

# A vizuális tapasztalat hatása a sztereolátás fejlődésére

## **Doktori értekezés**

**Írta: Dr. Mikó –Baráth Eszter**

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Vezetője: Prof. Dr. Lénárd László akadémikus

A -137

Programvezető: Prof. Dr. Lénárd László akadémikus

Témavezető: Dr. Jandó Gábor egyetemi docens

és dr. Hollódy Katalin egyetemi docens

## Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke.....</b>	<b>4</b>
<b>Bevezetés .....</b>	<b>6</b>
A nature-nurture vita.....	6
Kérdésfelvetés .....	8
<b>Elméleti háttér .....</b>	<b>9</b>
A koraszülöttség definíciója .....	9
Koraszülöttek látásfejlődésének lehetséges elméleti sémái.....	9
A látórendszer anatómiai és funkcionális érése.....	11
A szem fejlődése.....	11
A látásélesség fejlődése.....	13
A sztereolátás élettana, normális érése.....	13
Szemmozgások, binokularitás .....	19
A térbeli látásélesség fejlődése .....	19
A binokuláris látás szintjeinek érése .....	20
A sztereolátás fejlődésének zavara: az amblyopia neurális mechanizmusai .....	20
Vizuális elektrofiziológiai vizsgálatok .....	23
A steady-state és a tranzienst kiváltott válaszok.....	24
Sakktábla mintaváltásos VEP-ek (pattern reversal vagy PR-VEP-ek).....	26
Dinamikus random pont sztereogramok és korrelogramok által kiváltott VEP-ek.....	27
<b>Vizsgálataink .....</b>	<b>30</b>
Bevezetés .....	30
Vizsgálati személyek.....	30
Életkorszámítási módszerek.....	31
Módszerek .....	33
A vizuális ingerek .....	33
I. Dinamikus random pont korrelogram (DRDC) .....	33
II. Sakktábla mintaváltás (PR) .....	34
Vizsgálati elrendezés .....	35
Adatfeldolgozás.....	37
I. DRDC-VEP .....	37
II. PR-VEP .....	39
Adatok modellezése .....	40
<b>A. A térlátás megjelenési időpontjának összehasonlítása kora és érett újszülötteknél .....</b>	<b>43</b>
A vizsgálat célja .....	43
A megjelenési kor számítása.....	43
A két csoport definiálása.....	44
Eredmények .....	44
DRDC-VEP .....	44
PR-VEP .....	46
<b>B. A DRDC-VEP-ek megjelenés utáni érése a kora és érett újszülötteknél .....</b>	<b>47</b>
A vizsgálat célja .....	47
A két csoport definiálása.....	47
Eredmények .....	49

<b>Összefoglalás és következtetés .....</b>	<b>57</b>
Korábban érvényesülő vizuális inger hatása a koraszülötteken .....	57
A DRDC-VEP-ek fázisváltozásai .....	60
A luminancia kontraszt érzékenység érése és a DRDC-VEP .....	60
A luminancia érése, és annak DRDC-VEP-re gyakorolt lehetséges hatása .....	62
A P1 latencia és a DRDC-VEP fázis változásának korrelációja .....	63
Váltás az F1 és F2 szignifikancia között.....	63
<b>Konklúzó.....</b>	<b>65</b>
<b>Mellékletek: .....</b>	<b>66</b>
1. számú melléklet: Szülői tájékoztató VEP-vizsgálatról .....	66
2. számú melléklet: Beleegyező nyilatkozat VEP vizsgálathoz .....	67
<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>68</b>
<b>Hivatkozások .....</b>	<b>69</b>

## Rövidítések jegyzéke

A-antikorreálált (a dinamikus random pont korrelogram antikorreálált állapota)

ADJ-adjusted age, korrigált kor

C-korreálált (a dinamikus random pont korrelogram korreálált állapota)

CGL-corpor geniculatum laterale

CP-critical period, kritikus periódus

dCGL-dorsalis corpus geniculatum laterale

DW-developmental window, fejlődési ablak

DRDC-dynamic random dot correlogram, dinamikus random pont korrelogram

DRDS-dynamic random dot stereogram, dinamikus random pont sztereogram

ERG-elektroretinogram

F1-a DRDC-VEP stimulus fundamentális (első harmonikus) frekvenciájának megfelelő Fourier komponense

F2-a DRDC-VEP stimulus második harmonikus frekvenciájának megfelelő Fourier komponense

FFT-fast Fourier transformation, gyors Fourier transzformáció

FPL-forced choice preferential looking, preferencia választásos teszt

FULL-fullterm (érett újszülött)

GA-gestational age, gesztációs kor

IU-intrauterin

KI-konfidencia intervallum

KS teszt-Kolmogorov-Smirnov teszt

LKÉ-luminancia kontraszt érzékenység

MC-magnocelluláris

MD- monokuláris depriváció

na-non available, nem elérhető

ns-non significant, nem szignifikáns

ODC-ocular dominance column, szem dominancia oszlopok

PC-parvocelluláris

PRE-preterm, koraszülött

ROP-retinopathy of prematurity, koraszülöttek retinopátiája

SA-stereoacuity, térbeli látásélesség

sig.-significant, szignifikáns

P1-a PR-VEP első pozitív komponense

PCA-post conceptual age, posztkonceptuális kor

PERG-pattern elektroretinogram, mintaváltás kiváltotta elektroretinogram

PNA-posztnatális kor

PR-pattern reversal, mintaváltás

V1-primer látókéreg vagy striátális kéreg vagy Brodmann 17-es kéregterület

VA-visual acuity, látásélesség

VEP-visual evoked potential, vizuális kiváltott válasz

## Bevezetés

### A nature-nurture vita

Már az ókori gondolkodókat is foglalkoztatta a kérdés, hogy az egyén jellemvonásainak, adottságainak, viselkedésének kialakulásában a környezetnek vagy a veleszületett, genetikailag determinált tulajdonságoknak van-e nagyobb szerepe. A probléma újkori megfogalmazója Francis Galton angol polihisztor volt, aki 1874-ben megjelent, *English Men of Science: Their Nature and Nurture* című könyvében használta először a „nature and nurture” (öröklött és tanult) kifejezést a kiemelkedő brit tudósokkal kapcsolatban. Nature az, amit az ember magával hoz a világra, és nurture minden olyan hatás, ami az egyént születése után éri. A kérdés nem pusztán filozófiai szemszögből fontos, hanem számos orvosi, ill. pedagógiai okból is. Mára egyértelművé vált, hogy a legtöbb egyéni tulajdonság, képesség kialakulásában mind a genetikai tényezők, mind a környezeti hatások elengedhetetlenek. Mindannyian egy bizonyos, egyénre jellemző genetikailag meghatározott programmal jövünk a világra, amit aztán a tapasztalás, a tanulás képes módosítani. Tehát a legtöbb képesség kifejlődéséhez a két tényező együttműködése szükséges. Sőt a környezeti hatások, a tapasztalat a génexpressziót is képesek reverzibilis módon befolyásolni, ennek mikéntjét vizsgálja az epigenetika.

A „plaszticiás” kifejezés az idegrendszer környezeti hatásra történő funkcionális és strukturális újraszerveződési képességét jelenti, ami fontos élettani mechanizmus mind a normális fejlődés, mind az idegrendszeri károsodást követő remodelling során. A primer látókéreg (V1) - Hubel és Wiesel úttörő kísérletei óta - a környezeti hatás függő kérgi fejlődés, plaszticitás tanulmányozásának céltáblája. Ők igazolták elsőként, hogy a fejlődés korai szakaszában a monokuláris depriváció (MD) drámaian befolyásolja a kéreg anatómiáját és működését; a deprivált szem által aktivált neuronok aránya csökken, míg a nyitott szemhez tartozó idegsejteké nő (Wiesel and Hubel 1963). Következésképp csökken a két szem által egyidejűleg aktiválható -binokuláris- neuronok száma, és az intrakortikális horizontális kapcsolatok is károsodnak (Hubel, Wiesel et al. 1977; Shatz and Stryker 1978). A látásfunkció tekintetében ez a folyamat a deprivált szem látóélességének és kontraszt-érzékenységének csökkenését, ill. a binokuláris látás hiányát vonja maga után (LeVelt and Hubener). Ez a tünetegyüttes a leggyakoribb fiatalkori, irreverzibilis látáscsökkenéssel járó tompalátásnak (amblyopiának) felel meg. Érdekes módon ugyanez a beavatkozás nem vált ki

hasonló hatásokat felnőtt látókérgében és látásfunkciójában (LeVay, Wiesel et al. 1980). Az élet korai szakaszában létezik tehát egy időablak -ún. kritikus periódus- amelyben az agy fokozott plaszticitással reagál a környezeti ingerek hiányára. Későbbi kísérletsorozatok más kérgi területek és funkciók vonatkozásában is igazolták a kritikus periódus meglétét (Berardi, Pizzorusso et al. 2000)(Knudsen 2004). A MD romboló hatása felvetette, hogy ezzel ellentétben a vizuális többletinformáció (ami a koraszülötteknél természetesen előfordul) felgyorsíthatja a binokularitás fejlődését, ill. kóros körülmények között (pl. látásfejlesztés monokuláris katarakta -szürkehályog- műtéti megoldását követően) elősegítheti funkciókiesés kompenzációját a kritikus perióduson belül.

A környezetből érkező vizuális többletinformáció hatásának standardizált vizsgálata azonban több okból is nehézkes:

1. Koraszülötként való túlélés az állatvilágban természetes körülmények között nemigen létezik. A legtöbb állatfajta önálló helyváltoztatásra és táplálékfelvételre képesen jön a világra, ennek hiánya összeegyeztethetetlen az étellel. Kísérletes körülmények között ugyan van lehetőség koraszülött állat életben tartására, azonban kevés olyan emlős faj van, ahol az egyed, különösen a látórendszer fejlettsége születéskor megegyezne az emberével. Az emlősök egy része csukott szemekkel születik, és csak a 2-3. élethét során nyílnak a szemhéjai. Ugyanakkor a legtöbb faj az embernél sokkal fejlettebb önellátási és motorikus képességgel jön világra. Éppen ezért nincs egységesen elterjedt állatmodell a koraszülöttségre vonatkozóan, hanem szervenként, betegségtípusonként eltér. A koraszülöttség hatása a látásfejlődésre jellemzően csak emberben tanulmányozható

2. A vizsgálat csak akkor lehet objektív, ha „egészséges” koraszülötteket és érett újszülötteket hasonlítunk össze. Sajnos azonban a 34. gesztációs hét előtt született gyermekek jelentős részében belgyógyászati, neurológiai és szemészeti komplikációkra számíthatunk.

3. A látásfunkciók (látóélesség, kontrasztérzékenység vagy sztereolátás) egzakt igazolása csecsemőben nehézkes. Bár a konvergencia képesség rutin szemészeti vizsgálat során tesztelhető, a valódi, kérgi binokularitás felméréséhez elektrofiziológiai módszer, VEP (vizuális kiváltott válasz) szükséges. A térlátás vizsgálata során a diszparitásérzékenység életkor függő változása miatt diszparitást nem tartalmazó stimulus használata célszerű (pl. dinamikus random pont korrelogram, DRDC, ld. Módszerek fejezet).

## Kérdésselvetés

Jelenleg humán vizsgálatokban még nem tisztázott, hogy a koraszülötteknél jelenlévő vizuális többletinformáció felgyorsíthatja-e a binokularitás kialakulását és további érését. A kérdés megválaszolására 2005-2012 között közel 800 VEP vizsgálatot végeztünk csecsemőkön a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Élettani Intézetében, a Humán Elektrofiziológiai Laboratóriumban.

Gyűjtött adataink segítségével a következő kérdéseket kívántuk megválaszolni:

1. Az érett újszülöttekben 3-6 hónapos kor között kialakuló binokuláris látás az idő előtt születettekben hogyan alakul, vajon a posztkonceptuális vagy a posztnatális korról jellemezhető-e jobban?

2. Hogyan zajlik a binokularitást igazoló vizuális kiváltott válaszok további fejlődése a korán és az időre született csoportokban.



## Elméleti háttér

### A koraszülöttség definíciója

A gesztációs kor a méhen belül eltöltött hetekre utal, az utolsó menstruáció első napjától számítjuk. A WHO definíciója szerint a betöltött 37. gesztációs hét előtt született újszülötteket koraszülötteknek hívjuk. A koraszülötteket a születési súly alapján is osztályozhatjuk: 1500-2499 g-os születési súly között kis súlyú, 1000-1499 g között igen kis súlyú, míg 1000 g alatt extrémén kis súlyú koraszülöttekről beszélünk. Koraszülöttek esetén kétféle életkorról beszélhetünk: 1. *Korrigált kor* az anya utolsó menstruációjától eltelt kor, mínusz a normális gesztációs kor más szóval az az életkor, amennyi idős a csecsemő lenne, ha időre születik. 2. A *posztnatális kor* a születéstől eltelt idő.

Az utóbbi években a perinatális ellátás személyi és műszeres fejlődése következtében a koraszülöttek mortalitása jelentősen csökkent. Az egyre alacsonyabb súllyal és rövidebb gesztációs idővel született koraszülöttek akut ellátása mellett a hosszú távú szövődmények arányának mérséklése, az életminőség javítása is hangsúlyossá vált.

### Koraszülöttek látásfejlődésének lehetséges elméleti sémái

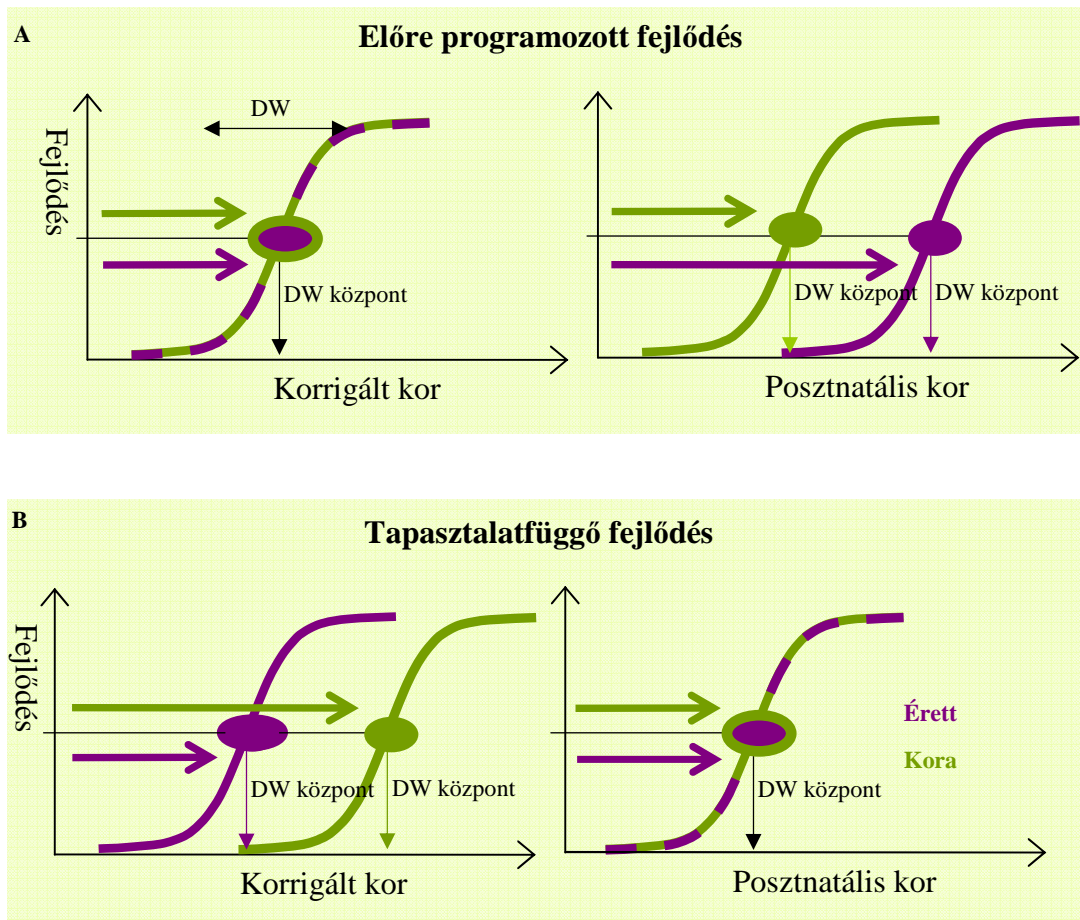
A koraszületés tényének két lehetséges hatása lehet az éretlen látórendszer fejlődésére: 1. a méhen belüli élet lerövidülése késleltetheti, vagy akár gátolhatja is a vizuális fejlődést, 2. az idő előtt érvényesülő vizuális tapasztalat bizonyos funkciók érését fel is gyorsíthatja. Az agyi érés és a tapasztalat összefüggése jól tanulmányozható *koraszülött és érett* populációk korai életkorban történő összehasonlításával. (Jando, Miko-Barath et al. 2012)

*Előre programozott a fejlődés*, vagyis a fogantatástól számítható, ha egy adott részfunkció fejlődése pusztán genetikai faktorok által meghatározott és a környezeti hatásoknak semmilyen befolyása nincs rá. (1.A ábra) Ebben az esetben az érett és koraszülöttek hasonló fejlődési mintázatot mutatnak, ha azt a korrigált kor függvényében vizsgáljuk.

Azonban ha egy részfunkció kialakulása kizárólag *tapasztalás függő*, akkor annak meghatározó tényezője csak a posztnatális kor, vagyis a születéskori gesztációs kortól teljesen független. (1.B ábra) Ebben az esetben a fejlődési időtartam korrigált korban mérve rövidebb a koraszülötteknél, míg posztnatális korban vizsgálva megegyezik a két populációban.

A legtöbb funkció érése természetesen nem mutat ilyen szélsőséges mintázatot, azonban megfelelő vizsgálati paradigmával eldönthető, hogy inkább a tapasztalatfüggő vagy az előre programozott séma jellemzi-e.

Vizsgálati paradigmánk a koraszülöttek és éretten születettek előre programozott és tapasztalatfüggő fejlődéséről hipotézisünk vizsgálatára kiválóan alkalmas.



**1. ábra. Agyi funkciók előre programozott és tapasztalatfüggő fejlődésének elméleti sémája**

A. Előre programozott fejlődés

B. Tapasztalatfüggő fejlődés

Koraszülött (lilával jelzett)

Érett újszülött (zölddel jelzett)

Egy adott funkció fejlődése egy teljesen éretlen állapottal kezdődik (éretlen asymptota), majd egy teljesen érett állapottal ér véget (érett asymptota). A kettő közti fejlődési időtartamot fejlődési ablaknak is hívhatjuk. A fejlődési ablak jellemzően szigmoid lefutású görbével írható le.

A két populáció fejlődése időbeli lefolyásának összehasonlítása céljából megjelöljük a fejlődési ablakok (developmental window-DW) központját, ami a leíró függvény legmeredekebb pontja. Normális eloszlást feltételezve, egy hirtelen kialakuló funkció megjelenési időpontja a kumulatív megjelenési kor-eloszlás függvény legmeredekebb pontja. (Fejlődési ablak centruma a DRDC esetén). Fokozatosan kialakuló funkció esetén a fejlődési ablak DW-centruma arra az életkorra utal, amikor a fejlődés a leggyorsabb.

*Előre programozott fejlődési mintázat esetén* a fejlődési ablak centrum korrigált kor szerint vizsgálva egybeesik az érett és koraszülöttek esetén, míg a posztnatális kor szerint az érett újszülöttek előnyére utal.

*Tapasztalatfüggő fejlődés esetén* korrigált kor szerint a koraszülöttek vannak előnyben, vagyis tanulnak meg egy funkciót előbb, míg a posztnatális kor szerint a két populáció fejlődése időben megegyezik. (Ábra a szerző engedélyével közölve)

A koraszülöttek intenzív ellátása kapcsán előforduló retinopátia (retinopathy of prematurity, ROP), periventrikuláris leukomalácia, mesterséges lélegeztetés szövődményei tovább árnyalhatják a látásfunkció alakulását. Emiatt a legtöbb, koraszülöttek élettani látásfejlődését vizsgáló tanulmányba csak szemészeti, neurológiai és belgyógyászati betegségektől mentes gyermekeket válogatnak be (Cooke, 1988 ; Robinson, 1989).

## **A látórendszer anatómiai és funkcionális érése**

### **A szem fejlődése**

A védő hatású szemhéjak az intrauterin (IU) 25. hétig zárva vannak, és gyakorlatilag vörös szűrőként működnek (Robinson, Moseley et al. 1989),(Robinson, Moseley et al. 1991). A szemnyitást követően a naponta nyitott szemmel töltött idő aránya sajátosan alakul az életkor függvényében: a 26 gestációs hétnél fiatalabb koraszülötteknél 45%, míg 28 hetes korra 7%-ra csökken, majd ezt követően ismét nő; 34 hetes korban 40 %. Érdekes módon a koraszülöttség mértéke nem befolyásolja a nyitott szemmel töltött idő mértékét (Robinson, Moseley et al. 1989).

Könnyszekrécióra fiatal koraszülöttek is képesek, ám mind a bazális, mind a reflexes könnyszekréció mértéke alulmúlja hasonló korrigált korú érett csecsemőkét (Isenberg, Apt et al. 1998).

A szemgolyó hossza terminusra történő születéskor 17-18 mm, vagyis -a többi szervvel ellentétben- megközelíti felnőttkori méretét (24 mm). Növekedése a méhen belüli életben igen aktív, több lépésben, ugrásszerűen történik, a 16-20., 28-32. hetek között és a 37. hét után intenzifikálódó szakaszokban (Birnholtz 1985).

A szem axiális tengelye mentén a koraszülötteknél elhúzódóbban, kb. 12 hónapon át növekszik, az érett újszülötteknél jellemző 4-5 hónappal szemben (Harayama, Amemiya et al. 1981).

A pupilla fényreflex kialakulásának időpontjára eltérő adatok találhatóak az irodalomban: egyes eredmények szerint a gestációs életkorral erős korrelációt mutat, és a 29-31. hét környékén a koraszülöttek többségénél már igazolható (Robinson 1966),(Finnstrom 1971). Robinson és Fielder vizsgálata szerint a 30. gestációs hét előtt teljesen hiányzik a fényreflex, míg a 35. hétre az összes egészséges koraszülöttnél kialakul (Robinson and Fielder 1990). Megfigyeltek egy tendenciát is, miszerint a korábbi szüléskori GA kor esetén hamarabb megjelent a pupilla fényreflex, eszerint a korábbi születés felgyorsítja érését.

Statisztikai számítások azonban nem támasztják ezt alá. A töröközegek zavarosságát okozza igen korán világra jött koraszülötteknél, hogy a másodlagos üvegtest nem szívódik még fel a 24-28. gesztációs hét között.

A retina érése több lépcsőből álló, elhúzódó folyamat, melynek még nem minden részlete tisztázott. A leendő foveában a 14. postkonceptuális hétre lecsökken a mitotikus aktivitás, míg a pálcikák osztódása még a terminus után sem zárul le, sőt felnőtt emlősök perifériás retinájában is igazolták őssejtek jelenlétét (Provis, van Driel et al. 1985). Ismert, hogy teljes fejlődése során megfigyelhető a centrum-periféria grádiens: a fovea centrálisban már a kezdetektől csak csapok helyezkednek el, míg a retina többi részén a csapok és pálcikák vegyesen találhatóak. A fotoreceptorok migrációja során azonban körülbelül a 4. korrigált hónap végére kialakul a felnőttekre is jellemző státusz (Hollenberg and Spira 1972, Yuodelis and Hendrickson 1986). A fotoreceptorok differenciálódása dinamikus folyamat: a fovea centrálisban a 22. héten veszi kezdetét, és a 24. hétre már kialakul a belső szegmens, ill. egy kezdetleges külső szegmens a centrális retinában. A külső szegmens végleges kifejlődéséhez a teljes retinában azonban még több hónap szükséges (Johnson, Kretzer et al. 1985). A retina finom anatómiai struktúrája kb. a 4. életév végére válik éretté (Yuodelis and Hendrickson 1986).

