

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Dr SÁRY GYULA

„A MAKÁKÓ MAJOM LÁTÓRENDSZERÉNEK ELEKTROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATA” c. DOKTORI ÉRTEKÉZÉSÉRŐL

Dr Sály Gyula értekezésében a makákó látórendszerének vizsgálatát tűzte ki célul, éber, viselkedő állatokban. A kísérletekben különböző vizuális ingerekre adott, extracellulárisan elvezetett egysejt válaszokat analizál. A vizsgált idegrendszeri területek közül az egyik a látópálya első átkapcsoló állomása a thalamus corpus geniculatum laterale (CGL) magja, a másik az egyik legmagasabb szintű alakfelismerésért felelős látóközpont, az inferotemporális kéreg (IT). A kísérletek során azonosítja a receptív mezőt meghatározó tényezőket, illetve vizsgálja a kiváltott válaszok viselkedés-függő modulációját. Nem is kell hangsúlyozni, hogy a legrelevánsabb információkat a vizuális környezet kódolásával és percepciójával kapcsolatban éber, főemlősökön végzett vizsgálatok szolgáltatják ezért a téma mindenképp fontos, aktuális és izgalmas.

Az értekezés disszertáció formában került benyújtásra, témaköréhez 22 cikk tartozik. Ebből négy review, 18 eredeti közlemény. A 18 eredeti közleményből jelölt kettőben utolsó szerző, hétben első szerző és kilencben társszerző. A legrégebbi közlemény 1993-ból származik. Az értekezés eredmény fejezetében hat cikk eredményei nem kerültek tárgyalásra (12., 14., 16. 19. 20. 22 számú cikk).

Az értekezés az MTA által előírt, hagyományos formát követi. A lényeges megállapításokat az egyes alfejezeteknél ismertetem.

1. Bevezetés

Az értekezés *Bevezetése* világosan, érthetően foglalja össze a dolgozat szempontjából releváns elméleteket, adatokat a látási információk feldolgozásáról.

Kérdés a bevezetéshez:

Az *Bevezetésben* összefoglalja az IT helyét a ventrális vizuális pályában és a többi corticalis terület szerepét az IT tulajdonságainak leírásában. Mint minden kérgi terület az IT is jelentős thalamikus bemenetet kap. Ismer-e bármilyen adatot arra nézve, hogy mi lehet ennek a thalamikus inputnak a funkciója az IT-ben? Elképzelhetőnek tartja-e, hogy magasabb rendű, kérgi eredetű látási információ a thalamus (pl. pulvinar) közvetítésével jut el az IT-be (Sherman és Guillery elmélete alapján)?

2. Kísérleti módszerek

A módszertani fejezet kielégítő részletességgel tárgyalja az alkalmazott viselkedési, fiziológiai és statisztikai módszereket.

Kérdések, megjegyzések a Módszerek fejezethez:

1. Az extracelluláris elvezetések legnagyobb problémája az egyedi sejtek azonosítása. A módszer fejezetben nincs részletezve milyen módszerrel történt az egysejt-diszkrimináció. A dolgozat nem tartalmaz nyers adatot, egysejt autokorrelogramokat, így nem megállapítható mekkora probléma volt az egysejt aktivitás izolálása.
2. A Poisson aktivitásmináztat analízist eredetileg agykérgi idegsejtekre dolgozták ki. Rendelkezik-e saját, vagy irodalmi adattal, amely igazolná, hogy a talamikus sejtek tüzelési aktivitása is követi a Poisson-eloszlást, tehát e módszer a talamus sejtek esetében is alkalmazható.
3. A 22. oldalon található szövettani ábra, felbontása nagyon rossz. Nehezen kivehető az elektród pozíciója. Nem egyértelmű, hogy valóban a CGL-ben, vagy az attól rostralis retinális rostkötegben helyezkedik el.

3. Eredmények

Az eredmények jó módszertani bontásban tárgyalják a különböző elvezetési területeken és körülmények között szerzett megfigyeléseket. Jó szerkesztési elv, hogy minden alfejezet elején az eredményeket röviden, tömören összefoglalja, majd részletes leírásuk után levonja az eredményekhez közvetlen tartozó konklúziókat. Amit tematikus szempontból legjobban sajnálok, hogy nem sikerült ugyanolyan kísérleti körülmények között vizsgálni, az IT illetve a CGL aktivitást, hogy összehasonlítható legyen milyen mértékben befolyásolják az egyes viselkedés szituációk (szemmozgás, figyelem) az adott terület aktivitását. Természetesen érthető, hogy egy másfél évtizedes, három laborban végrehajtott kutatási program esetében ez nagyon nehéz vállalkozás lenne.

Formai szempontból egy megjegyzésem van, hiányolom a használt vizuális stimulusok színes ábráit. Több kísérletben vizsgálta a színek elvonásának szerepét és színes ábrák hiányában nehéz beleélnünk magunkat a majom látórendszerének helyzetébe.

Az egyes alfejezetekről részletesen.

