

Az emberi agy térképezése kortikális elektromos ingerléssel

Doktori tézisek

**Dr. Entz László**

Semmelweis Egyetem  
Szentágotthai János Idegtudományok Doktori Iskola



Témavezető: **Dr. Ulbert István**, DSc, egyetemi tanár  
**Dr. Halász Péter**, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: **Dr. Kamondi Anita**, DSc, egyetemi tanár  
**Dr. Sente Magdolna**, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság

elnöke: **Dr. Nyáry István**, Ph.D., egyetemi tanár,

tagjai: **Dr. Détári László**, DSc, egyetemi tanár

**Dr. Kozák Lajos Rudolf**, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Budapest  
2015

# 1 BEVEZETÉS

Epilepsziasebészeti kivizsgálásra kerülő fokális epilepsziás betegek egy részénél szükség lehet intrakraniális elektródák alkalmazására az epileptogén zóna meghatározása céljából a műtéti eltávolítás előtt. Azoknál a betegeknél, akiknél nincs egyértelműen azonosítható MR eltérés vagy extratemporalis rohamindító zónájuk van, a műtét utáni rohamkimenetel elmarad a temporális lebeny epilepsziásokétól. Annak érdekében, hogy egy sikeres műtét után növelni tudjuk a rohammentes esetek számát jobban meg kell ismerjük az epilepsziás mechanizmusokat, a rohamterjedési mintázatokat és a hálózatokat, amelyeket bevon. Továbbá rendkívül fontos az eloquens területek precíz térképezése a posztoperatív deficit elkerülése céljából.

A fizioiógias és patológiás hálózatok megismerése céljából invazív és non- invazív módszereket alkalmazunk. A rohamindító zóna pontos lokalizációja céljából az elektrofiziológiai adatokat a preoperatív funkcionális és strukturális képalkotó adatokkal együtt értékeljük. A magas frekvenciás elektromos ingerlés továbbra is a 'gold standard' az agyi funkcionális térképezésben továbbá információt nyújthat az epileptogén területekről is.

Az elmúlt évtizedben néhány munkacsoport egy új fajta ingerlési módszert dolgozott ki, melynek során egyszeres áram ingereket (SPES) alkalmaztak az egyik kérgi területen és a kiváltott válaszokat elemezték egy másik területen. A SPES általában nem vált ki viselkedésbeli változást a betegnél, de a többször alkalmazott impulzusok lehetővé teszik kortiko-kortikális kiváltott válaszok elemzését az elektródákon. Ezt a módszert alkalmazták már funkcionális hálózatok meghatározására, mint a beszéd és motoros funkciók, de patológiás hálózatok felfedésére is.

Idegtudósok függetlenül a klinikusoktól felfedezték, hogy az agykéreg elektromos ingerlése lassú oszcillációt válthat ki alvásban, függetlenül az ingerlés módjától (transzkraniális elektromos, mágneses vagy intrakortikális)

Az idegtudósok és a klinikusok párhuzamos kutatásai a kiváltott válasz különböző megközelítését eredményezte. Amíg a klinikusok a diagnosztikai és a terápiás tulajdonságait kutatták, addig az idegkutatók az ingerlés által kiváltott elektrofiziológiai hatásokat elemezték helyileg és globálisan is emberben és állatban egyaránt. Magyarországon az első SPES –t emberben Dr. Ulbert István közreműködésével Dr. Eröss Loránd végezte intraoperatív körülmények között az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben Budapesten. Subduralis elektródák segítségével ingerelték a temporális lebenyt és a kiváltott válaszokat mind a hippocampusból (mikroelektróda segítségével) mind a kéregről (a subduralis elektródán) elvezették.

## **2 CÉLKITŰZÉSEK**

- 2.1 Az egyszeres elektromos ingerlés optimális beállításainak meghatározása.*
- 2.2 A SPES neokortikális hatásainak leírása, melyeket elektrokortikográfiával az agyfelszínen és lamináris multielektródával a mélyben rögzítünk.*
- 2.3 A spontán és a kiváltott lassú oszcilláció összehasonlítása.*

- 2.4 *A spontán lassú oszcilláció terjedési mintázataink összehasonlítása non-lineáris kölcsönös információ tartalmú korrelációs módszerrel.*
- 2.5 *Az intrakraniális elektróda beültetésen átesett betegek, elektróda rekonstrukciójának és megjelenítésének standardizálása*
- 2.6 *Az fMRI-vel rögzített nyugalmi funkcionális konnektivitás és a CCEP-k megjelenési mintázatának valamint amplitúdójának összevetése*
- 2.7 *Funkcionális területek gráf elméleti és hálózati alapú térképezése a CCEP adatok alapján*

## **3 Módszerek**

### *3.1 Általános anyagok és módszerek*

#### **3.1.1 Beteg kiválasztás**

A tanulmányban résztvevő betegeknek terápia rezisztens rohamai vannak és ennek kivizsgálása céljából epilepsziasebészeti központba kerültek. A vizsgálatokat két nagy epilepsziasebészeti központban végeztük: Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (OITI) Epilepszia és Funkcionális Idegsebészeti Osztályán, Budapesten illetve New Yorkban a North Shore-LIJ Health System Epilepszia Központjában. Minden résztvevő betegnek gyógyszer rezisztens epilepsziája van és a sebészeti ellátás előtt a helyi epilepsziasebészeti multidiszciplináris munkacsoport véleményezte a további kezelést. Csak azok a betegek kerültek be a vizsgálatba, akiknél az epilepsziasebészeti munkacsoport invazív elektródák használatát tartotta szükségesnek az epileptogén zóna pontos meghatározása céljából, kizárólag klinikai adatok alapján.

