

# AZ IDEGSEJTEK KÖZÖTTI KAPCSOLATOK KIALAKULÁSÁNAK KÍSÉRLETES MORFOLÓGIAI VIZSGÁLATA

HÁMORI JÓZSEF

Semmelweis Orvostudományi Egyetem  
I. sz. Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Az idegrendszer jellemző funkciói, a különböző reflex tevékenységek, idegrendszerhez kötött szabályozási mechanizmusok, tanulási- emlékezési, valamint a lelki-tudati jelenségek az idegrendszer ontogenetikai differenciálódása során jelennek meg és alakulnak ki.

Az idegrendszer ismert organizációját az ontogenetikai differenciálódás során hat, egymással természetesen összefüggő morfogenetikai folyamat alakítja ki: (1) az idegrendszer szöveti telepeinek elkülönülése, (2) sejtszaporo-  
dás, (3) sejt-vándorlások, (4) nyúlványképződés, (5) interneuronális kapcsolatok felvétele és progresszív formálódása, végül (6) sejtpusztulás.

Az első három stádiumban lezajló folyamatok — melyeket a klasszikus experimentális embriológia, ill. modern hisztológiai, hisztokémiai és autográfias stb. módszerekkel jelentős mértékig tisztáztak — megelőzik a specifikus funkciók kialakulását. A specifikus funkciók gyakorlatilag csak a (5) stádiumban jelennek meg. Ezért az ontogenetikus differenciálódásnak egy prefunkciós (1, 2, 3 és részben 4 stádium) és egy szubfunkciós (5,6 és részben 4) szakaszát kell elkülönítenünk. Ezek közül a dolgozatban a szubfunkciós szakaszban lezajló differenciálódási folyamatokkal foglalkozunk.

Az idegrendszer organizációja kialakulásában ugyanis döntő fontosságú a nyúlványok és nyúlványmintázatok kialakulásának periódusa, majd a nyúlványképződést követő (5) fejlődési szakaszban végbemenő kapcsolatfelvétel, azaz a differenciálódó és részben differenciált neuronok közötti (specifikus) kapcsolatok kialakulása, más szóval az egyszerű és bonyolult szinapszisok és szinaptikus rendszerek, vagyis az idegrendszer komplex működési egységeinek, a kisebb-nagyobb neuron populációkból álló *neuronhálózatoknak* a morfogenezise.

Ennek megfelelően a dolgozat első részében a nyúlványképződésre vonatkozó irodalmi, részben saját megfigyeléseket ismertetem. Ezt követi a szinapszisok és szinapszisrendszerek differenciálódására vonatkozó kísérletes morfológiai megfigyelések ismertetése.

## I. Az idegsejt nyúlványok általános jelentősége és fejlődése

Az idegsejtek az inger felvételére, feldolgozására, valamint az ingerület továbbítására specializálódott egymagvú, *nyúlványos* sejtek. A hangsúly a *nyúlványos* jellegen van; bár a sejtmag körüli plazma, a perikarion szintetizálja a neuronok működése számára alapvető fontosságú proteinek zömét (30, 31) az idegsejt közötti kapcsolatok túlnyomó többsége, s így maguk a *neuronhálózatok* is a *nyúlványok közötti* funkcionális kapcsolatok, szinapszisok révén alakulnak ki. Ismeretes ugyanis, hogy a központi idegrendszerben az inter-neuronális szinapszisok több mint 90%-a (96, 111, 133) a nyúlványok között létesül (axo-dendritikus, ill. axo-axonikus), az axoszomatikus szinapszisok száma pedig jóval kisebb (cca. 5—8%), mint azt eredetileg feltételezték. A sejthez érkező ingerek 90—95%-át tehát a sejt *nyúlványai* veszik fel, az ingerület továbbítását, ill. átadását másik neuronnak pedig kizárólag nyúlványok végzik.\*

Mint hogy a nyúlványok morfológiája, elágazódási területe, mintázata, geometriája, a nyúlványok közötti kapcsolatok minősége és száma jelentős meghatározó tényező az idegsejtek és *nyúlványaik által alkotott neuronhálózatokban* végbemenő ingerület-feldolgozási folyamatokban, lényeges annak tisztázása, hogy a nyúlványrendszerek, az adott neuronra jellemző axonális és dendritikus arborizációk miként alakulnak ki a *morfogenetikai folyamatok* során. A nyúlványok morfogenezisének problémáját lényegében 2 szint felől lehet és szükséges is megközelítenünk.

A) A nyúlványok és arborizációs típusok kialakulása, differenciálódása és a *progresszív nyúlvány-differenciálódás* során kialakuló specializált nyúlvány-minták összehasonlító, *filogenetikainak* nevezhető vizsgálata;

B) Típusos dendritikus és axonális arborizációk kifejlődése az adott neuron *ontogenezise* során.

### A) A neuronális nyúlványok „filogenetikai” összehasonlító morfológiája

Az idegrendszeri folyamatok filogenezis során tapasztalható bonyolultabbá válását a neuronok jellegzetes morfológiai differenciálódása kíséri (66):

a) sejtszám növekedés  
b) sejtek alakjának, ill. *nyúlványainak* differenciálódása és következtetésképpen

c) a sejtek közötti kapcsolatok kvalitatív-quantitatív differenciálódása.

A *gerincteleneknél* az uralkodó „trend” az unipoláris idegsejtek által alkotott dúcokba központosított idegrendszer, ahol a sejtek (sejttestek) és az idegsejtek között kapcsolóberendezések (neuropil) térbelileg is szétválnak (16).

\* Ritka kivétel a SÉTÁLÓ és SZÉKELY (131) által a béka tectumában leírt szomato-dendritikus szinapszis.

A ganglionok kergét alkotó dúcsejtek kizárólag trofikus funkciót látnak el, nyúlványuk a központi neuropilben gazdagon elágazva érintkezik afferens és asszociatív neuronok nyúlványaival, valamint az efferens (motoros) nyúlványokkal. Így az unipoláris sejt egyetlen nyúlványa receptorikus és effektorikus funkciókat is ellát; minthogy elektronmikroszkópos felvételeken a neuropil kizárólag vezikulákat tartalmazó, tehát axonként azonosítható nyúlványát-metszeteket mutat (1. ábra), melyekben dendritekre jellemző endoplazmás retikulum elemek nincsenek, morfológiailag a neuropil összes nyúlványát axonnak tekintik. Olyan axonnak azonban, melyek egyes kollaterálisai receptorikusak, funkcionálisan tehát dendritként viselkednek, mások pedig effektor működésűek, azaz axonnak tekinthetők. A dúcba futó ingerek feldolgozása kizárólag a bonyolult, hálózatos szerkezetű neuropilban történik (16), de hogy miként, arra még megközelítő adataink sincsenek.

A nyúlványok receptor és effektor funkciója a multipoláris idegsejtek kialakulásával térbelileg jobban szétválik.\* Még pontosabban: kialakulnak a morfológiailag is elkülöníthető ingerfelvevő *dendritek* és ingervezető — átadó *axonok*.

A gerinctelenekkel ellentétben a *gerincesek* központi idegrendszerét a viszonylag kisszámú érző uni- és bipoláris sejtek mellett többségében apolarizált multipoláris idegsejtek építik fel.\*\* Ezek egymástól dendritfajuk alakja, axon-elágazódásuk hossza és mintázata alapján jól elkülöníthetők.

A kétféle nyúlvány az esetek többségében ultrastruktúrájuk alapján is megkülönböztethető (2—3. ábrák). A dendritek proximális szakaszában durva felszínű endoplazmás retikulum részletek, ill. szabad riboszómák találhatóak, a disztális dendritporciókban sima felszínű endoplazmás zsákok figyelhetők meg, s esetenként riboszómák is. Az *axonban* durva felszínű endoplazmás retikulumot, ill. szabad riboszómákat általában nem találunk (112),\*\*\* hasonlóképpen hiányoznak az endoplazmás zsákok is. Az axon terminális (szinaptikus) régiójában szinaptikus vezikula felhalmozódás figyelhető meg.\*\*\*\*

### *Nyúlványrendszerek progresszív differenciálódása*

Az axon hossza és elágazódásának jellege alapján a multipoláris sejteket két osztályba soroljuk:

\* Multipoláris idegsejtek a primitív diffúz idegrendszerű coelenterataknál is találhatóak, de ezek nyúlványai szerkezetileg és működésileg is egyenértékűek (16), azaz nem nevezhetők dendritnek és axonnak.

\*\* Ilyen sejteket elvétele már a magasabbrendű gerinctelenekben (Tunicata, Ascidia) is lehet találni.

\*\*\* Kivétel a pszeudounipoláris idegsejt axonjának kezdeti szakasza (182).

\*\*\*\* Újabban talamuszban leírtak (108) olyan dendriteket is, melyek szinaptikus vezikulákat is tartalmaznak nagy mennyiségben, s valószínűsíthetően mind axonális, mind dendritikus funkciókat is ellátnak. E preszinaptikus dendritek a talamikus, Golgi II sejteknél találhatóak meg; feltételezhető, hogy a törzsféjlődésben a differenciálódásban visszamaradt, vagy esetleg differenciált sejtekről van szó.

(i) Golgi I típus, amelynek viszonylag hosszú (néhány cm-től 1 méteren felül) axonja van. Ide tartoznak a kérgi piramissejtek, kisagyi Purkinje sejtek, motoros sejtek stb.

(ii) Golgi II típus. Főleg magasabbrendű központokban (pl. nagyagy-kéreg, kisagykéreg, kéregalatti törzsmagvak stb.) előforduló olyan neuronok, amelyek neuritja alig néhány száz mikron vagy néha még kisebb távolságban hirtelen, csokorszerűen oszlik és gazdag axon-arboizációval végződik.

A multipoláris idegsejteknek a filogenetikai skálán elfoglalt helyére biztosabban következtethetünk *dendritikus* arborizációjuk jellegéből. A neuronok dendritikus arborizációjának geometriai, topológiai és általános szerkezeti sajátosságainak figyelembevételével LEONTOVICH és ZSUKOVA (90) az agytörzsben 2 főtípust különítettek el: *specifikus* és *nem specifikus* neuronokat. Utóbbiak esetében a viszonylag kisszámú dendrit minden irányban, *random*-módon elágazódó, míg a „specifikus” neuronok számos dendritje a tér valamilyen kitüntetett irányába jellegzetes módon elágazódva specifikus nyúlványmintázatot hoz létre.

RAMON-MOLINER és NAUTA (125) hasonló elvek, ill. a dendritikus arborizáció növekedő komplexitásának figyelembevételével 3 csoportba sorolja a multipoláris idegsejteket.

- a) Általános (izodendritikus) neuronok,
- b) Allodendritikus neuronok és
- c) Idiodendritikus neuronok.

Mint a 4. ábrán látható, a dendritikus arborizáció a legegyszerűbb mintázatot az első (izodendritikus) osztályban mutatja, míg a legdifferenciáltabb az arborizáció (pl. Purkinje sejtek, szemesejtek) az idiodendritikusban. Bár kétségtelen, hogy az alacsonyabbrendű gerinceseknél a primitívebb (izodendritikus) formák vannak többségben, míg a kéreg fejlődésével az allodendritikus és részben idiodendritikus formák válnak dominánssá a magasabbrendűeknél, egészében mindkét osztályozási mód statikus, nem veszi figyelembe az arborizáció minták kialakulásában döntő fontosságú progresszív differenciálódási tendenciákat, s ezért kevésbé alkalmasak funkcionális következtetések levonására.

A neuronok progresszív differenciálódása alapján felállított törzsfáját 1952-ben, egymástól függetlenül BODIAN (11) és SZENTÁGOTHAÏ (148) állították fel. BODIAN osztályozásában a neuronok hierarchiában elfoglalt helye a nyúlványok által beidegzett terület nagyságával van szoros korrelációban. Jelentős hiányossága a koncepciónak, hogy kevésbé differenciált, pl. talamikus Golgi II sejtek is találhatóak — mégpedig igen nagy számban — a magasabb integratív centrumokban.

SZENTÁGOTHAÏ neuron törzsfájában a *dendritikus* és *axonikus* arborizáció progresszív differenciálódási szintjét egyaránt figyelembe vette ugyanúgy, mint

a törzsfá elemeinek a velőcsőből, ill. velőlemezéből való tényleges származási viszonyait.

A törzsfában a differenciálódás legalacsonyabb szintjén azok a sejtek vannak, amelyek néhány, minden irányban futó nyúlványa még nem karakterizálható mint dendrit, vagy axon. A következő lépés a differenciálódás során a tipikus Golgi II sejtek (pl. kisagyi kosársejtek, Golgi sejtek), amelyeknek axon-arborizációja és végződéstípusa már magas fokon differenciált. Ezt követi a Golgi I (vagy Deiters) típusú sejtek széles skálája, amelyeknek hosszú axonja mellett a dendritikus arborizációja az izodendritikus típustól egészen az idiodendritikus arborizációs típusig variálhat. Végül — s ez már a progresszív differenciálódás leszálló szára — a Deiters típusú sejtek dendritjei visszafejlődnek, ily módon az adendritikus sejt által alkotott szinaptikus rendszer praktikusán lineárisává válik; utóbbira jó példákat találhatunk a hallópálya alsóbb, agytörzsi magvaiban, vagy a hüllők és madarak ggl. ciliare-jában.

A dendritikus nyúlványminták progresszív differenciálódásának funkcionális szempontból egyik leglényegesebb következménye a dendritarborizációk fokozatos szegregálódása (153,154).

Míg az alacsonyabb differenciáltságú neuronok dendritfái rendszerint nagy területen átfedik a szomszédos, vagy akár távolabbi neuronok dendritterritóriumait, a magasabban differenciált Deiters típusú sejtek dendritarborizációi fokozatosan elkülönülnek egymástól, majd élesen elhatárolódnak, amelyhez extrém esetben — mint a Purkinje sejténél — a dendritfa két dimenzióban, „lapszerint” való elhelyezkedése járul. Ez jelentősen növeli a sejtek alkotta neuronhálózat ingerület-feldolgozó képességét, ugyanakkor — s erre ismét a Purkinje sejt igen jó példa — a rendelkezésre álló tér sokkal gazdaságosabb térkihasználását teszi lehetővé.

A neuronok nyúlványrendszerének progresszív differenciálódását kiváltó okokat és tényezőket — egyelőre — nem ismerjük. Több adatunk és kísérleti lehetőségünk van egyedi —, s ezek között a legdifferenciáltabb neuronok, mint a Purkinje sejtek, piramissejtek — nyúlványrendszerének ontogenetikus morfogenezisére vonatkozólag.

### B) *A neuronális nyúlványok ontogenezise*

A nyúlványok — axonok, dendritek — morfogenezisének másik megközelítési, vizsgálati módja adott idegsejt(ek) nyúlványfejlődését a neuroblaszt, tehát nyúlvány nélküli stádiumtól egészen addig a stádiumig követni, amikor a már differenciált nyúlványok végleges formájukat elnyerték, kapcsolataikat más nyúlványrendszerekkel kialakították, vagyis érett, funkcionáló neuronhálózatra jellemző organizáció megjelenéséig. A nyúlványok morfogenezisének ez az *ontogenetikai* vizsgálati módja lehetővé teszi annak, a lényeges problémának analitikus vizsgálatát és megválaszolását, hogy

1. mennyiben determinált a nyúlványképződés *nem specifikus neurális tényezőkkel*, meddig terjed az előzetes (genetikusan rögzített) fejlődési, differenciálódási program, amely a nyúlványok fejlődését a neuronnak más neuronokkal való kapcsolat kialakulása *előtt* meghatározza, és

2. a formaképződésből következtethetően milyen neurális tényezők szerepét kell figyelembevenni a nyúlványmintázatok végleges kialakulásánál.

A továbbiakban számos adatot fogunk ismertetni annak bizonyítására, hogy a nyúlványok képződésének e két stádiuma, a nem specifikus *preneurális* és a jóval specifikusabb *posztneurális* szakasz — bár átfedések vannak — egymástól viszonylag jól elkülöníthető.\*

Először a nyúlványképződéssel kapcsolatos általános problémákat tekintjük át, majd külön tárgyaljuk az axon növekedéssel és a dendritek differenciálódásával kapcsolatos megfigyeléseket és kísérleti eredményeket.

### *A nyúlványképződés feltételezhető molekuláris alapjai*

Az axonális vagy dendritikus nyúlványok kifejlődése a neuron morfogenezise során rendkívüli mértékben megnöveli az idegsejt felszínét (ez természetesen a nyúlványképződés egyik alapvető „célja” is), s ezzel párhuzamosan megnöveli a sejtfelszín *szabad energiáját* is. Így tehát a nyúlványképződés miatt a neuron viszonylag stabil egyensúlyából jóval instabilabb „equilibriumba” kerül (26). Sejtek közötti kontaktusok létesülése a differenciálódás során (pl. hámsejtek) csökkenti az egész sejtaggregátum szabad energiáját (141). Ellenkezőleg, az idegsejtek közötti (szinaptikus) kapcsolatok, melyek — mint erről már szóltunk — főként a nyúlványok között jönnek létre, növelik a felszíni szabad energiát. Az idegrendszer ennek következtében a szervezet leglabilisabb sejtaggregátumának tekinthető. Milyen tényezők biztosítják — a nyúlványokat\*\* borító membránok miatt létrejövő hatalmas szabad felszíni energia ellenére — az idegrendszer viszonylagos stabilitását?

YOUNG (183) a probléma áthidalására olyan elméletet dolgozott ki, amelyben az idegsejt nyúlványa, mint *folyadékoszlop* szerepel, amelyet a sejtestben képződő hidrosztatikus nyomás stabilizál. Bármely folyadékoszlop kis hengerekre töredezik, amint az oszlop hossza meghaladja az oszlop harántát-mérőjét.

Valóban YOUNG elméletének megfelelően, axonátvágást követően a disztális csonk globulusokra töredezik fel, míg ugyanez a proximális csonkban

\* A bevezetőben említett prefunkciós és szubfunkciós fejlődési szakasz helyett — morfológiai megközelítésről lévén szó, ahol direkt észleletünk nincs a specifikus funkció megjelenéséről — helyesebb talán két kevésbé elkötelező kifejezés alkalmazása. Az interneuronális (vagy más beidegzett szövetelemmel való) kapcsolatfelvétel előtti szakaszt a még rosszabbnak érzett „prekonnectivitási” és „szubkonnectivitási” kifejezések helyett *preneurális* és a kapcsolatfelvétel utáni szakaszt *posztneurális*-nak nevezem el ezért.

\*\* Számítások szerint a nyúlványokat borító membrán összhosszúsága az emberi idegrendszerben cca. 950 000 km (37).

nem következik be. Újabbban azonban kimutatták szemcsék és mitochondriumok bidirekcionális áramlását az axonban (18, 94, 182), valamint azt, hogy az anyagtranszport (egy ideig) a disztális csomóban is folytatódik (24, 25). Ez a YOUNG-féle „vis a tergo” elmélet ellen szól.

A dendritekben és axonokban lévő plazma magas viszkozitása jelentős stabilizáló tényező lehet — de egyedül ugyancsak elégtelen a nyúlványok stabilizálásának fenntartására.

Már az elektronmikroszkópos vizsgálatok előtt feltételezték, hogy a nyúlványok formájának, hosszának kialakulásában és fenntartásában hosszú (és feltehetően rigid) molekuláknak lehet elsősorban szerepe.

