MTA Doktori Értekezés Összefoglalója

A humán kognitív, alvási és epilepsziás agykérgi elektromos tevékenység rétegelvezetéses vizsgálata

Dr. Ulbert István

MTA Természettudományi Kutatóközpont Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet Összehasonlító Pszichofiziológiai Csoport

Budapest, 2013

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	3
CÉLKITŰZÉSEK	4
Módszertani kutatások A kognitív funkciók rétegelemzéses vizsgálata Az alvási oszcillációk rétegelemzéses vizsgálata Az epilepsziás tüskézés rétegelemzéses vizsgálata	4 5 5 5
EREDMÉNYEK	6
Módszertani kutatások A hemodinamikai és rétegelvezetéses jelek egyidejű regisztrációja	6
A kognitív funkciók rétegelemzéses vizsgálata Az elülső cinguláris kéreg aktivitása a különböző feladatokban Az ismétlés feldolgozása az anteroventrális temporális lebenyben	7 8
Az alvási oszcillációk rétegelemzéses vizsgálata A K-komplex kérgi forrásai A lassú oszcilláció kérgi forrásai A lassú oszcilláció térbeli terjedésének vizsgálata	10 11 12
Az epilepsziás tüskézés rétegelemzéses vizsgálata Az interiktális tüskézés tulajdonságai a hippokampuszban Az interiktális tüskézés tulajdonságai a szubikulumban Az interiktális tüskézés tulajdonságai a kéregben Az egysejt aktivitás és az interiktális tüskézés kapcsolata	13 14 16 17
ÖSSZEFOGLALÁS	19
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	20
IRODALOMJEGYZÉK	21
AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	23
AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK	24
A TELJES ÉLETMŰ TUDOMÁNYMETRIAI MUTATÓI	24

BEVEZETÉS

Az élővilág evolúciójának egyik legösszetettebb eredménye az emberi agykéreg. Az emberi agykéreg nemcsak egy nagymértékben felskálázott állati rendszer, hanem unikális, az állatvilágtól eltérő sejtmorfológiai és ideghálózati összeköttetésbeli tulajdonságok jellemzik (Elston, 2003; Elston et al., 2006; Herculano-Houzel et al., 2007). Ezek a különleges tulajdonságok tették lehetővé többek között az absztrakt emberi gondolkodás kifejlődését, valamint ebben az összetett rendszerben kialakuló hibák okozhatnak bizonyos emberre jellemző betegségeket, például az epilepsziát.

Az állatvilágtól nagyban eltérő kognitív képességek a tagolt emberi nyelv kialakulásával teljesedtek ki, mely képességek hátterében a memória fontos szerepet kapott. Különösen a tényekre irányuló memória az, ami segítheti a hatékony emberi kommunikáció kialakítását. A tényekre irányuló memória megszilárdítása emberben az alvás lassú hullámú fázisában történik, így az alvás és a kognitív folyamatok szoros összefüggésben állnak egymással (Huber et al., 2004; Vyazovskiy et al., 2008). Hasonló összefüggéseket találhatunk az alvás és az epilepszia vonatkozásában. Az egyik orvosi szállóige szerint "Az alvás és az epilepszia hálótársak.". Az epilepsziák egy része előszeretettel manifesztálódik az alvás-ébrenléti ciklus határán, illetve a mély alvási fázisokban (Halasz, 2012; Steriade, 2003). Az állatvilágban a kutya kivételével az emberhez hasonló nem szimptómás epilepszia betegség természetesen csak igen ritkán fordul elő, ellentétben a számos mesterségesen előállított állatmodellel.

Megítélésünk szerint mind az emberi kognitív képességek, mind az emberi alvás, mind az emberi epilepszia nagymértékben különbözik az állatvilágban megjelenő hasonló képességektől, illetve állapotoktól. Ezért a kognitív, alvási és epilepsziás állatmodellek vizsgálatának eredményei az emberre mechanisztikusan nem vonatkoztathatóak.

A korrekt modellalkotás egyik kritériuma az, hogy egy bizonyos szinten ismerjük meg azt a rendszert, amiről modellt szeretnénk alkotni. Ha tehát összehasonlítható sejt illetve ideghálózati szintű modellt szeretnénk kidolgozni valamely fent említett funkció vizsgálatára állatban, akkor legalábbis megfigyelhetővé kellene tenni az adott funkcióban az emberi agykéreg sejt és hálózati szintű működését. A sejt és hálózati szintű működés megfigyelése olyan módszereket követel, amelyekkel megfelelő téri és időbeli felbontással rögzíthetjük az egyes elemi idegi folyamatokat: az akciós potenciálokat, a serkentő és gátló posztszinaptikus és egyéb transz-membrán áramokat.

Ezeknek az elemi idegi folyamatoknak a megismerésére használatos módszerek mind a mai napig invazív agyi behatolást igényelnek, tehát nem meglepő, hogy vizsgálatuk egészséges emberben nem megvalósíthatóak.

A gyógyszer rezisztens epilepszia betegség sebészi kezelése során olyan ablakot nyitottunk az emberi agyra, melyben invazív beavatkozások segítségével az elemi idegi működések egy részét közvetlenül regisztrálni tudtuk (Ulbert et al., 2001a; Ulbert et al., 2001b; Ulbert et al., 2004a; Ulbert et al., 2005).

Az agykéregben lejátszódó elemi idegi folyamatok megfigyelésére sokcsatornás rétegelektród rendszert fejlesztettünk ki, melyhez hasonlót korábban állatkísérletekben használtunk (Mehta et al., 2000a; Mehta et al., 2000b). A rétegelvezetések jelentősége abban rejlik, hogy az agykérgi rétegek szintjén nagy tér és időbeli felbontásban tudunk elektrofiziológiai adatokat rögzíteni a vizsgált kérgi régió idegi aktivitásáról. A rétegelektródok segítségével lehetővé vált a szakirodalomban először a skalpon illetve az agy felszínén mért potenciálteret generáló áramforrások pontos agykérgen belüli, intrakortikális lokalizációja, valamint a kapcsolt sejtaktivitás pontos tér és időbeli dinamikájának leírása.

Az intrakortikális áramforrások és a sejtaktivitás elemzése segítségével meghatározhatjuk, mely elemi idegi folyamatok vesznek részt a vizsgált agyi elektromos tevékenység kialakításában. Az anatómiai és elektrofiziológiai adatok összevetésekor pedig megállapíthatjuk az elemi idegi folyamatok kérgi rétegek szerinti eredetét.

CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásaink elsődleges célja az volt, hogy felderítsük, milyen nagy léptékű és helyi hálózati és sejtszintű idegi mechanizmusok felelősek az emberi agykérgi kiváltott válaszok, oszcillációs jelenségek, valamint patológiás események kialakulásáért. Három alapvető agyi működési módot vettünk részletes vizsgálat alá; a kognitív az alvási és az epilepsziás folyamatokat. Kutatásaink felfedező, leíró jellegűek, hiszen eddig még mások által feltáratlan területet céloztunk meg. A következőkben összefoglalt konkrét feladatokat tűztük ki magunk elé kutatásaink során:

Módszertani kutatások

- Az intraoperatív rétegelvezetések technikai kidolgozása és hazai bevezetése.
- A krónikus alvási rétegelvezetések technikai kidolgozása és hazai bevezetése.

- A rétegelvezetések valamint a klasszikus ECoG módszerek együttes alkalmazásának kidolgozása és hazai bevezetése
- Szimultán elektromos és hemodinamikai regisztráló rendszer kidolgozása.
- Az elektrofiziológiai és az anatómiai adatok fúziójának kidolgozása.

A kognitív funkciók rétegelemzéses vizsgálata

- Az elülső cinguláris kéreg és az anteroventrális temporális lebeny kognitív feladatok alatti tevékenységének vizsgálata.
- A kognitív feldolgozásban résztvevő idegsejt populációk aktivitásának és a szinaptikus/transz-membrán áramok dinamikájának leírása.
- A kérgi mikro-régiók ingerfeldolgozási stratégiájának leírása.

Az alvási oszcillációk rétegelemzéses vizsgálata

- Az alvási oszcillációk (K-komplex, lassú oszcilláció) rétegelvezetéses elemzőmódszereinek kidolgozása.
- A K-komplexhez kötött elektromos tevékenység szinaptikus/transz-membrán forrásainak és az akciós potenciál aktivitás dinamikájának agykérgi rétegek szerinti karakterizálása.
- A K-komplex nagyléptékű leírása ECoG elvezetések segítségével.
- A lassú oszcillációhoz kötött elektromos tevékenység szinaptikus/transz-membrán forrásainak és az akciós potenciál aktivitás dinamikájának agykérgi rétegek szerinti karakterizálása.
- A lassú oszcilláció terjedésének nagyléptékű leírása ECoG elvezetésekben, nemlineáris módszerek segítségével.

