

Morfološka i funkcionalna svojstva piramidnih neurona neokorteksa čovjeka

Tupek, Tvrtko

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:454396>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tvrtko Tupek

**Morfološka i funkcionalna svojstva
piramidnih neurona neokorteksa
čovjeka**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Zdravka Petanjeka u okviru HRZZ projekta „Neuralna osnova viših kognitivnih funkcija“, šifra projekta: 5943, te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i objašnjenje kratica:

AD – apikalni dendrit

AIS – aksonski inicijalni segment

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionska kiselina

ARAS – uzlazni aktivirajući retikularni sustav

ASP – aspartat

BAP – retrogradni akcijski potencijal

BD – bazalni dendriti

CaD28 – kalbindin D28k

CC – stanice svijećnjaci

CCK – kolecistokinin

CRF – kortikotropin otpuštajući faktor

DBC – stanice s dvije kitice dendrita

DT – apikalno, završno, kitasto razgranjenje

EPSP – ekscitacijski postsinaptički potencijal

GABA – gama - aminobutirična kiselina

GAD – glutamat dekarboksilaza

GLU – glutamat

HRP – peroksidaza hrena (engl. *Horseradish peroxidase*)

IPSP – inhibicijski postsinaptički potencijal

LTD – dugotrajna depresija (engl. *Long – term depression*)

LTP – dugotrajna potencijacija (engl. *Long – term potentiation*)

MC – velike, aksonske kolaterale

mC – male, aksonske kolaterale

NAAG – N-acetil-aspartil-glutamat

NMDA – N-metil-D-aspartat

OB – apikalni, kosi dendriti

PV – parvalbumin

S – dendritički trnovi

SF – zona bez dendritičkih trnova

SRIF – somatostatin (engl. *somatotropin release-inhibiting factor*)

STDP – plastičnost ovisna o podudarnosti šiljaka (engl. *Spike-time dependant plasticity*)

TK – tahikinin

VIP – vazoaktivni intestinalni polipeptid

VTA – ventralna tegmentalna area

Financirano sredstvima Hrvatske zaklade za znanost



IP-11-2013-5943

COGNITIVECIRCUIT

Eksperimentalni postupci, analiza preparata i troškovi izrade ove radnje u potpunosti su financirani sredstvima Hrvatske zaklade za znanost, istraživački projekt HRZZ5943 – „Neuralna osnova viših kognitivnih funkcija“ („Microcircuitry of higher cognitive functions“), voditelj prof.dr.sc. Zdravko Petanjek, koji se provodi na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Sadržaj

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. NEUROHISTOLOŠKE METODE PRIKAZA MOŽDANE KORE.....	7
4.1. Golgijeva metoda	7
4.2. Nisslova metoda	8
4.3. Elektronska mikroskopija.....	10
4.4. Imunohistokemija.....	10
4.5. Metode temeljene na aksonskom transportu	12
5.MORFOLOGIJA PIRAMIDNIH NEURONA	13
5.1. Apikalni dendrit.....	14
5.2. Bazalni dendriti	16
5.3. Dendritički trnovi	17
5.4. Akson i aksonske kolaterale	18
5.5. Vrste modificiranih piramidnih neurona	19
6. SVOJSTVA PIRAMIDNOG NEURONA.....	22
6.1. Sinapsa	22
6.2. Ekscitacija i inhibicija	24
6.3. Projekcijski putevi i veze piramidnih neurona	27
6.4. Sinaptička integracija	31
6.5. Sinaptička plastičnost i dendritička ekscitabilnost.....	34
7. POREMEĆAJI RADA PIRAMIDNOG NEURONA.....	40
8. ZAKLJUČAK	44
9. ZAHVALE	45
10. POPIS LITERATURE	46
11. ŽIVOTOPIS	54

1. SAŽETAK

Morfološka i funkcionalna svojstva piramidnih neurona neokorteksa čovjeka

Tvrtko Tupek

Piramidni neuroni najzastupljeniji su neuroni moždane kore čovjeka. Njihov udio iznosi 70% do 85%, dok ostalih 15% do 30% čine tzv. nepiramidni interneuroni. Obzirom na morfologiju dendritičkog stabla piramidne neurone dijelimo na tipične i atipične (modificirane). Tipičan piramidni neuron ima tijelo u obliku stožca s jednim debelim dendritom koji je usmjeren okomito na površinu i razgranjuje se u prvom sloju moždane kore, nekoliko dendrita koji polaze s baze i usmjereni su prema bijeloj tvari, dendrite prekrivene trnovima, duge aksone koji ulaze u bijelu tvar kao asocijacijska, komisuralna ili projekcijska vlakna. Piramidni neuroni su ekscitacijski i sintetiziraju glutamat kao neurotransmitor. Modificirani piramidni neuroni su populacija koja odstupa u nekom od morfoloških svojstava od tipičnih oblika, ali sintetizira glutamat kao neurotransmitor i prekrivena je dendritičkim trnovima. Piramidni neuroni šalju akson u druge dijelove moždane kore, te druge ekstrakortikalne dijelove središnjeg živčanog sustava. Na njima završava većina aksona koji dolaze iz drugih kortikalnih područja, talamusa i susjednih piramida putem intrakortikalnih aksonskih kolaterala. Stoga se oni definiraju i kao glavna populacija („*principal cells*“). Piramidni neuroni posjeduju iznimno svojstvo plastičnosti koje je ključno u procesima učenja i pamćenja, poglavito na dendritičkim trnovima. Promjene morfoloških i funkcionalnih svojstava opisane su u brojnim neurološkim i psihijatrijskim poremećajima.

Ključne riječi: piramidalni neuron, neokorteks, sinapsa, plastičnost

2. SUMMARY

Morphological and functional characteristics of pyramidal neurons of the human neocortex

Tvrtko Tupek

Pyramidal neurons are the most common neuron type in the cerebral cortex. They form the majority of neurons with ratio between 70% and 85%, while the remaining 15 to 30% are so-called nonpyramidal neurons. Based on their morphological features, pyramidal neurons are classified into two groups: typical and atypical (modified). Typical pyramidal neurons have conical cell body with prominent apical dendrite perpendicular to surface branching in the cortical layer I, several dendrites arising from base and oriented towards to the adjacent white matter, dendrites covered by spines, and finally, long axons that form association, commissural or projection fibers. Pyramidal neurons are excitatory and synthesize glutamate as neurotransmitter. Modified pyramidal neurons are populations that do not show all typical morphological features but synthesize glutamate and are covered with spines. Since cortical, thalamic and local excitatory afferents target mainly pyramidal cells and all efferent cortical pathways originate from pyramidal neurons they are considered as principal cortical cells. These neurons possess a remarkable ability to change their morphology and physiological properties that is called plasticity with the key role in processes of learning and memory. This feature is mainly the property of dendritic spines. Changes in morphological and functional properties of pyramidal neurons are described in many neurological and psychiatric disturbances.

Key words: pyramidal neuron, neocortex, synapse, plasticity

3. UVOD

Stanični elementi moždane kore, pa tako i neokorteksa otkriveni su i prikazani jednom od metoda za prikazivanje neurona, Golgijevom metodom. To je, ujedno, i jedna od metoda koja prikazuje somu i dendrite neurona u cijelosti, a bit će, uz ostale metode detaljnije prikazana u odjeljku pod rednim brojem 2. Dvije su temeljne citoarhitektonske vrste moždane kore, od kojih uvjerljivo, svojim obujmom, dominira evolucijski najmlađa moždana kora koja se razvila iz primarnog moždanog mjehurića *prosencephalona*, neokorteks (Judaš i Kostović, 1997). Općeprihvaćena podjela neokorteksa je podjela na šest slojeva kako se prikazuje drugačijom metodom – Nisslovim bojenjem soma neurona, a brojenje slojeva slijedi smjer od tanke moždane ovojnice – *pia mater* prema bijeloj tvari – *substantia alba corticis*. Međutim, kao i u bilo kojoj grani znanosti, pa tako je i ovdje slučaj, različite metode se međusobno nadopunju. Golgijevom metodom se pokazalo da slojevi imenovani Nisslovom metodom nisu u potpunosti točni, odnosno da ne odražavaju uvijek stvarne stanične elemente pojedinih slojeva te stoga u tablici vidimo dva prikaza neokortikalne laminacije: klasični prikaz koji se temelji na bojanju tijela neurona (Nisslova metoda), te onaj koji se temelji na bojanju i tijela i dendrita (Golgijeva metoda) i na taj način prikazuje najdominantnije populacije neurona u određenom sloju.

Tablica 1.- Sistematizacija neokorteksa

SLOJ	Nisslova podjela	Golgijeva podjela
I	<i>Lamina molecularis</i>	Pleksiformni, vlaknasti sloj
II	<i>Lamina granularis externa</i>	Sloj malih piramidalnih neurona
III	<i>Laminapyramidalis externa</i>	Sloj srednjih i velikih piramidalnih neurona
IV	<i>Lamina granularis interna</i>	Sloj zrnatih stanica
V	<i>Lamina pyramidalis interna</i>	Sloj velikih dubokih piramidnih neurona
VI	<i>Lamina multiformis</i>	Sloj polimorfnih i fuziformnih neurona

Do određenog nepoklapanja nazivlja slojeva dolazi zbog različitih modifikacija oblika tijela neurona, a primjer toga je drugi sloj u kojem se nalaze mali piramidni neuroni koji su zapravo više granularnog, okruglog oblika i nalikuju na prave, granularne stanice kada se boje metodom po Nisslu.

Prvi sloj je sloj u kojem se nalazi veoma mali broj stanica i u njemu nisu pronađeni piramidni neuroni, a izuzetno je bogat terminalnim razgranjenjima apikalnih dendrita piramidnih neurona te aksonima različitih vrsta neurona i njihovim kolateralama i zbog toga je nastao i sam naziv ovog sloja, pleksiformni, vlaknasti sloj (Vogt, 1991).

Drugi sloj, kao što je vidljivo u tablici, pogrešno se naziva vanjskim zrnatim slojem zbog razloga navedenog ranije, a uz to se apikalni dendrit neurona tog sloja odmah razgranjuje, te zapravo nema glavno dendritičko stablo. Neki autori ove neurone nazivaju i modificiranim piramidnim neuronima (Marin-Padilla, 1992).

Treći sloj se dijeli u nekoliko podslojeva, a ovisno o neokortikalnom području koje se promatra to može biti dva do tri sloja koji se označavaju malim slovima „a, b i c“ (Defelipe i Farinas, 1992). Veličina neurona tih podslojeva raste u smjeru od pijalne površine prema bijeloj tvari, no to ne znači da u sloju „c“ nema malih piramidnih neurona. Ovdje osim piramidnih neurona nalazimo i različite vrste interneurona.

Četvrti sloj pokazuje najveće oscilacije u svome izgledu i debljini ovisno o neokortikalnom području koji se promatra na preparatima. U motoričkom korteksu čovjeka ga, zapravo, i nema i zato motorički korteks nazivamo agranularnim neokorteksom, dok je najbogatije razvijen u primarnom vidnom korteksu (*area striata*) gdje ima 3 podsloja (4a, 4b i 4c) te ga zbog toga nazivamo hipergranularnim neokorteksom ili koniokorteksom što upućuje na njegov prašinast izgled (Lund, 1988). Sam naziv koniokortekst uveo je austrijski neurolog poznat po svom citoarhitektonskom atlasu - von Economo (Economo i Koskinas, 1925). Što se četvrtog sloja tiče, važno je istaknuti da ukoliko šest slojeva ostane i u odraslome mozgu, tada govorimo o homotipnom izokorteksu, a ako se početni šestoslojni tip sekundarno promijeni u smislu da se broj slojeva smanji ili poveća, više ne govorimo o homotipnom nego o heterotipnom izokorteksu kao što je ovdje slučaj. U ovom sloju dominiraju zvjezdasti interneuroni, dok piramidne neurone nalazimo rijetko.

Peti sloj sličan je trećem sloju, a dijelimo ga u dva podsloja a i b. U njemu također nalazimo kako piramidne, tako i nepiramidne stanice, odnosno interneurone. Karakteristično svojstvo ovog sloja je da sadrži velike, odnosno po svojim dimenzijama najveće neurone u neokorteksu, koje u primarnoj motoričkoj moždanoj kori nazivamo Betzove stanice (Rivara i sur., 2003), a u primarnoj vidnoj moždanoj kori nazivamo Meynertove stanice (Roth i Dicke, 2005).

Šesti sloj također dijelimo u dva podsloja a i b. U njemu se rijetko nalaze tipični piramidni neuroni, već ovdje prevladavaju njihovi modificirani/aberantni oblici koji su izgubili tipična

morfološka svojstva. Ovdje zapravo prevladavaju fuziformni i multipolarni oblici neurona različitih veličina. U ovom sloju nalazimo i poseban oblik interneurona, Martinotijeve neurone s uzlaznim aksonom usmjerenim prema molekularnom sloju. Idući prema dubini ovog sloja stanice poprimaju sve bizarnije oblike, a mali udio neurona možemo naći čak i u bijeloj tvari.