Az elektronmikroszkópos vizsgálatok során két longitudinális struktúrát találtak, a 250 Å átmérőjű *mikrotubulusokat*,\* melyek mind a dendritekben, mind az axonokban mint hosszanti lefutású csövecskék figyelhetők meg, valamint a rendszerint csak az axonra jellemző 100 Å átmérőjű, ugyancsak hosszanti lefutású *neurofilamentumokat* (3. ábra).\*\*

A mikrotubulusok megszakítás nélkül futnak a sejtesttől az axon végződésig és a dendritekben is jelentős hosszúságban megtalálhatók, így alkalmas mikro-szkeletonnak látszanak a nyúlványok formájának és viszonylagos stabilitásának fenntartására. Ezen túlmenően bizonyították azt is, hogy e képződmények az axonális és dendritikus anyagtranszportban is jelentős szerepet játszanak (72, 80). SCHMITT (127) elmélete szerint a mikrotubulusokon mint vezető-struktúrán történne a nagyobb részecskék, vezikulák igen gyors proximo-disztális transzportja (ezt megerősítő elektronmikroszkópos vizsgálatokat közölték SMITH és mtsai (135), 1970-ben), míg a neurofilamentumok a lassú transzportban vennének részt.

Más megfigyelések a *mikrotubulusok és a nyúlványképződés kapcsolatára* vonatkoznak.

Már CAJAL (124) megfigyelte, hogy az ezüstimpregnált neurofibrillák a fiatal neuron korai differenciálódása alatt megjelennek a sejtestben, kötegekbe rendeződnek, majd a primordiális, képződő axonnal távolodnak el a sejtesttől.

Elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint (7, 167) a mikrotubulusok és filamentumok határozzák meg a neuroblastok forma- és alakváltozását már a nyúlványképződés előtt, sőt a migráció irányát is nagy valószínűséggel megszabják. Az első nyúlvány, az axon kinövésének helyét pedig (CAJAL fénymikroszkópos megfigyelésével teljes összhangban) a mikrotubulusok és filamentumok az axon későbbi kinövési helyének megfelelő sejtmembránra merő-

\* A korábban használt neurotubulus helyett helyesebb az általános sejtorganellum jellegű kifejező mikrotubulus elnevezés.

\*\* E hosszanti struktúrákat lényegében már évtizedekkel ezelőtt leírták, mint ezüsttel impregnálható *neurofibrillákat*, amelyekről azonban az elektronmikroszkópos vizsgálatok kimutatták, hogy nem mások, mint a fixálás és festés során összecsapzott neurofilamentum, ill. mikrotubulus kötegek (46, 47, 130).

leges kötegek felhalmozódása jelzi. Az axonnövekedés tényleges megindulásától kezdve pedig a primordiális axonban nagy számban találhatóak mind a tubulusok, mind a neurofilamentumok (95, 130). A mikrotubulusok száma a differenciálódás végeztével lecsökken, a neurofilamentumoké (azonban) növekszik.

Direkt oki összefüggés a mikrotubulusok-filamentumok és a nyúlványképződés megindulása között mindamellett egyelőre nem állapítható meg, de az kétségtelennek látszik, hogy a longitudinális struktúrák a fejlődő nyúlvány axális iránymeghatározásában, és a nyúlványképződéshez szükséges anyag transzportjában jelentős szereppel bírnak.

A nyúlványnövekedés időszakában az idegsejt plazmájában — a mikrotubulusok és filamentumok fokozott szintéziséen kívül — a Nissl szubsztancia, ill. endoplazmás retikulum fokozott aktiválódása is megfigyelhető. Ez minden bizonnyal a nyúlványkinövéshez szükséges fehérjék szintézisével áll kapcsolatban, és ebben a plazma RNS-e éppúgy involvált, mint a mag DNS-e. A LEVI-MONTALCINI (91) által felfedezett NGF, azaz idegnövekedési faktor hasonlóképpen fokozott fehérjeszintézist idéz elő az NGF-el kezelt idegsejteken (3, 4). Ugyanakkor PARTLOW és LARRABEE (113) megfigyelték, hogy az NGF elősegíti az axonnövekedést. Az NGF-et eddig azonban csak ganglionsejtek (szimpatikus és spinális) esetében találták hatásos nyúlványnövekedés serkentő anyagnak, s még ez esetben sem bizonyos, hogy hatása valóban specifikus (66), azaz fiziológiás körülmények között is hasonló lenne a vegyület hatása.

A nyúlványképződés és elsősorban az axonkinövés stádiumában tehát jellegzetes fény- és elektronmikroszkópos elváltozások figyelhetők meg a perikarionban és a nyúlvány kinövésének prospektív helyén is. Mégis le kell szögeznünk, hogy a nyúlványképződés mozgató rugóiról, valóságos okairól még mindig keveset tudunk, legfeljebb azt az egyébként igen valószínű feltevélezt kockáztathatjuk meg, hogy az axon és dendritek kinövése — legalábbis korai szakaszaiban — bonyolult (makromolekuláris) filamentozus szerkezetek (mikrotubulusok és filamentumok) pontosan irányított növekedésével és az egyidejűleg meginduló intenzív anyagtranszport jelenlétével kapcsolatos.

#### *Axonok morfogenezise*

Jóval többet tudunk arról, *hogyan* történik — ha már megkezdődött — a nyúlványok további, előre programozott irányítású növekedése. A neurit növekedésével, célbaérésével kapcsolatos első reális (s ma is nagyrészt érvényes) megállapítások CAJAL (118—120) nevéhez fűződnek: az axonkinövési elméletet a Held-neuroszincicium-tan elleni vita során CAJAL (120) dolgozta ki, valamint ő állapította meg, hogy az *axonok fejlődése mindig megelőzi a dendritek, dendritikus arborizációk fejlődését*.

(i) CAJAL (118) nevéhez fűződik annak megállapítása is, hogy az axon növekedése a csúcsi részeket alkotó axonális dilatációk révén történik, s a

képződményt — mely MOREST (105) megerősítő vizsgálatai szerint is kizárólag növekedésben lévő nyúlványra jellegzetes — *növekedési kúp*nak nevezte el. HARRISON (60, 61) *in vitro* (szövettenyészteti) és *in vivo* (bőrdegek) vizsgálatokban ugyancsak megfigyelte az axon növekedési kúpot és megmérte az axon növekedésének sebességét is (7—51 mm/óra). Növekedő (12, 28), vagy regenerálódó (10, 27) axon növekedési kúpját elektronmikroszkóppal is azonosították, mint olyan tágulatát a növekedő axonnak, amelyben különösen sok, különböző nagyságú (350—1200 Å) üres vezikula található (7a ábra), gyakran szoros kapcsolatban a mikrotubulusokkal. (A vezikulák tartalmazzák és szállítanak, feltételezés szerint, a növekedéssel kapcsolatos szintézis-folyamatok protein és proteid szükségletének jelentős hányadát.)

(ii) Bár jelenleg még nem ismerjük az axonnak a neuroblastból történő kinövése tényleges okait,\* számos adat szól amellett (36, 123, 128, 140, 142, 166), hogy invertált kortikális piramissejt axonja ugyanúgy, mint kísérletesen létrehozott Mauthner-sejt inverzió esetén utóbbi sejt axonja a kinövés után rövid ideig „helytelen” irányban halad (piramissejtek esetében a pia mater felé). A dendritikus arborizáció ilyen esetben ugyancsak a sejt axisának megfelelő, azaz invertált neuron esetében téves irányban (tehát *nem* a pia mater felé) növekszik. Ez annyit jelent, hogy a neuron orientációjától *függetlenül* a neuron polaritását intraneuronális tényezők determinálják úgy, hogy az axon s hasonlóképpen a dendritek is a sejt axisának megfelelően, *predetermináltan* nőnek ki.

E szerzők azonban azt is megfigyelték, hogy a téves irányban kinőtt axon rövid lefutás után és a beidegzendő terület-sejt irányába reorientálja magát, feltehetőleg külső *faktorok*, azaz a növekedése alatt vele érintkező szubsztrátumok (gliasejtek, más neuronok, ill. axonok és dendritek) közvetlen hatására. (Vizsgálataim (52) szerint bizonyos reorientációra a dendritek is képesek, de ez valószínűleg nem elsődleges, hanem csak másodlagos reorientáció.)

A fejlődő idegsejtek többségénél az axonok „út-orientációjára” azonban nincs szükség, hiszen már eleve a „helyes” irányba nőnek ki. SZENTÁGOTHAJ és SZÉKELY (159) egész sor, az idegrendszer normális és kísérleti fejlődéstanából vett példával bizonyították, hogy az axon orientációjában igen lényeges a kinövés pontos primér orientációja. Ezt az irányt az axonok mindaddig fenntartják, amíg egyéb, rendszerint perifériásabb tényezők hatása alá nem kerülnek. A végleges célhoz az axonokat már a perifériás mechanizmusok vezetik el.

(iii) Az a probléma — a neuroembriológia egyik legizgalmasabb problémája —, hogy milyen tényezők szabályozzák és határozzák meg az axon *helyes*

\* Egyesek szerint az axon kinövését egyes molekuláknak a sejten belüli polarizációja előzi meg (66). A mikrotubulusok és endoplazmás retikulum hirtelen felszaporodása a kinövés megindulásakor összefügghet CAJAL (122) megfigyelésével, mely szerint a Golgi-apparátus mindig az axonkinövés lokuszában helyezkedik el.

*orientációját, növekedési irányát, s végül a megfelelő, specifikus posztszinaptikus „célsejtekkel” történő funkcionális kapcsolat létesítését* — egészében ma sem megoldott. Általában több tényező (együttes) hatásának tulajdonítják:

- a) kemotropizmus,
- b) elektromos hatások és
- c) mechanikai tényezők

*ad a)* Kemotropizmus alatt lényegében 2 különböző jelenséget érthetünk, a pozitív kemotaxist és a kemoaffinitást. A pozitív kemotaxis azt jelenti, hogy az idegrostok valamilyen diffuzibilis anyag forrása felé nőnek, az anyag koncentráció-gradiensének megfelelően. (Negatív kemotaxisra idegrostok esetében nincs bizonyíték.) A kemotaxis tehát bizonyos, sokszor jelentős távolságból érvényesülő növekedéstimulációt jelöl.

A kemoaffinitás esetében két egymással érintkező, vagy igen kis távolságban levő sejt-elem között alakul ki valamilyen kémiai szubsztrát által közvetített affinitás. — A pozitív kemotaxis jelenségét, mint neurotropizmust először FORSMANN (39), majd RAMON y CAJAL (123) írták le, ill. tételezték fel regenerálódó perifériás idegnél. WEISS és TAYLOR (179) később azonban egzakt kísérletekkel bizonyították, hogy irányított ideggenerációban kemotaxisnak, ill. neurotrof faktoroknak nincs szerepe, hiszen — a feltételezésekkel ellentétben — ilyen anyag(ok)at a disztális idegesonk nem termel. Bár elméletileg továbbra is lehetséges, hogy az idegrostok ontogenezise során mégiscsak van olyan, a posztszinaptikus sejt által termelt anyag, amely távolról is irányítaná az axon orientált növekedését, megfelelő bizonyítékok és adatok hiányában jelenleg azt tarthatjuk valószínűnek, hogy neurotropizmus (kemotaxis) nem szerepel az axon (ontogenetikai) növekedésének irányító tényezői között.

A kemotaxisal ellentétben a kemoaffinitás, vagy a pre- és posztszinaptikus elemek közötti specificitás számos kísérleti adattal alátámasztott bizonyított tény (6, 100, 35, 137). Ma már nagyjából ismerjük ennek molekuláris hátterét is; bizonyos, hogy a kemoaffinitásért nem a posztszinaptikus sejt által kiválasztott diffuzibilis anyag a felelős, hanem a sejtek felszínén található „external coat” specifikus glykoproteidjei teszik lehetővé, hogy a nyulványok és sejtek „felismerjék” egymást, majd specifikus kontaktust létesítsenek.

*ad b)* S. INGVAR (64 a) úgy találta, hogy szövettenyészetben az idegsejtek már nagyon gyenge ( $4 \times 10^{-6}$  mp) elektromos áram hatására is orientáltak növekednek. Bár ARIENS KAPPELS (5) ebben — azóta megcáfolt — neurobiotaxis elmélete egyik bizonyítékát látta, későbbi utánvizsgálata (64, 73) az axon orientált növekedésének a galvanotropikus felfokozását nem tudták megerősíteni. Hasonlóképpen igazolhatatlan spekulációnak bizonyult BURR (19, 20) elektrodinamikai fejlődésemélete, amely a neurobiotaxis elméletéhez hasonlóan azt tételezte fel, hogy az idegrendszer adott részének fejlődése egy másik rész általi elektromos ingerlés hatásától függ. Mint azt egy későbbi fejezetben részletesen is fogom bizonyítani, az idegsejt morfogenezise a posztneurális szakaszban valóban függ más idegsejtekkel való normális funkcionális kapcsolatok kialakulásától, de az ezt megelőző preneurális stádiumban (s az axonnövekedés is erre a stádiumra esik) elektromos aktivitás még nem szerepelhet a növekedés-elősegítő faktorok között, sőt, még az idegsejtek közötti kapcsolatok kialakulásához sem kell a sejtek alkotta neuronláncolat érző-stimulációja, vagy reflex-aktivitás jelenléte (21, 99). — Újabb vizsgálatok (104), továbbá azt is bizonyították, hogy mind a nyulványnövekedés, mind a szinapszisok formálódása létrejön a vizsgált szövettenyészetben az idegsejtek elektromos aktivitásának xylocainnal történő teljes legátlása esetén is.

*ad c)* WEISS (169, 170, 176) mutatta ki, hogy az orientált belső tenzióval rendelkező szubsztráton, mint amilyen bármely Schwann, glia, ill. kötőszöveti sejtekből álló proliferáló alapszövet, az adott szövet sejtjeivel érintkező axon növekedése a szövet belső tenziójának irányát követi. WEISS (176) ezt a jelenséget nevezte el „contact quidence”-nek. Ez részben magyarázhatja a köteges elrendeződésű idegrostok (mint pl. perifériás idegek) parallel orientált növekedését, de semmiképpen nem ad arra magyarázatot, hogy az idegrostok „individualizálódása” után, azaz az idegkötegektől való leválása után főként a periférián hogyan talál az idegrost az innervándó célsejthez.\* A contact quidence jelenségében is szerepelhetnek,

\* A központi idegrendszerben nem elképzelhetetlen, hogy a differenciálódó, vagy azt már közel befejezett gliasejtek (pl. Bergmann és Fananas-sejtek a kisagykéregben) az irányító szubsztrátumai nemcsak a migráló szemcésesejteknek (116) a kisagykéregben, ill. neokortikális sejteknek fejlődő neokortexben (117), hanem egyes axonok terminális szakasza orientált növekedésének is (pl. kúszórost — Purkinje-sejt szinapszis).

mint arra maga P. WEISS is rámutatott (178) a mechanikus tényezőkhöz kívül más faktorok, mint pl. a szubsztrátum pH változásai, oxigén tenzió különbségek kialakulása, vagy a szubsztrátum egyéb kémiai jellegű változásai, esetleg a szövetben kialakuló polarizált elektromos erők kialakulása etc. Egyébként is nehéz szétválasztani tisztán *mechanikai* és *kémiai* jellegű guidance-t, hisz mindkét esetben végső soron az idegrost és környezetének fiziko-kémiai kölcsönhatásáról van szó (66).

A legvalószínűbb, hogy az orientált axonkinövésben és specifikus kapcsolatok létesítésében a felsorolt tényezők együttesen szerepelnek. Ezek mellett igen fontos a már CAJAL által (123) megfigyelt szelekciós tényező is. CAJAL megfigyelte, s ezt azóta számosan megerősítették (8, 48, 92, 136, 138, 168), hogy az axon a célsejtek közelében igen gazdag terminális arborizációt képez számos kollaterálissal, amelyeknek nagyobb része, az „inadekvát” kapcsolatok (123), elpusztulnak, s csak a funkcionálisan értékes ágak maradnak meg. Ugyanígy a kinövő axonok is számos mellékágat bocsátanak ki (melyek közül igen sok „téves” orientációt is vehet fel), de csak azok maradnak meg, amelyeknek terminális része funkcionális kapcsolatot létesített a célsejttel.

Az orientált axonnövekedés és elsősorban a kapcsolatteremtés tehát mint statisztikus elven működő szelekciós folyamat írható le, amelyben csak a funkcionálisan „értékes” axonális elemek maradnak meg. Ezzel rokon jelenség (115) az is, hogy a korai idegsejtek száma általában többszörösen felülmúlja a végleges, maradó idegsejtek számát (a nem megfelelő kapcsolatokat kifejlesztő, vagy kapcsolatok nélkül maradt aberráns idegsejtek és nyúlványaik degenerálódnak). Az idegrendszer korai morfogenezisének ez a szelektív s egyben plasztikus jellege — melyet, mint látni fogjuk, a dendritikus arborizációk ontogenezise során különösen jól megfigyelhetünk — vagyis a fejlődő idegrendszer *nagyfokú* redundanciája, tehát igen fontos tényezőnek tűnik mind a nyúlványok pre-, mind posztnurális fejlődési stádiumában.

Az axonok morfogenezisééről fentiekben ismertetett adatok alapján tehát az axon differenciálódásának két szakasza különböztethető meg:

1. *preneurális szakasz*, amely az axon kinövést, és orientált növekedését foglalja magába, egészen a terminális arborizáció által más sejtekkel létesített első kapcsolatig. Az axonkinövés korai szakaszát sejten belüli faktorok irányítják, az orientált növekedésben a belső faktorokon kívül környezeti, de nem *neurális* tényezők szerepét is figyelembe kell vennünk,

2. *posztnurális szakasz*, a terminális axonarborizáció és a célsejt között létesített kapcsolatok stádiuma. A maradandó axon és végződésének differenciálódásában figyelembe kell venni a célsejttel (posztszinaptikus sejttel) való aktív kölcsönhatásokat.

### *Dendritek morfogenezise*

A dendritek, ill. kezdeményei csak az axon kinövést követően kezdenek differenciálódni (120). Minthogy a gerincevelői motoneuronok dendritjei hasonlóképpen, csak a sejt axonjának kinövése és az izomba érkezése után kez-

denek bimbózni (49, 121), logikus volt a feltevés (9), hogy a dendritek kinövése az axon által már előzőleg létesített kapcsolattól függ valamilyen formában. PAUL WEISS híressé vált modulációs elméletében (171, 177) egyik fontos tényező éppen annak feltételezése, hogy az izom az axonon keresztül informálja a motoros sejtet funkcionális azonosságáról és a dendritek, valamint dendritikus kapcsolatok *ennek megfelelően* alakulnának ki. (A bőrből származó érző információk az érző sejteken keresztül hasonlóképpen modulálnák a centrális szinapszisok, ill. az azok alkotásában résztvevő dendritikus arborizációk differenciálódását.) Az elegáns elmélet (az ugyancsak WEISS (172—175) nevéhez fűződő „miotipikus specificitás” hipotézissel együtt) lényegét tekintve áldozatul esett olyan exakt, kísérletes embriológiai vizsgálatok eredményeinek (143—147), amelyek azt bizonyították, hogy az egyes izomcsoportokat innerváló gerincevelő szegmentumok speciális, funkcionális organizációja az izommal való kapcsolattól *függetlenül* jön létre. Bár továbbra sem zárható ki annak lehetősége, hogy a periféria — szelektív hatásánál fogva — szerepet játszik a funkcionális organizáció fenntartásában, a *központi szinaptikus organizáció kialakításában, ill. a dendritek morfordifferenciálódásában más tényezők szerepét kell valószínűsíteniünk.*

#### Alternatívák:

1. A dendrit növekedés és a speciális arborizáció megjelenése a sejt genetikus programjában van meghatározva,

2. a dendritek jellegzetes arborizációja a rajta végződő axonok mintázatának, funkcionális tulajdonságainak megfelelően jön létre, tehát nem annyira a genetikus programban determinált, mint inkább a másodlagos funkcionális, vagy mechanikus (helyi elrendezési) tényezők által meghatározott. Végül elképzelhető egy harmadik változat:

3. amely mindkét tényezőt figyelembe vesz. Mint ezt a továbbiak során látni fogjuk, a megfigyelések, kísérletek többsége a 3. változatot erősíti meg. Mindenek előtt azonban tekintsük át azokat az alapegfigyeléseket, melyek a dendrit arborizáció morfordifferenciálódására vonatkoznak.