Tájékoztató bejegyző nyilatkozat aláírása volt a feltétele az önkéntes részvételnek, melyet a Magyar Tudományos Etikai Tanács és a Helyi Etikai Bizottság hagyott jóvá az OITI-ben és az Institutional Review Board (protocol #07-125) az NSLIJ-ben az Egészségügyi Világszervezet Helsink-i deklarációjának szellemében. A betegek beválasztása 2006-ban kezdődött és 2012-ig tartott az OITI-ben és 2009-2012-ig tartott az NSLIJ-ben. 38 beteg adatait értékeltük mindkét centrumból összesen (14 beteg az OITI-ből és 24 beteg az NSLIJ-ből, Férfi: 20, Nő: 18, átlagos életkor a műtét időpontjában:  $30,6 \pm 11,1$  év). 11 betegnél nem találtunk MR eltérést és ezért normálisnak tekintettük.

### **3.1.1 Elektróda implantáció, ECoG felvétel és képalkotás**

A non- invazív kivizsgálást követően a betegeknél subduralis strip, grid és mély elektróda beültetés történt, majd hosszú távú video-EEG monitorozóban standard klinikai rendszerekkel monitorozták Őket, mindkét helyszínen. NSLIJ-ben egy koponyába csavart elektróda szolgált referenciául, (mintavételezési frekvencia: 2 kHz, szűrés nélkül) míg az OITI-ben egy mastoid referenst használtunk (mintavételezési frekvencia: 1 kHz, szűrés nélkül). Az ECoG felvételeket a monitorizálási idő alatt a spontán rohamok rögzítése céljából készítettük. A hosszú távú video-EEG monitorizálás egy kifejezetten erre a célra kialakított helységben történik 24 órás asszisztensi és nővéri felügyelet mellett.

Rutinszerűen minden betegnél részletes strukturális és funkcionális MR képalkotó vizsgálatok történtek a műtét előtt, melynek részeként egy 5 perces nyugalmi fMR és diffúziós tenzor képalkotás is készült. Minden betegnél készült poszt implantációs MR és többségükönél CT is.

### **3.1.2 Agyfelszín rekonstrukció és elektróda lokalizáció**

A kiváltott válaszok anatómiai képletekhez rendelése érdekében az elektródákat azonosítottuk a preoperatív MR felvételen, úgy, hogy először meghatároztuk az elektródák helyét a poszt implantációs CT-n, majd egy postimplant. MR segítségével hozzárendeltük a preoperatívMR-hez. Mindkét MR felvételtől eltávolítottuk a csontos képleteket a BET 2 algoritmus segítségével (FSL, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/)), majd fuzionáltuk őket egymással, hogy az esetleges agyi eltolódást kiküszöböljük. Az elektródákat először a postimplant CT-n azonosítottuk BioImageSuite segítségével, majd ezt követően a legközelebbi rekonstruált preopMR pialis felszínhez rendeltük speciális MATLAB programok segítségével. A rekonstruált pialis felszínt Freesurferrel készítettük. Az elektróda lokalizálás ellenőrzéséhez intraoperatív fényképeket használtunk, melyeken nagyobb anatómiai struktúrák szolgáltak referencia pontokként.

### **3.1.3 Agykérgi funkcionális elektromos ingerlés**

Az agyi funkcionális területek térképezése céljából elektromos stimulációs térképezést (ESM) végeztünk a standard klinikai protokollnak megfelelően (bipoláris ingerlés, sorozathossz: 2-5sec, Amplitúdó: 3-15mA, Frekvencia: 20-50Hz, Impulzus szélesség: 0,5msec). Az ESM-et mindig epileptológus és neuropszichológus részvételével végezzük.

### **3.1.4 Agyi egyszeres elektromos ingerlés (SPES)**

Az összes egymás melletti elektróda szisztematikus bipoláris ingerlését végeztük egyszeres elektromos ingerekkel (Amplitúdó: 10mA, Frekvencia: 0,5Hz, Impulzus szélesség: 0,2msec, 20-100db elektróda páronként). NSLIJ-ben az

ingerléshez egy Grass S12 kortikális ingerlőt (Grass Technologies Inc., West Warwick, RI, USA), míg az OITI-ben egy IRES Surgical 600 kortikális ingerlőt használtunk (Micromed S.p.A. Via Giotto, 2-31021, Mogliano Veneto - Italy). Az ingerlés kapcsán kiváltott kortikális válaszokat rögzítettük az összes többi elektródán. Az ingerléseket extra operatíván végeztük, átlagosan a beültetés utáni 5. napon, amikor már kellő számú rohamot regisztráltunk és így a gyógyszereket is vissza lehetett állítani. Az ingerlést az ágy mellett csináltuk, amikor a beteg vagy nyugodtan feküdt éber, vagy a non-REM alvás korai mély fázisában volt.

