „felszálló hálózatos aktiváló" rendszerként írtak le. Ennek magjai az agytörzsben helyezkednek el, és a már sokat emlegetett moduláló transzmitter rendszereken keresztül kiterjedten hatnak a kérgi hálózatokra. A noradrenerg locus coeruleus, a szerotonerg raphe-magvak, a kolinerg pedunculopontin és laterodorsalis tegmentalis magvak, valamint a dopaminerg és hisztaminerg rendszerek a külső és belső ingerek hatására együtt határozzák meg, hogy az agy milyen mértékben van „ébrenléti üzemmódban".

Ezek a rendszerek nem konkrét információt közvetítenek, hanem hangolják az idegrendszer működését: beállítják az ingerlékenységet, a jel–zaj viszonyt és a válaszkészséget. Ezen ébresztő rendszerek sérülése még ép agykéreg esetén is beszűkült, csökkent tudatállapothoz, kómához vezethet, hiszen hiányzik az aktiválás és az összerendezés.

Az éberség hatása a tudatosságra közvetett. Megfelelő éberségi szint mellett a kérgi hálózatok képesek gyorsan reagálni, tartós aktivitást fenntartani, és a távoli agyterületek közötti kommunikációt biztosítani. Túl alacsony éberség esetén –mint mély alvásban, kómában vagy erős nyugtatásban– ez a kommunikáció megszakad, és a tudattartalom eltűnik vagy töredezetté válik. Ugyanakkor túl magas éberség mellett, például extrém stresszben vagy pánikállapotban, a tudatosság szintén beszűkülhet: a figyelem merevvé

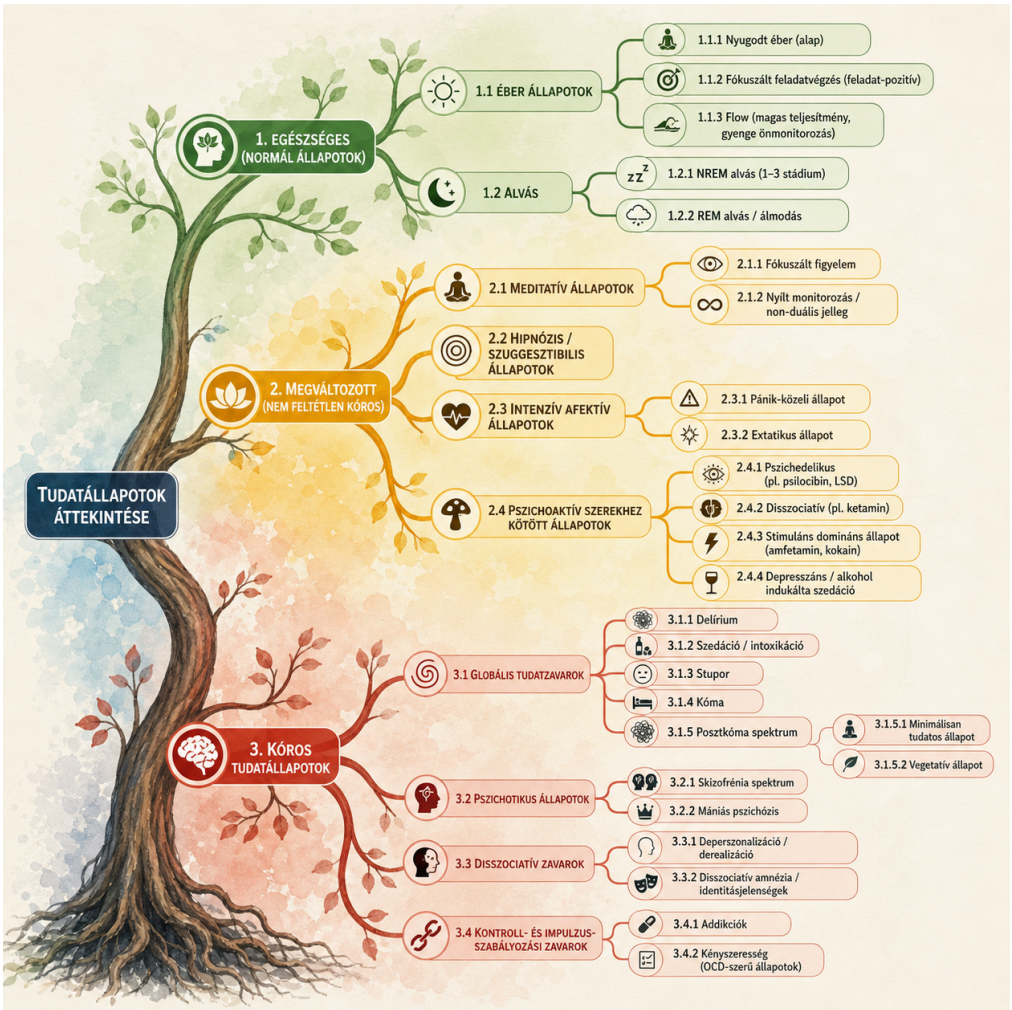
válik, a tudattartalom szegényes lesz, és a globális integráció torzul. Ez jól mutatja, hogy a tudatosság nem egyszerűen az éberség növekedésével arányosan változik.

A tudatosság tényleges megjelenéséhez az éberségnek össze kell kapcsolódnia a kérgi integrációs mechanizmusokkal (kérgi és kéreg-alatti összehangolása). A fronto-parietális hálózatok, a talamokortikális hurkok és a GNW csak akkor tudnak működni, ha az ébresztőrendszerek „megnyitják az ablakot", de aztán már azok a kérgi rendszerek lesznek el, hogy mi kerül be a tudatos élménybe, és milyen szervezett formában. Ezért lehetséges, hogy altatás alatt bizonyos éberségi jellegű aktivitás még mérhető az agyban, miközben tudatos élmény nem alakul ki, és ezért fordulhat elő az is, hogy álmodáskor viszonylag alacsony külső éberség mellett is gazdag belső élményvilág jelenik meg.



Az éberséget biztosító kéreg alatti területek és a tudattartalmat biztosító agykéreg összjátékából alakulnak ki a különböző tudatállapotok.

És akkor most nézzünk egy gyors listát a tudatállapotokról:



Az emberitudatállapotok listája

Huhh. Jó sok volt. A részletezéssel folytatjuk.

Szerző: **Gulyás Attila**

Az emberi tudatállapotok II.

Az emberi tudatállapotok alaposabb kifejtésével folytatjuk az előző bejegyzést.

Az egészséges tudatállapot prototípusa a nyugodt éber állapot. Ilyenkor az agy éberségi szintje közepes, a külső és belső ingerek egyaránt hozzáférhetők, a figyelem rugalmasan vált a külvilág és a belső mentális tartalmak között (váltogatják egymást a funkcionális hálózatok). A GNW működőképes, de nem túlfeszített: a releváns információk hozzáférhetővé válnak, miközben a háttérben a DMN biztosítja az önélmény időbeli folytonosságát. Ebben az állapotban az Én stabil, a döntések összekapcsolódnak a korábbi tapasztalatokkal és jövőbeli célokkal, a tudatos élmény pedig összefüggő élményfolyamba rendeződik.

Ettől eltérő, de szintén egészséges konfiguráció a **fókuszált feladattudat**. Ilyenkor az éberség magasabb, a figyelem erősen beszűkül egy konkrét célra, és a fronto-parietális kontrollhálózat dominanciája elnyomja az önreferenciális gondolatokat. A tudattartalom szegényesebbnek tűnhet, mert kevés elem fér bele, de ezek nagy pontossággal és stabilitással vannak jelen. A DMN aktivitása csökken, az Én narratív jelenléte háttérbe szorul, miközben a viselkedés hatékony és célirányos marad. Ez jól mutatja, hogy a gazdag önreflexív tudat nem feltétele a hatékony cselekvésnek.



Tudatállapotunkat már testhelyzetünk elárulja, hiszen agyunk szabályozza testünk reakcióit is.

Kifáradáskor jelenik meg az álmos, **csökkent éberségű állapot**, amelyben a figyelem ingadozóvá válik, és a globális hozzáférés időszakosan megszakad. Ilyenkor a GNW működése labilis: rövid ideig még képes integrálni az információt, de egyre gyakoribbak a „kihagyások", a belső asszociációk és mikroalvás-szerű epizódok, miközben az önmonitorozás és a kognitív kontroll észrevétlenül gyengül. Ez az állapot különösen jól mutatja, hogy a tudatosság nem kapcsolóként, hanem dinamikus stabilitásként működik: az élmény még jelen van, de már nem megbízhatóan globális és nem tartósan hozzáférhető.

Az álmodás, különösen a **REM-alvás**, átmeneti helyet foglal el az éber és a megváltozott tudatállapotok között. A memóriák kialakulásánál volt arról szó milyen fontos szerepe van az alvásnak abban, hogy a középtávú memórianyomok összegyúródjanak és átkerüljenek a hosszútávú memóriába. Ennek folyományaként az agy éberségi szintje paradox módon

magas, miközben a szenzoros bemenet nagyrészt le van választva a külvilágról. A tudattartalom rendkívül gazdag és gyakran narratív, ugyanakkor az önkontroll és a realitásellenőrzés gyenge. Az Én illékony, töredezett vagy átalakuló, az idői és oksági viszonyok fellazulnak. Az álmodás világosan megmutatja, hogy a tudatos élmény nem egyszerűen az ébrenlét melléktermeke, hanem sajátos agyi konfigurációkban önállóan is megjelenhet.

A következő állapot a **nem-REM** alvás, ahol az éberség tovább csökken, a tudattartalom elszegényedik vagy szakaszosan megszűnik, és a globális integráció csak rövid, instabil epizódokban jelenik meg. Ennél mélyebb a nyugtatás és az altatás, ahol az éberségi rendszerek farmakológiailag gátoltak, a talamokortikális kommunikáció szétesik, és a tudattartalom rendszerint nem hozzáférhető. Ennek az állapotnak a részleteit hamarosan alaposabban tárgyaljuk.

A **megváltozott tudatállapotok** csoportjába olyan állapotok tartoznak, amelyek eltérnek a hétköznapi éber tudattól, de nem járnak szükségszerűen károsodással. A **meditatív állapotok** jó példái ennek. Ezekben az önmagunkról gondolkodás gyakran csökken, az Én elhalványul, miközben a testi észlelés, az aktuális jelenlét és a szenzoros élmények felerősödnek. Az időélmény megváltozik, a gondolatok kevésbé ragadnak magukkal. Itt nem a tudat „lecsökkenéséről” van szó, hanem arról, hogy más szervezőelv kerül előtérbe: kevesebb narratíva, több közvetlen tapasztalat.

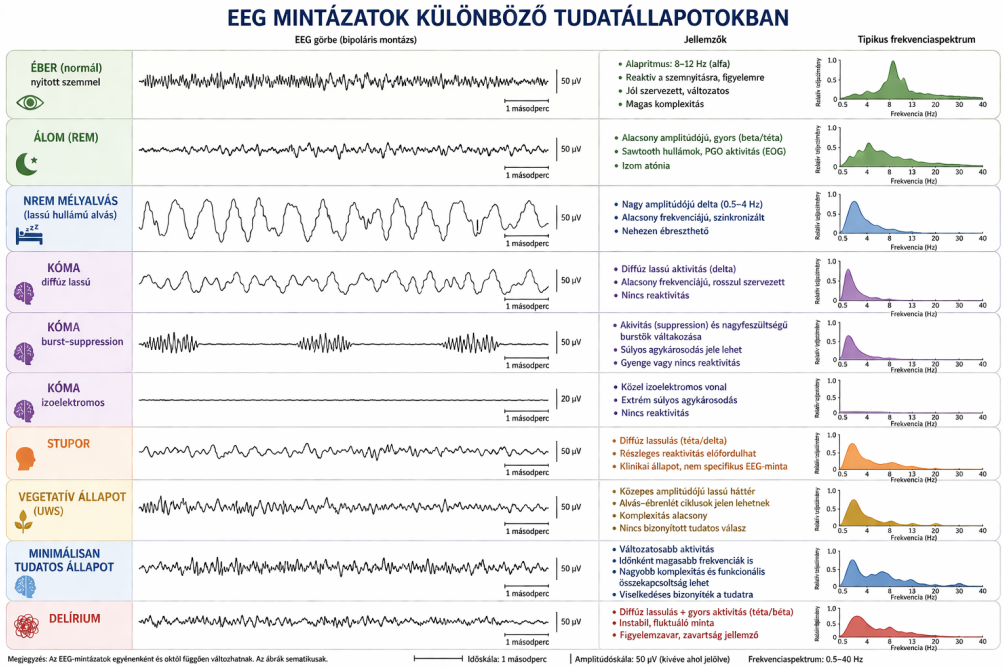
Hasonlóan nem patológiás, de eltérő konfiguráció a **flow állapot**. Ebben az esetben az éberség és a teljesítmény magas, a cselekvés finoman hangolt, miközben az önmonitorozás és az expliciten megélt Én hasonlóan háttérbe húzódik. A tudatos élmény minimális narrációval jár, mégis erős kontroll és hatékonyság jellemzi a viselkedést. Ez különösen fontos ellenpéldája annak a nézetnek, hogy a tudatos reflektáltság szükséges lenne a bonyolult cselekvésekhez.



Megváltozott tudatállapotok

A **pszichedelikus tudatállapotok** radikálisabban térnek el a megszokott konfigurációktól. Ilyenkor a DMN integritása gyakran megbomlik, a globális szervezőelv fellazul, miközben a tudattartalom rendkívül gazdaggá, asszociatívvá és sokszor kaotikussá válik. Az Én határai elmosódhatnak, az idő- és testélmény átalakul. Ezek az állapotok nem egyszerűen „intenzívebb” tudatot jelentenek, hanem olyan konfigurációkat, amelyekben az agy elveszíti

azt a képességét, hogy megbízhatóan előre jelezze, mi mi után következik. Emiatt a kontroll gyengül, miközben az élmények felerősödnek és nehezebben rendeződnek egységes képpé.



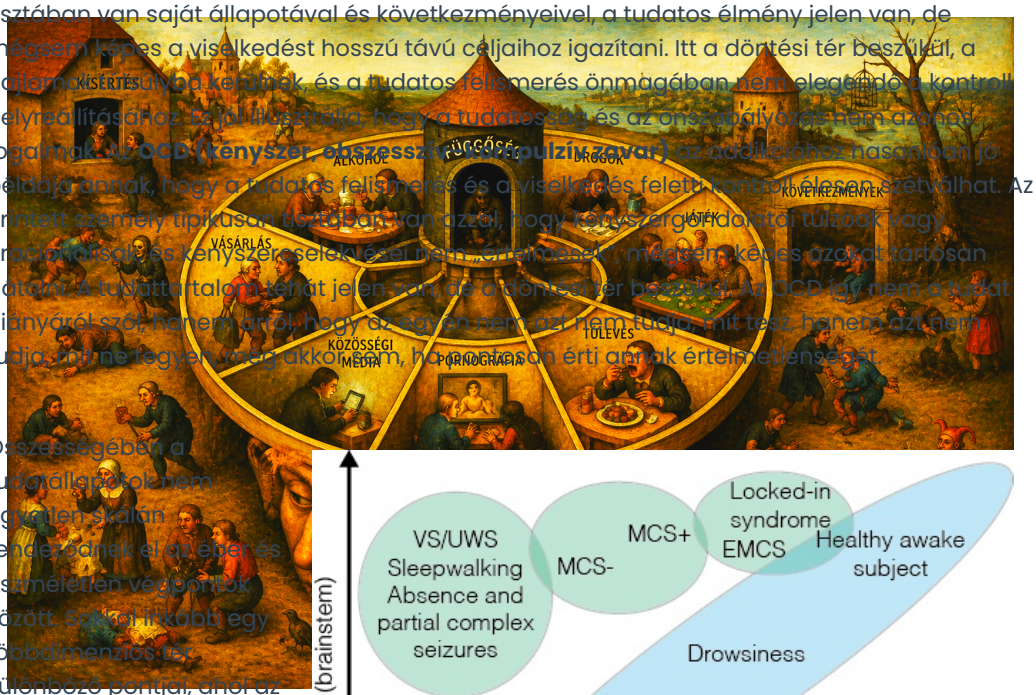
Az egyes tudatállapotokra jellegzetes EEG mintázatok jellemzőek. De ha igazán a dolgok mélyére akarunk ásni a sokcsatornás módszerek (sokcsatornás EEG, fMRI) pontosabb képet adnak, mert azoknál az összefüggések mintázata is felderíthető.

A patológiás tudatállapotokat nem az teszi problémássá, hogy szokatlan élményekkel járnak, hanem az, hogy a viselkedés és a döntések elveszítik kapcsolatukat a valós helyzettel és a saját célokkal. Az első lépcső a **minimálisan tudatos állapot**, amelyben az éberség részleges és időszakosan felismerhető, célirányos reakciók utalnak maradék tudattartalomra, de az integráció bizonytalan. A **stupor** olyan tudatállapot, amelyben az éberség súlyosan lecsökkent, és az egyén csak erős, általában fájdalmas ingerekre ad rövid, nem célirányos válaszokat. Külső megfigyelő számára a beteg „szinte elérhetetlennek” tűnik: nem kezdeményez mozgást, nem követ utasításokat, és spontán viselkedése alig van. Ami megkülönbözteti a mélyebb állapotoktól (például kómától), az az, hogy **reaktivitás még fennáll**, de ez fragmentált és nem integrált. **Akut tudatzavar**, nagyon alacsony éberség, csak erős ingerekre (fájdalom) adott rövid, nem célirányos reakciók jellemzik. Nincs megbízható jel a tudattartalomról. Jellemzően átmeneti, gyakran metabolikus vagy toxikus okú. Ettől elkülönül a **vegetatív állapot** (újabban: „unresponsive wakefulness syndrome”, válaszképtelen éber szindróma), ahol az alvás–ébrenlét ciklusok visszatérnek, az éberség fiziológiai jelei jelen vannak, de megbízható tudattartalomra utaló viselkedés nincs. A skála legalján a **kóma** helyezkedik el, ahol sem éberség, sem tudattartalom nem mutatható ki, és az agytörzsi–kérgi integráció súlyosan sérült. Itt valóban csökkent vagy hiányzó tudatról beszélhetünk.

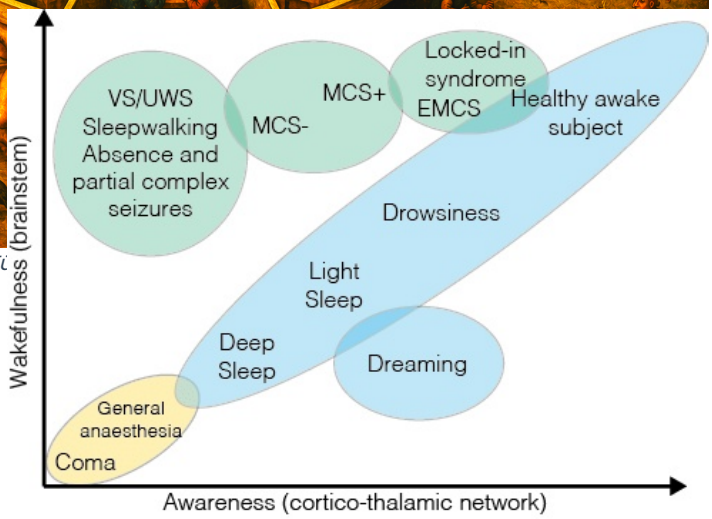
Más betegségeknél a tudattartalom nem eltűnik, hanem rosszul szerveződik. **Disszociatív állapotok**ban az élmények jelen vannak, de az Én integritása sérül: a testhatárok, az identitás vagy az időbeli folytonosság megbomlik. **Pszichotikus állapotokban** – különösen skizofréniában – a tudattartalom gyakran rendkívül gazdag, de hibásan csatolódik az ingerekhez: belső gondolatok külső eseményként jelennek meg, a valóságmodell és az önmodell szétcsúszik. Itt nem a tudat hiányzik, hanem az a szervező mechanizmus, amely a tapasztalatot a világ és az Én koherens keretébe illesztené.

A **függőségek** sajátos helyet foglalnak el ebben a térben. Ugyan az érintett személy gyakran

tisztában van saját állapotával és következményeivel, a tudatos élmény jelen van, de megszemlélés a viselkedést hosszú távú céljaihoz igazítani. Itt a döntési tér beszűkül, a hatalom kívülre kerülnek, és a tudatos felismerés önmagában nem elegendő a kontroll helyreállításához. Ez az illusztráció, hogy a tudatosság és az önszabályozás nem azonos fogalmak. **OCD (kényszer-obszesszív szindrómulzív zavar)** az adott kérdéshez hasonlóan jó példa, annak, hogy a tudatos felismerés és a viselkedés felett hatalom élesen szétválhat. Az érintett személy tipikusan tudatában van azzal, hogy kényszergondolatai túlzóak vagy irrationálisak és kényszeres elektrései nem szerintesek, mégsem képes azokat tartósan gátolni. A tudattartalom tehát jelen van, de a döntéshez beszűkül. Az OCD-ny nem a tudat hiányáról szól, hanem kétről, hogy az egyén nem azt nem tudja, mit tesz, hanem azt nem tudja, mit ne tegyen, vagy akkor sem, ha pontosan érti annak értelmetlenségét.



Összességében a tudatállapotok nem egyetlen skalán rendezhetőek el az éberés eszméletlen végpontok között. Sokkal inkább egy többdimenziós tér különböző pontjai, ahol az éberség, a tudattartalom gazdagsága, az önhivatkozás és az irányítás eltérő kombinációkban jelenik meg. A megváltozott állapotok nem szükségszerűen kórosak. A patológia nem a tudat hiányát, hanem a szervezőelvek összeomlását jelenti. Ez a szemlélet lehetővé teszi, hogy a tudatot ne morális vagy misztikus kategóriaként, hanem dinamikus idegrendszeri konfigurációk eredményeként értsük meg.



A tudatállapotokat nem lehet egyetlen sorba rendezni. Az ábra 2D-ben (éberség, tudatosság) mutatja az egyes előforduló tudatállapotokat, hiszen azok több tengely mentén helyezhetők el. Igazából még magasabb dimenzióban lenne helyes ábrázolni azokat. Erre a következő ábrán kísérletet is tesz a ChatGPT. Sokat fejlődött, de még azért hibádzik.

Zárásként vegyük még elő azt a kérdést, hogy: miért nem emlékszünk az álmainkra? Biztos sokan ébrednek úgy reggel, hogy még motoszkál fejükben egy álom maradéka. Sokan ilyenkor megpróbálják egy kis utó-bóbiskolással átmenteni az álmot, de ez nagyon ritkán sikerül (legjobb ilyenkor gyorsan leírni és rendesen felébredve már be lehet emelni a memóriába). Bár velem előfordult néhányszor olyan, hogy egy délutáni szunyókálásnál előjött egy korábbi álmom (vagy legalábbis azt hittem).

Nos, a helyzet az, hogy az alvást és az ezzel járó álmodást, az evolúció többek között arra fejlesztette, hogy agyunk középtávú memóriájában összeálljanak és visszajátszódjanak a nap során raktározott fontos emléknyomok, majd átkerüljenek a hosszútávú memóriába. Az alvás tudatállapotában a visszajátszódó elemek újra aktiválódása létrehoz tudat szerű elemeket, álmokat, de a rendszer nem olyan állapotban van, hogy a történtekre emlékezzen. Itt pont a középtávú memóriából kell írni a hosszútávúba, nem pedig a tudatból a középtávúba. Ez kb. olyan lenne mintha egy film lejátszása közben az éppen történő eseményeket a film helyére vennénk fel. Érdekes káosz alakulna ki.

Szerző: Gulyás Attila

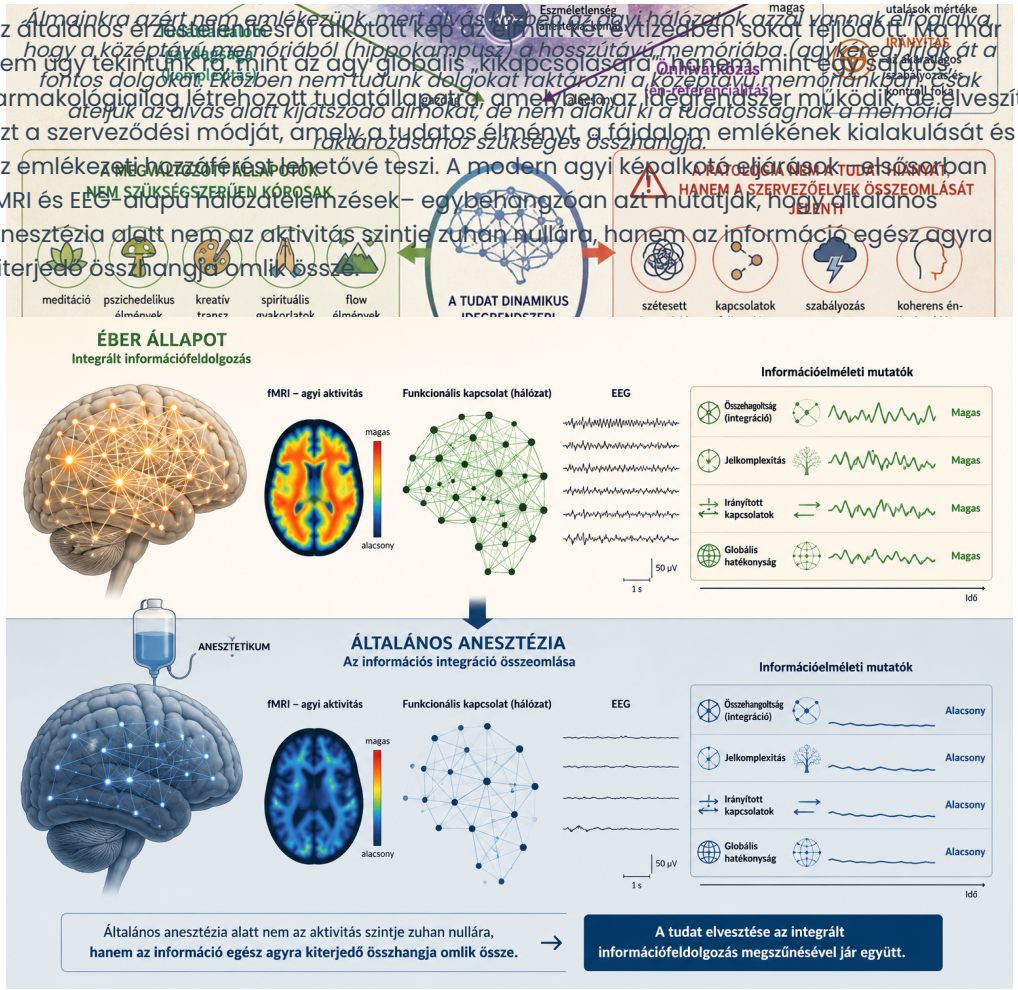
Nem alszik, nem éber, mi az? Egy speciális agyi állapot: az altatás



A magyar műtéti altatás szó angol megfelelője a „general anaesthesia" (GA), általános érzéstelenítésnek lehet fordítani. Pontosabb, mint a félrevezető magyar elnevezés. Ugyanis, GA-ban az agy működése egyáltalán nem hasonlít a természetesen alvó agy működésére. Más EEG mintázatokat mutat, és ami fontos, ebből az agyat külső erős ingerek (fájdalom) sem tudják felébreszteni. Sokáig senkinek lövése sem volt arról, mi is történik GA alatt. Hogy mi altató, mi méreg és mi fájdalomcsillapító, meglehetősen kiszámíthatatlan.

