

Humán agykérgi neuronhálózatok működése és szerotonerg szabályzása

Doktori értekezés tézisei

Komlósi Gergely

Témavezető:
Dr. Tamás Gábor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem
Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék
Biológia Doktori Iskola

2012

Szeged

BEVEZETÉS

Az emberi agykéreg a legbonyolultabbnak tartott élő struktúra. Az agykérgi neuronhálózatok megfelelő működésének hiányában számos kognitív funkciónk - mint az érzékelés, észlelés, gondolkodás vagy emlékezés -, sérül. A magasabb rendű kognitív folyamatok jelentős részét a kérgi asszociációs területekhez, de ezek közül is elsősorban a prefrontális agykérgi területek működéséhez kötjük. Az embernek, a többi emlős fajhoz képest fejlett kognitív képességeit leginkább a prefrontális kéreg fejlettségének, és terjedelmének az agykérgen belüli relatív gyarapodásának tulajdonítjuk. A kanadai pszichológus Donald O. Hebb elmélete szerint a mentális reprezentációk neurális szubsztrátjai olyan sejtegyüttesek, melynek tagjai a köztük lévő szelektíven megerősödött szinaptikus kapcsolatok révén képesek egyszerre aktív állapotba kerülni, és együttes aktivitásuk reprezentálja az agy számára a különféle kognitív entitásokat, valamint szekvenciális aktivációjuk szükséges a kognitív folyamatok lejátszódásához. Az agykérget alkotó idegsejtek szinaptikus kommunikációját, a neuronhálózatok sejt szintű működését és a sejtegyüttesek létét emberben még nem vizsgálták. Az agykéregre vonatkozó ez irányú ismereteink túlnyomórészt rágcsálókön, macskán és főemlősökön végzett kísérletekből származnak.

Az agykéregben előforduló idegsejteket alapvetően két csoportba oszthatjuk: glutamáterg piramissejtekre és GABAerg interneuronokra. Az aktivitás terjedését a kérgi neuronhálózatokban alapvetően az egymással szinaptikusan kapcsolt serkentő piramissejtek biztosítják. A piramissejtek az általuk felszabadított neurotranszmitter, a glutamát segítségével serkentik az általuk beidegzett poszt-szinaptikus idegsejtek működését. A piramissejtek közötti serkentő kapcsolatok azonban nagyon gyengék az agykéregben. Az általánosan elfogadott elképzelés szerint több tíz piramissejt együttes aktivációja szükséges ahhoz, hogy közös poszt-szinaptikus piramissejtjeikben akciós potenciált váltsanak ki és ezen szinkron tüzelő piramissejtek szekvenciális aktivációja szükséges az információ terjedéséhez a kéregben. Az aktivitás terjedését a kéregben a GABAerg interneuronok szabályozzák. Közös jellemzőjük, hogy GABA-t szabadítanak fel axonterminálisaikból mellyel poszt-szinaptikus célsejtjeik aktivitását többségében gátolják. A GABAerg interneuronoknak számos fajtája van, melyek alakra és működésre is különböznek egymástól. Közülük, a leggyakoribbak a GABAerg sejtek felét kitevő kosársejtek, melyek a piramissejtek sejttestjét idegzik be és hatékonyan képesek gátolni azok aktivitását. Egy másik fajtájuk, az axo-

axonikus sejtek, melyek a piramissejtek axonjának kezdeti szakaszát, az axon iniciális szegmentumot idegzik be. Az axo-axonikus sejtek az eddig ismert egyetlen olyan GABAerg sejtek, melyek képesek hatékonyan serkenteni a piramissejteket.

