

Spontán előforduló és diszinhibíció okozta szinkronizáció az emberi agykéregben, in vitro



Kandrács Ágnes

doktori (PhD) értekezés tézisei

Témavezető:

Wittner Lucia, PhD

Pázmány Péter Katolikus Egyetem

Információs Technológiai és Bionikai Kar

Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola

Budapest 2019

1. Bevezetés

A posztoperatív emberi agykérgi szeleteken megfigyelt hiperszinkron kisüléseket a mai napig epileptogén eredetű folyamatoknak tartják. Mind a humán, mind a kísérleti fokális epilepsziára jellemző egy nagy amplitúdójú, gyors EEG tüske, melyet egy lassú hullám követ. Ezt nevezik interiktális tüskének (interictal spike, IIS) [1]. Spontán megjelenő populációs aktivitást figyeltek meg epilepsziás betegektől származó neokortikális [2]–[6] és hippocampális [7]–[11] szeleteken fiziológiai körülmények között. Ez a spontán előforduló populációs börszt úgy nézett ki, mint a korábban leírt in vivo IIS [7], [12], [13]. Mivel az egészséges emberi agyszelet érthető etikai okokból nem elérhető, a kutatók állati mintákat használtak kontrollként. Ennek a módszernek azonban megvoltak a maga hátulütői. Nem sikerült ugyanis spontán mezőpotenciálokat detektálni egészséges rágcsáló [3], [14] vagy főemlős [15] agykérgi szeletekben in vitro körülmények között. Ugyanakkor, egy kutatócsoport populációs tüskézést idézett elő egyetlen principális sejt (PC) aktiválásával tumoros betegek agyszeletében [16]. Továbbá, a megfigyelés, miszerint egészséges patkány és főemlős hippocampális szeletek képesek populációs aktivitás fenntartására, felveti annak lehetőségét, hogy a szinkron kisülések nem feltétlenül kapcsolódnak az epilepsziás folyamatokhoz [15], [17].

Ahhoz, hogy feltérképezzük, hogy a különböző neuronhálózatok hogyan vesznek részt a szinkronizáció folyamatában, először meg kell értenünk az egyes sejtek elektrofiziológiai jellemzőit és a tüzelési mintázatukat. Az IIS kialakítása rohamszerű depolarizációs eltéréshez és börsztőlő viselkedéshez kötődik az állati modellben [1]. A hiperszinkron események kialakításában a börsztőlő sejtek vezető szerepét mutatták ki mind a zéró Mg^{2+} [14], a K^+ csatorna blokkoló 4-AP [18], mind a bicuculline indukálta epilepsziás roha-

mok során [19], emberi agykéregben. A serkentő és gátló folyamatok közötti egyensúly elengedhetetlen az egészséges agykérgi működés fenntartásához. Epilepsziában, a rohamok megjelenése ennek az egyensúlynak a megborulását jelzi [20]. Már korábban megmutatták, hogy a különböző helyeken kialakuló rohamokat más és más mechanizmusok generálják. Míg egyeseknél az interneuronok (IN) vezető szerepe figyelhető meg [20]–[22], másoknál a serkentő folyamatok kerülnek előtérbe [3], [9], [21] mind az emberi, mind a kísérleti epilepsziák esetén.

Jelen tanulmányban epilepsziás és olyan tumoros betegektől származó posztoperatív agykérgi szeleteket vizsgáltam, akiknek nem szerepelt semmilyen epilepsziára utaló tünet az anamnézisében. Először azt boncolgattam, vajon az emberi agykéreg képes-e szinkron aktivitás fenntartására spontán, az epilepszia jelenléte nélkül. Majd megnéztem, hogyan vesznek részt a különböző neuronhálózatok a populációs aktivitás kialakításában az egyes betegcsoportokban. A $GABA_A$ receptor közvetítette transzmisszió megszüntetésével mélyrehatóbban vizsgáltam bizonyos sejtek szerepét a szinkronizációban. Célom a spontán és diszinhibíció indukálta populációs aktivitások összehasonlítása volt a nem-epilepsziás és epilepsziás emberi agykéregben.