Altatáskor pengeélen kell táncolni, az agy működését csillapítani kell, de megállítani nem.

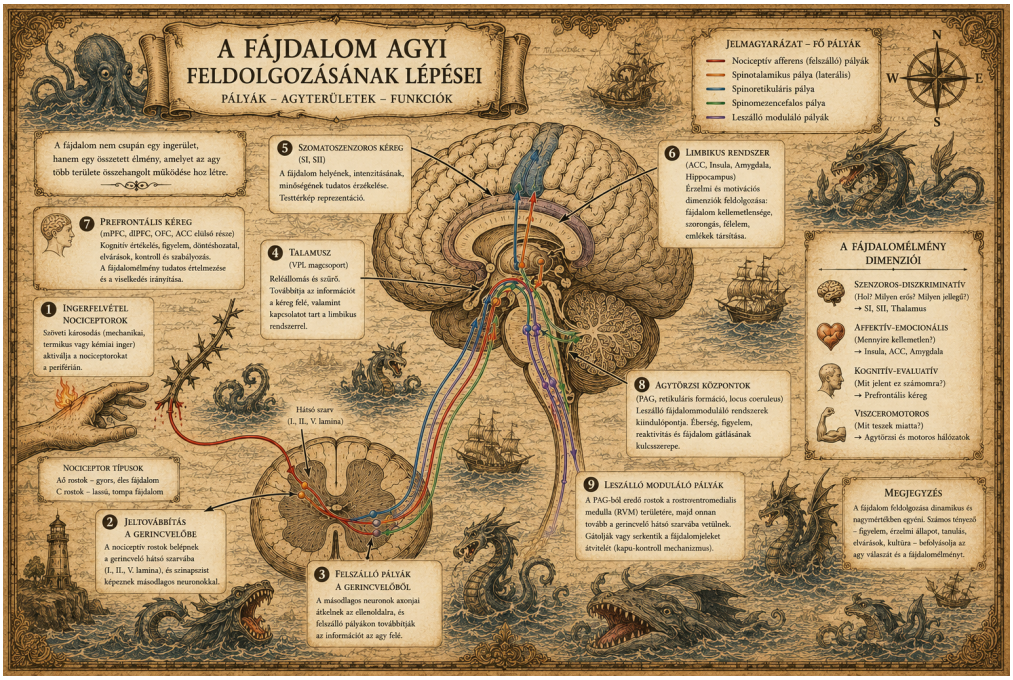
Az általános érzéstelenítésről alkotott kép az elmúlt kétévtizedben sokat fejlődött. Ma már nem úgy tekintünk rá, mint az agy globális „kikapcsolására", hanem mint egy sajátos farmakológiailag létrehozott tudatállapotra, amely az ideghálózat működik, de elveszíti azt a szerveződési módját, amely a tudatos élményt, a fájdalom emlékének kialakulását és az emlékezeti hozzáférést lehetővé teszi. A modern agyi képalkotó eljárások, elsősorban fMRI és EEG-alapú hálózatelemzések– egybehangzóan azt mutatják, hogy általános anesztézia alatt nem az aktivitás szintje zuhan nullára, hanem az információ egész agyra kiterjedő összhangja omlik össze.



AZ altatás alatt az agy működik, de nincs benne megfelel összhang ahhoz, hogy a fájdalom minősége és emléke kialakuljon.

Információelméleti mutatók, például az összehangoltság, a jelkomplexitás vagy az irányított kapcsolatok mértéke, altatás alatt drámaian csökkennek, ami jól illeszkedik ahhoz a képhez, hogy a tudat elvesztése az integrált információfeldolgozás megszűnésével jár együtt.
De mik az elemei annak, hogy bár az agy feldolgozza egy bizonyos szintig a fájdalomingert, az nem válik tudatos élménnyé, és semmilyen formában nem hagy hátra emlékezeti nyomot. Az általános anesztézia alatti mérések következetesen azt mutatják, hogy a fájdalom idegrendszeri feldolgozása és a fájdalom szubjektív megélése, illetve emlékezete szétválasztható folyamatok. Az a paradoxon, hogy viszonylag magas szintű kérgi aktivitás

mérhető, miközben sem élmény, sem emlék nem marad, csak akkor tűnik ellentmondásnak, ha a fájdalmat egységes jelenségnek tekintjük. A nocicepció perifériás és gerincvelői szintjein nincsen olyan értelemben vett „emlékezet", amely epizodikus vagy affektív nyomokat hordozna. Ugyan a fájdalomérzékelő idegek képesek érzékenyítődni, vagyis a későbbi ingerekre fokozott válasszal reagálni, de ez nem emlék, hanem fiziológiai állapotváltozás. A fájdalom megélése és emlékezete kizárólag központi idegrendszeri jelenség és több feltétel együttes teljesüléséhez kötött.



A fájdalom feldolgozásának és érzékelésének lépései. Ez egy hosszú, számtalan szinten zajló folyamat. A fájdalom hasznos, arra figyelmeztet, hogy óvjuk a fájó területet és ne kerüljünk megint ilyen helyzetbe.

Ahhoz, hogy egy fájdalomingert később fel tudjunk idézni, az ingernek az egész agyra kiterjedő integrált tudattartalommá kell válnia, érzelmi töltést (amigdala) kell kapnia, és be kell kapcsolódnia a hippokampusz-függő emlékezeti konszolidációba. Az általános anesztézia éppen ezeket a lépéseket választja szét.
Altatás alatt a fájdalominformációk egy része valóban eljut a kéregbe. A spinotalamikus pályán érkező jelek aktiválhatják az elsődleges és másodlagos testérző (szomatoszenzoros) kérget, valamint az insulát is. Ez azt jelenti, hogy az agy „regisztrálja", hogy a testet érte egy potenciálisan káros inger, ami azonban elmarad, az a fájdalom érzelmi (affektív) és motivációs integrációja. Az anterior cinguláris kéreg, az amigdala és az SN (salience network, ami az ingerekhez fontosságot rendel) elemei közötti koordináció altatás alatt súlyosan meggyengül, így nem jön létre az a globális riasztási állapot, amely normál ébrenlétben a szenvedés élményéhez és a viselkedéses elkerüléséhez vezetne. Röviden: fájdalomérzékelés lehet, szenvedés nincs.

Ugyanilyen fontos az emlékezeti konszolidáció aktív gátlása. Számos altatószer – különösen a propofol és a benzodiazepinek – kifejezett anterográd amnéziát okoz. A hippokampusz és a neokortikális hálózatok közötti információcsere romlik, és a GNW nem juttatja hozzáférhető állapotba az eseményt (mert hogy nem képes aktiválódni). Ennek következtében még akkor sem alakul ki epizodikus emlék, ha az inger bizonyos kérgi feldolgozási lépéseken áthaladt. A fájdalom tehát nem „eltörlődik", hanem soha nem válik olyan formátumúvá, amely emlékezeti nyommá rögzíthető lenne.
Felmerülhet a kérdés, hogy mindezek ellenére nem marad-e valamilyen stressz- vagy traumanyom a szervezetben. Rövid távú autonóm és hormonális stresszválasz valóban kialakulhat altatás alatt, például kortizolszint-emelkedés formájában, de ez nem azonos a

pszichológiai értelemben vett traumával. Traumatikus emlékhez szükség van a fenyegetés tudatos reprezentációjára, egy stabil önmodellre, amelyhez az esemény hozzáköthető, valamint időbeli integrációra, amely az élményt beágyazza az élettörténetbe. Az általános anesztézia éppen ezeket a komponenseket kapcsolja le, ezért normál körülmények között nem alakul ki poszttraumás emlékezeti nyom.
Ennek éles ellenpéldája a műtét alatti ébredés jelensége, amikor az anesztézia elégtelensége miatt a globális integráció és az affektív feldolgozás részben helyreáll. Ilyenkor a fájdalom nemcsak feldolgozódik, hanem tudatos élménnyé válik, és gyakran súlyos, tartós traumatikus emlék marad utána.

Ilyen emlékeknek tulajdoníthatóak azok a sajtóban szenzációként bemutatott esetek, amikor emberek elmesélik, hogy földönkívüliek ragadták el őket, testükbe mindenféle szondákat dugtak és kísérleteztek rajtuk. Sokukról kiderült, hogy életük során átestek már általános anasztézián, mely valószínűleg nem volt teljeskörű és traumatikus emléknyomok maradtak utána.



Elrabolt embereken kísérletet végző idegenek. Az ilyen álmok rosszu sikerült műtéti altatásból fakadó PTSD eredményei.

Ez a klinikai tapasztalat világosan mutatja, hogy nem a perifériás inger vagy a kérgi aktiváció számít önmagában, hanem az, hogy az esemény be tud-e lépni a tudat és az emlékezet globális architektúrájába.

Az altatásról szóló gondolat azzal folytatjuk mi az alatóorvos feladata, hogyan táncoltatja az agyat éber és kikapcsolt állapot között.

Szerző: **Gulyás Attila**

Nem alszik, nem éber, mi az? Egy speciális agyi állapot: az altatás II.

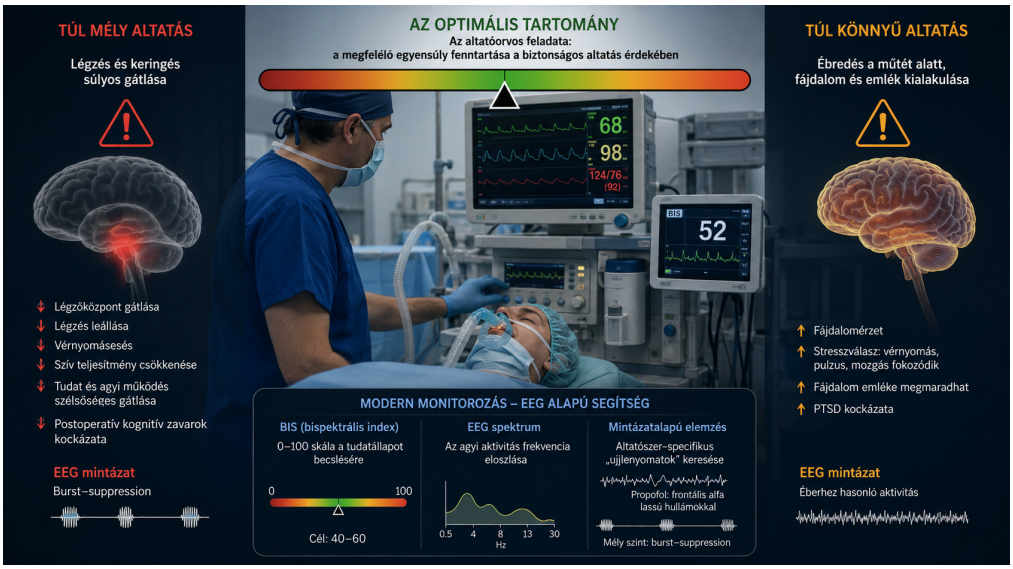
Az agyi összerendezettség vizsgálata az aneszteziológiai gyakorlatban is megjelent, különösen az altatás mélységének monitorozásában. Az altató orvos feladata hihetetlenül fontos és nehéz. A beteget az élet és a halál között kell tartania. Az altatószerek pontos adagolást igényelnek, hiszen „mérgezik” az agyi kapcsolatokat.

Pillanatról pillanatra megfelelő szinten kell tartani őket, alaposan előre gondolkodva. Az egyes emberek genetikus, és gyakran ebből fakadó személyiségtípus okokból, jelentősen máshogy reagálnak az altatókra. Egy stresszes embert sokkal veszélyesebb altatni, mint egy nyugodtat, mert az adrenalin pörgeti az éberséget elősegítő agyi rendszereket, amely ellen az altatóorvosnak dolgoznia kell. Egy tervezett műtét előtt az altatóorvos meglátogatja a beteget és elbeszélget vele. Ezalatt felméri milyen a vérmérséklete, mennyire feszült, van-e gyógyszerérzékenysége, altatták-e már. Ez alapján dönt arról milyen típusú és vélhetőleg mennyi altatószert kell használni az adott esetben. Túl sok altatóanyag hatására az

általános anesztézia kívánt hatása – a tudat és az integrált információfeldolgozás reverzibilis lekapcsolása átcsúszhat az alapvető életfenntartó rendszerek gátlásába. Túladagolás esetén az agytörzsi légzőközpontok aktivitása csökkenhet, ami a légzés leállásához vezet, miközben a keringési szabályozás is sérül: értágulat, vérnyomásesés és csökkent szívperctérfogat alakulhat ki. Kérgi és kéreg alatti szinten a túl mély altatásra már nem csak a tudatvesztés, hanem az idegi működés szélsőséges gátlása is megjelenik, amely tartós fennállás esetén összefüggésbe hozható posztoperatív kognitív zavarral, deliriumhajlammal és idős betegekben gyorsabb kognitív hanyatlással. A másik végletre is nagyon vigyázni kell, ha a beteg ébersége megnő a műtét alatt, komoly fájdalmakat érezhet, esetenként anélkül, hogy azt jelezni tudná. Ráadásul mivel agyi összhangja normális, a fájdalom emléke is megmarad, post traumás tüneteket (PTSD) okozva. Mivel a fájdalomérzet a gerincvelői és agytörzsi rendszerekben feldolgozásra kerül, általában (de nem mindig) a fájdalom érzékelésekor a klasszikus élettani paraméterek – vérnyomás, pulzus, mozgásos válasz megváltoznak. Régen csak ezekre a jelekre tudtak támaszkodni az altató orvosok.



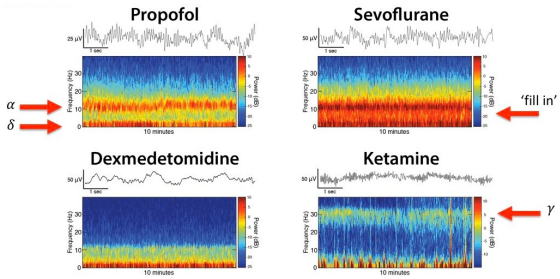
Az altató orvost kényes feladatában egyre fejlettebb műszerek segítik. Az agyterületek közötti összhangot vizsgálva az altatás megfelelő mélységben tartható.



Az altatás mélységét a megfelelő szinten kell tartani, mind az ébredés, mind a légzés és vérkeringés összeomlása komoly következményekkel járhat.

De ezek önmagukban nem adnak megbízható képet arról, hogy a beteg tudatállapota milyen. Ezért terjednek az EEG-alapú monitorozó rendszerek. A legismertebb közülük a bispektrális index, amely az EEG spektrális (frekvencia eloszlás) és fáziskapcsolati jellemzőiből számít egyetlen anesztézia értéket. Bár klinikailag hasznos, ma már egyre inkább nyilvánvalóak a korlátai, különösen bizonyos altatószerek esetében. Ezért terjed egy kifinomultabb, mintázatalapú EEG-értelmezés. Az aneszteziológusok egyre inkább altatószer-specifikus „ujjlenyomatokat" keresnek: például propofol alatt jellegzetes frontális alfa-ritmust lassú hullámokkal kombinálva, mélyebb szinteken „burst–suppression"

mintázatot. Ezek nem egyetlen számban összefoglalt indexek, hanem az idegrendszer aktuális dinamikáját tükröző jellegzetes állapotok. Kutatási környezetben megjelentek komplexitásalapú módszerek is, például a TMS–EEG-vel mért perturbációs komplexitási index, amelyek közvetlenebbül próbálják megragadni azt, ami altatás alatt eltűnik: a globálisan integrált válaszkészséget. Itt TMS-el (lásd Deheane kísérlet) „megpöccentik" az agyat, egyetlen pontban ingerlik, majd megnézik ez az inger hogyan terjed végig az agyi feldolgozási hierarchián. Az altatószer mennyiségét úgy kell beállítani, hogy se túl nagy, se túl kicsi ne legyen a terjedés csillapítása.



A különböző altatók másként szakítják meg az agyműködés összehangolását. Hatásukra az EEG ben jellegzetes változások következnek be.

Az egyes altatószerek hatásmechanizmusa jelentősen különbözik, ami tovább árnyalja a képet. A propofol, mint GABA-A-receptor agonista, kifejezetten hatékonyan bontja meg a fronto-parietális hálózatok közötti kommunikációt. EEG-n jól felismerhető mintázatokat hoz létre, és a tudatosság elvesztése viszonylag jól előre jelezhető módon követi az adagolást. Az altató gázok, mint a sevoflurán vagy az isoflurán (ősük a szeszélyes-veszélyes éter), több célponton hatnak, és hasonló hálózati szétesést okoznak, de mély altatásban gyakrabban okozzák, hogy az agy működése szétesik csendes szakaszokra és rövid aktivitási felvillanásokra. A ketamin egészen más képet mutat. NMDA-receptor antagonista hatása miatt nem feltétlenül csökkenti a kérgi aktivitást, sőt gyakran növeli a neurális zajt és a lokális aktivitást. A tudatosság itt nem egyszerűen „eltűnik", hanem dezorganizálódik: gazdag, de strukturálatlan belső élmények jelenhetnek meg, miközben a jelenthető tudat megszűnik. Ezért fordulhat elő, hogy a klasszikus EEG-indexek ketamin alatt félrevezetőek. A dexmedetomidin ezzel szemben inkább alvásszerű állapotot hoz létre, megőrizve bizonyos szenzoros feldolgozási és ébreszthetőségi jellemzőket, így átmenetet képez az alvás és a klasszikus általános anesztézia között.

Összességében a mai konszenzus szerint **az általános érzéstelenítés nem az agyi aktivitás megszüntetése, hanem az információ globális integrációjának célzott és reverzibilis szétesése.** A modern képalkotó és EEG-alapú módszerek ezt a hálózati szétesést teszik láthatóvá, míg az altatószerek különböző módokon, de ugyanarra a funkcionális végpontra hatnak: a tudat architektúrájának ideiglenes felbomlására.



Az általános anesztéziát egy társadalmi-politikai hasonlattal lehet jól szemléltetni. Képzeljünk el egy országot, ahol a média és a telekommunikáció az uralkodó párt kezében van, mely nem szeretné, hogy krízishelyzetben a polgárok összehangoltan tudjanak cselekedni. Csak egy kapcsolás, és míg a polgárok kis csoportokban helyileg tudják végezni a dolgukat, működnek a boltok, iskolák, gyárak, addig az emberek nem tudják megbeszélni egymással, hogy hol és mikor, mi ellen tüntessenek. Togo kormánya már 2017–2018-ban ideiglenesen lekapcsolta az internetet és WhatsApp-hoz való hozzáférést, hogy

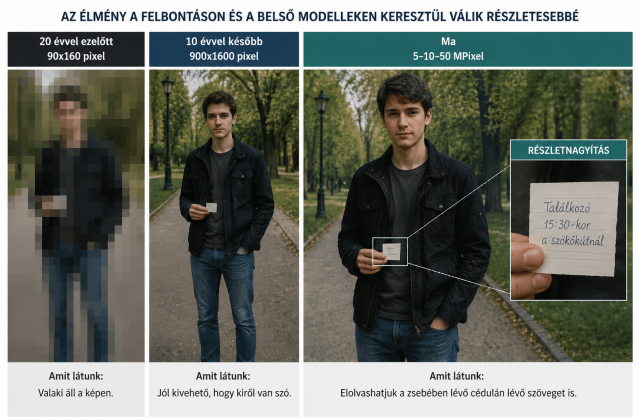
Az altatás és az ellenőrzött hírcsatornák hasonlósága.

meggátolja az ellenzéki szerveződést tömegtüntetések során. 2019 novemberében az iráni kormány egy teljes országos internetleállást rendelt el, amikor széleskörű tüntetések robbantak ki az üzemanyagárak emelkedése miatt. Hasonló lekapcsolás történt ugyanitt 2025 júniusában. Így egy igazságtalanság „fájdalma" nem jut el a tömegekhez, nem tudatosodik az országban a fájdalom, és nem kezdenek el a polgárok összehangoltan cselekedni. Szerencsére az elmúlt hetekben mifelénk felébredt a társadalom.

Szerző: **Gulyás Attila**

Állati tudatszintek és az „Umwelt"

Neurobiológia-neuropszichológia gondolatmenetünk alapján –miszerint a tudatélmény a hierarchikusan szervezett agyi modulok dinamikus kölcsönhatásából fakad– persze nyilvánvaló, hogy mivel az agyak mérete az evolúció során folyamatosan növekszik, a bennük kialakuló tudatélmény sem „nulla vagy semmi", hanem egy skálán helyezkedik el. Egy kutya nyilván gazdagabb tudatélménnyel rendelkezik, mint egy pocok, akinél kevesebb tudatélménnyel egy hal vagy egy csiga rendelkezhet.



A kamerák felbontásának növekedésével egyre több részletet tudunk meg a kép tárgyáról. Az evolúció során megjelenő egyre bonyolultabb agyakban is egyre kifinomultabb belső reprezentációk és ezért hatékonyabban használhatóbb modellek jelentek meg. Az összetettebb agyak gazdagabb tudatélményt generálnak.

Az élmény függ attól milyen felbontással érzékelünk, milyen összetettek a belső modellek és ezáltal hogyan éljük meg azokat. Egy 20 évvel ezelőtti mobiltelefonon készült kamera 90x160 pixeles fényképén annyit lehetett látni, hogy egy embert fényképeztek le. 10 évvel később, egy 900x1600 pixeles képen jól kivehető kiről van szó. Egy mai 5-10-50 Mpixeles képen elolvashatjuk a zsebében lévő cédulára írt szöveget is. De hasonló, egyre részletgazdagabb képeket kaptunk mondjuk a Plútóról. Először évtizedeken át egyetlen halvány fénypont volt, majd a földi mérések és a Hubble képei révén durva foltos felszínné vált, anélkül, hogy valódi „tájról" beszélhettünk volna. A döntő ugrást a 2015-ös New Horizons szonda hozta el, amikor tíz–száz méteres felbontásban aktív gleccsereket, hegységeket és összetett felszíni folyamatokat láttunk meg. A felbontás növekedése itt nem pusztán élesebb képet jelentett, hanem azt, hogy a Plútó egy elméleti objektumból geológiailag aktív világgá vált.
Nehéz elképzelni a törzsfejlődés mely szintjén kezdett el pislákolni az élmény lángja, mely lassan a tudatosság máglyájává vált, de gondolom már egy hangya, még inkább egy méh vagy egy hal rendelkezik olyan élményekkel, hogy jó-rossz, finom-mérgező, hideg-meleg. Ez aztán gazdagodik az élmények vonásaival. Ragozza mindenki a maga elképzelése szerint. Nyilván egy fontos elem a fájdalom megjelenése, mely nem csak az inger erősségét, hanem szubjektív tartalmát is minősíti és ezáltal igen hatékonyan annak elkerülésére trenírozza gazdáját.

> A 80as évek elején olvastam egy néhány oldalas novellát (sajnos már nem emlékszem a szerzőre és a címre), melyben egy kutató egy gépet szerkesztett, amivel egy éjjeli lepke agyában keletkezett élményeket tudta kiolvasni. A leírás nyelvezete zseniálisan

egyszerű és szemléletesen átélhető volt. A szöveg mely leírta, hogy a lepke végigrepült terráriumán és nekicsapódott az őt vonzó lámpának valahogy így hangzott:
„fény, melegebb, közelebb, akadály, ütés, fáj, de fény, fény”



Mit élhet át egy molylepke egyszerű agyával?

Ami fontos még, hogy nem csak a tudatállapot összetettsége, hanem egyedisége is fontos. Manapság meglehetősen tudatosnak tartjuk az újszájú ágon az emlősállatok (emberszabásúak, elefántok, cetek) mellett a madarakat (elsősorban a hollóféléket és a papagájokat), valamint az ősszájúak közül a lábasfejűeket (polipok, tintahalak) és fejlettebb rákokat (homár, languszta, tarisznyarák). Civilizáltabb társadalmakban már komoly szabályok vonatkoznak ezen állatok tartására és leölésük módjára.



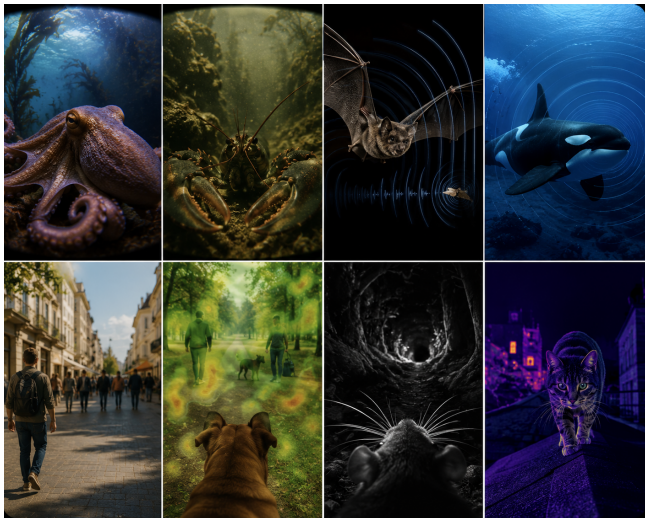
A meglehetősen fejlett tudattal, akár ÖN-tudattal is rendelkező állatok listája egyre bővül.

