

„A multiszenzoros információ feldolgozása a bazális ganglionokban“ című F48396

számon nyilvántartott OTKA kutatási pályázat zárójelentése

A pályázat alapvető célkitűzése a bazális ganglionok, úgymint a nucleus caudatus (NC) és a substantia nigra (SN) szenzoros tulajdonságainak vizsgálata, és a multiszenzoros információ feldolgozásban játszott szerepének tisztázása. A projekt alapkérdése, hogy a bazális ganglionok szenzoros válaszai hogyan függenek a colliculus superiorban (CS) és az abból kiinduló extragenicularis pályarendszerben integrált multiszenzoros információtól. Részletes kutatási tervünkben szerepelt, hogy megvizsgáljuk a bazális ganglionokhoz érkező vizuális és multiszenzoros információ eredetét. Anatómiai kísérleteinkben az extragenicularis vizuális rendszer kapcsolatait térképeztük fel a NC-szal és a SN-val. Élettani kísérleteinkben a felszálló tectalis extragenicularis vizuális rendszer, és a hozzá szorosan kapcsolódó bazális ganglion neuronok szenzoros információ feldolgozó képességét vizsgáltuk. Vizsgáltuk továbbá a bazális ganglion neuronok vizuális, auditorikus, szomatoszenzoros és multiszenzoros receptív mező szerveződésének alapelveit is.

Morfológiai kísérleteinkben a SN és a NC közötti szenzoros információt továbbító pályákat követtük nyomon. A SN pars reticularis vizuális aktivitást mutató részét biocytin anterográd jelölőanyaggal, a NC dorzolaterális részét torma peroxidázzal jelöltük. A thalamusban talált biocytin jelölt axonvégződés arra utalnak, hogy a SN a posterior thalamus lateralis medialis-suprageniculatus komplex (LM-Sg) ventromedialis részéhez küldi az információt. A retrográd úton transzportálódó torma peroxidáz által megjelölt neuronokat szintén a LM-Sg ventromediális részében találtuk. Tehát, a jelölt nigrothalamikus axonterminálisok és a jelölt thalamostriatalis neuronok helyei átfednek egymással a LM-Sg ventromedialis részében (1).

Élettani kísérleteinkben megvizsgáltuk a felszálló tectalis extragenicularis pálya kiindulópontjának számító CS felső és középső rétegeinek, a NC-hoz jutó tectalis

multiszenzoros információ thalamicus átkapcsoló magjának a LM-Sg komplexnek és a NC-nak az időbeli és térbeli vizuális tulajdonságait. Mindhárom struktúra neuronjai nagyon hasonló időbeli és térbeli vizuális karakterisztikát mutatnak. Mind a CS, mind a LM-Sg, mind a NC neuronok a mozgó rácsmintákra mutattak optimális válaszkésztséget, álló vagy felvillanó ingerekre kisebb mértékben, vagy egyáltalán nem válaszoltak. A neuronok alacsony térbeli és magas időbeli frekvenciákra mutatnak optimális válaszkésztséget, alacsony térbeli és magas időbeli felbontóképességgel rendelkeznek, és keskeny térbeli és időbeli frekvenciahangolást mutatnak. A spectralis receptív mezőket megvizsgálva egyszerű, spatialis, temporalis és sebesség hangolt neuronokat is találtunk. Eredményeink arra utalnak, hogy a tectalis extragenicularis rendszer neuronjai hatékony időbeli és térbeli szűrőként működnek az alacsony térbeli és magas időbeli frekvencia doménen belül. A neuronok részt vesznek a mozgások és a sebesség érzékelésében, és feltehetően aktivitásuk a mozgások során bekövetkező szenzoros változásokat is tükrözi. Ez a jel pedig a mozgások szenzoros feedback-jét szolgálhatja az állat számára, és így hozzájárul a szenzomotoros működések koordinálásához (2-4).