Osim neokorteksa (izokorteksa), postoji još jedna temeljna citoarhitektonska vrsta moždane kore, a to je alokorteks koji se dalje dijeli na paleokorteks, arhikorteks i mezokorteks. Paleokorteks ima svega dva sloja, a glavni primjeri te vrste moždane kore su: *substantia perforata anterior* i prepiriformna kora (*cortex prepyriformis*). Arhikorteks ima tri sloja, a glavni primjer te vrste moždane kore je retrokomisurni hipokampus sa svojim strukturama koje se nazivaju *cornu Ammonis* i *fascia dentata*. Mezokorteks obično ima 5 slojeva, a glavni primjeri te vrste moždane kore su *area enthorinalis* i dijelovi cingularne vijuge. Dijelimo ga na perialokorteks koji se nalazi u neposrednoj blizini ostalih struktura alokorteksa, te na proizokorteks koji se nalazi, s druge strane, u neposrednoj blizini neo- odnosno izokorteksa. Sve vrste alogenetske moždane kore, tj. paleo-, arhi- i mezokorteks, uglavnom ubrajamo u strukture limbičkog sustava. Naziv „alogenetski korteks“ upućuje na činjenicu da taj dio moždane kore nikad ne prođe kroz temeljni šestoslojni ontogenetski stadij razvoja, te stoga zaključujemo da taj dio moždane kore nastaje iz različite razvojne osnove. Neokorteks, za razliku od alokorteksa, uvijek prođe temeljni šestoslojni stadij razvoja, a ovisno o tome dođe li sekundarno do promjene laminacije unutar njega, dijelimo ga na homotipni (ukoliko nema sekundarnih promjena) i heterotipni (ukoliko postoje sekundarne promjene u vidu povećanja ili smanjenja slojeva) izokorteks. Ključno Roseovo otkriće bilo je da paleo- i arhikorteks nigdje nisu u izravnom dodiru s izokorteksom nego je između njih uvijek umetnuta moždana kora posebne, prijelazne građe imena mezokorteks, koja je godinu kasnije podijeljena na proizo- i perialokorteks (Braitenberg, 1974).

Tablica 2. Podjela moždane kore prema starosti i broju slojeva

Primarna podjela	Sekundarna podjela
<i>Isocortex (Neocortex, Neopallium)</i>	Pravi <i>isocortex</i>
	<i>Proisocortex</i> (prijelazna kora)
<i>Allocortex</i>	<i>Archicortex</i>
	<i>Paleocortex</i>
	<i>Periallocortex</i> (prijelazna kora)

Iako se u cijeloj moždanoj kori, pa tako i u neokorteksu opisuje nekoliko desetaka vrsta i podvrsta neurona (taj velik broj zapravo je posljedica raznolikosti morfološke građe interneurona, te je španjolski neuroznanstvenik i histolog Santiago Ramon y Cajal opisao otprilike 70 različitih vrsta interneurona u moždanoj kori čovjeka), ipak se svi neuroni mogu svrstati u dvije fundamentalne skupine: piramidni i nepiramidni neuroni (Cajal, 1893). Velika većina neurona neokorteksa ispunjava sve karakteristike jedne od dviju glavnih skupina, a razlike su prisutne jedino u građi soma i dendrita.

Piramidni neuroni su projekcijski neuroni, po staroj klasifikaciji pripadnici skupine Golgi tip 1. Isključivo su ekscitacijske naravi, a glavni neurotransmiteri su glutamat i u manjoj mjeri aspartat, te kod odraslog čovjeka na njima nalazimo, njima karakteristične, dendritičke trnove (zbog toga spinozni neuroni).

Nepiramidni neuroni su interneuroni, po staroj klasifikaciji pripadnici skupine Golgi tip 2. Većinom su inhibicijskog karaktera, a glavni neurotransmiter im je GABA, te kod odraslog

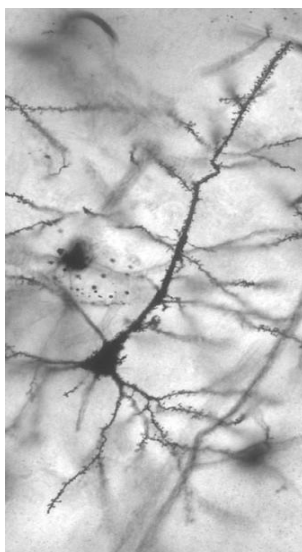
čovjeka na njima ne nalazimo dendritičke trnove (zbog toga aspinozni neuroni). Unutar ove skupine nalazi se posebna vrsta neurona koji su interneuroni, ali po svim svojim karakteristikama pripadaju u skupinu piramidnih neurona. To su tzv. zvjezdasti, spinozni interneuroni koji se nalaze u četvrtom sloju primarnog somatosenzornog korteksa, dok ih u ostalim područjima nalazimo vrlo rijetko (Lund, 1984).

4. NEUROHISTOLOŠKE METODE PRIKAZA MOŽDANE KORE

4.1. Golgijeva metoda

Talijanski biolog i znanstvenik Camillo Golgi, krajem 19. st, prvi je otkrio da impregnacijom neurona srebrnim solima možemo obojiti manju proporciju neurona u malom komadiću moždanog tkiva. Tom metodom impregnira se otprilike 1 do 10% neurona što je omogućilo da se detaljno istraži cjelokupna trodimenzionalna morfologija raznih vrsta neurona, a tako i njihovi međusobni odnosi. Njena loša strana je da, i u najboljim okolnostima, uspijeva u manjem broju slučajeva. Akson se dobro impregnira samo u najmlađoj dobi, dok se povećanjem stupnja mijelinizacije smanjuje uspješnost same impregnacije. No usprkos tome, sve do danas, ostala je jedna od najkorištenijih metoda u znanstvenim istraživanjima vezanih za neuroanatomiju. Princip funkcioniranja metode je taj da se unutarstanično odlaže neprozirni materijal srebrnog kromata dobiven reakcijom između srebrnog nitrata i kalijevog dikromata. Najopsežnija i najuspješnija istraživanja ovom metodom proveo je španjolac Santiago Roman y Cajal na prijelazu 19-tog u 20-to stoljeće, a svojom vještinom praktički je utemeljio modernu neurohistologiju. Pružio je gotovo potpune opise staničnih organizacija svih moždanih struktura. Nobelova nagrada je 1906. godine dodijeljena Golgiju za otkriće njegove metode bojanja neurona, a Cajalu za doprinos znanosti koji je pružio tom metodom. Golgijeva metoda prikazuje stvarni izgled neurona, ali ne i citološke pojedinosti jer je cijeli neuron zacrnjen talogom srebrnih soli, pa se iz tog razloga jezgra i perikarion ne mogu vizualizirati. Također, ne možemo saznati niti neurotransmittersku narav neurona iako možemo opaziti kako završetak jednog aksona stupa u dodir s drugim neuronom. Za kraj, ovaj način bojenja neurona omogućio je upoznavanje

temeljnih oblika neurona s obzirom na dva mjerila: 1) broj dendrita, te oblik njihovog usmjerenja i razgranjenja, 2) duljinu i oblik grananja aksona (Torres-Fernandez, 2006).

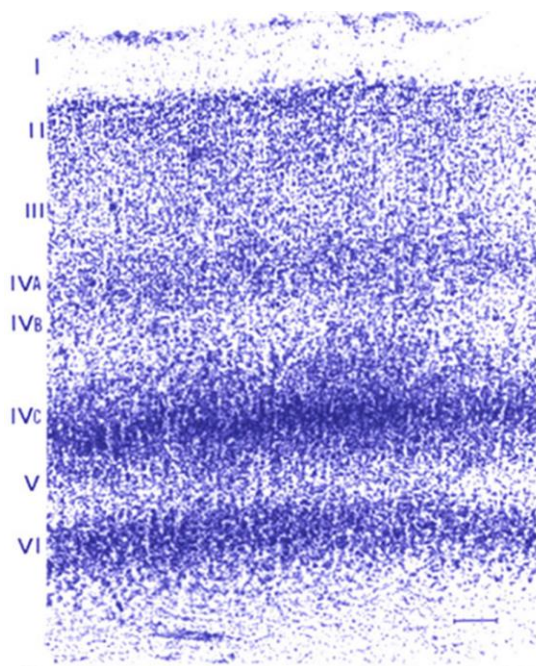


Slika 1. Mikrofotografija piramidnog neurona prikazanog Golgijevom metodom (Kim i sur., 2015)

4.2. Nisslova metoda

Nisslovom metodom prikazuje se opći plan staničnog ustrojstva sive tvari središnjeg živčanog sustava, odnosno prikazuju se lamine moždane kore određenih područja. Kada se živčano tkivo oboji bazičnim anilinskim bojama, u citoplazmi oko jezgre i u početnim dijelovima velikih dendrita opaža se intenzivno obojena bazofilna supstanca, u počast otkrivaču, njemačkom anatomu i histologu Franzu Nisslu, nazvana Nisslova tvar. Tu tvar čine nukleinske kiseline jezgre

i nakupine ribosoma koje imaju veliki afinitet prema bazičnim bojama, pa se tako prikažu cijela tijela svih neurona i glija stanica u središnjem živčanom sustavu, ali, u slučaju neurona, samo početni dijelovi dendrita i aksona. Upravo to je razlog da se tom metodom ne može prikazati stvarni izgled cijelog neurona (kao Golgijevom metodom), ali se zato može prikazati opći plan stanične građe sive tvari: broj, veličina, oblik i međusobni raspored tijela neurona i glija stanica, tj. citoarhitektonika različitih moždanih područja. Najpoznatiji primjeri citoarhitektonskih mapa su Rexedova podjela sive tvari kralježnične moždine u 10 citoarhitektonskih slojeva i Brodmannova podjela moždane kore u 43 kortikalna polja i 11 kortikalnih područja (Judaš i Kostović, 1997).



Slika 2. Prikaz neokorteksa čovjeka Nisslovom metodom (Werner i sur., 1997)

4.3. Elektronska mikroskopija

Do velikog napretka znanja u području neuroznanosti, prije svega o međusobnoj povezanosti neurona, došlo je tek nakon drugog svjetskog rata nadopunjavanjem nedostataka prethodno navedenih metoda novima. Tek je elektronska mikroskopija pružila nepobitne dokaze o postojanju sinapsi, a kombinacija Golgijeve metode i elektronske mikroskopije omogućila je prve sustavne analize sinaptičkog ustrojstva lokalnih neuronskih krugova. Ovom metodom, po prvi puta, otkrivene su dvije glavne vrste sinapsi u neokorteksu: asimetrična i simetrična (Collonier, 1968) za koje je shvaćeno da odgovaraju desetak godina starijoj klasifikaciji sinapsi na Gray tip 1 i Gray tip 2. Danas se, također, zna da u neokorteksu i cijelom ostalom središnjem živčanom sustavu asimetrične sinapse imaju ekscitacijsku, a simetrične inhibicijsku funkciju (White, 1989). Karakteristike asimetričnih sinapsi su okrugle vezikule, odnosno neurosekretorni mjehurići u presinaptičkom elementu i nakupina gustog materijala na citosolnoj strani postsinaptičke membrane, tzv. postsinaptičko zgusnuće. S druge strane, karakteristike simetričnih sinapsi su plosnati neurosekretorni mjehurići te presinaptičko i postsinaptičko zgusnuće podjednake debljine (Burns i Augustine, 1995).

4.4. Imunohistokemija

Monoklonskim ili poliklonskim protutijelima za neki neurotransmiter, njegov sintetski enzim te za neki neuropeptid moguće je obojiti samo one neurone što sintetiziraju taj neurotransmiter, odnosno taj neuropeptid. Naime, na određeno protutijelo veže se fluorescentna boja ili se rabi neki drugi postupak vizualizacije, a tako obojan neuron lako se može promatrati

svjetlosnim mikroskopom. Ovom metodom se uspješno lokaliziraju neurotransmiteri ili neuropeptidi sadržani u određenim populacijama neurona. Dikarboksilne aminokiseline L-glutamat (Glu) i L-aspartat (Asp) važne su za lociranje ekscitacijskih neurona, dok je gama-aminobutirična kiselina (GABA) važna za lociranje inhibicijskih neurona neokorteksa. Mnoštvo piramidnih neurona pokazalo se imunopozitivno na protutijela za Glu i Asp (Dori i sur, 1992), dok su, uglavnom, svi ostali aspinozni, nepiramidni neuroni pozitivni na protutijela za GABA-u ili za enzim koji je važan u produkciji same GABA-e, npr. glutamat dekarboksilazu (GAD) (Houser i sur., 1984). Osim Glu i Asp kao ekscitacijskih aminokiselina, neki autori otkrili su da određeni projekcijski neuroni koriste veće molekule za svoje neurotransmitere, kao što su dipeptidi ili oligopeptidi, a primjer za to su Betzove piramidne stanice u motoričkoj kori čovjeka koje kao svoj neurotransmitter koriste kiseli dipeptid N-acetil-aspartil-glutamat (NAAG) (Tsai i sur., 1991). Osim navedenih neurotransmitera, dokazano je da neuroni u mozgu sadrže neke druge proteine podložne lociranju metodom imunohistokemije i ovo otkriće pripomoglo je u klasifikaciji interneurona. To su neuropeptidi koji se, između ostalog, nalaze u 25% GABAergičnih, aspinoznih, nepiramidnih neurona, a neki od njih su tvar P, vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP), kolekistokinin (CCK), neuropeptid Y, somatostatin (somatotropin release-inhibiting factor: SRIF), kortikotropin otpuštajući faktor (CRF) i tahikinin (TK). Kao primjer, u neokorteksu majmuna otkrivena je subpopulacija stanica svijećnjaka (CC) i stanica s dvije kitice dendrita (DBC) koje su imunopozitivne na CRF (Lewis i Lund, 1990) i tahikinin (DeFelipe i sur., 1990). Za aspinozne, nepiramidne neurone postoji još jedna važna imunohistokemijska podjela, prema proteinima koji vežu kalcij, kalbindinu D28k (CaD28) i parvalbuminu (PV) (Hendry i sur., 1989).