### **3.1.5 Kortiko-kortikális kiváltott válasz (CCEP) elemzés**

Az elektrofiziológiai adatokat részben a Neuroscan Edit 4.3 szoftverrel (Compumedics, El Paso, TX) és részben egyedi MATLAB scriptek (MathWorks, Natick, MA) segítségével elemeztük. A kiváltott válaszokat 2s szegmensekben exportáltuk az ingerlés artefaktjához igazítva (8-500ms prestimulus és 1500ms poststimulus intervallum). Az N2 csúcs mérésére, megkerestük a csúcsot 50 és 500ms között, majd a csúcsfeszültség abszolút értékéből számítottuk a statisztikai z-számot (z-score). Az átlagolás előtt alul átengedő szűrőt (30Hz) és alapvonal korrekciót használtunk (-500 - -50ms). A CCEP-t akkor tekintettük szignifikánsnak, ha az N2 csúcs értéke meghaladta a prestimulus intervallum szórásának a hatszorosát. Ezt a küszöb értéket ROC görbe analízis elvégzésével kaptuk. 500 $\mu$ V-t meghaladó értékeket nem vettünk figyelembe, mert ezek nagy valószínűséggel artefaktumok.

### 3.2 *A spontán és a kiváltott lassú oszcilláció elemzése*

#### **3.2.1 Betegek és elektródák**

A vizsgálat első szakaszába 5 beteg került, melynek során a spontán lassú oszcilláció elemzését végeztük el és ezt korábban már publikáltuk. A második szakaszba 4 beteg került (a 4-s és 5-s számú betegek mindkét vizsgálatban benne voltak), melynek során a SPES által kiváltott potenciálok kortikális rétegek szerinti elemzését végeztük el lamináris multi elektróda segítségével (ME). A klinikai agyfelszíni elektródákon kívül egy 350 $\mu$ m átmérőjű, 24 csatornás kísérleti lamináris mikroelektróda is beültetésre került, amelyet az agyra merőlegesen helyeztünk be, a klinikai grid elektróda alá. Az ME-t olyan helyre ültettük be, ami nagy valószínűleg eltávolításra került a későbbi rezekció során.

#### **3.2.2 Multi elektróda regisztrátumok**

A kortikográfiás adatokat a klinikai strip és grid elektródák szolgáltatták (32-92csatorna), melyet a videóval szinkronban rögzítettünk. Az ME regisztrációjakor alkalmazott fejre helyezett előerősítő segítségével referens elektródától függetlenül tudtunk helyi mezőpotenciál gradiens (LFPg) méréseket végezni, ami nagyban csökkentette a mozgási és egyéb artefaktumok rögzítését. Az LFPg jelet kettéosztottuk EEG sávra (80,1-300Hz) és single (SUA) és multi unit (MUA) frekvencia sávra (300-5000Hz) egy analóg alul-fölülvágó szűrő segítségével egy egyedi erősítő rendszerrel. Az EEG sávot 2kHz-cel/16 bit, míg a MUA sávot 20kHz-cel/12bit mintavételeztük és tároltuk merevlemezen.



### **3.2.3 Lassú hullámú aktivitás detekció**

Az LFPG, MUA és ECoG adatait elemeztük minden betegnek 1-3 különböző éjszakából származó felvételekről. Részleges alvás besorolás készült a skalp EEG elektródák és az ECoG alapján, szakértő neurológus részvételével. Ebben a vizsgálatban csak a non-REM (N3) alvási fázisból származó adatokat elemeztük. Az alvási viselkedésmintát a video felvétel segítségével ellenőriztük, míg a lassú hullámú alvást (SWS) a hivatalos AASM irányelv alapján kerestük meg elektrofiziológiailag. Azokat a szegmenseket, ahol 1 percen belül interiktális tüske hullám vagy 1 órán belül roham tevékenység volt kizártuk az analízisből.

### **3.2.4 Áramforrás sűrűség analízis (CSD)**

A CSD a helyi mezőpotenciál alapján az elektróda közvetlen környezetében lévő transz-membrán/szinaptikus áram generátorokat azonosítja réteges struktúrákban. A helyi mezőpotenciál második negatív deriváltja jó közelítést ad a makroszkopikus áram sűrűségről. Tekintve, hogy a rögzített LFPg az első derivált, így további még egy deriváció elvégzésével kapjuk meg a CSD-t.

### **3.2.5 Sok-sejt aktivitás mérés**

Az idegsejt csoportok megközelítő sejt tüzelési frekvenciájának folyamatos mérését számítottuk a MUA sávból (300-5000Hz). Az adatot tovább szűrtük (500-5000Hz, zero phase shift, 48db/octave), egyen irányítottuk és tizedeltük 2kHz-en, továbbá egy 0,5ms-s csúszó átlagoló ablakot használtunk, amit egy végső alul átengedő szűrő alkalmazása zárt le (20Hz, 12db/octave)

### 3.2.6 A kiváltott lassú oszcilláció elemzése (2. fázis)

Ezen fázis során is az előzőekben ismertetett eszközöket és mérési technikákat használtuk, melyeket a spontán SO elemzésnél leírtunk.

