

## A projekt során vizsgált kérdéskörök

1. Az emberi készségtanulást, más néven a procedurális tanulást vizsgáltuk normális és rendellenes agyi fejlődés esetén. Munkánkban a procedurális (perceptuális és motoros) tanulás olyan formáira összpontosítottunk, melyeknél a teljesítményjavulás az alvás függvénye. A tanulást befolyásoló talán legjelentősebb 'epigenetikus' tényező, az alvás szerepének felderítése céljából viselkedéses vizsgálatainkat poliszomnográfias mérésekkel egészítettük ki. Az alvás és a készségtanulás összefüggéseit vizsgáló munkánkat az ép fejlődési folyamatok feltárásának szükségességén túl az is motiválta, hogy a kognitív fejlődési zavarokkal, mentális retardációval, tanulási nehézségekkel élők körében igen gyakoriak az alvási zavarok. Ez egyrészt robosztusabb összefüggések megjelenéséhez vezet az eredményeket tekintve, másrészt lehetőséget teremt az eredmények klinikai/pedagógiai hasznosulására.

2. A hazai kutatásokkal párhuzamosan a projekt kezdete óta együttműködünk az Egyesült Államok kiemelkedő szkizofrénia kutatóival, s a vizuális procedurális tanulás vizsgálatára kifejlesztett módszerünk a CNTRACS1/5-Cognitive Neuroscience Task Reliability & Clinical Applications Consortium keretében egy jelentős betegpopuláción alkalmazásra került.

3. Szintén a projekt kezdetétől tart az együttműködés a Pécsi Tudományegyetem munkatársaival, melynek keretében konkluzív eredményekkel sikeresen lezártunk egy nagy nemzetközi visszhangra számot tartó munkát a koraszülöttek látórendszerének érésevel kapcsolatban. Ezek az eredmények a procedurális tanulás háttérben álló agykérgi struktúrák plaszticitásával kapcsolatban új felismerésekre vezettek.

4. S végül egy, a trieszti International Centre for Genetic Engineering and Bioinformatics munkatársaival zajló együttműködésben a vizuális procedurális tanulás háttérben álló agykérgi struktúrák modellezését is megkezdtük.

E négy témakör legfontosabb eredményeit az alábbiakban foglaljuk össze. A [] **szögletes zárójel**ben megjelenő számok a közleményjegyzékben szereplő publikációkra utalnak azok sorszámaát használva. Azoknál a kérdésköröknél, ahol az eredmények nemzetközi konferencián és folyóirat közleményben is megjelentek, röviden foglaljuk össze az

eredményeket. Ahol folyóirat közlemények még publikáció alatt vagy előkészületben vannak, részletesebben kitérünk a kutatások módszertanára és eredményeire.

## **Eredmények**

### 1. Procedurális tanulás tipikus és rendellenes agyi fejlődés esetén

#### 1.1. A vizuális fejlődés gyorsabb, mint a motoros fejlődés.

Alacsony szintű vizuális tanulási képességeket, valamint egyszerű mozgástanulási képességeket mértünk, s ezzel az elsődleges látókéreg (V1) és az elsődleges motoros kéreg (M1) plaszticitásának fejlődési-tanulási profiljait állítottuk fel. A két paradigma (vizuális kontúrintegráció (CI) és „finger-tapping” (FT)) speciális abban a tekintetben, hogy az elsődleges kérgi területek intralamináris hosszú-távú kapcsolatait célozzák, tehát pontosan definiált funkcionális anatómiai struktúrákat. Ezekről a struktúrákról jelentős mennyiségű ismeret halmozódott fel az állatkísérletek nyomán, azonban humán vizsgálatok módszertanilag jóval bonyolultabb. A képalkotó eljárások téri felbontása még nem ad lehetőséget arra, hogy az intralamináris hálózat fejlődését és plaszticitását emberben is nyomon lehessen követni, így elsősorban szövettani adatokra lehet csak támaszkodni, melyek jelentősége korlátozott. Ezért lényeges, hogy olyan viselkedéses módszerek állnak rendelkezésünkre, melyekkel célzottan tudjuk vizsgálni a készségtanulás háttérében álló agykérgi hálózatokat emberben is. A CI paradigmát saját korábbi munkáink alapján dolgoztuk ki és fejlesztettük tovább, alkalmassá téve azt a különböző életkori- és betegcsoportok vizsgálatára [1, 2, 6]. A széles körben használt FT paradigmát szintén továbbfejlesztettük, hogy az említett csoportok vizsgálatára is alkalmas legyen. Egy olyan adatkesztyűt dolgoztunk ki a hozzá tartozó software-el együtt, ami jelentősen megkönnyíti az adatfelvételt és adatelemzést [8, 9]. A perceptuális és motoros fejlődési-tanulási profilok összevethetőségét kontrollvizsgálatok és statisztikai eljárások kidolgozása révén biztosítottuk. Tipikusan fejlődő gyerekeknél (n=120) azt találtuk, hogy az agy occipitális területeinek, s elsősorban a V1-nek az érésehez köthető vizuális fejlődés körülbelül két évvel gyorsabban zajlik le, mint a motoros területek, s elsősorban az M1 érésehez köthető fejlődés [23, 32].