4.5. Metode temeljene na aksonskom transportu

Neuronske puteve može se istraživati novijim metodama što su temeljene na prirodnoj pojavi aksonskog, obostranog prenošenja. Putanja snopova aksona prikazuje se autoradiografijom radioaktivno označenih aminokiselina što aksonskim transportom putuju anterogradno, od some neurona do presinaptičkog završetka aksona. U neko područje sive tvari (jezgru, sloj) uštrca se mikropipetom mala količina aminokiseline označene radioaktivnim spojem, npr. tricijem. Ta aminokiselina anterogradno se prenosi duž mikrofilamenata aksoplazme i, nakon određenog vremena, može se prikazati autoradiografskim postupkom (na histološkom rezu tkiva) obilježeni akson zajedno sa svojim završnim razgranjenjem. Isto tako, putanju aksona može se prikazati histokemijski, na temelju retro- i anterogradnog aksoplazmatskog prenošenja peroksidaze hrena (*horseradish peroxidase*, HRP). U određeno područje sive tvari uštrcavamo malu količinu obilježenog, prethodno navedenog, enzima koji zatim prodire u okolne presinaptičke aksonske završetke po principu endocitoze posredovane receptorom i potom retrogradnim prenošenjem dopijeva u somu neurona. Ukoliko se prati anterogradni prijenos, dotični enzim uštrcavamo intracelularno u somu neurona i gledamo, zapravo, obrnuti proces. Kako je enzim obilježen nekom fluorescentom bojom prije samog uštrcavanja, tijela i završetke aksona neurona označenih HRP-om prikazuju se histokemijskom obradom histoloških rezova (Judaš i Kostović, 1997).

5.MORFOLOGIJA PIRAMIDNIH NEURONA

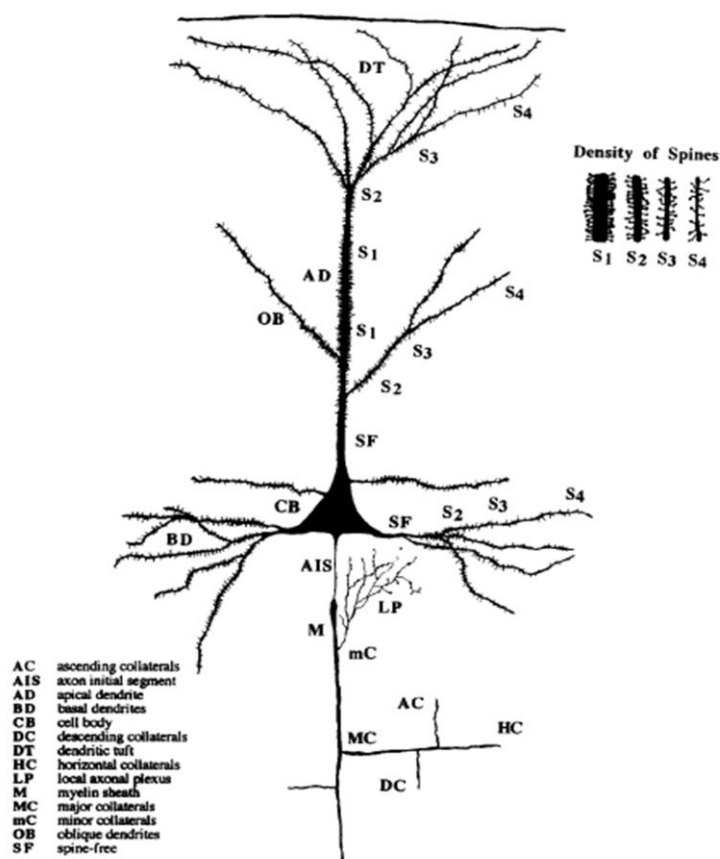
Uz nekoliko iznimki (npr. velike zvjezdaste, spinozne stanice četvrtog sloja), piramidni neuroni jedini su projekcijski neuroni neokorteksa. Tradicionalno, smatraju se glavnim neuronima neokorteksa iz nekoliko razloga: najčešći su neuroni (70 – 85% svih neurona), imaju jedinstvenu morfologiju te predstavljaju glavni ulaz, a tako i izlaz iz moždane kore. Iako se piramidalni neuroni razlikuju međusobno po više morfoloških karakteristika kao što su npr. veličina i oblik soma, način grananja dendrita, gustoće dendritičkih trnova i slično, ovdje će biti opisan tipičan piramidalni neuron koji, kako bi bio svrstan pod naziv „tipičan“, mora posjedovati nekoliko karakteristika.

Morfološke karakteristike tipičnih piramidalnih neurona su sljedeće (Nieuwenhuys, 1994):

- 1.) Spinozni dendriti
- 2.) Debelo, apikalno dendritičko stablo
- 3.) Apikalno, završno, dendritičko razgranjenje u prvom sloju moždane kore
- 4.) Bazalni dendriti koji polaze s baze soma neurona
- 5.) Akson koji napušta korteks i odlazi u bijelu tvar
- 6.) Intrakortikalne aksonske kolaterale
- 7.) Asimetrične, glutamatergične sinapse

Njihova soma trokutastog je, piramidnog oblika s vrhom usmjerenim prema pijačnoj površini, a bazom okrenutom prema bijeloj tvari. S vrha polazi apikalni dendrit koji je okomito usmjeren prema pijačnoj površini. U svome tijeku, apikalni dendrit daje nekoliko ogranaka (najčešće ih je od 3 do 10) koji se nazivaju apikalni, kosi dendriti. Oni nastavljaju gotovo okomito na smjer apikalnog dendrita, te se dalje granaju u određenoj mjeri. Apikalni dendrit završava bogatim,

terminalnim razgranjenjem u molekularnom sloju. S baze tijela polazi nekoliko primarnih, bazalnih dendrita koji se dalje dijele te tako tvore bazalno, dendritičko stablo. Akson piramidnih neurona odlazi u bijelu tvar, ali prolazeći kroz kortikalne slojeve daje kolaterale koje sudjeluju u tvorbi intrakortikalnih, neuronskih krugova. Svi ogranci aksona završavaju kao presinaptički aksonski završetak, te s određenim strukturnim dijelovima drugih neurona tvore asimetrične, glutamatergične sinapse.



Slika 3. Dijelovi tipičnog piramidnog neurona (Defelipe i Farinas, 1992).

AD – apikalni dendrit, AIS – aksonski inicijalni segment, BD – bazalni dendriti, DT – apikalno, završno, kitasto razgranjenje, MC – velike, aksonske kolaterale, mC – male, aksonske kolaterale, OB – apikalni, kosi dendriti, S – dendritički trnovi, SF – zona bez dendritičkih trnova

5.1. Apikalni dendrit

Apikalni dendrit najdeblji je i najduži od svih dendrita piramidnog neurona. Njegova je debljina otprilike 2 do 3 puta veća od najdebljih primarnih, bazalnih dendrita. U svojoj putanji prema pijalnoj površini počinje se granati u drugom sloju neokorteksa, te oblikuje bogato terminalno razgranjenje kitastog oblika (engl. *terminal tuft*) u molekularnom, prvom sloju. Terminalno, završno razgranjenje sastoji se i od nekoliko desetaka segmenata. Od najdublje smještenih piramidnih neurona trećeg i petog sloja, u tvorbi terminalnog razgranjenja ne sudjeluje primarni, već najčešće dva sekundarna (ukoliko se primarni apikalni dendrit podijelio jednom), a nerijetko i 3 do 4 tercijarna apikalna dendrita. Ogranci apikalnog dendrita nazivaju se apikalni kosi dendriti i usmjereni su gotovo okomito na njega, uz ipak blago usmjerenje prema pijalnoj površini. Kosi se apikalni dendriti u svom tijeku podijele još nekoliko puta, ali rijetko u razgranjenju jednog kosog dendrita nalazimo više od pet segmenata. Pored toga, terminalni segmenti kosog dendrita završe i sto do dvjesto mikrometara daleko od njihovog izlazišta na apikalnom dendritu, a ukupna im dužina može iznositi i više od dva milimetra. Specijalna struktura i tijek apikalnog dendrita omogućava pripadajućem piramidnom neuronu skupljanje informacija od različitih, aferentnih, aksonskih sustava, ovisno o kortikalnom sloju u kojem apikalni dendrit prima sinapse. Dokazano je da apikalni dendrit može povećati receptivnu površinu ovisno o kortikalnom sloju u kojem se nalazi na dva načina: povećanjem broja dendritičkih trnova u tom segmentu (Vogt, 1991) ili povećanjem broja ogranaka, odnosno apikalnih, kosih dendrita, također u tom segmentu (Lund i sur, 1985). Kao što je već rečeno, distalni kraj apikalnog dendrita formira terminalno, kitasto razgranjenje u molekularnom sloju gdje svaki terminalni ogranak tvori aksospinozne sinapse s horizontalno položenim aksonima.

Većina tih aksona potječe iz bijele tvari od nekoliko izvora, a to su: piramidni neuroni iz drugih dijelova korteksa, neuroni talamusa te Martinottijevih interneurona šestog sloja neokorteksa.

5.2. Bazalni dendriti

Bazalno dendritičko stablo počinje s 4 do 7 primarnih dendrita koji se bogato razgranjuju. Ukupno u bazalnom stablu možemo naći, u nekim slučajevima, čak i do 100 segmenata. Ukupna dužina bazalnih dendrita kod najvećih neurona iznosi otprilike 5 do 10 milimetara, čemu je uzrok povećana dužina samih bazalnih dendrita, ali i njihovo grananje. Većina terminalnih ogranka bazalnog dendritičkog stabla završava 200 do 500 mikrometara daleko od tijela neurona. Veliki neuroni trećeg sloja obično imaju više segmenata, ali kraće dendrite od velikih neurona petog sloja, te je stoga ukupna dužina bazalnih dendrita u oba sloja otprilike jednaka. Iako je usmjerenost bazalnog dendritičkog stabla prema bijeloj tvari uobičajena, najuvjerljiviji primjer tome su neuroni trećeg C sloja čiji se bazalni dendriti gotovo okomito na pijalnu površinu usmjeravaju u četvrti sloj. Ostali piramidni neuroni nemaju tako očito bazalno usmjerenje, a iznimka u tom opisu putanje bazalnih dendrita su piramidni neuroni petog sloja čiji bazalni dendriti imaju paralelan tijek s pijalnom površinom. Evolucijskim razvojem bazalnog dendritičkog stabla, piramidni neuroni dobili su drugu, glavnu sinaptičku domenu (prvu glavnu domenu predstavlja apikalni dendrit i njegovi ogranci). Aferentna vlakna prve domene su konstantna i nisu ovisna o položaju some neurone u odnosu na neokortikalne lamine, dok je s druge strane, druga, glavna sinaptička domena uvjetovana tim položajem i ovisno o lamini u kojoj se neuron nalazi, aferentna vlakna dolaziti će iz različitog izvor, npr. talamokortikalna vlakna koja završavaju na bazalnim dendritima u četvrtom sloju, te asocijacijska i komisuralna

vlakna koja završavaju na bazalnim dendritima drugog i trećeg sloja neokorteksa. Iako bazalni dendriti tvore sinapse s vlaknima različita izvora, najveći udio tih vlakana pripada aksonskim kolateralama susjednih piramidnih neurona.

5.3. Dendritički trnovi

Na neokortikalnim piramidalnim neuronima prevladavaju gljivasti i tanki oblici dendritičkih trnova, ali mogu biti različitih oblika (Sorra i Harris, 2000). Trnovi (engl. *spines*) su male dendritičke protruzije, obično duge 1 do 3 mikrometra, a najčešće imaju proširenu glavicu koja je tankim vratom spojena s dendritičkim stablom. Smatra se da trnovi malih dimenzija imaju funkciju u učenju, dok trnovi većih dimenzija imaju funkciju u pohrani već postojeće memorije (Bourne i Harris, 2007). Uz dendritička stabla, najčešće su upravo oni krajnji cilj većine aksonskih presinaptičkih završetaka u moždanoj kori, te ovisno završavaju li na samome trnu ili na dendritičkom stablu, tvore aksospinozne, odnosno aksodendritičke sinapse. Na dendritičkim trnovima, obavezno, završava najmanje jedna asimetrična, glutamatergična sinapsa, a većinu (70 do 95%) sinapsi ovog tipa upravo tvore sami piramidni neuroni. Njihova gustoća veća je na većim piramidnim neuronima, a najveća je na središnjem dijelu apikalnog dendrita i na najdistalnijim apikalnim, kosim dendritima. Dendriti jednog piramidnog neurona mogu imati čak do 10000 dendritičkih trnova. Na tijelu neurona, proksimalnom dijelu apikalnog dendrita (prvih 50 do 100 mikrometara), te primarnim bazalnim dendritima ne nalazimo dendritičke trnove, te to područje nazivamo područjem bez dendritičkih trnova (engl. *spine-free zone*). Ova zona također je veća kod većih piramidalnih neurona. Na taj dio piramidnog neurona pristupaju samo

inhibicijski aksoni koji tvore tzv. pericelularne spletove, tj. košarice (engl. *baskets*) porijeklom od interneurona po imenu košarasti neuroni (engl. *basket cells*) (Defelipe i Farinas, 1992).

5.4. Akson i aksonske kolaterale

Stanični nastavci neurona koji odvođe informacije su aksoni i njihove kolaterale. Najčešće polaze s baze tijela, ali u nekim slučajevima, kao što je primjer u petom sloju moždane kore, akson može polaziti s primarnog bazalnog dendrita. Glavna grana aksona je usmjerena u bijelu tvar, a u svom tijeku prolazeći kroz slojeve neokorteksa (osim prvog i četvrtog sloja) daje kolaterale koje se bogato razgranjuju. Primarne kolaterale su nemijelinizirane, dok sve intenzivnija mijelinizacija počinje s višim redom grananja samih kolaterala (Shu i sur., 2007). Aksoni koji izlaze iz sive tvari i ulaze u subkortikalnu tvar po svojoj naravi mogu biti projekcijski, asocijacijski i komisuralni. Projekcijski su oni koji spajaju određeno područje neokorteksa s nekom strukturom izvan neokorteksa kao što je npr. moždano deblo ili kralježnična moždina. Asocijacijski i komisuralni aksoni ne napuštaju moždanu koru nego povezuju različite dijelove moždane kore s jednom razlikom, a to je da asocijacijski povezuju ipsilateralne, a komisuralni kontralateralne dijelove moždane kore (npr. putem *corpus callosum*). Aksonske kolaterale tvore sinapse lokalnih neuronskih krugova i uglavnom su to asimetrične sinapse na dendritskim stablima i trnovima. Glavni su izvor ekscitacijskih sinapsi u mozgu, a većinom završavaju na drugim piramidnim neuronima, uz iznimku kortikotalamičkih piramidnih neurona čije kolaterale završavaju većinski na aspinoznim, nepiramidnim stanicama (White i Keller, 1987).