2. Módszerek

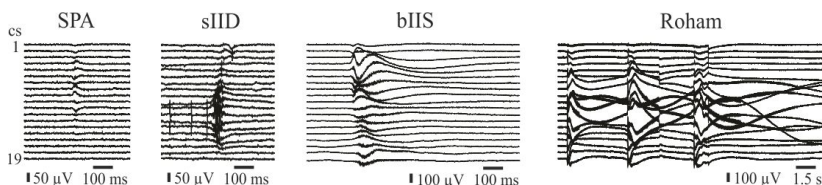
Epilepsziás és tumoros betegek műtéti úton eltávolított agykérgi szövetét vizsgáltam. 500 mikronos szeleteket készítettem, majd elektrofiziológiai méréseket végeztem interfész kamrában, a szeleteket testhőmérsékleten, oxigénált fiziológiás oldatban vagy bicuculline (bicuculline metiodid) fürdőben tartva. Lokális mezőpotenciál gradiens (local field potential gradient, LFPg) elvezetéseket rögzítettem lamináris multielektroda segítségével, mely egymástól 150 mikron távolságra lévő, 24 kontaktus ponttal rendelkezik [10], [12], [13], [23], [24]. Az elektroda az agyfelszínre merőlegesen volt elhelyezve a szeleteken úgy, hogy minden agykérgi réteget lefedjen. Az elvezetéseken detektáltam a LFP hullámokat, majd áramforrás sűrűség, soksejt aktivitás és idő-frekvencia analízist végeztem. Meghatároztam a szinkron események frekvenciáját, amplitúdóját és a hosszát, valamint a bicuculline indukálta kisülések terjedési mintázatát. A lokalizáció meghatározásához az agykérgi rétegek funkcionális felosztását használtam: szupragranuláris **rétegek** (I-III rétegek), granuláris réteg (IV réteg) és infragranuláris **rétegek** (V-VI rétegek). A sejtek akciós potenciáljait (action potential, AP) klasztereztem azokon a felvételeken, ahol populációs aktivitás volt megfigyelhető. Megvizsgáltam az egyes neuronok tüzelési mintázatát. A különböző sejt típusokat az AP alakja és az autókorrelogram jellege alapján határoztam meg. Kiszámoltam a sejtek tüzelésének normalizált megváltozását, hogy megfigyelhessem azok viselkedését a szinkronizáció alatt. Meghatároztam az egyes neuron típusok hozzájárulását a populációs kisülésekhez. Végül, statisztikai analízist végeztem az eredmények szignifikanciájának meghatározásához.

3. Új tudományos eredmények

1. Téziscsoport: Szinkron populációs aktivitások megjelenése az emberi agykéregben

Ia tézis: Kimutattam, hogy a posztoperatív emberi agykérgi szeletek képesek különböző típusú szinkronizációs aktivitások generálására in vitro.

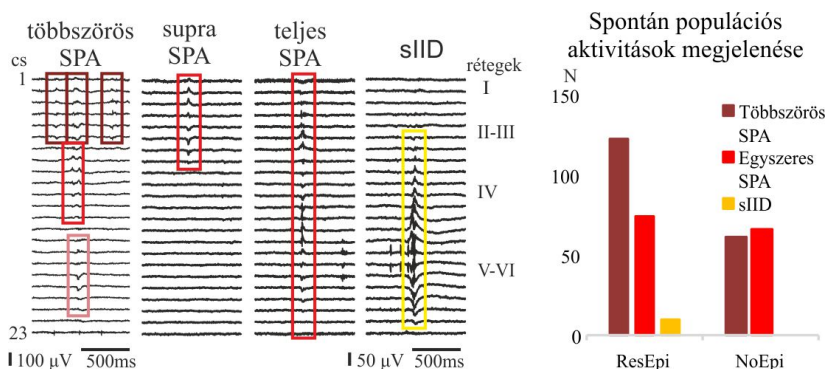
Négy, egymástól morfológiájában eltérő szinkron eseményt figyeltem meg az emberi agykéregben, in vitro körülmények között. Spontán megjelenő szinkron populációs aktivitás (spontaneous population activity, SPA) alakult ki fiziológias oldat jelenlétében minden betegcsoportban. Ezzel szemben spontán megjelenő interiktális jellegű kisülések (spontaneous interictal-like discharge, sIID) csak az epilepsziás agykérgi szeleteken mutatkoztak fiziológias körülmények között. A bicuculline fürdő hatására ezen spontán aktivitások eltűntek, majd bicuculline-indukálta interiktális jellegű események (interictal-like spike induced by bicuculline, bIIS) és rohamok jelentek meg. Ez utóbbi események mind az epilepsziás, mind a nem epilepsziás szeletekben megfigyelhetőek voltak.



1. ábra. Az emberi agykéregben in vitro megfigyelhető szinkron populációs események.

Ib tézis: Megállapítottam, hogy az epilepsziás betegektől származó posztoperatív agykérgi szeletekben magasabb fokú serkenthetőség van jelen.

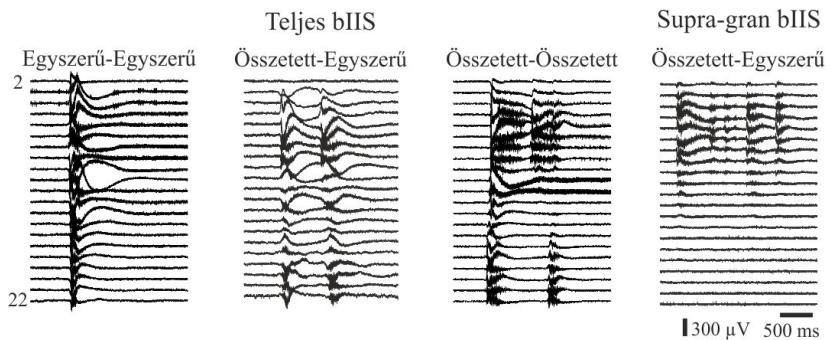
Több epilepsziás szelet generált szinkron populációs aktivitást, mint nem epilepsziás szelet. Az epilepsziás szövetekben gyakrabban fordult elő egyszerre több szinkronizáció és az itt detektált populációs aktivitásoknak az amplitúdója is nagyobb volt. Az in vivo interiktális tüskékre hasonlító sIID csak epilepsziás betegek agyszeleteiben jelent meg. A GABAerg gátlás megszűnésével a szinkronizációs folyamatok szembeötlőbbek voltak és sokkal komplexebb események alakultak ki az epilepsziás betegekből. Az eredmények az epilepsziás agykéregben jelen lévő megnövekedett serkenthetőségre utalnak.



