

**EGYETEMI DOKTORI(Ph.D) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**Tengerimalacból izolált I. típusú ganglion spirale neuronok  
elektrofiziológiai jellemzése**

*Dr. Szabó Zsolt*

**Témavezetők: Prof. Dr. Sziklai István  
Dr. Rusznák Zoltán**

---

**DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,  
FÜL-, ORR-, GÉGÉSZETI és FEJ- NYAKSEBÉSZETI KLINIKA  
és  
ÉLETTANI INTÉZET  
DEBRECEN, 2003**

## BEVEZETÉS

A hallórendszer az idegrendszer azon része, amely a nyomáshullámok formájában érkező hangingereket elektromos jelekké, majd ezeket az elemi elektromos impulzusokat hangérzetté alakítja. A hallórendszer egyik legfontosabb perifériás eleme a belsőfül részét képező csiga (cochlea), benne a Corti-féle szervvel és az elsődleges érzőneuronokkal. Az emlős fülre jellemző éles frekvenciakódolás, az alacsony ingerküszöb, valamint széles frekvenciatartomány, a speciálisan kialakult Corti-féle szervnek, illetve bizonyos reguláló mechanizmusoknak tulajdonítható. A receptorsejtek ingerülete, egy jellegzetes membránpotenciál változás (depolarizáció), amely szinaptikus kapcsolat révén akciós potenciálokat generál a receptorsejteket beidegző afferens idegrostokban. E rostok a ganglion spirale neuronjainak perifériás nyúlványai. A ganglion spirale neuronok sejttestei a modiolusban helyezkednek el, a centrális nyúlványai pedig, a nervus cochlearist képezik. A rendelkezésre álló adatok alapján a hangingerek analizálásának fő lépései valamennyi emlős faj esetében azonosak, jóllehet vannak különbségek az egyes fajok között az érzékelhető hangfrekvencia tartomány tekintetében. A hanginger ingerületi folyamattá történő kódolásának két döntő lépése, a receptorsejtek, és a ganglion spirale neuronok aktiválódása. Ezek a fejlődés folyamán specializálódott receptorsejtek, a szőrsejtek. Kétféle szőrsejt populációt különböztetünk meg, egy döntően szenzoros jellegű belső, valamint egy elsősorban hangoló és erősítő funkciójú külső szőrsejt populációt. A receptorsejtek afferens beidegzését a ganglion spirale neuronok kétféle populációja látja el. A belső szőrsejtekhez kapcsolódó idegrostok a ganglion spirale I. típusú sejteiből származnak, a külső szőrsejtekhez kapcsolódó afferens rostok pedig a II. típusú ganglion spirale sejtekből erednek.

A ganglion spiralet alkotó kétféle neuron populáció morfológiai és funkcionális sajátosságaiban is különbözik egymástól. A sejtek túlnyomó

többségét alkotó (> 95 %) I. típusú neuronok kissé elnyújtott sejttestjének átmérője 12  $\mu\text{m}$ -nél nagyobb, a sejttest és a nyúlványok vaskos velőshüvellyel rendelkeznek. A lényegesen ritkábban előforduló II. típusú ganglion spirale sejtek kisebbek (< 12  $\mu\text{m}$ ), sejttestjük alakja inkább kerekded, myelinborításuk nincs.

Elektrofiziológiai mérések alapján ismert, hogy az I. típusú ganglion spirale neuronok fenntartott ingerlésre egyetlen akciós potenciált, azaz gyorsan adaptálódó választ produkálnak. Az ionáramok leírását célzó kísérletek adatai az mutatták, hogy ezen sejtek rendelkeznek egy lassan aktiválódó, inaktivációt nem mutató  $\text{K}^+$ -árammal, amelyik tetra-etil-ammónium (TEA), 4-aminopiridin (4-AP), és Gd-ion alkalmazásával is gátolható volt.

Fül-orr-gégész számára lényeges kérdés, hogy kétoldali surditas esetén beültetett cochlearis implantátum, milyen minőségű hallásélményt produkál. A csigába helyezett elektród téringerléssel közvetlenül a ganglion spirale neuronokat hozza ingerületbe, ezért fontos megismernünk e sejtek elektrofiziológiai tulajdonságait.