Mint az több, ismert és elismert könyv, tanulmány tárgyalta ezek a tudatok alapvetően eltérhetnek a mienktől, hiszen eltérő környezetekben, eltérő evolúciós hatások faragták őket, eltérő érzékszervekkel rendelkező, eltérő szerkezetű testekbe. Ezeket az egyedi érzékelési univerzumokat a német Umwelt szóval illetik. Egy igen jól látó 8 karú polip Umwelt-je biztos egészen más, mint egy tapogatókban bővelkedő homár, visszhangokkal világot építő denevér vagy gyilkos bálna világa.

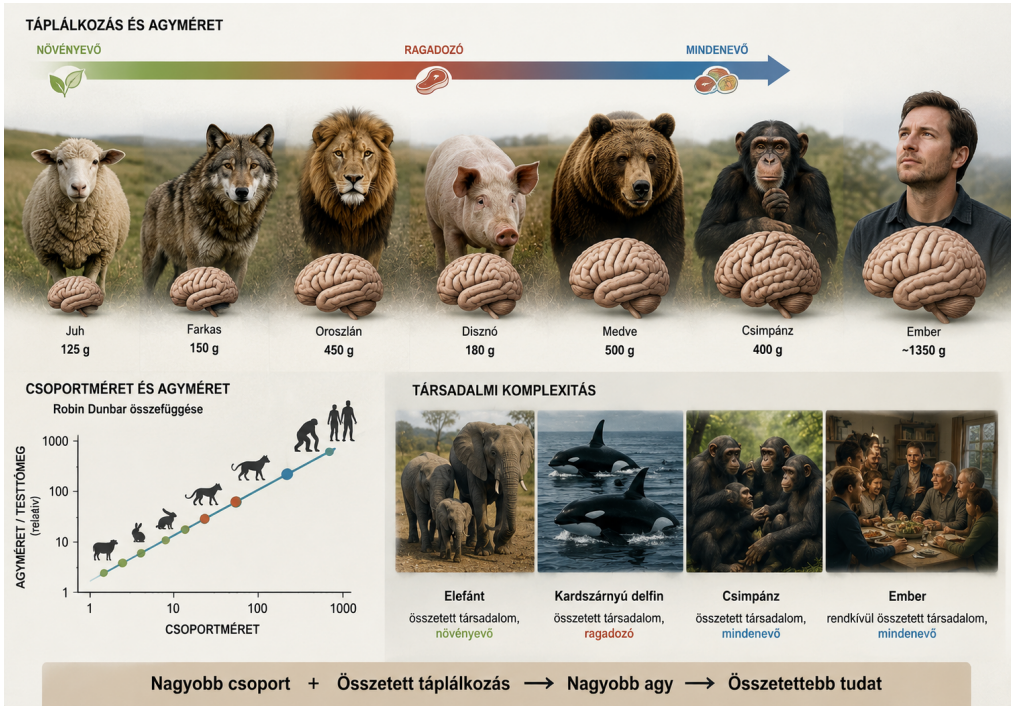
Ajánlott olvasmányok

Thomas Nagel – *„Milyen lehet denevérnek lenni?”*
Jakob von Uexküll – *„Élőlények környezeti világa”*
Donald Griffin – *„Hangok és visszhangok”*
Peter Godfrey-Smith – *„Más elmék”*
Ed Yong – *„Egy mérhetetlen világ”*

Emberi tudatunkat az határozza meg, hogy elsősorban a látásunkra támaszkodunk, jelentősen kevésbé a hallásunkra vagy a szaglásunkra. Egy kutya teljesen máshogy látja a világot, pontosabban máshogy szagolja, hiszem ez az elsődleges érzékszerve. A fotonok fénysebességgel közlekednek, azaz mi azonnal látjuk pontosan hol, mi történik. De azt már nem mit történt a ház túloldalán 10 perccel azelőtt. Egy szaglására támaszkodó állat a levegőben lassan, ide-oda sodródó, de sokáig időző kémiai nyomokat érzékeli. Amikor egy kutyát elviszünk sétálni, az a híreket olvassa, azért szalad fel-alá cikcakkokban, mert elcsípi egy 10 perce arra járt fajtárs vagy préda illatnyomának szalagját és elindul azon, a szagnyom erősödésének irányába. Közben megtudja, hogy aki hagyta, mennyi idős volt, mit evett, az ivari ciklusának milyen szakaszában van és hogy egészséges vagy beteg-e? Egy egér is teljesen máshogy látja, pontosabban bajszolja a világot. A kis rágcsálók elsődleges érzékszerve a testük szélességén túlnyúló bajszuk. Ezzel sötétben is érzékelik környezetüket, de nem csak passzívan, hanem aktívan, bajuszuk ritmikus előre-hátra lengetésével. Érzik üregük falát, az éjszakai erdő talaján kijárt ösvényük határát, de még a levegő rezgéseit is. A környezetet érintő bajuszszálak behajlása a tér dimenzióit, rezgése pedig az érintett felszínek tulajdonságait jelzi. Egy macska megint egy más keveréket használ. Látása jelentősen jobb mit a kutyáké, bajsza pedig, mint rágcsáló prédájáé, segít neki az éjszakai tájékozódásban. És akkor még nem beszéltünk kivételes hallásáról. Egy egyedileg felépülő világhoz, egyedi modellek és egyed tudatosodás is tartozik.



Az egyes állatok által megélt világ nemcsak összetettségében tér el, hanem abban is hogy milyen érzékszerveken keresztül merülnek el annak megismerésében.



Az agy és így a belső reprezentáció összetettségét meghatározza, hogy az állat milyen táplálkozási stratégiát (szakértlemet) igényel, illetve, hogy milyen összetett társas kapcsolatai

vannak. A mindenevő, nagy csoportokban élő ember agya a legnagyobb (testtömegéhez képest).

De egy tudat szerkezetét jelentősen meghatározza az is, hogy gazdája milyen közösségi modellben él. Robin Dunbar ismerte fel, hogy minél nagyobb csoportban él egy állat, annál nagyobb a testtömegéhez képest az agya. A társas kapcsolatok, a versengésből fakadó hierarchia betartása és kijátszása komoly agymunkát és szofisztikált világmodellt kíván. De az is befolyásolja az agy méretét, és így valószínűleg a tudat összetettségét, hogy mit eszik az állat. A növényevő-húsevő-mindenevő tengely mentén növekszik az agyméret. Egy növényevőt körülvesz a táplálék, ehhez nem kell sok agy, maximum ahhoz, hogy elszaladjon a ragadozó elől. A ragadozónak meg kell találnia prédáját, előre jeleznie viselkedését és a megfelel pillanatban gyorsan kell reagálnia, ehhez a testmérethez képest nagyobb agy kell. De a legnagyobb arányosított agyméretet a mindenevőknél (disznók, medvék, főemlősök) találjuk. Ez egy összetett szakma. Tudni kell mikor, hol, mit találunk, azt hogyan kell megszerezni, kinyitni. Ez egy biztonságos, de tudást igénylő stratégia, ha kell, váltani lehet egy másik táplálékra, de ehhez állandóan, kíváncsian kutatni és manipulálni kell a környezetet. Itt azért akad néhány kivétel, a növényevő elefántok és a ragadozó fogascetek agya is meglehetősen nagy. De itt az számít, hogy ők összetett társadalmakban élnek. A két hajtóerő, a mindenevőség és az összetett társadalom az ember (és az emberszabásúak) esetében összeadódik és hatalmas agyat eredményez.

Szerző: **Gulyás Attila**

Gyermekből felnőtt, a kamaszkor bökkenője

Még egy tudatállapotot befolyásoló dimenziót érintenünk kell. Ez pedig az idő, az életkor. Csecsemő-, gyermek-, serdülő-, felnőtt- és idős-korról beszélünk. A tagolás nem véletlen, hiszen más történik az egyes életszakaszokban, más feladatokat kell megoldanunk, ugyanarra a feladatra más döntéseket kell hoznunk. Ez így megy az élővilágban, kb. a többsejtűség kialakulása óta, úgy 1.2 milliárd - 700 millió éve. Azóta vannak eltérő korú, életfázisú egyedek. Azelőtt csak sejtek voltak, amik osztódtak, aztán kezdték elölről, nem öregedtek, nem haltak meg, legfeljebb megette őket valaki.



Életünk korszakokra tagozódik. Az egyes korszakokban más testben más feladatokat kell agyunknak megvalósítania, ezért agyunkban komoly átalakulások zajlanak, elsősorban kamaszkorban.

Az evolúció belénk-faragott életkor függően kifejeződő géneket, melyek az adott időszakokban segítenek megoldani problémáinkat. Egy csecsemő-gyermek feladata, hogy megtanuljon táplálkozni, látni, mozogni, fogni, futni, túlélni, tanulni. Ez meglehetősen eltér azoktól a feladatoktól, amit egy felnőtt agynak kell jól csinálnia: legyen mit ennünk, hol laknunk, a gyerekek maradjanak életben, azaz tervezzünk, mérlegeljünk, kételkedjünk, tanítsunk. Idős korunkban pedig azzal segítjük társainkat, hogy emlékszünk arra, réges-régen egy katasztrófa idején mi volt a túléléshez vezető megoldás. Agyunk moduljai az egyes korszakokban más hálózatokat alkotnak és eltérő erősséggel kapcsolódnak össze.
A bökkenő ott van, hogy egyszercsak eljön az a hormonális nyomás, hogy a gyerek agynak

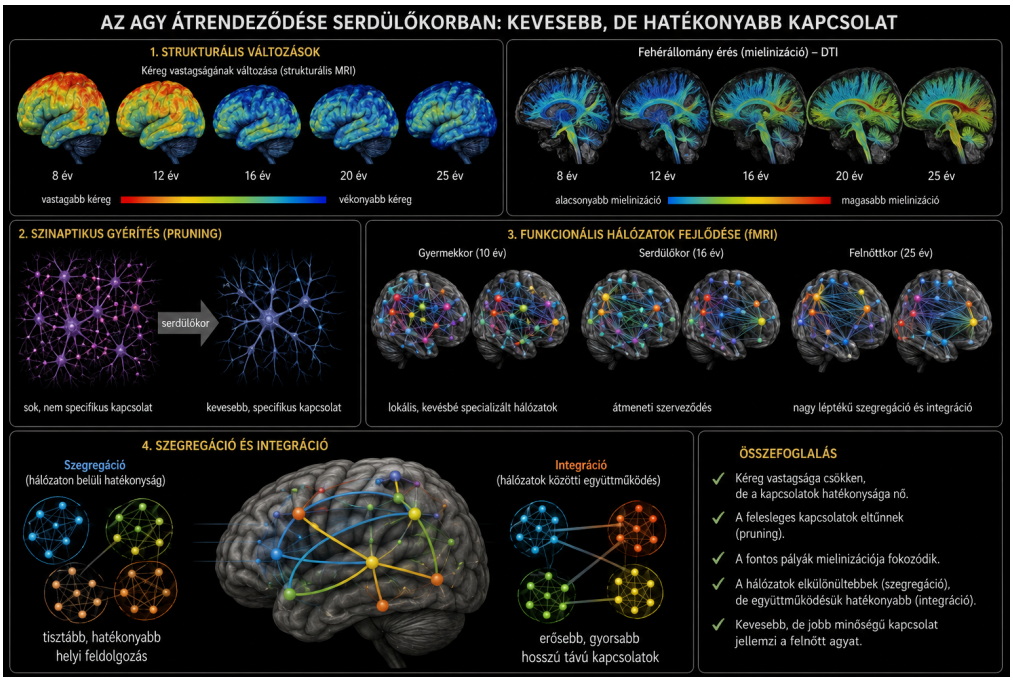
el kell kezdenie felnőtt aggyá válni. A rovarok egy ilyen érzékeny átmenetet a mozdulatlan báb-állapot közbeiktatásával vészelik át. A zabálógép-hernyó bebábozódik, teste feloldódik és kialakulnak egy lepke vagy bogár részei, hogy az majd a párkereséshez és peterakáshoz ki tudjon repülni. A gond ott van, hogy egy embergyereknek nem csak a testét, hanem a tudását is át kell alakítania ahhoz, hogy felnőttként helytálljon. Azaz nem gubódzhat be, pl. a szobájába (bár egyre többen ezt csinálják manapság, amitől nem is lesznek belőlük jól működő felnőttek), mert tanulnia kell. Ahogy a kamaszkorban beindulnak a hormonok, ugyanúgy agyunkban is számos gén kapcsol ki meg be.



A gyermeki agynak teljesen más feladatokat kell megoldania, mint egy felnőtt agynak. Ehhez az agynak át kell alakulnia. Ez egy meglehetősen bonyolult és kényes építkezés, ami kamaszkorban történik és hasonlít ahhoz amikor egy hernyó bebábozódik, hogy majd gyönyörű lepkeként szárnyaljon.

Ennek az eredménye az, hogy agyunk moduljai és a köztük lévő kapcsolatok elkezdenek megváltozni, hogy más módon dolgozzuk fel a világ ingereit. Strukturális szinten ez többek között a szinaptikus „gyérítésben" (synaptic pruning) és a fehérállományi pályák mielinizációjának fokozódásában jelenik meg. Strukturális MRI-vel mérve a kéreg vastagsága sok területen csökken, miközben a hatékonyabb hosszú távú kapcsolatok erősödnek (agyunk egy zárt tér, térfogata nem változhat, hely kell a fehér állománynak, pont jó, hogy kicsit zsugorodik a szürke). Az átrendeződés funkcionális MRI vizsgálatokban is látszik. Különböző életkorban másképpen kapcsolódnak hálózatokba az agyterületek és máshogy váltják egymást a funkcionális hálózatok. Gyermekkorban a hálózatok inkább lokálisak és kevésbé specializáltak, serdülőkorban pedig nő a nagy léptékű hálózatok közötti szegregáció és integráció. Ez elsőre ellentmondásosnak tűnhet: hogyan lehet egyszerre az, hogy a hálózatok jobban elkülönülnek (szegregáció), miközben az együttműködésük is javul (integráció)? A válasz az, hogy nem ugyanazok a kapcsolatok erősödnek és gyengülnek. A fejlődés során a „zajos", nem specifikus kapcsolatok egy része eltűnik (szinaptikus metszés), így a hálózatokon belüli együttműködés tisztábbá válik – ez a szegregáció. Ugyanakkor a megmaradó, fontos hosszú távú kapcsolatok (például a homloklebeny és más területek között) megerősödnek és gyorsabbá válnak (mielinizáció), így amikor szükség van rá, a különböző hálózatok hatékonyabban tudnak együtt dolgozni – ez az integráció. Röviden: kevesebb, de jobb minőségű kapcsolat jellemzi a felnőtt agyat.

Kevésbé kaotikussá, véletlenszerűvé válnak a lehetséges funkcionális kapcsolatok, pontosabban és kiszámíthatóbb módon kezdenek el működni és kölcsönhatni a hálózatok, mint gyermekkorban. Pontosabban meghatározottak lesznek a váltások. Például a default



Az agy szerveződésének változása a felnőtté válás során. A kishálózatok hatékonyabban kezdenek el működni és meta szinten nő a kapcsolatok együttműködése.

mode network (DMN) és a frontoparietális kontroll hálózat (FPCN) közötti elkülönülés és koordináció fokozatosan erősödik (az Én kevésbé szól bele a cselekedeteinkbe). Az agyban a legtöbb szinapszis a gyermekkor végén található, majd a szinapszisszám csökken. Ennek oka az, hogy először kialakul rengeteg lehetséges kölcsönhatás (modellek), majd ezek közül a fontosabbak megerősödnek, megmaradnak. Így tehát van egy jellegzetes késő gyermekkori és egy jellegzetes felnőtt mintázat, ezek között kell átevickélnie a serdülő agynak.

A változásnak két folyománya van. Egyrészt, hogy vannak életkorhoz kapcsolódóan megjelenő és eltűnő betegségek. Sok kisgyermek kinövi epilepsziáját, mert pl. egy gyerekkorban hibás ioncsatorna gén felnőtt változata már jól működik. De gyakran nem gén vált, hanem az adott ioncsatorna-összetétel, kifejeződési arány vagy hálózati környezet alakul át. De sajnos a kamaszkor, fiatal felnőtt kor az, amikor többek között megjelenhet pl. a skizofrénia. Ezt részben azzal hozzák összefüggésbe, hogy a serdülőkori szinaptikus átrendeződés és a dopaminrendszer szabályozásának változásai kritikus időszakot hoznak létre a sérülékenység szempontjából.

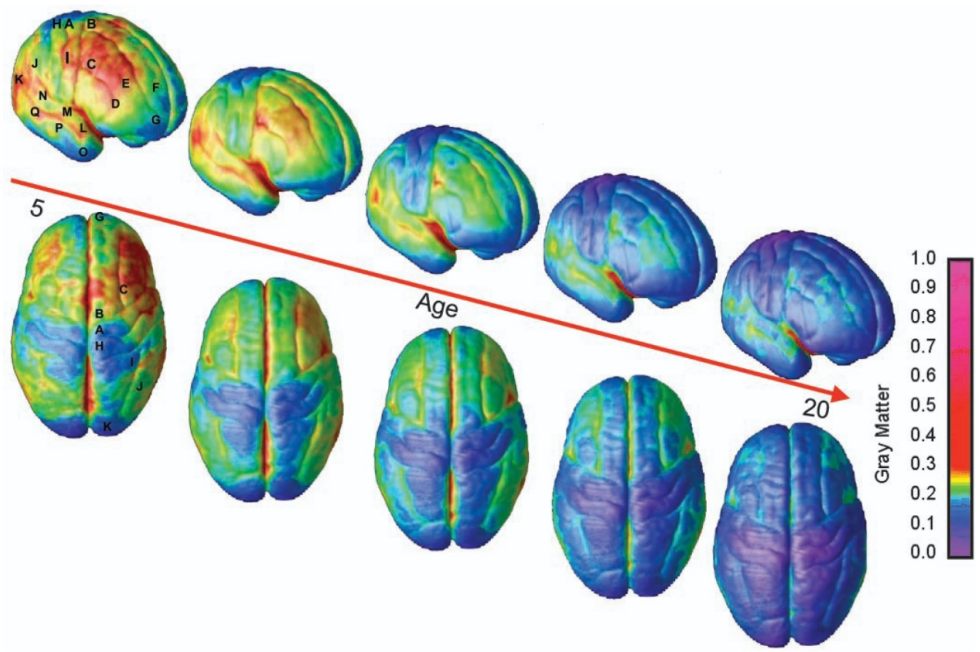


Az agy serdülőkori átalakulása miatt gyerekkori betegségek múlhatnak el és felnőttekre jellemző betegségek jelenhetnek meg.

A másik, mindannyiunkat érintő folyomány, hogy életünk egy szakaszában, agyunk elkezd felnőtté válni. Mivel jár ez? Miben más a felnőtt agy, mint a gyerek agy? Egy felnőttnek meg kell találni a helyét a világban, a társadalomban. Ki kell alakítanunk elképzelésinket, terveinket, miben legyünk ügyesek. Mivel társadalomban élünk és eljön az ideje, hogy a családot felváltsa a közösség, csatlakozni kell egy csapathoz, egy kollektívához, nézetrendszerhez, akikkel a terveket majd megvalósítjuk. Mindkettőnek része az is, hogy megmutassuk képességeinket, bátorságunkat, erőnket. Serdülőkorban különösen felerősödik a társas visszajelzések iránti érzékenység. Képalkotó vizsgálatok szerint a jutalomfeldolgozásban szerepet játszó striátum (különösen a nucleus accumbens) erősebben reagál társas és kockázatos helyzetekben. Aki épp nem kamasz (még nem vagy már nem) próbálja meg magát ebbe a helyzetbe képzelni. Éltünk, mint gyermekek, szüleink vigyáztak ránk, terelgettek, kaptunk enni stb. Most, egyszercsak azt kezdjük érezni, hogy a világ bizonytalan, nekünk kell kitalálni mi legyen és még közben a szüleink bele is szólnak mindenbe, mert olyan rettentően okosnak gondolják magukat. Se nekünk, se nekik nem könnyű.



Gyermekként tanulnunk kell, kamaszként kibogozni a világ nagy kérdéseit és egy csoporthoz tartozni, felnőttként pedig gyermekeim számára megteremteni a biztonságot.

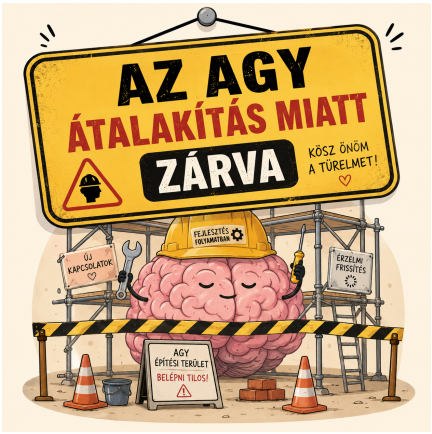


Az agy érése hátulról előre halad. Az ábrán a fejlődő agy szürkeállományának viszonylagos vastagsága látszik (piros vastagabb, kék vékonyabb) jobbról és felülről nézve, az életkor függvényében. Furcsa módon a fejlődést itt a szürkeállomány vékonyodása jelenti, ugyanis hatékonyabbak lesznek a kapcsolatok a kishálózatokban, viszont megnő és több helyet foglal a meta-hálózat összeöttetéseit adó fehérállomány.

Sajnos a kamaszkori komoly gondokra még rátesz egy lapáttal, hogy az agy érése a hátsó része felől az első része felé halad. Ugyanis az evolúció során is így fejlődtek a dolgok,

először a modalitások moduláris feldolgozása alakult ki (tarkó, halánték, fali, lebeny, amigdala), majd ezután a koponya elején a fejlett asszociatív homloklebeny. Amikor a felnőtté-érés megindul az agyban, a szándékok, hevületek, érzések meglehetősen gyorsan elkezdenek átalakulni, de az ezek féken tartásáért, a mérlegeléséért felelős homloklebeny területek még csak a gyerekcipőt fűzögetik. Ez részben a prefrontális kéreg késői érésével és a frontális–striátális körök fokozatos finomodásával magyarázható. Nincs, aki féken tartsa az elharapódzó, szikrákat hányó amigdalát.

Pontosabban, a szabályozás nem hiányzik, hanem kevésbé stabil és kontextusfüggő, különösen érzelmileg telített vagy társas helyzetekben. A metamorfózisban szenvedő serdülők óvatosság és körültekintés nélkül akarják megmutatni, hogy mit tudnak, mit mernek és milyen extrém csoporttal azonosítják magukat. Ez összefügg azzal is, hogy a jutalom- és motivációs rendszerek érzékenyebbek, míg a hosszú távú következmények mérlegelése később stabilizálódik. Ezért népszerű a Darwin díjasokat termelő Jackass sorozat a kamaszok körében. Mindenki csak reménykedhet, hogy a homloklebeny még valami nagyobb baj bekövetkezte előtt képes lesz úrrá lenni a helyzeten. Ugyanakkor fontos, hogy ez az időszak nem pusztán „hiba”, hanem adaptív is: a fokozott exploráció, kockázatvállalás és társas orientáció evolúciós szempontból elősegíti az önállósodást és a csoportba illeszkedést.



Nehéz a döntés kamaszkorban, mert meg akarunk felelni kortársainkban, egy csapat részei akarunk lenni, mindeközben még nem rendelkezünk az óvatos kételkedés képességével.

Szerző: **Gulyás Attila**

Ki az az ÉN?

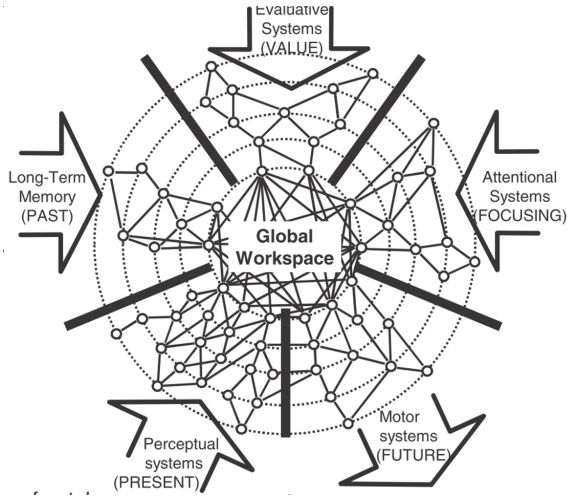
És akkor az emberiség nagy kérdése. Ki vagyok én? Mi az az ÉN? Descartes „Gondolkodom tehát vagyok” kijelentését átfogalmazva: Modulokban működő agyam pillanatról-pillanatra változó mintázatai által kialakított film vagyok. Vagy rövidebben az Én: Egymástól függetlenül működő alrendszerek kommunikációjának átélése.



Az Én, az Éntudat több mint a tudatos élmény. Az én nem a tudat előfeltétele, és nem a tudat, hanem annak egyik lehetséges szerveződési módja, amely erősen jelen van a hétköznapi működésben, de nem szükséges eleme a tudatnak. Tudatos élményünk pillanatról pillanatra változik, külső (képek, hangok, történések) és belső (érzések, gondolatok, feladatok, motivációk) ingerek kerülnek a tudatosságunkat megalapozó GNW-be. Ez egy kavargás, melyben csak az képvisel valamelyes állandóságot, hogy korábban megszilárdult belső reprezentációink aktiválódnak újra és újra. De az énélményben ennél több állandóság van. Agyunk meglehetősen gyakran foglalkozik korábbi emlékeink és aktuális problémáink előhívásával. Ilyenkor aktiválódik az fMRI-vel

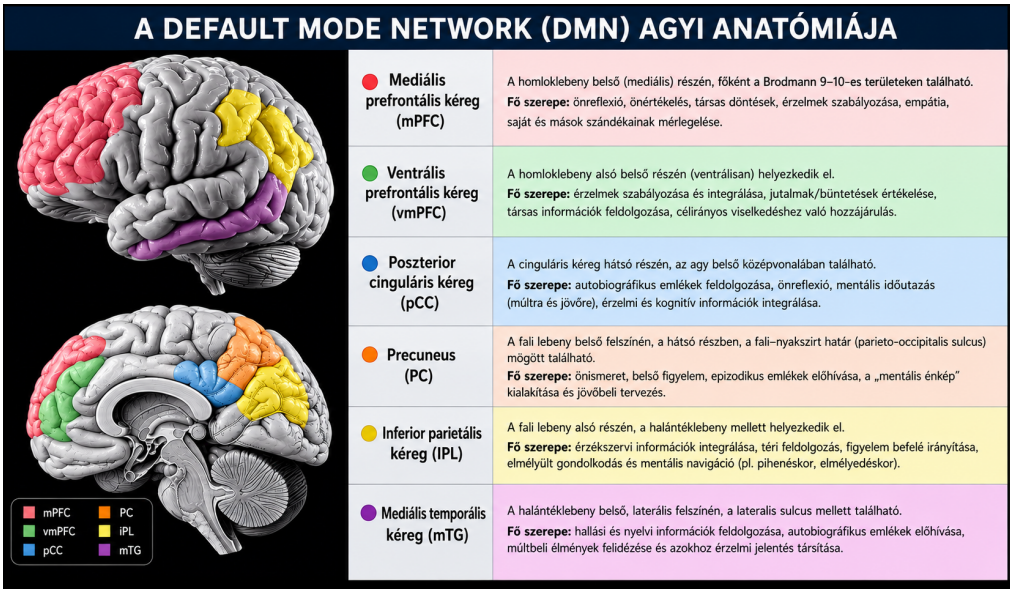
leggyakrabban azonosított funkcionális hálózat, melyet pont amiatt neveztek el DMN-nek („default mode network”, alapértelmezett hálózatnak), mert az épp magára hagyott agy leggyakrabban ehhez a hálózathoz, működési módhoz tér vissza.

