

# Háromdimenziós, gyors kétfoton pásztázó eljárások sejt és hálózat szintű idegsejt vizsgálatokhoz

PhD disszertáció tézisei

**Katona Gergely**

Témavezető: Dr. Rózsa J. Balázs



Információs Technológiai Kar

Pázmány Péter Katolikus

Egyetem

Budapest, 2014

## BEVEZETÉS, KITÜZÖTT FELADATOK

Hogyan működik az agy? Ez az ősi kérdés már sok kiváló tudóst foglalkoztatott Arisztoteléstől kezdve a Szentágotthain keresztül egészen a jelenlegi vezető laboratóriumokig, ugyanakkor a technika fejlődésével új és új megközelítések léptek színre. Arisztotelész csak a gondolkodásra és a logikára hagyatkozhatott, de később Golgi felfedezésével az idegtudomány új területe nyílt meg, mely az agy morfológiáját és struktúráját kutatta. Az így keletkezett részletes anatómiai ismerethalmaz egészült ki az elmúlt évtizedekben új vizsgálati módszerekkel, amik forradalmasították az agy működéséről alkotott nézeteinket.

Az agy szisztematikus megértéséhez új technológiák kifejlesztésére van szükség, melyek képesek nagy sebességgel mérni az idegsejtek aktivitását különböző méretskálákon, három dimenzióban. Az egyedi idegsejtek szintjén az aktivitás különböző képen terjed a dendriteken és az axonokon, tehát hogy a jelek összegződését megértsük, egyszerre kell mérni egy sejt dendritikus és axonális nyúlványrendszerének igen sok pontjában. Idegsejtek hálózatának szintjén tekintve az egymás melletti sejtek meglehetősen különböző aktivitás mintázattal rendelkezhetnek, ugyanakkor távol ülő sejtek is tartozhatnak ugyan abba a funkcionális csoportba. Ennél fogva mérési eljárásokra van szükség, amik közel párhuzamosan, milliszekundum alatti felbontással gyűjtik az információt a szövetben elszórva elhelyezkedő igen sok sejtből.

A fénymikroszkópia fő nehézsége élő mintákban a felbontás és a kontraszt csökkenése, hiszen szinte minden szövet jelentős elnyeléssel és szórással rendelkezik. Minél mélyebbre próbálunk a szövetbe tekinteni, annál rosszabb képeket kapunk, míg végül már a sejtestek megkülönböztetése is lehetetlenné válik. Az egy pontban gerjesztő

kétfoton mikroszkópia alacsony fototoxicitása és a szóródó gerjesztés hatékony detektálása lehetővé teszi, hogy sejtrészlet szintű felbontás mellett is több mint egy milliméterre hatoljunk be az agyszövetbe. Emiatt lesz az egy pontban gerjesztő kétfoton mikroszkópia pártalan eszköz mélyen a szövet belsejében folyó funkcionális vizsgálatokra. Nagy hátránya ugyanakkor alacsony sebessége a kamerákon alapuló rendszerekkel összehasonlítva. Mivel csak egy pont lehet egy időben megvilágítva, speciális pásztázási eljárásokra van szükség, hogy a minta tulajdonságait olyan sebességgel vizsgálhassuk, ami lehetővé teszi a funkció nyomon követését.

Célunk az volt, hogy új lézer-pásztázó eljárásokat dolgozzunk ki, amik lehetővé teszik a funkció nyomon követését. Munkámat elsősorban annak szenteltem, hogy az ehhez szükséges eljárásokat, elektronikát és programokat kifejlesszem, és hogy e módszerekkel sejt szintű méréseket végezzek akut agyszövetekben vagy élő állatokban.

## MÓDSZEREK

A disszertációban foglalt munka szorosan kapcsolódik új kétfoton mikroszkópok multidiszciplináris fejlesztéséhez. A mikroszkópok mechanikáját SolidWorks, optikáját Zemax, elektronikáját OrCAD szoftverekkel terveztük. Az újonnan kifejlesztett pásztázási módszerekkel végzett *in vitro* kísérleteinkben patkány vagy egér akut agyszöveteket használtunk és a patch-clamp technikával kombinálva juttattuk be a sejtekbe a fluoreszcens jelölőanyagokat. *In vivo* kísérletekben altatott egereket használtunk, melyeken műtéti úton tártuk fel az agy felszínét, a festékanyagot ún. bolus loading technikával juttattuk a sejtekbe. Az új módszerek implementációjához speciális nyomtatott áramköröket terveztünk, a mérőalgoritmusok implementációja Matlab és C++ programnyelveken készült. A kiértékelés és a

megjelenítés során szintén Matlab nyelven írt programokat és scripteket használtam.

## ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Az új lézer-pásztázó eljárások fejlesztése során három fontos lépést tettünk előre.

**1. Tézis:** *Új mérési módszert dolgoztam ki idegsejtek mérésére, amellyel a mérés sebességét és a jel-zaj viszonyt a korábbiakhoz képest jelentősen megnöveltem azzal, hogy a mérési helyeket csak a funkcionálisan vizsgált idegsejt-részek pontjaira korlátoztam.*

A tézishoz kapcsolódó publikációk: Lorincz et al., 2007; Rozsa et al., 2008; Chiovini et al., 2010.

A kétfoton mikroszkópiában a pásztázás hagyományosan képalkotást jelentett. Képeket formálnak a fluoreszcencia minden pixelben való megméréseivel úgy, hogy a fókuszpontot sorról sorra mozgatják. Ahhoz azonban, hogy az idegsejtek jelátvitelét tanulmányozzuk, fel kell adni a teljes képek mérését és minden egyes pixel pásztázása helyett csak azokat a részeket járni be a fókuszponttal, amelyeket a kísérletező fontosnak tart. Ezt analóg jelekkel vezérelt galvanométeren alapuló pásztázó tükrökkel tehetjük meg, segítségükkel az ismétlési sebesség elérheti a 100 Hz - 1 kHz tartományt is. Igen fontos, hogy ennek során nem csak a sebességet növeljük meg, hanem az érdekes területekről gyűjtött fluoreszcencia jel-zaj viszonya is megnő. Minél nagyobb a látómező és az érdekes részek területének aránya, annál többet javíthatunk a jelen, ha csak az érdekes részekre fókuszálunk.

Komplex vonal menti pásztázást lehetővé tevő technikát fejlesztettünk ki, melyet Multiple Lines Scanning-nek neveztünk el (Lorincz et al., 2007), és egy ezt használó

mikroszkópot is építettünk. A technikával elméletben 1 és 29 szeres közötti jel-zaj viszony növekedés érhető el a hagyományos pásztázáshoz képest, ez a gyakorlatban előforduló esetekben tipikusan 3-4 közötti érték. A technikát használva közvetlenül ki tudtuk mutatni a  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  cserélő (NCX1) működését amikor több szinaptikus bemenet érkezik ugyanarra a dendritszakaszra gyors egymásutánban. (Lorincz et al., 2007). A Multiple Line Scanning használatának fő előnye volt, hogy több dendrittüske egy idejű mérésével elkülönítve tudtuk vizsgálni azokat az eseteket, amikor egyszerre csak egy tüske kapott bemenetet. A módszer jó jel-zaj viszonyát más vizsgálatokban is hasznosítani tudtuk, ahol a visszaterjedő akciós potenciálok terjedését és lecsengését mértük interneuronok dendritjeiben (Rozsa et al., 2008; Chiovini et al., 2010).

**2. Tézis:** *Kidolgoztam az idegsejtek aktivitásának egy olyan új mérési módszerét, amelyik a piezoelektromos objektívmozgatás új technikai megvalósításán és új elvű vezérlésén alapul, amellyel a világon korábban elértnél legalább tízszer nagyobb mérési sebességgel lehet mélységi pásztázást elérni. A módszer működőképességét és paramétereit kísérleti eredményekkel bizonyítottam.*

A tézishez kapcsolódó publikáció: Katona et al., 2011.

A lézerfény tükrökkel történő eltérítése a fókuszpont gyors pozicionálását teszi lehetővé a fókusz síkban. A biológiai struktúrák azonban csak elvétve fekszenek síkban. Célunk az volt, hogy az aktivitást nyomon tudjuk követni hosszú, kanyargós dendritágakban is, azaz egy 3D trajektóriákat nagy sebességgel pásztázni képes eljárást kellett kidolgozzunk. Ebben a fejezetben az ezt megcélzó kezdeti megközelítésünket ismertetem.

