

Válasz Prof. Gulyás Attila bírálataira

Dr. Lőrincz László Magor: Fiziológias és pathológias állapotfüggő agyi aktivitások mechanizmusai- című MTA Doktori pályamű

Nagyon köszönöm az építő jellegű kritikai megjegyzéseit és támogatását. Kérem, engedje meg, hogy kérdéseire az alábbiakban pontról pontra válaszoljak.

1. 11. oldal: „Annak ellenére, hogy számos tanulmány vizsgálta már a θ és a lassú oszcillációk celluláris és hálózati mechanizmusait, az α és θ oszcillációk szerepe és keletkezésük mechanizmusai kevésbé ismertek.” Nem teljesen világos a mondat. Az elején úgy tűnik theta és lassú oszcilláció két különböző dolog, a második felében alfa és theta keletkezési mechanizmusról beszél. Később a lassú hullámokról. A tézisekben F, infralassú és θ oszcillációkat említ. A célkitűzésekben θ nem szerepel. Akkor most a θ , a lassú és az infralassú megegyezik? Vagy kizárásos alapon a célkitűzések L. pontja alapján a θ , megegyezik a lassú oszcillációval? De az első mondatban θ szerepel. Mit ért a Jelölt lassú és ultralassú oszcilláció alatt a deltát? A szöveg deltát sehol sem említ.

A bevezetésben a lassú és θ oszcillációk említésekor a θ az exploráció során jelentkező hippocampális θ oszcillációkra vonatkozott, amelyek nem azonosak a thalamokortikális theta oszcillációkkal, amelyek szendergés alatt regisztrálhatók. Az általunk vizsgált thalamokortikális alfa és theta oszcillációk keletkezési mechanizmusa hasonló, ui. mindkét oszcilláció a thalamikus magas-küszöbű kisüléssorozat tüzelés révén jön létre. A dolgozatban szereplő fontosabb oszcillációk a következők voltak: alfa (nyugodt ébrenlét, 8-12 Hz), theta: (szendergés, 4-7 Hz), lassú oszcilláció (LA, <1 Hz), delta (LA, 1-4 Hz), infralassú (<0.1 Hz).

2. 2. ábra: Hasznos lett volna feltüntetni, hogy az alsó és felső panel milyen állapotokat mutat, ne csak az ábramagyarázatból lehessen kibogarászni.

Az állapotokat az ábra jobb oldalán jelöltem (ébrenlét, LA)

3. 3. ábra: Egy sematikusabb ábra hasznosabb lett volna, a valóságos dendrit és axonfák közül nehéz kibogarászni a kapcsolati motívumokat. A nehezen dekódolható ábrarész után még többször előfordul alkotóelemként.

A 3. ábrával valóban a kapcsolati mintázatokat szerettem volna feltüntetni, de a rekonstruált neuronokat annyira szépnek tartottam, hogy sajnáltam volna egyszerű nyilakkal helyettesíteni.

4. 4. ábra: A laikus olvasónak nem derül ki, hogy a PO és a VB magok közül melyik primer és melyik asszociációs. Egy a különböző magtípusokat és vetítéseiket bemutató ábrán ennek egyértelműnek kellene lennie.

A 4. ábrán a primer és asszociációs magok bemeneti és projekciós mintázataik alapján különülnek el, így a primer magok a primer kérgi 4-es rétegbe projektálnak és a 6-ik rétegből kapnak bemenetet, addig az asszociációs magok az 5-ös és 1-es kérgi rétegbe

projektálnak és az 5-i kérgi rétegből kapnak bemenetet. Itt pótolnám a mulasztást, a VB a primer szomatoszenzoros, a PO az asszociációs thalamikus mag.

5. *14. oldal és még sok máshol: A sokat használt intrinszek kifejezést még nem hallottam, az akadémiai szótár se tartalmazza. Sejttem nem így írják magyarul. Javaslom a „saját” vagy „belső” kifejezések használatát az egész dolgozatban.*

Az intrinszek szót valóban hibásan használtam, a helyes formája intrinszik.

