

A vizuális tapasztalat hatása a sztereolátás fejlődésére

Doktori értekezés tézisei

Dr. Mikó-Baráth Eszter

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Lénárd László

Programvezető: Prof. Dr. Lénárd László

Témavezetők: Dr. Jandó Gábor és Dr. Hollódy Katalin

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Pécs, 2014

I. Bevezetés

Mindannyian egy egyénre jellemző, genetikailag meghatározott programmal születünk, amit a tapasztalás, a tanulás képes módosítani. A genetikai adottságok („nature”) és a környezeti faktorok („nurture”) egyaránt befolyásolják az egyén fejlődését. Bár sok ismerettel rendelkezünk a neocortex filo- és ontogenetikus plaszticitásával kapcsolatban, a környezeti faktorok emberi agyfejlődésre gyakorolt hatása még mindig az idegtudomány egyik legellentmondásosabb kérdése.

Doktori munkámban bemutatok egy modellt, ami egy adott funkció megjelenési mintázatának vizsgálatára alkalmas, a koraszülött és az érett újszülött csecsemők összehasonlításán keresztül. Koraszülöttek vizsgálata lehetővé teszi, hogy tisztázzuk, milyen tényezők váltják ki egy funkció kifejlődését, megjelenését (Sengpiel and Kind 2002). Az *előre programozott folyamatokat* azonos korrigált korban kifejezett megjelenési idő jellemzi, míg a születéstől eltelt idő (posztnatális kor) vonatkozásában a koraszülött csoport fejlődése késik. *Tapasztalatfüggő folyamatok* esetén korrigált korban kifejezve a koraszülötteknél a funkció megjelenésének ideje rövidebb, míg a megjelenési időt posztnatális korban kifejezve megegyezik a két csoportnál. Természetesen a valóságban egy funkció érése sem írható le ilyen szélsőséges mintázattal, hisz a legtöbb fejlődési folyamatot a genetikailag determinált és a környezeti hatások különböző arányú, együttes hatása jellemzi.

A *plaszticitás* kifejezés az idegrendszer környezeti hatásra történő funkcionális és strukturális újraszerveződési képességét jelenti, ami fontos élettani mechanizmus mind a normális fejlődés, mind az esetleges idegrendszeri károsodást követő remodelling során. Az egyedfejlődés folyamán léteznek időablakok, amikor az agyunk fogékonyabb egy-egy funkció elsajátítására, ugyanakkor fokozottan érzékeny a megfelelő inger hiányára, ezt hívjuk *kritikus periódusnak*.

A tapasztalatfüggő fejlődés iskolapéldája a *binokuláris látás*, más néven sztereopszis. A sztereopszis pontos mélységérzékelést tesz lehetővé, a szemek állásának összehangolása segítségével. A funkció rágcsálókban, a legtöbb ragadozóban, primatában és emberben is jelen van. A binokuláris rendszer jellegzetessége, hogy más kognitív funkcióktól eltérően hasonló felépítésű és működésű, mint más fajokban, így szép számmal állnak rendelkezésünkre molekuláris, sejt szintű és funkcionális adatok is, amik elősegítik a human fejlődési folyamat megértését (Hubel, Wiesel et al. 1977; Crowley and Katz 2000). A binokularitás másik fontos sajátossága, hogy az ontogenezis során hirtelen, szinte egyik napról a másikra jelenik meg. A megjelenés a látókéreg szem specifikus oszlopainak, a szem dominancia oszlopoknak a kialakulásával párhuzamosan történik, amit intrinsic molekuláris és elektromos jelek vezérelnek (Crowley and Katz 2000; Huberman 2007). Később, a fejlődés körülírt szakában, a kritikus periódusban a szem dominancia oszlopok különösen érzékenyek a környezeti hatásokra (Hubel, Wiesel et al. 1977).

A megfelelő inger hiányának romboló hatása felvetette, hogy vajon ennek fordítottja is érvényes-e; a kritikus perióduson belül a vizuális többletinformáció felgyorsíthatja a térlátás kifejlődését? Hogy közelebb jussunk a válaszhoz, 2005-2012 között közel 800 vizsgálatot végeztünk vizuális elektrofiziológiai módszerrel csecsemőkön. Mivel a koraszülötteknél természetesen adott és a korábbi megszületésből és a korábbi szabad mozgásból adódó többletinger, a koraszülött és érett csecsemők térlátás-fejlődésének vizsgálata jó megközelítésnek ígérkezett.

A vizuális kiváltott válaszokról

A vizuális kiváltott válaszok (visual evoked potential, rövidítve VEP-ek) különböző, ismétlődő vizuális stimulus vetítése esetén az occipitális kéreg felett elvezethető mezőpotenciálok. A módszer használata az alap kutatásban és a klinikai gyakorlatban is elterjedt. A vizsgálati alany részéről viszonylag kevés együttműködést igényel: csak a kulcsinger irányába kell néznie a vizsgálat időtartama alatt ezért alkalmas csecsemők, kooperálni nem képes vizsgálati alanyok látásfunkciójának vizsgálatára is, ezt kiegészíti nem invazív és fájdalommentes voltak is. A vizsgálat funkció-részfunkció függvényében többféle stimulus és vizsgálati paradigma alkalmazható.

A kiváltott válasz vizsgálatokat a stimulus frekvenciájának és a válasz jellegének függvényében két csoportra oszthatjuk: steady-state és tranziens kiváltott válaszok. A *steady-state válaszok* szinuszosan modulált, ismétlődő, jellemzően nagyobb frekvenciájú ingerlésre adott szinuszoid morfológiájú válaszok. Ez esetben a szinusz hullámtól eltérő hullámkomponensek nem különíthetők el, ideális esetben a kapott válasz teljességgel leírható a szinuszhullám amplitúdó- és frekvenciaértékével, valamint fázisával. A válaszban fellelhetők a stimulus fundamentális frekvenciájának, illetve felharmonikusainak megfelelő frekvenciájú hullámkomponensek. (Regan 1977; Regan 1979) A *tranziens kiváltott válaszok* esetén a stimulus kevéssé ritka (több száz ms-ként egy-egy stimulus) és a válasz feszültség visszatér az alapvonalra, mielőtt a következő stimulus zajlik. Hullámmorfológiája többnyire komplex, több hullámkomponensből áll és komplex függvénnyel írható le. (Kinney 1977).

VEP-vizsgálatsorozatunk során kétféle stimulust alkalmaztunk: 1.) sakktábla mintaváltást (patter reversal-t, PR-t) és 2.) dinamikus random pont korrelogramot (DRDC-t).

II. Vizsgálataink

Munkánk során több száz gyermek bevonásával végzett vizsgálatsorozatban kívántam választ kapni arra, hogy a korai vizuális tapasztalás felgyorsíthatja-e a binokularitás megjelenését. E kérdés megválaszolásán túl a gyűjtött adatokban véletlenszerűen figyeltünk fel a DRDC-VEP-ek életkorfüggő éérésére, mely jellegében PR-VEP P1 latenciájának csökkenéséhez hasonlítható. A továbbiakban két vizsgálatot kívánok leírni. Mivel a módszer ugyanaz volt, és az adatokat is ugyanabból a 650 vizsgálat során rögzített adathalmazból választottuk ki különböző kritériumok szerint, a kezdetben együtt írom le a vizsgálati alanyokat és a módszereket, majd a két vizsgálat részletes bemutatása során térek ki külön azok speciális jellemzőire.

1. Vizsgálati személyek

A vizsgálatban szereplő gyermekeket a PTE-KK Gyermekgyógyászati- és Szülészeti Klinikáinak koraszülött gondozói és a helyi védőnői hálózat segítségével toboroztuk. A szülőket írásban és szóban tájékoztattuk, majd beleegyező nyilatkozatot kitöltésére kértük őket. Célunk az egészséges populációk összehasonlítása volt, így az adatfeldolgozás során csak olyan gyermekek adatait válogattunk be, akik belgyógyászati, neurológiai vagy szemészeti patológiától mentesek voltak. Ennek elsősorban a koraszülöttek esetén volt jelentősége, így náluk kifejezett beválogatási feltétel volt a negatív hasi és koponya ultrahang vizsgálat, valamint, hogy az anamnézisben ne szerepeljen infekció, koponyaűri vérzés, dysmaturitás. Koraszülöttek esetén figyeltük a rendszeres szemészeti -koraszülöttek retinopátiája és kancsalság irányába történt- szűrések eredményét is. Alanyainknál elvégeztünk néhány alapvető orthoptikai tesztet (fixáció vizsgálata, cover, cover-uncover,

Brückner és Hirschberg tesztek). Protokollunk szerint VEP-vizsgálatainkkal a gyermekeket 2-3 hónapos kortól a DRDC-VEP-re adott szignifikáns válasz megjelenéséig, vagy még azt követően is havi rendszerességgel vizsgáltuk, a szülők együttműködésének függvényében. Összesen 341 gyermekben 656 vizsgálatot végeztünk, ennek 40%-a koraszülötteken, 60%-a időre születetteken történt. 56 vizsgálati alkalmat (8,5%) kellett kizárnunk azért, mert a gyermek nem volt vizsgálható (elaludt, vagy agitált volt). Ilyen esetben törekedtünk a vizsgálat mielőbbi megismétlésére. A vizsgálati ülések 6%-ában (n=40) valamilyen patológia merült fel a kórelőzményben, vagy igazolódott a vizsgálat során, így ezeket az adatokat sem használtuk fel a végső statisztikában. A pontos beválogatási feltételeket és a bevont gyermekek számát a két vizsgálatnál külön részletezem.

1.a Életkorszámítási módszerek

A kora és érett újszülöttek életkorának jellemzésére az Amerikai Gyermekegyógyászati Akadémia ajánlását vettük alapul. (Engle 2004)

Gesztációs kor (gestational age, GA) az utolsó menstruáció első napja és a szülés napja között eltelt idő, betöltött hetekben kifejezve.

Posztnatális kor (postnatal age, PNA) vagy kronológiai kor (Chron) a születéstől eltelt kor.

Korrigált kor (adjusted age, ADJ) a 3 évnél fiatalabb gyermekek kormeghatározására szolgál, kifejezi a gyermek korát a várt születési kortól.

