



EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR – BIOLÓGIAI INTÉZET
ÉLETTANI ÉS NEUROBIOLÓGIAI TANSZÉK

Adóazonosító szám: 15308744-2-41

1117. Budapest, Pázmány P. sétány 1/C VI. emelet

Telefon: 381-2181

Fax: 381-2182

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Horváth János: „Action-related auditory attenuation: event-related potential studies”
c. doktori értekezéséről.

Általános megjegyzések

A dolgozat a szenzoros működés egyik alapvető problémájával foglalkozik. A környezetünkben folyamatosan hatalmas mennyiségű információ ér el bennünket az érzőrendszereken keresztül, de ezeknek csak egy része bír jelentőséggel. Mivel a figyelmi folyamatok kapacitása limitált, ki kell szűrünk, hogy mely információk relevánsak, és melyek nem, és csak azokra fordítani figyelmet, amelyek igazán fontosak. A szűrés egyik eleme a szenzoros predikciók létrehozása, amelyek segítségével az előrevárható inputokra való reagálás csökkenthető, több figyelmi erőforrást hagyva a váratlan inputokra.

A prediktálható szenzoros input egy részét saját mozgásunk, akcióink idézik elő. A szenzoros információ cselekvésünk következtében létrejövő megváltozására létrehozott előrejelzés, az ún. „forward model” alkalmas lehet arra is, hogy például ellenőrizzük egy eltervezett mozgás végrehajtását a szomatoszenzoros rendszerben. A spinocerebellum (paleocerebellum) látja el ezt a funkciót a mozgató működésben. Az előrejelzés és a végrehajtott mozgás következtében kialakuló propioceptív visszajelzés (reafferentáció) folyamatos összehasonlítása teszi például lehetővé, hogy becsukott szemmel megérintsük az orrunk hegyét. Ez a teszt része a rutin neurológiai vizsgálatoknak.

1. Tartalmi megjegyzések.

Ezeket a folyamatokat a jelölt a hallórendszer vonatkozásában vizsgálta a jelen dolgozatban leírt kísérleteiben. Bár a külvilágból érkező információk többsége a látórendszeren keresztül ér el bennünket, a hallás ugyancsak alapvető, és sötétben is működő bemenetet jelent. A látórendszerhez hasonlóan, itt is nagyon fontos a beérkező, töménytelen mennyiségű információból kiválasztani a jelentőséggel bírót. Ebből a szempontból alapvető a saját vokalizációnk, és egyéb cselekedeteink által keltett hangingerek kezelésének kérdése. A beszédképesség kialakulásában ennek a visszajelzésnek nagyon fontos szerepe van. Siketek számára az auditoros visszajelzés hiánya miatt nagyon nehéz a beszéd elsajátítása, amin más szenzoros rendszeren keresztüli visszajelzés létrehozásával igyekeznek segíteni, például úgy, hogy az érintettek a szájukhoz tartott léggömbbe beszélnek, ami szomatoszenzoros visszajelzést jelent. Alapesetben azonban nem a saját hangunkat, és nem is a saját cselekedeteink által kiváltott hangingereket akarjuk hallani, hanem a környezetből ezektől függetlenül érkezőket.

Az általánosan elfogadott elképzelés szerint a hallórendszerben is a tevékenységünk által előidézett auditoros bemenet predikciója alapján végzett szűrés segít a független forrásokból származó hangingerek elemzésében, a szűkös figyelmi erőforrások fontosabb ingerek elemzésére való allokálásában. Ez, a feltételezések szerint nemcsak a saját beszédünkre vonatkozik, hanem az általunk végrehajtott gombnyomások által kiváltott hangingerekre is. A dolgozatban leírt kísérletek eredményei alapján megfogalmazott hipotézis szerint a gombnyomáshoz általános érvényű „internal forward model” létezik, amely szerint valamilyen hang be fog következni a gombnyomásunk után. Emiatt csökkenti a gombnyomás akkor is a hangingerre adott ERP választ, ha az nem kontingens módon, de rövid időn belül követi a

gombnyomást. A dolgozat tehát érdekes, izgalmas kérdéssel foglalkozik, az eredmények más szenzoros rendszerek működésével kapcsolatos ismereteinket is befolyásolhatják.