Az agykérgi neuronhálózatok működését a glutamáterg és GABAerg sejteken kívül számos más, agykérgen kívüli idegsejtcsoport befolyásolja. A szerotonerg neuronok az agytörzsi Raphe-magcsoportot alkotják, de axonjaik az egész agykérget beidegzik. Neurotranszmitterük a szerotonin, mely jellemzően klasszikus szinaptikus kapcsolat hiányában a kevésbé specifikus ténfogatati transzmisszióval fejt ki hatását a kérgi idegsejtekre. A ténfogatati transzmisszió során, a szerotonin a szerotonerg axonterminálisokból az extracelluláris térbe kerül, ahol diffúzióval jut el extraszinaptikus receptoraihoz. A 5-HT transzporterek azonban folyamatosan távolítják el a szerotonint az extracelluláris térből alacsony szinten tartva ezzel a 5-HT extracelluláris koncentrációját. Számos pszichiátriai betegségben, mint például a depresszióban fellépő hangulati és kognitív zavarok hátterében a szerotonerg rendszer működésének az elégtelenségét vélik húzódni. A depresszió szerotonerg hipotézise szerint a depresszió okozta kognitív zavarok hátterében a lecsökkent agykérgi szerotonin szint áll. Számos klinikai valamint állatkísérletes vizsgálat kimutatta, hogy az agykérgi szerotonin koncentráció csökkenése romló kognitív teljesítményhez vezethet. A depresszió tüneteinek kezelésére a legszélesebb körben alkalmazott antidepresszánsok, a szelektív szerotonin visszavétel gátlók. A szelektív szerotonin visszavétel gátlók blokkolják a szerotonin transzporterek működését és ezáltal növelik a 5-HT koncentrációját az extracelluláris térben. Bár a nyugati társadalmakban egyre elterjedtebb az antidepresszánsok használata, az nem ismert, hogy hogyan befolyásolják az agykérgi neuronhálózatok működését emberben.

CÉLKITŰZÉSEK

Azonosított sejtek közötti szinaptikus kapcsolatok elektrofiziológiai valamint fény-és elektronmikroszkópos vizsgálata ismereteink szerint még nem történt meg emberi agykéregben. Disszertációm az emberi agykérgi neuronhálózatok szinaptikus szerveződésével, működésével és szabályozásával foglalkozik a következő kérdésekre keresve a választ:

1. Milyen szinaptikus hatással bírnak a piramissejtek humán agykéregben a lokális neuronhálózatra?
2. Hogyan befolyásolja a humán agykérgi hálózati működést fiziológias koncentrációjú szerotonin?
3. Hogyan befolyásolja a humán agykérgi hálózati működést a terápiás koncentrációban alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel gátló fluoxetin?

MÓDSZEREK

Agyszelet készítés

Minden vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat értelmében és a Szegedi Tudomány Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével történt. Az emberi agykérgi szeletek olyan, szubkortikális tumorban szenvedő betegek akut biopsziás szöveteiből készültek, akiknél a tumor sebészeti megközelítéshez szükségyszerű volt eltávolítani a bal vagy jobb oldali frontális, parietális vagy temporális kérgi területek egy részét. A betegek (18-73 év) a műtét előtt a szövetminták ilyen jellegű kutatásra való felhasználását írásban engedélyezték.

A műtétek a Szegedi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján történtek. A sebészileg eltávolított szövetblokkokat a műtőben azonnal jéghideg (3-6 °C) magas szacharóz tartalmú mesterséges agy-gerincvelő folyadékba helyeztük. Az oldat összetétele mM-ban kifejezve a következő volt: 85 NaCl, 2,5 KCl, 1,25 NaH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 0,5 CaCl₂, 4 MgSO₄, 25 d(+)-glükóz, 75 szacharóz, 95% O₂-t és 5% CO₂-t tartalmazó gázeleggyel telítve. A szövetblokkból vibráló pengéjű mikrotómmal (Microm HM 650 V) 320 µm vastag

szeleteket metszettünk. A szeleteket a metszés során használt mesterséges agy-gerincvelői folyadékba helyeztük majd 1 órán keresztül 30 °C-on inkubáltuk.

Elektrofiziológia

Az elektrofiziológiai vizsgálatokhoz a szeleteket 36 °C-os elvezető kamrába helyeztük, amelyen keresztül mesterséges agy-gerincvelői folyadékot áramoltattunk, mely annyiban különbözött a tároláshoz használt oldattól, hogy az 3 mM CaCl_2 -ot és 1,5 mM MgSO_4 -ot tartalmazott. Az elektrofiziológiai elvezetéseket whole cell patch clamp technikával végeztük egyszerre legfeljebb négy II/III. rétegbeli idegsejtből. A sejteket infravörös differenciál interferencia kontraszt (DIC) videomikroszkópia (Zeiss Axioskop FS mikroszkóp, Hamamatsu C2400 CCD kamera, Luigs & Neumann Infrapatch SM1 manipulátor rendszer illetve Olympus BX61WI mikroszkóp, PCO CCD kamera, Luigs & Neumann Infrapatch SM5 manipulátor rendszer) segítségével vizualizáltuk 60-130 μm -re a szelet felszínétől 40x-es vízimmerziós objektívvel.