A kétdimenziós Multiple Line Scanning technikánkat kiegészítettük egy nagy sebességű piezoelektromos objektív pozicionáló használatával hogy 3D trajektóriákat pásztázzunk

nagy térbeli és időbeli felbontással. A galvanomotorokkal végzett kétdimenziós pásztázást precízen szinkronizáltuk a z-irányban mozgó objektív helyzetével, amelyet nagy sebességű rezgésbe hoztunk. A technikát Roller Coaster Scanning-nek neveztük el (Katona et al., 2011). Segítségével akár 250  $\mu\text{m}$  hosszú dendrit nyúlványt is egyszerre tudtunk mérni *in vitro*. A technika nagy látómezőt (akár 650  $\mu\text{m}$  x 650  $\mu\text{m}$ ), elegendő z-tartományt (akár 25  $\mu\text{m}$ ) és a kétfoton mikroszkópiára jellemző kiváló felbontást (< 450 nm) tesz lehetővé nagy ismétlési frekvenciák (150-690 Hz) mellett, a pixel idők limitálása nélkül. A Roller Coaster Scanning technika használatával körülbelül 27 szer nagyobb esélyünk volt 40  $\mu\text{m}$  hosszú dendritikus nyúlványokat vizsgálni, mint kétdimenziós technikákkal lett volna.

Ezek a tulajdonságok tették lehetővé, hogy spontán eseményeket figyelhessünk meg a hipokampusz CA1 stratum radiatum interneuronjainak kiterjedt dendritfáján (Katona et al., 2011). Ebben a kutatásban aktív szinaptikus bemeneteket kerestünk az interneuronok hosszú dendritszakaszain spontán hálózati események alatt *in vitro*, és különféle kiterjedt, dendritikus spike-okat valamint kicsi egyedi eseményeket is találtunk. Ezeket az eseményeket fokális szinaptikus stimulációval és kétfoton uncaging-gel reprodukáltuk, hogy a farmakológiai tulajdonságaikat elemezhessük, és hogy kimérjük hány és milyen eloszlású egyidejű bemenet kell az aktiválásukhoz. Azt találtuk, hogy NMDA receptor függő dendritikus spike-ok jelennek meg ha körülbelül 10 közeli bemenet aktiválódik egyszerre, és ez szupralineáris összegződést kelt kicsi (~14  $\mu\text{m}$ ) integrációs zónákban.

**3. Tézis:** Új eljárást valósítottam meg a három dimenzióban pásztázó, akusztó-optikai eltérítőkön alapuló mikroszkóp új szoftveres és elektronikai vezérlésével, valamint új elektronikus mérési és adatkiértékelési módszerekkel. A módszer áttetsző mintán legalább 700\*700\*2000  $\mu\text{m}^3$ -es térfogatban képes mérési adatok felvételére véletlen címzésű

*módban. A módszert neuronhálózatok aktivitásának valósídejű mérésére alkalmassá tettem.*

A tézishez kapcsolódó publikációk: Rozsa et al., 2007; Katona et al., 2012.; Chiovini et al., 2014.

Fejlesztéseink harmadik lépcsőjében célunk egy háromdimenziós, véletlen bejárásra képes lézer pásztázó kétfoton mikroszkóp megalkotása volt, ami mentes a korábbi megoldások mechanikai korlátaitól. Az ideális 3D mikroszkópnak két különböző feltételnek kell megfelelni minél nagyobb pásztázási térfogatban. Először is képesnek kell lennie az aktivitást nyomon követni nagy sebességgel egy sejt háromdimenziós dendritfáján olyan nagy térbeli felbontással, hogy a dendritikus tüskék is felbonthatóak legyenek. Másrészt a lehető legnagyobb térfogatot kell elérnie, hogy minél több idegsejt sejt szintű aktivitása egy időben nyomon követhető legyen.

Számos új technológiát fejlesztettek ki háromdimenziós populáció és nyúlványszintű aktivitás mintázatokhoz, de 2012-ben ezek még igen korlátozottak voltak akár *in vitro*, akár *in vivo* mérésekhez. Az akusztó-optikai (AO) pásztázás, kombinálva az egy pontban gerjesztő kétfoton mikroszkópiával igen mélyre tud hatolni az élő szövetben és eközben – a hagyományos pásztázási eljárásokkal szemben – nagyságrendekkel megnöveli a sebesség és a jel gyűjtési hatékonyság szorzatát.