6. *12. ábra: a humán és a patkány modell absence epilepsziát hasonlítja össze. Az egyik egy fMRI ábra, a másik sok csatornás EEG. Ráadásul az agyterületek azonosítására más rövidítéseket használ a két ábrafél. Ember legyen a talpán, akinek nyilvánvaló a hasonlóság. Egy ábramagyarázat segített volna.*

Egyetértek abban, hogy a hasonlóság nem evidens és jobb lett volna egy humán sokcsatornás EEG regisztrációt mutatni az fMRI helyett, ezt a védésen pótlom.

7. *Másik szóhasználati észrevétel: „hipopolarizált”. A hiperpolarizált ellentétéként használja, helyes, de erre általában a depolarizált kifejezést használja az irodalom. A google 10 versus 3800 találatot adott a két magyar változatra. Az angol megfelelőkre számos nagyságrenddel nagyobb különbséget adott (227 vs. 4 millió).*

A dolgozatban a hipopolarizált állapotot azokra az elektrotónusos válaszokra használtam, amikor a membrán polarizációja csökken ugyan, de polaritása megmarad. A membrán akkor lesz depolarizált, amikor a polaritását elveszíti (0 mV). Véleményem szerint, bár gyakran használjuk a hiperpolarizáció csökkenésére a „depolarizál” szót, helyesebb a kevésbé hiperpolarizált vagy hipopolarizált kifejezést használni.

8. *Módszerek: Az L-el számozott módszerek fejezet számos alfejezete 3x számozást visel, pongyolaság.*

A számozási hibáért elnézést kérek.

9. *24. ábra: Nem értem a szimultán kifejezést. Az alfa és a lassú oszcilláció két eltérő agyi állapotban jelenik meg. Magyarázatot igényelne az is, hogy a felső nyomok kinagyított részei az alsók.*

Itt nem az α és lassú oszcilláció szimultán jelenlétére szerettem volna utalni, hanem arra, hogy mindkét oszcilláció egyidejűleg jelenik meg mind a kérgi, mind pedig a thalamusz területén.

10. *25. ábra? Mi látható az egyes ábrarészekben? FFT: melyik szakaszon mi történik?*

A 25. ábrán thalamikus szeletben regisztrált mezőpotenciál látható kontroll állapotban (ACSF, nincs jelen az α oszcilláció), karbakol hozzáadását követően (prominens α

oszcilláció), kimosás alatt (nincs α oszcilláció) és mAChR₁ blokkolást követően (nincs α oszcilláció). Az ábrán nem szerepel FFT, a spectrogram a karbakol hatására megjelenő oszcilláció domináns frekvenciáját és teljesítményét teszi láthatóvá.

11. *in vitro* CGL kísérlet: Egy a témával akutan nem foglalkozó számára a szövegből nem világos milyen neuronális kapcsolatok vannak egy *in vitro* szeletben? Azaz milyen kontextusban kell elképzelni a farmakológiai hatásra kialakuló alfa aktivitást?

A túlélő thalamikus agyszeletben elvileg intaktok a thalamokortikális sejtek és retikuláris sejtek közötti, illetve a thalamokortikális és lokális interneuronok közötti serkentő és gátló kapcsolatok. Tapasztalataink szerint *in vitro* körülmények között mesterséges agygerincvelői folyadékban a neuronok nagy részére hiperpolarizált membránpotenciál jellemző. Elvértve keletkezhetnek T-típusú Ca²⁺ csatornák által mediált kisüléssorozatok némely TC vagy nRT sejtben. Ha a kortikothalamikus szinapszisok posztszinaptikus oldalán található mGluR1 receptorokat vagy mAChR receptorokat farmakológiailag aktiváljuk a legtöbb thalamikus neuron membránpotenciálja depolarizál, bemenő ellenállása megnő. A thalamokortikális neuronok egy része ritmikus HT kisüléssorozatokat generál, amelyek a TC sejtek között található rés-kapcsolatokon átterjednek a szomszédos neuronokra és így a neuronok egy részének aktivitása szinkronizál. Amennyiben a szinkronitás értéke tovább növekedik, így ez a lokális mezőpotenciál regisztrátumokban is láthatóvá válik. A csak tónusos aktivitásra képes TC neuronok spontán tónusos tüzelést mutatnak, amelyet helyenként IPSPk szakítanak meg. Az IPSPk nagyrészt a lokális interneuronoktól származnak, amelyeket a HT neuronok serkentenek.