A mikropipettákat (4-6 MOhm) alacsony kloridion tartalmú intracelluláris oldattal töltöttük meg (pH 7,25, 300 mOsm) hogy a GABAerg és glutamáterg események könnyen elkülöníthetőek legyenek. Az elvezetésekhez a következő összetételű intracelluláris oldatot használtuk: 126 mM K-glükonát, 4 mM KCl, 4 mM ATP-Mg, 0,3 mM GTP- Na_2 , 10 mM HEPES, 10 mM keratin-foszfát és 8 mM biocitin. Az elektrofiziológiai elvezetéseket áramzár üzemmódban végeztük (HEKA EPC 9/2, HEKA EPC 10 patch-clamp erősítők), a mért elektromos jeleket 8 kHz-en szűrtük, 16 kHz-en digitalizáltuk és PULSE illetve PatchMaster szoftverek (HEKA, Lambrech/Pfalz, Németország) segítségével mértük és analizáltuk.

Szinaptikus kapcsolatok vizsgálata során a preszinaptikus sejteket rövid 2-8 ms-os, 900 pA-es áraminjekcióval stimuláltuk, hogy akciós potenciált váltunk ki bennük. A kapcsolatok rövid távú szinaptikus plaszticitásának jellemzésre a legtöbb esetben páros pulzus protokollt alkalmaztunk, melynek során a preszinaptikus sejtben 7-15 másodpercenként két akciós potenciált váltottunk ki egymástól 60 ms távolságra. Serkentő posztszinaptikus potenciálok (EPSP) vizsgálata során a posztszinaptikus sejtet nyugalmi membránpotenciál értéken tartottuk. Gátló posztszinaptikus potenciálokat (IPSP) is tartalmazó kapcsolat esetén a posztszinaptikus sejt membránpotenciálját -40 mV és -50 mV közötti értéken tartottuk. A monoszínaptikus EPSP-k és IPSP-k amplitúdóját a posztszinaptikus válasz maximuma és az áraminjekció előtt mért membránpotenciál érték különbségével adtuk meg. A szinaptikus események latenciája a preszinaptikus sejtben keltett akciós potenciál maximumától a

posztzinaptikus sejtben detektált szinaptikus esemény kezdetéig (EPSP, IPSP) eltelt idő. A páros pulzus arány (PPR) a páros pulzus protokoll során kiváltott második (EPSP2) és első EPSP amplitúdók (EPSP1) átlagának a hányadosa: $PPR = EPSP2/EPSP1$. Az EPSP amplitúdók variációs koefficiense (CV) az EPSP amplitúdó szórásának (SD) és átlagának a hányadosa. Transzmissziós hibának tekintettük azt, amikor a preszinaptikus sejtben kiváltott akciós potenciál nem váltott ki posztzinaptikus potenciált. A sejtek bemenő ellenállását a hiperpolarizáló áramra adott maximális feszültségválaszból számoltuk ki. A reobázikus áramot 2-5 pA-enként növelt 800 ms-ig tartó depolarizáló áramlépcsővel határoztuk meg.

Az egyes kísérletekre vonatkozó adatokat 20-100 mérés értékének az átlagával és szórásával (SD) határoztuk meg. Szignifikánsnak tekintettünk egy eredményt, $p < 0,05$ esetén. Statisztikai eljárásként Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát, páros-t tesztet, Mann-Whitney U-tesztet és Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk (SPSS 15.0, IBM, USA). A kísérletekben használt valamennyi farmakont az elvezető oldatban feloldva alkalmaztuk és a farmakon mentes elvezető oldattal megegyező módon juttattuk be az elvezető kamrába.