2. ábra. Néhány példa az agykéregben megjelenő spontán populációs aktivitásokra fiziológias körülmények között. Gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő betegek (ResEpi) agyszeleteiben gyakrabban jelent meg egyszerre több SPA, mint a tumoros, de nem epilepsziás betegekében (NoEpi). Csak a ResEpi szeletekben fordult elő sIID, ami magasabb fokú szinkronitásra utal.

Ic tézis: Alátámasztottam a feltételezést, miszerint az epilepsziás agykéreg kisebb neuronpopulációi is képesek hiperszinkron események kialakítására.

Az epilepsziás agykérgi szeletek képesek időben és térben összetett interiktális jellegű események kialakítására a diszinhibíciós modellben, szemben a nem epilepsziás szeletekkel. Ugyanakkor az epilepsziás agyszövet képes térben kisebb kiterjedésű bIIS generálására. Miközben a nem epilepsziás szeletekben csak az egész agykéregre kiterjedő események jelentek meg. Ez azt jelenti, hogy az epilepsziás agyszövetben kisebb neuronpopulációk is képesek hiperszinkron kisülések fenntartására.

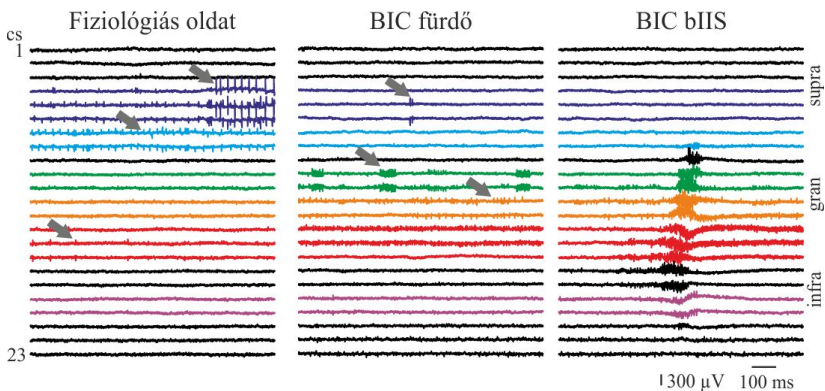


3. ábra. A bIIS összetettsége. A NoEpi szeletekben csak időben és térben egyszerű (egyszerű-egyszerű) események fordultak elő, amelyek kiterjedtek az agykéreg összes rétegére. Ezzel szemben a ResEpi szeletekben jelentkező bIIS magasfokú komplexitást mutatott, amelyet kisebb neuronpopulációk is képesek voltak fenntartani (pl. a szupragranuláris-granuláris rétegek sejtjei).

2. Téziscsoport: Sejtszintű és hálózati szintű szinkronizáció a diszinhibíciós modellben

Ia tézis: A vizsgálataim során azt tapasztaltam, hogy különböző neuron populációk aktiválódnak fiziológiás körülmények között és a diszinhibíciós modellben.

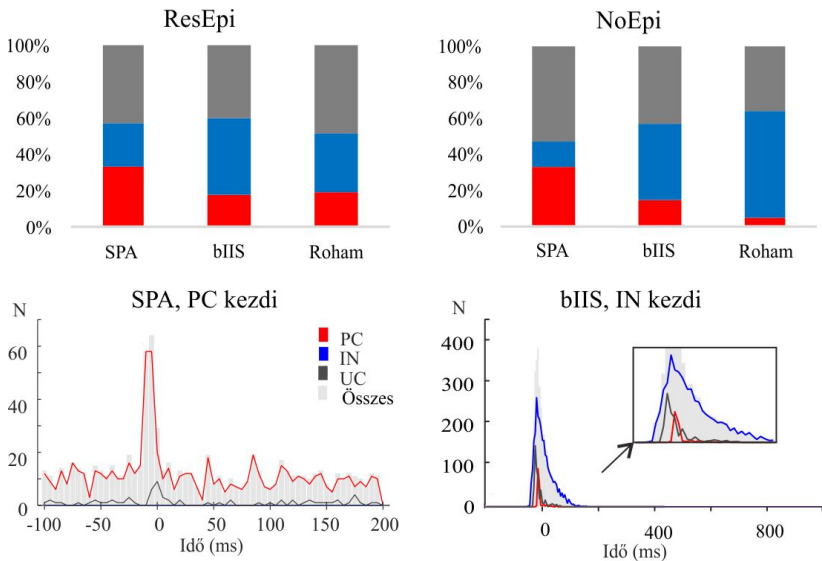
Azok a neuronok, amelyek fiziológiás körülmények között tüzelnek, a bicuculline fürdő hatására csendben vannak és vice versa. A fiziológiás oldatban a szupragranuláris rétegek kiemelkedő szerepe figyelhető meg. A diszinhibíció hatására azonban felzárkózik a granulás réteg. Fiziológiás oldatban a principális sejtek (principal cell, PC) jelentősen aktívabbak, mint az interneuronok (interneuron, IN). Ezzel szemben, bicuculline jelenlétében az IN vezető szerepe figyelhető meg.



