

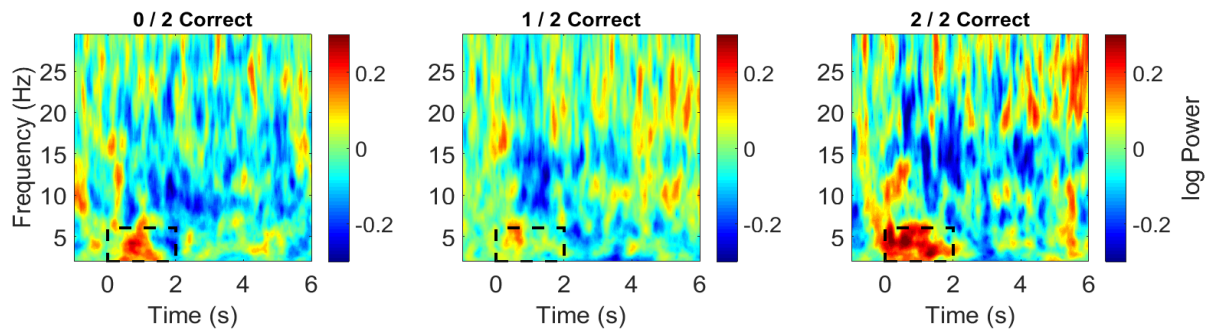
## **Záróbeszámoló - Az emberi emlékezet és tanulás jobb megértése felé**

(Towards a better understanding of human learning and memory)

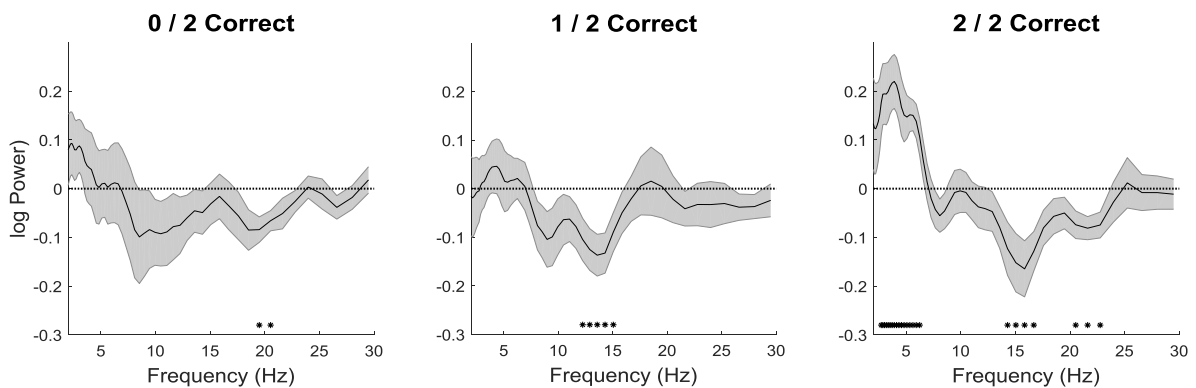
A kutatási projekt célja az emlékezeti folyamatok és azok agyi korrelátumainak vizsgálata volt temporális lebeny epilepsziával küzdő betegeknél. E betegcsoport esetében az epilepszia elsősorban a hippocampust és a közeli mediotemporális lebeny (MTL) területeket érinti. Az érintett agyterületek aktivitása beültetett elektródák segítségével került rögzítésre – amelynek elsődleges klinikai célja az epilepszia gócpontjának megállapítása volt egy későbbi műtéthez. A vizsgálati személyek (n=15) egy memóriafeladatot végeztek el, amelyben személy-hely, személy-tárgy és tárgy-hely párokat kellett megjegyezniük, melyeket később fel kellett idézniük. Ezáltal lehetővé vált az emléknyomok kialakulásának és a későbbi emlékezeti teljesítménynek a tesztelése. Tekintettel a kutatási projekt rövid időtartamára (4 hónap), az adatfelvétel már a projekt megkezdése előtt megtörtént. A projekt időtartama alatt a már korábban felvett kísérleti (viselkedéses és agyi aktivitási) adatok elemzésére került sort a fogadó kutatócsoportnál, amely az utóbbi két évtizedben state-of-the-art kísérleti és elemzési módszereket használva jelentősen hozzájárult a hippocampus kognícióban betöltött szerepének feltérképezéséhez.

