

MULTIMODÁLIS DIAGNOSZTIKAI ESZKÖZÖK FEJLESZTÉSE
INTRAKRANIÁLIS MIKRO-, ÉS MAKROELEKTRODÁKKAL BEÜLTETETT
EPILEPSZIÁS BETEGEK RÉSZÉRE

Ph.D. Disszertáció Tézisfüzet

Tóth Emília

Témavezetők:

Ulbert István M.Sc., M.D., Ph.D.

Fabó Dániel M.D., Ph.D.



Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információstechnológiai és Bionikai Kar
Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola

2015
Budapest

1. Bevezetés

A genetika, a képalkotás (MRI, nukleáris) és a gyógyítás egyéb technikáinak forradalmi fejlődése mellett az elektro-encephalográfiai (EEG) módszerek változatlanok maradtak évtizedekig. Habár Berger eredeti, skalp elektródás megközelítését az 1950-es években kibővítették intraoperatívan az agyfelszínre helyezett akut és krónikus elektródákkal, a rögzített agyi aktivitások és az elemző technikák majdnem ugyanazok maradtak azóta is. A spontán (interiktális és iktális) és ingerlés által kiváltott aktivitások megkeresése és elemzése főként a nyers adat valamilyen szűrése utáni vizuális megfigyelésén alapult. A digitális EEG betörése az 1980-as évek közepén megkönnyítette a szűrést és az újra referenciálás lehetőségét adta meg a klinikusoknak, de nem helyettesítette a vizuális elemzési módszereket. A digitális forrás lokalizálás és a frekvencia analízis módszerek csak ugyanazokra az agyi hullámokra fókuszálnak, amikre a vizuális elemzéssel már felderítettek.

Az utóbbi tíz évben paradigmaváltás kezdődött az elektrofiziológia területén. Új elektrofiziológiai modalitásokat léptek be az epilepszia területére. A klinikusok felől megnőtt az igény arra, hogy az elektrofiziológusok olyan eszközöket nyújtsanak számukra, amivel láthatóvá válhatnak az új jellemzők. A magas frekvenciás agyi oszcillációkat például a rohamot generáló agykérgi terület fémjeleként jegyzik, de új, egyszeres impulzus elektromos ingerléses agyi stimulációs paradigmákat is kifejlesztettek. Habár ezek az agyi aktivitások láthatóak a nyers EEG-n is, a klinikailag hasznos információ kinyerése a mindennapi munkában új digitális algoritmusokat igényel. Amellett, hogy ezek a modalitások hasonló elektródákról származnak, mint az elektrokortikográfia kezdetén, új, kisebb elektródákat is implantáltak az agyba, amiken mikrotűskéket, mikrohamokat és nem normális egysejt tüzeléseket tudtak megmutatni az emberi epilepsziás agykéregben.

Ezen munka során fejleszteni kezdtem olyan új elektrofiziológiai eszközöket, módszereket, amik összekapcsolják az előbb felsorolt igényeket a lehetőségekkel és ezáltal a kutatóknak és a klinikusoknak módjukban áll az EEG-t ezekből az új szempontokból vizsgálni.

Ezalatt a transzlációs kutatás során megpróbáltam az állatokon zajlott kutatásokból származó eredményeket az emberből származó adatokon tesztelni és hitelesíteni és jelentőségüket a patológiás feltételeknek megfelelően leírni.

A fő célom az volt, hogy kifejlesszek olyan analizáló eszközt, ami a kiváltott és spontán neuronális egysejt és mező aktivitást elemzi kutatási céllal, és ami a későbbiekben alkalmas lehet a klinikai döntéshozatal megkönnyítésére. A technikai kihívásokra megoldást keresni, megtalálni, meghatározni és vizualizálni a hasznos információt a normális, vagy patológiás természetéről, az emberi agyról klinikai, vagy kutatói szempontokból. Célom volt, hogy megoldásokat találjak az olyan technikai kihívásokra, mint a detektálása, mennyiségi meghatározása és vizualizálása az emberi agy normális és patológiás jellemzőinek klinikai és kutatói célokból, kifejleszteni analizáló eszközöket, a kiváltott és spontán neuronális egységet és mező aktivitás elemzéséhez. Azzal a törekvéssel, hogy megkönnyítsem az eredmények értelmezését, célom volt, hogy kifejlesszek egy olyan vizualizációs alkalmazást, ami a biomarkereket a három dimenziós agyfelszínen megjeleníti és használni lehet a klinikai alkalmazásban, csakúgy, mint a kutatásban.

Cél 1: Algoritmusok kifejlesztése a kortiko-kortikális kiváltott válaszok detektálásához és elemzéséhez. Analizálni az egyszeres elektromos ingerlés hatását az agykérgen és a hippokampuszban rögzített makro-, és mikorelektrodákról származó jeleken. Feltérképezni funkcionális és epilepsziás területeket a kortiko-kortikális kiváltott válaszok segítségével.

Cél 2: Algoritmusok kifejlesztése a magas frekvenciás oszcillációk detektálására és elemzésére. Magas frekvenciás oszcillációk detektálására és átnézésére alkalmas eszköz kifejlesztése, ami alkalmas az altatás alatt a hippokampuszban kiváltott potenciálok és kiváltott magas frekvenciás oszcillációk jellemzőinek leírására is.

Cél 3: Olyan vizualizációs eszköz fejlesztése, ami meg tudja jeleníteni az általunk elemzett biomarkert a beteg saját, 3D rekonstruált agyfelszínén.

Az első cél megvalósult az első tézis csoportban, a második cél pedig a második tézis csoportban és habár a harmadik cél nem realizálódott tézisben, lényegesnek tartottam, mivel mindkét másik cél eléréséhez egyaránt fontos.