Az epilepsziás tüskézés rétegelemzéses vizsgálata

- A interiktális tüskékhez kapcsolódó szinaptikus/transz-membrán és akciós potenciál tevékenység kérgi rétegek szerinti vizsgálata.
- A laterális temporális lebeny és a hippokampusz valamint a szubikulum aktivitásának elektrofiziológiai vizsgálata interiktális tüskézés alatt.
- Az interiktális tüskézés epilepsziás hálózatban betöltött funkciójának elemzése.
- Az interiktális tüskézéshez kapcsolódó akciós potenciál aktivitás leírása.

EREDMÉNYEK

Módszertani kutatások

A hemodinamikai és rétegelvezetéses jelek egyidejű regisztrációja (1)

Célunk egy olyan epilepsziás páciensekbe ültethető optikai-elektrofiziológiai regisztráló eszköz (1/1. ábra) és feldolgozó rendszer kifejlesztése volt, mellyel pont spektroszkópiát (1/2. ábra) és lézer-doppler áramlás méréseket tudtunk végezni, egyidejűleg a rétegelvezetésekkel. A spektroszkópia segítségével meghatározhatjuk az oxi- és deoxihemoglobin koncentrációkat, a lézer-doppler mérések segítségével következtetni tudunk a helyi véráramlás sebességére, a rétegelvezetésekkel pedig regisztrálni tudjuk a helyi idegi tevékenységet (Keller et al., 2009).

A kifejlesztett optóddal (1/4. ábra) készült lézer-doppler áramlás mérések jól mutatták a helyi véráramlási sebesség változását a szívciklus függvényében, hasonlóan az irodalmi adatokhoz (Basano et al., 2001; Montgomery et al., 1995).

A hemoglobin koncentrációk változását lélegzet visszatartásos feladatban vizsgáltuk és azt találtuk, hogy a lélegzet visszatartása után a deoxihemoglobin koncentráció megnőtt és az oxihemoglobin koncentráció lecsökkent (1/5. ábra), ami szintén megfelel az irodalmi adatoknak (Thomason et al., 2005).

Az elektrofiziológiai és hamodinamoikai tevékenység összehasonlításához a klinikai kérgi elektromos ingerlést vettük igénybe, mivel az ingerlés egyébként is az epilepszia kivizsgálási protokoll része, tehát plusz megterhelés nem érte a beteget (1/3. ábra). A beültetett rács elektródokon keresztül bipolárisan ingereltük a kérget rövid (500 ms) és hosszú (5 sec) áram sorozatokkal, 50 Hz-es sorozaton belüli frekvenciával, a sorozatokat 6 sec illetve 8 sec-os időközökben ismételtük (1/6. ábra).

Rövid időtartamú ingerlés után oxihemoglobin növekedést találtunk 2 sec-os csúcs latenciával, valamint együttes deoxihemoglobin csökkenést tapasztaltunk, melynek csúcs latenciája 3 sec volt. A megnövekedett oxigenizáció az ingerlés után 5-6 sec-al tért vissza az alapvonalra. Az áramforrás sűrűség analízis a rövid ingerlés időtartama alatt serkenési folyamatokat, áram nyelőt mutatott az a középső rétegekben, míg a felső rétegekben áram forrás volt látható. Az ingerlést követően, az offset válasz során áram forrásokat, tehát valószínűleg gátlási folyamatokat, kifelé irányuló membrán áramokat regisztráltunk a középső és mély rétegekből (1/6b. ábra).

A hosszú ingerlés erőteljesen átrendezte a hemodinamikai válasz előzőekben tapasztalt szerkezetét. Egyrészt a hosszú ingerrel kiváltott hemoglobin koncentráció változás a rövid ingerhez képest annak tízszeresére nőtt, másrészt az oxi- és deoxihemoglobin koncentráció a válasz kezdeti fázisának kivételével ellenkezően változott. Az áramforrás sűrűség szerkezete kevésbé dinamikusan változott, leginkább az offset válasz amplitúdója nőtt meg a rövid ingerléssel összehasonlítva (1/6a. ábra).

Megállapítható tehát, hogy az ingerlés tartama nem lineárisan változtatja meg a hemodinamikai választ, az elektrofiziológiai válasz viszont közel lineárisan változott ingerlés hosszúságának változásával. A hemodinamikai és idegi válaszok kapcsolatának általunk előzőekben állatkísérletekben kimutatott nem-linearitása tehát a fenti paradigmában emberen is kimutatható volt (Devor et al., 2003). Eredményeink arra utalnak, hogy a kidolgozott optikai-elektrofiziológiai regisztráló módszer jól hasznosítható a humán idegi és hemodinamikai kölcsönhatások kutatásában (Keller et al., 2009)(Keller et al., 2009).

A kognitív funkciók rétegelemzéses vizsgálata

Az elülső cinguláris kéreg aktivitása különböző feladatokban (2)

Kutatásainkban rétegelektródokkal vizsgáltuk az idegsejt populációk szinaptikus/transz-membrán áramainak valamint az idegsejt populációk akciós potenciál tevékenységének változásait az elülső cinguláris kérgi régiók (2/1. ábra) egyes rétegeiben különböző kognitív feladathelyzetben: egyszerű választás, késleltetett szó felismerés, rímelés, akusztikus össze nem illési feladat, betű felismerési feladatban (2/2. ábra). A kérgi generátorok tér és időbeli dinamikájának feltárása érdekében arra kerestünk választ, hogy a vizsgált kérgi mikro-régiók részt vesznek-e több kognitív feladat feldolgozásában, továbbá arra, hogy ez a részvétel milyen idegi mechanizmusokra épül, valamint hogy ezek a feldolgozási folyamatok mely kérgi rétegekhez kötöttek.

Minden feladat nagymértékű szinaptikus/transz-membrán és soksejt aktivitást váltott ki az elülső cinguláris kérgi területeken, de emellett a vizsgált kérgi mikro-régiók rétegek szerinti differenciált válaszait tártuk fel különös tekintettel a hiba felismerésre, az újdonságra, a feladat nehézségére és az orientációra (2/3. ábra).

A legerősebb választ az inger időpillanata után 300-800 ms-al regisztráltuk, mely rendszerint együtt járt a kéreg felszíni rétegeire lokalizálódó áram forrással és csökkent akciós potenciál aktivitással (2/4a, b. ábra), mely arra utal, hogy a szupragranuláris

rétegekben aktív gátlási folyamat indult be a viselkedéses válasz ideje alatt. Ezt a gátlást rendszerint egy áram nyelő követte szintén a szupragranuláris rétegekben az inger után 800-1400 ms-os latenciával (2/4c. ábra), mely tevékenység a gátló válasz utáni visszacsapó serkentéssel magyarázható. A szupragranuláris rétegében észlelt aktív gátlás meglehetősen általános válasz volt több kognitív feladat esetén is, mely gátlást követő visszacsapó serkentés fontos integrációs ablakot nyithat a további ingerfeldolgozásra.

Kimutattuk a szinaptikus/transz-membrán és soksejt mérések segítségével, hogy az egyes vizsgált mikro-régiók több különböző feladat és a feladaton belüli kontraszt hatására is hasonlóan aktiválódnak. Emellett a különböző feladatra adott lokális válaszok között világosan kimutatható különbségeket is tapasztaltunk, tehát nem egy sztereotip, hanem feladatonként árnyalt feldolgozást találtunk az elülső cinguláris mikro-régiókban (2/5. ábra).

Kimutattuk továbbá, hogy az elülső cinguláris kéreg felső rétegeiben a különböző kognitív feladatok (szómemória, kakukktojás feladat) az inger után 500-700 ms-os latenciával modulálják a helyi théta aktivitás teljesítményét (2/6. ábra).

A feladatokhoz kapcsolódó, régiók közötti théta-sávbeli fázis viszonyok kimutatására megvizsgáltuk az elülső cinguláris kéreg és számos iEEG módszerrel egyszerre regisztrált kérgi régió aktivitását. A legtöbb kognitív feladatban szignifikáns théta-sávbeli fázis szinkronizációt tapasztaltunk a 200-700 ms-os latenciákon az elülső cinguláris és temporális, frontális és hippokampális régiók között (2/7. ábra). A théta fázis szinkronizációs adataink arra utalnak, hogy a vizsgált kognitív feladatokban az egyes elülső cinguláris kérgi mikro-régiók aktívan részt vesznek az elosztott, sok lebenyre lokalizálódó idegi hálózat működésében.