2. Formai megjegyzések

Az értekezés formája meglehetősen szokatlan. Nem követi a hagyományos felépítést, de nem felel meg az újabban egyre divatosabb tézis jellegű értekezések sémájának sem.

A 112 oldal hosszúságú dolgozathoz 1 oldal a Köszönetnyilvánítás, 1 oldal a Tartalomjegyzék és 13 oldal a 173 referenciát felsorakoztató Irodalomjegyzék. Az értekezés lényegi része két szakaszra oszlik. Az első, 14 oldalas részben jó színvonalú összefoglalást kapunk a disszertációban tárgyalt kérdéskörrel kapcsolatos ismeretekről. A második rész alfejezeteiben az értekezés alapjául szolgáló öt cikk ismertetése található, meglepő módon a publikációk esetében megszokott tagolásban: Összefoglalás, Bevezetés, Módszerek, Eredmények, Megvitatás. A cikkek ismertetését egy 4 oldalas áttekintés zárja, amely összefoglalja a kísérletekben nyert eredményekből levonható következtetéseket.

A szakaszok elején a jelölt korrekten hivatkozik arra, hogy az adott fejezet melyik cikke alapján készült, de az alfejezetek bekezdései jelentős részben az adott cikkek megfelelő részeinek szó szerinti másolatai, idézőjelek nélkül. Bírálnak abban a helyzetben, hogy eldöntse ennek az eljárásnak a jogosultságát. Egy review cikk esetében is felmerülhet, hogy a szerző áttemelhet-e saját, korábbi cikkeiből bekezdéseket a forrás megjelölésével, de idézőjelek nélkül, vagy ez „önplágiumnak” minősül-e. Amennyiben tézis jellegű dolgozatról lenne szó, ezek a kérdések szóba se jöhetnének, hiszen a dolgozat zömét a becsatolt cikkek jelentenék. Akkor viszont az öt cikk valószínűleg nem lenne elegendő a cím elnyeréséhez, legalábbis szűkebb szakterületem, a neurobiológia területén.

A szokatlan forma mellett a dolgozat „merítése” is eltér a hagyományostól. Az akadémiai doktori cím elnyerésére benyújtott munkák általában egy hosszabb kutatói periódus szintézisét jelentik. A dolgozat alapját azonban ebben az esetben öt, szűk időtartamban (2012-2014) megjelent publikáció jelenti. A jelölt meghatározó szerepe ezekben a közleményekben egyértelmű, mivel kivétel nélkül mindegyiknek ő az első szerzője. A cikkek jó impakt faktoralal rendelkező folyóiratokban jelentek meg. Az összesített érték 17,613. A publikációk visszhangja nehezebben ítéhető meg az időtényező miatt, de az eltelt időszakban 25 független citáció érkezett a cikkekre.

A jelölt imponáló publikációs tevékenységgel rendelkezik. A bíráló számára meggyőzőbb lett volna ezen kutatások összegzése egy doktori dolgozatban, mintsem egy fontos, de partikulárisnak tűnő probléma körüljárása mindösszesen öt publikáció alapján.

Mindezek kételyek megfogalmazása mellett, amelyeket talán csak a Bíráló eltérő szakterületéből fakadó fenntartások okoznak, vitathatatlan, hogy a dolgozat gondolatmenete világos, jól követhető. Az egymásra épülő kísérletek megtervezése szép példáját adják a gondos, minden részletre figyelő tudományos gondolkodásnak. A dolgozat jó angolsággal íródott, igen kevés elütés található benne. Az ábrák szépen szerkesztettek, világosak, jól áttekinthetőek. Bár Bíráló csak szűrőpróbaszerűen ellenőrizte, ezek az ábrák is a forrásként megjelölt saját publikációkból származnak.

