

Dr. Lőrincz László Magor: Fiziológias és pathológias állapotfüggő agyi aktivitások mechanizmusai-című MTA doktori értekezésének bírálata

Bíró: Dr. Dobolyi Árpád

Tematikailag a dolgozatnak egy jelentős része a talamokortikális rendszer működésének megértését szolgálja, ami valóban alapvető fontosságú a magasabb idegrendszeri működések megértése céljából. A szerző vizsgálja a talamokortikális projekciós neuronok és a talamikus interneuronok szerepét a nyugalmi és aktív ébrenlét során, az alvás egyes fázisaiban, így az alfa hullámokkal jellemzett időszakban, valamint az absence epilepsziák állatmodelljében. Ezen eredmények előkészítése a Bevezetésben megfelelően megtörténik. A dolgozat további, szintén jelentős kísérleteket is tárgyal, így a szerotonerg rendszer hatását az elsődleges szaglókérgi információátvitelre, a laterális hipotalamusz, és a kolinerg rendszer szerepét az alvás szabályozásában. Ezen anyagok önmagukban értékes megállapításokhoz vezetnek, de a dolgozatba való integrációjuk nem lett tökéletesen megoldva, ennek egy jele, hogy esetükben az Eredmények fejezet adott részeibe került az irodalmi háttér tömör ismertetése.

Az értekezés 11 cikkre épül, melyek közül a szerző 5 esetben első, másik 5 esetben pedig utolsó szerzőként szerepel. A bemutatott eredményekhez való meghatározó hozzájárulása ezek alapján egyértelmű. Az első szerzős cikkek közül egy Neuron folyóiratban megjelent cikk emelhető ki, de több J. Neuroscience cikk is külön említésre méltó. Az eredmények elsősorban elektrofiziológiai kísérleteken alapszanak, melyeknek a szintje megfelelően magas. Az *in vivo* elvezetések sokszor saját készítésű, 12–16 db. 25 µm-es átmérőjű szigetelt platinaszáלבól gyártott elektródokkal történtek, máskor a Jelölt több neuron szimultán aktivitásának regisztrálása céljából 16 vagy 32 csatornás szilikon elektródákat használt. Az elvezetett sejtek aktivitását modern módszerekkel elemzi, csoportosítja a Jelölt. Egyes munkákban ez a megközelítés kiegészül juxtacelluláris elvezetéssel és a sejtek morfológiai azonosításával, altatott állatban történő intracelluláris elvezetéssel, ami lehetővé teszi a sejtaktivitás mögött levő mechanizmusok vizsgálatát. Az aktivitási adatokat a Jelölt korrelálja az állat különféle állapotaival, melyeket mezőpotenciálok, pupilometria stb. alapján állapít meg. Egy újabb munkában már optogenetikai ingerlést is alkalmazott. Emellett a szerző számos esetben kombinálja az *in vivo* eredményeket *ex vivo* adatokkal, ilyenkor minden esetben intracelluláris elvezetést is végzett. Ezen elektrofiziológiai megközelítések kiegészülnek farmakonok alkalmazásával, és több esetben morfológiai elemzéssel. Mindezen modern módszerekkel végzett kísérleteket a szerző precízen mutatja be, és az eredményeket megfelelően interpretálja a dolgozatában.

Formai szempontból a dolgozat jól értékelhető. Alapvetően a tudományos munkáktól elvárható fejezeteket tartalmazza. A szövege olvasható, az ábrák nagyon szépek. Az ábrafeliratok általában megfelelőek, sokszor azonban az a megjegyzés szerepel helyettük, hogy a szövegben lesz tárgyalva az ábra által mutatott információ. Ez gyakran valóban megtörténik, de nem minden esetben, ami a szöveges eredményleírástól nem is várható el, hiszen az ábra egyes grafikonjainak, rövidítéseinek bemutatása az ábrafelirat feladata. Mivel a dolgozat terjedelmével nem használja ki a rendelkezésre álló kereteket, mindössze 88 oldal a referenciák nélkül, lehetőség lett volna bővebben kifejteni ezen részeket.

Az említett kritikák nem érintik a dolgozat lényegét, ami számos új, az idegrendszer működését érintő alapvető felfedezés leírását tartalmazza. Ezek közül a bíráló a következőket fogadja el **új eredményként**:

1. Közvetlen bizonyítékot mutatott a jelölt a talamikus magas küszöbű kisülés jelenlétére rágsálókban, sekély altatásban a szomatoszenzoros talamuszban, és immobilizált éber egerek auditoros talamikus magjában (corpus geniculatum mediale). Megmutatta, hogy ugyanaz a neuron képes alvási orsók alatt alacsony küszöbű, nyugodt ébrenléti állapotban pedig magas küszöbű kisüléseket generálni.
2. A talamokortikális neuronok magas küszöbű kisülései réskapcsolatokon át szinkronizálva alfa oszcillációkat generálnak, és a lokális talamikus interneuronok szinaptikus serkentése által hatással vannak a tónusosan tüzelő talamokortikális neuronok aktivitásának időzítésére
3. A corpus geniculatum mediale neuronok állapotfüggő aktivitása összefüggést mutat a neuronok identitásával: a talamokortikális neuronok az aktív ébrenlét alatt, míg az interneuronok a nyugodt ébrenlét alatt aktívabbak, amiben a kortikotalamikus visszacsatolásnak a szerepe valószínűsíthető.
4. Primer talamikus relémagok talamokortikális neuronjainak *in vitro* körülmények között mért infralassú oszcillációjának eredete egy olyan hiperpolarizáció, amelyet az ATP-ből származó adenzin vált ki bárium-szenzitív K⁺csatornák megnyitása által.
5. *In vitro* túlélő agykérgi szövetszeletben a kolinerg receptorok reaktivációja elégséges a lassú oszcilláció létrejöttéhez, amiben a legjelentősebb szerepet a „hálózat meghajtó” neuronok töltik be, amelyek a lokális mezőpotenciálban megjelenő legelső kilengésekkor aktívvá válnak, és ezekkel összefüggő aktivitást mutatnak.
6. A szerotonin képes hiperpolarizálni a szaglókéreg principális neuronjait, 5-HT₁ receptorok által, valamint depolarizálja a gyorsan tüzelő interneuronokat 5-HT₂ receptorokon át.
7. A laterális hipotalamusz GABAerg axonjainak lokális fotostimulációja az agytörzsi raphe magban ébrenlétet eredményez GABA helyi felszabadulásán keresztül, ami gátolja a lokális GABAerg neuronok aktivitását, de közvetve aktivál egyéb raphe neuronokat.
8. Az absence epilepsziás rohamok az elsődleges szomatoszenzoros kéreg periorális zónájából indulnak, és innen terjednek át a szomatoszenzoros relémagok talamokortikális neuronjaira, illetve a nucleus reticularis thalami GABAerg neuronjaira. Vagyis a TC neuronok intrinszek kisüléssorozatainak az iktogenezisben játszott szerepe kevésbé jelentős, mint azt korábban feltételezték.