Eredményeink azt mutatják, hogy a különböző feladatokra adott kérgi válasz rétegek szerinti eredete átfed egymással a vizsgált milliméter alatti felbontásban. Mivel mind az áramforrás sűrűséget, mind a soksejt aktivitást nagy részben a helyi egy, vagy néhány kérgi kolumnán belüli idegi tevékenység határozza meg, ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy az egyes kognitív feladat típusok idegi feldolgozásában térben és időben azonos, vagy legalábbis nagyon közeli hálózatok vesznek részt az elülső cinguláris régióban.

Az ismétlés feldolgozása az anteroventrális temporális lebenyben (3)

Kutatásaink célja, a kognitív feladatok által kiváltott idegi aktivitás elemi folyamatainak lokalizálása, az akciós potenciálok és a szinaptikus/transz-membrán áramok szintjén az anteroventrális temporális kérgi mikro-régiókban és agykérgi rétegekben. A

rétegelektródos mérésekkel a makroszkópos megfigyeléseknél pontosabb eredményeket kaphatunk az egyes agyi régión belüli, illetve az agyi régiók közötti hálózati kapcsolatok tér és időbeli dinamikájáról. A rétegelektródos mérések eredményeit összevetve a már jól ismert makroszkópos mérési eredményekkel jobban meghatározhatóvá válhatnak az egyes EEG, iEEG, ECoG és MEG mintázathoz tartozó elemi idegi mechanizmusok.

Az új és az ismételt, előzőleg már bemutatott szavak által kiváltott idegi aktivitást vizsgáltuk az inferotemporális kéregben (3/1. ábra). A szómemória tesztben a kísérleti személy elsődleges (explicit) feladata volt az ismételt szó felismerése és a rá adott motoros válasz, míg a hosszúság megállapítási és igeragozási tesztekben a szavak ismétlődése, új, vagy előzőleg már bemutatott mivolta rejtett (implicit) volt, nem az ismétlés feldolgozása volt ezekben az esetekben az elsődleges feladat.

Rétegelvezetéses mérésekkel kimutattuk, hogy az inferotemporális és perirhinális területeken a korai válasz ~120ms-os latenciával kezdődött az inger bemutatása után mind az újdonság, mind az ismételt szavakra, melynek csúcsa ~170 ms-nál jelentkezett (3/2. ábra). Ezeken a korai latenciákon az áramforrás sűrűség mélységi eloszlása egy középső (III-IV) rétegbeli áram nyelőt mutatott, ami megfelel egy előre csatolt bemenetnek, mely a megnövekedett soksejt aktivitással együtt értelmezve serkentő típusú posztszinaptikus folyamatot jelent (3/3. ábra). A bemeneti serkentés forrása valószínűleg az alacsonyabb rendű vizuális régiók kimeneti rostjai lehettek, melyek a kéreg középső rétegeiben végződnek. A korai áram nyelőhöz hasonló latenciákon jelentkező akciós potenciál tevékenység növekedés is alátámasztja a megfigyelt áramforrás sűrűség mintázatot: aktív, előre csatolt serkentési folyamatok túlsúlya látható a bemeneti rétegekben a korai válasz esetén. A korai latencia tartományban (0-220 ms) sem az inferotemporális, sem a perirhinális régióban nem tapasztaltunk szignifikáns ismétlési hatást sem az áramforrás sűrűség, sem a soksejt mérésekben.

Kimutattuk továbbá, hogy a legkorábbi ismétlési hatás mind az inferotemporális, mind a perirhinális régióban ~250 ms-latenciával jelentkezett. A legerősebb ismétlési hatás a soksejt aktivitás mély rétegbeli csökkenése volt az új szavak által kiváltott válaszhoz viszonyítva mindkét régióban. A soksejt tevékenység ismétléshez kapcsolt csökkenésével együtt az ~500 ms-os latencia tartományban a középső rétegbeli kitartott nyelő csökkenése járt együtt (3/3. ábra), ami a helyi serkentési mechanizmusok fokozatos mérséklődésével magyarázható.

Az entorhinális kéregben kimutattuk, hogy a kiváltott válasz ~200 ms-os latenciával jelentkezett, jóval később, mint az inferotemporális és perirhinális régióban. A korai kérgi

tevékenység áramforrás profilja szintén jelentős eltérést mutatott. Az entorhinális kéreg esetében mind a felszíni, mind a mély rétegekben áram nyelőket találtunk, melyek különböző mértékben voltak áram forrásokkal körülvéve. A válasz korai szakaszában (0-300 ms) ismétlési hatást sem áramforrás sűrűség, sem soksejt aktivitás mérésekkel nem sikerült kimutatni (3/4. ábra).

A legkorábbi ismétlési hatás az entorhinális kéregben ~300 ms-os latenciával jelentkezett. Kimutattuk, hogy ellentétben az inferotemporális és perirhinális hatásokkal, az entorhinális kéregben az ismételt szavak nagyobb szinaptikus/transz-membrán és soksejt aktivitást váltottak ki mind a felszíni, mind a mély rétegekben. A fokozott sejttüzelés a válasz 300-600 ms-os latencia tartományában együtt járt a felszíni és mély áram nyelők növekedésével, tehát az ismétlésre adott válasz ebben a régióban serkentési folyamatokkal magyarázható (3/4. ábra).

Eredményeink arra utalnak, hogy az anteroventrális temporális lebenyben az ismétlés és az újdonság feldolgozása alapvetően szekvenciális és térben elosztott folyamat, valamint a vizsgált mikro-régiók különféle feldolgozási stratégiát követnek. A korai idegi válaszban az egyes újdonságtartalmában különböző vizuális szavak feldolgozása nem tér el egymástól. A válasz későbbi szakaszában jelenik meg a helyi idegi folyamatokban az újdonság-ismétlés diszkrimináció, mely kérgi régiónként különböző idegi mechanizmusokkal jöhet létre.

Az alvási oszcillációk rétegelemzéses vizsgálata A K-komplex kérgi forrásai (4)

Epilepsziás betegeken a parietális és frontális területeken (4/1. ábra) vizsgáltuk az alvási oszcillációk kérgi rétegeloszlását elsőként a szakirodalomban (Cash et al., 2009; Csercsa et al., 2010). Részletesen kidolgoztuk a krónikus rétegelektród beültetés technikai feltételeit és a vizsgálatok forgatókönyvét. Létrehoztunk egy kombinált rétegelektródos és konvencionális klinikai rács, szalag elektródos elvezető rendszert, mely segítségével az operáció alatt, illetve krónikusan tudunk elvezetni intrakortikális, valamint szubdurális potenciálokat.

Kimutattuk, hogy az emberi K-komplexek nagyméretű kérgi régiókra terjednek ki (4/1. ábra), és nagy amplitúdójú felszíni negatív komponense az idegsejtek csúcsi dendritikus nyúlványain keletkezik az agykéreg felső rétegeiben (4/2A. ábra). Kimutattuk továbbá, hogy a K-komplex prominens negatív komponense alatt az agyhullámok teljesítménye nagymértékben lecsökken (4/3A3. ábra) és ezzel szinkronban az egyes agysejtek aktivitása is

a minimumra esik (4/3A2. ábra). Hipotézisünk szerint az emberi K-komplex meghatározó felszíni negatív komponense nem más, mint az úgynevezett inaktív állapot, ami a lassú oszcilláció egyik fázisa (4/2C. ábra). Az inaktív állapot alatt az agykéreg kiterjedt területei szinte kikapcsolt, inaktív állapotba kerülnek, az agysejtek tevékenysége drasztikusan lecsökken egy rövid időre.

Mivel a K-komplex véletlenül előforduló hangingerek hatására is kiváltható emberben (4/2B. ábra), az így kialakult inaktivitásnak fontos szerepe lehet normális esetben az alvás védelmében, valamint a visszacsapó serkentés hatására az epilepsziás működésekben. Eredményeink egy könnyen megfigyelhető, nem kóros, univerzálisan előforduló emberi EEG jelenséget kötnek össze a sejtmembrán áramok és az idegsejt aktivitás megfigyelésén keresztül a már ismert állatkísérletes mechanizmusokkal. Eredményeinket felhasználva az alvási és epilepsziás EEG jelenségek, mechanisztikus idegrendszeri modellekben széleskörűen értelmezhetővé válhatnak.

