

A pályázat alapvető célkitűzése a felszálló tectofugális vizuális rendszer és a hozzá szorosan kapcsolódó basalis ganglionok szenzomotoros működéseiben játszott szerepének vizsgálata volt. A téma folyamatos támogatásának köszönhetően az elért eredményeket a pályázati munkaterv pontjainak megfelelően a megjelent és megjelenés alatt álló közleményekkel tudjuk alátámasztani.

Házimacskákon végzett morfológiai kísérleteinkben bizonyítékot kerestünk a colliculus superior (CS)-nucleus suprageniculatus (Sg)-anterior ectosylvius kéreg (AES) tecto-thalamo-corticalis tengely és a bazális ganglionok kapcsolatára. Vizsgáltuk a Sg kapcsolatait a substantia nigralal (SN) és a nucleus caudatussal (NC). Biocytin anterográdfeljelölőanyagot jutattunk a SN pars reticularisba (SNr), és retrográdfeljelölőanyagot konjugált torma peroxidázzal (WGA-HRP) a NC dorsolaterális területébe. Eredményeink azt mutatják, hogy a biocytinnel jelölt axonok és a WGA-HRP feltöltött területek átfednek a poszterior thalamus Sg magjában. Ezidáig nem találtunk bizonyítékot arra, hogy a SNr-ből érkező afferensek direkt szinaptikus kapcsolatot létesítenek a Sg thalamo-striatalis projekciós neuronjaival (Cikk 1). Leírtuk továbbá a direkt szinaptikus kapcsolatot a CS-ből érkező afferensek és a Sg thalamo-insularis projekciós neuronjai között (Cikk 2) és egy direkt, vizuális információt továbbító pályát is, ami a sulcus ectosylvius anterior menti asszociációs kéregrészből a NC-hoz fut (Cikk 9).

Élettani kísérleteink egyik nagy csoportjában a felszálló tectofugális vizuális rendszer időbeli és térbeli vizuális tulajdonságait vizsgáltuk. Igazoltuk, hogy a CS középső rétegeiben (CSi) a NC-ben, a Sg-ban és az AES kéregben levő neuronok extrém alacsony térbeli, valamint nagyon magas időbeli frekvenciákra adnak optimális választ, valamint keskeny időbeli és térbeli frekvenciahangolással rendelkeznek. Eredményeink szerint a fent említett képletek nagyon hasonló spatio-temporalis karakterisztikával rendelkeznek, de szignifikánsan különböznek a geniculo-striatalis rendszerben és a CS retino-recipientis felső rétegeiben talált spatio-temporalis tulajdonságoktól. Mindez a CSi-Sg-AES kéreg-NC vizuális információfeldolgozásban játszott közös funkciójára utal. Eredményeink arra utalnak, hogy a CSi-ből kiinduló tectofugális rendszer neuronjai hatékony időbeli és térbeli szűrőként működnek az alacsony térbeli és magas időbeli frekvencia-doménon belül. A neuronok részt vesznek a mozgások és a sebesség érzékelésében, és feltehetően aktivitásuk a mozgások során bekövetkező szenzoros változásokat is tükrözi, így hozzájárulnak a szenzomotoros működések koordinálásához (Cikk 4, Cikk 6). Leírtuk továbbá a NC spektrális vizuális receptív mező szerveződését: egyszerű, időbeli frekvenciahangolást, térbeli frekvenciahangolást és sebességhangolást mutató neuronokat találtunk (Cikk 7). Eredményeink a felszálló tectofugális vizuális rendszer és a NC szoros funkcionális kapcsolatára utalnak. Azt gondoljuk, hogy a felszálló tectofugális vizuális rendszer a mozgások érzékelésében tölt be kulcsszerepet, és feltehetően az állat saját mozgása során történő vizuális változásokat érzékeli. Összefoglaló közleményünkben részletesen tárgyaltuk az emlősgy mozgásérzékelésben szerepet játszó kérgi és szubkortikális képleteit; különös figyelmet fordítottunk a felszálló tectofugális vizuális rendszer mozgásérzékelésben betöltött szerepének tárgyalására (Cikk 8). Elemeztük továbbá a CSi, Sg, NC és AES kéreg neuronok időbeli frekvencia modulációját a klasszikus 'MI' modulációs index segítségével. Azt tapasztaltuk, hogy a MI nem alkalmas a gyenge vizuális válaszkészséget mutató neuronok temporális frekvencia modulációjának vizsgálatára. Az engedélyezett határidő módosításnak köszönhetően 2012-ben a temporális frekvencia moduláció vizsgálatát továbbfolytattuk nemzetközi kooperációban Dr. Wioletta Waleszczyk kutatócsoportjával (Lengyel Tudományos Akadémia Nencki Institute of Experimental Biology). Egy új modulációs indexet (zF1) dolgoztunk ki és validáltunk. Igazoltunk, hogy a zF1 index megfelelő nemcsak

