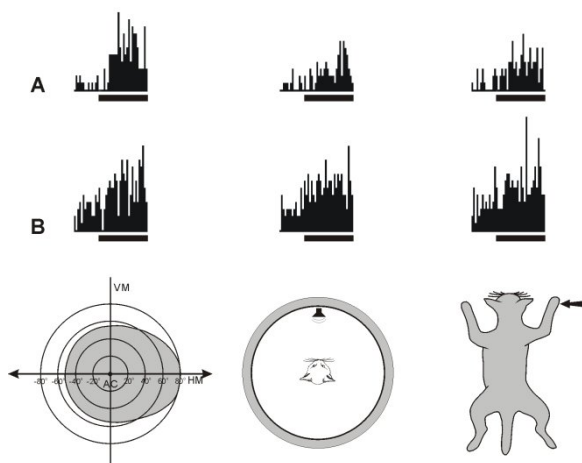


Multiszenzoros információfeldolgozás a felszálló tektofugális rendszer szubkortikális hurokpályájában

Ph.D. értekezés tézisei



Dr. Márkus Zita

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Élettani Intézet

Szeged

2009

Bevezetés

A kutatókat és tudósokat évezredekken keresztül lenyűgözte az a jelenség, ahogy a különböző érzékszervek együttműködnek, és ezáltal felerősítik a biológiai szempontból jelentős események érzékelését. A különböző érzékszervek funkcionális együttműködését a multiszenzoros integráció kifejezéssel írták le. A multiszenzoros integrációt sejtszinten úgy definiálhatjuk, mint a multimodális ingerkombinációra, illetve a leghatékonyabb unimodális ingerre adott sejtválaszok száma közötti szignifikáns különbség. Ezáltal a multiszenzoros integráció a neuronális válasz felerősödését vagy csökkenését eredményezheti, amelyek következtében fokozódik vagy csökken az információforrás észlelésének, illetve az arra adott válasz generálásának a valószínűsége.

A multiszenzoros integráció orientációs viselkedésekben betöltött szerepéről és előnyeiről számos ismerettel rendelkezünk, csakúgy, mint a multiszenzoros integráció háttérében álló, a különböző agyi struktúrákban lejátszódó idegi folyamatokról.

A multiszenzoros információfeldolgozásra, valamint a multiszenzoros integrációra vonatkozó ismereteink nagy része a macska-, illetve a majomagy középagyi és agykérgi struktúráiból származik. A középagy legfontosabb, különböző

modalitású szenzoros ingereket feldolgozó központja a colliculus superior (CS). A CS felső rétegei (CSf) kizárólag vizuális tulajdonságokkal rendelkeznek, míg a középső és mély rétegek (CSk) a vizuális ingerek mellett auditorikus és szomatoszenzoros információ észlelésére is képesek. A CSf rétegek a vizuális információ központi feldolgozásában, míg a CSk rétegek a szakkádikus szemmozgások irányításában, illetve a multiszenzoros információfeldolgozásban és integrációban játszanak fontos szerepet.

A macska agykérgének legfontosabb multiszenzoros területei a sulcus ectosylvius anterior (AES) és a sulcus suprasylvius lateralis mentén elhelyezkedő asszociációs kérgi területek. Ezen kéregrészek leszálló axonokat küldenek a macskaagy CSk rétegeinek multiszenzoros neuronjaihoz, ezáltal nagymértékben hozzájárulnak a CSk idegsejtek multiszenzoros információfeldolgozási tevékenységéhez. Majmokban a hátsó parietális kéreg részeit, valamint a ventrolaterális prefrontális kérget és a sulcus temporalis superior mentén elhelyezkedő kéregrészeket is multiszenzoros területekként azonosították.

Emberi agykéregben is leírtak multiszenzoros információfeldolgozásra, illetve integrációra képes területeket funkcionális képalkotó, valamint kiváltott válasz vizsgálatokkal. Ezek alapján az emberi agykéreg

multiszenzoros területei többek között a hallókéreg bizonyos részei, a sulcus temporalis superior menti kéregrészek, a felső és alsó prefrontális kéreg, a premotoros kéreg és a parietális kéreg bizonyos részei.