A lassú oszcilláció kérgi forrásai (5)

Rétegelektródás mérések segítségével leírtuk a nagyagykérgi neuronhálózatok működésének egyes jellemzőit a lassú alvási oszcilláció aktív és inaktív fázisaiban epilepsziás emberben (5/1. ábra), különös tekintettel a sejt tüzelésre, a lokálisan generált áramokra, és az oszcillációs teljesítményre (Csercsa et al., 2010).

Kimutattuk, hogy az epilepsziás betegekben vizsgált lassú oszcilláció számos hasonlóságot mutat az állatkísérletekben és egészséges emberben észleltekkel összehasonlítva. Mind az oszcilláció frekvencia tartománya (5/3A, B. ábra), mind az aktív, illetve az inaktív fázisok időbeli és spektrális paraméterei nagy hasonlóságot mutattak (5/3C, D. ábra). Az alapvető hasonlóságokon kívül számos különbséget is találtunk. Kimutattuk, hogy az emberi lassú oszcilláció generálásában a felszínhez közelebb eső szupragranuláris réteg lényegesen nagyobb szerepet vállal, mint a mélyebben található infragranuláris réteg (5/6. ábra). Mind a mezőpotenciál, mind az áramsűrűség eloszlások a szupragranuláris rétegekben voltak maximálisak, ami ellentmond az eddigi állatkísérletes eredményeknek (Chauvette et al., 2010; Sakata and Harris, 2009). Az akciós potenciál tevékenység a harmadik illetve az ötödik rétegben volt a legnagyobb (5/6F. ábra), ami szintén új megfigyelés, hiszen állatban eddig az ötödik rétegben találtak maximális sejt tüzelési intenzitást (Sakata and Harris, 2009). Kimutattuk továbbá, hogy alvás alatt az ember nagyagykérgi neuronjai lényegesen kisebb frekvenciával tüzelnek (5/10. ábra), mint a

rágcsálók és macskák kérgi idegsejtjei (Steriade et al., 1993). Új eredménynek számít továbbá az a megfigyelésünk is, hogy emberben az aktív fázis kezdete az egyes kérgi rétegek között meglehetősen szinkronizáltan zajlik (5/9. ábra), ellentétben az állatkísérletes adatokkal, ahol az infragranuláris rétegeknek van időben vezető szerepe (Chauvette et al., 2010; Sanchez-Vives and McCormick, 2000).

Kutatásaink egyik igen érdekes eredménye a szupragranuláris rétegek kiemelt szerepének feltárása az emberi alvási oszcillációkban (5/7. ábra). Eredményeink azt mutatják, hogy az alvási oszcillációkhoz kötődő ECoG és EEG jelek forrásai a kéreg felső harmadából származnak, míg a mélyebb rétegek elhanyagolható szerepet játszanak az agy felszínén és a skalpon megfigyelhető potenciál mintázatok kialakításában. Ez a megfigyelés valószínűleg több okra vezethető vissza.

Anatómiai módszerekkel kimutatható, hogy különösen a főemlősök prefrontális területén elhelyezkedő piramis sejtek morfológiája nagyban elüt például a vizuális területen található idegsejtekétől, leginkább a dendrit elágazódások és a dendrit tüskék száma nagyobb prefrontálisan (Elston et al., 2006). Az apikális dendritek sűrűsége sokkal nagyobb a szuprgranuláris rétegekben, tehát a dendriteken folyó eloszlása nem egyenletes a kéregben, szupragranuláris túlsúllyal rendelkezik. Mivel a dendritek végzik a kérgi integrációs funkciókat, nagyon valószínű, hogy a magasabb rendű intelligenciáért, az emberre jellemző kognitív képességekért ez az anatómiai mintázat lehet felelős (Elston, 2003).

A szupragranuláris rétegek kifejezettebb aktivitásával kapcsolatosan a másik érdekes megfigyelésünk a calretinin pozitív (CR+) gátlósejtek egyenlőtlen rétegeloszlása volt (5/2B. ábra). Különösen emberben találtak nagy CR+ sejt sűrűséget szupragranulárisan, patkánnyal összehasonlítva (Gabbott et al., 1997). A CR+ sejtek leginkább másik gátlósejten végződnek a szupragranuláris rétegekben, míg infragranulárisan inkább a piramis sejteket idegzik be (Meskenaite, 1997). A gátlósejt-gátlósejt kapcsolat pozitív visszacsatolásként fogható fel, mely a szupragranuláris oszcillációkat erősítheti, míg a gátlósejt-piramis sejt kapcsolat egy negatív visszacsatolásként fogható fel, mely a kialakuló oszcillációs folyamatokat gátolhatja infragranulárisan.

A lassú oszcilláció térbeli terjedésének vizsgálata (6)

A lassú oszcillációt indító régiók és az oszcillációs hullámok terjedésének tulajdonságait egészséges emberben nagy felbontású skalp EEG elvezetésekben vizsgálták. Ezzel a módszerrel azt találták, hogy a lassú oszcilláció utazó hullámként viselkedik

(Massimini et al., 2004). Az epilepsziás páciensek esetében az ECoG elvezetések a skalp EEG vizsgálatoknál jóval nagyobb felbontású képét adják az agykérgi aktivitásnak (6/1. ábra). A lassú oszcilláció térbeli terjedésének jobb megértéséért csoportunk krónikusan beépített szubdurális rács elektródokkal vizsgálta a lassú oszcillációs hullámok terjedési mintázatait (6/2. ábra) nem lineáris módszerek felhasználásával (Hangya et al., 2011).

Az előzőleg egészségesekben skalp EEG regisztrációval leírt haladó hullámú (Massimini et al., 2004) terjedéssel szemben kimutattuk, hogy a lassú oszcilláció terjedése ebben az ECoG elvezetések mérettartományban (1-6cm) leginkább rövid távolságokra korlátozódik (6/3. ábra), sok esetben ugráló, tehát térben nem folyamatos terjedés mutatható ki. A terjedési mintázatok alapvetően helyi jellegűek, néhány centiméterre terjednek ki és igen sokfélék lehetnek, például rövid távú oda-vissza terjedést és cirkuláris terjedést (6/6. ábra) is gyakran megfigyeltünk (Hangya et al., 2011).

Véleményünk szerint a megfigyelt lokális típusú, komplex ECoG aktivációs minta a helyi funkcionális területek kapcsolatára jellemző, míg az EEG a globális, tehát szinte az egész agyra kiterjedő funkcionális régiók kapcsolatát tükrözheti. Eredményeink egybevágnak azokkal a megfigyelésekkel, melyek szerint a lassú hullámú alvás nem csupán egy globális agyi állapot, hanem összetett térbeli finomszerkezettel rendelkezik (Huber et al., 2004; Vyazovskiy et al., 2011).

Az epilepsziás tüskézés rétegelemzéses vizsgálata Az interiktális tüskézés tulajdonságai a hippokampuszban (7)

Altatásos műtét alatt, a hippokampusz eltávolítása előtt vizsgáltuk rétegelektródos elvezetésekben a gyrus dentatus és a cornu ammonis régiók (CA1) elektromos tevékenységet (7/1. ábra) temporális lebeny epilepsziás betegekben (Ulbert et al., 2004b).

Az altatás ellenére kivétel nélkül minden betegben kimutatható volt tüskéző, vagy oszcillátoros aktivitás a CA1 (7/1B. ábra) és a gyrus dentatus (7/1C. ábra) régiókban. A gyrus dentatusból 25-45Hz-es aktivitást vezettünk el szinte minden esetben, szklerotikus páciensekben pedig különösen nagy amplitúdójú oszcillációkat találtunk . A gyrus dentatus oszcillátoros aktivitására jellemző volt, hogy az áramforrás sűrűség és a soksejt aktivitás a granuláris rétegben gátlási hatásokat mutatott: áram forrás, mely együtt járt a soksejt aktivitás növekedésével, és kicsi széli áram nyelő, hasonlóan alacsony soksejt kisüléssel. Ezek a megfigyelések igazolni látszanak azokat a szövettani eredményeket, melyek szerint

hippokampális szklerózisban a szemcsesejtek gátlása fokozódik (Wittner et al., 2001), és ez a változás magas frekvenciájú oszcillációk, és epilepsziás kisülések megjelenésének kedvez.