A tézisekben bemutatott munka során az alábbi feladatok elvégzését tűztem ki célul:

1. Az irodalomban részben fellelhető megközelítésekéből kiindulva egy olyan műtéti eljárás és sejtizolálási módszer kidolgozása, amely lehetővé teszi elektrofiziológiai mérések céljára felhasználható neuronok nyerését tengerimalac ganglion spiralejából.

2. Az izolált ganglion spirale neuronok immuncitokémia azonosítása, az I. és II. típusú ganglion sejtek elkülönítésére alkalmazható morfológiai sajátosságok megállapítása.

3. Hiperpolarizáció hatására aktiválódó ionáramok elvezetése I. típusú ganglion spirale neuronokról, az áramok azonosítása, kinetikai és farmakológiai jellemzése.

4. Depolarizáció hatására aktiválódó  $K^+$ -áramok elemzése I. típusú ganglion spirale neuronokon, az egyes áramkomponensek elválasztása farmakológiai és elektrofiziológiai módszerekkel.

5. Az I. típusú ganglion spirale neuronok felszíni membránján elektromos ingerlés következtében kialakuló tüzelési mintázat tanulmányozása, továbbá annak vizsgálata, hogy miként módosul ez a mintázat az egyes ionáram-komponensek gátlását követően.

## MÓDSZEREK

Kísérleteinkhez 250-300 g tömegű tengerimalacokat használtunk (hímeket és nőstényeket egyaránt; a DE OEC Állatetikai Bizottságának engedélyével). A vizsgálatra szánt állatot először pentobarbitállal elaltattuk (35 mg/kg i.p.), majd dekapitáltuk. A preparálás további lépéseit túlhűtött,  $Na^+$ -mentes, mesterséges cerebrospinális oldatban végeztük. A ganglion spirale feltárása érdekében először eltávolítottuk az os temporalet, majd kipreparáltuk a csontos cochleat és a modiolust. A modiolus széttörése után vált lehetővé a ganglion spirale darabjainak eltávolítása és a neuronok izolálása. Ezt követően neuron-specifikus enoláz (NSE) és myelin-specifikus jelölést (S100) alkalmaztunk annak érdekében, hogy a túlélő idegsejteket és az azt körülvevő myelinburkot azonosítsuk.

A mérések során a különböző gátlószereket egy gyors oldatcserét lehetővé tevő mikroperfúziós rendszer segítségével alkalmaztuk, a kívánt szereket közvetlenül a sejtek környezetébe juttatva.

Elektrofiziológiai méréseink folyamán a patch-clamp technika teljes-sejtes konfigurációját alkalmaztuk.

A hiperpolarizáció-aktivált áram steady-state aktivációjának vizsgálatához kettős impulzusprotokollt használtunk -60 mV-os tartópotenciálról. A vizsgálatok során a sejtet először 500 ms hosszú, változó mértékű hiperpolarizációnak vetettük alá (-70 és -140 mV közötti értékeken, 10 mV-os lépésenként), majd az

előimpulzus alatt aktiválódó áram utóáram-komponensének nagyságát vizsgáltuk a -60 mV-os tesztimpulzus alatt. Az így kapott utóáram-amplitúdót a legnagyobb értékre (azaz a -140 mV-os előimpulzus után mérhetőre) normáltuk, és az így nyert értékeket az alkalmazott előimpulzus amplitudójának függvényében ábrázoltuk.

