

# **Az absence epilepszia vizsgálata szabadon mozgó Long-Evans patkányokban**

című Ph.D. értekezés tézisei

**Kozák Gábor**

Szegedi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Élettani Intézet

Szeged

2019

## **Bevezetés**

Az absence epilepszia a leggyakoribb gyermekkori epilepsziatípus. Noha az utóbbi évtizedekben a betegség kórlefolyásának sok elemét sikerült már tisztázni, számos részlet ismeretlen még mind az alapkutatás, mint a klinikum szempontjából. Egyrészt az etosuximid és a valproát 60-as években történt bevezetése óta sajnos nem bővült lényegesen a terápiás lehetőségek tárháza, másrészt a betegek nagyon gyakran a diagnózis felállításának pillanatában már több ezer rohamon is áteshettek, így nagyon kevés információnk van a betegség kialakulásának körülményeiről és az epileptogenesis első lépéseiről. Ezért tanulmányomban a thalamokortikális eredetű absence epilepszia kialakulásának agykérgi vonatkozásait és egy új terápiás eljárás hosszú távú alkalmazhatóságát vizsgáltam.

Az absence epilepszia hirtelen kezdődő és hirtelen véget érő rövid tudatzavarokkal járó kórkép, mely gyakran motoros tünetekkel (az arc izomzatának rángásai, pislogás) is együtt jár, az EEG-n pedig szinkron kisülések, úgy nevezett tüske-hullám kisülések (spike-and-wave) regisztrálhatók. Főként agyszeleteken és az utóbbi időben szabadon mozgó állatokban végzett mérésekkel az absence epilepsziás rohamok dinamikáját nagyrészt sikerült feltérképezni. Jelenlegi tudásunk szerint ezek a rohamok a thalamokortikális kör idegsejtjeinek gyorsan generalizáló aktivitásához köthetők: A kéreg piramissejtjei kisüléseikkel főként a szenzoros thalamusz relémagjait és a retikuláris magot aktiválják, a retikuláris sejtek válaszképpen kisüléssorozatokkal gátolják a relémagokat. Ezek a hiperpolarizációra

reagálva aktiváló bemenetet adnak a kéreg és a retikuláris mag felé, majd az egész folyamat kezdődik előlről.

A körfolyamatokra jellemzően elvben a thalamokortikális kör bármely pontján kialakuló hiperexcitabilitás képes absence-szerű rohamokat eredményezni, illetve a kör bármely pontján meg lehet állítani az elinduló rohamokat, módosítva a sejtek aktivitását. Noha ismereteink szerint a kórkép hátterében nincs anatómiai elváltozás, számos ioncsatorna és receptor rendellenességét azonosították már, mint lehetséges kóroki tényezőket.

A kéreg és a thalamusz együttműködése egészséges körülmények között is kialakít oszcillációkat, például az alvási orsókat és a delta hullámokat. Noha ezek az élettani és patológiás oszcillációk ugyanabban a thalamokortikális körben alakulnak ki, mégis nagyon kevés információnk van arról, hogy hogyan befolyásolja az epilepszia kifejlődése az alvási jellemző ritmikus aktivitás-mintázatokat.

Sajnálatos tény, hogy az antiepileptikumok a betegek egyharmadát nem tudják megfelelően kezelni és még a reagáló betegeknek is nagyon gyakran nem kívánt mellékhatásokról szenvednek. A koponyacsonton keresztüli (transzkraniális) elektromos stimuláció a gyógyszeres terápia ígéretes alternatívája lehet, hiszen állatkísérletek segítségével már demonstrálták a hatásosságát. Azonban mind a transzkraniális ingerlés, mind egyéb elektromos kezelések hatásosságáról csak rövidtávú használatból vannak adataink, ezért feltétlenül szükséges annak az alapos vizsgálata, hogy hosszabb időtartományokon is képes-e az elektromos ingerlés megállítani a rohamtevékenységet.

A Long-Evans patkánytörzs felnőtt egyedei beavatkozás nélkül is absence epilepszia tüneteit mutatják, kérgi elvezetéseken megfigyelhetők a jellegzetes túske-hullám kisülések, láthatóak a mozgási tünetek. Ezek a patkányok hasonlóan reagálnak az antiepileptikumokra, mint az emberek. Az absence epilepszia kialakulása Long-Evans patkányokban több hónapot vesz igénybe, ami ideális modellé teszi ezeket az állatokat arra, hogy megfigyeljük a rohamok kifejlődését és az epileptogenezissel párhuzamosan más agyi oszcillációk változását. Továbbá, mivel ez a patkánytörzs hasonlóan reagál gyógyszeres kezelésre, mint az emberek, ezért alternatív kezelések vizsgálatára is ideális modell.