A dendritfa morfogenezisének legplasztikusabb leírásáért ismét CAJALhoz (121) kell visszanyúlnunk. Lényegében 3 fejlődési stádiumot állapított meg a gerincevelői motoros neuron, kisagyi Purkinje és szemcsesejtek dendritdifferenciálódásában (5. ábra). (Ezeket a stádiumokat azóta számos más idegsejt fejlődése során is megfigyelték, így általában is jellemzők a multipoláris idegsejt dendritarborizációjának fejlődésére.) A folyamatok egy része progresszív, másik része regresszív jellegű.

a) *Kezdeti bimbózás.* A dendritnövekedés ugyanúgy *növekedési kúppal* történik (106, 107), mint az axon növekedése (7a ábra).

b) A *növekedő dendritek luxurians túlburjánzásának szakasza.* Jóval több dendritág fejlődik ki, mint amennyi végül is megmarad. A túlburjánzó dendritágak irányában és elágazódási mintában kevésbé meghatározottak, jellegtele-

nek, rendezetlenek, sokszor gubancosak. Az egymástól térbelileg szigorúan elválasztott dendrit arborizációk (pl. Purkinje sejtek, oliva inferior-sejtek [153]) között egymás tereibe való behatolás előfordul. Ez a stádium összehasonlítható az axon fejlődésének azon időszakával, amikor a célsejt elérése, ill. a végleges funkcionális kapcsolatok kialakítása előtt az axon számos „felesleges”, később elpusztuló vagy visszamaradó, szinte tapogatózó ágat fejleszt ki.

c) *Visszarendeződés.* Kialakul a végleges mintázat, amely számos, a b) stádiumban kifejlődött dendritág elsovadása, ill. mások gyors és orientált fejlődésének az eredménye. A magasabban differenciált sejtek dendritikus fája térbelileg is elkülönül a szomszédos sejtektől. A dendritikus tövisek ebben a stádiumban fejlődnek ki.

Számos adat szól amellett, hogy az első két növekedési stádiumban a sejten belüli faktorok játszanak domináns szerepet. VAN DER LOOS (166) megfigyelése szerint nyúl, macska és majom kérgében a piramissejtek mintegy 15–20%-a téves orientációjú, gyakran előfordul az is, hogy a csúcsi dendrit befelé nő, s az axon nő a pia felé. Míg azonban az axon, mint láttuk, igen gyorsan pályakorrekciót végez, a dendritfa végig a sejt tengelyének megfelelően növekszik, s ez, megfelelő axonális kapcsolatok kialakulásának hiányában rendszerint a sejt pusztulását okozza.

Disszociált szövettényezetben (81), amelyben a neuroblastok külső és belső afferentáció nélkül fejlődnek, a piramissejtre jellemző csúcsi dendritek, valamint a Purkinje-sejtek dendritfája (102), bár kezdetleges formában, de kialakul. Figyelemreméltó, hogy ilyen körülmények között a dendritikus tövisek nem fejlődnek ki.

SIDMAN (134) hasonlóképpen úgy találta, hogy mutáns agranuláris kisagykérgű egéرنél a Purkinje sejtek dendritfája a normálisnál jóval kevesebb, tehát hiányos afferentáció esetén is fejlődésnek indul. Emberi fétusban a Purkinje sejtek hisztogenezise jóval megelőzi a szemcsesejtek, tehát parallel axonok differenciálódását, a dendritfa parallel (és kúszórost) rostok hiányában is differenciálódni kezd.

A lokális szerkezet ugyancsak lényeges irányító tényezője a dendrit növekedésének. Erre igen jó példát találunk a differenciálódó kisagykéregben, ahol a két legkorábban differenciálódó neuron, a Purkinje és Golgi sejt dendritikus arborizációja egyaránt a felszínre merőlegesen növeszti. Minthogy a differenciálódás e viszonylag korai szakaszában neurális elemek — a Purkinje és Golgi sejtek kivételével — még csak elhanyagolható számban fordulnak elő, a dendriteknek a kisagykéreg felszínére merőleges növekedésének irányításában szerepet játszó lokális tényezők elsősorban az ekkor már viszonylagos fejlettséggel rendelkező (116), s a felszínre ugyancsak merőleges nyúlványokat bocsátó Bergman és Fananas gliasejtek lehetnek. A két sejt dendritnövekedésében már CAJAL által felismert érdekes különbség, ti. hogy a Golgi dendritek

— bár csak primitív ágakkal — penetrálnak a külső szemcsés rétegbe s elérik a kéreg felszínét, míg a Purkinje sejtek dendritjei nem hatolnak a külső szemcsesejtek közé, s így a felszín csak a külső szemcsesréteg eltűnése után éri el, még további vizsgálatokat igényel.

A dendritdifferenciálódás első két fázisa, amikor a dendritek más idegsejtekkel, axonokkal való kontaktus *hiányában* fejlődnek a dendritikus nyúlványképződés *preneurális* stádiumába tartozik. Ugyanakkor a második fázisban a feles számban és szinte esetleges mintázatban kialakult dendritikus arborizáció teszi lehetővé a 3., *visszarendeződés* fázisban lefolyó szelektív kapcsolat kialakulási folyamatokat.

A differenciálódás utolsó (visszarendeződés) fázisában jelennek meg (126), a dendritek territoriumában a specifikus afferens axon-fonatok, amelyek ugyan-csak ebben a stádiumban axodendritikus (majd később axoszomatikus) szinapszisokat is létesítenek (106, 107, ...). A szinapszisok, ill. az afferens fonat hiányában a dendritek differenciálódása nem jut el a 3. (visszarendeződés) stádiumig (2, 38, 132, 134), hanem — s ezt különösen jól lehet demonstrálni fejlődő Purkinje sejtek esetében — egy ideig megreked a 2. stádiumban, majd degenerálódik.

De nemcsak a dendritfa érett szerkezetének kialakulásához (és fenntartásához) szükséges a preszinaptikus axonfonattal létesített kapcsolat, hanem — s ez ugyancsak lényeges — a *posztzinaptikus dendritikus formációk* (tövissek, protrusiók, digitek) *sem fejlődnek ki az axonok hiányában.*

## II. A szinapszis differenciálódása

Az idegsejtek nyúlványképződésének — mint láttuk — 2 szakaszát különböztethetjük el: 1. *preneurális* és 2. *posztneurális* szakaszt. A preneurális szakasz az axonoknál és dendriteknél egyaránt, más (ideg-) sejtrel történő funkcionális kapcsolat-felvételig tart; a dendritek differenciálódásánál feltehetőleg kizárólag sejten belüli (programban előírt) tényezők hatnak, az axon növekedését e stádiumban elsősorban környezeti (de nem specifikus neurális) tényezők irányítják. A neuronhálózatok kialakulásában döntő fontosságú interneuronális láncolatok, kapcsolatok azonban csak a *posztneurális* szakaszban jönnek létre. Ez lényegében az idegelemek közötti *funkcionális kapcsolatok* (szinapszisok) megjelenését, kialakulását jelenti. A kialakuló szinapszisokon keresztül érvényesülhetnek azok a — transzneurális — hatások, amelyek feltehetőleg úgy az axonális, mint a dendritikus arborizáció végleges morfológiájának, a kapcsolatok szelektivitásának, s ezen keresztül a teljes neuronhálózat érett funkcionális-struktúrájának kialakulásában meghatározó szerepet visznek.

A funkcionális kapcsolatok létrejöttének alapfeltétele az axonális és dendritikus arborizációk érintkezése, összefonódása, amelyet a nyúlványfejlődés bizonyos stádiumában már CAJAL (121) s azóta sokan mások megfigyelték

Golgi-impregnált metszeteken. A *tényleges* szinaptikus struktúrák differenciálódásának, a feltételezett kölcsönhatások finomabb mechanizmusának vizsgálata azonban már elektronmikroszkópos nagyságrendet igényel. A következőkben ennek megfelelően egy jellegzetes interneuronális (komplex) szinapszis, a kisagyi glomerulus morfogenezisének elektronmikroszkópos vizsgálatát ismertetjük.

#### *A glomerulus cerebelli morfogenezise*

A kisagyi glomerulusban résztvevő elemek (kétféle dendrit, kétféle axon) működését pontosan ismerjük (33). Elektronmikroszkópos morfológiája tankönyvi szintű ismeretanyag. Nem utolsó sorban pedig *emlősökben* a glomerulus differenciálódása posztnatálisan történik, ami különösen alkalmassá teszi a differenciálódás stádiumainak pontos regisztrálására.

Ezen előnyös tulajdonsága miatt esett a választás a kisagyi glomerulusra a normális morfogenetikai differenciálódás vizsgálati objektumaként. A kisagyi glomerulusok kísérletezés szempontjából előnyös szerkezeti tulajdonságait a későbbiekben tárgyalt funkcionális deprivációs kísérletekben hasznosítottuk, s a kísérletek eredményeit ott ismertetjük.

#### *A glomerulus cerebelli ultrastruktúrája kifejlett állatban*

A kisagyi glomerulusok cca 20  $\mu$  hosszúságú, ovoid képződmények, melyeket vékony gliaszövet izolál a környező glomerulusoktól, ill. szemcses sejtektől (6. ábra). A glomerulus centrumát a moharost-végződés tölti ki, amelyben szferoid, 400–500 Å szinaptikus vezikulák mellett számos mitochondrium, neurotubulusok, ill. neurofilamentumok találhatók. A moharostot szinte „légmentesen” fedik be a szemcses sejtdendritek bogyszerű végkitüremkedései, az ún. dendritikus digitek, amelyek helyenként mélyen benyomulhatnak a moharostba. Mint a 6. ábrán jól látható, a digitek kb. 0,5–1  $\mu$  nagyságú képződmények, amelyek rendszerint egy mitochondriumot tartalmaznak, valamint a mitochondrium körül elhelyezkedő endoplazmás zsákok. A digitek a moharosttal való kontaktusnál a szinaptikus régióra (53) jellegzetesnek tartott membránmegvastagodással bíznak, a moharostban pedig szinaptikus vezikula tömörülés látható. Előfordul, hogy a moharost a szemcses sejtdendrit proximálisabb (nyaki) porciójával, vagy éppenséggel a sejttesttel érintkezik, azonban szinaptikus specializációt kizárólag a dendritikus digitekkel létesít. Fény- és elektronmikroszkópos kalkulációk szerint (33) egy glomerulusba cca. 100 szemcses sejt küld dendritet, s minden egyes dendrit cca. 15–20 digitet fejleszt ki, ilymódon a moharosttal egy glomerulusban 1500–2000 digit, azaz posztszinaptikus egység szinaptizál. Figyelemreméltó, hogy a dendritikus digitek, ill. dendritek között nagyszámban találhatóak szimmetrikus membránmegvastagodások, az ún. attachment plaque-ok (45) vagy dendro-

szomák, azonban ezek funkcionális jelentőségét a glomeruláris szinaptikus integrációban egyenlőre legfeljebb sejtteni lehet. A kisagyi glomerulus másik axonális eleme a Golgi axon, amelynek elektronmikroszkópos identifikálását megkönnyíti, hogy a szinaptikus vezikulái ovoidok, ami egyébként összhangban áll az axon elektrofiziológiailag kimutatott gátló jellegével. A Golgi axon a glomerulus perifériáján található és ott a szemcsesejtek dendritjeivel, ill. a digitekkel szinaptizál (6. ábra).

Sok glomerulusban található egy másik dendritfészeség, a Golgi-sejt le szálló dendritje is (59), amely ugyancsak a moharosttal szinaptizál. E dendritnek protrúziója vagy digitje nincs, a szinaptikus kontaktus a mikrotövisben gazdag dendrit felszíne és a moharost között jön létre.

A kisagyi glomerulus tehát olyan komplex szinapszis, amelyben az excitatorikus moharostvégződés kb. 100 különböző szemcsesejtdendrit 1500—2000 digitjével létesít igen nagy felületen szinaptikus érintkezést. A gátló Golgi axon a glomerulus perifériáján a szemcsesejtdendritek proximálisabb részeivel szinaptizál. Esetenként egy harmadik szinapszis is található (bár ez nem obligát) a gátló Golgi sejt dendritje és a moharost között.

#### *A differenciálódó glomerulus ultrastruktúrája*

A glomerulus fejlődés vizsgálatával elsősorban arra kerestünk választ, miként alakul ki

1. a moharost-szemcsesejt fentiekben ismertetett szinaptikus kontaktusa és

2. hogyan és mikor alakul ki a Golgi-axon-szemcsesejt szinapszis.

A vizsgálatokhoz 1, 3, 7, 12, 14, 18, 28 és 42 napos patkány felső kisagykérgi vermis foliumokat dolgoztunk fel, rutin elektronmikroszkópos technikával.

Fénymikroszkópos vizsgálatokból ismert, hogy a rágesálók kisagykérgébe moharostok csak a születés utáni napokban nőnek be. Autoradiografiás vizsgálatokkal ugyanakkor (2, 41, 101, 162) megállapították, hogy a belső (végleges) szemcsés réteget kialakító külső szemcsesejtek levándorlása (emlősökben) születés körül indul meg erőteljesebben. Így az első mohavégződés — szemcsesejt kontaktusok természetesen csak a posztnatalis életben alakulhatnak ki,\* s ezért kezdtük e vizsgálatokat újszülött állatokon.

*Egy napos korban* a belső szemcsés rétegben a végleges szemcsesejtszámnak csak mintegy 5%-a található (41). A szemcsesejtek közötti tág extracelluláris térben\*\* a szemcsesejttest strukturális jellegzetességeit, denzitását

\* Csirkéknél pl. (109) kikeléskor a szemcsés réteg és a glomerulusok már előrehaladott fejlődési stádiumban vannak.

\*\* Embrionális, ill. fejlődő idegszövetben elektronmikroszkóppal igen tág extracelluláris terek láthatók. Ez azonban csak részben tekinthető artefactumnak, minthogy KELLY (74) speciális rögzítési és festési technikát alkalmazó vizsgálatai szerint mucopolysaccharida alapállományú strukturáltsággal rendelkezik.

mutató viszonylag vastagabb dendritek, ill. vékonyabb mikrotubuláris és világosabb festődésű, biztosan nem identifikálható nyúlványok találhatók. Mint-hogy a Golgi elemzés szerint egy napos korban moharostok a későbbi glomerulus helyére még nem nőttek be, a vékony rostok vagy a szemcsesejtek axonjainak, vagy az e korban már identifikálható Golgi-sejtek axonjainak felelhetnek meg. Ritkán szinaptikus vezikulákat tartalmazó kisebb varikozitások is találhatók, amelyek a fentiek alapján ugyancsak Golgi axonként értékelhetők. Membránmegvastagodás a nyúlványok között nincs.

*Három napos korban* jelennek meg az első moharostként interpretálható axonvégződéses a szemcsesejtek között (7. ábra). A glomerulus másik axonvégződésétől, a Golgi axontól e korai stádiumban is jól elkülöníthetők: a jóval kisebb Golgi axonok szinaptikus vezikulái 250—400 Å nagyságúak, gyakran ovoidok, míg a primitív mohavégződés vezikulái 350—550 Å nagyok, s közöttük dense core vezikulák is találhatók. Ezen túlmenően a mohavégzések három-négyszer nagyobbak mutatkoznak, mint a Golgi axonok (érett glomerulusban természetesen nagyságrendi a differencia). Figyelemreméltó, hogy míg a Golgi axonoknak már e stádiumban valódi (bár ritka) szinaptikus kontaktusai alakulhatnak ki a szemcsesejtdendrittel (7. ábra) a moharostnak az őt körülvevő vékony, sötét-festődésű dendrittel ilyen specializált kontaktusa még nincs. A kerekded moharost felszínét egyébként e stádiumban csak cca. 50%-ban borítja a dendrit, míg másutt a moharost csupasz, az extracelluláris térrel érintkezik.

*Hét napos korban* a szemcsesejtdendritek\* kehelyszerűen teljes felszínén beborítják a még mindig kerekded mohavégzést (8. óbra). Kialakulnak az első membránmegvastagodások a moharost és a dendritek között. A Golgi axonok az így kialakult „protoglomerulusok” perifériáján helyezkednek el.

*12—14 napos korban* a moharost-szemcsesejt dendrit érintkezési felület hullámos lefutásúvá válik, elsősorban a moharostba nyomuló dendritkitüremkedések miatt (8. ábra). A dendritek jellegzetes „ollóalakat” vesznek fel (8. ábra). A többségében szinaptikus vezikula akkumulációval még nem bíró membránmegvastagodások elsősorban a primér dendritkitüremkedéseken találhatók sokkal nagyobb számban, mint hét napos korban. Az előző stádiumban még igen kiterjedt extracelluláris tér helyét a gyorsan növekedő glianyúlványok ill. a láthatólag szaporodó mennyiségű szemcsesejtdendritek foglalják el. Tizen-négy napos korban a glianyúlványok jól láthatóan végleges helyükön, azaz a glomerulus perifériájában találhatók.

*18 napos korban* az ollószerű dendritek végei befűződéssel számos 0,5—1  $\mu$  bogyószerű végdarabokra oszlanak (digitek), amelyek mélyen benyomulnak a moharostba, kialakítva így az érett szinapszisra jellemző hullámos érint-

\* E stádiumban a moharost-rozettát még mindössze 3—6 szemcsedendrit veszi körül. Az érett glomerulusban az érintkező dendritek száma cca. 100. Ez valószínűleg azzal (is) összefügg, hogy a belső szemcsés réteg száma hétnapos korban még jóval kisebb, a sejtek migrációja a külső szemcsés rétegből egészen hathetes korig tart.

kezési felszínt. Feltűnő, hogy a szemcsesejt-moharost közötti membránmegvastagodások kizárólag a digiteknek megfelelően találhatóak. A szomszédos dendritek, ill. digitek között *ebben a korban* alakulna ki az első *szimmetrikus membránmegvastagodások* (dendroszomák).

42 napos korra kialakult a glomerulus felnőttre jellemző szerkezete (16. ábra).

A kisagyi glomerulusok fejlődése az idegi szerkezetek ontogenetikus differenciálódásának azért olyan nagyfontosságú példája, mert az egész mechanizmusnak egy alapvető vonására mutat rá. A 7 napos stádiumban mint láttuk, csak 2—3 szemcsesejtdendrit képez gömbhéjrézslet alakú (ez adja átmetszetekben az ollót) tokot a mohavégződés körül. A felnőttben viszont az egy moharoston végződő szemcsesejtdendrit nagyságrendileg 100. Ez rendben is lenne a tekintetben, hogy időközben sok külső szemcsesejt vándorol be a belső szemcsés rétegbe. De hogyan lesz a 2—3 kontaktusból 100? Ebben nyilván két tényező hat együtt: (1) egyik mohavégződés kis gömbből való alakulása a végleges nagy S alakú és számos mellékággal bíró rozettává (33); (2) a dendritvég feldarabolása a kisméretű és különálló digit-egységekre. Ez a két folyamat együttesen progresszíve helyet ad a később bevándorolt szemcsesejtek nyomán odaérkező dendriteknek, amelyek beékelődnek a felszabadult helyekre. — A neuropil differenciálódásának alapvető mechanizmusa tehát a „pionír” — azaz korán kapcsolatot kiépített elemek differenciálódása és méret-nagyobbodása során keletkező szövethézagokba való beékelődése (intraszeptiója) a későbbi elemeknek. E mechanizmus felismerése nélkül merőben értelmetlen lenne a hihetetlen bonyolult végleges szerkezeti relációk progresszív kialakulása.