Részletes megjegyzések, kérdések

A továbbiakban megfogalmazott megjegyzések és feltett kérdések számos esetben talán azt tükrözik, hogy kutatási területem kizárólag a közvetlen a kéreg felszínéről, vagy mélyéből regisztrálható állati EEG és EP elemzése, és nem vagyok járatos a kevésbé direkt módon, a hajas fejbőrrel elvezethető emberi EEG analízisében. A rám osztott szereppel élve, remélhetően nem visszaélve, többek között olyan módszerekkel, eljárásokkal kapcsolatos kérdéseket is megfogalmazok, amelyeket ismereteim szerint is rutinszerűen alkalmaznak az emberi EEG vizsgálatokban, de szívesen hallanám a terület egy szakértőjének magyarázatát ezek háttérével kapcsolatban.

1. Az értekezés 5. oldal 3. bekezdésében Jelölt leírja, hogy a kísérletek során abból az alapvető feltételezésből indultak ki, hogy a cselekvéssel kapcsolatos auditoros ERP csökkenése a hang cselekvéssel kontingens megjelenésén alapul. Az első cikk ismertetésekor (21. old.) ugyanakkor idézi Hazemann és mtsai 1975-ben közölt munkáját, amelyben már felfigyeltek arra, hogy a cselekvés és a hang koincidenziája is elegendő az ERP csökkenéséhez, nem szükséges kontingencia. Sőt ez nemcsak az auditoros, hanem a szomatoszenzoros ingerrel kiváltott ERP-re is igaznak bizonyult. Nincs hozzáférésem az idézett cikkhez, de érdekelne, hogy ebben mivel magyarázták a jelenséget?
2. Bár a fenti cikk összefoglalója nem tartalmazza a szomatoszenzoros ingerlés módját, felmerülhet az a kérdés is, hogy a cselekvés kivitelezésének nem lehet-e valamilyen általános hatása a különböző modalitásokból származó szenzoros ingerek által kiváltott nem-specifikus N1-P2 komplexre? A pislogás nyilvánvalóan műterméket okoz az EEG elvezetésben, de ez, ismereteim szerint nem hosszabb, mint 200 ms. Így esetleg azt is lehetne elemezni, hogy ha a vizsgálati személyt arra kérjük, hogy gombnyomás helyett pislogjon, és a hanginger késleltetése legalább 200 ms, akkor jelentkezik-e az N1-P2 csökkenés? Tudom, hogy ötleteket könnyű adni, de ez az elemzés esetleg a meglévő anyagon is elvégezhető.
3. A kontingencia versus koincidenzia kérdésével kapcsolatban felmerül, hogy igazából mi a különbség aközött, hogy a gombnyomást követően azonnal jelentkezik a hang (kontingencia), és aközött, hogy bizonyos késleltetéssel, 250, vagy 300 ms egészszámú többszörösének megfelelő idő után jelentkezik a hanginger? Mi az az időintervallum, ami után már nem érzékeljük úgy, hogy a cselekvésünk váltotta ki a hangot? A késleltetés randomitása elegendő-e ahhoz, hogy ne kapcsoljuk össze a két eseményt? A pavlovi kondicionálásnál is feltétel az ingerek kontingenciája, de ez nem feltétlenül jelent teljesen azonos időtartamú késleltetést, csak egy adott időintervallumot ír elő.
4. Alapvető kérdés, hogy jelenlegi ismereteink szerint mi a háttere a hajas-fejbőrrel centrálisan regisztrálható N1-P2 hullámnak, milyen neurofiziológiai eseményt tükröznek, hol sejthető a generátoruk?
5. Mi a jelentősége a viselkedésünk szempontjából, ha a centrálisan elvezetett hullámok amplitúdója csökken? Az értekezés utal arra, hogy az amplitúdó csökkenés önmagában nem jelent viselkedési deficitet, csak arra utalhat, hogy az előzetes információk alapján kevesebb erőforrás ráfordítással, feldolgozási aktivitással is kiváltható a megfelelő reakció (15. old.). Ennek fényében, hogyan interpretálható egyáltalán az N1-P2 amplitúdó csökkenése? A hajas fejbőrrel elvezetett potenciálok amplitúdója számos tényezőtől függ, az alapvető kérdés az, hogy a befutó ingerek hogyan befolyásolják az outputot, a viselkedésünket.
6. Logikus és könnyen érthető, hogy a saját beszédünk által generált auditoros bemenetre kevesebb figyelmet akarunk fordítani, mint a nem prediktálható külvilági ingerekre. Ugyanez igaz más szenzoros bemenetekre is, hacsak nem pontosan a végrehajtás ellenőrzése a célunk. Az ERP azonban éppoly mesterséges módszer ezeknek a jelenségeknek a megfigyelésére, mint a tanulás pavlovi és skinneri megközelítése. Mesterséges körülmények között elemzünk valamit, amiből, legalábbis a tanulással kapcsolatban két, alapvetően eltérő modell bontakozik ki, pedig a tanulási folyamataink valószínűleg sokkal egységesebbek. A beszéddel kapcsolatos auditoros bemenetre visszatérve, általában folyamatosan beszélünk, és nem néhányszor 10 ms hosszúságú ingereket generálunk saját magunk számára. Az EP/ERP kiváló módszer a különböző szenzoros pályák feltérképezésére, de igen keveset mond arról, hogy hogyan dolgozzuk fel a folyamatosan érkező vizuális, szomatoszenzoros, auditoros, stb. ingereket. A környezetből érkező auditoros ingerek is általában folyamatosak, bár minden szenzoros rendszerben előfordulnak hirtelen befutó ingerek. Kérdés, hogy ugyanolyan módon