Fénymikroszkópos vizsgálatok

Az elektrofiziológiai kísérleteket követően a szeleteket 12 órán keresztül fixáltuk 4 % pararformaldehidet, 1,25 % glutáraldehidet és 15 % pikrinsavat tartalmazó 0,1 M foszfát-pufferoldatban (pH: 7,4). Egy hisztológiai eljárás keretében az elvezetett és biocitinnel feltöltött sejteket további fény és elektronmikroszkópos vizsgálatok számára láthatóvá tettük.

Piramissejtek azonosítása vastag apikális dendritjük és tüskézett apikális és bazális dendritjeik, továbbá az axonnak a szóma bazális részéről történő eredése alapján történt. Axo-axonikus sejtek azonosítása vertikális sorokban, fűzrszerűen elhelyezkedő axonterminálisaik alapján történt. Kosársejteknek tekintettük azokat az interneuronokat, melyek axonterminálisai a fénymikroszkópos megbízhatóság szintjén szinaptikus kapcsolat jelenlétét lehetővé tevő közelségbe kerültek más sejtek vagy autaptikus módon önmaguk szómájával, illetve periszomatikus régióival. Minden egyéb, ebbe a három csoportba biztonsággal nem sorolható idegsejtet az interneuronok általános csoportjába soroltunk. A sejtek három-dimenziós rekonstrukcióját a NeuroLucida rendszer (MicroBrightField, Colchester, USA) és BX-60F (Olympus, Tokyo, Japan) fénymikroszkóp segítségével végeztük 100x-os olajimmerziós objektívvel. A rekonstrukciók során rekonstruáltuk a sejtek sejttestét, dendritfáját és axonját továbbá a sejtek teljes terjedelmében meghatároztuk a lehetséges szinapszisok helyét. A lehetséges szinapszisokról digitális fényképeket készítettünk majd a

vizsgált területet kivágtuk és átágyasztuk epoxigyanta blokkba további elektronmikroszkópos vizsgálatok céljából.

Elektronmikroszkópia

A kivágott metszetből ultramikrotómmal (RMC MTXL, Boeckler Instruments, Tucson, Arizona) 70 nm-es sorozatmetszeteket készítettünk, melyeket hártásított (Formvar, TAAB) egylyukú réz gridekre emeltünk. Az ultravékony metszeteket Tecnai-12 (Fei) elektronmikroszkóppal vizsgáltuk 43000-szeres nagyításig. A fénymikroszkópban azonosított közelfekvéseket a következő kritériumok együttes teljesülése esetén azonosítottuk szinapszisnak: (1) szinaptikus vezikulák felhalmozódása a preszinaptikus terminálisban; (2) a pre- és posztszinaptikus membránfelszínnek lefutása párhuzamos a szinapszis területén és (3) a köztük lévő szinaptikus rés szélesebb (mintegy 16-25 nm széles) mint a sejtek közti extracelluláris tér.

EREDMÉNYEK ÉS TÁRGYALÁS

Egy sejt által kiváltott hálózati események az emberi agykéregben

Kutatócsoportunk elsőként végzett szimultán elvezetésekkel idegsejt párokból humán agykérgi szeletekben. Egyetlen II/III. rétegi piramissejt egyetlen akciós potenciálja a monoszinaptikus (közvetlen) kapcsoltságra jellemző 1 ms-os késedelemmel váltott ki serkentő posztszinaptikus potenciálokat környező piramissejtekben és interneuronokban. Ezenkívül piramissejt nagy gyakorisággal váltott ki ennél hosszabb latenciával induló gátló- és serkentő posztszinaptikus potenciálokat az idegsejtekben, melyek azt jelzik, hogy e hatások közvetve más gátló és serkentő idegsejtek aktivációján keresztül valósultak meg. A poliszinaptikus események, az őket kiváltó preszinaptikus akciós potenciál után még akár 37 ± 17 ms késéssel is érkeztek. A piramissejtek hálózati hatása ember agykéregében ezek alapján tízszer hosszabb, mint azt más fajok esetében eddig leírták. Kutatócsoportunk patkány agykéregében végzett korábbi vizsgálataival összehasonlítva megállapítható, hogy piramissejt több mint százszor gyakrabban kelt poliszinaptikus hálózati eseményeket emberi agykéregben mint patkányéban.