A glomerulus cerebelli differenciálódásával kapcsolatos eredmények rövid összegezését az alábbiakban adhatjuk meg:

1. A moharost-szemcsesejt szinapszis közötti nagyfelületű kontaktust biztosító dendritikus protrúziók csak a primér kontaktus-felvételt követő 7—12. napon fejlődnek ki.

2. A protrúziók a primér membrán-megvastagodásoknak megfelelő helyen alakulnak ki, a dendritek végbunkóinak feldarabolása révén.

3. A dendritek, ill. protrúziók közötti szimmetrikus membrán-megvastagodások (dendroszomák) ugyancsak a protrúziók kialakulásával egyidőben jelennek meg, új képződmények, tehát nem tekinthetők embrionális maradványnak.

4. A moharost végződés morfológiai érése, azaz az axonális felület nagymértékű megnagyobbodása, valamint a belső struktúrák (mitochondriumok, szinaptikus vezikulák) felnőttre jellemző differenciálódása ugyancsak a második héttől kezdődik, azaz a protrúziók megjelenésével esik egybe.

5. A később jövő dendritek fokozatos beékelődése a fentebb részletezett mechanizmus szerint.

6. A gátló Golgi axonok a moharost megjelenése előtt nőnek a preglomeruláris oreákba, ahol ugyancsak a moharost megjelenése előtt létesítenek (ha nem is számos) specializált membránkontaktust a szemcsesejt-testtel, ill. a dendritekkel. A Golgi dendritek ugyancsak korán, azaz a hetedik napon már megtalálhatók a protoglomerulusokban. Ez összhangban áll CAJAL (121) megfigyelésével a Golgi sejtek korai érésére vonatkozólag. Autoradiografiás vizsgálatok (2) ugyancsak azt igazolják, hogy a Golgi sejtek a szemcsesejtek előtt, közvetlenül a Purkinje sejtek után differenciálódnak. Ugyancsak összhangba hozható ez WOODWARD és mtsai (180) hisztokémiai megfigyeléseivel, melyek szerint LDH és SDH a Golgi sejtekben a születés utáni 5—9. napon különösen erős, míg ugyanezen enzimek csak a 11—16. napon mutathatók ki a glomerulusban.

BODIAN szerint (12, 13) fejlődő gerincevelőben ugyanakkor az ovoid vezikulákat tartalmazó axonvégződésnek jóval a szferoid vezikulás axonterminálisok után jelennek meg, amelyből arra következtetett, hogy a gátló axonok a serkentők után létesítenek csak szinaptikus kapcsolatot. Ezzel kapcsolatban felmerül a fixálási probléma. LARRAMENDI (86) és magunk is (158) úgy találtuk, hogy a fixálástól függően az UCHIZONO (160, 161) által ovoidnak leírt „gátló” vezikulák szferoidok lehetnek (csak kisebbek, mint az „excitatorikusak”) felnőttben is.

Fejlődő szinapszisokra ez különösen érvényes (85). Valóban, e vizsgálatok során is úgy találtam, hogy a Golgi-ként identifikálható (7. ábra) végződés vezikulái között csak elvétve figyelhető meg ovoid; a vezikulák azonban már ekkor is valamivel kisebbek (átlagban 320 Å), mint a moharost végződés vezikulái (400 Å). Felnőtt glomerulus Golgi axonjában (9. ábra) hasonló fixálási technikával jóval több az ovoid vezikula, s így az axon azonosítása is jóval könnyebb.

7. Csábító lenne ezek után az eredményeket összevetni megfelelő elektrofiziológiai adatokkal, elsősorban annak megállapítására, hogy a szinapszis morfológiai differenciálódása milyen elektromos jelenségek esetleges megjelenésével kapcsolatos. A glomerulus esetében, sajnos, exakt adatok hiányában csak annak regisztrálására szorítkozhatunk, hogy a glomeruláris szinaptikus áttevődés megjelenése valószínűleg időben megelőzi a parallel-rost Purkinje sejt szinaptikus áttevődés kialakulását, bár glomeruláris áttevődésre sem lehet a második hét előtt következtetni.

8. Arra következtethetünk az itt ismertetett adatokból, hogy a szinapszis differenciálódása során, a preszinaptikus axon hatására kialakuló posztzinaptikus formációk:

- a) hatalmasan megnövelik az érintkezési felszínét és
- b) valószínűsíthető indukciós szerepük van a preszinaptikus végződés morfogenetikai differenciálódásában is.

Mindez arra utal, hogy a szinapszis jellemző strukturális organizációja

az ontogenetikus differenciálódás során a pre- és posztzinaptikus elemek *kölcsönös egymásrahatása* útján alakul ki.

A felsorolt összefüggések azonban a normális fejlődésből legfeljebb valószínűsíthetők, illetve sok esetben csak sejtethetők. Tényleges tisztázásukhoz experimentális vizsgálatok szükségesek. Ezekkel a következőkben foglalkozunk.

B) *Az interneuronális kontaktus és szinaptikus rendszerek differenciálódása kísérletes körülmények között*

Továbbra is probléma maradt tehát, hogy a szinapszis előző fejezetben ismertetett morfogenezisében mi a tényleges szerepe a

1. preszinaptikus axonnak, ill.
2. a posztzinaptikus neuronnak.

Elegendő-e a preszinaptikus elem részéről az egyszerű kontaktus a szinapszis differenciálódásához, vagy szükséges ezenkívül a preszinaptikus axon normális funkciójával kapcsolatos valamilyen más tényező (trofikus, specifikus aktivitás stb.) is? Ugyancsak probléma maradt továbbra is, hogy a differenciálódás során a posztzinaptikus neuron miként (ha egyáltalán) befolyásolja az axonvégződés és az egész szinapszis morfogenezisét.

Szinaptikus rendszerek, ill. a központi idegrendszer neuronhálózatai esetében milyen szerepe van a *specifikus* kapcsolatok kialakításában a különböző preszinaptikus elemek érkezési sorrendjének, ill. az időzítés pontosságának? A specifikus kapcsolatok kialakulását jelentősen befolyásolhatják a szinaptogenetikus periódusban a sűrű állománynak a neuronok és gliasejtek morfogenetikus differenciálódása következtében létrejövő mennyiségi növekedése, amely a szükséges optimális térkihasználás révén minőségi átrendeződéssel, a végleges belső struktúra kialakulásával párosul.

E probléma vizsgálatára és tisztázására különböző kísérleteket végeztünk.

1. A preszinaptikus axon funkcionális deprivációját idéztük elő a szinaptogenetikus periódus előtt és alatt. E vizsgálatoknál az axon belül az afferenciációs területre és érintkezést is létesít a posztzinaptikus idegsejttel, de normális funkciói (működési ingerminták szállítása és továbbítása stb.) hiányoznak, ill. korlátozottak.

2. A kettős afferenciációjú Purkinje-sejt egyik afferens rendszerét, a moharost-szemecesejt rendszert — a kúszórost-rendszer érintetlenül hagyásával — a kisagykérgi szinapszis rendszerek differenciálódása *előtt* kiiktattuk a szemecesejtek vírus-fertőzéssel történő szelektív elpusztítása révén.

A 2. pontban jelzett vizsgálatokkal egyben komplex *szinaptikus rendszerek* plaszticitási potenciálja is nyomon követhető. Az alkalmazott modellben ugyanis egyes rendszerek teljes, ill. részleges kiesése következtében feltételezhető, hogy a másik (túlélő) rendszer (ez esetben a kúszórost) új típusú szinaptikus kapcsolatokat létesíthet.

### *A preszinaptikus végződés funkcionális deprivációjának hatása a szinapszis morfogenezisére*

Két komplex szinapszis differenciálódását vizsgáltuk a preszinaptikus neuronok funkcionális deprivációját követően.

Az egyikben a corpus geniculatum laterale ún. optikus szinaptikus glomerulusaiban végződő optikus neuronok, a másikban a hídból eredő és a kisagykéregben moharostként végződő rostok funkcionális deprivációját idéztük elő kísérletesen.

#### *Optikus végződés funkcionális deprivációja*

Kutyában és macskában a szemhéjakat a születést követő 1—2 napon tehát a szemhéjak felnyitása előtt levarrtuk (157). Így az állat, ill. a szemek normális külvilági látóingerek nélkül fejlődtek (eltekintve a szemhéjakon keresztül esetleg áthatoló, valószínűsíthetően kismennyiségű diffúz fénytől), ugyanakkor az optikus rostok normálisan benőttek a CGL-be. (Ismeretes, hogy enukleáció, vagyis a preszinaptikus rost kiiktatása a posztszinaptikus dendritikus struktúrák fejlődésének nagymérvű retardációja (38, 39), ill. a CGL sejtek atrófiáját (98) idézi elő, ilyen kísérlet tehát eo ipso alkalmatlan a feltett kérdés adaequat megválaszolására.)

Differenciáltabb posztszinaptikus struktúrái miatt a kutya optikus glomerulusait vizsgáltuk részletesebben. Mint a 10. ábrán látható, kutyában az optikus rost nemcsak a relay-sejtek és a Golgi-sejtek dendritikus protrúzióival szinaptizálnak, hanem a protrúziókban mitochondriumot nem tartalmazó szinaptikus tövisek is nyomulnak a glomerulus középpontjában elhelyezkedő optikus végződésbe. A glomerulusban végződő és ugyancsak a dendritikus protrúzióval, de tövisekkel *nem* szinaptizáló másik két axonféleségben (helyi Golgi axonok és *kérgi eredetű* végzések) a szinaptikus vezikulák kisebbek, mint a szferoid vezikulás optikus végződésben, általában csak 250—400 Å nagyságúak, ovoidok, vagy szabálytalan, alakúak, amiből esetleges gátló jellegükre is következtethetünk. Érdekes, hogy a glomerulusban nagyszámban található axo-axonikus szinapszisokban mindig az excitatorikus optikus rost a preszinaptikus a gátlónak vélt másik két axonhoz viszonyítva;\* minthogy nem tartozik szorosan tárgyunkhoz, csak megemlítem, hogy ez a megfigyelés, legalábbis a komplex szinapszisokban lefolyó preszinaptikus gátlás bizonyos mértékű fogalmi újraértékelését teszi szükségessé.

\* MOREST (108) és PASIKÉKKAL végzett saját megfigyeléseink arra utalnak, hogy számos, addig Golgi axonnak tartott profil a glomeruluson belül tulajdonképpen dendrit, amely — a nem differenciált gerinctelen unipolaris idegsejtnyúlványokhoz hasonlóan — ingerfelvételre és ingerületátadásra egyaránt alkalmas. E nyúlványokat, minthogy bennük szinaptikus vezikulákat, és endoplazmás retikulumot egyformán ki lehet mutatni, s mivel membránjuk ingerfelvívő és átadó specializációkat egyaránt tartalmaz, *preszinaptikus dendritnek* lehetne nevezni. Jellemző, hogy fénymikroszkóposan (Golgi festéssel) e nyúlványok *dendritnek* mutatkoznak, s jól elkülöníthetők a sejt valódi axonjától.

A szemhéjlevarrás után két hónappal vizsgált CGL glomerulusai tökéletesen kifejlődnek, az optikus rostok nagysága és belső finom szerkezete a kontrollhoz (10. ábra) hasonló. Nagyszámban találhatók dendritikus protrúziók és gátló axonvégződéses. Az egyedüli, bár lényeges kvalitatív változás a protrúziókból az optikus rostba türemkedő szinaptikus tövisek *kifejlődésének elmaradása* (10. ábra). A másik különbség, amelyet az érintkező pre- és poszt-szinaptikus, valamint az egész glomerulust behüvelyező glianyúlványok membránjának mérésével kaptunk, kvantitatív jellegű (I. táblázat).

I. táblázat

	KONTROLL	Szemhéjbevarrás
Optikus Végződés DENDRITTEL érintkező felszíne %	34,6 ± 3,2	26,2 ± 1,8
O.V. AXONNAL érintkező felszíne %	39,1 ± 2,9	27,5 ± 1,4
O.V. SZINAPTIKUS SPECIALIZÁCIÓ %	12,4	8,9

A változás lényege, hogy a szemhéjlevarrott állatban csökken az optikus axonnak idegnyúlvánnyal (dendrit + azon) képzett érintkezési felülete. Csökken ugyanakkor a kontrollhoz viszonyítva az optikus végződésen található szinaptikus membrán-megvastagodások száma is; ennek oka lehet a szinaptizáló tövisek kifejlődésének elmaradása.

Az itt ismertetett kísérlet azt bizonyítja, hogy nem elegendő az egyszerű érintkezés, hanem az optikus axon normális funkciója is szükséges a poszt-szinaptikus tövisek kifejlődéséhez.

Összehasonlíthatók a fenti eredmények CRAGG (23) elektronmikroszkópos megfigyeléseivel, aki sötétben tartott egér CGL-jében az optikus axon által képzett szinaptikus felszín mintegy 30%-os csökkenését figyelte meg. (Saját kísérletünkben — I. táblázat — ez cca. 25%-os.) Tövises eltűnését (kifejlődésének elmaradását) CRAGG nem figyelhette meg, minthogy dendritikus tövis az egér CGL-jében normális körülmények között sincs.

A várakozással ellentétben a deprivált optikus végződés finom szerkezetében, szinaptikus vezikuláinak számában változást nem találtunk. A funkcionális depriváció tehát csak transzneuronalis hatásában manifesztálódott — legalábbis a morfológiai képből erre lehet következtetni.

Magyarázatra szorul, hogy miért csak a tövises fejlődése maradt el, s miért fejlődtek ki teljes számban és normális struktúrával az ugyancsak az optikus végződéssel szinaptizáló dendritikus protrúziók. Az ok abban keres-

hető, hogy míg a tövissek csak deprivált optikus végződésel szinaptizálnak, a protrúziók más (Golgi, kérgi) axonokkal is, amelyeket a szemhíjlevarrás funkcionálisan nem érintett. Ha ez a feltevés igaznak bizonyulna — s ezt csak további kísérletekkel lehet végérvényesen eldönteni — a jelenséget *multi-axonális indukciónak* nevezhetnénk. Mindenesetre a feltételezés valószínűsége mellett szól a következőkben leírt kísérleti eredmény is, amely szerint a moharost funkcionális károsítása az ugyancsak mitochondriumot tartalmazó, de többségében *csak* a károsított moharosttal érintkező dendritikus digitek nagymérvű számbeli redukcióját okozza.

#### *Keresztezett cerebro-ponto-cerebelláris atrófia*

Ismeretes, hogy magzatban, vagy újszülöttben elszenvedett féoldalú nagyagykéreg atrófia a kontralaterális kisagyi hemispherium atrófiáját okozza. Kutyaiban és macskáiban a kontralaterális kisagyi atrófiát kísérletesen állítottuk elő oly módon, hogy újszülött állat féoldalú nagyagykérgét eltávolítottuk, vigyázva arra, hogy a törzsmagvak ne sérüljenek. 6—8 héttel az operáció után az ellenoldali kisagyi hemispherium atrófiája szabad szemmel is jól látható (52). Az elektronmikroszkópos vizsgálathoz mindig az ipsilaterális, tehát normálisnak tekinthető hemispherium kérgét használtuk.

Pályatanilag a jelenség könnyen érhető. A piramissejtek eltávolításával ugyanis a hídmagvak neuronjainak egyik legfontosabb afferens elemét iktattuk ki. Mint ismeretes, a hídban a cerebro-ponto-cerebelláris pálya kereszteződik — ez a keresztezett atrófia oka — s a hídmagvak neuronjai mint moharostok végződnek az ellenoldali kisagykéreg szemcsésréteg glomerulusaiban. Így az atrófia elvileg kiterjedhet az egész moharost-afferentációra, azaz 1. magára a leginkább érintett moharostra; 2. a posztszinaptikus szemcsesejtekre és 3. a parallelrost-Purkinje saját átkeresztezés (57) szinapszisra.

Fénymikroszkópos felvételen (11. ábra) inkább csak sejteni lehet, hogy a kisagykérgi atrófia = szemcsésréteg, ill. kisagyi szigetek atrófiájával. Már kiszélesítésű elektronmikroszkópos felvételen jól látható, hogy nem a szemcsesejtek számának esetleges csökkenése (bár ezek száma a belső szemcsésrétegben a külső szemcsésréteg emigrációjának retardációja miatt ténylegesen kevesebb 10—15%-kal, mint az ipsilaterális oldalon), hanem a glomerulusok atrófiája a primer oka a makroszkópos atrófiának is. Továbbá, mind a kiszélesítésű, mind a nagyobb feloldású (12. ábra) EM felvételeken kitűnik, hogy a moharost nagyságra, belső szerkezetre nem sokban különbözik a kontroll oldal moharostjától; lényeges különbség a posztszinaptikus dendritikus digitek számában állapítható meg. Ez magyarázza, hogy míg a kontrollban a moharost teljes felszínét gyakorlatilag digitek borítják, az atrófiás oldalon *ezek kifejlődésének hiányában* a moharostvégződ felszínének jelentős hányadát glia fedi (12., 13. ábrák).

Természetesen nem beszélhetünk e kísérletben a moharost-rendszer „funkcionális deprivációjáról” olyan értelemben, mint az optikus rendszernél tettük az előbbieken. Helyesebb inkább a moharost-rendszer transzneuronalis atrófiájáról szólni. Mindamellet a kísérletek eredményei egy — igen lényeges — ponton összehasonlíthatók. Sem a deprivált optikus végződésben, sem az ugyan-csak elsősorban érintett moharostban nincs jelentős strukturális változás. Az elváltozás lényege a posztszinaptikus neuron (relay-sejt, ill. szemese-sejt) speciális, csak a deprivált axonnal érintkező dendritikus képződményeinek (tövis, ill. dendritikus digit) fejlődés retardációja, ill. a fejlődés teljes elmaradása (13. ábra). Megjegyzendő, hogy felnőtt kisagykéregben krónikus moharostvágást követően (50, 59) ugyancsak eltűnik a posztszinaptikus digitek túlnyomó többsége, azok kivételével, amelyek a helyi Golgi sejt axonjával is szinaptizálnak. Lehetséges, hogy az atrófiás glomerulusban látható kisszámú digit differenciálódása is ilyen okra vezethető vissza (legalábbis részben) (13. ábra) a glomerulus perifériáján elhelyezkedő Golgi axon ugyanis normálisan fejlődik az atrófiás glomerulusban is.

Mindenesetre nyilvánvaló, hogy a moharost egyszerű jelenléte nem elégséges a posztszinaptikus formációk kifejlődésének megindításához: ehhez a végződés normális funkciója, s minden bizonnyal valamilyen később talán kémiaiilag is meghatározható neurotrof faktor is szükséges.

*Specifikus afferentáció jelentősége látókérgi piramisisejtek apikális dendritikus töviseinek differenciálódásában és fenntartásában*

Az előzőekben ismertetett vizsgálatokból arra következtethetünk, hogy adott posztszinaptikus formáció (dendritikus tövis, digit) differenciálódásához a vele érintkező preszinaptikus partner normális funkcionális állapota, az érintkező axon által szállított valamilyen neurotrof faktor jelenléte szükséges. Az indukciónak ezt a formáját ezért *kontakt* vagy *direkt* indukciónak nevezhetjük. Bizonyosra vehető, hogy az indukciónak ez a módja más, általunk nem vizsgált struktúrákra is érvényes. A látókéreggel kapcsolatos alábbiakban ismertetett vizsgálatok azonban arra engednek következtetni, hogy — legalábbis egyes speciális szinaptikus rendszerek esetében — nem egyedüli módja a posztszinaptikus formációk indukciójának.