a primer vizuális kéreg, hanem a felszálló tectofugális vizuális rendszerben levő temporális frekvencia moduláció vizsgálatára is (Cikk 12). Az AES kéregben és a NC-ban erős modulációt találtunk a neuronok többségénél, míg a SCi-ben és a Sg-ben a neuronok többsége nem vagy csak gyengén modulált válaszokat mutatott. Úgy gondoljuk, hogy a NC modulált neuronjai főleg az AES kéreg felől kapják vizuális bemenetüket, míg a nem modulált NC neuronok főként thalamicus (Sg) vizuális bemenettel rendelkeznek.

Élettani kísérleteink második nagy csoportját a bazális ganglion neuronok vizuális receptív mezőinek vizsgálata képezte házimacska modellben. Megvizsgáltuk SNr-ban levő vizuális neuronok receptív mezőinek belső struktúráját. Nyolcvanféle vizuális stimulusparaméter-kombinációt próbáltunk ki (8 irány, 5 sebesség, 2 méret), hogy részletesen tudjuk elemezni a SNr neuronok vizuális preferenciáját. A neuronok többsége egy bizonyos sebesség-irány kombinációra mutatott válaszkészséget. Ezen egyszerű hangolást mutató neuronok mellett irányhangolást és sebességhangolást mutató neuronokat is találtunk. Találtunk továbbá a SNr vizuális aktivitást mutató részében egy olyan jelentős neuronpopulációt, amelynek 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 stimulusparaméter kombináció alkalmazása esetén aktivitáscsökkenést mutatott. A talált aktivitásmintázatokból arra következtethetünk, hogy a SNr a CS-on keresztül a szakkád vezérlésben játszhat szerepet. Bizonyos irányú és sebességű szakkád kiváltásához egy bizonyos neuron csoport aktiválódik vagy gátlódik, míg más irányú és sebességű szakkádok vezérlésében más SNr neuron populációk játszanak szerepet (Cikk 5). Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a NC-ban található vizuális receptív mezők nagyok, és nincs retinotopikus szerveződés a NC-ban. Arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a retinotopia hiányában létezik-e egy alternatív információ-kódolási mechanizmus, amivel a NC neuronok pontos információt tudnak szolgáltatni a vizuális inger térbeli helyzetéről. A NC neuronok vizuális receptív mező felépítésének belső analiziséhez a látóteret 20 egyenlő részre osztottuk, és a látótér darabjait külön-külön ingereltük. Azt tapasztaltuk, hogy a NC neuronok térbeli szelektivitással rendelkeznek, ami azt jelenti, hogy a látótér különböző helyiről érkező ingerekre különböző tüzelési frekvenciaváltozással válaszolnak, és így információt hordoznak a tüzelési mintázatukban az inger receptív mezőn belüli helyzetéről. Továbbá, a maximális tüzelési frekvenciát kiváltó inger-pozíciók sejtről sejtre változnak. Mindez feltételezi a térbeli vizuális információ megosztott populációs kódját a NC-ban, ami a nagy receptív mezővel rendelkező, térbeli szelektivitást mutató, úgynevezett panoramikus lokalizációs képességgel rendelkező NC neuronokon alapul (Cikk 11)

