

## **Záró beszámoló**

Ulbert István

K81357

Az agykérgi szenzoros válaszok állapot függő változásainak vizsgálata

### **Bevezetés**

A szakirodalomban ellentmondó hipotézisek jelentek meg eddig a kérgi oszcillációs állapotoknak valamint az éberségi szintnek a szenzoros kérgi feldolgozást kontrolláló hatásairól. A klasszikus thalamikus kapuzási hipotézis szerint alvásban a szenzoros feldolgozás a relé magvak szintjén gátlás alá kerül, így a kéreg nem kap bemenetet a thalamuszból. Ezzel szemben, napjainkban kimutatták, hogy a patkány szomatoszenzoros rendszerében narkózis, illetve alacsony éberségi szint alatt mind a kérgi szinaptikus, mind a sejt tüzelési aktivitás megnő az ébrenléti állapothoz viszonyítva. Az akusztikus kéreg idegsejt aktivitásában pedig olyan különbségeket találtak alvás illetve az ébrenléti állapotok között, mely valószínűleg nem a thalamikus kapuzási folyamaton keresztül érvényesül. Humán kísérletek is rámutatnak arra, hogy az alvási lassú oszcilláció fázisa modulálja - akár növelheti is - a kiváltott válaszok amplitúdóját.

Előzetes eredményeink alapján felállítottunk egy hipotézist, mely szerint a thalamikus kapu mellet egy igen jelentős kérgi kapu is modulálja a szenzoros információ feldolgozását. Hipotézisünk szerint a kapuzási folyamat nem más, mint a lassú oszcilláció down-state fázisa.

Kutatásaink során ezt a hipotézist kívántuk tesztelni, valamint pontosabban meg szeretnénk volna ismerni a kiváltott lassú oszcillációs fázisok tulajdonságait és azok kölcsönhatását a szenzoros kiváltott aktivitással.

### **Az elért eredmények ismertetése**

Az első időszakban szabadon mozgó macskán, természetes alvás-ébrenléti ciklusban illetve ketamin/xylazin narkózisban patkányon vizsgáltuk a kérgi elektromos tevékenységet. Kidolgoztuk a megfelelő adatelemzési módszereket, melyekkel a kérgi elektromos aktivitás különféle modalitásai (lokális mezőpotenciál, multiunit aktivitás, áramforrás sűrűség analízis) megbízhatóan mérhetőek. Kidolgoztuk a lassú oszcilláció fázisainak megbízható

meghatározási módszereit is. Az adatelemzéssel kapcsolatos módszertani kutatások eredményeit magas impakt faktorú tudományos folyóiratokban publikáltuk (Journal of Neuroscience, Brain).

A kéreg vizsgálatára az MTA TTK Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézetének közreműködésével sokcsatornás szilícium elektródot dolgoztunk ki, kutatásaink eredményét a SENSORS AND ACTUATORS A folyóiratban közöltük. A kéreg és a thalamus elektromos aktivitásának egyidejű vizsgálatára az IMEC Belgium és IMTEC Németország kutató laboratóriumokkal együttműködésben több ezer csatornás szilícium elektródokat dolgoztunk ki és teszteltünk sikeresen patkányban, ketamin/xylazin narkózisban. Eredményeinket a Biomedical Engineering folyóiratban közöltük.

A krónikus patkány elvezetésekre kidolgozott szilícium elektródok hosszú távú biokompatibilitását vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a krónikus implantációs kísérletek legfontosabb momentuma a műtét alatti vérzés elkerülése. Az elektróda bevonata másodlagos kérdés, az implantátum körül kialakuló szöveti reakciót illetően. Eredményeinket a Journal of Neuroscience Methods folyóiratban közöltük.

Szabadon mozgó macskában vizsgáltuk a kérgi elektromos aktivitást a természetes alvás-ébrenléti ciklusban, megállapítottuk, hogy koppanó akusztikus ingerek hatására egy mély negatív mezőpotenciál komponens váltható ki, mely minden tekintetben megegyezik a kérgi inaktív állapottal (down-state). A kiváltott down-state tulajdonságait felhasználva jól meg tudjuk becsülni a felvevő rendszerünk zajszintjét és ezzel a soksejt aktivitás analízis megbízhatóbbá tehető. Ezzel a módszernek a segítségével kimutattuk, hogy a kéreg negyedik rétegében a legmagasabb a soksejt aktivitás, valamint azt is, hogy a harmadik és negyedik réteg aktivitása az amely a legnagyobb mértékben változik a természetes alvás-ébrenlét ciklus alatt. Eredményeinket az IBRO 2010, FENS 2010 és MITT 2011 konferenciákon közöltük.

A második időszakban szabadon mozgó macskán, természetes alvás-ébrenléti ciklusban illetve ketamin/xylazin narkózisban patkányon folytattuk vizsgálatainkat. Az előző időszakban kidolgozott adatelemzési módszerek segítségével elkezdtek az adatgyűjtést. A patkány vizsgálatokban kidolgoztuk az egyes elvezető helyek agyban való pozíciójának meghatározására szolgáló elektromos koagulációs módszert. A hisztológia és az elektrofiziológia összevetésére is kidolgoztunk egy módszert, melyet patkányokban teszteltünk, az egyes agykérgi generátorok rétegek szerinti eredetének kimutatására. Az adatelemzéssel kapcsolatos módszertani kutatások eredményeit felhasználva magas impakt faktorú tudományos folyóiratokban publikáltuk (Journal of Neuroscience, PNAS).