2. Tudományos háttér

Az epilepszia egy összefoglaló kifejezés minden olyan krónikus betegségre, amelyeknek közös jellemzője a gyakori, spontán induló rohamok. A népesség 1%-ban előfordul, a gyerekek és az idősek érintettek gyakrabban. A kezelés elsősorban gyógyszerek adásával indul, de csak az esetek 60-70%-ban lehet rohammentességet elérni ilyen módon. A fennmaradó 30-40% más módokkal kell, hogy próbálkozzanak, mint speciális diéták, neuro-moduláció vagy sebészeti kezelés, de megközelítőleg 30%-nak nem segít semmilyen elérhető terápia. Ebbe a munkába bevont betegek gyógyszeresen nem kezelhető epilepsziájuk miatt sebészeti kezelésre jelöltek voltak. A sebészeti kezelés célja a roham generálásáért felelős agykérgi terület eltávolítása. A sebészeti kivizsgálás célja ennek a területnek a meghatározása, ami magába foglalja a neurológiai roham leírást, neuropszichológiai kivizsgálást (hogyan meghatározzák az esetlegesen érintett agyi funkciókat), nem-invazív preoperaív képalkotó technikákat (PET, SPECT, fMRI, CT) és invazív vagy nem-invazív interiktális és iktális EEG monitorozást. Az invazív EEG tiszta és részletes információt nyújt az agyról, és a kapcsolódó képalkotó eljárásokkal és egyéb klinikai adatokkal együtt kiváló alkalmat nyújt az epileptogén terület jellemzőinek-biomarkereinek kereséséhez.

A leggyakrabban előforduló epilepszia a temporális lebeny epilepszia, ami körülbelül 40%-a felnőttkori fokális epilepsziáknak. A hippocampusz a temporális lebeny azon része, ami a legnagyobb arányban, 60%-ban érintett ezekben az esetekben. A hippocampusz egy olyan ősi területe az agynak, ami fontos szerepet játszik a leíró, az epizodikus, a téri és érzelmi memóriában. Majdnem minden agyi területről kap információt. Három fő régióból áll, CA, DG, subiculum. A tanulmányok azt mutatják, hogy a subiculumot a CA1 és az entorhinális kéreg közötti pozíciója valószínűleg alkalmassá teszi a ki és bemenő információk irányítására és lehetséges, hogy limbikus hálózat információit integrálja és továbbítja azokat az agy többi részébe. A hippocampusznak két fiziológiás állapota ismert, a theta oszcilláció (6-10 Hz, 2-4 Hz emberben) mely a környezet felfedezése és REM alvás állapotában a legjellemzőbb, és az irreguláris éleshullám-fodor (sharp wave-ripple) oszcillációk, amik a mozdulatlan, vagy NREM alvó állapotban jelentkeznek. Az irodalomban leírtak alapján, élhetünk azzal a feltételezéssel, hogy a ripple és gyors ripple oszcillációk abnormális lokális hiperszinkron aktivitás eredményei, így ez egy hasznos eszköz lehet az

epilepsziás terület nagyságának meghatározásában. Minthogy a gyors ripple oszcillációk generálódása nagyon kis területre korlátozódik, speciális technika szükséges a megbízható detektálásukhoz.

Az invazív EEG monitorozás alatt a neurológusok olyan biomarkerek után kutatnak, amelyek valószínűsíthetően a roham generáló területekhez kapcsolódnak. A hosszú ideig tartó EEG monitorozás a beteg viselkedésének és elektromos agyi tevékenységének együttes vizsgálatából áll. Az invazív, vagy nem-invazív stimuláció során pedig valamilyen kiváltott választ keresnek. Az alacsony frekvenciás (0.5-1 Hz) egyszeres pulzus stimuláció nem vált ki olyan hatást, mint amit a klinika elektromos ingerléses térképezés (50Hz). Az egyszeres impulzus által kiváltott kortiko-kortikális kiváltott válasz egy korai (10-50 ms, 'A1' komponens) bifázisos és egy késői (50-500 ms, 'A2' komponens) lassú hullámból áll.

Feltételezhetjük, hogy az ily módon kiváltott válasz a stimulált és elvezetett területek között lévő funkcionális kapcsolatok eredményeként keletkeznek, ezért az agyterületek közötti kapcsolat mérőeszközeként lehet használni. Az agyterületek közötti kapcsolatok meghatározása alapvető fontosságú az emberi agy bonyolult funkcionális szerveződésének megértéséhez és segítséget tud nyújtani a patofiziológiás vagy iktális szemiológiában és az iktális hálózat feltérképezésében. Korábbi eredményeinkben leírtuk az epilepsziás zónán kívüli, feltételezhetően nem patológiás hálózat tulajdonságait [1, 2] (Figure 1).

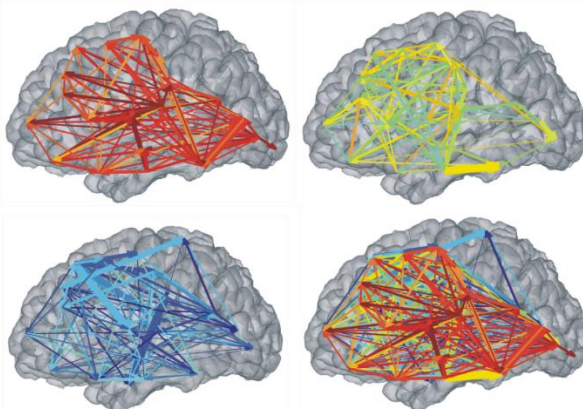


Figure 1. Az ábra mutatja az Brodmann gterületek között lévő összes kapcsolatot, a stimulációs adatokon alapuló kiváltott válaszok jellemzőiből számított konnektivitási mátrix vizualizációjaként. Az élek színei a területek közötti kapcsolat stabilitását jelöli (a melegebb színek jelölik azokat a kapcsolatokat, amik nagyobb arányban volt meg a betegekben), a szélessége pedig a területek közötti kiváltott válasz átlagos amplitúdóját mutatja (minél szélesebb, annál nagyobb).