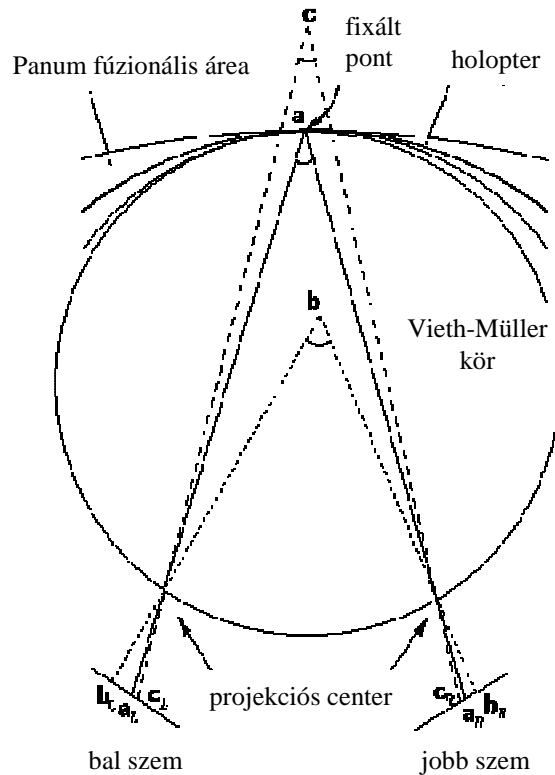
Az első és második trimeszterben a n. opticus rostok túlburjánznak, ám a harmadik trimeszterben a nervus opticusban és a radiatio opticában jelentős axonpusztulás és remodelláció történik. Mindez párhuzamosan zajlik a corpus geniculatum laterale ipszi- és kontralaterális szemhez tartozó rétegeinek elkülönülésével (Rakic 1979). A myelinizáció a terminus után is folytatódik a látórendszer fehérállományában, és körülbelül a 2. életév végére zárul le (Magoon and Robb 1981). A látókérgi érés és a koraszülés kapcsolatáról leginkább Rakic majmokon végzett vizsgálatait tájékoztatnak: leírta, hogy a szinaptogenesis korrigált korfüggő folyamat, mert a korai vizuális inger többlet nem serkenti azt. A szinapszisok mérete, lokalizációja, típusa viszont eltér a kora és érett újszülött csoportokban, ami arra utal, hogy a szinaptikus remodelling függ a vizuális tapasztalástól (Bourgeois, Jastreboff et al. 1989). Postmortem szövettani vizsgálatok és longitudinális VEP tanulmányok szerint a myelinizációt szintén nem gyorsítja fel a koraszülés és a többletinformáció (Taylor, Menzies et al. 1987), (Magoon and Robb 1981).

## **A látásélesség fejlődése**

Egészséges csecsemőkben a látásélesség rendkívül gyorsan fejlődik az első 3 élethónapban. A szakirodalomban fellelhető, különféle módszereket (preferencia választásos tesztet (forced choice preferential looking-FPL) és Teller látásélesség kártyát) alkalmazó tanulmányok egyetértenek abban, hogy a születéskori 20/1600 (0,0125) és 20/800 (0,025) közti értékről az első hónap végére a látásélesség 20/400 (0,05), majd a harmadik hónapra eléri a 20/200 (0,1) értéket. Ezt egy elhúzódó VA érés követi egészen 3 éves korig, amikor is eléri a felnőttekre jellemző 20/20-as értéket. (Catford and Oliver 1973; Dobson, Mayer et al. 1980; McDonald, Sebris et al. 1986; Brown, Dobson et al. 1987) Háttérben három fontos folyamat figyelhető meg: 1. a fovea centrális érése és differenciálódása, 2. a látópálya myelinizációja 3. szinaptogenezis a látókéregben. (Atkinson 1984) A legtöbb, koraszülöttek és érett újszülöttek látásélességét összehasonlító tanulmány szerint a korrigált kor szerint nincs, vagy csak minimális a különbség tehát a többlet vizuális információ nem gyakorol serkentő hatást e funkció fejlődésére. (Dobson, Mayer et al. 1980; Brown and Yamamoto 1986),(Weinacht, Kind et al. 1999) A táplálás módja azonban befolyásolhatja a fejlődés menetét: anyatejjel táplált érett és koraszülött csecsemők 4 és 6 hónapos korrigált korban mért látásélessége jobbnak bizonyult, mint tápszeres táplálás esetén. Feltételezik hogy az az anyatej optimális omega-3 zsírsav tartalma játszhat szerepet a folyamatban. (Birch, Birch et al. 1993)

## **A sztereolátás élettana, normális érése**

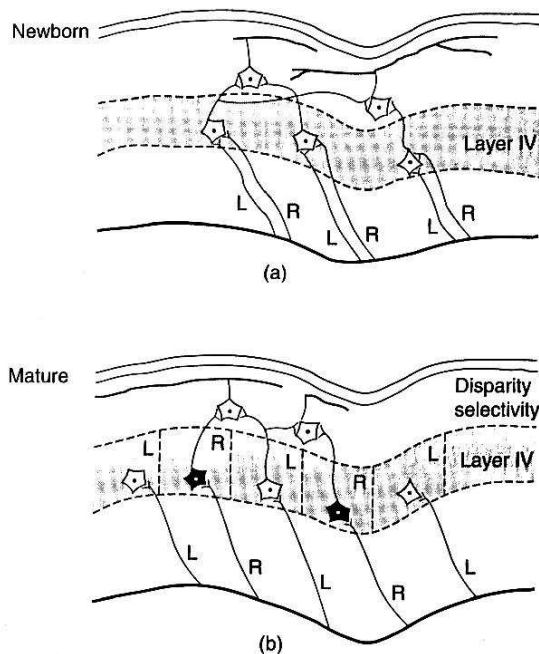
A két szemünk optikai tengelye közötti távolsága miatt kissé eltérően érzékeli a környezetünket, a kérgi feldolgozásnak köszönhetően azonban e két kép egységes, háromdimenziós érzetté alakul. Agyunk a két retinán leképeződő 2 dimenziós képekből összepárosítja a fixált pontból a szembe vetülő korrespondáló („egymásnak megfelelő”) pontokat, míg a korrespondáló pontoktól eltérő, az előtt vagy mögött elhelyezkedő ún. diszparát pontok segítségével helyreállítja a harmadik dimenziót. A diszparát pontoknak a korrespondáló pontokhoz mért távolsága határozza meg, hogy milyen közelinek vagy távolinak érezzük az elő- ill. háttérben lévő pontokat, tárgyakat. (2. ábra)



**2. ábra A sztereolátás alapfogalmai: a Vieth–Müller kör, horizontális empirikus horopter és a Panum fúzionális área sematikus ábrázolása.** Ha mindkét szem az ‘a’ pontot fixálja, a Vieth–Müller körre eső pontok diszparitása nulla, tehát identikus retinapontokra esnek. Az empirikus horopteren kívül eső pontok (pl. ‘b’, ‘c’) diszparitást váltanak ki; pl. a horopter előtti ‘b’ pont esetében a retinális projekció az ‘a’ pont retinális vetületeitől temporálisan helyezkedik el, és az  $a_r$  (‘a’ pont jobb szem béli vetülete) és a ‘ $b_r$ ’ (‘b’ pont jobb szem béli vetülete) közötti távolság eltér az  $a_l$  (‘a’ pont bal szem béli vetülete) és a ‘ $b_l$ ’ (‘b’ pont bal szem béli vetülete) közötti távolságtól, tehát a retina nem identikus, diszparát pontjaira vetülnek. A látórendszer képes egy bizonyos mértékű diszparitás kompenzálására, azaz a horoptertől kis távolságra lévő pontok még nem okoznak kettős látást. Ezt a területet hívjuk Panum fúzionális areának. A Panum fúzionális areán kívül elhelyezkedő pontok az ‘a’ pont fixációja esetén kettőslátás érzetét adják.

Régóta a tudományos érdeklődés fókuszában áll, hogy miként is fejlődik ki ez a precíz retinokortikális kapcsolatrendszer. Hubel és Wiesel kísérletei már évtizedekkel ezelőtt igazolták, hogy a kérgi binokularitás kialakulása hirtelen néhány héttel-hónappal a születés után történik, és ez a mozzanat egybeesik az ún. kritikus érési periódus kezdetével. (Hubel and Wiesel 1970) A valódi kérgi binokularitás kialakulásának előfeltétele a striatalis kéregben a diszparitás érzékeny neuronok megjelenése. A reticulogeniculocorticalis pályarendszerben zajló vizuális információáramlás mentén itt található az első olyan sejtek, melyeken a két szemből egyidejűleg kapnak konvergáló bemenetet. A fúzió alapja, hogy e sejteknek a két szemhez tartozó receptív mezője méretben, komplexitásban és orientációban nagyon hasonló. Bár az ilyen sejtekre optimális esetben megközelítőleg ugyanaz a stimulus vetül a jobb és bal szemből, közel sem biztos, hogy a sejtek jobb, ill. bal szemből való aktiválhatóságának mértéke is megegyezik: jellemzően a sejtek az egyik szem felől jobban aktiválhatóak, mint a

másik felől. Ezt a jelenséget nevezzük szem preferenciának vagy szem dominanciának. A Nobel díjas kutatópáros makákókon végzett kísérletsorozata folyamán igazolta, hogy a szomszédos sejtek szem preferenciája megegyezik, ill. hogy a látókéregbe vertikálisan behatolva az egymás alatti sejtek szem dominanciája is azonos. A kéreg IVc rétegében található sejtek esetén nem szem dominanciáról, hanem „szem monopóliumról” beszélhetünk, ezek kizárólag az adott szem felől aktiválható, monokuláris sejtek, melyeken végződnek a genikulokortikális afferensek. A IVc-től eltérő rétegek azonban mindkét szemhez tartozó monokurális sejtekkel szinaptizálnak -bár a kapcsolatok aránya eltérő. A dominánsan az egyik szemhez tartozó sejtcsoport így módon kialakítja a kb. 0,5x0,5 mm-es alapú szem **dominancia oszlopokat**. (3. ábra)



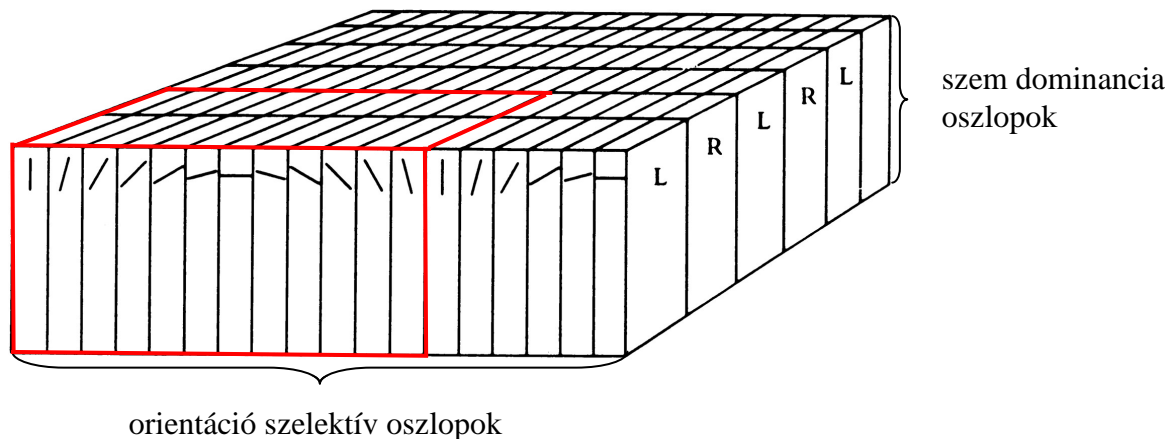
**3. ábra. Az szem dominancia oszlopok kifejlődésének sémája.** A fejlődés kezdeti szakaszában (fent) az ipszi- és kontralaterális corpus geniculatum laterale rétegekből érkező fejlődő axonok jelentős átfedést mutatnak a primer vizuális kéreg IVc rétegében. A fejlődés során (lent) a két szemből érkező input szegregálódik, a genikulokortikális axonok kevésbé ágazódnak el, és kialakul a monokuláris sejtek oszlopszerű elrendeződése. (Held 1989)

Érdekes módon a corpus geniculatum lateraleban a két szemből érkező bemenet szegregációja már a méhen belüli életben kialakul. Mi lehet ennek a mechanizmusa? Tetrodotoxin injektálása az optikus chiasmába a szegregálódást gátolja.

Az intrauterin vizuális input nyilvánvaló hiánya ellenére a retinális neuronok spontán tüzelnek már a szemek kinyílása előtt is. Az embrionális életben meghatározott ganglion sejtek rendszeresen, néhány másodpercen keresztül, egyidejűleg, szinkronizált burstokban

tüzelnek, majd ezt néhány percre tartó inaktív periódus követi. Ez a speciális tüzelési mintázat izgalomba hoz corpus geniculatum laterale neuroncsoportokat, és folyamatos ismétlődése megerősíti ezeket retino-genikuláris szinapszisokat. A közeli, de inaktív, vagy aszinkron afferenciával rendelkező szinapszisok funkcionális hátrányba kerülnek, majd idővel elsorvadnak. A felismerés, hogy a retinális ganglionsejtek csoportjai már in utero spontán tüzelnek, nagy jelentőséggel bír a látórendszer, és általánosságban az agy funkcionális pályái fejlődésének megismerésében. (Galli and Maffei 1988) A mechanizmus molekuláris háttérben depolarizáció hatására posztzinaptikusan felszabaduló neurotrofikus faktorok feltételezhetőek (pl. neurotrophin-3), melyek felelősek a neuron korai túléléséért és az adott szinaptikus kapcsolat megerősödéséért. (Cabelli, Hohn et al. 1995) Ez a folyamat szép példája az ontogenetikailag előre programozott fejlődési mechanizmusnak, mely előfeltétele a további, inputfüggő fejlődésnek.

A primer vizuális kéregben található egy, a szem dominancia oszlopoktól eltérő területi elrendeződés is: az **orientáció szelektív oszlopok**. (4. ábra) Érdekes módon az orientáció szelektív oszlopok macskáknál már a szemek kinyílása előtt is jelen vannak, ami azt sugallja, hogy az egyes kérgi sejtek orientáció preferenciájának kifejlődéséhez nem szükséges vizuális input. Fennmaradásukhoz azonban szükséges, hiszen ha a kismacska szemhéját születés után összevarrják -meggátolva ezzel a mintázatlátást- az oszlopok 3 hét után visszafejődnek.



**4. ábra. Makákó primer vizuális kéregének „jégkocka-modellje”.** A szűk csík az orientáció szelektív, a szélesebb csík a szem dominancia oszlopokat jelöli. R: right eye-jobb szem, L: left eye-bal szem. A pirossal keretezett terület egy hiperkolumnát jelöl, mely a primer vizuális kéreg legkisebb funkcionális egysége, magába foglal egy sorozatot minden orientáció szelektív- és mindkét szemhez tartozó dominancia oszlopból. (Hubel 1995)

Primátán végzett pszichofizikai és viselkedési vizsgálatok igazolták, hogy születéskor a funkcionális binokularitás egyes elemei még éretlenek. Humán és majom újszülöttek sem képesek érzékelni a random pont sztereogramokban rejlő sztereoszkópos

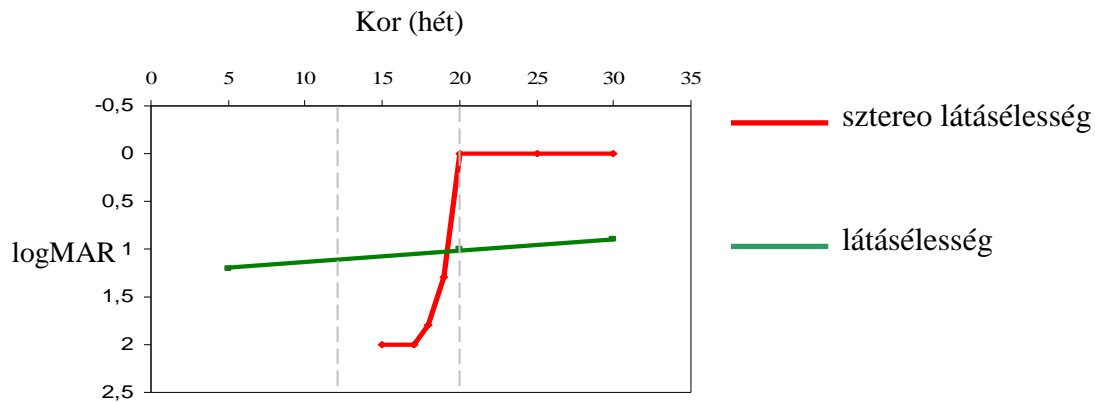


információt. Majmokban a sztereopszis hirtelen, a 4 hetes életkor környékén jelenik meg, (O'Dell and Boothe 1997) ami arányos a 4 hónapos koraival emberben, amikor a csecsemők tér látása először igazolható. (Birch, Gwiazda et al. 1982) Korábbi feltételezések szerint a sztereopszis 4 hetes, ill. 4 hónapos kor előtti hiánya a diszparitás érzékeny neuronok hiányának tudható be. (Hubel and Wiesel 1970; Held 1993; Feller and Scanziani 2005)

Mely tényezők befolyásolják a sztereolátás kialakulását?

1. A **monokuláris felbontóképesség minimális szintje** előfeltétele a binokularitás kifejlődésnek. (Aslin 1977) Az újszülöttek látóélessége meglehetősen rossz, elsősorban a makula alacsony fotoreceptor sűrűsége miatt. Ezt a legtöbb, sztereolátást mérő vizsgálatsorozat megtervezése során figyelembe veszik. A stimulusként használt minimális mintanagyság ugyanis optimális esetben jóval az életkorra jellemző látóélesség határ felett van, ez az első két élethónapban 45-120'-es méretet jelent. Ez a megközelítés feltehetően sikeresen kiküszöböli a látóélesség éréséből adódó potenciális zavaró tényezőket. Felnőttek esetén ismert ugyanis, ha a látóélességet a cikloplégiával és lencsékkel lerontják, a sztereolátás mindaddig épp marad, amíg a stimulus percipiálható. (Cabelli, Hohn et al. 1995; Hubel 1995) Optimális stimulusparaméterek esetén tehát a rossz látóélesség ellenére durva diszparitás már az első hónapokban is igazolható lenne.

A technikai problémákon túl, kérdés lehet, hogy vajon a látóélesség fejlődése kihat-e a tér látás fejlődésére. Birch és mtsai. longitudinális vizsgálatsorozatban igazolták, hogy a binokuláris látás megjelenése a 2. és 6. hónap között megközelítően szigmoid eloszlást követve zajlik. A látóélesség fejlődése viszont lineáris változást mutat az életkor függvényében, a születéstől egészen 5-6 éves korig, amikor is eléri a felnőttekre jellemző 1'-es értéket. A tér látás robbanásszerű megjelenésének és a sztereo látóélesség (stereo acuity, SA) fejlődésének időszakában nem következik be nagyobb változás a látóélesség érésének dinamizmusában, vagyis ez nem lehet jelentős tényező a tér látás fejlődésében. (Birch 1993)



**5. ábra. A látásélesség és a térbeli látásélesség fejlődése** (Birch 1993): A két görbe a látásélesség (VA, zöld) és a térbeli látásélesség (stereoacuity, SA piros) preferencia választásos teszt (FPL) módszerrel meghatározott érését mutatja a csecsemőknél. A szürke szaggatott vonalak által határolt sáv a térlátás megjelenésének jellemző időablakát (3-5 hó) mutatja. Látható, hogy míg a SA a megjelenését követő hetekben dinamikus, szigmoid mintázatot követve fejlődik, addig a VA változása lineárishoz hasonló. A térlátás megjelenésének és gyors fejlődésének időtartama alatt a VA fejlődési üteme nem változik, emiatt kevésbé valószínű, hogy a térlátás hirtelen kialakulása hátterében a VA fejlődése fontos tényező lenne.

**2. A vergens szemmozgások fejlődése:** Bár az újszülöttek egy része képes bifoveális fixációra, a vergens mozgások mégis jelentős fejlődésen mennek keresztül a születést követő hetekben, és a pontos fixáció képessége kb. a 4. élethónap végére tökéletesedik. Ez felveti annak lehetőségét, hogy a valódi binokularitás kortikális előfeltételei már születéskor adóttak, azonban a vergens mozgások pontatlansága és instabilitása miatt az újszülött képtelen a közel zéró diszparitás fenntartására, azaz a fixációra. Eddigi ismereteink szerint azonban két fontos tény is ellentmond ennek a feltételezésnek: 1. A keresztetezett és a nem keresztetezett diszparitás érzékenységek megjelenése között kb. egy hónapnyi eltérés van a keresztetezett diszparitás javára. (Birch, Gwiazda et al. 1982) Nem valószínű azonban, hogy az éretlen vergenciamozgás ennyire különbözőképpen hatna a diszparitás két típusának fejlődésére. 2. További bizonyítékot szolgáltat Birch és munkatársainak egy trükkös vizsgálati paradigmája. (Birch, Gwiazda et al. 1983) Egy pszichofizikai vizsgálat sorozatban olyan vonal-sztereogramot használtak, mely érzéketlen volt a pontatlan fixációs képességre, akár 30 prizma dioptriányi mértékig. Bár 6-10 hónapos csecsemőknél prizmákkal fixációs hibát indukáltak, a sztereo percepció a fenti dioptria határig megtartott volt, tehát a már kialakult térlátást ez az indukált szemmozgászavar nem befolyásolta. A vonalsztereogramokkal való követéses vizsgálatban 0-6 hónapos csecsemőket vizsgálva a térlátás igazolásának átlagos időpontja 4,1 hónap volt, ami megegyezik az egyéb módszerekkel (pl. VEP) kapott eredményekkel.

3. **Kérgi érés:** A térlátás élettani alapjainak ismeretében belátható, hogy a két szemből a kéregbe érkező vizuális input anatómiai elkülönülése, azaz a szem dominancia oszlopok kifejlődése a térlátás feltétele. Emberben ennek direkt vizsgálata nem megoldható. Ismert azonban, hogy majom esetén a szem dominancia oszlopok elkülönülése a prenatális 3. héten kezdődik és a posztnatális 6. héten ér véget. (Rakic 1976),(LeVay, Wiesel et al. 1980) Ez összevethetően arányos az emberi csecsemőkben találtakkal, miszerint a sztereolátás megjelenésének ideje 2-8 hónap, tehát nagy valószínűséggel az szem dominancia oszlopok elkülönülése egybeesik a valódi kérgi binokularitás megjelenésével. Nem valószínű viszont, hogy kizárólag diszparitás érzékeny neuronok hiánya gátolja a sztereolátás korábbi kifejlődését, hiszen a fenti, 2-8 hó közötti periódus számos vizuális funkció intenzív érési szakának az időszakával egybeesik (pl. téri frekvencia hangoltság, kontraszt hangoltság), melyek szintén hozzájárulhatnak az érett binokularitáshoz.

### **Szemmozgások, binokularitás**

A binokuláris látás épségének előfeltétele a szemmozgások othotropikus összehangolása, a konvergencia képesség és a fúzió. Több vizsgálat is igazolta, hogy ezek a mozgások a 6. élethónap tájára tökéletesednek. Kevés irodalmi adattal rendelkezünk azonban a kora és érett újszülöttek binokularitás-fejlődésére vonatkozóan. Weinacht és munkatársai egyszeres vak vizsgálatukban 87 érett és 19 koraszülött esetén hasonlították össze a szemmozgások hangoltságának, a konvergencia-képesség kezdetének és fúziójának a fejlődését. Mindhárom funkciót korrigált kor függőnek találták. Eredményeik alapján a valódi binokularitás feltételül szolgáló mozgások érését nem gyorsítja fel az idő előtti tapasztalás. (Weinacht, Kind et al. 1999) A kérgi binokularitás fejlődésére vonatkozóan eddig nem rendelkez(t)ünk összehasonlító adatokkal.

### **A térbeli látásélesség fejlődése**

A térbeli látásélesség -SA- az a legkisebb horizontális diszparitás, amit az egyén még el tud különíteni a nulla diszparitástól. Mérészáma a látásélességhez hasonlóan fokperc, ill. fokmásodperc. Ép térlátású személyeknél értéke 40-60", míg 2000"-nál nagyobb érték esetén sztereovakságról beszélhetünk. A térbeli látásélesség érese vonal- vagy random pont sztereogramokkal vizsgálható. A sztereolátás 3-5 hónapos korban történő megjelenését

követően intenzív fejlődést mutat: 60 fokpercről kb. 5-6 hét alatt 60 fokmásodpercre csökken.(Birch, Gwiazda et al. 1982) A térbeli látásélesség fejlődésének hátterében a következő látásélettani változások zajlanak: míg 400” feletti SA makuláris térlátásra utal, addig a 200” alatti a foveális binokularitás, tehát a bifovális fixáció bizonyítéka. (Parks 1969)

## **A binokuláris látás szintjeinek érése**

1903-ban Worth leírt egy, azóta széles körben elterjedt, a strabizmus és amblyopia jellemzésére klinikailag jól alkalmazható funkcionális modellt a binokuláris látás tekintetében. A binokuláris látás három, nem kimondottan, de sugallva hierarchikusan egymásra épülő fokozatát fogalmazta meg: (1) **szimultán percepció**, (melyben mindkét szemből egy adott, azonos időpillanatban kell a két éles és kompatibilis képnek az agyba érkeznie) (2) **binokuláris fúzió** (a két kép egymásnak való megfeleltetése), és (3) **sztereopszis**. Klinikai evidenciákkal rendelkezünk ezen funkciószintek szelektív elégtelenségére, melyek mérhetőek is pl. az ún. Worth féle 4-pont teszttel. (Worth 1903),(Morale, Jeffrey et al. 2002) A szimultán percepció emberben már újszülött korban jelen van. Shimojot és munkatársai szerint a fúzió és a sztereopszis néhány hét különbséggel jelenik meg (Shimojo, Bauer et al. 1986), míg más munkacsoportok eredményei arra utalnak, hogy az ontogenezis során a fúzió és a sztereopszis egyidejűleg alakul ki a 4-5 hónapos kor környékén (Petrig, Julesz et al. 1981),(Gwiazda, Bauer et al. 1989).