Vizuális aktivitást mutató neuronokat regisztráltunk továbbá a SN-ban, és jellemeztük a neuronok vizuális receptívmező-tulajdonságait. A SN pars reticularis GABAerg neuronjai között a vizuális ingerlésre alapaktivitás-csökkenéssel válaszoló idegsejtek mellett serkentő válaszokat is találtunk. Megállapítottuk, hogy a vizuális ingerlésre alapaktivitás-fokozódással válaszoló SN neuronok extrém nagy, az egész látótérre kiterjedő vizuális receptív mezőkkel rendelkeznek, melyek következetesen magukba foglalják az éleslátás helyét, az area centralist. Retinotópiára utaló jelet nem találtunk. Leírtuk, hogy a SN neuronok többsége keskeny irányhangolási sáv szélességet és jelentős irányselektivitást mutat, és kis méretű, nagy sebességgel mozgó ingerekre válaszol maximális tüzelési frekvenciával (5). Nyolcvan féle vizuális stimulusparaméter-kombinációt próbáltunk ki (8 irány, 5 sebesség, 2 méret), hogy részletesen tudjuk elemezni a SN neuronok vizuális preferenciáját. A neuronok többsége

egyszerű hangolást mutatott, ami azt jelenti, hogy egy bizonyos sebesség-irány kombinációra mutatott válaszkészséget, míg a többi kondícióra nem mutatott válaszkészséget. Az egyszerű hangolást mutató neuronok mellett irányhangolást és sebességhangolást mutató neuronokat is találtunk. A fent említett 3 csoportba vagy csak serkentő vagy csak gátló válaszkészséggel rendelkező neuronok tartoznak. Találtunk továbbá a SN pars reticularis vizuális aktivitást mutató részében egy olyan jelentős neuronpopulációt, melynek neuronjai vizuális ingerlésre serkentő és gátló válaszokat is képesek adni. Ezek a neuronok stimulusparaméter-függő válaszkarakterisztikával rendelkeznek. Ez azt jelenti, hogy a bizonyos irány-sebesség-méret kombináció aktivitásfokozódást tudott kiváltani ugyanabból az idegsejtből, amelyik más stimulus paraméter kombináció alkalmazása esetén aktivitás csökkenést mutatott. A vizuális neuronok ezen csoportja koncentrikus aktivációs térképpel rendelkezik, ami azt jelenti, hogy az aktivációs térkép közepén levő szűk serkentő domén körbeveszi egy gátló domén, vagy a közepén levő szűk gátló domén körül egy körkörös serkentő domén található. Azt tapasztaltuk, hogy ezen neuroncsoportban a stimulus méretének növelése megnöveli a gátlást eredményező kondíciók számát, felerősíti a gátló válaszokat és legyengíti a serkentőket. A talált aktivitásmintázatokból arra következtethetünk, hogy a SN pars reticularis a CS-on keresztül a szakkád vezérlésben játszhat szerepet. A SN pars reticularis aktivitását modulálni képes a bejövő vizuális információ, és ezáltal a nigrotectalis pályán keresztül a SN aktivitásának változása befolyásolja a szakkádiniciációban alapvető fontosságú SC aktivitását. A gátló válaszokat kiváltó vizuális stimulus kombinációk felszabadítják a SC-t a SN felől érkező tónusos gátlás alól, és így lehetővé teszik a vizuális információnak megfelelő szakkád kivitelezését. Ezzel szemben más stimulusparaméterek más neuronoknál serkentő válaszokat váltanak ki, aminek a következménye a CS további gátlás alatt tartása, és így a szakkádiniciáció gátlása. Feltehetően a SN-ban is létezik egy populációs kód. Bizonyos irányú és sebességű szakkád kiváltásához egy bizonyos neuroncsoport aktiválódik vagy gátlódik, míg más irányú és sebességű szakkádok vezérlésében más SN pars reticularis

neuronpopulációk játszanak szerepet (Berényi A, Gombkötő P, Farkas Á, Paróczy Z, Márkus Z, Averkin R, Benedek G, Nagy A *How visual information modulates the activity of the substantia nigra* (Neuroscience-hez küldtünk be közlésre).