Röviden összefoglalva, meg tudtuk mutatni, hogy a kiváltott válaszok megbízhatóan demonstrálják a kortikális konnektivitást, ami a távolsággal csökken. Ezek a kapcsolatok asszimetrikusak, sőt a kiváltott válasz A1 és az A2 komponensei kissé eltérő hálózatokat és csomópontokat jeleznek. Integrálni tudtuk az egyedi hálózatokat a Brodmann területek szerint, hogy a csoport átlagok alapján ki tudjunk emelni a normális agyi hálózatokra általánosan jellemző tulajdonságokat. Megalkottam az első CCEP alapú konnektivitási mátrixot, ami leírja a kapcsolatot bármelyik két Brodmann terület között.

3. Új tudományos eredmények

Új tudományos eredményeket a következő formákban közöltük: nemzetközi folyóiratban megjelent cikkek (A-val jelölve), konferencia posztterek (P-vel jelölve), konferencia előadások (T-vel jelölve).

I. Tézis csoport: Kortiko-kortikális kiváltott válaszok (CCEP) jellemzése és hálózati leírása.

Invazív epilepszia monitorozás során alacsony frekvenciás egyszeres impulzus stimulációt alkalmaztak, a beültetett elektróda szomszédos kontaktusain keresztül, hogy kortiko-kortikális kiváltott válaszok (CCEP) keletkezzenek. A feltételezésünk az volt, hogy a CCEP-k a stimulált és a szignifikáns kiváltott választ mutató agykérgi terület közötti funkcionális kapcsolat eredményeként keletkezik, amely kapcsolat ezzel a módszerrel tehát feltérképezhető és a normális és az epileptológias kapcsolatok ezáltal megkülönböztethetőek.

1. Tézis Kifejtettem egy automatikus CCEP elemző módszert, amivel különböző tulajdonságait (amplitúdó, időbeliség, megjelenési hely, távolság) tudom jellemezni, és amelyek alapján csomópontok között gráfokat tudok generálni. A kiváltott válasz amplitúdója alapján meghatároztam tényleges kapcsolatokat, és a csomópontok normalizált kimenő és bejövő kapcsolatainak számát. A kimenő és bejövő kapcsolatok aránya alapján rangsoroltam a hálózat csomópontjait.

A csomópontba bejövő kapcsolatok számát az adott csomópontban összességében kiváltott szignifikáns potenciálok és az összes stimuláció számának arányából számoltam ki annak érdekében, hogy összehasonlíthatóvá tegyem a betegek különböző elektróda pozícióiból és stimulációs elrendezéseiből adódó eltéréseket. A csomópont normalizált kimenő kapcsolatait az adott csomópont ingerlésére a többi csomópontban kiváltott szignifikáns válaszok számának és az összes csomópont számának arányából kalkuláltam.

A CCEP használatával vizsgáltam a funkcionális kapcsolatokat a normális és patológiás agyi területek között. Az iktális (patológiás, P) tevékenységű agyi területet megkülönböztettük a nem-iktástól (normális, N). Ez a csoportosítás négy különböző interakció vizsgálatát tette lehetővé: normális-normális (NN), patológiás-patológiás (PP), normális-patológiás (NP) és patológiás-normális (PN).

Ezekre kiszámoltam a normalizált kimenő kapcsolatok számát, hét távolsági binben (0-10 mm, 10-20 mm, 20-30 mm, 30-40 mm, 40-60 mm, 60-80 mm, 80-∞ mm), A1, A2 komponensre 3SD és 6SD szignifikancia küszöbvel. Az így kapott hálózaton gráf elméleti számításokat alkalmaztam.

I.a Tézis *Az alkalmazott gráfelméleti számításokból kísérleti úton bizonyítottam, hogy annak a valószínűsége, hogy szignifikáns (>3SD) válasz keletkezzen a patológiás elemek között szignifikánsan ($p < 0.05$) nagyobb a közeli térben (<1cm), mint a normális elemek között az A2 komponensen alapuló hálózatban.*

A szignifikáns (>3SD) válasz kiválthatóságának mediánja a patológiás elemek között nagyobb 0-6 cm-en belül az A2-es komponensen. Érdekes módon ez az arány megfordul 6 cm-en felül az A1-es komponensen, a patológiások között szignifikánsan kisebb lesz, mint a normálisak között 6-8 cm-en belül.

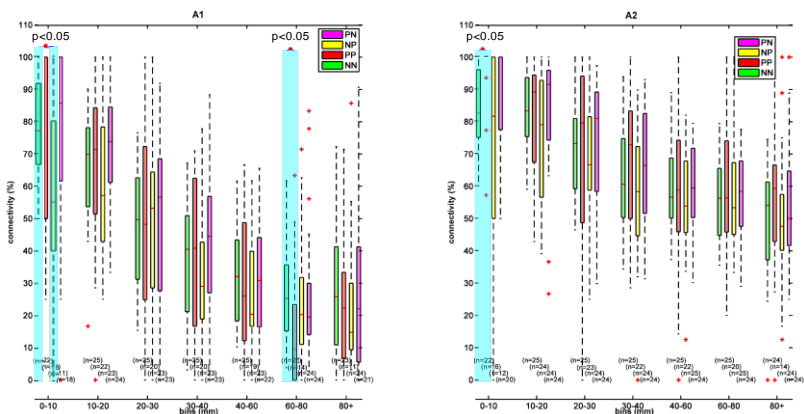


Figure 2. Konnektivitási értékek a 3SD feletti szignifikáns válaszok alapján. A piros csillagok és a kék téglalapok szignifikáns (Wilcoxon rank sum test, $p < 0.05$) különbségeket jelölnek az NN és NP között 1 cm-en belül és NN, PP között 6-8 cm-en belül az A1-es komponensen alapuló hálózatban a bal oldali ábrán, és az NN, PP között 1 cm-en belül az A2 komponensen a jobb oldali ábrán. Az n értékek mutatják, hogy adott érték hány beteg adatát tartalmazza.