## **A sztereolátás fejlődésének zavara: az amblyopia neurális mechanizmusai**

Az amblyopia, más néven tompalátás a felnőttkorban már irreverzibilis, leggyakrabban csak az egyik szemet érintő látászavar. A fejlett országokban a 40 év alatti korosztályban a súlyos látáskárosodás egyik leggyakoribb oka. (Preslan and Novak 1998; Barry and Konig 2003) A tompalátás hátterében nem húzódik meg a látópálya nyilvánvaló patológiája, és felnőttben optimális optikai korrekció ellenére is fennáll. Jellemzője nem csak a térlátás hiánya, a szemüveggel korrigálhatatlan csökkent látásélesség, de csökkent a kontrasztérzékenység, és megfigyelhető a kontúr integrációs képesség zavara is. (Kovacs, Polat et al. 2000) Érdekes módon a deficitek egy része a vezérszemet is érinti, pl. hosszabb latenciájú pupillareflex, rosszabb mozgás és irányfelismerés, a normálisnál lassabb szemmozgások olvasás közben. (Kanonidou, Proudlock et al.) E szubklinikai eltérések oka

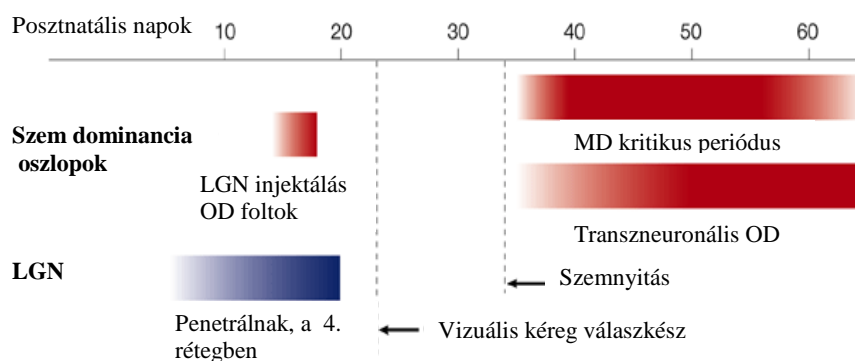
feltehetően, az, hogy a kéreg binokuláris területeinek sejtjeit befolyásolja az amblyopia szemből érkező kép. (Daw 2005) A tompalátás hátterében állhatnak nem korrigált törési hibák, pl. hypermetropia, astigmia, anizometropia, kancsalság, egyik vagy mindkét szemet érintő fejlődési rendellenességek, melyek egy része korrigálható lenne (pl. szürkehályog). (Simon 2002)

Ezt az állapotot már a 18. században is leírták. Azt hitték, hogy a gyenge látás veleszületett rendellenesség, melynek következménye a kancsalság. Worth volt az első, aki alapvető fordulatot hozott a betegség patomechanizmusának értelmezésében. Már a könyvében felvetette, hogy a tompalátó szem nem azért kancsal, mert gyenge, hanem azért lesz gyenge a látásélesség mert kancsal. (Worth 1903) A maihoz nagyban hasonló amblyopia kezelési protokollt is kidolgoztak, ám patofiziológia részletei egészen az 1960-70-es évekig ismeretlenek voltak. (Daw 2005) Ekkor Wiesel, Hubel és munkatársaik úttörő jellegű, macskákön és majmokon végzett vizuális deprivációs kísérletei eredményeként kulcsfontosságú következtetéseket vont le: (1) Az alapvető funkciózavar a V1-ben van. (2) Az állapot súlyossága és visszafordíthatósága a monokuláris depriváció (MD) kezdetétől és időtartamától nagyban függ, tehát elsőként definiálták a kritikus érzékeny periódust. (3) Egy egyszerű modell segítségével leírták a kóros vizuális input következtében zajló drámai kortikális változásokat: a MD következtében a két szemhez tartozó afferensek között egy kompetitív jellegű interakció jön létre. (Hubel and Wiesel 1970, Hubel and Wiesel 1977, LeVay, Wiesel et al. 1980)

A monokuláris depriváció, vagy kísérletes strabismus által állatkísérletben indukált amblyopia azonban nem vethető össze az emberben anizometropia vagy strabismus következtében kialakuló látásfejlődési zavarral, hiszen a művi amblyopia esetén sokkal durvább, kiterjedtebb a károsodás. (Barrett, Bradley et al. 2004) Birch és munkatársai emberben igazolták, hogy a MD (pl. congenitális cataracta) kiváltotta amblyopia jellemzően 1 éves kor előtt alakul ki, míg a strabismusos és anizometropiás amblyopia az első évet követően. (Birch and Petrig 1996) Ezek alapján a MD-okozta és az egyéb amblyopiák közt minőségi és mennyiségi különbségek is vannak. Állatkísérletek és humán elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei szerint általánosan elfogadott, hogy tompalátóknál a retina és a corpus geniculatum laterale alapvetően ép, és a szinaptikus kapcsolatok károsodásának helye a cortex, azon belül is a striatális kéreg. (Hess 2001) PET és fMRI vizsgálatok szerint ugyanis az extrastriatális kéreg (is) érintett túlnyomó többségben (Imamura, Richter et al. 1997) hasonló mértékben (Barnes, Hess et al. 2001). Ez nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy tompalátókan többek között zavart a globális mozgásérzékelés, ami jellemzően extrastriatális

funkció. További megválaszolatlan kérdés, hogy a striátalis és az extrastriátalis funkciózavarok egymástól függetlenek-e, vagy a látórendszer hierarchikus felépítéséből adódóan egymásból következnek.

Az úttörő kísérletekben egy egységes kritikus periódust (CP-t) írt le Hubel és Wiesel a sztereolátás fejlődésére vonatkozóan. (Wiesel and Hubel 1963) Úgy tűnik azonban, hogy azon belül egyes szinteknek-részfunkcióknak eltérő kritikus periódusai vannak (Daw 2005). Ezen eredmény fontos gyakorlati jelentőséggel bír, ha számba vesszük a tompalátás okainak sokszínűségét, a betegség lehetséges kialakulásának széles időablakát. Míg a majmokon végzett MD-s kísérletek szerint már születéskor kezdetét veszi a CP, addig ugyanebben az állatfajban indukált strabizmus csak a sztereopszis várt kialakulásának időpontját követően okoz amblyopiát. (Mori, Matsuura et al. 2002) Sőt mi több, Katz és Crowley vizsgálatai alapján az ODC-k kifejlődése független a vizuális inputtól. (Katz and Crowley 2002)



**6. ábra. Az okuláris dominancia oszlopok fejlődésének időbeli lefolyása görényben.** Az OD-k megjelenése direkt LGN injektációval igazolható, megelőzi a MD-ra vonatkozó kritikus periódust, az intrakortikális transzneurális transzport kezdetét, a szemek nyitását és a kérgi vizuális válaszkészség kialakulását. A jobb és bal szemhez tartozó oszlopok a genikulokortikális rostok a V1 IV. rétegben történő penetrációjával és szinaptogenezissel egyidőben jelennek meg. Az események szekvenciája macskákban is hasonló, azzal az eltéréssel, hogy macska esetén a görény posztnatális napjainak számából 21 levonandó. (Katz and Crowley 2002)

Vadászgörényekben direkt corpus geniculatum laterale-be injektált marker segítségével igazolták, hogy az ODC-k már a szemnyitás és a V1-neurális aktivitásának kezdete előtt, a 17. posztnatális nap környékén jelen vannak, fejlődésüket nem befolyásolja módosult vizuális input (pl. monokuláris enukleáció). Kialakulásukért sokkal inkább molekuláris faktorokat tesznek felelőssé, melynek hatására a különböző LGN-rétegekből származó genikulokortikális axonok eltérő V1-területeket céloznak meg. Ezt az időszakot pre-kritikus periódusnak hívjuk. Később, a kritikus periódus (37. posztnatális nap után) során érvényesülő vizuális input azonban szükséges a kialakult ODC-k fenntartásához, és az intrastriátalis

horizontális kapcsolatok kialakulásához. Más eredmények alapján az ODC-k primátában már születéskor jelen vannak, a vizuális tapasztalat jellege ezeket csak módosítja. (Rakic 1976, Crowley and Katz 2000)

Allen és munkatársai emberen igazolták, hogy a binokularitás kialakulásának CP-a 3. posztnatális hónap környékén kezdődik, és csúcsa 1-2 éves kor között van. (Allen, Banks et al. 1993) Többféle újabb bizonyíték van arra, hogy valódi, humán amblyopiában a V1-kéreg IV rétege valójában kevésbé érintett, mint a striatális kéreg más rétegei, vagy az extrastriatális kéreg.

## **Vizuális elektrofiziológiai vizsgálatok**

Csecsemők, kooperálni nem képes vizsgálati alanyok látásfunkciójának vizsgálatára kiválóan alkalmasak a vizuális elektrofiziológiai vizsgálatok, hisz objektívek, nem invazívak és fájdalommentesek. Az elektroretinogram (ERG) és kérgi vizuális kiváltott válasz (visual evoked potentials, VEP) vizsgálatok csecsemőknél egyaránt elterjedten alkalmazott módszerek az alap kutatásban és a klinikumban is. Az ERG a retina érettségére és állapotára utaló tömegválasz, mellyel a csapok és pálcikák izoláltan is vizsgálhatók. Leggyakrabban alkalmazott válfajai a flash-ERG, ami jellemzően a fotoreceptorok funkcióját vizsgálja és a mintaváltásos-ERG (pattern ERG, PERG), ami elsődlegesen a ganglionsejteket hivatott vizsgálni. Több közlemény is leírta, hogy a koraszületés nem gyorsítja fel, nem stimulálja az ERG érését. (Birch, Birch et al. 1992),(Leaf, Gosbell et al. 1996) Sőt, ha -a fénnel való korai érintkezés kedvezőtlen hatásainak kiküszöbölése céljából koraszülöttek szemét születéstől a 31. posztkonceptuális hétig letakarjuk, akkor ez nem befolyásolja az ERG válaszokat. (Kennedy, Ipson et al. 1997)

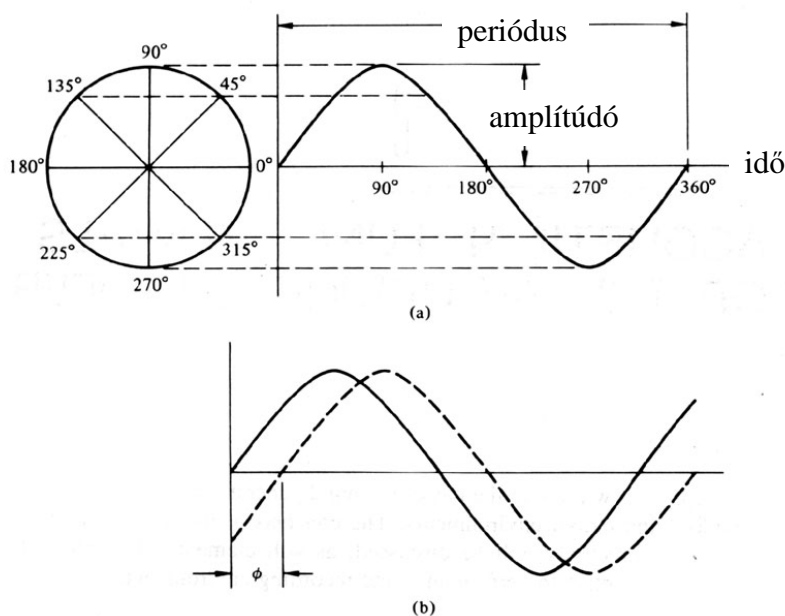
A VEP-ek jellemzően az occipitális kéreg felett elvezethető, különböző stimulusra adott mezőpotenciálok. Mindkét módszer esetén többféle stimulus, vizsgálati paradigma alkalmazható. (1. táblázat)

posztmenstruális hetek												posztnatalis hónapok															
kor	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	1	2	3	4	6	12	>12	
ERG																											
VEP																											

1. táblázat. Az ERG és VEP válaszok érése

## A steady-state és a tranziens kiváltott válaszok

A kiváltott válasz vizsgálatokat a sensoros 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 szinusoid morfológiájú válaszok. Ez esetben a szinus 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 szinuszhullám jellemzői a 7. ábrán láthatóak.



7.ábra. A szinus hullám jellemzői:

(a.)  
**amplitúdó (a)** - a hullám nullától való eltérése,  
**periódus** - egy komplett ciklus lezajlásának időtartalma,  
**frekvencia ( $\omega$ )** - az egy másodpercre jutó szinusz-periódusok száma  
**fázis ( $\phi$ )** - megadja (szögben vagy radiánban), a szinuszhullám időtengelyen való eltolódását, vagy (b) két szinuszhullám egymáshoz viszonyított eltolódását.  
 Forrás: *Handbook of Recording Engineering* (Reinhold 1986)



A kiváltott választ tranziens EP-nek hívjuk, ha a stimulus kellően ritka (több száz ms-ként érkezik egy-egy stimulus) és a feszültség visszatér az alapvonalra, mielőtt a következő stimulus megérkezne. Hullámmorfológiája többnyire komplex, több hullámkomponensből áll és csak komplex függvénnyel írható le. (Kinney 1977)

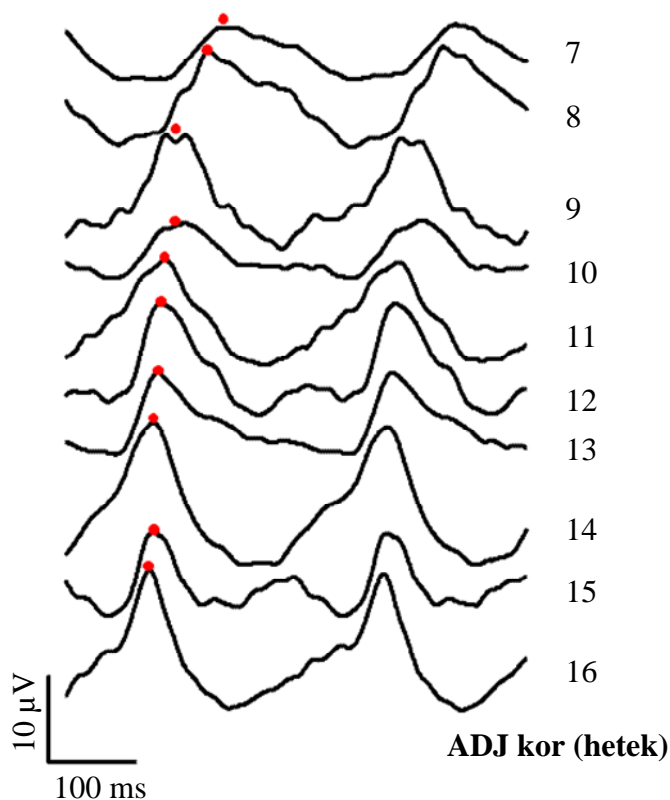
A vizgálatsorozatunk szempontjából lényeges két VEP-stimulus a sakktábla és dinamikus random pont korrelogram.

## **Sakktábla mintaváltásos VEP-ek (pattern reversal vagy PR-VEP-ek)**

Bár a VEP-vizsgálatok során különféle stimulusok alkalmazhatóak, pl. flash, pattern onset-offset, a klinikai gyakorlatban a PR-VEP a leginkább elterjedt, kevésbé variábilis hullámmorfológiája miatt. (Odom, Bach et al. 2009) A stimulus lényege, hogy a monitoron megjelenített fekete-fehér sakktábla négyzeteinek színe egy adott frekvenciával az inverzére-, majd az eredetire változik oda-vissza. A kontrasztváltozáson alapuló stimulus által kiváltott válasz minden komponensének kérgi eredete van. Ssegítségével megállapítható, hogy a stimulus kiváltotta ingerület megfelelően továbbítódott-e a vizuális kéregbe, azonban a kognitív látásra vonatkozó információt nem hordoz. Fontos megállapítani, hogy a normális válaszhoz a teljes vizuális pálya (fotoreceptoroktól a kéregig) épsége szükséges. Tudnunk kell, hogy a makuláris tájék túltrevezített a vizuális kéregben, így a PR-VEP válaszok leginkább a retina makuláris részének (kb. a látótér centrális 6-8°-a) striatális kéregbeli projekcióját tükrözik. (Dagnelie, de Vries et al. 1986)

Nagy látószög alatt (120°) tranzien PR-VEP koraszülötteknél már a 30. gesztációs héten elvezethető, azonban ebben az életkorban kevésbé összetett válasz regisztrálható: egyetlen pozitív csúcs (P1), 300 ms után. (Harding, Grose et al. 1989) Az idő előrehaladtával a latencia csökken -terminusra 240 ms-ra (lassú fázis), majd az első hónapokban tapasztalható intenzív érésnek köszönhetően a posztmenstruális 53. hétre 125 ms körüli értékre csökken (gyors fázis), a hullámmorfológia pedig egyre komplexebb lesz. Az 5. korrigált hónap környékén eléri a felnőttekre jellemző 110 ms alatti értéket. (McCulloch, Orbach et al. 1999) A latenciacsökkenés erősen életkor függő folyamat, olyannyira, hogy e módszer akár egyfajta életkor becslésre is használható. Az életkori standardoktól való 10%-ot meghaladó pozitív eltérés kóros. Hátterében a myelinizáció zavara, myopia, amblyopia vagy egyéb, központi idegrendszeri probléma sejthető. A latenciacsökkenés ismereteink alapján sokkal inkább korrigált, mint postnatális kor függő. (Roy, Barsoum-Homsy et al. 1995) A PR-VEP-ek életkor függő változásai a 8. ábrán, míg elektrofiziológiai laboratóriumunk életkori P1 normálértékei az Eredmények fejezetben, az 5. táblázatban láthatók.

Steady-state PR-VEP-ek a 35. gesztációs héttől regisztrálhatóak alacsonyabb mintaváltási frekvencia mellett. A látórendszer érésével párhuzamosan a kisebb téri és nagyobb mintaváltási frekvenciájú stimulusra is megjelenik a válasz. (Porciatti 1984) A látókérgi funkciók általános vizsgálatán kívül a PR-VEP-ek alkalmasak még a látásélesség korai becslésére is. (Norcia and Tyler 1985)



**8. ábra. 120'-os sakktábla által kiváltott PR-VEP-ek változásai az életkor függvényében.** A piros pontok a P1-hullámkomponenst jelölik. A 7. korrigált életheten a P1-komponens már felismerhető, latenciája 200 ms feletti, megjelenése steady-state jellegű, majd fokozatosan válik tranzienssé, és a latencia a 4. korrigált hónap végére lecsökken a felnőttekre jellemző 100 ms körüli értékre, továbbá amplitúdója nő. (Mikó-Baráth et al. 2014, IOVS)

## **Dinamikus random pont sztereogramok és korrelogramok által kiváltott VEP-ek**

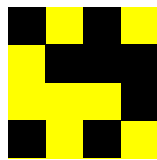
A binokularitás elektrofiziológiai vizsgálatára többféle stimulus alkalmas, azonban a legszofisztikáltabbak a dinamikus random pont sztereogramok (dynamic random dot stereogram-DRDS) és a dinamikus random pont korrelogram (dynamic random dot correlogram-DRDC). Leírójuk Julesz Béla (1928-2003) Egyesült Államokban élő, magyar származású pszichológus és látáskutató. E stimulusokat Julesz „küklopszi” stimulusnak nevezte el. A névadás paradox, hisz egy küklopsz nem láthatná őket, mert valójában olyan stimulusok, amik kizárólag két szemmel nézve, ép sztereolátás mellett érzékelhetők. Nevüket azért kapták mégis a görög mitológia egyszemű szörnyéről, mert Julesz szerint a sztereolátás úgy képzelhető el, hogy létezik egy képzeletbeli szemünk, ami térbeli, három dimenziós képpé összegzi a két szemből érkező információt. (Julesz 1972)

A **DRDS** egy monitoron megjelenített mozgó, random ponthalmaz, melyben a pontok egy részét a két szem számára eltérően jelenítjük meg -a pontok meghatározott mértékben történő horizontális eltolása révén, ezáltal diszparitás információt hordoz magában. A stimulus VEP vizsgálatoknál való alkalmazhatóságát korlátozza, hogy (1) érzékeny a fej pozíciójára, és (2) használata nagy precizitást igényel, mert a pontsűrűség helyi változása

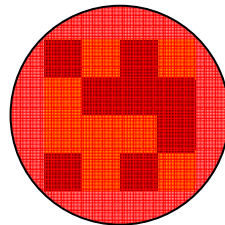
miatt törvényszerűen kialakulhatnak monokuláris jelek (artefaktok). (Julesz, Kropfl et al. 1980)

A **DRDC** (9. ábra) a két szem számára azonos, ún. korrelált és a két szem számára különböző, ún. antikorrelált állapot váltakozásán alapuló stimulus. Előnye, hogy nem tartalmaz diszparitás információt és nem indukál akkomodációt. Makákókon és emberen végzett vizsgálatok alapján csak ép binokularitás mellett vált ki kiváltott választ. (Miezin, Myerson et al. 1981) Ily módon a segítségével nonverbális, tartós fixálásra, aktív együttműködésre nem képes alanyok (pl. csecsemők, kísérleti állatok) sztereolátása is jól vizsgálható.

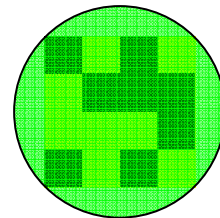
### Korreláció



Szemüveg nélkül



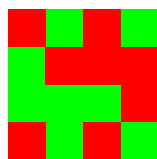
Vörös szűrőn át



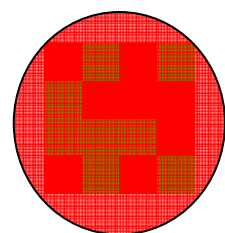
Zöld szűrőn át

ugyanaz a luminancia minta vetül mindkét szembe (zajos felszín érzete)

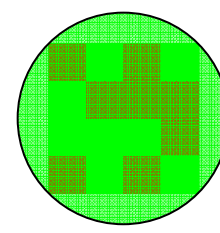
### Antikorreláció



Szemüveg nélkül



Vörös szűrőn át



Zöld szűrőn át

egyik szembe a másik negatív képe vetül (sztereoszkópos üresség)

**9. ábra. A DRDC-stimulus alapját képező korreláció és antikorreláció.** A binokulárisan korrelált állapot sárga és fekete képpontok random halmazából áll, melyet az egyik szem elé helyezett vörös és a másik szem elé helyezett zöld szűrőn keresztül nézve hasonló a percepció. A fekete pontok sötétnek, a sárga pontok világosnak tűnnek. A binokulárisan antikorrelált állapotnál -mely vörös és zöld pontokból áll- ép ellentétes a luminancia kontrasztjel: a vörös szűrőn át megtekintve a zöld pontok tűnnek sötétebbnek és vice versa. A vizsgálat során a monitoron ez a két -korrelált és antikorrelált- állapot váltakozik egy adott frekvenciával (csecsemőknél 1,875 Hz). Ezen váltakozás ingerli a V1 binokuláris sejtjeinek egy részét, ezáltal alkalmas a kortikális binokularitás vizsgálatára.

