

EPILEPSZIÁS AGYI HÁLÓZATOK EGYSEJT-AKTIVITÁSÁNAK JELLEMZÉSE HAWKES-FOLYAMATOK SEGÍTSÉGÉVEL

PERCZEL GYÖRGY, ERŐSS LORÁND, FABÓ DÁNIEL, GERENCSÉR LÁSZLÓ, HAJNAL
BOGLÁRKA, SZABÓ CSILLA, VÁGÓ ZSUZSANNA, WITTNER LÚCIA

Az epilepszia az egyik leggyakoribb idegrendszeri megbetegedés, mely mintegy 50 millió embert érint világszerte. A betegek életminőségének javítására egy ígéretes, fejlesztés alatt álló technológia az ún. zárt hurkú neurostimulátorok alkalmazása, melyek révén a rohamok kifejlődése jó eséllyel megakadályozható. Az ilyen típusú eszközökben kritikus tényező a rohamok előrejelzése agyi elektromos jelek alapján. Az idegsejtek tüzelési mintázatainak modellezéséhez a pontfolyamatok elmélete által felkínált keretrendszert, ezen belül a Hawkes-folyamatok elméletét alkalmazzuk. Jelen dolgozatban valós idegsejtek tüzelési mintázatait elemezzük, Ozaki – exponenciális válszfüggvényel leírható Hawkes-folyamat esetére kidolgozott – maximum likelihood (ML) módszerének implementálásával és kiterjesztésével.

1. Bevezetés

1.1. Az epilepszia rövid ismertetése

Az epilepszia előfordulási gyakorisága 0,5-1%, mellyel ez az egyik leggyakoribb idegrendszeri megbetegedés. A betegség legfőbb jellegzetességei a visszatérő rohamok, melyek az egyes izomcsoportok körülírt rángásaitól az átmeneti eszméletvesztésen keresztül a legismertebb tónusos-klónusos nagyrohamokig változatos formákban jelentkezhetnek. A gyógyszeres és sebészeti kezelési lehetőségek ellenére a betegek körülbelül 30%-ánál nem érhető el megfelelő rohamkontroll.

A rohamok váratlansága olyannyira befolyásolja a betegek jóllétét, hogy önmagában a rohamszám *csökkenése* kevésbé javítja az életminőségüket – még ritkán jelentkező rosszulletek esetén is az ezektől való félelem szervezi az életüket [12]. Épp emiatt általánosan elfogadott az a feltételezés, hogy egy rohamokat előrejelző rendszer nagyban hozzájárulna az életminőség javulásához, arról nem is beszélve, hogy egy elektromos stimulátor vagy gyógyszeradagoló pumpa hozzákapcsolása révén akár a rohamok kifejlődését is megakadályozhatná [4].

1.2. Zárt hurkú neurostimulátorok az epileptológiában

Az epilepsziás rohamok előrejelzésére számos módszert javasoltak a szakirodalomban, ld. [4]. Ezek tipikusan az agyi elektromos jelek (EEG, electrocorticogram vagy ECoG) elemzésén alapulnak. Fokálisan (egyetlen körülírt agyterületről) induló rohamok esetén feltételezhető, hogy a rohamok idegrendszeri események kaskádjaként fejlődnek ki, ezért – bár a kezdetüket megelőző specifikus jellemzőről nincs tudomásunk – elvileg előrejelezhetőek. Ugyan az elmúlt években megfogalmazott statisztikai követelményeket (above chance) néhány módszer teljesítette, a klinikai alkalmazhatóság számára ennél szigorúbb kritériumokra lehet szükség.

Napjainkban egyetlen sebészileg beültethető, zárt hurkú eszköz található a piacon, a Responsive Neurostimulation (RNS, NeuroPace, Mountain View, CA, USA). Ez „mindössze” detektálja, és nem prediktálja a rohamokat, majd stimulálja a roham indulásáért felelős agyterületet. Ezzel szemben a Seizure Advisory System (NeuroVista, Seattle, WA, USA) valódi rohampredikciót céloz meg, de ez a készülék egyelőre nem került kereskedelmi forgalomba [4].