Az arányok megfordulása jelölheti a rövid idejű kiváltott válasz (A1 komponens) fontosságát, a patológiás hálózat közeli kiterjedtségének mérésében.

Másik hálózati jellemző az átlagos legrövidebb úthossz, amit a távolság mátrix átlagából számolunk ki. Az NN és a PP esetben a szimmetrikus mátrixaikból, a kereszt esetekben (NP, PN) pedig a teljes elektróda mátrixból számoltam a távolságot és csak az aszimmetrikus almátrixaik átlagolásával képeztem az átlagos úthosszt.

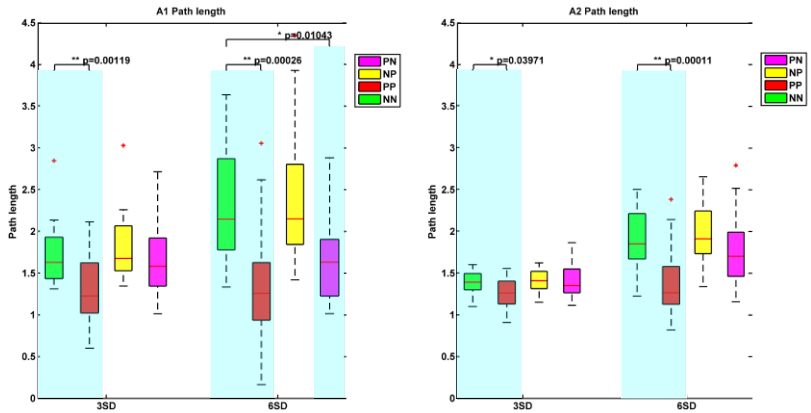


Figure 3. Átlagos úthossz a NN (normális-normális, green), PP (patológiás-patológiás, red), NP(normális-patológiás,sárga) és a PN(patológiás-normális, rózsaszín) területek között, 3SD és 6SD szignifikancia szinttel A1 (bal), A2(jobb) komponensekre külön nézve. A szignifikáns különbségek NN és a többi csoport között Wilcoxon rank sum próbával tesztelve és a p értékek a megfelelő csoportok felett jelölve. Feltűnő a normálishoz képest szignifikánsan rövidebb úthossz a patológiás alhálózatban, és a relatívan rövid úthossz a patológiás-normális között.

I.b Tézis *Az alkalmazott módosított gráfelméleti analízisből kísérleti úton meghatároztam, hogy az átlagos úthossz a patológiás hálózat elemei között szignifikánsan ($p < 0.05$) kisebb, mint a normális hálózat elemei között, tehát a patológiás elemek szorosabb kapcsolatban állnak (Figure 3).*

Kapcsolódó publikációk: A 1, A 2, A 3, P 8, P 9, P 12, P 13, P 17, P 18, P 21, P 22, P 24, T 1, T 2.

A metódusok kidolgozása alatt számos problémával szembesültem, mint az a spontán agyi jel alapvonali ingadozása, vagy a nem egyenletesen mintavételezett agyi területek összehasonlítása, a nem pontszerű stimulációval járó probléma. A z-score számítást alkalmaztam az alapvonali ingadozásra, normalizált vagy módosított gráfelméleti számításokat a különbözőképpen mintavételezett agyi területek és a bipoláris stimulációból adódó aszimmetrikus kapcsolati mátrixokra és a belőlük számolt be-, és kimenő kapcsolatok számára és az átlagos úthosszra.

II. Tézis csoport: Fél-automatikus ripple esemény detekciós algoritmus és 3D megjelenítő

Az epilepszia sebészet célja, annak az agyterületnek az eltávolítása, ami a roham generálásáért felelős. Az invazív EEG nagyon tiszta és részletes információt ad az agyról, és a képpalkotó eljárásokkal és más klinikai adatokkal kiegészítve kiválóan alkalmas az epileptogén zóna biomarkereinek kutatására. Az irodalom alapján a magas frekvenciás oszcillációk (HFO, ripple, gyors ripple) abnormális lokális hiperszinkron aktivitás eredményei, emiatt hasznos eszközei lehetnének az epileptogén terület kiterjedésének megbecsléséhez. Minthogy a gyors ripple oszcillációk generátorai nagyon kis területre korlátozódnak, a megbízható detektálásukhoz speciális technika szükséges.

***II. Tézis** Kifejlesztettem egy fél-automatikus HFO előválogató alkalmazást (RST, Figure 4), ami 90.01%-os szenzitivitást és 22.51%-os precíziót biztosít és a becsült átnézési időt 32%-ra redukálja. A temporális lebeny kortikális stimulációja magas frekvenciás oszcillációkat váltott ki a hippokampuszban, ami egyértelmű bizonyíték a temporális lebeny és a hippokampális rétegek közötti kapcsolatra.*

A magas frekvenciás oszcillációk leírása nem egyértelmű, a pontos meghatározása még mindig vitatott. Az általam használt RST pontossága 22.51%, ami a fals pozitívok elnyomó többségét jelzi, ez a túlválogatás megéri számunkra, ha biztosan tudjuk, hogy majdnem az összes eseményt megtaláljuk. Habár ez az előválogató igényli a vizuális ellenőrzést, ezt semmiképpen nem hagyhatnánk ki abban a munkában, aminek eredményétől emberek életének minősége múlik.

Céлом volt olyan algoritmus fejlesztése, ami alkalmas a magas frekvenciás oszcillációk detektálására és analizisére, és hogy meg tudja határozni a detektált események jellemzőit, mint frekvencia, megjelenési hely, előfordulási arány.