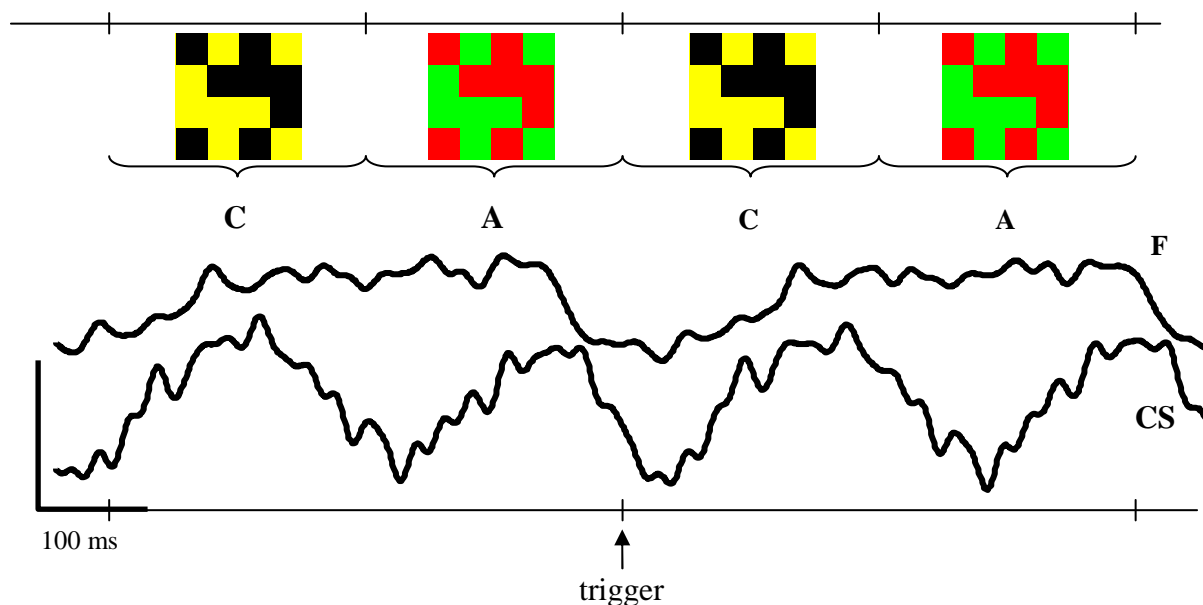
2. Módszerek

2.a A vizuális ingerekről

A vizuális ingereket standard személyi számítógépen állítottuk elő 3 db, a vizsgált személytől 50 cm-re lévő, 19"-os (30x40°-os) katódsugárcsöves monitoron (Samsung Model 957MB) vetítettük, a térbeli felbontás 320 × 240 pixel, az időbeli 60 Hz-es volt.

2.a.a Dinamikus random pont korrelogram (DRDC)

A kortikális binokularitás vizsgálatára a korábban már leírt DRDC stimulust alkalmaztuk. A DRDC sémája és egy csecsemőknél, ill. felnőtteknél regisztrált reprezentatív DRDC-VEP válasz a 1. ábrán látható. A vizsgálat során a gyermekek kifejezetten a monitoron látható stimulushoz gyártott vörös-zöld-szűrőszemüveget viseltek (R26 vörös és YG09 zöld szűrők, Tóbiás Optika Ltd.) csatornaszétválasztás céljából. A DRDC stimulus, ellentétben a sztereogramokkal, mintát vagy figurát nem, csak percepciós váltást tartalmaz: a két állapot (korrelált és antikorrelált) váltásakor ép binokularitás esetén egyfajta pulzáció észlelhető. VEP-ekhez hasonlóan inger a vizuális rendszer számára. A két állapot közötti váltást, 533,32 ms-onként történik, tehát 1,875Hz-es frekvenciával, a periódusidő tehát 1066,64 ms. Ezt kiegészíti az adott állapoton belül a színes képpontok helyzetének 30 Hz-es random frissülése (ún. frame váltás), ami mintegy maszkolja a korrelált-antikorrelált váltást. Gyermekeknél 15'-es pixelméretet alkalmazunk



1. ábra A DRDC stimulus bemutatása és felnőtt ill. csecsemő reprezentatív DRDC-VEP válaszai. A stimulus lényege, hogy a fekete-sárga pixelekből álló korrelált (C), és a vörös-zöld pixelekből antikorrelált (A) állapotok váltják egymást. A stimulus diszparitás ábra csak percepcióbeli eltérést foglal magában. Az ábra alsó részében megjelenített kiváltott válaszok azonos vizsgálati paraméterekkel kerültek rögzítésre ép térlátású felnőtt (F) és csecsemő (CS) vizsgálata során. Megfigyelhető, hogy bár mindkét alanynál steady-state jellegű válasz látható, az alsó, csecsemőből elvezetett szinuszos hullám frekvenciája duplája a felnőttének.

2.a.b Sakktábla mintaváltás (PR)

A látópálya épségének ellenőrzésére kontroll kondícióként jó ígérkezett a standard PR-VEP. A vizsgálat során a következő paramétereket alkalmaztuk: 120'-es sakktáblaméret, 1,875 Hz-es (3,75 r/s-os) mintaváltási frekvencia, 95%-os kontraszt és $106 \pm 5,04$ cd/m²-es luminancia a fehér négyzetek esetén. Az adatok elemzése során a P1 hullámkomponens latenciáját olvastuk le.

2.b Vizsgálati elrendezés

Vizsgálataink megfeleltek a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Intézményi és a Dél-Dunántúli Regionális Kutatásetikai Bizottsága és a Helsinki Bizottság etikai követelményeinek. A vizsgálati ülés alkalmával a szülői tájékoztatást követően 3 db aranyozott elektródát rögzítettünk a gyermek fejére, Ten20 elektródapasztával. Az ISCEV-standardnak megfelelően Oz (aktív), Fz (referencia) és Cz (föld) elektródapozíciókat alkalmaztunk. (Odom, Bach et al. 2009). Egy vizsgálat megközelítőleg 10-15 percig tartott, közben a gyermek gyermekülésben vagy a kísérő ölében ült. A földelt, elsötétített helyiségben az egyetlen fényforrás a 3 db CRT-monitor volt. A standard DRDC-VEP vizsgálat során vörös-zöld szűrőszemüveget viseltek alanyaink, míg az esetleges monokuláris monitor-artefaktok kiszűrésére irányuló kontroll kondíciókban mindkét szem előtt vörös-, ill. zöld szűrőt. Kontroll pozitivitás nem fordult elő, így emiatt egyetlen vizsgálatot sem kellett kizárnunk. Az egyes DRDC-VEP-ek regisztrációs ideje 70-200 mp volt, míg a PR-VEP 30-50 mp. A figyelem fenntartása céljából fixációs ábrát jelenítettünk meg.

2.c Adatfeldolgozás

2.c.a DRDC-VEP

Az EEG-jelet erősítettük, majd a 0,5-250-Hz-es tartományra szűrtük. A mintavételezés 960 Hz-en történt, az adatokat és a triggereket off-line tároltuk. Az adatgyűjtés és -feldolgozás CED Power1401 (Cambridge Electronic Design) rendszer segítségével zajlott. Adataink elsőként artefaktszűrésen estek át: DRDC-VEP-ek az értékelés során 2,133 s-os epochokra (szakaszokra) osztottuk, ezt követően Fourier transzformáltuk (FFT- Fast Fourier Transformation). A stimulus fundamentális, és annak első, ill. második harmonikus frekvenciájának megfelelően artefakt szűrést végeztünk. Ha egy epochhoz tartozó átlagvektor mérete meghaladta a 30 μ V-ot, akkor azt kihagytuk az adatfeldolgozásból. Ezzel hatékonyan kiszűrtük a pislogás és fejmozgás okozta műtermékeket. Amennyiben kevesebb, mint 10 epoch maradt a 70-200 s-os mintában, azt „nem értékelhető”-nek nyilvánítottuk. A jel megbízhatóságát és a kérgi binokularitás jelenlétét $T^2_{\text{kör}}$ -statisztikával értékeltük. A $T^2_{\text{kör}}$ -statisztika a Fourier vektorok kétdimenziós varianciáját határozza meg, és megadja, hogy az átlagvektor szignifikánsan eltér-e a null vektortól. (Victor and Mast 1991) Meghatároztuk az átlag Fourier vektor amplitúdóját és fázisát: az amplitúdó a Fourier vektor hosszának duplájával azonos, mely megfelel a DRDC-VEP pozitívtól negatív csúcsig mérhető amplitúdójának. A DRDC-VEP fázisát a fundamentális frekvencián kapott átlag-vektor alapján radiánban határoztuk meg:

$$\Phi(\text{rad})=\arctan(x+iy);$$

ahol x és iy az első harmonikus frekvencián a Fourier vektor valós és képzetes komponensei, ezt követően korrigáltuk a stimulus ciklussal, " $\Phi \pm 2\pi$ "-vel.

Míg felnőtteknél a stimulus fundamentális frekvenciája jellemzi a DRDC-VEP válaszokat, addig csecsemőkorban a stimulus első harmonikusával megegyező frekvenciájú szignifikáns hullámkomponenseket kerestük. (Birch and Petrig 1996) A szignifikancia küszöbeként $P < 0,01$ -t határoztunk meg. (Victor and Mast 1991). A $T^2_{\text{kör}}$ -statisztika kifejezetten alkalmas módszer periodikus események (pl. steady-state kiváltott válaszok) statisztikai jellemzésére. A $T^2_{\text{kör}}$ -érték egyenesen arányos a válasz megbízhatóságával.

Tekintve, hogy a vizsgálati szituáció megtervezésekor meglehetősen körültekintően jártunk el, $T^2_{\text{kör}}$ -statisztikával szignifikánsnak nem bizonyuló adatok esetén a kérgi binokularitás hiánya valószínűsíthető.

Normális DRDC-VEP válasz csecsemőknél és felnőtteknél

Egészséges csecsemőknél és felnőtteknél, azonos stimulus-paramétereket alkalmazva elvezetett DRDC-VEP-ek láthatóak az 1. ábrán. Mindkét esetben szinuszoid, steady-state jellegű válaszokat regisztráltunk, hasonló $T^2_{\text{kör}}$ -értékkel. Különbségként megfigyeltük, hogy míg felnőttek esetén a stimulus fundamentális frekvenciának (F1) megfelelően kaptunk szignifikáns választ, addig csecsemőknél a válasz frekvenciája duplázott volt, tehát a stimulus második harmonikusának (F2) megfelelő. Ezt korábban már Birch ill. Eizenman is leírta, de a jelenség oka idáig nem ismert (Birch and Petrig 1996; Eizenman, Westall et al. 1999). Korábbi eredményeink alapján az F1 és az F2 válaszok közti váltás a 10. és a 24. hónap között zajlik.

2.c.b PR-VEP

A PR-VEP-ek feldolgozása hasonlóan zajlott, annyi eltéréssel, hogy itt 1,066 s-os szakaszokat vettünk alapul, és fundamentális frekvenciának a mintaváltási frekvenciát (1,875/s)

tekintettük. Ha T^2_{kor} -statisztikával igazolni tudtuk a szignifikáns válasz jelenlétét, leolvastuk P1 értékeket.