Mivel az eddig megjelent rohampredikciós eszközök döntően a helyi mezőpotenciálok (local field potential, LFP) elemzésén alapulnak, felmerül a kérdés, hogy vajon egyéb, szintén az agyi elektromos aktivitásból származtatható jelek, így az egy-, és soksejt-aktivitás használható-e a rohamok előrejelzésére. A következőkben röviden ismertetjük ezeket és az epilepszia szempontjából releváns jellemzőiket.

1.3. Egysejt-aktivitás az epilepsziában

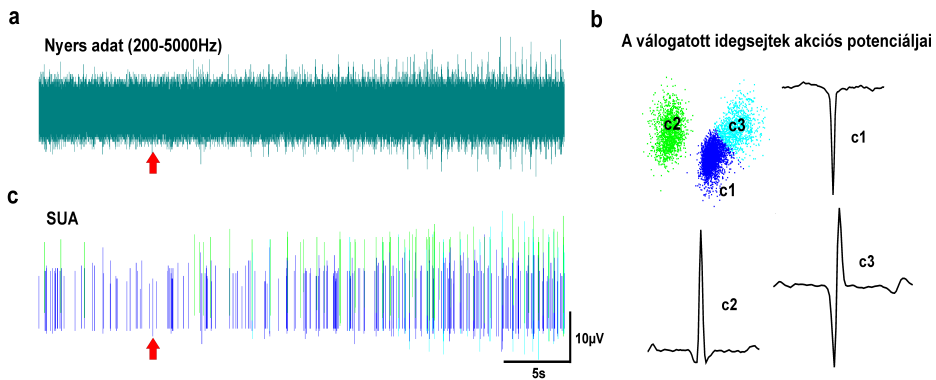
Mivel az idegsejtek egymás között akciós potenciálok (AP) révén kommunikálnak, az egyes sejtek által létrehozott AP-sorozatok alapvető fontosságúak az ideghálózatok működésének megértésében. A sejten kívül regisztrált elektromos jelekből, 200-500Hz feletti felüáteresztő szűrő alkalmazása révén olyan idősorokat nyerhetünk, melyek elsősorban a regisztráló elektród közvetlen környezetében található sejtek akciós potenciáljait tartalmazzák (populációs sejtaktivitás, multi-unit activity, MUA). További feldolgozás (spike-sorting) révén ezek az akciós potenciálok, tüzelési mintázatok lényegében egyes sejtekhez rendelhetőek (egysejt-aktivitás, single-unit activity, SUA).

Az epilepsziás rohamok neuronális eredetének egy korai állatkísérletes bizonyítéka a sejtek tüzelési mintázatainak rohaminduláskor megfigyelt változása volt. Egy kurrens, humán mérési eredményeken alapuló elmélet szerint az epilepsziás roham tér-időbeli terjedése két állapottal jellemezhető. A túlserkentett, ún. „iktális core” területen a sejtaktivitás jelentősen megemelkedik, hiperszinkronitást mutat, és a neuronok egymástól elkülönült akciós potenciálok helyett sorozatokban, ún. burst-üzemmódban kezdenek tüzelni. A környező gátolt ún. „iktális penumbra”-ban jóval heterogénebb marad a sejtek tüzelési mintázata [9].

Az általunk mért jellemző sejtaktivitás változást az 1. ábra mutatja be. Ezen az agykéreg egy körülírt területéről induló epilepsziás roham elektromos mintá-

zata látható, a piros nyíl a roham kezdetének időpontját jelöli. Az agykéregbe idegsejtek tüzelésének detektálásra is alkalmas ún. intrakortikális rétegelektroda lett beültetve. Az innen nyert adatsort az (a) ábrarészlet mutatja. A detektált AP-ok morfológiája alapján végzett spike-sorting a (b) ábrarészleten látható. Így a c1, c2, c3 jelölésű idegsejtek aktivitását egyedileg vizsgálhatjuk, ld. (c) ábrarészlet.

A válogatott sejtek aktivitását bemutató ábrarészleten jól látszik, hogy míg egyes neuronok a rohamindulástól függetlenül folyamatosan, „nyugalmi” állapotban is aktívak (c1, sötétkék), addig mások a roham kezdetét követően aktiválódnak (c3, világoskék), vagy azt követően fokozódik az aktivitásuk (c2, zöld).



1. ábra. Epilepsziás roham indulásakor mért sejtaktivitás.