***II.a Tézis** A nyolc intraoperatív hippokampusz regisztráció elemzéséből megmutattam, hogy kiváltott magas frekvenciás oszcillációk jelennek meg a hippokampusz mindegyik, általunk mintavételezett alrégiójából (DG, CA2-3, subiculum). Ezek a kiváltott magasfrekvenciás oszcillációkra legjellemzőbb a 172.8 Hz-es aktivitás (124.0-221.6 Hz), de ez alrégióként eltérhet.*

Az események minden régióban tartalmaztak gammát, és a korábban, patkányok CA régiójában leírt háromféle gamma sávot is képes voltam

megmutatni. DG és SUB frekvencia eloszlását hasonlóan találtam, de a legmagasabb frekvenciájú események a subiculumban jelentek meg. A frekvencia értékeket tekintve megfigyeltük, hogy DG-ben a domináns magasabb frekvenciák 108.3 Hz, (SD: 10.8 Hz), 194.4 Hz (SD: 10.34 Hz) és 206.7 Hz (SD: 4.1 Hz). CA-ban 303.7 Hz SD: 6.1 Hz), 95.7 Hz (SD: 10.5 Hz) és 200 Hz (SD: 4.9 Hz), SUB-ban 166.9 Hz (SD: 48.1 Hz) és 169.8 Hz (SD: 27.8 Hz). Ezek a domináns frekvenciák minden régióban gamma frekvenciával egészültek ki (15-50 Hz). Érdekes módon, a kiváltott ripple-k spektrális analízise hasonló eredményeket mutat, mint amit Schomburg és társai találtak [3].

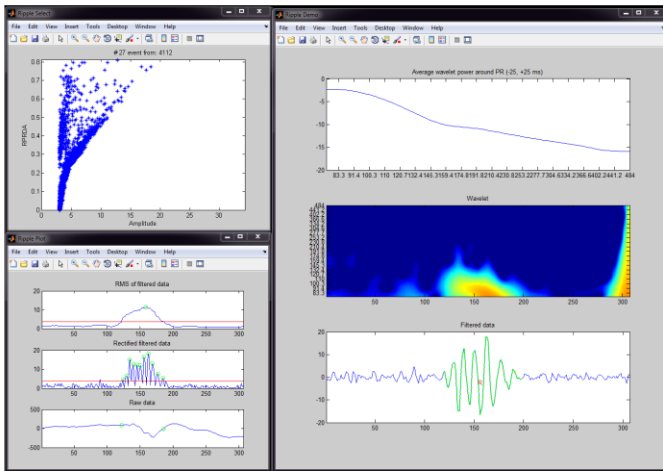


Figure 4. Ripple esemény átvizsgáló kezelői felülete. Ez teszi lehetővé, hogy a ripple-szerű eseményekből a tapasztalt vizsgáló kiválogassa a biztosan ripple eseményeket a megadott paraméterek segítségével. A bal felső panel mutatja az összes ripple-szerű eseményeket, egyedi jellemzőik alapján, az éppen aktuális fekete csillaggal jelölt. A bal alsó panelben a felső a Root Mean Square, szűrt adat látható, a hozzá tartozó küszöbvel (piros vonal) és a maximális csúccsal (zöld kör). Az alatta lévő a rektifikált, szűrt adatot, a saját küszöbével és az afelett lévő csúcsokkal jelöli. És a legalján az eredeti adat látható, 300 ms-os ablakban. A jobb oldali közepén az esemény wavelet transformálva látható, aminek a csúcskörüli 50 ms-os ablakban vett átlaga látható felette, alatta pedig a 80-500 Hz között szűrt jelalak, amin a zöld tartomány jelöli a megtalált ripple-t. Minden időablak a ripple-szerű esemény középpontjához van igazítva.

Az alacsony gamma és még lassabb frekvenciák befolyásolták a leginkább a ripple sáv amplitúdóját minden régióban. Ez a hatás nem volt jellemző az alapvonali aktivitás alatt.

Az aktivitás variál, a valószínűsége annak, hogy magas frekvenciás aktivitás jelenjen meg, eltérő a hippocampusz alrégióiban, és ez a különbség különösen kiélesedik, a hippocampusz szklerózis súlyosságának függvényében. Kiváltott magas frekvenciás aktivitások a leginkább a CA2-3-as régióban jelennek meg, kevésbé a DG-ben és a legkevésbé a

subiculumban a közepesen súlyos hippokampális szklerózisos esetekben (n=3). A nagyon súlyos hippokampális szklerózisos esetekben (n=5) a CA2-3-ban és DG-ben ez a valószínűség a felére csökkent, de ezzel ellentétesen a subiculumban 2.85-szeresére nőtt.

II.b Tézis *Az általam megvalósított magas frekvenciás oszcillációs előválogatóval és a kiváltott magas frekvenciás oszcillációs válasz elemző módszerrel kísérleti úton megmutattam, hogy a magas frekvenciás oszcilláció kiváltásának valószínűsége a Cornu Ammonisban 1.88-szor nagyobb, mint a Dentate Gyrus-ban, és 2.53-szor nagyobb, mint a subiculumban a közepesen súlyos hippokampusz szklerózis esetekben. A nagyon súlyos hippokampusz szklerózis esetekben a subiculumban a kiválthatóság meghaladja a többi régiót (CA, DG) és önmagát 2.85-szeresen a közepesen súlyos hippokampusz szklerózis esetekhez viszonyítva Figure 5.*

Kapcsolódó publikációk: A 4, P 1, P 3, P 5, P 6, P 7, P 10, P 14, P 15, P 16, P 19, P 20.

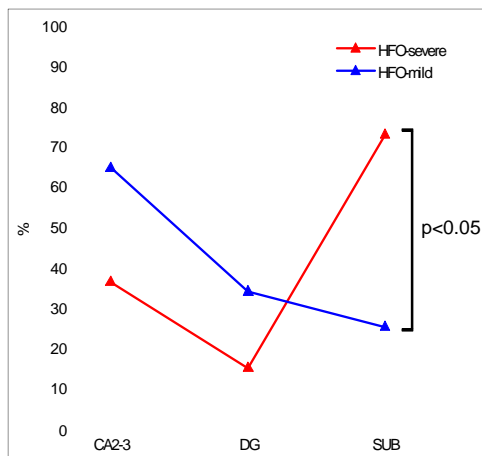


Figure 5. A kiváltott válasz megjelenési valószínűségének összegzése a hippokampusz szklerózis súlyosságának függvényében. Kiváltott magas frekvenciás aktivitások a leginkább a CA2-3-as régióban jelennek meg, kevésbé a DG-ben és a legkevésbé a subiculumban a közepesen súlyos hippomapális szklerózisos esetekben (n=3). A nagyon súlyos hippokampális szklerózisos esetekben (n=5) a CA2-3-ban és DG-ben ez a valószínűség a felére csökkent, de ezzel ellentétesen a subiculumban 2.85-szeresére nőtt.