#### 3.3 A non-lineáris közös információ alapú korrelációs technika módszertana

Az ebben a tanulmányban résztvevő betegek mind az OITI-ban kerültek beültetésre [n= 6, ffi: 5 (Pt. 3, 4, 6, 8, 9) és egy nő (Pt. 5)]

#### *Adat előkészítés*

4x4-s (Pt. 3, 5, és 8) és 4x5-s (Pt. 4, 6, és 9) elektróda hálókat választottunk ki adat elemzésre. Minden betegnél 3-5 darab 1 perces normális SWS szakaszt választottunk ki elemzésre (Összesen 26 szegmens). A kiválasztott szakaszokat megelőzően legalább 30percig nem volt roham és nem tartalmaztak interiktális tüskét sem. Az ECoG szakaszokat újra mintavételeztük 1000Hz-cel, majd alul-fölül átengedő szűrővel szűrtük (0,1-40Hz) (fir1.m és filtfilt.m beépített Matlab funkciókkal), hogy a magas frekvenciás ECoG részeket és az elektromos zajt eltávolítsuk.

#### *Terjedési térképek számítása*

Különböző elektródákról származó ECoG szakaszok közötti összefüggéseket kerestünk közös információ (mutual information, MI) módszerével. Az MI megmutatja a két változó közös legnagyobb információtartalmát és ezt a kovariáció non-lineáris mérőszámának tartják.

#### *Lineáris kereszt-korreláció*

A lineáris kereszt korreláció mérést az idő eltolásból származó MI értékek helyére behelyettesített lineáris kereszt-korrelációs

értékek segítségével kaptuk. Minden adatelemzési feladatot a Matlab környezetben belül végeztünk (MathWorks), egyedi és beépített funkciók felhasználásával. Tovább részleteket lásd az idézetben.

### *3.4 Nyugalmi konnektivitás (fMR) és CCEP elemzés*

#### **3.4.1 Képkalkotás**

A beteget egy General Electric Signa HDx 3T MR készülékkel mértük. A nyugalmi fMR adatokat a következő szekvenciákkal nyertük: EPI gradient echo sequence (FOV = 220mm, voxel size 4x3.5x3.5, matrix 64x64, flip angle = 70, TR = 2000ms, TE = 30, acquisition plane = axial, 150 contiguous volumes). A résztvevőket arra kértük, hogy feküdjenek nyugodtan becsukott szemmel.

#### **3.4.2 Nyugalmi funkcionális konnektivitás (RSFC)**

A nyugalmi fMR-rel nyert adat előkészítése AFNI-vel és FSL-el az alábbiak szerint történt: slice timing correction for interleaved slice acquisition, motion correction, de-spiking, spatial smoothing (6mm full-width at half-maximum Gaussian blur), band-pass filtering (0.009-0.1Hz), and linear and quadratic de-trending. Minden beteg minden ingerlő elektródája körü egy gömb alakú seed (referencia) mezőt készítettünk az elektróda középpontjára centrálva. A seed mező átlagát a gömbön belüli összes voxel görbéinek átlagából számítottuk.

#### **3.4.3 A CCEP és az RSFC közötti egyezés**

Ahhoz, hogy mérni tudjuk az egyezést a CCEP és az RSFC között, minden ingerlési helynél kiszámítottuk a korrelációt a CCEP amplitúdó elektródánkénti z-száma és a hozzá tartozó Fisher féle z-transzformáció (RSFC) között. Az eredményül

kapott z-szám értéket átalakítottuk a Fisher féle r-z átalakítóval és átlagoltuk az összes stimulációs hely között minden betegnél.

#### **3.4.4 Funkcionális áréak térképezése CCEP-vel**

29 beteg (13 ffi és 16nő) került beválasztásra ebbe a tanulmányba mindkét centrumból összesen.

A preop.MR-hez regisztrálása az elektródáknak lehetővé tette a standard MNI térben az elektródákhoz legközelebbi Brodmann terület azonosítását. Ezt az automatizált folyamatot két független kutató ellenőrzésével pontosítottuk, továbbá az eredményeket összevetettük az elektromos stimulációs térképezés során kapott eredményekkel, hogy minimalizáljuk a téves elnevezést. A következő BA-k nem voltak lefedve elektródákkal: 12, 23, 25, 26, 30, 33, 48, 49, 52. A konnektivitást egyes agyi területek között az azonos funkcióval bíró BA-k csoportosításával végeztük el. Ezzel a módszerrel inkább a funkcionális területek térképezését végezhetjük el, mint az egyes Brodmann áréakét. A következő csoportokat képeztük: BA1-3: somato-sensory (SS); BA 44,45: Broca's area (BR); BA 11,12,25,47: prefrontal cortex (PFC); BA 23,26,29,30,31: posterior cingular cortex (PCC); BA 24,32,33: Anterior cingular cortex (ACC); BA 13,14,43,52: insula (IN); BA 34,35,36: parahippocampal gyrus (PHG); BA 41,42: auditory cortex (AU).