Vizsgálataink kimutatták, hogy a piramissejt által kiváltott poliszinaptikus serkentés és gátlás hátterében a GABAerg interneuronokat célzó, szelektíven megerősödött

monoszínaptikus serkentés áll, mely esetenként képes a posztzínaptikus interneuronban akciós potenciált kiváltani. Korrelált fény és elektronmikroszkópos vizsgálataink kimutatták, hogy ez az erős serkentés kevés zínapszison keresztül is megvalósulhat. Alacsonyabb rendű emlősökben már korábban leírták, hogy piramiszejt képesek diszínaptikus latenciájú gátlást kiváltani környező idegsejteken, egy köztes GABAerg interneuron aktivációján keresztül. Ezzel összhangban a monoszínaptikus piramiszejt-kosársejt kapcsolatok 20%-ában a piramiszejt képes volt a posztzínaptikus kosársejtben akciós potenciált kiváltani. A piramiszejt periszomatikus régióját innerváló kosársejt így hatékony forrása lehetnek a diszínaptikus gátlásnak. A kosársejt mellett piramiszejt a piramiszejt-axo-axonikus párok 33%-ában is képesek voltak posztzínaptikus akciós potenciált kiváltani. Míg a kosársejt hiperpolarizálja posztzínaptikus célsejtjeiket, addig az axo-axonikus sejt képes depolarizálni a posztzínaptikus piramiszejtet esetenként akciós potenciált kiváltani bennük, mivel az axon-iniciális szegmentum területén a GABA fordulási potenciálja a szomatikusnál számottevően depolarizáltabb értéket vehet fel. Amennyiben axo-axonikus sejtben váltottunk ki egyetlen akciós potenciált minden esetben tapasztaltuk, hogy az akciós potenciál egy diszínaptikus latenciájú EPSP-t váltott ki magán az axo-axonikus sejtben. Kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján kijelenthetjük, hogy ez a diszínaptikus latenciájú EPSP az axo-axonikus sejt által monoszínaptikusan aktivált piramiszejtnek az axo-axonikus sejt visszairányuló serkentő zínaptikus hatása. Mintáinkban elvezetett axo-axonikus sejt egyetlen akciós potenciálja a diszínaptikus EPSP-n kívül valamint képes volt triszínaptikus IPSP-t kiváltani szimultán elvezetett idegsejtben, ezáltal valószínűsíthető forrása lehetnek a piramiszejt által kiváltott polyszínaptikus EPSP-knek és IPSP-knek.

Vizsgálataink azt mutatják, hogy az aktivitás sztereotip módon terjed a humán kérgi hálózatban. A piramiszejtben kiváltott elsőrendű akciós potenciál kizárólag GABAerg interneuronokban vált ki másodrendű akciós potenciált. Az aktivitás továbbterjedése az axo-axonikus sejt által biztosított, így harmadrendű akciós potenciál csak piramiszejtben keletkezik, mivel az axo-axonikus sejt kizárólag piramiszejtet innerválnak. Az aktivitás további terjedése már megvalósítható szinkron tüzelő piramiszejt segítségével is, mivel az axo-axonikus sejt képes lehet hatékonyan szinkronizálni posztzínaptikus piramiszejtjeinek aktivitását. Ez a hálózati mechanizmus és a szelektíven megerősödött kapcsolatok jelenléte a humán agykéregben alapjául szolgálhat az egymással versengő sejtgyűttek gyors és időleges formációjának valamint szegregációjának, amiket a magasabb rendű kognitív folyamatok neurális szubsztrátjainak feltételeznek.

Egy sejt által kiváltott hálózati események szabályozása fluoxetin és szerotonin által az emberi agykéregben

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogyan képes befolyásolni az endogén neuromodulátor szerotonin és egy antidepresszánsként használt szelektív szerotonin visszavétel gátló, a fluoxetin, a piramissejt által kiváltott poliszinaptikus hálózati eseményeket humán prefrontális kéregben. Kísérleteinkben fiziológiás koncentrációjú szerotonin (100 nM) a kezdeti érték $22\pm 21\%$ -ára csökkentette le a piramissejt által kiváltott poliszinaptikus események gyakoriságát ($n=7$, $p<0,01$). Terápiás koncentrációjú fluoxetin (10 μM) szintén lecsökkentette a piramissejt által kiváltott poliszinaptikus események gyakoriságát, a kezdeti érték $88\pm 6\%$ -ára ($n=9$, $p<0,03$). Fluoxetin továbbá képes volt az önmagában nem hatékony 10 nM koncentrációjú szerotonin hatását felerősíteni és így a poliszinaptikus események gyakoriságát a kiindulási érték $48\pm 17\%$ -ára csökkenteni ($n=9$, $p<0,01$).