### **A kapott eredmények összefoglalása**

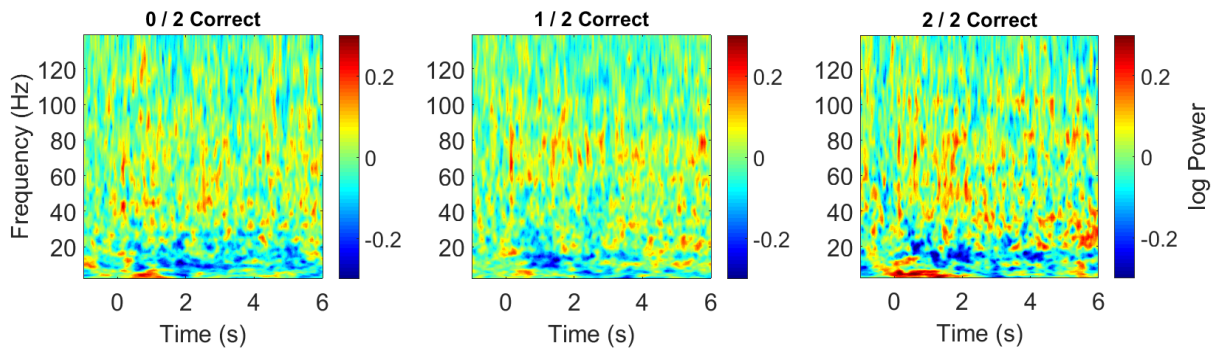
Az emlékezeti feladat közbeni agyi aktivitás spektrális összetételét a 2-140 Hz közötti tartományban elemeztük. A személy-hely, személy-tárgy vagy tárgy-hely párok 6 másodpercig voltak bemutatva, amelyet megelőzött 3 másodperc, amikor egy fixációs kereszt volt a képernyőn - ezt használtuk ún. baseline időszaknak. A 0-6 mp-es időablakban a spektrális erő normalizálására ebben a baseline időszakban mért spektrális erőt használtuk. Az emlékezeti teljesítmény tesztelésénél először aszerint csoportosítottuk az egyes próbákat, hogy a későbbi tesztelés során a bemutatott párokból egyikre sem, csak az egyikre, vagy a pár mindkét tagjára emlékezett-e a vizsgálati személy. Az alábbi ábra mutatja, hogy hogyan alakult a spektrális erő az adott próba során, először az alacsonyabb frekvenciákra fókuszálva:



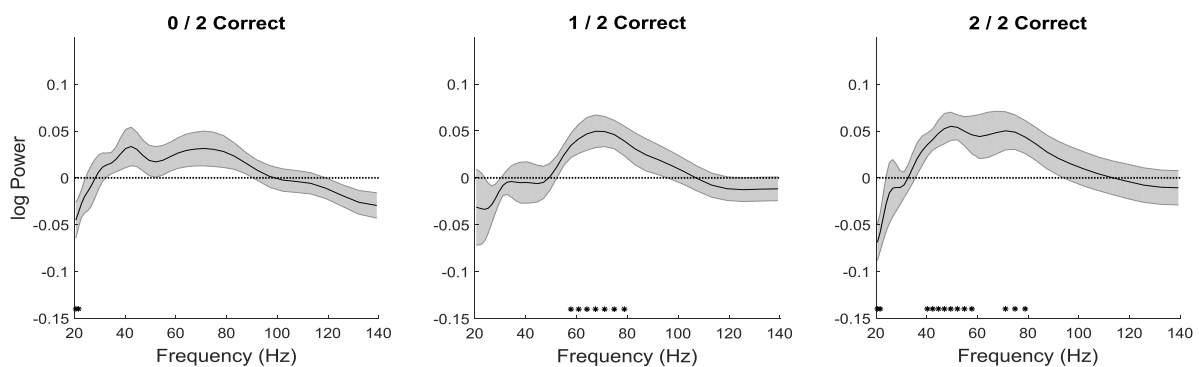
Az ábra alapján látható, hogy az ingerbemutatót követő 0-2 mp-es idői ablak során megnövekedett theta aktivitás volt megfigyelhető, ami összefüggött a *későbbi* memória teljesítménnyel, vagyis a memória kódolás során jelentkező magasabb theta aktivitás előrejelzi azt, hogy az adott emlényom megfelelően rögzül-e/hozzáférhető lesz-e később. Korábbi kutatások hasonló eredményekről számoltak be más típusú memória feladatok esetében, pl. egyedi itemekre vonatkozó memória, illetve item-kontextus memória esetében (Lega, Jacobs, & Kahana, 2012; Staudigl & Hanslmayr, 2013), jelen eredmény ezt kiterjeszti item-item közötti asszociációkra is. A theta frekvencián belül a 2-6 Hz közötti frekvenciasáv mutatta a legnagyobb hatást a későbbi asszociatív memória függvényében (lásd alábbi ábra, a csillagok jelzik a szignifikáns növekedést a spektrális erőben):