## EREDMÉNYEK

### *1. A ganglion spirale preparálása, a neuronok izolálása, az I. és II. típusú ganglionsejtek azonosítása*

A dekapitálást követően kipreparáltuk és izoláltuk az os temporalet. A halántécsont külső felszínét vízszintes síkban metszve előtűnt a csontos cochlea. Ezt követően finom olló segítségével mikroszkóp alatt eltávolítottuk a cochleat borító csontlemezt, mely alatt fokozatosan láthatóvá vált a csiga csontos tengelye, a modiolus. A modiolust, csigavonalát követve és környezetét eltávolítva, basalis részénél kipattintottuk, a szövetmaradványokat eltávolítottuk, majd néhány darabra törtük. Ezt követően a modiolusból eltávolított ganglion spirale részeket 15-20 perces enzimkezelésnek, majd óvatos mechanikai titurálásnak vetettük alá. A sejteket poli-D-lizinnel előkezelt fedőlemezre ülepítettük, elősegítve erősebb kitapadásukat. A sejtizolálás leírt módszerét követően természetesen mind az I., mind a II. típusú ganglion spirale neuronok jelen voltak a tárgylemezen. Annak érdekében, hogy kísérleteinket teljes bizonyossággal az I. típusú sejteken hajtsuk végre, méréseinkhez bi- vagy unipolaris megjelenésű, legalább 10  $\mu\text{m}$  átmérőjű neuronokat kerestünk. Bár a fent említett kritériumok következetes alkalmazása sem zárta ki, hogy esetleg II. típusú neuronokat is vizsgálhattunk a jelen munka keretein belül, a II. típusú ganglion spirale neuronok ritka előfordulása miatt ennek valószínűsége nagyon kicsi. Említést érdemel, hogy a mindösszesen 51 sejt közül, amelyeket a jelen kísérletek során vizsgáltunk, csupán hetet értékeltünk

„lehetséges” vagy „valószínű” II. típusú neuronként, és az ezekről nyert mérési eredményeket az adatok kiértékelése során nem vettük figyelembe.

A ganglion spirale neuronok azonosítása céljából immuncitokémiai eljárást is alkalmaztunk. A jelölések során az idegsejtek identifikálása NSE specifikus ellenanyag segítségével történt. Fontos kiemelni, hogy az erőteljes immunpozitivitással rendelkező sejtek nagyfokú hasonlóságot mutattak a fáziskontraszt mikroszkópos kép alapján I. típusú ganglion spirale sejtekként azonosított neuronokkal. Az I. típusú ganglion spirale neuronokra jellemző myelinburok meglétét anti-S100 ellenanyag alkalmazásával igazoltuk.

## **2. Az I. típusú ganglion spirale neuronok elektrofiziológiai jellemzői**

A kísérleteink során tanulmányozott sejtek alapvető elektrofiziológiai sajátságainakon kis szórást mutattak, tovább valószínűsítve, hogy az általunk vizsgált sejtek mindegyike az I. típusba tartozó ganglion spirale neuron volt. A mérések tanúsága szerint az átlagos sejtkapacitás  $9 \pm 2$  pF-nak ( $n = 51$ ), míg a nyugalmi membránpotenciál értéke  $-62 \pm 9$  mV-nak adódott ( $n = 19$ ). Figyelembe véve a ganglion spirale neuronok így meghatározott nyugalmi membránpotenciálját, a kísérletek során általában -60 mV-os tartópotenciált alkalmaztunk.

### ***2.1. Hiperpolarizáció hatására aktiválódó áram elemzése I. típusú ganglion spirale neuronokon***

A ganglion spirale neuronokat -60 mV-os fenntartott membránpotenciálról 3s időtartamú lépcsőkben hiperpolarizálva (-70 - -140 mV), megfigyelhető volt egy lassan aktiválódó, befelé irányuló (inward), a 2 impulzus alatt inaktivációt egyáltalán nem mutató áram kialakulása. Ennek aktivációja először -90 mV-nál volt észrevehető, nagysága a hiperpolarizáció mértékét fokozva

egyre nőtt, egyidejűleg a kialakulás sebessége is fokozódott. A fent jellemzett áram igen lassú aktivációja és egyéb jellegzetességei alapján megfelelt a hiperpolarizáció hatására aktiválódó nem-specifikus kationáramnak (h-áram). A h-áram jelleg további bizonyítékként kísérleteket végeztünk az általunk talált áram blokkolhatóságának megállapítása érdekében. Kísérleteinkben 1 mmol/l CsCl hatását és 1 mmol/l BaCl<sub>2</sub> hatását vizsgáltuk. Megfigyeltük, hogy a CsCl ebben a koncentrációban a hiperpolarizáció hatására aktiválódó áram kialakulását teljesen megakadályozta. Az igen hatékony blokkoló hatással szemben BaCl<sub>2</sub> jelenlétében az áram gátlása ugyanazon neuronon lényegesen kisebb mértékű volt. A kontroll oldatban mind a Cs<sup>+</sup>, mind a Ba<sup>2+</sup> hatása teljesen revertálhatónak bizonyult.