12. 26. ábra: nagyon rövid a baseline? Nem látom mennyire szignifikáns a hatás! Tapasztalataim szerint a szelet oszcillációk nagy időbeli és szeletek közötti variabilitást mutatnak.

A 26. ábrán bemutatott kísérletek alapvonala valóban rövid. Ennek oka, hogy azt szeretttük volna, ha a farmakológiai manipuláció hatásai minél gyorsabb időskálán látszanak és nem kell ezeket besűríteni annak árán, hogy hosszabb alapvonalat tudjunk bemutatni. A kolinerg aktiváció hatására megjelenő alfa oszcilláció különben igen stabil, ez a 25. ábrán jól látható.

13. Állíthatjuk, hogy erősebb oszcilláció nagyobb frekvenciájú volt? Az Amp-fr összefüggés mondhat valamit a generálási mechanizmusról. Vizsgálták ezt?

Az *in vitro* oszcillációk amplitúdója és frekvenciája közötti összefüggést szisztematikusan nem vizsgáltuk. A thalamikus szeletekben az mGluR1 agonistákkal kiváltott oszcillációk frekvenciája a farmakon alkalmazott dózisának függvényében alakult, ezek tetten érhetőek voltak mind a lokális mezőpotenciál regisztrációi, mind pedig az egyedi thalamokortikális neuronok membránpotenciál regisztrációi során. Így, 50 μ M trans-ACPD lassú oszcillációk, μ M trans-ACPD théta oszcillációk, míg 150 μ M trans-ACPD pedig α oszcillációk megjelenéséhez vezetett. Általában, az alacsonyabb frekvenciájú oszcillációk amplitúdója nagyobb volt a gyorsabb oszcillációkénál.

14. 41.o: „. Meglepő módon, az átlagolt mezőpotenciál amplitúdója szignifikánsan alacsonyabb volt akkor, amikor egyetlen ritmikusan tüzelő sejt aktivitását korlátoztuk.” Ezt az állítást az ábra nem támasztja alá. Nincs kvantifikálás, nem meggyőző, hogy a Vm és EEG ingadozás mennyire esetlegesen korrelál.

A HT és tónusos tüzelésű TC neuronok aktivitásának lokális mezőpotenciálra gyakorolt hatását úgy kvantifikáltuk, hogy átlagolt lokális mezőpotenciált számoltunk aktív és (egyenárammal hiperpolarizált) inaktív állapotok esetén. Ha a HT kisüléssorozat tüzelésű neuronok akciós potenciálokat generáltak, a proximális átlagolt mezőpotenciál a kontrollhoz (amikor hiperpolarizáló áraminjekcióval a neuronok membránpotenciálját akciós potenciál küszöb alatt tartottuk) képest növekedett (a kontroll $118.4.9 \pm 5.1\%$ -a; $n = 8$ db 20 mp-es szakasz, 8 sejt; $p < 0.01$). Tónusos tüzelésű TC neuronok esetén a proximális átlagolt mezőpotenciál nem mutatott szignifikáns eltérést küszöb alatti és aktív szakaszok között (a kontroll $97.8 \pm 2.1\%$ -a; $n = 12$ db 20 mp-es szakasz, 4 sejt; $p > 0.5$).

15. 35. ábra: A Bn a kék a spikleteket jelöli? A szöveg nem említi. Honnan jönnek a spikeletek? Más a fázisuk, mint az APknak és kétszer annyi csúcsuk van. A 35 B és a 37 ábrán az AP csúcs és EEG fázis nem egyezik.