elemezzük-e a folyamatos, mint a hirtelen fellépő ingereket? Érdekelne a Jelölt véleménye arról, hogy nem kísérleti körülmények között, hanem a mindennapi beszédünk során hogyan értelmezhető az N1-P2, milyen folyamatokat tükrözhet? Elképzelhető-e egyáltalán, hogy minden kimondott szavunk kivált egy N1-P2 szekvenciát, még ha csökkent amplitúdóval is?

7. Az eseményfüggő potenciálokat értelemszerűen egyszeri külső, vagy belső események váltják ki. Az EEG-ben, vagy MEG-ben regisztrálható válaszok időzítése, amplitúdója, ennek változásai nyilván akkor elemezhetők egyértelműen, ha egy gyorsan fellépő, és gyorsan megszűnő inger váltja ki ezeket. A kísérletekben 50 ms hosszúságú hangingereket alkalmaztak. Ezek hosszúsága összemérhető az N1 latenciájával. Természetesen feltételezhető, hogy igazából az inger megjelenése váltja ki a választ, akkor viszont kérdéses, hogy mi a szerepe az inger további fenntartásának? Ezért szeretném megkérdezni, hogy mi az indoka az ilyen hosszúságú inger alkalmazásának? Milyen hatással van az inger kezdete utáni szakasznak a válasz formálásában? Van-e erre nézve célzott vizsgálat?
8. A kísérletek alanyainak leírásakor a teljes létszám, és az van megadva, hogy ebből hány volt nő. A többi nyilván férfi, de nem egyértelmű a Bíráló számára, hogy vajon mire vonatkozik az életkor és jobb-, bal-kezesség adat? Az egész csoportra, vagy a nőkre? Tudatában vagyok annak, hogy ez a szokásos eljárás a humán kísérletek publikálásakor, de nem látom pontosan a célját. Az eredmények értékelésekor nem szempont sem a nem, sem a kezesség, ha pedig a cél annak demonstrálása, hogy a vizsgálat reprezentatív mintán készült, akkor ezek a számok nem ezt tükrözik. A balkezesek alacsony aránya talán igen, de a nemek megoszlása viszont nem. A legtöbb kísérletben a férfiak voltak túlsúlyban.
9. Bár Jelölt, állítása szerint, zömmel azonos módszertant alkalmazott az egyes kísérletek során, apró, jelentéktelennek tűnő különbségek vannak bizonyos változókban. A hangintenzitás pl. vagy 50, vagy 60 dB a hallási küszöb felett, és talán csak egy helyen szerepel a frekvencia, amelynél a küszöb megállapításra került. Több kísérletben is eltolják a hangingerek előre megállapított sorrendjét a gombnyomást követően, de vagy úgy, hogy 250, vagy úgy, hogy 300 ms egészszámú többszörösénél adják a következő hangot. A jeleket 1000 Hz-el mintavételezik, 200 Hz-es low-pass on-line szűrés mellett, egy