



TERMÉSZETTUDOMÁNYI KUTATÓKÖZPONT  
KOGNITÍV IDEGTUDOMÁNYI ÉS PSZICHOLÓGIAI INTÉZET  
DR. WITTNER LUCIA, PHD  
1117 BUDAPEST, Magyar Tudósok krt. 2.

LEVÉLCÍM: 1519 BUDAPEST, PF. 286.  
TELEFON: +36 1 382 6807  
E-MAIL: [WITTNER.LUCIA@TTK.HU](mailto:WITTNER.LUCIA@TTK.HU)  
WWW.TTK.HU

Válasz Prof. Fekete István opponensi véleményére

Először is szeretném megköszönni Fekete István Emeritus Professor Úrnak, hogy elolvasta és értékelte az MTA doktora címre benyújtott pályázatomat. Köszönöm méltató szavait az értekezésben bemutatott tudományos eredményeket illetően.

Az alábbiakban válaszolok az opponensi véleményében megfogalmazott kérdéseire, kérem fogadja válaszaimat.

*1. A „Módszertani” részhez tett megjegyzésem kapcsán kérdésem, hogy például a fénymikroszkópos, az anatómiai és az elektrofiziológia vizsgálatokban, vagy a mikroelektrodás vizsgálatokban hány szeletet, vagy sejtet vizsgáltak általában, esetleg átlagolnak (nyilván ez a kísérleti elrendezéstől, a vizsgált kérdéstől függően más és más lehet)? Az ábrákon egyes szeletekből nyert összes információk szerepelnek (a legjellemzőbb minták demonstrálása), vagy több szeletből hasonló információk?*

Értekezésemet igyekeztem olvasmányossá, de ugyanakkor elég tömörre tenni, hogy ne legyen túl hosszú, de mégis érdekes legyen. Ennek estek áldozatul az elemszámok, nem akartam a szöveget minduntalan zárójelbe tett számokkal megakasztani. Utólag belátom, mégiscsak bele kellett volna írni az elemszámokat, mert fontos információt közölnek arról, hogy egy-egy adat mennyire stabil jellemzője lehet a vizsgált jelenségnek, vagy inkább csak ritkán előforduló érdekességnek tekinthető. A válaszom végén megtalálhatók a főbb elemszámok, cikkenként, az értekezésben való tárgyalásuk sorrendje szerint. Röviden, az in vitro kísérletekben általában 40-70 állatot (100-250 szeletet) használtunk fel egy-egy cikk megírásához. A humán in vitro kísérletek elemszáma nagyon variábilis volt, ehhez 12-40 páciens/csoport (20-250 szelet/csoport) adatait használtuk közleményenként. Az intracelluláris elvezetésekkel készült analíziseket általában 15-30 sejten végeztük csoportonként. A farmakológiai kísérletekhez 4-10 szeletet használtunk/farmakon/csoport. Az in vivo intracelluláris sejtöltéseket tartalmazó cikkekben 9-25 állatot (13-34 feltöltött sejtet) vizsgáltunk cikkenként. Az anatómiai vizsgálatokat kb. 10-30 páciens/csoport mintáiból végeztük, amelyeket 3-12 post mortem kontroll mintához hasonlítottunk. Sejtszámolást és elektronmikroszkópos analíziseket általában 3-4 páciens/csoport mintáiból végeztünk.

Azokon az ábrákon, amelyeken eredeti adat látható, egyes szeletekből vett elvezetéseket mutatok. Általában a legjellemzőbb mintákból származnak az elvezetések. A hőterképek az adott elektrofiziológiai események átlagát mutatják. Az átlagok bemutatására és a csoportok összehasonlítására általában grafikonokat használtam. Az anatómiai adatok bemutatására is igyekeztem a legjellemzőbbet kiválasztani, és ha lehetett, egy kísérlet