5.5. Vrste modificiranih piramidnih neurona

Veći dio piramidnih neurona (i više od polovice) ne ispunjava osnovne uvjete, odnosno nema osnovne karakteristike tipičnih piramidnih neurona ili pokazuje blaža morfološka odstupanja. Te vrste neurona nazivaju se modificirani, atipični piramidni neuroni. Oni imaju nešto drugačiji oblik some, oblik grananja bazalnih dendrita, oblik i duljinu apikalnog dendrita, gustoće spina na svojim dendritima i slično. Najčešće atipične vrste opisao je Cajal još u 19. stoljeću, a poznatiji oblici modificiranih oblika su sljedeći:

- 1.) Piramidni neuroni petog i šestog sloja čiji apikalni dendrit ne doseže zonu molekularis (Feldman, 1984). To su uglavnom projekcijski neuroni, dok tipični oblici piramidnih neurona ta dva sloja s apikalnim dendritom koji seže do prvog sloja čine kortiko-kortikalne veze (najčešće komisuralne) što ukazuje da različita morfologija može upućivati i na različitu funkciju neurona (Ramaswamy i Markram, 2015).
- 2.) Piramidni neuroni drugog sloja kojima nedostaje apikalni dendrit ili je vrlo kratak, pa stoga prikazani Nisslovim bojenjem izgledaju kao granularne stanice četvrtog sloja (npr. spinozni, zvjezdasti neuroni četvrtog sloja). Osim toga, soma tih stanica izgleda zvjezdasto ili poligonalno što je još jedan od razloga njihove sličnosti s neuronima četvrtog sloja.
- 3.) Piramidne stanice s multiplim apikalnim dendritima najčešće se nalaze u petom sloju. Razlog njihove modifikacije leži u ranoj podjeli apikalnog dendrita neposredno uz njihovu somu (Hubener i sur., 1990) ili izlasku dva apikalna dendrita jednakih morfoloških karakteristika izravno iz some (Defelipe i Jones, 1988).
- 4.) Piramidni neuroni infragranularnih slojeva (najčešće šesti sloj) različitih oblika some i različitih usmjerenja apikalnog dendrita česta su pojava. Njihov apikalni dendrit može

izlaziti pod bilo kojim kutem, a ukoliko izlazi u smjeru bijele tvari, te neurone nazivamo inverzni, piramidni neuroni. Tijela su im najčešće poligonalnog, fuziformnog ili ovoidnog oblika.

- 5.) Piramidni neuroni kojima nedostaju dendritički trnovi ili ih imaju vrlo malo nalaze se najčešće u petom sloju neokorteksa.
- 6.) Piramidni neuroni čiji aksoni ne napuštaju neokorteks nazivaju se, također, i intrinzični piramidni neuroni. Taj tip neurona nalazi se najčešće u drugom, trećem i petom sloju.
- 7.) Spinozni, zvjezdasti neuroni četvrtog sloja u primarnim osjetnim područjima neokorteksa su, prema nekim autorima, najdojmljiviji primjer modificiranog piramidnog neurona (Lund, 1984). Za razliku od svih ostalih podvrsta piramidnih neurona, oni pripadaju kategoriji ekscitacijskih interneurona, a glavna funkcija im je primanje informacija preko talamokortikalnih vlakana, te širenje tog signala na susjedne piramidne i nepiramidne neurone. Preciznije, ti neuroni ekscitiraju piramidne, asocijacijsko – komisurne neurone iznad njih (drugi i treći sloj) ili pak projekcijske, piramidne neurone smještene ispod njih (peti i šesti sloj) (Judaš i Kostović, 1997). Jedina dva svojstva koja dijele s piramidnim neuronima su dendritički trnovi i ekscitacijska narav njihovih sinapsi s drugim neuronima.
- 8.) Arealno specifični, modificirani piramidni neuroni, kako im i samo ime kaže, imenovani su ovisno o područjima neokorteksa u kojima se nalaze. Primjer su Betzovi gigantski neuroni u petom sloju primarnog motoričkog korteksa (area 4) koji čine 10% neurona tog sloja (Rivara i sur., 2003) i veliki Meynertovi neuroni na granici petog i šestog sloja u primarnom vidnom korteksu (area 17) koji se razlikuju od ostatka piramidnih neurona tog sloja po iznimno bogatom grananju bazalnih dendrita i

slabijeg kitastog razgranjenja apikalnog dendrita u prvom sloju (Thomson i Bannister, 2003).

Zaključno, neuron koji pripada kategoriji modificiranih piramidnih neurona mora se nalaziti izvan prvog sloja, te mora imati barem jedno od sljedeća tri svojstva: mora biti projekcijski neuron, dendriti mu trebaju biti prekriveni spinama, te apikalni dendrit treba postojati i biti prominentan (Nieuwenhuys, 1994).

6. SVOJSTVA PIRAMIDNOG NEURONA

6.1. Sinapsa

Neuroni se od drugih stanica razlikuju svojom sposobnošću brze i točne signalizacije na veliku udaljenost, a to omogućuju dva važna mehanizma: aksonsko vođenje i prijenos signala preko sinapsi. Sinapsa je morfološki specifična struktura koju je moguće opaziti i opisati jedino elektronskim mikroskopom, a koja povezuje dva neurona ili neuron s ciljnom stanicom. Tri temeljna elementa čine sinapsu: presinaptički završetak aksona, sinaptička pukotina i postsinaptički element, odnosno mali dio membrane ciljne stanice. Sinaptička signalizacija je jednosmjerna, vrlo brza i kratkotrajna, a uz to vrlo specifična i precizna, a temelji se na dva ključna događaja: egzocitozi neurotransmitera iz presinaptičkog elementa i aktivaciji postsinaptičkih receptora (Judaš i Kostović, 1997). Presinaptički završetak aksona sadrži sinaptičke mjehuriće smještene neposredno uz unutarnju stranu presinaptičke membrane u tzv. aktivnoj zoni i brojne mitohondrije koji služe za opskrbu energijom potrebnom za sinaptičku signalizaciju. Sinaptički mjehurići se nalaze, uglavnom, u dva oblika: vezikularni, okrugli mjehurići u sinapsama asimetričnog tipa i pleomorfni ili spljošteni mjehurići u sinapsama simetričnog tipa (Rollenhagen i Lubke, 2006). Glavna morfološka odlika koja razlikuje asimetričan tip sinapsi od simetričnog je izgled postsinaptičkog zgusnuća koji je uvjerljivo deblji i gušći u asimetričnom tipu sinapse i nije simetričan s debljinom presinaptičkog zgusnuća, te može u 10 do 30% slučajeva sadržavati perforacije (Ganeshina i sur., 2004). Funkcionalna važnost tih perforacija je nepoznata, ali je primijećeno da se iznad perforiranih postsinaptičkih

zagusnuća nalazi veći broj AMPA - glutamatnih receptora što upućuje na veću snagu tih sinapsi (Geinisman, 1993).

Današnja temeljna podjela sinapsi prema funkciji dijeli te strukture u dvije velike kategorije:

- 1.) Sinapse u kojima je neurotransmiter GABA su inhibicijske, najčešće smještene na somi ili početnim dijelovima dendrita i aksona, simetrične i sadrže pleomorfne, odnosno spljoštene sinaptičke mjehuriće.
- 2.) Sinapse u kojima je neurotransmiter glutamat su ekscitacijske, najčešće smještene na dendritičkim trnovima i manjim dijelom na dendritičkim stablima, asimetrične i sadrže samo okrugle sinaptičke mjehuriće.

Različite vrste sinapsi razmještene su po različitim dijelovima postsinaptičkog piramidnog neurona. Prema njihovoj lokalizaciji dijelimo ih na tri glavne skupine:

- 1.) Aksodendritičke sinapse – presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je dendrit drugog neurona; izuzetno važna podskupina ovih sinapsi su aksospinozne sinapse u kojima je postsinaptički element, zapravo, dendritički trn
- 2.) Aksosomatske sinapse – presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je soma drugog neurona
- 3.) Aksoaksonske sinapse – presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je ili aksonski inicijalni segment ili presinaptički završetak aksona drugog neurona

Aksodendritičke sinapse najučestalije su sinapse u neokorteksu, a mogu biti asimetrične ili simetrične prirode. Ako se radi o aksospinoznoj podskupini ovih sinapsi, većina njih je asimetrična i ekscitacijska. Glavni izvori asimetričnih, aksodendritičkih sinapsi su piramidni

neuroni, zatim trnasti, zvjezdasti neuroni te ekstrinzična, kortikalna aferentna vlakna, dok većinu simetričnih sinapsi ovog tipa čine lokalni, intrinzični interneuroni.

Aksosomatske sinapse su, uglavnom, simetrične i inhibicijske. Ima ih mnogo manje nego sinapsi prethodno navedene skupine, no zbog svog smještaja bliže aksonskom brežuljku gdje nastaje akcijski potencijal imaju moćni utjecaj na aktivnost piramidnih neurona.

Aksoaksonske sinapse dijele se na dvije vrste. U prvoj vrsti presinaptički akson završava na inicijalnom segmentu postsinaptičkog aksona i te sinapse su karakteristične za stanice svijećnjake te moćno inhibiraju nastanak akcijskog potencijala. U drugoj vrsti presinaptički akson završava na presinaptičkom završetku postsinaptičkog aksona i te sinapse uključene su u procese presinaptičke inhibicije ili facilitacije (Szabadics i sur., 2006).

6.2. Ekscitacija i inhibicija

Aktivacija ionotropnih receptora dovodi do izravnih promjena ionske propusnosti postsinaptičke membrane i do nastanka postsinaptičkih potencijala koji mogu biti ekscitacijski (EPSP) ili inhibicijski (IPSP). Integralni sastojak ionotropnih receptora je ionski kanal, a kad se neurotransmiter veže na odgovarajući ionotropni receptor, kanal se otvori i kroz njega protječu ioni. Posljedica kretanja iona kroz otvorene kanale je pojava ionske struje što depolarizira ili hiperpolarizira staničnu membranu ovisno o naravi i smjeru kretanja samih iona. EPSP je najčešće posljedica ulaska natrijevih, a IPSP kloridnih iona u postsinaptički element (Judaš i Kostović, 1997).

U neokorteksu postoji više vrsta neurona i ekstrinzičnih, kortikalnih, aferentnih vlakana koji inerviraju piramidne neurone. Ovisno na kojem dijelu piramidnih neurona se sinapsa nalazi, mogu se, u grubo, podijeliti na ekscitacijske ili inhibicijske.

Aksosomatske sinapse na piramidnim neuronima su većinom, ako ne i potpuno, intrinzičnog karaktera. Ta je činjenica poznata iz dva razloga: aksosomatske sinapse su simetričnog, dok su glavni ekstrinzični, aferenti putevi asimetričnog karaktera, te nakon što se neokorteks odvoji od ostatka mozga ne dolazi do redukcije broja aksosomatskih sinapsi (Defelipe i Farinas, 1992). Tradicionalno, velike košaraste stanice smatraju se glavnim izvorom ovog tipa sinapsi tvoreći pericelularne aksonske pleksuse (košarice) oko tijela i proksimalnih dendrita piramidnih stanica (Jones i Hendry, 1984). Te stanice pripadaju u skupinu interneurona, nalaze se dominantno u trećem i petom sloju, te se smatra da jedna košarasta stanica sudjeluje u tvorbi 200 do 300 košarica. Ako se uzme u obzir da glavninu stvaranja jedne košarice pokrivaju 2 do 3 košarasta neurona, vidi se da jedan takav neuron sudjeluje u inhibiciji gotovo stotinu piramidnih neurona. Osim s piramidnim, košarasti neuroni tvore aksosomatske sinapse i s nepiramidnim neuronima. Aksoaksonske sinapse (sinapse inicijalnog segmenta aksona) karakteristične su za piramidne neurone i sve su simetričnog tipa, te je poznato da su, također, intrinzičnog karaktera iz istih razloga kao kod prethodno navedene vrste sinapsi. Najveći izvor tih sinapsi su tzv. stanice svijećnjaci koje se nalaze u svim slojevima neokorteksa, a dominantno u drugom sloju. Ti su interneuroni tako slikovito nazvani stoga što njihovi aksoni oblikuju niz malih, vertikalnih spletova u obliku svijeća na svijećnjaku, a za razliku od drugih interneurona, aksonski završeci ovih stanica tvore sinapse isključivo s inicijalnim segmentima aksona piramidnih neurona (Defelipe i Farinas, 1992). Jedna stanica svijećnjak može s istim piramidnim neuronom tvoriti više desetaka inhibicijskih sinapsi. Aksodendritičke i aksospinozne sinapse čine uvjerljivu većinu sinapsi na piramidnim neuronima, a ujedno su i jedina postsinaptička mjesta na kojima

završavaju aksonski završeci koji tvore asimetrične, ekscitacijske sinapse. Iz tog razloga, dendriti i njihove spine jedinstvena su mjesta za tvorbu sinapsi među piramidnim neuronima s jedne i ekstrinzičnim, aferentnim vlaknima, te aksonima spinoznih zvjezdastih neurona i drugih piramidnih neurona s druge strane (Nieuwenhuys, 1994). Uvjerljivo najveći izvor asimetričnih, aksodendritičkih sinapsi su kortiko-kortikalna vlakna, asocijacijska i komisuralna. Također, utvrđeno je da povećani broj aksonskih završetaka koji tvore simetrične, inhibicijske sinapse završava na dendritičkim stablima, a rjeđe na njihovim spinama. Svaka spina nosi minimalno jednu sinapsu koja je nužno asimetrične naravi, iako u 10 do 20% slučajeva može primati više od jednog aksonskog završetka i da ponekad te druge sinapse mogu biti simetrične naravi (Feldman, 1984). Iako su simetrične sinapse na piramidnim neuronima prilično rijetke, njihovi dendriti i spine odredišta su aksonskih završetaka različitih interneurona neokorteksa. Dominantan interneuron s aksodendritičkim tipom sinapsi je tzv. stanica s dvije kitice dendrita (engl. *double bouquet cell*, DBC) koja se nalazi najčešće u drugom i trećem sloju. Za njih je posebno karakteristično grananje dendrita koji se granaju u dvije glavne skupine, jedna ispod i jedna iznad same tog neurona, a još važnije je da takav oblik grananja pokazuju i njihovi aksoni. Osim DBC, taj tip sinapsi tvore, s manjim udjelom, i već opisane košaraste stanice te Martinotijevi neuroni. Oni su, također, jedna podvrsta interneurona čije je tijelo fuziformnog oblika i smješteno u šestom sloju. Njihov akson uzlazi sve do molekularnog sloja u kojem mijenja smjer i pruža se paralelno s pijačnom površinom dalje kontaktirajući terminalno razgranjenje apikalnog dendrita piramidnih neurona (Fairén i sur., 1984).