A laterális temporális lebenyben és a CA1-ben hasonló mintázatú tüskézés volt megfigyelhető, aminek valószínűleg az entorhinális kéreg – hippokampusz – szubikulum – entorhinális kéreg pálya kapcsolat lehet az alapja (7/2. ábra). Az áramforrás sűrűség és soksejt aktivitás analízis a CA1 régióban serkentési mintázatot mutatott, a serkentési fázisra szinkronizálódó magas frekvenciás akciós potenciál börsztöléssel (7/3. ábra).

Megállapítható tehát, hogy altatás alatt a gyrus dentatus és CA1 régió és a laterális temporális kéreg igen aktív, így az intraoperatív elvezetések alkalmasak lehetnek a temporális epilepszia lokális és hálózati kapcsolatainak vizsgálatára. A gyrus dentatusnak szerepe lehet a kóros oszcillációk fenntartásában, hiszen a helyi reorganizáció (Magloczky et al., 2000; Wittner et al., 2001) megteremtheti ezek feltételeit, mely a gyrus dentatus széles kapcsolati rendszerén keresztül a hippokampális (Henze et al., 2002) és kérgi területekre is hatást gyakorolhat. A gyrus dentatus oszcillátoros aktivitása mintegy előfeszítve, de stabil állapotban tarthatja a kapcsolódó hippokampális struktúrákat, külső ingerek hatására az átmeneti stabilitás felborulhat, utat engedve az epilepsziás folyamatoknak. A perforáns pályán keresztül a gyrus dentatus kapcsolatban áll az agykéreggel is, így akár fiziológiás kérgi események is (pl. gamma oszcilláció, orsó) kiválthatják az epilepsziás folyamatokat.

Az interiktális tüskézés tulajdonságai a szubikulumban (8)

Szintén temporális lebeny epilepsziás betegeken vizsgáltuk altatás alatt a szubikuláris (8/1. ábra), valamint a laterális temporális kérgi interiktális tüske tevékenység tulajdonságait (Fabo et al., 2008). A hippokampusz bemeneti és kimeneti pályáinak egy jelentős része a szubikulumban kapcsolódik át, ezért nagy hangsúly kapott a szubikulum esetleges epilepsziát elősegítő szerepének kutatása (Cohen et al., 2002). Állatkísérletes modellekben, illetve in vitro humán elvezetésekben a szubikulum meglehetősen aktívnak mutatkozott, ritmikus interiktális tüskézést produkált, bár alacsonyabb frekvenciával, mint a humán gyrus dentatus (Cohen et al., 2002; Wu et al., 2006).

Kimutattuk, hogy a szubikulum - hasonlóan a korábban in vitro vizsgált szeletpreparátumokhoz - képes interiktális epilepsziás tüskék generálására in vivo körülmények között, altatás alatt is (8/2. ábra). Kimutattuk továbbá, hogy az emberi szubikulum altatásban is képes az interiktális tüskézéshez kapcsolódó, a már korábban leírt, magas frekvenciás, epilepsziára jellemző oszcillációk generálására (8/5. ábra) (Staba et al., 2004; Staba et al.,

2007). A szubikuláris tüskék megfigyelése tehát az általunk választott mérési technikával lehetséges, a szubikuláris elektromos aktivitás fuzionálható az anatómiai feldolgozás során megállapított sejtrétegekkel (8/3. ábra). Az általunk választott technikával tehát részletesebben, nagy tér és időbeli felbontásban leírhatók a tüskézés idegi mechanizmusai.

Kimutattuk továbbá, hogy a szubikulum egymástól 6-8mm távolságra elhelyezkedő területei szinkron módon aktiválódnak a tüskék alatt (8/3. ábra). A laterális temporális kérgi és a szubikuláris tüskék megjelenését vizsgálva megállapítottuk, hogy szoros időbeli kapcsolat létezik a két epilepsziás aktivitás között (8/6. ábra). A szubikuláris tüskék egyes esetekben megelőzték a kérgi tüskéket, ami felveti egy elsődleges szubikuláris tüske fókusz jelenlétét is (8/8. ábra).

Az emberi szubikulumban a szakirodalomban először sikerült kimutatni legalább kettő különböző típusú interiktális tüskét (8/4. ábra). Ez a megfigyelés alátámasztani látszik azokat az eredményeinket, melyek éber, nem altatott páciensekben az interiktális tüskék változatos viselkedését írták le nem temporális lebeny epilepsziás betegeken (Keller et al., 2010; Ulbert et al., 2004a). A gyakrabban (~73 %-ban) előforduló kisülést (I típus) a sejt test régióra koncentrált kezdeti serkentő áram nyelők jellemezték, melyek együtt jártak a soksejt aktivitás növekedésével, valamint a piramis sejt réteg megnövekedett széles spektrumú (50-250 Hz) mezőpotenciál gradiens aktivitásával (8/4, 8/5. ábra). A csúcsi dendrit régióban áram forrásokat találtunk, ami valószínűleg passzív, kiegyenlítődési áramként fogható fel. Ez a rétegeloszlási mintázat arra enged következtetni, hogy a sejt test környékén aktív depolarizációs folyamatok zajlanak, melyet a csúcsi dendritek elektrotónusos hiperpolarizációja egyenlít ki. Hasonló mintázatot már korábban is megfigyeltek állatmodellben a szubikulumban, gyors glutamáterg rekurrens serkentés esetén (Menendez de la Prida and Gal, 2004). A lassú hullám komponens alatt áram forrásokat találtunk a sejt test régióban, mely együtt járt a spektrális teljesítmény és a soksejt aktivitás csökkenésével. Véleményünk szerint, míg a korai hierpolarizáció valószínűleg aktív szinaptikus (GABA_A) gátlási komponenst tartalmaz (Cohen et al., 2002), addig a késői hiperpolarizáció egyéb, nem GABA_A áramokat foglal magában (Alger and Nicoll, 1980; Fernandez de Sevilla et al., 2006). Hasonló aktivációs mintázatot figyeltek meg emberi szubikulumban in vitro körülmények között spontán módon (Cohen et al., 2002), illetve elektromos ingerlés hatására (Huberfeld et al., 2007), ami azt mutatja, hogy a szubikulum epilepsziás aktivitása a spontán belső generálás mellett külső ingerekkel is kiváltható.

A ritkábban előforduló (~27 %) második típusú (II típus) tüske sokkal változékonyabb rétegelvezetéses profilt mutatott, mint az első típus, ami arra mutat, hogy

ennek a kisülési mintázatnak a generátor mechanizmusai kevésbé stabilak, illetve összetettebbek voltak (8/4, 8/5. ábra). A tüske kisülés kezdeti fázisát egy gyors szomatikus áram forrás jellemezte, mely együtt járt a csúcsi dendritekben észlelt áram nyelővel. Ez a mintázat konzisztens egy csúcsi dendritekre érkező serkentő bemenettel, mely ott kifelé folyó membrán áramokat kelt, míg az aktív szinaptikus dendritikus serkentés a sejt test régióban passzív kiegyenlítődési áramokat indít el (Wu and Leung, 2003). A lassú hullám komponens lefutása hasonló volt az I típusú eseményhez, itt is a korai aktív gátlás és a késői nemszinaptikus áramok szerepe valószínűsíthető. Hasonló mintázatot figyeltek meg a szubikulumban, in vitro állatmodellben a kérgi elektromos ingerlés hatását vizsgálva (Cappaert et al., 2007).

Fontos megjegyezni, hogy az eltérő áramforrás sűrűség profil mellett a II típusú kisülés alacsonyabb soksejt aktivitással és magas frekvenciás oszcillációval is járt, mint az I típusú. A tüske kisülések előfordulásának és frekvencia összetételének vizsgálata fontos diagnosztikai eredményekre vezethet. Az elektromos ingerléssel való kiválthatóság és a magas frekvenciás komponensek eloszlása alapján bizonyos esetekben jól meghatározhatóvá vált az epilepsziás fókusz elhelyezkedése (Staba et al., 2004; Staba et al., 2007; Valentin et al., 2002).

A többfajta tüskézés megfigyelése egy mikro-régión belül választ adhat arra a kérdésre, miért is annyira ellentmondásos a tüskézés megítélése klinikai körökben (Avoli et al., 2012; de Curtis and Avanzini, 2001). Kutatásaink a szakirodalomban először egyértelmű bizonyítékokat szolgáltattak arra a feltételezésre, hogy az interiktális tüskézés korántsem egységes jelenség. A különböző típusú tüskék között igen nagy mechanizmusbeli eltérések lehetnek, amik meghatározhatják ezen események pontos szerepét az epilepsziás folyamatokban.