különböző elemeit mutatni. Például a 18. ábrán az A2 és B2 részben mutatott CA3a és CA3b piramissejtről származó elvezetés és a feltöltött sejt fotója látható, de ugyanez a két sejt szerepel az F ábrarészben, ahol a 3D rekonstrukciójukról készült képek szerepelnek. A mellette levő grafikon, amely a dendrithosszakot mutatja a sejtesttől való távolság függvényében, szintén a mellettük levő rekonstruált sejtekről készültek. Szintén egy adott kísérlet különböző elemeit mutatja az 53. ábra, ahol egy szeleten mértünk a lineáris sokcsatornás elektródával, majd ugyanonnan extracelluláris, intracelluláris elvezetést és vele egyidejű  $Ca^{2+}$  képkalkotást végeztünk. Az 54. ábra is hasonló felépítésű: egy adott szeletben mért sok sejt  $Ca^{2+}$ -jeleinek változása (A), a kiválasztott sejt  $Ca^{2+}$ -jele (B), melyet pont az aktivitása miatt választottunk az intracelluláris elvezetésre (C), sejtöltésre (D), 3D rekonstrukcióra (E) és elektronmikroszkópos analízisre (F).

Értelemszerűen, ahol különböző csoportok közti hasonlóságokat vagy különbségeket mutatnak be, azokon az ábrákon különböző szeletekből/mintákból származó adatok szerepelnek. Ilyenek például az epilepsziás minták kontrollhoz/tumoros mintákhoz való hasonlítása. Vagy például az 55. ábrán az SPA, az IID és a roham elektrofiziológiai jelei, amelyek különböző szeletekben keletkeztek. De az adott SPA/IID/roham jellemzői (LFPg, CSD, MUA, HFO) már értelemszerűen abból az adott elvezetésből készültek.

*2. Kainátot alkalmazó epilepsziás modellben az epilepsziás állatokban egy speciális sejtpusztulási mintázatot láttak, amely mind a serkentő, mind a gátló neuronokat érintette. Ugyanakkor azt találták, hogy az ipsilateralis szelektív interneuron pusztulást mutató hippocampalis területek ugyanúgy képesek voltak interictalis aktivitás generálására, mint contralateralisan, ahol nem volt sejtpusztulás. A megállapítás az volt, hogy a sejtpusztulás nem feltétele az epilepsziás aktivitás kialakulásának. Mi lehet a morfológiai és az funkcionális (elektrofiziológiai) vizsgálatok ezen eltéréseinek a magyarázata?*

Nagyon köszönöm ezt a kérdést, ez egy érdekes jelenségre világít rá. Az epilepsziás roham meghatározása egy elég tág fogalom: olyan jelek és/vagy szimptomák összessége, amelyek hátterében a neuronok szinkron és excesszív kisülése áll. A különböző agyi területeken, az epilepsziás rohamok során mért elektrofiziológiai aktivitás általában nagyon hasonló fenomenológiai szempontból (óriási amplitúdójú, ritmusos EEG jel). Ugyanakkor a különböző agyi régiók (amelyek bevonódnak a rohamba) anatómiai jellemzői nem feltétlenül ugyanazok, vagyis a különböző sejtpusztulási mintázatok ellenére hasonló rohamok vezethetők el. A kainát modellben a beadási helyen (ipsilateralis dorsalis) a hippocampus minden régiója érintett a sejtpusztulásban, a legtöbb sejt (a humánhoz hasonlóan) a CA1 régióban pusztul el. Azt mindenképp meg kell említeni, hogy azért még így is sok sejt életben marad a hippocampusban, amelyek képesek a rohamokban való részvételre. Azt nem vizsgáltuk, hogy a hippocampus melyik régiója indítja a rohamot, és melyik az, amelyik csak követi. A sejtpusztulási mintázatot tekintve valószínűnek tartom, hogy a ventralis hippocampus kezdi a rohamtevékenységet, ahol kisebb mértékű a sejtpusztulás (de lehet, hogy nagyobb a szinaptikus reorganizáció, illetve a receptorok eloszlásának és tulajdonságainak megváltozása is jelentősebb). Az egyértelmű, hogy az ipsilateralis oldalon keletkezik, a contralateralis oldalon pedig később jelenik meg a roham elektrofiziológiai jele, és onnan terjed tovább a neocorticalis régiókra (21. ábra). Valószínűleg érdemes volna részletesen megvizsgálni, hogy a hippocampus melyik területe (dorsalis, ventralis), és azon belül is melyik régió (gyrus dentatus, CA3, CA1, subiculum) indítja a rohamokat, és ezt összevetni az anatómiai változásokkal. Akkor talán a részletesebb mechanizmusokra is fényt deríthetnénk.