### **Célkitűzések**

Tanulmányom célja, hogy szabadon mozgó Long-Evans patkányokban megvizsgáljam az absence epilepszia kialakulási mechanizmusát és a transzkraniális elektromos ingerlés hosszú távú hatásait. A konkrét céljaim az alábbiak voltak:

- Megtervezni és megépíteni egy zárt hurkú rohamérzékelőt, ami képes hónapokon keresztül ellátni a rohamfelügyeletet,
- Megvizsgálni, hogy a hosszú távú zárt hurkú ingerlés kedvezően befolyásolja-e a betegség kimenetelét.
- Megvizsgálni, hogyan alakulnak ki a rohamok és leírni, hogy ez milyen befolyással van a normál alvási oszcillációkra
- Vizsgálni a generalizáció mechanizmusát és a rohamfogékonyság életkorral összefüggő változásait.

## **Anyagok és módszerek**

Kísérleteinkhez először izoflurán altatásban műtétet végeztünk hím Long-Evans patkányokon. Minden patkányba implantáltunk volfrám felvevő elektródákat, amelyek a homlok- és fali lebenyeket és a jobb oldali hippokampuszt célozták. A rohamleállítási kísérletekben részt vevő patkányokon emellett a halántécsontokon transzkraniális ingerlő elektródákat is rögzítettünk. Az egy-sejt felvételekhez és az intrakortikális ingerlési kísérletekhez az állatok agyába egy szilícium felvevő elektródát, továbbá a motoros kéregbe egy bipoláris volfrám ingerlő elektródát ültettünk. Minden műtét során a kisagy feletti nyakszirtcsontba miniatűr acélsavarokat rögzítettünk, melyek földelésként és referencia elektródaként szolgáltak. A felépítményt a koponyához rögzített, földelt rézhálóval vettük körbe. Minden kísérlet ugyanabban a szobában történt, az állatokat 12/12 órás fény-sötét ciklusban tartottuk. Az elektrofiziológiai jeleket még a patkány fején előerősítettük, tömörítettük, majd digitálisan tároltuk.

A rohamintervenciós kísérletekben az előerősített jeleket egy valós idejű, zárt hurkú mérő- és szabályozórendszerbe vezettük, mely a rohamokat a következőképpen ismerte fel: egy kiválasztott – a legkorábbi rohamtevékenységet mutató – elektródahármas mezőpotenciáljait kitömörítettük, az ezekből származtatott áramforrás sűrűséget sávszűrés után abszolút értékben 20 ms-os időablakokban integráltuk. Ha a nyers és a származtatott jel egyszerre meghaladt egy küszöbértéket legalább kétszer egymás után (40-50 ms különbséggel), akkor ez a transzkraniális elektródákon keresztül egy töltésemleges, trifázisos, 100 ms hosszúságú ingert indított. A kontroll állatok

egyáltalán nem kaptak kezelést, a zárt hurkú és a nyílt hurkú kezelt csoportokban minden kezelt napot egy nem kezelt nap követett. A nyílt hurkú csoport állatainak ingereit egy véletlenszerűen választott zárt hurkú kezelésben részt vevő állat ingerléséhez igazítottuk.

Farmakológiai kísérletekben az etoszuximid (ETX) nevű antiepileptikum hatását vizsgáltuk az alvási orsókra. Az állatok intraperitonális injekcióban fiziológias sóoldatot kaptak (kontroll nap), majd a következő napon ugyanígy ETX-et (kezelt nap, 100 mg/testtömeg-kilogramm). Az injektálás mindig reggel 8 órakor történt, ami után 12 órán keresztül, világosan rögzítettük az elektrofiziológiai jeleket.

Az intrakortikális ingerlési kísérletekben monofázisos négyszögimpulzusokkal (0.1 ms, 7-15V, mely elegendő delta hullám kiváltásához non-REM alvásban) stimuláltuk a motoros kéreg mély rétegeit. Az impulzusok 10 másodpercenként követték egymást, függetlenül az állat éberségi állapotától.