6.3. Projekcijski putevi i veze piramidnih neurona

Na citoarhitektonskim studijama prikazuje se šestoslojna struktura neokorteksa koja je odraz laminarne distribucije različitih populacija neurona, njihove veličine, oblika i gustoće. Osim različite stanične građe, ovakva laminarna distribucija odraz je i različitih ulazno – izlaznih neuronskih veza, a piramidni neuroni smatraju se glavnim ulazom i izlazom neokorteksa čovjeka. Aferentni sustavi vlakana moždane kore mogu biti ekscitacijski ili modulacijski, a dijelimo ih u tri velike skupine (Judaš i Kostović, 1997):

- 1.) Kortiko – kortikalna aferentna vlakna: to su asocijacijska i komisurna vlakna koja kao aksoni piramidnih neurona dolaze iz drugih područja neokorteksa.
- 2.) Aferentna vlakna talamokortikalnog sustava, tj. aksoni neurona smještenih u specifičnim, asocijacijskim i nespecifičnim jezgrama talamusa; specifične i asocijacijske jezgre spadaju u jedan funkcionalno blizak sustav, te stoga imaju i sličan način razgranjenja u neokorteku, za razliku od nespecifičnih jezgara koje imaju potpuno različit način razgranjenja aksona i funkcionalno pripadaju u uzlazni aktivirajući retikularni sustav (ARAS).
- 3.) Ekstratalamička aferentna vlakna koja funkcionalno pripadaju u uzlazni aktivirajući retikularni sustav i modulacijske su prirode, a to su:
 - a) acetilkolinski aksoni iz jezgara mediobazalnog telencefalona (skupine acetilkolinskih neurona Ch1 do Ch4 - *nucleus septalis medialis*, *nucleus diagonalis* i *nucleus basalis Meynerti*)
 - b) acetilkolinski aksoni iz moždanog debla (acetilkolinske skupine neurona Ch5 i Ch6 u *nucleus tegmenti pedunculopontinus* i *nucleus tegmenti dorsolateralis*)

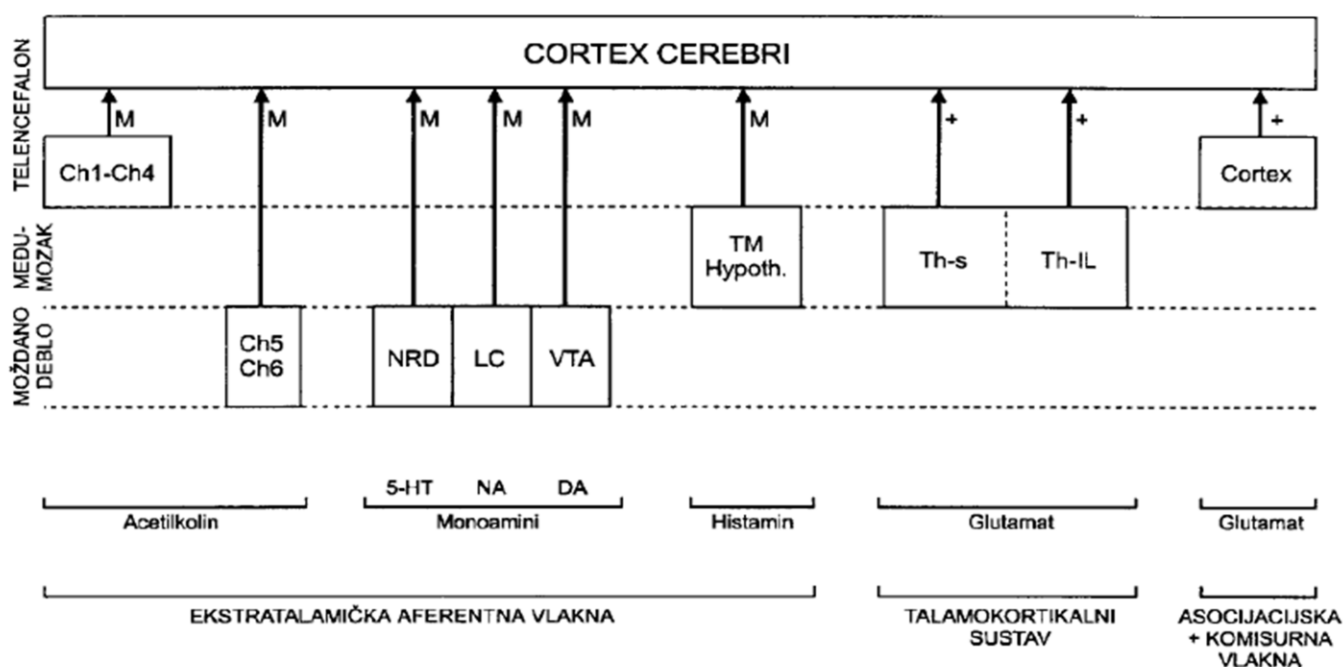
- c) noradrenalinski aksoni što polaze od neurona smještenih u *nucleus locus cerulei* u tegmentumu moždanog debla
- d) dopaminski aksoni neurona smještenih u ventralnom polju tegmentuma mezencefalona (VTA = dopaminska skupina A10)
- e) serotoniniski aksoni smješteni u *nuclei raphe* mezencefalona i rostralnog ponsa
- f) histaminski aksoni neurona smještenih u *nucleus tuberomamilaris* hipotalamusa

Svaki sloj moždane kore ima specifične ulazne i izlazne neuronske veze. Ovisno o polju i području neokorteksa, kortiko – kortikalna asocijacijska i komisurna vlakna mogu završiti u gotovo svim slojevima moždane kore, no glavno područje njihova završetka su upravo oni slojevi iz kojih i polaze – supragranularni drugi i treći sloj (Bannister, 2005). Te slojeve stoga označavamo kao asocijacijsko – komisurne slojeve neokorteksa. U ovim slojevima kortiko – kortikalni aksoni završavaju kao okomiti stupići aksona, široki 300 do 700 mikrometara, u tzv. radijalnim kolumnama. Kolumne predstavljaju opće obilježje ustrojstva moždane kore, isto kao i laminarna distribucija neurona. Pojam kolumne mnogo je jasnije definiran fiziološki nego anatomski, te se on zapravo bazira na pretpostavci o modularnoj organizaciji živčanog sustava, gdje neuron, zapravo, nije osnovna funkcionalna jedinica nego je to skupina neurona (jedan modul neurona) koja bi se odlikovala zajedničkom obradom ulazno – izlaznih signala. Napokon, kortiko – kortikalne veze u čovjeka predstavljaju najopsežniji i najmoćniji sustav aksona u mozgu. Te složene veze oblikuju golem sustav usporedno raspodijeljenih neuronskih mreža kroz cijeli neokorteks i smatraju se ključnim za odvijanje najviših, psihičkih funkcija kao što su mišljenje, pamćenje, učenje i govor (Judaš i Kostović, 1997).

Talamokortikalni, aferentni aksoni u primarnim osjetnim poljima neokorteksa završavaju poglavito u četvrtom sloju, a također i u graničnim područjima susjednih slojeva, kao i kortiko –

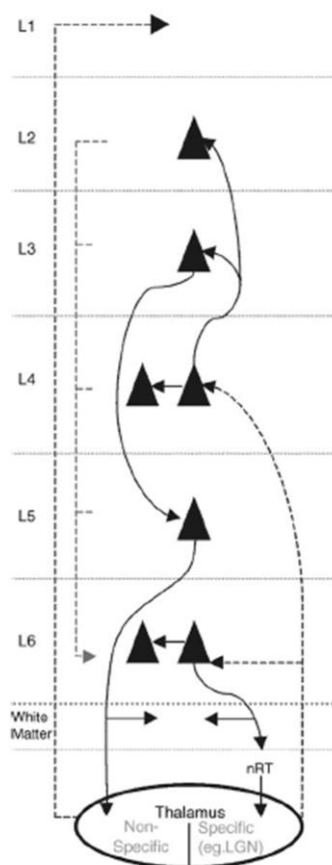
kortikalna vlakna u kolumnarnom rasporedu. No, u drugim područjima neokorteksa, talamokortikalni aksoni (posebice aksoni nespecifičnih jezgara) završavaju većinom u prvom, a manjim dijelom u šestom sloju (Castro- Alamancos i Connors, 1997).

Eferentne projekcije također pokazuju laminarnu distribuciju. Neuroni drugog i trećeg sloja ishodišni su neuroni kortiko – kortikalnih projekcija, a iako se u petom i šestom sloju nalaze u određenoj mjeri i kortiko – kortikalni neuroni, u ovim slojevima dominantni su neuroni sa subkortikalnim projekcijama. Projekcije u bazalne ganglije dominiraju u površnom dijelu petog sloja, ali ih nalazimo i na graničnom dijelu petog i šestog sloja. Projekcije u kralježničnu moždinu i moždano deblo polaze iz petog sloja, a kortikotalamičke projekcije ishodište imaju u šestom sloju (Bannister, 2005).



Slika 4. Tri velika sustava aferentnih vlakana inerviraju moždanu koru: 1) ekstratalamička aferentna vlakna su acetilkolinska iz mediobazalnog telencefalona (Ch1-Ch4) i moždanog debla (Ch5 i Ch6), monoaminska iz moždanog debla (NRD-nucleus raphe dorsalis; LC-locus ceruleus; VTA-ventralna tegmentalna area) i iz tuberomamilarnog područja (TM Hypoth.); 2) talamokortikalni sustav obuhvaća specifične (Th-s) i nespecifične, tj. intralaminarne jezgre (Th-IL); 3) kortikokortikalni sustav čine asocijacijska i komisurna vlakna moždane kore. (Judaš i Kostović, 1997)

Osim laminarno – ovisnih projekcija, postoji i kolumnarna organizacija transmisije signala kroz slojeve (Rockland, 1998). U primarnim senzornim područjima signal iz specifičnih, talamičkih jezgara u neokorteks ulazi u četvrtom sloju, te talamokortikalna vlakna tvore sinapse i s piramidnim i s nepiramidnim neuronima. Postotak tih sinapsi u odnosu na ostale sinapse četvrtog sloja je relativno malen, ali dovoljno velik da omogući kaskadnu aktivaciju neokorteksa (Gil i sur., 1999). Piramidni i spinozni, zvjezdasti neuroni četvrtog sloja imaju razvijene lokalne aksonske mreže jednako kao i projekcije usmjerene većinom prema trećem sloju, ali i manjim dijelom prema petom i šestom sloju. Prethodno navedene tvrdnje upućuju na njihove dvije funkcije: prosljeđivanje ekscitacije dalje u treći sloj i amplifikacija signala koji je stigao iz



Slika 5. Prikaz ekscitacijskih puteva u neokorteksu čovjeka. Informacija ulazi u sloj 4, a prije nego izađe iz neokorteksa završava u slojevima 5 i 6 (Bannister, 2005).

talamusa. Iz trećeg sloja signal dalje putuje u peti sloj na podvrstu piramidnih stanica čiji apikalni dendrit završava u molekularnom sloju, a u znatno manjoj mjeri na male piramidne stanice čiji apikalni dendrit jedva doseže treći sloj (Thomson i Bannister, 1998). Iz petog sloja signal ide u dva smjera: putuje u šesti sloj i izlazi iz korteksa. Piramidne stanice šalju i povratne projekcije na interneurone trećeg sloja kako bi integritet putovanja ekscitacijskog signala ostao očuvan, na način da se daljnji ulazni signal prekine čim se postigne odgovarajući izlazni signal (Callaway, 2002). Šesti sloj je specifičan po tome da prima direktno ulazni signal iz specifičnih talamičkih jezgara, a paralelno šalje izlazna vlakna u specifične i nespecifične talamičke jezgre.

6.4. Sinaptička integracija

Sinaptička integracija je proces u kojem se ulazni signal u obliku ekscitacijskih i inhibicijskih postsinaptičkih potencijala (EPSP i IPSP) prevodi u izlazni signal u obliku akcijskog potencijala nastalog na aksonskom brežuljku. EPSP je djelomična depolarizacija samo jednog malog dijela postsinaptičke membrane. Ta depolarizacija opaža se kao mali depolarizirajući potencijal koji traje vrlo kratko (1 ms ili manje), širi se na mali okolni dio membrane elektrotoničkim vođenjem, a sam po sebi ne može izazvati ekscitaciju cijelog postsinaptičkog neurona i pokrenuti akcijski potencijal u aksonu. No, EPSP-i imaju dva bitna svojstva: mogu se zbrajati u vremenu i prostoru. Ukoliko drugi signal stigne do određene sinapse prije nego se izgube depolarizacijski učinci izazvani prethodnim signalom, učinci prvog i drugog EPSP se zbrajaju – vremensko zbrajanje EPSP. Osim toga, ako se u dovoljno kratkom razdoblju pojavi nekoliko EPSP u nekoliko susjednih sinapsi, i njihovi učinci mogu se zbrojiti – prostorno

zbrajanje EPSP. Ta dva procesa su ključne odrednice funkcionalnog značenja postsinaptičkog potencijala jer mogu proizvesti kritičnu razinu depolarizacije što se uspije proširiti do aksonskog brežuljka i izazvati nastanak akcijskog potencijala postsinaptičkog neurona. IPSP je lokalna hiperpolarizacija postsinaptičke membrane, a opisano prostorno i vremensko zbrajanje potencijala vrijedi i u tom slučaju. Stoga, pojednostavljeno, nastanak akcijskog potencijala posljedica je odnosa ukupnog zbroja ekscitacijskih i zbroja inhibicijskih učinaka na postsinaptički neuron, te se iz tog razloga neuron smatra integratorom koji oduzima i zbraja ukupnu ekscitaciju i inhibiciju, a zatim na temelju „izračunate vrijednosti“ šalje akcijski potencijal (Judaš i Kostović, 1997).