A harmadik beszámolási időszakban szabadon mozgó macskán és patkányon természetes alvás-ébrenléti ciklusban illetve ketamin/xylazin narkózisban a szomatoszenzoros valamint hallókérgen és a szenzoros thalamikus magokban vizsgáltuk az elektromos tevékenységet. A lokális drogadagolási technikát továbbfejlesztettük, mivel kiderült az adatok részletesebb analizésénél, hogy a kontrol anyag adása (fiziológiás só oldat) is nagyban befolyásolta a kérgi elektromos tevékenységet. A beadások kiváltották az un. „channeling” effektust, mikor az anyag a szúrt csatorna mentén felfolyt az agyfelszínig elárasztva az egész szúrt csatornát, így söntöt okozhatott, ami a helyi mezőpotenciálokat megváltoztatta. A beadás mennyiségét és a beadás gyorsaságát optimalizálva kidolgoztunk egy lassú injektálási protokollt, ami jóval kevesebb mellékhatással járt.

Az utolsó beszámolási időszakokban a tökéletesített injektálási technikának a lokális hatását teszteltük bicuculline parenchimális injekciója segítségével. Megállapítottuk, hogy a diszinhíbiós hatás aránylag gyorsan (5-10 perc) tovaterjed a környező területekre (3-5 mm), ezért meglehetősen limitált az ilyen kísérletek lokalizációs képessége, bármilyen gondossággal is jár el a kísérletező.

A lassú oszcilláció kérgi generátorainak lokalizálására patkány szomatoszenzoros kérgéből vezettünk el narkózisban. A pontos kérgi lokalizáció koagulációs módszere mellett kidolgoztunk egy UV módszert is, mellyel pontos adatokat kaptunk a kéreg vastagságáról és az egyes elvezetési pontok elhelyezkedéséről.

Az előzőekben kidolgozott analitikai eljárások segítségével kimutattuk, hogy a lassú oszcilláció aktív fázisai patkányban az V. rétegben kezdődnek az esetek többségében. Szenzoros ingerlés hatására viszont aktív állapotok (up-state) válthatók ki a szenzoros kérgen, melyek eredete a IV. rétegre tehető. Eredményeink arra mutatnak, hogy patkány modellben is modulálható a lassú oszcilláció a szenzoros bemenet segítségével. Spontán is találtunk az esetek kisebb százalékában (kb. 10%) IV. rétegi aktív fázisindulást, ez a megfigyelés arra mutat, hogy esetleg a ritmikus szomatoszenzoros ingerek (pl. légzés) is hozzájárulhatnak a lassú oszcilláció fenntartásához.

Az egyes szenzoros modalitások ingerei tehát interakcióba kerülhetnek az intrinzik oszcillációk generátoraival és együttesen határozzák meg az alvásban manifesztálódó lassú oszcillációs képet és a kiváltott szenzoros választ. A szenzoros inger által kiváltott agyi aktivitás tehát egyrészt modulálódik a lassú oszcilláció fázisai hatására, másrészt viszont önmaga indíthatja a lassú oszcilláció mindkét fázisát.

## Összefoglalás

Az eddig elfogadott hipotézisek szerint a szenzoros jelek kapuzása a thalamusban történik, mely nagymértékben független a thalamokortikális oszcillációk fázisától. Ezzel szemben kimutattuk, hogy a patkány és a macska szomatoszenzoros rendszerében narkózis, illetve lassú hullámú alvás alatt a lassú oszcilláció fázisától függően mind a kiváltott kérgi szinaptikus, mind a kiváltott sejt tüzelési aktivitás megnőhet az ébrenléti állapothoz viszonyítva.

Az akusztikus kéreg idegsejt aktivitásában olyan különbségeket találtunk alvás illetve narkózis és az ébrenléti állapotok között, mely nem feltétlenül a thalamikus kapuzási folyamaton keresztül érvényesülnek.

Eredményeink alapján igazolható az a kiinduló hipotézisünk, mely szerint a thalamikus kapu mellett, egy igen jelentős kérgi kapu is modulálja a szenzoros információ feldolgozását. Az elmúlt kutatási periódusban bizonyítottuk, hogy a kapuzási folyamatban meghatározó szerepe van a lassú kérgi oszcillációnak, melyek fázisai alapvetően határozzák meg a kérgi szenzoros válaszokat.

Kutatásaink során részletesen vizsgáltuk ezen fázisok és a szenzoros ingerek együtthatásának kérgi dinamikáját. Eredményeink az információ feldolgozás kérgi szintű leírásához adnak a jövőben segítséget, melyet például a szenzoros protézisek fejlesztésénél, a memória modulációjánál és az alvás stabilizálásánál lehet majd felhasználni.

Budapest, 2015. január 27.