Szövetteni metszeteket készítettünk annak megítélésére, hogy a transzkraniális ingerlés okoz-e kóros szöveti elváltozásokat. A kísérletek végén túlaltatást követően az állatok szöveteit először 0,9%-os sóoldattal, majd 4%-os paraformaldehid és 0.2%-os pikrinsav 0.1 mólos foszfát pufferes keverékével mostuk át transzkardiális perfúzióval. 50 µm vastag metszeteket készítettünk vibratómmal, melyeken vagy immunjelöltünk egy glia specifikus proteint (GFAP) és DAPI festéssel megjelöltük a sejtmagokat vagy krezil-ibolya festést alkalmaztunk. Az agy anteroposterior tengelye mentén milliméterenként egy-egy metszetet vizsgáltunk meg.

Az összes nem valós idejű analízist MATLAB program segítségével végeztük. A rohamok észlelésére a mezőpotenciálokat sávszűrés után több tartományban (8-12 Hz, 30-200 Hz) standardizáltuk. Rohamnak mindkét frekvenciatartomány 5 feletti Z-score értékét minősítettük. Az egymást 1 másodpercnél gyorsabban követő rohamokat összevontuk. A delta hullámokat és az alvási orsókat csak nem-théta állapotban detektáltunk, a théta és nem-théta állapotok különválasztása a hippokampális mezőpotenciálok spektrális összetétele alapján történt.

A delta hullámok érzékelése standardizált, sávszűrt (0-6 Hz) jelen történt. A jel első időbeli deriváltjának 150-500 ms-on belül egymást követő pozitív-negatív-pozitív értelmű előjelváltásait kerestük. Ha az esemény csúcánál a Z-score mindkét féltekében megfelelt a mellékfeltételeknek ( $>2$  vagy  $>1$  és az esemény végén  $<-1.5$ ), delta hullámként azonosítottuk az eseményt.

Az alvási orsókat ott azonosítottunk, ahol a sávszűrt (10-20 Hz), standardizált mezőpotenciálok Z-score értéke 2 felett volt több, mint 0,2 másodpercig és a csúcserték meghaladta a 4-et. A 0,4 másodpercnél közelebbi eseményeket egyként kezeltük, a 3 másodpercnél hosszabbakat pedig kizártuk az analízisből. Az állatok éberségi állapotát a delta hullámok gyakorisága alapján becsültük. A jeleket egy perc hosszúságú szakaszokra osztottuk. Azok a szakaszok, ahol a delta hullám gyakorisága meghaladta a 10/min-t, lassú hullámú alvásként azonosítottuk. Az egymáshoz egy percnél közelebbi lassú hullámú epizódokat összevontuk. A lassú hullámú alvás első és utolsó percét az azt megelőző, illetve követő egy perccel együtt 'Átmenet az

alvásba' és 'Átmenet az alvásból' címkékkel jelöltük. A maradék szakaszokat 'Éber/REM' kategóriába soroltuk. A sejtek aktivitását a Kilosort programmal automatikusan észleltettük, majd Phy-ben kézi feldolgozással finomítottuk a sejtek felosztását.

## **Eredmények**

### *Valós idejű rohamészlelés és rohammegszakítás*

Megterveztünk és építettünk egy valós idejű, zárt hurkú mérő- és szabályozórendszert, mely képes patkányok agykérgi elvezetéseinek valós idejű felvételére, az elvezetett jelek elemzésére és az epilepsziás rohamok automatikus leállításával elvben az állatok élethosszig tartó kezelésére. Emellett kidolgoztunk egy műtéti eljárást, mellyel az általunk tervezett ingerlő és felvevő elektródákat beültetve lehetséges több hónapig folyamatosan elektrofiziológiai jelek rögzítése és a hosszú távú kezelés hatásainak tanulmányozása. Megvizsgáltuk a rohamfelügyelő rendszer eredményességét rövidtávon. Azt találtuk, hogy csak zárt hurkú stimulálás esetén csökkent mind a rohamban töltött idő, mind az egyes rohamok hossza, megerősítve ezzel a korábbi irodalmi adatokat a transzkraniális kezelés hatásosságára vonatkozóan. Néhány nyílt hurkú kezelésben részesülő állatban enyhén emelkedett a rohamokban töltött idő hossza, de ez nem járt együtt az egyes rohamok hosszának növekedésével. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a nem megfelelően időzített ingerlés esetleg rohamokat képes indítani, de nem hosszabbítja meg azokat. Összességében ezek az eredmények felhívják a figyelmet a rohamintervenciós ingerlés időzítésének fontosságára.