A h-áramként történő azonosítás melletti további (és döntő) érv az áram megfordulási membránpotenciáljának (reverzálpotenciáljának) az értéke. Mivel a h-áram egy kevert kationáram, reverzálpotenciálja -50 és -20 mV között várható. Az általunk vizsgált, hiperpolarizációra aktiválódó áramkomponens megfordulási potenciálja  $-34 \pm 7$  mV-nak adódott (n = 4). Ez a megállapításunk teljes összhangban volt a ganglion spirale neuronokon hiperpolarizáció hatására aktiválódó áram h-áramként való azonosításával.

## ***2.2. Depolarizáció hatására aktiválódó áramok jellemzése és farmakológiai szeparálása I. típusú ganglion spirale neuronokon***

A -60 mV-os tartópotenciálról alkalmazott, 200 ms hosszú depolarizáló négyszögimpulzusok hatására az I. típusú ganglion spirale neuronokon kifelé irányuló (outward) áramok alakultak ki. Figyelembe véve az alkalmazott oldatok összetételét, ezen áramok K<sup>+</sup>-áramokként voltak azonosíthatóak. Megállapíthattuk, hogy az áramnak volt egy inaktivációt nem mutató, fenntartott komponense, melynek aktivációja -40 mV-on vagy ennél kifejezettebb depolarizációk esetén volt tapasztalható. Erősebb depolarizáció hatására a fenntartott áramkomponens mellett megjelent egy másik, inaktiválódó (tranziens) áramféleség is, melynek

jelenléte csak a +10 - +20 mV-os membránpotenciál sávban volt igazán nyilvánvaló.

A különböző kifelé irányuló  $K^+$ -áram komponensek szétválasztásának klasszikus módszere a különféle csatornagátló szerek alkalmazása. Kísérleteinkben 1 mmol/l és 10 mmol/l  $TEA^+$  igen erőteljesen blokkolta a kifelé irányuló áramot. A  $TEA^+$ -érzékeny áram kinetikai tulajdonságait értékelve megállapíthattuk, hogy ennek a komponensnek a megjelenése döntően a késői típusú  $K^+$ -csatornák aktiválódásának volt a következménye. A  $TEA^+$ -érzékeny és  $TEA^+$ -rezisztens áramok összehasonlítása azonban azt is nyilvánvalóvá tette, hogy a nem gátolható áram egy jelentékenynek mondható nem-inaktiválódó frakciót, míg a  $TEA^+$ -érzékeny áram számottevő inaktiválódó komponenst tartalmazott, bár ez utóbbi inaktivációja lassúbb volt, mint a  $TEA^+$ -rezisztens komponens esetében tapasztalt inaktivációs sebesség. Ez a tény felvetette annak valószínűségét, hogy az I. típusú ganglion spirale neuronokon jelen lehettek tranziens kifelé irányuló  $K^+$ -áramok is.

A tranziens áramkomponens tanulmányozása céljából a következő lépésben különböző 4-aminopiridin (4-AP) koncentrációk kifelé irányuló  $K^+$ -áramokra kifejtett hatásait vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy 100  $\mu\text{mol/l}$  4-AP jelenlétében mind a gyorsan, mind a lassan inaktiválódó áramkomponens eltűnt, és pusztán egy lassan aktiválódó, ugyanakkor inaktivációt nem mutató áramféleség volt megfigyelhető. A kísérletek alapján szembetűnő volt, hogy a depolarizáció hatására aktiválódó  $K^+$ -áramnak jelentős része volt érzékeny relatíve alacsony (100  $\mu\text{mol/l}$ ) 4-AP koncentráció alkalmazására is.

A 4-AP-érzékeny áramkomponens I. típusú ganglion spirale neuronok tüzelési mintázatát meghatározó szerepének vizsgálata céljából áram-clamp körülmények között mértük a sejtek ingerlésre adott válaszát, valamint ennek esetleges módosulását 4-AP hatására. Kontroll körülmények között a neuron csupán egyetlen akciós potenciállal válaszolt az impulzus kezdetén, és ez a viselkedés 100  $\mu\text{mol/l}$  4-AP jelenlétében sem változott, azaz a vizsgált sejtek esetében a gátlószer jelenlétében sem figyelhettük meg több akciós potenciál

tüzelését. A kialakult akciós potenciál egyes paramétereit ugyanakkor jellegzetesen módosultak 4-AP jelenlétében. A legjelentősebb változások között megfigyelhető volt a megnövekedett csúcsamplitúdó, a lelassult repolarizáció, továbbá az a tény, hogy az akciós potenciált követő plató pozitívabb membránpotenciálon alakult ki.