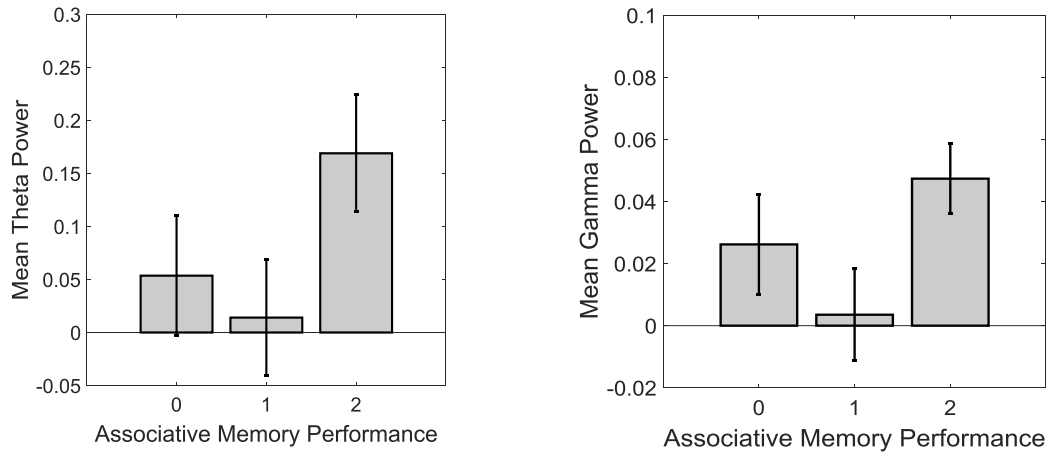
A következő lépésben a magasabb frekvenciákra, ezen belül elsősorban a gamma frekvenciás aktivitásra fókuszáltunk, ami egy szélesebb frekvenciatartományt ölel fel: a 30-80 Hz-es aktivitásra általában alacsony/lassú gamma frekvenciaként szoktak hivatkozni, míg 80 Hz felett pedig magas/gyors gamma frekvenciatartomány található (Colgin et al., 2009). Az alábbi ábra mutatja, hogy hogyan alakul a gamma aktivitás a memória feladat közben, annak a függvényében, hogy később milyen asszociatív memória teljesítményt mutatnak a vizsgálati személyek:



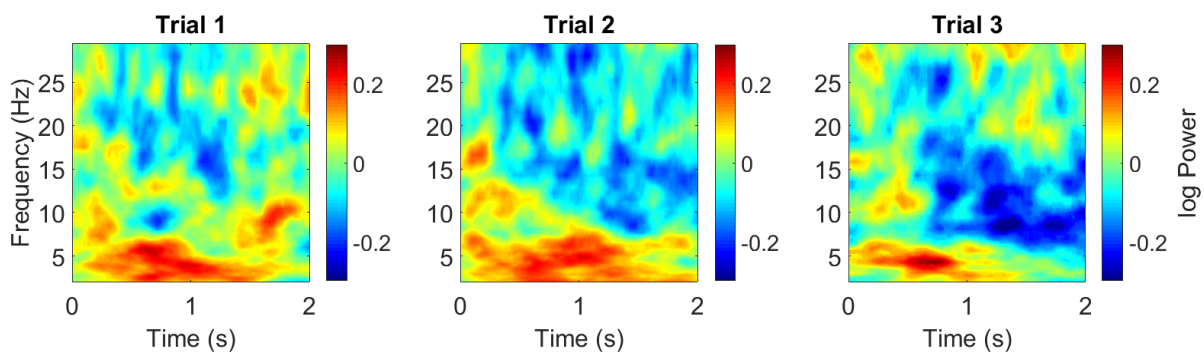
Ebben az esetben is elsősorban az első két másodpercre fókuszáltunk, hogy az eredmények összevethetőek legyenek a theta frekvenciában kapott eredményekkel. Tehát az 0-2 mp-es idői ablakra vonatkozóan átlagoltuk a spektrális erőt minden frekvencia mentén. Ez az elemzés azt mutatta meg, hogy a nagyobb agyi aktivitás a 40-80 Hz-es gamma frekvenciasávban jár együtt a későbbi jobb asszociatív memória teljesítmény (alábbi ábra jobb oldala, a csillagok jelzik a szignifikáns növekedést a spektrális erőben):