2. Hawkes-folyamatok az egysejt-aktivitás modellezésére

Az akciós potenciálok időpontjai által definiált idősort egy ún. pontfolyamattal modellezzük. Matematikailag ez véletlen események T_n időpontjainak szigorúan növekedő, $0 = T_0 < T_1 < T_2 \dots$ sorozata, amelynek nincs torlódási pontja. A matematikai kezelhetőség szempontjából hasznos megengednünk kétoldalú, (T_n) , $-\infty < n < \infty$ folyamatokat is, amelyek értéktartománya $(-\infty, +\infty)$. A témakör kitűnő bevezetését adja [1].

Egy pontfolyamat alternatív leírását adja a számláló folyamat, amelyet egy $(a, b]$ intervallumra az $N(a, b) = \#\{n : a < T_n \leq b\}$ egyenlőséggel definiálunk. Egy pontfolyamat t idő előtti történelmét az

$$\mathcal{F}_t = \sigma\{N(a, b) : a < b \leq t\}$$

σ -algebra definiálja.

Egy $(f_t) \geq 0, t \geq 0$, ún. jósolható függvény $N(\cdot)$ pontfolyamat szerinti integrálját az

$$\int_0^\infty f_t dN_t = \sum_{n \geq 0} f(T_n)$$

egyenlőséggel definiáljuk. (A jósolhatóság heurisztikus jelentése: f_t előáll, mint \mathcal{F}_t -adaptált, balról folytonos folyamatok limesze.) Megmutatható, hogy az $N(\cdot)$ pontfolyamathoz létezik egy akár jósolhatónak is választható ún. intenzitásfüggvény, amely eleget tesz az alábbi azonosságnak:

$$E \left(\int_0^\infty f_t dN_t \right) = E \left(\int_0^\infty f_t \lambda_t dt \right).$$

Az idegtudományokban kitüntetett szerepe van az ún. öngerjesztő (self-exciting vagy mutually exciting) pontfolyamatoknak, vagy ún. Hawkes-folyamatoknak, ld. [7], továbbá [1], [2], [6] és [5], amelyek az egymással hálózatba kapcsolt idegsejtek akciós potenciáljait modellezzik. Egy kétoldalú, többváltozós $(T_{i,n}), i = 1, \dots, k$, pontfolyamat Hawkes-folyamat, ha az $N_i(\cdot)$ számlálómértéke eltolásinvariáns, és a $\lambda_{i,t}$ intenzitásfüggvénye eleget tesz egy

$$\lambda_{i,t} = \mu_i + \sum_{j=1}^k \int_{-\infty}^t g_{ij}(t-s) dN_{j,s}, \quad \mu_i > 0, g_{ij}(u) \geq 0$$

egyenletrendszernek. Itt μ_i a háttérintenzitásokat jelöli, $g_{ij}(u)$ pedig nemnegatív impulzusválasz-függvényeket (IRF) jelöl. Egyetlen idegsejt tüzelési mintázatának (egysejt aktivitás) modellezésére az egydimenziós Hawkes-folyamatot alkalmazzuk, amelyet implicit módon az alábbi zártkörű rendszer definiál:

$$\lambda_t = \mu + \int_{-\infty}^t g(t-s) dN_s, \quad \mu > 0, g(u) \geq 0. \tag{1}$$

Az (1) egyenlet mindkét oldalának várható értékét véve, a $\bar{\lambda} = E\lambda_t$ jelöléssel $\bar{\lambda} = \mu + c\bar{\lambda}$ egyenletet kapjuk, amelyből a szóbanforgó Hawkes-folyamat létezésének alábbi szükséges (és egyben elégséges, ld. [10]) feltételét kapjuk:

$$c = \int_0^\infty g(t) dt < 1. \tag{2}$$

A Hawkes-folyamatok idegtudományi alkalmazásának, ezen belül az egysejt-aktivitás modellezésének többek között az a megfontolás az alapja, hogy a neuronok burst-üzemmódja egyfajta feedback-hatásra utal. Jelen vizsgáldásunk célja, hogy egyváltozós Hawkes-folyamatok segítségével létrehozunk egy, az idegsejtek tüzelését jól leíró, de egyszerű modellt, és azt statisztikailag értelmezzük. Ilyen

eszközök birtokában várható annak feltérképezése, hogy bizonyos agyi történések – nevezetesen epilepsziás rohamok során – milyen utat járnak be az egyes tüzelési mintázatok paraméterei a paramétertérben. Az ML-beccsléssel (ld. [11]) kapott paraméterekhez tartozó konfidenciaellipszoidok támpontot adhatnak a betegség szempontjából lényeges, különböző agyi állapotok detektálására, ld. [2, 6].