A hippokampuszban kiváltott magas frekvenciás aktivitások kutatása során szintén szembesültem pár problémával. Az egyik a regisztráló mikroelektróda nagyon lassú becsúszása volt, ami az elvezető rendszer súlyának tehetetlenségéből adódott, a másik nagy probléma a műtőben lévő, túlságosan nagy és véletlenszerűen változó 50 Hz-es hálózati elektromos zaj,

aminek a felharmonikusai majdnem lehetetlenné tették a magas frekvenciás biológiai jelek regisztrálását. Az kiváltott jelalakok egyedi alakja és amplitúdója szintén megoldandó probléma volt. Végül, találtunk megoldást az elektróda becsúzásra, a mértékét meg tudjuk becsülni, így az adatokat csak azon a szakaszokon értelmezzük, ahol ez a becsúzás nem több mint egy csatorna. A hálózati zaj és felharmonikusai kiküszöbölésére az esemény-kapcsolat spektrális perturbációt számoltunk, ami egy alapvonal aktivitással hasonlít össze, hogy elkerülje a hálózati zaj esetleges befolyásolását. Az alapvonal aktivitással való összehasonlítás módszerét alkalmaztuk a különböző egyedi amplitúdók betegek közötti összehasonlítása során.

Diszkusszió és alkalmazhatóság

Az epileptogén zóna megtalálása a célja az epilepsziás sebészeti kivizsgálásnak, mely zóna eltávolítása szükséges és elégséges a rohamok megszüntetése érdekében. Különböző, specifikus biomarkerek segítségével megbecsülhető, mint a rohamok, éles tüskék. Az epileptogén zóna meghatározásának bizonytalansága miatt kiterjedt kutatások zajlanak specifikusabb biomarker után.

A patológiás terület meghatározása nem egyértelmű feladat, szintén bonyolult meghatározni, mi a normális és mindkettő egyenlően szükséges.

A CCEP eredmények elemzése megmutatta, hogy a konnektivitás a patológiás területek között magasabb, és hogy a patológiás területek jobban hatnak a nem patológiásokra, mint fordítva. Ezek a tulajdonságok hozzájárulhatnak az epileptogén zóna meghatározásához és tanácsot adhatnak a belső és külső kapcsolatairól.

A ripple oszcillációk relatívan új elektrofiziológiai jelenségek, amiket az epilepsziás aktivitás jelének tekintünk. Az általam kifejlesztett eszközzel magas szenzitivitást értünk el ezeknek a megtalálásában, ami a legfontosabb tulajdonság a neurológiai gyakorlatban. Ezzel tehát megbízhatóan tudunk ripple eseményeket detektálni, és ezek segítségével a rezekciós műtét sikerét megjósolni. A ripple generáló terület és a roham generáló zóna átfedése lehet az epileptogén terület jellemzője.

Az intraoperatív kortiko-hippokampális kiváltott válaszok elemzéséből és a hippokampusban kiváltott magas frekvenciás oszcillációk jellemzéséből meghatározhatóak hippokampális rétegek, alrégiók és a hippokampális szklerózis súlyossága. Ez a technika segíthet a

hippokampusz in vivo viselkedésének alapjait és a hippokampusz epilepsziás átalakulását jobban megérteni.

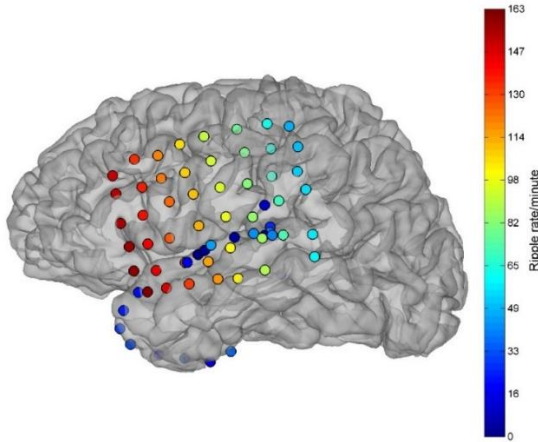


Figure 6. A ripple arány illusztrálása az elektródákon. A melegebb színek jelölik a magasabb ripple arányt.

Azzal a törekvéssel, hogy megkönnyítsem az eredmények értelmezését, célom volt, hogy kifejlesszek egy olyan vizualizációs alkalmazást, ami a biomarkereket a három dimenziós agyfelszínen megjeleníti és használni lehet a klinikai alkalmazásban, csakúgy, mint a kutatásban (Figure 6).

A klinikai neurofiziológiában alapvető változás folyik, mely új adatelemzési módszereket, megjelenítési technikákat, és olyan multidiszciplináris tudás integrálását igényli, mint a neurobiológia, az elektromosság és az információs technológiai. A gyorsan fejlődő technikai eszközök lehetőséget adnak a klinikusoknak, hogy olyan nem megszokott eszközökkel, mint a mikroelektródákkal rögzített magas frekvenciás oszcillációkat és neuronális aktivitásokat mérjenek és az ingerlések utáni agyi változásokat elemezzék. Célom volt, hogy megoldásokat találjak, az olyan technikai kihívásokra, mint a detektálása, mennyiségi meghatározása és vizualizálása az emberi agy normális és patológiás jellemzőinek klinikai és kutatói célokból.