Egy korábbi munkánkban optikai szálakon alapuló 3D véletlen elérésű kétfoton mikroszkópot vázoltunk fel, ami egy AO eltérítőt használt, hogy a lézerfényt váltakozva a szálakba csatolja (Rozsa et al., 2007). A cél bizonyos szempontból egyszerűbben is elérhető, ha négy AO eltérítőt sorban alkalmazunk, ezekkel ugyanis mindhárom dimenzióban pozícionálható a fókuszpont, ha szinkronban és gyorsan változó frekvenciájú meghajtó jeleket alkalmazunk.

Egy részletes optikai modellt dolgoztunk ki a négy AO eltérítőt tartalmazó rendszerre. A modell által javasolt elrendezés szerint egy nagy apertúrájú (15-17 mm) optikai elrendezést készítettünk és egy kétfoton mikroszkópba csatoltuk (Katona et al., 2012). Legfontosabb különbség mások megoldásaihoz képest, hogy nálunk az AO eltérítők két fizikailag és funkcionálisan is eltérő csoportot alkotnak. Az első eltérítő pár hozza létre a fókusz mélység változtatást, míg a véletlen címzésű eltérítésért az x-y síkban csak a második kristálypár felelős. Ez az elrendezés a pásztázási tartományt körülbelül 2,7-szeresre növelte. Ezen túl nem csak a meghajtó függvény, de az eltérítő geometriája, a  $\text{TeO}_2$  kristály orientációja és sáv szélessége is különbözik a két kristálypárban. Ezek a faktorok együttesen teszik lehetővé az akár 720  $\mu\text{m}$ -es látómezőt Olympus 20 $\times$  objektívvel valamint a több, mint 1100  $\mu\text{m}$ -es látómezőt Nikon 16 $\times$  objektívvel. Ugyan a térbeli feloldás csökken az objektív fókuszának közepétől távolodva mind tengely mind sugár irányban, egy központi térfogatban (körülbelül  $290 \times 290 \times 200 \mu\text{m}^3$ ) a fókuszolt viszonylag kicsi marad ( $x, y < 0.8 \mu\text{m}$ ,  $z < 3 \mu\text{m}$ ), ami elegendő nyúlványok feloldásához. Ezen túl a folt átmérője nem haladja meg az 1,9  $\mu\text{m}$ -t a teljes látómezőben (több, mint  $1100 \times 1100 \times 3000 \mu\text{m}^3$  átlátszó mintában) lehetővé téve a sejtestek vizsgálatát.

Speciális elektronikákat és szoftvert fejlesztettünk ki az AO pásztázást meghajtó elektromos jelek szintéziséhez. A fókuszpont pozícióját és mozgását összesen nyolc paraméter szabja meg, négy a kezdő akusztikus frekvenciát, másik négy pedig a frekvencia emelkedés sebességét határozza meg. A jelek finom perturbálásával különböző optikai hibákat is kompenzálni tudtunk (dinamikus hiba kompenzáció). Végezetül mind a nyolc paramétert mérési ciklusonként (tipikusan 33,6  $\mu\text{s}$ ) fel kell tölteni a szintetizáló elektronikába, miközben a detektorok jelét szinkronban mintavételezzük. Kiegészítettük a korábbi mikroszkópjainkhoz is használt mikroszkóp vezérlő szoftverünket, az új mérési módokkal, az



AO szkennelssel történő kép, 3D Multiple Line Scanning és tömb készítő funkciókat implementáltunk. Új háromdimenziós sejt kereső, pontkezelő és trajektória kijelölő eszközöket fejlesztettünk ki, továbbá egy háromdimenziós virtuális valóság eszközt is.