4. ábra. Egy elvezetési helyről származó LFPg regisztrátumok fiziológiás oldatban, bicuculline fürdőben és egy bIIS jelenlétében. Más sejtek aktívak a különböző állapotokban. Szürke nyíl jelzi az AP előfordulását. bIIS esetén a sejtek gyakran csendben maradnak az események közötti időszakokban.

IIB tézis: Bebonyítottam, hogy különböző sejtcsoportok felelősek az SPA és a bicuculline indukálta esemény (BIPA) kialakításáért.

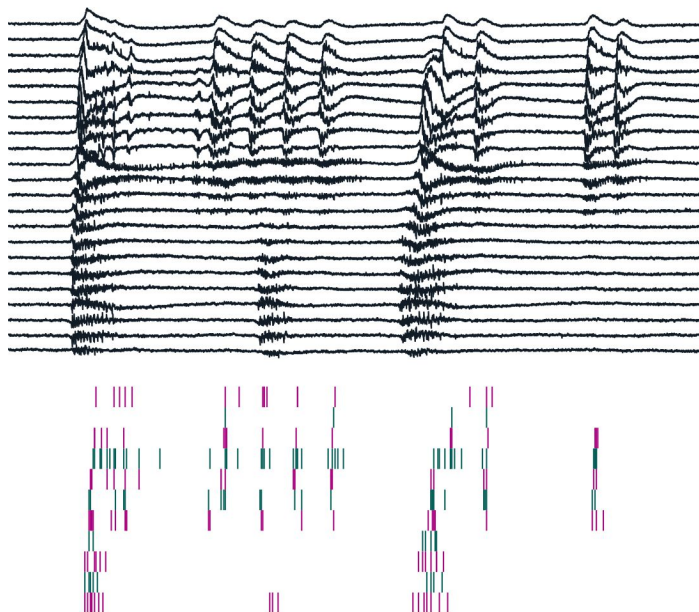
A sejtek fele aktív az SPA alatt. Ezzel szemben, körülbelül a 90 százalékuk tüzel a bIIS alatt, míg csaknem 100 százalékuk vett részt a rohamok generálásában. Míg az SPA általában PC tüzeléssel indul, a BIPA leggyakrabban IN aktiválással kezdődik. Több PC vesz részt az SPA kialakításában, míg az IN dominanciája figyelhető meg BIPA alatt. Így elmondható, hogy más neuronpopulációk vesznek részt a különböző szinkronizációk generálásában.



5. ábra. A sejttípusok hozzájárulása a szinkron eseményekhez. Felső ábra: az eseményekhez hozzájáruló neurontípusok aránya. Alsó ábra: példa megnövekedett PC tüzelésre SPA alatt és emelkedett IN tüzelésre a bIIS során. PC = piros, IN = kék, UC (unclassified cell, ismeretlen sejt) = szürke.

Ic tézis: Megállapítottam, hogy a neokortikális hálózatok képesek hiper-szinkron kisülések fenntartására a GABAerg jelátvitel megszűnése esetén.

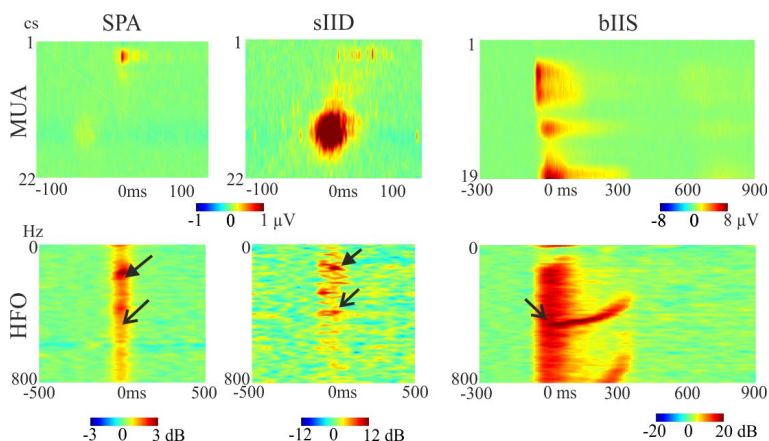
A disinhibíciós modell magas fokú szinkronitást mutat, az IN vezető szerepével. Mivel a GABAerg jelátvitel ilyenkor megszűnik, más folyamatok kell hogy részt vegyenek a neuron populációk kollektív aktiválásában. Valószínűleg más, nem szinaptikus mechanizmus, mint például a gap-junction szerepe kerül előtérbe, amikor megszűnik a GABAerg gátlás.