Jövőbeli áttekintés

Az összes megvalósított technika jövőbeli analízisek alapja lehet. A hosszú ideig tartó megfigyelése a CCEP lassú változásának információt nyújthat az agyi hálózatok infra-lassú oszcillációiról. Az MRI traktográfia által mutatott anatómiai kapcsolatok és a CCEP korrelációja még jobban megvilágíthatja a kiváltott potenciálok keletkezését és terjedését. Az

intraoperatív magas frekvenciás oszcilláció detektálása az agykéregre is kiterjeszhető, és még pontosabb, lamináris információ nyerhető majd ki.

Mindezek után azt gondoljuk, hogy az alacsony frekvenciás elektromos stimuláció eddig példátlan információt nyújt az agyi hálózatokról és epileptogén természetükről. Azt is gondoljuk, hogy ez a módszer kiválóan alkalmazható a diagnosztikában, az epilepszia sebészeti kivizsgálás minden fázisában. Egyszerű és megismételhető stimulációs módszer új horizontot nyit az epileptogén terület felfedezésében, mert tervezhető és időzíthető a műtét előtt és közben is, nem úgy, mint a spontán és kiszámíthatatlanul jelentkező rohamok.

4. Publikációk

Jelen tézisekhez köthető publikációk:

Cikkek:

A 1 L. Entz*, E. Toth*, C. J. Keller, S. Bickel, D. M. Groppe, D. Fabo, et al., "Evoked effective connectivity of the human neocortex," *Hum Brain Mapp*, vol. 35, pp. 5736-53, Dec 2014. *Authors contributed equally to the manuscript, [185] IF:5.969

A 2 C. J. Keller, C. J. Honey, L. Entz, S. Bickel, D. M. Groppe, E. Toth, et al., "Corticocortical evoked potentials reveal projectors and integrators in human brain networks," *J Neurosci*, vol. 34, pp. 9152-63, Jul 2 2014.[1, 2, 4] IF: 6.344

A 3 E. Toth*, D. Fabo*, L. Entz, I. Ulbert, and L. Eross, "Intracranial neuronal ensemble recordings and analysis in epilepsy," *J Neurosci Methods*, Oct 8 2015. *Authors contributed equally to the manuscript [206] IF:2.025

A 4 **Emília Tóth**, Virág Bokodi, Zoltán Somogyvári, Loránd Eröss, László Entz, István Ulbert, Dániel Fabó, *Evoked High Frequency Activity In Human Hippocampus in vivo, under submission*

Posztterek

2015

P 1 Virág Bokodi; **Emília Tóth**; Zsófia Maglóczky; László Entz; Loránd Eröss; István Ulbert; Dániel Fabó, *Evoked high frequency oscillations in the human hippocampal formation, MITT, 2015. 01. 22-23, Budapest, Hungary*

P 2 Boglárka Hajnal, Dániel Fabó, István Ulbert, **Emília Tóth**, László Entz, Loránd Eröss, *Evaluation of the components of the cortico-cortical evoked potentials with single and paired pulse subdural electrical stimulation in epilepsy patients, MITT, 2015. 01. 22-23, Budapest, Hungary*

P 3 **Emília Tóth**, István Ulbert, Sydney Cash, Daniel Fabó, *Laminar organisation of high frequency oscillation in the human brain, MITT, 2015. 01. 22-23, Budapest, Hungary*

P 4 B. Hajnal, L. Entz, **E. Toth**, I. Ulbert, D. Fabo, L. Eross, Evaluation of the components of the cortico-cortical evoked potentials with single and paired pulse subdural electrical stimulation in epilepsy patients, *SFN*, 2015. 10. 17-21, Chicago, USA

2014

P 5 **Emília Tóth**, László Entz, István Ulbert, Loránd Eross, Dániel Fabó, Spatial variability of cortical ripples in humans, *IBRO*, 2014. 01. 16-17, Budapest, Hungary

P 6 **Emília Tóth**, László Entz, István Ulbert, Loránd Eross, Dániel Fabó, Spatial variability of cortical ripples in humans, *IBRO-IRUN*, 2014. 04. 25-27, Krakow, Poland

P 7 **Emília Tóth**, László Entz, István Ulbert, Loránd Eross, Dániel Fabó, Spatial variability of cortical ripples in humans , *From medicine to bionics*, 2014. 05. 9-10

P 8 Laszlo Entz , Pierre Mégevand , David M. Groppé , **Emília Toth**, Daniel Fabo, Zianka Fallil, Sean T. Hwang, Cynthia L. Harden, Stephan Bickel, Corey J. Keller, Ashesh D. Mehta, Exploring seizure networks using cortico-cortical evoked potentials: internally hyperconnected, externally hypoconnected?, *AES*, 2014. 12. 5-9, Los Angeles, USA

P 9 Laszlo Entz, **Emília Toth**, Corey J. Keller, David Groppé, Pierre Megevand, Daniel Fabo, Istvan Ulbert, Lorand Eross, Ashesh D. Mehta, The Human Neocortex Demonstrates Projectors and Receivers of Influence: A Consideration in Neuromodulation Therapy, *CNS*, 2014. 10. 18-22, Boston, USA

P 10 Virág Bokodi, **Emília Tóth**, Zsófia Maglóczky, László Entz, Loránd Eröss, István, Ulbert, Dániel Fabó, Evoked high frequency oscillations in the human hippocampal formation, *IBRO*, 2014. 01. 16-17, Budapest, Hungary

P 11 Balázs Kondákor, Ferenc Kovács, **Emília Tóth**, István Ulbert, Loránd Eröss, Ashesh D. Mehta, Daniel Fabó, László Entz, Cortico-cortical evoked potentials in the seizure onset zone, *IBRO*, 2014. 01. 16-17, Budapest, Hungary

P 12 László Entz , **Emília Tóth**, Corey J. Keller, Dániel Fabó, Stephan Bickel , Loránd Eröss, István Ulbert, Ashesh D. Mehta, Cortico-cortical evoked potentials may reveal pathological and functional networks in the brain, *OHBM*, 2014. 06. 8-12, Hamburg, Germany