Az interiktális tüskézés tulajdonságai a kéregben (9)

Kombinált rétegelvezetéses áramforrás sűrűség, soksejt aktivitás analízis és ECoG módszerekkel vizsgáltuk a kérgi konvexitás interiktális tüskézés mintázatát (9/1. ábra) éber, nem temporális lebeny epilepsziás betegeken. Felszíni ECoG elvezetésekben meghatároztuk az interiktális tüskézés nagy léptékű tér és időbeli eloszlását (9/2. ábra), míg a réteglevezetésekkel (9/3. ábra) regisztráltuk az egyes tüske típusokhoz tartozó mélységi elektromos tevékenységet (Ulbert et al., 2004a).

A felszíni elvezetések tér és időbeli elemzése alapján megkülönböztettünk terjedő és helyben generált tüskéket egy adott rétegelektródos elvezetési helyen, mely egy adott rács elektród közvetlen környezetében helyezkedett el (9/2. ábra). A terjedő tüskézés esetében ECoG elvezetésekben kimutattuk, hogy a tüskék terjedési sebessége az 0.05-0.1 m/s-os sebességtartományba esik. Kimutattuk, hogy a rétegelvezetéssel detektálható interiktális tüske-hullám kisülések egy korai tranzienst követő lassú hullámból állnak (9/3. ábra).

Kimutattuk továbbá, hogy a tüske korai tranziense alatt a kéreg meghatározott rétegeinek serkentési folyamata dominál. Egy adott rétegelvezetési helyen csak egy esetben találtunk mind terjedő mind helyben generált tüskét, legtöbbször csak egy fajta tüske volt megfigyelhető. A terjedő tüskék esetében kettő fajta, rétegeloszlásában jól elkülönülő áramforrás sűrűség profilt mutattunk ki. A gyakrabban előforduló *granuláris* mintázat (9/3. ábra) jellemzője a korai IV rétegi serkentő áramok és megnövekedett soksejt aktivitás volt, melyet később a III és V rétegek aktivitása követett. A ritkábban előforduló *szupragranuláris* mintázatra (9/4. ábra) az I-III rétegek kezdeti fokozott serkentési tevékenysége volt a jellemző, mely később beterjedt a mélyebb rétegekbe is (Ulbert et al., 2004a). A *helyben generálódott* tüskék rétegelemzése az V rétegben mutatott ki magas kezdeti serkentő aktivitást, mely később beterjedt a felső rétegekbe (9/5. ábra). Kimutattuk továbbá, hogy a kezdeti serkető típusú gyors aktivitás után kialakuló lassú hullám együtt jár a szupragranuláris rétegekben tapasztalható elhúzódó hiperpolarizációs jelenséggel, mely egyes esetekben a soksejt aktivitás csökkenésével is társul.

Eredményeink alapján a következő hipotézist tudjuk felállítani. Az interiktális tüske indítása az V rétegi piramis sejtekhez kötődik, ahonnan a korai aktivitás előre csatoló kapcsolatokon terjed és a IV rétegben okoz helyi serkentést, mely serkentés tovább terjed a felszíni és mély rétegekbe. Az epilepsziás tüske terjedés széli zónájára a felszíni rétegek serkentési folyamatai a jellemzőek. A rétegelvezetések finomabb analízisével tehát elkülöníthetjük az epilepsziás hálózat egyes elemeit, a hálózatban betöltött szerepük szerint, összevetve az elektrofiziológiai adatokat a szövettani vizsgálatokkal, pontosan meghatározhatjuk a generátorok kérgen belüli elhelyezkedését.

Az egysejt aktivitás és az interiktális tüskézés kapcsolata (10)

Az előzőekben ismertetett, tüskézéshez kötődő áramforrás sűrűség és soksejt aktivitás vizsgálatával kimutattuk, hogy a kezdeti tranziens aktivitás összességében megnövekedett sejt tüzeléssel jár. Mivel a soksejt aktivitás elemzése nem diszkriminál az egyes sejtek között,

tovább vizsgáltuk az egyes kiválogatott sejtek (10/1. ábra) és a tüske-hullám kapcsolatát (Keller et al., 2010).

Meglepő módon, a kiválogatott egyes sejteknek csak a fele (48 %) mutatott a tüskézéshez kapcsolódó tüzelési ráta változást, a kisülés 500 ms-os környezetében vizsgálva. A kisülés alatt modulációt mutató sejtek 27%-ánál a tüzelési ráta a korai tranziens tüske alatt (a csúcshoz viszonyítva 35 ms-on belül) növekedést mutatott az alapvonali aktivitáshoz képest (a tüske csúcsa előtti 1000 ms). A lassú hullám alatt a modulált sejtek 50 %-a a tüzelési rátáját lecsökkentette.

A kisülés alatt az egyes modulált sejtek viselkedését időbeli mintázatok alapján (10/3. ábra) próbáltuk leírni és nem kevesebb, mint 15 időbeli mintázatot sikerült megkülönböztetni (10/2. táblázat, 10/6. ábra). A leggyakrabban előforduló modulált egysejt mintázat (36 %) a tüske alatt nem mutatott változást, a hullám alatt viszont csökkent a kisülési ráta. A második leggyakoribb mintázat (15 %) viszont a tüske alatt volt a legaktívabb. Az öt leggyakrabban előforduló mintázat alkotta a modulált tüskék 75 %-át. Több mintázatban megfigyeltük a tüske előtti időpontokban az akciós potenciál aktivitás frekvenciájának szignifikáns változásait, valamint a mezőpotenciálok szinkronizációját, delta sávba eső ritmusosságát is (10/4, 10/5. ábra).

Megállapítható tehát, hogy a tüskézés alatt a sejtek igen heterogén módon viselkedtek, ami ellentmond azoknak a korábbi hipotéziseknek, melyek szerint az interiktális epilepsziás működésre a nagymértékben megnövekedett serkentési folyamatok és a hiperszinkronitás jellemző (Goldensohn and Purpura, 1963; Steriade et al., 1998). Az akciós potenciálok, valamint a mezőpotenciál ritmusos modulációja arra enged következtetni, hogy a tüskézés hátterében a delta sávba eső oszcillációs folyamatok állhatnak. Következtetéseink szerint az interiktális tüskézés mind térben, mind időben igen összetett finomszerkezettel rendelkezik, mely tükrözi a különböző funkciójú és összeköttetésű idegsejt populációk fiziológiásan is meglévő tér és időbeli kapcsolatait.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásaink során kidolgoztuk a humán intrakortikális rétegelvezetések különféle módozatait, melyekkel megbízhatóan tudtuk regisztrálni a kérgi elektromos tevékenységet kognitív feladathelyzetben, lassú hullámú alvásban, illetve epilepsziás események alatt. Kidolgoztuk a hemodinamikai és elektrofiziológiai adatok együttes regisztrálásán alapuló optód technikát, mellyel a vaszkuláris-elektromos csatolás tulajdonságait vizsgáltuk. Kidolgoztuk továbbá az elektrofiziológiai és anatómiai adatok fúziójára alkalmas módszereket, mellyel az idegi aktivitás kérgi rétegek szerinti elhelyezkedését határoztuk meg.

Kognitív feladatokban kimutattuk, hogy a kérgi ingerfeldolgozás többféle stratégiát követhet a vizsgált kérgi területeken. Amíg az elülső cinguláris kéreg esetében kérgi mikrorégiók számos különböző feladat feldolgozásában nagyon hasonló módon kapnak szerepet, addig az anteroventrális temporális lebeny esetében az egyes mikro-régiók ellentétes ingerfeldolgozási stratégiával valósíthatják meg a kognitív célt. Az anteroventrális temporális lebenyben elektrofiziológiai mérésekkel kimutattuk, hogy az ismétlés feldolgozásában mind a gátlási, mind a serkentési folyamatok részt vesznek, térben szeparálva.

Az alvási oszcillációkat elemezve kimutattuk, hogy a K-komplex prominens negatív komponense nem más, mint a lassú alvási oszcilláció inaktív állapota, mely az agyfelszínhez közeli kérgi rétegekben a piramis sejtek csúcsi dendritjein keletkezik. A lassú alvási oszcillációt vizsgálva kimutattuk, hogy megjelenése sok tekintetben hasonló az állatmodellekben regisztrált lassú hullámú aktivitáshoz, bár lényeges eltérések is találhatók. Az emberi lassú oszcillációban, ellentétben az állatmodellekkel, leginkább a szupragranuláris kérgi rétegek vesznek részt, az aktív állapotok szinkronizáltan keletkeznek az egyes kérgi rétegekben és az akciós potenciál aktivitás frekvenciája jóval kisebb, mint állatban. A lassú oszcilláció terjedését vizsgálva ECoG mérésekkel kimutattuk, hogy a skalp EEG mérésekben tapasztalt haladó hullámú terjedéssel ellentétben, számos különféle helyi komplex terjedési mintázat figyelhető meg.