3. Hawkes-folyamatok illesztése

Hawkes-folyamatoknak valós, SUA-adatokhoz történő illesztése céljából tekintjük Hawkes-folyamatok egy paraméteres osztályát, ld. [11]:

$$g(u) = \sigma \cdot e^{au}, u \geq 0, \quad \text{ahol } \sigma > 0, a < 0.$$

Ebben az esetben a (2) stabilitási kritérium azt jelenti, hogy $-\sigma/a < 1$, vagy ekvivalens módon $\alpha := a + \sigma < 0$. Az így definiált α a stabilitásnak egyfajta mértéke (stability margin). Legyen $\eta = (\mu, a, \sigma)$, és tegyük fel, hogy az adatainkat ténylegesen egy Hawkes-folyamat definiálja, amelynek valódi paramétere η^* . Az η^* becsléséhez vegyünk egy tetszőleges megengedett η paramétert, amely tehát kielégíti az $a + \sigma < 0 < \mu$ feltételt, és definiáljunk egy $\lambda_t(\eta)$ intenzitásfüggvényt a

$$\lambda_t(\eta) = \mu + \int_0^t g(t-s, \eta) dN_s = \mu + \int_0^t \sigma \cdot e^{a(t-s)} dN_s \quad (3)$$

egyenlettel. Vegyük észre, hogy ha feltesszük, hogy a valódi pontfolyamatban a 0 időpont előtt nincs esemény, azaz $dN_t = 0$, ha $t \leq 0$, akkor ezen feltétel mellett $\lambda_t(\theta) = \lambda_t(\theta^*)$ minden $t \geq 0$ -ra. A (feltételes) log-likelihood függvény kiszámításának alapja az a matematikailag pontosan megalapozható heurisztika, hogy minimális feltételek mellett egy pontfolyamat lokálisan olyan, mint egy Poisson-folyamat, ld. [1]. Ez alapján kapjuk, ld. [11], ill. [3], hogy a negatív log-likelihood a $[0, T]$ intervallumon, konstanstól eltekintve,

$$L_T(\eta) = \int_0^T \lambda_t(\eta) dt - \int_0^T \log \lambda_t(\eta) dN_t. \quad (4)$$

A $\lambda_t(\eta)$ függvény meghatározásához minden t értékre külön numerikusan ki kell számítani a (3)-beli integrált. Exponenciális válaszfüggvény esetén ez megkerülhető, ugyanis ha a (3) egyenlőségben μ -t átvisszük a baloldalra, majd pedig t szerint „differenciáljuk” az egyenletet, akkor a $T_{n-1} < t \leq T_n$ intervallumon – amelynek belsejében nincs esemény – a (balról folytonos) intenzitásfüggvényre az alábbi kapjuk:

$$\lambda_{T_{n-1}+} = \lambda_{T_{n-1}} + \sigma, \quad \lambda_t(\eta) - \mu = e^{a(t-T_{n-1})}(\lambda_{T_{n-1}+}(\eta) - \mu).$$

Ilymódon az ML-becsléshez szükséges $\lambda_t(\eta)$ függvény a fenti intervallumon explicit kiszámítható a $\lambda_{T_{n-1}}(\eta)$ kezdeti érték ismeretében!

A Hawkes-folyamat természetes, fizikailag értelmezhető jellemzői a stabilitási tűrőhatár és az átlagos intenzitás, így exponenciális válaszfüggvény esetén egy természetes alternatív paraméterezés: $\theta = (\alpha, \sigma, \bar{\lambda})$. A becslés aszimptotikus pontosságának mértékét 95%-os konfidenciaellipsoidokkal jellemezzük. A Fisher-mátrix általános paraméterezés mellett a (4) egyenlet alapján, az η helyett a θ paramétert használva – továbbá egy alkalmas nagy számok erős törvényének érvényességét feltételezve – az alábbi módon számítható:

$$I(\theta^*) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \sum_{0 < T_n \leq T} \frac{\lambda_{\theta T_n}(\theta^*) \cdot \lambda_{\theta T_n}^T(\theta^*)}{\lambda_{T_n}^2(\theta^*)},$$

ahol a θ alsó index θ szerinti parciális deriváltat jelöl.