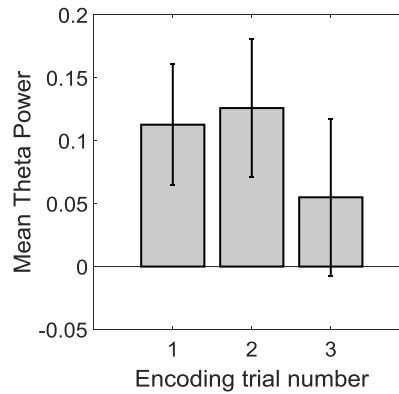
Ez a kapcsolat a gamma frekvencia növekedés és a későbbi memória teljesítmény között összhangban van a korábbi kutatásokkal, amelyek más feladatok esetében találtak megnövekedett gamma erőt. Ezen korábbi kutatások alapján a gamma frekvenciás növekedés nagyobb neurális aktivitásként interpretálható (Lachaux et al., 2012; Hanslmayr, Staresina, & Bowman, 2016), és elsősorban item-memória teljesítménnyel hozták kapcsolatba (Jensen & Lisman, 2005), míg az ezzel párhuzamos megnövekedett theta aktivitás, illetve a nagyobb theta-gamma szinkronizáció az ún. binding (item-kontextus vagy item-item összekapcsolás) neurális korrelátumaként értelmezhető (Hanslmayr et al., 2016; Jensen & Lisman, 2005). Az elemzés ezen részét összefoglalva tehát az ingerbemutató első 2 másodpercében megnövekedett 2-6 Hz-es theta és 40-80 Hz-es gamma aktivitás volt összefüggésben a későbbi jobb asszociatív memória teljesítményben:



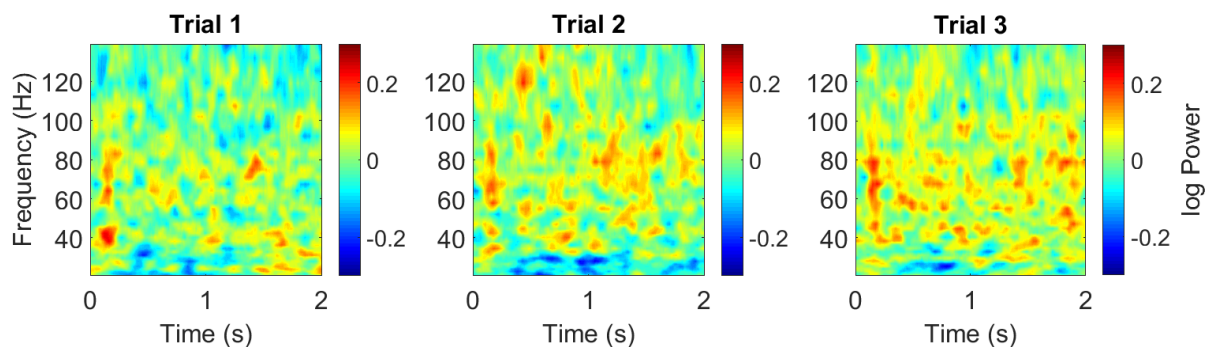
Az elemzés következő részében azt vizsgáltuk meg, hogy a személy-hely, személy-tárgy és a tárgy-hely párok bemutatása során eltérő-e a neurális aktivitás. Ezzel az itemek közötti magasabb szintű integráció neurális korrelátumát tudtuk tesztelni, ugyanis ez a 3 pár egy ún. zárt kört (closed loop) alkotott, vagyis a személy-hely és a személy-tárgy pár bemutatása után prediktálható volt a hely-tárgy pár (pl. a vizsgálati személyek a következő párokat látták: Mr. Bean - tengerpart, Mr. Bean - autó, majd pedig tengerpart - autó). Ilyen típusú, magasabb szintű asszociációk kialakulását ezzel a feladattal korábban még nem vizsgálták EEG segítségével. Egy korábbi kutatás fMRI-t használva azt találta, hogy a nagyobb hippocampális agyi aktivitás járt együtt a "kör zárásával" (a 3. pár bemutatásánál) (Horner, Bisby, Bush, Lin, & Burgess, 2015), az fMRI azonban nem alkalmas a különböző frekvenciájú neurális korrelátumok tesztelésére ugyanazon az agyi területen belül. Az elemzéseink azt mutatják, hogy a théta-frekvenciájú agyi aktivitás nem tér el a három pár bemutatása során (Trial 1-3), tehát nem a théta frekvenciatartományban jelentkező nagyobb aktivitás függ össze a "kör zárásával" (lásd alábbi ábra):