Az epilepsziás tüskézést különböző agyterületeken vizsgáltuk. Kimutattuk, hogy ellentétben az eddigi feltételezésekkel, a tüskézés kevéssé homogén, egy régió akár többféle interiktális kisülést is produkálhat, illetve az egyes sejtek heterogén tüzelési mintázatot mutatnak a kisülések alatt. A rétegelvezetések segítségével elkülöníttettük az epilepsziás hálózat egyes elemeit a hálózatban betöltött szerepük szerint. Az interiktális tüskézés tehát igen összetett finomszerkezettel rendelkezik, mely tükrözi a különböző funkciójú és összeköttetésű idegsejt populációk fiziológiásan is meglévő kapcsolatait.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni először is mesteremnek, Karmos Györgynek, aki gyakorlatilag mindenre megtanított, amit egy neurofiziológusnak tudnia kell, és végig támogatott a pályámon mind szakmailag, mind emberileg.

Bodócs László, Charles Schroeder, Gay Heit és Eric Halgren korábbi mentoraimnak, későbbi kollégáimnak köszönöm, hogy hagytak már egyetemista, illetve doktorandusz koromban önállóan gondolkodni, dolgozni és nem adtak olyan feladatot, amit vissza tudtam volna utasítani.

Köszönöm Fabó Dániel, Csercsa Richárd és Dombovári Balázs volt doktorandusz hallgatóimnak a sok segítséget az adatok feldolgozásában.

A kutatási projektben résztvevő számos idegsebésznek és neurológusnak, elsősorban Erőss Lorándnak, Halász Péternek és Sydney Cashnek köszönöm a kivételes együttműködési hajlandóságukat és az intellektuális hozzájárulásukat. Corey Keller, Vajda János, Czirják Sándor, Sólyom András, Rásonyi György, Kelemen Anna, Szűcs Anna, Juhos Vera, Bognár László, Szabó Zerind és Tóth Szabolcs, mint szerzőtársak, szintén fontos szerepet kaptak a kutatásokban, köszönöm az együttműködésüket.

Köszönöm Maglóczky Zsófiának és Freund Tamásnak a bizalmat, a lehetőséget, a tanácsokat és a sok-sok támogatást és segítséget az anatómiai munkában.

Köszönöm Papp Lászlónak a kivételes technikai segítséget, ami nélkül ez a kutatási program nem valósulhatott volna meg ilyen eredményesen.

Mind általában a tudomány, mind a konkrét kutatási program nevében szeretném megköszönni azoknak a betegeknek a segítségét, akik önzetlenül felajánlották részvételüket a kísérletekben.

Wittner Lucának, feleségemnek és két gyermekem édesanyjának köszönöm, hogy végig támogatott mind szakmailag, mind érzelmileg és megértően, zokszó nélkül viselte a hosszú heteket, hónapokat, amikor a kutatással voltam elfoglalva a családi együttlét élvezete helyett.

Végül köszönöm szüleimnek, hogy végig támogattak és soha nem kételkedtek abban az útban, amin járnom kellett.

IRODALOMJEGYZÉK

- Alger, B.E., Nicoll, R.A., 1980. Epileptiform burst afterhyperolarization: calcium-dependent potassium potential in hippocampal CA1 pyramidal cells. Science. 210, 1122-4.
- Avoli, M., de Curtis, M., Kohling, R., 2012. Does interictal synchronization influence ictogenesis? Neuropharmacology.
- Basano, L., et al., 2001. Pulsatile electrical impedance response from cerebrally dead adult patients is not a reliable tool for detecting cerebral perfusion changes. Physiol Meas. 22, 341-9.
- Cappaert, N.L., Wadman, W.J., Witter, M.P., 2007. Spatiotemporal analyses of interactions between entorhinal and CA1 projections to the subiculum in rat brain slices. Hippocampus. 17, 909-21.
- Cash, S.S., et al., 2009. The human K-complex represents an isolated cortical down-state. Science. 324, 1084-7.
- Chauvette, S., Volgushev, M., Timofeev, I., 2010. Origin of Active States in Local Neocortical Networks during Slow Sleep Oscillation. Cereb Cortex.
- Cohen, I., et al., 2002. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. Science. 298, 1418-21.
- Csercsa, R., et al., 2010. Laminar analysis of slow wave activity in humans. Brain. 133, 2814-29.
- de Curtis, M., Avanzini, G., 2001. Interictal spikes in focal epileptogenesis. Prog Neurobiol. 63, 541-67.
- Devor, A., et al., 2003. Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. Neuron. 39, 353-9.
- Elston, G.N., 2003. Cortex, cognition and the cell: new insights into the pyramidal neuron and prefrontal function. Cereb Cortex. 13, 1124-38.
- Elston, G.N., et al., 2006. Specializations of the granular prefrontal cortex of primates: implications for cognitive processing. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 288, 26-35.
- Fabo, D., et al., 2008. Properties of in vivo interictal spike generation in the human subiculum. Brain. 131, 485-99.
- Fernandez de Sevilla, D., et al., 2006. Calcium-activated afterhyperpolarizations regulate synchronization and timing of epileptiform bursts in hippocampal CA3 pyramidal neurons. J Neurophysiol. 96, 3028-41.
- Gabbott, P.L., Jays, P.R., Bacon, S.J., 1997. Calretinin neurons in human medial prefrontal cortex (areas 24a,b,c, 32', and 25). J Comp Neurol. 381, 389-410.
- Goldensohn, E.S., Purpura, D.P., 1963. Intracellular potentials of cortical neurons during focal epileptogenic discharges. Science. 139, 840-2.
- Halasz, P., 2012. Sleep and epilepsy. Handb Clin Neurol. 107, 305-22.
- Hangya, B., et al., 2011. Complex propagation patterns characterize human cortical activity during slow-wave sleep. J Neurosci. 31, 8770-9.
- Henze, D.A., Wittner, L., Buzsaki, G., 2002. Single granule cells reliably discharge targets in the hippocampal CA3 network in vivo. Nat Neurosci. 5, 790-5.
- Herculano-Houzel, S., et al., 2007. Cellular scaling rules for primate brains. Proc Natl Acad Sci U S A. 104, 3562-7.
- Huber, R., et al., 2004. Local sleep and learning. Nature. 430, 78-81.
- Huberfeld, G., et al., 2007. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. J Neurosci. 27, 9866-73.
- Keller, C.J., et al., 2009. Intracranial microprobe for evaluating neuro-hemodynamic coupling in unanesthetized human neocortex. J Neurosci Methods. 179, 208-18.
- Keller, C.J., et al., 2010. Heterogeneous neuronal firing patterns during interictal epileptiform discharges in the human cortex. Brain. 133, 1668-81.
- Magloczky, Z., et al., 2000. Changes in the distribution and connectivity of interneurons in the epileptic human dentate gyrus. Neuroscience. 96, 7-25.
- Massimini, M., et al., 2004. The sleep slow oscillation as a traveling wave. J Neurosci. 24, 6862-70.
- Mehta, A.D., Ulbert, I., Schroeder, C.E., 2000a. Intermodal selective attention in monkeys. II: physiological mechanisms of modulation. Cereb Cortex. 10, 359-70.