Az Én és az énélmény tárgyalásakor tehát, a fentiek fényében, **érdemes rögtön szétválasztani két, gyakran összemosott szintet**. Az egyik **a tudatos élmény pillanatnyi tartalma**: az, ami éppen „a fejünkben van”, és amit a GNW elmélete jól megragad, mint dinamikusan versengő, gyorsan cserélődő reprezentációk ideiglenes globális hozzáférését. A másik viszont **az Én élménye, mint viszonylagos állandóság:** az a tapasztalat, hogy ezek a változó tartalmak „velem történnek”, hogy egyetlen testhez, egyetlen múltbeli folytonossághoz és egyetlen perspektívához kötődnek. Az Én, ebben az értelemben nem egyszerűen egy tartalom a tudatban, hanem egy szervező keret, egy folytatásos mese, amely időben, testben és élettörténetben integrálja a tudatos élményeket.



A GNWbe kapcsolódó agyi rendszerek. A perceptuális (érzékelő) rendszerek és a kiértékelő rendszerek a JELENRŐL szolgáltatnak információt, a figyelmi rendszerek fókuszt adnak, a memória rendszerek a MÚLT tapasztalatait (mit tudok, ki vagyok) adják hozzá a tudatállapothoz és ennek alapján a motoros/tervező rendszer a fenti megfelelő kontextusban dönt, határozza meg a JÖVŐt. Ezek mind hozzájárulnak Én élményünkhöz. A GNW tartalma pillanatról-pillanatra változik, attól függően melyik agyi funkcionális hálózat aktív éppen.

A GNW szempontjából a tudatosság eseményszerű: külső ingerek, belső gondolatok, érzelmi állapotok vagy aktuális feladatok váltanak ki globális „gyújtást”, amely során egy reprezentáció széles kérgi hálózatok számára válik hozzáférhetővé. Ez a mechanizmus azonban önmagában nem magyarázza meg, miért nem esik szét az élményvilágunk egymástól független epizódokra. Az Én élményéhez olyan hálózatokra van szükség, amelyek nem a gyors érzékelés-gondolkodás váltásra kihegyezettek, hanem a lassabb, összegző, önmagára hivatkozó feldolgozásra.



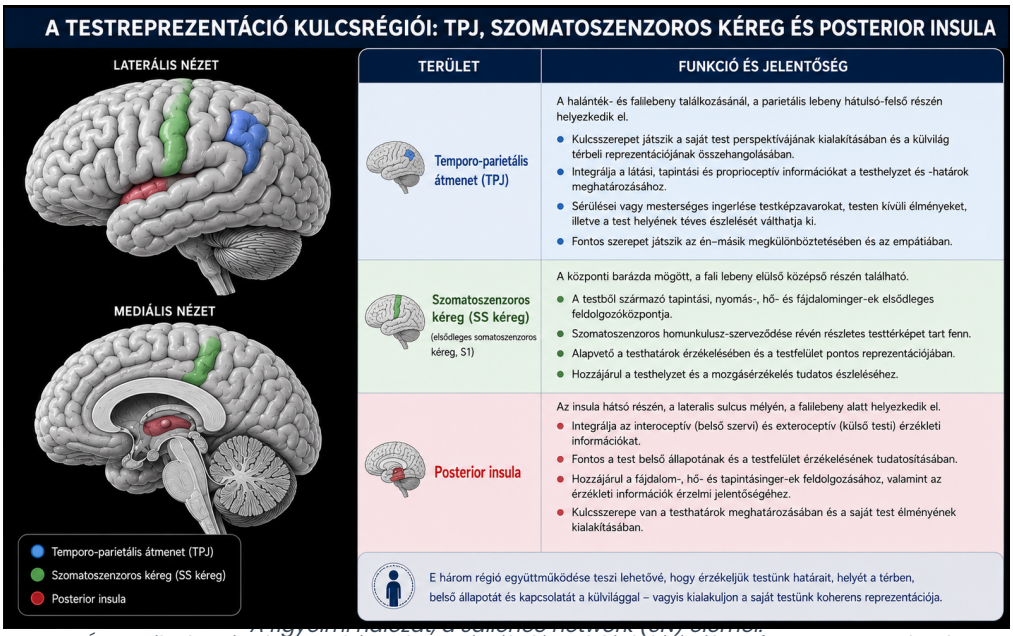
A Én kialakításában fontos szerepet játszó Default Mode Network (DMN) anatómiája

Ebben a kontextusban kerül előtérbe a DMN. Ez a hálózat ugye akkor mutat fokozott aktivitást, amikor az egyén nem végez külső feladatra irányuló figyelmet igénylő tevékenységet, hanem „magára van hagyva" emlékezik, tervez, fantáziál, „önéletrajzi rövidfilmeket" futtat. A DMN magterületei közé tartozik a mediális prefrontális kéreg (mPFC), a posterior cinguláris kéreg és precuneus, valamint a laterális parietális kéreg egyes részei (angularis gyrus). Ezek a területek szoros kapcsolatban állnak a hippokampális–mediális temporális struktúrákkal, amelyek az epizodikus emlékezet előhívásában és rekonstrukciójában kulcsszerepet játszanak. Az mPFC különösen erősen kötődik az önreferenciális feldolgozáshoz: itt aktiválódnak azok a reprezentációk, amelyek saját tulajdonságainkra, szándékainkra, értékeinkre vonatkoznak. A posterior cinguláris kéreg és a precuneus ezzel szemben inkább az integrációs funkciókban tűnnek ki: ezek a régiók kapcsolják össze az aktuális mentális állapotot a személyes múlt epizódjaival, és segítenek fenntartani az „én ugyanaz vagyok, mint tegnap" élményét. A DMN tehát nem egyszerűen „üresjárat", hanem az én-narratíva folyamatos karbantartásának hálózata.

> És itt dobom be, hogy micsoda személyiségfejlődés romboló hatása van az okosotelefon függőségnek. Ha egy fejlődő agyat, arra tréniroznak a szociális média applikációk, hogy az megállás nélkül 2-5 másodperces értelmetlen videókat scrollozzon és like-oljon, nem lesz ideje arra, hogy „unatkozzon", hogy beinduljon benne a DMN, és ezáltal önmagát fejlessze. Inger vezérelt lesz, mint egy skinneri dobozban a pedálnyomogató patkányt, aki a lámpa felvillanását várja, mert akkor, ha megnyomja a pedált, ételt vagy az örömközpont ingerlését kapja. Az emberi agy fejlődésének lényege, hogy nem inger vezérlet, hanem belső állapot vezérelt. Ha állandóan ingerekkel bombázzuk (ráadásul teljesen haszontalanokkal), akkor inger vezérelt marad és nem lesz képes belülre figyelni, fejlődni.

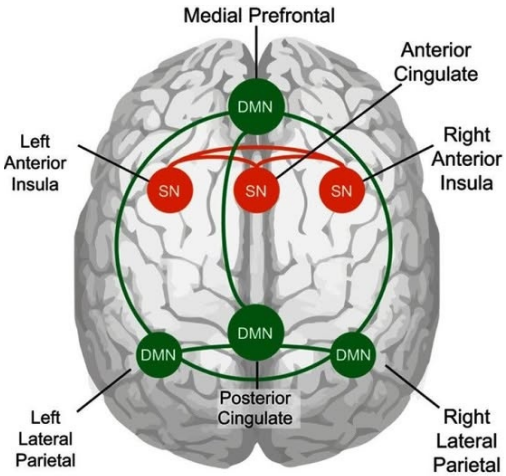
Az énélmény azonban nem merül ki az élettörténeti és kognitív aspektusokban. Legalább ilyen fontos a testhez kötöttség, a testhatárok és a testi állapotok folyamatos monitorozása. Ebben egy másik agyi funkcionális hálózat, az SN („salience network", egy inger feltűnőségét/jelentőségét értékelő hálózat)– különösen az anterior insula és az anterior cinguláris kéreg – játszik központi szerepet.Az insula az interoceptív (a belső megfigyelése) információk elsődleges kérgi központja. Ide futnak be a zsigeri állapotokra, a fájdalomra, a hőmérsékletre és az általános testi komfortérzetre vonatkozó jelek. Ezek az információk adják azt az alapérzést, hogy „itt vagyok ebben a testben". Az anterior cinguláris kéreg ehhez érzelmeket és cselekvési késztetéseket társít, összekötve a testi állapotokat a viselkedéssel.

Mint később megbeszéljük, az AI tudatosságához vezető egyik nagy akadálynak azt tartom, hogy a testben élés („embodiment") és a testi igényekből az evolúció által faragott motivációk, egyelőre nincsenek jelen ezekben a rendszerekben. Nincsen testem, nincs mit félteni. A testhatárok érzékelésében és a saját test reprezentációjában további kulcsszerepet játszanak a szomatoszenzoros kéreg, a posterior insula, valamint a temporo-parietális átmenet (TPJ). Az utóbbi különösen érdekes abból a szempontból, hogy sérülései vagy mesterséges ingerlése testképzavarokat, testen kívüli élményeket válthat ki. Ez arra utal, hogy ez a régió kritikus a saját test perspektívájának és a külvilág térbeli reprezentációjának összehangolásában.
Az időbeli integritás –annak élménye, hogy az Én nemcsak térben, hanem időben is folytonos– annak köszönhető, hogy a DMN gyakran meghívja a hippokampuszt (autobiografikus/életrajzi memória) a GNW-be. Az epizodikus emlékezet így nem pusztán múltbeli események tárolása, hanem aktív rekonstrukció, amely során a múlt tapasztalatai folyamatosan újraértelmeződnek az aktuális állapot fényében. Ez a rekonstruktív folyamat teszi lehetővé a jövő szimulációját is: ugyanazok a hálózatok aktiválódnak, amikor



Az Én egyik elemének, a testképnek-testérzékelésnek kialakításában fontos agyterületek.

visszaemlékezünk és amikor előre tervezünk. Az Én így nem állandó entitás, hanem egy időben kiterjedt modell, amely a múltból táplálkozik és a jövő felé orientál.
Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a hálózatok nem elszigetelten működnek. Az Én élménye éppen abból a dinamikus egyensúlyból születik, amelyben a GNW által közvetített pillanatnyi tudatos tartalmak, a DMN által fenntartott ön-narratíva, valamint a salience (feltűnőség) és szenzomotoros (érző-mzgató) hálózatok testi beágyazottsága folyamatos kölcsönhatásban állnak. Amikor ez az egyensúly felborul – például depresszióban, deperszonalizációban (amikor az ember úgy éli meg, mintha kívülről figyelné önmagát, elveszítené a kapcsolatot saját érzéseivel és testével) vagy egyes pszichiátriai kórképekben –, az Én élménye is torzul: túl merevvé, túl ruminatívvá vagy éppen túl bizonytalanná válik.



A kiegyensúlyozott ÉN élményhez két funkcionális agyi hálózatnak, a DMN-nek és az SN-nek kell kiegyensúlyozottan együttműködnie.

Összefoglalva, az eddig használt szemléletmód (szintek, modularitás, hierarchia, visszacsatolás) fényében, nem meglepő módon, az Én élménye nem helyezhető egyetlen „én-központba" az agyban. Inkább egy több hálózatra kiterjedő, sok szinten szerveződő folyamat, amelyben a tudatos élmény gyors váltakozása fölött egy lassabb, összekapcsoló rendszer biztosítja a személyes állandóságot. Ez az állandóság nem abszolút, nem állandó, hanem folyamatosan újraszervezett.

Ha a mai Énünket szembesítenénk 10 évvel ezelőtti Énünkkel, lehet nem ismernénk magunkra, meglehetősen meglepődnénk, esetleg vitába szállnánk magunkkal. Ami nem lenne baj, az Én önmagával való vitatkozása normális és szükséges a helyes gondolkodáshoz. Lásd az esetet amikor az utcán sétálva elmész a cukrászda előtt és meglátsz egy kívánatos Őrség aranya tortát. Agyad, moduljaid, Éned egyik része azt



Az Énem akkor és most. Vitába szállnának!

mondja: „Hú de finom, együk meg!”, egy másik modulod, Éned másik része brutálisan óvatosságra int: „De hát kövér vagy mint egy disznó, nem kellene megenni!”. Aztán elkezdődik egy mentális birkózás, aminek általában az állatibb, „együk meg a tortát” frakciója győz. Ez a törékeny, mégis meglepően stabil konstrukció az, amit a hétköznapi tapasztalat szintjén Énnek nevezünk. És mint az előző bejegyzésekben láttuk ez az összetettségből fakadó törékenység vezet megváltozott egészséges vagy patológiás Én és tudatállapotokhoz. Van, aki például saját magával száll vitába, Énje hasadt, több eltérő személyiségből is állhat.

Szerző: **Gulyás Attila**

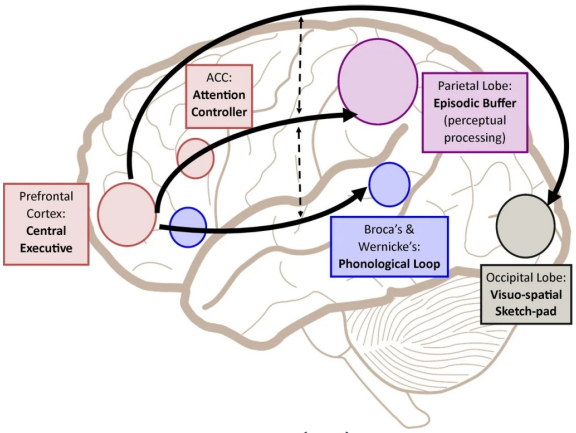
A vezérfonál, ami gyakran korbács

Van még egy kérdés, amit az Én kapcsán körbe kell járnunk. Mint láttuk, Énünk egyik alapeleme, hogy van benne egy a múltból a jövőbe húzódó fonál. Ennek szerves részét képezik motivációink, feladataink, „To Do” listáink. A kérdés itt az, hogy: Tudjuk-e mely agyterületek felelősek az aktualitásokért és a hosszabb távú megoldandó problémák listázásáért?



Énünk gerince a múlt tapasztalataiból és emlékeiből valamint rövid és hosszútávú terveinkből, motivációinkból áll össze.

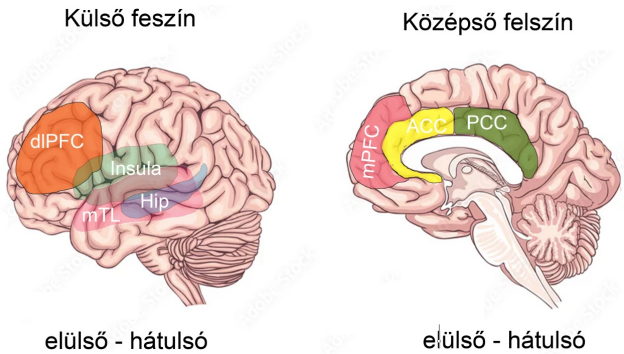
A válasz –az eddigiek után nem váratlanul– az, hogy nincs egyetlen „aktualitás-központ" vagy „feladatlista-raktár" az agyban, de meglepően jól körülírható, mely hálózatok és csomópontok együttese felel azért, hogy a megoldandó problémák „észben legyenek", újra és újra felbukkanjanak, és ne vesszenek el. A modern kép inkább elosztott, dinamikus munkamegosztás, mint lokalizált funkció.



A fronto-parietális hálózat (FPN) teszi lehetővé, hogy figyelmünket a lényeges dolgokra irányítsuk. Ez a hálózat nem egyszerűen kiválasztja, mi fontos számunkra, hanem aktívan befolyásolja azt is, hogyan értelmezzük és dolgozzuk fel a külvilágból érkező információkat.

Az „aktualitások" – vagyis azok a dolgok, amelyekről úgy érezzük, hogy most fontosak, megoldásra várnak, nem hagynak nyugodni – elsődlegesen a DMN és a FPCN határán szerveződnek. A DMN mediális prefrontális és posterior cinguláris régiói folyamatosan újraaktiválják a személyes célokhoz, nyitott kérdésekhez és jövőbeli tervekhez kapcsolódó reprezentációkat. Ez magyarázza, hogy miért bukkannak fel „maguktól" problémák nyugalmi állapotban, zuhanyzás közben, meditáció alatt vagy elalvás előtt. A DMN nem megold, hanem felszínen tart.

A tényleges „lista-jelleg" – vagyis, hogy több megoldandó dolog egymás mellett jelen legyen, rangsorolható legyen, és váltani tudjunk köztük, már inkább a dorsolaterális prefrontális kéreghez és a hozzá kapcsolódó fronto-parietális hálózathoz köthető. Ez a rendszer felel a munkamemóriáért, a prioritások ideiglenes fenntartásáért és a „mi következik most?" típusú kérdésekért. Itt nem tartós tárolás történik, hanem aktív karbantartás, ami ebben a rendszerben van, az „aktuális feladatként" élhető meg. Különösen fontos szereplő az anterior cinguláris kéreg (ACC), amely a **problémák „nyomásérzetéért" felel.** Az ACC érzékeny a konfliktusra, a befejezetlenségre és a hibalehetőségre, ezért ez a terület járul hozzá ahhoz az élményhez, hogy „ezzel még dolgom van". Ha ez a rendszer túlműködik, az aktuális problémák tolakodóvá válnak; ha alulműködik, a feladatok elveszítik sürgető jellegüket. Az insula ehhez **testi és affektív színezést ad**. Ez a régió közvetíti azt az érzést, hogy egy megoldandó probléma nemcsak kognitív kérdés, hanem „rosszul esik", „feszít", „nem hagy nyugodni". Emiatt az aktualitások nem puszta listaként jelennek meg, hanem érzelmileg terhelt egységekként. A hippokampusz és a mediális temporális lebeny ehhez **kontextust és időbeliséget ad.** Ezek a struktúrák kapcsolják össze az aktuális problémákat korábbi



A szövegben említett területek elhelyezkedése. A halvány területek vagy az agy mélyében vagy nem látható felszínén helyezkednek el (insula, hippocampus és a mTL).

eseményekkel („honnan indult ez?") és jövőbeli forgatókönyvekkel („mi lesz, ha nem oldom meg?"). Emiatt az aktualitások gyakran narratív formában térnek vissza, nem egyszerű kipipálandó pontokként.
Fontos hangsúlyozni, hogy ez a „lista" nem állandó. Amit aktualitásként élünk meg, az attól függ, hogy az SN – különösen az insula és az ACC – **mit jelöl ki relevánsnak** az adott pillanatban. Ezért változik a problémák listája stressz, fáradtság, meditáció vagy alvás után: nem a memória tartalma változik, hanem az, mi kap hozzáférést és érzelmi súlyt. Az élmény, hogy „túl sok minden van a fejemben", nem memóriahiba, hanem hálózati túlsúly – túl sok tartalom kap egyszerre globális hozzáférést.

A fenti rendszerek felelősek tehát rövid és hosszútávú motivációinkért, aggodalmainkért. Ezek a funkciók nyilván fontosak voltak ahhoz, hogy sikeres Homo sapienssé váljunk, de ugyanakkor mai túlhajszolt világunkban sok problémát okozhatnak. Ha a „lista-mechanizmus" túl hangossá válik szoronghatunk vagy kényszeresek lehetünk. Meditálás hatására pedig elcsendesedhet.

Szerző: **Gulyás Attila**

A piros pirosa. Mik azok a kváliák és honnan jönnek?

Az ÉN boncolása végén elkerülhetetlen, hogy az agykutatás és tudat filozófia legnehezebb kérdését – David Chalmers után: „The hard problem of consciousness"-t, A tudat nehéz problémáját is megemlítsük. Honnan jön a belső élmény, az ÉN élménye a világ dolgainak színes-szagos érzékelése? Miért nem csak egy automata zombiként cselekszünk belső világ és érzelmek nélkül? elméletileg úgy is lehetne.

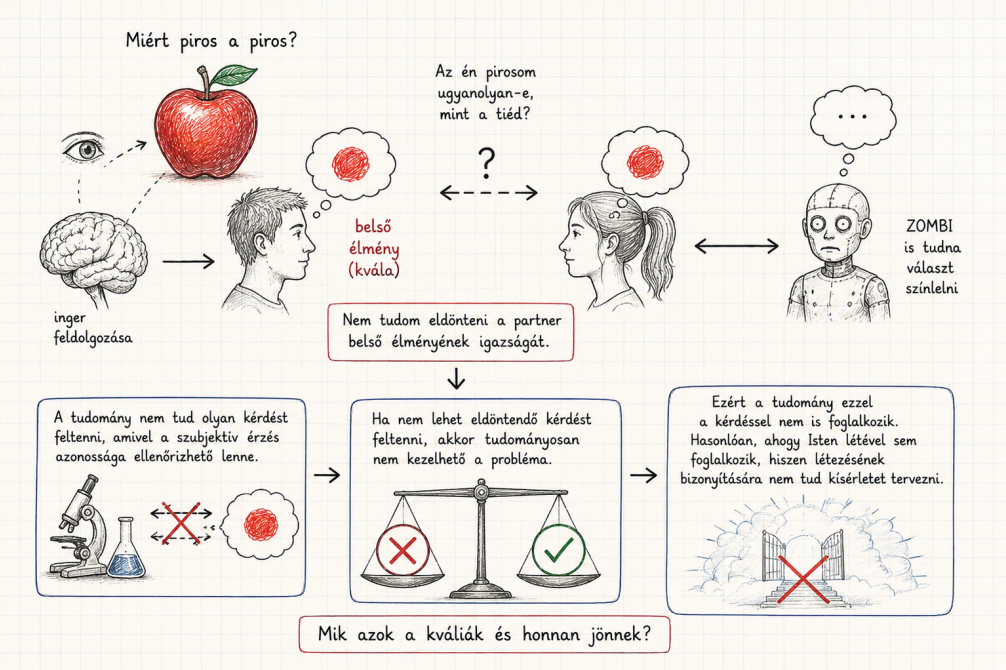


Honnan jönnek a kváliák, az elménkben átélt tulajdonságok.

A filozófusok ezen belső érzések élményét „kváliáknak" nevezik. Ilye a piros pirosa, az orgona illata, a fájdalom hasogatása. Az evolúciós megközelítés jól meg tudja indokolni, hogy miért érdemes egy agynak egy integrált, tudatosságot alkotó rendszert kialakítania. Ez biztosítja, hogy számos szempontot figyelembe véve hatékonyan döntsön. Még azt is meg tudja magyarázni miért kell ennek egy belső élményt kiváltania. Nyilván így jobban integrálódik a rendszerbe az aktuális helyzet. De a nehéz kérdést –Hogyan alakulnak ki a kváliák? Miért piros a piros? Az én pirosom ugyanolyan-e, mint a tiéd?– nem tudja megmagyarázni. Amikor valakivel beszélgetek csak sejtem, hogy nem egy belső érzés nélküli zombi, hanem hozzám hasonló érző ember. De erre nincsen bizonyítékom. Bármely kérdésre, melyet egy belső élményről teszek fel, egy Zombi is tudna választ színlelni. Azaz nem tudom eldönteni a partner belső élményének igazságát. Ugyanígy van ezzel a tudomány is. Nem tud olyan kérdést feltenni, amivel a szubjektív érzés azonossága ellenőrizhető.

Ha pedig nem lehet eldöntendő kérdést feltenni, akkor tudományosan nem kezelhető a probléma. Ezért a tudomány ezzel a kérdéssel nem is foglalkozik. Hasonlóan, ahogy Isten létével sem foglalkozik, hiszen létezésének bizonyítására nem tud kísérletet tervezni. Annyit tud mondani, hogy jelen ismereteink szerint Isten léte nagyon-nagyon valószínűtlen. Ugyanezt tudom én is mondani arra, hogy nagyon-nagyon valószínű, hogy beszélgető

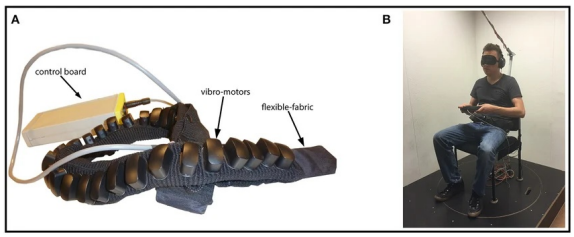
partnerem nem Zombi, hanem egy belső élménnyel rendelkező tudatos lény, hiszen nagyon hasonlít hozzám és nekem van tapasztalatom a saját élményeimről.



A kváliák egyes emberek számára megmutatkozó tulajdonságaival kapcsolatban nem tudunk kísérleteket tervezni, ezért a tudomány nem foglalkozik ezzel a problémával.

Sokan arra a kérdésre, hogyan alakulnak ki a kváliák –a belső élmény– azt válaszolják, hogy ez is egy emergens jelenség. Ha kellően bonyolultak a hálózatok és metahálózatok, a bennük kialakuló mintázatok létrehozzák a kváliákkal rendelkező belső élményt. Arra, hogy ezek nem természeti „állandók", hanem agyunk mintázataiból fakadó egyedi élmények van néhány kísérletes érv. Az érzéki tapasztalatok természetéről szóló vitákban a kváliákat gyakran úgy kezelik, mintha azok a fizikai világ „adott" tulajdonságai lennének: mintha a vörösség, a hangmagasság vagy az érintés minősége közvetlenül a külvilág sajátosságaiból következne.