Igen, a kék oszlopok a „spikelet”-ek eloszlását mutatják. Ezek a rés-kapcsolatokkal kapcsolt TC neuronokból erednek. A fázisuk itt nem annyira evidens, mert kevés darabból lett az eloszlás számolva, de a „spikelet”-ek is, a HT sejtekhez hasonlóan 2 csúcsú eloszlást mutatnak az α oszcillációk egyes ciklusainak fázisához viszonyítva. Ennek oka, hogy a kisüléssorozat tüzelés általában az α hullámvölgyeire korlátozódik, de a kisülések egy része ellenfázisos. A 35 B és a 37 ábrán az AP csúcs és EEG fázis azért nem egyezik pontosan, mert ez két különböző neuronból származik.

16. 36. ábra és szöveg: Mi az az alfa sűrűség/denzitás amit a PZP csökkentett? frekvencia?

A 36 ábrán, az alfa denzitás az α hullámok %-os előfordulását jelenti.

17. Miért ez az alcím?: lehetséges szerepei. A fejezet a sejtek tüzelési tulajdonságairól beszél, a serkentés és gátlás időzítéséről.

A 6.1.3 fejezet címe az alfa oszcillációk lehetséges szerepei. Egyetértek azzal, hogy az α oszcillációk szerepe nem korlátozódik a dolgozatban bemutatott jelenségekre. Az α oszcillációk keletkezési mechanizmusainak feltárása (serkentő és gátló szinaptikus transzmisszió szükségessége, kérgi és agytörzsi modulatórikus rendszerek hatásai, HT kisüléssorozat szerepe, stb) mellett az említett fejezetrész azt célozta vizsgálni, hogy milyen hatással van a thalamikus α oszcilláció a tónusos tüzelésű thalamokortikális

neuronok aktivitására. Kiderült, hogy ezek a sejtek két csoportba sorolhatók a gátlás időzítésének tekintetében, aminek funkcionális relevanciája lehet a vizuális információ feldolgozásában. Azért használtam tehát a „lehetséges szerepei” kifejezést, hogy elkülönítsem az eddigi keletkezés mechanizmusával foglalkozó eredményektől.

18. 38.ábra: mit jeleznek a kis piros nyilak?

A 38 ábra piros nyilai azt emelik ki, hogy annak ellenére, hogy a HT neuronok kisüléssorozatós tüzelésének időzítése nagyrészt a hullámvölgyre korlátozódik, a kisüléssorozatósok egy része ellenfázisos, vagyis a hullámcúcs körüli időzítésű. A jelenséggel a dolgozatban nem foglalkoztam részletesen és a nyilak így fölöslegesek.

19. Miben más a 37 és a 39 ábra? Azt leszámítva, hogy más konklúziót mutat be, ugyanazokban a rendszerekben: 39 tónusos és a 37 tónusos nem ugyanott tüzel?

A 37 és 39 ábrák egyedi TC neuronok aktivitásának időzítését mutatja be az alfa hullámok ciklusaihoz képest. A tónusos tüzelésű TC neuronok akciós potenciáljainak időzítésében azt találtuk, hogy az aktivitás csúcsa sejtek között számottevő eltérést mutat, de az aktivitás minimuma alapján (40. ábra) a sejteket két csoportra lehetett osztani és mint később kiderül ez a fázisos és ellenfázisos gátlás következménye.

20. A 40.ábrán vagy össze vannak cserélve a panelek vagy nem a szövegben írt konklúziót mutatja. Az *in vivo* fázisos és ellenfázisos ábrákon ugyanott van az AP csökkenés. Illetve ellentétes dolgokat mutat az *in vivo* és *in vitro*....

A 40 ábra panneljei sajnos össze lettek cserélve, ez az ábra feliratainak magyarosítása közben történt, ezért elnézést kérek, így értelmezhetetlen ez az egész rész. A hibát korrigálom és a védésen már a helyes ábrát mutatom be.

21. 45.o alja: „Az aktivitáscsökkenés és a membránpotenciál hiperpolarizációja alapján aktív inhibíció jelenlétét feltételeztük.” Az eddigiek alapján ezt nem igazolja semmi. 3 mondattal lejjebb már említenek IPSPket. A gondolatmenetet át kellene rendezni, hogy az eredményeket kövesse a következtetések levonása.