### *Hosszú távú zárt hurkú rohamfelügyelet*

A zárt hurkú rohammegszakítás hatásosnak bizonyult hosszabb időtartományokon, hiszen egy hosszabb, hat hetes kezelési periódus alatt is képesek voltunk leállítani az epilepsziás rohamokat. Hasonlóan a rövid távú kísérletekhez jelentősen csökkent a rohamban töltött idő és az egyes rohamok hossza is a kezelés alatt. A hatás azonnali volt és nem csökkent a kezelés időtartama alatt, a kezelés felfüggesztésével pedig azonnal visszaálltak a kezelés előtti rohamjellemzők. A kezelés alatt jelentősen több rohama volt az állatoknak, a kezelés végeztével viszont a rohamok száma is visszatért a kezelés előtti szintre. Szövetteni vizsgálatokkal nem láttuk nyomát a kezeléssel összefüggő kóros agyi eltérésnek (pl. gliózis). Egy állatban a kezelést további három hónapig fenntartottuk, mely során a rohamok leállításának határfoka nem változott. Ezek az eredmények összességében alátámasztják, hogy az epilepszia kezelése zárt hurkú transzkraniális elektromos ingerléssel akár hosszú távon is megbízhatóan lehetséges.

### *Az absence epilepszia kialakulása és az alvási orsók*

Egy másik kísérletsorozatban krónikusan implantált hím Long-Evans patkányokban nyomon követtük, hogyan alakulnak ki az epilepsziás rohamok, illetve milyen hatással van ez az alvás szerkezetére. Összességében elmondható, hogy a rohamok az életkor előrehaladtával fokozatosan hosszabbodtak és a napi teljes rohamban töltött idő is hasonlóan változott. Ezek a jellemzők az állatok öt hónapos korában tetőztek. A megfigyelési idő alatt a rohamok száma

nem változott. Párhuzamosan a progresszív rohamfejlődéssel az alvási orsók száma jelentősen csökkent, ami felveti ok-okozati kapcsolatot lehetőségét. Ennek tisztázására megvizsgáltuk, hogy az ETX milyen hatással van az alvási orsókra. Az intraperitoneálisan adott ETX gyakorlatilag azonnal megszüntette a rohamtevékenységet, viszont ezzel párhuzamosan az alvási orsók is eltűntek. Órákkal később még mindig jelentősen kevesebb rohamot észleltünk, viszont az alvási orsók fokozatosan visszatértek és az előfordulási gyakoriságuk magasabb volt, mint az azonos időpontbeli kontroll értékek, és közelítettek az egészséges állatokban mért gyakorisághoz. Ezzel ellentétben a transzkraniális elektromos ingerlés csupán a rohamok leállításában volt eredményes, az alvási orsók számát nem befolyásolta – azok az egészségeshez képest ritkák maradtak

A spontán rohamok és az alvási orsók időzítése a lassú hullámú alváshoz képest jelentősen különböző volt. Az alvási orsókkal ellentétben a legtöbb roham az ébrenlét-alvás átmenet során fordult elő, míg a lassú hullámú alvás mélyülésével fokozatosan eltűntek a rohamok. Azt találtuk, hogy a rohamok és a lassú hullámú alvás kapcsolata jelentős aszimmetriát mutat. Míg elalvás során nagyon magas a rohamok elfordulási gyakorisága, addig alvás alatt és felébredéskor szinte alig fordulnak elő. Összességében abszolút értékben a legtöbb roham az ébrenlét/REM fázis alatt fordult elő, de figyelembe véve a különböző fázisok hosszát, fajlagosan az ébrenlétből alvásba történő átmenet bizonyult a leginkább rohamokra fogékony állapotnak.

### *Rohamtevékenység a roham kiindulási területén kívül*

A rohamok során az egyes agyterületek kötött topografikus különbségek figyelhetők meg. Míg a fiatal (~ 14 hetes) patkányokban a szomatoszenzoros kéregben a rohamtevékenység alatt már megfigyelhető az absence epilepsziára jellemző 8 Hz frekvenciájú oszcilláció, addig ezen az iniciációs zónán kívüli kérgi területek alacsonyabb frekvenciájú ritmussal követik a rohamtevékenységet. Az életkor előrehaladtával viszont (20 hetes kor után) ez az oszcilláció is fokozatosan 8 Hz-essé gyorsul, míg a területek aktivitása közötti koherencia fokozatosan nő a kiindulási terület és a fókuszon kívüli területek között.