Dvije su glavne domene ulaska sinaptičkog signala u neuron: apikalni dendrit i njegovo terminalno kitasto razgranjenje te evolucijski mlađi bazalni dendriti, a manji udio pripada somi i aksonu. Često, proksimalni dendriti (primarni apikalni dendrit i bazalni dendriti) primaju ulazne signale iz lokalnih izvora, a distalni dendriti u obliku kitastog razgranjenja apikalnog dendrita primaju signale iz distalnijih kortikalnih i talamičkih područja (Spruston, 2008). Iz tog razloga, postoji mogućnost da piramidalni neuroni odgovaraju na koincidentne ulazne signale proksimalnih i distalnih dendrita ili da ulazni signali na distalnim dendritima kontroliraju odgovor na ulazne signale na proksimalnim dendritima (Larkum i sur., 2004). Integracija ekscitacijskih ulaznih signala jako je ovisna o mjestu ulaska na dendritu, odnosno o udaljenosti od some. Sinapse distalnije od some imaju manje utjecaja na nastanak akcijskog potencijala od proksimalnijih sinapsi zbog pada ekscitacijskog potencijala koji principom elektrotoničkog vođenja putuje prema somi i aksonu (teorija kabela) (Stuart i Spruston, 1998). S druge strane, distalne sinapse zbog pojave dendritičkog filtriranja produžuju vremenski prozor u kojem se sumacija više EPSP-a može uspješno dogoditi, te osim toga, distalne sinapse mogu potaknuti generiranje dendritičkog akcijskog potencijala stvaranjem tzv. dendritičkih šiljaka koji su poput

aksonskog akcijskog potencijala ovisni o struji koja putuje kroz naponom regulirane kanale, te ne funkcioniraju po principu elektrotoničkog vođenja. Taj oblik sumacije EPSP-a vođen dendritičkim šiljcima naziva se nelinearna sumaciju, za razliku od prethodno opisane linearne sumacije koja se temelji na pasivnim svojstvima dendrita. U prilog tome ide smanjen promjer dendrita kod distalnih sinapsi te posljedično tome i velika ulazna impedanca koja potpomaže nastanak dendritičkih šiljaka (Spruston, 2008). Posljedično, lokalno generirani dendritički šiljci potencijalno eliminiraju problem doprinosa distalnih sinapsi. Osim navedene funkcije, prepoznato je još nekoliko funkcija i svojstava dendritičkih šiljaka, a isto tako i nekoliko njihovih podvrsta. Za njihov nastanak potrebni su vremenski i prostorno sinkronizirani ulazni signali jer nasumično podražene sinapse na udaljenim dendritičkim ograncima ne stvaraju dovoljno velik EPSP za otvaranje voltažno reguliranih ionskih kanala. Depolarizacija u distalnom apikalnom dendritu može dovesti do nastanka tzv. kalcijских šiljaka zbog visoke gustoće voltažno reguliranih kalcijских kanala u toj regiji dendrita (Schiller i sur., 1997). Za razliku od lokalno ograničene zone nastanka kalcijских šiljaka (distalni dio apikalnog dendrita), natrijski šiljci mogu nastati na bilo kojem dijelu dendritskog stabla piramidnog neurona. Ovi šiljci najsličniji su aksonskom akcijskom potencijalu sa svojim brzim nastankom i kratkim trajanjem, ali njihova propagaciju u somu sklona je velikom smanjenju amplitude, pogotovo što je mjesto njihovog nastanka udaljenije od some neurona. Njihova pretpostavljena uloga je, zbog njihove brzine nastanka i putovanja kroz dendrite, povećanje vremenske preciznosti nastanka akcijskog potencijala u aksonskom brežuljku (Larkum i Nevian, 2008). Posljednja vrsta dendritičkih šiljaka, NMDA šiljci, karakteristični su za bazalne dendrite. Kao i za ostale, tako je i za njihov nastanak važna jaka, prostorno i vremenski sinkronizirana, ekscitacija kako bi se otvorili NMDA receptori inače blokirani magnezijevim ionom. Izlazak magnezijevog iona iz receptora ovisan je o lokalnom porastu napona na membrani dendrita. Otkriće NMDA šiljaka pokazalo je da svaki

ogranak bazalnih dendrita, koliko god malen bio, može veoma doprinijeti sinaptičkoj integraciji (Schiller i sur., 2000). Za nastanak dendritičkih šiljaka, osim već spomenutih vremenski i prostorno koherentnih EPSP, izuzetno je važna još jedna pojava – retrogradno propagirajući akcijski potencijal (engl. *backpropagating action potential*, BAP). Za njegovo postajanje također su važni ionski kanali regulirani naponom, baš kao i za dendritičke šiljke. Akcijski potencijal koji nastane u aksonskom brežuljku, sukladno navedenom otkriću, putuje u dva smjera – prema presinaptičkom aksonskom završetku i retrogradno prema sve distalnijim dendritima. Prolaskom BAP-a kroz dendrite smanjuje se prag podražljivosti za nastanak dendritičkih šiljaka te se ta pojava smatra ulogom BAP-a u sinaptičkoj integraciji (Stuart i Hausser, 2001).

Zaključno, linearna sumacija EPSP-a događa se kad se sinapse na istom dendritu aktiviraju nesinkronizirano ili kad se sinapse na različitim dendritima aktiviraju sinkronizirano. Pretpostavlja se da je linearna sumacija osnovni način sumacije EPSP-a u dendritičkom stablu. S druge strane, istraživanja su potvrdila da npr. piramidni neuroni petog sloja integriraju ulazne signale i nelinearnom sumacijom koja nastaje i prostorno i vremenski sinkroniziranom aktivacijom bliskih sinapsi zahvaljujući svojim aktivnim svojstvima – voltažno reguliranim ionskim kanalima koji uvjetuju nastanak dendritičkih šiljaka (Johnston i Narayanan, 2008).

6.5. Sinaptička plastičnost i dendritička ekscitabilnost

Sinaptička plastičnost piramidnih neurona je sposobnost povećanja ili smanjenja snage sinapsi ovisno o većoj ili smanjenoj aktivnosti tih sinapsi. Jedno je od najistraživanijih područja neuroznanosti jer se smatra temeljem svih viših kognitivnih funkcija ljudske vrste, prije svega pamćenja i učenja. Prvu teoriju na ovu temu razvio je neuropsiholog Donald Hebb koja je i danas

poznata pod nazivom Hebbov postulat za stanično učenje. Taj postulat glasi ovako: „Kad akson presinaptičkog neurona A trajno i ponavljano sudjeluje u ekscitiranju postsinaptičkog neurona B, u jednom ili u oba neurona javi se neki proces rasta ili metabolička promjena, pa zbog toga presinaptički neuron A ubuduće učinkovitije pobuđuje aktivnost neurona B.“ (Sjöström i sur., 2008).

Prvi eksperiment koji je ovaj postulat potvrdio zapravo je elektrofiziološki dokazao pojavu dugoročne potencijacije (engl. *long – term potentiation*, LTP). Timothy Bliss i Tjerre Lomo pokazali su da kratko tetaničko podraživanje određenih sinapsi uzrokuje povećanje (potencijaciju) EPSP-a, te da ta potencijacija ne traje kratko nego može trajati satima, pa čak i danima (Bliss i Lomo, 1973). LTP, kao i prema Hebbovom postulatu, ulazno je specifičan što znači da su samo stimulirane sinapse podložne potencijaciji. Tipično, LTP je ovisan o ulasku kalcijevih iona kroz NMDA receptore, a uz to je i ovisan o frekvenciji podraživanja sinapse. Podraživanje sinapsi niskom frekvencijom može dovesti do LTP-a suprotnog učinka – dugoročnoj depresiji sinapse (engl. *long – term depression*, LTD). Asocijativnost i kooperativnost također su važna svojstva LTP-a gdje asocijativnost označava potrebu stimulacije jednog slabog i jednog jakog puta vremenski sinkronizirano kako bi se LTP pojavio u oba, a kooperativnost označava pojavu stimulacije jednog puta dovoljnim intenzitetom kako bi u njemu ostvarili LTP. Uz sve to, LTP je, po definiciji, dugotrajan učinak i njegova dugotrajnost smatra se esencijalnim za njegovu funkciju memoriranja informacija. Sastoji se od rane faze koja traje do tri sata i ne zahtjeva sintezu proteina za njezino održavanje, te od duge faze koja traje i do nekoliko mjeseci i u kojoj je sinteza proteina nužna (Sjöström i sur., 2008). Kako ne bi došlo do saturacije neurona ulaznim signalima, odnosno kako neuroni nebi bili premalo podraženi, evolucijski su se razvili različiti intrinzični mehanizmi koji promoviraju stabilnost sinapsi. Najpoznatiji oblici tih mehanizama su regulacija receptora prema više (engl. *upregulation*) i

regulacija receptora prema niže (engl. *downregulation*). Primjer za to bi bio sam nastanak LTP-a koji se temelji na pozitivnoj povratnoj sprezi koja bi, da nema stabilizirajućih mehanizama, dovela do saturacije sinapse veoma brzo (Watt i sur., 2000). Nadalje, dokazana je još jedna pojava sukladna Hebbovom postulatu – plastičnost ovisna o vremenskoj korelaciji šiljaka (engl. *spike timing – dependant plasticity*, STDP). Prema STDP, ako ulazni signal na nekom neuronu prethodi nekoliko milisekundi izlaznom signalu tog neurona, pojavljuje se LTP u sinapsi preko koje je ulazni signal ušao. Podloga ovog fenomena nalazi se u NMDA receptorima koji su inače blokirani magnezijevim ionom za vrijeme membranskog potencijala mirovanja. Aktivacijom sinapse, te potom depolarizacijom postsinaptičke membrane pomoću retrogradno propagirajućeg akcijskog potencijala, NMDA receptori postaju prohodni i posljedično tome, dolazi do maksimalnog ulaska kalcijevih iona i nastanka LTP-a. Na taj način vrši se selekcija sinapsi koje stvarno uzrokuju odašilje akcijskih potencijala u postsinaptičkom neuronu, a sinapse koje do toga ne dovode oslabljuju se, odnosno prolaze proces dugotrajne depresije sinapse, također ulaskom kalcijevih iona u postsinaptički neuron, ali u mnogo manjim količinama nego što je to pri indukciji LTP-a (Ganguly i sur., 2000). Osim NMDA receptora, za pojavu STDP-a u određenim neuronima pokazali su se bitni voltažno regulirani kalcijски kanali i metabotropni glutamatni receptori. Osim svojstava same sinapse, na sinaptičku plastičnost utječe i dendritička ekscitabilnost koja se objašnjava kao spremnost dendrita za efikasno prenošenje signala u smjeru ulaska signala na dendritu prema somi i obrnuto. Ona ovisi o više dendritičkih aktivnih i pasivnih svojstava:

- 1.) Retrogradno putovanje akcijskog potencijala (BAP), osim u sinaptičkoj integraciji, ima ulogu u sinaptičkoj plastičnosti i u formiranju izlaznog signala preko aksonskog akcijskog potencijala. Koliko daleko će BAP putovati u sve distalnije dendritičke ogranke ovisi o ekspresiji naponom reguliranih kanala na samim dendritima (natrijevih, kalcijevih i A – tip

kalijevih kanala), te o kompleksnosti grananja dendrita. Uloga BAP-a, u ovom slučaju, je da signalizira pravodobno podraženim sinapsama da je došlo do pojave akcijskog potencijala u aksonskom brežuljku, te da ojača one sinapse koje imaju ulogu u njegovom stvaranju preko mehanizma STDP-a. Uz to, atenuacija BAP-a ovisna o udaljenosti sinapse od some omogućava različitu sinaptičku plastičnost za različite lokacije sinapsi na dendritičkom stablu (Froemke i sur., 2005).

2.) Lokalni dendritički šiljci relativno su recentno otkrivena pojava. Njihov nastanak i propagacija ovise o gustoći naponom reguliranih kanala, te o intrinzičkoj ekscitabilnosti samog dendrita. Kao i BAP-ovi, njihova uloga je dvostruka, doprinose sinaptičkoj integraciji ukoliko se šiljak uspješno propagira do some neurona, a ukoliko se njihovo vođenje do some prekine, i dalje mogu potaknuti sinaptičku plastičnost na lokaciji u kojoj su nastali. Upravo ova činjenica suprotna je Hebbovom postulatu jer pokazuje da dovoljno jaka ekscitacija distalnih sinapsi može inducirati LTP i bez pojave aksonskog odašiljanja akcijskog potencijala. Suprotno tome, aktivacija distalnih sinapsi koja ne uzrokuje nastanak lokalnih šiljaka nikako ne može dovesti do indukcije LTP-a (Golding i sur., 2002). Generalno, što su prostorno bliže sinapse podražene u manjem vremenskom periodu, prag podražaja za nastanak dendritičkih šiljaka je manji i zato ih smatramo prostorno – vremenskim detektorima koincidencije i pokretačima lokalne sinaptičke plastičnosti. Ova činjenica upućuje na postojanje smislenog grupiranja sinapsi koje prenose slične informacije (engl. *synaptic clusters*) (Larkum i Nevian, 2008).