- Mehta, A.D., Ulbert, I., Schroeder, C.E., 2000b. Intermodal selective attention in monkeys. I: distribution and timing of effects across visual areas. Cereb Cortex. 10, 343-58.
- Menendez de la Prida, L., Gal, B., 2004. Synaptic contributions to focal and widespread spatiotemporal dynamics in the isolated rat subiculum in vitro. J Neurosci. 24, 5525-36.
- Meskenaite, V., 1997. Calretinin-immunoreactive local circuit neurons in area 17 of the cynomolgus monkey, Macaca fascicularis. J Comp Neurol. 379, 113-32.
- Montgomery, L.D., Montgomery, R.W., Guisado, R., 1995. Rheoencephalographic and electroencephalographic measures of cognitive workload: analytical procedures. Biol Psychol. 40, 143-59.
- Sakata, S., Harris, K.D., 2009. Laminar structure of spontaneous and sensory-evoked population activity in auditory cortex. Neuron. 64, 404-18.
- Sanchez-Vives, M.V., McCormick, D.A., 2000. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. Nat Neurosci. 3, 1027-34.
- Staba, R.J., et al., 2004. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. Ann Neurol. 56, 108-15.
- Staba, R.J., et al., 2007. Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. Epilepsia. 48, 2130-8.
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J., 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science. 262, 679-85.
- Steriade, M., et al., 1998. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. II. Extra- and intracellular patterns. J Neurophysiol. 80, 1456-79.
- Steriade, M., 2003. Neuronal substrates of sleep and epilepsy, Vol., Cambridge University Press, Cambridge.
- Thomason, M.E., et al., 2005. Breath holding reveals differences in fMRI BOLD signal in children and adults. Neuroimage. 25, 824-37.
- Ulbert, I., et al., 2001a. Multiple microelectrode-recording system for human intracortical applications. J Neurosci Methods. 106, 69-79.
- Ulbert, I., et al., 2001b. Early discrimination of coherent versus incoherent motion by multiunit and synaptic activity in human putative MT+. Hum Brain Mapp. 13, 226-38.
- Ulbert, I., et al., 2004a. Laminar analysis of human neocortical interictal spike generation and propagation: current source density and multiunit analysis in vivo. Epilepsia. 45 Suppl 4, 48-56.
- Ulbert, I., et al., 2004b. In vivo laminar electrophysiology co-registered with histology in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. Exp Neurol. 187, 310-8.
- Ulbert, I., et al., 2005. Intracortical activation sequence of spontaneous and evoked spike-wave complexes in humans. Epilepsia. 46, 200-200.
- Valentin, A., et al., 2002. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. Brain. 125, 1709-18.
- Vyazovskiy, V., et al., 2011. Local sleep in awake rats. Nature. 472, 443-450.
- Vyazovskiy, V.V., et al., 2008. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. Nat Neurosci. 11, 200-8.
- Wittner, L., et al., 2001. Preservation of perisomatic inhibitory input of granule cells in the epileptic human dentate gyrus. Neuroscience. 108, 587-600.
- Wu, C.P., et al., 2006. Spontaneous rhythmic field potentials of isolated mouse hippocampalsubicular-entorhinal cortices in vitro. J Physiol. 576, 457-76.
- Wu, K., Leung, L.S., 2003. Increased dendritic excitability in hippocampal ca1 in vivo in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy: a study using current source density analysis. Neuroscience. 116, 599-616.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

- Keller CJ, Cash SS, Narayanan S, Wang C, Kuzniecky R, Carlson C, Devinsky O, Thesen T, Doyle W, Sassaroli A, Boas DA, Ulbert I, Halgren E. Intracranial microprobe for evaluating neuro-hemodynamic coupling in unanesthetized human neocortex. JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS 179:(2) 208-218 (2009) *IF*: 2.295
- Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E. Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulusresponse mapping, familiarity, and orienting. JOURNAL OF NEUROSCIENCE 25:(3) pp. 604-613. (2005) *IF*: 7.506
- Halgren E, Wang C, Schomer DL, Knake S, Marinkovic K, Wu J, Ulbert I. Processing stages underlying word recognition in the anteroventral temporal lobe. NEUROIMAGE 30:(4) pp. 1401-1413. (2006) *IF: 5.559*
- Cash SS, Halgren E, Dehghani N, Rossetti AO, Thesen T, Wang C, Devinsky O, Kuzniecky R, Doyle W, Madsen JR, Bromfield E, Eross L, Halasz P, Karmos G, Csercsa R, Wittner L, Ulbert I. The human K-complex represents an isolated cortical down-state. SCIENCE 324:(5930) pp. 1084-1087. (2009) *IF:* 29.747
- Csercsa R, Dombovari B, Fabo D, Wittner L, Eross L, Entz L, Solyom A, Rasonyi G, Szucs A, Kelemen A, Jakus R, Juhos V, Grand L, Magony A, Halasz P, Freund TF, Magloczky Z, Cash SS, Papp L, Karmos G, Halgren E, Ulbert I. Laminar analysis of slow wave activity in humans. BRAIN 133:(Pt 9) pp. 2814-2829. (2010) *IF: 9.230*
- Hangya B, Tihanyi BT, Entz L, Fabo D, Eross L, Wittner L, Jakus R, Varga V, Freund TF, Ulbert I. Complex Propagation Patterns Characterize Human Cortical Activity during Slow-Wave Sleep. JOURNAL OF NEUROSCIENCE 31:(24) pp. 8770-8779. (2011) *IF: 7.115*
- Ulbert I, Magloczky Z, Eross L, Czirjak S, Vajda J, Bognar L, Toth S, Szabo Z, Halasz P, Fabo D, Halgren E, Freund TF, Karmos G. In vivo laminar electrophysiology coregistered with histology in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. EXPERIMENTAL NEUROLOGY 187:(2) pp. 310-318. (2004) *IF: 3.369*
- Fabo D, Magloczky Z, Wittner L, Pek A, Eross L, Czirjak S, Vajda J, Solyom A, Rasonyi G, Szucs A, Kelemen A, Juhos V, Grand L, Dombovari B, Halasz P, Freund TF, Halgren E, Karmos G, Ulbert I. Properties of in vivo interictal spike generation in the human subiculum. BRAIN 131:(Pt 2) pp. 485-499. (2008) *IF: 9.603*
- 9. **Ulbert I**, Heit G, Madsen J, Karmos G, Halgren E. Laminar analysis of human neocortical interictal spike generation and propagation: current source density and multiunit analysis in vivo. EPILEPSIA 45:(Suppl 4) pp. 48-56. (2004) *IF: 3.329*
- 10. Keller CJ, Truccolo W, Gale JT, Eskandar E, Thesen T, Carlson C, Devinsky O, Kuzniecky R, Doyle WK, Madsen JR, Schomer DL, Mehta AD, Brown EN, Hochberg LR, Ulbert I, Halgren E, Cash SS. Heterogeneous neuronal firing patterns during interictal epileptiform discharges in the human cortex. BRAIN 133:(Pt 6) pp. 1668-1681. (2010) *IF: 9.230*

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 86.983

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- Chan AM, Baker JM, Eskandar E, Schomer D, **Ulbert I**, Marinkovic K, Cash SS, Halgren E. First-Pass Selectivity for Semantic Categories in Human Anteroventral Temporal Lobe. JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 2011 Dec 7;31(49):18119-18129.
- Keller CJ, Bickel S, Entz L, **Ulbert I**, Milham MP, Kelly C, Mehta AD. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. PNAS. 2011 Jun 21;108(25):10308-13.
- Stefanics G, Hangya B, Hernádi I, Winkler I, Lakatos P, Ulbert I. Phase entrainment of human delta oscillations can mediate the effects of expectation on reaction speed. JOURNAL OF NEUROSCIENCE 2010 Oct 13;30(41):13578-85.
- Steinvorth S, Wang C, **Ulbert I**, Schomer D, Halgren E. Human entorhinal gamma and theta oscillations selective for remote autobiographical memory. HIPPOCAMPUS 2010 Jan;20(1):166-73.
- Schachter SC, Guttag J, Schiff SJ, Schomer DL; Summit Contributors (Ulbert I). Advances in the application of technology to epilepsy: the CIMIT/NIO Epilepsy Innovation Summit. EPILEPSY & BEHAVIOR 2009 Sep;16(1):3-46.
- Wittner L, Huberfeld G, Clémenceau S, Eross L, Dezamis E, Entz L, Ulbert I, Baulac M, Freund TF, Maglóczky Z, Miles R. The epileptic human hippocampal cornu ammonis 2 region generates spontaneous interictal-like activity in vitro. BRAIN. 2009 Nov;132(Pt 11):3032-46.
- Knake S, Wang CM, **Ulbert I**, Schomer DL, Halgren E. Specific increase of human entorhinal population synaptic and neuronal activity during retrieval. NEUROIMAGE 37:(2) 618-622 (2007)
- **Ulbert I**, Halgren E, Heit G, Karmos G. Multiple microelectrode-recording system for human intracortical applications. JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS 106:(1) 69-79 (2001)
- **Ulbert I**, Karmos G, Heit G, Halgren E. Early discrimination of coherent versus incoherent motion by multiunit and synaptic activity in human putative MT+. HUMAN BRAIN MAPPING 13:(4) 226-238 (2001)

A TELJES ÉLETMŰ TUDOMÁNYMETRIAI MUTATÓI

Eredeti közlemények száma:	57
Idézetek száma:	2342
Független idézetek száma:	1904
Összegzett impakt faktor:	341.46
Hirsch-index:	25