## **4 Eredmények**

### **4.1.1 Agyfelszíni ECoG felvételek**

A dolgozat tanulmányaiban résztvevő betegeknél mindegyiknél tudtunk rögzíteni kortikális kiváltott válaszokat. A kiválthatóság változott területenként és betegenként. Egy típusos kiváltott válasznál először egy rövid bifázisos aktivációt mértünk 10-30ms-ig (amit N1-P1-nek is hívnak), amit egy negatív

hullámvölgy és csúcs követett (amit N2-P2-nek is hívnak) és 70-300ms között jelentkezett. Az N2 csúcs látenciáját mértük úgy, hogy a stimulus artefakttól számítottuk az N2 csúcsig eltelt időt minden betegnél. A csúcsok többsége 110 és 250ms közé esik, átlagosan:  $199\text{ms} \pm 119\text{ms}$ . Az ingerlő áram erősségének a hatását a CCEP-re emelkedő amplitúdójú ingerlésekkel teszteltük. 3 és 9ma között az ingerléssel arányosan nőtt a kiváltott válasz mérete is. 3ma általában még nem volt elég egy kiv. válaszhoz, de 6 már igen. Azonban 9ma fölött az ingerlő áram erősségének a növelése nem eredményezett növekedést a ki. válasz amplitúdójában. Ezzel egyező eredményt kaptunk, amikor a mérést ugyanazon betegnél és ugyanazon elektródákon megismételtük alvásban is. Ez alapján elmondhatjuk, hogy a vigilitásnak nincs lényeges moduláló hatása a CCEP-re.

#### **4.1.2 Altatott, éber és alvó stádiumok összehasonlítása**

Kortikális elektromos ingerlést végeztünk különböző éberségi szintű betegeknek (éber, alvó (non-REM, N3) és altatott). A CCEP az alvó és ébere állapot között nem mutat különbséget, azonban az altatott betegnél a csúcsok látenciája megnőtt, de az alakja nem változott.

#### **4.1.3 Helyi mezőpotenciál térképe és idő-frekvencia analízise az agyfelszíni elvezetéseknek.**

Egy beteg háló elektródájának (Pt. 5.) peristimulus helyi mezőpotenciál térképét készítettük el. Az N1 csúcs idejében egy jól körülírt helyi negativitás ábrázolódik. Az N2 csúcsnak megfelelően azonban majdnem a teljes háló elektródát lefedő széles negativitás ábrázolódik, távoli területeket is bevonva.

Kiszámoltuk az idő-frekvencia spektrumot is minden csatornán 0-200Hz-ig. Az ingerléssel kiváltott agyfelszíni negativitás alatt csaknem a teljes spektrum teljesítmény csökkenést mutat az

alaplínelhoz képest. A teljesítmény csökkenés elsősorban az N1 első szakaszára esik. A visszacsapó pozitivitás alatt azonban (P2) szignifikáns teljesítmény növekedést találtunk, ami szintén a görbe első feléhez kötődött.

#### **4.1.4 A kiváltott válasz rétegelemzése**

Az elektróda helyének szövettani feldolgozása során azonosítani tudtuk az elektróda pontos helyét és ilyen formán a kontaktusokat hozzá tudtuk rendelni a megfelelő agykérgi laminához. Ennek megfelelően az elektróda mind a hat rétegen átment és a teljes kéregből mintavételeztünk. A helyi mezőpotenciál (LFPg) mérésnél a felszíni negativitásnak megfelelően a felsőbb rétegekben negativitást mértünk, míg a mélyben pozitivitást, ami a P2 csúcs ideje alatt megfordult. Az N2 első felének ideje alatt csaknem a teljes kéregre kiterjedően oszcillációs teljesítmény csökkenést mértünk, míg a P2 első fázisában viszont teljesítmény növekedést. Ez az eredmény állandó volt a betegek és az elektródák között.

A TFR eredményekhez hasonlóan az N2 csúcs alatt a középső rétegekben egy áram 'forrást', míg a P2 csúcs első szakaszának megfelelően egy áram 'nyelöt' találtunk. A sok-sejt aktivitás analízissel az N2 alatt aktivitás csökkenést, míg a P2 alatt aktivitás növekedést mértünk.

#### **4.1.5 A spontán és a kiváltott SO összehasonlítása**

A korábbi eredményeinknek megfelelően a spontán SO-nak a kortikális generátorai, h az up-state-re átlagolunk) a supragranuláris rétegben helyezkedtek el. Hasonlóan a spontán SO-hoz, a CSD-n a legnagyobb változások a középső-felső, supra granuláris rétegekben történtek a SPES által kiváltott SO alatt is. A TFR eredmények összevetése során semmiféle

lényeges különbség nem ábrázolódott, mindkét esetben széles spektrumú oszcillációs teljesítmény csökkenés ábrázolódott a teljes kortikális szélességben az N2 alatt, majd a fordítottja a P2 alatt. Az LFPg a TFR-hez hasonlóan ugyancsak mindkét esetben a down-state idejének megfelelően felsőbb rétegekben negativitást, míg az alsóbb rétegekben pozitivitást mutat és az up-state alatt pedig pont fordítva. A MUA adatok is alátámasztották a hasonlóságot a két jelenség között, nincs különbség a kiváltott és a spontán között.

A kiváltott kortikális down-state megfelel a TFR, CSD és MUA kritériumoknak, amelyeket a K-komplex és a spontán SO-detektálás feltételének szabtuk, továbbá a kiváltott up-state megegyezik a spontán SO up-statejével, ez alapján állítható, hogy egy kiváltott lassú oszcillációs hullámot regisztráltunk.