A prefrontális és a motoros kéreg sejtaktivitását vizsgálva azt találtuk, hogy a spontán induló rohamok hatására a piramissejtek tüzelési frekvenciája nem változott, míg a gátló interneuronok aktivitása jelentősen csökkent a rohamokat megelőző periódushoz képest. Ez a változás csak a felnőtt patkányokban volt megfigyelhető, ami felveti annak lehetőségét, hogy fiatalabb korban egy gátló jellegű „vétó” akadályozza meg a rohamok terjedését az iniciációs zónán kívüli területekre. Azt is megfigyeltük, hogy az egyes sejtek csupán a tüske-hullám kisülések negyedében tüzelnek, azaz a kérgi sejtek nem aktívak minden egyes rohamkisülés során. Ez azt sugallja, hogy az EEG-n is látható tüske-hullám mintázatok nem a kéreg sejteinek minden ciklusban megfigyelhető együttes tüzeléséből következnek, hanem sokkal inkább lazán kapcsolódó sejtek hálózatszintű megosztott aktivitásának kiemelkedő (emergens) tulajdonsága.

### *Hálózatállapot-függő rohamfogékonyság*

Ismert, hogy non-REM alvás során már egyetlen gyors intrakortikális elektromos inger képes delta hullámot indítani, ezért azt vizsgáltuk, hogy vajon ugyanígy ingerelve az agyat lehetséges-e rohamokat kiváltani. Azt találtuk, hogy mind fiatal, mind felnőtt patkányokban képes már egyetlen intrakortikális inger is tüske-hullám kisüléseket előidézni a szomatoszenzoros kéregben. Míg fiatalokban ezek a rohamok gyakran körülírtak maradtak, addig idősekben generalizálódtak. A rohamfogékonyság jelentősen függött az állatok éberségi állapotától. Vizsgálva az ingereléseket megelőző időszakok spektrális összetételét azt találtuk, hogy a hippocampális theta és a kortikális delta oszcilláció negatívan korreláltak a rohamok kiváltási valószínűségével. A kortikális béta oszcilláció korfüggő változást mutatott. Míg fiatalokban nagyobb béta energiasűrűség kisebb rohamkiváltási valószínűséggel járt együtt, addig idősebb állatokban éppen ellenkezőleg, minél erőteljesebb volt a béta oszcilláció, annál nagyobb esélye volt a sikeres rohamkiváltásnak.

## **Megbeszélés**

Tanulmányomban rámutatok, hogy a zárt hurkú rohamfelügyelet transzkraniális elektromos ingerléssel képes lehet akár hónapokon át is hatásosan kezelni patkányok absence epilepsziás rohamait. A kezelés után a rohammegszakításoknak semmilyen utóhatását nem tudtuk kimutatni. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a humán klinikai kutatások felé biztonságos az átmenet. Annak ellenére, hogy az általunk vizsgált betegségmodell az absence epilepszia volt, az itt megmutatott hosszú távú hatásosság és biztonságosság jelentőségben messze túlmutat az absence epilepszia kezelésén. Azzal az ígérettel kecsegtet, hogy a transzkraniális elektromos ingerlés egy alternatív, alacsony kockázatú kezelési módszer lehet a jelenleg kezelésre nem reagáló különböző típusú epilepsziákban szenvedő betegeknek, amennyiben a kezelés időben és térben megfelelően célzott.

Mivel az absence epilepszia felismerése korai stádiumban meglehetősen ritka, sajnos nagyon kevés információnk van az epileptogenesis lépéseiről emberekből. A Long-Evans patkányokban hónapok alatt alakulnak ki a kóros thalamokortikális tüske-hullám kisülések és az ezzel kapcsolatba hozható klinikai tünetek. Ez az időablak lehetőséget biztosít arra, hogy nyomon kövessük azokat a hálózatszintű változásokat, melyek a generalizált rohamok kifejlődéséhez vezetnek. Megfigyeltük a rohamok és az alvás során előforduló fiziológiás oszcillációk kapcsolatát. Azt találtuk, hogy az alvási orsók és az epilepsziás rohamok között egy szoros fordított kapcsolat áll fenn, noha azok az alvás eltérő stádiumaiban fordulnak elő. Fiatalokban az alvási orsók már generalizáltak, míg a rohamok

először fokálisak, majd csak később, az életkor előrehaladtával generalizálódnak. Megfigyeléseink alapján azt mondhatjuk, hogy a növekedés-érés során fokozatosan válnak a fokális események generalizált rohamokká egy másodlagos lépésként egy olyan hálózatban, ami már korábban is képes generalizált minták kialakítására. Továbbá elmondhatjuk, hogy az alvási orsók megritkulása és az epilepsziás rohamok fejlődése két összefüggő, de mégis külön „tünete” a thalamokortikális hálózat változásának.