Makákó majmon és éber viselkedő házimacska végzett élettani kísérleteinkben megvizsgáltuk az optikai áramlás, mint dinamikus vizuális információ hatását a NC működésére. Extracelluláris multielektroda elvezetésekkel végeztünk 16 NC-ba implantált platina-irídium elektródával. Fixáció közben középpontból távolodó és középpontba mutató optikai áramlás ingerlést alkalmaztunk. Az ingerre a vizuális aktivitást mutató NC neuronok vagy tüzelési frekvencia fokozódással (egyharmada a regisztrált vizuális NC neuronoknak) vagy aktivitás csökkenéssel (két harmada a regisztrált vizuális NC neuronoknak) válaszoltak. Az optikai áramlás irány nem befolyásolta a neuronok válaszait. Elektrofiziológiai sajátosságok alapján csoportosítottuk a NC neuronokat. Azt találtuk, hogy a vizuális aktivitást mutató a feltehetően közepes tüskés projekciós neuronok (MSN) és gyorstüzelésű (FFN) idegsejtek mind a statikus mind az optikai áramlás ingerre válaszoltak. Ezzel szemben a tónusosan tüzelő neuronok (TFN) azonban csak a dinamikus ingerre mutattak aktivitás változást. Mindhárom neuroncsoportban találtunk szemmozgással korrelált aktivitást mutató

neuronokat. Eredményeinkből arra következtetünk, hogy a vizuális információ dinamikus komponense kétféle módon jelenik meg a NC-ban. A NC neuronok a substantia nigra pars reticularison (SNr) keresztül facilitálják (aktivitás fokozódással válaszoló NC neuronok) vagy felfüggesztik (aktivitás csökkenéssel válaszoló NC neuronok) a colliculus superior SNr felőli tónusos gátlását és így a fixáció megtartását vagy a szükséges szakkád kiváltását teszik lehetővé (Konferencia közlemény 1, 2, 3).

Módszertani fejlesztést végeztünk, hogy képesek legyünk szimultán ugyanazzal az elektródával extracelluláris egysejtaktivitást és lokális mezőpotenciált regisztrálni. A rendszer tesztelését a corpus geniculatum lateralen végeztük (Cikk 3) Felvételeinket koponyára rögzíthető elektródaletoló mikromanipulátorok segítségével (microdrive) végeztük, melyekkel egy vagy egyszerre több elektródát tudunk pontosan pozicionálni az agyban (a microdrive-ből egy módszertani közlemény előkészületben). Szimultán extracelluláris egysejt és mezőpotenciál regisztrációt végeztünk a NC-ban és a Sg-ban. Első lépésben vizsgáltuk a vizuális ingerlés során szimultán felvett Sg-NC neuronpárokat. Keresztkorrelációs analízisünk a két képlet szoros kapcsolatát mutatta. Azt találtuk, hogy a NC és a Sg között kétirányú információáramlás van, és a vizuális ingerlés hatására szinkronizálódhatnak a Sg-NC neuronpárok (Cikk 10) Megkeztük továbbá az alacsony frekvenciás aktivitások, a mezőpotenciálok vizsgálatát is a NC-ban és a Sg-ban. A szimultán regisztrált mezőpotenciálok kooszillációját és keresztkorrelációját elemeztük. Megmutattuk, hogy a két struktúra mezőpotenciáljai együtt oszcillálnak az összes vizsgált frekvencia tartományban (theta, alfa, beta, gamma). A keresztkorrelációs vizsgálatok eredménye szerint a magas frekvenciás komponensek (12-57 Hz) közötti keresztkorreláció a statikus események során növekedik meg, míg a dinamikus események esetében az alacsony frekvenciás komponensek (5-8 Hz) szinkronizálódtak. Eredményeink a statikus és dinamikus vizuális információ párhuzamos feldolgozására utalnak a felszálló tectofugális vizuális rendszerben. (Péter Gombkötő, Antal Berényi, Tamás Nagypál, György Benedek, Gábor Braunitzer, Attila Nagy Co-oscillation and synchronization between the posterior thalamus and the caudate nucleus during visual stimulation, a Neuroscience szaklaphoz küldtük, be a kéziratot. A kedvező bírálatok után a kézirat revíziója készül. Kéziratszám: NSC-12-1420).