#### *4.2 Non-lineáris kölcsönös információ alapú korreláció komplex SWS terjedési mintázatot mutat.*

1 perc hosszúságú SWS szakaszokat elemeztünk, 6 epilepsziás betegben. 16-20 subduralis elektródáról származó ECoG adatot elemeztünk minden betegnél. Először különböző területekről származó ECoG hullámformák közötti hasonlóságot kerestük lineáris (kereszt-korreláció) és non-lineáris (MI) korrelációval. Lineáris és non-lineáris függőségi viszonyt is találtunk az elemzett alvási szakaszok között. A szignifikáns lineáris korrelációs és MI értékeket összegeztük időben minden rögzítő elektróda pár és szegmens esetében, ami alapján egy lineáris és non-lineáris korrelációs profil számítható. Ugyan némi hasonlóság a két profil között jelen volt, de a non-lineáris korrelációk száma lényegesen meghaladta a lineárisét [5687 a 7266 csatorna párból minden felvételen (78.3%) összehasonlítva 1292 a 7266-ból (17.8%)].

### *Az SWA terjedés jellemzői*

Az elektróda párokon rögzített időben elcsúsztatott hullámok közötti szignifikáns korreláció módszerét az MI technika alapozza meg. Minden egyes időpontnak megfelelő asszociáció alapját képezi a következő kalkulációnak. A szignifikáns hullámforma korrelációk általában az SWA emelkedő fázisánál találhatóak, ami tovább erősíti azt a feltételezést, hogy az MI módszerrel felfedett kapcsolatok az SWS terjedését fedik fel. A terjedési távolság mintázata alapján az SWA korrelációk leggyakrabban a szomszédos területek között jelentkeztek, de időnként távoli területekkel is megfigyeltünk asszociációt. Ezek a váratlan térbeli megszakítottságok vagy ugrások az SWA-ban nem férnek bele az általánosan elfogadott 'utazó hullám' teóriába (vagyis, hogy a hullámok egyenes vonal mentén haladnak nagy kérgi területeken át). Rövid távú gyors terjedés magas korrelációval társult. Várható módon a terjedési idő pozitívan korrelált a terjedési távolsággal.

### *4.3 Agyfelszíni rekonstrukció és koregisztráció a standard térbe*

Az artefaktumok és torzítások elkerülése érdekében, amit az elektróda beültetés okoz a poszt implantációs felvételeken szükséges volt kidolgozni egy módszert, amivel az elektródákat a preoperatív MR felvételekhez és azonosítható kortikális részekhez rendelhetjük. Ahogy a módszertani részben is ismertettük az agyfelszín rekonstrukcióhoz egy ingyenesen elérhető szoftvert használtunk (Freesurfer). Ez lehetővé teszi szegmentált agy terek és felszínek létrehozását, ami az alapja a későbbi képfeldolgozó módszereknek. Magas felbontású, precíz képek létrehozására alkalmas protokollt dolgoztunk ki kooperációban a két centrum között.



### **4.3.1 Elektróda lokalizáció a posztoperatív CT felvételt felhasználva**

A kooperációs kutatási programunkkal a két intézet között kifejlesztettünk egy saját módszert az elektródák vizualizációja és lokalizációja céljából Dykstra et al publikációjára alapozva. A 2. -3. napon a műtét után a betegről egy vékony szeletes spirál CT-t (1mm) és T1-s súlyozású 3D MR (1mm) felvételt készítünk az elektródákkal. Először a postimplant CT-t fuzionáljuk a postimplant MR-hez. Ezt az intermodális lineáris koregisztrációt pontosan el tudjuk végezni, mert mind a két felvétel tartalmazza azokat az eltéréseket, amelyeket a műtét okozott. Ezt követően mindkét MR-ről eltávolítjuk a csontot és a két agyfelszín fúzióját könnyen el tudjuk végezni, mert a legnagyobb torzulások a csontos és látgyrésztérületekben történtek. Ezt a módszert több mint 30 betegnél alkalmaztuk és teszteltük és ellenőriztük a pontosságát intraoperatív fényképek segítségével. Amint a postimplant CT a transzformációk elvégzése után a preimplant MR terébe kerül, el lehet végezni az elektródák lokalizációját BIS-sel.

### *4.4 Nyugalmi fMR korrelációja a CCEP-vel*

Hat terápiarezisztens epilepsziás betegnél vizsgáltuk a kapcsolatot az RSFC és CCEP között. Minden ingerlési helynél először kiszámoltuk a korrelációt a CCEP amplitúdó és az RSFC érték között, küszöbérték használata nélkül. Az átlagos korreláció az összes ingerlési helyet figyelembe véve szignifikáns volt az összes betegnél, ami azt mutatja, hogy a korreláció független az ingerelt agyi területtől. Következően egy bináris mátrixot készítettünk minden ingerlési helyről, amely tartalmazza azokat az elektródákat, amelyen szignifikáns kiváltott választ mértünk. Egy betegre leszámítva az összes betegnél azokon az elektródákon ahol szignifikáns kiváltott

választ mértünk, szignifikánsan magasabb RSFC értéket mértünk, a nem szignifikáns elektródákhoz képest ( $p < 0.05$ ). Ahogyan várható volt a legnagyobb CCEP-k és RSFC-k a stimuláló és seed elektródák környezetében voltak.

#### *4.5 Anatómiai és funkcionális felosztás gráf elméleti módszerekkel.*

Szignifikáns és nem szignifikáns kiváltott válaszokat a küszöbérték kritériumnak megfelelően elemeztünk és hozzárendeltünk mindegyiket a megfelelő BA-hoz. Kiszámítottuk az N2 csúcs amplitúdó z-szám értékét, ami statisztikailag meghatározza az amplitúdót az alapvonalhoz képest. Az átlagos z-szám érték:  $14,9 \pm 66,6$  az ingerlő elektróda pár és az összes felvevő elektróda között számolva.