6. ábra. Szinkronizált sejtüzelés a bIIS alatt. Felső ábra: összetett bIIS az LFPg elvezetésén. Alsó ábra: a bIIS alatt tüzelő idegsejtek ábrázolása raster ploton. Az akciós potenciálok magas fokú szinkronitást mutatnak annak ellenére, hogy a GABAerg gátlás megszűnt.

IId tézis: A megfigyelések során arra a megállapításra jutottam, hogy a nem epilepsziás és epilepsziás agykéregben megjelenő, valamint a diszinhibíció indukálta populációs aktivitások a szinkronizáció különböző fokait mutatják.

Az LFP amplitúdó, a többsejt aktivitás (MUA) mértéke, valamint a magas frekvenciás oszcilláció (HFO) teljesítmény folyamatosan növekszik az SPA-tól a BIPA-ig. Az sIID több neuront mozgósít, mint az SPA, és a BIPA egy még nagyobb szintű szinkronizációt képvisel. Továbbá, más neuronok és más kérgi rétegek aktívak a spontán és patológiás populációs kisülések alatt. A $GABA_A$ receptor antagonistá bicuculline hatására a spontán aktivitás eltűnik és bicuculline indukálta epilepsziás események jönnek létre. Az eredmények azt mutatják, hogy különböző neuronhálózatok felelősek az egyes események kialakításáért. Mind a szinkronizáció különböző fokait mutatják, a következő sorrendben: SPA < sIID < BIPA.



7. ábra. A populációs aktivitások alatt detektált jellegzetes MUA (felső ábra) és HFO (alsó ábra). Az egyes ábrákhoz tartozó skála különböző lehet.

4. Összefoglalás

Jelen tanulmány célja az epilepsziás és nem epilepsziás betegektől származó posztoperatív neokortikális agyszletekben *in vitro* kialakuló különböző szinkronizációk fiziológias és patológias természetének vizsgálata volt.

Régóta vita tárgyát képezi, hogy vajon az egészséges emberi agykérgi szeletek képesek-e fiziológias populációs aktivitás kialakítására. Mivel egészséges emberi agyszletek nem állnak rendelkezésre nyilvánvaló etikai okokból, a kutatók gyakran állati szövetet használnak kontrollként. Az itt bemutatott eredmények azt sugallják, hogy a spontán megjelenő szinkron populációs aktivitás a serkentő és gátló mechanizmusok dinamikus egyensúlyán alapszik. Az epilepsziás szövetben ez a harmónia megbomlik. Ilyenkor a kérgi struktúrákban bizonyos sejtek pusztulása és a sejtek közötti kapcsolatrendszer újrarendeződése figyelhető meg. A serkentő és gátló neuronhálózatok változása olyan kompenzációs folyamatokat indít el, melynek célja a rendszer serkentetőségének fenntartása. A megnövekedett populációs aktivitások száma, valamint az interiktális kisülések megjelenése ennek a megnövekedett feszültségnek lehet a bizonyítéka.

A tanulmányban a csökkent GABAerg jelátvitel hálózati tulajdonságokra gyakorolt hatását vizsgáltam. Az agykérgi hálózatok diszinhibíciója a serkentés és gátlás közötti egyensúly megborulásához vezet. Ennek következtében a fiziológias populációs aktivitások eltűntek, és ezzel egy időben epilepsziás események tűntek fel. A bicuculline indukálta interiktális jellegű aktivitás egységesnek mutatkozott a nem epilepsziás agyszövetben. Ezzel szemben, az epilepsziás betegektől származó szeletek heterogén eseményeket generáltak. A rohamszerű kisülések vagy kiterjedtek az összes kortikális rétegre, vagy kisebb régiókra korlátozódtak. Ugyanakkor magas fokú időbeli és térbeli vál-

tozatosságot mutattak. Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy az epilepsziás szeletek olyan kisebb neuronhálózatokat is tartalmaznak, melyek képesek epilepsziás aktivitás fenntartására.

Az adatok azt mutatják, hogy különböző neuronpopulációk felelősek a fiziológiás és patológias események kialakításáért. Míg a principális sejteknek vezető szerep jut a spontán megjelenő populációs kisülések elindításában és formálásában, az epilepsziás aktivitás alatt inkább az interneuronok dominálnak. Az interneuronok kiemelkedően magas aktivitása a diszinhibíciós modellben azt sugallja, hogy más, nem szinaptikus mechanizmusok is részt vesznek a szinkronicizáció kialakításában. A specifikus interneuronok között létrejövő gap junction egy ígéretes feltételezés lehet, azonban ennek bizonyítása további kísérleteket igényel. A jelen és korábbi tanulmányokban megjelent eredmények azt mutatják, hogy különböző neuronpopulációk felelősek a hiperszinkron kisülésekért a diszinhibíciós modellben, illetve az emberi epilepsziában és az epilepszia más állatmodelljeiben. Ezért érdemes figyelembe venni az összehasonlítás korlátait, amikor az emberi és állati minták, valamint a modell és a valódi betegség között keresünk párhuzamot.