Kutatócsoportunk figyelmének a középpontjában már évtizedek óta a macskaagy felszálló tektofugális, szenzomotoros rendszere áll. Ez a rendszer a CSk rétegekből ered, majd a thalamus nucleus suprageniculatusán (Sg) keresztül különböző asszociációs kérgi területekre, valamint a bazális ganglionokba, elsősorban a nucleus caudatusba (NC) és a substantia nigrába (SN) jut el. A rendszeren belül kiemelkedő jelentőségű az a szubkortikális hurokpálya, amely a CSk rétegekből a thalamus Sg magván keresztül a NC-ba projiciál, majd a SN pars reticularisán (SNr) keresztül ismét visszakanyarodik a CSk rétegekbe. A jelen tézis ezen szubkortikális hurokpálya működésének megértésére irányuló vizsgálataink eredményeit foglalja össze.

Célkitűzések

Kísérleteink célja a felszálló tektofugális rendszeren belül működő szubkortikális hurokpálya multiszenzoros információfeldolgozásban és integrációban betöltött szerepének a vizsgálata volt. Konkrét céljaink az alábbiak voltak:

- a térbeli és időbeli vizuális tulajdonságok összehasonlítása a felszálló tektofugális rendszer különböző struktúráiban;
- a NC és a SNr neuronjai szenzoros receptív mező tulajdonságainak a jellemzése;
- multiszenzoros neuronok regisztrálása a bazális ganglionokban;
- a szenzoros neuronok megoszlásának jellemzése a bazális ganglionokon belül;
- annak felderítése, hogy a felszálló tektofugális rendszerben a különböző modalitású szenzoros ingerek párhuzamos feldolgozása zajlik-e, vagy multiszenzoros integráció történik;
- a multiszenzoros interakciók jellemzése a bazális ganglionokban.

Anyag és módszerek

Kísérleteinket altatott, immobilizált, mesterségesen lélegeztetett házimacsákakon végeztük. Extracelluláris egysejt-regisztrálást hajtottunk végre a CS-ban (Horsley-Clarke koordináták: anterior 1–4, laterális 2–6, mélység 11–15), a NC-ban (Horsley-Clarke koordináták: anterior 12–16, laterális 4–6,5, mélység 12–19) és a SNr-ban (Horsley-Clarke koordináták: anterior 3–6, laterális 4–6, mélység 4–7) volfrám mikroelektroda segítségével.

A CSf, a CSk, a Sg és a NC térbeli és időbeli vizuális tulajdonságainak vizsgálata során ingerként fényességében szinuszoidálisan modulált, mozgó rácsmintát alkalmaztunk. A rácsmintát nyolc különböző irányban (0–315°-ig, 45°-os lépésekben) mozgattuk a neuron számára optimális irány felderítése érdekében. A következőkben az optimális irányban mozgattuk a rácsmintát a neuron térbeli és időbeli válaszkarakterisztikájának a jellemzésére. Az alkalmazott térbeli frekvenciák 0,025–0,95 ciklus/fok, az időbeli frekvenciák pedig 0,07–33,13 ciklus/s tartományban álltak rendelkezésünkre.

A NC és a SNr neuronjainak vizsgálata során vizuális ingerként 1°–10° átmérőjű, mozgó fényfoltot alkalmaztunk, amelyet a neuron számára optimális irányban és optimális

sebességgel mozgattunk. Az idegsejtek vizuális receptív mezéjének a méretét pupillalámpa segítségével, szubjektív becsléssel határoztuk meg.

Hangingerként fehér zajt alkalmaztunk, amelynek az intenzitása 60 dB volt. Számítógép által vezérelt hangszórókat helyeztünk el a vízszintes sík teljes 360°-os azimutján, 45°-onként, így igyekeztünk meghatározni a binaurális auditorikus receptív mezők méretét a vízszintes síkban.

Szomatoszenzoros ingerként mechanikus bőringerlést alkalmaztunk és szubjektíve meghatároztuk a szomatoszenzoros receptív mezők méretét is.

