

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Sáry Gyula „A makákó majom látórendszerének elektrofiziológiai vizsgálata” c. MTA doktori értekezéséről.

Primátákon végzett viselkedéses elektrofiziológiai kutatások hazánkban sajnos csak a szegedi és pécsi laboratóriumokban folynak. Az ilyen kutatásoknak pedig egyre nagyobb a jelentősége, mert a primáták központi idegrendszere hasonlít legjobban az emberéhez, és a modern funkcionális képalkotó eljárásokkal embereken nyert indirekt adatokat csak magasabb rendű emlősökön végzett invazív elektrofiziológiai vizsgálatokkal lehet tovább tanulmányozni. Sáry Gyula akadémiai doktori értekezése a szegedi idegéletteni műhelyben végzett kutatásainak eredményeit ismerteti. Ezek a kutatások a látási információfeldolgozás más specioseken nem tanulmányozható, magasabb szintű mechanizmusainak feltárását célozzák mikroelektrofiziológiai módszerekkel viselkedő makákó majmokon. A szerző téziseiben 22 tudományos közleményt jelölt meg, amelyek az értekezés témájával kapcsolatos eredményeit ismertetik. A közelmúlt vonatkozó szakirodalmát áttekintve megállapítható, hogy Sáry dr. kutatásai illeszkednek a témában folyó mikroelektrofiziológiai kutatások fő irányába, és közleményeire a nemzetközi irodalom hivatkozik.

Az értekezés 124 oldal terjedelmű, összesen 63 ábrát, 5 táblázatot és 305 irodalmi hivatkozást tartalmaz. Az értekezés központi része a Sáry dr. által végzett kilenc kísérletsorozat eredményeit ismertető 68 oldalas fejezet. Előtte a 7 oldalas rövid bevezetésben a szerző tisztázza a fogalmakat és összefoglalja célkitűzéseit. A valamennyi vizsgálatra vonatkozó kísérleti és statisztikai módszerek egy 11 oldalas fejezetben találhatóak. Az eredményeket tartalmazó fejezetek végén rövid diszkussziókban értékeli az adott alfejezetben ismertetett eredményeket. Az értekezést lezáró 14 oldalas „Általános diszkusszió” c. fejezetben az eredmények összefoglaló értékelését olvashatjuk az irodalmi adatokkal összevetve és a szerző levonja a következtetéseit.

Megállapítható, hogy az értekezés mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel az MTA Doktori Tanácsa által felállított követelményeknek. Formai szempontból apró kritikai megjegyzésem, hogy a szerző nagyon szereti a „stimulus” kifejezést, olyankor is azt használja, amikor magyar szavakat is alkalmazhatna és a saccadikus szó hol k-val, hol c-vel szerepel a szövegben.

Rátérve az disszertáció értékelésére először az alkalmazott módszereket kell kiemelni. Éber viselkedő majmokon végzett elektrofiziológiai kutatások a legnehezebb módszerek közé tartoznak. Nem véletlen, hogy a szenzoros rendszerek elektrofiziológiai vizsgálatainak többségét ma is altatott állatokon akut kísérletekben végzik. Az ismertetett kutatásoknál maga az állatok előkészítése a konkrét elvezetésekre több, esetenként hat hónapot vett igénybe. Ez és az etikai szabályok magyarázzák, hogy ilyen vizsgálatoknál általában csak egy-két állaton nyert eredmények kerülnek ismertetésre a közleményekben. Az éber, viselkedő állatokon végzett kísérleteknél sok mellékesnek tűnő tényezőt is figyelembe kell venni, amelyek az akut kísérleteknél fel sem merülnek. Az adatok nagyobb variabilitása részben ezzel is magyarázható. Sáry dr. által alkalmazott viselkedéses kísérleti módszerek mindenben megfelelnek a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott eljárásoknak. Ez nem véletlen, hiszen a módszereket a szerző részben a leuveni egyetem laboratóriumában sajátította el, amely az egyik legelismertebb ilyen tudományos műhely Európában, és a kísérletek egy részét is a leuveni egyetem munkatársaival együttműködésben végezte.