Az IPSP-k korábbi említésével egyetértek, az írás logikája valóban nem kell, hogy a kísérletek időbeni menetét és interpretációs narratíváit kövesse.

22. 42. ábra: Mennyire jellegzetes a két IPSP alak? Az A-n szépen szummálódó (vagy nagy egyedi), lassú IPSPk látszanak a B-n sok, nem pontosan időzített gyors IPSP. Ez csak esetleges a két ábrán elvezetett sejt esetében, vagy trendszerű?

Az IPSPk alakját illetően, nagy impedanciájú elektródákkal történő és viszonylag magas soros ellenállású regisztrációk során a gyors elektromos jelek kinetikája torzulhat, ezért

erre az adatainkból következtetéseket nem vontunk le. A bemutatott fázisos IPSP valóban lassabbnak látszik, mint az ellenfázisos, de nem minden fázisos IPSP volt lassú. A bemutatott IPSP azért lett kiválasztva, mert a legnagyobb amplitúdóval rendelkezett és még a nyers regisztrátumon is egyértelmű az alfa oszcillációkkal való fáziskapcsoltsága.

23. 47.o. eleje: „a tónusosan tüzelő thalamokortikális sejtek F hullámokkal való fáziskapcsoltsága majdnem teljesen megszűnik akkor, ha blokkoljuk a GABA_A receptorokat ” Mi történik a HT sejtekkel?

Ellentétben a tónusos tüzelésű thalamokortikális neuronokkal, a HT sejtek GABA_A receptorok blokkolása után is megtartották prominens fáziskapcsoltságukat az alfa oszcillációkkal. Interpretációnk szerint ez azért van, mert a thalamuszban az alfa és theta oszcillációt a HT neuronok generálják, ezek rés-kapcsolatokkal vannak egymással kapcsolatban, viszont kémiai szinapszis nincs a thalamokortikális sejtek között. A HT neuronok serkentő szinaptikus kapcsolatban vannak a thalamikus interneuronokkal, amelyek a tónusos tüzelésű neuronokat gátolják, a gátlás időzítése az interneuron membránpotenciáljától függ.

24. 6.1.4 A címben említeni illene, hogy *in vitro* mérésekről van szó.

A 6.1.4 fejezet címében valóban szerepelhetne az *in vitro* kifejezés, viszont a fejezet ábráin feltüntetett kis CGL szelet rajz szerette volna azt jelezni, hogy a regisztrációk CGL szeletekből készültek.

25. „A kolinerg aktiváció a thalamikus hálózatban az α oszcillációk mellett egy ún. infralassú oszcillációt (<0.1 Hz) is generálhat,” Az állítás *in vitro* vagy *in vivo* esetre igaz? *In vivo* honnan tudjuk, hogy kolinerg aktiváció van? Nem ez a lassú oszcilláció nyilvánul meg a 35. ábrán a megkérdőjelezett állapotváltozások okaként?

Az infralassú oszcilláció kolinerg aktiváció hatására *in vitro* alakul ki. Nem az infralassú oszcilláció nyilvánul meg a 35. ábrán, bár az aktív szakaszok időtartama hasonló. Az infralassú oszcilláció aktív és inaktív szakaszok spontán váltakozásából áll, a 35. ábrán végzett kísérletben a membránpotenciált hiperpolarizáló egyenáraminjekcióval moduláltuk annak érdekében, hogy egyetlen neuron lokális mezőpotenciál hozzájárulását meghatározzuk

26. Jelen dolgozatban nem foglalkoztam az infralassú oszcilláció epileptiform jellegével, de számos esetben a kísérő celluláris jelenségek is, meg a mezőpotenciálok is erre utaltak.

27. „Tehát az infralassú oszcillációt valószínűleg nem a TC neuronok intrinszek konduktanciái, hanem valamilyen külső tényezők.” A mondat nyelvtanilag helytelen, nincs ige a mellékmondatban, „okozzák”?

48. ábra „. Infralassú és a TC neuronok membránpotenciáljának a kapcsolata.” Az infralassú után

vélem hiányzik az oszcilláció szó.

A két nyelvtanilag helytelen mondatért elnézést kérek.