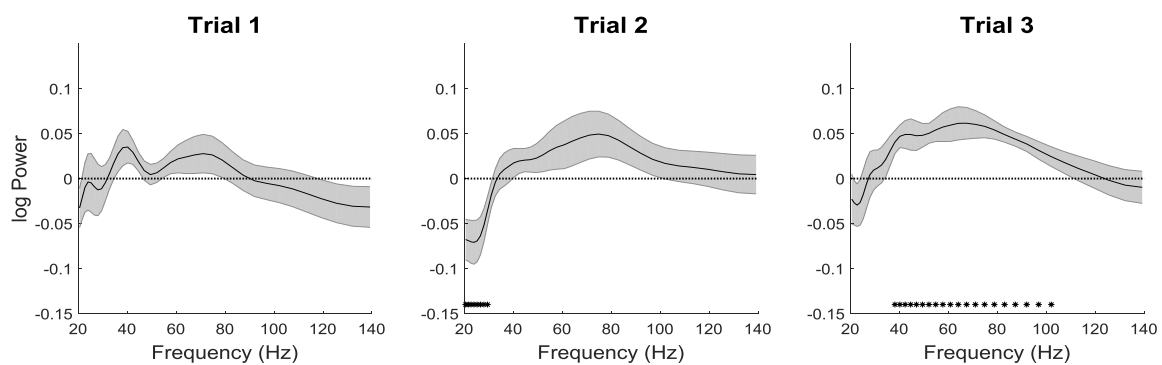
A korábbi elemzésekhez hasonlóan itt is számoltunk egy átlagos spektrális erőt a 2-6 Hz-es théta tartományra a 0-2 mp-es idői ablakban, ami megerősíti az értelmezésünket, miszerint nem függ össze a théta frekvencia spektrális ereje a bemutatott item pár számával:



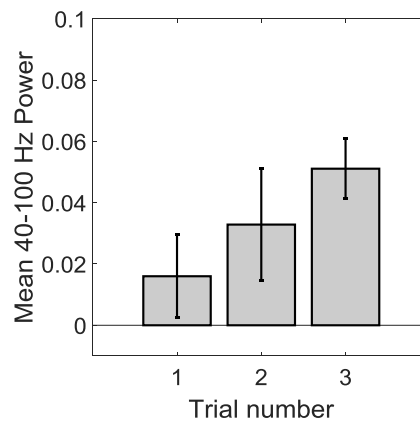
Ezzel szemben a gamma frekvencia tartományban szignifikáns különbségek jelentkeztek a bemutatott item-pártól függően. Még hozzá a harmadik pár esetében (amikor bezárul a kör), megnövekedett gamma aktivitás volt megfigyelhető:



Ez a megnövekedett gamma aktivitás egy viszonylag széles frekvenciasávban jelentkezett 40 és 100 Hz között (lásd alábbi ábra jobb oldala, csillagok jelzik a szignifikáns növekedést):