4. Kísérleti eredmények

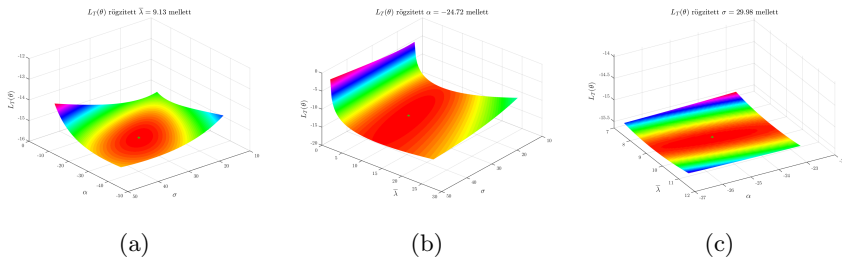
A fenti – MATLAB-környezetben implementált – illesztési módszer működésének vizsgálatához patkányhippokampusz-agyszeletekből származó mintegy 3 perces felvételek egysejt-aktivitását [8] használtuk fel. A kísérletesen megfigyelt 12 SUA-hoz rendelt paraméterhármassok megadják számunkra a paraméterter egy élettani szempontból releváns tartományát. Az 1. táblázatban referenciapéldaként két SUA-hoz tartozó becslült $(\alpha, \sigma, \bar{\lambda})$ Hawkes-paramétereket tüntettük fel, ahol n a tüzelések számát jelöli.

SUA	n	α	σ	$\bar{\lambda}$
3	1639	-24,72	29,98	9,13
5	609	-88,78	24,22	3,39

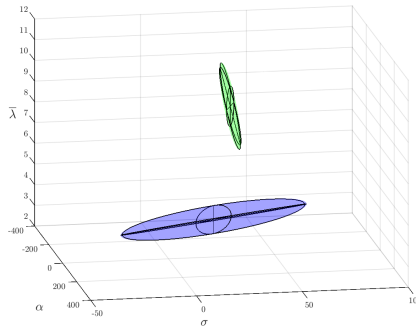
1. táblázat. Két kísérletes SUA Hawkes-paraméterei.

Az első referenciapélda adataihoz tartozó $L_T(\theta)$ költségfüggvényt (negatív log-likelihood függvényt), pontosabban annak metszeteit a 2. ábrán mutatjuk be, a metszeteket a becslült $\hat{\theta}_T$ egy-egy koordinátájának rögzítése mellett véve.

Összevetve az egyes SUA-khoz tartozó konfidenciaellipsoidokat, ld. 3. ábra, ill. azok térfogatait, empirikusan is megerősítést nyert az a tény, hogy kis mintaelemszám, és ebből adódó kis $\bar{\lambda}$ átlagos tüzelési gyakoriság esetén bizonytalanabb a becslés. Megjegyezzük, hogy a megfigyelt SUA-k tüzelési rátája 0,3 és 8,5 Hz között, a kísérleti adatokból becslült $\bar{\lambda}$ átlagos tüzelési gyakoriság pedig 0,36 és 12,88 között változott. Levonható tehát az a következtetés, hogy a tüzelés dinamikájának becslhetősége a feltételezetten rövid, roham előtti periódusban



2. ábra. Egy referenciapéldához tartozó $L_T(\theta)$ költségfüggvény metszetfüggvényei.