Hogy bizonyítsuk rendszerünk időbeli felbontását, terjedő aktivitás jelenségeket vizsgáltunk akut agyselektekben hipokampális idegsejteken. Patch-clamp elvezetést végeztünk CA1 piramis sejtekből miközben a sejteket a zölden fluoreszkáló  $\text{Ca}^{2+}$  szenzorral, Fluo-5F-el és a pirosan fluoreszkáló Alexa 594-el töltöttük fel. A sejtet befoglaló vizsgált térfogat  $700 \times 700 \times 140 \mu\text{m}^3$  volt. A sejttestbe juttatott áram injekciókkal kiváltott akciós potenciálok hatására keletkező dendritikus  $\text{Ca}^{2+}$  jeleket hetvenhét a kísérletező által kiválasztott 3D pozícióban tudtuk mérni a sejt nyúlványrendszerén. Más kísérletekben akár vékony nyúlványokban is pusztán ez optikai módszerrel tudtuk mérni az akciós potenciálok vagy dendritikus spike-ok terjedési sebességét.

Egy nemrég publikált munkánkban az AO pásztázást parvalbumint tartalmazó interneuronok dendritikus spike-jainak vizsgálatára használtuk (Chiovini et al., 2014), bizonyítva, hogy 3D AO mikroszkópunk valóban alkalmas olyan kérdések megválaszolására, melyek eléhetetlenek más technológiákkal.

Hogy kipróbáljuk rendszerünk képességeit *in vivo* körülmények között, felnőtt, altatott egerek látókérgében  $\text{Ca}^{2+}$  jeleket vezettünk el idegsejtek halmazaiból. A  $\text{Ca}^{2+}$  koncentráció változások kimutatására OGB-1-AM, illetve a glia sejtek szelektív jelölésére sulforhodamine-101 keverékét injektáltuk az agyba. Az elért teljes látómező  $400 \times 400 \times 500 \mu\text{m}$  volt. Először egy referencia tömb mérését végeztük el, mely alapján egy automatikus algoritmussal megkerestük az idegsejtek és glia sejtek középpontjait. Az algoritmus

eredményeként kapott 3D koordináta listát jártuk be az aktivitás nagy sebességű mérése végett. Ezután nyolc különböző irányban mozgó fehér csíkokat mutattunk az állatnak. Összehasonlítottuk az egyszerre mért 375 sejt választát a csíkok irányával (összesen 28,125  $\text{Ca}^{2+}$  tranzienszt vezettünk el) és orientációra illetve mozgásirányra szelektív, valamint a stimulusra nem szelektív sejteket találtunk a populációban. Egy ilyen populáció mérés esetén a jel-zaj viszony tipikusan körülbelül 50 szeresére emelkedik a hagyományos pásztázási eljárásokhoz képest. Ezek a kísérletek bizonyították, hogy az AO pásztázás képes az aktivitásmintázat mérésére nagy, 3D-ben elhelyezkedő neuronhálózatokban *in vivo*, akár a legösszetettebb mérési eljárások közben is.

## EREDMÉNYEK ALKALMAZÁSA

Az AO technológia kiválóan bizonyított biológiai mérésekben, ahol a funkció feltérképezése a cél három dimenzióban elszórt érdekes mintarészletekből. Például vizsgálni lehet az aktivitást egyetlen idegsejt több nyúlványában egyszerre (Chiovini et al., 2014), vagy feltérképezhető az aktivitásmintázata igen nagy idegsejt hálózatoknak is (Katona et al., 2012).

Optikai szempontból a 3D AO mikroszkóp közel jár az objektívek elméleti teljesítő képességéhez, de sok tekintetben még továbblépési lehetőségek kínálóznak. A további fejlesztésekkel szeretnénk a mikroszkópot kiterjeszteni, hogy több agyterületen egyszerre pásztázza a szenzoros, motoros és a magasabb rendű kérgi területek közötti kommunikációt vizsgálhassuk, továbbá szeretnénk a mikroszkópot fény stimulációs képességekkel is felruházni, hogy a 3D pásztázás közben az idegsejt-kapcsolatokat funkcionális módszerekkel fel tudjuk térképezni. Tervezzük további új pásztázási

eljárások kidolgozását, amik a gyors fiziológiai mérésekhez szükséges sebességet és flexibilitást biztosítják, és remélem, hogy e fejlesztésekkel az AO technológia el fogja foglalni méltó helyét az agykutatás eszköztárában.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm barátomnak és témavezetőmnek, Dr. Rózsa Baláznak, hogy együtt dolgozhattunk az elmúlt években.

