

Összefoglaló:

Az OITI és a MTA PKI együttműködésében részletesen kidolgoztuk az intraoperatív és krónikus multielektroda beültetés technikai feltételeit és a vizsgálatok forgatókönyvét. Létrehoztunk egy kombinált multielektrodás és konvencionális klinikai grid, sztrip elektrodos elvezető rendszert, mely segítségével az operáció alatt, illetve krónikusan tudunk elvezetni intrahippokampális, intrakortikális, valamint szubdurális potenciálokat.

Kutatócsoportunk a lassú hullámú alvás egyik legnagyobb amplitúdójú EEG hullámát a K-komplexumot (KC) vizsgálta, melyet az epilepsziás működés egyik fontos komponensének is tekintenek. A KC-t 1937-ben fedezték fel emberben és azóta is az egyik rejtélyes eleme az alvási EEG-nek. Évtizedek óta vitatják a KC alvásban és epilepsziában betöltött jelentőségét, kialakulásáért felelős idegi folyamatokat, de mind a mai napig nem alakult ki általános konszenzus a témában. Kutatócsoportunk mikro-fiziológiai módszerekkel vizsgálta az OITI-ben műtétre kerülő epilepsziás betegeken a KC kérgi generátorainak tér és időbeli eloszlását. Kimutattuk, hogy az emberi KC-k nagyméretű kérgi régiókra terjednek ki, és az idegsejtek csúcsi dendritikus nyúlványain keletkeznek az agykéreg felső rétegeiben. Kimutattuk továbbá, hogy a KC alatt az agyhullámok teljesítménye nagymértékben lecsökken és ezzel szinkronban az egyes agysejtek aktivitása is a minimumra esik. Hipotézisünk szerint az emberi KC nem más, mint az úgynevezett down-state, vagy inaktív állapot ami egy az állatkísérletekben már leírt, alapvető agyi működési mód. A down-state alatt az agykéreg kiterjedt területei szinte kikapcsolt, inaktív állapotba kerülnek, az agysejtek tevékenysége drasztikusan lecsökken egy rövid időre. Mivel a KC-k véletlenül előforduló hangingererek hatására is kiválthatók emberben, az így indukált agyi áramszünetnek fontos szerepe lehet normális esetben az alvás védelmében, valamint a visszacsapó serkentés hatására az epilepsziás működésekben. Eredményeink egy könnyen megfigyelhető, nem kóros, univerzálisan előforduló emberi EEG jelenséget kötnek össze a sejtmembrán áramok és az agysejt aktivitás megfigyelésén keresztül a már ismert állatkísérletes mechanizmusokkal. Eredményeinket felhasználva az alvási és epilepsziás EEG jelenségek, mechanisztikus idegrendszeri modellekben széleskörűen értelmezhetővé válhatnak.

Multielektrodás mérések segítségével leírtuk a nagyagykérgi neuronhálózatok működésének egyes jellemzőit lassú hullámú alvás depolarizált (aktív, up-state) és hiperpolarizált (inaktív, down-state) fázisaiban, epilepsziás emberben, különös tekintettel a sejtüzelésre, a lokálisan generált áramokra, és az oszcillációs teljesítményre. Eredményeink azt mutatják, hogy a lassú oszcilláció generálásában a felszínhez közelebb eső szupragranuláris réteg lényegesen nagyobb szerepet vállal, mint a mélyebben található infragranuláris réteg. Az emberi nagyagykérgi neuronok lényegesen kevesebbet tüzelnek, mint a rágcsálók, macskák és a majmok kérgi idegsejtjei, amely sejtüzelési mintázatnak fontos szerepe lehet a hosszú távú memórianyomok konszolidációjában, alvás során. Kimutattuk továbbá, hogy az interiktális epilepsziás kisülések szoros kapcsolatban vannak az aktív állapotokkal. Az up-state csoportosítja az epilepsziás kisüléseket, melyet diszinhibíciós állatmodellben is bizonyítottunk.

A fokális rohamok téri és időbeli kifejlődését vizsgáltuk intrakortikális multielektrodokkal, valamint klinikai sztrip és grid elektrodokkal. Az iktális események dinamikus viselkedését figyeltük meg. A rohamok elején szinkronizáltabbnak találtuk az

egyes áréák közötti kapcsolatot, míg a rohamok kifejlődésével, kiterjedésével ez a szinkronizáció csökkenést mutatott. A paroxysmális események mélységi profiljának vizsgálatakor feltűnő volt a mélyebb rétegek (V-VI) fokozatos bevonódása a rohamba. A rohamok végének időpontja nagy szinkronitást mutatott a felszíni elektródákon. Véleményünk szerint a roham jelenségek dinamikus rendszert alkotnak, a roham korai szakaszában szinkronizációs jelenségek dominálnak, majd annak kibontakozásával fokozatosan kaotikussá válik az agyi tevékenység. A roham végső fázisára szintén fokozott szinkronizáció jellemző.