A különböző szenzoros ingereket vagy külön-külön (vizuális, auditorikus vagy szomatoszenzoros), vagy együtt bimodális (vizuális-auditorikus, vizuális-szomatoszenzoros vagy auditorikus-szomatoszenzoros), illetve trimodális (vizuális-auditorikus-szomatoszenzoros) ingerként alkalmaztuk.

Eredményeinket peristimulus-idő hisztogram (PSTH) formájában regisztráltuk és tároltuk a későbbi statisztikai feldolgozás céljából.

Multiszenzoros interakció jelenlétét feltételeztük akkor, ha a leghatékonyabb unimodális ingerre, valamint a bi- vagy trimodális ingerre adott nettó tüzelési ráták között szignifikáns különbséget találtunk varianciaanalízis (ANOVA)

módszerrel. Meredith és Stein képletének segítségével meghatároztuk a serkentő interakciók nagyságát és létrehoztunk egy hasonló képletet a gátló interakciók nagyságának a jellemzésére.

Kísérleteink végén paraformaldehiddel perfundáltuk a túlaltatott állatokat, majd az agyukból készített metszeteket megfestettük neutrálvörössel. Az általunk vizsgált neuronok a CSk rétegekben, a NC dorzolaterális részében és a SNr-ban helyezkedtek el.

Eredmények

A térbeli és időbeli vizuális tulajdonságok összehasonlítása a felszálló tektofugális rendszerben

A neuronok átlagos optimális térbeli frekvenciája a CSf rétegekben szignifikánsan nagyobbak bizonyult, mint a CSk rétegekben ($p < 0,001$), a Sg-ban ($p < 0,001$) és a NC-ban ($p < 0,001$).

A sávszűrő (band-pass) karakterisztikájú neuronok átlagos térbeli frekvencia sávzélessége terén hasonló eredményt kaptunk, mint az optimális térbeli frekvencia vizsgálatokor: a CSf rétegekben kapott érték szignifikánsan különbözött a CSk ($p = 0,004$), a Sg ($p < 0,001$) és a NC ($p = 0,006$) értékeitől.

A CSf rétegekben mért átlagos optimális időbeli frekvencia szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a CSk rétegekben ($p=0,023$), a Sg-ban ($p=0,012$) és a NC-ban ($p=0,038$) nyert értékek.

A sávszűrő karakterisztikájú neuronok átlagos időbeli frekvencia sávszélességének a vizsgálatok azt az eredményt kaptuk, hogy a CSf és a CSk rétegekben mért értékek nem különböztek egymástól szignifikánsan, viszont mind a CSf, mind a CSk rétegek esetében kapott érték szignifikánsan különbözött a Sg ($p<0,001$ mind a CSf, mind a CSk esetében), valamint a NC ($p=0,023$ a CSf és $p=0,03$ a CSk esetében) neuronjainak átlagos időbeli frekvencia sávszélességétől.

A bazális ganglionok neuronjainak vizuális, auditorikus és szomatoszenzoros receptív mező tulajdonságai

Összesen 77 NC és 75 SNr neuron válaszait regisztráltuk vizuális és/vagy auditorikus és/vagy szomatoszenzoros ingerekre.

A vizsgált NC neuronok közül 46 mutatott vizuális, 40 szomatoszenzoros és 26 auditorikus válaszkésztséget. A SNr-ban 49 vizuálisan, 50 szomatoszenzorosan és 24 auditorikusan érzékeny idegsejtet regisztráltunk.

Mind a vizuális, mind a szomatoszenzoros, mind az auditorikus receptív mezőket különösen nagynak találtuk.

A bazális ganglionok neuronjainak multiszenzoros választulajdonságai

A regisztrált NC neuronok közül 50 mutatott unimodális válaszkészséget, míg 27 multiszenzorosnak bizonyult (7 vizuális-auditorikus, 9 vizuális-szomatoszenzoros, 3 auditorikus-szomatoszenzoros és 8 trimodális neuront találtunk).

A SNr-ban 38 unimodális és 37 multiszenzoros (5 vizuális-auditorikus, 16 vizuális-szomatoszenzoros, 5 auditorikus-szomatoszenzoros és 11 trimodális) idegsejtet regisztráltunk.