Braddick és munkatársai a módszer segítségével igazolták, hogy míg a 1-2 hónapos csecsemőknek csak 44%-a rendelkezett kortikális binokularitással, addig a 3-5 hónapos csecsemők mindegyikénél igazolható volt ez a funkció. A DRDC-VEP-ek korai hiányának hátterében 3 tényezőt valószínűsítettek: 1. a kérgi binokularitás valódi hiánya. 2. a figyelem hiánya 3. a vergencia mozgások zavara. (Braddick, Atkinson et al. 1980) Később Birch eredményei megerősítették ezt, továbbá DRDS-VEP-ek segítségével leírta, hogy a térbeli látásélesség a 4-7. hónap során intenzív fejlődésen megy keresztül, és ezen időszak végére el is éri a felnőttekre jellemző 1' alatti értéket. (Birch and Petrig 1996) A DRDC-VEP gyakorlati jelentőségét esotrop csecsemők kérgi binokularitását vizsgálva is igazolták. Korrekciós műtét előtt a gyermekek 38%-ánál volt DRDC-VEP válasz, míg a műtétet követően ez az arány 85%-ra nőtt. (Birch, Stager et al. 1990)

# Vizsgálataink

## Bevezetés

Doktori munkám során több száz érett és koraszülött gyermek bevonásával végzett vizsgálatsorozatban kívántunk választ kapni arra, hogy a korai vizuális tapasztalás serkentheti-e a binokularitás érését. E kérdés megválaszolása mellett a gyűjtött adatokban mintegy véletlenszerű „mellékletként” figyeltünk fel a DRDC-VEP-ek életkor függő érésére, mely leginkább a PR-VEP P1 latenciájának változásához hasonlítható.

Az alábbiakban két vizsgálatot kívánok leírni. A két esetben módszer ugyanaz volt, és az alanyokat is ugyanabból a 650 vizsgálati ülés során rögzített adathalmazból választottuk ki, de különböző kritériumok szerint, a fejezet kezdetén együtt írom le a vizsgálati alanyokat és a módszereket, majd a két vizsgálat részletes ismertetése során kitérek az adott vizsgálat speciális jellemzőire.

## Vizsgálati személyek

Vizsgálatunkhoz a PTE-KK Gyermekgyógyászati és Szülészeti Klinikáin gondozott koraszülötteket hívtunk be, ill. a védőnői hálózaton keresztül is toboroztunk gyermekeket. Etikai engedély megszerzését követően a szülőket előzetesen írásban (1. sz. melléklet) és szóban tájékoztattuk a vizsgálat természetéről. Ezt követően beleegyező nyilatkozatot (2. sz. melléklet) töltöttünk ki velük. Mivel célunk az egészséges populációk összehasonlítása volt, az adatfeldolgozás során csak olyan alanyokat válogattunk be, akik belgyógyászati, neurológiai vagy szemészeti szempontból egészségesek voltak. Ennek természetesen főleg a koraszülött csoportban volt jelentősége, így náluk ellenőriztük a hasi és koponya ultrahang vizsgálatok eredményét, továbbá figyeltük, hogy a kórelőzményben ne szerepeljen fertőzés, intracranialis haemorrhagia, dysmaturitás. A koraszülött gyermekek a jelenlegi szakmai irányelvnek megfelelően rendszeres szakorvosi szemészeti ellenőrzésen, ezen belül ROP és kancsalsági szűrésen vesznek részt, ezen eredményeiket is figyeltük. Minden gyermeknél elvégeztük az alapvető orthoptikai tesztek (fixáció vizsgálata, cover, Brückner és Hirschberg teszt). A vizsgálati protokoll szerint a gyermekeket 2-3 hónapos kortól a DRDC-VEP-re adott válasz megjelenéséig, vagy azon túl havi rendszerességgel vizsgáltuk, de

természetesen ettől sok esetben eltérni kényszerültünk. Ha pl. egy gyermek csak 6 hónapos korban jelent meg vizsgálaton, amikor a binokularitása már kialakult, maximum egy, vagy két alkalommal vizsgáltuk. Más esetben a szülők kooperáció hiányában nem hozták vissza a gyermeket az ellenőrző vizsgálatokra. Néhány különösen kooperatív szülő gyermekét több éven át, a DRDC megjelenése után is követtük. A résztvevő gyermekek száma a fentieknek megfelelően a következőképpen alakult. (2. táblázat):

	Száma	aránya
Vizsgált gyermekek	341	-
Összes vizsgálatok	656	100%
Koraszülötteken végzett vizsgálatok	260	39,6%
Érett újszülötteken végzett vizsgálatok	394	60,4%
Nem vizsgálhatóság miatt kizárt vizsgálatok	56	8,5%
Pathológia miatt kizárt vizsgálatok	40	6%

**2. táblázat. A vizsgálatorozatban részt vett gyermekek**

Bármely vizsgálati rész (DRDC-VEP, PR-VEP) megghiúsulása esetén kizártuk az adott vizsgálati ülést az adatfeldolgozás során. Fiatalabb csecsemőknél -főleg koraszülötteknél-, a vizsgálat alatti elalvás volt a fő ok. Nagyobb gyermekeknél a tartós figyelem, vagy a DRDC-VEP-nél használt szűrőszemüveg tolerálásának hiánya okozott problémát. Nyolc hónapos kor után a sikertelen vizsgálatok aránya jelentősen megnőtt. Sikertelenség esetén törekedtünk a vizsgálat megismétlésére. Talán magasnak tűnik a szemészeti vagy egyéb pathológia miatt kizárt gyermekek aránya (6%), ennek magyarázata, hogy a vizsgált gyermekek egy jelentős része koraszülött volt, továbbá a kórelőzménnyel rendelkező gyermekkel nagyobb valószínűséggel részt vesznek a szülők bármely nem kötelező vizsgálaton is. A beválogatási feltételek között szerepelt az is, hogy a PR-VEP latenciája életkorra jellemző tartományban legyen, illetve a 4. korrigált hónap végére 110 ms alá csökkenjen. A pontos beválogatási feltételeket és a bevont gyermekek számát a két vizsgálatnál külön részletezem.

## **Életkorszámítási módszerek**

A publikációs folyamatban az egyik legnagyobb fejtörést a kora és érett újszülöttek életkorának egzakt meghatározása okozta, hiszen a szakirodalomban többféle nomenklatúra

található erre vonatkozóan. Végül az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia ajánlását vettük alapul. (Engle 2004)

**Gesztációs kor** (gestational age, GA) az utolsó menstruáció első napja és a szülés napja között eltelt idő, jellemzően betöltött hetekben kifejezve. A GA kor meghatározásakor a szülészeti zárójelentésen lévő kort vettük figyelembe. (Ennek számítása az utolsó menstruáció első napjától történt, esetenként korrigálva az első trimeszteri ultrahang függvényében. Ez kiegészül az újszülöttkori fizikális vizsgálat eredményével.)

**Posztnatális kor** (postnatal age, PNA) vagy kronológiai kor (Chron): a születéstől eltelt kor napokban, hetekben, hónapokban leírva.

**Korrigált kor** (adjusted age, ADJ) a 3 évnél fiatalabb gyermekek kor meghatározására szolgál, kifejezi a gyermek korát a várt születési kortól, napokban, hetekben, hónapokban. Pl. egy 6 hónapos (PNA) koraszülött, aki 1 hónappal korábban született, 5 hónapos korrigált korú.

A korrigált és posztnatális korok kiszámítását mindkét csoportban elvégeztük, mert az érett újszülött csoportba is tartoztak olyanok, akik a terminushoz képest +/-3 hétre születtek. Az adatfeldolgozáshoz az életkort először napban határoztuk meg, majd 7-el osztva számítottuk át hetekre, két tizedesjegy pontosságra kerekítve.

A 3. táblázat a vizsgálatainkban használt életkor számítási módokat írja le. Minden életkor kiszámításának alapja a PNA nap és a GA hét volt.

		<i>napok</i>	<i>hetek*</i>	<i>hónapok*</i>
PNA	<i>szimbólum</i>	$PNA_{NAP}$	$PNA_{HÉT}$	$PNA_{HÓNAP}$
	<i>számítás</i>	$PNA_{NAP}$	$PNA_{NAP}/7$	$PNA_{NAP}/(365/12)$
GA	<i>szimbólum</i>	$GA_{NAP}$	$GA_{HÉT}$	$GA_{HÓNAP}$
	<i>számítás</i>	$GA_{HÉT}/7$	$GA_{HÉT}$	$GA_{NAP}/(365/12)$
ADJ	<i>szimbólum</i>	$ADJ_{NAP}$	$ADJ_{HÉT}$	$ADJ_{HÓNAP}$
	<i>számítás</i>	$GA_{NAP}+PNA_{NAP}-280$	$ADJ_{NAP}/7$	$ADJ_{NAP}/(365/12)$

### 3. táblázat. Az életkor számítása.

\*Mind a szövegben, mind az ábrákon két tizedesjegy pontossággal alkalmaztuk a hetekben/hónapokban kifejezett életkort.



## Módszerek

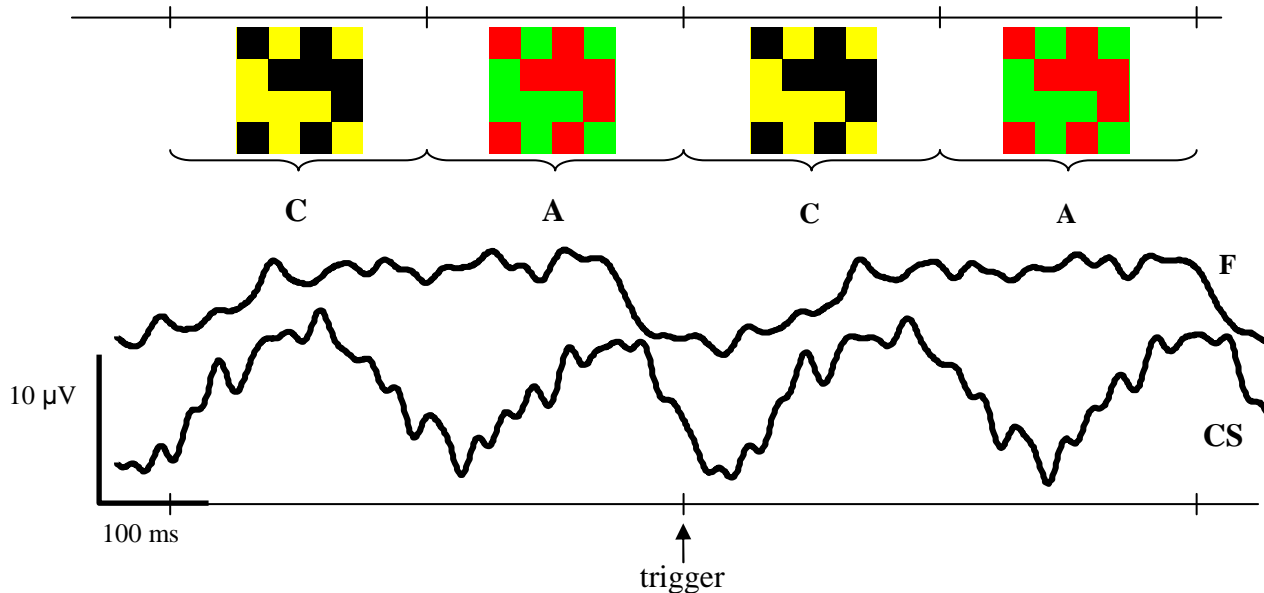
### A vizuális ingerek

A vizuális ingereket standard személyi számítógépen generáltuk 3 db, a vizsgált gyermektől 50 cm-re elhelyezett, 19" katódsugárcsőes monitoron (Samsung Model 957MB) jelenítettük meg,  $320 \times 240$  pixeles térbeli és 60 Hz-es időbeli felbontással.

#### I. Dinamikus random pont korrelogram (DRDC)

A csecsemők kortikális binokularitásának vizsgálatára a Bevezetőben már leírt DRDC stimulust alkalmaztuk. A DRDC sémája és egy csecsemőknél, ill. felnőtteknél regisztrált reprezentatív DRDC-VEP válasz a 9. ábrán látható. Csatorna szétválasztás céljából a CRT monitorainkon megjelenített stimulushoz gyártott R56 low-pass (vörös) és YG09 band-pass (zöld) zselatinszűrőket alkalmaztunk (Tóbiás Optika Ltd., Budapest, Magyarország). A vizsgálat során az alanyok gyermek-szemüvegkeretben rögzített, a jobb szem elé helyezett zöld- és a bal szem elé helyezett vörös szűrőket viseltek. A stimulus, ellentétben a sztereogramokkal, figurát-mintát nem, csak percepcióbeli különbséget hordoz magában. A korrelált állapot esetén adás nélküli televízió készüléken látható „hangyafoci”/hóesés látható, míg az antikorrelált állapotnál a megfigyelő egy térbeli egyenetlenséget, szteroszkopos ködöt észlel, „minha kilyukadt volna a képernyő”. A váltáskor jó sztereolátás esetén, vörös-zöld szűrőszemüveg viselése során egyfajta pulzáció percípiálható. A C és az A képek azonos luminanciájúak és kontrasztúak, valamilyen random, de diszparitás nélküli mintát hordoznak magukban. A két állapot közti váltás -a PR-VEP-ekhez is hasonló- inger a vizuális rendszer számára. Információt hordoz a binokuláris rendszer számára, de monokulárisan észlelhető minázatkülönbség is fellelhető benne, ha csak a két -korrelált és antikorrelált- képet váltogatjuk. A binokuláris rendszer kizárólagos ingerléséhez ez a probléma az egyes állapotokon (C és A) belüli gyors képpont frissüléssel oldható fel, tehát a C és A állapotok 533,32 ms-os prezentációs ideje alatt a színes képpontok képernyőn való random eloszlása frissül 30 Hz-es frekvenciával. Ez a jelenség maszkolja a C és A közötti váltást, így módon telíti a vizuális rendszert. Mind a C/A váltás, mind a 30 Hz-es képkockaváltás a CRT-monitor 60 Hz-es frissítésével szinkron történik. A csecsemőknél alkalmazott stimulus paraméterek a felnőtteknél leggyakrabban alkalmazott beállítások (60 Hz-es frame váltás, 3.75 Hz-es

mintaváltási frekvencia, 100 cm-es monitor távolság, 7,5-es pixelméret) gyermekekre adaptált változatai.



**9. ábra. A DRDC stimulus sémája és felnőttknél (F) és csecsemőknél (CS) regisztrált reprezentatív DRDC-VEP válasz.** A vizsgálat során a fekete-sárga képpontokból álló korrelált (C), és a vörös-zöld képpontokból álló antikorrelált (A) állapotok váltakoznak 1,875 Hz-es frekvenciával. A stimulus, ellentétben a sztereogramokkal figurát, mintát nem, csak percepciós különbséget hordoz magában. Az ábra alsó részében megjelenített reprezentatív VEP-ek azonos vizsgálati paraméterekkel kerültek rögzítésre ép térlátású felnőtt és csecsemő vizsgálata során. Megfigyelhető, hogy bár mindkét alanynál steady-state jellegű válasz látható, az alsó görbe frekvenciaduplázott a felsőhöz képest.

## II. Sakktábla mintaváltás (PR)

A látópálya integritásának ellenőrzésére és a DRDC-VEP mellé kontroll kondícióként kiváló választásnak ígérkezett a standard sakktábla mintaváltás kiváltotta VEP. A klinikumban is elterjedten alkalmazott eljárás a retinocorticalis vezetés általános vizsgálómódszere. E kiváltott válasz több paraméterét is vizsgálhatjuk, a klinikai gyakorlatban azonban leginkább az első pozitív komponens, a P1 latenciájának követése az elterjedt. (ld. Bevezetés)

A stimulus paraméterei a következők voltak: sakktáblaméretet 120' - ez a méret már újszülötteknél is nagy biztonsággal vált ki választ. A mintaváltási frekvencia a DRDC-hez hasonlóan 1,875 Hz-volt (3,75 r/s), s bár ez a frekvencia már közelít a steady state VEP-ekhez, a latencia még leolvasható és értéke szignifikánsan még nem tér el a klasszikusan tranziens 1 Hz-es PR-VEP-től. Előnye, hogy e viszonylag nagyobb frekvenciát alkalmazva

adott idő alatt több adatot nyerhetünk, ami a csecsemők figyelmi képességét tekintve kardinális szempont volt. A stimulus kontrasztja 95%, a fehér négyzetek luminanciája  $106 \pm 5,04 \text{ cd/m}^2$  volt.

## Vizsgálati elrendezés

Vizsgálatainkat 2007 és 2012 között kezdetben a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika EEG laboratóriumában, majd a PTE-ÁOK Élettani Intézetének Humán Elektrofiziológiai Laboratóriumában folytattuk. Menete megfelelt a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Intézményi és a Dél-Dunántúli Regionális Kutatásetikai Bizottsága és a Helsinki Bizottság etikai követelményeinek. A szülők tájékoztatását és a beleegyező nyilatkozatok kitöltését követően 3 db aranyozott elektródát rögzítettünk a gyermek fejére. Az aktív elektróda az ISCEV-standardnak megfelelően az Oz pozícióba került, a referencia az Fz, míg a föld a Cz pozíciókba. (Odom, Bach et al. 2009) Az elektródák felhelyezése előtt a bőrön benzines vagy bőrradíros előkezelést alkalmaztunk, az elektródákat Ten20 elektródapasztával rögzítettük. Egy vizsgálati ülés a gyermek figyelmétől és kooperációjától függően 10-15 percig tartott, közben a gyermek a kísérő ölében vagy egy biztonsági ülésben ülve figyelte a stimulust. A vizsgálatokat földelt, elsötétített vizsgáló helyiségben végeztük, ahol az egyetlen fényforrás a 3 db  $30^\circ \times 40^\circ$ -os CRT-monitor volt. Egy vizsgálati ülésen belül a szemüveg viselése miatt nagyobb mértékű kooperációt igénylő DRDC-t részesítettük előnyben, majd ezután következett a könnyen kivitelezhető PR-VEP. A vörös-zöld szűrőszemüveg viselése közben regisztrált DRDC-VEP-et kiegészítettük csak vörös-, ill. csak zöld szűrő viselése közben regisztrált kontrollal, az esetleges monokuláris artefaktok kiszűrése céljából. Ha bármely gyermeknél szignifikáns választ vezetünk volna el a kontroll kondíciókban, az monokuláris artefaktot jelölt volna és kizártuk volna az adott vizsgálati ülést a végső adatfeldolgozásból. Kontroll pozitivitás azonban nem fordult elő. Az egyes DRDC-VEP-eket 70-200 mp alatt rögzítettük, míg a PR-VEP esetén rendszerint 30-50 mp során egyértelműen leolvasható volt a P1. A gyermekek figyelmének fenntartása céljából a monitor közepén  $5-7^\circ$  nagyságú színes fixációs ábrát (pl. mosolygó napocska) jelenítettünk meg, illetve a vizsgáló helyiségben lévő segítő zenélő figurákkal is bábozott a monitor előtt. (10. ábra) A vizsgálat során szükséges beavatkozásokat (pl. elektródaigazítás, esetleges vizsgálati szünet) dokumentáltuk, a regisztrátumok megbízhatóságának nyomon követése céljából.

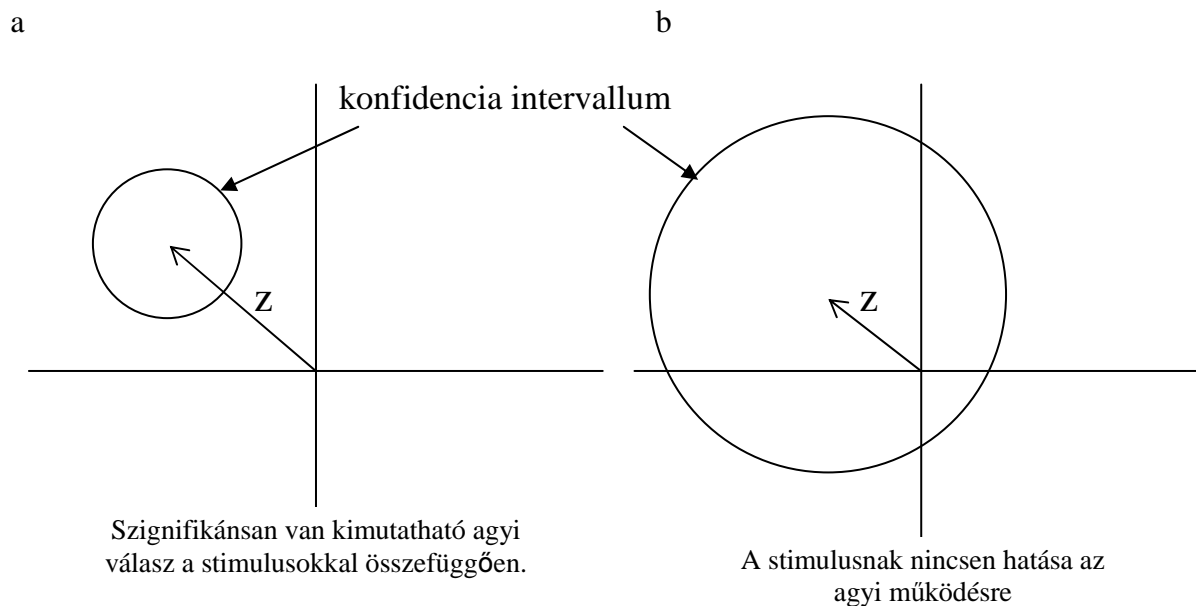


**10. ábra. Vizsgálati szituáció:** A VEP vizsgálat elsötétített helyiségben zajlik, a DRDC-VEP során a vizsgálati alany vörös-zöld szűrőszemüveget visel. A vizsgálati helyiségben tartózkodó segítő felügyeli az elektródák helyzetét, a technikai feltételeket és szükség esetén segít fenntartani a gyermek figyelmét a monitor előtt színes játékokkal történő bábozással.

# Adatfeldolgozás

## I. DRDC-VEP

A EEG-jel erősítést és a 0,5-250-Hz-es tartományra történő szűrést követően 960 Hz-en mintavételeztük, majd a további analízishez a triggerekkel együtt off-line tároltuk. Az adatgyűjtéshez és feldolgozáshoz CED Power1401 (Cambridge Electronic Design) rendszert használtunk. Az off-line analízis első lépése az artefaktszűrés volt. A DRDC-VEP-ek az értékelés során 2,133 s-os, nem átfedő szakaszokra, ún. epochokra osztottuk majd gyors Fourier transzformációnak vetettük alá (FFT- Fast Fourier Transformation). A stimulus fundamentális, azaz első és második harmonikus frekvenciájának megfelelően méretfüggő artefakt szűrést végeztünk. Ha egyetlen epochhoz tartozó átlagvektor 30  $\mu$ V-nál nagyobb volt, akkor műtermékként értékeltük és kihagytuk az adatfeldolgozásból. Ezzel hatásosan kiszűrtük a pislogásból, fejmozgásból adódó műtermékeket. Amennyiben kevesebb, mint 10 epoch maradt a rögzített, 70-200 s-os mintában az artefakt rejekciót követően - mely általában mozgásból adódott - az adatot „nem értékelhető”-nek jeleztük. A jel megbízhatóságát és a kérgi binokularitás létét  $T^2_{\text{kör}}$ -statisztikával (11. ábra) értékeltük. A  $T^2_{\text{kör}}$ -statisztika a Fourier vektorok kétdimenziós varianciáját határozza meg, majd megadja, hogy az átlagvektor szignifikánsan különbözik-e a null vektortól. (Victor and Mast 1991) Meghatároztuk az átlag Fourier vektor amplitúdóját és fázisát. Amplitúdója a Fourier vektor hosszának kétszeresével egyezik meg, mely érték megfeleltethető a DRDC-VEP időtartományban pozitív csúcstól negatív csúcsig lemérhető amplitúdójának. DRDC-VEP fázisokat a fundamentális frekvencián kapott átlag-vektorok alapján radiánban adtuk meg:  $\Phi(\text{rad})=\arctan(x+iy)$ ; ahol  $x$  és  $iy$  az első harmonikus frekvencián a Fourier vektor valós és képzetes komponensei, ezután korrigáltuk a stimulus ciklussal “  $\Phi \pm 2\pi$  ”-vel.



**11. ábra. A  $T^2_{\text{kör}}$  statisztikáról:** A 70-200 ms hosszú nyers EEG regisztrátumot 2,133 s hosszú nem átfedő szakaszokra (epochokra) osztjuk. Minden szakaszban, az FFT-t követően, keressük a stimulus fundamentális frekvenciájának, második vagy harmadik harmonikusának megfelelő frekvenciakomponenst. A Fourier komponensek koordináta rendszerben ábrázolhatóak, ahol a vektor hossza utal a jel amplitúdójára, az iránya pedig annak fázisát mutatja. Az ábrán Z-vel jelölt vektor ezen szakasz-vektorok átlagvektora, míg a kör a 99%-os konfidencia intervallumot jelöli ( $P=0,99$ ). **a:** A szignifikánsan kimutatható agyi válasz a stimulusokkal összefüggően: Ha a kör sugara kisebb, mint az átlagvektor hossza, a DRDC-VEP adott harmonikusa összefügg a stimulusal, és szignifikánsan jelen van az agyi elektromos aktivitásban. **b:** A konfidencia intervallumot jelölő kör sugara nagyobb, mint az átlagvektor hossza. Az átlag vektor null-vektor, az agyi elektromos aktivitásra nincs szignifikáns hatása a stimulusnak.