A bírálónak a következő **kérdései vannak a jelölthöz**:

1. Ébrenlét alatt az aktív és nyugodt szakaszokat időnként a primer vizuális kéregből elvezett potenciálok, időként pedig a pupilla tágulata alapján különbözteti meg, utóbbit is akár másodperces skálán mérve. Ez a két megközelítés egymásnak teljesen megfeleltethető? Van direkt mérési eredménye azzal kapcsolatban, hogy az aktív és nyugodt ébrenlét kétféle definíciója mennyire felel meg egymásnak?

A pupilla tágulatát ebben az esetben is közvetlenül az autonóm idegrendszer határozza meg? Feltételezhető, hogy az egész autonóm idegrendszeri aktivitás is ilyen gyorsan oszcillál?

2. A CGL-ben történt elvezetések eredményének leírásánál (29. oldal) azt írja, hogy a neuronok egy részét magas tüzelés jellemezte. Nem derül ki, hogy mi a magas tüzelés definíciója, és ez a regisztrált 98 sejtből hányat jellemzett. Mivel az interneuronokat nem ezen paraméter, hanem az akcióspotenciáljainak időtartama alapján különítette el, kérdezem, hogy ezek interneuronok-e és az interneuronok mekkora része volt magas tüzelésű.
3. A talamokortikális (TC) neuronok egy része aktív ébrenlét alatt növekvő spontán aktivitást mutatott, míg más TC neuronok aktivitása nem változott. Ez a két TC típus különbözik egymástól morfológiáját, bemeneteit, vetületeit, vagy egyéb tulajdonságait tekintve?
4. A primer vizuális kéreg farmakológiai inaktiválását muszkimol beadásával végezték. Pontosan hova történt ilyenkor az injekció? Hogyan ellenőrizték a szer hatásosságát? Hogyan változtak a szer hatása alatt a területen a lokális mezőpotenciálok? Mennyi ideig tartott az agykéreg gátlása?
5. Bár a talamikus sejtek közötti réskapcsolatok szerepe a szinkronizációban egy fontos következtetése a dolgozatnak, az irodalmának bemutatásuk, és jellemzésük nem történt meg kielégítő mélységben. Molekulárisan milyen típusú réskapcsolatról lehet szó? Milyen sejtek között lehet réskapcsolat? Minden TC neuron fejezi ki konnexinokat? Az interneuronok között is lehetnek réskapcsolatok? Asztrocitákkal való kapcsolat lehetséges? Neuronok egymással asztrocitákon át is kapcsolatban állhatnak? Van morfológiai adat, hogy az egyes neuronok milyen kompartmentje vehet részt réskapcsolatok kialakításában? A cikk megjelenése óta született az irodalomban új eredmény a talamikus sejtek közötti réskapcsolatokkal illetően?
6. Az olfaktoros kísérletekben ingerléshez egy saját készítésű olfaktométert használtak. Ennek a megfelelő mélységű leírása nem került be a dolgozatba. Tudná jellemezni, különös tekintettel arra, hogy hogyan volt kalibrálható a szaginger? Mennyi ideig volt jelen egy adott szag, az egyes szagminták között mennyi idő telt el? Milyen szagokat használtak? Az kellemes vagy kellemetlen volt az állatoknak? Volt olyan neuron, aminak az aktivitása függött a szaginger típusától, paramétereitől?
7. Az utóbbi időben kiderült, hogy a raphe magban levő szerotonerg neuronok több csoportra oszthatók aszerint, hogy milyen vezikuláris aminosav transzmittert fejeznek ki. Lehet ezen új adatoknak hatása annak interpretációjára, hogy a raphe magokból eredő vetületek milyen módon hatnak a piriform kéreg neuronjaira?

Összefoglalás

A jelölt az állapotfüggő agyi folyamatok mechanizmusait illetően számos gyökeresen új megállapítást tett, és ezzel jelentősen hozzájárult a magasabb szintű központi idegrendszeri működések megértéséhez. Az értekezése mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az MTA doktora fokozat megszerzéséhez támasztott követelményeknek, a munka tudományos

eredményeit minden kétséget kizáróan elegendőnek tartom a cím megszerzéséhez, és ezért **az értekezés nyilvános vitára tűzését** és a cím odaítélését melegen **támogatom**.

Budapest, 2023. augusztus 21.



Dr. Arpád Dobolyi

Élettani és Neurobiológiai Tanszék

Eötvös Loránd Tudományegyetem