2.d Adatok modellezése

A PR-VEP P1-latenciákra történő szigmoid függvény illesztéshez a legkisebb négyzetek módszerét alkalmaztuk, McCulloch módszerét követve. (McCulloch, Orbach et al. 1999) Szintén szigmoid függvényt illesztettünk DRDC-VEP megjelenési korának kumulatív eloszlására. Ezt követően reziduális analízissel ellenőriztük az illeszkedés helyességét, ill., hogy a kora- és érett újszülött csoportokban kapott eredmények jellemezhetőek-e közös függvénnyel. Számításainkhoz MATLAB programot használtunk.

Annak a kérdésnek megválaszolására, hogy vajon a kora és érett újszülöttek adatai leírhatók-e közös modellel, függvényt illesztettünk a közös (kora- és érett újszülött) adathalmazra. Ezt követően a függvények reziduáumait ANOVA és Kolmogorov-Smirnov teszttel hasonlítottuk össze.

II/A. A térlátás megjelenési időpontjának összehasonlítása koraszülött és érett csecsemőknél

1. A vizsgálat célja

A korai plaszticitásnak a sztereolátás fejlődésére gyakorolt lehetséges hatását már Julesz Béla felvetette (Braddick, Atkinson et al. 1980). A kérdés körüljárásához koraszülött és érett újszülött csecsemők binokularitásának megjelenési idejét határoztuk meg és hasonlítottuk össze. Mivel ez a funkció nem fokozatosan, hanem szinte egyik napról a másikra fejlődik ki, kiváló a nature-nurture probléma vizsgálatára.

Vizsgálatunkban az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

- 1.) Az átlagosan 2 hónappal korábban születettek térlátása vajon 2 hónappal hamarabb alakul ki, mint időre született társaiké, vagy a funkció fejlődése hasonló mintázatot követ a 2 csoportban?
- 2.) Profitálnak-e a koraszülöttek a korábban érvényre jutó környezeti és belső ingerekből?

2. A megjelenési kor számítása

A vizsgálatban szereplő csecsemőket kb. 1 hónapos korrigált kortól havi rendszerességgel vizsgáltuk a DRDC-VEP válasz megjelenéséig, vagy azt követően is. A beválogatási feltételek között szerepelt a fentebb már tisztázottakon kívül (látórendszeri vagy egyéb kórállapottól való mentesség), hogy az utolsó DRDC-negatív (nem igazolható a binokularitás) és az első DRDC-pozitív (binokularitás igazolható) vizsgálat között legfeljebb 5 hét telt el. A két vizsgálatkor számított életkor középértékéből a kérgi binokularitás megjelenésének időpontja kb. 1 hónapos pontossággal meghatározható volt.

3. A két csoport definiálása

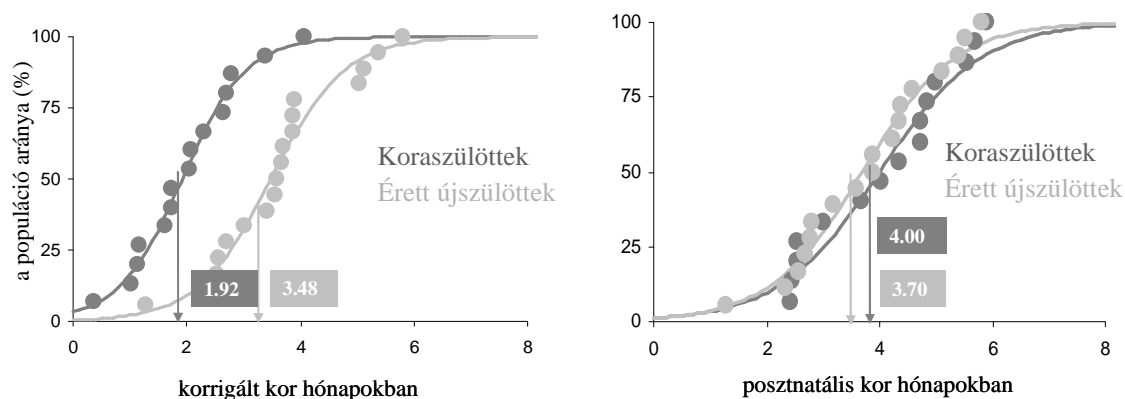
Kérdéseink minél egyértelműbb megválaszolása céljából a gyermekeket jól körülhatárolt módon osztottuk két csoportba: a 34. gesztációs héten, vagy annál korábban születettek kerültek a *koraszülött*, míg a 37. héten vagy utána születettek az *érett újszülött* csoportba. Ebből a vizsgálati részből kihagytuk, a 34. és a 37. hét között világra jötteket, nehogy a gesztációs kor meghatározásának esetleges pontatlanságából, vagy a megjelenési időpont

variációjából adódó hiba „elmosza” a statisztikai különbségeket. Végül mindkét csoportba 15-15 gyermek került. Az érett újszülött csoportban az átlagos gesztációs kor születéskor $39,07 \pm 1,33$ hét, az átlagos születési súly 3435 ± 494 g volt, míg a koraszülötteknél a két paraméter $31,27 \pm 3,03$ hét és 1752 ± 683 g volt.

4. Eredmények

4.a DRDC-VEP

A DRDC-VEP, azaz a binokularitás kialakulásának időbeliségét a két csoportban a 2. ábrán mutatjuk be.



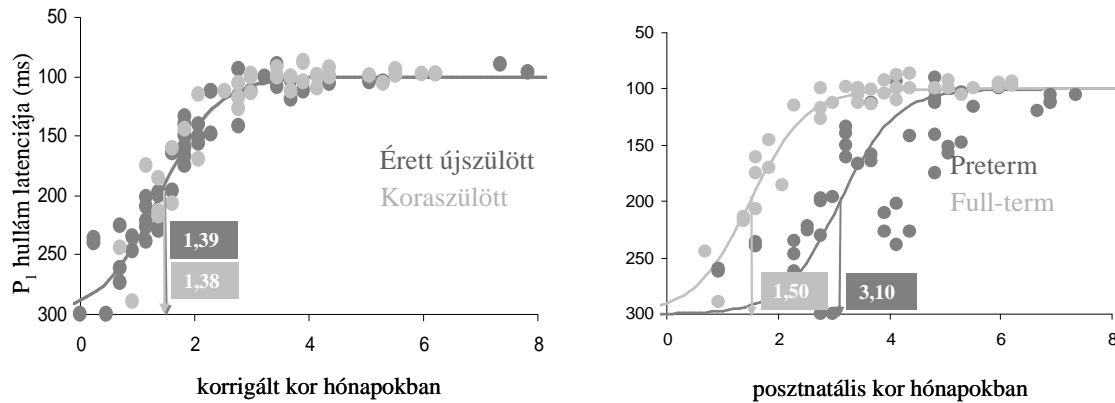
2. ábra A DRDC-VEP vizsgálat eredménye: a DRDC kiváltotta VEP-ek megjelenési idejének kumulatív eloszlása a koraszülött (sötétszürkével jelölt) és az érett újszülött (világosszürkével jelölt) csoportban a korrigált kor (bal oldal) és a posztnatális kor (jobb oldal) függvényében. Az adatpontok megmutatják, hogy egy adott életkorban (vízszintes tengely) a populáció hány százalékánál (függőleges tengely) igazolható a binokularitás. Az adatpontokra szigmoid függvényt illesztettünk. A függvény inflektációs pontja a populáció szintű megjelenési idő, azaz életkor, amikor a populáció 50%-ánál DRDC-VEP válasz regisztrálható. Ezt az értéket nyíl vetíti a vízszintes tengelyre. A korrigált kor függvényében a koraszülötteknél korábbi a megjelenés, míg a PNA függvényében átfedést mutat a két csoport. Ez egyértelműen tapasztalatfüggő fejlődésre utal. (Jando, Miko-Barath et al. 2012)

A DRDC-megjelenési ideje 1,99 hónap a kora-, míg 3,5 hónap az érett újszülött csoportban. [Student $t(28) = 4,46$, $P < 0,001$; Kolmogorov-Smirnov (KS) $\text{teszt} = 0,0011$]. PNA korban kifejezve a két csoport fejlődési függvénye átfedést mutat egymással, a megjelenési idő 4,07 hónap a kora-, és 3,78 hónap az érett újszülött csoportban. [Student $t(28) = 0,578$, $P < 0,57$; Kolmogorov-Smirnov (KS) $\text{teszt} = 0,5886$, nem szignifikáns]. Ez nyilvánvalóan igazolja, hogy a DRDC-VEP megjelenésének időbelisége tapasztalatfüggő, és nem ontogenetikailag programozott. A koraszülöttek szinte teljes mértékig hasznosítják az átlagosan kéthónapnyi idő előtti vizuális tapasztalatot.

DRDC-VEP-ek statisztikai értékelése során az F2-szignifikanciát tekintettük a kérgi binokularitás kizárólagos jelének, a fundamentális frekvenciának megfelelő (F1), vagy a felsőbb harmonikusokat nem. A DRDC-VEP válaszok vektoriális ábrázolásakor egy meglepő felfedezést tettünk: a DRDC-VEP-válasz megjelenésekor a vektorának csoportszintű összehasonlítása során a két populáció átlagolt fázisa szignifikánsan eltért egymástól [$F(2,3098) = 34,36$; $P < 0,001$]. Ez alapján a PR-VEP-ekhez hasonlóan, DRDC-VEP-eknél is sejthető egyfajta, korábban még nem leírt életkortól függő érési folyamat.

4.b PR-VEP

A PR-VEP-ek P1-latenciájának életkorfüggő érési görbéje a 3. ábrán látható.



3. ábra A PR-VEP-ek P1 latenciájának életkorfüggő változása. Bal oldalon a korrigált, jobb oldalon a posztnatális kor függvényében ábrázoltuk a koraszülött (sötétszürke) és az időre született gyermekek adatait. Az egyes adatpontok a különböző alanyok P1 latenciáit mutatják a megfelelő életkorban. A populációk adataira szigmoid függvényt illesztettünk. A függvény hajlasi pontja megegyezik a korrigált kor függvényében vizsgálva, ám eltér a posztnatális kor függvényében. Ezt

Korrigált kor függvényében a két szigmoid görbe teljes átfedést mutat, a koraszülötteknél a leggyorsabb fejlődés 1,52 hónapos korban zajlik, míg az érett újszülötteknél 1,50 hónapos korban [F(80)=0,0159; P=0,9, nem szignifikáns]. Posztnatális kor függvényében a két populáció nem átfedő, a leggyorsabb P1-latencia-csökkenés a koraszülött csoport esetén 3,40 hónapos korban, míg az érett újszülött csoportban 1,62 hónapos korban volt tapasztalható [F(80)=56,1; P<0,0001]. A két csoport között mérhető 1,78 hónapnyi különbség azonos a két csoport közötti átlagos születés kori gesztációs kor különbségnek (1,79 hónap). Ez a fejlődési mintázat, ellentétben a DRDC-VEP-nél tapasztalhatóakkal, arra utal, hogy a PR-VEP P1-latenciájának érése nem tartalmaz vizuális tapasztalatfüggő elemeket, hanem egészében előre programozott. Ez megegyezik az irodalmi adatokkal (Roy, Barsoum-Homsy et al. 1995).