Figyelemreméltó az a tény, hogy a 4-AP már 30  $\mu\text{mol/l}$ -es koncentrációban is jelentékenyen csökkentette a kifelé irányuló áramok nagyságát. Ennek a nagy 4-AP-érzékenységet mutató áramnak a jelenléte azt sugallta, hogy az I. típusú ganglion spirale neuronok esetleg rendelkezhetnek egy dendrotoxin-érzékeny (DTX) áramkomponenssel is. Kísérleteink során 200 nmol/l DTX-t alkalmaztunk az extracelluláris oldatban és megállapítottuk, hogy a depolarizáció alkalmazása során kialakuló, kifelé irányuló áramnak mintegy 30%-át gátolta a drog. A fentiekén túlmenően vizsgáltuk a DTX hatását az I. típusú ganglion spirale neuronok tüzelési mintázatára, és megállapítottuk, hogy DTX alkalmazása sem változtatta meg ezen sejtek igen gyorsan adaptálódó tüzelési sajátosságait.

## MEGBESZÉLÉS

A kísérletek kezdetekor az egyik első feladat a ganglion spirale neuronok izolálására alkalmas módszer megtalálása volt. A közlemények számos speciesen végzett munkáról számoltak be, de az eljárások leírása során a szerzők elsősorban az általuk kapott adatok bemutatására koncentráltak, és csak kevésbé a preparátum előállításának részleteire. A metodika kidolgozása során sikerült elérnünk azt, hogy nagy biztonsággal tudjunk ionáram mérések céljára alkalmas neuronokat nyerni. Az általunk kidolgozott és optimálisnak ítélt módszernek a korábbi technikákkal összevetve néhány jellegzetessége említést érdemel. A sejtizolálási módszerek esetében a legnagyobb kihívás és egyben az egyik leggyakoribb kritikai célpont annak bizonyítása, hogy a kapott sejtek membránja megőrzi fiziológias szerkezetét és működését. A fő problémát az enzimkezelés megválasztása jelentette. Kísérleteinkben a kollagenáz/pronáz kombinációt találtuk a legmegfelelőbbnek,

mivel ez a kezelés elősegítette a myelinhüvely eltávolítását is (ennek jelenléte a patch-clamp konfiguráció kialakítását lehetetlenné teszi). Enzimemésztés esetében természetesen mindig fennáll a veszélye annak, hogy a túl hosszú expozíció a sejtmembránt roncsolja. Tapasztalataink szerint a 37 °C-on végrehajtott 15-20 perces kezelés eredményezte a legnagyobb sejthozamot a neuronok károsítása nélkül. Izolált sejtek szuszpenziójában végrehajtott mérések esetében gyakori probléma a sejtek „mozgékonyága”, azaz az állandó perfúzió miatti helyváltoztatás. A sejtek kitapadásának elősegítése céljából az üvegfelületet poli-D-lizinnel vontuk be.

Az általunk kifejlesztett és bemutatott eljárást számos kompromisszum eredményének tekintjük, ugyanakkor alkalmasnak arra, hogy céljainknak megfelelő izolált ganglion sejteket szolgáltatson. Ennek legfontosabb bizonyítékai a morfológiai jelek, a fiziológiás nyugalmi membránpotenciál, akciós potenciálok tüzelésének képessége, a különféle  $K^+$ -áramok aktiválhatósága és a depolarizáció hatására létrejövő citoplazmatikus  $Ca^{2+}$  koncentráció növekedés (utóbbi a jelen értekezésben nem közölt adat).

Kísérleteink során –ellentétben, az irodalomban néhány szerző által leírtakkal- tengerimalacbán nem tapasztaltunk heterogenitást az I. típusú ganglion spirale sejtek elektrofiziológiai sajátosságaiban, mivel egyetlen általunk vizsgált neuron sem mutatott lassan vagy egyáltalán nem adaptálódó választ.