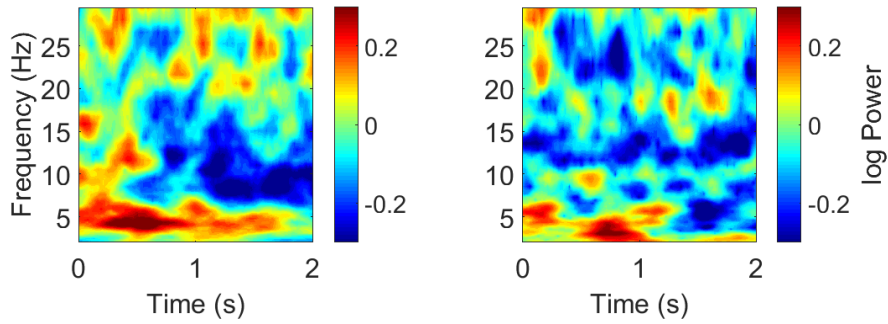


Habár a gamma frekvencia megnövekedése elsősorban a harmadik pár bemutatásánál volt szignifikáns, az integrált (átlagos) 40-100 Hz-es spektrális erő elemzése a 0-2 mp-es idői ablakban egy lineáris gamma frekvencia növekedést jelez a három pár bemutatás során (lásd alábbi ábra). Ez akár úgy is értelmezhető, hogy minél több elemet (és annak párjait) kell fejben tartani, annál nagyobb neurális aktivitásra van szükség, ami a gamma frekvenciasávon keresztül mérhető (van Vugt, Schulze-Bonhage, Litt, Brandt, & Kahana, 2010):

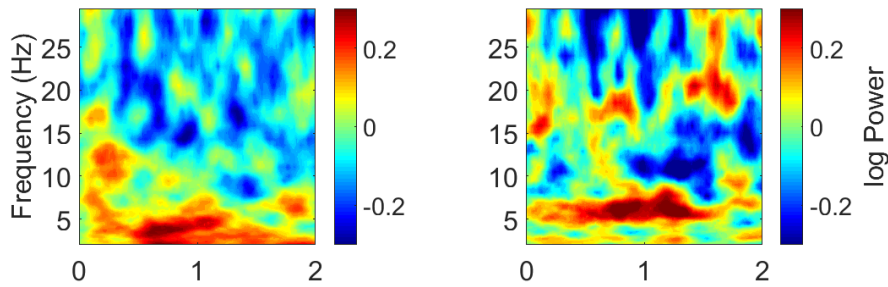


Az elemzés utolsó részében az interakcióra voltunk kíváncsiak aközött, hogy hanyadik item-párt mutatjuk be a személy-hely-tárgy körből (Trial 1-3, a kör zárása), illetve hogy milyen a vizsgálati személyek későbbi memória teljesítménye a *teljes* item-hármasra. Tehát a személy-hely pár bemutatása segít-e előhívni a hozzájuk kapcsolódó tárgy itemet. Erre a típusú emlékezeti folyamatra "pattern completion"-ként szoktak hivatkozni (Horner & Burgess, 2014; Horner et al., 2015), amelyet kiemelten a hippocampusszal összefüggésben szoktak vizsgálni (Horner et al., 2015). Az alábbi ábrák mutatják a spektrális erő alakulását az ingerbemutatást követő első 2 másodperc során, először az alacsony (théta) frekvenciára fókuszálva (sorok: első, második vagy harmadik item-pár, oszlopok: rosszabb (medián alatti) vs. jobb (medián feletti) memóriateljesítmény):