### 1.2. A vizuális perceptuális tanulás occipitális neurális korrelátuma.

A CI-vel mért fejlődés/tanulás agykérgi lokalizációját neurális korrelátumok feltáráásával pontosítottuk. A kontúrintegrációs feladatot gyakorló egészséges felnőtt vizsgálati csoportnál a tanulás menetével párhuzamosan felvett EEG vizsgálat során Tanuló illetve Nem-Tanuló csoportokat azonosítottunk. E csoportok EEG kiváltott válaszait elemezve vizuális perceptuális tanulás elektrofiziológiai korrelátumait azonosítottuk. Occipitális illetve parieto-occipitális területekről elvezett kiváltott válaszokban egy korai (N1) illetve két késői komponenst találtunk, melyek összefüggést mutattak a feladatban bekövetkező teljesítményjavulással [3].

### 1.3. Williams szindrómában mind a vizuális, mind a motoros készségtanulás károsodott.

A genetikai meghatározottságú kognitív fejlődési zavarok esetén az elmúlt néhány év során világossá vált, hogy a jól körülhatárolható genetikai háttérrel rendelkező zavarok esetén is nagyon változékony a zavarok viselkedéses megjelenése. Williams szindrómás (WS) betegcsoporttal végzett vizsgálataink meglepő eredménye, hogy bár a genetikai „hiány” igen kicsiny és definiált (1.6 Mb mikrotörés a 7q11.23 kromoszómán), még a legegyszerűbb perceptuális és motoros készségekben is rendkívül nagy beteg-populáción belüli eltérések mutatkoznak [24]. Kidolgoztunk egy új eljárást, amellyel ezek a nagy egyéni eltérések úgy elemezhetők, hogy értékes információ birtokába jutunk a betegség kialakulásával kapcsolatban. Ahelyett, hogy a WS populáció átlagát tekintenénk, a betegek eredményeit egyénileg vetjük össze a normálisan fejlődő populáción gyűjtött adatokkal. A tipikusan fejlődő populáció elemi perceptuális és motoros készségeinek felderítésén túl az ezekben mutatott tanulási képességeiket is feltérképeztük, és ún. fejlődési-tanulási görbéket hoztunk létre. A standard fejlődési-tanulási görbétől való egyéni eltérések alapján disszociálni tudjuk a WS betegek genetikailag meghatározott strukturális anatómiai elváltozásait (V1 ill. M1 térfogat és neuronális kapcsolatok), valamint az epigenetikus tényezőket (pl. alvászavarok) [14, 18, 8, 9]. A viselkedéses vizsgálatok alapján tett „jóslatokat” azután genetikai, anatómiai (térfogati MR) és poliszomnográfiai vizsgálatokkal ellenőrizzük. Ezek közül, a jelen támogatás keretén belül befejeződött a viselkedéses adatgyűjtés és adatelemzés, és a poliszomnográfiai vizsgálatok felvétele és elemzése. Az eredményekről nemzetközi konferenciákon számoltunk be, és a folyóirat publikációk beküldése folyamatban van.

#### 1.4. A vizuális tanulás alvásfüggő.

Az első évben a kontúrintegrációs paradigma cirkadián eltolásos változatában az alvás szerepének közvetlen bizonyítékát találtuk. Ezzel elsőként mutattunk ki meggyőzően alvásfüggő perceptuális tanulást V1-ben, emberi viselkedéses vizsgálatban [7, 30].