3. ábra. A referenciapéldák becslésének 95%-os konfidenciaellipszoidja.

lényegesen függ a vizsgált SUA-tól. A Hawkes-folyamatok fenti osztálya paramétereinek ML-becslését, annak numerikus és statisztikai tulajdonságait fiziológiásan releváns paraméterekkel szimulált adatokon (ld. [11]) teszteltük. A dolgozatban vázolt metodika alkalmazhatóságának végső kritériuma, hogy az epilepsziás rohamok szempontjából releváns agyi állapotokat képes-e elkülöníteni. Ennek eldöntése egy még folyamatban lévő kutatásunk tárgya.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás az Ipar 4.0 kutatási és innovációs kiválósági központ, GINOP-2.3.2-15-2016-00002, az Innovatív informatikai és infokommunikációs megoldásokat megalapozó tematikus kutatási együttműködések, PPKE ITK EFOP-3.6.2-16-2017-00013, és az Integrált kutatói utánpótlás-képzési program az informatika és számítástudomány diszciplináris területein, 3.6.3-VEKOP-16-2017-00002 című és

számú pályázati projektek, valamint a Nemzeti Agykutatási Program 2.0 (NAP 2.0: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002) támogatásával jött létre.

A dolgozat végén az első szerző PhD-kutatási munkájához közvetlen és folyamatos mentori tevékenységet ellátó társzerzők életrajzának közlésére szorítkoznak.

Hivatkozások

- [1] BREMAUD, P.: *Point Processes and Queues: Martingale Dynamics*, Springer Verlag, New York (1981). DOI: [10.1002/bimj.4710300220](https://doi.org/10.1002/bimj.4710300220)
- [2] CHORNOBOY, E. S., SCHRAMM, L. P., AND KARR, A. F.: *Maximum likelihood identification of neural point process systems.*, Biological cybernetics, Vol. **59** No. **4-5**, pp. 265-75 (1988). DOI: [10.1007/BF00332915](https://doi.org/10.1007/BF00332915)
- [3] DALEY, D. J. AND VERE-JONES, D.: *An Introduction to the Theory of Point Processes*, Springer Science & Business Media (2013). DOI: [10.1007/b97277](https://doi.org/10.1007/b97277)
- [4] GADHOUMI, K., LINA, J.-M., MORMANN, F., AND GOTMAN, J.: *Seizure prediction for therapeutic devices: A review.*, Journal of neuroscience methods, Vol. **(029)**, pp. 1-13 (2015). DOI: [10.1016/j.jneumeth.2015.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.06.010)
- [5] GERHARD, F., DEGER, M., AND TRUCCOLO, W.: *On the stability and dynamics of stochastic spiking neuron models: Nonlinear Hawkes process and point process GLMs*, Vol. **13** (2017), DOI: [10.1371/journal.pcbi.1005390](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005390)
- [6] HANSEN, N. R., REYNAUD-BOURET, P., AND RIVOIRARD, V.: *Lasso and probabilistic inequalities for multivariate point processes*, Bernoulli, Vol. **21** No. **1**, pp. 83-143 (2015). DOI: [10.3150/13-BEJ562](https://doi.org/10.3150/13-BEJ562)
- [7] HAWKES, A. G.: *Spectra of some self-exciting and mutually exciting point processes*, Biometrika, Vol. **58** No. **1**, pp. 83-90 (1971). DOI: [10.1093/biomet/58.1.83](https://doi.org/10.1093/biomet/58.1.83)
- [8] HOFER, K. T., KANDRÁCS, Á., ULBERT, I., PÁL, I., SZABÓ, C., HÉJA, L., AND WITTNER, L.: *The hippocampal CA3 region can generate two distinct types of sharp wave-ripple complexes, in vitro*, Hippocampus, Vol. **25** No. **2**, pp. 169-186 (2015), DOI: [10.1002/hipo.22361](https://doi.org/10.1002/hipo.22361)
- [9] MERRICKS, E. M., SMITH, E. H., MCKHANN, G. M., GOODMAN, R. R., BATEMAN, L. M., EMERSON, R. G., SCHEVON, C. A., AND TREVELYAN, A. J.: *Single unit action potentials in humans and the effect of seizure activity*, Brain, Vol. **138** No. **10**, pp. 2891-2906 (2015), DOI: [10.1093/brain/awv208](https://doi.org/10.1093/brain/awv208)
- [10] MØLLER, J. AND RASMUSSEN, J. G.: *Perfect simulation of Hawkes processes*, Advances in Applied Probability, Vol. **37** No. **3**, pp. 629-646 (2005). DOI: [10.1239/aap/1127483739](https://doi.org/10.1239/aap/1127483739)
- [11] OZAKI, T.: *Maximum likelihood estimation of Hawkes' self-exciting point processes*, Annals of the Institute of Statistical Mathematics, Vol. **31** No. **1**, pp. 145-155 (1979). DOI: [10.1007/BF02480272](https://doi.org/10.1007/BF02480272)
- [12] SCHULZE-BONHAGE, A. AND KÜHN, A.: *Unpredictability of Seizures and the Burden of Epilepsy*, in: *Seizure Prediction in Epilepsy: From Basic Mechanisms to Clinical Applications*, pp. 1-10 (2008). DOI: [10.1002/9783527625192.ch1](https://doi.org/10.1002/9783527625192.ch1)