II/B. A DRDC-VEP-ek megjelenést követő érése kora- és érett újszülötteknél

1. A vizsgálat célja

Bár Julesz és mtsai már az 1980-as években használták a DRDC-VEP-et csecsemők vizsgálatára, sőt felvetették a módszer szűrővizsgálatként való alkalmazásának lehetőségét, a klinikai gyakorlatban nem terjedt el (Braddick, Atkinson et al. 1980; Julesz, Kropfl et al. 1980; Petrig, Julesz et al. 1981). Mindezülig a stimulus neurofiziológiai hátterének megismerését is kevés vizsgálat célozta meg, nem beszélve a válasz életkori sajátosságainak vizsgálatáról. Vizsgálataink során felfigyeltünk arra, hogy a DRDC-VEP válasz megjelenésének idején -amikor a két csoport korrigált kora különböző, de posztnatális kora megegyezik- a két csoport steady-state válaszában a fázisa szignifikánsan eltér. Ez felveti egy esetleg időbeli fázisváltozás, érés lehetőségét a DRDC-VEP válaszok esetén is, hasonlóan a

P1-latenciájának csökkenéséhez. Hogy ezen feltevésünket alátámasszuk, megvizsgáltuk a DRDC-VEP-ek fázisát visszamenőlegesen, a korábban rögzített adatainkban is.

Vizsgálatunknak 3 fő célja volt:

- 1.) Követni a szignifikáns, időben egymást követő DRDC-VEP-ek fázisát kora- és érett újszülött csoportban.
- 2.) Meghatározni, hogy a DRDC-VEP fázisának változása a korrigált vagy a posztnatális kor függvénye-e.
- 3.) A DRDC- és PR-VEP-ek közti esetleges korreláció vizsgálata.

2. A két csoport definiálása

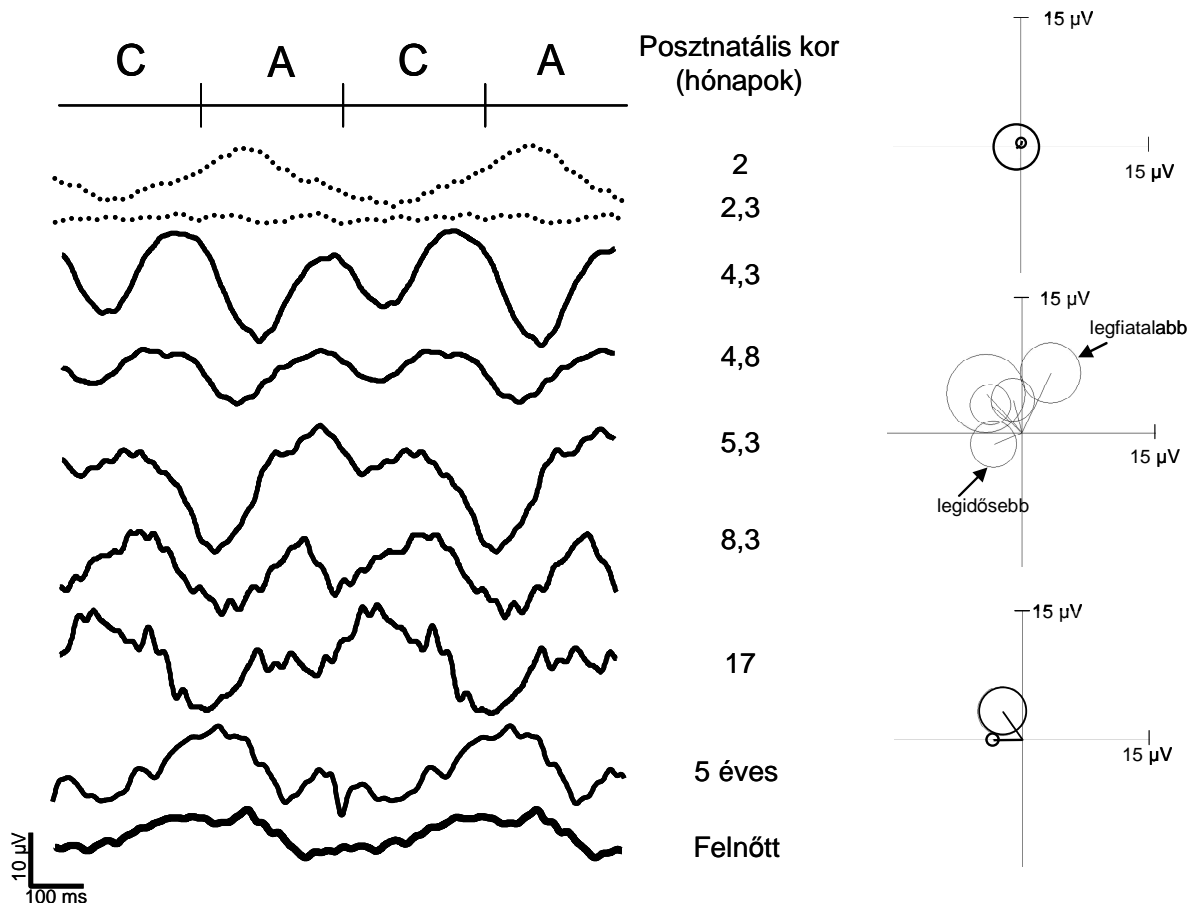
A 2007-12 között végzett, 650 körüli VEP vizsgálati ülés közül az alanyokat a következők feltételek alapján válogattuk be: 1.) Statisztikailag igazolt válasz a DRDC-VEP-ben és a PR-VEP-ben.. 2.) Negatív szemészeti, belgyógyászati és neurológiai státusz.

A szülők kooperációjától függően, a gyermekeket lehetőleg ismételt, körülbelül 4 hetes időközönként vizsgáltuk. Néhány gyermek fejlődését éveken át követtünk. Végül az időre született csecsemők csoportjába 128 (átlagos születéskori gesztációs kor $39,3 \pm 1,21$ hét, terjedelem 37-41 hét; átlagos születési súly: 3419 ± 532 g), míg a koraszülött csoportba 47 egészséges koraszülött (átlagos születéskori gesztációs hét: $32,2 \pm 3,33$ hét, terjedelem 25-36 hét; átlagos születési súly: $1713,8 \pm 638$ g) került. A koraszülötteket jellemzően hosszabb ideig tudtuk követni, így a két csoportban végzett vizsgálatok száma összevethető lett.

3. Eredmények

A laboratóriumunkban DRDC-VEP-el vizsgált csecsemők adatait elemeztük visszamenőlegesen, és követtük a DRDC-VEP fázis életkorfüggő változását. A vizsgálati ülések 92%-ában sikerült DRDC- és PR-VEP-et is elvezetni, a többi esetet kizártuk, ill. mielőbb megismételtük a vizsgálatot. Hasonló, vagy rosszabb sikerarányokról számolnak be más szerzők is csecsemőkön végzett VEP-vizsgálat sorozataik kapcsán (McCulloch, Orbach et al. 1999). A résztvevők 6%-a vizuális, vagy egyéb pathológia miatt került kizárásra.

A vizsgálatok 44%-ában nem tudtunk szignifikáns DRDC-VEP-et rögzíteni, ami a kérgi binokularitás korai életkorban jellemző hiányából, esetleg a térlátás zavarából adódhat. A stimulusra igazolható agyi választ mutatók 78,4%-ánál annak második harmonikus frekvenciájának (F2) megfelelő komponensére szignifikáns választ találtunk. Beválogatási kritérium volt még az F2-szignifikáns DRDC-VEP regisztrálásával egyidejűleg elvezetett, életkori normáltartományba PR-VEP válasz. Összesen 86 vizsgálati ülés eredményét dolgoztuk fel a koraszülött és 156-ét az érett újszülött csoportban.