Sok köszönettel tartozom a társszerzőknek és a többi kollégámnak a felém nyújtott barátságukért és tudásukért valamint az együtt töltött csodás időkért, különösen: *Bojdán Alexandra, Chiovini Balázs, Csikor Ferenc, Erdélyi Ferenc, Gündisch Dorina, Hájos Norbert, Hillier Dániel, Judák Linda, Káli Szabolcs, Kaszás Attila, Maák Pál, Pálfi Dénes, Roska Botond, Sptizer Klaudia, Szabó Gábor, Szadai Zoltán, Szalay Gergely, Tamás Gábor, Turi Gergely, Vági András, Varjú Patricia, Veress Máté.*

Hálás vagyok Roska Tamás, Szolgay Péter és Vizi E. Szilveszter professzor uraknak, hogy lehetőséget biztosítottak a kutatásaimhoz az Egyetemen és az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetében.

Munkámat a következő pályázatok segítették: OM-00131/2007, OM-00132/2007, GOP-1.1.1-08/1-2008-0085, NK 72959, Magyar Tudományos Akadémia pályázata, Francia-Magyar pályázat (TÉT\_0389), Svájci-Magyar pályázat SH/7/2/8, KMR\_0214, FP7-ICT-2011-C 323945.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném kifejezni el nem múltó hálámat feleségem Viki és fiaim Dani és Ádám felé, akik sok éjszakán át nélkülöztek engem, és akik mindig osztoztak velem örömben is, bánatban is.

# PUBLIKÁCIÓS LISTA

## **A dolgozathoz kapcsolódó folyóiratbeli publikációk**

**Katona G**, Kaszas A, Turi GF, Hajos N, Tamas G, Vizi ES, Rozsa B (2011) Roller Coaster Scanning reveals spontaneous triggering of dendritic spikes in CA1 interneurons. Proc Natl Acad Sci U S A 108:2148-2153

**Katona G**, Szalay G, Maak P, Kaszas A, Veress M, Hillier D, Chiovini B, Vizi ES, Roska B, Rozsa B (2012) Fast two-photon in vivo imaging with three-dimensional random-access scanning in large tissue volumes. Nat Methods 9:201-208.

Lorincz A, Rozsa B, **Katona G**, Vizi ES, Tamas G (2007) Differential distribution of NCX1 contributes to spine-dendrite compartmentalization in CA1 pyramidal cells. Proc Natl Acad Sci U S A 104:1033-1038. A. Lorincz and B. Rozsa contributed equally to this work.

Rozsa B, **Katona G**, Vizi ES, Varallyay Z, Saghy A, Valenta L, Maak P, Fekete J, Banyasz A, Szipocs R (2007) Random access three-dimensional two-photon microscopy. Appl Opt 46:1860-1865.

## **A szerző további folyóiratbeli publikációi**

Beke D, Szekrenyes Z, Palfi D, Rona G, Balogh I, Maak PA, **Katona G**, Czigany Z, Kamaras K, Rozsa B, Buday L, Vertessy B, Gali A (2013) Silicon carbide quantum dots for bioimaging. Journal of Materials Research 28:205--209.

Chiovini B, Turi GF, **Katona G**, Kaszas A, Erdelyi F, Szabo G, Monyer H, Csakanyi A, Vizi ES, Rozsa B (2010) Enhanced dendritic action potential backpropagation in parvalbumin-positive basket cells during sharp wave activity. Neurochemical research 35:2086-2095.

Chiovini B, Turi GF, **Katona G**, Kaszas A, Palfi D, Maak P, Szalay G, Szabo MF, Szabo G, Szadai Z, Kali S, Rozsa B (2014) Dendritic

spikes induce ripples in parvalbumin interneurons during hippocampal sharp waves. *Neuron* 82:908-924.

Holderith N, Lorincz A, **Katona G**, Rozsa B, Kulik A, Watanabe M, Nusser Z (2012) Release probability of hippocampal glutamatergic terminals scales with the size of the active zone. *Nat Neurosci* 15:988-997.

Rozsa B, **Katona G**, Kaszas A, Szipocs R, Vizi ES (2008) Dendritic nicotinic receptors modulate backpropagating action potentials and long-term plasticity of interneurons. *Eur J Neurosci* 27:364-377.

Tonnesen J, **Katona G**, Rozsa B, Nagerl UV (2014) Spine neck plasticity regulates compartmentalization of synapses. *Nat Neurosci* 17:678-685.

Összesített impakt faktor: 98,5