kivétellel: a MEG esetében 330 Hz-et alkalmaztak. Az off-line végrehajtott szűrés paraméterei viszont sokkal változatosabbak: 0,1-20 Hz, 0,8-16 Hz, 1-20 Hz, low-pass 20 Hz vagy 30 Hz. Az ERP szempontjából vizsgált szakasz hossza 100/350, 200/600, 200/700 ms (pre/total) volt. Ezek a különbségek feltehetően nem befolyásolták az eredményeket, bár az alsó szűrés, vagy annak hiánya (low-pass vs. band-pass) nem mellékes. Bírálót mégis érdekelné, hogy egy ilyen rövid időintervallumban végrehajtott kísérletsorozat során mi indokolta a beállítások változtatását?
10. A dolgozathoz kapcsolódó, magyar nyelvű Tézisek füzet sok helyütt nehézkes fordítása az értekezésben leírtaknak.

A dolgozat lényeges, új megállapításai

1. A gombnyomások után véletlenszerűen, de rövid idővel adott hangingerek esetében az N1 és a P2 amplitúdója is csökken, vagyis a hatás létrejöttéhez elegendő a koincidencia, nem feltétlenül szükséges a kontingencia. Ez az eredmény ugyanakkor nem zárja ki a kontingencia szerepét.
2. Az N1 csökkenését nem perifériás hatás, nem a hallócsontocskákon tapadó musculus stapedius megfeszülése okozza. A centrális hatások közül Jelölt azt is kimutatta, hogy a szelektív figyelem szerepe alárendelt az amplitúdó csökkenésben.
3. Az amplitúdó csökkenés nem mutatott polaritás fordulást a Sylvius-árok két oldala között, ami arra utal, hogy a hatás a nem-specifikus N1 komponens csökkenésére vezethető vissza.

4. Az eredmények alapján Jelölt új tentatív modellt fogalmazott meg a gombnyomások és a kontingens, vagy koincidens hangingerek által kiváltott ERP csökkenésre. Eszerint koincidencia esetén, a korábbi, gombnyomással kapcsolatban kialakult, és csak hosszabb távon adaptálódó „forward model”-jeink okozzák az amplitúdó csökkenést, míg kontingencia esetén ehhez a hatáshoz a gyorsan kialakuló szenzoros preaktiváció is hozzájárul.

Összefoglalva, a Jelölt érdekes, szépen felépített kísérletsorozat leírását és eredményeit foglalta össze cikkei alapján a dolgozatban. Az értekezés újszerű eredményeket tartalmaz a körüljárt, viszonylag szűk témával kapcsolatban. A szokatlan formátum és a bemutatott anyag fókuszáltsága ellenére a dolgozat egyértelműen bizonyítja a Jelölt széleskörű ismereteit és a megfigyelt jelenségek részleteinek elmélyült elemzésére való képességét. Javaslom a dolgozat nyilvános vitára bocsátását.

Budapest, 2015. október 23.

Dr. Détári László
egyetemi tanár, az MTA doktora