Auditorikus, szomatoszenzoros és multiszenzoros neuronokat regisztráltunk a SN-ban és a CN-ban, és leírtuk a neuronok auditorikus, szomatoszenzoros és multiszenzoros receptív mező sajátosságait. Az összes CN és SN neuron szenzoros receptív mezője extrém nagy volt. Hagyományos topografikus kódot nem találtunk (6). A SN-ban és a NC-ban található multiszenzoros neuronok multiszenzoros információt integráló képességét is megvizsgáltuk. Azt találtuk, hogy a NC és a SN szenzoros aktivitást mutató neuronjainak a többsége multiszenzoros integrációra képes. A neuronok többségénél modalitások közötti serkentő interakciókat találtunk, míg a vizsgált neuronok kisebb hányada multiszenzoros modalitások közötti gátlást mutatott. A CS-ban és a sulcus ectosylvius anterior (AES) menti kéregrészekhez hasonlóan a multiszenzoros integráció alapszabályai, ugymint az inverz effektivitás szabálya és a szuperadditivitás is érvényesek. A multiszenzoros és unimodális válaszlatenciák vizsgálatához szoftverfejlesztést végeztünk, kidolgoztunk és validáltunk egy új, automatizált, objektív, matematikai és statisztikai alapokon nyugvó latencia meghatározó módszert, ami különböző típusú neuronális válaszkarakterisztikára is alkalmazható (7). Különösen fontos a fejlesztett szoftverben, hogy alkalmas a nagy alapaktivitású, sokszor gyenge válaszkésztséget mutató, GABAerg bazális ganglion neuronok válaszlatenciájának megállapítására. Eredményeink azt mutatták, hogy a multiszenzoros válaszok latenciáidőit szignifikánsan rövidebbek, mint az unimodálisoké. A bazális ganglion neuronok már egysejt szinten is kitüntetett szereppel bírnak a vizuális, auditorikus és szomatoszenzoros modalitások integrálásában, és bizonyítékot szolgáltatunk arra, hogy a különböző szenzoros modalitásokat az agy nem egymástól független pályákon, hanem együtt, integráltan dolgozza fel (8). Rámutattunk továbbá, hogy mind a SN-ban, mind a NC-ban a szenzoros neuronok többsége

multiszenzoros, és csak a neuronok kisebb hányada dolgoz fel szigorúan unimodális információt (9).

A fent részletezett eredmények arra utalnak, hogy a direkt anatómiai kapcsolaton felül szoros funkcionális kapcsolat is van a tecto-LM-Sg-anterior ectosylvius vizuális area rendszer és a bazális ganglionok, úgymint a NC és a SN pars reticularis között. A bazális ganglionok a tectalis felszálló szenzomotoros rendszer részei. A bazális ganglionokhoz jutó multiszenzoros információ föltehetően egy szenzoros feedback-információ, ami a skeletomotoros és okulomotoros folyamatok irányításához szükséges, így fontos szerepe van az állatot körülvevő folyamatosan változó környezethez való alkalmazkodásban.

A támogatási időszak alatt született teljes szöveges közlemények jegyzéke

1. Hoshino K, Eördegh G, Nagy A, Benedek G, Norita M Overlap of nigrothalamic terminals and thalamostriatal neurons in the feline lateralis medialis-suprageniculate nucleus Acta Physiol Hung in press 2009
2. Paróczy Z, Nagy A, Márkus Z, Waleszczyk WJ, Wypych M, Benedek G Spatial and temporal visual properties of single neurons in the suprageniculate nucleus of the thalamus Neuroscience 137:1397-1404 2006
3. Waleszczyk WJ, Nagy A, Wypych M, Berényi A, Paróczy Z, Eördegh G, Ghazaryan A, Benedek G Spectral receptive field properties of neurons in the feline superior colliculus, Exp Brain Res 181:87-98 2007
4. Nagy A, Paróczy Z, Márkus Z, Berényi A, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek G Drifting grating stimulation reveals particular activation properties of visual neurons in the caudate nucleus Eur J Neurosci 27:1801-1808 2008
5. Nagy A, Eördegh G, Norita M, Benedek G Visual receptive field properties of excitatory neurons in the substantia nigra Neuroscience 130:513-518 2005

6. Nagy A, Paróczy Z, Norita M, Benedek G Multisensory responses and receptive field properties of neurons in the substantia nigra and in the caudate nucleus *Eur J Neurosci* 22:419-424 2005
7. Berényi A, Benedek G, Nagy A Double sliding-window technique: a new method to calculate the neuronal response onset latency *Brain Res* 1178:141-148 2007
8. Nagy A, Eördegh G, Paróczy Z, Márkus Z, Benedek G Multisensory integration in the basal ganglia, *Eur J Neurosci* 24:917-924 2006
9. Márkus Z, Eördegh G, Paróczy Z, Benedek G, Nagy A Modality distribution of sensory neurons in the feline caudate nucleus and the substantia nigra, *Acta Biol Hung* 59:269-279, 2008