Csecsemőkorban a stimulus első harmonikusának megfelelő hullámkomponensekben kerestük a szignifikanciát. (Birch and Petrig 1996) Szignifikancia-küszöbként  $P < 0,01$  értéket határoztunk meg. (Victor and Mast 1991). A  $T^2_{\text{kör}}$ -statisztika kifejezetten alkalmas módszer periodikus események statisztikai leírására (pl. steady-state kiváltott válaszok). A  $T^2_{\text{kör}}$ -érték a válasz megbízhatóságának mérőszáma: minél magasabb az érték, annál tisztább a korreláció a stimulus és a válasz között.

Határérték alatti  $T^2_{\text{kör}}$ -érték háttérében a következők merültek fel: *1. Figyelem hiánya:* ennek kizárhatósága érdekében éber csecsemőket vizsgáltunk egy olyan helyiségben, ahol az egyetlen fényforrás a látóterük nagy részét kitöltő monitor volt, és a vizsgálóhelyiségben tartózkodó segítő fenntartotta figyelmük irányultságát és folyamatos visszajelzést adott a figyelem esetleges hiányáról. Akinél nem sikerült kellő ideig fenntartani az érdeklődést, megismételtük a vizsgálatot. *2. A konvergencia, a szemmozgások hangoltságának zavara:* már újszülöttek is képesek hosszabb-rövidebb ideig tartó fixációra, és a 70-200 ms-os regisztrálási idő kellően hosszú, hogy ép binokularitás esetén tartós fixáció zavara ellenére is elvezethető legyen DRDC-VEP. (Slater and Findlay 1975) Továbbá a vetített fixációs figura

célja a figyelem felkeltésén kívül a fixáció triggerelése is volt. 3. *Törési hiba, csökkent látásélesség*: a választott mintanagyság (15') a csecsemők által percípiálható határon belül van, továbbá ismert, hogy a DRDC és DRDS-ek meglehetősen érzéketlenek az esetleges homályos észlelésre. (Julesz, Papathomas et al. 1971) 4. *A binokularitáshoz szükséges neurális hálózatok kifejlődésének hiánya* bizonyul a legvalószínűbb indoknak, hisz több VEP és viselkedéses vizsgálat is igazolja, hogy a kortikális binokularitás jellemzően a 10. hét után alakul ki. (Held 1993; Leaf, Gosbell et al. 1996)

### **Normális DRDC-válasz csecsemőknél és felnőtteknél**

A csecsemőknél és felnőtteknél regisztrálható reprezentatív DRDC-választ a 9. ábra szemlélteti. Azonos stimulus-paramétereket alkalmazva mindkét esetben szinuszoid steady-state válaszokat vezethetünk el, hasonló  $T^2_{kör}$ -értékkel, Különbséggként megfigyeltük, hogy míg csecsemők esetén a stimulus második harmonikusának (F2) megfelelően kaptunk szignifikáns választ, addig felnőtteknél a fundamentális frekvenciának (F1) megfelelően. A frekvencia duplázódás az átlagolt VEP-ek esetén is rendszerint jól látható. Ezt a jelenséget már korábban is leírták, élettani háttere azonban nem ismert. (Birch and Petrig 1996; Eizenman, Westall et al. 1999) Kutatócsoportunk eredményei alapján az F1 és az F2 válaszok közti tranzíció a 10. élethónap és a 2. életév között zajlik.

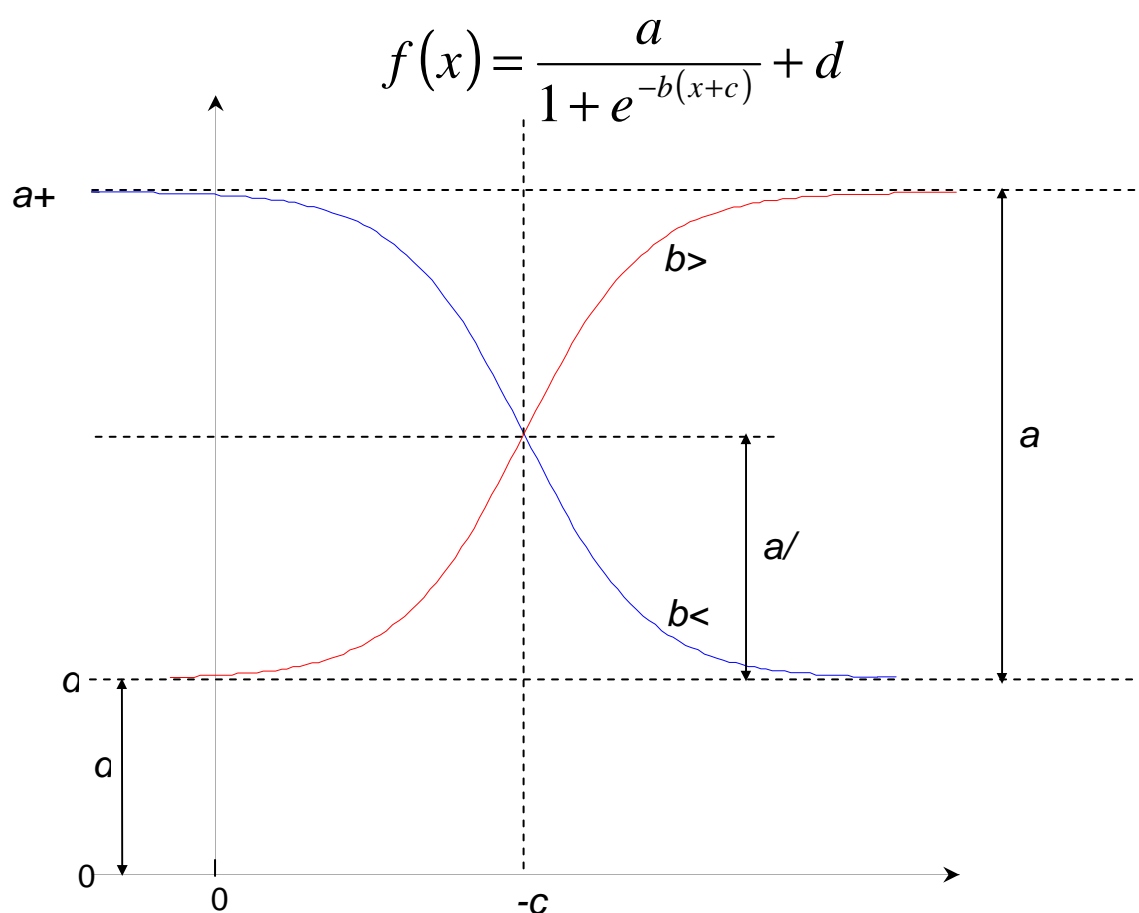
## **II. PR-VEP**

A PR-VEP-ek értékelése hasonló elven zajlott, azonban itt 1,066-s-os szakaszokat vettünk alapul, és a stimulus fundamentális frekvenciájának a mintaváltási frekvenciát tekintettük. A  $T^2_{kör}$  -statisztikát követően manuálisan olvastuk le a P1 értékeket. Azon regisztrátumokat, amelyek nem bizonyultak szignifikánsnak, kihagytuk az adatfeldolgozásból. Bármely vizsgálati rész sikertelensége esetén a vizsgálat ismétlésére törekedtünk.

## Adatok modellezése

A PR-VEP P1 latenciákra való szigmoid függvény illesztéséhez a legkisebb négyzetek módszerét használtuk, hasonló módon ahogy McCulloch is a tette (McCulloch, Orbach et al. 1999) DRDC-VEP-ek megjelenési korának kumulatív eloszlására szintén szigmoid függvényt illesztettünk. Az illeszkedés helyességét, illetve azt, hogy a két csoportban (kora és érett újszülött) kapott eredmények közös függvénnyel jellemezhetőek vagy szignifikánsan eltérnek reziduális analízissel ellenőriztük. A számításokat MATLAB program segítségével végeztük.

A szigmoid függvény általános képlete következőképpen írható le:



**12. ábra. A négy-paraméteres szigmoid függvény:** Fent: A 4 paraméteres szigmoid függvény általános képlete. Az  $e$  a természetes logaritmus alapja, míg  $a, b, c$ , és  $d$  változók, amik a függvény meredekségét határozzák meg, illetve kezdetét és végét az  $x$  és  $y$  tengely mentén. Lent: szigmoid függvény, abban az esetben amikor  $b$  pozitív értéket vesz fel (pirossal jelölve) és amikor  $b$  negatív értéket vesz fel (kékkel jelölve). A képlet szerint  $b$  minden esetben megszorozandó  $-1$ -el.  $a$  változó a függvény terjedelmét, míg  $d$  a vertikális minimum értéket mutatja. A középpont, ahol a függvény az  $50\%$ -os értéket veszi fel, egy inflexiós pont, ahol a második derivált nulla értéket vesz fel.  $b$  paraméter mutatja a függvény meredekségét, míg  $c$  a középpont helyzetét.



Ahol  $d$  és  $+d$  jelöli a P1 latencia aszimptotáját rendre érett és koraszülött csecsemők esetén,  $c$  a szigmoid függvény középpontja,  $b$  pedig arányos a függvény középpontjánál mérhető meredekségével. Laboratóriumunk nagy mintán ( $n=404$ ) rögzített 3,75 rev/s-os PR-VEP P1 standardjai az 5. táblázatban láthatóak.

	a	B	c (megjelenési kor $ADJ_{HÓNAP}$ )	d (érett asymptota ms)	$R^2/df$	Éretlen asymptota (ms)
Átlag	190,3	1,772	1,653	95,45	0,91/248	285,8
95% -os KI	(174, 207)	(1,50, 2,04)	(1,53, 1,77)	(92, 99)		(266, 306)

4. táblázat. A koraszülött és értett aszimptota meghatározása, amit egy korábban rögzített nagy P1 adathalmaz alapján számítottunk ki.

ADJ hetek	N	Átlag (ms)	-2SD (ms)	+2SD (ms)
<0	3	279,00	216,62	341,38
0-2	17	259,00	198,94	319,06
3-5	48	233,78	163,98	303,58
6-8	48	184,90	124,66	245,14
9-11	41	140,86	92,80	188,92
12-14	45	112,00	85,20	138,80
15-17	52	102,00	86,84	117,16
18<	150	96,64	83,50	109,78

5. táblázat. Laboratóriumunk P1 standardjai 120'-es saktáblaméret esetén. A 404 PR-VEP vizsgálat során rögzített adatokban életkori csoportonként az átlag $\pm$  2SD-t tekintettük normálértéknek.  $n$  az életkor csoportonkénti elemszámot jelöli, míg a következő oszlopok az átlagos P1 értéket és a -, ill. + standard deviációt.

Előzetes analízis feltárta, hogy az érett és éretlen csecsemők esetén az aszimptota 95 ill. 285 ms-re kerekíthető, a mérési adatok jó illeszkedőségének mérőszáma, az  $R^2$ , 0.91. Mivel a vizsgálat célja nem az aszimptoták meghatározása volt, az  $a$  és  $d$  paraméterek 95 ill. 190-es értéként kerültek meghatározásra -ezáltal a modell szabad paramétereinek száma kettőre korlátoztuk, a  $b$  és a  $c$  változóban. A kumulatív megjelenési idő eloszlásának modellezésére  $a$ -t nyívanvalóan 100%-ként, míg  $d$ -t 0%-ként definiáltuk. A reziduális értékek kiszámítása a következőképpen zajlott:

$$res_i = y_i - f(x_i)$$

$$SS_{tot} = \sum_i (y_i - \bar{y})^2$$

$$SS_{res} = \sum_i (res_i)^2$$

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{res}}{SS_{tot}}$$

Ahol  $y_i$ -az aktuális adatpont,  $f(x_i)$  a jósolt adatpont ( $y_i$   $x_i$ -nél),  $SS_{res}$  a reziduumok összegzett négyzetes hibája,  $SS_{tot}$ -a függő változók teljes hibája, az  $R^2$  értéke pedig az illeszkedés jóságát írja le.

Annak eldöntésére, hogy a kora és érett újszülöttek adataira létezik-e közös modell, függvényt illesztettünk a közös kora- és érett újszülött adathalmazra. Ezt követően a függvények reziduumait ANOVA és Kolmogorov-Smirnov tesztel hasonlítottuk össze. Ha közös függvény illeszthető az adatokra, mindkét csoport reziduumai hasonló módon oszlottak el 0 érték körül. Ha az ANOVA és a Kolmogorov-Smirnov-teszt nem mutatok szignifikáns különbséget a csoportok reziduumai között, akkor a függvényt elfogadtuk, mint mindkét csoportot egyaránt jól leíró modellt. Ha azonban a reziduális értékek eltértek, akkor arra a következtetésre jutottunk, hogy a két csoport csak szignifikánsan eltérő függvénnyel volt modellezhető.

## **A. A térlátás megjelenési időpontjának összehasonlítása kora és érett újszülötteknél**

### **A vizsgálat célja**

Célunk egy, már Julesz Béla által is felvetett probléma, a korai plaszticitás térlátás fejlődésére gyakorolt hatásának vizsgálata volt. (Braddick, Atkinson et al. 1980). Ehhez koraszülött és érett újszülött csecsemők binokularitásának megjelenését vetettük össze. A binokularitás megjelenése igen sajátos mintázatot mutat: sok egyéb funkcióval ellentétben nem fokozatosan, hanem hirtelen, szinte egyik napról a másikra jelenik meg, ezért kiválóan alkalmas a nature-nurture modell körüljárására. A DRDC-VEP vizsgálat -egzaktságának és objektivitásának köszönhetően- megfelelő módszer a kérgi binokularitás vizsgálatára csecsemőkön is.

Kérdésfeltevés:

1.) Az átlagosan 2 hónappal korábban világra jött csecsemők térlátása vajon 2 hónappal hamarabb alakul ki vagy az időre született csecsemők térlátása kialakulásának mintáját követi?

2.) A 2 hónappal korábban érvényesülő környezeti ingerekből és az önálló mozgás generálta belső ingerek lehetőségéből a koraszülött profitál-e?

### **A megjelenési kor számítása**

Ahhoz, hogy megítéljük a koraszülötteknél érvényesülő vizuális többletinformáció hatását, kora és érett újszülötteket vizsgáltunk kb. 1 hónapos korrigált kortól havi rendszerességgel, a DRDC-VEP megjelenéséig, vagy azon túl is. Az első vizsgálatba olyan gyermekeket választottunk, akiknél -a fentebb már tisztázott beválogatási feltételeken kívül (vizuális vagy egyéb patológia hiánya)- az utolsó DRDC-negatív (nem igazolható a binokularitás) és az első DRDC-pozitív (binokularitás igazolható) vizsgálat között nem telt el több mint 5 hét. A két vizsgálatkor számított életkor (ADJ és PNA is) középértékéből meghatározható volt a kérgi binokularitás megjelenésének ADJ és PNA időpontja, mely a további számítások alapját képezte. Az öthetes intervallum lehetővé tette a binokularitás megjelenésének kb. 1 hónapos pontossággal történő meghatározását.

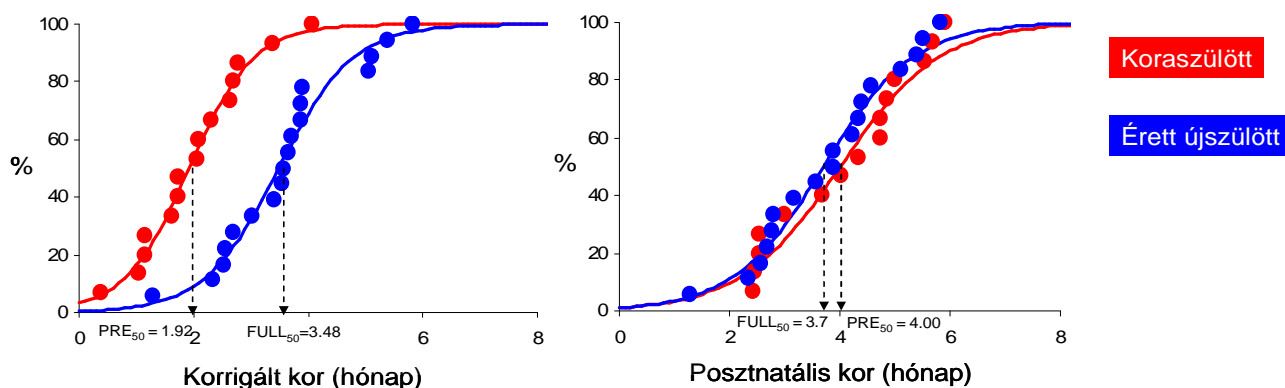
## A két csoport definiálása

Kérdésünk minél egzaktabb megválaszolása céljából a gyermekeket jól körülhatárolt módon osztottuk a kora és érett újszülött csoportba: a 34. gestációs héten, vagy annál korábban születettek képezték a *koraszülött*, míg a 37. héten vagy utána születettek az *érett újszülött* csoportot. Ebből a vizsgálatból a 34. és a 37. gestációs hét között születetteket kizártuk. Erre azért volt szükség, hogy kiküszöbölhessük azt a lehetőséget, hogy a gestációs kor meghatározás pontatlanságából, valamint a megjelenés időpontjának varianciájából adódó hiba „elmossa” a statisztikai különbségeket, ill. reméltük, hogy így még tisztább választ kapunk a kérdésre. Végül a két csoportba 15-15 fő került. Az érett újszülött csoportban az átlagos gestációs kor  $39,07 \pm 1,33$  hét, az átlagos születési súly  $3435 \pm 494$  g volt, míg a koraszülött csoportban az előbbi  $31,27 \pm 3,03$  hét, az utóbbi  $1752 \pm 683$  g volt.

## Eredmények

### DRDC-VEP

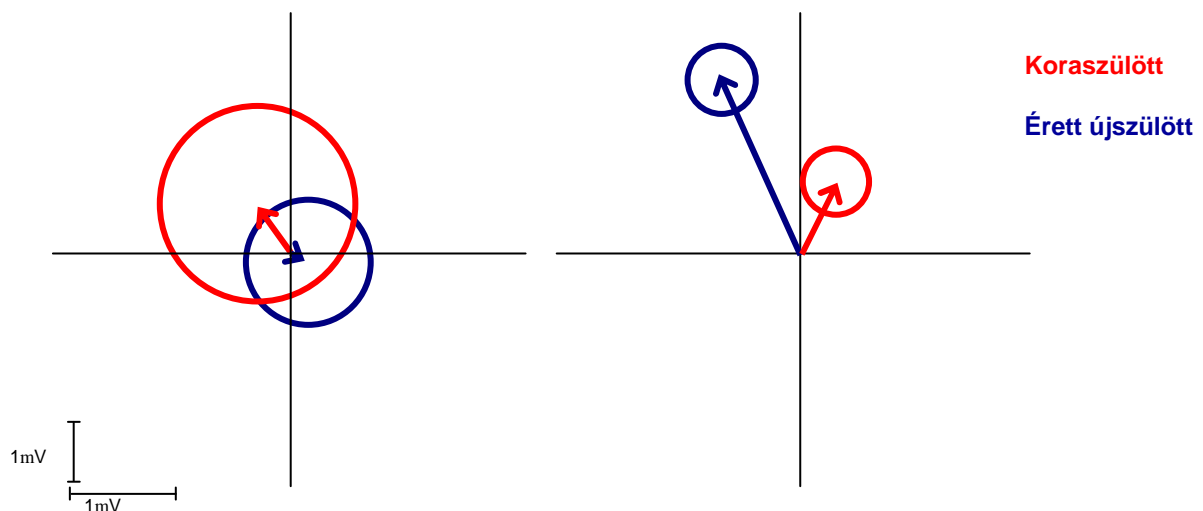
A DRDC-VEP, azaz a binokularitás megjelenésének időbeliségét a két csoportban a 13. ábrán mutatjuk be.



**13. ábra. A DRDC-VEP vizsgálat eredménye:** a DRDC kiváltotta VEP-ek megjelenési idejének kumulatív eloszlása a koraszülött (késsel jelölt) és az érett újszülött (pirossal jelölt) csoportban a korrigált kor és a posztnatális kor függvényében. Az adatpontok azt mutatják, hogy egy adott életkorban (vízszintes tengely) a populáció hány százalékánál (függőleges tengely) igazolható a binokularitás DRDC-VEP-el. Az adatpontokra szigmoid függvényt illesztettünk. A populáció szintű megjelenési időt az az életkor jelenti, amikor a populáció 50%-ánál DRDC-VEP válasz regisztrálható. Korrigált kor függvényében a koraszülötteknél korábbi a megjelenés, míg PNA függvényében átfedést mutat a két csoport. Ez egyértelműen tapasztalatfüggő fejlődésre utal.

Az adatpontok az egyes életkorokban a DRDC-pozitív gyermekek arányát mutatja, az adatpontokra szigmoid függvényt illesztettünk a Módszerek fejezetben leírtaknak megfelelően. A függvény inflexiós pontja megfelel a csoportszintű megjelenési időpontnak, ami az az életkor, amikor a gyermekek 50%-ánál már megjelent a DRDC-VEP válasz. Korrigált kor függvényében a két görbe nem mutat átfedést egymással. A megjelenési idő 1,99 hónap a kora -, míg 3,5 hónap az érett újszülött csoportban. [Student  $t(28) = 4,46$ ,  $P < 0,001$ ; Kolmogorov-Smirnov (KS)  $teszt = 0,0011$ ]. 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)  $teszt = 0,5886$ , nem szignifikáns]. A fenti eredmény nyilvánvalóan igazolja, hogy a DRDC-VEP fejlődésének időbelisége tapasztalatfüggő, és nem előre programozott. A koraszülöttek szinte teljesen hasznosítják az átlagosan kéthónapnyi idő előtti vizuális tapasztalatot.

DRDC-VEP-ek statisztikai értékelése az irodalom és tapasztalataink alapján csak F2-szignifikanciát tekintettük a kérgi binokularitás jelének, a fundamentális frekvenciával megegyező frekvenciájút (F1), vagy a felsőbb harmonikusakat nem. A DRDC-VEP válaszok vektoriális ábrázolása (14. ábra) során egy érdekes felfedezést tettünk.

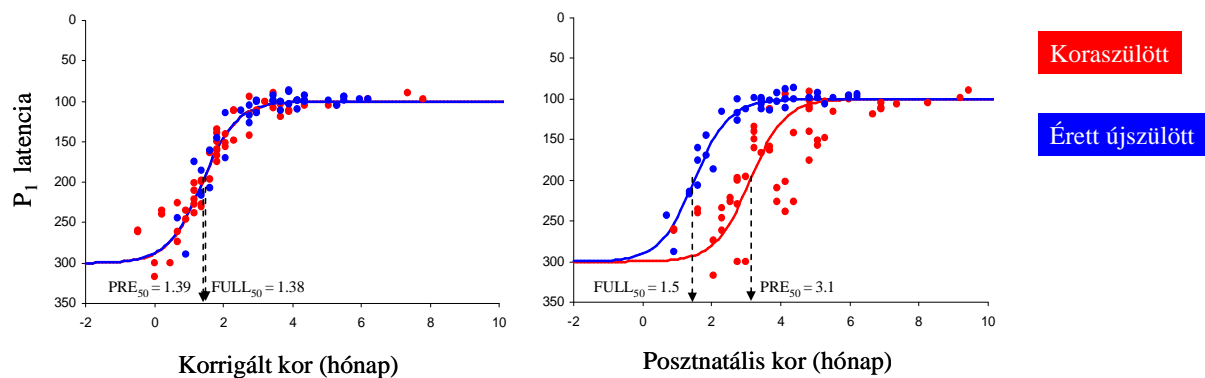


**14. ábra. A DRDC-VEP-ek második harmonikusának (F2) vektografikus ábrázolásának csoportszintű átlaga.** A körök a 99%-os konfidencia intervallumot (KI) jelölik. A kérgi binokularitás megjelenését megelőzően regisztrált DRDC-VEP-ek esetén, a bal oldali ábrán a KI magába foglalja az origót, tehát a regisztrátumban nem volt stimulus szinkron válasz sem a koraszülött, sem az érett újszülött csoportban. A jobb oldali ábrán az első regisztrált (vagyis a kérgi binokularitás megjelenésének időpontjában) stimulus szinkron DRDC-VEP-et vektorát láthatjuk a két populációban. A KI jelentősen kisebb, mint a kör sugara, tehát a stimulusnak igazoltan hatása van az agyi elektromos aktivitásra. A megjelenés időpontjában mind a kora, mind az érett újszülött csoporton belül hasonlóan F2-szignifikáns volt a válasz fázisa, azonban a két csoportot jelölő vektor szignifikánsan eltér egymástól [ $F(2,3098) = 34,36$ ;  $P < 0,001$ ]. Ez jelentősen eltérő fázis értékekre utal és felveti a DRDC-VEP-ek egy korábban még nem leírt életkor függő érést.