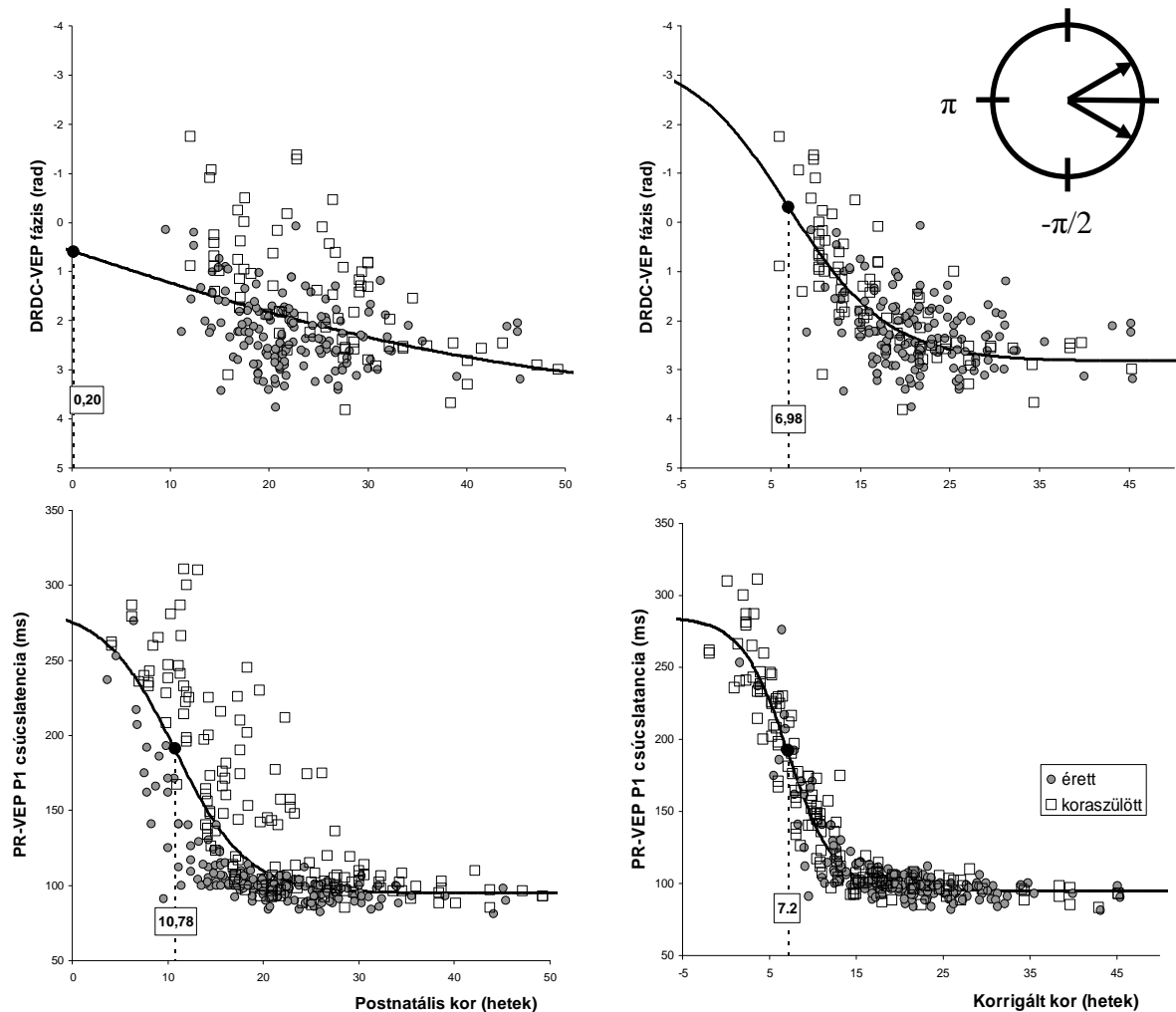


4. ábra Koraszülött gyermek (W.L.), ill. ép térlátású felnőtt reprezentatív DRDC-VEP regisztrátumai és a hozzájuk tartozó fázisok/amplitúdók vektografikus ábrázolása. Bal oldali panel: az ábra bal oldali panelje átlagolt DRDC-VEP adatokat mutat. Az „A” és „C” jelölések a DRDC-VEP stimulus antikorreálált és korreálált állapotára utalnak. A két fázis váltási frekvenciája 1,875 Hz volt. A regisztrátumok bal oldalán a posztnatális életkor látható. *Pontozott regisztrátumok:* $T^2_{kör}$ -statisztika nem igazolt szignifikáns választ, ami egyenlő a binokularitás hiányával. *Folytonos vonallal jelölt regisztrátumok:* T^2_{circ} statisztika stimuluszinkron választ igazolt (tehát a binokuláris válasz jelen van) a stimulus második harmonikusának -3,75 Hz- megfelelően, kivéve az 5 éves korban és a felnőtt esetén rögzített választ, ahol az első harmonikusnak megfelelően (1,875 Hz). $T^2_{kör}$ -statisztika szerint a DRDC-stimulus nem váltott ki stimuluszinkron választ 2 és 2,3 hónapos korban (pontozott görbék), tehát ekkor még nem fejlődött ki a kérgi binokularitás. A 3-7. regisztrátumok esetén F2 szignifikancia igazolódott az agyi válaszban, míg 5 éves korban F1. Az utolsó (vastagított) EEG-görbe egy ép sztereolátású felnőttre jellemző DRDC-VEP. A válasz F1-szignifikanciát mutatott (fundamentális frekvencia).

A jobb oldali paneleken a megfelelő átlagolt DRDC-VEP-ek vektografikus ábrázolása (ún. $T^2_{kör}$ -ábra) látható. A vektorok legalább 30 rögzített epochból átlagolt, a stimulus első és második harmonikusának megfelelő Fourier vektorok. A körök sugara a 99%-os konfidencia intervallumot mutatja. *Felső panel:* az első két, pontozottan jelölt VEP-regisztrátum 2. harmonikusának vektografikus ábrázolása. Az átlag vektorok nullvektorok, ez azt jelzi, hogy a stimulus nem gyakorol szignifikáns hatást a válasza. *Középső panel:* a koraszülött gyermek VEP-jeinek (4,3-17 hó) 2. harmonikus frekvenciája. A körök nem tartalmazzák az origót, így a DRDC-VEP fázisában a stimulushoz kapcsolt és a második harmonikus szignifikánsan jelen van a válaszban. Megfigyelhető egy óramutató járásával ellentétes irányú fáziseltolódás a legfiatalabb életkortól (3,3 hó) a legidősebbig (16 hó) *Alsó panel:* az 5 éves gyermek, ill. felnőtt esetén regisztrált VEP fundamentális frekvenciájához tartozó $T^2_{kör}$ -ábra.

Az 4. ábra egy koraszülött gyermek és egy felnőtt reprezentatív, átlagolt DRDC-VEP adatait jeleníti meg. A koraszülöttet kb. havi gyakorisággal, majd évente vizsgáltuk. Az első két DRDC-VEP-ben nem igazolható a stimulus szinkron válasz, ez feltehetőleg a binokularitás korai hiányából adódik. A 4,3-17 hónapos kor között a VEP-ek megbízhatóan reprodukálhatóak, a felnőtt DRDC-VEP-hez képest a steady-state válaszok frekvenciája duplázott (F2 szignifikancia). A 8,3 és 17 hónapos korban készült regisztrátumok már felnőttre

jegyeket hordoznak magukban: az amplitúdó csökken, és a DRDC-VEP frekvenciája is inkább a stimulus fundamentális frekvenciájára jellemző (F1 szignifikancia). A bal oldali paneleken megfigyelhető, hogy az átlagvektor hossza és a konfidencia intervallum kisebb felnőtt, mint a gyermek esetén. A gyermeknél rögzített, szignifikáns regisztrátumokban az óramutató járásával ellentétes irányú fáziseltolódás látható és igazolható.

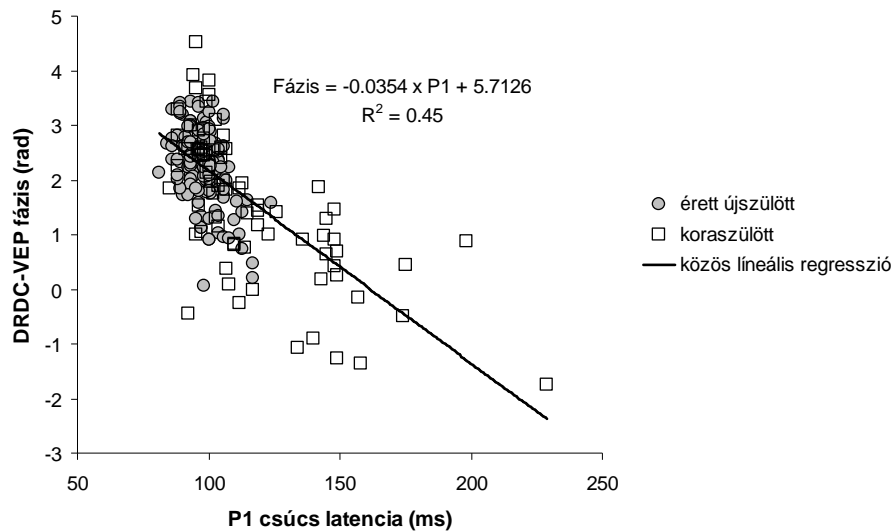


5. ábra Felső ábrák. Az életkor és a DRDC-VEP fázis közti kapcsolat: a radiánban kifejezett fázis a második harmonikusnak megfelelő (F2, 3,75 Hz), a korrigált és a posztnatális kor (hetekben) függvényében ábrázolva. Alsó ábrák: Az életkor (hetekben) és P1 latenciák (ms) kapcsolata. A négyzetek a koraszülötteket, míg a körök az érett újszülötteket reprezentálják. A DRDC-VEP fázis és a P1 latencia adatokra egyaránt jól illeszthető közös szigmoid függvény a korrigált kor függvényében. A szaggatott vonal által az életkori skálára vetített életkorok az adott funkció fejlődésének legintenzívebb pontját mutatják (ún. fejlődési ablak központot).

A 5. ábra felső részén az egyes DRDC-VEP fázis értékei láthatóak a posztnatális és korrigált kor függvényében. A DRDC-VEP fázisa jól láthatóan eltolódik 25-30 korrigált hetes korig. A legjobb nem lineáris szigmoid illeszkedés akkor volt elérhető a koraszülött csoportban, amikor a fázist a korrigált kor függvényében vizsgáltuk ($R^2=0,68$), míg a posztnatális kor függvényében vizsgálva a regressziós koefficiens értéke $R^2=0,52$. Az érett újszülöttek esetén a nemlineáris függvényillesztés egyik életkorszámításnál sem hozott jó eredményt ($R^2=0,12$, az korrigált és $R^2=0,11$ a posztnatális kornál). A kora- és érett újszülött csoportok együttes adathalmazát jól jellemezte a közös szigmoid görbe a korrigált kor függvényében. ($R^2=0,5$).

Az PR-VEP P1 változásait ábrázoló alsó ábrákon látható, hogy a koraszülötteknél, vagy nagyon fiatal érett újszülötteknél (-1,8-3 korrigált hetek között) 260-318 ms körüli P1 latencia regisztrálható, ami a 15-16. korrigált hétre eléri a felnőtteknél jellemző 95 ms körüli értéket. A nemlineáris görbeillesztés megerősítette, hogy ennek a paraméternek a fejlődése a korrigált kor függvényében a két csoport adataira illesztett szigmoid függvénnyel leírható ($R^2=0.9195$). Azonban, ha az adatokat a posztnatális kor skálán ábrázoltuk, közös modell nem állítható fel ($R^2=0.5542$).

A szigmoid függvény inflexiós pontját a DRDC-VEP-ek fázisa esetén a 6,98 korrigált hétnél találtuk, míg a PR-VEP-ek P1-ét vizsgálva 7,22 korrigált hétnél adódott, ami nagyon hasonló.



6. ábra Az egyes vizsgálati ülések során regisztrált DRDC-VEP fázis a P1 latencia érték függvényében ábrázolva, a két csoport együttes adataira lineáris regressziós egyenessel ($R^2=0.45$; $F(1,240)=172.1$; $p<0.0001$).

Eredményünk, hogy a DRDC-VEP-fázis változása korrigált kor függő folyamat, felvetette, hogy a fáziseltolódás összefügghet PR-VEP szintén korrigált kor függő P1-latencia csökkenésével. Ennek alátámasztására megvizsgáltuk a korrelációt a P1-VEP latencia és a DRDC-VEP-fázisok között. A 6. ábra alapján közepesen erős lineáris korreláció mutatkozik a P1 latencia logaritmus és a DRDC-VEP fázis között ($R^2=0.45$; $F(1,240)=172.1$; $p<0.0001$).