3.) Morfologija dendrita pasivno je svojstvo koje posredno utječe na sinaptičku plastičnost. Kompleksnost grananja, duljine i debljine dendrita mijenja plastičnost tako što povećava ili smanjuje anterogradnu propagaciju dendritičkih šiljaka, odnosno retrogradnu propagaciju akcijskog potencijala koji imaju direktan utjecaj. Primjer koji to potvrđuje su Purkinjeove

stanice malog mozga čiji se dendriti obilno granaju i prema tome dendritički šiljci i BAP imaju veoma slab utjecaj na indukciju sinaptičke plastičnosti, dok dopaminergički neuroni substantie nigrae uspješno vode BAP i do najdistalnijih sinapsi zbog minimalnog grananja njihovih dendrita. Piramidni neuroni neokorteksa, u vidu provođenja BAP-a i dendritičkih šiljaka, nalaze se negdje između prethodno navedenih neurona. Sukladno tome, distalne sinapse imaju manje utjecaja na inicijaciju akcijskog potencijala u aksonskom brežuljku i stoga nužno moraju biti kooperativnije, odnosno njihova aktivacija mora biti usko sinkronizirana kako bi njihov utjecaj došao do izražaja (Williams i Stuart, 2002).

- 4.) Neuniforma distribucija, gustoća i kinetika naponom reguliranih kanala u dendritičkom stablu omogućuje različitim dijelovima tog stabla različite mogućnosti indukcije sinaptičke plastičnosti i sinaptičke integracije. Ti kanali podložni su ranim oblicima modulacije. Najjednostavniji modulator je sam membranski potencijal jer otvara i zatvara te kanale, odnosno utječe na njihovu kinetiku. Neurotransmiteri mogu pokrenuti određene signalne putove, te preko drugih glasnika npr. fosforilacijom promijeniti naponsku ovisnost kanala, brzinu otvaranja ili vjerojatnost otvaranja (Davis i sur., 2001). U dugotrajnu modulaciju tih kanala upliće se regulacija genske ekspresije.

Zbog prethodno navedenih svojstava ne bi bilo ispravno promatrati sinaptičku plastičnost bez okvira dendritičke ekscitabilnosti.

Na razini dendritičkih trnova, strukturna dinamika i promet receptora u njima doprinose funkcionalnoj plastičnosti sinapsi. Morfološki rast dendritičkog trna za vrijeme indukcije LTP-a događa se u vremenskom intervalu od jedne minute. Indukcijom LTP-a dolazi do aktinske polimerizacije i promjene u postsinaptičkom zgusnuću koje se sastoji od aktina i drugih proteina (receptori, kinaze i dr.), a morfološki povećani trnovi održavaju inducirani LTP jer broj u

membranu novouloženih AMPA receptora korelira s veličinom samih trnova (Kasai i sur., 2010). Osim povećanog broja AMPA receptora, veliki dendritički trnovi sadrže i vlastite poliribosome što upućuje na lokalnu sintezu proteina bitnih za održavanje LTP-a (Sjöström i sur., 2008). Dendritički trnovi imaju još dva važna svojstva: nisu električki izolirani od ostalog dijela dendrita jer je dokazano da njihov vrat ne pruža dovoljan otpor kako bi ih učinio električki zasebnim odjeljcima, ali zato čine odlično izoliran biokemijski odjeljak što itekako potpomaže održavanje LTP-a. Kako je za potencijaciju sinapsi ključan ulazak kalcijevih iona kroz NMDA receptore, trnovi čine izolirane odjeljke za kalcijeve ione i većinu drugih glasnika čija je funkcija povezana s prometom tih iona. Iznimka za ovo je mala GTP-aza ovisna o kalcijevim ionima – *Ras* koja difundira i do 10 mikrometara u okolinu potencirane sinapse i na taj način smanjuje prag podražaja za indukciju LTP-a u obližnjim sinapsama (Harvey i Svoboda, 2007).

Zaključno, sinapse na nekom neuronu međusobno se jako razlikuju, kako po svome doprinosu, tako i prema svojoj plastičnosti. Prije se plastičnost sinapsi promatrala samo na razini sinapse, ali danas se zna da sinaptičku plastičnost određuju sinapsa, dendritička svojstva i njihova ekscitabilnost, posljedična neuronska aktivnost i prije svega, njihova međuovisnost. Međuovisan odnos između sinaptičkih i dendritičkih svojstava daje novu dimenziju i obogaćuje temelj sinaptičke plastičnosti – Hebbov postulat staničnog učenja.

7. POREMEĆAJI RADA PIRAMIDNOG NEURONA

Kroz prethodnih pedesetak godina mnogo informacija i znanja prikupljeno je o funkciji piramidnih neurona, dok se o njihovoj disfunkciji zna puno manje, te je u posljednje vrijeme ovo područje postalo područje od velikog interesa. Disfunkcionalne piramidne neurone smatra se etiološkim čimbenicima mnogih bolesti središnjeg živčanog sustava.

S obzirom da je sinaptička integracija ulaznih signala na dendritima centralna neuralna funkcija, nije začuđujuće da su različiti oblici mentalne retardacije i drugih bolesti živčanog sustava povezani, prije svega, s dendritičkom disfunkcijom. Postoje tri glavna područja dendritičke disfunkcije: poremećaji dendritičkih trnova, ionskih kanala (kanalopatije) i poremećaji inhibicije.

- 1.) Patološke promjene u dinamici i morfologiji dendritičkih trnova imaju veliki utjecaj na ulaz signala u neuron i zato je logično da se patologija ovih dijelova neurona veže uz mnoge neurološke bolesti. Gustoća trnova na dendritima značajno je smanjena u epilepsiji, Alzheimerovoj bolesti i alkoholizmu, dok je s druge strane gustoća povećana u fragilnom X sindromu i ovisnosti o drogama. Nadalje, oblik i struktura trnova promijenjeni su u shizofreniji, Downovom sindromu i alkoholizmu (Palmer, 2014). Kod raznih oblika mentalne retardacije dendritički trnovi su izrazito mali i nerazvijeni. Pretpostavlja se da je podloga genetska, a da su oštećeni proteini dio staničnog citoskeleta i zato se struktura većih sinapsi ne može održati nego veliki trnovi nestaju, a stvaraju se novi, sitni. Posljedično, LTP se ne može održati jer trnovi ne mogu rasti, pa dijete u razvojnem periodu ne stječe potrebna znanja i dolazi do pada inteligencije. U jednom istraživanju na miševima izvršen je knockout *shank – 1* gena koji kodira za protein citoskeleta u dendritičkim trnovima. Primjećeno je da je prostorna memorija miša bila uredna prva četiri tjedna, ali je nakon toga počela progresivno slabiti. Objašnjenje toga je

da hiperproliferacija malih trnova omoćuje nastanak nove memorije, ali nedostatak velikih trnova onemogućuje zadržavanje te memorije kroz period duži od četiri tjedna (Kasai i sur., 2010). U shizofreniji je rijetko poremećena veličina trnova, već je ključan problem u ovoj bolesti njihova patološka struktura. Primijećeno je da fenciklidin kao antagonist NMDA receptora producira različite simptome karakteristične za ovu bolest i zaključeno je da problem leži u plastičnosti ovisnoj o aktivnosti sinapsi koja je posredovana NMDA receptorima i ostatkom staničnog aparata pridruženog uz taj proces (Moghaddam, 2003). Uz to, većina otkrivenih gena koji su u podlozi shizofrenije kodiraju za proteine čija je uloga u održavanju strukture sinapsi i sinaptičkom prijenosu (Harrison i West, 2006). U shizofreniji dolazi do pada svih viših kognitivnih funkcija, a jedino kvocijent inteligencije može biti pošteđen što se tumači zadržavanjem kognitivnih funkcija stečenih u djetinjstvu i adolescenciji, odnosno prije početka bolesti.

- 2.) Dobro je poznato da su dendriti itekako aktivni dijelovi neurona, a ne pasivni “kabeli” kako ih se prije smatralo. Sadrže cijelu paletu ionskih kanala koji utječu na njihovu ekscitabilnost i vođenje signala u oba smjera. Primjerice natrijevi kanali važni su u vođenju dendritičkih šiljaka i BAP-a, kalijeve kanali za njihov prestanak, dok neki djeluju kao fini podešivači sinaptičke integracije. Iz tog razloga, jasno je da su promjene tih kanala također u podlozi raznih bolesti. Obe vrste kanala, naponom ili ligandom regulirani kanali, mogu biti upleteni u etiologiju bolesti kao što su epilepsija, ataksija, migrena ili alkoholizam (Kullmann, 2010). Svi ionski kanali mogu biti fosforilirani sa strane različitih kinaza i taj proces doprinosi plastičnosti neurona. U slučaju bolesti, taj proces može izaći izvan granica stanične kontrole. Primjer toga je povećana fosforilacija kalijevih kanala u kroničnoj fazi temporalne epilepsije koja dovodi do povećane neuronske ekscitabilnosti (Bernard i sur., 2004). U fetalnom alkoholnom sindromu dolazi

do karakteristične forme mentalne retardacije zbog ekspozicije trudnice etanolu, što dovodi do teškog oštećenja nastanka kalcijevih dendritičkih šiljaka u apikalnom dendritu piramidnih neurona petog sloja (Granato i sur., 2012). Osim poremećaja fosforilacije kanala, poremećaji ekspresije su također pridruženi bolestima živčanog sustava (Poolos i Johnston, 2012). Povećana ekscitabilnost neurona u raznim oblicima epilepsija pripisana je regulaciji prema dolje A – tipa kalijevih (Bernard i sur., 2004) i regulaciji prema gore natrijevih (Chen i sur., 2011) i kalcijevih kanala (Ernst i sur., 2009). S obzirom na različitu distribuciju ionskih kanala u različitim regijama mozga i na različitim tipovima neurona općenito, poremećaji fosforilacije i ekspresije određenih tipova ionskih kanala mogu dovesti do bolesti karakterističnih za pojedini dio mozga ili pojedini tip stanica u mozgu (Palmer, 2014).

- 3.) Većina znanja o dendritičkoj integraciji signala stečena je preko *in vitro* istraživanja gdje cijela mreža sinapsi, kakva je u intaktnom mozgu, nedostaje. Stoga se različite vrste inhibicijskih ulaznih signala ne smiju ignorirati jer imaju važnu ulogu u oblikovanju dendritičke aktivnosti, a u *in vitro* istraživanjima ti inhibicijski signali nisu uzeti u obzir. Ta činjenica pokazuje da bilo kakva disfunkcija inhibicijskih neuronskih krugova dovodi do poremećaja ekscitacijsko – inhibicijske ravnoteže. Inhibicijski ulazni signali mogu uspješno blokirati ekscitacijske, a da problematika ne bude tako jednostavna, na različite načine može blokirati slabe dendritičke šiljke i propuštati one snažnije. Ekscitacijsko – inhibicijska neravnoteža karakteristična je za bolesti kao što su autizam, epilepsija i bipolarni afektivni poremećaj (Marin, 2012). S obzirom da aksoni različitih interneurona preferiraju određene morfološke dijelove piramidnih neurona, selektivni poremećaji određenih interneurona različito utječe na dendritičku integraciju signala. Primjer ovih bolesti su epilepsije u kojima nedostaje određeni tip interneurona što rezultira smanjenom

dendritičkom inhibicijom, ali paradoksalno povećanom inhibicijom tijela piramidnog neurona. Ovaj dihotomni učinak dovodi do smanjenja praga za nastanak epileptičkog napada (smanjenje dendritičke inhibicije), ali i preveniranja kontinuirane epileptiformne aktivnosti (povećanje inhibicije soma) (Palmer, 2014).

8. ZAKLJUČAK

Piramidni neuroni kao najveća populacija u kori velikog mozga sudjeluju u svim procesima, od evolucijski najstarijih do onih svojstvenih samo čovječjoj vrsti kao što su kognicija, učenje, pamćenje i racionalno razmišljanje. Iako su otkriveni prije gotovo sto godina i njihova morfologija je odavno poznata, u današnje vrijeme izazov znanstvenicima predstavlja razumijevanje njihove fiziologije, osobito procesa sinaptičke integracije i plastičnosti. Fiziologija potonja dva procesa predstavlja najsloženije područje funkcioniranja piramidnih neurona, pa se na tom području očekuju i najveća otkrića jer se upravo oni smatraju temeljem razlike čovjeka od drugih živih bića. Također, proučavanje poremećaja njihove funkcije aktualna je tema današnjice. U posljednjih dvadesetak godina otkriveno je da razni poremećaji, poput abnormalnosti dendritičkih trnova, ionskih kanala, te ravnoteže inhibicije i ekscitacije, u određenim morfološkim dijelovima ovih neurona čine podlogu širokog spektra bolesti središnjeg živčanog sustava. Iz tog razloga, boljim poznavanjem etiologije određene bolesti, dobiva se uvid u nove, potencijalne, terapijske ciljeve što u konačnici i je smisao primjene znanosti u medicini. Novim otkrićima na molekularnoj razini moglo bi se znatno utjecati na kontrolu kroničnih, neuroloških bolesti, usporiti njihovo napredovanje, te uravnotežiti oscilacije u njihovom tijeku.

Iako sam u ovom radu iznio osnovno o onome što se zna o piramidnim neuronima, dosta činjenica o njima ostaje nam još uvijek nepoznato, prije svega što se tiče njihove fiziologije, odnosno poremećajima iste. Upravo zato smatram da se slavna izreka Isaaca Newtona „Ako ono što znamo je kap, tada ono što ne znamo je ocean“ može primijeniti i na piramidne stanice neokorteksa čovjeka.