Az időben első regisztrált DRDC-VEP-válaszok vektorának csoportszintű összehasonlítása során a két populáció fázisa szignifikánsan eltért egymástól. Ez felvetette annak lehetőségét, hogy a PR-VEP-ek esetén is, DRDC-VEP-eknél is létezhet egyfajta életkorfüggő érési folyamat.

## PR-VEP

A PR-VEP-ek P1-latenciájának érési görbéje a 15. ábrán látható.



**15. ábra. A PR-VEP vizsgálat eredménye.** A P1-latenciák változása a korrigált (bal oldal) és a posztnatális kor függvényében (jobb oldal). Az adatpontok az egyes vizsgálati alanyok P1 latenciáit mutatják különböző vizsgálati életkorokban. Az adatpontokra populációnként szigmoid függvényt illesztettünk. A függvény legmeredekebb pontja, ami legintenzívebb változást mutatja, eltér a korrigált kor függvényében, de megegyezik a PNA kor függvényében vizsgálva a két populációban. Ez egyértelműen előre programozott fejlődési mintázatra utal.

Eredményeink megegyeznek az irodalomban találhatóval, és nyilvánvalóan igazolják, hogy a VEP latenciák függetlenek a vizuális tapasztalattól. Korrigált kor függvényében nézve a két görbe teljesen átfedést mutat egymással, és a leggyorsabb fejlődés a 1,52 hónapos kor környékén zajlik a kora, míg 1,50 hónapos kor környékén az érett újszülött csoportban.  $[F(80)=0,0159; P=0,9]$ , nem szignifikáns]. Posztnatális kor függvényében a kora és érett újszülött populáció nem átfedő, a leggyorsabb P1 latenciacsökkenés a koraszülötteknél 3,40 hónapos korban, míg az érett újszülötteknél 1,62 hónapos korban tapasztalható.  $[F(80)=56,1; P<0,0001]$ . A két populáció között lévő 1,78 hónapnyi különbség megfelel a két csoport közötti átlagos gesztációs kor különbségnek (1,79). Ez a fejlődési mintázat ép ellentéte a DRDC-VEP-nél tapasztalhatónak, és arra utal, hogy a PR-VEP P1-latenciájának érése nem tapasztalatfüggő, hanem teljes egészében előre programozott. A sejtszintű érés és a látópálya myelinizációja ennek megfelelően nem gyorsul fel a koraszülötteknél tapasztalható idő előtti inger hatására.

## **B. A DRDC-VEP-ek megjelenés utáni érése a kora és érett újszülötteknél**

### **A vizsgálat célja**

A DRDC-VEP-et Julesz és munkatársai már a 80-as években használták csecsemők vizsgálatára, sőt felvetették a módszer amblyopia szűrővizsgálataként való alkalmazásának lehetőségét. A klinikai gyakorlatban azonban nem terjedt el, sőt a stimulus neurális hátterének megismerésére is kevés vizsgálat irányult a korábbiakban, nem beszélve a regisztrált válasz életkor függő jellemzőinek vizsgálatáról. A binokularitás megjelenési idejét érett és koraszülötteknél összehasonlító vizsgálat sorozatunkban felfigyeltünk arra a tényre, hogy a DRDC-VEP válasz megjelenésének idején -amikor is a két csoport ADJ kora különböző, PNA kora azonban megegyezik- a két csoportban a regisztrált steady-state válasz fázisa szignifikánsan eltér egymástól. Ez felveti a DRDC-VEP válasz időbeli érését, fázisának változását, ami párhuzamba állítható a PR-VEP-ek P1-latenciájának csökkenésével. Ennek alátámasztására vizsgáltuk a DRDC-VEP-ek fázisát retrográd módon, a 2007-2012 között felvett adatokban.

Jelen vizsgálatunknak 3 fő célja volt: 1.) a megjelent szignifikáns, időben egymást követő DRDC-VEP-ek fázisának vizsgálata a kora és érett újszülött csoportban az életkor függvényében. 2.) Meghatározni, hogy a DRDC-VEP fázisok korrigált vagy posztnatális kor függőek-e a koraszülöttek esetén. 3.) A DRDC-VEP-ek és a PR-VEP-ek közti lehetséges korreláció vizsgálata.

### **A két csoport definiálása**

A 2007-12 között végzett közel 600 VEP vizsgálat közül az alanyokat a következők szerint válogattuk be:

1.) Statisztikailag igazolható stimulus szinkron válasz a DRDC-VEP-ben. 2.) Koraszülöttek esetén negatív szemészeti státusz (ROP és strabizmus szűrés). Érett újszülöttek esetén elegendőnek találtuk néhány orthoptikai teszt elvégzését (Brücker, cover és Hirschberg teszt). Minden gyermeknél regisztráltunk ugyanis PR-VEP-et, mely rávilágít a látórendszer jelentősebb eltéréseire (nagyfokú törési hiba, amblyopia, neurális eredetű látópálya eltérés), és az életkori standard értéktől eltérő P1-latencia esetén kizártuk az adott vizsgálati ülés

regisztrátumait. 3.) Jelentős neurológiai, belgyógyászati vagy más szervi betegség hiánya. 4.) Koraszülöttek esetén külön figyeltük, hogy ne szerepeljen a kórelőzményben intraventricularis haemorrhagia (IVH) és/vagy perivenicularis leukomalacia (PVL), III., vagy annál magasabb fokú ROP.

A szülők kooperációjának függvényében a gyermekeket 1-12 alkalommal vizsgáltuk. Az egyes vizsgálati ülések között körülbelül 4 hét telt el. Néhány gyermeket éveken keresztül módunkban állt követni. Végül az érett csoportba 128 (átlagos születéskori gesztációs hét  $39,3 \pm 1,21$  hét, terjedelem 37-41 hét; átlagos születési súly:  $3419 \pm 532$  g), és 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) csecsemő és kisgyermek került. Bár az alanyok száma a két csoportban aránytalanak tűnik, a koraszülötteket jellemzően több alkalommal nyílt lehetőségünk vizsgálni, így az 5. táblázatban is látható módon a két csoportban végzett vizsgálatok száma végül összevethető lett.

Kor	Koraszülöttek						Érett újszülöttek					
	PNA			ADJ			PNA			ADJ		
hónapok	sig	na	ns	sig	na	ns	sig	na	ns	sig	na	ns
0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
1	0	0	2	0	2	21	0	2	1	0	2	2
2	0	4	7	4(0)	2	26	0	1	12	0	1	13
3	2(0)	1	20	25(6)	0	9	5(1)	1	12	9(1)	1	16
4	15(5)	0	19	15(5)	0	5	22(0)	0	9	27(2)	1	9
5	11(3)	1	13	13(5)	5	2	55(9)	2	15	55(9)	1	12
6	11(2)	4	4	8(6)	3	0	33(4)	1	5	31(6)	1	3
7	22(8)	0	0	6(4)	2	0	24(8)	2	0	17(3)	2	0
8-12	16(14)	12	0	6(6)	5	0	15(5)	5	0	15(6)	5	0
13-24	3(3)	4	0	5(5)	3	0	1(0)	2	0	1(0)	2	0
25+	6(4)	1	0	4(2)	3	0	1(1)	0	0	1(1)	0	0

**5. táblázat.** Az adatfeldolgozás során figyelembe vett gyermekek életkor szerinti megoszlása a kora és az érett újszülött csoportban.

(A táblázat nem tartalmazza a patológia miatt végső soron kizárt alanyokat.)

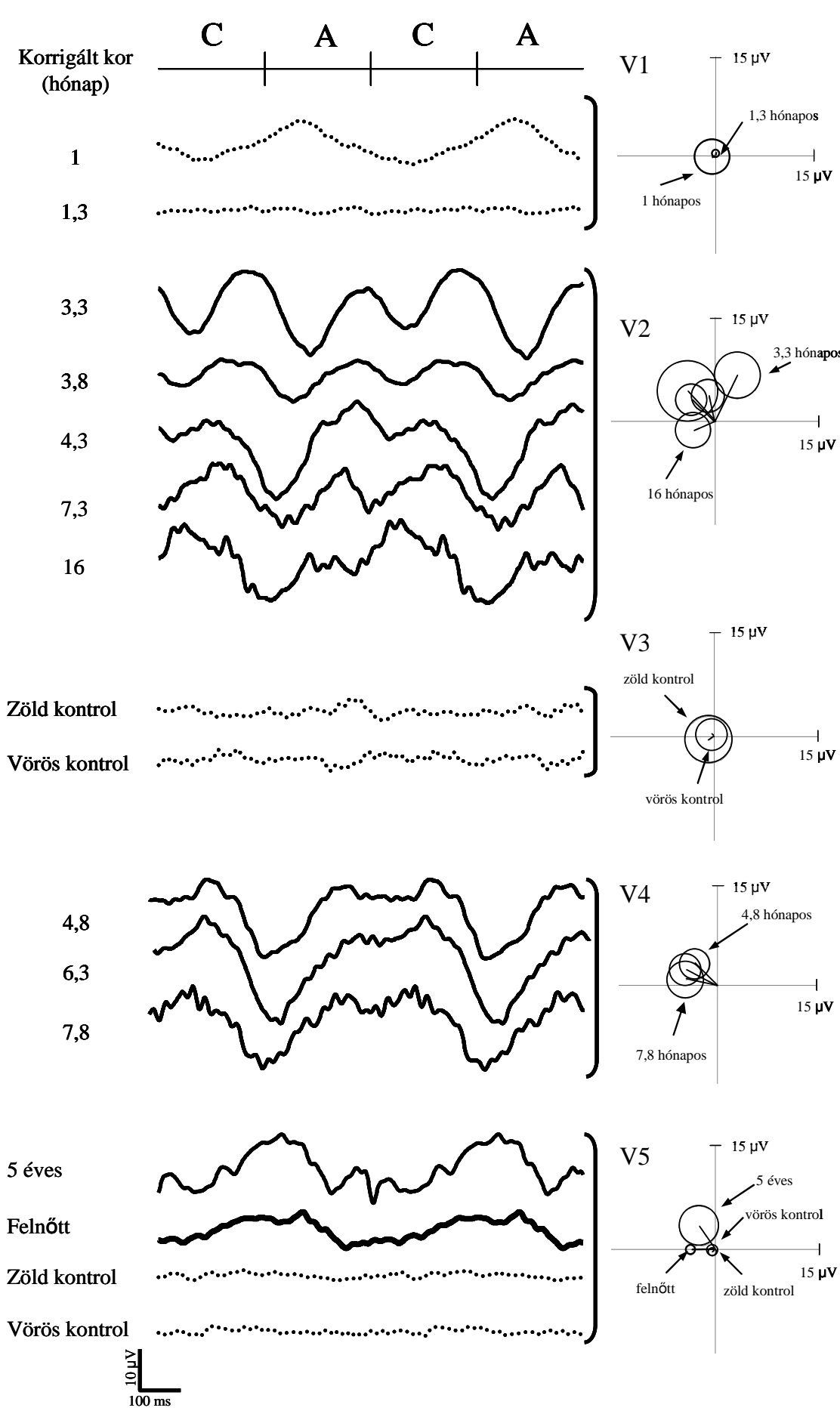
A *sig.* (szignifikáns) oszlopok a 16. ábrán látható adatpontokat jellemzik, a számok az adott korcsoportban regisztrált statisztikailag szignifikáns DRDC-VEP-ek számai, ahol a fázis is meghatározható volt. A zárójelben lévő számok a függő mérések számára utal (tehát azon mérésekre, ahol a gyermek egynél több alkalommal került vizsgálatra). A *ns* (nem szignifikáns) és a *na* (non available-nem elérhető) oszlopok a statisztikailag nem szignifikáns, ill. a nem értékelhető mérések számát mutatják. A táblázat szerint például 4 hónapos PNA korban 15 szignifikáns DRDC-VEP vizsgálat történt kora, és 22 érett újszülötteken, ebből 5 illetve 0 volt ismétlés, ami azt jelenti, hogy ennyi (5, ill. 0) gyermeknek volt már korábban szignifikáns DRDC-VEP regisztrátuma.



## Eredmények

Ebben a vizsgálati részben a laboratóriumunkban VEP-vizsgálaton részt vett csecsemők adatait elemeztük, és vizsgáltuk a DRDC-VEP fázis életkorfüggő változását. A csecsemők 92%-nál sikerült DRDC-t és PR-VEP-et is regisztrálni. A sikertelen eseteket hiányos vagy rossz minőségű adatrögzítés miatt kizártuk, melynek legfőbb okai a figyelem hiánya, sírás (jellemzően a 7-hónapnál idősebb korosztályban), vagy aluszékonyság (újszülöttek, néhány hónapos koraszülöttek esetén) volt. A sikertelen vizsgálatokat néhány héten belül igyekeztünk megismételni. A vörös-zöld szűrőszemüveget rendszerint szívesen viselték a gyermekek, tolerancia hiányában csak néhány esetet kellett kizárnunk. Hasonló, vagy rosszabb siker arányokról számolnak be más szerzők is csecsemőkön végzett VEP-vizsgálat sorozataik kapcsán. (McCulloch, Orbach et al. 1999) A résztvevők 6%-a vizuális, vagy egyéb patológia miatt került kizárásra. Ezt a magas arányt az magyarázza, hogy laboratóriumunk rendszeresen végez klinikai jellegű és szűrővizsgálatokat is.

A vizsgált gyermekek 44%-ánál nem tudtunk szignifikáns DRDC-VEP-et rögzíteni, ami a binokularitás fiatal életkorban jellemző hiányából, vagy a térlátás zavarából adódhat. A stimulusra igazolható agyi választ mutató csecsemők 13,9%-ánál a stimulus fundamentális frekvenciájával megegyező (F1), 78,4%-ánál annak, második harmonikusának (F2), míg 6,6%-ánál annak harmadik harmonikus frekvenciájának (F3) megfelelő komponensére szignifikáns választ találtunk. Mivel csecsemőknél -saját és irodalmi adatok alapján (Braddick, Atkinson et al. 1980; Birch and Petrig 1996; Eizenman, Westall et al. 1999)- az F1 és az F3, vagy annál magasabb frekvencia-komponensre való szignifikancia ritka, ebből a megfontolásból a DRDC-pozitív válasz -azaz a kérgi binokularitás- egyértelmű bizonyítékának a második harmonikus komponens jelenlétét tekintettük. Az eredmények bemutatása során csak ezeket az adatokat használtuk. Egy további beválogatási kritérium volt az adott vizsgálati ülés során regisztrált, életkorra jellemző 120'-es sakktablával kiváltott PR-VEP válasz. Összességében 86 vizsgálati ülés eredményeit értékeltük a koraszülött és 156-ét az érett újszülött csoportban. A gyermekek életkora a vizsgálatok alkalmával az 5. táblázatban látható.



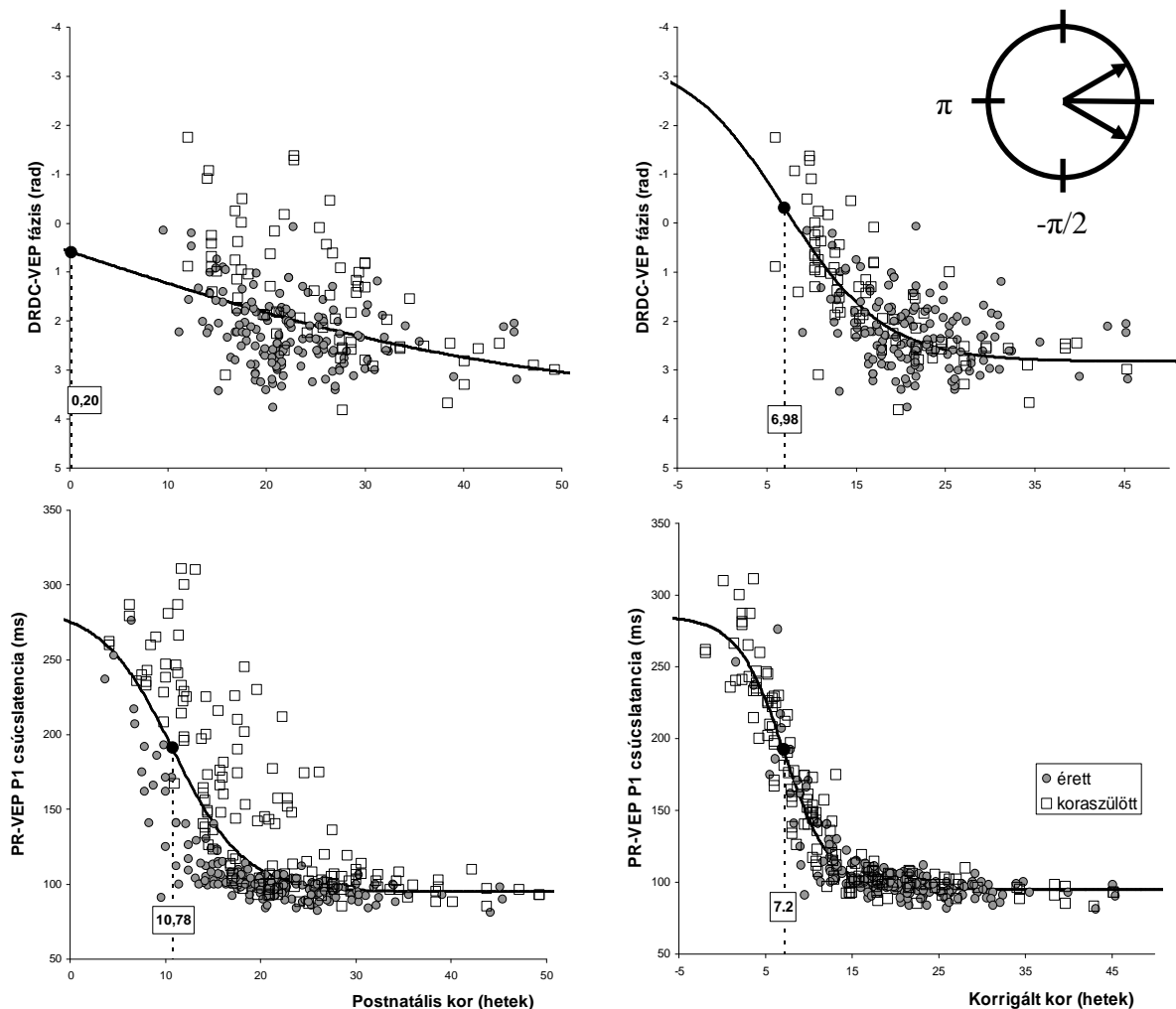
**16. ábra. Koraszülött (W.L.) és időre született gyermek (G.E.) csecsemő, illetve ép térlátású felnőtt reprezentatív DRDC-VEP regisztrátumai és a hozzájuk tartozó fázisok/amplitúdók vektografikus ábrázolása. Bal oldali panel:** Az ábra bal oldali panelje átlagolt DRDC-VEP adatokat mutat. Az „A” és „C” betűk a DRDC-VEP stimulus antikorreálált és korreálált állapotát jelölik. A két fázis váltakozási frekvenciája 1,875 Hz volt. A regisztrátumok bal szélén a korrigált életkor látható. *Pontozott regisztrátumok:*  $T^2_{kör}$ -statisztika nem igazolt szignifikáns választ (ami egyenlő a binokularitás hiányával), vagy az adatrögzítés egy szemmel, vörös vagy zöld szűrőszemüvegen át néző alannál történt. *Folytonos vonallal jelölt regisztrátumok:*  $T^2_{circ}$  statisztika stimulus szinkron választ igazol. (tehát binokuláris válasz jelen van). Minden folytonos vonallal jelölt regisztrátum esetén a stimulus második harmonikusának megfelelő (3,75 Hz) komponens volt szignifikáns, kivéve az 5 éves korban és a felnőtt esetén rögzített választ, ahol az első harmonikus (1,875 Hz). A félkövérel jelölt regisztrátumok ép térlátású felnőtt kontrol DRDC-VEP válaszai. Az 1, 1,3, 3,3, 3,8, 4,3, 7,3 és 16 hónapos korban rögzített regisztrátumok a kora, míg a 4,8, 6,3 és 7,8 hónaposak az érett újszülött alanyból származnak. A gyermeknél 8 alkalommal regisztráltunk DRDC-VEP-et, az ábrán a gyermek korrigált kora látható.  $T^2_{kör}$ -statisztika szerint a DRDC-stimulus nem váltott ki stimulus szinkron választ 2 és 2,3 hónapos korban (pontozott görbék), tehát ebben az életkorban 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 panel** a megfelelő átlagolt DRDC-VEP-ek vektografikus ábrázolását (un.  $T^2_{kör}$ -ábra) mutatja. A zárójelke kapcsolják össze az egy  $T^2_{kör}$ -ábrához tartozó VEP-regisztrátumokat. A vektorok legalább 30 rögzített epochból levezetett, a stimulus első és második harmonikusának megfelelő átlagolt Fourier vektorok. A körök sugara a 99%-os konfidencia intervallumot mutatja. V1: az első két, pontozott VEP-regisztrátum 2. harmonikusának vektografikus ábrázolása. Az átlag vektorok null vektorok, azt mutatva, hogy a stimulusnak nincs szignifikáns hatása a válaszra. V2: A koraszülött gyermek VEP-jeinek (3,3-16-hó) 2. harmonikusa. 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). V3: A pontozott VEP-regisztrátumok monokuláris kontroll kondíciók (az egyik szem letakarva, csak zöld vagy vörös szűrőn át néz az alany) Mindkét átlagvektor nullvektor, igazolván, hogy a monokulárisan megtekintett stimulusnak nincs szignifikáns hatása. A kontroll regisztrátumok a koraszülött gyermek (W.L.) 4,3 hónapos korában készültek. V4: Az érett újszülött (G.E.) DRDC-VEP-jeinek 2. harmonikus komponense (4,8-7,8 hóig). A körök nem tartalmazzák az origót, ami igazolja, hogy a stimulusnak szignifikáns hatása van a válaszokra, azok második harmonikusára. Megfigyelhetünk egy enyhe óramutató járásával ellentétes irányú fáziseltolódást a legfiatalabb korban rögzítettől (4,8 hónap) a legidősebb korban rögzítettig (7,8 hónap). V5: Az 5 éves gyermeknél, ill. felnőttél regisztrált VEP fundamentális frekvenciájához tartozó  $T^2_{kör}$ -ábra. A felnőtt regisztrátumához tartozó monokuláris kontrollok szintén láthatóak, melyek null-vektort eredményeztek.

A 16. ábra egy koraszülött, egy érett újszülött és egy felnőtt reprezentatív, átlagolt DRDC-VEP adatait mutatja. Az első 9 regisztrátum egy koraszülöttről származik, akit kb. havi gyakorisággal vizsgáltunk, majd évente követtünk. Az adatok hiányos volta abból adódik, hogy 1-4 éves kor környékén a DRDC-VEP végzése kooperáció hiányában nehezen kivitelezhető. Ez a tény vizsgálatunkat is korlátozta: a fázis változását a gyermekek nagy részénél csak 8-10 hónapos korig tudtuk követni.

A 16. ábrán az első két regisztrátumban nem igazolható a stimulus hatása, ami a binokularitás hiányából adódhat. A 4,3 és 17 hónapos kor között regisztrált DRDC-VEP-en megbízhatóan reprodukálhatóak, bennük megfigyelhető a felnőtt DRDC-VEP-hez képest a steady-state válasz frekvenciájának kettőződése, míg a 8,3 és 17 hónapos korban felvett regisztrátumok már sokkal inkább felnőtt jellegűek: az amplitúdó kisebb, és a válasz időbeli frekvenciája inkább a stimulus fundamentális frekvenciájára jellemző. A 4,3 és 17 hónapos kor között regisztrált VEP-ekben a  $T^2_{kör}$ -statisztika F2 szignifikanciát igazolt, míg az 5 éves korban és a felnőtt esetén elvezetett F1-et. Figyelemreméltó továbbá, hogy a konfidencia

intervallum és az átlagvektor hossza kisebb felnőtt, mint a gyermek regisztrátumában. A 4,3 és 17 hónapos kor között felvett regisztrátumokban az óramutató járásával ellentétes irányú fáziseltolódás látható és igazolható.