Az értekezés egyik legfontosabb eredményének azon megállapítás tűnik, mely szerint nagyfokú hasonlóság fedezhető fel az I. típusú ganglion spirale neuronok és néhány, a hallópálya felépítésében résztvevő centrálisabb idegsejt (elsősorban a nucleus cochlearis ventralis bushy-sejtjei és a nucleus corporis trapezoides fősejtjei)  $K^+$ -áram mintázata között. Valamennyi itt felsorolt neuron rendelkezik egy inaktivációt nem, de  $TEA^+$ -érzékenységet mutató áramkomponenssel, membránjukban pedig expresszálódik egy nagy 4-AP-érzékenységet mutató, depolarizáció-aktivált  $K^+$ -csatorna. Úgy tűnik továbbá, hogy a fenti sejtek egy DTX-érzékeny komponenssel is rendelkeznek. A fenti adatok azt

sugallják, hogy ezen neuronok általános membrán-sajátságaiért, és különösképpen a gyorsan adaptálódó akciós potenciál-mintázat megjelenéséért hasonló ioncsatorna-mintázat lehet felelős.

A leírt hasonlóságok mellett a különbségekre is ki kell térnünk. Annak ellenére, hogy a DTX-érzékeny áramkomponens mindhárom említett neuronféleségben jelen van, úgy tűnik, hogy az egyes sejtekben betöltött szerepe eltérő. Különösen érdekes, hogy a bushy-sejtekben, a madarak nucleus magnocellularisában található sejtekben, valamint a nucleus corporis trapezoidei fősejtjeiben ezen áramkomponens gátlása a jellegzetes, gyorsan adaptálódó választ egy lényegesen lassabban adaptálódó mintázattá változtatja. Hasonló beavatkozás (azaz a DTX-érzékeny ionáram gátlása) az I. típusú ganglion spirale sejtek tüzelési mintázatában nem okozott a fentiekhez hasonló jelentős változást. Ebből arra következtethetünk, hogy az I. típusú ganglion spirale sejtek DTX-érzékeny áramkomponensének nincs annyira meghatározó jelentősége a gyorsan adaptálódó válasz kialakításában, mint azt a hallópálya másodlagos és harmadlagos szenzoros neuronjai esetében kimutatták.

A hiperpolarizáció hatására aktiválódó áram (h-áram) paraméterei megegyeztek az irodalomban leírtakkal, amiből arra is következtethetünk, hogy a sejtizolálás során az enzimkezelés nem befolyásolta a vizsgált sejtek membrán-sajátságait. A h-áramhoz számos sejtfunkció rendelhető, így a nyugalmi membránpotenciál értékét is befolyásolhatja, megakadályozhatja egyes neuronok hosszantartó gátlását és hozzájárulhat bizonyos neurontípusok spontán aktivitásának kialakulásához.

A DTX-érzékeny komponensről megmutatták, hogy számos más sejtípus esetén kiemelkedően fontos szereppel bír a gyorsan adaptálódó akciós potenciál-mintázat kialakításában, ám ehhez az áramhoz nem lehetett hasonló funkciót rendelni az I. típusú ganglion spirale sejtek esetében. Ugyanakkor DTX és/vagy alacsony koncentrációjú 4-AP jelenlétében a nyugalmi membránpotenciál pozitívabbá vált, ami arra utal, hogy az ezen szerekre érzékeny csatornák a

nyugalmi potenciál környékén részben aktiváltak, így hozzájárulhatnak a ganglion spirale neuronok nyugalmi membránpotenciáljának a kialakításához.

A tranziens áramok szerepe továbbra is tisztázatlan marad. Az általunk vizsgált neuronokban nem játszottak jelentős szerepet a tüzelési sajátosságok kialakításában. Érdeemes azonban figyelembe venni, hogy a tranziens áram hozzájárulása a teljes  $K^+$ -áramhoz eltérő lehet a ganglion spirale neuronok sejtestjén és a szinaptikus végződéseiben.