Egy klinikailag is jelentőséggel bíró megfigyelése a tanulmányomnak, hogy noha az etosuximid magas dózisban mind az epilepsziás rohamokat, mind az alvási orsókat megszünteti, patkányokban az alacsonyabb dózisu ETX gyakoribbá tette az alvási orsókat. Ez kiemeli annak fontosságát, hogy az antiepileptikumok hatásosságát ne csupán a rohamok gátlása alapján ítéljük meg, hiszen az ETX egy szűk terápiás tartományon belül nem csupán az epilepsziás rohamok megállításában bizonyult eredményesnek, hanem az alvás minőségét is javította. Mivel az alvási orsók elengedhetetlenül fontosak a emlényomok megszilárdulásának folyamatában, megfelelő adagolással talán az epilepsziával társult alvász- és tanulási zavarok is kezelhetőbbé válnak.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Berényi Antalnak, hogy PhD hallgatóként részt vehettem az MTA-SZTE „Lendület” Oszcillatorikus Neuronhálózatok Kutatócsoport munkájában. Külön köszönettel tartozom munkám szakmai irányításáért. Hálás köszönettel tartozom Dr. Jancsó Gábor professzor úrnak, amiért támogatta felvételemet az Elméleti Orvostudományok Doktori Iskolába. Köszönöm jelenlegi és korábbi labortársaimnak, Antonio, Azahara, Misi, Anett, Gergő, Yuichi, Mari, Qun, Rodrigo, Lizeth and Márk a munkám során nyújtott segítségét. Szeretném megköszönni a családomnak, hogy mindvégig szerettek és támogattak, függetlenül attól, hogy hányszor választottam inkább a munkát a vasárnapi ebédek helyett: Édesapámnak, testvéreimnek és leginkább Édesanyámnak, aki bár már nem lehet velem, bízom benne, hogy fentről lát. Szeretném megköszönni feleségemnek, Berninek és kisfiunknak, Dávidnak, hogy mindennap elfeledtették velem a munkám nehézségeit, amint hazaértem.

## **A tézis alapját képező közleményeim jegyzéke**

- I. Kozák G, Berényi A (2017) Sustained efficacy of closed loop electrical stimulation for long-term treatment of absence epilepsy in rats. Scientific reports 7:(1) Paper 6300. 10 p. (2017)
- II. Kozák G, Földi T, Berényi A (2018) Chronic Transcranial Electrical Stimulation and Intracortical Recording in Rats Journal of Visualized Experiments. 2018 May 11;(135).
- III. Kozák G. (2019) Insights on the Role of Thalamocortical HCN Channels in Absence Epilepsy Journal of Neuroscience 23 January 2019, 39 (4) 578-580

- IV. Kozák G (2019) Absence epilepsy might build its own nest  
Journal of Physiology. 2019 Mar;597(6):1437-1438
- V. Kozák G, Földi T, Berényi A (2019) Spike and Wave Discharges Are Not Pathological Sleep Spindles - Network-level Aspects of Age Dependent Absence Seizure Development in Rats (elbírálás alatt)

### **Egyéb közlemények**

- VI. Szabó T, Bencsik G, Magyar M, Visy C, Gingl Z, Nagy K, Váró G, Hajdu K, Kozák G, Nagy L Photosynthetic reaction centers/ITO hybrid nanostructure  
Materials Science and Engineering: C 33 (2), 769-773
- VII. Bere Z, Obrenovitch TP, Kozák G, Bari F, Farkas E (2014) Imaging reveals the focal area of spreading depolarizations and a variety of hemodynamic responses in a rat microembolic stroke model  
Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 34 (10), 1695-1705
- VIII. Clark D, Institoris A, Kozák G, Bere Z, Tuor U, Farkas E, Bari F (2014) Impact of aging on spreading depolarizations induced by focal brain ischemia in rats  
Neurobiology of aging 35 (12), 2803-2811
- IX. Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, Zombori T, Oliva A, Fernández-Ruiz A, Kozák G, Kincses ZT, Iványi B, Buzsáki G, Berényi A (2018) Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans  
Nature Communications 9 (1), 483

### **A tézis alapját képező közleményeim összesített hatástényezője**

15.81 (ISI)

### **Az összes közleményem összesített hatástényezője**

40.98 (ISI)