Multiszenzoros integráció a bazális ganglionokban

A 77 vizsgált NC neuron közül 36, míg a 75 SNr neuron közül 41 esetében találtunk multiszenzoros, a különböző modalitások közötti interakciókat. Az interakciók többsége mindkét struktúrában serkentő jellegű volt, csupán az esetek körülbelül egynegyedében találtunk gátló multiszenzoros interakciókat. A vizsgált multiszenzoros interakciókat a Stanford és mtsai. által bevezetett szubadditív, additív és szuperadditív csoportok szerint is osztályoztuk.

Nem találtunk szignifikáns különbséget a NC-ban és a SNr-ban megfigyelt serkentő, illetve gátló jellegű

multiszenzoros interakciók erőssége között. Mindkét struktúra esetében érvényesült azonban a fordított hatékonyság elve, azaz a leggyengébb nettó unimodális válaszokat mutató idegsejteknél találtuk a legerősebb serkentő jellegű multiszenzoros interakciókat.

A különböző szenzoros modalitások megoszlása a bazális ganglionokban

A NC és a SNr neuronjainak különálló szenzoros ingerekre adott válaszai alapján történő osztályozása során azt az eredményt kaptuk, hogy a vizsgált NC és SNr neuronok többsége unimodális.

Ha azonban megvizsgáljuk ugyanezeknek a neuronoknak a multiszenzoros integrációra való képességét, akkor azt tapasztaljuk, hogy nagyobb részük képes multiszenzoros interakció kiváltására. Így a korábban esetlegesen unimodálisnak besorolt neuronok is a multimodális csoportba kerülhetnek. Tehát az általunk vizsgált NC (52/77) és SNr (60/75) neuronok többsége multiszenzoros tulajdonságú, és csupán a neuronok kis hányada (25/77 a NC, illetve 15/75 a SNr esetében) teljes mértékben unimodális válaszkarakterisztikájú.

Megbeszélés

A felszálló tektofugális rendszer neuronjainak térbeli és időbeli vizuális tulajdonságai

A CSf és a CSk rétegekben lévő neuronok nagyon alacsony térbeli frekvenciákra érzékenyek és alacsony térbeli felbontóképességgel rendelkeznek. A CS térbeli frekvencia tulajdonságai nagy hasonlóságot mutatnak a macskaagy Sg és NC magvában, valamint a sulcus suprasylvius lateralis mentén elhelyezkedő kéregrészekben, az AES kéregben és a 21b areában találtakkal.

A sávszűrő karakterisztikájú CSk neuronok nagyon szűk térbeli frekvenciahangolást mutatnak, ami hasonló az egyéb, tektális eredetű vizuális információt feldolgozó struktúrákban, vagyis az AES kéregben, a Sg-ban és a NC-ban kapott értékekhez.

A CS neuronjainak átlagos optimális időbeli frekvenciája és időbeli felbontóképessége magas. A CSk rétegekben lévő neuronok még a CSf rétegekben lévőknél is magasabb időbeli frekvenciákat preferálnak, a Sg-hoz, a NC-hoz, az AES kéreghez, valamint a sulcus suprasylvius lateralis menti kéregrészekhez hasonlóan.

A CSf, a CSk, a Sg és a NC térbeli és időbeli vizuális tulajdonságainak az összehasonlításakor azt tapasztaltuk, hogy általában a CSf rétegekben mért adatok szignifikánsan

különböztek a CSk, a Sg, illetve a NC esetében kapott értékektől.

Multiszenzoros információfeldolgozás és integráció a bazális ganglionokban

Az általunk vizsgált NC és SNr neuronok többsége multiszenzorosnak bizonyult. Hasonlóan nagy számban találtak multiszenzoros neuronokat a CS-ban; az AES kéregben azonban sokkal kisebb arányban írtak le multiszenzoros idegsejteket.

A regisztrált multiszenzoros CN és SNr neuronok többsége multiszenzoros interakciók létrehozására is képes volt. Minden ingerkombinációban megfigyeltünk serkentő és gátló multiszenzoros interakciókat is.