A másik jelenség, ami az elektrofiziológiai és az anatómiai eltérésekre magyarázatot adhat, az az, hogy az ugyanúgy (hasonlóan) kinéző elektromos aktivitás mögött elképzelhető, hogy más mechanizmusok állnak. Erre láthatunk példát a humán in vitro kísérletekben, ahol kimutattuk, hogy a subiculumban keletkező interiktális tüskék kialakulásában a megváltozott klorid-homeosztázis állhat (Huberfeld *et al.*, 2007), míg az anatómiailag is különböző CA2 régióban az ugyanúgy kinéző tüskék keletkezését nem tudtuk összekötni a klorid homeosztázis megváltozásával, viszont a serkentés-gátlás egyensúlyának megbomlását láttuk (Wittner *et al.*, 2009). Elképzelhető, hogy a kainát modellben is különböző mechanizmussal alakulnak ki a rohamok a sejtpusztulást mutató és nem mutató régiókban. A fent említett részletes vizsgálat talán erre is fényt deríthetne.

*3. Több irodalmi adat található az epileptogenesis és a programozott sejthalál, ezen belül a caspase rendszerrel (1, 2, 3, 6) összefüggésével kapcsolatban terápia rezisztens temporalis leány epilepsziában, sőt állatmodellekben sikerrel kecsegtető gyógyszeres beavatkozások is történtek (Scientific Reports volume 7: 12313 (2017), NeuroMolecular Medicine 9: 129–144 (2007), Ann Neurol. (2021); 90(3):377-390, J Adv Med Biomed Res. 2022; 30(138): 30-38).*

*Véleménye szerint hozzájárulhat-e az epileptogenesis kapcsán az apoptosissal összefüggő sejthalál, funkciózavar a rágsálókban és az epilepsziás betegekből nyert human szeletekben végzett komplex vizsgálatok eredményeiben észlelt különbségekhez?*

Szeretném megköszönni a Bírálónak, hogy felhívta a figyelmemet az apoptózis jelenségére és a caspase rendszerre. Egyetértek a Bíráló által javasolt cikkekben megfogalmazott állításokkal, hogy egy új terápiás útvonalat jelenthetne a caspase rendszerbe való beavatkozás, és az apoptózis megállítása/csökkentése. Az irodalmi adatok alapján azt gondolom, hogy továbbra sem tiszta, melyik jelenség okozza a másikat terápia rezisztens epilepsziás betegeknél: a túlzott excitabilitás és a rohamok okozzák a sejtpusztulást, vagy történik egy sejtpusztulás, ez magával vonja a szinaptikus reorganizációt, majd a serkentés-gátlás egyensúlyának megbomlását, amely rohamok kialakulásához vezet. Leginkább valószínűnek azt tartom – az állatmodellekből vett adatok alapján –, hogy először a serkentés-gátlás (ideiglenes?) megbomlása kivált egy rohamot, amely olyan változásokat hoz, amelyek miatt sejtpusztulás alakul(hat) ki, és a rendszer bekerül egy ördögi körbe, amely során minden rohammal nő a szinaptikus reorganizáció és a sejtpusztulás mértéke, és az újabb roham kialakulási valószínűsége. Elképzelhető, hogy ha ebbe beavatkozunk az apoptózis gátlásával, akkor a rohamok száma és a terápia rezisztencia kialakulásának a valószínűsége is csökkenthető lenne.