Dr. Perczel György 1989-ben született Budapesten. 2015-ben summa cum laude minősítéssel diplomázott a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Még ugyanebben az évben Kvantitatív Modellezés és Informatikai Megalapozás oklevelet szerzett a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Kara és a Semmelweis Egyetem közös képzése keretében. 2015-től a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskolájának hallgatója, 2018 óta az iskola doktorjelöltje. Kutatási területe Gerencsér

László DSc és Dr. Eröss Loránd PhD témavezetése mellett az extratemporalis epilepsziák biomarkereinek vizsgálata. Részt vesz a Nemzeti Agykutatási Programban (NAP 2.0) és tagja a Magyar Idegtudományi Társaságnak. 2019 januárjától az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet idegsebész-rezidense.

PERCZEL GYÖRGY

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
1083 Budapest, Práter utca 50/A
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57.
perczel.gyorgy.miklos@itk.ppke.hu



Dr. Eröss Loránd PhD neurológus, idegsebész, fájdalomterapeuta, főorvos az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben (OKITI). 1990-ben diplomázott a SOTE-n. 1995-ben neurológia, 2000-ben pedig idegsebészet szakvizsgát tett. 2010-ben szerzett egyetemi doktori fokozatot és 2019-ben habilitált a Semmelweis Egyetemen epilepsziasebészeti témában. Nemzetközi fájdalomterapeuta szakképesítéssel rendelkezik. Nevéhez fűződik egy új neuromodulációs műtéti módszer hazai honosítása, egy új epilepsziasebészeti kivizsgálást segítő implantációs metodika kidolgozása, a

robot asszisztált idegsebészeti módszerek bevezetése hazánkban és a Közép-Kelet Európai régióban, illetve számos e témával kapcsolatos tudományos publikáció. Szakterülete az epilepsziasebészet, a fájdalom-, a mozgászavarok- és a spaszticitás sebészeti kezelése, valamint ezen kórképek neuromodulációs kezelése és ennek fejlesztése, kutatása.

ERÖSS LORÁND

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57.
Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
1083 Budapest, Práter utca 50/A
l.g.eross@gmail.com



Dr. Fabó Dániel az Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett 2002-ben, ugyanitt szerzett idegtudományi PhD-fokozatot 2008-ban, majd 2011-ben neurológus szakvizsgát. Első munkahelye az OPNI Neurológiai Osztályán volt, aminek megszűnése után, 2007 óta az OKITI Neurológiai Osztályán dolgozik ideggyógyászként. Itt

folyamatosan tagja az epilepszia, illetve epilepszia-sebészeti munkacsoportnak, neurológiai szempontból bevezette az ANT-DBS neuromodulációs kezeléseket epilepsziában, illetve felépítette az intraoperatív neuromonitorozási szolgálatot. 2013 óta kutatócsoportot vezet neurofiziológiai kutatási területen. Kutatási érdeklődése az epilepsziás és alvási EEG oszcillációk, valamint az agyi elektromos és mágneses ingerlések diagnosztikus és terápiás hasznosítása.