28. L1–L2. ábra diszkussziójában az RS sejteknél a szöveg, mint az ábra is két eloszlást említ. Az IB sejteknél is két eloszlás van az ábrán, de a szöveg csak egyféle sejtről beszél. Miért?

Az 51 és 52 ábra *in vivo* intracellulárisan regisztrált RS és IB neuronok aktivitását ábrázolja, ezek egyedi neuronok, 2-2 példa RS és IB neuronra.

29. 53. ábra: Az LFP mire van átlagolva? A szkopolaminos esetben két kisebb csúcs van, ezt hogy kell értelmezni? Vagy annyira gyorsult az oszcilláció, hogy két egymás utáni csúcs látszik? A B rész 3 frekvencia eloszlás ábrájának a skálázása miatt kivehetetlen a domináns frekvencia.

Az 53 ábrán detektáltuk a lassú hullámok hullámvölgyét és ez alapján átlagoltuk az LFP-t. A szkopolamin hatására az oszcilláció aktív szakaszai rövidebbek, inaktív szakaszai pedig hosszabbak lettek. Az átlagolt LFP második csúcsa pedig valóban egy sporadikus gyorsabb oszcillációról árulkodik. A domináns frekvencia viszont mindhárom esetben 1 Hz alatti.

30. L6. ábra: Mi a különbség a hálózat meghajtó és a korai tüzelésű neuronok között? A szövegben előbb beszél a korairó majd a hálózat meghajtóról, az ábrákon meg fordított a sorrend. A korait miért az RS-ekkel veti össze a hálózatmeghajtót meg az IB-vel?

55 és 56 ábra: A neuronok osztályozása egyrészt a tüzelési mintázataik alapján (RS, IB), másrészt pedig az indukált oszcillációban való részvételük alapján történt. Így azok az RS neuronok, amelyek az oszcilláció kezdete előtt már akciós potenciálokot generáltak a „korai tüzelésű” elnevezést kapták. A többi RS neuron az oszcilláció indukációjakor még nem generált akciós potenciálokot, bár membránpotenciáljuk a proximális LFP-vel szinkron oszcillációt mutatott. Ezeket a neuronokat fantáziátlanul RS neuronoknak neveztük. Az IB neuronok egy része az oszcilláció indukációjának pillanatában kezd ritmikus kisüléssorozat tüzelésbe, ezek a „hálózat meghajtó” IB neuronok. A többi IB neuron az oszcilláció indulásakor küszöb alatti membránpotenciál fluktuációkat mutat és csak később generál akciós potenciálokot.

31. L7. ábra: Hiányolok egy lassú oszcilláció–AP korrelogramot, ez sokat mondana a sejtek tüzelésének szerepéről.

Az 57 ábrán szereplő interneuron regisztrációk autokorrelogramjait a védésen bemutatom.

32. L8. o.: „A kolinerg receptorok aktiválása során keletkezett lassú oszcilláció során tehát a kérgi principális neuronok és a lokális interneuronok egyaránt aktívak, így feltételezhetően nem a csökkent gátlás hatására fellépő epileptikus aktivitás következménye.” Nem világos milyen csökkent gátlásról van szó. Mi okoz ilyet és hol?

Mivel a gátló interneuronok aktívak az indukált lassú oszcilláció alatt és nincsenek depolarizációs blokkban, illetve a GABA_A receptorok blokkolásával a kolinerg hatásra indukált lassú oszcilláció paroxizmális aktivitásá alakul azt validálja, hogy a kolinerg tónus emelésével indukált *in vitro* lassú oszcilláció egy fizioológias, nem epileptiform aktivitás.

33. „A kolinerg aktiváció hatására létrejött lassú oszcilláció során a kérgi hálózat aktivációja nem volt teljes, ugyanis noredrenalin hatására az addig szinkron lassú hullámokkal jellemezhető LFP deszinkronizált, a neuronok membránpotenciál hiperpolarizációja csökkent, aminek következtében aktivitásuk tónusos tüzeléssé alakult.” Ez megmagyarázható lenne serkentés csökkenéssel is, nem indulnak be a gátlósejtek. Mi szól ez ellen? Vezettek el gátlósejtekből?