A nagyagykéreg jellegzetesen dendritikus tövises sejtjei a piramisisejtek. A szinaptikus dendrit tövisek fenntartásában a piramisisejtekhez, ill. a kéreghez menő afferentációnak van szerepe. SZENTÁGOTHAÏ (151) vizsgálatai szerint ugyanis krónikusan (2 hónap) izolált, tehát külső afferentációval nem bíró kéregben a tövises túlnyomó többsége felszívódik.

A tövises fejlődéséhez ugyancsak szükséges az afferentáció. Ezt bizonyítja az a vizsgálatunk (81), amelyben kérgi neuroblasztokat afferentációmentes, disszociált szövettenyészetben tartottunk hosszabb (8 nap) időn kereszt-

tül: a piramissejtekre jellemző dendritikus arborizáció — bár a normálisnál viszonylag primitívebb formában — kifejlődött, de tövis ilyen körülmények között a dendriteken nem fejlődött.

A látórendszer funkcionális *deprivációja* ugyancsak specifikus elváltozásokat hozott létre a fejlődő apikális dendrit töviseinek számában.

Újszülött nyulakban szemeltávolítás után, vagy a CGL-ben ejtett léziót követően GLOBUS és SCHEIBEL (44) fénymikroszkópos Golgi-technikával jelentős csökkenést tapasztaltak az apikális dendritek tövisei számában, amiből arra következtettek, hogy az apikális dendritek, ill. tövisei a specifikus látó afferensek fő végződési helyei. VALVERDE (163, 164), GLOBUS és SCHEIBEL eredményeit egészen végzett hasonló kísérletei alapján megerősítette, továbbá ugyancsak apikális dendrittövis-redukciót tapasztalt sötétben tartott, tehát fény-deprivált egerekben is. Míg azonban GLOBUS és SCHEIBEL kizárólag az apikális dendriteken, VALVERDE és ESTÉBAN (165) a lokális, felszálló axonú „csillag” sejtek dendritikus arborizációjában is talált jelentős elváltozást. E csillagsejtek dendritjei normálisan a III—IV—V. rétegben egyaránt megtalálhatók, enukleáció után azonban a IV. rétegben nem fejlődnek ki. Ebből VALVERDE arra következtet, hogy a predominánsan a IV. rétegben végződő specifikus látó afferensek csak részben végződhetnek e réteg apikális dendritjein, más részük a réteg Golgi II típusú (tehát interneuronális) sejtjeinek dendritjein végződik. Így a specifikus afferensek funkcionális *deprivációja* következtében létrejövő apikális dendritikus tövis számcsökkenés csak részben direkt következménye a töviséken feltételezetten végződő axonok funkcionális alterációjának, és feltétlenül figyelembe kell venni egy indirekt bitranszneuronalis alterációt is, amely a helyi Golgi II sejtek közvetítésével járulna hozzá az apikális dendrittövisek számbeli csökkenéséhez.

Ezt erősítik meg SZENTÁGOTHAJ (152, 155) vizsgálatai is, amelyek szerint a specifikus afferensek nemcsak a piramissejteken, hanem Golgi II interneuronokon is végződnek. E vizsgálatok szerint továbbá, az apikális dendriteken felszálló axon, amely a dendritek töviseivel alkot többszörösen érintős szinapszist, helyi, Golgi típusú sejtekből ered. A specifikus afferensek a IV. rétegben elhelyezkedő Golgi típusú sejteken végződnek, a piramissejtek radiálisan futó bazális dendritjein. Valóban, a CGL-ben ejtett léziót követően elektronmikroszkóppal jól látható (155), hogy a degenerálódó látó-afferensek vékony, részben tövis nélküli dendriteken végződnek, másrészt ugyancsak vékony, de tövises dendriteken. Utóbbiak — Golgi impregnációs anyag alapján — csak a piramissejtek bazális dendritjeivel lehetnek a IV. rétegben azonosak, míg a tövis nélküli vékony dendritek minden bizonnyal a Golgi sejtek dendritjei. Apikális dendriten vagy közvetlen közelében degenerálódó axonvégződés nem volt.

Hasonló eredményre jutottak JONES és POWELL (67—70) is a macska somatosensoros kérgének elektronmikroszkópos és degenerációs vizsgálata kapcsán. A talamokortikális, ún. specifikus rostok többsége a IV. rétegben végző-

dik, vékony tövisek dendriteken, amelyek a bazális dendriteknek felelnek meg. A degenerált rostok 25%-a a tövisnélküli, vékony, tehát bizonytalán Golgi dendriteken végződik. A degenerálódó talamokortikális rostok néhány százaléka csillagsejtek szómáján végződik. JONES és POWELL azt is valószínűsítik, hogy a Golgi (csillagsejt) neuronok axonjai eredésükhöz közel, az I—IV. réteg dendritjeinek tövisein, ill. magán (a valószínűleg apikális) dendriteken végződnek, ami megfelel SZENTÁGOTHAI által (152, 154) a látókéregben leírt „cart-ridge”-szinapszisnak.

SZENTÁGOTHAI (151) kimutatta, hogy bár krónikusan izolált kéregben a dendritikus tövisek száma nagymértékben csökken, sok (lokális eredetű) axoszomatikus szinapszis megmarad a piramis sejteken. (Ugyanakkor saját vizsgálataink során az is kiderült, hogy a Golgi sejteken normálisan tömeges axoszomatikus szinapszisok nagyrésze eltűnik krónikus izoláció után, közvetett bizonyítékként annak, hogy ezen szinapszisok egy része specifikus (ez esetben látó) afferens).

A vizsgálatok alapján készített új kapcsolási modellt, amely a specifikus afferens, Golgi sejt és piramis sejt kapcsolatait demonstrálja, a 14. ábrán mutatjuk.

Fenti kísérletekből egyértelműen levonható az a következtetés, hogy az apikális dendritikus tövisek számbeli redukciója vagy eltűnése a IV. rétegben nem azért következik be (ahogy azt eredetileg GLOBUS és SCHEIBL gondolták), mert a kísérletesen deprivált vagy degenerált specifikus afferensek eredetileg rajtuk végződnek: mint láttuk az apikális tövisekkel e rétegben a lokális Golgi axonok szinaptizálnak. A szemlevarrás, enukleáció esetében a hatás nyilvánvalóan transzneuronalis (a CGL közvetítésével), de még a CGL-lézióknál is csak transzneuronalis hatásról lehet szó. A transzneuronalis hatás egyik lehetséges magyarázata, hogy az — ahogy azt VALVERDE egyik (164) közleményében már felvetette — a Golgi neuronokon keresztül érvényesül. (Ez a következtetés egyébként kétségtelen elméleti érdekességén kívül arra is figyelmeztet, hogy egy adott axon-afferens deprivációját követő poszt-szinaptikus struktúraváltozásokból csak óvatosan vonhatunk le következtetést az alterált poszt-szinaptikus elemek végződő axon azonosítására vonatkozóan.)

Elméletileg elképzelhető azonban egy másik lehetőség is a jelenség magyarázatára. Minthogy a látó-afferensek nemcsak a Golgi sejteken, hanem a piramis sejtek *bazális dendritjein* is végződnek, elképzelhető, hogy funkcionális deprivációjuk olyan specifikus hatás kiesést jelent a piramis sejt számára, amely a sejt más részén (ez esetben apikális dendriten) fejlődő tövisek differenciálódásához, ill. fenntartásához — részben — szükséges lehet. Másszóval, a látó-afferensek *programoznák* (legalábbis részben) a piramis sejtet apikális dendritikus tövisek kifejlesztésére — egy másik, helyi (Golgi) axonplexus számára.

Sajnos, e feltételezés kísérletes ellenőrzésére a nagyagykéreg alkalmatlan, hiszen az apikális dendriteken végződő lokális Golgi II sejtek elektív elpusztí-

tására, vagy kifejlődésük megakadályozására jelenleg nincsenek még módszereink. De még ha ez lehetséges is lenne, a piramissejt kapcsolatainak rendkívüli komplexitása (kommisszurális, asszociációs afferensek stb.) bonyolítaná az eredmények értékelését. Lehetőség van azonban a hipotézis kontrollálására a kisagykéregben, ahol 1. az intrakortikális kapcsolatok egyszerűbbek, 2. amelynek két afferense közül a moharendszerhez tartozó, s a kérgi Golgi sejtekkel ez esetben analógnak tekinthető szemcsesejtek elektíve elpusztíthatók.

### *Agranuláris kisagykéreg morfológiai differenciálódása*

Ismeretes (57), hogy a kisgyi Purkinje sejtek harmadlagos dendritjeinek tövisei (számítások szerint [40] egy Purkinje sejtnek cca. 80 000 tövise van!) kizárólag parallel axonokkal szinaptizálnak. Bár a parallel rostok eredő sejtjei, a szemcsesejtek morfológiailag nem tekinthetők Golgi II sejteknek, ugyanúgy, mint a kérgi Golgi sejtek, lokális neuronok. A kúszórost, a Purkinje sejt másik fő afferens eleme a dendritek *sim*a felszínével szinaptizál, a harmadlagos dendritek töviseivel — normális körülmények között — nem. A kúszórost tehát — mutatis mutandis — a látókérgi specifikus afferens analógjának tekinthető, Két további gátló (kosár- és csillagsejt) interneuron (33) a Purkinje dendritfa. ill. szoma és preaxon (58) területén létesít szinaptikus kapcsolatot. A kisagykérgi modell feltétlen előnye a nagyagykéreggel szemben, hogy újszülöttnben alkalmazott PICODNA vírus infekcióval (78, 97) a szemcsesejtek (és a gátló interneuronok többsége) még a szinaptogenetikus folyamatok előtt szelektíve elpusztíthatók. Minthogy ilyen agranuláris kéregben sem fény-, sem elektronmikroszkóppal nem sikerült moharostot kimutatnunk — azaz a szemcsesejtek teljes hiányában *nem nőnek be* a kéregbe, a kisagykéreg gyakorlatilag kúszórost-Purkinje sejt kapcsolatra egyszerűsödik.

Az elektronmikroszkópos vizsgálatra kiválasztott foliumok teljesen szemcsesejtmentesek voltak\* (15. ábra).

Az igen vékony molekuláris réteg, és az ugyancsak abnormálisan vékony fehérjeállomány közötti teljes teret szorosan egymás mellett, de szabálytalanul, több réteg vastagságban elhelyezkedő Purkinje sejtek töltik ki (15. ábra). Kosár- vagy csillagsejteket sem fény-, sem elektronmikroszkóppal nem találtunk. Lehetséges, hogy a Purkinje-sejtekhez nagyságban is hasonló Golgi sejtek egy része túlélte a vírus fertőzést, ovoid vezikulákat tartalmazó, tehát biztosan Golgi-ként értékelhető axonvégződéseket azonban a vizsgált kéregrészletben sem találtunk. Ez arra utal, hogy a rendszer valóban két komponens-

\* Külön köszönet illet Dr. R. Llinás-t (University of Iowa, USA), aki a vírushertőzéssel „szemcsesejttelenített” menyétek kisagyából kivágott kéreg és kisagymagvakat tartalmazó, glutaraldehidben fixált blokkokat elektronmikroszkópos vizsgálat céljából rendelkezésünkre bocsájtotta.

ből áll: Purkinje sejtéből és — az elektronmikroszkóppal jól identifikálható (17. ábra) kúszorostokból.

A vékony molekuláris réteget tehát irregulárisan futó, szorosan egymás mellett fekvő Purkinje dendritek, kúszorostok és a dendriteket egymástól elválasztó glianyúlványok (16a) ábra alkotják.

A kúszorostok rendkívül fejlettek, vastagabbak, mint normális felnőttben és nagy felületen szinaptizálnak (17a ábra) a Purkinje dendrit sima felszínével. Ez a kép összhangban áll azon elektrofiziológiai adatokkal, amely szerint agranuláris kéregből a normálisnál jóval erősebb kúszorost aktivitás vezethető el (93).

A legmeglepőbb megfigyelés kétségtelenül az, hogy a parallel-rostok teljes hiányában is nagyszámú Purkinje-dendrit tövis található (17b) ábra). Ezeket többségükben glia borítja, bár esetenként egymással is érintkezhetnek. Jól-lehet szinapszis nincs rajtuk, a szinaptikus lokuszra jellemző posztszinaptikus megvastagodás is kifejlődik a gliával érintkező tövisen. Hasonló, nem szinaptikus dendrittöviseket találtak HERNDON és mtsai is (63) agranuláris kismacska kéregben, valamint tiophennel indukált szemcsesejt nekrozisban (62), felnőtt állatban.

Mint már említettük, afferentáció és szinaptikus kapcsolatoktól mentes disszociált szövettenyészetben a sejtek csak dendriteket fejlesztenek, töviseket nem. Ez kizárja annak a lehetőségét, hogy a Purkinje dendrittövisek kifejlődése, „sui generis” folyamat lenne. Az *egyedül lehetséges magyarázat, hogy a tövisek fejlődését a velük egyébként nem szinaptizáló, de ugyanazon neuron más régióján végződő kúszorostok indukálják*. Ezt látszik megerősíteni az a megfigyelésünk is (51), hogy krónikusan (8 hét) izolált kisagykéregben, amelynél természetesen nemcsak a moha, hanem a kúszorost afferentációt is kiiktattuk, a dendrittövisek többsége felszívódott annak ellenére, hogy számos szemcsesejt axon található továbbra is a molekuláris rétegben; a parallel axonok azonban — tövis hiányában — most a dendrit sima felszínével szinaptizálnak. Ez olyan szituáció, amely normálisan soha nem fordul elő. Természetesen itt felvetődhet a Purkinje axon átvágása következtében létrejövő *retrográd degeneráció* is, mint a tövis eltűnés-felszívódás lehetséges oka. Legújabb vizsgálatainkban (181) krónikus corpus restiforme átvágást, tehát az olivocerebelláris tractus átvágását követően cca. 40%-os tövis-szám redukción tapasztaltunk. Minthogy az olivocerebelláris rostok kúszorostként végződnek, ez egyértelműen a kúszorostoknak a harmadlagos tövisek *fenntartásában* és közvetve az indukációjában játszott szerepére utal.

#### *A preszinaptikus elem szerepe a posztszinaptikus rész kifejlődésében*

A II/B fejezetben ismertetett vizsgálatok tehát azt bizonyítják, hogy a preszinaptikus neuron axonjának *normális funkciója* szükséges a speciális posztszinaptikus (dendritikus) formációk kifejlődéséhez.

1. Az optikus neuronok és a pontocerebelláris moharostok funkcionális deprivációja a szinaptogenetikus periódus előtt (és folytatólagosan *alatt*) a megfelelő posztszinaptikus tövisek, ill. digitek fejlődésének elmaradását okozzák. Ebből az következik, hogy a szinapszisoknál nem elégséges a szinaptizáló elemek közötti direkt kontaktus (bár e nélkül a posztszinaptikus elemek egyébként nem fejlődnek ki), hanem az axon normális működési állapota *előfeltétele* a posztszinaptikus formációk differenciálódásának. Feltételezhető, hogy az induktív hatásért vagy az axon által szállított és átadott ingerületi (elektromos aktivitással jellemezhető) minta, vagy valamilyen kémiai (neurotrof) anyag, esetleg mindkettő a felelős. Megoldatlan probléma az induktor-anyag azonosítása: legtöbbször ezzel kapcsolatban immunbiológiai módszerektől remélhetünk. Az indukció az ismertetett kísérletekben tehát feltételezi a két szinaptizáló struktúra közötti érintkezést is az axon normális működési állapotán kívül, ezért a jelenséget *kontakt (direkt)* indukciónak nevezhetjük.

2. A dendritikus posztszinaptikus formációk egy fajtája, a protrúzió, amellyel rendszerint több különböző eredetű axon szinaptizál a glomeruláris szinapszisban. (CGL-ben: optikus végződés + helyi Golgi axonok + kérgi axonok). Valószínű, hogy a protrúziók fejlődését a velük érintkező axonok szimultán indukciós hatása teszi lehetővé. Amennyiben további, kísérletes morfológiai vizsgálatok más bizonyítékokkal ezt megerősítik, az indukció ezen (feltételezett) módját *multiaxonális* indukciónak nevezhetjük.

3. Az indukció harmadik formája a *heterotop (indirekt)* indukció, amelyre közvetlen bizonyítékot az agranuláris kisagykérgi vizsgálatok szolgáltatnak. A Purkinje-tövisek kifejlődését *nem* a velük egyébként szinaptizáló parallel rostok, hanem a sejt más (dendritikus) felszínén szinaptizáló kúszórostok indukálják. A nagyagykéreg piramissejtjeinek apikális dendritikus tövisei hasonló indukciós hatásra fejlődhetnek (a „programozó” afferens ez esetben a specifikus [látó] afferens), bár az is lehetséges, hogy a helyi Golgi sejtek közvetítésével érvényesül a specifikus afferensek indukciós szerepe: az apikális tövisek differenciálódása mindenféleképpen *indirekt* hatás következménye. Figyelemre méltó, hogy míg a *kontakt* indukció olyan posztszinaptikus formációknál figyelhető meg, amelyek „rendezetlenül” nőnek ki a dendritekből, és térbeli orientációjuk sem lényeges a végleges szinaptikus organizációban (glomerulusok), a heterotrop indukció olyan posztszinaptikus formációkat (tövisek) érint, amelyek *szinaptikus rendszer* (átkereszteléses, ill. „cartridge”-szinapszisok)\* morfológiai szubsztrátumai. A kontakt indukció által létrehozott tövisek, digitek az eredeti CAJAL (121) koncepciónak megfelelően inkább csak felületnagyo-

\* A „cartridge”-szinapszist SZENTÁGOTHAJ (152, 155) írta le, mint a kérgi piramissejtek apikális dendritjeinek jellegzetes szinapszist. A Golgi II sejtekből eredő, a csúcsi dendritekkel párhuzamos lefutású, lófarokszerű axonfonat az apikális dendritet veszi körül, s ott, az elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint sokszorosán érintő szinapszist létesít az apikális dendrit tövisével.

bító funkcióval rendelkeznek (s ide sorolhatjuk általában a központi idegrendszer mikroneuronjainak hasonló képződményeit), míg a szinaptikus rendszerek makroneuronjainak (Purkinje-sejtek, piramis-sejtek) posztszinaptikus tövisi térbeli rendezettségük, mértani elhelyezkedésük révén nem egyszerűen a receptor felület nagyobbítását szolgálják, hanem egyben a leggazdaságosabb térkihasználás mellett (1. átkeresztezéses szinapszis, 57) biztosítják a rendszerre jellemző nagyfokú konvergenciát és divergenciát.

A heterotop indukcióhoz hasonló folyamatokat már korábbi, a feltételes reflexek, ill. időleges kapcsolatok kialakulását és mechanizmusát elemző és értelmező vizsgálatok is feltételezték; elemi neuronális szinten azonban először sikerült ennek egzakt bizonyítékát is szolgáltatni. Természetesen a vizsgálatokból nem dönthető el, hogy a heterotop indukció milyen mértékben *általánosítható* a központi idegrendszer más neuronjaira, neuronhálózataira. Erre vonatkozólag még újabb kísérleteket kell végeznünk, elsősorban olyan szerkezeteken, amelyek komplex szinaptikus struktúrája, és a jellegzetes (tövises) posztszinaptikus formációk részvétele a szerkezete alkotásában jól ismert (mint pl. s. gel. ROLANDI, SZENTÁGOTHAJ, 150). Nem zárható ki természetesen annak lehetősége sem, hogy a *heterotop* indukció nem korlátozódik a rendezett tövisekre, ill. posztszinaptikus formációkkal rendelkező neuronokra, hanem — valamilyen formában — minden olyan idegsejtnél működik, amelyek 2, vagy több preszinaptikus afferens végződik. A jelenleg rendelkezésre álló metodikai lehetőségek azonban e probléma egzakt vizsgálatát *még* nem teszik lehetővé.