5. Publikációk

5.1. A disszertációhoz kapcsolódó folyóiratcikkek

1. Kandrás Á, Hofer KT, Tóth K, Tóth EZ, Entz L, Bagó AG, Erőss L, Jordán Z, Nagy G, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. Presence of synchrony-generating hubs in the human epileptic neocortex. (2019) JOURNAL OF PHYSIOLOGY 597(23):5639-5670 doi: 10.1113/JP278499

2. Tóth K, Hofer KT, Kandrás Á, Entz L, Bagó A, Erőss L, Jordán Z, Nagy G, Sólyom A, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. Hyperexcitability of the network contributes to synchronization processes in the human epileptic neocortex. (2018) JOURNAL OF PHYSIOLOGY 596(2):317-342 doi: 10.1113/JP275413

5.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó folyóiratcikkek

1. Márton G, Tóth EZ, Wittner L, Fiáth R, Pinke D, Orbán G, Mészéna D, Pál I, Győri EL, Bereczki Z, Kandrás Á, Hofer KT, Pongrácz A, Ulbert I, Tóth K. The neural tissue around SU-8 implants: A quantitative in vivo biocompatibility study. (2020) MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C 110870 doi: 10.1016/j.msec.2020.110870

2. Hofer KT, Kandrás Á, Ulbert I, Pál I, Szabó C, Héja L, Wittner L. The hippocampal CA3 region can generate two distinct types of sharp wave-ripple complexes, in vitro. (2014) HIPPOCAMPUS 25(2):169-186 doi: 10.1002/hipo.22361

5.3. Konferencia poszterek és előadások

1. Kandrács Á, "Gátlás gátlása az emberi agykéregben.", Magyar Tudomány Ünnepe: Mit tudunk és mit kell megtanulnunk? Kutatások az MTA TTK Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézetében, Budapest, Hungary, Nov. 22nd, 2018. (*poszter*)
2. Kandrács Á, Hofer KT, Tóth K, Győri E, Bagó A, Erőss L, Entz L, Jordán Z, Nagy G, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. "Synchronization evoked by the GABA(A) receptor antagonist bicuculline in the human neocortex, in vitro." 11th Forum of European Neuroscience, Berlin, Germany, Jul. 7th-11th, 2018. (*poszter*)
3. Hofer KT, Tóth K, Kandrács Á, Bagó A, Erőss L, Entz L, Jordán Z, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. "High frequency oscillations in human neocortical slices." 11th Forum of European Neuroscience, Berlin, Germany, Jul. 7th-11th, 2018. (*poszter*)
4. Kandrács Á, "Electrophysiological analysis of synchronization applying bicuculline in human neocortex in vitro" in PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University 2017. Prószéky G, Szolgay P Eds. Budapest: Pázmány University ePress, 2017, pp 24-24. (*előadás*)
5. Kandrács Á, Hofer KT, Tóth K, Győri E, Bagó A, Erőss L, Entz L, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. "Electrophysiological analysis of synchronization applying GABAA receptor antagonist bicuculline in human neocortex in vitro." HUNDOC, Pécs, Hungary, Sep. 19th, 2017 (*poszter*)
6. Hofer KT, Tóth K, Kandrács Á, Szabó Cs, Bagó A, Erőss L, Entz L, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. Heterogeneous neuronal firing patterns during human neocortical population activity in vitro. FENS Regional Meeting, 2017. szept-

tember 20-23., Pécs, Magyarország (*poszter*)

7. Kandrács Á, Hofer KT, Tóth K, Győri E, Bagó A, Erőss L, Entz L, Fabó D, Ulbert I, Wittner L. Electrophysiological analysis of synchronization applying gabaa receptor antagonist bicuculline in human neocortex in vitro. FENS Regional Meeting, 2017. szeptember 20-23., Pécs, Magyarország (*poszter*)

8. Kandrács Á, "The effect of GABAA receptor antagonist Bicuculline on human neocortex in vitro" in PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University - 2016. Prószéky G, Szolgay P Eds. Budapest: Pázmány University ePress, 2016, pp 51- 54. (*előadás*)

9. Kandrács Á, Hofer KT, Tóth K, Győri E, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Investigation of the role of GABAergic inhibition in epileptic human neocortex." From Medicine to Bionics 3rd European Phd Conference, Budapest, Hungary, Nov. 17th, 2016. (*poszter*)

10. Hofer K, Tóth K, Kandrács Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. Heterogeneous neuronal firing patterns during human neocortical population activity in vitro. First Joint Conference of From Medicine to Bionics, 2016. november 17-20., Budapest, Magyarország (*poszter*)

11. Kandrács Á, Hofer KT, Tóth K, Győri E, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Investigation of the role of GABAergic inhibition in epileptic human neocortex." 10th Forum of European Neuroscience, Copenhagen, Denmark, Jul. 2th-6th, 2016. (*poszter*)

12. Hofer KT, Tóth K, Kandrács Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Heterogeneous neuronal firing patterns during human neocortical population activity in vitro." 10th Forum of European Neuroscience, Copenhagen, Denmark, Jul. 2th-6th, 2016. (*poszter*)