3.1 A CGL aktivitása szemmozgások alatt.

Ismert, hogy szemmozgás során gátolt a vizuális információ-áramlás, ennek pontos mechanizmusa azonban nem ismert. Jelölt kísérleteiben szemmozgásokhoz kapcsolt aktivitás-változásokat rögzít a legelső centrális látóközpontban a CGL-ben. A sejtek 15-20%-ában csökkent az aktivitás saccad során, 30-40%-ban a szemmozgást követően facilitáció következik be.

- 1) Bizonyos CGL sejtek spontán szemmozgások alatt csökkentették mások a szemmozgások végén fokozták aktivitásukat. Mekkora volt az átfedés e két CGL sejtpopuláció között?
- 2) Kétféle szemmozgás alatt rögzítette az aktivitást, spontán sötétben végzett, illetve irányított saccad során. Volt-e olyan sejt, amelynek aktivitását mind spontán, mind irányított szemmozgás alatt rögzítették? Ha igen, konzisztens volt-e a sejtek aktivitása a kétféle szemmozgás alatt?

- 3) Több CGL sejt az irányított saccad során először gátlódott, majd fokozta aktivitását, ami egy rebound jelenségre emlékeztet. Vizsgálták-e, hogy az alacsony küszöbű T-csatornák által közvetített, gyors, thalamikus burst-ok előfordulnak-e a szemmozgást követő aktivitás fokozódás során?
- 4) Mivel magyarázható a viszonylag magas alapaktivitás a primer látómagban teljes sötétségben?
- 5) A perisaccadikus moduláció morfológiai alapjaként a CGL-ben egy Zhu és Lo által 1996-ban javasolt pályát feltételez, mely a colliculus mély rétegeiből a thalamus centrolateralis magján keresztül halad. Ezen a thalamikus sejtek a n. reticularis thalami-n keresztül küldenének gátló jeleket a CGL-ben. Az nRt azonban topografikus, szektoros elrendeződésű struktúra, tehát zömében abba a thalamus magba vetít vissza, ahonnan inputot kap. Ismer-e olyan adatot, mely alátámasztaná, hogy a centrolateralis magból bemenetet kapó nRt szektor a CGL-be vetítene?
- 6) Lehetségesnek tartja-e a vizuális kéreg szerepét az CGL perisaccadikus modulációjában? Ismert-e a V1 perisaccadikus aktivitása?
- 7) A kísérletek az CGL sejteknek csak mintegy 15-20%-ában tudott kimutatni 50%-os spontán aktivitás csökkenést. A vizuális percepció megszakadása a szemmozgások alatt nagyon robosztus jelenség. Elképzelhető-e, hogy ilyen csekély változás elegendő ehhez, vagy más területen kell keresni az ezért felelős mechanizmusokat?

3.2 . Feladatfüggő LGN aktivitás

Két kísérleti paradigmában igazolja, hogy a pontos viselkedési körülmények megváltoztatják a CGL sejtek válaszadási tulajdonságait. A QUIZ feladatban a majmoknak kellett kitalálni a feladat során a szabályt, hogy vagy a mért CGL sejt receptív mezejébe vagy az ezzel ellentétes oldalra pillantsanak. A két majom közül az egyikben jelentős modulációt találtak.

- 1) A CGL aktivitás jelentősen fokozódott akkor is, ha nem a sejt saját receptív mezeje felé történt a szempillantás. A válasz még a saccad megkezdése előtt, hasonló latenciával történt a receptív mező, illetve az ellenoldali mező felé történő pillantás esetében. Hogyan lehetséges a CGL-ben ilyen korai válaszfokozódás még akkor is, ha az egész folyamat nem is érinti a sejt receptív mezejét?
- 2) Azokban az esetekben, amikor a CGL sejt saját receptív mezeje felé pillantott a majom, mennyivel fokozódott tovább az aktivitás, amikor a saccad elérte a receptív mezőt?
- 3) Kimutatható volt-e ebben az esetben is presaccadikus szupresszió, illetve postsaccadikus facilitáció a megfelelő időtartományban?

A GO-No GO feladatban egy központi fixációs pont színváltozása jelezte, hogy az állat hajtson-e végre saccadot vagy nem.

- 4) Aktivitás fokozódást csak a blokkokban végrehajtott kísérleteknél találtak. Mi lehet ennek a magyarázata?
- 5) Volt-e különbség az aktivitás fokozódásban a GO illetve a NO GO feladatban a kulcsperiódus során, amikor a majomnak döntenie kellett?

3.3 . IT neuronok stimulus-specifitását befolyásoló tényezők. 3.3-3.7 fejezet

Az IT régió a vizuális ingerfeldolgozás magas szintjén álló terület, amely alakfelismerésért felelős. Ezekben a fejezetekben azt vizsgálták, hogy a vizuális ingerek mely paraméterei (színek, kontúrok, belső kontúrok) befolyásolják az IT neuronok válaszadását. Vizsgálták továbbá, hogy az IT neuronok képesek-e azonosítani a tárgyakat, ha azoknak csak az ún. illuzórikus kontúrjai látszódnak.