Felmerül természetesen az a kérdés is, hogy valójában csak a fejlődés során érvényesülő programozó határról van-e szó, vagy a „trainer” afferensek később is szerepet játszanak a tövises és más posztszinaptikus specializációk fenntartásában. HERNDON vizsgálata (62), amelyben tiophenkezeléssel előidézett agranuláris kéregben továbbra is megmaradtak a Purkinje tövises, jól-lehet szinapszisaikat elvesztették, valamint saját, újabb vizsgálataink is (54) mindenesetre az utóbbi feltételezést erősíti meg.

Valószínű, hogy a heterotop indukcióban a kontakt indukciónál is feltételezett valamilyen kémiai neurotrof anyag szerepelhet. Az anyagok azonosítása, ill. az indukció mechanizmusának pontos tisztázása a jövő kutatások feladata.

4. Adott szinaptikus szerkezet (pl. kisagyi glomerulus) morfogenezise bizonyos szempontból plasztikusnak nevezhető folyamat, amennyiben a bonyolult szerkezet az ismertetett módon, lépcsőről lépésre, a pre- és posztszinaptikus elemek kölcsönhatása révén\* alakul ki. Nem jelent azonban a neurogenetikai értelemben vett plaszticitást, hiszen mindenféleképpen moharost és szemcse-sejt (vagy Golgi sejt) között jöhet létre a szinapszis; a funkcionális depriváció, vagy más beavatkozás a szinapszis egyik vagy másik elemét károsíthatja vagy

\* A posztszinaptikus neuron formaképző és szelektív működését a preszinaptikus axonra a következőkben részletesen ismertetjük.

fejlődését éppenséggel (bár csak ideiglenesen) gyorsíthatja, de más típusú sejtekkel való kapcsolat ilyen körülmények között nem hozható létre. Ez nem jelent természetesen szigorú, sejtől sejtig determinációt; mint ahogy ezt már előbb tárgyaltuk, számos adat van erre vonatkozóan, hogy a korai fejlődés során igen sok, „tévesen” kapcsolódó, vagy szükségtelen, „hibás” neuron, ill. nyúlvány degenerálódik; vagyis a „specifikus” kapcsolatok a túlszámban fejlődő szinapszisok szelektív elpusztulása révén maradnak fent. Már CAJAL leírta azt is, hogy (elsősorban a felesleges számban növekedő axonkollaterálisok révén) a maradandó kapcsolatoknál jóval több szinapszis alakul ki\* a szinaptogenetikus periódusban.

CAJAL feltételezése szerint ezek közül a legkevésbé „alkalmasak”, vagy „hibás” kapcsolású axonok elpusztulnak, felszívódnak. E jelenséget — vagyis az axonkollaterálisok túlszámú növekedését — azóta sikerült nemcsak fejlődő (123), hanem regenerálódó (137) idegrendszerben is megfigyelni. Degenerálódó rostokat azonban eddig nem mutattak ki; kísérleteinkkel kapcsolatban végzett vizsgálatok során — mintegy melléktermékként — számos degenerálódott axont (felnőttben; az ilyen fiziológiai degeneráció jóval ritkábban fordul elő) sikerült megfigyelnünk mind a szemesejt rétegben, mind a fejlődő molekuláris rétegben, ami CAJAL hipotézisének igazolásához hozzájárulás.

Másszóval, már a fejlődő idegrendszerben olyan nagyfokú redundancia tapasztalható, amely a szinaptogenetikus periódus alatt feles számban kialakuló specifikus kapcsolatok nagymérvű szelekciója révén lehetővé teszi az optimális neuronhálózat kialakulását.

### C) *A posztzinaptikus neuron szerepe a szinapszis differenciálódásában és a preszinaptikus axon formaképződésében*

Végül meg kell vizsgálnunk azt a problémát is, hogy miként hat a posztzinaptikus neuron a preszinaptikus elem (axonvég) formaképződésére, valamint a szinaptikus kontaktus (aktív regio) differenciálódására.

A szinaptikus lokusz (53), vagy *aktív regio* ontogenetikus differenciálódására vonatkozó elektronmikroszkópos adatok egyrésze embrionális és posztnatalis fejlődő agyszövet vizsgálatól származik (1, 12, 43, 55, 79, 82, 110, 114, 129). Szövettenyészetben fejlődő szinapszis differenciálódását ugyancsak számosan vizsgálták elektronmikroszkóppal (17, 103, 104). Általában elfogadott kiindulópont az az igen logikus feltételezés, hogy a specializáció kialakulását a két érintkező idegsejt membránjának valamilyen kémiai „felismerési reakciója” teszi lehetővé, ami kapcsolódik SPERRY (139) kemospecifitási elméletéhez,

\* Intézetünkben végzett kísérletünkben azt találtuk, hogy mozgásképtelenül, tehát a végtagok rögzítésével fejlődő macska kisagykérgi molekuláris rétegében a kontrollnál *nagyobb* számú szinapszis van, ami a szinaptikus rendszer differenciálódásának retardációjával magyarázható.

ill. még klasszikusabb formában visszamegy egészen CAJALHOZ (123), aki az irányított axonvándorlást és érintkezések kialakulását már jóval régebben is kemotropizmussal magyarázta. Bár a molekuláris felismerés mechanizmusa ma még nem ismert, a feltételezések szerint (14, 15) a „greater” membránok külső fehérjei és mucopolysaccharidái, azaz az „external coat” anyagai közötti reakcióról lehet szó. Limfociták esetében már bizonyították 4(2), hogy a sejt-felismerési reakciók az „external coat” anyagaihoz kötöttek, technikai okokból ennek bizonyítása sokkal nehezebb idegsejteknel, de a gyorsan fejlődő immun-neurobiológiai kutatásoktól e területen is megfelelő választ várhatunk a nem távoli jövőben.

A jelenleg rendelkezésre álló módszerekkel is jól vizsgálható a szinaptikus lokusz membrán „megvastagodásának”, a vezikulák akkumulációjának kialakulása, megjelenése, ill. a pre- és posztszinaptikus elemek érési folyamata.

Megegyeznek a vélemények arról, hogy a fejlődő axonvégződésben kevesebb vezikula van, mint az érett terminálisban. Ezek 500 Å-től 1000 Å nagyságig terjedhetnek, tehát jóval heterogénebb eloszlásban, mint az érett végződésben. Bár a nagyobb vezikulák elsősorban a növekedési kúpra (28, 29, 71, 88) jellemzők, a fiatal axonvégzésekben is rendszerint megtalálhatók.

Mind az érésben lévő preterminális axonban, mind a prospektív végződésben igen sok mikrotubulus található. Ez fokozott axonális anyagtransportra utal, amelyet egyébként autoradiográfiás vizsgálatok eredményei közvetlenül is igazolnak.

Problematikus a membrán-megvastagodások kialakulása. GLEES és mtsai (43) gerincevelőben, valamint PICK és mtsai (114) ggl. cervicale superius-ban elsőnek szinaptikus vezikula akkumuláció *nélküli*, szimmetrikus dezmoszómára emlékeztető megvastagodást találtak az axon és a posztszinaptikus neuronok között. Magunk a fejlődő ggl. ciliare-ban (55) ugyancsak igen sok dezmoszomoid megvastagodást találtunk (19a ábra), szinaptikus vezikula akkumuláció nélkül. Minthogy ezek száma a korral csökkent (bár felnőttben is megtalálhatók), míg a polarizált, valódi aktív régiók száma ezzel párhuzamosan nőtt, arra gondoltunk, hogy a végleges szinaptikus régiók a dezmoszomoid kapcsolóstruktúrákból fejlődnek.

A vizsgálók többsége azonban meglegedett annak regisztrálásával, hogy az érett szinapszishoz hasonló polarizált kontaktusok (mind agyszövetben, mind szövettényészetben) már a fejlődés „korai” szakaszában megtalálhatók. Ezt az általánosított megállapítást kritikával kell fogadnunk, mert

1. a vizsgált objektumok többségénél már viszonylag érett (néhány napos) szinaptikus szerkezetről van szó,

2. az érett szinapsziszra megfelelő kritériumok alapján csak azokat a specializációkat tekintették „szinaptikusnak”, amelyeknél *már* volt szinaptikus vezikula akkumuláció + posztszinaptikus membrán-megvastagodás, és eltekintettek a nem „besorolható” specializációktól.

Az alábbiakban ismertetendő vizsgálatok során, azt figyeltük meg, hogy a *polarizált* szinaptikus lokusz megjelenését megelőzik szinaptikus vezikula akkumuláció *nélküli* szimmetrikus, vagy nem-szimmetrikus membránmegvastagodások az érintkező neuronok között.

### *Dezmoszomoid junkciók*

Hasonlók a hámsejtek vagy szívizomsejtek között leírt valódi dezmoszómákhoz, de a rés keskenyebb, s a membránhoz kapcsolódó ozmiofil anyag mennyisége is kisebb. Megfigyelhetők komplex glomeruláris szinapszisokban (45), mint pl. kisagyi vagy CGL glomerulusok, valamint a szimpatikus ganglionokban, rendszerint dendritek között. GRAY (45) a kisagyi glomerulusokban ezért mint „dendro-dendritic attachment plaque”-t írta le őket. Kivételesen (49) hasonló szimmetrikus megvastagodások axonelágazódások között is találhatóak (ggl. ciliare). Végül megtalálhatók nagyfelületű szinaptikus érintkezéseknél, mint pl. a moharost-Golgi-dendrit szinapszisznál, axon és dendrit között is.

A fejlődés során a szomszédos neuroblastok között először a dezmoszomoid kapcsoló-struktúrák figyelhetők meg. A kisagyi külső szemcsés réteg sejtjei között is kialakulnak ilyen struktúrák (18. ábra), amelyek azonban bizonyosan ideiglenes szerkezetek, minthogy a neuroblasztok, ill. külső szemcsesejtek vándorlása során eltűnnek. A kisagyi glomerulusban a dendritek között képződő „dendroszomák” (6. ábra) „de novo”, új képződmények, amelyek (32) a glomerulus érése során formálódnak.

Valószínű, hogy a neuroblasztok közötti ideiglenes dezmoszómák első sorban mechanikus összekapcsoló funkciót látnak el, hasonlóképpen egyéb ektodermális eredetű epitheliális dezmoszómákhoz.

Axoszomatikus vagy axodendritikus szinapszisok fejlődésének legkorábbi szakaszában ugyancsak nagyszámban található dezmoszomoid junkciók (32, 55) — de kizárólag ott, ahol nagykiterjedésű az érintkező felszín, így a már említett ggl. ciliare kehelyszinapszisaiban (19a ábra), ill. a kisagyi glomerulusokban (19b ábra).

*A kisleületű szinapszisok differenciálódása során — s ilyenek a tövis szinapszisok — dezmoszomoid megvastagodás soha nem található.* Minthogy a dezmoszomoid junkciók nagy érintkező felületek között jönnek csak létre, feltételezhető, hogy a nagy felületek mechanikus összetartásában van szerepük. Mivel számuk a szinapszis érésével együtt csökken (s a polarizált szinaptikus kontaktusok száma ezzel egyidőben növekszik), elképzelhető, hogy a szimmetrikus junkciók egy-egy része — a preszinaptikus megvastagodás „dense projection”-né átalakulása és szinaptikus vezikula akkumuláció egyidejű megjelenésével — polarizált szinaptikus lokusszá alakul át.

Mindamellet a szinaptikus lokusz fejlődésének „dezmoszomoid” típusa csak bizonyos szinapszistípusoknál, s ott is korlátozott mértékben képzelhető el. Általánosabb érvényűnek tűnik az a forma, amelyet a következőkben írunk le.

### *Féldezmosszomoid junkciók*

Ezen azt értjük, hogy a differenciálódó kontaktusnál csak az egyik membrán mutat megvastagodást, a másik nem. A megvastagodott membrán *mindig* a posztszinaptikus neuron membránja. Ennek prototípusát a 20. ábra mutatja: a riboszomákat is tartalmazó dendrit membránja a vezikulákat tartalmazó axonnal való érintkezés helyén „megvastagodott”, az *axonmembrán ilyen megvastagodást, ill. szinaptikus vezikula akkumulációt nem mutat*. A kisagyi glomerulus fejlődésének korai szakaszában a dezmoszomoid junkciók mellett számos féldezmosszomoid junkció is található (19b ábra), amelyek száma az éréssel parallel ugyancsak csökken; a felnőtt állat glomerulusában pedig már csak valódi szinaptikus lokusz, azaz *szinaptikus vezikula akkumulációval is rendelkező féldezmosszomoid junkció* található. Kétségtelen, hogy a glomerulus differenciálódásának már igen korai szakaszában megfigyelhetők valódi szinaptikus régiók is (19b ábra), azaz egyidőben mindhárom forma megtalálható: ez, biológiai folyamatról lévén szó, kevésbé csodálható, hiszen ezen folyamatok túlnyomó többsége statisztikus jellegű: már „érett” és „érő” junkciók tehát keverten fordulhatnak elő. Mégis — minthogy a differenciálódás kezdetén a szinaptikus vezikula akkumuláció *nélküli* féldezmosszomoid, ill. dezmoszomoid junkciók vannak túlnyomó többségben, s ezek csökkenésével, majd teljes eltűnésével párhuzamosan növekszik, majd válik kizárólagossá a valódi „*aktív régió*” — reálisnak látszik e feltételezés, hogy az aktív régió morfológiai prekurzorai a féldezmosszomoid, ill. kisebb mértékben a dezmoszomoid kapcsoló-struktúrák. Ezt látszik bizonyítani az agranuláris kisagykéregben tett megfigyelésünk is.

A Purkinje-tövisek — mint már láttuk a II/B fejezetben — szemcse-sejtek, tehát parallel axonok nélkül is kifejlődnek. Minthogy az egyedüli axon-elem, a kúszórost ilyenkor is elsősorban a dendritek sima felszínével szinaptizál, a tövissek csak a vékony glia-nyúlványokkal érintkeznek. Ennek ellenére (17b ábra) a jellemző posztszinaptikus megvastagodás a töviséken kifejlődik éppúgy, mintha parallel axonnal szinaptizálnának. Ez azt bizonyítja, hogy a posztszinaptikus megvastagodás — legalábbis a tövissek esetében — az érintkező és szinaptizáló axon *távollétében* is kialakul, tehát öndifferenciálódási folyamat.

### *A posztszinaptikus neuron szerepe a preszinaptikus axonvégződés formaképződésében*

Hogy az aktív régió kialakításában, tehát a szinaptikus lokusz szelektálásában ténylegesen a posztszinaptikus neuron a meghatározó, arra más közvetett bizonyítékunk is van:

Ha egyazon axon (pl. a moharost) különböző sejtek dendritjével (itt: szemcsejtdendrit digitek, ill. Golgi sejt dendritek) szinaptizál, az aktív régió morfológiája, a szinaptikus megvastagodás hossza, nagysága a dendriteknek megfelelően más és más (23. ábra): jóval kiterjedtebb a Golgi dendrittel, mint

a szemesejtdendrittel. Hasonló megfigyelést tett MUGNAINI (110) is más kisagy-i axonokkal kapcsolatban.

A posztszinaptikus neuron szinaptikus-lokuszt szelektáló és meghatározó funkcióján túl az *axonvégződés tényleges formaképződését is determinálja*.

MOREST (105) vizsgálatai szerint *nem* kehelyvégződésű axonok kollaterálisai a mediális trapéz-mag sejtjei körül kehelyvégződést alkotnak. CAJAL (121) mutatta ki, hogy ugyanazon primér cochleáris rostok az elülső medialis cochleáris magban hatalmas végbunkókat képeznek, a hátsó magrészen pedig finom arborizációval végződnek. I/a efferensek (156) a gerincevelő Clarke-oszlop sejtjein a normálisnál nagyobb végződést képeznek. Hasonlóképpen a posztszinaptikus neuronok (ez esetben szemesejtek) formaképző hatásának tulajdonítható, hogy a különböző eredetű (pontocerebelláris, spinocerebelláris, reticulocerebelláris, vestibulocerebelláris) rostok valamennyien mint moharostok végződnek a szemesejteken; ugyanezen rostok kollaterálisai a mély kisagy-magvakban nem képeznek moharostot. Ugyanez érvényes a kúszórostokra, amelyek kollaterálisai a kisagy-i interpositus-magban (65) nem kúszórostként végződnek.

A felhozott adatok egyértelműen azt bizonyítják, hogy a preszinaptikus axonvégzések alak- és formaképződését a posztszinaptikus idegsejt szabályozza; azt, hogy ennek milyen a pontosabb mechanizmusa, még nem tudjuk megmondani. Ugyancsak további vizsgálatokat igényel annak a kérdésnek a megválaszolása is, hogy a preszinaptikus elem alaki és formaképződésének szabályozása a posztszinaptikus idegsejt által mennyiben módosítja a preszinaptikus axonvégződés funkcionális paramétereit.

Megállapíthatjuk tehát, hogy

1. A szinaptikus lokusz ontogenetikai differenciálódása során a *posztszinaptikus membrán-megvastagodás fejlődik ki először*, s csak ezt követi a preszinaptikus vezikulák akkumulációjának megjelenése az aktív régióban (21., 22. ábrák). Ez a megállapítás az elektronmikroszkópos vizsgálatok statisztikai jellegű elemzésén alapszik, és nem zárja ki — elsősorban nagyfelületű szinaptikus érintkezéseknél — annak lehetőségét, hogy az ilyen felületek között kialakuló szimmetrikus dezmoszomoid junctiók ugyancsak átalakulhatnak nem-szimmetrikus, aktív régióvá.

2. A domináns prekursor forma mindazonáltal a féldezmoszomoid specializáció, amely egyértelműen arra utal, hogy a végleges szinaptikus lokusz kialakításában, szelekciójában nem a preszinaptikus, *hanem a posztszinaptikus elem a meghatározó*.

3. A preszinaptikus axonterminálisnak mint egésznek az alak- és formaképződését ugyancsak a posztszinaptikus neuron szabályozza.

4. Megoldandó probléma, hogy mi a fentiekben vázolt *posztszinaptikus indukció* tényleges mechanizmusa. Nyilvánvaló, hogy ez — a preszinaptikus indukcióhoz hasonlóan — molekuláris, kémiai faktorokra vezethető vissza.

Míg azonban a preszinaptikus indukció magyarázatánál feltételezett neurotrof faktor létezése egyelőre erősen hipotetikus, a *posztszinaptikus indukció* molekuláris mechanizmusát egyértelműbben visszavezethetjük az „external coat”-ot képző, minden idegsejtre specifikusan jellemző glycoproteid anyagra. Ennek a feltételezésnek kísérletes, biokémiai, elektronhisztokémiai ellenőrzésére a legújabbban kidolgozott módszerek szövettényészetben történő alkalmazásától várhatunk értékelhető eredményeket.