Az elektrofiziológiai elvezetésekénél a hagyományos, egy mikroelektróddal végzett extracelluláris elvezetési technikát alkalmazta. Ez biztosította, hogy egyidejűleg valóban egy neuron aktivitását tanulmányozhatta, viszont mint a szerző is említi az egyes sejtek tevékenységét csak viszonylag rövid ideig (max. 50 perc) tudta vizsgálni. Az egyes kísérletek adatai kellő számú sejt aktivitásának statisztikai elemzéséből származnak, a módszer hátránya viszont az, hogy nem teszi lehetővé sejtegyüttesek aktivitásának elemzését, amely ma az

extracelluláris elektrofiziológiai kutatásokban egyre fontosabb irányzat. Ezért említettem, hogy a szerző „hagyományos” elvezetési módszert alkalmazott kísérleteiben. Problémát jelent a viselkedéses majomkísérleteknél az is, hogy a hosszas betanítás után a kutatók igyekeznek a kísérleti állatot minél hosszabb ideig használni, így az egyes elektródok pontos szövettani lokalizációja csak sokára végezhető el. Ezt a szerző is említi a szövettani módszereket ismertető fejezetben.

Az értekezésben a módszerek ismertetése világos, jól követhető, egyetlen kritikai megjegyzésem, hogy a szerző nem következetes abban, ahogy az egyes kísérletekben alkalmazott állatok számát megadja. A corpus geniculatum laterale (CGL) vizsgálatok leírásánál nem említi, hogy hány állatból származnak az adatok, a későbbi alfejezeteknél (pl. 3.5, 3.6, 3.9) viszont a kísérleteknél használt állatok betűkódját is pontosan megadja.

A látórendszer különlegessége, hogy a receptorokban keletkezett jelek a retinában már jelentős feldolgozáson esnek át. Így a CGL tulajdonképpen nem tekinthető „az egyetlen szubkortikális mag”-nak. A klasszikus szenzoros fiziológia dogmája szerint, amelyre a szerző is hivatkozik (5.o.) a bevezetésben: A CGL a „látási hierarchia alsó szintjének tekinthető, amelynek az lenne a feladata, hogy a retinából érkező jeleket hűen közvetítse a primer látókéregbe”. Később, maga is felveti, hogy ha csak ez a feladat, azt egy pálya is megvalósítja, ez esetben a CGL-re nincs szükség. Ma már nyilvánvaló, hogy a CGL nem egyszerű „relay” állomás, hiszen a különböző szubkortikális és kortikális területekről a CGL-be érkező hatások az áthaladó információt jelentősen modulálják, ott komoly információ feldolgozás történik. Ezekről a folyamatokról azonban kevés ismerettel rendelkezünk. Jelentősek ezért a szerző által végzett vizsgálatok, hiszen ezeket a hatásokat éppen ilyen viselkedéses kísérletekben lehet tanulmányozni.

A sötétben végzett spontán, ill. ingervezérelt saccadok elemzésekor fontos megfigyelése a szerzőnek, hogy a CGL sejtaktivitás csökkenés már 90-120 ms-al a mozgás

megindulása előtt megjelenhet. Fel kell tennem a kérdést, hogy mi a véleménye a szerzőnek, a motoros tervezés mely szintjéről származhat a CGL-ben aktivitáscsökkenést kiváltó hatás?

A saccadot követő aktivitás növekedés a látórendszer különböző szintjein jól ismert jelenség, amely pl. a V1-ben a lokális mezőpotenciálok fázis-összerendeződésével jár együtt. (Rajkai és mtsai Cerebral Cortex, 2008, 18: 200-209.) Van-e a szerzőnek adata ilyen jelenségről a CGL-ben?

Az inferotemporális kéreg (IT) a vizuális rendszer legmagasabb szintjét jelenti. Ezen a szinten történő komplex információ feldolgozás vizsgálata bonyolult feladat. Sáry dr. jó érzékkel választotta ki azokat a kérdéseket, amelyeket módszerével elemezni tudott. Különösen érdekesek az ingerábrák felszíni tulajdonságainak kivonásával és az illuzórikus kontúrokkal kapcsolatos eredmények. A szerző hivatkozik arra, hogy hasonló jellegű kísérleteket korábban narkotizált állatokon végeztek. Kérdezem, hogy véleménye szerint a komplex vizuális ingerek feldolgozásában mi az a plusz, ami éber állapotban a válaszokban megfigyelhető, viszont narkózisban nincs meg.