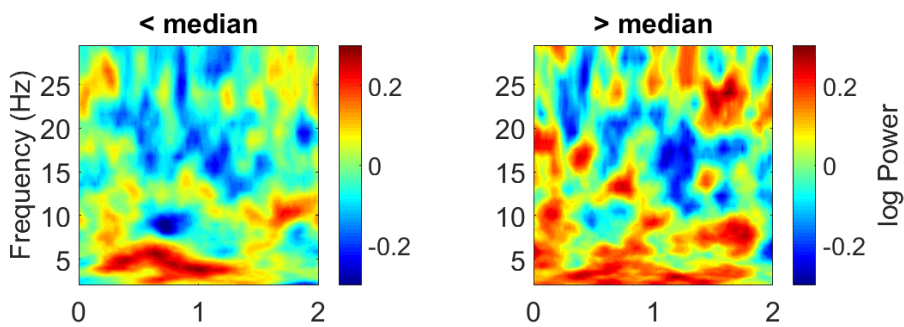
**Trial 1**



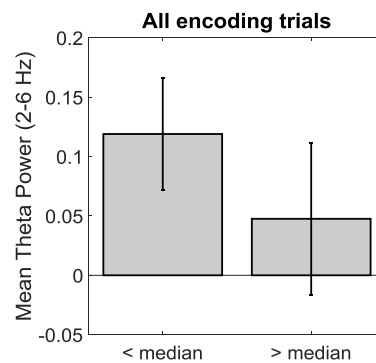
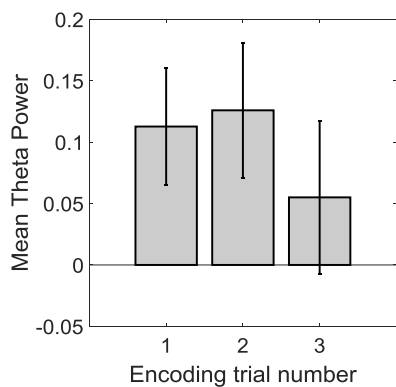
**Trial 2**



**Trial 3**

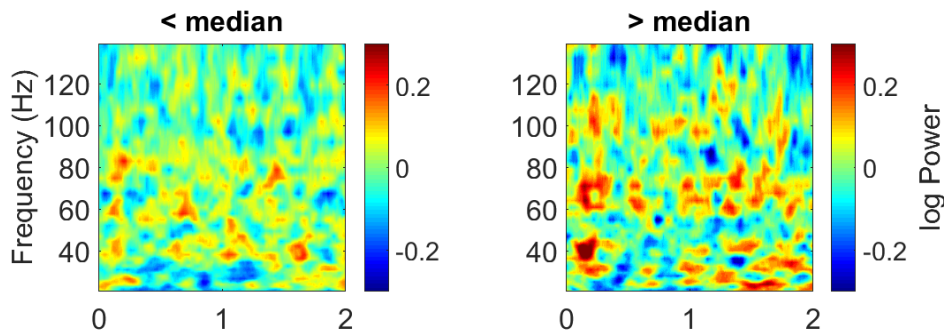


Összefoglalva az alacsony frekvenciára vonatkozó eredményeket, sem a bemutatott próbák száma, sem a medián alatti/feletti teljesítmény, sem a kettő interakciója nem függött össze magasabb théta frekvenciás aktivitással (alábbi ábra bal oldala: théta aktivitás a 3 próba során, ábra jobb oldala: théta aktivitás medián alatti vs. feletti teljesítmény során):

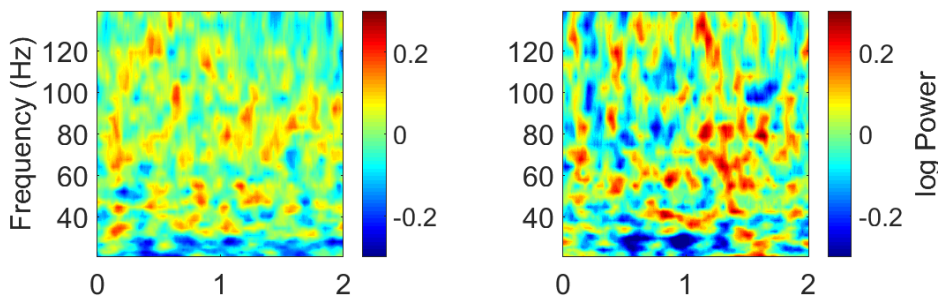


Ehhez hasonló elemzést elvégeztünk a magasabb frekvenciás aktivitásra vonatkozóan is. Ebben az esetben az eredmények azt jelzik, hogy egy interakció figyelhető meg, még hozzá nagyobb gamma frekvenciás aktivitás jelentkezett a későbbi próbák (elsősorban a 3. próba során, amikor a "kör bezárul"), és főleg a medián feletti memória teljesítmény esetén:

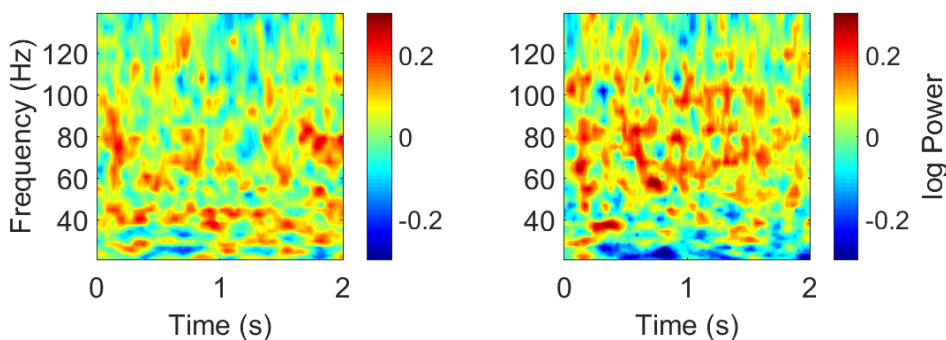
### Trial 1



### Trial 2



### Trial 3



Ez az interakciós eredmény tehát azt jelzi, hogy a hippokampális gamma (elsősorban 60-100 Hz-es) aktivitás jelzi előre az ún. pattern completion: tehát a korábbi példával élve személy-hely pár bemutatása segít előhívni a hozzájuk kapcsolódó tárgy itemet.



## Összefoglalás

A záróbeszámolóban bemutatott összes elemzési módszer (beleértve az elemzések MATLAB-ban történő kódolását, és az elemzésekhez tartozó elméleti háttér) elsajátítására a pályázat időtartama alatt került sor **a fogadó kutatócsoporttal aktív együttműködésben**.

A konkrét kutatási projekt megvalósítása mellett az ERC kutatócsoport rendszeres meetingjein is részt vettem, melynek során a kutatási ötletek, eredmények megbeszélése és lehetséges további kísérletek tervezése történt az éppen aktuális futó projektekkel kapcsolatban. Két kutatócsoport meeting során **prezentációt mutattam be** (a pályázat elején illetve a végén) a kutatási tervből illetve végül pedig a kapott eredmények megvitatására.

Emellett az ERC kutatócsoport vezetőjével rendszeres **konzultációt tartottunk** a saját ERC kutatási terv kidolgozása kapcsán, valamint **képzésben részesültem** mágneses-encephalográfia (MEG) eszköz használatához, és egy aktuálisan futó **projekt adatfelvételébe is bekapcsolódtam** tapasztalatszerzés céljából.

A pályázat rövid időtartamára tekintettel a 4 hónapos időtartam során a módszer elsajátítására és az elemzések elvégzésére volt lehetőség, a jelen beszámolóban bemutatott kutatási projekthez kapcsolódó eredményekből kézirat fog készülni, amely **a fogadó kutatócsoport tagjaival közösen kerül majd publikálásra**, illetve a kézirat elkészítését követően a kapott eredmények konferenciákon is bemutatásra kerülnek majd.

Összességében a kutatási projekt **a tervezettnél megfelelően zajlott le**.

**Hivatkozások**

- Colgin, L. L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., ... & Moser, E. I. (2009). Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature*, *462*(7271), 353.
- Hanslmayr, S., Staresina, B. P., & Bowman, H. (2016). Oscillations and episodic memory: addressing the synchronization/desynchronization conundrum. *Trends in neurosciences*, *39*(1), 16-25.
- Horner, A. J., Bisby, J. A., Bush, D., Lin, W. J., & Burgess, N. (2015). Evidence for holistic episodic recollection via hippocampal pattern completion. *Nature communications*, *6*, 7462.
- Horner, A. J., & Burgess, N. (2014). Pattern completion in multielement event engrams. *Current Biology*, *24*(9), 988-992.
- Jensen, O., and Lisman, J.E. (2005). Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends in Neurosciences*, *28*, 67–72.
- Lachaux, J. P., Axmacher, N., Mormann, F., Halgren, E., & Crone, N. E. (2012). High-frequency neural activity and human cognition: past, present and possible future of intracranial EEG research. *Progress in neurobiology*, *98*(3), 279-301.
- Lega, B. C., Jacobs, J., & Kahana, M. (2012). Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, *22*(4), 748-761.
- Staudigl, T., & Hanslmayr, S. (2013). Theta oscillations at encoding mediate the context-dependent nature of human episodic memory. *Current Biology*, *23*(12), 1101-1106.
- van Vugt, M. K., Schulze-Bonhage, A., Litt, B., Brandt, A., & Kahana, M. J. (2010). Hippocampal gamma oscillations increase with memory load. *Journal of Neuroscience*, *30*(7), 2694-2699.