A szubikuláris és laterális temporális kérgi interiktális aktivitás részletesebb vizsgálatát 11 betegen végeztük el. Az emberi szubikulumban sikerült kimutatni két típusú interiktális epilepsziás kisülést. A gyakrabban előforduló epilepsziás kisülést a szomatikus régióra koncentrált kezdeti serkentő áramok jellemezték, míg a ritkábban előforduló epilepsziás kisülés a dendritikus régióban indult, szintén serkentéssel. Mindkét kisülés kezdeti tüskéjét hosszan tartó inhibítoros áramok követték a szomatikus régióban. Kimutattuk továbbá, hogy a szubikulum egymástól 6-8mm távolságra elhelyezkedő területei szinkron módon aktiválódnak a tüskék alatt. A laterális temporális kérgi és a szubikuláris tüskék időbeli kapcsolatát vizsgálva megállapítottuk, hogy szoros időbeli kapcsolat létezik a két epileptiform aktivitás között. A szubikuláris tüskék egyes esetekben korábban detektálhatóak, mint a kérgi tüskék, ami felveti egy esetleges szubikuláris tüske fókusz jelenlétét.

Gyógyszer rezisztens epilepsziás betegeken vizsgáltuk agyfelszíni szubdurális szalag és rács elektródával, valamint intrakortikális rétegelektrodával a kérgi elektromos ingerlés hatására megfigyelhető elektrofiziológiai változásokat, különös tekintettel a gátlási mechanizmusokra. A felszíni elektródokkal az ingerlés hatásának térbeli kiterjedése, a rétegelvezetésekkel a lokális neuron populáció mélységi membrán áram profilja vizsgálható. Megállapítottuk, hogy a kezdeti bifázisos aktivitás után, az ingerléstől számított 150-500ms-os intervallumban erőteljes hiperpolarizációs áram váltható ki a szupragranuláris kérgi rétegekben. Ezzel egyidejűleg az oszcillációs teljesítmény is lecsökken a kéreg csaknem teljes mélységében, továbbá a kéreg felszínén jelentős kiterjedésű negativitás mérhető. Hasonló gátlási folyamatokat figyeltünk meg emberen a lassú alvási oszcilláció inaktív fázisában, melyre a szinaptikus átvitel teljes hiánya jellemző. Eredményeink szerint a megfelelően alkalmazott kérgi elektromos ingerlés jelentős agyterületre terjedő nem szinaptikus hiperpolarizációs folyamatot indít el, mely hasonló az alvási oszcilláció inaktív fázisához. Feltételezéseink szerint a megfelelően alkalmazott kiváltott gátlás fontos terápiás lépés lehet az epilepsziás rohamok megelőzésében és szintén fontos moduláló tényező lehet egyéb neurológiai kórképekben.

Budapest, 2010-01-13

Ulbert István
MTA PKI

Rövid összefoglaló:

Az OITI és a MTA PKI együttműködésében részletesen kidolgoztuk az intraoperatív és krónikus multielektroda beültetés technikai feltételeit és a vizsgálatok forgatókönyvét. Létrehoztunk egy kombinált multielektrodás és konvencionális klinikai grid-sztrip elektrodos elvezető rendszert, mely segítségével az operáció alatt, illetve krónikusan tudunk elvezetni intrahippokampális, intrakortikális, valamint szubdurális potenciálokat. Kimutattuk a szubikulumban generált különféle epilepsziás kisülések és a laterális temporális kéreg aktivitásának kapcsolatait, kimutattuk továbbá az alvásban és epilepsziában fontos K-komplexum generátorainak kérgi eredetét. Vizsgáltuk az alvási oszcilláció és az epilepsziás események kapcsolatát, kimutattuk, hogy epilepsziás emberben a felszínhez közeli kérgi rétegek igen erős szinaptikus és tüzelési aktivitást mutatnak az alvási oszcilláció aktív fázisában. Kimutattuk továbbá, hogy az aktív fázis csoportosítja az epilepsziás kisüléseket. A kérgi elektromos ingerlés hatását vizsgálva epilepsziás betegeken megállapítottuk, hogy a rövid elektromos ingerek inaktíválják a kérget, amit későbbiekben terápiás céllal lehet hasznosítani.