A noradrenalin hozzáadása a kolinerg médiumhoz képes megszüntetni a lassú oszcillációt, az addigi LFP lassú hullámok helyett deszinkronizált aktivitás jelentkezik. Továbbá az szól a noradrenerg hatás következtében bekövetkező serkentés csökkenés ellen, hogy az intra- vagy extracellulárisan regisztrált neuronok aktivitása nem áll le, hanem a ritmikus, lassú hullámokkal korrelált tüzelés tónusos tüzeléssé alakul. Ezekben a kísérletekben nem vezettünk el interneuronokból. Véleményem szerint a kontroll állapotban (mesterséges agy-gerincvelő folyadék) tartott szelet állapota a kómához hasonló, a legtöbb neuron membránpotenciálja hiperpolarizált, akciós potenciálokat nem generál. Mérsékelt tónusos serkentés (jelen esetben ezt a kolinerg tónus emelésével értük el) esetén delta aktivitás (LA 3 állapotra jellemző) jelenik meg, fokozottabb serkentés esetén ez lassú oszcillációvá (LA 2 állapotra jellemző) alakul. Ha a médium tónusos serkentését tovább fokozzuk (jelen esetben noradrenalin hozzáadásával) az ébrenlétre jellemző aktivitás dominál. Mint minden modellnek, ennek a lassú oszcillációs modellnek is meg vannak a korlátjai, nem egyenértékű az intakt agyban megjelenő lassú oszcillációval, aminek thalamikus és neuromodulatórikus fázisos bemeneteit pótolni lehetetlen.

34. 6.1.6–7: A többtől teljesen eltérő. Jól megírt, olvasható, üdítő két fejezet. Mintaként szolgálhatna az egész dolgozat számára.

Köszönöm a 6.1-6.7 fejezetek méltánylását.

35. 6.1.8: A szövegből nem derül ki honnan történtek az elvezetések. Honnan vágta *in vitro* szeletet és annak melyik részéből vezettek el. Nem szerepelnek elemszámok a 72. ábra eredményeinél, a „jelentős résznél” még százalék sem.

A 6.1.8 fejezetben a laterális hipotalamusz és a dorzális raphé mag szinaptikus interakcióit tanulmányoztuk. Ezért a hipotalamikus ChR2 fertőzést követően túlélő agytörzsi

agyszeleteket készítettünk és a raphe mag különböző neuronjainak membránpotenciálját regisztráltuk a ChR2 expresszálo hipotalamikusan axonok lokális fotostimulációjával egyidőben. A 72. ábra ábramagyarázatában szerepelnek az elemszámok: „A fotostimuláció alapján készült peri-stimulus hisztogramok aludt (bal oldal, n=25 neuron) és éber (jobb oldal, n=12 neuron) állatokból regisztrált neuronális aktivitások alapján.” Itt nem tértem arra ki, hogy a neuronok hány %-a mutatott szignifikáns változást a fotostimuláció hatására, hanem az összes regisztrált neuron PSTH-ját átlagolva a hatás nyilvánvaló.

36.71.o eleje: „Kísérleteink során 139 TC neuron aktivitását monitoroztuk; akcióspotenciáljaik időtartama $11.L \pm 4.4$ s volt.” Nem érthető! Vélem a roham alatti tüzelési szakaszok időtartama lehet a 11sec. Mit jelent a tónusos és kisüléssorozat? Ez a roham típusokat vagy a sejtek tüzelési típusát azonosítja? Az SWD rövidítésért megint lapozgatni kell. A 74. ábrán szinte semmi felirat. Az aláírásból bizonyos dolgok kiderülnek, de sok minden nem.

A rohamok átlagos időtartamáról, nem az akciós potenciálokról van itt szó, elnézést az elírásért.

Végül szeretném megköszönni a Professzor Úrnak a bírálat megírásába fektetett munkáját és kérem, fogadja el a kérdéseire adott válaszaimat.

Szeged, 2024. 01. 10.

Tisztelettel:
Lőrincz L. Magor