Ugyan explicite nem vizsgáltuk a programozott sejthalált, de az elektronmikroszkópos analíziseink során mi is láttunk a humán hippocampusban degenerálódó sejteket (főleg a CA1 régióban). Valószínűnek tartom, hogy az apoptózis és a caspase rendszer szabályozása egy konzervált folyamat, amely hasonló lehet rágsálókban és emberben. Véleményem szerint nem e rendszer különbségeinek köszönhető, hogy a rágsáló modellek és az emberi minták között különbségeket látunk. Sokkal inkább a faji különbségekre vezethető vissza, amely az agykérgi sejtek, mikro- és makrohálózatok szintjén is megjelennek. Csak hogy néhány példát hozzak: a humán neocorticalis sejtek dendritfája jóval nagyobb, mint az egereké (Deitcher *et al.*, 2017), de ezzel együtt is a piramis sejtek információ feldolgozási sebessége nagyobb emberben (Eyal *et al.*, 2016). Vannak humán-specifikus sejt típusok, mint a csipkebogyó sejt (Boldog *et al.*, 2018), és SPA-t sem láttak még más fajok neocorticalis szeleteiben. Az agy méretét, a neuronok számát és azok kapcsolatait talán nem is kell nagyon magyarázni. Tehát szerintem az in vitro kísérletekben látott különbségek inkább az agy felépítési és működési

különbségének a következményei. Vannak subcellularis/molekuláris mechanizmusokban is különbségek, mint receptor/ioncsatorna alegység-összetételben (pl. szerotonin-receptorok, (Miyake *et al.*, 1995)), Ca<sup>2+</sup>-kötő fehérjékben (egérben a mohasejtek calretinin-pozitívák (Fujise *et al.*, 1998), míg emberben nem (Tóth *et al.*, 2010)), stb. Ha van is különbség a caspase rendszerben, és az apoptotikus folyamatok mechanizmusában ráécsálók és ember között, akkor is valószínűbbnek tartom a fent említett felépítésbeli, összeköttetésbeli különbségekből adódó folyamatokat abban, hogy hogyan alakulnak ki az interiktális tüskék in vitro körülmények között.

*4. Ismert, hogy az epilepsziás folyamatok patomechanizmusának pontosabb megismerése révén az epilepszia kezelésére egyre több új gyógyszert alkalmazunk. Mégis, továbbra sem változott a terápiarezisztens betegek aránya. Az értekezés összes adatának birtokában lát-e a szerző olyan pontot, patofiziológiai mechanizmust, ahol kedvezően lehetne az epilepsziás folyamatokba beavatkozni?*

Valóban, a terápiarezisztens betegek az antiepileptikumok széles tárháza ellenére sokan vannak (de azért jóval kevesebben, mint azok, akiknél valamilyen terápiával rohammentesség érhető el). A klinikus kollégák szerint még mindig az empirikus hozzáállás működik legjobban a betegek gyógyításakor, vagyis a különböző gyógyszerek és azok kombinációinak a próbálgatása. A XX. század elejétől-közepétől használt antiepileptikumokat alkalmazzuk ma is, illetve azoknak az 1990-es években kifejlesztett, új generációs változatait. Azóta sem történt jelentős áttérés a gyógyszeriparban e téren, annak ellenére, hogy a különböző epilepsziák patomechanizmusáról egyre többet tudunk. Sajnos az epilepszia egy meglehetősen diverz tünetekkel és nagyon különböző kórokokkal jellemezhető klinikai tünetegyüttest jelent, így a különböző epilepsziákra más-más terápiák hatékonyak.

A fent említett apoptózis-kialakulásba való beavatkozáson túl új, optogenetikai kísérletek (Levesque *et al.*, 2022), transzkraniális elektromos stimuláció (Berényi *et al.*, 2012), valamint a vaszkularizáció módosítása (Veersema *et al.*, 2019) vagy a vér-agy-gát integritásának visszaállítása (Swissa *et al.*, 2019) is ígéretes terápiás útvonalak lehetnek. Ezekon felül valószínűleg a mikroglia sejtek (Landucci *et al.*, 2022), vagy a gap junction-ök (Guo *et al.*, 2022) működésébe való beavatkozás is szóba jöhet.