- 1) A 3.5.3 ábra és az ezt követő analízis szerint az IT neuronok viszonylag mérsékelt alakszelektivitással rendelkeznek. A bemutatott IT sejtek jelentős kiváltott választ mutatnak vagy a legkülönbözőbb alakú geometriai formákra (kocka háromszög stb.), vagy a legkülönbözőbb dolgokat ábrázoló fényképekre (kacsa, kehely, kereszt, torzó). Ezek az adatok mennyiben állnak szemben az IT alakfelismerésben gondolt szerepével illetve a különböző inger kategóriákra szelektív kolumnák vagy IT régiók meglétével?
- 2) Kimutatható volt bármelyik vizsgált esetben az egysejt válaszban gamma moduláció? Vizsgálták-e esetleg a helyi mező potenciált ebben a tekintetben?
- 3) Van-e adat arra, arra nézve hogy felszíni vagy mély rétegekből történtek az elvezetések?
- 4) Történt-e kísérlet az interneuronok és a piramis sejtek megkülönböztetésére, spike-alak, vagy spontán tüzelési aktivitás alapján?
- 5) Illuzórikus kontúrok esetében megfigyelhető volt-e esetleg valamilyen tanulási jelenség a kísérletek során? Azaz, ugyanannak a sejtnek növekedett-e a válaszamplitúdója vagy csökkent-e a válaszlatencia a feladat előrehaladása során?
- 6) A disszertációban felmerült, hogy az illuzórikus kontúrok felismerése top-down vagy bottom-up folyamat eredménye az IT-ben. Ismert-e, hogy a V2-ben, ahol szintén léteznek illuzórikus kontúrokra érzékeny sejtek, a válaszlatencia, hosszabb vagy rövidebb-e, mint az IT-ben?

3.4. Feladatfüggő moduláció az IT kéregben 3.8-3.9 fejezet

A kísérletek során mérsékelt, feladatfüggő változásokat mutattak ki az IT kéregben fokozott figyelmet igénylő feladat során.

- 1) Az első kísérlet során a majmoknak „delayed match to sample” feladatokat hajtottak végre. Az IT neuronok nem tettek különbséget a match és non-match kondíciók között. A 49 sejtből három mutatott fenntartott aktivitást a két stimulus között és válaszolt a stimulusra. Ezek alapján nem tűnik megalapozottnak az összefoglaló megállapítás, hogy az IT sejtek feladatfüggő modulációt mutatnak.
- 2) Ebben a kísérletben miért nem a jól bevált ábrákat használták? Nem lehet, hogy az egyszerű vonalak, sávok nem optimális stimulusok az IT sejtek számára?
- 3) A második kísérletben az IT neuronok válaszait hasonlították össze egyszerű fixációs feladatban, illetve fokozott figyelmi állapotban, amikor az állatnak felismerési tesztet kellett végrehajtania. Érdekes módon az IT neuronok válaszában mértéke nem mutatott különbséget a két kondíció között. A válaszlatencia is mindössze csak 6-8%-al csökkent. Összességében ez egy igen minimális moduláció egy ilyen magas rendű kérgi területen. Különösen, ha összevetjük az eredményeket a sokkal alacsonyabb szintű LGN hasonló vizsgálataival, illetve a V1-ben történt hasonló vizsgálatokkal. Mi lehet a magyarázata ennek a viszonylagos rezisztenciának az IT válaszban a különböző kondíciókra?

4) Az CGL-ben már jelentős változás volt az aktivitásban a kulcsperiódus során, amikor a feladat típusát jelző inger megjelent de még maga a vizuális inger nem (3.2.4) ábra. Volt-e hasonló aktivitás az IT neuronok esetében is?

5) Kimutatható-e a szemmozgások alatti válasz szupresszió az IT-ben?

4 Általános diszkusszió

A diszkusszióban, megfelelően és mértéktartó módon tárgyalja a kísérleti eredmények tágabb összefüggéseit.

Kérdések a diszkusszió fejezethez:

1) Rendelkezésre áll-e bármilyen saját adat a kategória szelektív kérgi oszlopokkal kapcsolatban az IT-ben? Előfordultak-e egy penetrációban geometriai formára és képekre szelektív sejtek?

2) A diszkusszióban az IT kolumnáris szerveződéséről olvashatunk, mely szerint az egymás melletti IT oszlopok eltérő, de egymással rokon vonásokat kódolnak. Nem luxus-e egy ilyen magas szintű kérgi területen a kolumnáris szerveződés? Nem sokkal kisebb-e a kódolható formák száma, a kombinációk lehetősége, ha egy oszlop több ezer sejtje hasonló típusú dolgot kódol, ahelyett, hogy elszórt egyedi neuronokból álló populációk tetszőleges kombinációja hordozná az információt az adott formáról?

3) Az IT oszlopok jelenléte utalhat-e arra, hogy léteznek véges számú alap formák (kategóriák), amire az IT sejtek érzékenyek és minden észlelt környezeti elem visszavezethető ezen alapformákra (illetve ezek módosított változataira, kombinációira)?

Mindent összevetve az ismertetett adatok egy hosszú kutatási program eredményei, melyben jelölt munkája meghatározó. Ezek alapján, javaslom a nyilvános vita kitűzését és a mű elfogadását.

Budapest, 2012-09-24



Dr Ácsády László
MTA Doktora