A Brodmann areák között kiszámítottuk a konnektivitást, úgyhogy minden BA-nak megfelelő elektróda értékeit átlagoltuk. 1532 szignifikáns kapcsolatot találtunk átlagosan, 1422-s szórással betegenként. A legmagasabb számú szignifikáns kapcsolat 0–4 cm között van, ami jól magyarázható az adott terület lokális kapcsolatrendszerével. Emellett azonban jelentős mennyiségű szignifikáns kapcsolat található még 6 vagy 8cm, vagy annál is nagyobb távolságra az ingerlő elektródától, ami felhívja a figyelmet az inter-regionális, hosszú távú kapcsolatokra, amelyek felfedhetők CCEP térképezéssel.

A konnektivitás megállapításához kiszámoltuk az elektródák szignifikáns kapcsolatainak a százalékos arányát az összes lehetséges kapcsolattal, amelyek nem mutattak roham tevékenységet. Az eredményeket a távolság függvényében ábráztuk, 2cm-s osztásokkal. A konnektivitás szignifikánsan csökken a távolság növekedésével az ingerlő elektróda pártól (ANOVA:  $p = 3 \times 10^{-8}$  (Huynh-Feldt correction for potential violations of sphericity)). A konnektivitási értékek betegek

közötti összehasonlítása érdekében az elektródokat BA-hoz rendeltük, ami segítségével csoport szintű összehasonlítást is készíthetünk. Kiszámoltuk minden BA-nak a kimenő és bejövő kapcsolatait, valamint, minden BA-nak mint csomópontnak a hálózati fokát (bejövő és kimenő kapcsolatok összege). A kimenő kapcsolatok átlaga meghaladja a bejövő kapcsolatokét, ami egy magas out/in arányt jelent, ami alapján elmondható, hogy a bejövő kapcsolatok száma még nagyszámú kimenő kapcsolat mellett is állandó.

Ahhoz, hogy a BA-k közötti kapcsoltság mérhető lehessen létrehoztunk egy mátrixot, amelynek a két oldalán a BA-k vannak és középen a kapcsolat fokát vagy a két terület közötti átlagos z-szám érték jelenti vagy a szignifikáns kapcsolatok száma. Míg az egyik pusztán a kapcsolat meglétét mutatja (z-szám), addig a másik a kapcsoltság minőségéről és mértékéről is ad információt.

Minden beteg CCEP profilja alapján az egyes területek közötti kapcsolat irányítottságának a megítélése céljából gráfot készítettünk, ami megmutatja, hogy az adott betegnél a kérdéses két BA között milyen irányú kapcsolatot találtunk. Ezt követően elkészítettük az összes beteg átlag gráfját, ami megmutatja, hogy az egyes területek mennyire szorosan vannak összekapcsolva és felfedi a központi jelentőségű csomópontok kilétét. A legerősebb kimenő kapcsolatok a motor cortexből, BA6-9 áréákból, szomatoszenzoros kéregből, elülső cingularis régióból és a Broca területéről indultak. A hálózati topológiai elemzés csomópontként (hub) definiálta a motoros kérget, szomatoszenzoros kérget, a premotoros áréát, BA9 - BA10 áréákat és a beszéd hálózatot.

## 5 Konklúzió

Egyszeres elektromos kortikális ingerlés egy új módszer a patológiás és fiziológiás hálózatok térképezésében. A kiváltott válaszok eloszlásának részletes elemzése az agyfelszínen és a mélyebb rétegekben a spontán lassú oszcillációval megegyező kortikális generátorokat vet fel.

1. Megalkottunk egy ingerlési protokollt amellyel megbízhatóan ki tudunk váltani kortiko-kortikális kiváltott válaszokat (CCEP) az agykérgen.
2. SPES-t alkalmaztunk alvásban, éberben és altatásban is és mind a három éberségi szintnél ugyanolyan CCEP válaszokat kaptunk .
3. Elsőként leírtuk az agykérgi generátorait a CCEP-nek.
4. A korábról ismert CCEP megfelel egy kiváltott kortikális down-statenek, amit egy up-state követ.
5. A kiváltott lassú hullám az alvás mellett éberben és altatásban is kiváltható.
6. A lassú hullámú aktivitás MI alapú non-lineáris elemzése komplex terjedési mintázatokat fedett fel. Az SO 'ugrásai' távoli területekre valamint a magas konvergenciájú illetve divergenciájú területek jelenthetik a lassú oszcilláció csomópontjait, melyek felelősek az SO generálásért és egyben a thalamocorticalis moduláció helyszínei is.
7. Összevetettük a nyugalmi fMR során rögzített BOLD fluktuációkat a SPES által kiváltott CCEP térképpel és nagyfokú egyezést találtunk a két metodika között. A két egymástól alapjaiban eltérő módszer nagyfokú egyezést mutat, ami azt jelenti, hogy ha CCEP-vel két terület között szignifikáns kapcsolat volt, akkor ugyanezen két terület között nagy valószínűséggel az RSFC is szignifikáns korrelációt fog mutatni.