III. Megbeszélés

A. A korábban érvényesülő vizuális inger hatása a koraszülötteken

Kutatásainkban igazoltuk, hogy a látás érése két mutatójára (ti. PR- és DRDC-VEP) gyökeresen eltérő hatást gyakorol a koraszülött csoportban adódó 2 hónapnyi többlet vizuális inger. A PR-VEP latencia rövidülését módosítja a korábbi születés, ez alátámasztja, hogy a látópálya érése ontogenetikailag programozott. Bár a DRDC-VEP megjelenésének idején a látópálya a koraszülöttek egy részében még éretlen (P1-latencia hosszabb a felnőttekre jellemző értéknél), úgy tűnik a látórendszer már születéskor nyitott a tapasztalatfüggő érése, hiszen a kérgi feldolgozást is feltételező binokuláris látás a koraszülötteknél ugyanúgy kialakul a 4. posztnatális hónap környékén, mint az éretteknél. A DRDC-VEP-ek fázisváltozásait követve azonban azt találtuk, hogy a megjelenést követő DRDC-VEP-fázisváltozás korrigált életkorral jellemezhető, azaz előre programozott.

Számos tanulmány kutatta az idő előtti fény, vagy mintalátás lehetséges -kedvező vagy káros-hatásait a látórendszer fejlődésére (Bourgeois, Jastreboff et al. 1989; Lickliter 1990; Robinson and Fielder 1992; van Hof-van Duin, Heersema et al. 1992; Oliveira, Costa et al. 2004; Bosworth and Dobkins 2008). A károsodás lehetséges mechanizmusa a szinapszisok kialakulásának, a számfeletti szinapszisok eliminálásának, vagy a neuronok differenciálódásának zavarában nyilvánulhat meg. Az esetleges kedvező hatás háttérben idegpályák aktivációja, a szinaptogenezis időbeliségének, mértékének és mintázatának pozitív befolyásolása húzódhat meg (Bourgeois, Jastreboff et al. 1989).

A korábbi, koraszülöttek látásfejlődését vizsgáló tanulmányok nyitva hagyták a kérdést, hogy létezik-e tapasztalat által felgyorsított látókérgi érés. Weinacht és mkts-inak átfogó tanulmánya pl. sem a látásélesség, sem az orthoptikai paraméterek tekintetében nem igazolt pozitív hatást (Weinacht, Kind et al. 1999). A sztereolátás azonban ennél összetettebb folyamat; összehangolt szemmozgásokat, kielégítő látásélességet, ép retinokortikális vezetést és a kéregben kialakult szemspecifikus zónákat feltételez, továbbá intrakortikális kapcsolatokat is. Eddig egy vizsgálat sem irányult emberben a plusz vizuális inger sztereolátás fejlődésére gyakorolt hatásának kutatására a prekritikus periódusban. Állatokban azonban bizonyítékaink vannak arra, hogy a prekritikus periódusban adódó tapasztalat befolyásolja az ontogenetikailag meghatározott sejtminizatot és a szem dominancia oszlopok kialakulását (Crowley and Katz 2000; Katz and Crowley 2002; Feller and Scanziani 2005).

A prekritikus periódus során, amikor a thalamikus axonok betörnek a vizuális kéregbe, az éretlen retina korrelált aktivitásba kezd, amit *retinális hullámoknak* hívunk. A szomszédos ganglionsejtek spontán, speciális tüzelési mintázata valószínűtlenné teszi, hogy a két szemhez tartozó ganglionsejtek egy időben tüzeljenek, így jelzést ad a jobb, ill. a bal szemhez tartozó afferensek aktivitásfüggő rendeződéséhez.

Valójában a spontán retinális aktivitás váltja ki a CGL szem-specifikus szegregációját (Grubb and Thompson 2004)?! prekritikus periódus során egyidejűleg megfigyelhető a reaktivitás fényre és a retinális hullámok. Vadászgöreynek dorsalis corpus geniculatum lateralejában és vizuális cortexében már két héttel a szemek nyitását megelőzően kimutattak fényre adott választ (Krug, Akerman et al. 2001; Akerman, Grubb et al. 2004). Az állat sötétben történő felnevelése pedig már a szemnyitás előtt befolyásolhatja a retinán és a corpus geniculatum lateraleján belüli neurális körök finom módosulásait (Akerman, Smyth et al. 2002; Tian and Copenhagen 2003). Vizuális inger prekritikus periódusban történő módosítása során figyelembe kell tehát venni, hogy az mind az inger által kiváltott, mind a spontán aktivitást befolyásolja.

Szintén nyitott kérdés, hogy a prekritikus periódus során sötétben történő nevelés befolyásolja-e a szem dominancia oszlopok és agykérgi körök fejlődését. Macskákban elektrofiziológiai és optikai képalkotó technikákkal igazolták, hogy a szemnyitással párhuzamosan alkalmazott binokuláris depriváció nem gátolja, csak kis mértékben gyengítette az ipsilaterális inputok megerősödését (Crair, Gillespie et al. 1998). Más vizsgálatok szerint a vizuális tapasztalás módosítja a vizuális kérgi körökben a szinaptikus input erejét és a szinaptikus tüskéket, de nem befolyásolja a tüskemotilitást (Desai, Cudmore et al. 2002; Majewska and Sur 2003; Wallace and Bear 2004). Jelenlegi ismereteink alapján nem egyértelmű, hogy ezek milyen mértékben befolyásolják a szem dominancia oszlopok és a kérgi binokularitás kialakulását.

A látásfejlődésnek kizárólag genetikailag meghatározott, vizuális aktivitástól nem függő elemei például a molekuláris markerek. A retinogénikus projekcióban kimutatható a Zic2 transzkripció faktor, mely a nem kereszteződő retinális ganglionsejteken magasabb koncentrációban található, mint a kereszteződő rostokban (Herrera, Brown et al. 2003). Hasonló markerek jelenléte a genikulokortikális rendszerben is sejthető, ami preszinaptikusan, egy meghatározott minta szerint irányítja a thalamikus axonok szem dominancia oszlopokba való rendeződését.

A fentiek alapján a binokularitáshoz szükséges szem dominancia oszlopok prekritikus periódusban történő kifejlődéséhez a spontán retinális aktivitás, a genetikailag programozott molekuláris jelek és a környezeti ingerek sokaságának összjátéka szükséges.

A binokularitás megjelenése irodalmi adatok szerint a kritikus periódus kezdete, ennek fényében a koraszületés ténye a kritikus periódus korábbi kezdetét is jelenti (Birch 2012).

B. A DRDC-VEP-ek életkorfüggő fázisváltozásai

Vizsgálataink során összehasonlítottuk a DRDC-VEP megjelenést követő fázisváltozásait a koraszülött és érett csecsemők közt.

Megállapításaink:

1. Elsőként publikáltuk a DRDC-VEP-ek esetén megfigyelhető életkor függő fázisváltozást, ami a vezetési idő rövidülésének indirekt jele lehet.
2. Míg felnőttek esetén a stimulus fundamentális frekvenciájának megfelelő válaszokat regisztrálunk, addig csecsemőknél a stimulus első harmonikusának megfelelőeket találtunk.
3. A második harmonikus frekvenciájával azonos frekvenciájú válasz az életkor előrehaladtával az óramutató járásával ellentétes irányba tolódik.
4. A P1 latenciacsökkenése és a DRDC-VEP fázisának változása között közepes korreláció igazolódott.
5. A fázisváltozás a két vizsgálati csoportban a korrigált kor függvényében átfedett, míg a posztnatális kor függvényében szignifikánsan eltért.
6. Mindez a DRDC-VEP megjelenést követő ontogenetikailag programozott érést sugallja. (Jando, Miko-Barath et al. 2012)

1. A luminancia kontrasztérzékenység érése és a DRDC-VEP

A VEP latenciájának változása/fázisának eltolódása a feldolgozási idő és/vagy a vezetési sebesség rövidülésére utal (Regan 1988). Habár a DRDC-VEP érést korábban még nem írták le, hasonló DRDC-VEP fázisváltozást ismerünk felnőttekben (Marko, Miko-Barath et al.; Marko, Kiss et al. 2009). Markó és mtsai a luminancia kontraszt DRDC-VEP-re gyakorolt hatását ismertetik: míg magas és alacsony kontraszt szinteken (80, 71, 10, 5,5%) a második (frekvenciaduplázott) harmonikusnak megfelelően szignifikáns válaszok aránya kisebb, közepes kontrasztszintek esetén (54-től 23%-ig) arányuk számottevő. Enyhe, de szignifikáns fáziseltolódás figyelhető meg egy szűk tartományban az F1-válaszok esetén (Marko, Miko-Barath et al. 2012). Munkacsoportunk nem publikált adata, hogy a szignifikáns F2 válaszok esetén a kontrasztcsökkenés kiváltotta fáziseltolódás kifejezett.

Ezek az adatok felvetik, hogy vajon a luminancia kontrasztérzékenység (LKÉ) változásának csecsemőknél is szerepe lehet-e DRDC-VEP fázisának eltolódásában? Számos vizsgálat tárgyalja a LKÉ fejlődését emberben (Norcia, Tyler et al. 1990; Allen, Banks et al. 1993; Bosworth and Dobkins 2008). Norcia és mtsai. szerint az első 6 posztnatális hónapban a kontrasztérzékenység tízszeresére nő, amikor is megközelíti a felnőttekre jellemző értéket (Norcia, Tyler et al. 1990).

2. A P1 latencia és a DRDC-VEP fázis változásának korrelációja

A P1 latencia csökkenése és a DRDC-VEP fázisváltozása hasonló időbeli lefolyást mutatott és a DRDC-VEP fázis és a PR-VEP latencia között korreláció igazolódott ($R^2=0,45$), azaz a P1-latencia csökkenésének okai befolyásolhatják a DRDC-VEP érését is. Nincs megegyezés a P1 anatómiai eredetét illetően, de az sejthető, hogy a P1 latencia alapvetően az ingerület kéregbe történő megérkezését mutatja. Ez függ a retinális aktivációs időtől, a retinogenukularis és a genikulokortikális ingerülettovábbítástól és az iniciális kérgi eseményektől (Lee, Pokorny et al. 1990). A P1 latencia csökkenése a látórendszer érésére, myelinizációjára utal. Habár a vizuális kéreg érése felgyorsulhat koraszülöttekben, VEP vizsgálatok szerint a radiáció optikára ez nem mondható el, ezért a P1 latencia csökkenése korrigált kor függő folyamat (Madan, Jan et al. 2005), mint ahogy a DRDC-VEP fázisé is.