A szenzoros szubsztitúció (helyettesítés) és augmentáció (kiterjesztés) kísérletei azonban erős érvet szolgáltatnak az ellenkező álláspont mellett. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a belső érzések nem a receptorok fizikai természetéből fakadnak, hanem abból, ahogyan az agy hálózatai az információt feldolgozzák és integrálják. Jó példa erre az úgynevezett mágneses iránytű-öv, amely egy digitális iránytű jelét a derék megfelelő pontjának rezgéses ingerlésére fordítja le. A készülék mindig azon az oldalon rezeg, amelyik az északi irány felé esik. A felhasználók kezdetben pusztán rezgést éreznek a bőrükön. Néhány hét folyamatos viselés után azonban a beszámolók szerint az élmény minősége átalakul: a rezgés háttérbe szorul, és helyette egy állandó „térbeli irányérzet" jelenik meg. A jelet, nem mint bőringert élik meg, hanem mint a földmágnesestér közvetlen érzetét, érzik merre van észak. Ez arra utal, hogy az agy képes egy új információcsatornát olyan módon integrálni, hogy az új, sajátos fenomenológiai minőséget,



A földmágnesesség irányát a viselőjének rezgések útján jelző öv (bal). A jobb oldalon a kalibrálás közben egy forgó platformon elhelyezkedő kísérleti alany látható. Az övnek az észak felé eső része rezgéseket bocsájt ki.

kváliát hozzon létre. Hasonló jelenséget figyeltek meg az érző információk helyettesítését célzó klasszikus kísérleteiben is. Paul Bach-y-Rita taktilis látásrendszerében egy kamera képe elektromos ingerlés mintázat formájában jelent meg a bőrön. A vak alanyok kezdetben pontszerű bizsergéseket éreztek, később azonban arról számoltak be, hogy tárgyakat „látnak" a térben. Az inger fizikailag továbbra is a bőrön jelent meg, de az élmény minősége vizuálissá vált. Ugyanez a jelenség ismétlődik más rendszerekben is, például amikor kameraképet hangmintázattá alakító eszközök látássérült használói idővel nem hangokat hallanak, hanem térbeli formákat és mozgást érzékelnek.

Ezek a megfigyelések nehezen egyeztethetők össze azzal a feltevéssel, hogy a kváliák közvetlenül az érzékszervek fizikai tulajdonságaiból következnek. Ha ez így lenne, akkor a bőr elektromos ingerlése mindig érintés élmény maradna, a hang pedig mindig hallás minőséget hordozna. A kísérletek azonban azt mutatják, hogy az élmény minősége attól függ, hogy az adott információ milyen módon épül be az agy érzékelő és elemző hálózataiba. Amikor az új jel stabil kapcsolatba kerül a térbeli reprezentációkkal, a mozgásszabályozással és a prediktív feldolgozással, akkor új érzeti minőség jelenhet meg. Ez az értelmezés jól illeszkedik ahhoz a felfogáshoz, amely szerint a kváliák emergens tulajdonságok. Ebben a nézetben az érzet élmény nem egyetlen neuron vagy receptor működéséből fakad, hanem a nagyléptékű idegi hálózatok dinamikus mintázataiból. A különböző agyi rendszerek — például a parietális (falilebenyi) térképző hálózatok, a szenzomotoros hurkok és a prediktív integrációs mechanizmusok — kölcsönhatása hozza létre azt a magasabb kérgi területeken kialakuló aktivitási mintázatot, amelyet a tudatos élmény minőségeként élünk meg.



Az érzék kiterjesztés kísérletek ezért különösen fontosak a kváliák természetéről szóló vitában. Azt mutatják, hogy az érzetélmények, kváliák készlete nem rögzített, hanem az idegrendszer szerveződésének és tanulási folyamatai¬nak függvénye. Ha egy új információforrás stabilan integrálódik az érzékelő hálózatok működésébe, akkor új érzeti minőség jelenhet meg. Ez erős kjsérleti támaszt nyújt annak az elképzelésnek, hogy a kváliák nem a természet elemi tulajdonságai, hanem az agy összetett hálózati működésének emergens következményei. Erősen utal ez arra is, hogy mivel agyunk fejlődése során egyedileg tanuljuk meg reprezentálni, leképezni a világot, a leképzéseink és ezért kváliáink is egyediek. Neked is van pirosod, nekem is van pirosom, de azt valószínűleg teljesen máshogy éljük meg. A konszenzus a pirosban pedig a nyelvi, társadalmi interakciók eredménye. Bár ugye a színvakok vagy színtévesztők nehezen veszik át ezeket a konvenciókat, hiszen nincsenek hozzájuk fogódzóik. Sőt még az egészséges színlátású emberek között sincs egyezés a finom színárnyalatok elkülönítésének képességében.

A téma lezárásához tartozik még egy kérdés: Hogy akkor a bonyolult belső reprezentációval rendelkező mesterséges rendszereknek (számítógép, nagy nyelvi modellek) is kell legyen belső élménye? Ez ugyanúgy, mint az ember esetében, a hasonló kísérleti problémák miatt nem megválaszolható. Az AI és a tudat viszonyát később még tárgyalom, legyen itt annyi előrevetve, hogy egyelőre, nem tartom valószínűnek. Ugyanis az emberi elme esetében nagyon fontos, hogy egy hosszú természetbe és társadalomba ágyazott evolúció formálta. Mindig fontosak voltak azok az ingerek, amelyek alapvetően meghatározták túlélésünket. Egy nyelvi modellnek még nincs ilyen megszorítása. Ha mesterséges rendszereink minden szempontból hasonlóak lesznek a mi agyunk felépítéséhez nem látok érvet az ellen, hogy ez



Ezt gondolja az AI az alanti paragrafusról. Kreatívnak valamilyen szinten már mondható, de nem tudjuk lakik-e bent valaki.

bekövetkezzen. Nem lehetünk karbon sovinisták, szilíciumból épült ugyanolyan szerkezetű és hasonló elvárásoknak megfelelő hálózatok, szerintem ugyanazt nyújtják majd. Mindettől függetlenül, nyugodtan mondhatjuk már most is intelligensnek őket. Az intelligencia nem feltételezi a tudatot és a tudatos lények sem feltétlenül nagyon intelligensek (bár azért egyszerű elmék már valamennyire intelligensek kell legyenek).

Szerző: **Gulyás Attila**

Miért alszunk rosszabbul forró éjszakákon?

Időszerű kérdést járunk körbe.

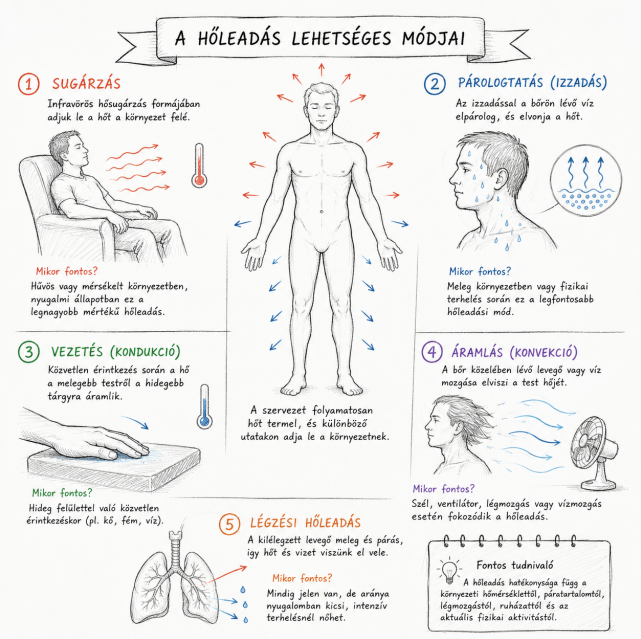
Testünknek energiára van szüksége, ezt elsősorban cukrok égetéséből fedezzük. Eközben hulladék hő szabadul fel amitől meg kell szabaduljunk. Az ember által megszokott hőmérséklet tartományban (10-23 fok) testünk hőleadásának legnagyobb részét – nagyjából kétharmadát – hősugárzással oldja meg.

Komoly infravörös sugárzók vagyunk, világítunk az infravörösben (a csörgőkígyók így találják meg prédájukat a sötétben). Ezért életmentő a hővisszaverő mentős fólia kihűlt emberek esetében (de meglepő módon erős napsütésben is védi a sérülteket a nap heve ellen). Azonban ha a környezet hőmérséklete közelít testünk hőmérsékletéhez, akkor a környezetből ugyanannyi hőt veszünk fel az infravörös sugarakból, mint amennyit leadunk, azaz nem tudunk sugárzással hatékonyan hűlni. Ezt a trükköt alkalmazzák néha akció filmekben, ahol a betörők felcsavarják a kincset őrző szobákban a fűtést 38 fokra, mert akkor jelentősen csökken a hőkontraszt,



A mentős fólia remek hővisszaverő.

ezért az infravörös kamerák számára sokkal nehezebb a meleg háttér előtt mozgó „hőforrások”, a tolvajok elkülönítése.
Ha nem tudunk sugárzással hűlni, szervezetünk a hőleadás másik formáját a párologtatást, az izzadást választja. Azonban ha a levegő páratartalma magas –mert nedves a levegő, vagy nem mozog és az elpárolgott izzadtság testünk körül marad– nem tudunk izzadással sem hűteni, felmegy a testhőmérsékletünk és szervezetünk károsodik.



Számos módon adhatunk le hőt. Normális hőmérsékleten egy ember felesleges hőjének kétharmadát infrvörös sugárzás formájában adja le. De a leadási módok aránya a környezet hőmérsékletétől és páratartalmától is függ. A nedves meleg a legrosszabb.

Régebben azt mondták hidegben az arany fele legyen kívül (hogy az ezüst fele visszaverje a test hőjét), melegben az eszüst fele legyen kívül. hogy visszaverje a Nap hőjét. De a modern fóliáknál ez már mindegy, az arany szín talán kicsit jobban észrevehető. A fólia megfelelő alkalmazásával még az szél okozta hőveszteség is csökkenthető.

Ilyenkor jól jön egy ventilátor, ami szárazabb levegőt juttat a közelünkben, fokozva ezzel párologtatásunkat és hűti testünket. Bár ez extrém hőségben inkább árt mint használ, mert forró levegőt juttat bőrünkre. Ha ez sem működik hűlhetünk még hőáramlással is. Azaz beülhetünk egy kád hűvös vízbe vagy egy vizes törülközőt tekerhetünk magunkra. De ezek már elkeseredett próbálkozásnak számítanak.

Úgy tűnik erős összefüggés van az alvás és a testhőmérséklet között. Az alvás és a testhőmérséklet szabályozását ugyanazok a hypothalamikus hálózatok (preoptikus terület) szabályozzak. Az agy tehát nem elviseli az alvás alatti lehűlést, hanem aktívan előidézi. Testünk belső hőmérsékletének (maghőmérséklet) 0.5-1 fokos csökkenése szükséges az elalváshoz. Emiatt van az, hogy az éjszakai hőség nem simán zavaró, hanem aktívan akadályozza az alvás egyik alapvető élettani feltételét.

Ez egy megfigyelt összefüggés, az okát még nem értjük. Három elképzelést lehet találni a szakirodalomban:

- Az első magyarázat az idegsejtek működéséből indul ki. Az idegsejtek elektromos aktivitása és a szinaptikus átvitel hőmérsékletfüggő. Már 1 °C-os lehűlés is mérhetően csökkenti az idegsejtek ingerlékenységét és lassítja az anyagcserét. Ez kedvez annak, hogy az éber állapotot fenntartó hálózatok – például az agytörzsiébresztő rendszerek – könnyebben "lekapcsoljanak", miközben az alvást elősegítő neuronok átveszik az irányítást. A lehűlés tehát nem pusztán következménye az alvásnak, hanem aktívan segíti annak kialakulását.
- A második magyarázat energetikai. Az agy a testtömegnek csak körülbelül 2%-át teszi ki, mégis a nyugalmi energiafelhasználás mintegy 20%-áért felelős. Alvás közben

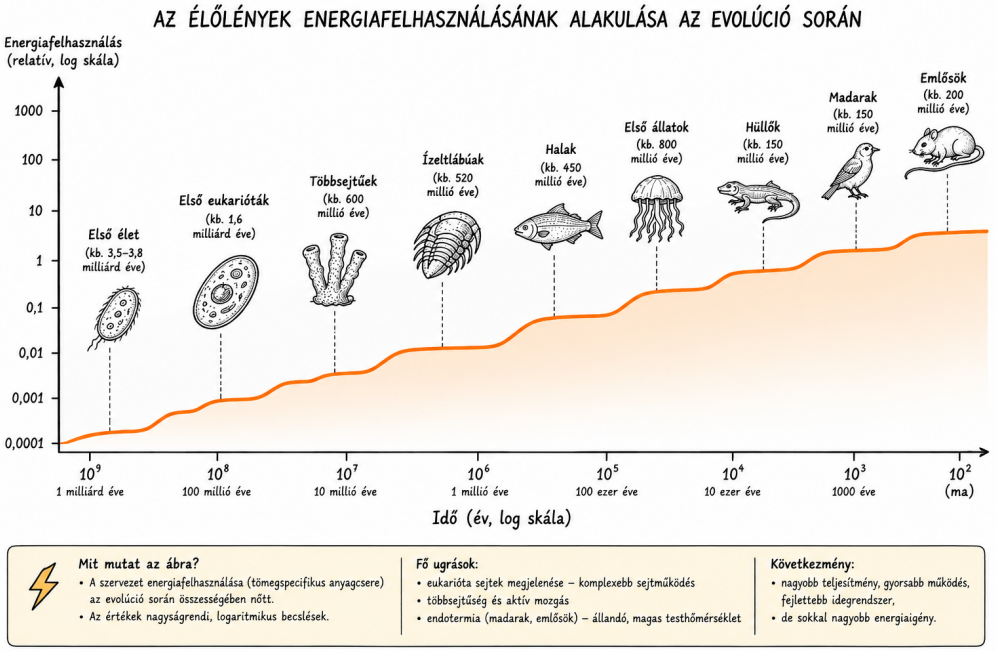
számos regenerációs folyamat zajlik, de összességében csökken az energiaigény. Az alacsonyabb hőmérséklet tovább mérsékli a sejtek anyagcseréjét (ezt a biokémiában Q10-hatásnak nevezik: sok enzimreakció sebessége 10 °C emelkedésre nagyjából kétszeresére-háromszorosára nő és fordítva). Bár az éjszakai 0,5–1 °C-os lehűlés önmagában csak néhány százalékos energiamegtakarítást jelent, evolúciós időskálán ez is előnyt jelenthetett.

- Van egy harmadik, különösen érdekes elképzelés is, amely az alvás funkciójához kapcsolódik. A mélyalvás során az agy extracelluláris tere kitágul, és felerősödik az úgynevezett glimfatikus rendszer működése, amely eltávolítja az anyagcsere során felhalmozódó fehérjéket és egyéb bomlástermékeket (például a béta-amiloidot). De ilyenkor távolítják el a gliasejtek pl. a nap során felgyülemlő szinaptikus hatékonyságot csökkentő adenozint. Elképzelhető, hogy a kissé alacsonyabb hőmérséklet kedvez ezeknek a regenerációs folyamatoknak, illetve csökkenti az oxidatív károsodást. Erre vannak közvetett bizonyítékok, de még nem tekinthető bizonyítottnak.



A magam részéről úgy gondolom, hogy ezt a kérdést evolúciós szemmel érdemes megközelíteni, hiszen testünket és agyunkat az evolúció megszorításai faragták. Mindhárom lehetőségben van igazság és összekapcsolódnak. Mint azt már korábban is írtam, alvás alatt sok dolog megváltozik és számos folyamat zajlik. A nappal és éjszaka váltakozása 3.8 milliárd éve megtörténik. Igaz a Föld-Hold rendszer kialakulása után a napok még 4 órások voltak, azóta lassul a Föld forgása. Azaz az élet hajnala óta része a túlélésnek a nappalok és éjszakák, az aktív és pihenő időszakok váltakozása. Egy működő szervezet fenntartási

területelhelyezkedése az agyban



Az evolúció során a sejtek egyre hatékonyabban kezdték el felhasználni a környezetükben rendelkezésre álló energiát. Ezáltal ugye gyorsabb anyagcserére, szaporodásra, hatékonyabb mozgásra és fejlettebb idegrendszerre tett szert a sejtekből alkotott egyed. A vízszintes tengelyen az idő, a függőlegesen egy energiafelhasználás arány skála látható. FIGYELEM! Mindkét skála logaritmikus, azaz egy-egy lépés tízszeres növekedést jelent. Az ábra meglehetősen vázlatos. Ugye az emlősök nem követik a madarakat az evolúcióban, hanem külön ágat képviselnek és még csak azt sem mondhatjuk, hogy több energiát használnak (sőt). De a lényeg látszik, egy emlős sejt többezerszer több energiát termel mint egy korai egysejtű, ennek megfelelően a testnek gondoskodnia kell a hőleadásról.

energetikailag igen költséges, főleg ha emlős (vagy madár) az illető. Egy melegvérű, állandó testhőmérsékletű állat 5-10-szer annyi energiát termel és emiatt 5-10 annyival aktívabb, mint egy hüllő. Ennek finanszírozására táplálékot szerezni komoly feladat. Ezért valószínűleg már az evolúciós fejlődés nagyon korai szakaszában kialakult, hogy a nyugalmi

periódusban az élőlények megváltoztatják anyagcseréjüket, ami a nagyobb méretű állatoknál testhőmérséklet csökkenéssel is jár. Már egysejtűekben és idegrendszer nélküli szervezetekben is léteznek cirkadián aktivitásváltozások, de ezeket még nem szokás alvásnak nevezni. A csalánozók (medúzák, hidrák) esetében már kimutattak alvás-szerű állapotot, pedig ők 500 millió évvel ezelőtt alakultak ki és csak nagyon egyszerű idegrendszerrel rendelkeznek. Azóta mindenki alszik 😊. Persze ki-ki, hogy. Mi este, az egerek éjszaka, a deflfinek fél aggyal, a madarak csak percekre. A férgeknél már megjelennek olyan idegsejtek amelyek befolyásolják mikor kerüljön az állat nyugalmi állapotba, mikor aludjon. A hüllőkben megjelenik a kétfázisú alvás, a REM-nek és a nem-REM-nek (lassú hullámú alvás) a szétválása, feltehetően a bonyolódó agy (pl. az agykéreg megjelenése) miatt. Ami meglepő, hogy az összetett aggyal rendelkező fejlábúakban (polipok, tintahalak) is megfigyelhető a kétfázisos alvás. Pedig közös ősünk még egy egyszerű alvásmintával rendelkező egyszerű kétoldali szimmetriájú állat volt. Szemmel láthatólag egy bonyolult agyhoz, bonyolult alvás dukál, ezért az evolúció azt kétszer is felfedezte egymástól függetlenül.

Az evolúció során tehát számos megoldandó feladat az alvás időszakára szorult, Ilyenek a növekedési és regenerációs folyamatok, illetve az agy belső egyensúlyának visszaállítása és a memória tárolása, melyet álmok kísérnek (bővebben). Az evolúció egy barkácsolás, minden valami korábbira épül, így feltételezhető, hogy az evolúció az alváshoz, az azt kísérő idegrendszeri állapotokhoz szükséges rendszerek beállításait a már korábban meglevő hőszabályozási és anyagcsere mechanizmusokra építette rá. Ha nem sikerül lehűlnünk, az ébresztő rendszerek aktivitása kevésbé csökken, emiatt nehezebben alszunk el és alvásunk felszínesebbé válik. Agyunkban nem tudnak elindulni az annak regenerációjához szükséges folyamatok és a hosszútávú memóriába sem kerülnek át olyan hatékonyan a tanult dolgok. Ezért vagyunk kialvatlanul ingerültek és használhatatlanok.

Mit lehet tehát tenni mindezek ellen?

- Sok folyadékot kell inni, de mivel izzadáskor nem csak vizet hanem ásványi sókat is vesztünk ezeket is pótolni kell. Elsősorban a konyhasóban levő nátriummal és kloriddal (kovászos uborka leve kellemes módja ennek), de extrém erőfeszítés esetén, magnézium, kalcium és kálium tabletták formájában. Vagy igyunk izotónás italokat.
- Hűtsük magunkat ventillátorral, vizes törülközővel.
- Az alváshoz szükséges maghőmérséklet csökkentésében segít ha a vér a végtagokba áramlik. Ezért javasolják azt, hogy paradox módon a lefekvés előtti melegvizes kéz és lábmosás és az esti zokni használata a hideg végtagúaknál elősegíti az elalvást.



Klasszikus kovászos uborka

Mindenkinek hűvös éjszakákat kívánok!

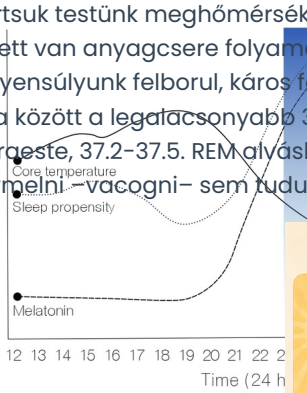
Szerző: **Gulyás Attila**

Miért veszélyes a hőség, elsősorban az idős emberekre?

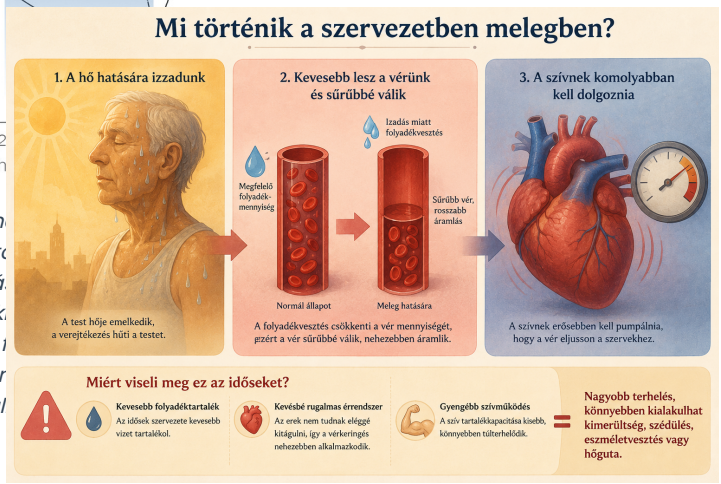
A hírek beszámoltak arról, hogy a hőhullámok alatt sokan meghalnak, elsősorban idősek. De miért pont az idősek? Ennek két összetevője van. Egyrészt mint fentebb vázoltuk, a megemelkedett éjszakai hőmérséklet miatt nem alusszuk ki magunkat, emiatt fáradtabbak ingerültebbek leszünk másnap.

De, emellett komoly terhelést okoz szervezetünknek, elsősorban vérkeringésünknek a magas hőmérséklet. Ahhoz hogy testünk jól működjön egy nagyon pontos tartományban kell

tartsuk testünk meghőmérsékletét. Amikor maghőmérsékletünk 36.5-37.5 C fok alatt vagy felett van anyagcsere folyamataink sebessége lassul vagy gyorsul és a biokémiai egyensúlyunk felborul, káros folyamatok indulhatnak be. Testünk hőmérséklete hajnali 3-5 óra között a legalacsonyabb 36.2-36.5 között ingadozik, a legmagasabb késő délután, koraeste, 37.2-37.5. REM alvásban a hőszabályozás kikapcsol, ilyenkor se izzadni, se hőt termelni –vacogni– sem tudunk. A hőség ezért elsősorban a REM alvást zavarja.



A testhőmérséklet (folyam (pöttyözött) és a melat változása a nap során. Alvá kezd esni a maghőmérsék ébredés előttig. Ha hirtelen vagyunk, hiszen testünk ner van ál



Meleg hatására megváltozik a vérkeringés.

Az öregedéssel egyrészt romlik a hőszabályozás pontossága, emiatt könnyebben téved szervezetünk a veszélyes tartományba. Másrészt az idősek nehezebben izzadnak és a szomjúságérzetük is csökken. Emiatt egyrészt nem tudják izzadással hatékonyan hűteni magukat, másrészt az izzadás miatt kiszáradnak, a vérplazma térfogata csökken, a vér sűrűsége nő, ami a szívet keményebb munkára kényszeríti. A hőleadáshoz és izzadáshoz a vérnek a bőrbe kel áramlania, nagy mennyiségben, hogy a test belesjéből a hőt a leadáshoz a felszínre szállítsa, ahonnan sugázással vagy párolgással távozni tud.

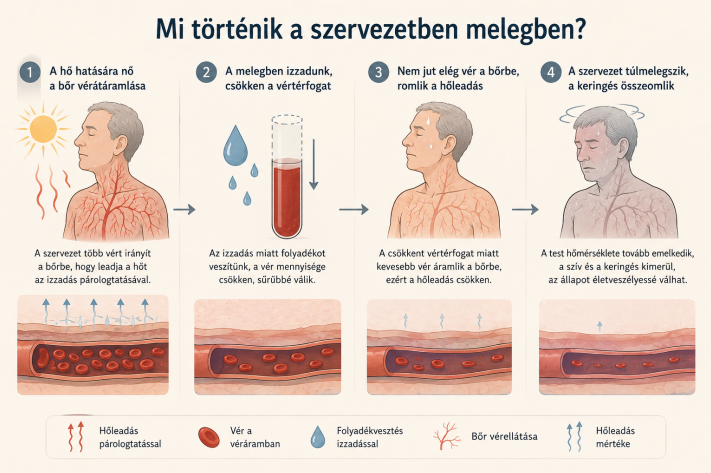
Az ember evolúcióját kutató szakemberek szerint, ahhoz hogy hatalmas, hűtést igénylő agyunk lehessen, számos evolúciós hacket kellett fejlesztenünk. Az egyik ilyen hogy a többi állathoz képest nagyon hatékonyan -majdnem egész testünkön- tudunk izzadni. Azt mondják a hatékonyabb izzadás lehetővé tétele okán veszítettők el testszőrzetünket is (a fejünkön azért maradt hogy árnyékolja, a göndör hajerre a legalkalmasabb, mert bár vékony a hajtakaró jól átszellőzik). A másik, hogy fejünk vérkeringése olyan, hogy az agyban keletkező hőt a vénák a fejtetőre vezetik. Végezetül a felegyenesedés nem csak arra szolgált, hogy messzebbre lássunk és szabad legyen a kezünk, hanem ezáltal az egyenlítői nap nem egész testünket, csak fejünk tetejét süti, valamint fejünk távolabb kerül a meleg földtől, egy szellősebb hűvősebb mgasságba. Ezek az alkalmazkodások hatalmas előnyt biztosítottak számunkra a szavannán. Egy ember hosszútávon képes



Az agy hűtésére az evolúció során számos hatékony adaptáció alakult ki.

lefutni, kifárasztani egy gazellát. Nem azért mert a gazella gyengébb vagy kevésbé kitartó, hanem mert nem tud eleget hűlni. Hamarabb kap hőgutát mint az őt üldöző kétlábú vadász.