#### 1.5. Rendellenes alvás Williams szindrómában.

Alváslaboratóriumi poliszomnográfias, valamint ambuláns poliszomnográfias eljárással végeztük el a WS alanyok, valamint illesztett kontroll személyek alvásának feltárását. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy nem annyira a funkcionális keretek fenomenológiaiailag megragadható aspektusai (alvással töltött idő, alvás minősége), mint inkább e kereteken belül kibontakozó neurális hálózati sajátosságok hozhatók összefüggésbe a fejlődéssel és plaszticitással [11, 13, 15, 21, 25]. A tanulás és fejlődés meghatározó agyi mechanizmusainak feltárása felveti a lehetőséget a fejlődési zavarokkal küzdő egyének esetén az eredményes beavatkozásra.

#### 1.6. Alvási EEG eltérései korrelálnak a motoros teljesítménnyel Williams szindrómában.

Igaz ugyan, hogy a Williams szindrómások alvása rövidebb, több ébredéssel és lábmozgás által tarkított, továbbá kevesebb REM fázist is tartalmaz, mindez eddigi részeredményeink szerint nem jósolja be egyértelműen az egészséges mintán alvás-függőnek mutakozó vizuális perceptuális és motoros plaszticitást. Viszont az alvás-függő neurális aktivitásmintázatok némelyike az elemzések jelenlegi szintjén megbízható prediktornak látszik, ami összhangban van az alvás-függő plaszticitás modern szemléletével, vagyis azzal, amely szerint az alvás-ébredés állapotok csak a kogníció tág értelemben vett funkcionális kereteit, és nem lényegi meghatározóit körvonalazzák, hiszen úgy az alvás-ébredés állapotok, mint a kogníció a neurális hálózatok emergens sajátosságai. Ezek megragadására a neurális oszcillációk EEG-vel rögzített paraméterei kínálnak kiváló megoldást. Ilyen mutatók például az alvás-EEG teljesítményspektrumának Williams-szindrómára specifikusnak látszó jegyei, a vizuális tanulás tekintetében elsősorban a 10,25-12,25 Hz-es sáv NREM fázisban mért abszolút teljesítménysűrűsége. A neurális hálózati oszcillációk alvás ideje alatt jellegzetesen szinkronizálódnak, ennek a folyamatnak a Williams szindrómára specifikus vonásait föltártuk

és körvonalaztuk a Williams szindrómára jellemző alvás-EEG ujjlenyomat formájában [10, 26, 27, 29]. Ezeket az otthoni környezetben elvégzett ambuláns poliszomnográfias vizsgálat nagyobb populációra kiterjedő (n=20) eredményeivel is ellenőriztük, amely eredmények egy része (n=9) ráadásul a mutatók ismétlési megbízhatóságának és az összefüggés stabilitásának tesztelését is lehetővé teszik. A motoros szekvenciák tanulása (FT) a kiindulási érték és a gyakorlás hatására bekövetkező változás mentén jellemezhető, életkortól (idegrendszeri éréstől) és alvástól is függő, továbbá a Williams szindrómában nagy egyéni különbségeket mutatva, átlagban jellegzetesen gyenge. E tekintetben a vélhetően releváns strukturális neuroanatómiai szubsztrátumok a motoros pályákat (azok mielinizációjának szintjét), a bazális ganglionokat és az M1 kérget ölelik fel. A finger-tapping feladatnál a Williams szindrómában megnövekedett 14-16 Hz-es NREM alvásban mért EEG teljesítménysűrűség, illetve a fölgyorsult alvási orszózás bizonyulnak a tanulási és a teljesítménydeficitet jelző biológiai korrelátumoknak [26, 27]. Mindez a bazális ganglionok érintettségére illetve szerepére enged következtetni az M1 szerepén túl.

## 2. Alapvető vizuális szerveződési zavarok szkizofréniában

A WS vizsgálatokban alkalmazott viselkedéses eljárást szkizofrén betegsoportra is kiterjesztettük. Prof S.M. Silverstein (Director, Division of Schizophrenia Research UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, USA) kollégával 2009-2010 során a kontúr integrációs teszt klinikai kipróbálása történt [31, 36, 37]. A munkát az USA-ban az NIH támogatja (1 R01 MH0844840-01, Cognitive Neuroscience Task Reliability and Clinical Applications Consortium, 2008-2010). Beválás esetén standard tesztté válhat a klinikai diagnózisban. Az OTKA támogatásnak ebben fontos szerepe van, hiszen a kontúr integrációs paradigma tanulás szempontú tesztelése itt történik. Ehhez a vizsgálathoz szintén tervezzük a genetikai, anatómiai és poliszomnográfiai mérések elvégzését. Eddig egy fMRI vizsgálat került publikálásra, melyben a kontúr integrációs feladat neurális korrelátumait elemeztük szkizofrén és kontroll személyek esetén [19, 20].