A hallórendszer frekvenciadiszkriminációs képességének szempontjából alapvetően fontos, hogy a hallópálya teljes hosszában (azaz a belsőfültől a hallókéregig) igen erőteljes tonotópia figyelhető meg, így fontos lenne olyan cochlearis implantátumok tervezése és használata, amelyek egy meghatározott frekvenciájú hanginger hatására elsősorban az adott hangmagasságnak megfelelő ganglion spirale neuronokat hozzák ingerületbe. Ezen túlmenően a készüléknek olyan kisülési mintázatot kellene létrehoznia a neuronokban, amit azok fiziológiás körülmények között produkálnak a hangingerekre válaszul. A jelen értekezés a ganglion spirale neuronok membránsajátságainak és tüzelési mintázatának pontosabb megértését célozta, így - legalábbis reményeink szerint - elősegítheti az eddigieknél hatékonyabban működő cochlearis implantátumok tervezését és gyártását.

## **A téziseket megalapozó tudományos munkák jegyzéke**

### **Közlemények**

1. Szabó, Zs., Harasztosi, Cs., Sziklai, I., Szűcs, G., Rusznák, Z. Ionic currents determining the membrane characteristics of type I spiral ganglion neurones of the guinea pig. *Eur. J. Neurosci.* 16, 1887-1895, 2002. [ **IF:4,163**]
2. Szabó, Zs., Harasztosi, Cs., Szűcs, G., Sziklai, I., Rusznák, Z. A detailed procedure and dissection guide for the isolation of spiral ganglion cells of the guinea pig for electrophysiological experiments. *Brain Res. Prot.* 10, 139-147 2003. [ **IF:1,109**]
3. Szabó Zs., Harasztosi Cs., Kovács I., Szűcs G., Rusznák Z., Sziklai I. Tengerimalacból izolált I. típusú ganglion spirale neuron depolarizációja által aktivál K<sup>+</sup> áramok jellemzése. *Fül-, Orr-, Gégegyógyászat* 49, 114-123, 2003.

### **Idézhető kivonatok**

1. Szabó, Zs., Harasztosi, Cs., Szűcs, G., Rusznák, Z., Sziklai, I. Ionic currents of type I spiral ganglion neurones of the guinea pig. *Acta Oto-Rhyno-Laryng. Belg.* 56, 286a, 2002.
2. Harasztosi, Cs., Szabó, Zs., Rusznák, Z., Szűcs, G., Sziklai, I. An improved procedure for the isolation of spiral ganglion cells of the guinea pig. *Acta Oto-Rhyno-Laryng. Belg.* 56, 287a, 2002.

### **Előadások és poszterek**

1. Szabó Zs., Harasztosi Cs., Szűcs G., Kovács L., Sziklai I., Rusznák Z. Tengerimalac cochleájából izolált ganglion spirale neuronok vizsgálata. MÉT 66. vándorgyűlése, Szeged, 06-08 2001.

2. Szabó Zs., Harasztosi Cs., Szűcs G., Kovács L., Sziklai I., Rusznák Z. Tengerimalac cochleájából izolált ganglion spirale neuronok vizsgálata. Magyar Fül- Orr- Gégeorvosok Egyesülete Audiológiai Szekciójának Vándorgyűlése, Pécs, 06-08 2001.
3. Szabó Zs., Harasztosi Cs., Szűcs G., Kovács L., Rusznák Z., Sziklai I. Tengerimalacból izolált ganglion spirale neuronok vizsgálata. "25 éves a Gyermekegészségügyi Központ" tudományos ülés, Miskolc, 2001.
4. Harasztosi, Cs., Szabó, Zs., Rusznák, Z., Sziklai, I., Szűcs, G. Membrane properties of type I spiral ganglion neurones of the guinea pig. IBRO International Workshop on Signalling Mechanisms in the Central and Peripheral Nervous System, Debrecen, 24-26 2001.
5. Szabó, Zs., Harasztosi, Cs., Szűcs, G., Rusznák, Z., Sziklai I. Ionic currents of type I spiral ganglion neurones of the guinea pig. 39<sup>th</sup> Inner Ear Biology Workshop, Liege, 08-10 2002.
6. Harasztosi, Cs., Szabó, Zs., Rusznák, Z., Szűcs, G., Sziklai I. An improved procedure for the isolation of spiral ganglion cells of the guinea pig. 39<sup>th</sup> Inner Ear Biology Workshop, Liege, 08-10 09.
7. Szabó, Zs., Harasztosi, Cs., Rusznák, Z., Sziklai, I. Inhibition of potassium currents in spiral ganglion neurons of the guinea pig. Association for Research in Otolaryngology, 25, 601., Florida, USA, 2002.