### Összefoglalás

1. A klasszikus neurohisztológiai megfigyelések (CAJAL) és a későbbi experimentális idegfejlődéstani vizsgálatok egyaránt azt a dolgozatban részletesen indokolt megállapítást valószínűsítik, hogy a neuronok formaképződése során 2 szakasz különböztethető meg.

a) Neuronok *önálló vagy preneuronális formaképződése*, amely más neuronokkal való kapcsolatfelvétel előtt történik, azaz nem függ specifikus neurális tényezőktől. E szakaszban először az axon nő ki és közelíti meg (éri el) az innerválandó célsejtet. Ezt követi a *primer* dendritikus arborizáció fejlődése, amely bár hasonló az érett dendritfához, annak teljes kifejlődését, s a felnőttre jellemző mintázati és térkarakterisztikumokat nem éri el. Az axodendritikus szinapszisok többségét alkotó posztszinaptikus formációk (dendritikus tövissek, protrúziók, digitek) e szakaszban még nem fejlődnek ki.

b) A dendritikus fa érett alaki sajátosságait, térbeli elrendeződését a sejt-hez érkező axonok arborizációjával való érintkezés felvétele *után* fejleszti ki (második, vagy posztneuronális szakasz). A posztszinaptikus dendritikus specializációk ugyancsak az interneuronális érintkezés differenciálódásával kapcsolatosan alakulnak ki. Szövettényészeti vizsgálatok és normál fénymikroszkópos megfigyelések szerint posztszinaptikus specializáció afferentáció nélkül nem fejlődik.

2. A szinapszis differenciálódása során, a preszinaptikus axon hatására kialakuló posztszinaptikus formációk

a) hatalmasan megnövelik az érintkezési felszínt és

b) valószínűsíthető indukciós szerepük van a preszinaptikus végződés morfogenetikai differenciálódásában is.

3. A 2. fejezetben ismertetett vizsgálatok azt bizonyítják továbbá, hogy a preszinaptikus neuron axonjának *normális funkciója* szükséges a speciális posztszinaptikus (dendritikus) formációk kifejlődéséhez.

4. A posztszinaptikus specializációk preszinaptikus indukciójának egyik módja a *kontakt* (direkt) indukció. Az optikus neuronok és a ponto-cerebelláris moharostok funkcionális deprivációja a szinaptogenetikus periódus előtt (és folytatólagosan *alatt*) a megfelelő posztszinaptikus tövissek, ill. digitek fejlődésének elmaradását okozzák. Ebből következik, hogy a szinapszisoknál nem

elégsges a szinaptizáló elemek közötti direkt kontaktus (bár e nélkül a poszt-szinaptikus elemek egyébként sem fejlődnek ki), hanem az axon normális működési állapota *előfeltétele* a posztszinaptikus formációk differenciálódásának. Minthogy az indukció a fenti kísérletekben feltételezi a két szinaptizáló struktúra közötti érintkezést is az axon normális működési állapotán kívül, ezért a jelenséget *kontakt (direkt)* indukciónak nevezhetjük.

5. A dendritikus posztszinaptikus formációk egy fajtája, a *protrúzió*, amellyel rendszerint több különböző eredetű axon szinaptizál a glomeruláris szinapszisban. Valószínű, hogy a protrúziók fejlődését a velük érintkező axonok szimultán indukciós hatása teszi lehetővé. Amennyiben további, experimentális morfológiai vizsgálatok más bizonyításokkal ezt megerősítik, az indukció ezen (feltételezett) módját *multiaxonális* indukciónak nevezhetjük.

6. Az indukció harmadik formája a *heterotop (indirekt)* indukció, amelyre közvetlen bizonyítékot az agranuláris kisagykérgi vizsgálatok szolgáltatnak. A Purkinje-tövisek kifejlődését *nem* a velük egyébként szinaptizáló parallel rostok, hanem a sejt más (dendritikus) felszínén szinaptizáló kúszórostok indukálják. A nagyagykéreg piramissejtjeinek apikális dendritikus tövisai hasonló indukciós hatásra fejlődhetnek (a „programozó” afferens ez esetben a specifikus [látó] afferens), bár az is lehetséges, hogy a helyi Golgi sejtek közvetítésével érvényesül a specifikus afferensek indukciós szerepe: az apikális tövisek differenciálódása mindenféleképpen *indirekt* hatás következménye.

7. A szinaptikus aktív régió ontogenetikai differenciálódása során a *poszt-szinaptikus membrán „megvastagodás” jelenik meg először*, s csak ezt követően fejlődik ki a preszinaptikus membránspecializáció, ill. a preszinaptikus vezikulák jellegzetes tömörülése a szinaptikus triád preszinaptikus oldalán. Ez a következtetés az elektronmikroszkópos vizsgálatok statisztikus elemzésén alapszik, és nem zárja ki — főként nagyfelületű szinaptikus érintkezéseknél — annak lehetőségét, hogy az ilyen felületek között „embrionálisan” kialakuló szimmetrikus dezmoszomoid junkciók ugyancsak átalakulhatnak nem szimmetrikus, aktív régióvá.

8. Az axonvégződés alak- és formaképződését ugyancsak a vele szinaptizáló *posztszinaptikus neuron* határozza meg. Ez a magyarázata többek között annak, hogy a különböző eredetű axonvégzések a kisagykéregben egyformán moharostként, míg ugyanazon axonok kollaterálisai a kisgyi magvakban nem moharostként végződnek. Kimutattuk azt is, hogy a *szinaptikus aktív régió kiterjedésének meghatározását is a posztszinaptikus dendrit*, ill. szoma végzi.

9. Mindez aláhúzza a posztszinaptikus neuron jelentőségét a

a) *preszinaptikus axonvégződés és a szinapszis morfordifferenciálódási folyamatainak meghatározásában*

b) *a szelektív, specifikus kapcsolatok kialakulásában.*

## IRODALOM

1. AGHAJANIAN, G. K. and BLOOM, F. E.: The formation of synaptic junctions in developing rat brain: a quantitative electron microscopic study. *Brain Res.* **6**, 716—727 (1967).
2. ALTMAN, J.: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. III. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats. *J. Comp. Neurol.* **136**, 269—294 (1969).
3. ANGELETTI, P. U., GANDINI-ATTARDI, D., TOSCHI, G., SALVI, M. L. and LEVI-MONTALCINI, R.: Metabolic aspects of the effect of nerve growth factor on sympathetic and sensory ganglia: protein and ribonucleic acid synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* **95**, 111—120 (1965).
4. ANGELETTI, P. U., LEVI-MONTALCINI, R. and CALISSANO, P.: The nerve growth factor: chemical properties and metabolic effects. *Advance Enzymol.* **31**, 51—75 (1968).
5. ARIENS KAPPERS, C. U.: On the structural laws in the nervous system: The principles of neurobiotaxis. *Brain* **44**, 125—149 (1921).
6. ARORA, H. L. and SPERRY, R. W.: Color discrimination after optic regeneration in the fish *Astronotus ocellatus*. *Develop. Biol.* **7**, 234—243 (1963).
8. BARKER, D. and IP, M. C.: Sprouting and degeneration of mammalian motor axons in normal and deafferented skeletal muscle. *Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B.* **163**, 538—554 (1966).
9. BARRON, D. H.: The early development of the motor cells and columns in the spinal cord of the sheep. *J. Comp. Neurol.* **78**, 1—26 (1943).
10. BLÜMCKE, S., NIEDORF, H. R. and RODE, J.: Axoplasmic alterations in the proximal and distal stumps of transected nerves. *Acta Neuropath.* **7**, 1—13 (1966).
11. BODIAN, D.: Introductory survey of neurons. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **17**, 1—13 (1952).
12. BODIAN, D.: Development of fine structure of spinal cord in monkey fetuses. I. Motoneuron neuropil at time of onset of reflex activity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **119**, 129—149 (1966).
13. BODIAN, D.: A model of synaptic and behavioral ontogeny. In: *The Neurosciences. II.* F. O. Schmitt, ed. The Rockefeller Univ. Press. New York 129—140 (1970).
14. BOGOCH, S.: The biochemistry of memory: with an inquiry into the function of the brain mucoids. New York, Oxford Univ. Press (1968).
15. BOGOCH, S.: On recognition molecules in brain circuitry: pigeon brain mucoids in training, learning and memory. In: *Future of the Brain Sciences.* Bogoch, S., ed. New York Plenum Press. 104—113 (1969).
16. BULLOCK, T. H. and HORRIDGE, G. A.: Structure and function in the nervous systems of invertebrates. vols. 1—2. Freeman and Co., San Francisco—London (1965).
17. BUNGE, M. B., BUNGE, E. P. and PETERSON, E. R.: The onset of synapse formation in spinal cord cultures as studied by electronmicrography. *Brain Res.* **6**, 728—749 (1967).
18. BURWOOD, W. O.: Rapid bidirectional particle movement in neurons. *J. Cell Biol.* **27**, 115A (1965).
19. BURR, H. S.: An electro-dynamic theory of development suggested by studies of proliferation rates in the brain of *Amblystoma*. *J. Comp. Neurol.* **56**, 347—371 (1932).
20. BURR, H. S.: Field theory in biology. *Sci. Month.* **64**, 217—225 (1947).
21. CARMICHAEL, L.: The development of behavior in vertebrates experimentally removed from the influence of external stimulation. *Psychol. Rev.* **33**, 51—58 (1926).
22. CRAGG, B. G.: Are there structural alterations in synapses related to functioning? *Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B.* **171**, 319—323 (1968).
23. CRAGG, B. G.: The effects of vision and dark-rearing on the size and density by synapses in the lateral geniculate nucleus measured by electron microscopy. *Brain Res.* **13**, 53—67 (1969).
24. DAHLSTRÖM, A.: The interneuronal distribution of noradrenaline and the transport and life-span of amine storage granules in the sympathetic adrenergic neuron. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path.* **257**, 93—115 (1967 a).
25. DAHLSTRÖM, A.: The transport of noradrenaline between two simultaneously performed ligations of the sciatic nerves of rat and cat. *Acta Physiol. Scand.* **69**, 158—166 (1967 b).
26. D'ARCY THOMPSON, W.: On growth and form. 2nd ed., 1116 pp. Cambridge Univ. Press, London (1942).
27. DE IRALDI, A. P. and DE ROBERTIS, E.: The neurotubular system of the axon and the origin of granulated and non-granulated vesicles in regenerating nerves. *Z. Zellforsch. Micr. Anat. Abt. Histochem.* **87**, 330—344 (1968).

28. DEL CERRO, M. P. and SNIDER, R. S.: Studies on the developing cerebellum. Ultrastructure of the growth cones. *J. Comp. Neurol.* **133**, 341–362 (1968).
29. DEL CERRO, M. P., SNIDER, R. S. and SNIDER, S. R.: Ultrastructure of growing nerve fibers. — the „growth cones”. *Anat. Res.* **160**, 338–339 (1968).
30. DROZ, B.: Synthèse et transfer des protéines cellulaires dans les neurones ganglionnaires; étude radioautographique quantitative en microscopie électronique. *J. Microscopie*, **6**, 201–228 (1967).
31. DROZ, B.: Protein metabolism in nerve cells. *Int. Rev. Cytol.* **25**, 363–390 (1969).
32. DYATSHKOVA, L. N. and HÁMORI, J.: Formation of cerebellar glomerules in rat in ontogenesis (electronmicroscopic study). *Arch. Anat. Histol. Embryol.* **52**, 30–39 (1967).
33. ECCLES, J. C., ITO, M. and SZENTÁGOTHAJ, J.: The cerebellum as a neural machine. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York (1967).
34. ECCLES, J. C., LLINÁS, R. and SASAKI, K.: The inhibitory interneurons within the cerebellar cortex. *Exp. Brain Res.* **1**, 1–16 (1966).
35. EDDS, M. V. Jr.: Collateral nerve regeneration. *Quart. Rev. Biol.* **28**, 260–276 (1953).
36. FEREMUTSCH, K.: Die cytoarchitektonische Heteromorphie. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* **122**, 155–172 (1960).
37. FERNANDEZ-MORÁN, H.: Membrane ultrastructure in nerve cells. In: *The Neurosciences*. Eds. G. C. Quarton, T. Melnechuk, F. O. Schmitt. Rockefeller Univ. Press, New York 281–304 (1967).
38. FILOGAMO, G.: Conseguenze della demolizione dell'abbozzo dell'occhio sullo sviluppo del lobe ottico nell'embrione di pollo. *Riv. Biol. Coloniale (Rome)* **42**, 73–79 (1950).
39. FORSSMAN, J.: Zur Kenntnis des Neurotropismus. (Ziegler's) *Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Pathol.* **27**, 407–430 (1900).
40. FOX, C. A. and BARNARD, J. W.: A quantitative study of the Purkinje cell dendrite branchlets and their relationships to afferent fibers. *J. Anat.* **91**, 299–313 (1957).
41. FUJITA, S.: Quantitative analysis of the cell proliferation differentiation in the cortex of the postnatal mouse cerebellum. *J. Cell Biol.* **32**, 277–287 (1967).
42. GESNER, B. M. and GINSBURG, V.: Effect of glycosidases on the fate of transfused lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **52**, 750–755. (1964).
43. GLEES, P. and SHEPARD, B. L.: Electron microscopical studies on the synapse in the developing chick spinal cord. *Z. Zellforsch. Micr. Anat.* **62**, 356–362 (1964).
44. GLOBUS, A. and SCHEIBEL, A. B.: Synaptic loci on visual cortical neurons of the rabbit: The specific afferent radiation. *Exp. Neurol.* **13**, 116–131 (1967).
45. GRAY, E. G.: The granule cells, mossy synapses and Purkinje spine synapses of the cerebellum: light and electron microscope observations. *J. Anat.* **95**, 345–356 (1961).
46. GRAY, E. G. and GUILLERY, R. W.: The basis for silver staining of synapses of the mammalian spinal cord: a light and electron microscope study. *J. Physiol. (London)* **157**, 581–588 (1961).
47. GUILLERY, R. W.: Some electron microscopical observations of degenerative changes in central nervous synapses. *Progr. Brain Res.* **14**, 57–76 (1965).
48. GUTH, L. and BERNSTEIN, J. J.: Selectivity in the reestablishment of synapses in the superior cervical sympathetic ganglion of the cat. *Exp. Neurol.* **4**, 59–69 (1961).
49. HAMBURGER, V. and KEEFE, E. L.: The effects of peripheral factors on the proliferation and differentiation in the spinal cord of the chick embryo. *J. Exp. 2 od.* **96**, 223–242 (1944).
50. HÁMORI, J.: Identification in the cerebellar isles of Golgi II axon endings by aid of experimental degeneration. *Proc. III. vd European EM Regional Conference*, vol. **13**, 291–292. Ed: M. Titlbach, Prague: Publishing House of Czechoslov. Acad. Sci. (1964).
51. HÁMORI, J.: Presynaptic-to presynaptic axon contacts under experimental conditions giving rise to rearrangement of synaptic structures. In: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*, pp. 71–80. Pergamon Press, Oxford—New York (1968).
52. HÁMORI, J.: Development of synaptic organization in the partially agranular and in the transneuronally atrophied cerebellar cortex. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*. Ed. R. Llinás, pp. 845–858. Amer. Med. Ass. Chicago (1969).
53. HÁMORI, J.: Az interneuronális szinapszis ultrastruktúrája. *MTA Biol. Oszt. Közl.* **14**, 311–349 (1972).
54. HÁMORI, J.: Development al morphology of dendritic postsynaptic specialisations. In: *Recent Developments of Neurobiology in Hungary, IV*. pp. 9–32, Ed: K. Lissák, Akadémiai Kiadó, Budapest (1973).
55. HÁMORI, J. and DYATSHKOVA, L. N.: Electronmicroscope studies on developmental differentiation of ciliary ganglion synapses in the chick. *Acta Biol. Hung.* **15**, 213–230 (1964).

56. HÁMORI, J., PASIK, P., PASIK, T. and SZENTÁGOTHAJ, J.: Synaptic triads in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Brain Res.* in press. (1974).
57. HÁMORI, J. and SZENTÁGOTHAJ, J.: The „crossing-over” synapse: an electron microscope study of the molecular layer in the cerebellar cortex. *Acta biol. hung.* **15**, 95–119 (1964).
58. HÁMORI, J. and SZENTÁGOTHAJ, J.: The Purkinje cell baskets: ultrastructure of an inhibitory synapse. *Acta biol. hung.* **15**, 465–479 (1965).
59. HÁMORI, J. and SZENTÁGOTHAJ, J.: Participation of Golgi neurone processes in the cerebellar glomeruli: An electron microscope study. *Exp. Brain Res.* **2**, 35–48 (1966).
60. HARRISON, R. G.: Observations on the living developing nerve fiber. *Anat. Rec.* **1**, 116–118 (1907).
61. HARRISON, R. G.: The outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. *J. Exp. Zool.* **9**, 787–846 (1910).
62. HERNDON, R. M.: Thiophen induced granule cell necrosis in the rat cerebellum. An electron microscope study. *Exp. Brain Res.* **6**, 49–68 (1968).
63. HERNDON, R. M., MARGOLIS, G. and KILHAM, L.: Virus induced cerebellar malformation. An EM study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **28**, 164 (1969).
- 64a. INGVAR, S.: Reaction of cells to galvanic current in tissue cultures. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y.* **17**, 198–199 (1920).
64. INGVAR, D.: Experiments on the influence of electric currents upon growing nerve cell processes in vitro. *Acta Physiol. Scand.* **13**, 150–154 (1947).
65. ITO, M., KANEI, N., UDO, M. and MANO, N.: Axon reflex activation of Deiters' neurones from the cerebellar cortex through collateral of the cerebellar afferents. *Exp. Brain Res.* **8**, 249–268 (1969).
66. JACOBSON, M.: *Developmental neurobiology.* Holt, Reinhart and Winston Inc. New York (1970).
67. JONES, E. G. and POWELL, T. P. S.: Electron microscopy of the somatic sensory cortex of the cat. I. Cell types and synaptic organization. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* **257**, 1–11 (1970 a).
68. JONES, E. G. and POWELL, T. P. S.: Electron microscopy of the somatic sensory cortex of the cat. II. The fine structure of layers I and II. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* **257**, 13–21 (1970 b).
69. JONES, E. G. and POWELL, T. P. S.: Electron microscopy of the somatic sensory cortex of the cat. III. The fine structure of layers III to VI. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* **257**, 23–28 (1970 c).
70. JONES, E. G. and POWELL, T. P. S.: An electron microscopic study of terminal degeneration in the neocortex of the cat. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* **257**, 29–43 (1970 d).
71. KAWANA, E., SANDRI, C. and AKERT, K.: Ultrastructure of growth cones in the cerebellar cortex of the neonatal rat and cat. *Z. Zellforsch.* **115**, 284–298 (1971).
72. KARLSSON, J. O. and SJÖSTRAND, J.: The effect of colchicine on the axonal transport of protein in the optic nerve and tract of the rabbit. *Brain Res.* **13**, 617–619 (1969).
73. KARSSEN, A. and SAGER, B.: Sur l'influence du courant électrique sur la croissance des neuroblastes in vivo. *Arch. Exp. Zellforsch.* **16**, 255–259 (1934).
74. KELLY, D. E.: Fine structure of cell contact and the synapse. *Anesthesiology* **28**, 6–30 (1967).
75. KILHAM, L. and MARGOLIS, G.: Cerebellar ataxia in hamsters inoculated with rat virus. *Science* **143**, 1047–1048 (1964).
76. KILHAM, L. and MARGOLIS, G.: Cerebellar disease in cats induced by inoculation of rat virus. *Science* **148**, 244–246 (1965).
77. KILHAM, L. and MARGOLIS, G.: Viral etiology of spontaneous ataxia of cats. *Amer. J. Path.* **48**, 991–1011 (1966 a).
78. KILHAM, L. and MARGOLIS, G.: Spontaneous hepatitis and cerebellar „hipoplasia” in suckling rats due to congenital infections with rat virus. *Amer. J. Pathol.* **49**, 457–485 (1966 b).
79. KORNGUTH, S. E., ANDERSON, J. W. and SCOTT, G.: The development of synaptic contacts in the cerebellum of *Macaca mulatta*. *J. Comp. Neurol.* **132**, 531–546 (1968).
80. KREUTZBERG, G. W.: Neuronal dynamics and axonal flow IV. Blockage of intraaxonal enzyme transport by colchicine. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **62**, 722–728 (1969).
81. KRUGER, L., HÁMORI, J., MILLER, R., VARON, S. and MAXWELL, D. S.: Electron microscopic studies of dissociated cells from chick embryo cerebrum in single layer cultures. *Anat. Rec.* **166**, 333 (1970).
82. LARRAMENDI, L. M. H.: Maturation of the glomerular synapses of the cerebellum an electron microscopic study. *Anat. Rec.* **151**, 376 (1965 a).