A NC-ban és a SNr-ban mért multiszenzoros interakciók nagysága hasonló a CS-ban kapott értékekhez, de magasabb az AES kéreg neuronjainak értékeinél. A CS-hoz hasonlóan a NC és a SNr esetében is tapasztaltuk a serkentő multiszenzoros interakció nagysága, illetve a külön-külön alkalmazott ingerekre adott neuronális válaszok közötti fordított összefüggést. Ez alapján két kevésbé hatásos, vagy egyáltalán nem hatásos unimodális inger párosítása sokkal erősebb multiszenzoros hatást váltott ki, mint két hatásos unimodális inger párosítása.

A NC multiszenzoros afferenciációja elsősorban a CS-ból és az AES kéregből származik, a thalamus Sg magján keresztül; míg a SNr a NC-ból és a CS-ból kaphat multiszenzoros bemeneteket. Eredményeink alapján a NC és a SNr, mint a felszálló tektofugális rendszeren belüli szubkortikális multiszenzoros hurokpálya kiemelkedő fontosságú struktúrái, jelentős szerepet töltenek be a multiszenzoros információ feldolgozásában és integrációjában, ezáltal elősegítik a bazális ganglionok által irányított motoros funkciók háttérében álló összetett szenzoros információfeldolgozást.

Köszönetnyilvánítás

Megkülönböztetett köszönettel tartozom Prof. Dr. Benedek György tanszékvezető egyetemi tanárnak és Dr. Nagy Attila egyetemi adjunktusnak, akik témavezetőimként tevékenykedtek az elmúlt 8 évben és segítették szakmai fejlődésemet. Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Jancsó Gábornak, az Elméleti orvostudományok doktori iskola vezetőjének, amiért lehetővé tette számomra, hogy részt vegyek az Idegtudomány Ph.D. programban. Hálás köszönettel tartozom kollégáimnak, Dr. Paróczy Zsuzsannának, Dr. Berényi Antalnak, Dr. Rokszin Alice-nak, Dr. Farkas Ágnesnek, Braunitzer Gábornak, Gombkötő Péternek és Dr. Eördegh Gabriellának a sokszor éjszakába nyúló kísérletek során nyújtott szakmai segítségükért és barátságukért. Tisztelettel köszönöm továbbá Dósai Gabriellának és Liszli Péternek a munkám során nyújtott technikai segítségüket, valamint az Élettani Intézetben dolgozó minden munkatársamnak a szakmai és emberi támogatást.

Hálás köszönettel tartozom továbbá szüleimnek, testvéremnek, keresztszüleimnek és barátaimnak a szeretetükért és a biztos, támogató háttér megteremtéséért.

A tézis alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

I. Multisensory integration in the basal ganglia

Nagy A, Eördegh G, Paróczy Z, Márkus Z, Benedek G.
Eur J Neurosci 24:917–924. (2006)
 IF: 3,385

II. Spatial and temporal visual properties of single neurons in the suprageniculate nucleus of the thalamus

Paróczy Z, Nagy A, Márkus Z, Waleszczyk WJ, Wypych M, Benedek G.
Neuroscience 137:1397–1404. (2006)
 IF: 3,556

III. Modality distribution of sensory neurons in the caudate nucleus and the substantia nigra

Márkus Z, Eördegh G, Paróczy Z, Benedek G, Nagy A
Acta Biol Hung 59:269–279. (2008)
 IF: 0,619

IV. Drifting grating stimulation reveals particular activation properties of visual neurons in the caudate nucleus

Nagy A, Paróczy Z, Márkus Z, Berényi A, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek G.
Eur J Neurosci 27:1801–1808. (2008)
 IF: 3,385

V. Spatial and temporal visual properties of the neurons in the intermediate layers of the superior colliculus

Márkus Z, Berényi A, Paróczy Z, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek G, Nagy A.
Neurosci Lett 454:76–80. (2009)
 IF: 2,200

A tézis alapjául szolgáló közlemények kumulatív impakt faktora (ISI 2008): 13,145.