A negyedik görbecsoport (10-12. regisztrátum) egészséges érett újszülött 4,8, 6,3 és 7,8 hónapos korban regisztrált reprezentatív DRDC-VEP-je. A koraszülött csecsemőkori regisztrátumaihoz hasonlóan itt is F2 szignifikancia, azaz frekvencia-kettőződés igazolható, azonban a fáziseltolódás enyhébb mértékű. A vastagított vonallal jelölt regisztrátum ép sztereolátású felnőttből származik, az 5-éves kori koraszülött regisztrátumhoz hasonlóan a stimulus első harmonikusára mutatott szignifikáns választ.



**17. ábra.**

**Felső ábracsoport.** Az életkor és a DRDC-VEP fundamentális frekvenciájának (1,875) második harmonikusának (3,57) (jobboldali) fázisa közti kapcsolat grafikonjai. A fázis radiánban kifejezve látható a hetekben megadott ADJ és PNA kor függvényében.

**Alsó ábracsoport.** Az életkor és a PR-VEP P1 latenciák közti kapcsolat.

A négyzetek az egyes koraszülött, míg a körök az érett újszülötteken felvett adatokat mutatják. Mind a DRDC-VEP fázis, mind a P1 latencia adatokra jól illeszhető egy közös szigmoid függvény a korrigált (ADJ) kor függvényében. A szaggatott nyíl vetíti le a DW központot (nagy fekete pont a szigmoid függvényen) az életkori skálára. A nyilak feletti keretezett ablakok mutatják a DW központ pontos értékét hetekben, amit a szigmoid függvény  $c$  paramétere határoz meg.

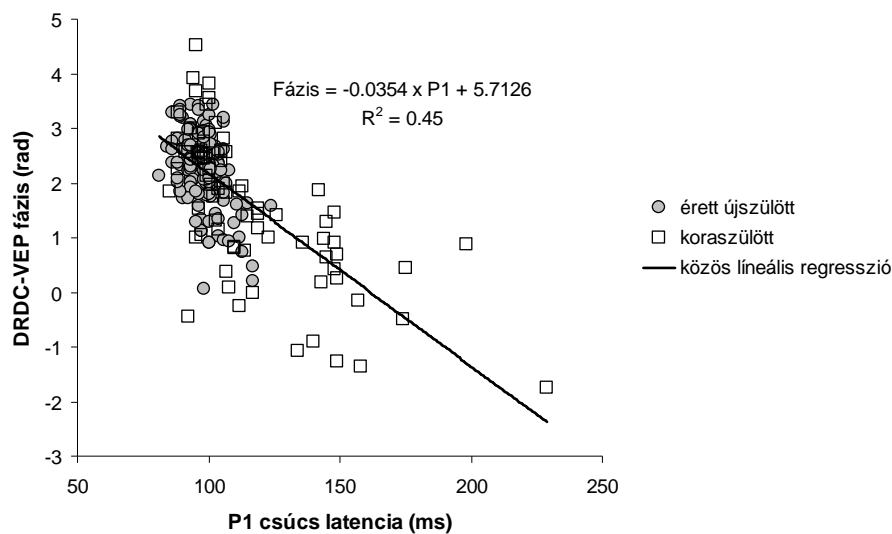
A 17. ábra felső részén az egyes DRDC-VEP fázis értékek láthatóak az ADJ és a PNA kor függvényében. A DRDC-VEP fázisa egyértelműen változik az életkor függvényében, 25-30 ADJ hetes korig, a függvény aszimptotájáig. Az életkor függő változások részletes felfedésére a nemlineáris szigmoid modellt alkalmaztunk. A legjobb szigmoid illeszkedés akkor volt elérhető a koraszülött csoportban, amikor az ADJ kor szerepelt, mint független változó ( $R^2=0,68$ ), míg a PNA kor függvényében vizsgálva a regressziós koefficiens értéke

alacsonyabb ( $R^2=0,52$ ). Az érett újszülött csoportban a nemlineáris függvényillesztés egyik életkorszámítási módszernél sem hozott jó eredményt ( $R^2=0,12$ , az ADJ kor esetén, és  $R^2=0,11$  a PNA kor esetén). Amikor azonban a kora- és érett újszülött csoportot együtt modelleztük, a közös adathalmazra egy közös szigmoid görbe volt illeszthető az ADJ kor függvényében ábrázolva ( $R^2=0,5$ ). A vizuális tapasztalat hatásának igazolására reziduális analízist végeztünk, ami a közös illeszkedési modellt az ADJ kor esetén alátámasztotta ( $F(1,240)=1,03$ ,  $p=0,3112$ ), a PNA kor esetén ( $F(1,240)=62,37$ ,  $p=1.02e-13$ ) azonban nem. Sigmoid görbeillesztés segítségével a DW központot a 6,98 ADJ hétnél találtuk, ami nagyon hasonló a PR-VEP P1 latenciákhoz tartozó DW központhoz. Mivel az alanyok egy részét egyszer (független minták), más részét többször vizsgáltuk (nem független minták) (ld. 5. táblázat), az adatokat újra mintavételeztük Monte Carlo módszerrel. A szimuláció során az adatok függetlenségét szimulálva minden gyermek esetén csak egy random mérést vettünk figyelembe. Az eredmények 1000 szimulációt elvégezve gyakorlatilag megegyeztek. A legfontosabb paraméterek átlagait és standard hibáit adtuk meg:  $F(1,173)=1,280\pm 0,0285$ ,  $p=0,3322\pm 0,00618$ , DW központ= $7,37\pm 0,0140$  és  $F(1,173)=52,74\pm 0,213$ ,  $p=1,811e-10\pm 2,07e-11$ , DW központ= $0,170\pm 0,0148$  az ADJ, ill. PNA kor függvényében illesztett adatok esetén.

Az alsó ábracsoportban jól látható, hogy a koraszülötteknél, vagy nagyon fiatal érett újszülötteknél 260-318 ms körüli P1 latencia regisztrálható a -1,8-3 ADJ hét környékén (éretlen állapot), ami a 15-16. ADJ hétre lecsökken a felnőttekre jellemző 95 ms körüli értékre (érett állapot). Nemlineáris görbeillesztés és reziduális analízis megerősítette, hogy ennek a paraméternek a fejlődése az ADJ kor skálán a két csoport adataira illesztett szigmoid függvényel modellezhető ( $F(1,357)=1.08$ ;  $p=0.2996$ ;  $R^2= 0.9195$ ). Közös modell azonban nem állítható fel, ha az adatokat a PNA kor függvényében ábrázoltuk ( $F(1,357)=148.84$ ;  $p<1e-25$ ;  $R^2=0.5542$ ). A szigmoid függvény inflexiós pontja 7,22 ADJ hétnél található, ami megfeleltethető a DW központnak.

Általános lineáris modell paraméterek			Statisztikai analízis		
csoport	lejtés	intercept	R <sup>2</sup>	F	P
ADJ	0,0153	1,23	0,24	26,46	1,7e-006
PRE	(0,0094 0,0212)	(0,92 1,54)			
ADJ	0,0186	1,83	0,11	18,56	2,9e-005
FULL	(0,01 0,027)	(1,61 2,06)			
PNA	0,015	1,12	0,23	25,07	3,0e-006
PRE	(0,009 0,021)	(0,784 1,46)			
PNA	0,018	1,82	0,10	17,86	4,1e-005
FULL	(0,0098 0,027)	(1,59 2,06)			

**6. táblázat** Általános lineáris korrelációs és regressziós model. A zárójelben lévő adatok a 95%-os konfidencia intervallumra utalnak. ADJ: korrigált kor; PNA: posztnatális kor; FULL: érett újszülött (full-term); PRE: koraszülött (preterm).



**18. ábra.** A különböző életkorban egyidejűleg regisztrált a DRDC-VEP fázis a P1 latencia értékek függvényében ábrázolva. A négyzetek a koraszülötteket, a körök az érett újszülötteket jelölik. Az illesztett függvény egy a két csoport együttes adataira illesztett lineáris regressziós egyenes ( $R^2=0.45$ ;  $F(1,240)=172.1$ ;  $p<0.0001$ ). A regressziós egyenes egyenlete az ábrán látható.

Az eredmény, hogy a DRDC-VEP-fázis eltolódása korrigált korfüggő, felvetette annak lehetőségét, hogy a változás összefüggést mutat a PR-VEP szintén ADJ függő latencia csökkenésével. Ennek alátámasztása céljából megvizsgáltuk a korrelációt a P1-VEP latencia és a DRDC-VEP-fázisok között. A 18. ábrán látható, hogy az összes vizsgálati ülés eredményét figyelembe véve közepesen erős lineáris korreláció mutatkozik a P1 latencia logaritmus és a DRDC-VEP fázis között ( $R^2=0.45$ ;  $F(1,240)=172.1$ ;  $p<0.0001$ ). A

regressziós egyenest az ábrán jelöltem. Bár a függvény láthatóan jobban illeszkedik a koraszülött csoport adataira, ez pusztán annak tudható be, hogy a koraszülötteket szélesebb időablakban volt módunk vizsgálni.



## Összefoglalás és következtetés

### **Korábban érvényesülő vizuális inger hatása a koraszülötteken**

Kutatásainkban elsőként a sztereolátás megjelenését tanulmányoztuk DRDC-VEP-el, majd összehasonlítottuk a PR-VEP eredményekkel kora- és érett újszülötteknél abból a célból, hogy vizsgálhassuk a korábban érvényesülő vizuális inger hatását. Igazoltuk, hogy a látás normális fejlődésének két mutatójára (PR- és DRDC-VEP) merőben más hatást gyakorol a koraszülött csoportban 2 hónappal korábban érvényesülő plusz vizuális inger. A PR-VEP latenciáját nem befolyásolja az extra stimulus, ami alátámasztja, hogy a látópálya érése előre programozott folyamat. 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 érésre, hiszen a kérgi feldolgozást is feltételező binokuláris látás a koraszülötteknél ugyanúgy kialakul a 4. posztnatális hónap környékén, mint az éretteknél. A DRDC-VEP-ek fázisváltzásait követve azonban azt találtuk, hogy a megjelenést követő DRDC-VEP-fázisváltzás korrigált életkor, azaz ontogenetikai program függő.

Számtalan tanulmány vizsgálja 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) Károsodás lehetséges mechanizmusa a szinapszisok kialakulásának, a számfeletti szinapszisok eliminálásának, vagy a neuronok differenciálódásának zavarában nyilvánulhat meg. A lehetséges serkentő hatás háttérben tapasztalatfüggő idegi pályák aktivációja, a szinapszis produkció időbeliségének, mértékének és mintázatának befolyásolása húzódhat meg. (Bourgeois, Jastreboff et al. 1989)

A korábbi, koraszülöttek látásfejlődését kutató vizsgálatok nem tisztázták, hogy létezik-e vizuális tapasztalat által felgyorsított kérgi érés. Weinacht és munkatársainak legátfogóbb vizsgálata pl. sem a látásélesség, sem az orthoptikai paraméterek fejlődésében nem igazolt pozitív hatást. (Weinacht, Kind et al. 1999) A sztereolátás azonban ennél komplexebb folyamat; feltételezi az összehangolt szemmozgásokat, kielégítő látásélességet, ép retinokortikális vezetést és a kéregben kialakuló szem specifikus zónák, pl. ODC-k, illetve azok felsőbb kapcsolatainak kialakulását. Egy tanulmány sem vizsgálta eddig emberben a plusz vizuális inger hatását a sztereolátás fejlődésére a prekritikus periódusban. Bizonyítékok

vannak azonban arra állatokban, hogy a prekritikus periódusban érvényesülő tapasztalat befolyásolja a genetikailag meghatározott sejt elrendeződést és az ODC-k kialakulását (Crowley and Katz 2000; Katz and Crowley 2002; Feller and Scanziani 2005). Hogy miként befolyásolja, és mi állhat ennek hátterében, arról az irodalomban az alábbi adatok találhatóak:

A prekritikus periódus kezdetén, amikor a thalamikus axonok betörnek a vizuális kéregbe, az éretlen retina erősen korrelált aktivitásba kezd, amit **retinális hullámoknak** hívunk. A szomszédos ganglion sejtek egymással szinkron rövid akciós potenciál burstokban tüzelnek, amit hosszabb aktivitási szünet követ. Ez a tüzelési mintázat valószínűtlenné teszi, hogy a két szemhez tartozó ganglionsejtek egy időben tüzeljenek, és ezáltal jelzést ad a jobb, ill. a bal szemből érkező inputok aktivitás-függő rendeződéséhez. Valójában a spontán retinális aktivitás váltja ki a CGL szem-specifikus szegregációját?! (Grubb and Thompson 2004)

A prekritikus periódus jelentős részében egyidejűleg megfigyelhető a fényre való válaszkészség és a retinális hullámok. Vadászgöreynek dCGL-jében és vizuális kérgében már két héttel a szemnyitás előtt is igazoltak fényre adott választ.(Krug, Akerman et al. 2001; Akerman, Grubb et al. 2004) A korai vizuális aktivitás fejlődésére gyakorolt hatását alátámasztja az a tény, hogy az állat sötétben történő felnevelése már a szemnyitás előtt befolyásolhatja a retinán és a CGL-en belüli neurális körök finom módosulásait. (Akerman, Smyth et al. 2002; Tian and Copenhagen 2003) Továbbá egerekben kimutatták, hogy a retinális hullámok a szemnyitást követően is fennmaradnak kb. 2 hétig. (Demas, Eglén et al. 2003) A vizuális inger prekritikus periódusban történő manipulációja esetén tehát figyelembe kell venni, hogy az mind az inger által kiváltott, mind a spontán aktivitást befolyásolja.

A kérdés, hogy a sötétben történő nevelés befolyásolja-e az agykérgi körök, ODC-k fejlődését a prekritikus periódus során, még megválaszolásra vár. Crair és mtsai. macskákban elektrofiziológiával és optikai képalkotó technikával igazolták, hogy a szemnyitással egy időben történő binokuláris depriváció nem gátolja az ipszilaterális inputok megerősödését (bár a kialakuló kapcsolatok némileg gyengébbek voltak, mint a kontrol állatokban). (Crair, Gillespie et al. 1998) Míg újabb kísérletek eredménye szerint a vizuális tapasztalás módosítja a vizuális kérgi körökben a szinaptikus input erejét és a szinaptikus tüskét, de nem a tüskék motilitását. (Desai, Cudmore et al. 2002; Majewska and Sur 2003; Wallace and Bear 2004) Jelen ismereteink alapján nem megítélhető, hogy ezek mennyiben befolyásolják az ODC-k és a binokularitás alakulását.

Bizonyítékok vannak arra, hogy a szem specifikus CGL és vizuális kortex rétegek kialakulásáért aktivitás független komponensek, molekuláris markerek is felelősek. Ilyen

például a retinogenukláris projekcióban kimutatható cink-ujj fehérje, a *Zic2* transzkripció faktor, mely a nem kereszteződő retinális ganglionsejtekeben magasabb koncentrációban található, mint a kereszteződő, kontralaterális CGL-en végződő rostokban. (Herrera, Brown et al. 2003) Hasonló preszinaptikus markerek jelenléte a genikulokortikális rendszerben is feltételezhető, ami egy előre meghatározott minta szerint irányíthatja a thalamikus axonok ODC-k-be történő rendeződését.

A fenti adatok tükrében az ODC-k prekritikus periódusban zajló kifejlődésében a genetikailag előre programozott vagy a teljesen aktivitásfüggő modell kizárólagos szerepe valószínűtlen, sokkal elképzelhetőbb, hogy molekuláris jelek módosítják az aktivitás függő fejlődést, vagy az alapvetően aktivitás független folyamatot újra modellezi a környezeti ingerek sokasága, és a spontán retinális aktivitás.

Vizsgálatunkba, a látórendszer intakt volta mellett, egészséges kora és érett újszülötteket vontunk be, az egyetlen változó a koraszülötteknél jelentkező extra vizuális inger volt. Eredményeink a vizuális tapasztalat binokuláris rendszerre gyakorolt erős stimuláló hatását igazolták a prekritikus periódus során. Irodalmi adatok szerint a binokularitás megjelenése ugyanis egybeesik a kritikus periódus kezdetével, ennek fényében tehát a koraszületés ténye a kritikus periódus korábbi kezdetét is jelenthetné. Ennek fontos terápiás konzekvenciája is lehetne az amblyopia szempontjából: abnormális vizuális inger okozó állapotok, mint esotropia és anisometropia esetén ugyanis a minél korábbi optikai vagy sebészi kezelés jelentősen javítja a várható eredményt. A terápia megkezdésének optimális időpontja tehát a kritikus periódus kezdete (Birch 2012), ami eredményeink szerint a koraszülöttek esetén nem a posztkonceptuális, hanem a posztnatális kor függvénye.

## **A DRDC-VEP-ek fázisváltozásai**

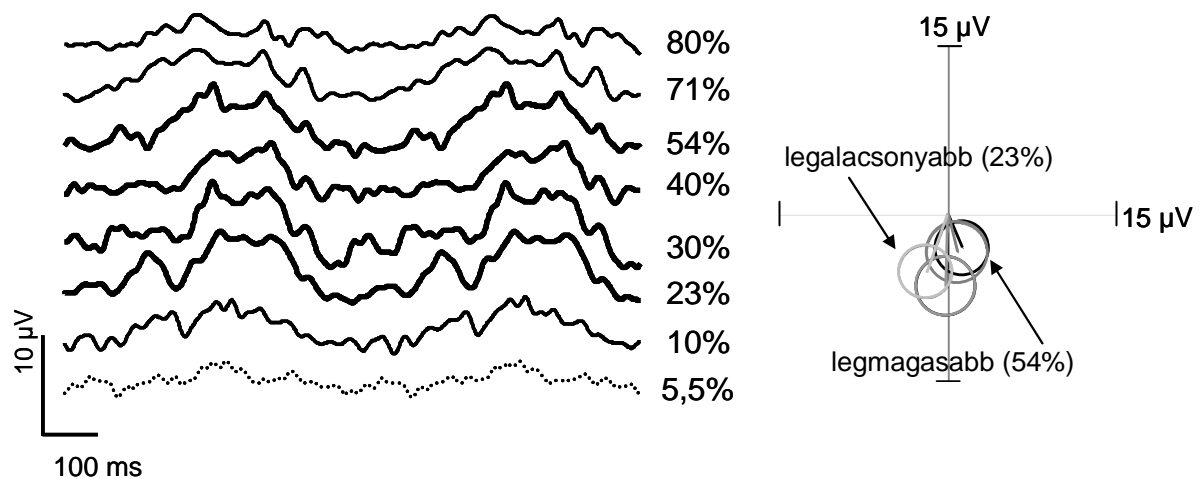
Vizsgálataink során összehasonlítottuk a megjelenést követő fázisváltozásokat a kora és érett újszülött populációban.

Megállapításaink:

1. Elsőként írtuk le a DRDC-VEP-ek esetén megfigyelhető életkor függő fázisváltozást, ami a vezetési idő rövidülésének indirekt jele lehet.
2. Míg felnőttek esetén a 3,75 Hz-es stimulusfrekvencia esetén regisztrált DRDC-VEP válaszok jellemzően a stimulus fundamentális frekvenciájának megfelelőek, addig csecsemőknél jellemzően F2-szignifikanciát találtunk.
3. A második harmonikusnak megfelelő válasz az óramutató járásával ellentétes irányba tolódik az életkor változásával.
4. Középerős korreláció igazolható a P1 latenciacsökkenés és a DRDC-VEP fázisváltozás között.
5. A fázisváltozást a kora és érett újszülött csoportban összevetve a ADJ kor függvényében átfedett, míg a PNA-kor függvényében szignifikánsan eltért az életkorra jellemző fázis a két csoportban.
6. Mindez a DRDC-VEP megjelenést követő ontogenetikailag programozott érést sugallja. (Jando, Miko-Barath et al. 2012)

## **A luminancia kontraszt érzékenység érése és a DRDC-VEP**

A VEP latenciaváltozása/fáziseltolódása jellemzően a feldolgozási idő és/vagy a vezetési sebesség rövidülésének a jele. (Regan 1988) Habár DRDC-VEP éréseéről egy vizsgálat sem számolt be korábban, munkacsoportunk korábbi közleményei leírtak hasonló fázisváltozást felnőttekben. (Marko, Miko-Barath et al.; Marko, Kiss et al. 2009) Markó és mtsai. 2009-ben közölt publikációjában a luminancia kontraszt DRDC-VEP-ekre gyakorolt hatását írja le. Míg magas és alacsony kontraszt szinteken (80, 71, 10, 5,5%) az F2 szignifikáns válaszok aránya kisebb mértékű, közepes kontrasztszintek esetén (54-től 23%-ig) ez az arány jelentős. Enyhe, de szignifikáns fáziseltolódás figyelhető meg egy szűk fázistartományban az F1-válaszok esetén.(Marko, Miko-Barath et al. 2012) Munkacsoportunk még nem publikált adata, hogy a szignifikáns F2 válaszok esetén a kontraszt-indukálta fáziseltolódás kifejezettebben jelen van. (19. ábra)



**19. ábra.** A bal oldali panel egy felnőtt vizsgálati alany reprezentatív, különböző luminancia kontraszt szintek esetén regisztrált DRDC- VEP-jét mutatja. A DRDC-VEP-eket 8 eltérő kontrasztérték mellett regisztráltuk fentről lefele a legmagasabtból a legalacsonyabbig láthatóak a regisztrátumok. A mintaváltási frekvencia 1,875 Hz volt. A vékony vonallal jelölt válaszokban csak F1 szignifikancia volt igazolható, míg a sötétített VEP-ek esetén a 2. harmonikus is szignifikáns volt. A  $T^2_{\text{kör}}$ -statisztika alapján a pontozott vonallal jelölt, legalacsonyabb kontraszt mellett felvett EEG nem tartalmazott stimulus szinkron választ. A sötétített szinuszoid válaszok frekvenciakettőződése jól látszik, mely hasonlít a csecsemőknél tapasztalható F2 szignifikáns válaszokra.

A jobb oldali ábrarész a 54% és 23% közötti kontrasztértékek mellett regisztrált válaszok F2-szignifikáns Fourier komponensének vektografikus ábrázolásai. A körök nem tartalmazzák az origót, ezért a válasz stimuluszinkron. Megfigyelhető egy óramutató járásával megegyező irányú fáziseltolódás a legalacsonyabb (23%-os) kontraszttól a legmagasabb (54%-os) fele haladva.

A fentiek felvetik a kérdést, hogy vajon a luminancia kontraszt érzékenység fejlődése csecsemőknél is felelős lehet-e a DRDC-VEP fázisának eltolódásáért? Számos vizuális percepcióval kapcsolatos vizsgálat írja le a luminancia kontraszt érzékenység (LKÉ) fejlődését emberben. (Bosworth and Dobkins 2008; Norcia, Tyler et al. 1990; Allen, Banks et al. 1993) Norcia és mtsai. eredményei szerint a LKÉ érése a leggyorsabb az első 10 élethétben, amikor a kontraszt érzékenység 4-5-szörösére nő minden téri frekvencia esetén. A 10. hetet követően alacsony téri frekvenciák esetén állandó marad a LKÉ, ám a magasabb téri frekvenciák esetén ezt követően egy elnyújtott érzékenységi küszöb csökkenés figyelhető meg. Összességében az első 6 posztnatális hónapban a kontraszt érzékenység tízszeresére nő, amikor is megközelíti a felnőttekre jellemző értéket. (Norcia, Tyler et al. 1990)

Alacsony luminancia kontraszt szinteken a magnocelluláris (MC) rendszer válaszai dominálnak, ezért általánosan elfogadott, hogy a luminancia kontraszt érzékenység magnocelluláris rendszer túlsúlyú funkció. (Merigan and Maunsell 1993; Lee, Pokorny et al. 1990) Dobkins eredményei szerint a születéskori gesztációs kornak két hónapos korban hatása van a luminancia kontraszt érzékenység fejlődésére, de nincs a szín kontraszt érzékenységre. Ez a megfigyelés arra utalhat, hogy a MC rendszert fejlődését sokkal inkább befolyásolja a terhesség hossza, mint a parvocelluláris (PC) rendszer fejlődését. (Bosworth and Dobkins

2008) A gesztációs kor szignifikáns hatása azt sugallja, hogy a luminancia-kontraszt feldolgozásának érése inkább egy előre programozott folyamat, amit genetikai/biológiai tényezők határoznak meg, és a korrigált kor jellemzi. Ez azt sejteti, hogy a MC-rendszer érését kevésbé befolyásolja az extra vizuális tapasztalat. A prenatális környezetnek annyiban lehet azonban szerepe a MC rendszer fejlődésére, hogy a MC neuronok nagyobb méretéből adódóan a PC neuronokénál jelentősebb metabolikus igénnyel bírnak.

A LKÉ növekedésének legintenzívebb időszaka (0-6 hónap) átfedést mutat a DRDC-VEP fázisának gyors változásával, ez alátámasztja feltételezésünket, miszerint a LKÉ hozzájárulhat a DRDC-VEP fázisának megjelenés utáni változásáért.