8. Kifejlesztettünk egy módszert, hogy minden elektródát az alatta fekvő terület BA-hoz tudjunk rendelni, továbbá protokollt alakítottunk ki az elektródák rekonstruált agyfelszíni megjelenítésére és precíz lokalizációjára.
9. A BA-t használva mint referencia, irányított gráfokat hoztunk létre minden beteg adataiból, amely megmutatja a lokális és inter regionális kapcsolatait a betegnek és a csoportnak.
10. Elkészítettük a konnektivitás alapú kapcsolati mátrixot bármely két BA között (kivéve, ami nem volt lefedve), ami lehetővé teszi, hogy jellemezzük a kapcsolatot a kérdéses két terület között. A legerősebb kimenő kapcsolatok a motor cortexből, BA6-9 áréakból, szomatoszenzoros kéregből, elülső cingularis régióból és a Broca területéről indultak. A hálózati topológiai elemzés csomópontként (hub) definiálta a motoros kérget, szomatoszenzoros kérget, a premotoros áréát, BA9 - BA10 áréákat és a beszéd hálózatot.

## 6 A szerző publikációs jegyzéke

### 6.1 A PhD dolgozattal összefüggő publikációk:

- 1 Entz L; Toth E; Keller CJ; Bickel S; Groppe DM; Fabo D; Kozak LR; Eross L; Ulbert I; Mehta AD. Evoked effective connectivity of the human neocortex. **HUMAN BRAIN MAPPING** 2014 Dec;35(12):5736-53 **IF:6.878\***
- 2 Keller CJ, Honey CJ, Entz L, Bickel S, Groppe DM, Toth E, Ulbert, Lado FA, Mehta AD. Corticocortical evoked potentials reveal projectors and integrators in human brain networks. **JOURNAL OF NEUROSCIENCE** 34:(27) pp. 9152-9163. (2014) **IF: 6.747\***

- 3 Keller CJ, Bickel S, Honey CJ, Groppe DM, Entz L, Craddock RC, Lado FA, Kelly C, Milham M, Mehta AD. Neurophysiological investigation of spontaneous correlated and anticorrelated fluctuations of the BOLD signal. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE* 33:(15) pp. 6333-6342. (2013) **IF: 6.747**
- 4 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. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA* 108:(25) pp. 10308-10313. (2011) **IF: 9.681**
- 5 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**
- 6 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**
- 7 Eröss L, Bagó AG, Entz L, Fabó D, Halász P, Balogh A, Fedorcsák I. Neuronavigation and fluoroscopy-assisted subdural strip electrode positioning: a simple method to increase intraoperative accuracy of strip localization in epilepsy surgery.

**JOURNAL OF NEUROSURGERY** 110:(2) pp. 327-331. (2009) **IF: 2.594**

6.2 *A PhD dolgozattal nem összefüggő publikációk:*

- 1 Tamás Gertrúd, Takáts Annamária, Radics Péter, Rózsa Ildikó, Csibri Éva, Rudas Gábor, Golopencza Péter, Entz László, Fabó Dániel, Eröss Loránd  
A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegekink kezelésében [Efficacy of deep brain stimulation in our patients with Parkinson's disease]  
**IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE/CLINICAL NEUROSCIENCE** 66:(3-4) pp. 115-120. (2013)  
**IF: 0.343**
- 2 Eröss Loránd, Fekete Gábor, Entz László, Fabó Dániel, Borbély Csaba, Kozák Lajos Rudolf, Andrejkovics Mónika, Czirják Sándor, Fedorcsák Imre, Novák László, Bognár László  
Az intraoperatív elektromos agyi stimuláció szerepe a nyelvi és beszédfunkciók megőrzése céljából éber betegeken végzett idegsebészeti beavatkozások során  
**IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE** 65:(9-10) pp. 333-341. (2012)  
**IF: 0.348**
- 3 Muller K, Fabo D, Entz L, Kelemen A, Halasz P, Rasonyi G, Eross L. Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. **EPILEPSIA** 51 Suppl 3: pp. 98-101. (2010)

- 4 Wittner L, Huberfeld G, Clémenceau S, Eross L, Dezamis E, Entz L, Ulbert I, Baulac M, Freund TF, Maglóczy Z, Miles R. The epileptic human hippocampal cornu ammonis 2 region generates spontaneous interictal-like activity in vitro. **BRAIN** 132:(11) pp. 3032-3046. (2009) **IF: 9.490**
- 5 Nagy A, Sax B, Entz L Jr, Barat E, Toma I, Becker D, Merkely B, Kekesi V. Comparison of elimination and cardiovascular effects of adenine nucleosides administered intrapericardially or intravenously in anesthetized dog. **JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY** 54:(4) pp. 341-347. (2009) **IF: 2.826**
- 6 Eröss L, Entz L, Fabó D, Jakus R, Szűcs A, Rásonyi GY, Kelemen A, Barcs G, Juhos V, Balogh A, Barsi P, Clemens ZS, Halász P. Interhemispheric propagation of seizures in mesial temporal lobe epilepsy. **IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE/CLINICAL NEUROSCIENCE** 62:(9-10) pp. 319-325. (2009)
- 7 Toma I, Sax B, Nagy A, Entz L Jr, Rusvai M, Juhasz-Nagy A, Kekesi V. Intrapericardial angiotensin II stimulates endothelin-1 and atrial natriuretic peptide formation of the in situ dog heart. **EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE** 231:(6) pp. 847-851. (2006) **IF: 2.845**