13. Kandrás Á, Hofer KT, Tóth K, Győri E, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Investigation of the role of GABAergic inhibition in epileptic human neocortex." IBRO Workshop, Budapest, Hungary, Jan 21st-22nd, 2016 (*poszter*)
14. Hofer KT, Tóth K, Kandrás Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Heterogeneous neuronal firing patterns during human neocortical population activity in vitro" HuNDoc Hungarian Neuroscience Meeting for Undergraduate Students, Graduate Students and Junior Post-Docs, Budapest, Hungary, Jan 20th, 2016 (*előadás*)
15. Kandrás Á, "Investigation of the role of GABAergic inhibition in epileptic human neocortex" in PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics, Pázmány Péter Catholic University - 2015. Prószéky G, Szolgay P Eds. Budapest: Pázmány University ePress, 2015, pp 57- 60. (*előadás*)
16. Tóth K, Hofer KT, Kandrás Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." Neuronus IBRO & IRUN Neuroscience Forum, Krakow, Poland, Apr. 17th-19th, 2015 (*poszter*)
17. Kandrás Á, Tóth K, Hofer KT, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Investigation of the role of GABAerg inhibition in epileptic and non-epileptic human neocortex, in vitro." Neuronus IBRO & IRUN Neuroscience Forum, Krakow, Poland, Apr. 17th-19th, 2015 (*poszter*)
18. Tóth K, Hofer K, Kandrás Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." 15th Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, Hungary, Jan. 22nd-23rd, 2015

(poszter)

19. Hofer KT, Tóth K, Kandrács Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Freund TF, Ulbert I, Wittner L, "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." MTA TTK Kálmán Erika doktori konferencia, Budapest, Hungary, Dec. 10th-12th, 2014 (*előadás*)

20. Tóth K, Hofer K, Kandrács Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." Hungarian neurological society meeting, Budapest, Hungary, Nov. 20th-22nd, 2014 (*poszter*)

21. Hofer KT, Kandrács Á, Ulbert I, Pál I, Szabó Cs, Héja L, Wittner L. "The hippocampal CA3 region can generate two types of sharp wave-ripple complexes, in vitro." 9th Forum of European Neuroscience, Milano, Italy, Jul. 5th-9th, 2014. (*poszter*)

22. Tóth K, Hofer K, Kandrács Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Freund TF, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumour, in vitro." 9th Forum of European Neuroscience, Milano, Italy, Jul. 5th-9th, 2014. (*poszter*)

23. Hofer K, Tóth K, Kandrács Á, Szabó Cs, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." Neuronus Conference, Krakow, Poland, Apr. 25th-27th, 2014 (*poszter*)

24. Tóth K, Hofer K, Kandrács Á, Szabó C, Bagó A, Erőss L, Entz L, Freund TF, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." International Brain Research Organization (IBRO) Workshop, Debrecen, Hungary, Jan. 15th-17th,

2014 (*poszter*)

25. Hofer K, Tóth K, Kandrács Á, Szabó Cs, Bagó A, Erőss L, Entz L, Ulbert I, Wittner L. "Patterns of synchronous population activity in the neocortex of patients with epilepsy or tumor, in vitro." Society for Neuroscience (SfN) annual meeting, San Diego, USA, Nov. 9th-13th, 2013 (*poszter*)

Irodalomjegyzék

- [1] M. de Curtis és G. Avanzini, „Interictal spikes in focal epileptogenesis”, *Progress in Neurobiology*, 63. évf., 541–567. old., 2001.
- [2] D. A. McCormick, „GABA as an Inhibitory Neurotransmitter in Human Cerebral Cortex”, *Journal of Neurophysiology*, 62. évf., 1018–1027. old., 5 1989.
- [3] R. Kohling, A. Lucke, H. Straub, E.-J. Speckmann, I. Tuxhorn, P. Wolf, H. Pannek és F. Oppel, „Spontaneous sharp waves in human neocortical slices excised from epileptic patients”, *Brain*, 121. évf., 1073–1087. old., 1998.
- [4] A. Gorji, J.-M. Hohling, M. Madeja, H. Straub, R. Kohling, I. Tuxhorn, A. Ebner, P. Wolf, H. W. Panneck, F. Behne, R. Lahl és E.-J. Speckmann, „Effect of Levetiracetam on Epileptiform Discharges in Human Neocortical Slices”, *Epilepsia*, 43. évf., 1480–1487. old., 12 2002.
- [5] A. K. Roopun, J. D. Simonotto, M. L. Pierce, A. Jenkins, C. Nicholson, I. S. Schofield, R. G. Whittakera, M. Kaiser, M. A. Whittington, R. D. Traube és M. O. Cunningham, „A nonsynaptic mechanism underlying interictal discharges in human epileptic neocortex”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107. évf., 338–343. old., 1 2010.
- [6] J. Pallud, M. L. V. Quyen, F. Bielle, C. Pellegrino, P. Varlet, M. Labussiere, N. Cresto, M.-J. Dieme, M. Baulac, C. Duyckaerts, N. Kourdougli, G. Chazal, B. Devaux, C. Rivera, R. Miles, L. Capelle és G. Huberfeld, „Cortical GABAergic excitation contributes to epilep-

tic activities around human glioma”, *Science Translational Medicine*, 6. évf., 244ra89., 244 2014.