83. LARRAMENDI, L. M. H.: Purkinje axo-somatic synapses at 7 and 14 postnatal days in the mouse. An electron microscopic study. *Anat. Rec.* **151**, 460 (1965 b).
84. LARRAMENDI, L. M. H.: The synaptogenic period of the climbing terminal in the cerebellum of the mouse. An electron microscopic study. *Anat. Rec.* **157**, 369 (1967 a).
85. LARRAMENDI, L. M. H.: The synaptogenic period of mossy terminal in the mouse. An electron microscopic study. *Anat. Rec.* **157**, 275 (1967 b).
86. LARRAMENDI, L. M. H.: Analysis of synaptogenesis in the cerebellum of the mouse. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development*. Ed. R. Llinás. 803—843. Amer. Med. Ass. Chicago (1969 a).
87. LARRAMENDI, L. M. H.: Morphological characteristics of extrinsic and intrinsic nerve terminals and their synapses in the cerebellar cortex of the mouse. In: *The Cerebellum in Health and Disease*. Ed. W. S. Fields and W. D. Willis, Jr. St. Louis: Warren H. Green. (1969 b).
88. LARRAMENDI, L. M. H. and LEMKEY, N.: Packets of vesicular material in the neuroblasts of the external granular layer of the mouse. An electron microscopic study. *Anat. Rec.* **154**, 470 (1966).
89. LARSELL, O.: The effect of experimental excision of one eye on the development of the optic lobe and opticus layer in larvae of the tree frog (*Hyla regilla*) II. The effect on cell size and differentiation of cell processes. *J. Exp. Zool.* **53**, 1—20 (1931).
90. LEONTOVICH, T. A. and ZHUKOVA, G. P.: The specificity of the neuronal structure and topography of the reticular formation in the brain and spinal cord of carnivora. *J. Comp. Neurol.* **121**, 347—380 (1963).
91. LEVI-MONTALCINI, R.: The nerve growth factor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **118**, 149—168 (1964).
92. LIVINGSTONE, W. K.: Evidence of active invasion of denervated areas by sensory fibers from neighbouring nerves in man, *J. Neurosurg.* **4**, 140—145 (1947).
93. LLINÁS, R. and PRECHT, W.: Electrical analysis of agranular cerebellum. *Proc. 9th Int. Congress of Neurology (New York City)* (1969).
94. LUBINSKA, L.: Axoplasmic streaming in regenerating and in normal nerve fibers. *Progr. Brain Res.* **13**, 1—66. (1964).
95. LYSER, K. M.: Early differentiation of motor neuroblast in the chick embryo as studied by electron microscopy. *Develop. Biol.* **10**, 433—466 (1964).
96. MANNEN, H.: Contributions to the quantitative study of the nervous tissue. A new method for measurement of the volume and surface area of neurons. *J. Comp. Neurol.* **126**, 75—90 (1966).
97. MARGOLIS, G. and KILMAN, L.: In pursuit of an ataxic hamster, or virus-induced cerebellar hypoplasia. In: *The Central Nervous System, Intern. Acad. of Pathol. Monograph No. 2*. 157—183. William and Wilkins Co. Baltimore (1968).
98. MATTHEWS, M. R., COWMAN, W. M. and POWELL, T. P. S.: Transneuronal cell degeneration in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *J. Anat. (London)* **94**, 145—169 (1960).
99. MATTHEWS, S. A. and DETWILER, S. R.: The reactions of *Amblystoma* embryos following prolonged treatment with chloretone. *J. Exp. Zool.* **45**, 279—292 (1926).
100. MAYNARD, D. M.: The occurrence and functional characteristics of heteromorph antennules in an experimental population of spiny lobsters, *Panulirus argus*. *J. Exp. Biol.* **43**, 79—106 (1965).
101. MIALE, I. L. and SIDMAN, R. L.: An autoradiographic analysis of histogenesis in the mouse cerebellum. *Exp. Neurol.* **4**, 277—296 (1961).
102. MILLER, R.: Személyes közlés (1973).
103. MILLER, R., VARON, S., KRUGER, L., COATES, P. W. and ORKAND, P. M.: Formation of synaptic contacts on dissociated chick embryo sensory ganglion cells in vitro. *Brain Res.* **24**, 356—358 (1970).
104. MODEL, P. G., BORNSTEIN, M. B., CRAIN, S. M. and PAPPAS, G. D.: An electron microscopic study of the development of synapses in cultured fetal mouse cerebrum continuously exposed to Xylocaine. *J. Cell Biol.* **49**, 362—371 (1971).
105. MOREST, D. K.: The growth of synaptic endings in the mammalian brain: A study of the calyces of the trapezoid body. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* **127**, 201—220 (1968).
106. MOREST, D. K.: The differentiation of cerebral dendrites: A study of the postmigratory neuroblast in the medial trapezoid body. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* **128**, 271—289 (1969 a).
107. MOREST, D. K.: The growth of dendrites in the mammalian brain. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* **128**, 290—317 (1969 b).
108. MOREST, D. K.: Dendrodendritic synapses of cells that have axons: the fine structure

- of the Golgi type II cell in the medial geniculate body of the cat. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* **133**, 216—246 (1971).
109. MUGNAINI, E.: Ultrastructural aspects of cerebellar morphology in the chick embryo. *Anat. Rec.* **154**, 391 (1966).
  110. MUGNAINI, E.: Neurons as synaptic targets. In: *Excitation synaptic mechanisms*. Eds. P. Andersen and K. S. Jansen. Universitetsforlaget. Oslo—Bergen—Tomsö. 149—169 (1970).
  111. MUNGAL, J. M.: Dendritic patterns in the somatic sensory cortex of the cat. *J. Anat. (London)* **101**, 403—418 (1967).
  112. PALAY, S. L., SOTELO, C., PETERS, A. and ORKAND, P. M.: The axon hillock and the initial segments. *J. Cell Biol.* **38**, 193—201 (1968).
  113. PARTLOW, L. M. and LARRABEE, M. G.: Metabolic effects of nerve growth factor on chick sympathetic ganglia in vitro. Inhibitory effects of actinomycin-D and cyclohexamide. *Fed. Proc.* **28**, 886 (1969).
  114. PICK, J., GERDIN, C. and DELMOS, C.: An electron microscopic study of developing sympathetic neurons in man. *Z. Zellforsch.* **62**, 402—415 (1964).
  115. PRESTIGE, M. C.: Differentiation, Degeneration and the Role of the Periphery: Quantitative Considerations. In: *The Neurosciences II*, F. O. Schmitt, ed., The Rockefeller Univ. Press, New York pp. 73—82 (1970).
  116. RAKIC, P. C.: Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebellar cortex. A Golgi and electron microscopic study in *Macacus rhesus*. *J. Comp. Neurol.* **141**, 283—312 (1971 a).
  117. RAKIC, P. C.: Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex *Brian Res.* **33**, 471—476 (1971 b).
  118. RAMON y CAJAL, S.: Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire. *Anat. Anz.* **5**, 85—95 (1890 a).
  119. RAMON y CAJAL, S.: Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleux. *Int. Monatsschr. Anat. Physiol. (Leipzig)* **7**, 447—468 (1890 b).
  120. RAMON y CAJAL, S.: Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire. *Anat. Anz.* **5**, 111—119; 609—613; 631—639 (1890 c).
  121. RAMON y CAJAL, S.: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris. A. Maloine (1911).
  122. RAMON y CAJAL, S.: Acción neurotrópica de los epitelios (algunas detalles sobre el mecanismo genético de las ramificaciones nerviosas intraepiteliales, sensitivas y sensoriales) 149—200. In: *Studies on Vertebrate Neurogenesis*. L. Guth (trans.). Thomas, Springfield, III. 1960. *Trabajos Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid* **17**, 181—228 (1919).
  123. RAMON y CAJAL, S.: Degeneration and regeneration of the nervous system. R. M. May (trans.) Hafner, New York 1959 (1928).
  124. RAMON y CAJAL, S.: Étude sur la neurogenèse de quelques vertébrés, L. Guth (trans.). In: *Studies on Vertebrate Neurogenesis*. Thomas, Springfield, III. 1960 (1929).
  125. RAMON-MOLINER, E.: The morphology of dendrites. In: *Structure and Function of Nervous Tissue*. Vol 1. 205—267. G. H. Bourne (ed.). Academic Press, New York (1968).
  126. SCHEIBEL, M. E. and SCHEIBEL, A. B.: Neural correlates of psychophysiological development in the young organism. *Anat. Rec.* **139**, 319 (1961).
  127. SCHMITT, F. O.: Fibrous proteins-neuronal organelles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* **60**, 1092—1101 (1968).
  128. SCHNEIDER, H. R.: Some findings concerning the relationship between ontogenesis and cytoarchitecture of the primate brain. *J. Comp. Neurol.* **133**, 411—428 (1968).
  129. SCHWARZ, J. R., PAPPAS, G. D. and PURPURE, D. P.: Fine structure of neurons and synapses in the feline hippocampus during postnatal ontogenesis. *Exp. Neurol.* **22**, 394 (1968).
  130. SECHRIST, J. W. and LAVELLE, A.: Neurofilaments and initial neuroblast differentiation. *Am. Zool.* **6**, 530—531 (1966).
  131. SÉTÁLÓ, G. and SZÉKELY, G.: The presence of membrane specializations indicative of somato-dendritic synaptic junctions in the optic tectum of the frog. *Exp. Brain Res.* **4**, 237—242 (1967).
  132. SHOFR, R. J., PAPPAS, G. D. and PURPURA, D. P.: Radiation induced changes in morphological and physiological properties of immature cerebellar cortex. In: *Response of the nervous system to tonising radiation*. Eds. Haley and Snider. Little, Brown and Comp. Inc. 476—508 (1964).
  133. SHOLL, D. A.: The surface area of cortical neurons. *J. Anat. (London)* **89**, 571—572 (1955).
  134. SIDMAN, R. L.: Development of interneuronal connections in brains of mutant mice,

- 163—193. In: *Physiological and biochemical aspects of nervous integration*. F. D. Carlson (ed.) Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. (1968).
135. SMITH, D. S., JARLFORS, E. and BERÁNEK, R.: The organization of synaptic axoplasm in the lamprey (*Petromyzon marinus*) central nervous system. *J. Cell Biol.* **46**, 199—218 (1970).
136. SPEIDEL, C. C.: Studies of living nerves. II. Activities of ameoboid growth cones, sheath cells and myelin segments, as revealed by prolonged observation of individual nerve fibers in frog, tadpoles. *Am. J. Anat.* **52**, 1—79 (1933).
137. SPEIDEL, C. C.: Adjustments of nerve endings. *Harvey Lectures* **36**, 126—158 (1941).
138. SPEIDEL, C. C.: Studies of living nerves. VII. Growth adjustments of cutaneous terminal arborizations. *J. Comp. Neurol.* **76**, 57—69 (1942).
139. SPERRY, R. W.: Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **50**, 703—710 (1963).
140. STEFANELLI, A.: Studies on the development of Mauthner's cell, 161—165. In: *Genetic neurology*. P. Weiss (ed.). Univ. of Chicago Press, Chicago (1950).
141. STEINBERG, M. S.: The problem of adhesive selectivity in cellular interactions. 321—366. In: *Cellular membranes in development*. M. Locke (ed.) Academic Press, New York (1964).
142. STENSAAS, L. J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. II. Twenty millimeter stage, neuroblast morphology. *J. Comp. Neurol.* **129**, 71—84 (1967).
143. STRAZNICZKY, L.: Function of heterotopic spinal cord segments investigated in the chick. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* **14**, 143—155 (1963).
144. STRAZNICZKY, K.: The development of the innervation and the musculature of wings innervated by thoracic nerves. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* **18**, 437—448 (1967).
145. STRAZNICZKY, K. and SZÉKELY, G.: Functional adaptation of thoracic spinal cord segments in the newt. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* **18**, 449—456 (1967).
146. SZÉKELY, G.: Functional specificity of spinal cord segments in the control of limb movements. *J. Embryol. Exp. Morph.* **11**, 431—444 (1963).
147. SZÉKELY, G.: Development of limb movements: embryological physiological and model studies 77—93. In: *Growth of the nervous system*. A Ciba Foundation Symposium. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor (eds.) Little, Brown, Boston (1968).
148. SZENTÁGOTHAJ, J.: Kísérlet az idegrendszer szöveti elemeinek természetes rendszerezésére. *MTA Orv. Oszt. Közl.* **3**, 365—412 (1952).
149. SZENTÁGOTHAJ, J.: The structure of the autonomic interneuronal synapse. *Anat. Dept. Univ. Med. School*, **26**, 338—359 (1964 a).
150. SZENTÁGOTHAJ, J.: Neuronal and synaptic arrangement in the substantia gelatinosa Rolandi. *J. Comp. Neurol.* **122**, 219—239 (1964 b).
151. SZENTÁGOTHAJ, J.: The synapse of short local neurons in the cerebral cortex. In: *Modern trends in neuromorphology*. Ed. J. Szentágotthai. *Symp. Biol. Hung.* **5**, 251—276 (1965 a).
152. SZENTÁGOTHAJ, J.: Architecture of the cerebral cortex. In: *Basic mechanisms of the epilepsies*. Eds. H. H. Jasper, A. A. Ward and A. Pope. 13—28. Little, Brown and Co. Boston (1969).
153. SZENTÁGOTHAJ, J.: The Purkinje cell as a unique example of space economy. In: *J. E. Purkyne 1787—1869, Centenary Symposium Prague*. 137—149 (1971 a).
154. SZENTÁGOTHAJ, J.: Some geometrical aspects of the neocortical neuropil. *Acta Biol. Hung.* **22**, 107—124 (1971 b).
155. SZENTÁGOTHAJ, J.: Synaptology of the visual cortex. In: *Jung, R. Handbook of sensory physiology*. Springer, Berlin—Heidelberg—New York (1971 c).
156. SZENTÁGOTHAJ, J. and ALBERT, A.: The synaptology of Clarke's column. *Acta Morph. Hung.* **5**, 43—51 (1955).
157. SZENTÁGOTHAJ, J. and HÁMORI, J.: Growth and differentiation of synaptic structures under circumstances of functional deprivation and of lack in distant connexions. In: *Symposium of the Internat. Soc. for Cell. Biol. Vol. 8*. Ed. S. H. Barondes. New York, Acad. Press 301—320 (1969).
158. SZENTÁGOTHAJ, J., HÁMORI, J. and TÖMBÖL, T.: Degeneration and electron-microscope analysis of the synaptic glomeruli in the lateral geniculate body. *Exp. Brain Res.* **2**, 283—301 (1966).
159. SZENTÁGOTHAJ, J. and SZÉKELY, G.: Zum Problem des Kreuzung von Nervenbahnen. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* **6**, 215—229 (1956).
160. UCHIZONO, K.: Characteristics of excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system of the cat. *Nature*, **207**, 642—643 (1965).

161. UCHIZONO, K.: Inhibitory and excitatory synapses in vertebrate and invertebrate animals. In: Structure and function of inhibitory neuronal mechanisms. Eds. C. von Euler, S. Skoglund, U. Söderberg. 33—59. Pergamon Press, Oxford—London—Edinburgh—New York (1968).
162. UZMAN, L. L.: The histogenesis of the mouse cerebellum as studied by its tritiated thymidine uptake. *J. Comp. Neurol.* **114**, 137—148 (1960).
163. VALVERDE, F.: Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse. *Exp. Brain Res.* **3**, 337—352 (1967).
164. VALVERDE, F.: Structural changes in the area striata of the mouse after enucleation. *Exp. Brain Res.* **5**, 274—292 (1968).
165. VALVERDE, F. and ESTÉBAN, M. E.: Peristriate cortex of enucleation on the number of dendritic spines. *Brain Res.* **9**, 145—148 (1968).
166. Van DER LOOS, H.: The „improperly” oriented pyramidal cell in the cerebral cortex and its possible bearing on problems of growth and cell orientation. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **117**, 228—250 (1965).
167. WADDINGTON, C. H. and PERRY, M. M.: A note on the mechanisms of cell deformation in the neural folds of amphibia. *Exp. Cell Res.* **41**, 691—693 (1966).
168. WEDDEL, G., GUTTMANN, L. and GUTTMANN, E.: The local extension of nerve fibers into denervated areas of skin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **4**, (N.S.): 206—225 (1941).
169. WEISS, P.: Erzwingung elementarer Strukturverschiedenheiten am in vitro wachsenden Gewebe. *Arch. Entw.-Mech. Organ.* **116**, 438—554 (1929).
170. WEISS, P.: In vitro experiments on the factors determining the course of the outgrowing nerve fiber. *J. Exp. Zool.* **68**, 393—448 (1934).
171. WEISS, P.: Selectivity controlling the central-peripheral relations in the nervous system. *Biol. Rev.* **11**, 494—531 (1936).
172. WEISS, P.: Further investigations on the phenomenon of homologous response in transplanted amphibian limbs. I. Functional observations. *J. Comp. Neurol.* **66**, 181—209 (1937 a).
173. WEISS, P.: Further experimental investigations on the phenomenon of homologous response in transplanted amphibian limbs. II. Nerve regeneration and the innervation of transplanted limbs. *J. Comp. Neurol.* **66**, 481—535 (1937 b).
174. WEISS, P.: Further experimental investigations on the phenomenon of homologous response in transplanted amphibian limbs III. Homologous response in the absence of sensory innervation. *J. Comp. Neurol.* **66**, 537—548 (1937 c).
175. WEISS, P.: Further experimental investigations on the phenomenon of homologous response in transplanted amphibian limbs. IV. Reverse locomotion after the interchange of right and left limbs. *J. Comp. Neurol.* **67**, 269—315 (1937 d).
176. WEISS, P.: Nerve patterns. The mechanics of nerve growth. Third Growth Symposium, **5**, 163—203 (1941).
177. WEISS, P.: Central versus peripheral factors in the development of coordination. *Res. Publ. Ass. Res. Nervous Mental Disease.* **30**, 3—23 (1952).
178. WEISS, P.: Nervous system. 346—401. In: Analysis of development. B. H. Willier, P. Weiss and V. Hamburger (eds.). Saunders, Philadelphia (1955).
179. WEISS, P. and TAYLOR, A. C.: Further experimental evidence against „neurotropism” in nerve regeneration. *J. Exp. Zool.* **95**, 233—257 (1944).
180. WOODWARD, D. J., HOFFER, B. J. and LAPHAM, L. W.: Correlative survey of electrophysiological, neuropharmacological and histochemical aspects of cerebellar maturation in rat. In: Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development. Ed.: R. Llinás. pp. 725—742. A. M. A. Chicago (1969).
181. ZÁBORSZKY, L., HÁMORI, J. and SZENTÁGOTHAJ, J.: The effect of chronic olivocerebellar tract destruction on the number of Purkinje dendrite spines in the cerebellar cortex. In preparation (1974).
182. ZELENÁ, J.: Bidirectional movements of mitochondria along axons of an isolated nerve segment. *Z. Zellforsch.* **92**, 186—196 (1968).
183. YOUNG, J. Z.: Contraction, turgor and the cytoskeleton of nerve fibers. *Nature* **153**, 333 (1944).