A PhD éveim alatt a hippocampus gátló interneuronjainak változásaival foglalkoztunk, és akkor azt gondoltuk, hogy a periszomatikus gátlósejtek aktivitása, amelyek hatékonyan gátolják a principális sejtek kimenetét, jó beavatkozási pont lehetne egy újonnan fejlesztendő terápia számára. Akkor még futurisztikusnak tűnt, hogy a kosársejtek aktivitásába szelektíven be lehessen avatkozni (lévén, hogy nem volt és továbbra sincs jó szelektív agonistájuk/antagonistájuk). Mára ez optogenetikai módszerekkel egész könnyen kivitelezhető, de sajnos nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, mert a parvalbumin-tartalmú kosársejtek szelektív serkentése elősegíti a rohamok kialakulását (Levesque *et al.*, 2019), nem pedig gátolja, ahogy akkor gondoltuk. Ha a szinkronizáció felől közelítjük meg a problémát és a hiperszinkron események kialakulását szeretnénk gátolni, akkor véleményem szerint a kemogenetikai módszerek lehetnek a legcélravezetőbbek. Ha vírus vektorok segítségével a megfelelő sejtípusokba a megfelelő kémiai anyagra érzékeny ioncsatornákat/transzportereket bejuttatjuk, akkor az aktivátor/deaktivátor hatású kémiai anyag bevitelével szelektíven módosítani lehetne a genetikailag módosított sejtípusok aktivitását. Ehhez persze tudnunk kellene, mely sejtípusok működésébe kell beavatkozni. Mivel sok különböző indulási mintázatú rohamot írtak le, valószínűleg ezeknél mind fel kéne tárni a kialakulási mechanizmusokat, és minden betegnél egyéni terápiát kellene

meghatározni. Ez ma még elég távolinak tűnik, de talán nem lehetetlen. Bízom benne, hogy a tudomány fejlődése lehetővé teszi ezt majd.

Szeretném még egyszer megköszönni a Bírálónak az értekezésemre szánt idejét, energiáját, pozitív megjegyzéseit és elgondolkodtató kérdéseit.

Budapest, 2022. 11. 23.



Dr. Wittner Lucia  
[wittner.lucia@ttk.hu](mailto:wittner.lucia@ttk.hu)

## Referenciák

- Berényi A, Belluscio M, Mao D & Buzsaki G. (2012). Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science* **337**, 735-737.
- Boldog E, Bakken TE, Hodge RD, Novotny M, Aevermann BD, Baka J, Borde S, Close JL, Diez-Fuertes F, Ding SL, Faragó N, Kocsis AK, Kovács B, Maltzer Z, McCorrison JM, Miller JA, Molnár G, Oláh G, Ozsvár A, Rózsa M, Shehata SI, Smith KA, Sunkin SM, Tran DN, Venepally P, Wall A, Puskás LG, Barzó P, Steemers FJ, Schork NJ, Scheuermann RH, Lasken RS, Lein ES & Tamás G. (2018). Transcriptomic and morphophysiological evidence for a specialized human cortical GABAergic cell type. *Nat Neurosci* **21**, 1185-1195.
- Deitcher Y, Eyal G, Kanari L, Verhoog MB, Atenekeng Kahou GA, Mansvelder HD, de Kock CPJ & Segev I. (2017). Comprehensive Morpho-Electrotonic Analysis Shows 2 Distinct Classes of L2 and L3 Pyramidal Neurons in Human Temporal Cortex. *Cereb Cortex* **27**, 5398-5414.
- Eyal G, Verhoog MB, Testa-Silva G, Deitcher Y, Lodder JC, Benavides-Piccione R, Morales J, DeFelipe J, de Kock CP, Mansvelder HD & Segev I. (2016). Unique membrane properties and enhanced signal processing in human neocortical neurons. *Elife* **5**.
- Fujise N, Liu Y, Hori N & Kosaka T. (1998). Distribution of calretinin immunoreactivity in the mouse dentate gyrus: II. Mossy cells, with special reference to their dorsoventral difference in calretinin immunoreactivity. *Neuroscience* **82**, 181-200.
- Guo A, Zhang H, Li H, Chiu A, Garcia-Rodriguez C, Lagos CF, Saez JC & Lau CG. (2022). Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **119**, e2213162119.
- Huberfeld G, Wittner L, Clémenceau S, Baulac M, Kaila K, Miles R & Rivera C. (2007). Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* **27**, 9866-9873.