### **A luminancia érése, és annak DRDC-VEP-re gyakorolt lehetséges hatása**

Egy további tényező, ami befolyásolhatja a DRDC-VEP fázisát (latenciáját), a stimulus luminanciája. Markó és mtsai. 2012-ben publikált vizsgálata szerint jelentős, az óramutató járásával megegyező irányú fáziseltolódás figyelhető meg a luminancia csökkenésével párhuzamosan a felnőttek F1 szignifikáns DRDC válaszában. Ez a fáziseltolódás ugyan összhangban van a PR-VEP és PERG esetén szintén megfigyelhető latencia növekedéssel, ám annál nagyobb mértékű. Alacsonyabb luminancia szintek esetén felnőtteknél is megfigyelhető F2 szignifikáns DRDC-VEP válasz. Összefoglalva ezek az eredmények azt sugallják, hogy a stimulus luminanciájának csökkentése hatására fellépő fáziseltolódás, illetve megjelenő F2-szignifikáns válasz, nem pusztán a retinális feldolgozási és a retinokortikális vezetési idő megnyúlásának köszönhetőek, hanem a kérgi feldolgozás késésének vagy a feldolgozási idő megnövekedésének is.

A luminancia kontraszt és stimulus luminancia DRDC-VEP-re gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok szerint sem az alacsony kontraszt, sem a csökkent luminancia nem befolyásolta jelentősen a DRDC-VEP-ek amplitúdóját, ezért az újszülöttek-csecsemők alacsonyabb luminancia és kontrasztérzékenysége ellenére a DRDC-VEP-ek már néhány hónapos korban megbízhatóan kiválthatóak. (Marko, Kiss et al. 2009; Marko, Miko-Barath et al. 2012)

## **A P1 latencia és a DRDC-VEP fázis változásának korrelációja**

A P1 latencia-csökkenése és a DRDC-VEP fázis-változása hasonló, időbeli lefolyást mutatott. A korrigált kor függvényében vizsgálva közös logaritmikus függvény illeszthető a kora és érett újszülött csoport egyedi latenciadataira, bár az illeszkedés mértéke kisebb a DRDC-VEP esetén, mint a PR-VEP-nél ( $R^2 = 0,5$  ill.  $0,9195$ ). Mivel a DRDC-VEP fázis és a PR-VEP latencia között középérős korreláció igazolódott ( $R^2 = 0,45$ ), a P1-latencia csökkenésének ismert okai befolyásolhatják a DRDC-VEP érését is. Habár nincs megegyezés a P1 anatómiai eredetét illetően, fMRI-vel kombinált VEP vizsgálatok szerint a P1 a V1-ből és annak környékéről eredeztethető. (Bonmassar, Anami et al. 1999; Di Russo, Martinez et al. 2002) A P1 latencia alapvetően az ingerület kéregbe történő megérkezését mutatja, ami a retinális aktivációs idő, a retinától a CGL-en át a kéregbe történő ingerülettovábbításnak és feltehetően az iniciális kérgi eseményeknek a függvénye. (Lee, Pokorny et al. 1990) Jelenleg általánosan elfogadott, hogy a P1 latencia a genikulooccipitális pálya funkcionális markere. (Tsuneishi and Casaer 1997) A P1 latencia csökkenése a látórendszer folyamatos érésére utal. A myelinizáció folyamata a 28. gesztációs hét környékén veszi kezdetét és a valamikor az 1-2. életév környékén fejeződik be. (Brecelj 2003; Atkinson 1984) MRI, VEP és post mortem vizsgálatok is igazolták, hogy a myelinizáció több lépcsőben, nem pedig lineárisan zajlik: (Tsuneishi and Casaer 1997; Lee, Birtles et al. 2012) a terhesség második trimeszerében még kevésbé intenzív, a 38. hét környékén azonban rapiddá válik. (Huppi, Warfield et al. 1998) A gyors ütemű csökkenés egészen a 18. korrigált hét környékéig tart, amikor is P1 latencia nagy mintaméret esetén megközelíti a felnőttekre jellemző értéket. Ezt követően egy elnyújtott, kis mértékű latenciacsökkenés következik, ami párhuzamba állítható a myelinizáció lelassulásával. (Roy, Barsoum-Homsy et al. 1995) VEP vizsgálatok eredményei tükrében -bár a vizuális kéreg fejlődése felgyorsulhat koraszülöttekben-, a radiáció optika éréséről ez nem mondható el, ezért a P1 latencia csökkenése egy korrigált kor függő folyamat. (Madan, Jan et al. 2005)

## **Váltás az F1 és F2 szignifikancia között**

A longitudinális vizsgálatok folytatása szükséges, hogy tisztázzuk a DRDC-VEP fázis változásának okait. Azokra a még nyitott kérdésre is választ kellene találni, hogy miért

történik a 10 hónapos - 3 éves kor közötti intervallumban valamikor egy váltás az F1 és F2 szignifikáns DRDC-VEP válaszok között, miért tűnik el a fáziskettőződés? Vajon szerepe van ebben a myelinizáció lezárulásának? A vizsgálat folytatása előtt azonban még néhány technikai probléma is megoldásra vár: az említett életkorban a gyermekek figyelme nagyon megosztott, a szemüveg viselését rosszul tűrik, így egy szemüveg nélküli stimulus kidolgozása lenne optimális, ez zajlik jelenleg.



## Konklúzó

Vizsgálatsorozatunkban elsőként igazoltuk, hogy az idő előtti vizuális tapasztalatnak a binokularitás fejlődésére serkentő hatása van. E ténynek nem csak tudományos, hanem gyakorlati, klinikai szempontból is óriási a jelentősége, hiszen kevés vizuális funkcióról tudott ezideig, hogy arra a korábban érvényesülő vagy extra inger fejlesztőleg hat. Koraszülöttek és látászavarban szenvedő csecsemők esetében objektíven is alátámasztja a korai fejlesztő programok keretében alkalmazott vizuális fejlesztés létjogosultságát és szükségességét.

Vizsgálatainkban rámutattunk, hogy a binokularitás megjelenésének időpontja postnatális korfüggő. Ezen eredményeinknek a klinikai gyakorlatban, vagyis a közvetlen betegellátásban is alkalmazható haszna van. Optimálisan a postnatális kor függvényében kell amblyopiára hajlamosító tényezők esetén (anizometropia, strabismus) a korai diagnózist felállítani és a kezelést elkezdeni. Pl. egy, a vártnál 3 hónappal előbb, 6. hónapra megszületett koraszülött esetében akár már a 1-2. korrigált élet hónap környékén. Szerencsére hazánkban a koraszülöttek a ROP esetleges fennállásának szűrése céljából is ebben a fiatal életkorban nagy arányban esnek át gyerek szemészeti vizsgálaton, azonban külföldön nem mindenütt van ez így.

Igazoltuk, hogy DRDC-VEP megjelenést követő fázisváltozása, majd későbbi második és első harmonikus közti váltása a DRDC-VEP-ek elnyújtott érését mutatja, vagyis a binokularitás megjelenésével a térlátás fejlődése még közel sem zárul le. Jelen adataink alapján ezekhez a változásokhoz jelentősen hozzájárul a myelinizáció érése, azonban a luminancia kontraszt érésének szerepe sem zárható ki.

## Mellékletek:

### 1. számú melléklet: Szülői tájékoztató VEP-vizsgálatról

Kedves Szülők!

A szem az egyik legfontosabb érzékszervünk. A gyermek látása születéskor éretlen, mert az agy fejlődése még nem fejeződött be. A látásért felelős agyi központok az első hónapokban környezeti ingerek hatására válnak éretté. Ennek a bonyolult fejlődési folyamatnak a nyomon követésére egyetemünkön új programot indítottunk.

Agyi elektromos hullámok vizsgálatával megállapítjuk a gyermek látásának aktuális fejlettségi szintjét, és segítségével **korán felfedezhetjük az eseteleges szembetegségeket**. Amennyiben rendellenességet észlelünk, azonnal szemész szakorvoshoz irányítjuk a gyermeket. Önöknek is lehetőségük nyílik, hogy részt vegyenek a vizsgálatban.

A vizsgálat **ingyenes, egyszerű, veszélytelen**. A vizsgálat hasonlít a rutinszerűen alkalmazott elektroencephalográphiás (EEG) vizsgálatához, nem fájdalmas, semmiféle károsodást, szövődményt nem okoz. Gyermekük fejére 3 EEG elektródot helyezünk fel. A csecsemőt egy számítógép-monitorról kb. 50 cm-re helyezük el kényelmes hordozókosárban, vagy a szülő ölében. A monitoron megjelenő mintázatot a gyermek egy vörös-zöld szemüvegen keresztül nézi. A vizsgálat során a gyermeknek összesen 3-5 percig szükséges a monitorra nézni, ez idő alatt számítógéppel gyűjtjük az agyi jeleket, melyeket utólagos feldolgozás során értékelünk.

**A vizsgálat helyszíne: Pécs, Szigeti út 12.**  
**PTE-Általános Orvostudomány Kar Központi Épülete**  
Élettani Intézet-Humán Elektrofiziológiai Laboratórium  
I. emelet balra, az Intézet bejáratánál kihelyezett telefonon  
Dr. Jandó Gábor docens úr telefonszámát (31634) kell beütetni

Bejelentkezés:

Tel.: (munkaidőben): 72-536-000 (automata központ) 31634 mellék

A mellék számát az automata központ esetén azonnal tárcsázhatják a készülékükről, kézi kapcsolás esetén a telefonkezelő jelentkezéséig kell várni.

06 30/ 300-80-92 Dr. Mikó –Baráth Eszter

Dr. Jandó Gábor  
egyetemi docens

2. számú melléklet: Beleegyező nyilatkozat VEP vizsgálathoz

**Beleegyező nyilatkozat**  
**Vizuális kiváltott válasz vizsgálathoz**

Beleegyezem, hogy gyermekemnél...

Név:

Születési idő:

a térlátás kialakulásának tanulmányozásához a mellékelt szülői tájékoztatóban részletezett módon a vizsgálatot a PTE-ÁOK Élettani Intézet Humán Elektrofiziológiai Laboratóriumában elvégezzék.

Kérem, hogy rendellenességre utaló eredmény esetén írásban értesíteni szíveskedjenek.

Pécs, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Aláírás

**Hozzájáruló nyilatkozat személyes adatok kezeléséhez**

Az írásban és szóban kapott tájékoztatás alapján az 1992. évi LXIII. törvény *a személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról* 3. § (1) a) értelmében hozzájárulok a vizsgálathoz szükséges személyes adataim kizárólag tudományos kutatás céljából történő kezeléséhez. Hozzájárulásomat azzal a feltétellel adom, hogy a kezelt személyes adataimat a kutatás lezárultával az adatkezelők megsemmisítik.

Név: \_\_\_\_\_

Lakcím: \_\_\_\_\_

Pécs, \_\_\_\_\_

## Köszönetnyilvánítás

---

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **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 Katin 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** orvostanhallgatót és **Nemes Vanda** kutatótársamat a publikációk nyelvi ellenőrzésében nyújtott segítségükért.

Külön szeretnék köszönetet mondani az Élettani Intézet szakdolgozói közül **Harsányi Zsófiának, Sabáliné Udvarácz Ildikónak, Czimmermann Beátának, Kovács Jánosnének, Konyovitsné Schultesz Annának, Inkó Sándornének és Takács Tibornének** a vizsgálatok során nyújtott és egyéb tengernyi segítségükért.

Köszönöm **Telkes Ildikónak, Buzás Péternek** és **Gálosi Ritának** a sok-sok baráti hangvételű útmutatást, amit oktatóként és kutatóként is kaptam tőlük.

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 fáradtságot 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.

## Hivatkozások

---

- 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.
- Aslin, R. N. (1977). "Development of binocular fixation in human infants." *J Exp Child Psychol* **23**(1): 133-50.
- Atkinson, J. (1984). "Human visual development over the first 6 months of life. A review and a hypothesis." *Hum Neurobiol* **3**(2): 61-74.
- Barnes, G. R., R. F. Hess, et al. (2001). "The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia." *J Physiol* **533**(Pt 1): 281-97.
- Barrett, B. T., A. Bradley, et al. (2004). "Understanding the neural basis of amblyopia." *The Neuroscientist* **10**(2): 106-117.
- Barry, J. C. and H. H. König (2003). "Test characteristics of orthoptic screening examination in 3 year old kindergarten children." *Br J Ophthalmol* **87**(7): 909-16.
- Berardi, N., T. Pizzorusso, et al. (2000). "Critical periods during sensory development." *Curr Opin Neurobiol* **10**(1): 138-45.
- Birch, D. G., E. E. Birch, et al. (1992). "Retinal development in very-low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids." *Invest Ophthalmol Vis Sci* **33**(8): 2365-76.
- Birch, E. (2012). "Vision: Looking to develop sight." *Nature* **487**(7408): 441-2.
- Birch, E., D. Birch, et al. (1993). "Breast-feeding and optimal visual development." *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* **30**(1): 33-8.
- Birch, E. and B. Petrig (1996). "FPL and VEP measures of fusion, stereopsis and stereoacuity in normal infants." *Vision Res* **36**(9): 1321-7.
- Birch, E. E. (1993). Stereopsis in infants and its developmental relation to visual acuity. *Early visual development: normal and abnormal*. S. K. New York, Oxford University Press: 221-36.
- Birch, E. E., J. Gwiazda, et al. (1982). "Stereoacuity development for crossed and uncrossed disparities in human infants." *Vision Res* **22**(5): 507-13.
- Birch, E. E., J. Gwiazda, et al. (1983). "The development of vergence does not account for the onset of stereopsis." *Perception* **12**(3): 331-6.
- Birch, E. E., D. R. Stager, et al. (1990). "Prospective assessment of acuity and stereopsis in amblyopic infantile esotropes following early surgery." *Invest Ophthalmol Vis Sci* **31**(4): 758-65.
- Birnholz, J. C. (1985). "Ultrasonic fetal ophthalmology." *Early Hum Dev* **12**(2): 199-209.
- Bonmassar, G., K. Anami, et al. (1999). "Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI." *Neuroreport* **10**(9): 1893-7.
- Bosworth, R. G. and K. R. Dobkins (2008). "Chromatic (Red/Green) and luminance contrast sensitivity in fullterm and 'Late' preterm infants: Effects of early visual experience on magnocellular and parvocellular pathway processing." *Journal of Vision* **8**(17): 46-46.
- 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.
- Brecelj, J. (2003). "From immature to mature pattern ERG and VEP." Doc Ophthalmol **107**(3): 215-24.
- Brown, A. M., V. Dobson, et al. (1987). "Visual acuity of human infants at scotopic, mesopic and photopic luminances." Vision Research **27**(10): 1845-1858.
- Brown, A. M. and M. Yamamoto (1986). "Visual acuity in newborn and preterm infants measured with grating acuity cards." Am J Ophthalmol **102**(2): 245-53.
- Cabelli, R. J., A. Hohn, et al. (1995). "Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF." Science **267**(5204): 1662-6.
- Catford, G. V. and A. Oliver (1973). "Development of visual acuity." Archives of disease in childhood **48**(1): 47.
- 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.
- Dagnelie, G., M. J. de Vries, et al. (1986). "Pattern reversal stimuli: motion or contrast?" Doc Ophthalmol **61**(3-4): 343-9.
- Daw, N. (2005). Visual development, Springer.
- Demas, J., S. J. Eglon, et al. (2003). "Developmental loss of synchronous spontaneous activity in the mouse retina is independent of visual experience." J Neurosci **23**(7): 2851-60.
- 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.
- Di Russo, F., A. Martinez, et al. (2002). "Cortical sources of the early components of the visual evoked potential." Hum Brain Mapp **15**(2): 95-111.
- Dobson, V., D. L. Mayer, et al. (1980). "Visual acuity screening of preterm infants." Invest Ophthalmol Vis Sci **19**(12): 1498-505.
- 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.
- Finnstrom, O. (1971). "Studies on maturity in newborn infants. 3. Neurological examination." Neuropadiatrie **3**(1): 72-96.
- Galli, L. and L. Maffei (1988). "Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life." Science **242**(4875): 90-1.
- 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.
- Gwiazda, J., J. Bauer, et al. (1989). "Binocular function in human infants: correlation of stereoptic and fusion-rivalry discriminations." J Pediatr Ophthalmol Strabismus **26**(3): 128-32.
- Harayama, K., T. Amemiya, et al. (1981). "Development of the eyeball during fetal life." J Pediatr Ophthalmol Strabismus **18**(4): 37-40.
- Harding, G. F., J. Grose, et al. (1989). "The pattern reversal VEP in short-gestation infants." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **74**(1): 76-80.
- Held, R. (1989). "Perception and its neuronal mechanisms." Cognition **33**(1-2): 139-54.

- Held, R. (1993). Two stages in the development of binocular vision and eye alignment. Early visual development: normal and abnormal. K. Simmons. New York, Oxford University Press: 250-257.
- Herrera, E., L. Brown, et al. (2003). "Zic2 patterns binocular vision by specifying the uncrossed retinal projection." Cell **114**(5): 545-57.
- Hess, R. F. (2001). "Amblyopia: site unseen." Clin Exp Optom **84**(6): 321-336.
- Hollenberg, M. J. and A. W. Spira (1972). "Early development of the human retina." Can J Ophthalmol **7**(4): 472-91.
- Hubel, D. H. (1995). Eye, Brain, and Vision, Henry Holt and Company.
- Hubel, D. H. and T. N. Wiesel (1970). "Stereoscopic vision in macaque monkey. Cells sensitive to binocular depth in area 18 of the macaque monkey cortex." Nature **225**(5227): 41-2.
- Hubel, D. H. and T. N. Wiesel (1977). "Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex." Proc R Soc Lond B Biol Sci **198**(1130): 1-59.
- 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.
- Huppi, P. S., S. Warfield, et al. (1998). "Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns." Ann Neurol **43**(2): 224-35.
- Imamura, K., H. Richter, et al. (1997). "Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia." Neurosci Lett **225**(3): 173-6.
- Isenberg, S. J., L. Apt, et al. (1998). "Development of tearing in preterm and term neonates." Arch Ophthalmol **116**(6): 773-6.
- 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.
- Johnson, A. T., F. L. Kretzer, et al. (1985). "Development of the subretinal space in the preterm human eye: ultrastructural and immunocytochemical studies." J Comp Neurol **233**(4): 497-505.
- Julesz, B. (1972). "Cyclopean perception and neurophysiology." Invest Ophthalmol **11**(6): 540-8.
- 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.
- Julesz, B., T. V. Pappathomas, et al. (1971). Foundations of cyclopean perception, University of Chicago Press Chicago.
- Kanonidou, E., F. A. Proudlock, et al. "Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: an eye movement investigation." Invest Ophthalmol Vis Sci **51**(7): 3502-8.
- Katz, L. C. and J. C. Crowley (2002). "Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns." Nat Rev Neurosci **3**(1): 34-42.
- Kennedy, K. A., M. A. Ipson, et al. (1997). "Light reduction and the electroretinogram of preterm infants." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **76**(3): F168-73.
- Kinney, J. A. (1977). "Transient visually evoked potential." J Opt Soc Am **67**(11): 1465-74.
- Knudsen, E. I. (2004). "Sensitive periods in the development of the brain and behavior." J Cogn Neurosci **16**(8): 1412-25.
- Kovacs, I., U. Polat, et al. (2000). "A new test of contour integration deficits in patients with a history of disrupted binocular experience during visual development." Vision Res **40**(13): 1775-83.
- 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.

- Leaf, A., A. Gosbell, et al. (1996). "Long chain polyunsaturated fatty acids and visual function in preterm infants." Early Hum Dev **45**(1-2): 35-53.
- 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.
- Lee, J., D. Birtles, et al. (2012). "Latency measures of pattern-reversal VEP in adults and infants: different information from transient P1 response and steady-state phase." Investigative ophthalmology & visual science **53**(3): 1306-1314.
- LeVay, S., T. N. Wiesel, et al. (1980). "The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys." J Comp Neurol **191**(1): 1-51.
- Levelt, C. N. and M. Hubener "Critical-period plasticity in the visual cortex." Annu Rev Neurosci **35**: 309-30.
- 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.
- Magoon, E. H. and R. M. Robb (1981). "Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopic study." Arch Ophthalmol **99**(4): 655-9.
- 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.
- McDonald, M., S. L. Sebris, et al. (1986). "Monocular acuity in normal infants: the acuity card procedure." Am J Optom Physiol Opt **63**(2): 127-34.
- Merigan, W. H. and J. H. Maunsell (1993). "How parallel are the primate visual pathways?" Annu Rev Neurosci **16**: 369-402.
- Miezin, F. M., J. Myerson, et al. (1981). "Evoked potentials to dynamic random-dot correlograms in monkey and man: a test for cyclopean perception." Vision Res **21**(2): 177-9.
- Morale, S. E., B. G. Jeffrey, et al. (2002). "Preschool Worth 4-Shape test: testability, reliability, and validity." J AAPOS **6**(4): 247-51.
- Mori, T., K. Matsuura, et al. (2002). "Effects of the duration of early strabismus on the binocular responses of neurons in the monkey visual cortex (V1)." Invest Ophthalmol Vis Sci **43**(4): 1262-9.
- Norcia, A. M. and C. W. Tyler (1985). "Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life." Vision Res **25**(10): 1399-408.
- Norcia, A. M., C. W. Tyler, et al. (1990). "Development of contrast sensitivity in the human infant." Vision Res **30**(10): 1475-86.
- O'Dell, C. and R. G. Boothe (1997). "The development of stereoacuity in infant rhesus monkeys." Vision Res **37**(19): 2675-84.
- 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.
- Parks, M. M. (1969). "The monofixation syndrome." Transactions of the American Ophthalmological Society **67**: 609.
- Petrig, B., B. Julesz, et al. (1981). "Development of stereopsis and cortical binocularity in human infants: electrophysiological evidence." Science **213**(4514): 1402-5.
- Porciatti, V. (1984). "Temporal and spatial properties of the pattern-reversal VEPs in infants below 2 months of age." Hum Neurobiol **3**(2): 97-102.
- Preslan, M. W. and A. Novak (1998). "Baltimore Vision Screening Project. Phase 2." Ophthalmology **105**(1): 150-3.
- Provis, J. M., D. van Driel, et al. (1985). "Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer." J Comp Neurol **233**(4): 429-51.
- Rakic, P. (1976). "Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey." Nature **261**(5560): 467-71.
- Rakic, P. (1979). Genesis of visual connections in the rhesus monkey. Developmental Neurobiology of Vision, Springer: 249-260.
- 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.
- Reinhold, V. N. (1986). Handbook of recording engineering. New York.
- Robinson, J. and A. R. Fielder (1990). "Pupillary diameter and reaction to light in preterm neonates." Arch Dis Child **65**(1 Spec No): 35-8.
- Robinson, J. and A. R. Fielder (1992). "Light and the immature visual system." Eye **6**(2): 166-172.
- Robinson, J., M. J. Moseley, et al. (1991). "Light transmission measurements and phototherapy eyepatches." Arch Dis Child **66**(1 Spec No): 59-61.
- Robinson, J., M. J. Moseley, et al. (1989). "Eyelid opening in preterm neonates." Arch Dis Child **64**(7 Spec No): 943-8.
- Robinson, R. J. (1966). "Assessment of gestational age by neurological examination." Arch Dis Child **41**(218): 437-47.
- 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.
- Shatz, C. J. and M. P. Stryker (1978). "Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation." J Physiol **281**: 267-83.
- Shimojo, S., J. Bauer, Jr., et al. (1986). "Pre-stereoptic binocular vision in infants." Vision Res **26**(3): 501-10.
- Simon, J. W. (2002). "A Randomized Trial of Atropine Vs. Patching for Treatment of Moderate Amblyopia in Children." Evidence-Based Ophthalmology **3**(4): 180-181.
- Slater, A. M. and J. M. Findlay (1975). "Binocular fixation in the newborn baby." J Exp Child Psychol **20**(2): 248-73.
- Taylor, M. J., R. Menzies, et al. (1987). "VEPs in normal full-term and premature neonates: longitudinal versus cross-sectional data." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **68**(1): 20-7.
- 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.

- Tsuneishi, S. and P. Casaer (1997). "Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway." Brain Dev **19**(8): 547-51.
- 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.
- Wiesel, T. N. and D. H. Hubel (1963). "Single-Cell Responses in Striate Cortex of Kittens Deprived of Vision in One Eye." J Neurophysiol **26**: 1003-17.
- Worth, C. (1903). Squint. Its causes, pathology, and treatment. Philadelphia, Blakiston.
- Yuodelis, C. and A. Hendrickson (1986). "A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development." Vision Res **26**(6): 847-55.