A szerotonin hálózati hatásmechanizmusának részletes vizsgálata kimutatta, hogy a szerotonin a glutamáterg transzmisszió amplitúdóját 25-30%-kkal csökkenti ($n=18$, $p<0,01$), így gátolja, hogy a piramissejt akciós potenciált váltson ki az interneuronokban. Ezzel szemben szerotonin nem befolyásolja a gátló posztzinaptikus potenciálok amplitúdóját a kosársejt-piramissejt kapcsolatokban, és az axo-axonikus sejt által kiváltott diszinaptikus EPSP-k gyakoriságát sem csökkenti jelentősebb mértékben, jelezve hogy az axo-axonikus sejt még szerotonin jelenlétében is képes hatékonyan akciós potenciált kiváltani piramissejtekben.

A szerotoninhoz hasonlóan, bár kisebb mértékben, de a fluoxetin is csökkentette a monoszinaptikus EPSP-k amplitúdóját a piramissejt-interneuron kapcsolatokban ($n=15$, $p<0,02$) a kezdeti értéknek mintegy 14%-ával.

A monoszinaptikus serkentő kapcsolatok további paramétereinek vizsgálata azt mutatta, hogy a szerotonin feltehetően a preszinaptikus sejten keresztül fejt ki hatását: az EPSP-k páros pulzus aránya szerotonin jelenlétében átlagosan $15,1\pm 23,1\%$ -kal növekedtek ($n=14$, $p<0,04$); a transzmissziós hiba valószínűsége $3,7\pm 8,1$ -ről $11,4\pm 17,0\%$ -ra nőtt meg szerotoninban ($n=19$, $p<0,02$); végül az EPSP amplitúdók variációs koefficiense szerotonin hatására $0,2\pm 0,1$ -ről $0,4\pm 0,4$ -re nőtt meg ($n=16$, $p<0,02$).

A prefrontális kéregben előforduló leggyakoribb szerotonin receptorok az 5-HT_{1A} , 5-HT_{2A} , és 5-HT_3 -as receptorok. Az 5-HT_{1A} receptor aktiváció K^+ -csatorna nyitásával hiperpolarizálja az idegsejteket patkányban. Patkány entorhinális kérgében végzett vizsgálatokkal összhangban farmakológiai vizsgálataink kimutatták, hogy az 5-HT_{1A} agonista 8-OH-DPAT, a szerotoninhoz hasonló módon, a glutamáterg transzmisszió preszinaptikus

leszabályozásán keresztül csökkentette a poliszinaptikus események gyakoriságát. Mindamellet, a hagyományosan depolarizálónak tekintett 5-HT_{2A} receptor aktiváció is minden tekintetben utánozta a szerotonin hatását. Habár az 5-HT_{2A} receptoron keresztüli gátlás mechanizmusa nem tisztázott, eredményeinkkel összhangban patkány kisagyban a glutamát felszabadulás gátolható mind 5-HT_{1A} mind 5-HT₂-es receptor aktivációval.

Bár a fluoxetin és más SSRI-ok terápiás hatásukat csak krónikus szedés mellett fejtik ki, akut hatásaik is ismertek. Mindamellet a szerotonin koncentráció krónikus stressz vagy nem kontrollálható stresszor esetén tartósan megemelkedik patkányok prefrontális kéregben gátolva annak működését és a kognitív kontrollt az állat viselkedése felett. A prefrontális kéreg csökkent glutamáterg transzmissziója tanulási deficithez vezethet, ami megfigyelhető krónikus stressz esetén. Kísérleteink ugyan nem adnak magyarázatot az SSRI-ok krónikus szedésével elérhető hangulati és kognitív teljesítményjavulás mechanizmusára, de akut hatásmechanizmusuk fontos kiindulópontja lehet későbbi krónikus hatásuknak. Mind a fluoxetin, mind a szerotonin befolyásolják a neuronális hálózatok plasztikus folyamatait. A kérgi szerotoninszint változása ezért kognitív funkciókban szerepet játszó kérgi sejtegyütteseknek nem csak pillanatnyi aktivációjára lehet hatással, hanem hosszabb időskálán azok strukturális szerveződésére is, mely alapja lehet az SSRI-ok krónikus hatásának.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Gábor Molnár, Szabolcs Oláh, **Gergely Komlósi**, Mikós Füle, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó, Gábor Tamás; Complex Events Initiated by Individual Spikes in the Human Cerebral Cortex, PLOS Biology; 2008, Sept, Vol. 6., Iss.9.