- Landucci E, Mazzantini C, Lana D, Calvani M, Magni G, Giovannini MG & Pellegrini-Giampietro DE. (2022). Cannabidiol inhibits microglia activation and mitigates neuronal damage induced by kainate in an in-vitro seizure model. *Neurobiol Dis* **174**, 105895.
- Levesque M, Chen LY, Etter G, Shiri Z, Wang S, Williams S & Avoli M. (2019). Paradoxical effects of optogenetic stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* **86**, 714-728.
- Levesque M, Wang S, Etter G, Williams S & Avoli M. (2022). Bilateral optogenetic activation of inhibitory cells favors ictogenesis. *Neurobiol Dis* **171**, 105794.
- Miyake A, Mochizuki S, Takemoto Y & Akuzawa S. (1995). Molecular cloning of human 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor: heterogeneity in distribution and function among species. *Mol Pharmacol* **48**, 407-416.
- Swissa E, Serlin Y, Vazana U, Prager O & Friedman A. (2019). Blood-brain barrier dysfunction in status epilepticus: Mechanisms and role in epileptogenesis. *Epilepsy Behav* **101**, 106285.
- Tóth K, Erőss L, Vajda J, Halász P, Freund TF & Maglóczy Z. (2010). Loss and reorganization of calretinin-containing interneurons in the epileptic human hippocampus. *Brain* **133**, 2763-2777.
- Veersema TJ, de Neef A, van Scheppingen J, Ferrier CH, van Eijsden P, Gosselaar PH, van Rijen PC, Spliet WGM, Braun KPJ, Muhlechner A & Aronica E. (2019). Changes in vascular density in resected tissue of 97 patients with mild malformation of cortical development, focal cortical dysplasia or TSC-related cortical tubers. *Int J Dev Neurosci* **79**, 96-104.
- Wittner L, Huberfeld G, Clémenceau S, Erőss L, Dezamis E, Entz L, Ulbert I, Baulac M, Freund TF, Maglóczy Z & Miles R. (2009). The epileptic human hippocampal cornu ammonis 2 region generates spontaneous interictal-like activity in vitro. *Brain* **132**, 3032-3046.

Elemiszámok a különböző publikációkban (az értekezésben való leírás sorrendjében):

**Hofer et al., 2015.**

68 állat (patkány), 274 szelet  
farmakológiai kísérletek: 5-10 szelet/farmakon  
43 intracellulárisan elvezetett sejt  
71 klaszterezett gátlósejt

**Wittner and Miles 2007.**

70 állat (tengerimalac), kb. 250 szelet  
csak extracelluláris elvezetés: 40 szelet  
farmakológiai kísérletek: 5-12 szelet/farmakon  
egyidejű extra- és intracelluláris elvezetés: 62 sejt  
16 feltöltött és 3 dimenzióban rekonstruált sejt

**LeDuigou et al., 2005.**

62 állat (egér), 80 szelet  
(23 corticohippocampalis, 26 CA3 longitudinális, KA beadás után: 10 ipsilateralis, 15 contralateralis, 6 longitudinális hippocampalis szelet)  
13 intracellulárisan elvezetett sejt  
anatómia: 3 KA-injektált, 3 kontroll állat