Amikor testünket hűteni kell, a bőrbe áramló vér mennyisége a nyugalmi néhány száz milliliter/percről több liter/percre emelkedik. Nő a pulzus, miközben az izzadás miatt csökken a plazmatérfogat, megnövekszik a vér sűrűsége. Ráadásul a hűtéshez szükséges -amúgy is megfogyatkozott- vért a szervezet a zsigerektől vonja meg, esik a vérnyomás és ilyenkor az agyba is kevesebb vér juthat. Közben a légzés, a szív és az ionháztartást fenntartó vese munkája is fokozódik. Ezt egy idősödő, gyengülő ember szíve és vérkeringése már nem bírja. A hűtéshez szükséges bőrerekbe nem jut vér, a testhőmérséklet tovább emelkedik, a vérkeringés összeomlik. Számos gyógyszer, amit az időseknek szedniük kell – például vízhajtók– ezt a hatást tovább fokozza. De a hőmérséklet emelkedés nem csak a vérkeringésre, hanem az agyműködésre is hat, zavartságot, delíriumot, hőgutát okozhat, mely az agy mellett több szerv károsodását is okozhatja. Ezért van az, hogy a hőhullámok idején a 65-75 év felettiek körében emelkedik meg a halálozás.



A csökkent térfogatú sűrűbb vér komoyabb erőfeszítést kíván a keringési rendszertől, hogy a hűtést biztosítsa. A vérkeringés romlása növeli a hőguta esélyét.

Mit lehet tehát tenni mindezek ellen?

- Sok folyadékot kell inni, de mivel izzadáskor nem csak vizet hanem ásványi sókat is vesztünk ezeket is pótolni kell. Elsősorban a konyhasóban levő nátriummal és kloriddal (kovászos uborka leve kellemes módja ennek), de extrém erőfeszítés esetén, magnézium, kalcium és kálium tabletták formájában. Vagy igyunk izotónás italokat.
- Hűtsük magunkat ventillátorral, vizes törülközővel.
- Az alváshoz szükséges maghőmérséklet csökkentésében segít ha a vér a végtagokba áramlik. Ezért javasolják azt, hogy paradox módon a lefekvés előtti melegvizes kéz és lábmosás és az esti zokni használata a hideg végtagúaknál elősegíti az elalvást.



Klasszikus kovászos uborka

Idősebb olvasóink vigyázzanak magukra!

Szerző: **Gulyás Attila**

Brain Bar, Jövőfesztivál 2026

Idén is megrendezésre kerül a Brain Bar Európa jövőfesztiválja.

Európa legnagyobb jövőfesztiválja minden tudományterületet érint a jövőre

vonatkoztató kérdésekkel, így számos különböző témájú előadásnak, beszélgetésnek és vitának lehetnek részesei az esemény alatt az odalátogatók.



A fesztivált szeptember 17-18 rendezik meg a Zene Házában, Budapesten. Az eseményre tanárok és diákok ingyen regisztrálhatnak. Akár egész osztályok is részt vehetnek reggisztrációt követően.

Kedvcsinálónak itt tekinthető meg a tavalyi Brain Bar néhány előadása:

Kapu Tibor, magyar űrhajós előadása:

Video player configuration error

Error 153

Watch video on YouTube Learn more

Error 153

Sophia a Robot előadása

Video player configuration error

Error 153

Watch video on YouTube Learn more

Error 153

A mammutok visszahozásán dolgozó Benn Lam előadása

Video player configuration error

Error 153

Watch video on YouTube

Learn more

Error 153

Az idei program is figyelemre méltó. Polgár Judit sakkozó, Carlo Rovelli fizikus, Vitézi Dávid közlekedési és beruházási miniszter mellett még számos magyar és külföldi meghívott osztja meg elképzeléseit a jövőről. A program folyamatosan bővül és egy appban is nyomon követhető, a cikk írásakor 58 előadót tartalmazott épp a lista.

Az előadások a Brain Bar YouTube csatornáján is követhetők.

Siessetek, regisztráljatok, agyasodjatok!

Mi az az 5 legérdekesebb dolog amit az agyadról tudnod kell?

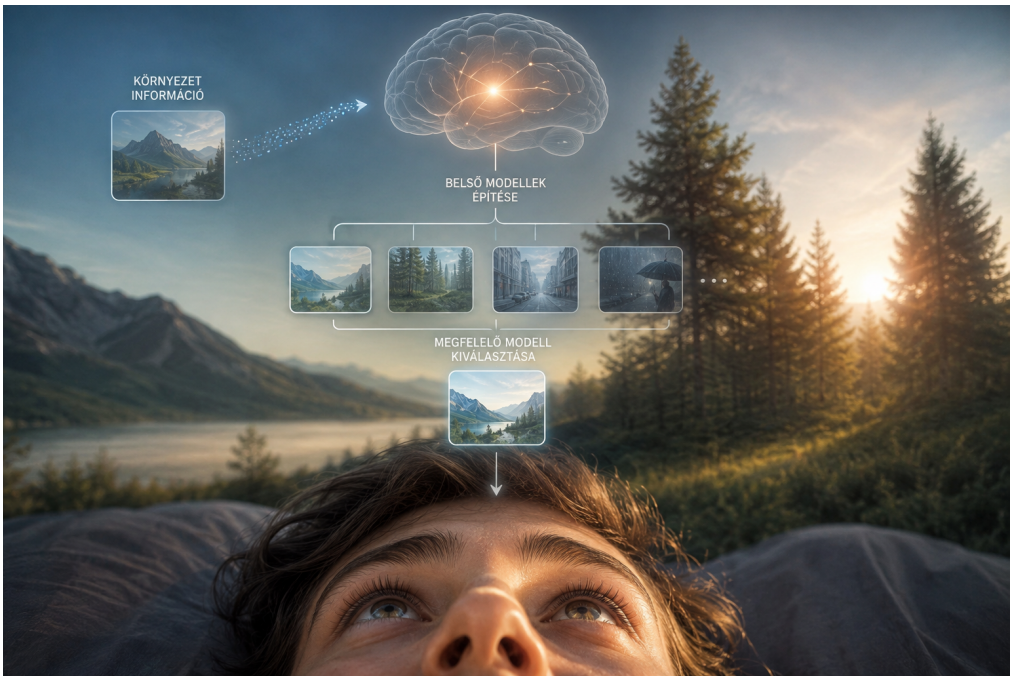
„Mi az az 5 leghasznosabb dolog, amit egy iskolásnak tudnia kell az agyáról?” **Még a márciusi Agykutatás Napjain az ELTE-n kérdezte egy tanárnő tőlem a fenti kérdést, amikor a SzürkeÁllományt népszerűsítettem. Sok felmerülő kérdésre tudtam rögtön válaszolni, de itt azt kellett mondanom, hogy ezen el kell gondolkodjak. A legjobb kérdés**

az, amin sokat kell gondolkodni, mert az átmozgatja az ember egész agyát és az gyakran új, korábban még nem előforduló megoldásokra bukkan. Kreatív fejtörést okozott ez a kérdés, mert nem egyszerű, hogy a bonyolult agy esetében mik a legfontosabbak. Sokféle választ lehet adni, attól függ ki kérdezi. Úgyhogy ebben és a következő bejegyzésben az 5 legérdekesebb és 5 leghasznosabb dolgot fogom körbejárni amit az agyadról tudnod kell. Kellet hozzá egy kis idő...

Ha megkérdeznénk egy osztályt, hogy mi az emberi agy legfontosabb tulajdonsága, valószínűleg olyan válaszokat kapnánk, mint „gondolkodik", „emlékezik", „irányítja a testet" vagy „ez tesz minket emberré". Ezek mind igazak, de a modern agykutatás ennél sokkal meglepőbb képet fest. Az elmúlt néhány évtizedben olyan felfedezések születtek, amelyek alapjaiban változtatták meg azt, ahogyan az agyról gondolkodunk. Íme öt olyan tény, amely nemcsak tudományosan izgalmas, hanem a saját életünk megértésében is segít.

A világ, amit látsz, nagyrészt az agyad találmánya

Amikor reggel kinyitod a szemed, természetesnek veszed, hogy egyszerűen látod a körötted lévő világot. Pedig ez korántsem ilyen egyszerű. A szem nem fényképezőgép, az agy pedig nem egy monitor, amelyre a külvilág képe kivetül. A retinára érkező információ valójában meglehetősen hiányos. A látóideg kapacitása korlátozott, a szemünknek van egy vakfoltja, ahol egyáltalán nincsenek fényérzékelő sejtek, és a látómezőnknek csak egy egészen apró része, a tekintetünk középpontja képes igazán nagy felbontásban érzékelni a részleteket. Mégis úgy érezzük, mintha egyszerre az egész világot élesen látnánk.



A világot úgy látjuk, hogy agyunk a külvilág információi alapján épített modelljei közül választja ki a megfelelőt és ezt éljük át.

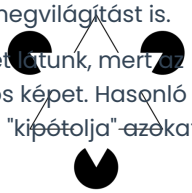
Ennek oka, hogy az agy nem egyszerűen feldolgozza a beérkező információt, hanem a mindennapok során egy soklépcsős feldolgozási folyamatban (lásd agykérgi hierarchia) számos eltérő szintű modellt alkot (belső modellek), melyek alapján a beérkező információt folyamatosan kiegészíti, értelmezi és előre jelzi azt. Az elmúlt évek egyik legfontosabb idegtudományi felismerése szerint az agy inkább egy jóslógép, mint egy fényképezőgép.

Folyamatosan becsléseket készít arról, hogy mit fog látni, és csak akkor módosítja ezeket, ha az érzékszervek váratlan információt küldenek. Ezért működnek olyan jól az optikai csalódások.

A híres sakktábla-illúzióban ugyanaz a szürke árnyalat egyszer sötétebbnek, másszor világosabbnak látszik, mert az agy figyelembe veszi az árnyékokat és a megvilágítást is.

A Kanizsa-háromszög esetében pedig egy nem létező fehér háromszöget látunk, mert az agy inkább létrehoz egy valószínű alakzatot, mintsem elfogadja a hiányos képet. Hasonló történik halláskor is. Ha zajos környezetben beszélgetünk, az agy gyakran "kipótolja" azokat a szavakat, amelyeket valójában nem is hallottunk tisztán.

A külvilág élménye tehát nem egyszerű másolata a valóságnak, hanem az agy egyik leglenyűgözőbb alkotása.

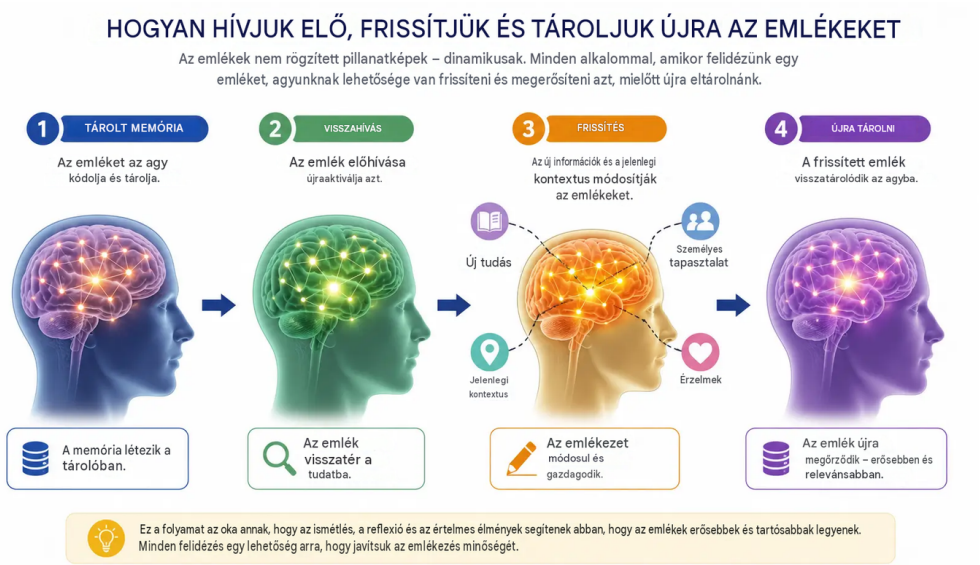


Látjuk a háromszögben, bár nincs ott, de agyunk belelát egy háromszöget, kiegészíti az éleket. Ugyanis a belső modelljében a dolgoknak folyamatos élle van, mert korábban

Az emlékeid nem felvételek, hanem újra és újra átírt történetek

A legtöbben úgy képzeljük el az emlékezetet, mint egy videóarchívumot. Valahol eltároljuk a múlt eseményeit (konkrétan az előbb felemlegetett többszintű modellekben), majd szükség esetén újra lejátsszuk őket. A kutatások azonban azt mutatják, hogy az emlékezet sokkal inkább hasonlít egy kézirathoz, amelyet minden megnyitáskor egy kicsit át is szerkesztünk.

Amikor felidézünk egy régi élményt, az emlék átmenetileg instabillá válik. Felidézéskor ugyanis az egyik idegsejtmintázat egy korábban (a Hebb szabály alapján) hozzákapcsolt mintázatot aktivál. Ha egy kicsit másfelől vagy más környezetben idézünk fel egy mintázatot, akkor más sejtek kezdenek el együtt tüzelni és a Hebb szabály alapján kicsit átalakulnak a szinaptikus súlyok. Az idegsejtek kapcsolatai (és a bennük tárolt emlékek) ismét módosulhatnak, újra eltárolódnak. Ezt a folyamatot rekonszolidációnak nevezzük. Ennek következménye, hogy minden felidézés lehetőséget ad kisebb változásokra. Új információk épülhetnek be, mások történetei keveredhetnek a saját emlékeinkkel, sőt néha teljesen hamis részletek is megjelenhetnek.



Az emlékeknyomokat hordozó mintázatok minden előhíváskor aktiválódnak. Ilyenkor az emlék átalakulhat, sérülhet vagy megerősödhet a helyzet függvényében.

Ez lehet jó is, rossz is. Egy pszichoterapeuta előhívhat egy traumatikus élményt és segíthet annak átcimkézésében. De ugyanígy manipulálhatják mások emlékeinket rossz szándékkal. Ha kellően sokat mondják valakiről, hogy rossz, egy idő után már úgy emlékszünkr rá mint rosszra.

Elizabeth Loftus klasszikus kísérleteiben a résztvevőknek olyan gyermekkorban soha meg nem történt eseményeket sugalltak, mint például hogy elvesztek egy bevásárlóközpontban. Meglepően sokan néhány beszélgetés után már részletesen fel tudták idézni ezt a soha meg nem történt eseményt. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy minden emlékünk megbízhatatlan. A fontos események legtöbb lényeges eleme általában stabil marad.

Ugyanakkor arra figyelmeztet, hogy az emlékezet nem objektív kamera, hanem aktív rekonstrukció. Talán ezért fordul elő olyan gyakran családi összejöveteleken, hogy testvérek ugyanarra a nyaralásra egészen másképpen emlékeznek. Nem feltétlenül téved valamelyikük. Egyszerűen az agyuk az évek során más történetet épített ugyanabból az eseményből.

Minden tanulás fizikailag átépíti az agyadat

Régebben az idegtudomány egyik alaptétele volt, hogy az agy gyermekkorban kialakul, majd felnőttkorban már csak lassan romlik. Ma már tudjuk, hogy ez az elképzelés téves. Az agy egész életünk során képes átalakítani saját kapcsolatrendszerét. Ezt nevezzük idegi plaszticitásnak (már megint előbújik a Hebb szabály). Minden új ismeret, minden begyakorolt mozdulat, minden új nyelv vagy hangszer nyomot hagy az idegsejtek hálózatában. A legismertebb példák közé tartozik a londoni taxisofőrök vizsgálata. Ahhoz, hogy megszerezzék az engedélyüket, évekig kell tanulniuk London utcáinak több tízezer részletét. MRI-vizsgálatok kimutatták, hogy hippokampuszuk – az emlékezésben és térbeli tájékozódásban kulcsszerepet játszó agyterület – mérhetően nagyobb lett ezalatt, mint az átlagembereké. Minél hosszabb ideje dolgozott valaki taxisofőrként, annál erősebb volt ez a változás. Egy mostanában megjelent cikk szerint ráadásul még a demencia is ritkábban figyelhető meg a taxisofőrökben.



A térbeli tájékozódásért felelelős hippokampusz méretének növekedését figyleté meg Londoni taxisofőrökben.

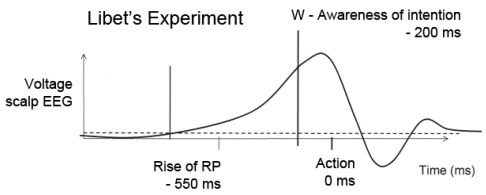
> Én ezzel a cikkel óvatos lennék, mert lehet mintavételi hiba van. Aki a kialakuló demencia miatt nem tud tájékozódni és ezért abbahagyja a taxizást az nem lesz benne a mintában. Nem olvastam a cikk módszertani mélységeit de egy alapos kutatásnál ilyesmire is oda kell figyelni.

Hasonló szerkezeti változásokat figyeltek meg zenészeknél, kétnyelvű embereknél, sakkmestereknél és sportolóknál is. Ez nem azt jelenti, hogy új idegsejtek milliárdjai keletkeznek minden tanulás során. Sokkal inkább arról van szó, hogy a meglévő idegsejtek között új kapcsolatok épülnek ki, más kapcsolatok megerősödnek, a ritkán használtak pedig fokozatosan eltűnnek.

A legtöbb döntésed már létrejött, mielőtt tudatosulna benned

A tudatot gyakran úgy képzeljük el, mint az agy vezérigazgatóját, aki meghozza a döntéseket, majd utasításokat ad a testnek. A kutatások szerint azonban a folyamat ennél jóval bonyolultabb.

Az agy óriási mennyiségű számítást végez anélkül, hogy ezek tudatosulnának. Folyamatosan felismeri az arcokat, elemzi a beszédet, kiszámítja a mozgásokat, értékeli a veszélyeket és előkészíti a következő cselekvést. Az 1980-as években Benjamin Libet kísérletei azt mutatták, hogy egyszerű mozdulatok előtt az agyban már a tudatos döntés élménye előtt megjelenik egy úgynevezett készenléti potenciál. Azóta sok vita zajlik arról, hogyan kell ezt értelmezni, de egy dolog világossá vált: a tudatos élmény nem az első lépése a döntéshozatalnak.



Libet kísérletében egy akaratlagos mozdulatot jelző készenléti potenciál már 550 msec-el a mozdulat elvégzése előtt megjelen az agyban. A

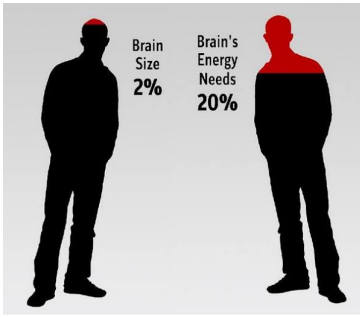
bökkenő az hogy a kísérleti alanyban csak 200msec-el a mozdulat előtt és 350msec-el az azt kidolgozó agyi parancs után tudatosodott döntése. Azaz a tudatos döntés élményét megelőzi az agy tudattalan döntése.

A mindennapokban ezt gyakran úgy éljük meg, hogy hirtelen "beugrik" egy név, megoldás vagy ötlet. Valójában ilyenkor az agy már hosszú ideje dolgozott a háttérben. Ez nem jelenti azt, hogy a tudat fölösleges, jelentősen hozzájárul ahhoz, hogy összetettebben értsünk meg és járjunk körbe dolgokat. De tudomásul kell vennünk, hogy a tudatos gondolkodás csak egy része annak a rendkívül összetett feldolgozási folyamatnak, amelyet az agy másodpercenként végez (erről bővebben írtunk a Dehaene kísérletnél).

Az agyad a tested egyik legfalánkabb szerve

Ha valaki ránéz egy emberre, valószínűleg azt gondolná, hogy a legtöbb energiát az izmok használják fel. Futás vagy sport közben ez igaz is.

Nyugalmi állapotban azonban egészen más a helyzet. Az emberi agy a testtömegnek mindössze körülbelül két százalékát teszi ki, mégis elfogyasztja a szervezet energiájának mintegy húsz százalékát. Egy gyermek agya ennél is többet, akár az energiafelhasználás felét is igényelheti, hiszen ilyenkor rendkívül intenzív fejlődés zajlik.



Bár agyunk testünk súlyának csak 2%-át teszi ki, teljes nyugalmi energiafelhasználásunk 20%-át fogyasztja. Függetlenül attól, hogy erősen gondolkodunk vagy bambulunk.

A legmeglepőbb azonban az, hogy egy bonyolult matematikafeladat megoldása alig növeli ezt az energiaigényt. Ennek oka, hogy az agy már nyugalomban is elképesztő aktivitással működik. Folyamatosan fenntartja az idegsejtek elektromos működését, szabályozza a légzést és a keringést, feldolgozza az érzékszervi információkat, rendezi az emlékeket, előrejelzéseket készít a külvilágról, és még alvás közben sem pihen. Modern képalkotó vizsgálatok azt mutatják, hogy amikor egy adott feladatra koncentrálunk, az agy teljes energiafogyasztása csak néhány százalékkal nő. A különbség inkább abban áll, hogy mely agyterületek dolgoznak intenzívebben, nem pedig abban, hogy az egész agy hirtelen sokkal több energiát használna fel.

Ez egyben megcáfol egy régi tévhitet is. Nem igaz, hogy az agyunknak csak tíz százalékát használjuk. Valójában szinte az egész agy folyamatosan aktív, csak nem egyszerre ugyanazok a területek végzik ugyanazt a feladatot.

Összesítve

Ha egyetlen mondatban kellene összefoglalni, mit tanultunk az agyról az elmúlt évtizedekben, talán ez lenne a legjobb megfogalmazás: **az agy nem egyszerűen reagál a világra, hanem folyamatosan megalkotja annak saját belső modelljét, miközben önmagát is állandóan átépíti.** Nem kameraként működik, hanem értelmez. Nem

videofelvételeket tárol, hanem történeteket szerkeszt. Nem merev szerkezet, hanem egész életünk során változó hálózat. A döntéseink jelentős része a tudatunk számára láthatatlan feldolgozás eredménye, és mindezt egy olyan szerv végzi, amely méretéhez képest a szervezet egyik legnagyobb energiafogyasztója. Éppen ezért az agy tanulmányozása nem csupán az idegtudósok számára érdekes. Mindannyiunk számára fontos, hiszen ez az a szerv, amellyel megismerjük a világot, kialakítjuk az emlékeinket, meghozzuk a döntéseinket – és végső soron saját magunkat is létrehozzuk. Tehát olvassátok szorgalmasa a SzürkeÁllományt és zsinórozzátok okosabbra az agyatokat!

Szerző: **Gulyás Attila**

Mi a leghasznosabb dolog, amit egy iskolásnak tudnia kell az agyáról? Hogyan lehet hatékonyan tanulni!

Akkor most jön a második 5 tipp, melyek abban segíthetnek hogyan marad meg hatékonyan a fejedben amit tanulsz.

Mindig kérdezz!
Minden nap milliónyi dologgal találkozik agyunk. Ha mindent mindig megtanulna életképtelenek lennénk, mert a nem fontos dolgokra is emlékeznénk. Ha minden autó rendszáma és a szembejövők ruháinak színe megmaradna, nem maradna hely arra, hogy a fontos dolgokra emlékezzünk.



Legyél kíváncsi. Kérdésekkel kezdd a napot és a tanórát. Akkor az agyad hatékonyabban ragadja meg amit tanulsz.

> Ivanov az Emlékezet labirintusa című könyvében bemutat egy ilyen beteget, aki teljesen életképtelen volt, mert minden bentragadt a fejében és nem tidta kihámozni belőle a túléléshez szükséges lényeget.

Agyunk ezért egy belső értékelő hálózatot használ arra, hogy jelezze mi fontos, mikor és mit kell megtanulni. Ha valami rossz vagy jó történt velünk, akkor agyunk ezt felismeri és megtanulja mi vezetett oda, mert vagy ismételni vagy elkerülni akarjuk azt.
Nyilván nem lenne egy elfogadott tanítási módszer az Éretlenek című filmben használt oktatótógép, mely helyes válasz esetén „Nyalhat!" felkiáltással egy nyalókát nyomott a diák szájába, rossz válasz esetén pedig kétoldalról kapott két taslit, meg egy ütést a homlokára. Ennél kevésbé brutális trükkökkel is előidézhetjük azt hogy hatékonyan tanuljunk. A legfontosabb, hogy legyünk motiváltak a tanulásban, mert akkor agyunk hatékonyabban

építi be amit tanultunk. Amikor érdeklődünk valami iránt, akkor mihelyst választ kapunk egy agyunkban motoszkáló kérdésre, az sikert jelez az agyunknak. Ilyenkor dopamin szabadul fel és a válaszhoz tartozó tény vagy cselekvés hatékonyabban rögzül a memóriánkban.
Már hallom is: „Hogyan legyek motivált ha nem érdekel a matek?" Van egy trükk. Úgy kell beülni egy órára hogy fel kell tenni kérdéseket arról, a mai nap mire várom a választ. A jobbfajta tankönyvek az új anyagot kérdésekkel kezdik és nem válaszokkal. Kérdésekkel fel lehet kelteni az agy érdeklődését, motivációját. Amikor megkapjuk a választ, az egy várakozás feloldása, dopamin felszabadulás és hatékonyabb tanulás.