9. ZAHVALE

Prigodom prijave ovog rada veliku zahvalu upućujem svome mentoru prof. Zdravku Petanjeku koji mi je uvelike pomogao i usmjeravao me tijekom izrade ovog diplomskog rada. Njegov je pristup istodobno bio profesionalan, ali i prijateljski, te je kao takav ostavio trag na mene kao osobu na početku svoje buduće profesionalne karijere. Iskreno hvala na pomoći u ostvarenju mog zadnjeg zadatka na studiju.

Za vrijeme ovog, prema mnogima, najljepšeg doba u životu, šestogodišnjeg školovanja na Medicinskom fakultetu, nije izostala svesrdna potpora mojih roditelja, a tako i ostatka obitelji. Bez njih ove životne misije ne bi bilo i zato, uz njihovu pomoć i ljubav, sada stojim pred vratima liječničke i znanstvene karijere. Od srca im veliko hvala!

Za kraj, iskreno hvala mojim dragim prijateljima, na svemu što smo zajedno prošli i na lijepim uspomenama koje nas povezuju. Pokazali ste iskreno prijateljstvo i olakšali mi moje školovanje. Vjerujem da će tako ostati i u nastavku mog profesionalnog putovanja.

10. POPIS LITERATURE

Bannister AP (2005). Inter- and intra-laminar connections of pyramidal cells in the neocortex. *J Neurosci* 25:95-103.

Bernard C, Anderson A, Becker A, Poolos NP, Beck H, Johnston D (2004). Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Science* 305:532-535.

Bliss TV, Lomo T (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 207:61P.

Bourne J, Harris KM (2007). Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr Opin Neurobiol* 17:381-386.

Braitenberg V (1974). Thoughts on the cerebral cortex. *J Theor Biol* 46:421-447.

Burns ME, Augustine GJ (1995). Synaptic structure and function: dynamic organization yields architectural precision. *Cell* 83:187-194.

Cajal SR (1893). Neue Darstellung vom histologischen Bau des Centralnervensystems. *Arch Anat Physiol Anat Abtheilung (Leipzig)* 319-428.

Callaway EM (2002). Cell type specificity of local cortical connections. *J Neurocytol* 31:231-237.

Castro-Alamancos MA, Connors BW (1997). Thalamocortical synapses. *Prog Neurobiol* 51:581-606.

Chen S, Su H, Yue C, Remy S, Royeck M, Sochivko D, Opitz T, Beck H, Yaari Y (2011). An increase in persistent sodium current contributes to intrinsic neuronal bursting after status epilepticus. *J Neurophysiol* 105:117-129.

Collonier M (1968). Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. *Brain Res* 9:268-287.

Davis MJ, Wu X, Nurkiewicz TR, Kawasaki J, Gui P, Hill MA, Wilson E (2001). Regulation of ion channels by protein tyrosine phosphorylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: 1835-1862.

Defelipe J, Farinas I (1992). The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Progr Neurobiol* 39:563-607.

DeFelipe J, Hendry SHC, Hashikawa T, Molinari M, Jones EG (1990). A microcolumnar structure of monkey cerebral cortex revealed by immunocytochemical studies of double bouquet cell axons. *Neuroscience* 37:655-673.

Defelipe J, Jones EG (1988) *Cajal on the Cerebral Cortex*. Oxford University Press: New York.

Dori I, Dinopoulos A, Cavanagh ME, Parnavelas JG (1992). Proportion of glutamate- and aspartate-immunoreactive neurons in the efferent pathways of the rat visual cortex varies according to the target. *J Comp Neurol* 319:191-204.

Economo C, Koskinas GN (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Wien: Springer Verlag.

Ernst WL, Zhang Y, Yoo JW, Ernst SJ, Noebels JL (2009). Genetic enhancement of thalamocortical network activity by elevating alpha 1g-mediated low-voltage-activated calcium current induces pure absence epilepsy. *J Neurosci* 29:1615-1625.

Fairen A, Defelipe J, Regidor J (1984). Nonpyramidal neurons: general account. In: Peters A, Jones EG *Cerebral cortex*, vol. 1. Cellular components of the cerebral cortex. Plenum Press: New York, pp 201-253.

Feldman ML (1984). Morphology of the neocortical pyramidal neuron. In: Cerebral Cortex, Vol. 1. Cellular Components of the Cerebral Cortex, pp. 123-200. Eds. A. PETERS and E. G. JONES. Plenum Press: New York.

Feldman ML (1984). Morphology of the neocortical pyramidal neuron. In: Cerebral Cortex, Vol. 1. Cellular Components of the Cerebral Cortex, pp. 123-200. Plenum Press: New York

Froemke RC, Poo MM, Dan Y (2005). Spike-timing-dependant synaptic plasticity depends on dendritic location. Nature 434:221-225.

Ganeshina O, Berry RW, Petralia RS, Nicholson DA, Geinisman Y (2004). Differences in expression of AMPA and NMDA receptors between axospinous perforated and nonperforated synapses are related to the configuration and size of postsynaptic densities. J Comp Neurol 468:86-95.

Ganguly K, Kiss L, Poo M (2000). Enhancement of presynaptic neuronal excitability by correlated presynaptic and postsynaptic spiking. Nat Neurosci 3:1018-1026.

Geinisman Y (1993). Perforated axospinous synapses with multiple, completely partitioned transmission zones: probable structural intermediates in synaptic plasticity. Hippocampus 3:417-433.

Gil Z, Connors BW, Amitai Y (1999). Efficacy of thalamocortical and intracortical synaptic connections: quanta, innervation, and reliability. Neuron 23:385-397.

Golding NL, Staff NP, Spruston N (2002). Dendritic spikes as a mechanism for cooperative long-term potentiation. Nature 418:326-331.

Granato A, Palmer LM, De Girogio A, Tavian D, Larkum ME (2012). Early exposure to alcohol leads to permanent impairment of dendritic excitability in neocortical pyramidal neurons. J Neurosci 32:1377-1382.

Harrison PJ, West VA (2006). Six degrees of separation: on the prior probability that schizophrenia susceptibility genes converge on synapses, glutamate and NMDA receptors. *Mol Psychiatry* 11:981-983.

Harvey CD, Svoboda K (2007). Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* 450:1195-1200.

Hendry SHC, Jones EG, Emson PC, Lawson DEM, Heizmann CW, Streit P (1989). Two classes of cortical GABA neurons defined by differential calcium binding protein immunoreactivities. *Exp Brain Res* 76:467- 472.

Houser CR, Vaughn JE, Hendry SHC, Jones EG, Peters A (1984). GABA neurons in the cerebral cortex. In: Jones EG, Peters A (eds) *Cerebral cortex*, vol 2. Functional properties of cortical cells. Plenum Press, New York, pp 63-90

Hubener M, Szwed M, Bolz J (1990). Morphological types of projection neurons in layer 5 of cat visual cortex. *J comp Neurol* 311: 655-674.

Johnston D, Narayanan R (2008). Active dendrites: colorful wings of the mysterious butterflies. *Trends Neurosci* 31:309-316.

Jones EG, Hendry SHC (1984). Basket cells. In: *Cerebral Cortex*, Vol. 1. Cellular Components of the Cerebral Cortex, pp 309-336. Plenum Press: New York

Judaš M, Kostović I (1997). *Temelji neuroznanosti*. Zagreb, MD.

Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, Hayashi-Takagi A, Noguchi J (2010). Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends Neurosci* 33:121-129.

Kim EJ, Juavinett AL, Kyubwa EM, Jacobs MW, Callaway EM (2015). Three types of cortical layer 5 neurons that differ in brain-wide connectivity and function. *Neuron* 88:1253-67.

- Kullmann DM (2010). Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci* 33:151-172.
- Larkum ME, Nevian T (2008). Synaptic clustering by dendritic signalling mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 18:321-331.
- Larkum ME, Senn W, Luscher HR (2004). Top-down dendritic input increases the gain of layer 5 pyramidal neurons. *Cereb Cortex* 14:1059-1070.
- Lewis DA, Lund JS (1990). Heterogeneity of chandelier neurons in monkey neocortex: corticotropin-releasing factor- and parvalbumin- immunoreactive populations. *J Comp Neurol* 293:599- 615.
- Lund JS (1984). Spiny stellate neurons. In: Peters A, Jones EG *Cerebral cortex*, vol. 1. Cellular components of the cerebral cortex. Plenum Press, New York, pp 255-308.
- Lund JS (1988). Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 11:23-288.
- Lund JS, Fitzpatrick D, Humphrey AL (1985). The striate visual cortex of the tree shrew. In: Peters A, Jones EG (eds) *Cerebral cortex*, vol 3. Visual cortex. Plenum Press, New York, pp 157-205.
- Marin O (2012). Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 13:107-120.
- Marin-Padilla M (1992). Ontogenesis of the pyramidal cell of the mammalian neocortex and developmental cytoarchitectonics: a unifying theory. *J Comp Neurol* 321:223-240.
- Moghaddam B (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40:881-884.

Nieuwenhuys R (1994). The neocortex. An overview of its evolutionary development, structural organization and synaptology. *Anat Embryol* 190:307-337.

Palmer LM (2014). Dendritic integration in pyramidal neurons during network activity and disease. *Brain Res Bull* 103:2-10.

Poolos NP, Johnston D (2012). Dendritic ion channelopathy in acquired epilepsy. *Epilepsia* 53 Suppl 9:32-40.

Ramaswamy S, Markram H (2015). Anatomy and physiology of thick-tufted layer 5 pyramidal neuron. *Front Cell Neurosci* 9:233.

Rivara CB, Sherwood CC, Bouras C, Hof PR (2003). Stereologic characterization and spatial distribution patterns of Betz cells in the human primary motorcortex. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 270, 137–151.

Rockland KS (1998). Complex microstructures of sensory cortical connections. *Curr Opin Neurobiol* 8:545-551.

Rollenhagen A, Lubke JHR (2006). The morphology of excitatory central synapses: from structure to function. *Cell Tissue Res* 326:221-237.

Roth G i Dicke U (2005). Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn. Sci.* 9, 250–257.

Schiller J, Major G, Koester HJ, Schiller Y (2000). NMDA spikes in basal dendrites of cortical pyramidal neurons. *Nature* 404:285-289.

Schiller J, Schiller Y, Stuart G, Sakmann B (1997). Calcium action potentials restricted to distal apical dendrites of rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 505:605-616.

Shu Y, Duque A, Yu Y, Haider B, McCormick DA (2007). Properties of action-potential initiation in neocortical pyramidal cells: evidence from whole cell axon recordings. *J Neurophysiol* 97:746–760.

Sjostrom PJ, Rancz EA, Roth A, Hausser M (2008). Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Phys Rev* 88:769-840.

Sorra KE, Harris KM (2000). Overview on the structure, composition, function, development, and plasticity of hippocampal dendritic spines. *Hippocampus* 10:501-511.

Spruston N (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9:206-221.

Stuart GJ, Hausser M (2001). Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials. *Nat Neurosci* 4:63-71.

Stuart GJ, Spruston N (1998). Determinants of voltage attenuation in neocortical pyramidal neuron dendrites. *J Neurosci* 18:3501-3510.

Szabadics J, Varga C, Molnar G, Olah Z, Barzo P, Tamas G (2006). Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science* 311:233-235.

Thomson AM, Bannister AP (1998). Postsynaptic pyramidal target selection by descending layer III pyramidal axons: dual intracellular recordings and biocytin filling in slices of rat neocortex. *Neurosci* 84:669-683.

Thomson AM, Bannister AP (2003). Interlaminar connections in the neocortex. *Cereb Cortex* 13:5-14.

Torres-Fernandez O (2006). The Golgi silver impregnation method: commemorating the centennial of the Nobel Prize in medicine (1906) shared by Camillo Golgi and Santiago Ramón y Cajal. *Biom* 26:498-508.

Tsai G, Stauch-Slusher B, Sim I, Hedreen J, Rothstein J, Kuncle R, Coyle JT (1991). Reduction in acidic amino acids and N-acetylaspartylglutamate in amyotrophic lateral sclerosis CNS. *Brain Res* 556:151-156.

Vogt BA (1991). The role of layer I in cortical function. U: Peters A, Jones EG (ur) *Cerebral cortex* vol. 9. Normal and altered states of function. New York: Plenum Press, str 49-80.

Watt AJ, van Rossum MC, MacLeod KM, Nelson SB, Turrigiano GG (2000). Activity coregulates quantal AMPA and NMDA currents at neocortical synapses. *Neuron* 26:659-670.

Werner L, Hedlich A, Koqlin A (1986). [Classification of neurons in the visual cortex of the guinea pig (*Cavia porcellus*). A combined Golgi-Nissl study using deimpregnation techniques]. *J Hirnforsch* 27:213-36.

White EL (1989). *Cortical circuits: synaptic organization of the cerebral cortex: structure, function and theory*. Birkhäuser, Basel.

White EL, Keller A (1987). Intrinsic circuitry involving the local axon collaterals of corticothalamic projection cells in mouse SmI cortex. *J. comp. Neurol.* 262, 13-26.

Williams SR, Stuart GJ (2002). Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons. *Science* 295:1907-1910.

11. ŽIVOTOPIS

Zovem se Tvrtko Tupek i rođen sam 14. srpnja 1991. godine u Zagrebu. Osnovnu sam školu, također, završio u Zagrebu, a proglašen sam i učenikom generacije. Istovremeno sam se profesionalno bavio košarkom u KK Podsusedu gdje sam više godina bio kapetan momčadi te tenisom u TK Ponikve sve do upisa na fakultet. U oba sporta ostvario sam iznimne uspjehe. Potom upisujem i završavam X. gimnaziju Ivan Supek u Zagrebu, gdje sam proglašen najboljim u generaciji.

2010. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Nagrađen sam Dekanovom nagradom u području izvrsnosti kao jedan od najuspješnijih studenata prve godine studija. Ukupni mi je prosjek svih do sada položenih ispita 5.00. Bio sam demonstrator na Katedri za anatomiju u akademskoj godini 2011./2012. u grupi prof. Petanjeka.