**Motti et al., 2010.**

11 állat (egér): 6 KA-injektált, 3 NaCl-injektált, 2 kontroll

**Wittner et al., 2006.**

9 állat (patkány), 13 in vivo intracellulárisan töltött sejt

**Wittner et al., 2007.**

25 állat (patkány), 34 in vivo intracellulárisan töltött sejt  
1 intracellulárisan töltött sejt 3 dimenziós rekonstruálása

**Huberfeld et al., 2007.**

27 epilepsziás páciens, 145 szelet  
102 intracelluláris elvezetés  
farmakológiai kísérletek: 4-5 szelet/farmakon  
sejtszámolás 6 páciensből  
13 intracellulárisan töltött sejt addicionális KCC2-festéssel

**Wittner et al., 2009.**

13 epilepsziás páciens, 1 kontroll, 2 kontroll majom (makákó)  
20 szelet  
19 intracelluláris elvezetés  
3 intracellulárisan töltött sejt, abból 1 sejt 3 dimenziós rekonstrukciója  
sejtszámolás 7 páciensből és a 2 majomból  
elektronmikroszkópia: 3 epilepsziás páciens, 1 kontroll  
elemzett sejttestek: kontroll: 28 sejt, nem szklerotikus epilepsziás minták: 21 és 18 sejt,  
szklerotikus minta: 10 sejt

**Tóth et al., 2018.**

82 páciens (49 epilepsziás, 33 tumoros)  
481 szelet (287 epilepsziás, 194 tumoros szövetből)  
farmakológiai kísérletek: 4-9 szelet/farmakon/páciens csoport  
33 intracellulárisan elvezetett sejt (17 epilepsziás, 16 tumoros szövetből)  
9 intracellulárisan töltött sejt, abból 4 sejt 3 dimenziós rekonstrukciója  
NeuN-sejtszámolás 2-2 páciensből (14 202 sejt epilepsziás, 8 633 sejt tumoros szövetből)  
PV-sejtszámolás 3-3 páciensből  
elektronmikroszkópia 3-3 páciensből (757 szinapszis epilepsziás, 679 szinapszis tumoros szövetből)

**Kerekes et al., 2014.**

7 páciens (4 epilepsziás, 3 tumoros)  
22 szelet  
Ca<sup>2+</sup>-szignál elvezetés: 55 sejt epilepsziás, 31 sejt tumoros szövetből  
7 intracellulárisan elvezetett sejt, 2 sejt loose patch elvezetéssel  
4 intracellulárisan töltött sejt, abból 1 sejt 3 dimenziós rekonstrukciója

**Kandrás et al., 2019.**

49 páciens (30 epilepsziás, 19 tumoros)  
69 szelet (43 epilepsziás, 29 tumoros szövetből)  
intracorticalis terjedés vizsgálata 12 szeletben  
klaszterezett sejtek száma: 384 sejt epilepsziás (193 sejt/16 szelet/13 páciensből kontroll körülmények között, 191 sejt/18 szelet/15 páciensből BIC alatt), 349 sejt tumoros szövetben (182 sejt/14 szelet/11 páciens kontroll, 167 sejt/14 szelet/10 páciens BIC)

**Wittner et al., 2005.**

32 epilepsziás páciens, 3 kontroll  
PV sejtszámolás 6 páciens, 3 kontroll  
elektronmikroszkópia: 5 páciens, 3 kontroll

**Karlócai et al., 2006.**

32 epilepsziás páciens, 12 kontroll  
Western blot: 9 páciens, 4 kontroll  
elektronmikroszkópia: 3 páciens, 2 kontroll (3 hippocampalis terület: GD, CA3, CA1)

**Wittner és Maglóczky 2017.**

Összefoglaló cikk kiegészítve új adatokkal és ábrákkal (Ludányi et al., 2008, Maglóczky et al., 2010, Wittner et al., 2001, 2002, 2005, 2009)  
Összesen kb. 35 epilepsziás páciens és 12 kontroll  
elektronmikroszkópia összesen kb. 12 páciens és 4 kontroll