Cikk

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* 96: 203-211 (2009)

IF: 0.75

2. Hoshino K, Horie M, Nagy A, Berényi A, Benedek G, Norita M Direct synaptic connections between superior colliculus afferents and thalamo-insular projection neurons in the feline suprageniculate nucleus: a double-labeling study with WGA-HRP and kainic acid. *Neurosci Res* 66: 7-13 (2010)

IF: 2.144

3. Farkas Á, Tsarouchas N, Gombkötő P, Nagy A, Benedek G, Bezerianos A, Berényi A Correlation between visual stimulus eccentricity and multiscale neuronal activity in the lateral geniculate nucleus. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 6810-6813 (2009)

IF:1.081

4. Márkus Z, Berényi A, Paróczy Z, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek G, Nagy A Spatial and temporal visual properties of the neurons in the intermediate layers of the superior colliculus. *Neurosci Lett* 454: 76-80 (2009)
IF: 1.925
5. Berényi A, Gombkötő P, Farkas Á, Paróczy Z, Márkus Z, Averkin R, Benedek G, Nagy A How moving visual stimuli modulate the activity of the substantia nigra pars reticulata *NEUROSCIENCE* 163: 1316-1326 (2009)
IF: 3.292
6. Rokszin A, Márkus Z, Braunitzer G, Berényi A, Wypych M, Waleszczyk WJ Benedek G, Nagy A Spatio-temporal visual properties in the ascending tectofugal system. *CENT EUR J BIOL* 5: 21-30 (2010)
IF: 0.685
7. Nagy A, Berényi A, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek G Spectral receptive field properties of visually active neurons in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 480: 148-153 (2010)
IF: 2.055
8. Rokszin A, Márkus Z, Braunitzer G, Berényi A, Benedek G, Nagy A Visual pathways serving motion detection in the mammalian brain. *Sensors* 10: 3218-3242 (2010)
IF: 1.771
9. Nagy AJ, Berényi A, Gulya K, Norita M, Benedek G, Nagy A Direct projection from the visual associative cortex to the caudate nucleus in the feline brain. *Nerosci Lett* 503: 52-57 (2011)
IF: 2.105
10. Rokszin A, Gombkötő P, Berényi A, Márkus Z, Braunitzer G, Benedek G, Nagy A Visual stimulation synchronizes or desynchronizes the activity of neuron pairs between the caudate nucleus and the posterior thalamus. *Brain Res* 1418: 52-63 (2011)
IF: 2.728
11. Gombkötő P, Rokszin A, Berényi A, Braunitzer G, Utassy G, Benedek G, Nagy A Neuronal code of spatial visual information in the caudate nucleus. *Neuroscience* 182: 225–231 (2011)
IF: 3.38
12. Wypych M, Wang C, Nagy A, Benedek G, Dreher B, Waleszczyk WJ Standardized F1 - A consistent measure of strength of modulation of visual responses to sine-wave drifting gratings *Vision Res* 72: 14-33 (2012)
IF: 2.414

Konferencia-kiadvány

1. Gombkötő P, Berényi A, Utassy G, Benedek G, Nagy A The optical flow detection in the primate caudate nucleus. XIII. MITT Konferencia, Budapest, 2011. 01. 20-22. P5.4

2. Gombkötő P, Berényi A, Benedek G, Nagy A Optic flow detection in the caudate nucleus of the primate. Society for Neuroscience 41st Annual Meeting, San Diego, USA, November 12-16, 2011, P270.18

3. Nagypál T, Nagy JA, Gombkötő P, Berényi A, Benedek G, Nagy A Responses of caudate nucleus neurons to optic flow stimulus in behaving cat. IBRO International Workshop, Szeged, Hungary, January 19-21, 2012, P5.19