## 3. A binokuláris látás koraszülött csecsemőkben két hónappal korábban jelenik meg.

A csecsemők és koraszülöttek tanulási-fejlődési folyamatainak vizsgálata az eredeti téma szempontjából rendkívül fontos, hiszen náluk disszociálni lehet a neurális érés és a perceptuális tapasztalat hatását a fejlődési folyamatra nézve. A Pécsi Egyetemen Dr. Jandó

Gáborral együttműködésben vizsgáltuk a humán V1 binokuláris funkciójának kialakulását. A kidolgozott módszert konferenciákon, és folyóirat közleményben is megjelentettük [4, 5, 3, 17]. A módszer lényege, hogy egy olyan vizuális funkciót mérünk kiváltott potenciál eljárással, amelynek csecsemőkori megjelenése nem folyamatos (mint a legtöbb funkcióé), hanem hirtelen: 2-3 hónapos korban mutatkozik először. A két szem független dinamikus zajjal történő ingerlését korrelált mintázattal változtatjuk, s a korrelációra occipitálisan megjelenő jelet keressük. Az adatgyűjtés befejeződött, és az eredmények azt mutatják, hogy a koraszülöttek esetén is a születés után 2-3 hónapos korban jelenik meg ez a funkció. Ebből azt a meglepő konklúziót vonhatjuk le, hogy a binokuláris korreláció kora-csecsemőkori fejlődése emberben elsősorban inger-vezérelt. A hosszú múltra visszatekintő „NATURE / NURTURE” vitában ez az első olyan bizonyíték, amely egy agykérgi funkció esetén egyértelműen a „NURTURE” mellett szól [33].

#### 4. A hosszú-távú serkentő agykérgi kapcsolatok modellezése.

A kísérleti munkáinkkal célzott agykérgi hálózatok funkcionális szerepét elméleti munkákban is vizsgáltuk, melyek részben az érzékelés lokális folyamatainak dinamikus koordinációjáról [22, 28, 34], részben konkrét hálózati struktúrák által végrehajtható funkciók modellezéséről [35] szólnak.

Először a normálisan, majd a rendellenesen fejlődők körében állítottuk fel a procedurális tanulásra való képesség fejlődési profilját. Kutatásunk segítségével olyan konkrét tanulási zavarokat, illetve agyi mechanizmusokat tudtunk felderíteni, melyek lehetőséget nyitnak a beavatkozásra. A WS és szkizofrén csoportokat vizsgáló tanulmányaink nem zárultak le a projekt befejezésével. Az eredeti tervben nem szereplő genetikai és anatómiai vizsgálatok elvégzését egyéb támogatási forrásból végezzük. A munka végeredménye azonban nagy jelentőségű lehet: a gének és a viselkedés között – vélhetőleg az anatómia hídján keresztül – néhány alapvető emberi készség esetén sikerülhet egyértelmű kapcsolatot teremteni.

Ezen túl, a pályázat, az NF kategóriával összhangban, lehetőséget teremtett arra, hogy egy hazatelepült kutató el tudja kezdeni egy eredményes kutatócsoport kialakítását. A pályázat időtartama alatt a legkiválóbb tagok az MTA-BME kutatócsoportjában kerültek alkalmazásra, melynek keretében folytatják a megkezdett munkát.

A projekt néhány jelentős eredményének közzétevése még folyamatban van. Amint a közlemények listájában is látszik, több folyóirat közlemény publikáció alatt áll. Az alvívizsgálatokkal kapcsolatban 2011 során további publikációk beküldését tervezzük. Amennyiben a zárójelentés értékeléséhez ezekre is szükség van, szeretnénk élni az OTKA által biztosított lehetőséggel, és kérjük, hogy a jelentésben foglaltak alapján született minősítést az OTKA kiegészítő eljárásban később módosítsa, figyelembe véve a később megjelent közleményeket.