- [7] I. Cohen, V. Navarro, S. Clemenceau, M. Baulac és R. Miles, „On the Origin of Interictal Activity in Human Temporal Lobe Epilepsy in Vitro”, *Science*, 298. évf., 1418–1421. old., 5597 2002.
- [8] C. Wozny, A. Knopp, T.-N. Lehmann, U. Heinemann és J. Behr, „The Subiculum: A Potential Site of Ictogenesis in Human Temporal Lobe Epilepsy”, *Epilepsia*, 46. évf., 17–21. old., 5 2008.
- [9] G. Huberfeld, L. M. de la Prida, J. Pallud, I. Cohen, M. L. V. Quyen, C. Adam, S. Clemenceau, M. Baulac és R. Miles, „Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in human epilepsy”, *Nature Neuroscience*, 14. évf., 627–634. old., 2011.
- [10] L. Wittner, G. Huberfeld, S. Clemenceau, L. Eross, E. Dezamis, L. Entz, I. Ulbert, M. Baulac, T. F. Freund, Z. Magloczky és R. Miles, „The epileptic human hippocampal cornu ammonis 2 region generates spontaneous interictal-like activity in vitro”, *Brain*, 132. évf., 3032–3046. old., 2009.
- [11] G. Huberfeld, L. Wittner, S. Clemenceau, M. Baulac, K. Kaila, R. Miles és C. Rivera, „Perturbed Chloride Homeostasis and GABAergic Signaling in Human Temporal Lobe Epilepsy”, *The Journal of Neuroscience*, 27. évf., 9866–9873. old., 37 2007.
- [12] I. Ulbert, G. Heit, J. Madsen, G. Karmos és E. Halgren, „Laminar analysis of human neocortical interictal spike generation and propagation: current source density and multiunit analysis in vivo”, *Epilepsia*, 45. évf., 4. sz., 48–56. old., 2004.

- [13] D. Fabo, Z. Magloczky, L. Wittner, A. Pek, L. Eross, S. Czirjak, J. Vajda, A. Solyom, G. Rasonyi, A. Szucs, A. Kelemen, V. Juhos, L. Grand, B. Dombovari, P. Halasz, T. F. Freund, E. Halgren, G. Karmos és I. Ulbert, „Properties of in vivo interictal spike generation in the human subiculum”, *Brain*, 131. évf., 485–499. old., 2008.
- [14] M. Avoli, J. Louvel, R. Pumain és R. Kohling, „Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain”, *Progress in Neurobiology*, 77. évf., 166–200. old., 2005.
- [15] P. A. Schwartzkroin és M. M. Haglund, „Spontaneous Rhythmic Synchronous Activity in Epileptic Human and Normal Monkey Temporal Lobe”, *Epilepsia*, 27. évf., 523–533. old., 1986.
- [16] G. Molnar, S. Olah, G. Komlosi, M. Fule, J. Szabadics, C. Varga, P. Barzo és G. Tamas, „Complex Events Initiated by Individual Spikes in the Human Cerebral Cortex”, *PLoS BIOLOGY*, 6. évf., 9 2008. doi: 10.1371/journal.pbio.0060222.
- [17] G. Buzsaki, „Hippocampal Sharp Wave-Ripple: A Cognitive Biomarker for Episodic Memory and Planning”, *Hippocampus*, 25. évf., 1073–1188. old., 2015.
- [18] D. Mattia, A. Olivier és M. Avoli, „Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro”, *Neurology*, 45. évf., 1391–1395. old., 7 1995.
- [19] G. G. Hwa, M. Avoli, A. Oliver és J.-G. Villemure, „Bicuculline-induced epileptogenesis in the human neocortex maintained in vitro”, *Experimental Brain Research*, 83. évf., 329–339. old., 1991.

- [20] N. Deghani, A. Peyrache, B. Telenczuk, M. L. V. Quyen, E. Halgren, S. S. Cash, N. G. Hatsopoulos és A. Destexhe, „Dynamic Balance of Excitation and Inhibition in Human and Monkey Neocortex”, *Scientific Reports volume*, 6. évf., 23176. old., 2016.
- [21] P. Perucca, F. Dubeau és J. Gotman, „Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology”, *Brain*, 137. évf., 183–196. old., 2014.
- [22] B. Elahian, N. E. Lado, E. Mankin, S. Vangala, A. Misra, K. Moxon, I. Fried, A. Sharan, M. Yeasin, R. Staba, A. Bragin, M. Avoli, M. R. Sperling, J. E. Jr és S. A. Weiss, „Low-Voltage Fast Seizures in Humans Begin With Increased Interneuron Firing”, *Annals of Neurology*, 84. évf., 588–600. old., 4 2018.
- [23] I. Ulbert, E. Halgren, G. Heit és G. Karmos, „Multiple microelectrode-recording system for human intracortical applications”, *Journal of Neuroscience Methods*, 106. évf., 69–79. old., 2001.
- [24] I. Ulbert, Z. Magloczky, L. Eross, S. Czirjak, J. Vajda, L. Bognar, S. Toth, Z. Szabo, P. Halasz, D. Fabo, E. Halgren, T. F. Freund és G. Karmos, „In vivo laminar electrophysiology co-registered with histology in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy”, *Experimental Neurology*, 187. évf., 310–318. old., 2004.