Ne magold, gyakorold!
Mint arról bőségesen írtunk, agyunk számos területből áll, mindegyik saját feladatokat old meg. A látókérgünk a szemből érkező képet dolgozza fel, a testérző kérgünk, a törzsdúcokkal egyetemben a minket ért bőringereket, az izmok, végtagok állását, és a test működtetéséért, egyensúlyban tartásáért felelős ingereket dolgozza fel. A tényeket és adatokat a homloklebeny és a hippokampusz értelmezi, az érzelmeket az amigdala segítségével tanuljuk meg. Az egyes dolgok memóriája az adott dolog feldolgozásáért felelős agyi területen tárolódik. Amit megtanulunk az azt feldolgozó agyterületen raktározzuk. Ezért a memóriának számos fajtája van. Amit az egyik agyterület tanul, ahhoz a másik egyáltalán nem vagy csak nehezen, lassan, kerülő úton fér hozzá. A memóriafajtákról és működésükről itt írtunk bővebben.
Mindezek alapján abszolút igaz az a mondás, hogy: „könyvből nem lehet úszni tanulni". Azért, mert amikor olvasunk arról hogyan kell úszni, azt homloklebenyünk értelmezi és a tények bejutnak a hippokampuszba, de mindebből semmi nem jut el a mozgató kéreg-törzsdúcok rendszerbe, azaz nem fogunk megtanulni úszni. Tanulni abban a modalitásban (agyi és memória rendszerben) kell amiben majd azt használni fogjuk. Ezt hívják aktív tanulásnak, amikor használjuk amit tanulunk, nem csupán passzívan elraktározzuk. Ha számtech órán a tanár mutat egy videót hogyan kell programozni, vagy szöveget szerkeszteni, akkor nem elég megnézni a videót, hanem végig kell csinálni azt amit ott mutatnak. Amikor csináljuk bevonódnak azok az agyi területek, amiket a feladat megoldásakor kell használnunk. Belemegy az „izom memóriába". Amikor, mondjuk az angol órán, a tanár elmondja a nyelvtani szabályokat, akkor nem csak a szabályokat kell megtanulni, hanem használatukat is. Gyorsan alkossunk mondatokat, ragozzunk és nem fejben, hanem mondjuk is ki. Csak ekkor fogunk hatékonyan megtanulni beszélni és használni a megfelelő szerkezeteket. Ha például szavakat tanulunk sokkal hatékonyabb, ha a tanulandó szóval mondatokat alkotunk. A szavakat beépítjük egy mondatba és használjuk. Amikor később beszélni akarunk, agyunk beszédközpontja már tudja majd használni. Gyakorlás híján legfeljebb a hippokampuszba, a ténymemóriába fog beépülni.



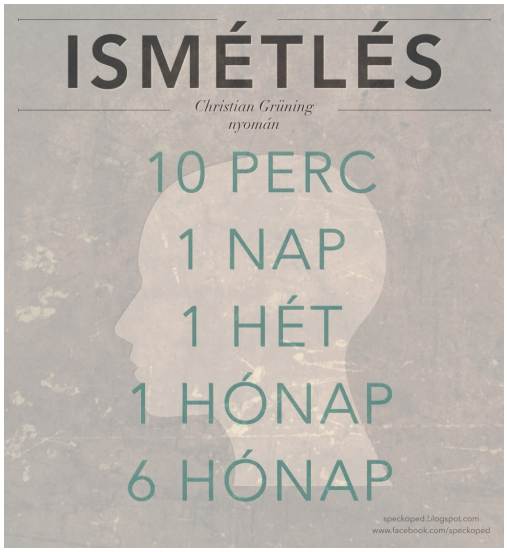
Könyvből nem lehet úszni tanulni! Csináld amit tanulsz, ne csak az agyadba próbáld gyömöszölni.

Egy igen hasznos trükk: sokkal hatékonyabban tanulhatunk úgy szavakat, hogyha egyszerre több új szóval alkotunk mondatokat, használjuk és összekötjük őket. Az agy hajlamos arra, hogy csomagokban tanuljon. Ha 5 szót becsomagolunk egy mondatba akkor egy mondat csomagban 5 szót is hatékonyabban tanulhatunk egyszerre. Nem beszélve arról, hogy amíg kiötöljük hogyan tegyünk 5 szót egy értelmes mondatba, alaposan dolgozunk velük és jobban tanulunk. Ugyanígy, amikor történelmet tanulunk, hatékonyabb hogy ha nem csak a mohácsi vész időpontját tanuljuk meg, hanem kötjük az eseményt előtte és utána lévő

dolgokkal. Beépítjük egy kapcsolati hálóba, összefüggéseket alkotunk, tanulunk meg. Így könnyebb lesz előhívni amikor szükség van rá.
A fentiek miatt látszik miért időpocsékolás amikor valaki a telefonján a szocmédia képeit pörgeti, likeol, egyikről ugrik a másikra. Befogadja, de aktívan nem csinál semmit, nem is tanul semmit. Ennél még az is jobb ha játszik a telefonján, mert abban legalább van valami aktív, cselekvő, tanuló dolog.

Újra és újra....

A harmadik tipp megint egy meglehetősen elcsépelt, de magas igazságtartalmú dologgal kezdődik: „Ismétlés a tudás anyja". Mint az előző bejegyzésben és az első tippben is felidéztük, agyunk csak a fontos dolgokat tanulja meg. Ami csak egyszer történik velünk – hacsak nem valami nagyon rossz vagy nagyon jó– nem igazán fontos hogy megtanuljuk, mert nem számíthatunk arra, hogy megint előfordul. Ezért agyunk azokat a dolgokat amikkel többször találkozunk jobban megtanulja. Minden alkalom, amikor valami előfordul, hagy egy kis nyomot az agyunkban, ha gyakran előfordul akkor erősebb nyomot hagy és jobban, tovább rögzül. A házifeladat nem azért van hogy a tanár kellemetlen délutánt szerezzen, hanem azért mert az órán elhangzott dolgokat próbálja előhívni, hogy ismét találkozzunk vele. Célja az, hogy ami korában előfordult, azt újra előhívjuk és aktívan használjuk. Ezzel újra, mozgósítjuk agyunkban a nemrég megerősödött mintázatokat és tovább erősítjük azokat. A házifeladatot a feladás napján érdemes megcsinálni, nem pedig a legközelebbi óra előtt, mert ilyenkor még nem telt el túl sok idő a felidézés számára és hatékonyabban rögzül amit meg kell tanulnunk.



Ismétlés a tudás anyja

Aludj rá egyet!

Ha egy bonyolult döntésben kell határoznunk, gyakran mondjuk azt: „Erre alszom egyet." Van értelme, mert agyunk álmában is dolgozik és sok minden kikristályosodhat. De nem csak egy döntésre, hanem az újonnan tanultakra is aludni kell. Mint azt a memória kialakulásának lépéseit leíró bejegyzésben részleteztük, amikor egy összefüggést agyunk fontosnak talál behelyezi a hippokampusz középtávú memóriájába ahonnan a memórianyom alvás alatt kerül át a hosszútávú memóriába. Ha nem alszunk a memórianyom nem kerül be a hosszútávú memóriába.



Egy döntés előkészítésére és a frissen megtanult dolgokra érdemes aludni egyet. Agyunk álmunkban rendezgeti a dolgait, hagyjuk hadd

matasson.

> Ezt kísérletekben is bizonyították. Amikor egy patkánynak tanítottak valamit és ezt követően megzavarták alvását, akkor később azt nehezebben tudta előhívni, alkalmazni, mint az a társa, akit hagytak békében aludni.

Azaz az érettségi vagy egy vizsga előtt áttanult, álmatlan éjszaka után másnap még valamit vissza tud mondani az ember, de később nem fog rá emlékezni. Én a magam részéről a vizsgák előtti napon pihentettem az agyamat, hagytam ülepedjenek a dologok. Elmentem kirándulni vagy moziba és aludtam a megtanultakra.

Fontos, hogy unatkozz!

Azt már egy ideje pedzegették az idegtudósok, hogy agyunk alvás közben sem pihen, hanem újrarendezgeti tudásunkat. Az elmúlt évtizedben viszont –az fMRI vizsgálatok eredményeként– az is kiderült, hogy még akkor sem pihenünk, amikor bambulunk, unatkozunk. Sőt! Úgy tűnik az unatkozás állapota meglehetősen fontos személyiségünk/Énünk fejlődése szempontjából. Amikor az fMRIvel elkezdtünk finom tér és időbeli felbontással, milliméteres és töredék másodperces szinten belelátni agyunk működésébe kiderült, hogy eltérő feladatok és helyzetek megoldása során különböző feladat-függő agyi funkcionális hálózatok kapcsolódnak be (errő itt írtunk bővebben). Az egyes feladatokhoz az azok megoldására alkalmas agyterületeket szervezi össze a homloklebeny. Hasonlóan ahhoz, mint amikor egy mesterember egy adott feladathoz a megfelelő szerszámokat készíti elő a műhelyben. Az agy a funkcionális hálózatok kiválasztását sokkal gyorsabban csinálja, másodpercenként vált közöttük.



Amikor unatkozunk, agyunk akkor is dolgozik. Végre nem a külső ingerek vezérlik, hanem van ideje,

hogy személyiségünket, Énünket építse. Unatkozz néha, fontos!

A kutatók azt találták, hogy amikor épp nincs semmilyen kívülről érkező, inger-vezérelt vagy belülről érkező, állapot-vezérelt helyzet, akkor agyunkban aktiválódik az alapértelmezett hálózat. Ezt angolul Defult Mode Networknek, DMN-nek nevezik. Amikor kibogarászták a DMN-ben milyen agyterületek vesznek részt, kiderült, hogy csupa olyan, amely személyiségünk, énünk kialakításában fontos. Értelmezi kik vagyunk, hol vagyunk, mi a dolgunk, miket kell megoldanunk, honnan jöttünk, hova akarunk menni. Agyunknak tehát szükség van a „*semmi nem történik, unatkozok, mit csinááájak*" állapotra ahhoz, hogy teljes, önmagát megértő és fejlesztő elmét hozhasson létre. No persze az sem jó ha valaki egész nap a köldökét nézi, de időnként erre is szükség van.
És itt megint ostoroznom kell az állandó telefon nyomogatást. Ha valaki megállás nélkül ingerekkel eteti agyát, annak nincs ideje bekapcsolni a DMN-t és elmarad a személyiség csiszolása. A telefonfüggőség megakadályozza agyunk helyes fejlődését.

Vágjatok bele hát a közelgő tanévbe ezekkel a tippekkel.

Szerző: **Gulyás Attila**

Molecular Frontiers Szimpózium 2026, Budapest: Mi lenne velünk tudomány nélkül?

Szeptember 24–25-én különleges tudományos találkozónak ad otthont az ELTE Lágymányosi Campuszának Gömb Aulája.
A Molecular Frontiers Symposium 2026-os előadói között négy Nobel-díjas kutatót találunk, de talán még érdekesebb, hogy az előadók tudományterületei a sejtosztódástól és az élet eredetétől a DNS-nanotechnológián és az antibiotikum-rezisztencián át egészen a levegőből történő vízkinyerésig terjednek. Az idei találkozó témája arra kérdez rá, milyen lenne a világ tudomány nélkül? A részvétel ingyenes, de regisztrációhoz kötött; az előadások angol nyelvűek.



A téma ugyan nem az agykutatás körül forog, de mint egy tudomány népszerűsítő blog szerkesztője fontosnak tartottam, hogy felhívjam rá a figyelmet. A konferencia jelmondata nem véletlenül egy állítás, hanem egy kérdés. A Molecular Frontiers 2006-os alapítója Bengt Nordén svéd fizikai kémikus szerint egy kérdés sokkal fontosabb mint a válasz. Kitartó Olvasóinknak bizonyára ismerős ez a hozzám közelálló nézőpont. Épp a minap írtam a kérdések fontosságáról a hatékony tanuláshoz szükséges tipplistában. Agyunk a kérdésekre kattan rá, ezek motiválnak és építik be a válaszokat a memóriába.
A Molecular Frontiers két célt fogalmazott meg. Egyrészt szeretné bemutatni a fiatalok számára azokat a kutatási területeket, ahol éppen valami alapvetően új történik. Másrészt – és egy tudománykommunikációs blogon ez az érdekesebb – **nem pusztán azt akarja megmutatni nekik, hogy mit tudunk, hanem azt is, hogyan jutunk el a még megválaszolatlan kérdésekig** (lásd #agytechnikák rovat a mi esetünkben).



Molecular Frontiers Inquiry Prize: a legjobb kérdéseket feltevő 18 év alattiakat díjazzák vele.

Ennek megnyilvánulása a Molecular Frontiers Inquiry Prize, mely nem a jó választ, hanem a jó kérdést díjazza. A 2007-ben elindított verseny meglehetősen szokatlan: a **18 év alatti fiataloknak nem egy feladat helyes megoldását kell beküldeniük, hanem kérdezniük kell. Minél jobb tudományos kérdést.** Kérdezz te is!
A kezdeményezés mögött az a gondolat áll, hogy a tudományt az oktatásban túlságosan gyakran kész válaszok gyűjteményeként mutatjuk be. Megtanuljuk, hogyan épül fel az atom, hogyan működik a DNS vagy milyen egy sejt szerkezete, majd dolgozatban visszaadjuk a helyes választ. A valódi kutatás azonban szinte fordítva működik. A kutató számára gyakran nem az a legnehezebb, hogy megtalálja a választ, hanem hogy felismerje: mi az a kérdés, amelyet érdemes feltenni. A Molecular Frontiers ezért a kíváncsiságot önálló tudományos készségként kezeli. Az Inquiry Prize történetében olyan kérdések kaptak elismerést, amelyekre esetenként még a tudomány sem tud biztos választ adni. Ez nem hiba, hanem éppen a lényeg.

A Molecular Frontiers története húsz évvel ezelőtt kezdődött. A kezdeményezést 2006-ban egy nemzetközi tudóscsoport indította útjára Bengt Nordén svéd fizikai kémikus vezetésével. Az alapgondolat egyszerű volt: miközben a molekuláris tudományok egyre nagyobb hatással vannak az életünkre, a fiatalok természettudományok iránti érdeklődése sok országban csökken. A Molecular Frontiers ezen szeretett volna változtatni. A névben szereplő „molecular” szót nem érdemes túl szigorúan értelmezni. A szervezet érdeklődése a kémián jóval túlterjed: biológia, orvostudomány, fizika, anyagtudomány és az élet eredetének kutatása egyaránt belefér. Ami összeköti ezeket, az a molekuláris nézőpont: hogyan magyarázhatók a körülöttünk és bennünk zajló jelenségek az anyagot felépítő molekulák szerkezetéből és kölcsönhatásaiból?

Ezt a szemléletet szolgálják a Molecular Frontiers szimpóziumai is. A szervezet az elmúlt két évtizedben Stockholmtól Tokión és Szingapúron át Szöulig rendezett találkozókat, amelyekre rendszeresen hívták meg egy-egy terület legjelentősebb kutatóit és Nobel-díjasait. Budapest sem először kerül fel a térképre: 2017-ben már rendeztek itt Molecular Frontiers szimpóziumot, akkor közel ezer fiatal és kutató részvételével. Az idei rendezvény azonban különleges abból a szempontból is, hogy a Molecular Frontiers fennállásának huszadik évfordulójához kapcsolódik.
A 2026-os előadói névsor valóban figyelemre méltó.

4 Nobel díjas:

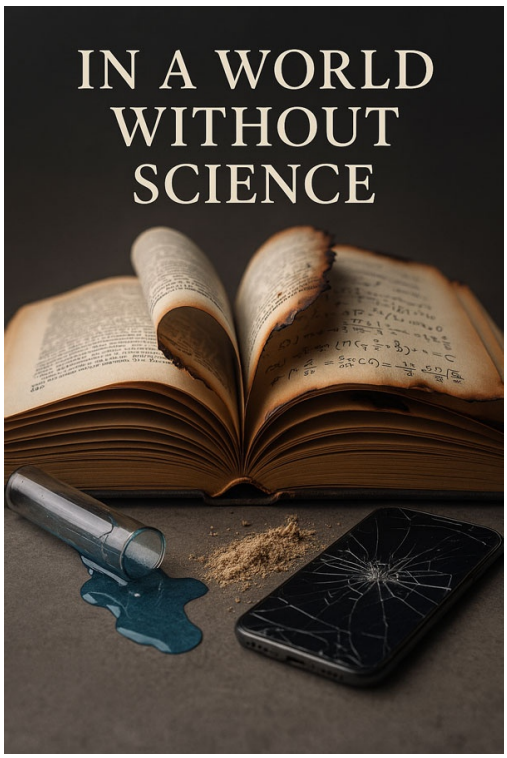
- **Jack Szostak**, a 2009-es orvosi Nobel-díj egyik kitüntetettje eredetileg a telomerek és a telomeráz kutatásával vált világhírűvé, az utóbbi években azonban az élet eredetének egyik legalapvetőbb problémájával foglalkozik: hogyan jöhettek létre az első, önmagukat fenntartani és szaporítani képes primitív sejtek?
- **Tim Hunt** 2001-ben kapott orvosi Nobel-díjat a sejtciklust szabályozó fehérjék, a ciklinek felfedezéséért. Ezek a molekulák segítenek eldönteni, mikor kezdjen osztódni egy sejt – és ezzel a daganatok kialakulásának megértésében is alapvető szerepük van.
- **Jean-Marie Lehn**, az 1987-es kémiai Nobel-díj kitüntetettje a szupramolekuláris kémia egyik megteremtője. Ennek a területnek már nem egyszerűen az a kérdése, hogyan kapcsolódnak egymáshoz az atomok egy molekulán belül, hanem az, hogyan ismerik fel egymást és hogyan szerveződnek nagyobb rendszerekké maguk a molekulák.
- A negyedik Nobel-díjas, **Omar Yaghi** egészen friss díjazott: 2025-ben kapta meg a kémiai Nobel-díjat. Az általa létrehozott rendkívül porózus molekuláris szerkezetek, a fémorganikus vázak – MOF-ok – többek között gázok tárolására, szén-dioxid

megkötésére, sőt a levegő páratartalmából ivóvíz előállítására is használhatók.

Külföldi kutatók:
De a „nem Nobel-díjas" előadók névsora sem sokkal kevésbé érdekes. **Robert Langer**, az MIT kutatója a modern gyógyszerleadási technológiák és a szövetmérnökség egyik úttörője. **Daniela Rhodes** a kromatin és a telomerek szerkezetének kutatója, **Dinshaw Patel** a nukleinsavak és fehérje–nukleinsav komplexek szerkezeti biológiájának meghatározó alakja, **Reiko Kuroda** pedig a molekuláris és biológiai kiralitást, vagyis az élővilág különös jobb–bal aszimmetriáját kutatja.

Magyar kutatók:
A programban két magyar kutató is szerepel. **Pál Csaba**, a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont kutatója az antibiotikum-rezisztencia evolúcióját vizsgálja, **Buzás Edit**, a Semmelweis Egyetem professzora pedig többek között a sejtek közötti kommunikációban szerepet játszó extracelluláris vezikulákat kutatja. A tíz előadó között ott lesz továbbá Yamuna Krishnan, aki DNS-ből épít olyan nanoméretű mérőeszközöket, amelyek élő sejtek belsejében képesek kémiai paramétereket mérni.

Az idei szimpózium címe – In a World Without Science – első pillantásra kissé furcsán hangozhat egy olyan rendezvényen, ahol a világ vezető kutatói beszélnek a legújabb eredményeikről. Valójában azonban jól illeszkedik a Molecular Frontiers eredeti céljához. A tudomány eredményeit hajlamosak vagyunk adottnak tekinteni. Antibiotikumot szedünk, mobiltelefont használunk, műholdas navigációval találjuk meg az utat, az orvos képalkotó berendezéssel néz a testünk belsejébe, miközben az élelmiszereink előállításától az ivóvízig szinte minden mögött évszázadok felhalmozott tudományos ismerete áll.



Éppen ezért érdekes megfordítani a kérdést: Milyen lenne a világ, ha mindez nem lenne? És talán még fontosabb a következő kérdés: milyen lesz a világ húsz, ötven vagy száz év múlva attól függően, hogy milyen kérdéseket tesznek fel a mai fiatalok? A Molecular Frontiers szellemiségéhez valószínűleg ez utóbbi kérdés áll a legközelebb.

A Molecular Frontiers Symposium Budapest 2026 szeptember 24–25-én lesz az ELTE Lágymányosi Campus Gömb Aulájában. A részvétel ingyenes, de regisztrációhoz kötött; **az előadások angol nyelvűek**. A rendezvényt az ELTE mellett a HUN-REN Magyar utatási Hálózat is támogatja.

Szerző: **Gulyás Attila**

Mit csinálnak a kutatók nyáron? A pihenés meglehetősen fárasztó formáját választják, konferenciára mennek

A nyár a kutatók életritmusára is kihat, de nem feltétlenül a lazítás irányába. A nyári „szünetre" időzíti a FENS, a Federation of European Neuroscience Societies, azaz az Európai Idegtudományi Társaságok Szövetsége a páros években megrendezett európai idegtudós találkozót. Idén a július 6 és 10 között Barcelonában rendezett FENS konferencián több mint 8000-en vettek részt, 5000 tudományos eredményt mutattak be 400 előadáson, a többit a poszter szekciókban.



Az európai idegtudósokat Barcelonába váró konferenciaplakát

Az előző mondatban meglehetősen sok információ van, és megindulhat az Olvasó agya. Elsőre meglehetősen jól hangzik, hogy az ember elutazik a kollegáival, barátaival Barcelonába, megnézheti Gaudi épületeit, fürödhet a tengerben, és esténként tapas bárokban borral öblítheti le a szardellás szendvicseket. Aztán amikor az olvasó eljut a mondat második feléhez megkérdezi: *Hogy lehet ilyen mennyiségű információt megosztani és befogadni?*

> És akkor a FENS még eltörpül az amerikai idegtudományi konferencia, a Society for Neuroscience, azaz SFN konferenciája mellett, amit a világ minden részéről 25-30 ezer (!) kutató látogat meg. Éppen ezért csak néhány amerikai városban lehet megtartani, mely rendelkezik megfelelő méretű konferenciaközponttal.

Miért járnak a kutatók konferenciákra?
A konferenciák a kutatók számára annyira meghatározóak, mint a gyerekeknek a Karácsony, a felnőtteknek az az adóbevallás, a cégeknek a cégbeszámolók elkészítése. Mindenki izgatottan várja és készül rá. *De miért is?*

Newton azt mondta, hogy „Ha messzebbre láttam, az azért volt, mert óriások vállán álltam." Ebben a mondásban benne van az, hogy a tudomány a korábbi eredményekre építkezik. Ahhoz hogy ez működjön, ismerni kell egymás eredményeit, meg kell győződni egy újabb eredmény helyességéről és beszélgetések során új kérdésekkel előállni, melyek alapján új eredmények születnek. Egy tudományos konferencia alkalom, legfrissebb, még nem publikált eredményeink bemutatására, ezek megbeszélésére, megmérettetésére más

kutatókkal, új ötletek felvetésére, és ha az másoknak is tetszik új együttműködések kialakítására. Emellett találkozhatunk régi kollegáinkkal, korábbi diákjainkkal, akik a világ egy másik részén dolgoznak, hogy új módszereket és szemléletmódokat tanuljanak. A napi program zárása után a kutatók kirajzanak a városba és éttermekben, kocsmákban, söralátétet, evőeszközöket és fogpiszkálókat felhasználva mutatják be egymásnak miket is találtak, gondolnak. Ezen beszélgetések során korábbi közös eredményeinkre, kérdéseinkre és elakadásainkra újabb irányokból nézhetünk rá és új megoldásokat találhatunk.

A konferenciákra indulást megelőző hetekben a laborokban kialvatlan, pörgős embereket látni, akik posztereket készítenek vagy előadásaikat csiszolgatják. Ennek nem feltétlenül az az oka, hogy mindenki az utolsó pillanatra hagy mindent, és mint a rossz diák, csak a vizsga előtti éjszaka tanul. A tudomány az új dolgok felderítéséről szól. Kísérletezünk, próbálkozunk és ezek során a kudarcokból tanulva jövünk rá új dolgokra. Azaz az ember megpróbálja mindig a legfrissebb, de már az ellenpróbákat kiállt, megbízható eredményeit megmutatni egy konferencián. Ezért az utolsó hetek lázas munkája. A poszterek egy 1m x 1.5m-es plakát formájában lehetőséget adnak arra, hogy munkánk eredményét bemutassuk. Gyakran előfordul, hogy valaki a posztert nyomtató cégtől megy a repülőtérre, eredménye annyira friss és ropogós. A hátukon a poszter tokba csavart munkájukat cipelő kutatókat „bazookások”-nak, azaz páncélöklösöknek becézik a konferencialátogatók.



Így látja az AI a konferenciára posztertokokkal induló kutatókat.

Hogyan épül fel a program?

Egy konferencián előadásokon és posztereken mutatják be -gyakran párhuzamosan- az eredményeket. Ez két teljesen eltérő műfaj, más célokkal. Egy nagy konferencián –márpedig a FENS annak számít– a nap elején, végén, esetleg közepén plenáris előadásokat szerveznek a hatalmas nagyelőadóteremben, ahova sokan befférnek. Ezeken az előadásokon egy ismertebb, komoly életművel rendelkező kutató mutatja be átfogóbban korábbi és újabb eredményeit, 40-60 percben, jó esetben egy kitekintéssel és új kérdésekkel zárva azt.Mivel – mint azt az #agyséta és #agytechnikák rovatok bemutatták– az idegtudománynak rengeteg ága-boga van, ezek az előadások közérthetőbbek, hiszen olyanokat is érdekelhet akiknek nem ez a szakterülete. Az agykutatás ugyanis akkora téma, hogy nem lehet az ember mindenben szakértő, van amiben még kicsit sem. Egy molekuláris biológus viszonylag rossz az agyi funkcionális hálózatok szerveződésében és fordítva. De az ilyen

előadások nagyon élvezetesek és gondolatébresztőek szoktak lenni. Sokan, sokáig emlegetik és elősegíthetik új kutatási irányok kialakulását. Én is emlékszem néhány ilyen előadásra, pl. a méhek navigációjáról vagy a látásnak és hallásnak a beszédértésben fontos koordinációjáról (erről írtam is a McGurk hatás bemutatásánál).



Plenáris előadás, többezren látogatják, mert könnyen befogdható módón mutat be egy szakterületet



Gilles Laurent francia neurobiológus előadása. Laurent volt az egyik első aki az egyedi idegsejtaktivitás vizsgálata helyett a neuronok populációs aktivitásának (a jelentést hordozó mintázatoknak) elemzését megkezdte. Előadásában polipokról, gyíkokról, sáskákról is beszélt, mert több féle modell állattal is dolgozik.