P 13 Entz László, **Tóth Emília**, Keller Corey J., Ulbert István, Mehta Ashesh D., Eröss Loránd, Direkt kortikális elektromos ingerlés segítségével azonosíthatók a nagy befolyással bíró agyi központok, *MIT2014*, 2014. 11. 20-22, Budapest, Hungary

P 14 Virág Bokodi; **Emília Tóth**; Zsófia Maglóczky; László Entz; István Ulbert; Loránd Eröss; Dániel Fabó, Kiváltott magas frekvenciás oszcillációk a humán hippocampusban, *MIT2014*, 2014. 11. 20-22, Budapest, Hungary

P 15 **Tóth Emília**, Entz László, Ulbert István, Eröss Loránd, Fabó Dániel, Humán agykérgi ripple hullámok térbeli kiterjedtsége, , *MIT2014*, 2014. 11. 20-22, Budapest, Hungary

P 16 Fabó Dániel, **Tóth Emília**, Ulbert István, Sydney Cash, Eröss Loránd, Magasfrekvenciás oszcillációk agykérgi szerveződése, *MIT2014*, 2014. 11. 20-22, Budapest, Hungary

2013

P 17 László Entz , **Emília Tóth**, Corey J. Keller, Dániel Fabó, Stephan Bickel, Lajos R. Kozák, Loránd Eröss, István Ulbert, Ashesh D. Mehta , Anatomico-functional parcellation of the brain based on human electrical stimulation data, *MITT*, 2013. 01. 17-19., Budapest, Hungary

P 18 **Emília Tóth**, László Entz, Corey J. Keller, Dániel Fabó, Stephan Bickel, Lajos R. Kozák, Loránd Eröss, István Ulbert, Ashesh D. Mehta, Cortical electrical stimulation may reveal pathological and functional networks in the human brain, *MITT*, 2013. 01. 17-19., Budapest, Hungary

P 19 Virág Bokodi, **Emília Tóth**, Zsófia Maglóczky, Loránd Eröss, István Ulbert, Dániel Fabó, High frequency oscillations in the human hippocampal formation using single pulse cortical electrical stimulation, MITT, 2013. 01. 17-19., Budapest, Hungary

P 20 **E. Tóth**, L. Entz, I. Ulbert, L. Eröss, D. Fabó; Spatial variability of cortical ripples in humans, SFN, 2013. 11. 9-13, San Diego, USA

P 21 **E. Tóth**, L. Entz, D. Fabó, C. J. Keller, S. Bickel, L.R. Kozák, L. Eröss, I. Ulbert, A.D. Mehta, Pathological and Functional Network connectivity analysis in the Human Brain Using Single Pulse Electrical Stimulation, Congress of International Brain Research Organization 2012, Szeged, Hungary

P 22 **Emília Tóth**, László Entz, Stephan Bickel, Loránd Eröss, István Ulbert, Ashesh D. Mehta, Identifying functional networks in the human brain using single pulse electrical stimulation, Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society, 2011, Budapest, Hungary

P 23 L. Entz, S. Bickel, **E. Toth**, C Keller, S Vakili, J Corines, S Stream, L Eross, S Jain, I Ulbert, A.D. Mehta, Identifying brain networks using single pulse electrical stimulation (SPES) and resting state functional MRI connectivity analysis, Congress of Neurological Surgeons, 2011, Washington DC, USA, Poster Award

P 24 L. Entz, S. Bickel, C.J. Keller, **E. Toth**, I. Ulbert, L. Eross, A.D. Mehta, Resting state functional MRI and Single Pulse Electrical Stimulation (SPES) are possible new methods to map functional brain networks, Annual meeting of the European Association of Neurosurgical Societies, 2011, Rome, Italy

Előadások:

T 1 **Emília Tóth**, László Entz, Corey J. Keller, Dániel Fabó, Stephan Bickel, Lajos R. Kozák, Loránd Eröss, István Ulbert, Ashesh D. Mehta, Analysis of pathological and physiological network connections using cortico-cortical evoked potential, Kálmán Erika Doctoral Conference, 2012

T 2 **Emília Tóth**, László Entz, Stephan Bickel, Loránd Eröss, István Ulbert, Ashesh D. Mehta, Determination of functional networks in human brain, using low-frequency stimulation, Semmelweis University, Doctoral Conference, 2011, Budapest, Hungary

Jelen tézishez nem köthető publikáció:

A 5 B. Dombovari, R. Fiath, B. P. Kerekes, **E. Toth**, L. Wittner, D. Horvath, et al., "In vivo validation of the electronic depth control probes," *Biomed Tech (Berl)*, vol. 59, pp. 283-9, Aug 2014. [5]

- [1] L. Entz, E. Toth, C. J. Keller, S. Bickel, D. M. Groppe, D. Fabo, et al., "Evoked effective connectivity of the human neocortex," *Hum Brain Mapp*, vol. 35, pp. 5736-53, Dec 2014.
- [2] C. J. Keller, C. J. Honey, L. Entz, S. Bickel, D. M. Groppe, E. Toth, et al., "Corticocortical evoked potentials reveal projectors and integrators in human brain networks," *J Neurosci*, vol. 34, pp. 9152-63, Jul 2 2014.
- [3] E. W. Schomburg, A. Fernandez-Ruiz, K. Mizuseki, A. Berenyi, C. A. Anastassiou, C. Koch, et al., "Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks," *Neuron*, vol. 84, pp. 470-85, Oct 22 2014.
- [4] E. Toth, D. Fabo, L. Entz, I. Ulbert, and L. Eross, "Intracranial neuronal ensemble recordings and analysis in epilepsy," *J Neurosci Methods*, Oct 8 2015.
- [5] E. Toth, D. Fabo, Z. Maglóczky, L. Eross, A. Solyom, S. Czirjak, et al., "Spontaneous ripples in the human hippocampal formation," presented at the ILEA, Budapest, 2009.