FABÓ DÁNIEL

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57.
fabo.daniel@gmail.com



Gerencsér László egyetemi diplomáját az ELTE TTK matematikus szakán szerezte 1969-ben. 1970-től rövidebb-hosszabb megszakításokkal az MTA SZTAKI-ban dolgozik az operációkutatás, majd a rendszer- és irányításmélettémakörökben. 1988 és 1991 között vendégprofesszor volt a kanadai McGill Egyetemen (Montreal, Quebec), 1997 és 2001 között pedig Széchenyi Professzori Ösztöndíjasként oktatott az ELTE TTK Valószínűségelméleti és Statisztika Tanszékén. Itt matematikus szakon elsőként oktatott modern pénzügyi matematikát. Több éven át tanított a Pázmány

Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán is. Témavezetése mellett 8 tanítványa szerzett PhD-fokozatot. Az MTA doktora címet 2000-ben kapta meg. Több cikluson át szerkesztőbizottsági tagja volt a SIAM Journal of Control and Optimization, ill. az IEEE Transactions on Automatic Control folyóiratok szerkesztőbizottságainak. Főbb kutatási területei: sztochasztikus rendszerek, változásdetektálás, pénzügyi idősorok, pontfolyamatok, gépi tanulás, elosztott számítási modellek.

GERENCSÉR LÁSZLÓ

MTA SZTAKI
1111 Budapest, Kende utca 13-17.
gerencser.laszlo@sztaki.mta.hu

HAJNAL BOGLÁRKA

Semmelweis Egyetem
1085 Budapest VIII. Üllői út 26.
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57.
haboglarka90@hotmail.com

SZABÓ CSILLA

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
1083 Budapest, Práter utca 50/A

MTA Természettudományi Kutatóintézet
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
szabo.csilla@itk.ppke.hu



Vágó Zsuzsa az ELTE TTK matematikus szakán végzett 1982-ben, majd ugyanitt szerzett matematikusi PhD-fokozatot 1996-ban. Első munkahelye a Csepel Vas és Fémművek Irányítás- és Számítástechnikai Intézete volt, majd a BME Gépészkar Matematika Tanszéken volt tanársegéd. 1992 és 2006 között az MTA SZTAKI Rendszer- és Irányításelméleti, ill. az Operációkutatás és Döntési Rendszerek Kutatólaboratóriumában dolgozott. 2000 óta a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karán dolgozik, ahol több

analízis tárgy oktatási anyagának kidolgozásával és oktatásával bízták meg, melyekhez egyetemi jegyzeteket is írt. Ezeket a tárgyakat azóta is folyamatosan oktatja, jelenleg egyetemi docensként. 2006 és 2015 között a kar tanulmányi dékánhelyettese volt. Kutatási érdeklődése a sztochasztikus rendszerek témaköréhez kötődik (identifikáció, véletlen keresés, pénzügyi idősorok, pontfolyamatok), ilyen témában társszerzője egy TÁMOP-jegyzetnek, és előadója több szabadon választható kurzusnak.

VÁGÓ ZSUZSANNA

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
1083 Budapest, Práter utca 50/A
vago@itk.ppke.hu

WITTNER LÚCIA

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57.

MTA Természettudományi Kutatóintézet
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
wittner.lucia@ttk.mta.hu

MODELING SINGLE-UNIT ACTIVITY OF EPILEPTIC BRAIN
NETWORKS USING HAWKES PROCESSES

GYÖRGY PERCZEL, LORÁND ERŐSS, DÁNIEL FABÓ, LÁSZLÓ GERENCSÉR,
BOGLÁRKA HAJNAL, CSILLA SZABÓ, ZSUZSANNA VÁGÓ, LÚCIA WITTNER

Epilepsy is one of the most common neurological disorder affecting around 50 million people worldwide. For approximately 30% of the patients satisfactory seizure control cannot be achieved with anti-epileptic drugs or surgical interventions. An alternative emerging technology is closed-loop neurostimulation that might prevent the evolution of full-blown seizures, assuming that reliable seizure forecasting is available. With the aid of state-of-the-art microelectrodes single neuron action potentials can be recorded in the living brain giving insight into cellular-level changes during the onset of seizures. The firing patterns of individual nerve cells are modeled via the theory of point processes. In particular, Hawkes processes with exponential response function are fitted using maximum likelihood estimation (MLE) to neuronal spike-trains from rat hippocampal slice preparations. The accuracy and discriminating power of the MLE method is verified using the associated confidence ellipsoids on a large variety of physiologically relevant simulated data.

Keywords: point processes, Hawkes processes, point estimation, maximum likelihood estimation, applications to biology and medical sciences.

Mathematics Subject Classification (2010): 60G55, 62P10, 62F10.