IF: 13,5

Gergely Komlósi , Gábor Molnár, Márton Rózsa, Szabolcs Oláh, Pál Barzó , Gábor Tamás; Fluoxetine (Prozac) and serotonin act on excitatory synaptic transmission to suppress single layer 2/3 pyramidal neuron-triggered cell assemblies in the human prefrontal cortex, Közlésre elfogadva: Journal of Neuroscience

IF: 7,115

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

Szabolcs Oláh, **Gergely Komlósi**, János Szabadics, Csaba Varga, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Output of neurogliaform cells to various neuron types in the human and rat cerebral cortex. Frontiers in Neural Circuits 2007 Nov 2;1(1)

Szabolcs Oláh, Mikós Füle, **Gergely Komlósi**, Csaba Varga, Rita Báldi, Pál Barzó, Gábor Tamás; Regulation of cortical microcircuits by unitary GABA-mediated volume transmission, Nature. 2009, Oct, Vol. 461.

IF: 34,48

(Várható) összesített impakt faktor: 55,095

KONFERENCIA POSZTEREK

Gergely Komlósi, Szabolcs Oláh, Gábor Molnár, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó, Gábor Tamás; Chemical and electrical connections between identified neurons in the human cerebral cortex, International IBRO Workshop, Budapest, Hungary 2006

Gergely Komlósi, Gábor Molnár, Szabolcs Oláh, Anna Simon, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó, Gábor Tamás; Chemical and electrical connections between identified neurons in the human cerebral cortex, 5th FENS Forum of European Neuroscience, Vienna, 2006

Gergely Komlósi, Gábor Molnár, Szabolcs Oláh, Rita Báld, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás; Diverse excitatory and inhibitory connections between identified neurons in the human cerebral cortex, IBRO World Congress of Neuroscience, Melbourne, 2007

Gergely Komlósi, Gábor Molnár, Szabolcs Oláh, Márton Rózsa, Miklós Füle, Noémi Molnár, Pál Barzó, Gábor Tamás; Regulation of single spike initiated feed-forward networks through 5-HT-2 receptors in the human cerebral cortex, 7th FENS Forum of European Neuroscience, Amsterdam, 2010

ELŐADÁS

Gergely Komlósi, Gábor Molnár, Szabolcs Oláh, Anna Simon, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó, and Gábor Tamás; Chemical and electrical connections between identified neurons in the human cerebral cortex, MÉT, Szeged, Hungary, 2006

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy a Jelölt, mint társszerző hozzájárulása a megnevezett közlemények elektrofiziológiai részéhez jelentős volt. Kijelentem, hogy ezeket az eredményeket tudományos fokozat megszerzéséhez nem használtam fel, és a jövőben sem fogom felhasználni:

Gábor Molnár, Szabolcs Oláh, **Gergely Komlósi**, Mikós Füle, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó, Gábor Tamás; Complex Events Initiated by Individual Spikes in the Human Cerebral Cortex, PLOS Biology; 2008, Sept, Vol. 6., Iss.9.

Gergely Komlósi , Gábor Molnár, Márton Rózsa, Szabolcs Oláh, Pál Barzó , Gábor Tamás; Fluoxetine (Prozac) and serotonin act on excitatory synaptic transmission to suppress single layer 2/3 pyramidal neuron-triggered cell assemblies in the human prefrontal cortex, Közlésre elfogadva: Journal of Neuroscience

.....
Tamás Gábor, Ph.D., D.Sc.

Szeged, 2012 október 24.