IV. Összefoglalás és következtetések

Vizsgálatsorozatunkban elsőként igazoltuk, hogy az idő előtti vizuális tapasztalatnak a binokularitás megjelenésére kifejezetten serkentő hatása van. E tény nem csak tudományos, hanem gyakorlati szempontból is nagy jelentőséggel bír, hiszen kevés funkció éréséről tudtuk idáig, hogy arra a korábban jelenlévő vagy többletínger fejlesztőleg hat. Ez koraszülött vagy/és látászavarban szenvedő csecsemőnél alátámasztja a korai vizuális fejlesztés szükségességét. Az eredmény, hogy a binokularitás megjelenésének időpontja posztnatális kortól függ, a klinikai gyakorlatban is hasznosítható: amblyopiára hajlamosító kórállapotok esetén (anizometropia, strabismus) a korai diagnózis felállítását és kezelését célszerű ehhez a korszámításhoz igazítani.

A DRDC-VEP fázisváltozása, majd második és első harmonikus közti váltása a DRDC-VEP-ek elhúzódo érését mutatja, vagyis a kérgi binokularitás megjelenésével a térlátás fejlődése közel sem fejeződik be. Ismereteink szerint e változásokhoz jelentősen hozzájárul a myelinizáció folyamata, ám a luminancia kontraszt érésének szerepe sem zárható ki.

Referenciák

- Akerman, C. J., M. S. Grubb, et al. (2004). "Spatial and temporal properties of visual responses in the thalamus of the developing ferret." *J Neurosci* **24**(1): 170-82.
- Akerman, C. J., D. Smyth, et al. (2002). "Visual experience before eye-opening and the development of the retinogeniculate pathway." *Neuron* **36**(5): 869-79.
- Allen, D., M. S. Banks, et al. (1993). "Does chromatic sensitivity develop more slowly than luminance sensitivity?" *Vision Res* **33**(17): 2553-62.
- Birch, E. (2012). "Vision: Looking to develop sight." *Nature* **487**(7408): 441-2.
- Birch, E. and B. Petrig (1996). "FPL and VEP measures of fusion, stereopsis and stereoacuity in normal infants." *Vision Res* **36**(9): 1321-7.
- Bosworth, R. G. and K. R. Dobkins (2008). "Chromatic (Red/Green) and luminance contrast sensitivity in fullterm and preterm infants: Effects of early visual experience on magnocellular and parvocellular pathway processing." *Journal of Vision* **8**(17): 46-46.
- Bourgeois, J. P., P. J. Jastreboff, et al. (1989). "Synaptogenesis in visual cortex of normal and preterm monkeys: evidence for intrinsic regulation of synaptic overproduction." *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**(11): 4297-301.
- Braddick, O., J. Atkinson, et al. (1980). "Cortical binocularity in infants." *Nature* **288**(5789): 363-5.
- Crair, M. C., D. C. Gillespie, et al. (1998). "The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex." *Science* **279**(5350): 566-70.
- Crowley, J. C. and L. C. Katz (2000). "Early development of ocular dominance columns." *Science* **290**(5495): 1321-4.
- Desai, N. S., R. H. Cudmore, et al. (2002). "Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex." *Nat Neurosci* **5**(8): 783-9.
- Eizenman, M., C. A. Westall, et al. (1999). "Electrophysiological evidence of cortical fusion in children with early-onset esotropia." *Invest Ophthalmol Vis Sci* **40**(2): 354-62.
- Engle, W. A. (2004). "Age terminology during the perinatal period." *Pediatrics* **114**(5): 1362-4.
- Feller, M. B. and M. Scanziani (2005). "A precritical period for plasticity in visual cortex." *Curr Opin Neurobiol* **15**(1): 94-100.
- Grubb, M. S. and I. D. Thompson (2004). "The influence of early experience on the development of sensory systems." *Curr Opin Neurobiol* **14**(4): 503-12.
- Herrera, E., L. Brown, et al. (2003). "Zic2 patterns binocular vision by specifying the uncrossed retinal projection." *Cell* **114**(5): 545-57.
- Hubel, D. H., T. N. Wiesel, et al. (1977). "Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **278**(961): 377-409.
- Huberman, A. D. (2007). "Mechanisms of eye-specific visual circuit development." *Curr Opin Neurobiol* **17**(1): 73-80.
- Jando, G., E. Miko-Barath, et al. (2012). "Early-onset binocularity in preterm infants reveals experience-dependent visual development in humans." *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**(27): 11049-52.
- Julesz, B., W. Kropfl, et al. (1980). "Large evoked potentials to dynamic random-dot correlograms and stereograms permit quick determination of stereopsis." *Proc Natl Acad Sci U S A* **77**(4): 2348-51.
- Katz, L. C. and J. C. Crowley (2002). "Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns." *Nat Rev Neurosci* **3**(1): 34-42.
- Kinney, J. A. (1977). "Transient visually evoked potential." *J Opt Soc Am* **67**(11): 1465-74.

- Krug, K., C. J. Akerman, et al. (2001). "Responses of neurons in neonatal cortex and thalamus to patterned visual stimulation through the naturally closed lids." J Neurophysiol **85**(4): 1436-43.
- Lee, B. B., J. Pokorny, et al. (1990). "Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers." J Opt Soc Am A **7**(12): 2223-36.
- Lickliter, R. (1990). "Premature visual stimulation accelerates intersensory functioning in bobwhite quail neonates." Dev Psychobiol **23**(1): 15-27.
- Madan, A., J. E. Jan, et al. (2005). "Visual development in preterm infants." Dev Med Child Neurol **47**(4): 276-80.
- Majewska, A. and M. Sur (2003). "Motility of dendritic spines in visual cortex in vivo: changes during the critical period and effects of visual deprivation." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(26): 16024-9.
- Marko, K., H. J. Kiss, et al. (2009). "Contrast independence of dynamic random dot correlogram evoked VEP amplitude." J Vis **9**(4): 8 1-10.
- Marko, K., E. Miko-Barath, et al. "Effects of luminance on dynamic random-dot correlogram evoked visual potentials." Perception **41**(6): 648-60.
- Marko, K., E. Miko-Barath, et al. (2012). "Effects of luminance on dynamic random-dot correlogram evoked visual potentials." Perception **41**(6): 648-60.
- McCulloch, D. L., H. Orbach, et al. (1999). "Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework." Vision Res **39**(22): 3673-80.
- Norcia, A. M., C. W. Tyler, et al. (1990). "Development of contrast sensitivity in the human infant." Vision Res **30**(10): 1475-86.
- Odom, J. V., M. Bach, et al. (2009). "ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)." Doc Ophthalmol **120**(1): 111-9.
- Oliveira, A. G., M. F. Costa, et al. (2004). "Contrast sensitivity threshold measured by sweep-visual evoked potential in term and preterm infants at 3 and 10 months of age." Braz J Med Biol Res **37**(9): 1389-96.
- Petrig, B., B. Julesz, et al. (1981). "Development of stereopsis and cortical binocularity in human infants: electrophysiological evidence." Science **213**(4514): 1402-5.
- Regan, D. (1977). "Steady-state evoked potentials." J Opt Soc Am **67**(11): 1475-89.
- Regan, D. (1979). "Electrical responses evoked from the human brain." Sci Am **241**(6): 134-46.
- Regan, D. (1988). Human Event Related Potentials. EEG Handbook. T. W. Picton. Amsterdam, New York, Oxford Elsevier Science Publishers. **3**: 159-243.
- Robinson, J. and A. R. Fielder (1992). "Light and the immature visual system." Eye **6**(2): 166-172.
- Roy, M. S., M. Barsoum-Homsy, et al. (1995). "Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age." Pediatr Res **37**(2): 140-4.
- Sengpiel, F. and P. C. Kind (2002). "The role of activity in development of the visual system." Curr Biol **12**(23): R818-26.
- Tian, N. and D. R. Copenhagen (2003). "Visual stimulation is required for refinement of ON and OFF pathways in postnatal retina." Neuron **39**(1): 85-96.
- van Hof-van Duin, J., D. J. Heersema, et al. (1992). "Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 1/2 years after term." Behav Brain Res **49**(1): 115-22.
- Victor, J. D. and J. Mast (1991). "A new statistic for steady-state evoked potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **78**(5): 378-88.
- Wallace, W. and M. F. Bear (2004). "A morphological correlate of synaptic scaling in visual cortex." J Neurosci **24**(31): 6928-38.

Weinacht, S., C. Kind, et al. (1999). "Visual development in preterm and full-term infants: a prospective masked study." *Invest Ophthalmol Vis Sci* **40**(2): 346-53.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Jandó Gábor egyetemi docensnek**, aki megismertette és megszeretette velem az elektrofiziológiát, megtanított a statisztika alapjaira, a vizsgálatok tervezésének mikéntjére és mindvégig stabil szakmai háttérrel biztosított a kutatói szárnypróbálgatásaim során. Köszönet illeti **Hollódy Katain egyetemi docenst**, témavezetőmet, aki segítette munkám klinikai részét.

Köszönet illeti **Lénárd László professzor urat**, aki egykori intézetvezetőként meginvitált az Élettani Intézetbe és egyúttal programvezetőm is volt.

Köszönettel tartozom **Karádi Zoltán professzor úrnak**, az Élettani Intézet vezetőjének, aki a szakmai munkámban nyújtott segítsége mellett lehetőséget biztosított az intézetben a tudományos munka végzésére.

Kovács Ilona professzor asszony szakmai segítsége nélkül nem jöhettek volna létre a dolgozatban bemutatott vizsgálatok, hiszen a nature-nurture probléma térlátás kapcsán történő vizsgálatának ötlete tőle származik.

Hálával tartozom **Erdősné Makó Katalin** kutatótársamnak, aki mindvégig osztozott velem a kutatómunka örömeiben, legyen szó a vizsgálatok lefolytatásáról, eredmények kiértékeléséről vagy a publikációs folyamatokról.

Török Bélának köszönöm az ötleteit, a technikai háttérhez való hozzájárulását (pl. eszközök beszerzése, stimulus és adatfeldolgozó szoftver írása) és a publikációk javításában nyújtott segítséget.

Köszönet illeti **Mary Ann Allston-t** és **Nemes Vanda** kutatótársamat a publikációk nyelvi ellenőrzésében nyújtott segítségükért.

Hálával tartozom munkatársaimnak, külön szeretnék köszönetet mondani az Élettani Intézet szakdolgozói közül **Harsányi Zsófiának, Sabáliné Udvarácz Ildikónak, Czimmermann Beátának, Kovács Jánosnének, Konyovitsné Schultesz Annának, Inkó Sándornének, Nagyné Szűcs Andreának** és **Lengyel Anikónak** a vizsgálatok során nyújtott és egyéb tengernyi segítségükért.