A FENS 2026 plenáris előadásai együtt jól megmutatták, milyen irányba halad ma az idegtudomány. A témák a fejlődő idegi hálózatoktól a gén–környezet kölcsönhatásokon és a szinaptikus plaszticitáson át egészen a nagy neuronpopulációk működéséig íveltek. Ezekből hat előadást mutatunk be:

- Guillermina López-Bendito azt mutatta be, hogyan alakulnak ki az érzőrendszerek kapcsolatai a genetikai program és a fejlődés során spontán megjelenő idegi aktivitás kölcsönhatásából. A fontos üzenet az, hogy az agy nem egyszerűen „genetikailag huzalozódik”: saját korai aktivitása is alakítja a kapcsolatrendszerét.

- Elisabeth Binder a stressz molekuláris hatásairól és a gén–környezet kölcsönhatásokról beszélt. A pszichiátriai sérülékenység nem vezethető vissza sem pusztán génekre, sem pusztán környezeti hatásokra; az számít, hogyan reagál egy adott genetikai háttér a stresszre, és milyen tartós molekuláris változásokat hagy maga után.
- Ila Fiete előadása azt vizsgálta, hogyan jelenhetnek meg bonyolult kérgi struktúrák – térképek, modulok és hierarchiák – viszonylag egyszerű fejlődési és hálózati szabályokból. A központi gondolat az önszerveződés: komplex agyi reprezentációkhoz nem feltétlenül szükséges minden részletre külön genetikai instrukció.
- Yukiko Goda a szinaptikus plaszticitásról beszélt, de nem az egyes szinapszisokat elszigetelten vizsgálva. A hangsúly azon volt, hogy a szinaptikus erősséget a helyi hálózat, a sejttípusok és homeosztatikus mechanizmusok együtt szabályozzák. A „szinaptikus kód” így nem egyetlen kapcsolat tulajdonsága, hanem egy egész mikroáramkör szerveződési szabálya.
- Gilles Laurent evolúciós perspektívából közelítette meg az idegi hálózatokat. Nagyon különböző állatcsoportok idegrendszereit összehasonlítva azt hangsúlyozta, hogy az evolúció ugyanazokat a számítási feladatokat sokféle áramköri megoldással képes megvalósítani.
- Kenneth Harris plenárisa a nagy léptékű kérgi populációs kódolásról szólt. A modern többsejtes mérések azt mutatják, hogy a neuronális aktivitásban egyszerre jelennek meg az érzékelt ingerek, a mozgás, az éberségi állapot és más belső változók. Emiatt egyre kevésbé elegendő egyes neuronok „funkcióját” keresni; inkább teljes populációk magas dimenziós aktivitását kell értelmezni.

  Összességében három közös motívum rajzolódott ki: az **önszerveződés**, a **kontextusfüggő működés**, valamint az elmozdulás az izolált sejtek és szinapszisok felől a **teljes hálózatok és populációk** felé.

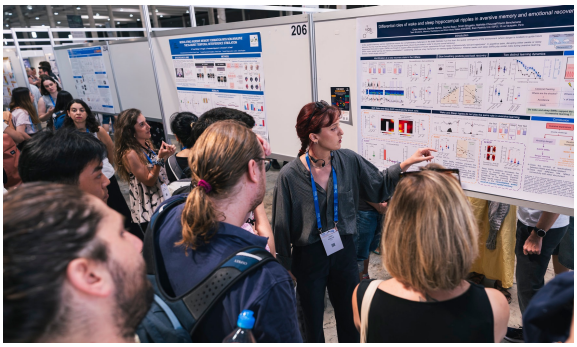
Az előadások túlnyomórésze azonban rövid 8-10 perc előadás, plusz 2 perc kérdezz-felelek formában zajlik. Ezeket az előadásokat egy-egy témát körüljáró, meglehetősen szakosodott, technikai szimpóziumokba szervezik, melyekre a kutatócsoportok idősebb és fiatalabb tagjait is meghívhatják előadóknak. Gyakran szerveznek kimondottan pályakezdő kutatóknak szimpóziumokat, hogy bemutathassák munkájukat és beletanuljanak ebbe a nagyon nehéz formátumba. Nagyon nehéz ugyanis 8 percben elmondani egy munkát, és a szimpózium elnöke nem kegyelmez az időhúzóknak. Modortalanság más idejébe belenyúló előadást tartani. Ezért nagyon gyakran a szükséges részleteket egy-vagy több, az előadáshoz társuló poszteren mutatják be a kutatócsoportok. Általában 4-5 előadás és ezt lezáró vita alkot egy szimpóziumot. A nagy konferenciákon ezek délelőttönként és délutánonként 1-2 idősávban zajlanak párhuzamosan kisebb előadótermekben (4-8 egyszerre). Azaz jól meg kell gondolja az ember melyik szimpóziumra szánja az idejét.



A műszer és vegyszergyártó cégek standjai mögött poszterek végeláthatatlan sora látszik.

A harmadik bemutatási forma a poszterek. Ezek konferencia mérettől függően fél-, egy-, két- napig tekinthetők meg egy hatalmas kiállítóteremben, végtelen sorokban. A posztereket tematikusan csoportosítják (így a hasonló kérdéseket vizsgáló csoportok egy kupacban megbeszélhetik eredményeiket) és a posztert bemutató kutatónak bizonyos időpontban a poszternél kell tartózkodnia, hogy kérdésekre tudjon válaszolni. Általában ezek az idősávok a

szimpóziumok és a plenáris előadások közötti szünetekben vannak, hogy mindenki ott tudjon lenni.
Jó posztert készíteni komoly munka, és sok finomságra kell ügyelni. Ugyanis több ezer poszter van és a látogatók nagyon meggondolják melyiknél mennyi időre tudnak megállni. Tréfásan, egy evolúcióbiológiai példát hozva: egy jó poszternek úgy kell kinéznie mint egy pávakakasnak. Messziről látszon, hogy értékes, erős tartalma van, tetszen a pávatyúkoknak, de a ragadozóknak is mutassa, hogy ha kell még hatalmas farkával is el tud repülni, nem érdemes rá vadászni. Azaz a poszternek kell egy ütős cím, amiben az eredmény is benne van. Érdemes aztán kiemelni a kérdést és az erre kapott választ, hogy messziről is érthető legyen. Ha ez megfogott valakit, akkor az ottmarad és elkezdi részletesen végignézni az eredményeket, amiket szintén érdemes tömören, pontokra bontva felépíteni.
A magam részéről én a sokadik konferencia után már csak a posztereket jártam, mert míg egy szimpóziumon 8 percig lehet beszélni az eredményekről és 1-2 perc áll rendelkezésre a megbeszélésre, addig a poszterek mellett addig beszélgethet az ember míg állni bír a lábán. Mellesleg ez egy meglehetősen valós behatároló tényező, hiszen egy FENS konferencián napi 800 posztert mutatnak be. Nyilván esélytelen, hogy az ember mindet megnézze. Előző este vagy aznap reggel az előadás-szimpózium-poszter szekció listából (ehhez már telefonos appok segítik a keresést) eldönti mikor hova menne. A posztereket én mindig úgy néztem, hogy alaposabban megnéztem a saját területem eredményeit, ebből kiválasztotta 3-4 posztert amihez visszatértem, amikor ott voltak a kutatók, hogy hosszabban beszélgethessünk. De végifutottam (majdnem szó szerint) az összes szekció poszterein is , hogy ha valami érdekes akad, ne maradjak le róla. Időnként váratlan kincsekbe vagy érdekes gondolatokba boltik az ember, kitárul a világ.



Poszterét mutatja be egy kutató. Ilyenkor működik igazán a tudomány! Kérdések és válaszok csiszolják az eredményeket.

Azzal folytatjuk majd, hogy milyen trendek jellemezték az idei FENS-et. Merre halad az idegtudomány?

Szerző: **Gulyás Attila**

Merre halad az agykutatás? Beszámoló az európai trendekről.

Egy konferencia alkalom arra is hogy megnézzük hol tart most egy tudomány, merre fejlődik, mik a trendek, hiszen mindenki a legújabb bogarait hozza el. Nézzük mik is voltak idén az európai trendek az agykutatásban, Európa legnagyobb agykutató rendezvényén a FENS 2026-on, ahol a molekuláris biológiától a mesterséges intelligencián át egészen a klinikai neurológiáig az idegtudomány teljes spektruma megjelenik.

A konferencia külön hangsúlyt helyezett a fiatal kutatók támogatására, a nyílt tudományra, az adatreprodukálhatóságra, valamint a mesterséges intelligencia és a nagy léptékű agyi adathalmazok elemzésének módszereire. Emellett több különprogram foglalkozott az európai agykutatás finanszírozásával, a "Brain Health" kezdeményezéssel és a tudományos érdekképviselettel.

A legszembetűnőbb változás talán az volt, hogy **a mesterséges intelligencia már nem külön kutatási területként jelent meg.** Néhány évvel ezelőtt még önálló szekciók



A Big-Data módszerek hatalmas mennyiségű adatot termelnek, amiből komoly matematikai módszerekkel bányásszák ki az összefüggéseket. Az AI és a BD témája lesz az idei agykutatás-blogunk is, hiszen az AI olyan új összefüggéseket is találhat az adatok között, amiket a korábbi módszerek nem tártak fel. Az ábra azt mutatja be, hogy a klinikai idegtudomány támogatásához milyen épésekben lesz a Big Datából Információ, abból Tudás, majd abból Terápia.

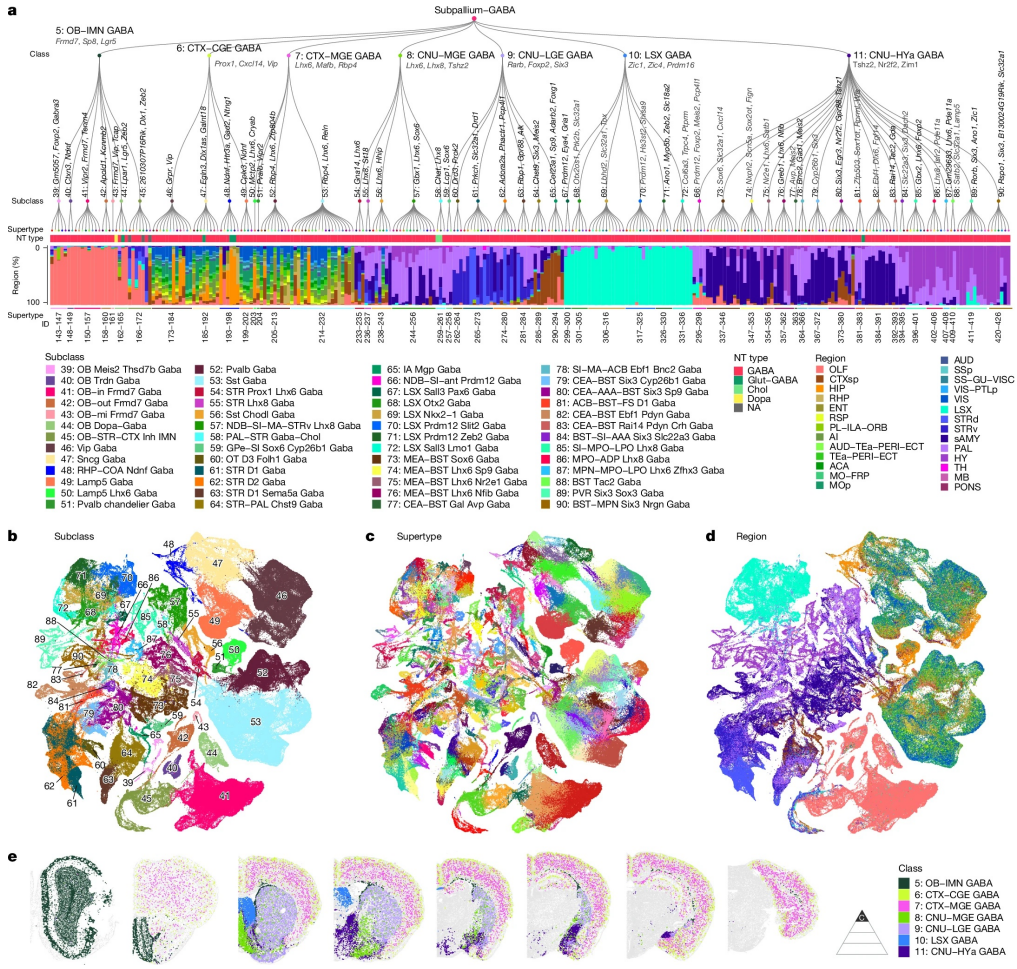
Ezzel párhuzamosan egy másik szemléletváltás is zajlik. A klasszikus idegtudomány jellemzően hipotézisvezérelt volt: a kutatók megfogalmaztak egy kérdést, majd célzott kísérletekkel igyekeztek eldönteni, igazuk van-e. Ma egyre gyakoribb a fordított út. A laboratóriumok először óriási adatbázisokat építenek fel, majd ezekben keresnek korábban ismeretlen mintázatokat. Mint arról korábbi bejegyzésekben is írtunk, egyetlen kísérlet során akár több tízezer sejt génexpresszióját mérik meg, vagy több ezer neuron aktivitását követik egyszerre, miközben nagy felbontású képalkotó módszerek és elektronmikroszkópos rekonstrukciók szolgáltatják az anatómiai hátteret. **Az idegtudomány belépett a „big data” korszakába.**

Az adatvezérelt megközelítés felvethet néhányunkban egy alapvető filozófiai problémát. Hova lesz így a kutatói kreativitás, a gondolkodás és a mechanizmusok megértése? Összegyűjtünk egy csomó adatot és az algoritmusok majd kidobnak valamit. Nem gondolom hogy ez –különösen a biológusok esetében–, megvetendő megközelítési mód lenne. A tudományos „folklór” (Hardy, Dirac, Lehman nyomán) azt mondja, egy matematikus 22-25 éves koráig alkot nagyot, egy fizikus kicsit később, de a biológusok még 50-60 éves korukban is képesek nagy összefüggéseket feltárni. Ennek oka az, hogy a tudományok között ilyen sorrendben nő a komplexitás és ezáltal a kölcsönható elemek száma. Egy matematikus axiómákat és logikai struktúrákat használ, egy fizikus ezeket átveszi, kicsit elhanyagol és mellé tesz megfigyeléseket a világról. A biológusnak rengeteg tényt, adatot, kivételt kell megtanulnia, és meglehetősen nagy háttértudást felhalmoznia a témájában. Ezután



Darwinból meglehetősen szakállas ember lett, mire összeállt fejében az evolúció elmélete az utazásai során gyűjtött Big Data tapasztalataiból.

fordulhat csak „termőre”. Lásd Humboltot, Darwint és az utazásaikat jóval később követő termékeny időszakot (Darwin 22 évesen indult a Beagle-el, és 50 évesen írta meg a Fajok eredetét).



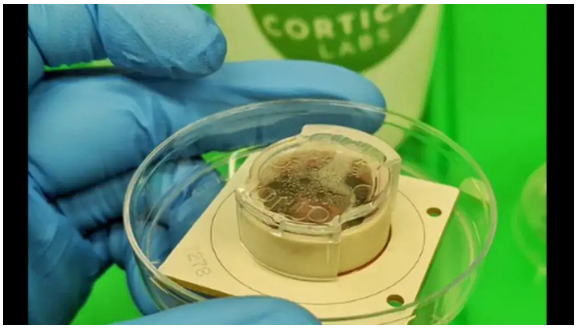
Az ábra az agy különböző területeiről vett mintákban található gátlósejtek génkifejeződése alapján alkotott 283 sejtcsoport összefüggéseit és elhelyezkedését mutatja be. Bevallom inkább elrettentés képpen mutatom be az ábrát, mint azzal a céllal hogy elmagyarázzam pontosan mi látható rajta. Az ábrát bemutató cikk több mint 30 kutató több éves munkájából készült.

Az új megközelítés egyik leglátványosabb következménye a sejttípusok újrafelfedezése. Évtizedeken át elegendő volt néhány kategóriában gondolkodni: piramissejtek, interneuronok, asztrociták. Az egysejt-RNS-szekvenálás azonban megmutatta, hogy ezek a csoportok valójában rendkívül sokféle sejtből állnak. Egyetlen agyterületen akár több száz vagy ezer molekulárisan elkülöníthető sejttípus is létezhet. Ez nem pusztán rendszertani érdekesség. Egyre inkább úgy tűnik, hogy különböző neurológiai és pszichiátriai betegségek más-más sejttípusokat érintenek, ezért a jövő gyógyszerei is sokkal célzottabban avatkozhatnak majd be.

A konferencia másik visszatérő motívuma az volt, hogy **az agyat egyre kevésbé tekintik egymástól független agyterületek gyűjteményének**. Akik olvasták az #agyséta negyedik évfolyamát és beleásták magukat a negyedik szerveződési szintbe (az agykérgi területek dinamikus kölcsönhatásába) azokat ez nem éri véletlenül. A kérdés már ritkán hangzik úgy, hogy „melyik agyterület felel ezért a funkcióért?”. Helyette azt próbálják megérteni, hogy milyen dinamikusan együttműködő hálózatok hozzák létre a viselkedést. A funkcionális hálózatok – például a Default Mode Network, a Salience Network vagy a Frontoparietal Control Network – ma már nemcsak az MRI-kutatásokban, hanem egyre inkább az

állatkísérletes idegtudományban is központi szerepet kapnak. Ez jól mutatja, hogy a hangsúly fokozatosan áttevődik az egyes agyterületekről a közöttük kialakuló kapcsolatrendszerre.

Szintén látványos volt az **organoidok** térnyerése. Ezek az emberi őssejtekből növesztett, néhány milliméteres „miniagyak" ma már messze nem laboratóriumi kuriózumok. Egyre inkább **a fejlődési rendellenességek, genetikai betegségek és gyógyszerfejlesztések modellrendszereivé válnak.** Az organoidokat ma már gyakran kombinálják génszerkesztéssel, több sejttípus együttes tenyésztésével és mikrofluidikai rendszerekkel, hogy minél jobban megközelítsék az emberi agy valódi működését.



A minapi hírben említett Cortical Labs cég agy organoidokat növeszt és számításokra próbálja rávenni őket. A tenyésztett 800 000 idegsejt -úgy-ahogy- de már képes egyszerű viedojátékokat játszani (a nagy nyelvi modellek alapjául szolgáló deep-learning hálózatok is így kezdték és mire vitték). Ez a technológia az organoidok kiválthatják majd az AI futtatásához szükséges adat farmokat és azok rettenetes energiaigényét.

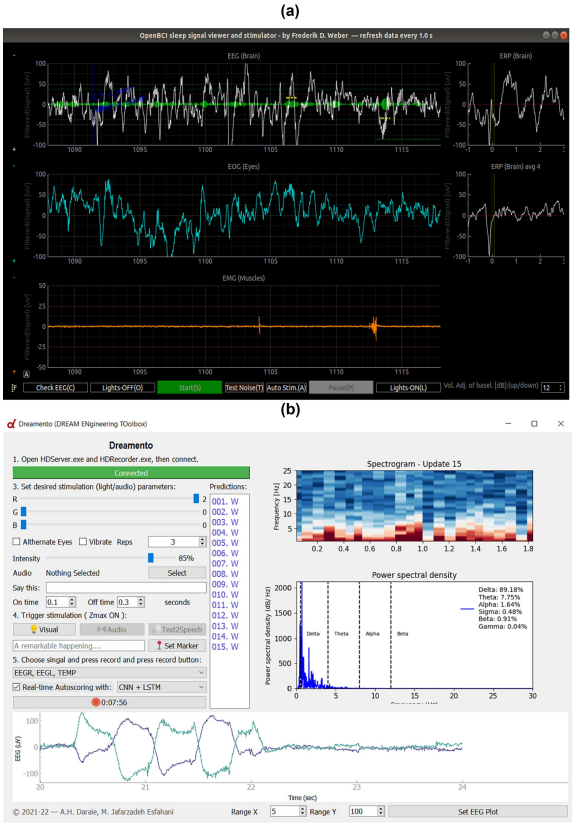
> Minapi hír, hogy az AI data farmok iszonyatos energiafelhasználásának kiváltására emberi organoidokban található neuronhálókat próbálnak ilyen feladatokra befogni, hiszen az emberi agy kb 20-30W teljesítményt használ csak. A hírben még az is ott volt, hogy nincs messze a dolog piacra dobása. Nekem ez kicsit ambíciózusan hangzik, nehezen tudom elképzelni, hogy valaki hamarosan egy tartályban agyat nevelget otthon a sarokban és őt kérdezi meg a ChatGPT helyett. Mostanában... A megközelítés érdekes, ígéretes, de még komoly mérnöki fejlesztést igényelhet. Egyenlőre messze nem kidolgozott, hogyan lehet információt MEGBÍZHATÓAN ÉS ISMÉTELHETŐEN rávinni, illetve kiolvasni élő idegsejtek hálózatából. Másik nehézségnek azt látom, hogy az AI-ban használt matematikai alapokon nyugvó mesterséges neuronok teljesen máshogy tanulnak mint a valós neuronok. Az sem egy triviális kédés, hogyan lehet mentéseket és visszatöltéseket csinálni egy biológiai rendszer esetében. És még nem is beszéltünk az etikai és jogi akadályokról.

Mindeközben a mérési technológiák is robbanásszerű fejlődésen mennek keresztül. A nagy sűrűségű elektródák, a Neuropixels szondák, a vezeték nélküli felvételi rendszerek, a kétfoton-mikroszkópia és a miniatűr hordható mikroszkópok lehetővé teszik, hogy **természetes viselkedés közben egyszerre több száz vagy akár több ezer neuron aktivitását kövessék.** Ez néhány éve még technológiai bravúrnak számított, ma viszont egyre több laboratórium számára válik rutinszerű módszerré.

A digitalizáció nemcsak az adatgyűjtést, hanem az agyról alkotott modelleket is átalakítja. Az európai EBRAINS infrastruktúra egyik fontos célja, hogy a különböző laboratóriumokból származó **anatómiai, molekuláris, elektrofiziológiai és képalkotó adatokat közös platformokra szervezze.** A hosszabb távú elképzelés egy olyan digitális agymodell létrehozása, amely képes különböző betegségek vagy kezelések hatását számítógépes szimulációban előre jelezni. Bár ez még távoli cél, egyre kevésbé tűnik science fictionnek.

Érdekes stratégiai változás figyelhető meg a kutatási prioritásokban is. Néhány éve még

szinte minden pályázat és konferencia a neurodegeneratív vagy pszichiátriai betegségekre koncentrált. Ma **egyre gyakrabban jelenik meg a „Brain Health" fogalma.** Ez jóval tágabb szemléletet képvisel: nem csupán a betegségek kezelésére, hanem az egészséges agyműködés megőrzésére, az öregedés lassítására, a mentális egészség támogatására és a megelőzésre helyezi a hangsúlyt. Ez jól illeszkedik az Európai Unió hosszú távú kutatásfinanszírozási stratégiájába is.



A COsleep projectben a kutató polgárok egyszerű, megbízható EEG kütyüt használva részt vehetnek az alvás kutatásában. Nem csak kísérleti nyulak, hanem az adatok feldolgozásában is részt vesznek.

Talán kevésbé látványos, de tudománytörténeti szempontból fontos változás **a nyílt tudomány térnyerése.** A konferencia számos előadása hangsúlyozta az adatok megosztását, a reprodukálható elemzéseket és a közös szoftveres infrastruktúrák használatát. Egyre több kutató tekinti természetesnek, hogy a publikációval együtt az adatokat és az elemzőprogramokat is hozzáférhetővé teszi. Ez jelentősen felgyorsíthatja az eredmények ellenőrzését és újrafelhasználását.

Már csak azért is, mert a tudományhoz így „citizen scientist"-ek azaz „kutató polgárok" is csatlakozhatnak. A csillagászatban ez már lassan két évtizede zajló folyamat (lásd Galaxy Zoo , Backyard Worlds: Cool Neighbors). A rengeteg mért adatot előfeldolgozott formában kiteszik az internetre és kérdéseket megfogalmazva kérik a lelkes amatőrök segítségét azok elemzésében. Ezek az amatőrök sok esetben, speciális megközelítésekben akár profibbak is lehetnek, mint a tudományt mesterségként űzők. Számos komoly eredményt jelent meg mostanában ahol a szerzők között számos kutató polgárt is felsoroltak, mert meghatározó módon járultak hozzá az eredményekhez. A NASA jelenleg 650 re teszi azoknak a cikkeknek a számát, amikhez a kutató polgárok is hozzájárultak. A NASA kutató polgár projektjei itt találhatók. De már megjelentek az agykutatást segítő kutató polgár projektek is:

- Mind Mapper
- Science Scribbler: Synapse Safari
- Neureka Project
- Quantified Scientist

Érdekes ugyanakkor azt is megfigyelni, **mi került háttérbe.** A korábban rendkívül népszerű,

egyetlen receptorra, jelátviteli útvonalra vagy neurotranszmitterre összpontosító kutatások ma már jóval kisebb figyelmet kapnak. Nem azért, mert elvesztették volna jelentőségüket, hanem mert **az idegtudomány fókusza egyre inkább az integráció felé tolódik.** A molekuláris mechanizmusok továbbra is alapvetőek, de ma már ritkán önmagukban érdekesek; inkább azért, mert hogyan illeszkednek a sejtek, hálózatok és viselkedések sokszintű rendszerébe.

Ha egyetlen mondatban kellene összefoglalni a 2026-os FENS Forum üzenetét, talán így lehetne: **az idegtudomány lassan kinövi redukcionista korszakát.** Nem azért, mert a molekulák vagy a sejtek kevésbé fontosak lettek volna, hanem mert a valódi kérdések egyre inkább a különböző szerveződési szintek összekapcsolásáról szólnak. Az agykutatás jövője valószínűleg nem egy újabb molekula vagy receptor felfedezésében rejlik, hanem annak megértésében, **hogyan épül fel ezekből a komponensekből az a rendkívül összetett rendszer, amelyet emberi agynak nevezünk.**

Szerző: **Gulyás Attila**

Ne feledjétek! Hamarosan Brain Bar a Zene Házában

Emlékeztető!

Európa Jövőfesztiválját fesztivált szeptember 17-18 rendezik meg a Zene Házában.



Az eseményre tanárok és diákok ingyen regisztrálhatnak. Akár egész osztályok is részt vehetnek reggisztrációt követően.

Az eseményről bővebben egy korábbi #agyhírek bejegyzésben írtunk.