Ugyancsak jelentősnek tartom az IT sejtek feladatfüggő modulációjával kapcsolatos eredményeket, elsősorban a felismerési feladatban megfigyelt latenciacsökkenést.

Az egységválaszok értékelésével kapcsolatban viszont az a véleményem, hogy a nettó aktivitásváltozás értékelésénél alkalmazott mérési tartomány túl nagy volt, az IC ingerek esetében 400 ms, a feladatfüggő moduláció esetén 300 ms. Nem gondolja a szerző, hogy ezzel esetleg dinamikusabb változásokat elfedett? Itt kell megkérdezni azt is, hogy az elvezetéseknel nem rögzítették-e az alacsonyabb frekvenciatartományokba eső jeleket is? Az egység PSTH ábrákat nézve gyakran felmerült bennem, hogy vajon milyen lokális mezőpotenciál (LFP) válaszok jelentkezhetek ugyanekkor. Lehet, hogy elfogult vagyok a kiváltott potenciálok és a LFP iránt, de sok érdekes összefüggés vizsgálatát tette volna lehetővé, ha a kísérletekben az EEG típusú jeleket is regisztrálták volna. A korábban említett

fázis-összerendeződés, illetve a gyors gamma tevékenység és az egységaktivitás viszonya ma az érdeklődés középpontjában van, e kutatások értékes adatokat szolgáltathattak volna e témában is. A szerző maga is többször hivatkozik humán eseményhez-kötött potenciál adatokra. Az illuzórikus ingerekkel emberen kiváltott „IC effect” kiváltott potenciál összetevő latenciáját tekintve is jól összevethető a majom IT-ben tapasztalt egységválaszokkal. Izgalmas lenne tudni, hogy majomnál milyen LFP válasz társul ezekhez. Az is felmerül, hogy a Konorski-feladatban az S1 és S2 ingerek között jelentkező aktivitásváltozás mennyiben jár együtt CNV jellegű változással?

Az eredmények interpretációjával kapcsolatban is lenne kritikai megjegyzésem. Véleményem szerint az adatok értékelésénél több helyen szerepel túl határozott megállapítás. Példaként említhetem a következőket: „Eredményeink szerint az IT sejtek eltérően kódolják az egyszerű és komplex stimulusokat” (62 o.), vagy „Jelen tanulmányunk egyértelműen bizonyítja, hogy a majom IT kéreg kódolni képes az IC-ok jelenlétét” (76 o.). Persze tisztázni kellene, hogy mit értünk kódoláson, de szerintem helyesebb lenne a „szelektíven válaszol” megfogalmazás, hiszen ha a látórendszer alacsonyabb szintjén is regisztrálható szelektív válasz az adott ingerre, akkor nincs bizonyíték, hogy az IT szintjén történik az inger „kódolása”.

Az akadémiai doktori disszertáció esetében az értékelés elsősorban azon alapulhat, hogy az ismertetett kutatások nemzetközi összehasonlításban értékesek-e. E szempont alapján megállapíthatom, hogy Sály Gyula értekezésében és annak téziseiben ismertetett új tudományos eredmények nemzetközi tudományos folyóiratokban közlésre kerültek, azokra a szakterület irodalma hivatkozik.

Az elmúlt évtizedekben a vizuális ingerek feldolgozásának neuronális folyamatairól az egysejt-elvezetési vizsgálatok nyújtották a legtöbb információt. A kutatási irány egyik legnagyobb szaktekintélye Guy A. Orban 2008-ban a *Physiological Reviews*-ban megjelent

összefoglaló közleményében (2008, 88:59-80.) mégis megállapítja, hogy az előrehaladás lassú volt. Metodikai korlátok és a rendszer bonyolultsága magyarázza ezt. Bármilyen sok új eredmény született a látás központi idegrendszeri mechanizmusaival kapcsolatban az elmúlt évtizedekben, a „puzzle”-ből még mindig csak kisebb részeket rakott össze az idegtudomány. Sáry Gyula eddigi munkássága néhány új elemet illesztett a helyére. Eddigi eredményei alapot nyújtanak arra, hogy az újabb metodikai lehetőségeket integrálva további jelentős új tudományos eredményeket érjen el és járuljon hozzá a puzzle megfejtéséhez.

Doktori értekezésének vitára bocsátását és elfogadását javasolom.

2012. szeptember 27.



Dr. Karmos György