Köszönöm a **PTE-ÁOK Szemészeti Klinika gyermekszemészeti szakrendelésén dolgozó orvosok és asszisztensnők** mindennemű segítségét, különös tekintettel **Pusztai Ágotára, Földi Mihálynéra** és **Kiss Lászlónéra**.

A Laboratóriumban egykor és jelenleg dolgozó TDK-hallgatók szintén nagyban hozzájárultak a vizsgálatokhoz, szeretnék köszönetet mondani **Dani Timeának, Kiss Hubának, Gyenge Mártonnak, Budai Annának, Selim Sevincnek, Csizék Zsófiának** és **Fülöp Diának**.

A fent felsorolt személyek mind-mind nagyban hozzájárultak a munkámhoz, legfőbb köszönet **azonaban a vizsgálatban részt vevő gyerekeket és szüleiket** illeti, akik sokszor időt és fáradságot nem kímélve sok-sok héten kerszetül jártak a Laboratóriumba, hogy segítsék munkánkat.

Végül, de nem utolsósorban megköszönöm **férjem, kisfiam és kislányom** végtelen türelmét, és **szüleim** mindennemű támogatását.

Publikációk (össz. IF: 17,731)

A tézis alapját képező közlemények (IF: 13,398)

1. Eszter Mikó-Baráth, Katalin Markó , Anna Budai , Béla Török , Ilona Kovacs , Gábor Jandó: *Maturation of cyclopean visual evoked potential phase in preterm and full-term infants* INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE 55:(4) pp. 2574-2583. (2014)

IF: 3.661*

2. Jando G, Miko-Barath E, Marko K, Hollody K, Torok B, Kovacs I: *Early-onset binocularity in preterm infants reveals experience-dependent visual development in humans*. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 109:(27) pp. 11049-11052. (2012)

IF: 9.737

Egyéb közlemények (IF:4.333)

1. Markó Katalin , Mikó-Baráth Eszter , Kiss Huba J , Török Béla , Jandó Gábor: *Effects of luminance on dynamic random dot correlogram evoked VEPs* PERCEPTION 41:(6) pp. 648-660. (2012)

IF: 1.311

2. Marko K, Kiss HJM, Miko-Barath E, Bartfai O, Torok B, Kovacs I, Jando G: *Contrast independence of dynamic random dot correlogram evoked VEP amplitude* JOURNAL OF VISION 9:(4) Paper 8. 10 p. (2009)

IF: 3.022

*legutolsó (2013 IF adat alapján)

Idézhető absztraktok:

1. G Horváth, V Nemes, E Mikó-Baráth, B Török, G Jandó: *CYCLOPEAN REACTION TIME DEPENDS ON DISPARITY* 9th FENS Forum of Neuroscience . Konferencia helye, ideje: Milan , Olaszország , 2014.07.04 -2014.07.09. Paper FENS-3016.
2. Csizék Zs, Fülöp D, Nemes V , Budai A, Mikó-Baráth E, D'Orlando F, Caporusso G; Agostini T, Jandó G: *Feasibility of dynamic stereovision tests in amblyopia screening*. IBRO Workshop: Debrecen , Magyarország , 2014.01.16 -2014.01.17. Paper P186.
3. Gábor Horváth, Eszter Mikó-Baráth, Béla Török, Gábor Jandó: *Binocular reaction time and disparity XIV*. Conference of the Hungarian Neuroscience Society. 282 p. Budapest, Magyarország, 2013.01.17-2013.01.19. Magyar Idegtudományi Társaság, 2013. pp. 219-220
4. Mikó-Baráth E, Markó M, Kovács I, Török B, Jandó G, Maturation of binocular VEP in preterm and fullterm infants. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 65:(S1) p. 45. (2012) IBRO Workshop. Szeged, Magyarország: 2012.01.19 -2012.01.21.
5. Katalin Markó, Eszter Mikó-Baráth, Anna Budai, Tímea Dani, Selim Sevinc, Márton Gyenge, Mónika Schwöller, Zsuzsanna Pámer, Zsolt Bíró, Gábor Jandó: *Comparison Of Dynamic Random Dot E Stereo Test And Lang II Test: Testability And Reliability In Preschool Children* ARVO Annual Meeting 2011 Florida, Amerikai Egyesült Államok, 2011.05.01-2011.05.05. Paper 2512/D827.
6. Gyenge M, Mikó-Baráth E, Török B, Jandó G: *Measurement of simple reaction time to checkerboard-patterned cyclopean stimuli* ACTA PHYSIOLOGICA 202:(Suppl. 684) pp. 36-37. (2011)
7. I Kovacs, E Mikó-Baráth, K Markó, K Hollódy, B Török, G Jandó: *Ready to experience: Binocular function is turned on earlier in preterm infants* Society for Neuroscience Annual Meeting. Washington, Amerikai Egyesült Államok, 2011.11.12-2011.11.16.p. 1.
8. Gyenge M, Miko-Barath E, Molnar A, Torok B, Jando G: *Correlation between visual evoked potential (VEP) and simple reaction time (RT) as a function of luminance* ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 97:(4) p. 443. (2010)

9. Török B, Markó K, Kiss H, Mikó-Baráth E, Bártfai O, Kovács I, Jandó G: *Contrast independence of Dynamic Random Dot Correlogram Evoked-VEP amplitude* In: 47th ISCEV Symposium: 47th International Society for Clinical Electrophysiology of Vision Symposium. Padova, Olaszország, 2009.07.06-2009.07.10.p. x.
10. Bártfai O, Markó K, Mikó-Bárath E, Kiss H J M, Kovács I, Török B, Jandó G: *Electrophysiological measurement of stereopsis is potential screening method for amblyopia: effects of luminance and interocular delay on VEP response to dynamic random dot correlogram (DRDC)* ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 94:(4) pp. 328-329. (2007)

Előadások:

1. I Kovacs, E Mikó-Baráth, K Markó, K Hollódy, B Török, G Jandó: *Ready to experience: Binocular function is turned on earlier in preterm infants* Society for Neuroscience Annual Meeting. Washington, Amerikai Egyesült Államok, 2011.11.12-2011.11.16.p. 1.
2. Bártfai O, Kiss H J, Markó K, Mikó-Baráth E, Török B, Jandó G: *A térlátás elektrofiziológiája: az amblyopia lehetséges szűrő módszere* Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa, Pécs, 2008. május 29-31. (2008)
3. Bártfai O, Markó K, Mikó-Bárath E, Kiss H J M, Kovács I, Török B, Jandó G: *Electrophysiological measurement of stereopsis is potential screening method for amblyopia: effects of luminance and interocular delay on VEP response to dynamic random dot correlogram (DRDC)* ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 94:(4) pp. 328-329. (2007)
4. Markó Katalin, Bártfai Orsolya, Mikó-Baráth Eszter, Kiss Huba, Jandó Gábor: *A luminancia és introkuláris késés hatása a dinamikus random pont korrelogramra (DRDC) adott vizuális kiváltott válaszokra (DRDC-VEP)* Semmelweis Egyetem - PhD tudományos napok (2007)

Posztterek:

1. Eszter Mikó-Baráth, Katalin Markó, Anna Budai, Timea Dani, Selim Sevinc, Márton Gyenge, Mónika Schwöller, Zsuzsanna Pámer, Zsolt Bíró, Gábor Jandó: *Screening of binocular functions with static- and dynamic random dot E stereograms in preschool population* MITT-Congress 2011 Jan 20-22 (2011)
2. Mikó-Baráth E, Budai A, Dani T, Gyenge M, Jandó G: *Screening of stereovision in preschool children* MÉT kongresszus (2010)
3. Mikó-Baráth E, Molnár A, Török B, Jandó G: *Stereovision requires longer processing time than binocular fusion* IBRO Workshop 2010. jan. (2010)
4. Mikó-Baráth E, Dani T, Sevinç S, Markó K, Kiss H M, Török B, Jandó G: *Is binocular enhancement the measure of binocular fusion?* FENS 2010. july. (2010)
5. Kiss H M, Mikó-Baráth E, Markó K, Sevinč S, Kovács I, Török B, Jandó G: *The examination of visual acuity in preterm and full-term infants with PR-VEP* MITT 2009. jan. (2009)
6. Markó K, Kiss H J M, Mikó-Baráth E, Török B, Jandó G: *Spatial characteristic of dynamic random dot correlogram evoked visual potentials* MITT 2009. jan. (2009)
7. Kiss Huba, Bártfai Orsolya, Markó Katalin, Mikó-Baráth Eszter, Török Béla, Kovács Ilona, Jandó Gábor: *Effect of interocular delay on fusion and stereopsis* 15th International Student Congress of Medical Sciences (ISCOMS), Gröningen, Hollandia (2008)
8. Markó K, Mikó -Baráth E, Kiss H J M, Jandó G: *The perception of dynamic random dot stereogram and VEPs to dynamic random dot correlogram are independent on Michaelson contrast* IBRO International Workshop 2008, 24-26 January, Debrecen, Hungary (2008)
9. Mikó-Baráth E, Markó K, Rozmán B, Kiss H J M, Kovács I, Török B, Jandó G: *A látás posztnatális fejlődése: egy koraszülött ikerpár látásfunkciójának nyomon követése* MÉT 2008. máj (2008)
10. Eszter Mikó-Baráth, Katalin Markó, Katalin Hollódy, Ilona Kovács, Béla Török, Gábor Jandó: *Utility of visual evoked potential (VEP) in pediatric neurology* MITT kongresszus 2007, Szeged 2007.febr. (2007)
11. Kiss H J M, Mikó -Baráth E, Markó K, Kovács I, Török B, Bártfai O, Jandó G: *Effect of luminance on VEP response to dynamic random dot correlogram (DRDC-VEP)* MITT kongresszus 2007, Szeged 2007. febr. (2007)

12. Markó K, Bártfai O, Mikó- Baráth E, Kiss H J M, Kovács I, Török B, Jandó G: *A binocularitás elektrofiziológiai mérése: A luminancia és interokuláris késés hatása a dinamikus random pont korrelogram (DRDC) válaszokra* MITT kongresszus 2007, Szeged 2007.febr. (2007)
13. Eszter Mikó-Baráth, Katalin Markó, Katalin Hollódy, Ilona Kovács, Béla Török, Gábor Jandó: *Utility of visual evoked potential (VEP) in pediatric neurology* The XIV Kanizsa Lecture and Trieste Symposium on Perception and Cognition Trieste, October 26-27 (2006)
14. Katalin Markó, Eszter Mikó-Baráth, Ilona Kovács, Béla Török, Gábor Jandó: *Electrophysiologic measurement of stereopsis* The XIV Kanizsa Lecture and Trieste Symposium on Perception and Cognition Trieste, October 26-27, (2006)